

PATOFIZJOLOGIA NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Pod redakcją
prof. Andrzeja Beręsewicza

Warszawa 2010

Przygotowanie oraz wydruk podręcznika współfinansowane
przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Społecznego

AUTORZY:

Prof. dr hab. med. Andrzej Beręsewicz
Dr n. med. Monika Duda
Mgr inż. Emilia Klemenska
Dr n. med. Urszula Mackiewicz
Dr n. med. Michał Mączewski

Wydawca

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99/103
tel. 22 56 93 700
fax 22 56 93 712
www.cmkp.edu.pl

Wydanie I

ISBN - 978-83-921765-9-6

Druk i oprawa

Oficyna Drukarska
Jacek Chmielewski
ul. Sokołowska 12a
01-142 Warszawa
tel. 22 632 83 52



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego

Spis treści

I. NIEWYDOLNOŚĆ SERCA Z LOTU PTAKA	7
<i>Andrzej Beręsewicz</i>	
I.1. Podstawowe definicje – kardiomiopatia, bezobjawowa dysfunkcja mięśnia sercowego, skurczowa i rozkurczowa niewydolność serca	7
I.2. Epidemiologia	10
I.3. Etiologia	11
I.4. Ogólna koncepcja niewydolności serca	11
I.4.1. Trzyetapowy mechanizm powstawania	12
I.4.2. Pierwotna rola przeciążenia mechanicznego kardiomiocytów w powstawaniu przerostu i przebudowy miokardium	17
I.4.3. Zwiększone obciążenie niewydolnego serca	17
I.4.4. Zespół chorobowy z zachowanym rzutem minutowym serca	18
I.4.5. Źródła objawów podmiotowych; Rola mięśni szkieletowych	19
I.4.6. Znaki zapytania dotyczące leczenia	22
I.4.6.1. Leczenie objawów czy dysfunkcji serca?	22
I.4.6.2. Oczekiwane i realistyczne cele leczenia	23
II. UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY Z LOTU PTAKA	27
II.1. Role fizjologiczne	27
<i>Andrzej Beręsewicz, Michał Mączewski</i>	
II.2. Krążenie duże i małe	27
<i>Andrzej Beręsewicz, Michał Mączewski</i>	
II.3. Serce jako pompa – cykl hemodynamiczny serca	30
<i>Andrzej Beręsewicz, Michał Mączewski</i>	
II.4. Kardiomiocyty i mięsień sercowy	32
<i>Urszula Mackiewicz</i>	
II.4.1. Anatomia czynnościowa kardiomiocytów	33
II.4.2. Aparat kurczliwy i mechanizm skurczu	35
II.4.2.1. Miozyna	35
II.4.2.2. Aktyna i białka regulacyjne	35
II.4.2.3. Wewnątrzkomórkowy obieg Ca^{2+} i generacja skurczu	35
II.4.2.4. Titina – ważne białko podporowe i sygnalizacyjne	37
II.4.3. Mitochondria	38
II.4.4. Szkielet komórkowy i przekazywanie sygnałów mechanicznych	38
II.4.5. Macierz zewnątrzkomórkowa	40
II.4.5.1. Kolagen – główny składnik macierzy pozakomórkowej	42
II.5. Mediatory, receptory i sygnalizacja komórkowa	43
<i>Emilia Klemenska</i>	
III. BIOFIZYKA UKŁADU NACZYNIOWEGO	47
<i>Andrzej Beręsewicz, Michał Mączewski</i>	
III.1. Przepływ, opór naczyniowy, ciśnienie krwi	47
III.2. Wymiana substancji i wody w mikrokrążeniu	49
IV. BIOFIZYKA SERCA	51
<i>Andrzej Beręsewicz, Michał Mączewski</i>	

IV.1. Praca i efektywność mechaniczna serca	51
IV.2. Skurcz izometryczny i izotoniczny	52
IV.3. Inotropizm i kurczliwość mięśnia sercowego	56
IV.4. Pętle hemodynamiczne – metoda oceny zewnętrznej pracy serca	58
IV.5. Napięcie i naprężenie w ścianie komory; Koncepcja obciążenia	61
IV.5.1. Przerost miokardium i stałość naprężenia w ścianie komór	63
V. WYZWANIA REGULACYJNE I OGÓLNE ZASADY DZIAŁANIA UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO	65
<i>Michał Mączewski</i>	
V.1. Natychmiastowa regulacja układu sercowo-naczyniowego	65
V.1.1. Opór naczyniowy i jego regulacja	66
V.1.2. Centralne ciśnienie tętnicze i jego regulacja	67
V.1.3. Regulacja pojemności minutowej	67
V.1.4. Mechanizm Franka-Starlinga i regulacyjna rola powrotu żylnego	68
V.1.4.1. Komórkowy mechanizm wzrostu siły skurczu	68
V.1.4.2. Powrót żylny podstawowym determinantem pojemności minutowej serca	70
V.1.4.3. Proprzerostowe działanie mechanizmu Franka-Starlinga	72
V.1.5. Regulacja nerwowa	73
V.1.5.1. Nerwowa regulacja siły skurczu poprzez rytm	74
V.1.5.2. Nerwowa regulacja w niewydolności serca	74
V.1.5.3. Proprzerostowe działanie aktywacji współczulnej	74
V.1.6. Objętość krwi krążącej i jej regulacja	74
V.2. Priorytety regulacyjne układu krążenia – podsumowanie	75
V.2.1. Adaptacja natychmiastowa	75
V.2.2. Adaptacja przewlekła	76
VI. PRZEBUDOWA SERCA W NIEWYDOLNOŚCI SERCA	79
VI.1. Niewydolność serca z zachowaną funkcją skurczową	80
<i>Andrzej Beręsewicz</i>	
VI.2. Przebudowa – poziom narządowy	81
<i>Andrzej Beręsewicz, Michał Mączewski</i>	
VI.2.1. Przerost serca	81
VI.2.1.1. Przerost fizjologiczny i jego znaczenie adaptacyjne	81
VI.2.1.2. Przerost fizjologiczny vs. przerost patologiczny	83
VI.2.1.3. Proprzerostowe szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej	84
VI.2.2. Rozstrzeń komory	87
VI.2.2.1. Nieskompensowane obciążenie rozkurczowe przyczyną jej rozstrzeni	87
VI.2.2.2. Udział rozstrzeni w klinicznej progresji niewydolności serca	89
VI.2.2.3. Pozawałowa przebudowa – wynik nienadążania przerostu za rozstrzeniem	89
VI.2.2.4. Niewydolność rozstrzeniowa w sercu z przeciążeniem skurczowym	91
VI.2.2.5. Mechanizm Franka-Starlinga vs. rozstrzeń komory	91
VI.3. Przebudowa – poziom tkankowy	93
<i>Urszula Mackiewicz</i>	
VI.3.1. Utrata kardiomiocytów	93
VI.3.2. Przebudowa macierzy pozakomórkowej (ECM)	93
VI.3.2.1. NS spowodowana przeciążeniem ciśnieniowym	94
VI.3.2.2. NS spowodowana przeciążeniem objętościowym	95

VI.4. Przebudowa na poziomie komórkowym i molekularnym	96
<i>Urszula Mackiewicz</i>	
VI.4.1. Aparat kurczliwy kardiomiocytów niewydolnego serca	96
VI.4.2. Szkielet komórkowy w niewydolności serca – desmina	97
VI.4.3. Wewnątrzkomórkowy obieg jonów Ca^{2+} w kardiomiocytach niewydolnego serca	97
VI.4.3.1. Kanały wapniowe typu L	97
VI.4.3.2. Kanały wapniowe siateczki sarkoplazmatycznej (RyRs)	99
VI.4.3.3. SERCA i fosfolamban	100
VI.4.3.4. Wymiennik sód/wapń (NCX)	100
VI.5. Przebudowa elektryczna serca i komórkowe podłoże arytmii	102
<i>Urszula Mackiewicz</i>	
VI.5.1. Potencjał czynnościowy i przebudowa elektryczna	102
VI.5.2. Komorowe zaburzenia rytmu	104
VI.5.3. Migotanie przedsionków	105
VI.6. Aktywacja genetycznego programu płodowego (fenotyp płodowy)	106
<i>Michał Mączewski</i>	
VI.7. Receptory β adrenergiczne w normie i niewydolności serca	107
<i>Emilia Klemenska</i>	
VI.7.1. Natychmiastowa aktywacja β -AR	108
VI.7.1.1. Receptory β_1	109
VI.7.1.2. Receptory β_2	110
VI.7.1.3. Receptory β_3	111
VI.7.2. Katecholaminy regulują wrażliwość β -ARK na katecholaminy	112
VI.7.3. Zmiany w układzie β -ARK w niewydolności serca	113
VI.7.4. Szlaki pro-life i pro-death aktywowane długotrwałą stymulacją β -AR	114
VII. UKŁAD WSPÓŁCZULNY W NORMIE I NIEWYDOLNOŚCI SERCA	119
<i>Michał Mączewski</i>	
VII.1. Równowaga współczulno-przywspółczulna	119
VII.1.1. Odruch z baroreceptorów tętniczych	122
VII.1.2. Odruch z mechanoreceptorów sercowo-płucnych	123
VII.1.3. Odruch z chemoreceptorów tętniczych	123
VII.1.4. Odruchy z ergoreceptorów mięśni szkieletowych	123
VII.2. Równowaga współczulno-przywspółczulna w niewydolności serca	124
VII.3. Interakcje układ współczulny–układ RAA	125
VII.4. Konsekwencje przewlekłej nadmiernej aktywacji układu współczulnego	126
VII.5. Polimorfizm receptorów adrenergicznych	126
VII.6. Hamowanie układu współczulnego w niewydolności serca	127
VII.7. Układ przywspółczulny w niewydolności serca	128
VIII. NEUROHORMONY I CYTOKINY	131
<i>Michał Mączewski</i>	
VIII.1. Układ renina-angiotensyna-aldosteron	131
VIII.1.1. Role fizjologiczne	131
VIII.1.2. Układ RAA w niewydolności serca	133
VIII.1.3. Strategie hamowania układu RAA w niewydolności serca	134
VIII.1.4. Aldosteron	136
VIII.2. Wazopresyna	137

VIII.3. Endoteliny	138
VIII.4. Peptydy natriuretyczne	138
VIII.5. Cytokiny	139
IX. KRAŻENIE WIEŃCOWE I ENERGETYKA SERCA	143
<i>Andrzej Beręsewicz</i>	
IX.1. Związek między krążeniem wieńcowym i czynnością skurczową serca	143
IX.2. Ograniczenie rezerwy wieńcowej w NS	144
IX.3. Niedokrwienie wysiłkowe serca w NS	145
IX.4. Metabolizm energetyczny w niewydolnym sercu	145
X. REGENERACJA KARDIOMIOCYTÓW W LECZENIU NIEWYDOLNOŚCI SERCA	149
<i>Monika Duda</i>	
X.1. Serce jako samoodnawiający się narząd	149
X.2. Strategie leczniczej regeneracji serca	150
X.3. Komórki macierzyste	150
X.3.1. Definicje	150
X.3.2. Komórki macierzyste o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym	152
X.4. Komórki macierzyste w leczeniu zawału i niewydolności serca	153
X.4.1. Leczenie pozawałowej niewydolności serca	153
X.4.2. Leczenie świeżego zawału serca – badania eksperymentalne	154
X.4.4. Transplantacja komórkowa w leczeniu świeżego zawału u ludzi	155
XI. KARDIOMIOPATIE UWARUNKOWANE GENETYCZNIE	159
<i>Monika Duda</i>	
XI.1. Definicja i klasyfikacja kardiomiopatii	159
XI.2. Kardiomiopatia przerostowa (HCM)	160
XI.3. Arytmogenna kardiomiopatia (dysplazja) prawej komory (ARVC)	162
XI.4. Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM)	163
XI.5. Kardiomiopatia restrykcyjna (RCM)	164

I. Niewydolność serca z lotu ptaka

Andrzej Beręsewicz

I.1. Podstawowe definicje – kardiomiopatia, bezobjawowa dysfunkcja mięśnia sercowego, skurczowa i rozkurczowa niewydolność serca

W klasycznym dokumencie WHO z 1996 roku termin kardiomiopatia definiowany jest jako „*patologia mięśnia sercowego (miokardium) przebiegająca z upośledzeniem czynności serca*”(1). Dokument ten wyróżnia następujące trzy kategorie kardiomiopatii

1) Kardiomiopatie **pierwotne**, do których są zaliczane:

- Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM)
- Kardiomiopatia przerostowa (HCM)
- Kardiomiopatia restrykcyjna (RCM)
- Kardiomiopatia arytmogenna prawokomorowa (ARVC)
- Kardiomiopatia spowodowana arytmia (ACM)
- Kardiomiopatie niesklasyfikowane gdzie indziej

2) Kardiomiopatie **wtórne** – definiowane jako patologie miokardium o znanej przyczynie

- Kardiomiopatia niedokrwienna
- Kardiomiopatia nadciśnieniowa
- Kardiomiopatia zastawkowa
- Kardiomiopatia alkoholowa
- Kardiomiopatia metaboliczna
- Kardiomiopatia w przebiegu dystrofii mięśniowej
- Kardiomiopatia okołoporodowa

3) Zapalenie mięśnia sercowego

Najnowszy dokument Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczący kardiomiopatii definiuje je jako: „*choroby mięśnia sercowego, w których struktura i czynność mięśnia sercowego są zaburzone, i które to zaburzenia nie dają się wytłumaczyć obecnością choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, nabytych i wrodzonych wad serca*” (2). Innymi słowy, termin kardiomiopatia w obecnej nomenklaturze ESC jest zagwarantowany, w przybliżeniu, dla stanów

określanych w dokumencie WHO jako kardiomiopatie pierwotne. W podobnym kierunku idzie także niedawny dokument *American Heart Association* (3).

Wytyczne 2008 ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca (4) unikają dalszej dyskusji nomenklaturowej i jedynie prezentują zestawienie najczęstszych przyczyn niewydolności serca (Tab. 1).

Patologie prowadzące do niewydolności serca mają liczne indywidualne cechy, pozwalające na ich różnicowanie i rozpoznanie. Ich wspólną cechą jest jednak to, że wszystkie ostatecznie uszkadzają miokardium i/lub powodują jego chroniczne przeciążenie. Początkowo wyzwała to standardowe mechanizmy kompensacyjne. Natomiast w sytuacji, kiedy kompensacja jest niewystarczająca lub ulega wyczerpaniu, dochodzi do rozwoju charakterystycznego zespołu chorobowego określanego terminem niewydolność serca (NS).

Tabela 1. Czynniki uszkadzające mięsień sercowy, które są najczęstszą przyczyną niewydolności serca wg (4)

Czynnik uszkadzający	Komentarz	Udział % wśród pacjentów z NS
Choroba wieńcowa	Obraz kliniczny różnorodny	~70%
Nadciśnienie tętnicze	Często przebiega z przerostem komory i zachowaną frakcją wyrzucania	~20%
Kardiomiopatie	Postaci rodzinne/genetyczne lub nienarodzone rodzinie/genetycznie (w tym nabyte, np. <i>myocarditis</i>); Przerostowa (HCM), rozstrzeniowa (DCM), restrykcyjna (RCM), arytmogenna prawej komory (ARVC), niesklasyfikowana	~10%
Leki	β-adrenolityczne, antagoniści kanału wapniowego, antyarytmiczne, cytostatyki	
Toksyny	Alkohol, leki, kokaina, pierwiastki śladowe (rtęć, kobalt, arszenik)	
Endokrynne	Cukrzyca, nadczynność/niedoczynność tarczycy, zespół Cushinga, niewydolność kory nadnerczy, nadmiar hormonu wzrostu, <i>pheochromocytoma</i>	
Odżywcze	Niedobór tiaminy, selenu, karnityny. Otyłość. <i>Cachexia</i>	
Choroby z nacieczeniem tkanek	Sarkoidoza, amyloidoza, hemochromatoza, choroby tkanki łącznej	
Inne	Choroba Chagasa, zakażenie HIV, kardiomiopatia połogowa, krańcowa niewydolność nerek	

Jego elementami są dość typowe: (a) zaburzenia czynności i struktury serca; (b) regulacji neurohormonalnej oraz (c) gospodarki wodno-elektrolitowej i czynności nerek i inne. W tym kontekście Pool-Wilsona, światowy ekspert NS, zaproponował następującą definicję NS. „NS jest

to zespół kliniczny spowodowany nieprawidłową czynnością serca o charakterystycznym obrazie hemodynamicznym, któremu towarzyszy odpowiedź układu nerwowego i hormonalnego oraz upośledzona funkcja nerek”.

Zaburzenia składające się na NS są elementem jedynie częściowo poznanych „błędnych kół” regulacyjnych, których obecność sprawia, że NS jest zespołem chorobowym o stale postępującym przebiegu. Skutkuje to stale postępującym upośledzeniem jakości życia i dużą śmiertelnością pacjentów. Ważnym argumentem na rzecz wspólnego patomechanizmu zespołów NS o różnej etiologii jest fakt, że schemat leczenia NS jest podobny, niezależnie od etiologii NS.

Niepełna znajomość mechanizmów patofizjologicznych NS oraz duży stopień ich komplikacji powodują, że brak jest obecnie jednej ogólnie przyjętej i klinicznie użytecznej patofizjologicznej definicji zespołu. W tej sytuacji różne gremia kardiologiczne posługują się definicjami praktycznymi, które służą głównie lepszej standaryzacji procesu klinicznego diagnozowania NS, ale często abstrahują od patomechanizmu NS. Taką praktyczną definicję przewlekłej i ostrej NS zawartą w aktualnych wytycznych ESC przedstawia Tab. 2.

Tabela 2. Definicja niewydolności serca wg ESC (2008 r) (4)

Niewydolność serca jest zespołem chorobowym, w którym pacjent ma:

Objawy podmiotowe (*symptoms*) typowe dla NS

(duszność spoczynkowa lub wysiłkowa, męczliwość, obrzęki okolicy kostek)

oraz

Objawy przedmiotowe (*signs*) typowe dla NS

(tachykardia, *tachypnoe*, rzężenia nad polami płucnymi, płyn w jamie opłucnej, poszerzenie żył szyjnych, obrzęki obwodowe, powiększenie wątroby)

oraz

Obiektywne wskaźniki (*objective evidence*) obecności strukturalnych i czynnościowych zaburzeń serca w spoczynku

(powiększenie serca, patologiczny III ton, nieprawidłowości w USG serca, podwyższone stężenia BNT lub NT-proBNT we krwi)

Zwraca uwagę fakt, że zgodnie z tą definicją, warunkiem rozpoznania NS jest równoczesna obecność zarówno uszkodzenia miokardium, jak i obwodowych objawów niesprawności serca jako pompy. Sama nieprawidłowość struktury i/lub funkcji serca, bez towarzyszących objawów obwodowych, nie upoważnia do rozpoznania NS i powinna być klasyfikowana jako **bezobjawowa dysfunkcja mięśnia sercowego**, choć dokładne kryteria rozpoznawania takiej dysfunkcji nie zostały ustalone (np. trudności z różnicowaniem fizjologicznego i patologicznego przerostu mięśnia sercowego). Konkluzja z powyższych rozważań jest taka, że NS serca jest możliwą, ale wcale nie nieodzowną wspólną kulminacją różnych patologii miokardium, w tym kardiomiopatii.

Przyczyną opisanego w Tab. 2 zespołu chorobowego NS są, w połowie przypadków, **zaburzenia opróżniania**, a w połowie – **zaburzenia wypełniania** komór, wtórne, odpowiednio, do zaburzeń skurczu i rozkurczu mięśnia sercowego. Stąd rozróżnienie na tzw. skurczową i rozkurczową NS. Ważnymi cechami różnicującymi te postaci NS (Tab. 3) jest to, że skurczowej NS na ogół towarzyszy rozstrzeń lewej komory i zmniejszenie jej frakcji wyrzucania (NS z obniżoną frakcją

wyrzucania), natomiast w rozkurczowej NS frakcja wyrzucania jest zachowana (NS z zachowaną funkcją skurczową) (rozdz. VI.1).

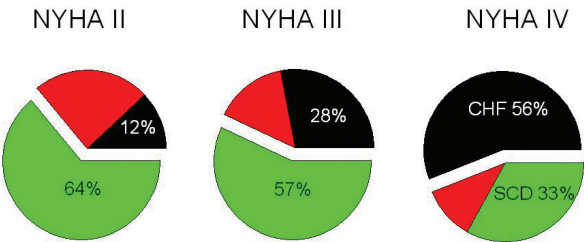
Tabela 3. Porównanie skurczowej i rozkurczowej niewydolności serca

Cecha różnicująca	Skurczowa NS	Rozkurczowa NS
Frakcja wyrzucania	< 45-50%	> 45-50%
Objętość końcowo-rozkurczowa l. komory	↑	bz. lub ↓
Ciśnienie końcowo-rozkurczowe l. komory	↑	↑
Rzut skurczowy	↓	↓

I.2. Epidemiologia

Różne badania epidemiologiczne dotyczące NS posługiwały się często odmiennymi definicjami zespołu. Stwarza to trudności z porównywaniem szczegółowych wyników tych badań. Możliwe są natomiast następujące ogólne stwierdzenia:

- 1) W populacji europejskiej bezobjawowa dysfunkcja mięśnia sercowego i NS występują z częstością ~2% każda (w sumie ~4%) (4, 5, 6). Zakładając, że wartości te odnoszą się także do Polski, można szacować, że mamy w kraju około 700 tysięcy osób z bezobjawową dysfunkcją mięśnia sercowego i kolejne ~700 tysięcy z NS;
- 2) Zachorowalność (zapadalność) na NS rośnie wraz z wiekiem. Dla przykładu, w badaniu *Rotterdam Study* (5) wskaźnik zachorowalności w populacji osób w wieku 55–64 lat wynosił 2,5/1000 osób/rok i rósł do 44/1000 osób/rok w populację powyżej 85. roku życia. Niemal identyczne wskaźniki charakteryzują populację amerykańską (6). Przekłada się to na 10–20% częstość występowania NS w grupie 70- i 80-latków, w porównaniu z ~2% w populacji generalnej (NS z zachowaną czynnością skurczową skorelowaną z wiekiem);
- 3) W przeszłości ogólna częstość występowania NS rosła w miarę upływu kolejnych dziesięcioleci i z pewnością trend ten będzie się utrzymywał także w przyszłości. Ma to związek z systematycznym wydłużaniem się długości życia populacji i wydłużeniem życia osób z wydarzeniami sercowo-naczyniowymi (główną przyczyną NS jest choroba wieńcowa);
- 4) Wśród młodszej części populacji zachorowalność na NS jest większa u mężczyzn niż u kobiet – bo główną przyczyną NS jest choroba wieńcowa, pojawiająca się wcześniej u mężczyzn niż u kobiet. Publikowane współczynniki: zachorowalność mężczyzn/zachorowalność kobiet w Europie i USA wynoszą odpowiednio 1,75 i 1,67 (5, 6).



Rycina 1. Częstość występowania nagłych zgonów sercowych (SCD) i zgonów z powodu dekompensacji hemodynamicznej (CHF) u pacjentów z różnym nasileniem NS ocenianym wg klasyfikacji New York Heart Association (NYHA). Dane pochodzą z badania MERIT-HF, w którym przez rok obserwowano 3991 pacjentów (7).

Ogólne rokowanie w NS jest bardzo złe. Około 50% pacjentów z rozpoznaniem NS umiera w ciągu 4 lat. Roczna umieralność w 9 wieloośrodkowych badaniach dotyczących NS wahała się od 7,5% (CHARM-Add) do 24,1% (VEST), w zależności od kryteriów doboru pacjentów do badania. Głównymi przyczynami tych zgonów były: dekompensacja hemodynamiczna (20,8–55,9% zgonów) i nagła śmierć sercowa (22,7–58% zgonów) (8). Jednakże, jak sugeruje badanie MERIT-HF, u pacjentów z łagodną postacią NS dominują nagłe zgony sercowe, o których wiadomo, że są spowodowane zaburzeniami rytmu serca. Natomiast w zaawansowanych stadiach NS zgony następują głównie z powodu dekompensacji hemodynamicznej (Ryc. 1) (7).

I.3. Etiologia

Wspólną cechą wszystkich patologii, które są najczęstszą przyczyną NS, jest to, że skutkują one przewlekłym wzrostem obciążenia mięśnia sercowego – albo skurczowego albo objętościowego. Dlatego mechanizm patofizjologiczny zespołu chorobowego NS, który jest odpowiedzią na to zwiększone obciążenie, jest w ogólnych zarysach ten sam we wszystkich tych patologiach (rozdz. 1.4.).

Stany chorobowe skutkujące uszkodzeniem mięśnia sercowego i będące najczęstszą przyczyną NS w różnych badaniach epidemiologicznych to (Tab. 1): choroba wieńcowa (~70 przypadków NS), nadciśnienie tętnicze (~20%) (niektóre badania sugerują, że choroba wieńcowa i nadciśnienie tętnicze razem wzięte są przyczyną ~90% przypadków NS), wady zastawkowe (~10%), kardiomiopatie (~10%). Dane powyższe należy jednak traktować z pewną rezerwą. Badania, które były podstawą powyższej statystyki, posługiwały się bowiem odmiennymi definicjami NS i tylko nieliczne opierały diagnozę NS na zobiektywizowanych kryteriach. Dodatkowo, statystyki powyższe nie uwzględniają takich częstych cywilizacyjnych zaburzeń jak cukrzyca typu II, otyłość i tachyarytmie, o których coraz powszechniej wiadomo, że są czynnikami uszkadzającymi mięsień sercowy i że mogą prowadzić do NS.

I.4. Ogólna koncepcja niewydolności serca

Wysiłek fizyczny, nagła pionizacja ciała, umiarkowany krwotok i infekcje to najczęstsze czynniki zaburzające homeostazę krążeniową organizmu. Aktywacja tzw. natychmiastowych mechanizmów regulacyjnych, wewnątrzsercowych i neurohormonalnych, zwykle zapewnia w tych sytuacjach szybką normalizację krążenia, ale odbywa się to kosztem zwiększonego obciążenia mechanicznego i energetycznego serca. U osób wykonujących regularnie intensywną pracę mięśniową, adaptacja natychmiastowa jest zastępowana adaptacją przewlekłą, która polega na przeroście ściany lewej komory. Jest to proces kompensacyjny: (a) zwiększający liczbę elementów kurczliwych (sarkomerów) miokardium; (b) normalizujący obciążenie pojedynczych kardiomiocytów (napężenie w ścianie komory), nawet w obecności zwiększonego obciążenia całej komory; (c) działający anty-apoptotycznie oraz (c) umożliwiający wyłączenie natychmiastowych mechanizmów regulacyjnych, których przedłużona aktywacja jest szkodliwa.

Patologie, które są najczęstszą przyczyną NS, wszystkie nadmiernie obciążają mięsień sercowy. Według obecnych poglądów na patomechanizm NS: (a) reakcje adaptacyjne organizmu, związane z patologicznym przeciążeniem serca, są początkowo takie same, jak u osób wykonujących wysiłek fizyczny i (b) NS rozwija się dopiero wtedy, kiedy przerost mięśnia sercowego jest zbyt mały w stosunku do aktualnego obciążenia i kardiomiocyty pozostają

permanentnie przeciążone. Bodziec mechaniczny z tym związany skutkuje zwiększonym wewnątrzsercowym uwalnianiem noradrenaliny oraz sercową produkcją angiotensyny II, aldosteronu i endoteliny. Sam bodziec mechaniczny oraz wymienione mediatory aktywują wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne o działaniu promującym apoptozę i rozwój tzw. przerostu patologicznego miokardium i generalnie pogarszającym funkcjonowanie mięśnia sercowego. Od tej pory czynniki neurohormonalne, zaangażowane zazwyczaj jedynie w „natychmiastowych” mechanizmach regulacyjnych, utrwalają swoją aktywność i stają się elementem „błędnych kół” regulacyjnych skutkujących postępującą dekompensacją czynnościową i szkodliwą przebudową strukturalną serca oraz licznymi zaburzeniami ogólnoustrojowymi. Ostatecznie zmiany czynnościowe i strukturalne w niewydolnym sercu, a także objawy podmiotowe NS, są częściowo skutkiem pierwotnego przeciążenia/uszkodzenia mięśnia sercowego, a częściowo – patologicznej aktywacji neurohormonalnej. W zgodzie z tą dualistyczną koncepcją zespołu chorobowego znanego jako NS pozostają niewątpliwe korzyści terapeutyczne leczenia przeciwdziałającego nadmiernej aktywacji neurohormonalnej.

I.4.1. Trzyetapowy mechanizm powstawania

Faza aktywacji natychmiastowych mechanizmów regulacyjnych. Wysiłek fizyczny i inne codzienne sytuacje stresowe powodują zaburzenia homeostazy krążeniowej, takie jak chwilowy spadek rzutu minutowego serca i ciśnienia krwi. W odpowiedzi na te zmiany aktywowane są tzw. natychmiastowe mechanizmy regulacyjne, zarówno wewnątrzsercowe (mechanizm Franka-Starlinga), jak i ogólnoustrojowe (aktywacja układów współczulnego, RAA, i wazopresynergicznego) (rozd. V, VII, VIII). Mechanizmy te, poprzez zmianę funkcji różnych elementów układu sercowo-naczyniowego, działają na rzecz szybkiego przywrócenia homeostazy krążeniowej, w tym prawidłowego ciśnienia krwi i przepływu mózgowego. W sercu, aktywacja natychmiastowych mechanizmów regulacyjnych skutkuje zwiększeniem siły skurczu mięśnia sercowego oraz przyspieszeniem rytmu zatokowego serca i co za tym idzie – zwiększeniem rzutu skurczowego i minutowego serca. Zatem, na poziomie serca, utrzymanie homeostazy krążeniowej odbywa się kosztem (Ryc. 2, lewa strona):

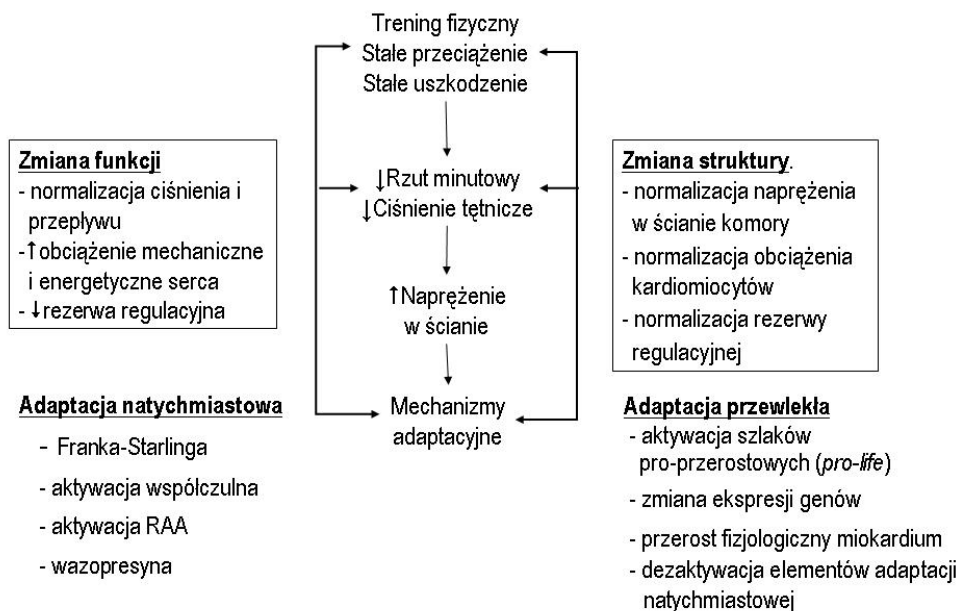
- 1) zwiększonego obciążenia mechanicznego zarówno lewej komory serca jako całości, jak i kardiomiocytów budujących jej ścianę (miarą obciążenia komory i kardiomiocytów są odpowiednio – napięcie i naprężenie w ścianie komory, rozdz. IV.5);
- 2) zwiększonego obciążenia energetycznego komory i kardiomiocytów (miarą obciążenia energetycznego są odpowiednio konsumpcja tlenu przez całe serce i konsumpcja tlenu/gram miokardium);
- 3) utraty przez kardiomiocyty części rezerwy regulacyjnej (np. rezerwy mechanizmu Franka-Starlinga, rozdz. VI.2.2.5).

Codzienne wyzwania regulacyjne, z jakimi konfrontowany jest układ krążenia, mają na ogół krótkotrwały charakter (minuty/godziny) i jako takie pozostają bez większego wpływu na dalsze funkcjonowanie serca.

Faza adaptacji przewlekłej i przerost komór. Jeżeli stany zwiększonego obciążenia kardiomiocytów przedłużają się w czasie, dochodzi do zmiany ekspresji genów i przerostu kardiomiocytów i ściany komory (Ryc. 2, prawa strona). Rzeczywiście, u osób regularnie wykonujących ciężką pracę fizyczną lub poddanych regularnemu treningowi sportowemu, serce ulega przerostowi (serce atlety). Jest to korzystny mechanizm adaptacyjny, który, w sytuacjach kiedy obciążenie komory jako całości jest zwiększone (napięcie w ścianie jest zwiększone), zapewnia:

- 1) normalizację obciążenia mechanicznego (naprężenie w ścianie) i energetycznego indywidualnych kardiomiocytów (**wykonywanie większej pracy zewnętrznej przy normalnym lub nawet zmniejszonym obciążeniu indywidualnych kardiomiocytów**) (rozd. IV.5);

- 2) odbudowę ich możliwości regulacyjnych (rozdz. V.1.4.3);
- 3) funkcjonowanie mięśnia sercowego bez potrzeby dalszego angażowania natychmiastowych neurohormonalnych mechanizmów regulacyjnych, które jeżeli przedłużają swoje działanie stają się toksyczne dla serca (rozdz. VII.4).



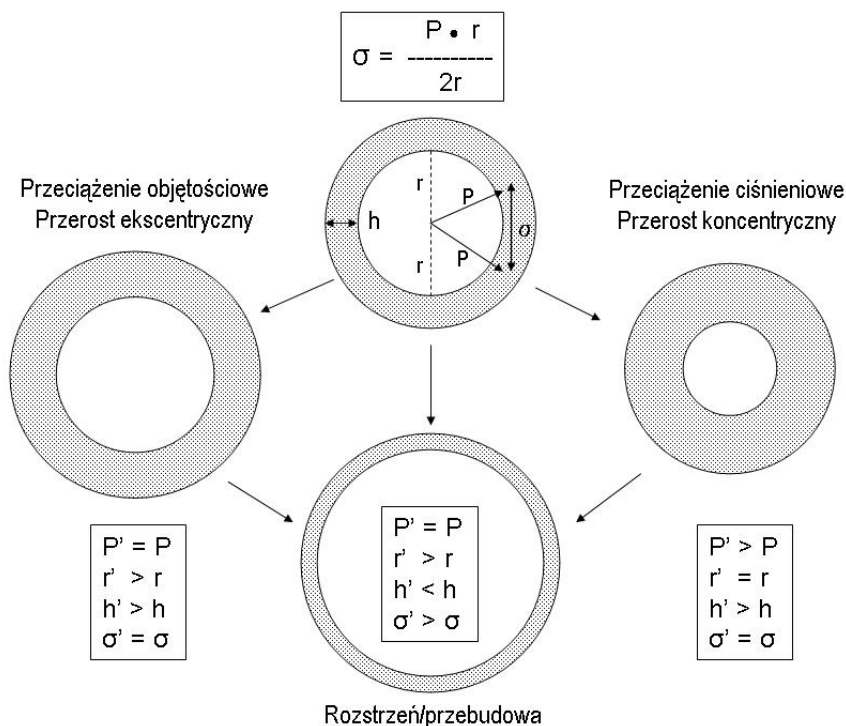
Rycina 2. Natychmiastowa i przewlekła reakcja układu sercowo-naczyniowego na trening fizyczny lub przewlekłe przeciążenie spowodowane np. zawałem, nadciśnieniem czy wadą zastawkową. Adaptacja natychmiastowa (lewa strona) polega na zmianie czynności serca i naczyń, i ma na celu normalizację rzutu minutowego serca i ciśnienia tętniczego. Przewlekłe przeciążenie serca skutkuje kompensacyjnym przerostem miokardium, który zapewnia normalizację obciążenia kardiomiocytów, nawet w obecności przeciążenia całej komory. Ta adaptacja przewlekła (prawa strona) jest z reguły skuteczna w przypadku powtarzanych obciążeń związanych z treningiem i jest zazwyczaj, przynajmniej okresowo, skuteczna w obecności ciągłych przeciążeń, spowodowanych np. zawałem czy nadciśnieniem.

Patologie, które są najczęstszą przyczyną NS, wszystkie zwiększają obciążenie mięśnia sercowego i, przynajmniej w początkowej fazie, podobnie jak trening fizyczny, skutkują przerostem miokardium. Można wyodrębnić cztery główne mechanizmy chorobowego przeciążenia miokardium:

- 1) Przewlekłe przeciążenie skurczowe lewej komory serca – spowodowane faktem, że pracuje ona przeciwko zwiększonemu oporowi naczyniowemu, tak jak to się dzieje w przypadku siłowego treningu sportowego, ale także w przypadku nadciśnienia tętniczego czy zwężenia zastawki aortalnej. Dla uzyskania standardowego rzutu minutowego potrzebny jest wtedy większy wydatek energetyczny serca, bo pracuje ono w warunkach zwiększonego obciążenia następczego. Wtórnie do przeciążenia skurczowego i zwiększonego obciążenia następczego, mięsień lewej komory reaguje przerostem kardiomiocytów na grubość i tzw. przerostem koncentrycznym całej komory (Ryc. 3, prawa strona) (rozdz. VI.2.1.1.). W tej postaci przeciążenia czynność skurczowa pojedynczych kardiomiocytów jest normalna, upośledzona jest natomiast funkcja rozkurczowa kardiomiocytów i całego miokardium (rozdz. VI.1);
- 2) Przewlekłe przeciążenie rozkurczowe – wtórne do nadmiernego gromadzenia się krwi w jamach komór i wzrostu ich objętości/ciśnienia końcoworozkurczowego, tak jak to się klasycznie

dzieje u osób uprawiających sporty wytrzymałościowe, a w patologii w przypadku niedomykalności zastawek mitralnej i aortalnej. Reakcją kompensacyjną na takie przeciążenie jest przerost kardiomiocytów głównie na długość i częściowo na grubość oraz tzw. ekscentryczny przerost całej komory (Ryc. 3, lewa strona) (rozdz. VI.2.1.1.). W tej postaci przeciążenia czynność skurczowa pojedynczych kardiomiocytów jest upośledzona, często upośledzona jest także funkcja rozkurczowa kardiomiocytów i całego miokardium (rozdz. VI.1);

- 3) Lokalne lub globalne zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego, skutkujące zmniejszeniem frakcji wyrzucania komory, zaleganiem krwi w jamach serca i ostatecznie przeciążeniem objętościowym mięśnia komorowego. Najczęstszym źródłem zaburzeń kurczliwości jest ostre lub przewlekłe niedokrwienie miokardium związane z chorobą wieńcową. Często postacią takiego zaburzenia jest ogłuszenie mięśnia sercowego spowodowane powtarzającymi się incydentami niedokrwienia i reperfuzji związanymi z wysiłkiem fizycznym;
- 4) Utrata komórek mięśnia sercowego i/lub fragmentów mięśnia sercowego w mechanizmie nekrozy i/lub apoptozy. Najczęstszym tego powodem jest ostre lub przewlekłe niedokrwienie w przebiegu choroby wieńcowej. Utrata części kurczącego się miokardium skutkuje pogorszeniem sprawności hemodynamicznej komory, zwiększonym zaleganiem krwi w komorze i przeciążeniem jej pozostałych przy życiu fragmentów, w mechanizmie analogicznym do przeciążenia objętościowego.



Rycina 3. Wpływ przewlekłego przeciążenia na morfologię lewej komory serca. Przeciążenie objętościowe skutkuje przerostem ekscentrycznym, a obciążenie ciśnieniowe – przerostem koncentrycznym. W obu wypadkach następuje normalizacja naprężenia (σ) w ścianie komory. Rozstrzeń i przebudowa mogą być poprzedzone każdym rodzajem przerostu, ale w rzadkich przypadkach mogą wystąpić także z pominięciem fazy przerostu. P , r , h , σ – charakterystyki komory w kontroli; P' , r' , h' , σ' – te same charakterystyki w przerośniętej komorze.

O ile nie budzi większych kontrowersji fakt, że przerost lewej komory u sportowców jest procesem adaptacyjnym, to w przypadku przerostu spowodowanego różnymi patologiami sprawa jest mniej oczywista. Zwłaszcza że mięsień sercowy w zaawansowanej postaci takiego przerostu różni się pod wieloma względami od przerośniętego mięśnia osobników poddanych treningowi fizycznemu (przerost patologiczny vs. fizjologiczny, rozdz. VI.2.1.2). Brak jest szczegółowych badań na temat historii naturalnej przerostu patologicznego, zwłaszcza stanów przejściowych. Wiele argumentów sugeruje jednak, że **przerost patologiczny jest konsekwencją tzw. przebudowy i związanej z tym „patologizacji” wcześniejszego, regulacyjnie korzystnego przerostu fizjologicznego** (rozdz. VI.2.1.2). W zgodzie z hipotezą „patologizacji”, u pacjentów po zawale, u których dochodzi do przerostu mięśnia komorowego i wyrównania stanu hemodynamicznego, do normy wraca także aktywność układów neurohormonalnych. Pacjenci w takim wyrównanym stanie mogą pozostawać przez lata, mimo stałej obecności czynnika przeciążającego, jakim jest zawał (9, 10).

Faza dekompensacji i przebudowy. U części osobników z wcześniejszym kompensacyjnym przerostem lewej komory (ekscentrycznym czy koncentrycznym) następuje faza dekompensacji, która charakteryzuje się zwiększonym zaleganiem krwi w lewej komorze, jej postępującą rozstrzenią, patologicznym przerostem i rozwojem zespołu chorobowego określanego terminem NS (Ryc. 3, dół) (ale vide rozdz. VI.2.2.4).

Stan miokardium w zaawansowanej NS jest już dość dobrze scharakteryzowany i obejmuje liczne niekorzystne zmiany: kształtu i rozmiarów komór, składu komórkowego miokardium, oraz składu białkowego pojedynczych kardiomiocytów (rozdz. VI), określane zbiorczym terminem „**przebudowa serca**” (*remodeling*) (Tab. 9).

Nieznany jest natomiast mechanizm, w jakim przerośnięte i skompensowane hemodynamicznie serce wchodzi w fazę postępującej przebudowy i ulega dekompensacji. Można jedynie spekulować, że rozstrzeń i NS rozwijają się wtedy, kiedy zwiększone obciążenie komory nie jest, z jakiegos powodu, dłużej kompensowane przerostem (rozdz. VI.2.2.1).

Może to być wynikiem działania dodatkowego czynnika przeciążającego (ponowny zawał, brak kontroli ciśnienia, progresja wady zastawkowej, czynnik toksyczny). Inna możliwość jest taka, że stany w pełni skompensowanego przerostu w istocie nie istnieją i fakt, że tylko część narażonych osobników (np. z zawałem, nadciśnieniem) rozwija NS, wynika z różnej szybkości ich naturalnego procesu chorobowego. Być może źródłem dekompensacji jest jakiś proces wewnątrzsercowy, na przykład wyczerpanie się potencjału proprzerostowego kardiomiocytów skonfrontowanego ze zbyt dużym obciążeniem, apoptoza (rozdz. VI.3.1), czy destrukcja szkieletu łącznotkankowego miokardium (rozdz. VI.3.2), czy może nadmierna aktywacja neurohormonalna (rozdz. VII.4).

Niezależnie od jej mechanizmu, dekompensacja skutkuje:

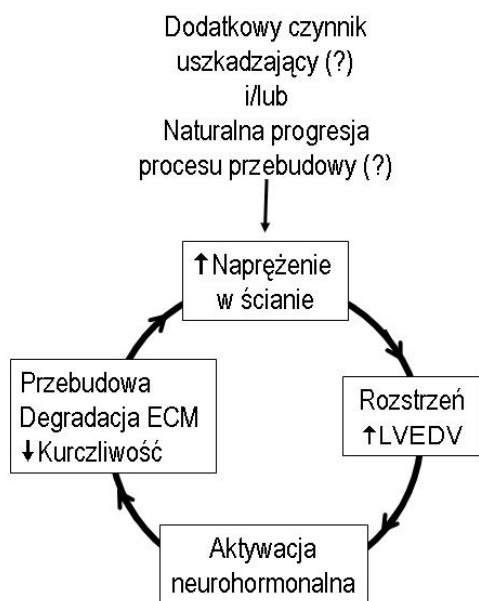
- 1) zwiększonym zaleganiem krwi w komorze, jeszcze większym wzrostem jej obciążenia, i kolejnym powiększeniem jej rozmiarów na drodze mechanicznej;
- 2) aktywacją wewnątrzsercowych i ogólnoustrojowych układów neurohormonalnych, które aktywują szlaki sygnalizacyjne skutkujące tzw. patologicznym przerostem miokardium i przebudową serca (*remodeling*) (rozdz. VI.2.1.2), co upośledza właściwości kurczliwe miokardium;
- 3) zwiększonym trawieniem i degradacją macierzy pozakomórkowej, co ułatwia dalsze zmiany kształtu i rozmiarów komory (rozdz. VI.3.2).

Ostatecznie, nieskompensowana w porę rozstrzeń komory, niezależnie od jej mechanizmu, uruchamia błędne koła regulacyjne, które sprawiają, że rozstrzeń i NS są procesami stale postępującymi (Ryc. 4) (9, 11).

Kolejne błędne koła regulacyjne związane są z ogólnoustrojową aktywacją neurohormonalną, podobną jakościowo do aktywacji towarzyszącej fazie natychmiastowej adaptacji. Aktywacja

taka, choć na krótką metę korzystna, jeżeli trwa dłużej, na trzy sposoby uczestniczy w procesie przebudowy serca i rozwoju obwodowych objawów NS:

- 1) poprzez wzrost oporu obwodowego i objętości krwi krążącej zwiększa wstępne i następne obciążenie serca i w ten sposób przyczynia się do jego postępującej rozstrzeni i dekompensacji hemodynamicznej (Ryc. 4) (12, 13);
- 2) czynniki neurohormonalne (katecholaminy, angiotensyna, aldosteron, wazopresyna, endotelina, cytokiny i inne) działając bezpośrednio na komórki sercowe, w tym na syntezę ważnych życiowo białek, uczestniczą w procesie rozwoju patologicznego przerostu i każdego poziomu przebudowy miokardium (Tab. 4) i w ten sposób przyczyniają się do postępujących zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego (10, 14);
- 3) przewlekła aktywacja neurohormonalna jest przynajmniej w części odpowiedzialna za niewspółmiernie dużą, w stosunku do ograniczenia rzutu minutowego serca, duszność oraz męczliwość mięśni szkieletowych (rozdz. I.4.5).



Rycina 4. „Błędne koło” niewydolności serca spowodowane nienadążaniem przerostu miokardium za obciążeniem komory. Nie-skompensowane obciążenie skutkuje zwiększonym napężeniem w ścianie komory, jej mniejszą sprawnością hemodynamiczną i większą końcoworozkurczową objętością (LVEDV), jeszcze większym napężeniem w ścianie i zaleganiem krwi w komorze i jej postępującą rozstrzenią. Wzrost napężenia jest bodźcem do wewnątrzsercowej aktywacji układu współczulnego i RAA. Układy te aktywują genetyczny program przebudowy i patologicznego przerostu miokardium. Skutkuje to upośledzeniem kurczliwości kardiomiocytów i degradacją macierzy pozakomórkowej oraz dalszą postępującą rozstrzenią.

Zaawansowana przebudowa pogłębia dysfunkcję serca i wzmacnia aktywację mechanizmów kompensacyjnych. W efekcie, z czasem u osoby z uszkodzonym/przeciążonym sercem rozwija się pełnoobjawowy zespół przewlekłej NS serca, który w części jest skutkiem pierwotnej niedomogi czynności skurczowej serca, a w części niekorzystnego działania przewlekłej aktywacji systemów regulacyjnych na krążenie obwodowe i na samo serce (11).

Dane dotyczące klinicznych efektów leczenia NS potwierdzają tę dualistyczną koncepcję choroby. Leki działające jedynie poprzez poprawę rzutu minutowego serca, mimo że okresowo poprawiają jakość życia pacjentów, nie zwalniają postępu NS i nie zmniejszają śmiertelności spowodowanej chorobą. Działania takie mają natomiast blokery receptorów adrenergicznych β i interwencje antyngiotensynowe i antyaldosteronowe, które – choć pozbawione bezpośredniego działania hemodynamicznego, poprzez ingerencję w biologię przebudowy, a także w jej zewnątrzsercowe uwarunkowania zwalniają, a niekiedy okresowo odwracają jej przebieg. Tłumaczy to, dlaczego przeciwdziałanie nadmiernej aktywacji

neurohormonalnej jest obecnie podstawowym celem leczenia NS, niezależnie od jej etiologii (11).

I.4.2. Pierwotna rola przeciążenia mechanicznego kardiomiocytów w powstawaniu przerostu i przebudowy miokardium

Badania eksperymentalne sugerują, że pierwotnym czynnikiem uruchamiającym program przerostowy kardiomiocytów jest bodziec mechaniczny, związany ze zwiększonym napięciem w ścianie komór. Czujnikiem zwiększonego napięcia spoczynkowego jest prawdopodobnie białko sarkomeru titina (rozdz. II.4.2.4.), a czujnikiem napięcia skurczowego integryny i białka kostamerów (rozdz. II.4.5.).

Informacje o tych oddziaływaniach mechanicznych są przenoszone do jądra komórkowego (za pośrednictwem białek szkieletu komórkowego, rozdz. II.4.5.), gdzie następuje aktywacja licznych genów, czego efektem jest produkcja czynników wzrostowych oraz aktywacja szlaku kalcyny-neuryny i przerost kardiomiocytów oraz hiperplazja fibroblastów.

Jakościowo nowym elementem, jaki występuje w NS, jest synteza przez kardiomiocyty i fibroblasty licznych substancji czynnych (angiotensyna II, aldosteron, endotelina, cytokiny), które zwykle nie są produkowane w sercu, lub jedynie w minimalnych ilościach. Eksperymenty na izolowanych kardiomiocytach dowodzą, że bodźcem do zwiększonej ekspresji tych substancji jest rozciąganie komórek, choć nie wiadomo, czy bodziec ten musi być szczególnie silny, czy szczególnie przewlekły.

Lokalnie produkowane substancje czynne dyfundują w obrębie miokardium i działają na receptory na błonie komórek, w których powstały (działanie autokrynne), i innych sąsiednich komórek (działanie parakrynne). Następnie każda z nich z osobna działając na komórki sercowe, powoduje podobne zmiany fenotypu komórkowego jak pierwotny bodziec mechaniczny. Dlatego sercową produkcję tych substancji, obok ogólnoustrojowej aktywacji neurohormonalnej (10, 15), można traktować jako mechanizm wzmacniający działanie pierwotnego bodźca mechanicznego. Innymi słowy, od pewnego etapu zaawansowania procesu, komórki sercowe znajdują się pod równoczesnym wpływem wielu podobnie działających i wzmacniających swe działanie czynników i każdy z nich ostatecznie przekształca fenotyp miokardium w kierunku przerostu patologicznego i fenotypu niewydolnego serca. Nie jest jednak wykluczone, że we wczesnym okresie działania substancje te odgrywają jakąś korzystną rolę biologiczną i że dopiero z czasem ich działanie się „patologizuje”. Dodatkowa komplikacja polega na tym, że częściowo jedynie poznane komórkowe szlaki przekazywania informacji z receptorów błonowych do jądra komórkowego (rozdz. VI.2.1.3) są w przypadku omawianych substancji na wielu poziomach skrzyżowane. Tłumaczy to, dlaczego w leczeniu NS istnieje potrzeba równoczesnego blokowania kilku komórkowych szlaków przekazywania informacji (β -blokada, blokowanie układu RAA itd.) i dlaczego korzystne efekty tych interwencji dodają się do siebie. Niemniej jednak fakt, że mechaniczne obciążenia serca u pacjentów z końcową NS (za pomocą systemu mechanicznego wspomaganie lewej komory [*left ventricular assist device*]) skutkuje niekiedy regresją przebudowy serca, pokazuje, że pierwotnym czynnikiem inicjującym proces przebudowy i NS jest bodziec mechaniczny (11, 16, 17).

I.4.3. Zwiększone obciążenie niewydolnego serca

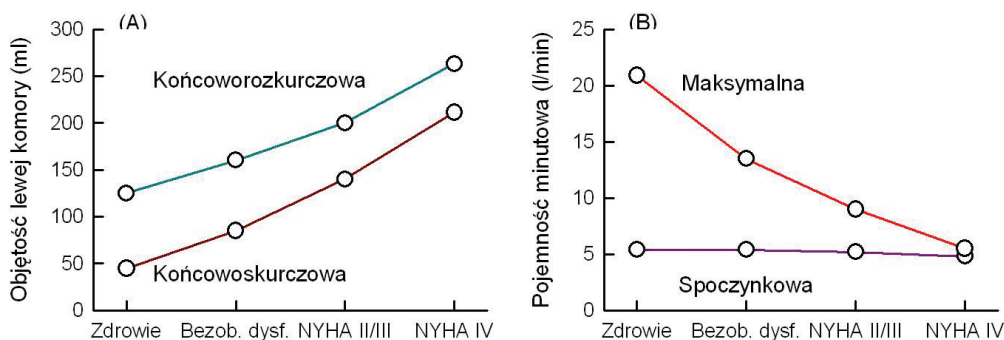
Im NS jest bardziej zaawansowana, tym, paradoksalnie, bardziej rośnie obciążenie serca. Pogarsza to jeszcze bardziej sprawność hemodynamiczną pompy sercowej i warunkuje postępujący charakter procesu przebudowy/NS. Zasadniczym tego powodem jest sama przebudowa

serca. Serca w fazie przebudowy/NS mają zwykle bardziej kulisty kształt, ich lewą komorę cechuje zwiększona objętość końcoworozkurczowa i mniejsza grubość ściany. Zgodnie z prawem Laplace'a, każda z tych zmian prowadzi do wzrostu naprężenia w ścianie lewej komory. Innym powodem jest wzrost oporu obwodowego związany z aktywacją neurohormonalną, jaka towarzyszy NS (9).

Proporcjonalnie do obciążenia serca (naprężenia w ścianie) rośnie również jego zapotrzebowanie tlenowe i maleje rezerwa wieńcowa. NS towarzyszy zwykle przyspieszenie częstotliwości rytmu serca, co również zwiększa obciążenie energetyczne miokardium i pogarsza warunki perfuzji, bo skraca się wtedy długość fazy rozkurczu. Dodatkowo w niewydolności dochodzić może do niepotrzebnego trwonienia energii związanego z zaburzeniami w obiegu komórkowym Ca^{2+} (rozdz. VI.4.3). Równocześnie niewydolne serce ma zaburzony metabolizm ATP i fosfokreatyny. Zmiany te w przypadku zwiększonego obciążenia serca mogą, zwłaszcza w sytuacjach zwiększonego wysiłku fizycznego, stać się przyczyną incydentów niedokrwienia i(lub) okresowego niedoboru związków wysokoenergetycznych i dalszych zaburzeń kurczliwości miokardium, analogicznie jak to ma miejsce w chorobie wieńcowej w czasie wysiłkowej dławicy piersiowej (rozdz. IX).

I.4.4. Zespół chorobowy z zachowanym rzutem minutowym serca

U dorosłego osobnika spoczynkowy rzut minutowy serca wynosi $\sim 5,5$ l/min i może wzrastać ~ 4 -krotnie w czasie intensywnego wysiłku. W miarę postępu choroby serca (od pełnego zdrowia, poprzez bezobjawową dysfunkcję lewej komory, NS w klasie NYHA II/III aż do NS w klasie NYHA IV) systematycznie rośnie pojemność końcoworozkurczowa lewej komory i maleją jej rzut skurczowy i frakcja wyrzucania (Ryc. 5A). Niemniej jednak, spoczynkowy rzut minutowy serca i ciśnienie tętnicze krwi pozostają niezmienione, aż do stanów krańcowej NS. Maleje jedynie rezerwa rzutu minutowego i jest bliska zerowej dopiero w krańcowych stadiach NS (Ryc. 5B).



Rycina 5. Objętość końcoworozkurczowa i końcowoskurczowa lewej komory (A) oraz pojemność minutowa serca – spoczynkowa i maksymalna (B) u osobników: zdrowych, z bezobjawową dysfunkcją LK, z NS w klasie NYHA II/III oraz NYHA IV. (wykres na podstawie danych z Tab. 12).

Dane te pokazują, że w czasie wykonywania umiarkowanych wysiłków, a zwłaszcza w spoczynku, osoby z NS zachowują homeostazę krążeniową, mierzoną wielkością ciśnienia tętniczego krwi czy wielkością lokalnych przepływów tkankowych. Powstaje wobec tego pytanie

o źródło zwiększonej aktywacji układu współczulnego i układu RAA, a także źródło zwiększonej duszności oraz męczliwości mięśni szkieletowych w NS, niewspółmiernych do zachowanego rzutu minutowego serca.

Badania eksperymentalne pokazują, że w przeciążonych mechanicznie kardiomiocytach może następować ekspresja wszystkich elementów układu RAA. Mechanizm ten może tłumaczyć wzrost aktywności lokalnego, wewnątrzsercowego układu RAA, nie tłumaczy natomiast mechanizmu ogólnoustrojowej aktywacji układu RAA (rozdz. VIII.1.). Podobnie u sportowców z fizjologicznym przerostem lewej komory ma miejsce aktywacja lokalnego, wewnątrzsercowego układu współczulnego (zwiększone netto uwalnianie noradrenaliny z sercowych zakończeń współczulnych), co ma prawdopodobny związek ze zwiększonym obciążeniem serca (18). Nie tłumaczy to jednak mechanizmu ogólnoustrojowej aktywacji układu współczulnego w NS.

Ogólnoustrojowa aktywacja układów neurohormonalnych w NS jakościowo przypomina aktywację, jaka towarzyszy krótkotrwałym zaburzeniom homeostazy krążeniowej (rozdz. VII.1.). Dlatego tradycyjnie przyjmowano, że NS towarzyszy obniżenie ciśnienia tętniczego i przepływów tkankowych, co na drodze różnych odruchów (np. z baroreceptorów) skutkuje standardową aktywacją neurohormonalną. Obserwacje kliniczne nie potwierdzają jednak obecności spoczynkowych zaburzeń krążeniowych w NS, które mogłyby tłumaczyć zwiększoną aktywację neurohormonalną w tym zespole (19).

Pytanie o źródło nadmiernej aktywacji neurohormonalnej w NS pozostaje otwarte. Zwłaszcza że coraz więcej faktów sugeruje, że właśnie ona, a nie bezpośrednio dekompensacja krążeniowa, jest odpowiedzialna za występowanie podstawowych objawów podmiotowych NS, jakimi są duszność i męczliwość mięśni szkieletowych.

I.4.5. Źródła objawów podmiotowych; Rola mięśni szkieletowych

NS jest chorobą wielonarządową, a nie wyłącznie hemodynamiczną. Bezpośrednim źródłem objawów NS (męczliwość, duszność) jest miopatia mięśni szkieletowych, a nie zbyt mały rzut serca. Odruch z ergoreceptorów miopatycznych mięśni jest wzmożony. Skutkuje to zwiększoną aktywnością oddechową (duszność) i współczulną. Miopatia może być źródłem szkodliwej „nadaktywności” współczulnej w NS przyczyniającej się do postępującego przebiegu choroby.

Jak ilustruje to klasyczna klasyfikacja wg *New York Heart Association* (NYHA, Tab. 4), najbardziej typowymi objawami podmiotowymi przewlekłej NS są męczliwość (ang. *fatigue*) i/lub duszność (*breathlessness*), które ograniczają zdolność do wykonywania wysiłków i w ten sposób obniżają jakość życia osób dotkniętych chorobą. Tradycyjny pogląd na genezę zwiększonej wysiłkowej męczliwości w NS był taki, że niewydolne serce reaguje na wysiłek fizyczny niewystarczającym wzrostem rzutu minutowego. Wobec tego i przepływ krwi przez pracujące mięśnie jest niewystarczający w stosunku do potrzeb i mięśnie ulegają chwilowemu niedokrwieniu. Informacja o tym jest przekazywana do mózgu, co skutkuje reakcją odczuwaną jako zmęczenie. Natomiast pogląd na genezę duszności był taki, że dla uzyskania odpowiedniego rzutu minutowego, niewydolne serce potrzebuje zwiększonego ciśnienia napełniania, zwłaszcza w czasie wysiłku. Towarzyszy temu odpowiedni wzrost ciśnienia w krążeniu płucnym i maleje podatność płuc, co utrudnia wymianę gazową i ewentualnie skutkuje przesiękiem.

U zdrowych osobników rzut minutowy serca rośnie proporcjonalnie do obciążenia wysiłkiem (rezerwa rzutu minutowego ~4) i wielkość maksymalnego tolerowanego wysiłku koreluje

z wielkością maksymalnego rzutu minutowego. Sugeruje to, że w normie zdolność do wykonywania wysiłków jest limitowana głównie przez sprawność hemodynamiczną serca. W niewydolności serca zależność taka nie istnieje, co stawia pod znakiem zapytania hemodynamiczny mechanizm objawów NS (19, 20).

Tabela 4. Klasyfikacja objawów podmiotowych niewydolności serca (*symptoms*) wg NYHA

Klasa I	Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje zmęczenia, uczucia kołatania serca lub duszności.
Klasa II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast zwykła aktywność fizyczna powoduje zmęczenie, uczucie kołatania serca lub duszność.
Klasa III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje zmęczenie, uczucie kołatania serca lub duszność.
Klasa IV	Niemożliwość wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu. Objawy niewydolności serca w spoczynku. Po podjęciu jakiejkolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu wzrasta.

Rezerwa rzutu minutowego maleje wraz ze stopniem zaawansowania NS, ale, poza krańcowymi postaciami NS, jest ciągle w jakimś stopniu obecna (Ryc. 5). Paradoks polega na tym, że u niektórych pacjentów z poważnie zaawansowaną dysfunkcją serca objawy NS bywają minimalne, a u innych, z niewielką dysfunkcją, są bardzo duże. W efekcie, w populacji pacjentów z NS nie ma żadnej korelacji między frakcją wyrzucania lewej komory (LVEF) i wydolnością fizyczną mierzoną w teście spiroergometrycznym wielkością maksymalnego zużycia tlenu (VO_2max) (23). Co więcej, szybka poprawa sprawności serca, uzyskana w wyniku leczenia farmakologicznego bądź transplantacji serca, wcale nie powoduje natychmiastowego ustąpienia objawów NS. Podobnie początkowe pogorszenie sprawności hemodynamicznej serca pod wpływem β -blokerów wcale nie skutkuje adekwatnym pogorszeniem objawów. Po trzecie, wykazano wzrost rzutu minutowego i VO_2max u osób z NS, którym na szczycie wyczerpania z powodu pracy mięśniami nóg polecono wykonanie dodatkowego wysiłku mięśniami rąk. Podobny efekt nie występował u zdrowych osobników. Innymi słowy męczliwość nie koreluje z obiektywnymi wskaźnikami wydolności serca i jest coraz bardziej oczywiste, że nie jest bezpośrednią konsekwencją zbyt małego rzutu minutowego serca.

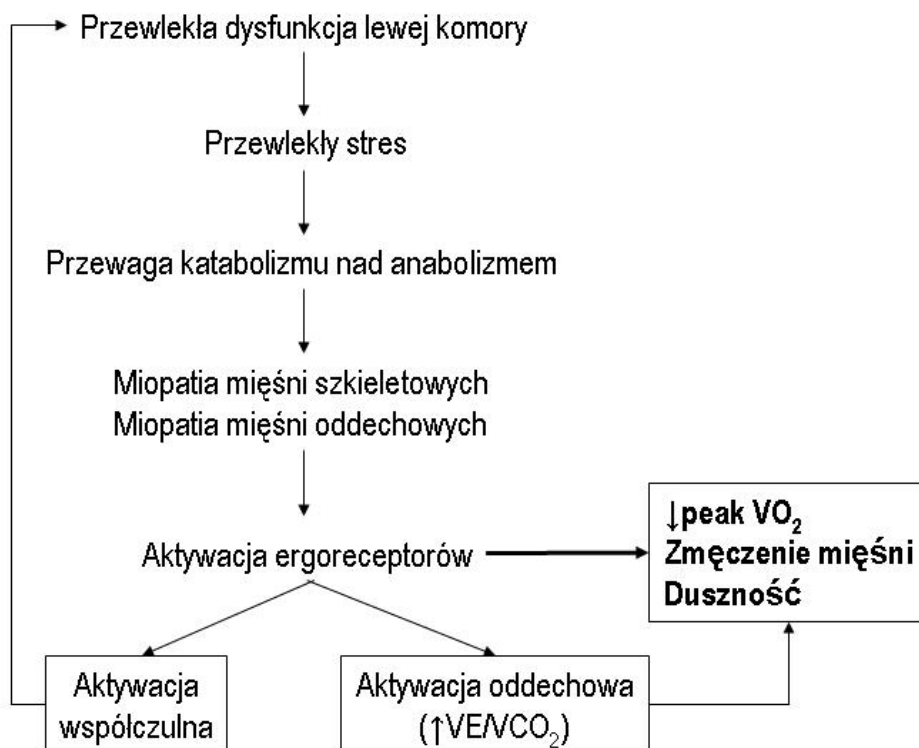
Podobnie, badania gazometryczne wykazały, że ciśnienia parcjalne tlenu i dwutlenku węgla mierzone u pacjentów z NS w czasie wysiłku są często „lepsze” niż w spoczynku, co przeczy hipotezie, że to zaburzenia wymiany gazowej w płucach skutkują uczuciem duszności wysiłkowej w NS. W NS jest zwiększona natomiast tak zwana odpowiedź wentylacyjna na wysiłek fizyczny i ona jest prawdopodobną przyczyną duszności. Miarą tej odpowiedzi jest nachylenie krzywej zależności: wentylacja oddechowa (VE)/produkcja dwutlenku węgla (VCO_2) (dane z testu spiroergometrycznego). Okazuje się, że im zaawansowanie NS jest większe, tym nachylenie tej zależności jest bardziej pionowe. Jednakże skład gazowy krwi u ćwiczących osób z NS jest „bardziej” prawidłowy niż spoczynkowy. Wobec tego wzmożona aktywacja oddechowa musi być rezultatem zwiększonej wrażliwości chemoreceptorów na bodziec chemiczny (ten sam poziom produkcji CO_2 powoduje większą aktywację chemoreceptorów). Mechanizm tego zjawiska jest niepewny.

Ważnym czynnikiem „przesterowującym” chemoreceptory w NS jest prawdopodobnie wzmożona aktywacja współczulna.

Dominuje obecnie pogląd, że bezpośrednią przyczyną złej tolerancji wysiłku i zaburzeń oddechowych w NS jest uogólniona „miopatia” mięśni szkieletowych, w tym i przepony (19, 20). Składają się na nią: (a) postępująca utrata masy mięśniowej, częściowo w wyniku apoptozy; (b) wczesna utrata siły mięśniowej (także różnych małych mięśni, także przepony) i ich wytrzymałości; nie wykazano jednak związku między zwiększoną męczliwością mięśni i zaburzeniami ich ukrwienia w trakcie samego wysiłku; (c) zmiany histologiczne, w tym wzrost udziału szybkich włókien mięśniowych typu II; (d) liczne zaburzenia struktury i czynności mitochondriów; (e) zaburzenia produkcji i transportu energii (niedobór fosfokreatyny) oraz (f) zwiększona aktywność ergoreceptorów (receptorów mięśni szkieletowych aktywowanych przez bodźce mechaniczne i metaboliczne związane z pracą mięśniową) skutkująca nieadekwatną do wielkości wysiłku aktywacją układu współczulnego i wentylacji oddechowej (rozdz. VII.1.4.). Prawdopodobnie jest tak, że w mięśniu uszkodzonym i ze zmniejszoną masą standardowe obciążenie skutkuje zwiększoną produkcją mediatorów odruchu z ergoreceptorów.

Mechanizm powstawania miopatii szkieletowej nie jest całkiem jasny, ale musi być w jakiś sposób wtórny do NS. Rozważane są następujące trzy niewykluczające się przyczyny:

- 1) Unikanie wysiłku fizycznego przez pacjentów z NS i proces znany jako „roztrenowanie”. W zgodzie z tą hipotezą trening fizyczny częściowo normalizuje wysiłkową odpowiedź wentylacyjną i aktywność współczulną u osób z NS;
- 2) Powtarzające się incydenty niedokrwienia i reperfuzji (analogicznie jak to się dzieje w sercu z chorobą niedokrwinną serca) skutkujące przewlekłym uszkodzeniem, a następnie atrofią mięśni z powodu ich uszkodzenia i/lub immobilizacji (stan analogiczny do ogłuszenia?). Częściowo może to być związane z zaburzeniami naczyniowymi w obrębie mięśni szkieletowych, na które składają się: zwiększenie spoczynkowego oporu naczyniowego w krążeniu mięśniowym, nieadekwatnie mały wzrost przepływu krwi przez mięśnie pod wpływem wysiłku fizycznego i farmakologicznych wazodilatatorów, upośledzenie naczyniorozkurczającej czynności śródbłonna związanej z tlenkiem azotu, spadek gęstości naczyń mikrokrążenia oraz zwiększona aktywność czynników kurczących naczynia, w tym endoteliny i angiotensyny II. W tym kontekście wykazano zwiększone uwalnianie kwasu mlekowego z mięśni szkieletowych u pacjentów z niewydolnością serca, co sugeruje niedokrwienie mięśni;
- 3) Nadmierna aktywacja katabolizmu organizmu kosztem ograniczenia procesów anabolicznych. Utrata masy mięśniowej jest wczesnym zjawiskiem towarzyszącym NS. NS nierzadko towarzyszy także kacheksja, proces o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym. Z drugiej strony nadmierna waga ciała ma korzystne znaczenie rokownicze. Powód, dla którego dochodzi do utraty wagi w NS nie jest jasny. Dla przykładu zwiększona produkcja kortyzolu i nadmierna stymulacja współczulna, zjawiska typowe dla NS, mają działanie kataboliczne. Insulina ma silne działanie anaboliczne, ale w NS częstym zjawiskiem jest insulinooporność. Opisane zmiany hormonalno-metaboliczne i mięśniowe są dobrą ilustracją tezy, że NS jest chorobą wielonarządową, a nie wyłącznie hemodynamiczną. Mechanizm tych zmian nie jest jasny. Przypominają one nieswoiste zmiany towarzyszące przewlekłemu umiarkowanemu stresowi. Stąd hipoteza, że są one reakcją na przewlekły umiarkowany stres hemodynamiczny wtórny do dysfunkcji mięśnia sercowego, cokolwiek by to miało znaczyć (19, 20). Aktualną hipotezę tłumaczącą mechanizm powstawania głównych objawów NS podsumowuje Ryc. 6.



Rycina 6. Pochodzenie objawów w przewlekłej niewydolności serca. NS jest przewlekłym „stresorem” skutkującym przewagą katabolizmu nad anabolizmem, miopatią szkieletową i nadmierną aktywacją ergoreceptorów. Męczliwość jest konsekwencją miopatii, a duszność – miopatii mięśni oddechowych i zwiększonej aktywacji oddechowej, wtórnej do aktywacji ergoreceptorów (i aktywności współczulnej, niepokazanej). Aktywacja ergoreceptorów jest także źródłem zwiększonej aktywności współczulnej, która jest elementem „błędnego koła” regulacyjnego przyczyniającego się do postępującego przebiegu NS. (zmodyfikowane wg (19))

I.4.6. Znaki zapytania dotyczące leczenia

1.4.6.1. Leczenie objawów czy dysfunkcji serca?

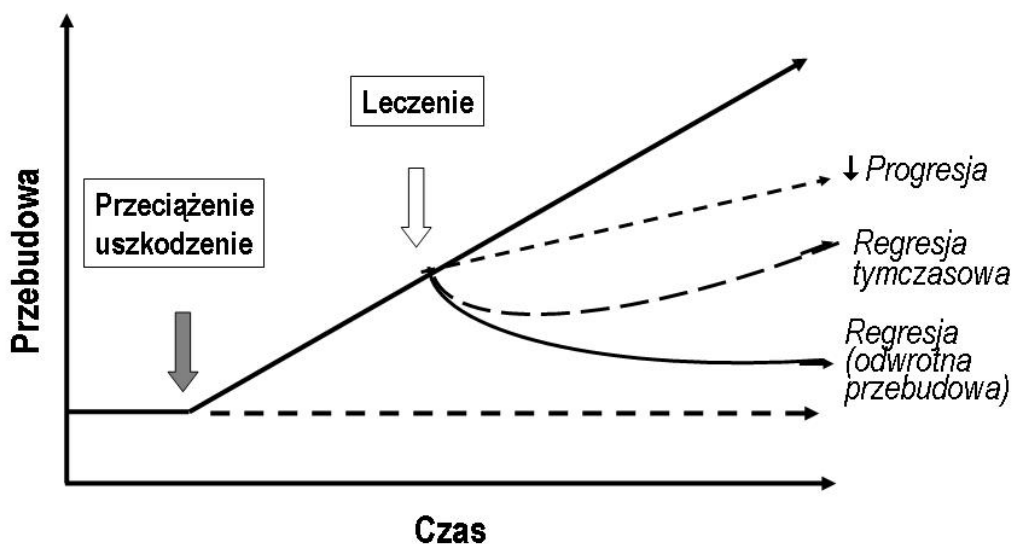
O jakości życia pacjentów z NS decyduje nasilenie objawów podmiotowych (*symptoms*) (Tab. 4). Te, chociaż są niewątpliwie wtórne do choroby serca, nie mają bezpośredniego związku z zaawansowaniem dysfunkcji serca, ocenianej na podstawie objawów przedmiotowych (*signs*) i/lub zobiektywizowanych wskaźników pracy serca (rozdz. I.4.5.). Rodzi to pytanie o mechanizm korzystnego działania współczesnych metod leczenia NS. Czy działają one głównie obwodowo poprzez redukcję objawów, czy też działają bezpośrednio na biologię miokardium i w ten sposób rozwijają klinicznie korzystne działanie? Odpowiedź na to pytanie nie jest jednoznaczna.

- 1) β -blokery, ACE-I, sartany i blokery aldosterony, wszystkie redukują zachorowalność i umieralność z powodu NS, ale często nie wpływają na nasilenie objawów podmiotowych (argument – działają na serce);
- 2) Wykazano u pacjentów z zaawansowaną NS, że β -blokery zmniejszają wentylację płucną, duszność i męczliwość wysiłkową, ale nie wpływają na maksymalne pochłanianie tlenu ($\text{VO}_{2\text{max}}$) (argument – działają poza sercem) (21);

- 3) Trening fizyczny w NS skutkuje mniejszym nasileniem duszności i męczliwości. Wykazano, że pod wpływem treningu poprawie ulegają zarówno zobiektywizowane wskaźniki czynności kurczliwej serca, jak i czynność i struktura mięśni szkieletowych, maleje także aktywność odruchu z ergoreceptorów mięśni szkieletowych oraz aktywność współczulna (argument – trening działa korzystnie i na serce, i na obwód) (19).

I.4.6.2. Oczekiwane i realistyczne cele leczenia

W patomechanizmie NS biorą udział liczne „błędne koła” regulacyjne, dlatego jest to zespół chorobowy o samonapędzającym się, stale postępującym charakterze (Ryc. 7). Zdecydowana większość przypadków NS (~70%) spowodowana jest chorobą niedokrwienną serca i związaną z tym utratą kardiomiocytów. Dodatkowo, niezależnie od etiologii NS, elementem każdej przebudowy miokardium w NS jest systematyczna dalsza utrata kardiomiocytów w mechanizmie apoptozy i nekrozy.



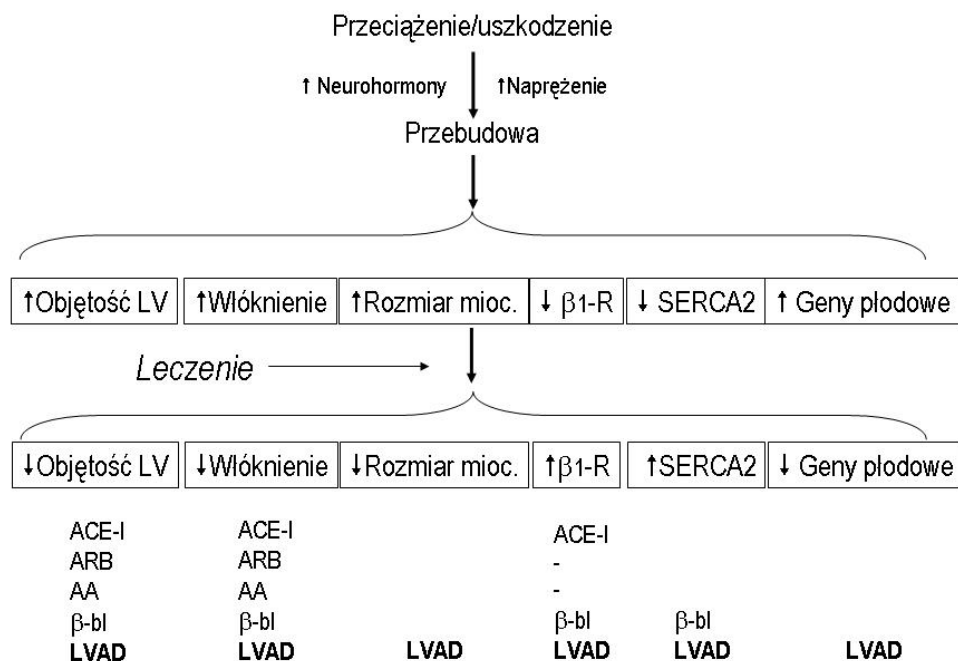
Rycina 7. Schemat obrazujący stale postępujący proces przebudowy serca i NS, i trzy potencjalne cele leczenia NS. Celem idealnym, ale jeszcze nieosiągalnym, jest całkowita i trwała regresja przebudowy (revers remodeling, odwrotna przebudowa). Leki zmniejszające aktywację neurohormonalną, a także mechaniczne odciążenie komory (LVAD) skutkują częściową regresją różnych zaburzeń składających się na proces przebudowy (vide Ryc. 8). Nie ma dowodów na trwałość tych korzystnych zmian (regresja tymczasowa). Najbardziej realistycznym celem obecnego leczenia jest zwolnienie naturalnej historii NS (zwolnienie progresji).

W tej sytuacji wydaje się oczywiste, że jedynym sposobem przyczynowego leczenia NS jest uzupełnianie utraconych kardiomiocytów. W ostatnich latach podejmowane są próby osiągnięcia tego celu poprzez transplantację do serca różnego typu komórek macierzystych albo poprzez aktywację endogennego mechanizmu regeneracji kardiomiocytów. Dotychczasowe wyniki tych prób są ciągle dalekie od oczekiwań. Dlatego obecnie leczenie NS jest leczeniem paliatywnym, zapewniającym, w najlepszym razie, częściową i jedynie okresową regresję niektórych zmian w niewydolnym sercu (Ryc. 7).

Rzeczywiście, wykazano w różnych układach, że interwencje blokujące aktywność neurohormonalną (β -bloker, ACE-I, sartany i blokery aldosteronu), a także okresowe mechaniczne

odciążenie lewej komory (*left ventricular assist device*, LVAD) skutkują zmniejszeniem rozmiarów lewej komory i mniejszym włóknieniem miokardium (*reverse remodeling*). Brak jest jednak systematycznych badań na temat trwałości tych korzystnych zmian. Istnieją także fragmentaryczne informacje na temat korzystnego wpływu wymienionych leków na różne molekularne aspekty przebudowy miokardium (Ryc. 8) (16).

Wykazano, że w niektórych przypadkach krańcowej NS, niezwiązanej z chorobą niedokrwieną serca, mechaniczne odciążenie serca (LVAD) skutkowało wieloletnią regresją przebudowy serca i klinicznym wyleczeniem NS. Obserwacje te są ważnym argumentem na rzecz tezy, że pierwotnym czynnikiem inicjującym proces przebudowy i NS jest bodziec mechaniczny (16, 22).



Rycina 8. Wpływ leczenia na różne aspekty procesu przebudowy i NS. ACE-I – inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę I; ARB – blokery receptora angiotensynowego AT₁; AA – blokery receptora aldosteronu, β-bl – β-blokery, LVAD – left ventricular assist device; SERCA – ATP-aza wapniowa siateczki śródplazmatycznej (22).

Bibliografia

- [1] Richardson P, McKenna WJ, Bristow M. et al. P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841–842.
- [2] Elliott P, Andersson B, Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:270–276.
- [3] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and

- Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113:1807–1816.
- [4] Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10:933–989.
 - [5] Mosterd A., Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93:1137–1146.
 - [6] Mehta PA., Cowie MR. Gender and heart failure: a population perspective. *Heart* 2006; 92 (Suppl 3):iii14–iii18.
 - [7] MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001–2007.
 - [8] Carson P., Anand L., O'Connor C. et al. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2329–2334.
 - [9] Cohn JN., Ferrari R., Sharpe N., Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:569–582.
 - [10] Frey N., Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol* 2003; 65:45–79.
 - [11] Mann DL., Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005; 111:2837–2849.
 - [12] Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993; 71:C3–C11.
 - [13] Ferrara R., Mastroianni F., Pasanisi G. et al. Neurohormonal modulation in chronic heart failure. *Eur Heart J Supplements* 2002; 4 (Suppl. 4): D3–D11.
 - [14] Sharma R., Anker SD. From tissue wasting to cachexia: changes in peripheral blood flow and skeletal musculature. *Eur Heart J Supplements* 2002; 4 (Suppl.D): D12–D17.
 - [15] Jugdutt BI. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? *Circulation* 2003; 108:1395–1403.
 - [16] Birks EJ., Tansley PD., Hardy J. et al Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006; 355:1873–1884.
 - [17] Wright JW., Mizutani S., Harding JW. Pathways involved in the transition from hypertension to hypertrophy to heart failure. Treatment strategies. *Heart Fail Rev* 2008; 13:367–375.
 - [18] Neri Serneri GG., Boddi M., Modesti PA., et al. Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor -I formation are associated with physiological hypertrophy in athletes. *Circ Res* 2001; 89:977–982.
 - [19] Witte KK., Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49:366–384.
 - [20] Clark AL. Origin of symptoms in chronic heart failure. *Heart* 2006; 92:12–16.
 - [21] Witte KK., Thackray S., Nikitin NP., Cleland JG., Clark AL. The effects of long-term beta-blockade on the ventilatory responses to exercise in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:612–617.
 - [22] Sopha GK., Barton PJ., Terracciano CM, Yacoub MH., Left ventricular assist device-induced molecular changes in the failing myocardium. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23:206–218.

II. Układ sercowo-naczyniowy z lotu ptaka

II.1. Role fizjologiczne

Andrzej Beręsewicz, Michał Mączewski

Układ krążenia, zwany także układem sercowo-naczyniowym, jest „hydraulicznym” systemem transportującym, składającym się z zamkniętego systemu elastycznych naczyń (tętnice, włosniczki i żyły), krwi oraz serca [1]. Krew wypełnia naczynia i jest medium transportującym wodę, elementy morfotyczne krwi i liczne substancje rozpuszczone we krwi. **Serce jest pompą** nadającą ruch strumieniowi krwi i wymuszającą jej krążenie w naczyniach od serca do tkanek i z powrotem do serca. Serce pompuje krew dzięki skoordynowanym skurczom komórek (kardiomiocytów) mięśnia sercowego (miokardium) budującego ściany jam serca (rozdz. II.4).

Wśród funkcji układu krążenia najważniejsze to:

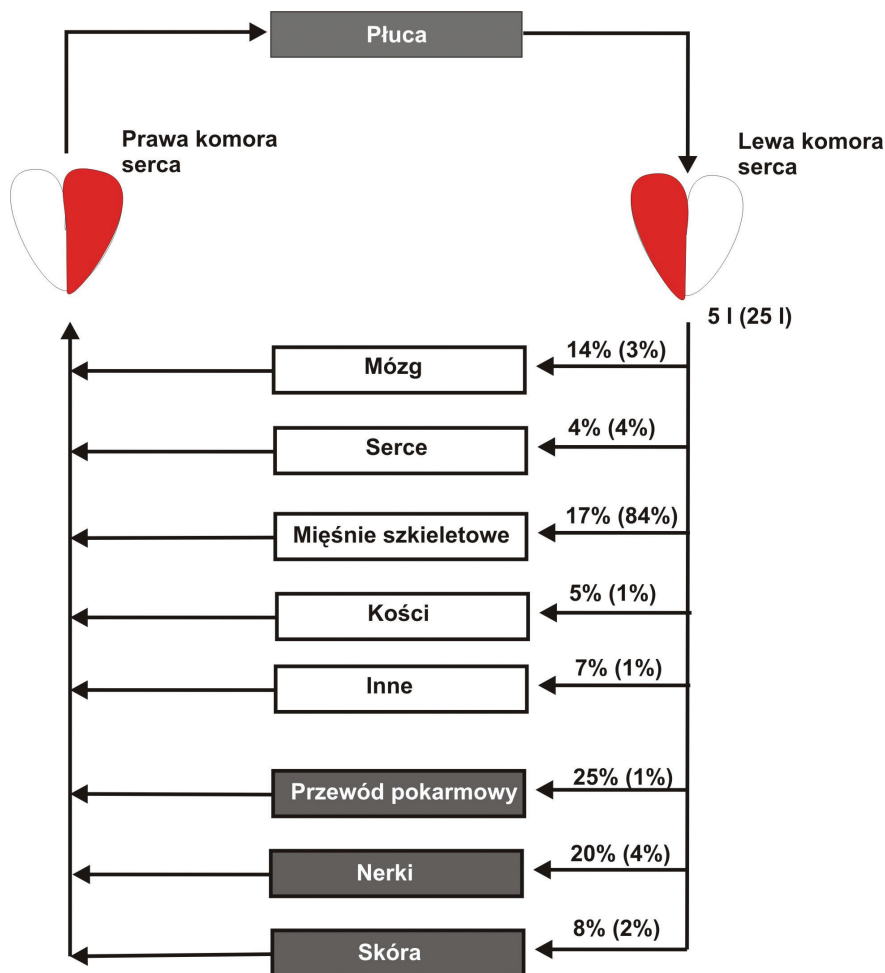
- 1) Zaopatrzenie tkanek w substancje odżywcze i budulcowe (tlen, substraty metaboliczne) i usuwanie z nich ubocznych produktów metabolizmu (CO_2 , jony wodorowe itp.);
- 2) Transport substancji pomiędzy narządami;
- 3) Sygnalizacja między różnymi częściami organizmu za pomocą substancji czynnych, takich jak hormony i cytokiny, które są wydzielane do lub produkowane we krwi i następnie krążą z nią w organizmie;
- 4) Termoregulacja;
- 5) Udział w odpowiedzi immunologicznej poprzez komórki i mediatory odpowiedzi immunologicznej krążące z krwią [2].

II.2. Krążenie duże i małe

Andrzej Beręsewicz, Michał Mączewski

Układ sercowo-naczyniowy składa się z krążenia układowego (dużego), w którym pompą jest lewa komora serca, oraz krążenia płucnego (małego), w którym pompą jest prawa komora. (Ryc. 9). Pompy te wyrzucają krew do dużych sprężystych tętnic (aorta, tętnica płucna).

Z aorty krew płynie do poszczególnych narządów organizmu (mózg, serce, nerki, mięśnie etc.) przez równoległe ułożone mięśniowe tętnice narządowe. Ten równoległy układ sprawia, że ukrwienie poszczególnych narządów może być regulowane indywidualnie. W narządach tętnice dzielą się kilkanaście razy na coraz drobniejsze mięśniowe tętnice i tętniczki, a dalej na bardzo liczne naczynia włosowate, zbudowane jedynie z pojedynczej warstwy komórek śródbłonna. W efekcie dystans między naczyniami włosowatymi i komórkami organizmu na ogół nie przekracza 10 μm . Dopiero na poziomie naczyń włosowatych odbywa się wymiana substancji między przestrzenią wewnątrznacyniową i płynem tkankowym, głównie na drodze dyfuzji. Włośniczki łączą się w żyłki, a te w coraz większe żyły i ostatecznie krew spływa żyłami głównymi do prawego przedsionka.



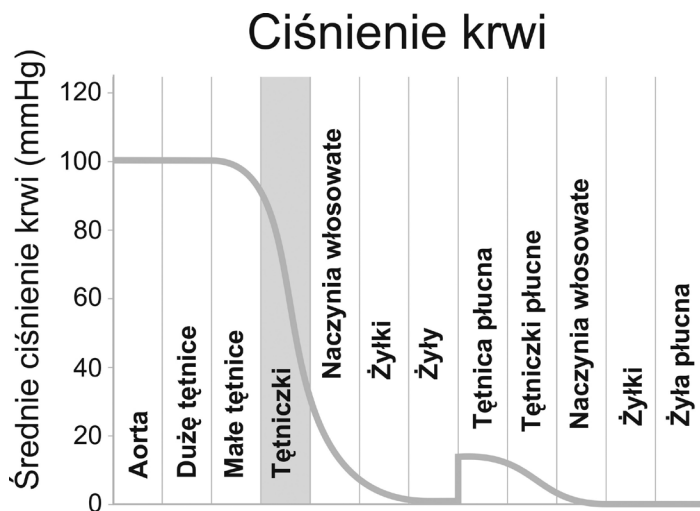
Rycina 9. Ogólny schemat układu krążenia. Serce składa się z lewej i prawej komory, dwóch pomp zasilających odpowiednio duże i małe krążenie. Narządy dzielą się na zwykłe, w których przepływ krwi dostosowany jest do ich zapotrzebowania energetycznego (białe prostokąty), narządy specjalne – wyspecjalizowane w regulacji objętości i/lub składu krwi (szare prostokąty), w których przepływ dostosowany jest do ich specjalnej funkcji. Liczby umieszczone po prawej stronie odpowiednich prostokątów oznaczają procent całkowitej pojemności minutowej przypadającej na perfuzję danego narządu w spoczynku (w nawiasach w maksymalnym wysiłku fizycznym).

Mięśniowe tętnice i tętniczki są segmentem układu naczyniowego:

- 1) wysokociśnieniowym (Ryc. 10) – ciśnienie w aorcie i dużych tętnicach, czyli tzw. **centralne ciśnienie tętnicze** waha się w normie od 80 do 130 mmHg i maleje do ~30 mmHg w naczyniach włosowatych;
- 2) niskoobjętościowym – mieszczą jedynie ~15% krwi;
- 3) wysokooporowym – reagują skurczem i rozkurczem na czynniki środowiskowe i w ten sposób są głównym regulatorem narządowego oporu naczyniowego i przepływu narządowego.

Żyły są segmentem układu krążenia:

- 1) niskociśnieniowym (Ryc. 10) – ciśnienie w prawym przedsionku, do którego spływa krew z żył głównych (tzw. **ośrodkowe ciśnienie żyłne**), wynosi normalnie ~0 mmHg. Ośrodkowe ciśnienie żyłne może spadać poniżej 0 mmHg w przypadku krwotoku czy hipowolemii i może wzrastać nawet do 20–30 mmHg w niewydolności serca oraz w sytuacjach znacznie zwiększonego powrotu żylnego. Ciśnienie w żyłach obwodowych wynosi zwykle +4 do +6 mmHg, co wymusza przepływ krwi od obwodu do serca. Ośrodkowe ciśnienie żyłne zależy od (1) powrotu żylnego (im wyższy – tym ośrodkowe ciśnienie żyłne wyższe) i (2) kurczliwości serca (im gorsza – tym ośrodkowe ciśnienie żyłne wyższe).
- 2) wysokoobjętościowym – normalnie mieszczą ~65% krwi. Stanowią rezerwuuar krwi, który może dodatkowo zwiększać lub zmniejszać swą objętość nawet o ~20% bez istotnej zmiany ciśnienia żylnego. Utrata 20% krwi nie wpływa wobec tego znacząco na czynność układu krążenia. Głównym magazynem krwi są śledziona, wątroba, duże żyły jamy brzusznej, podskórne spłoty żyłne, w mniejszym stopniu serce i płuca. Żyły są unerwione głównie przez układ współczulny, który powodując ich skurcz (poprzez aktywację receptorów adrenergicznych α_1), zwiększa powrót żylny.
- 3) niskooporowym – same mają mały opór, ale są często uciskane przez sąsiadujące struktury (np. żyły podobojczykowe są dociskane do pierwszego żebra, żyły w jamie brzusznej uciskane są przez ciśnienie śródbrzuszne), co może ograniczać przepływ żylny.



Rycina 10. Średnie ciśnienie krwi (szara linia) w różnych segmentach łożyska naczyniowego. Ciśnienie gwałtownie maleje w tętniczkach o średnicy < 200 μm (szary pasek) i jest to obszar naczyniowy, w którym „rezyduje” >50% całkowitego oporu naczyniowego układu krążenia. Te tak zwane tętniczki oporowe są głównym regulatorem oporu naczyniowego i przepływu tkankowego krwi.

Mikrokrążenie. W jego skład wchodzią tętniczki, naczynia włosowate i żyłki o średnicy mniejszej od 200 μm . Wymiana substancji między osoczem a płynem tkankowym odbywa się dopiero w naczyniach włosowatych, gdyż mają one:

- 1) cienką ścianę – są zbudowane z jednej warstwy komórek śródbłonna;
- 2) dużą powierzchnię – ~10 miliardów włosniczek ustroju ma powierzchnię 500–700 m^2 ;
- 3) małą średnicę (4–9 μm) – dzięki czemu eryocyty przeciskają się przez nie z trudem, co ułatwia dyfuzję gazów z i do krwinek;
- 4) porowatą strukturę – decydującą o ich różnej szczelności; w mózgu jest ona bardzo duża (stąd nazwa bariera krew–mózg), a w wątrobie tak mała, że do przestrzeni pozanaczyniowej wątroby przechodzą duże białka.

Na granicy między najmniejszymi tętniczkami i włosniczkami znajdują się zwieracze przedwłosniczkowe, które mogą całkowicie otwierać lub zamykać przepływ przez naczynia włosowate. Krew zazwyczaj płynie tylko przez pewną część wszystkich włosniczek. Elementem mechanizmu regulacji przepływu narządowego jest wyłączanie i włączanie do użytku nieczynnych włosniczek (rekrutacja naczyń włosowatych) [1, 3].

II.3. Serce jako pompa – cykl hemodynamiczny serca

Andrzej Beręsewicz, Michał Mączewski

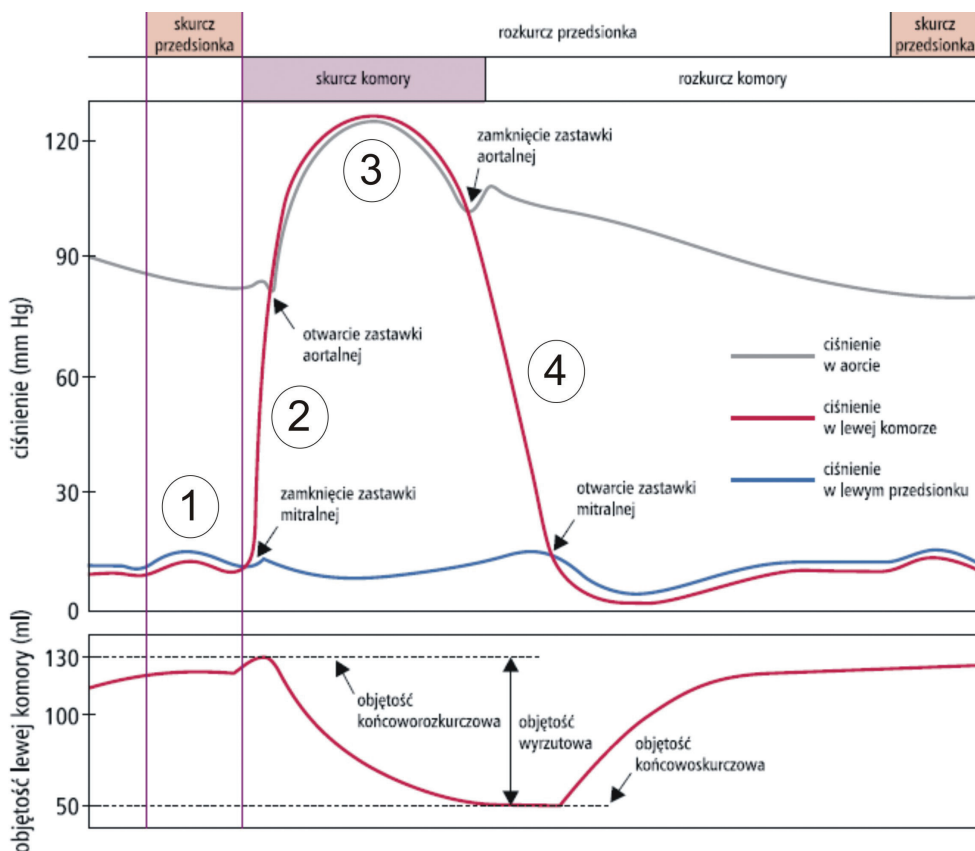
Serce składa się z dwóch pomp mięśniowych – prawej i lewej. W skład każdej wchodzi przedsińka i komora, oddzielone zastawką. Do każdej z pomp napływa swobodnie krew z odpowiednich żył i wypływa do odpowiedniej tętnicy przez zastawki półksiężycowate, które nie pozwalają na cofanie się krwi do serca [1].

Lewa komora jest pompą ciśnieniową, a prawa komora – pompą objętościową. Lewa komora bierze udział w opróżnieniu także prawej komory, do której wnętrza wpukła się w czasie skurczu przegroda międzykomorowa.

Serce pompuje krew do łożyska naczyniowego dzięki powtarzającym się cyklom napełniania i opróżniania jam serca – najpierw przedsionków, a następnie komór. Zjawiska zachodzące w sercu od początku jednego skurczu do początku następnego nazywa się cyklem hemodynamicznym serca lub **cyklem sercowym** (Ryc. 11), w którym się wyróżnia:

- 1) **fazę rozkurczu** – zastawki aorty i tętnicy płucnej są zamknięte, a zastawki przedsionkowo-komorowe – otwarte. Krew biernie (zgodnie z gradientem ciśnień) wpływa z żył poprzez przedsionki do komór, początkowo szybko (**okres szybkiego napełniania komór**), następnie wolniej (**okres wolnego napełniania**), i wreszcie **skurcz przedsionka** (załamek P w EKG) czynnie zwiększa objętość krwi w komorach o 10–25%. Wzrostowi objętości krwi w komorach towarzyszy niewielki wzrost ciśnienia komorowego i rozciąganie ścian komór, które uruchamia mechanizm Franka-Starlinga (V.1.4);
- 2) **fazę skurczu** – elektryczne pobudzenie komórek sercowych wywołuje skurcz komór (zespół QRS w EKG). Wzrasta ciśnienie w komorach i zamykają się zastawki przedsionkowo-komorowe (**I ton serca**). Ciśnienie w komorach dalej gwałtownie rośnie przy niezmienionej objętości komór (**faza skurczu izowolumetrycznego**) i staje się równe

ciśnieniu odpowiednio w aorcie i tętnicy płucnej. Po otwarciu zastawek aorty i tętnicy płucnej dochodzi do wyrzutu krwi do aorty i tętnicy płucnej (**faza wyrzucania**). Następnie komórki sercowe ulegają repolaryzacji (załamek T w EKG), mięsień komór się rozkurcza i ciśnienie w komorach spada aż do wartości poniżej ciśnienia w dużych tętnicach. Po zamknięciu zastawki aorty i tętnicy płucnej (**II ton serca**) następuje **faza rozkurczu izowolumetrycznego**. Gdy ciśnienie w komorach spadnie poniżej ciśnienia w przedsionkach, otwierają się zastawki przedsionkowo-komorowe i rozpoczyna się kolejny cykl sercowy.



Rycina 11. Cykl hemodynamiczny serca – zjawiska zachodzące w lewym przedsionku, lewej komorze i aorcie. Opis w tekście

Przy częstotliwości rytmu serca $\sim 75/\text{min}$ cykl sercowy trwa ~ 800 ms, z czego 30% przypada na skurcz komór. Przyspieszenie rytmu serca powoduje głównie skrócenie fazy rozkurczu i względne wydłużenie fazy skurczu, co pogarsza napełnianie komór i wiąże się ze wzrostem oporu kompresyjnego tętnic wieńcowych [1].

W prawidłowo działającym sercu objętość krwi w lewej komorze na końcu fazy rozkurczu (**objętość końcoworozkurczowa**) wynosi 110–120 ml i maleje pod koniec fazy wyrzutu do 40–50 ml (**objętość końcowoskurczowa**). Objętość krwi pompowanej do aorty w jednym cyklu sercowym (**objętość wyrzutowa**) wynosi 70–80 ml, co stanowi $\sim 70\%$ objętości końcoworozkurczowej lewej komory. Ta tzw. **frakcja wyrzutowa lewej komory** (objętość wyrzutowa/objętość

końcoworozkurczowa $\times 100\%$) jest użytecznym klinicznie wskaźnikiem sprawności serca jako pompy.

U zdrowych osobników rzut minutowy serca, w wyniku działania mechanizmów regulacyjnych (mechanizm Franka-Starlinga, regulacja nerwowa), może się zwiększać o $\sim 400\%$. Inaczej mówiąc, **rezerwa rzutu minutowego**, definiowana jako stosunek maksymalnego rzutu minutowego do rzutu w spoczynku, wynosi ~ 4 u młodych zdrowych osobników (Tab. 5).

Tabela 5. Rzut minutowy serca, ciśnienie tętnicze, opór naczyniowy i dystrybucja narządowa przepływu krwi w spoczynku i w czasie intensywnego dynamicznego wysiłku fizycznego u wy-sportowanego młodego mężczyzny

Krążenie	Spoczynek		Wysiłek fizyczny	
	ml/min	%	ml/min	%
Wieńcowe	250	4	1000	4
Mózgowe	750	13	750	3
Mięśnie szkieletowe	1200	21	22000	86
Trzewne	1400	24	300	1
Nerkowe	1100	19	900	4
Skórne	500	9	600	2
Inne	600	10	100	0,5
Pojemność minutowa serca	5800	100	25650	100
Średnie ciśnienie tętnicze	90 mmHg		105 mmHg	
Układowy opór naczyniowy	15 mmHg min/l		4 mmHg min/l	

Zmodyfikowane na podstawie A Harris, BE Martin. Exercise Physiology w: Medical Physiology editors RA Rhodes, GA Tanner, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

II.4. Kardiomiocyty i mięsień sercowy

Urszula Mackiewicz

Tłoczenie krwi z komór do łożyska naczyniowego odbywa się dzięki zsynchronizowanym w czasie i przestrzeni skurczom kardiomiocytów. Na proces aktywacji skurczu składają się trzy etapy (sprężenie elektromechaniczne): (a) pobudzenie komórki przez potencjał czynnościowy; (b) wzrost komórkowego stężenia Ca^{2+} oraz (c) skrócenie komórki (skurcz). Źródłem pobudzenia kardiomiocytów jest bodziec zewnętrzny, jakim jest prąd dopływający z wcześniej pobudzonych kardiomiocytów, a pierwotnie z komórek układu bódzoprzewodzącego. Skurcz generowany w aparacie kurczliwym kardiomiocytów jest przenoszony za pomocą białek szkieletu komórkowego na błonę komórkową, a następnie do macierzy zewnątrzkomórkowej. Dzięki temu skurcz pojedynczych kardiomiocytów skutkuje zmianami objętości całych przedsionków i komór. O zdolności mięśnia sercowego do generowania skurczu decydują:

- 1) liczba i jakość sarkomerów w komórce i liczba i jakość kardiomiocytów;
- 2) mechanizmy elektrofizjologiczne wyzwalające skurcze pojedynczych kardiomiocytów

- i sprawiające, że są one rytmiczne, uporządkowane przestrzennie i skoordynowane w czasie;
- 3) budowa i przestrzenna organizacja szkieletu łącznotkankowego miokardium warunkujące: kształt i rozmiary jam serca, sprawne przekazywanie skurczu kardiomiocytów do macierzy zewnątrzkomórkowej oraz sygnałów mechanicznych z macierzy do kardiomiocytów;
- 4) mechanizmy zapewniające kardiomiocytom energię do skurczu.

II.4.1. Anatomia czynnościowa kardiomiocytów

Zarówno mięsień sercowy, jak i szkieletowy są mięśniami poprzecznie prążkowanymi. Różnice między tymi sumuje (Tab. 6).

W ścianach jam serca znajduje się ponad 5 miliardów kardiomiocytów. Wśród nich są kardiomiocyty robocze odpowiedzialne za generację skurczu i kardiomiocyty układu bodźcoprzewodzącego wytwarzające pobudzenie elektryczne i doprowadzające je do roboczych kardiomiocytów.

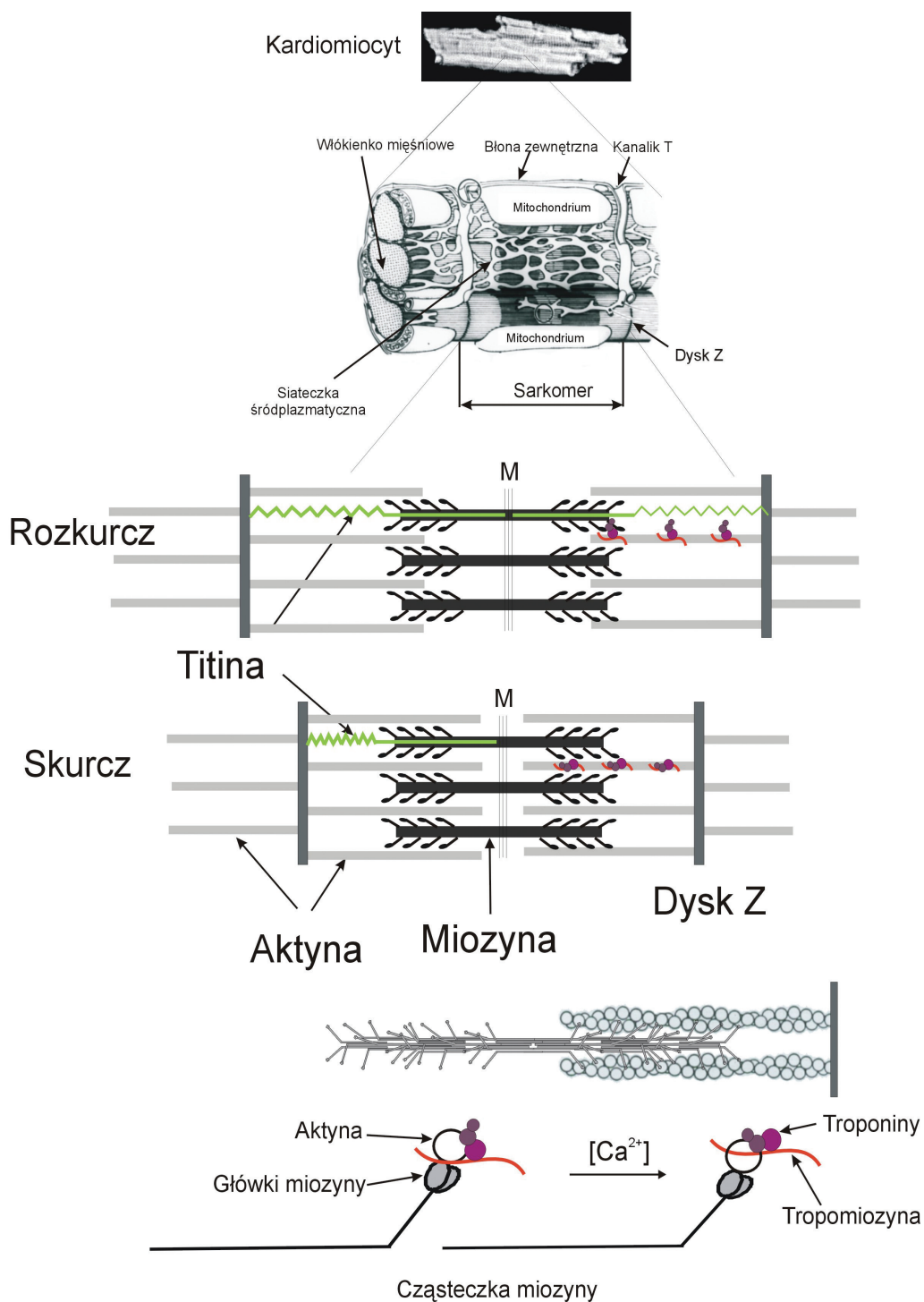
Kardiomiocyty robocze mają wydłużony cylindryczny kształt. Ich średnica i długość wynoszą odpowiednio $\sim 20 \mu\text{m}$ i $\sim 100 \mu\text{m}$ w komorach oraz $\sim 5 \mu\text{m}$ i $\sim 20 \mu\text{m}$ w przedsionkach. Dzięki uporządkowanemu układowi białek aparatu kurczliwego mają charakterystyczne poprzeczne prążkowanie.

Tabela 6. Porównanie mięśnia sercowego i szkieletowego.

	Mięsień sercowy	Mięsień szkieletowy
Budowa	Czynnościowe syncytium	Oddzielne anatomicznie i czynnościowo komórki mięśniowe
Wyzwalanie skurczu	Spontaniczne pobudzenia generowane przez węzeł zatokowo-predsionkowy. Przekąźniki układu nerwowego jedynie modulują rytm zatokowy	Pobudzenie neuronów ruchowych α w rdzeniu kręgowym z udziałem synapsy chemicznej na miocytach
Regulacja siły skurczu	Zależna od spoczynkowego rozciągnięcia mięśnia tzn. od obciążenia wstępnego. Poprzez obciążenie wstępne i następce. Poprzez regulację inotropizmu i kurczliwości pojedynczych kardiomiocytów. Pojedyncze skurcze bez możliwości ich sumowania.	Zależna od spoczynkowego rozciągnięcia mięśnia tj. od obciążenia wstępnego. Poprzez obciążenie wstępne i następce. Poprzez rekrutację jednostek motorycznych. Poprzez zmianę częstotliwości pobudzeń nerwowych i sumowanie się skurczów aż do skurczu tężcowego.

Kardiomiocyty robocze stanowią ok. 90% masy mięśnia sercowego i 75% jego objętości, ale tylko 30% liczby wszystkich komórek mięśnia sercowego. Pozostałe 70% komórek serca to głównie fibroblasty (odpowiedzialne za produkcję kolagenu i innych białek macierzy zewnątrzkomórkowej) oraz komórki mięśni gładkich wchodzące w skład ścian naczyń, komórki śródbłonne i nerwowe [4].

Budowa kardiomiocytów układu bodźcoprzewodzącego jest różna w różnych jego częściach. Kardiomiocyty komorowego układu przewodzącego (komórki Purkiniego) mają kształt i wymiary zbliżone do kardiomiocytów roboczych i typowe poprzeczne prążkowanie. Kardiomiocyty w węzłach zatokowym i przedsionkowo-komorowym są znacznie mniejsze, mają wrzecionowaty kształt i są prawie pozbawione aparatu kurczliwego i poprzecznego prążkowania.



Rycina 12. Anatomia czynnościowa kardiomiocyta, budowa aparatu kurczliwego i schemat interakcji miozyny i aktyny. Szczegółowy opis w tekście.

W kardiomiocytach roboczych aparat kurczliwy stanowi >50% ich objętości, mitochondria ~30%, jądro komórkowe ~5%, a siateczka śródplazmatyczna ~2%.

II.4.2. Aparat kurczliwy i mechanizm skurczu

Kardiomiocyty robocze są ~50% wypełnione włóknami mięśniowymi (miofibrilami) ułożonymi wzdłuż komórki. Każde włókienko składa się z szeregowo ułożonych sarkomerów stanowiących jednostkę czynnościową aparatu kurczliwego (Ryc. 12).

Główne składowe sarkomeru to:

- 1) filamenty cienkie zbudowane z białka aktyny;
- 2) filamenty grube zbudowane z białka miozyny;
- 3) dyski Z – wielobiałkowe struktury, w których zakotwiczone są filamenty cienkie;
- 4) białka podporowe sarkomeru, w tym białko titina (rozdz. II.4.2.4).

Aparat kurczliwy jest widoczny w mikroskopie w postaci charakterystycznych poprzecznych prążków ciemnych (A) i jasnych (I). Prążek ciemny jest obszarem, w którym leżą filamenty miozynowe i część wnikaających między nie filamentów aktynowych. Prążek jasny to obszar zajmowany wyłącznie przez cienkie filamenty aktynowe. Prążek jasny jest przedzielony ciemną linią utworzoną przez dyski Z (Ryc. 12), do obu stron których kotwiczą cienkie filamenty dwóch sąsiednich sarkomerów [4].

II.4.2.1. Miozyna

Jest białkiem strukturalnym sarkomeru budującym grube filamenty, a także enzymem rozkładającym ATP. Filament miozynowy zbudowany jest z ok. 400 cząsteczek miozyny, które tworzą dwa ciężkie łańcuchy miozyny (*Myosin Heavy Chain* – MHC) i cztery łańcuchy lekkie (*Myosin Light Chain* – MLC) – dwa tzw. łańcuchy istotne i dwa regulatorowe. W cząsteczce miozyny wyróżniamy część wydłużoną, która tworzy trzon filamentu, i część globularną, mającą postać dwóch główek miozyny wystających poza trzon filamentu (Ryc. 12). W pobliżu każdej z główek znajduje się po 2 MLC (ich obecność i poziom fosforylacji wpływa na ustawienie główek miozyny w stosunku do filamentu). Istnieją dwie izoformy MHC (α i β). MHC α ma większą aktywność ATP-azową (szybciej rozkłada ATP) i jest nazywana miozyną szybką, natomiast MHC β o mniejszej aktywności enzymatycznej to miozyna wolna. W sercu ludzkim miozyna wolna stanowi 70% całej miozyny. W sercu małych gryzoni występuje głównie miozyna szybka.

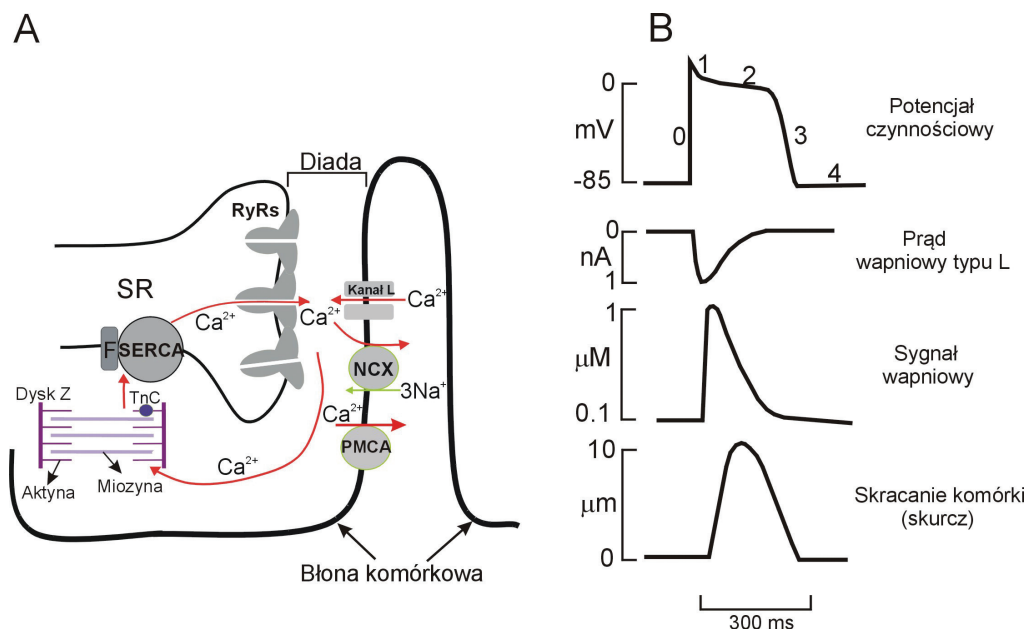
II.4.2.2. Aktyna i białka regulacyjne

Filament cienki jest zbudowany z dwóch spiralnie zwiniętych nici aktyny fibrylarnej (F-aktyna). Każda z nich jest zbudowana z cząsteczek aktyny globularnej (G-aktyna). Na każdej globuli aktyny znajduje się miejsce wiązania dla główki miozynowej. Z filamentem cieniowym związany jest kompleks białek regulatorowych, w skład którego wchodzi dwa białka: tropomiozyna i zbudowana z trzech podjednostek (C, I i T) troponina. Tropomiozyna jest białkiem o wydłużonej cząsteczce leżącym w rowku powstałym w wyniku skręcenia dwóch nici aktyny. Jedna cząsteczka tropomiozyny towarzyszy filamentowi aktynowemu na długości odpowiadającej 7 globulom aktyny. Z każdą cząsteczką tropomiozyny związany jest kompleks troponin (Ryc. 12).

II.4.2.3. Wewnątrzkomórkowy obieg Ca^{2+} i generacja skurczu

Proces cyklicznych zmian wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} , wyznaczający fazy skurczu i rozkurczu komórek mięśnia sercowego, rozpoczyna się otwarciem

zlokalizowanych w błonie komórkowej potencjałozależnych kanałów wapniowych typu L, wtedy gdy potencjał komórkowy podczas pobudzenia elektrycznego kardiomiocytu przekroczy -40 mV. Jony Ca^{2+} napływają przez te kanały zgodnie z dokomórkowo skierowanym gradientem stężeń do wąskiego obszaru podbłonowego zwanego diadą, ograniczonego z jednej strony błoną komórkową, a z drugiej błonami pęcherzyków końcowych siateczki sarkoplazmatycznej (SR), będącej magazynem jonów Ca^{2+} w komórce (Ryc. 13). Wzrost stężenia Ca^{2+} w diadzie jest sygnałem otwierającym kanały wapniowe siateczki sarkoplazmatycznej (SR) zwane receptorami rianodyny (RyRs). W wyniku ich otwarcia Ca^{2+} zgromadzony w SR zostaje uwolniony do obszaru diady (tzw. zjawisko wydzielania wapnia przez wapń). Po uwolnieniu Ca^{2+} z siateczki RyRs zamykają się, a jony Ca^{2+} dyfundują z diady w głąb komórki do aparatu kurczliwego [5].



Rycina 13. A: Schemat wewnątrzkomórkowego obiegu jonów Ca^{2+} . SERCA-ATP-aza wapniowa siateczki sarkoplazmatycznej (SR); PMCA – ATP-aza wapniowa błony komórkowej; NCX – wymiennik $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$; F-fofolamban; TnC-troponina C. B: Kolejność sygnałów w procesie sprzężenia elektromechanicznego.

Gdy wewnątrzkomórkowe stężenie jonów Ca^{2+} w cytoplazmie osiągnie wartość ~ 1 μM , jony Ca^{2+} wiążą się z troponiną C, co skutkuje zmianą konformacji troponiny C, a następnie troponiny I, troponiny T oraz tropomiozyny. Kompleks białek regulujących zmienia swoje położenie na filamencie aktynowym (Ryc. 12), co umożliwia interakcję główek miozynowych z filamentem aktynowym (powstawanie tzw. mostków miozynowych). Filamenty aktynowe wsuwają się między filamenty miozynowe, w wyniku cyklicznego łączenia się główek miozynowych do kolejnych globul aktyny, położonych coraz bliżej centrum sarkomeru, co powoduje zbliżanie się do siebie dysków Z. W efekcie długość sarkomerów maleje z około 2,2 μm w spoczynku do ok. 1,8 μm na szczycie skurczu. Dyski Z połączone są z błoną komórkową i macierzą zewnątrzkomórkową kardiomiocytu za pośrednictwem białek cytoszkieletu. W ten

sposób skurcz poszczególnych sarkomerów przenosi się na całą komórkę, a następnie na cały mięsień sercowy.

Następnie jony Ca^{2+} są z powrotem transportowane z cytoplazmy do SR przez ATP-azę wapniową siateczki sarkoplazmatycznej (SERCA). Ta ilość jonów Ca^{2+} , która napłynęła do komórki przez kanały wapniowe L jest, dla zachowania homeostazy wapniowej, usuwana na zewnątrz przez wymiennik sód-wapń (NCX) i ATP-azę wapniową błony zewnętrznej (PMCA) (Ryc. 13A). [5]. Gdy stężenie Ca^{2+} w cytoplazmie spada do wartości $\sim 0,1 \mu\text{M}$, troponina C odłącza jony Ca^{2+} , miejsca wiązania główek miozynowych do aktyny zostają ponownie zasłonięte przez kompleks białek regulujących. Tworzenie się połączeń między główkami miozyny i aktyną nie jest możliwe i komórka rozkurcza się (Ryc. 12). Troponina C jest więc białkiem odpowiedzialnym za przetworzenie sygnału chemicznego, jakim jest zmiana komórkowego stężenia jonów Ca^{2+} na sygnał mechaniczny, jakim jest skracanie komórki (Ryc. 13B).

Dokładniejszy opis budowy i funkcji białek obiegu Ca^{2+} zamieszczono w Rozdz. VI.4.3, opisującym zmiany funkcji tych białek stwierdzone w kardiomiocytach niewydolnego serca.

Wielkość skurczu generowanego w sarkomerach zależy od dwóch głównych czynników:

- 1) maksymalnego stężenia jonów Ca^{2+} w cytoplazmie, czyli od amplitudy sygnału wapniowego (Ryc. 13B) (która zależy: po pierwsze, od ilości Ca^{2+} napływającego do komórki przez kanały wapniowe typu L i po drugie, od ilości Ca^{2+} uwolnionego z SR. Ilość uwalnianych z SR jonów Ca^{2+} zależy z kolei od wielkości prądu wapniowego typu L, zawartości Ca^{2+} w SR (zależnej przede wszystkim od funkcji SERCA) i właściwości RyRs). Wewnątrzkomórkowe stężenie Ca^{2+} decyduje o liczbie powstających kompleksów Ca^{2+} – troponina, co z kolei wyznacza liczbę powstających mostków miozynowych i głębokość wsuwania się filamentów aktynowych pomiędzy miozyny. Fizjologicznym regulatorem komórkowego stężenia Ca^{2+} jest układ współczulny działający na komórki sercowe poprzez adrenergiczne receptory typu β (rozdz. VI.7).
- 2) stopnia spoczynkowego rozciągnięcia miocytów. Fizjologicznym regulatorem tego mechanizmu (mechanizm Franka-Starlinga) jest powrót żylny i końcoworozkurczowe wypełnienie komór (rozdz. V.1.4.).

II.4.2.4. Titina – ważne białko podporowe i sygnalizacyjne

Jest największym znanym białkiem ustroju (długość $0,6\text{--}1,2 \mu\text{m}$). Jest zlokalizowana w sarkomerze, gdzie jest elementem podporowym, ale również częścią systemu sygnalizacyjnego sarkomeru (Ryc. 12).

Jeden koniec wydłużonej cząsteczki titiny jest zakotwiczony w dysku Z (podobnie jak filament aktynowy), a drugi – w tzw. lini M. Jest to sieć białek zlokalizowana w centralnej części sarkomerów, służąca do stabilizacji filamentów miozynowych. W cząsteczce titiny wyróżnia się dwie domeny: sztywną wiążącą się z miozyną i elastyczną – leżącą pomiędzy dyskiem Z a początkiem filamentu miozynowego. Titina spełnia przynajmniej cztery ważne funkcje [4]:

- 1) stanowi „szynę” dla filamentów miozynowych, stabilizującą ich położenie w sarkomerze;
- 2) jest w części odpowiedzialna za wzrost siły skurczu związany z aktywacją mechanizmu Franka-Starlinga (V.1.4.). Spoczynkowe rozciąganie sarkomerów, zapewniając optymalne ustawienie filamentów aktynowych i miozynowych, równocześnie powoduje rozciągnięcie elastycznego segmentu cząsteczki titiny. Powstałe w nim napięcie przyciąga do siebie dyski Z, przez co dynamizuje skurcz komórki;
- 3) bierze udział w tzw. biernej fazie rozkurczu (czynny rozkurcz związany jest z energochłonną eliminacją Ca^{2+} z cytoplazmy. Po skurczu, gdy w wyniku spadku stężenia Ca^{2+} główki miozynowe odłączają się od filamentu aktynowego, sarkomer powraca do długości sprzed skurczu dzięki energii zgromadzonej w sprężystej domenie cząsteczki titiny;

- 4) bierze udział w aktywacji genów odpowiedzialnych za tzw. ekscentryczny przerost komory (rozdz. VI. 2.1.3).

II.4.3. Mitochondria

Mitochondria wytwarzają w sercu ok. 5 kg ATP na dobę, na drodze tlenowych przemian kwasów tłuszczowych, glukozy i kwasu mlekowego. 80% tej energii wykorzystywane jest przez aparat kurczliwy do generacji skurczu. Pozostała część jest zużywana na energochłonną pracę transporterów jonowych, odpowiedzialnych za utrzymanie gradientów przez błonowych i zwrotny transport Ca^{2+} do siateczki sarkoplazmatycznej.

Energetyka skurczu. Cykliczne łączenie się i odłączanie główek miozynowych do kolejnych globul aktyny jest procesem energochłonnym. Energia dla tego procesu czerpana jest z rozpadu wysokoenergetycznych wiązań w cząsteczce ATP. ATP jest rozkładany przez miozynę, która ma aktywność ATP-azową. Jeden cykl łączenia i odłączenia się główki miozynowej z aktyny zużywa jedną cząsteczkę ATP. Około 80% energii produkowanej w mitochondriach jest zużywanej bezpośrednio w tym procesie.

II.4.4. Szkielet komórkowy i przekazywanie sygnałów mechanicznych

Szkielet komórkowy ma postać gęstej trójwymiarowej sieci białkowej (Ryc. 14). Stabilizuje ona położenie organelli komórkowych względem siebie poprzez łączenie ich ze sobą i z błoną komórkową. Bierze także udział w transmisji sygnałów mechanicznych pomiędzy macierzą zewnątrzkomórkową i kardiomiocytami. Białka szkieletu komórkowego łączą bowiem aparat kurczliwy kardiomiocytów z wyspecjalizowanymi białkami błony komórkowej, zlokalizowanymi w tzw. kostamerach i poprzez nie z macierzą pozakomórkową. Zapewnia to transmisję skurczu, generowanego w aparacie kurczliwym, do macierzy zewnątrzkomórkowej. Umożliwia także przekazywanie informacji o zmianie napięcia w ścianie mięśnia sercowego do wnętrza kardiomiocytów, co skutkuje zmianą aktywności różnych szlaków sygnalizacyjnych (Ryc. 14). Trzy główne składowe cytoszkieletu to mikrotubule, filamenty pośrednie i mikrofilamenty [6].

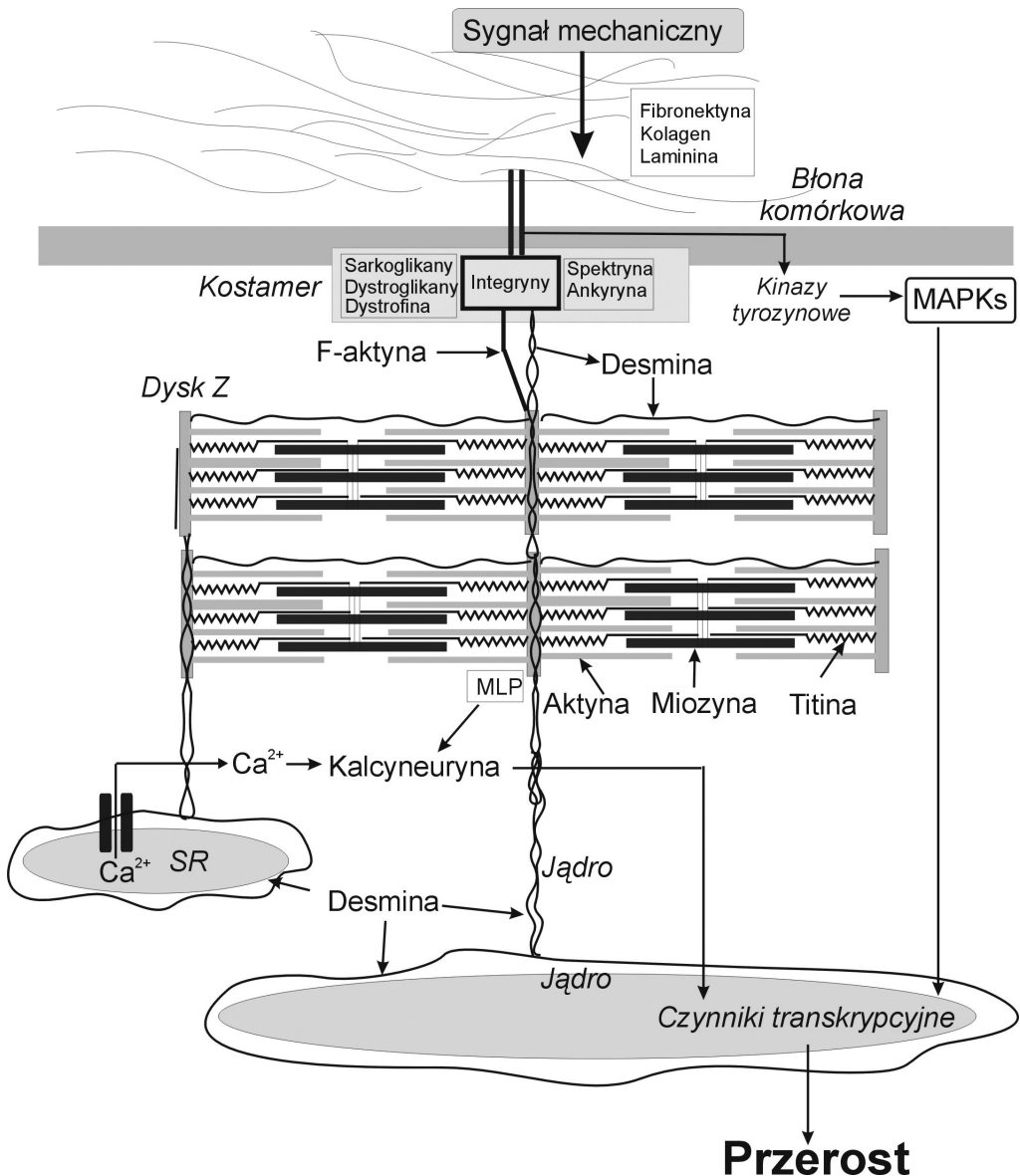
Mikrotubule – tworzą rusztowanie cytoszkieletu wewnątrzkomórkowego i są zbudowane z białka tubuliny. **Tubulina** występuje w komórce w formie spolimeryzowanej (mikrotubule) i niespolimeryzowanej. Proporcja pomiędzy ilością obu tych form tubuliny decyduje o sztywności komórki.

Filamenty pośrednie – zbudowane z **desminy** i rozpięte na rusztowaniu tworzoną przez mikrotubule tworzą trójwymiarową sieć, w której wyróżnia się włókna poprzeczne i podłużne.

Desmina pełni następujące cztery ważne funkcje biologiczne:

- 1) stabilizuje sarkomer; podłużne włókna desminowe łączą sąsiednie dyski Z, co stabilizuje sarkomery i pozwala na zachowanie ich struktury nawet w stanie znacznego rozciągnięcia;
- 2) uczestniczy w przestrzennej synchronizacji skurczu poszczególnych miofibrili aparatu kurczliwego kardiomiocytów i w przenoszeniu tego zsynchronizowanego skurczu na błonę komórkową; poprzeczne włókna desminy oplatają dyski Z sarkomerów i łączą je z dyskami Z sąsiednich włókienek, a dyski Z podbłonowo położonych włókienek łączą z błoną komórkową poprzez kostamer. Dzięki temu dyski Z wszystkich włókienek kardiomiocytu i odpowiadające im kostamery są ustawione w jednej płaszczyźnie, dzięki czemu równocześnie przekazują napięcie na błonę. (Ryc. 14);

- 3) uczestniczy w przestrzennej synchronizacji skurczu sąsiednich kardiomiocytów; desmina jest ważnym składnikiem desmosomów, które łączą z sobą mechanicznie sąsiednie kardiomiocyty (połączenie elektryczne zapewniają koneksyny);



Rycina. 14. Szkielet komórkowy i przekazywanie sygnałów mechanicznych z i do kardiomiocytów. Siła wytwarzana w sarkomerze (pokazano dwa sarkomery i trzy dyski Z) jest przenoszona poprzez desminę i niesarkomerową aktynę do kostamery, a następnie do macierzy zewnątrzkomórkowej. Aktywacja szlaków pobudzających przerost następuje poprzez odkształcenie integrzyn w kostamerze przez czynnik mechaniczny. Aktywuje to szlaki kinazy MAP (MAPK) i kalcyneuryny. W efekcie do jądra komórkowego wnikają czynniki transkrypcyjne modyfikujące ekspresję różnych genów związanych z przerostem, pobudzających przerost. MLP – mięśniowe białko LIM (patrz Ryc. 33).

- 4) oplata jądro komórkowe i łączy je z błoną komórkową, biorąc prawdopodobnie udział w transmisji sygnału z błony komórkowej do jądra.

Mikrofilamenty – są zbudowane z F-aktyny (podobnie jak filamenty cienkie sarkomeru) i obok filamentów desminowych łączą dyski Z z błoną komórkową.

Kostamery i przekazywanie sygnałów mechanicznych z i do kardiomiocytów; kostamer jest wielobiałkową strukturą błony komórkowej zapewniającą przekazywanie skurczów z sarkomerów do macierzy zewnątrzkomórkowej i sygnałów mechanicznych z otoczenia kardiomiocytów do ich wnętrza. Wyróżnia się w nim trzy kompleksy białkowe (Ryc. 14):

- 1) błonowe molekuly adhezyjne integryny – ich domeny zewnątrzkomórkowe wiążą białka macierzy zewnątrzkomórkowej kolagen, laminę i fibronektynę, a domeny wewnątrzkomórkowe – włókna niesarkomerowej aktyny (za pośrednictwem winkuliny, taliny i tensyny);
- 2) glikoproteiny błonowe zawierające dystro- i sarcoglikany, dystrobrevinę i syntrofina – po stronie cytoplazmatycznej wiążą dystrofina (która łączy się z włóknami niesarkomerowej aktyny), a po stronie zewnątrzkomórkowej – białko macierzy zewnątrzkomórkowej laminę;
- 3) spektryny – wiążące włókna aktynowe i desminowe.

Ważne znaczenie czynnościowe białek kostameru i szkieletu komórkowego podkreśla fakt, że defekty genetyczne wielu z nich (desmina, niesarkomerowa aktyna, dystrofina, lamina, sarkoglikany, metavinkulina) są przyczyną kardiomiopatii rozstrzeniowej serca.

II.4.5. Macierz zewnątrzkomórkowa

Macierz zewnątrzkomórkowa (*Extracellular Matrix* – ECM) ma postać gęstej sieci elementów tkanki łącznej oplatającej kardiomiocyty i łączącej się z ich błoną komórkową w kostamerach. Głównym składnikiem tej sieci są włókna kolagenowe. Ponadto w skład ECM wchodzi elastyna, fibronektyna i laminina, odpowiedzialne między innymi za kontakt z integrynami błony komórkowej kardiomiocytów. Ponadto w skład ECM wchodzi takie komórki jak: fibroblasty (produkujące kolagen i inne białka macierzy), komórki budujące ściany naczyń krwionośnych i komórki nerwowe. Wolne przestrzenie wypełnia polisacharydowa substancja żelowa zawierająca glikoproteiny, glikozaminoglikany, cząsteczki hormonów, czynników wzrostowych i enzymów.

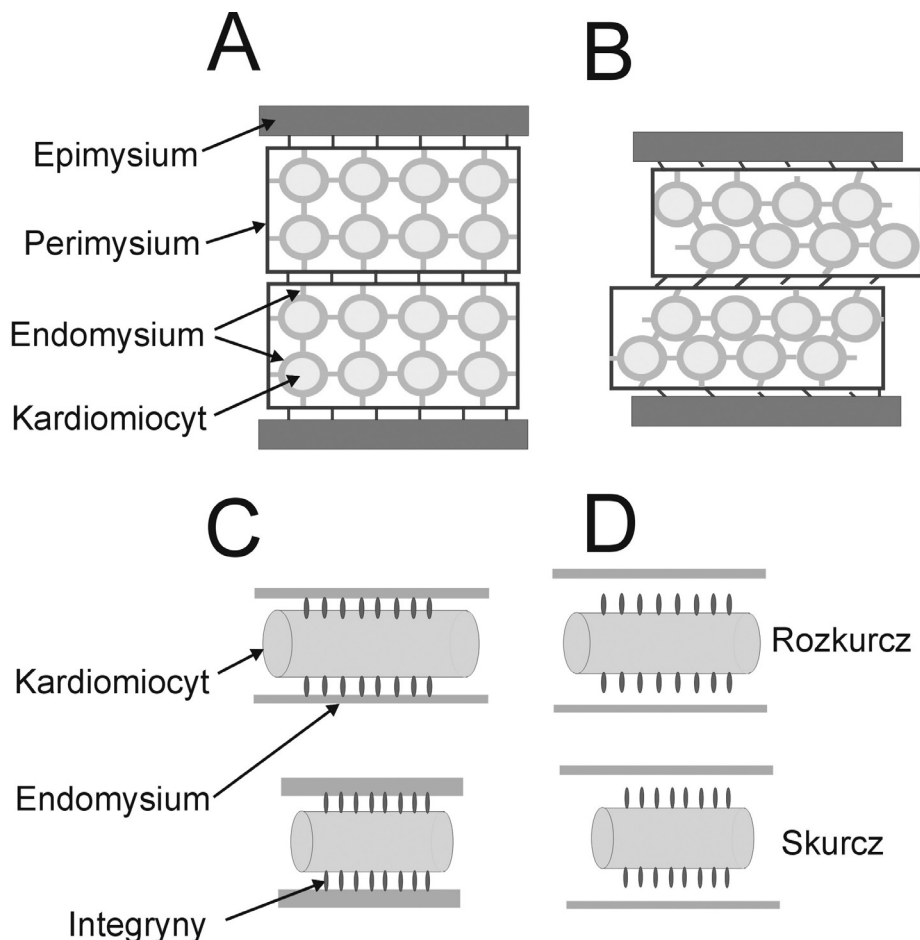
Przez analogię do anatomii mięśnia szkieletowego, także w strukturze łącznotkankowej mięśnia sercowego wyróżnia się omięśną, śródmięśną i namięśną (*endomysium*, *perimysium* i *epimysium*) (Ryc.15A).

Endomysium ma kształt pochewek otaczających kardiomiocyty, od których odchodzą promieniście wypustki łączące się z pochewkami sąsiednich miocytów. Powstałe w ten sposób pęczki miocytów są otoczone kolejną warstwą włókien kolagenowych (*perimysium*). **Perimysium** jest zakotwiczone w pierścieniu włóknistym serca oraz łączy się ze zlokalizowanymi pod wsierdziem i nasierdziem warstwami tkanki łącznej (**Epimysium**). Macierz zewnątrzkomórkowa jest więc trójwymiarową strukturą przypominającą plaster miodu, w którego komórkach umieszczone są kardiomiocyty [7, 8].

Szkielet łącznotkankowy:

- 1) określa kształt i rozmiary jam serca – częściowa destrukcja *epimysium* i *endomysium* przez metaloproteiny jest prawdopodobnie czynnikiem wyzwalającym proces rozstrzeni komór serca w niewydolności serca;
- 2) pełni rolę rusztowania, na którym opierają się kardiomiocyty;
- 3) chroni pojedyncze kardiomiocyty przed nadmiernym rozciągnięciem;
- 4) jest elementem współdecydującym o podatności rozkurczowej miokardium;

- 5) zapewnia przekazywanie skurczu z aparatu kurczliwego do macierzy zewnątrzkomórkowej i w ten sposób decyduje o kurczliwości mięśnia sercowego jako całości, o czym świadczy fakt, że nawet delikatne trawienie macierzy zewnątrzkomórkowej miokardium upośledza kurczliwość całego serca, mimo że kurczliwość pojedynczych kardiomiocytów pozostaje niezmieniona;
- 6) umożliwia przekazywanie sygnałów mechanicznych z otoczenia do kardiomiocytów; czynniki zwiększające mechaniczne obciążenie miokardium, poprzez zmianę oddziaływań między macierzą zewnątrzkomórkową (kolagen, fibronektyna, lamina) i integrzynami kardiomiocytów powodują aktywację dwóch wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych – szlak kalcyneuryny i MAP kinaz (Ryc. 14) – skutkujących zmianą syntezy białek i przerostem miocytów.



Rycina 15. Schemat budowy szkieletu łącznotkankowego miokardium, połączenia błony kardiomiocytu z endomysium za pośrednictwem integrzyn oraz przekazywania skurczu z kardiomiocytu na macierz pozakomórkową. A i C – zdrowe serce. **Przebudowa miokardium** skutkująca zwiększonym trawieniem endo- i perimysium powoduje przesuwanie się względem siebie pęczków kardiomiocytów oraz kardiomiocytów w poszczególnych pęczkach i ostatecznie ścieńczenie ściany (B). Ciągłość połączeń pomiędzy błoną kardiomiocytów i endomysium ulega uszkodzeniu, co uniemożliwia przenoszenie skurczu kardiomiocytów do macierzy zewnątrzkomórkowej i skutkuje upośledzeniem czynności skurczowej miokardium jako całości.

II.4.5.1. Kolagen – główny składnik macierzy pozakomórkowej

Kolagen jest syntetyzowany przez fibroblasty i stanowi główny składnik ECM. Niewielkie jego ilości produkują także komórki mięśni gładkich, śródbłonek i kardiomiocyty. Kolagen jest uwalniany z fibroblastów do ECM w postaci prokolagenu. Następnie jego C- i N- końce są odcinane przez specjalne C- i N- proteinazy. Powstaje cząsteczka kolagenu o wydłużonym kształcie, zbudowana z 3 łańcuchów aminokwasowych, zwiniętych wokół siebie i tworzących superheliks. Z cząsteczek kolagenu powstaje włókienko, a włókienka łącząc się tworzą włókna. Każdy z trzech łańcuchów aminokwasowych cząsteczki kolagenu jest kodowany przez inny gen. Możliwe jest alternatywne składanie produktów tych genów, w wyniku czego powstają różne izoformy kolagenu. Z 18 znanych izoform, jedynie 5 jest obecnych w mięśniu sercowym (I, III, IV, V i VI), przy czym izoformy I i III dominują i stanowią odpowiednio ~75–80% i ~15–20% całkowitej puli kolagenu.

Kolagen I – tworzy grube (50–150 nm) równoległe biegnące włókna odporne na rozciąganie i trudno odkształcalne. Poza sercem występuje w ścięgnach i kościach, czyli strukturach przenoszących duże siły.

Kolagen III – tworzy sieć włókien cieńszych, bardziej elastycznych i bardziej podatnych na odkształcenie niż kolagen I. Poza sercem występuje w elastycznych tkankach takich jak skóra, naczynia żylne czy płuca.

Stosunek zawartości kolagenu I do III decyduje o podatności rozkurczowej mięśnia sercowego. Stosunek ten zmienia się podczas patologicznej przebudowy mięśnia sercowego (rozdz. VI.3.2.).

Zawartość kolagenu I w *endomysium*, *perimysium* i *epimysium* wynosi odpowiednio 38%, 72% i 84%. Oznacza to, że część ECM bezpośrednio kontaktująca się z kardiomiocytami łatwo ulega odkształceniom, np. podczas skurczu kardiomiocytów. Natomiast struktury otaczające pęczki i warstwy kardiomiocytów są bardziej sztywne, co zapewnia trwałość geometrii jam serca i uniemożliwia przesuwanie się miocytów w pęczkach, a pęczków w warstwach [7, 8, 9].

Synteza i degradacja kolagenu. Synteza kolagenu przez fibroblasty w zdrowym sercu jest procesem powolnym i jego wymiana nie przekracza 0,5% na dobę (inne białka ~7% na dobę). Czas półtrwania cząsteczki kolagenu sięga 120 dni i jest ~10 razy dłuższy niż dla innych białek. Degradacja kolagenu w sercu jest kontrolowana przez wydzielane lokalnie przez fibroblasty enzymy proteolityczne zależne od jonów Zn^{2+} (**Matrix MetalloProteinases** – MMPs). W sercu stwierdzono obecność kilkunastu rodzajów MMPs (między innymi kolagenazy, gelatynazy, stromelizyny), z których kilka (MMP 1, 2, 8, 9 oraz 13) są prawdopodobnie najważniejsze dla przebudowy EMC w sercu. MMP 1, 8 i 13 (kolagenazy) zapoczątkowują proces trawienia cząsteczki kolagenu, a MMP 2 i 9 (gelatynazy) dokonują dalszej degradacji powstałych fragmentów cząsteczki. W kompleksie z metaloproteinazami występują endogenne tkankowe inhibitory metaloproteinaz produkowane również przez fibroblasty (**Tissue Inhibitors of MetalloProteinases** – TIMPs). Szybkość syntezy kolagenu oraz stosunek aktywności i/lub ekspresji metaloproteinaz i ich tkankowych inhibitorów (MMPs/TIMPs) decydują o tym, czy przeważa degradacja, czy akumulacja kolagenu. Równowaga pomiędzy syntezą a degradacją kolagenu umożliwia proces odnawiania EMC w procesie wzrastania, naprawy i przebudowy miokardium. Ta delikatna równowaga może być zachwiana w wyniku działania na mięsień sercowy czynników uszkadzających. Degradacja przeważa wtedy, kiedy rośnie aktywacja i ekspresja MMPs w stosunku do aktywności i ekspresji TIMPs.

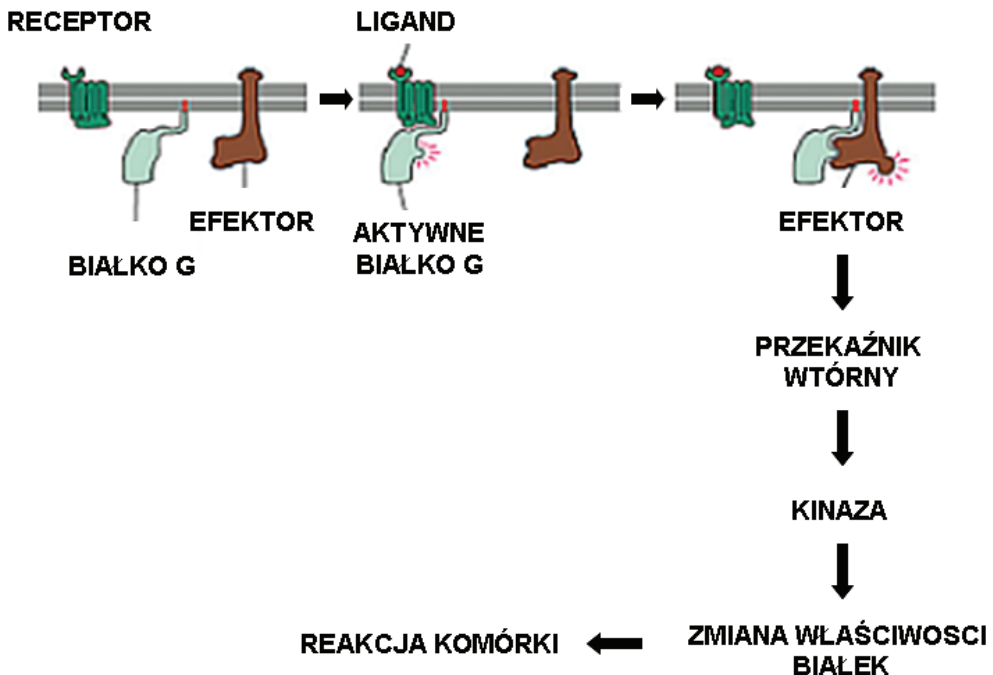
Czynniki zwiększające degradację kolagenu w sercu to: TNF- α (*Tumor Necrosis Factor α*), interferon γ , interleukina-1, katecholaminy, glukokortykoidy, hormony steroidowe, parathormon oraz bradykinina. Syntezę kolagenu zwiększają: angiotensyna II, endotelina-1, aldosteron,

CTGF (*Conective Tissue Growth Factor*), TGF- α , TGF- β 1 (*Transforming Growth Factors α i β*), EGF (*Endotelial Growth Factor*), IGF-1, IGF-2 (*Insulin Growth Factors 1 i 2*), cardiotropina-1, enzym konwertujący angiotensynę, witamina A [7,9].

II.5. Mediatory, receptory i sygnalizacja komórkowa

Emilia Klemenska

W natychmiastowej regulacji układu sercowo-naczyniowego biorą udział liczne substancje czynne (Tab. 7), które rozwijają swoje działanie komórkowe poprzez receptory błonowe należące do dużej rodziny receptorów błonowych związanych z białkiem G (GPCR= *G-Protein Coupled Receptors*). Geny kodujące te receptory stanowią ~1% ludzkiego genomu, co świadczy o ich ważnej roli w organizmie. Wspólną cechą receptorów z tej rodziny i ich ścieżek sygnalizacyjnych jest to, że (Ryc. 16):



Rycina 16. Ogólny schemat sygnalizacji wewnątrzkomórkowej związanej z aktywacją receptorów błonowych sprzężonych z białkiem G (szczegóły w tekście).

- 1) białko, z którego są zbudowane, ma siedem domen przezbłonowych. N-koniec białka znajduje się na zewnętrznej powierzchni błony komórkowej i jest miejscem wiązania agonisty.

Tabela 7. Mediatory biorące udział w regulacji układu sercowo-naczyniowego i ich wewnątrzkomórkowe ścieżki sygnalizacyjne

Mediator	Receptor	Białko G	Białko efektorowe	Drugorzędowy przekaźnik	Kinaza białkowa	Effekt fizjologiczny
Acetylocholina	M ₂	Gi ($\alpha_i\beta\gamma$)	AC, kanał K _{ACh}	cAMP, K ⁺	PKA	Chrono- i dromotropizm
Adrenalina	β_1 -AR	Gs ($\alpha_s\beta\gamma$)	AC, kanał Ca _L	cAMP, Ca ²⁺	PKA	Ino-, chrono-, dromo-, luzitropizm; ↑Wydzielanie reniny
	β_2 -AR	Gs ($\alpha_s\beta\gamma$) i Gi ($\alpha_i\beta\gamma$)	AC	cAMP	PKA	Rozkurcz naczyń;
	β_3 -AR	Gi ($\alpha_i\beta\gamma$)	AC	cAMP	PKA	Przerost serca i naczyń
	β_1 -AR β_2 -AR β_3 -AR	Gs ($\alpha_s\beta\gamma$) Gs ($\alpha_s\beta\gamma$) i Gi ($\alpha_i\beta\gamma$) Gi ($\alpha_i\beta\gamma$)	AC, kanał Ca _L AC AC	cAMP cAMP cAMP	PKA PKA PKA	Ino-, chrono-, dromo-, luzitropizm; Rozkurcz naczyń; Przerost serca i naczyń
Noradrenalina	α_1 -AR	Gq ($\alpha_q\beta\gamma$)	PLC	IP ₃ i DAG	PKC	Skurcz naczyń; Przerost serca i naczyń
Angiotensyna II	AT-1	Gq ($\alpha_q\beta\gamma$)	PLC	IP ₃ i DAG	PKC	Skurcz naczyń, przerost serca i naczyń, ↑wydzielanie aldosteronu i wazopresyny, ↓wydzielanie reniny, ↑reabsorbcja Na ⁺
	AT-2	Gi($\alpha_i\beta\gamma$)	AC	cAMP	PKA	↓Proliferaacja i apoptoza
Endotelina	ET _A	Gq($\alpha_q\beta\gamma$)	PLC	IP ₃ i DAG	PKC	Skurcz naczyń, ↑proliferaacja Przerost serca i naczyń
	ET _B	Gq ($\alpha_q\beta\gamma$)	PLC	IP ₃ i DAG		↑Uwalnianie NO i prostacykliny, rozkurcz naczyń, ↓proliferaacja
Peptydy ANP, BNP	NPR-A	Gi($\alpha_i\beta\gamma$)	GC	cGMP	PKG	Rozkurcz naczyń, antagonizm angiotensyny II
Wazopresyna	V1	Gq($\alpha_q\beta\gamma$)	PLC β	IP ₃ i DAG, Ca ²⁺	PKC	Skurcz naczyń
	V2	Gs ($\alpha_s\beta\gamma$)	AC	cAMP	PKA	↑Resorbcja wody w cewkach zbiorczych

AC – cyklaza adenylowa; GC – cyklaza guanylowa; PLC – fosfolipaza C; PKA – kinaza białkowa A; PKC – kinaza białkowa C; IP₃ – trójfosforan inozytolu; DAG – diacyloglicerol.

C-koniec białka znajduje się po stronie cytoplazmatycznej błony komórkowej i jest miejscem oddziaływania aktywnego receptora z białkiem G;

- 2) połączenie kompleksu agonista-receptor z białkiem G skutkuje aktywacją tego białka, co oznacza rozpad heterotrimeru, jakim jest białko G (składa się z podjednostek α , β i γ) na podjednostkę α i dimer $\beta\gamma$. Zarówno α jak i $\beta\gamma$ pełnią samodzielne role sygnalizacyjne ($\beta\gamma$ aktywuje specyficzną kinazę β -receptorów oraz szlak kinazy Akt, vide poniżej). Istnieje kilka rodzajów białek G i generalnie różnią się one właściwościami podjednostki α ;
- 3) oddziaływanie podjednostki α z białkiem efektorowym w błonie komórkowej, którym, w układzie krążenia jest najczęściej enzym cykloazy aylanowa (AC, β -receptory adrenergiczne, acetylocholina) lub fosfolipaza C (PLC, α -receptory adrenergiczne, angiotensyna, endotelina) i rzadziej kanał jonowy, zmienia właściwości białka efektorowego (tj. aktywacja lub inhibicja enzymu bądź zmiana przepuszczalności kanału jonowego);
- 4) powstanie/pojawienie się w cytoplazmie substancji/ionu, pełniących rolę tzw. drugorzędowego przekaznika informacji;
- 5) aktywacja przez tę substancję przekaznikową odpowiedniej kinazy białkowej;
- 6) fosforylacja białka docelowego i związana z tym zmiana funkcji komórki.

Bibliografia

- [1] Ganong WF. Review of medical physiology. 21th ed. New York, Chicago, San Francisco, etc.: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003.
- [2] Guyton AC., Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 10th ed. Philadelphia, London, New York etc: W.B. Saunders, 2000.
- [3] Klabunde RE. Cardiovascular physiology concepts. 1st edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [4] Opie LH. Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed, Saunders Elsevier 2007.
- [5] Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. Nature 1002; 415: 198–205.
- [6] Clark KA., McElhinny AS., Beckerle MC., Gregorio CC. Striated muscle cytoarchitecture: an intricate web of form and function. Annu Rev Cell Dev Biol. 2002;18:637–706.
- [7] Spinale FG. Myocardial Matrix Remodeling and the MatrixMetalloproteinases: Influence on Cardiac Form and Function. Physiol Rev 2007; 87:1285–1342.
- [8] LeGrice I., Pope A., Smail B. The architecture of the heart: Myocyte organization and the cardiac extracellular matrix. In: Interstitial fibrosis in heart failure. Ed. Villarreal FJ, Springer 2005
- [9] Jugdutt B. Extracellular matrix and cardiac remodeling. In: Interstitial fibrosis in heart failure. Ed. Villarreal FJ, Springer 2005.

III. Biofizyka układu naczyniowego

Andrzej Beręsewicz, Michał Mączewski

III.1. Przepływ, opór naczyniowy, ciśnienie krwi

Całkowity przepływ w układzie krążenia (Q_c) jest równy rzutowi minutowemu serca (rzut serca, *Cardiac Output*, CO) (4–6 l/min w spoczynku, Tab. 5) i, przez analogię do prawa Ohma, jest opisywany równaniem:

$$Q_c = \Delta P / R_c \quad (1)$$

ΔP – ciśnienie perfuzyjne; R_c – całkowity opór naczyniowy.

Ciśnienie perfuzyjne definiuje się jako różnicę między ciśnieniem na początku i na końcu układu. W krążeniu układowym jest to różnica między ciśnieniem w aorcie (centralnym ciśnieniem tętniczym) a ciśnieniem w prawym przedsionku (centralne ciśnienie żyłne). W praktyce ciśnienie perfuzyjne w krążeniu układowym jest równe średniemu ciśnieniu w aorcie, gdyż ciśnienie w prawym przedsionku jest bliskie zeru. Z przekształcenia powyższego równania wynika, że ciśnienie aortalne jest wypadkową rzutu serca i całkowitego oporu naczyniowego ($\Delta P = CO \times R_c$).

Całkowity opór naczyniowy. Spośród zmiennych w powyższym równaniu bezpośrednio można zmierzyć jedynie rzut serca i ciśnienie aortalne (perfuzyjne). Natomiast całkowity opór naczyniowy **jest zmienną niemierzalną**, dającą się jedynie wyliczyć z równania $R_c = \Delta P / CO$.

Na całkowity opór naczyniowy składają się opory poszczególnych części układu naczyniowego, różniących się długością, kalibrem i ułożeniem – szeregowym lub równoległym (Ryc. 9). Wpływ długości i kalibru naczynia na opór naczyniowy (R) opisuje prawo Poiseuille dane równaniem:

$$R = 8\eta l / \pi r^4 \quad (2)$$

l – długość naczynia; r – promień światła naczynia; η – współczynnik lepkości krwi.

Podstawienie wartości R do równania Ohma pokazuje, że przepływ w danym segmencie naczyniowym opisuje równanie:

$$Q = \Delta P \Pi r^4 / 8 \eta l \quad (3)$$

W układzie krążenia, w którym długość segmentów naczyniowych, lepkość krwi (przy założeniu, że hematokryt jest stały) i ciśnienie perfuzyjne są względnie stałe, głównym determinantem przepływu naczyniowego jest promień naczynia w czwartej potęgze. Oznacza to, że minimalne zmiany promienia naczyń skutkują ogromnymi zmianami ich oporu i przepływu [1, 2, 3].

W układzie sercowo-naczyniowym, opór (promień) danego segmentu naczyniowego determinują:

- 1) anatomicznie uwarunkowany kaliber naczynia (składowa anatomiczna oporu);
- 2) czynne napięcie mięśni gładkich ściany naczynia (składowa czynnościowa oporu);
- 3) ucisk wywierany na naczynie z zewnątrz przez ciśnienie atmosferyczne i otaczające tkanki (składowa zewnątrznaczyniowa oporu).

W układzie składającym się z szeregowo połączonych segmentów naczyniowych, różniących się kalibrem, przepływ jest wypadkową ciśnienia perfuzyjnego i sumy oporów wszystkich składowych układu

$$(Q = \Delta P / R_c, \text{ gdzie } R_c = R_1 + R_2 + \dots + R_n) \quad (4)$$

Ważną cechą układu szeregowego jest to, że wszystkie jego segmenty, niezależnie od kalibru, mają taki sam przepływ (w ml/min).

Narządy (wyjawszy płuca) są zaopatrywane przez układ równoległych tętnic odchodzących od aorty (Ryc. 9). Także rozgałęzienia tętnic wewnątrz narządów mają często układ równoległy (np. krążenie wieńcowe). Ma to następujące ważne konsekwencje czynnościowe:

- 1) Wszystkie narządy (wyjawszy płuca) otrzymują krew o takim samym składzie i wszystkie mają podobne ciśnienie perfuzyjne;
- 2) Układ równoległy sprawia, że przepływ w każdym narządzie (ewentualnie jego części) może być regulowany indywidualnie przez zmianę lokalnego oporu;
- 3) Układ równoległy jest oszczędniejszy z energetycznego punktu widzenia, gdyż uzyskanie standardowego przepływu wymaga w nim mniejszego ciśnienia perfuzyjnego

$$\Delta P = \frac{Q}{1/R_1 + 1/R_2 + \dots + 1/R_n} \quad (5)$$

niż w układzie szeregowym

$$\Delta P = Q (R_1 + R_2 + \dots + R_n) \quad (6)$$

Całkowity opór naczyniowy w układzie krążenia, jak i cząstkowe opory jego segmentów naczyniowych można wyznaczyć jedynie w sposób pośredni z równania $R_c = \Delta P / CO$. Praktyczną miarą oporu segmentu naczyniowego jest spadek ciśnienia, jaki w nim występuje w warunkach stałego przepływu (vide równania 5 i 6). Bezpośrednie pomiary wykazały, że w części tętniczej krążenia ciśnienie maleje w miarę oddalania się od serca, i spadek ten jest największy w obrębie małych tętnic i tętniczek (segment o średnicy 10–250 μm) (Ryc. 10). Oznacza to, że te tzw.

tętniczki oporowe są odpowiedzialne za największą część całkowitego oporu naczyniowego układu krążenia. Tętniczki oporowe:

- 1) mają mięśniową ścianę żywo reagującą skurczem i rozkurczem na czynniki środowiska;
- 2) nawet małe zmiany ich promienia skutkują ogromnymi zmianami oporu i przepływu (równania 2 i 3);
- 3) dlatego są głównym regulatorem oporu naczyniowego i przepływu narządowego.

Żyły, które również reagują skurczem i rozkurczem na czynniki środowiska, są regulatorem powrotu żylnego [2, 3].

III.2. Wymiana substancji i wody w mikrokrażeniu

Wymiana substancji drobnocząsteczkowych między osoczem i płynem tkankowym odbywa się na poziomie naczyń włosowatych, gdzie te dwie przestrzenie wodne oddzielone są od siebie jedynie jedną warstwą komórek śródbłónka. Wymiana odbywa się głównie na drodze dyfuzji. Oznacza to, że substancje przemieszczają się od miejsca gdzie ich stężenie jest większe do miejsca o niższym stężeniu, że szybkość transportu jest proporcjonalna do gradientu stężeń substancji w poprzek ściany włosniczki i że szybkość ta jest limitowana dodatkowo przepuszczalnością śródbłónka dla każdej z substancji. Substancje rozpuszczalne w lipidach, jak tlen czy dwutlenek węgla, przechodzą bezpośrednio przez błony komórkowe śródbłónka. Natomiast woda i substancje rozpuszczalne w wodzie przechodzą przez barierę śródbłonkową mikroporami obecnymi na granicy między komórkami śródbłónka. Średnica tych porów wynosi ~6–7 nm i jest 20-krotnie większa od średnicy cząsteczki wody. Dlatego woda przechodzi przez nie swobodnie, a inne substancje tym wolniej, im mają większą cząsteczkę. Dla przykładu, przepuszczalność śródbłónka dla dużej cząsteczki albuminy jest tysiąc razy mniejsza niż dla małej cząsteczki wody czy chlorku sodu (Tab. 8).

Tabela 8. Względna przepuszczalność naczyń włosowatych mięśnia szkieletowego dla cząsteczek o różnej wielkości

Substancja	Masa cząsteczkowa	Przepuszczalność
Woda	18	1,00
NaCl	58,5	0,96
Mocznik	60	0,8
Glukoza	180	0,6
Sacharoza	342	0,4
Inulina	5 000	0,2
Mioglobina	17 600	0,03
Hemoglobina	68 000	0,01
Albumina	69 000	0,001

Dane zaczerpnięto z Pappenheimer JR: *Passage of molecules through Capillary walls. Physiol Rev* 33:387, 1953.

Kierunek wędrowki wody przez barierę śródbłonkową ustala się w wyniku sumowania się oddziaływań ciśnienia hydrostatycznego i onkotycznego na cząsteczki wody. Woda jest wypychana poza naczynia przez panujące w nich ciśnienie krwi (ciśnienie hydrostatyczne), które we włosniczkach tętniczych i żylnych wynosi odpowiednio ~30 mmHg o ~10 mmHg. Białka krwi (albuminy, globuliny) są hydrofilne i przyciągają wodę i siła tego przyciągania jest znana jako ciśnienie onkotyczne. Stężenie białek jest znacznie większe w surowicy niż w płynie tkankowym, stąd ciśnienie onkotyczne jest większe wewnątrz naczyń niż na zewnątrz. Różnica między tymi ciśnieniami wynosi ~20 mmHg na korzyść surowicy krwi i jest to siła netto zasysająca wodę do naczyń. Porównanie wartości ciśnień hydrostatycznego i onkotycznego w różnych obszarach mikrokrażenia pokazuje, że we włosniczkach tętniczych woda jest netto wypychana do przestrzeni pozanaczyniowej (z siłą ~10 mm Hg), a we włosniczkach żylnych netto zasysana do surowicy z podobną siłą. Bezpośrednie pomiary pokazują jednak, że nieco więcej wody wychodzi z naczyń niż do nich wraca i że z płynu, który zalega w przestrzeni pozanaczyniowej, powstaje płyn tkankowy i limfa. Limfa w istocie jest płynem pochodzącym z filtracji osocza, wzbogaconym o białka z płynu tkankowego. Jest zbierana przez naczynia limfatyczne i odprowadzana do krwi, co stanowi mechanizm powrotu białek do krwi [2].

Zaburzenia opisanej recyrkulacji mogą skutkować **obrzękami**. Możliwe przyczyny obrzęków to:

- 1) wzrost ciśnienia krwi w tętniczych włosniczkach. Jest to mechanizm, w jakim blokery kanałów wapniowych, z grupy dihydropirydyn, wywołują obrzęki. Leki te rozkurczają zwieracze przedwłosniczkowe. W konsekwencji, rośnie ciśnienie w tętniczych naczyniach włosowatych, a następnie filtracja osocza w tym obszarze i ostatecznie dochodzi do gromadzenia się płynu tkankowego i obrzęku;
- 2) wzrost ciśnienia krwi w żylnych włosniczkach – spowodowany, na przykład, niewydolnością zastawek żylnych czy niewydolnością serca; wzrost ciśnienia w tym obszarze utrudnia odzyskiwanie płynów przez osocze i wobec tego sprzyja nadmiernemu gromadzeniu się płynu tkankowego;
- 3) niedobory białkowe, np. w wyniku zespołu nerczycowego, które skutkują obniżeniem ciśnienia onkotycznego surowicy. Konsekwencjami tego są: zwiększona filtracja osocza we włosniczkach tętniczych, upośledzone odzyskiwanie płynu w żylnych włosniczkach oraz w sumie nadmierne gromadzenie płynu tkankowego.

Dla kontrastu, silne pobudzenie układu współczulnego (np. podczas krwotoku), które skutkuje skurczem naczyń oporowych i obniżeniem ciśnienia w tętniczych włosniczkach, upośledza filtrację osocza. W efekcie, odzyskiwanie płynów przeważa nad filtracją i dochodzi do przesunięcia płynów z przestrzeni pozanaczyniowej do osocza. Ta tak zwana autotransfuzja tkankowa jest ważnym mechanizmem zachowania stałości objętości krwi krążącej i ciśnienia krwi w przypadku hipowolemii [1,2].

Bibliografia

- [1] Ganong WF. Review of medical physiology. 21th ed. New York, Chicago, San Francisco, etc.: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003.
- [2] Guyton AC., Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 10th ed. Philadelphia, London, New York etc: W.B. Saunders, 2000.
- [3] Klabunde RE. Cardiovascular physiology concepts. 1st edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

IV. Biofizyka serca

Andrzej Beręsewicz, Michał Mączewski

Komory serca, kiedy pompuje krew do naczyń, wykonują tak zwany skurcz izotoniczny wtórnie obciążony. W jego trakcie mięsień wykonuje energochłonną pracę wewnętrzną oraz bardziej energooszczędną i hemodynamicznie pożyteczną pracę zewnętrzną, związaną z wyrzutem krwi z komór. Z hemodynamicznego i energetycznego punktu widzenia jest korzystne, by praca wewnętrzna była mała, a zewnętrzna możliwie duża. Proporcje te zależą częściowo od takich właściwości samego mięśnia sercowego jak siła skurczu, kurczliwość i podatność rozkurczowa, a częściowo od wielkości obciążenia, przeciwko któremu pracują komory serca. Wykładnikami obciążenia komór i wpisanych w nie kardiomiocytów są, odpowiednio, napięcie i naprężenie w ścianie komory. Wielkości te określa prawo Laplace'a.

IV.1. Praca i efektywność mechaniczna serca

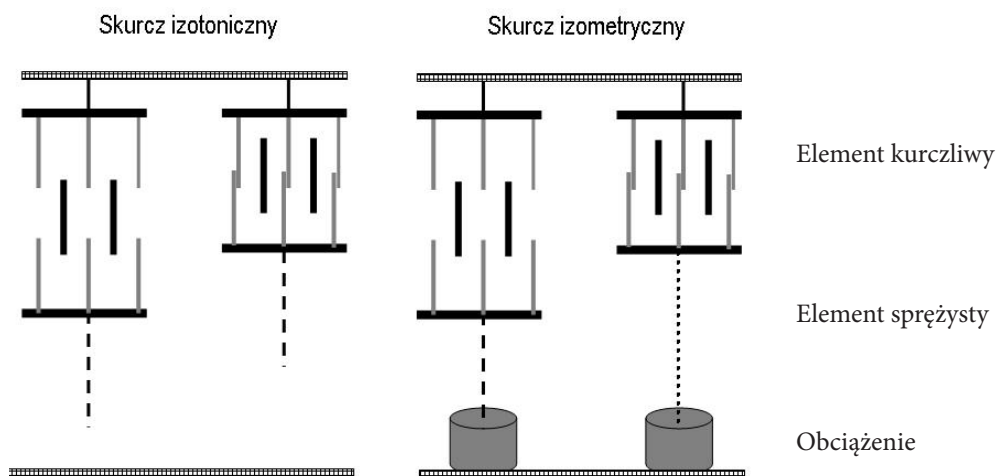
Mięsień (np. mięsień brodawkowaty serca, mięsień łydkowy żaby), który unosi ciężarek, wykonuje pracę zgodnie z równaniem:

- **praca** = siła (obciążenie) x przesunięcie (wysokość, na jaką został uniesiony ciężarek)
Mięsień kurcząc się zużywa energię. Parametrem, który informuje o tym jak energetycznie kosztowne było wykonanie pracy związanej ze skurczem, jest tzw. efektywność mechaniczna (lub energetyczna) mięśnia:
- **efektywność mechaniczna mięśnia** = praca/konsumpcja energii
Skurcz odbywa się dzięki wykorzystaniu energii chemicznej zmagazynowanej w cząsteczkach ATP. Przeszło 90% ATP powstającego w mięśniu sercowym pochodzi z przemian tlenowych substratów energetycznych. Dlatego konsumpcja tlenu przez serce jest dobrą miarą rozkładu ATP przez serce. Konsekwentnie, do obliczania efektywności mechanicznej mięśnia może służyć następujące równanie:
- **efektywność mechaniczna mięśnia** = praca/konsumpcja tlenu (MVO_2)
W warunkach klinicznych efektywność mechaniczna pracy serca jest oceniana za pomocą równania:
- **efektywność mechaniczna serca** = podwójny produkt/ MVO_2
podwójny produkt = rozkurczowe ciśnienie tętnicze x częstość akcji serca

Pomiar wykładników pracy pompy sercowej jest dość trudny (wykreślanie pętli hemodynamicznych, rozdz. VI.4, pozwala na ilościową ocenę pracy pompy sercowej), zarówno technicznie, jak i koncepcyjnie [1, 2, 3]. Ostatecznie przyjmuje się, że wykładnikami takimi są objętość wyrzutowa i/lub pojemność minutowa serca, natomiast wykładnikami siły, przeciwko której pompa pracuje (obciążenia) są napięcie i/lub naprężenie w ścianie komory (patrz poniżej). Aparat kurczliwy kardiomiocytów jest miejscem, gdzie konsumowanych jest >80% związków wysokoenergetycznych produkowanych przez serce. Dlatego kluczową sprawą dla sprawności mechanicznej pompy sercowej (rzut serca/zużycie energii) jest związek między pracą aparatu kurczliwego miokardium (sarkomerów) i pracą całej pompy sercowej [1], [2].

IV.2. Skurcz izometryczny i izotoniczny

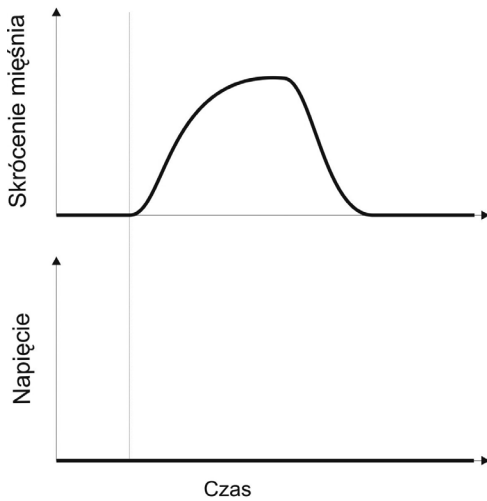
Na skurcz kardiomiocytów składa się następująca sekwencja wydarzeń: wzrost stężenia Ca^{2+} w cytoplazmie, wsuwanie się między siebie nici aktyny i miozyny, zbliżanie się do siebie sąsiadujących dysków Z (skraccanie sarkomerów), pociąganie przez dyski Z błony komórkowej, skraccanie się komórek, pociąganie elementów macierzy zewnątrzkomórkowej i ostatecznie skurcz całego mięśnia przeciwko aktualnemu obciążeniu. Oznacza to, że sarkomery (element kurczliwy) „komunikują się z obciążeniem” za pośrednictwem niekurczących się i częściowo rozciągliwych struktur komórkowych i łącznotkankowych (bierny element sprężysty).



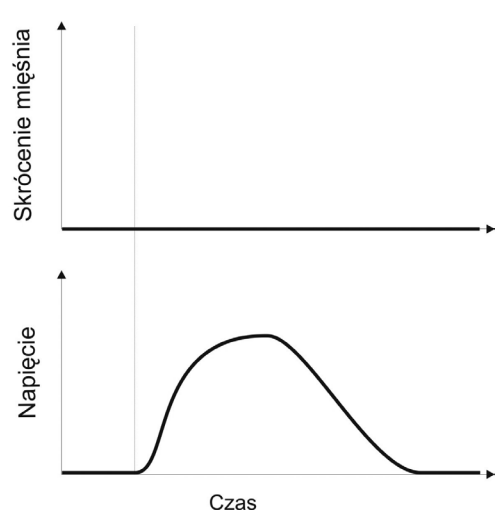
Rycina 17. Model mechaniczny mięśnia sercowego pokazujący, że element kurczliwy mięśnia (sarkomery) połączony jest szeregowo z biernym elementem sprężystym. W skurczu izometrycznym (prawa strona) element kurczliwy się skraca, element sprężysty ulega rozciągnięciu i generowane jest w nim napięcie, ale ciężar się nie unosi. W skurczu nieobciążonym, izotonicznym, element kurczliwy się skraca i wraz z nim unosi się element sprężysty, który nie uległ rozciągnięciu i wobec tego nie doszło w nim do generacji napięcia.

Niezależnie od wielkości obciążenia, pobudzenie skutkuje zawsze większym lub mniejszym zakresem skraccania się sarkomerów (Ryc. 17). Natomiast to, czy kardiomiocyty lub mięsień jako całość skraccają się czy nie i o ile, warunkowane jest wielkością obciążenia (Ryc. 18).

A. skurcz izotoniczny



B. skurcz izometryczny



Rycina 18. Pojedynczy skurcz izotoniczny (A) i izometryczny (B) mięśnia brodawkowego komory. Górne i dolne panele pokazują odpowiednio: dynamikę skracania się i dynamikę narastania napięcia w kurczącym się mięśniu.

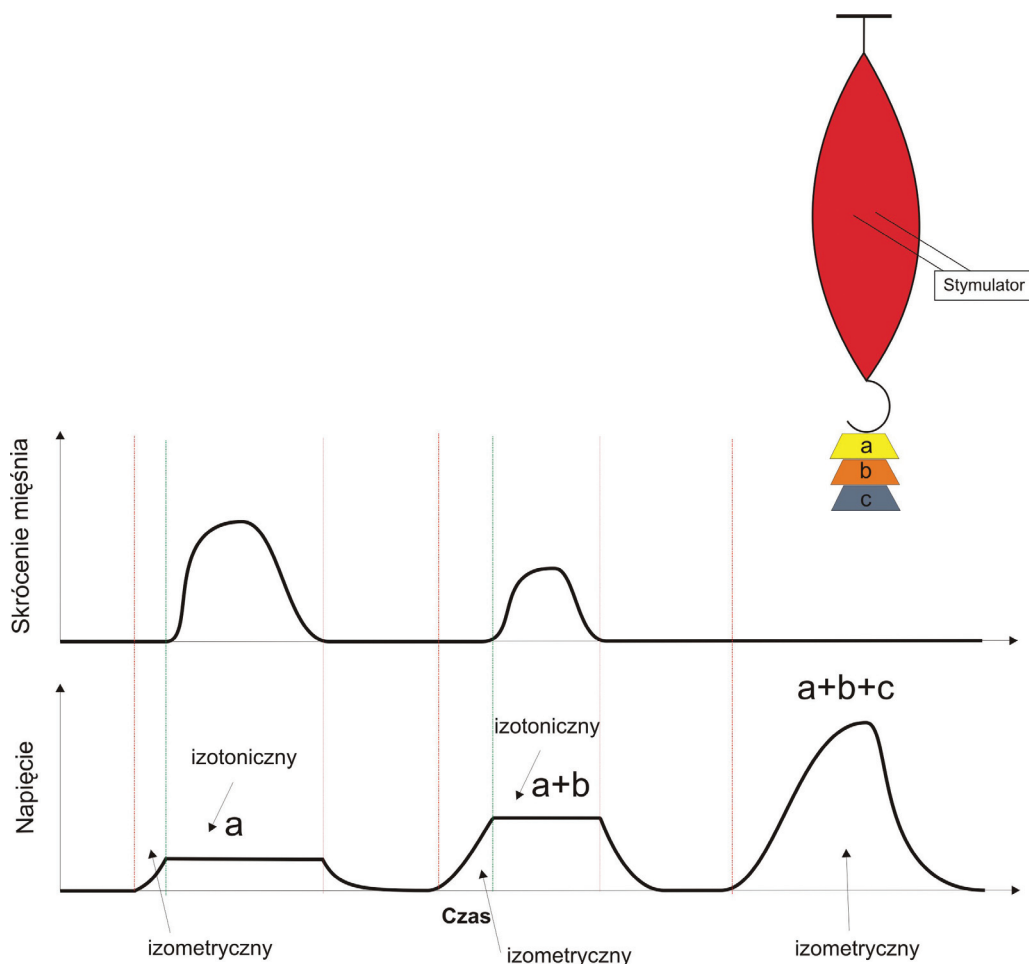
Skurcz izometryczny. W przypadku bardzo dużych obciążeń mięsień wykonuje skurcz izometryczny, czyli taki, który paradoksalnie nie skutkuje zmianą długości mięśnia jako całości. Dzieje się tak dlatego, że choć sarkomery (czynny element) skracają się o pewną długość, pociągają i rozciągają bierny element sprężysty i generują w nim napięcie, to jest ono niewystarczające do zrównoważenia nadmiernego obciążenia (sytuacja podobna do podnoszenia ciężarka za pośrednictwem przyczepionej do niego sprężyny) (Ryc. 17). W efekcie mięsień wykonuje jedynie kosztowną energetycznie **pracę „wewnętrzną”** związaną z ruchem sarkomerów i ich pracą związaną z rozciąganiem elementu sprężystego. Mięsień nie wykonuje natomiast żadnej **pracy „zewnętrznej”**, bo „zewnętrzna” długość mięśnia pozostaje niezmienną.

Skurcz izotoniczny. Mięsień, który nie został obciążony, wykonuje skurcz izotoniczny (Ryc. 18). Oznacza to, że zarówno sarkomery, jak i cały mięsień ulegają skracaniu, że element elastyczny nie jest rozciągany i że wobec tego nie powstało w nim napięcie. Formalnie mięsień taki nie wykonuje żadnej pracy (bo jego obciążenie ma wartość zerową), albo jedynie niewielką – związaną co najwyżej z podnoszeniem własnego ciężaru.

Bezpośrednie pomiary pokazują, że **skurcz izotoniczny konsumuje mniej energii niż skurcz izometryczny**. Związane jest to z faktem, że praca wewnętrzna (związana z napinaniem elementu sprężystego) jest bardziej kosztowna energetycznie niż praca związana ze skracaniem się mięśnia jako całości (napinanie bardziej energochłonne niż skracanie).

Skurcz izotoniczny wtórnie obciążony (mieszany). W normalnym sercu obciążenia mięśnia komorowego są z reguły submaksymalne. Oznacza to, że tylko część zakresu skracania sarkomerów zużywana jest na generację napięcia równoważącego obciążenie i że pozostała część może służyć do „zewnętrznego” skracania mięśnia i wykonywania pracy zewnętrznej. W konsekwencji mięsień obciążony w stopniu submaksymalnym wykonuje skurcz składający się z dwóch faz (Ryc. 19):

- 1) izometrycznej – odpowiadającej fazie skurczu izowolumetrycznego (im ta faza jest większa, tym wydatek energetyczny mięśnia większy) oraz
- 2) izotonicznej – odpowiadającej fazie wyrzutu komory (im ta faza jest większa, tym większy jest rzut skurczowy komory).



Rycina 19. Dwufazowy przebieg skurczu izotonicznego wtórnie obciążonego (skurczu mieszanego) izolowanego mięśnia brodawkowatego. Górne i dolne wykresy pokazują odpowiednio: dynamikę skracania się i dynamikę narastania napięcia w kurczącym się mięśniu. Od lewej do prawej – trzy skurcze przeciwko trzem rosnącym obciążeniom. W obecności małego obciążenia (a) – izometryczna faza skurczu (bez zmiany długości) jest niewielka, a izotoniczna (bez zmiany napięcia) jest duża. W obecności większego obciążenie ($a + b$) – faza izometryczna skurczu rośnie kosztem fazy izotonicznej. W obecności bardzo dużego obciążenie ($a + b + c$) występuje tylko faza izometryczna skurczu, bez skracania zewnętrznego mięśnia. Zwraca uwagę, że zarówno zakres, jak i szybkość skracania mięśnia (vide nachylenie przerywanych linii stycznych do fazy narastania skurczu) maleją wraz ze wzrostem obciążenia.

Komory serca nigdy nie wykonują pełnych skurczów izometrycznych, chyba że w warunkach, kiedy eksperymentalnie zostaje zamknięty odpływ krwi z komory (np. zaciśnięcie aorty).

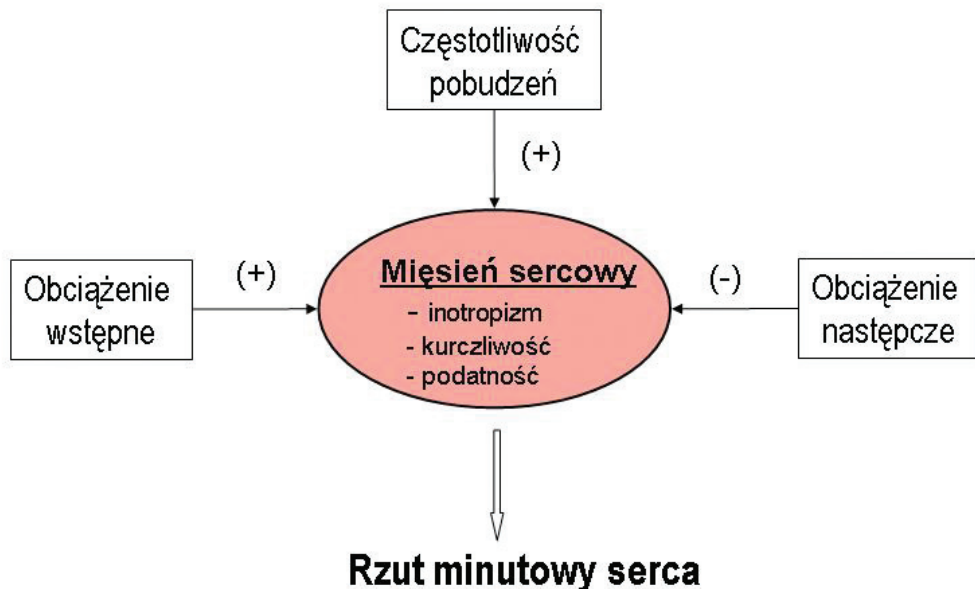
Sarkomery dysponują jedynie ograniczonym zakresem skracania. W skurczu mieszanym, mięsień zużywa część tego zakresu na napinanie elementów sprężystych mięśnia (generowanie

napięcia, faza izometryczna), a pozostałą część na zewnętrzne skracanie mięśnia (faza izotoniczna, faza wyrzutu). Z hemodynamicznego i energetycznego punktu widzenia jest korzystne, kiedy część zakresu skracania sarkomerów zużywana na generowanie napięcia jest możliwie mała, a pozostała część generująca zewnętrzne skracanie mięśnia (i powodująca wyrzut krwi z komór) jest jak największa. Badania eksperymentalne i częściowo obserwacje kliniczne pokazują, że przynajmniej trzy czynniki, mogą zmieniać korzystnie proporcje między fazą napinania i skracania i skutkować poprawą rzutu skurczowego i/lub minutowego serca (Ryc. 20). Są to:

- 1) Zwiększanie spoczynkowej długości sarkomerów poprzez spoczynkowe rozciąganie mięśnia. Dzięki temu całkowity zakres skracania się sarkomerów jest większy i wobec tego większa frakcja tego zakresu może być zużyta na zewnętrzne skracanie mięśnia. Mechanizm ten leży u podstawy mechanizmu Franka-Starlinga (V.1.4);
- 2) Proporcja między maksymalną siłą, jaką mięsień może generować w warunkach skurczu izometrycznego a wielkością aktualnego obciążenia mięśnia. Amplitudę skurczu mięśnia brodawkowatego komory dźwigającego ciężarek opisuje równanie Hilla:

$$dL = \frac{(P_0 - P) b}{P a} \quad (10)$$

dL – amplituda skurczu; P_0 – maksymalna siła, jaką mięsień jest w stanie wygenerować w czasie skurczu izometrycznego; P – obciążenie następcze serca; a i b – współczynniki pozwalające dostosować wzór do wyników empirycznych pomiarów.



Rycina 20. Determinanty rzutu minutowego serca. Obok właściwości samego mięśnia, o sprawności pompy sercowej, mierzonej wielkością rzutu skurczowego i/lub minutowego, decydują: (a) obciążenie wstępne, którego wzrost na ogół skutkuje zwiększeniem rzutu skurczowego; (b) obciążenie następcze, którego wzrost powoduje spadek rzutu skurczowego oraz (c) częstość akcji serca, której wzrost, w zdrowym sercu, na ogół, skutkuje zwiększeniem rzutu minutowego (bo rośnie liczba obrotów pompy i siła skurczu mięśnia sercowego).

Stosując powyższą zależność do pracującej komory serca można wykazać, że objętość wyrzutowa komory zależy od:

- (a) amplitudy skracania się mięśnia komorowego w fazie wyrzutu, podobnie jak to opisuje równanie Hilla:
 - (b) stosunku między zdolnością mięśnia komorowego do wykonywania skurczu (stan inotropowy mięśnia i kurczliwość) i wielkością samego obciążenia. Innymi słowy, wydolność hemodynamiczna komory, mierzona wielkością rzutu minutowego, rośnie, gdy zdolność mięśnia do kurczenia się rośnie (rośnie inotropizm lub kurczliwość) i/lub jego obciążenie następne maleje.
- 4) Podatność na rozciąganie elementu sprężystego mięśnia. Im element ten jest bardziej elastyczny, tym sarkomery zużywają większą frakcję swego zakresu skracania na wytworzenie napięcia równoważącego obciążenie i mniej tego zakresu pozostaje na zewnętrzne skracanie mięśnia. „Balonujące” tętniaki pozawałowe i obszary w lewej komorze z dyskinetą zmniejszają sprawność hemodynamiczną komory, między innymi dlatego, że stanowią dodatkowy element rozciągliwy, poprzez który sarkomery przekazują skurcz do reszty mięśnia [2]. Podobny niekorzystny efekt ma, częsta w NS, asynergia skurczu mięśnia komorowego, np. wtórna do bloku odnogi pęczka Hisa. Dowodzą tego między innymi korzystne efekty hemodynamiczne tzw. stymulacji resynchronizacyjnej w NS.

IV.3. Inotropizm i kurczliwość mięśnia sercowego

Mięsień obciążony supramaksymalnym obciążeniem wykonuje skurcz izometryczny, a mięsień nieobciążony – jedynie skurcz izotoniczny (Ryc. 18). W przypadku skurczu izometrycznego (bez skracania) dobrą miarą zdolności mięśnia do kurczenia się jest maksymalne napięcie (siła skurczu) generowane przez mięsień. Wiadomo jednak, że wielkość tego napięcia zależy od poziomu spoczynkowego rozciągnięcia mięśnia (od tzw. obciążenia wstępnego) (Ryc. 21). W przypadku skurczu izotonicznego (bez napięcia) miarą zdolności mięśnia do kurczenia się jest szybkość, z jaką mięsień się skraca. Jednakże szybkość skracania mięśnia maleje wraz ze wzrostem obciążenia następczego mięśnia (Ryc. 19).

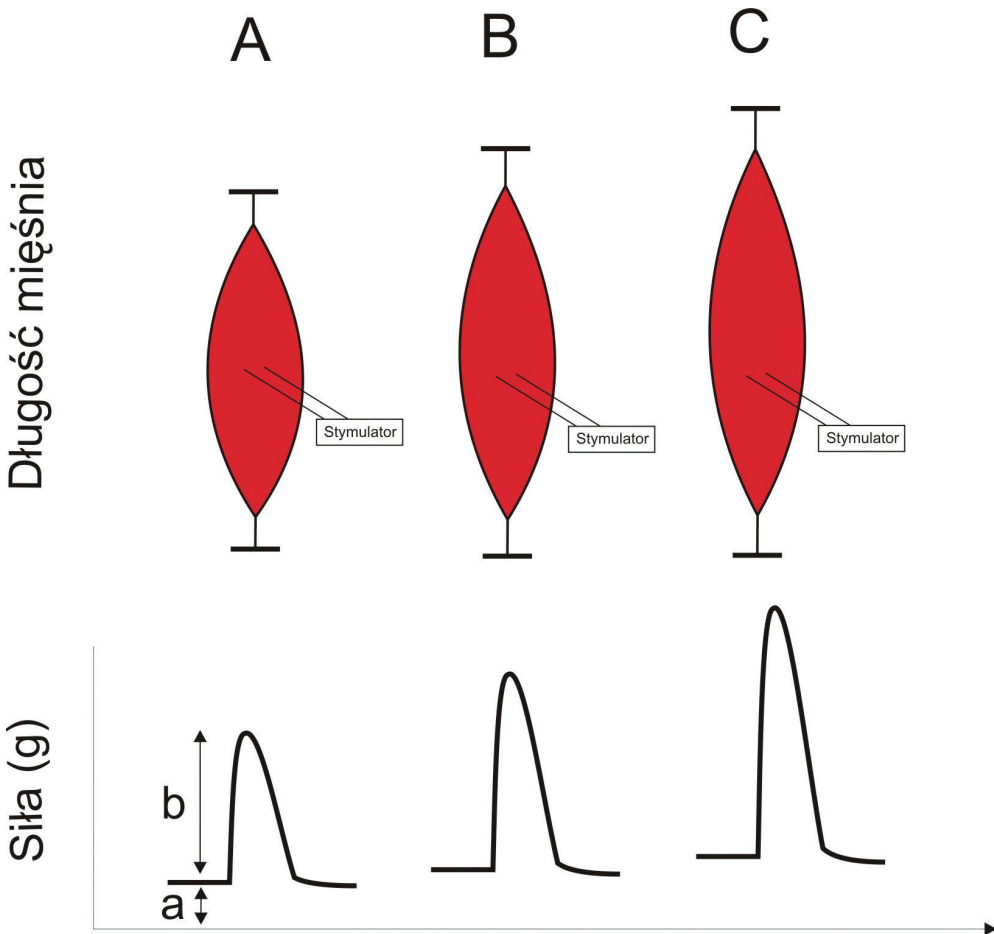
Istnieje wobec tego potrzeba opisywania zdolności mięśnia sercowego do kurczenia się za pomocą wskaźników, które byłyby niezależne od warunków obciążenia. Istnieją dwa takie fizjologiczne wskaźniki. Oba są dość teoretyczne i, jako takie, **nie dają się wyznaczyć dostępnymi klinicznie metodami**.

Kurczliwość mięśnia sercowego (angielskie *contractility*) – której miarą jest maksymalna szybkość skracania (V_{max}), z jaką mięsień kurczy się w warunkach zerowego obciążenia, co jest sytuacją teoretyczną. V_{max} można wyznaczyć poprzez ekstrapolację do zerowej wartości obciążenia eksperymentalnie uzyskanej krzywej zależności – obciążenie/szybkość skracania (Ryc. 22). Pośredni wgląd w stan kurczliwości mięśnia sercowego dostarcza analiza pętli hemodynamicznych lewej komory (rozdz. IV.4).

Na poziomie sarkomeru kurczliwość jest pochodną szybkości tworzenia i rozpadania się (obrotu) mostków miozynowych. Ta właściwość mostków zmienia się pod wpływem fosforylacji białek kurczliwych, np. w wyniku aktywacji receptorów β adrenergicznych na kardiomiocytach.

Stan inotropowy mięśnia (inotropizm) – którego miarą jest maksymalna siła skurczu izometrycznego (P_0 w równaniu Hilla), uzyskiwana przy danym stopniu spoczynkowego rozciągnięcia mięśnia. Na poziomie sarkomeru inotropizm jest pochodną liczby (a nie jakości) mostków miozynowych. Dlatego mechanizm Franka-Starlinga oraz czynniki, które zwiększają stężenie

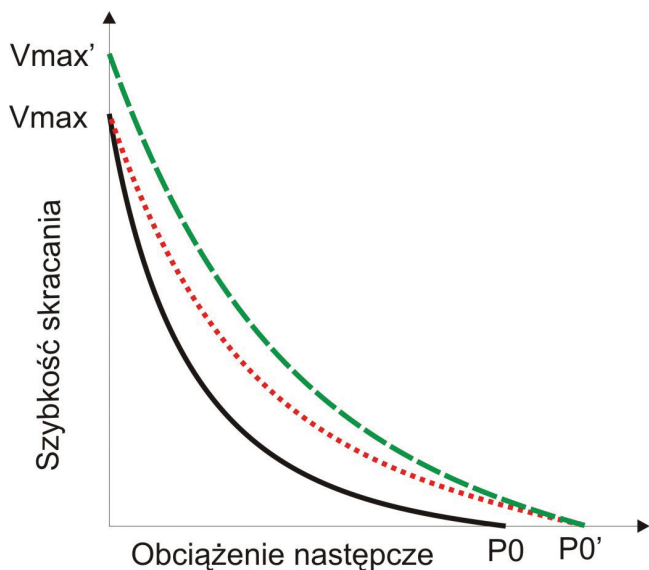
Ca^{2+} w cytoplazmie i zwiększają liczbę powstających mostków miozynowych, zwiększają jedynie inotropizm, a nie kurczliwość mięśnia. Także mięsień, który uległ fizjologicznemu przerostowi, ma zwiększony inotropizm, ze względu na zwiększoną liczbę sarkomerów. Adrenalina zwiększa zarówno kurczliwość, jak i inotropizm (Ryc. 22) dlatego, że między innymi zwiększa stężenie Ca^{2+} w cytoplazmie. Typowe dla czynników zwiększających kurczliwość jest to, że zwiększają one szybkość, z jaką rozwija się napięcie mięśnia (Ryc. 23). Natomiast czynniki zwiększające tylko inotropizm (Frank-Starling, naparstnica, hiperkalcemia) zwiększają jedynie maksymalną siłę skurczu bez większego wpływu na szybkość jego narastania.



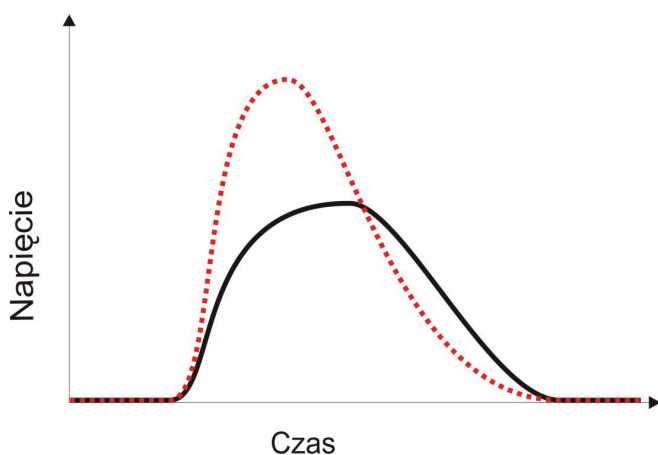
Rycina 21. Zależność między spoczynkową długością mięśnia brodawkowatego i siłą skurczu izometrycznego. Góra – mięsień jest rozpięty między przełącznikiem siły i nieruchomą belką, która jest coraz bardziej odsuwana od przełącznika siły. Dół – zapis siły generowanej przez pobudzony mięsień. Od lewej do prawej – coraz większe rozciąganie mięśnia powoduje, zgodnie z mechanizmem Franka-Starlinga, że rośnie zarówno spoczynkowe (a), jak i czynne (b) napięcie mięśnia.

W zdrowym sercu mięsień wykonuje wyłącznie skurcze mieszane, wobec tego w takim mięśniu nie ma możliwości wyznaczenia ani kurczliwości, ani inotropizmu. Dostępne badaniu są jedynie efekty zewnętrzne pracy serca w postaci rzutu skurczowego czy minutowego. Powszechnie

używaną i łatwo dostępną miarą możliwości mechanicznych mięśnia lewej komory jest jej **frakcja wyrzutowa**. Jest to jednak nieprecyzyjna miara, gdyż jest zawsze wypadkową z jednej strony równocześnie kurczliwości i inotropizmu serca, a z drugiej – wpływów wynikających ze współistniejących warunków obciążenia serca (Ryc. 20).



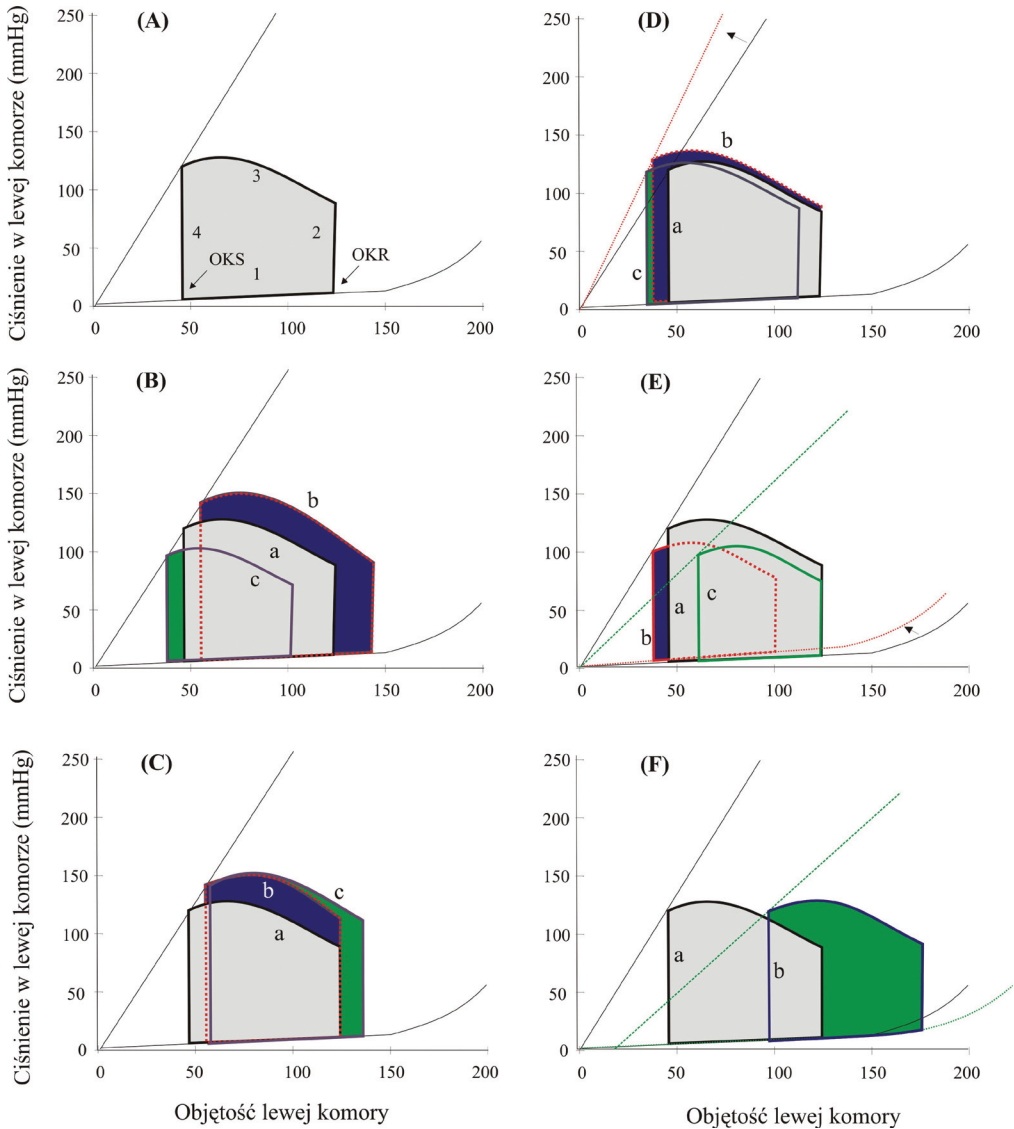
Rycina 22. Wpływ obciążenia następczego mięśnia na szybkość jego skracania się. Linia ciągła – krzywa kontrolna; linia kropkowana – w warunkach zwiększonego obciążenia wstępnego i częściowej rekrutacji mechanizmu Franka-Starlinga; linia przerywana – wpływ adrenaliny. V_{max} – maksymalna (wyznaczona przez ekstrapolację do osi pionowej) szybkość skracania mięśnia i miara jego kurczliwości; P_0 – maksymalne napięcie generowane przez mięsień w warunkach skurczu izometrycznego i miara inotropizmu mięśnia. Mechanizm Franka-Starlinga zwiększa tylko inotropizm a adrenalina zwiększa zarówno (P_0), jak i kurczliwość (V_{max}).



Rycina 23. Wpływ adrenaliny (linia przerywana) na siłę izometrycznego skurczu mięśnia brodawkowatego. Zwraca uwagę, że adrenalina zwiększa siłę skurczu, szybkość narastania napięcia i szybkość rozkurczu i zmniejsza czas do szczytu napięcia. Dla porównania, aktywacja mechanizmu Franka-Starlinga skutkuje jedynie wzrostem maksymalnego napięcia, bez zmiany szybkości narastania napięcia (porównaj Ryc. 22).

IV.4. Pętle hemodynamiczne – metoda oceny zewnętrznej pracy serca

Wartościową metodą analizy pracy komory związanej z wyrzutem krwi do aorty (praca zewnętrzna komory) są tzw. pętle hemodynamiczne [2, 4]. W analizie tej zmiany objętości i ciśnienia w lewej komorze towarzyszące danemu cyklowi sercowemu (Ryc. 11) przedstawiane są



Rycina. 24. Pętle hemodynamiczne lewej komory serca. Jednemu cyklowi sercowemu odpowiada jedna pętla.

- A** – Zapis kontrolny; OKS – objętość końcowo-rozkurczowa (125 ml); OKR – objętość końcowo-skurczowa (45 ml); OW – objętość wyrzutowa ($OW = OKR - OKS$, 80 ml); FW – frakcja wyrzutowa ($FW = OW / OKR \times 100\%$, 64%). Nachylenie linii łączącej punkty, w których kończy się faza wyrzutu i zaczyna faza rozkurczu izometrycznego (por. punkt B) jest miarą kurczliwości mięśnia komorowego (linia kurczliwości).
- B** – Wpływ wielkości powrotu żylnego. Powrót żylny (a) kontrolny, (b) zwiększony, (c) zmniejszony. W (b) OKR wzrósł z 125 ml do 145 ml, OKS z 45 ml do 54 ml i OW z 80 ml do 91 ml, natomiast FW pozostała niezmienną (64% i 63%). W (c) maleją OKR, OKS i OW, ale FW ciągle wynosi 63%. Zmiana obciążenia wstępnego nie wpływa na kurczliwość, gdyż nachylenie linii kurczliwości jest niezmienione.
- C** – Wpływ nagłego wzrostu obciążenia następczego (np. wzrost ciśnienia tętniczego wtórny do wzrostu całkowitego oporu obwodowego). Ciśnienie kontrolne (a), zwiększone (b) i natychmiastowa reakcja komory na

ten wzrost (c). W (b) OKR się nie zmienia (125 ml), OKS rośnie z 45 do 55 ml, OW spada z 80 do 70 ml oraz FW maleje z 64 do 56%. Wobec wzrostu OKS w następnym cyklu (c) OKR rośnie z 125 do 140 ml, OKS rośnie nieznacznie z 55 do 60 ml, OW wraca do normy (80 ml), a FW jest w dalszym ciągu obniżona (57%). Nachylenie linii kurczliwości się nie zmienia.

- D** – Wpływ adrenaliny. W pierwszym cyklu w obecności adrenaliny (b) OKR jest niezmienniona (125 ml), OKS maleje z 45 ml do 40 ml, OW rośnie z 80 do 85 ml i FW rośnie z 64% do 68%. Rośnie także nachylenie linii kurczliwości. Wobec spadku OKS, w następnym cyklu (c) OKR spada z 125 do 120 ml, OW wraca do normy (80 ml), a FW jest w dalszym ciągu podwyższona (68%).
- E** – Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory, której cechą jest mniejsza OKR przy danym ciśnieniu końcoworozkurczowym (b), co powoduje zmniejszenie OKR, OKR i OW przy niezmiennionej FW, podobnie jak w przypadku pętli c na rycinie B; cechą dysfunkcji skurczowej jest obniżenie kurczliwości: mniejsze nachylenie krzywej kurczliwości sprawia, że przy danym obciążeniu wstępnym (danej OKR) OW jest mniejsza.
- F** – Przewlekła dysfunkcja skurczowa lewej komory, której cechą jest rozstrzeń, wzrost ciśnienia końcoworozkurczowego, przesunięcie pętli w prawo i mniejsze nachylenie linii kurczliwości (b).

w postaci graficznego wykresu zależności między tymi wielkościami. Jak pokazuje to Ryc. 24, wykres taki ma postać zamkniętej pętli, w której elementy oznaczone cyframi to kolejno: 1 – faza napełniania lewej komory, 2 – faza skurczu izowolumetrycznego; 3 – faza wyrzutu oraz 4 – faza rozkurczu izowolumetrycznego. Analizując pętlę z Ryc. 24A można bezpośrednio odczytać lub obliczyć:

- objętość końcoworozkurczową komory (OKR, największa objętość komory pod koniec fazy napełniania);
- ciśnienie końcoworozkurczowe;
- objętość końcowoskurczową (OKS, minimalna objętość komory pod koniec fazy wyrzutu);
- ciśnienie końcowoskurczowe;
- objętość wyrzutową (OW) – którą określa szerokość pętli i którą można obliczyć z równania $OW = OKR - OKS$;
- frakcję wyrzutową ($FW = OW/OKR \times 100\%$);
- obciążenie następne lewej komory – którego miarą jest ciśnienie w komorze w momencie, w którym kończy się faza skurczu izowolumetrycznego i zaczyna faza wyrzutu (moment otwarcia zastawki aortalnej, tożsame z ciśnieniem rozkurczowym w aortalnej);
- pracę zewnętrzną lewej komory (W) – której miarą jest pole zakreślone przez pętlę (w przybliżeniu $W = \text{ciśnienie skurczowe} \times \text{objętość wyrzutowa}$).

Pętle hemodynamiczne są rozpięte pomiędzy dolną krzywą – krzywą podatności rozkurczowej mięśnia komorowego oraz górną skośną linią – linią kurczliwości mięśnia.

Krzywa podatności – nachylenie fazy napełniania lewej komory jest miarą tzw. biernych właściwości mięśnia sercowego, których fizyczną miarą są współczynniki $\Delta V/\Delta P$ (podatność) lub $\Delta P/\Delta V$ (elastyczność), gdzie ΔV i ΔP oznaczają odpowiednio przyrosty objętości i ciśnienia komorowego. W miarę napełniania się komory podatność mięśnia sercowego na rozciąganie (współczynnik $\Delta V/\Delta P$) systematycznie maleje. W rozkurczowej niewydolności serca faza napełniania ma bardziej pionowy przebieg, co oznacza, że podatność rozkurczowa lewej komory jest mniejsza (Ryc. 24E). Niekorzystnymi tego konsekwencjami są gorsze napełnianie komory i mniejsza rekrutacja mechanizmu Franka-Starlinga.

Linia kurczliwości – nachylenie linii łączącej punkty na pętli, w których kończy się faza wyrzutu i zaczyna faza rozkurczu izometrycznego (porównaj Ryc. 24B) – jest miarą kurczliwości mięśnia komorowego. Wzrost obciążenia wstępnego (objętości końcoworozkurczowej) zwiększa w mechanizmie Franka-Starlinga objętość wyrzutową, ale nie wpływa na kurczliwość lewej

komory i jej frakcję wyrzutową (Ryc. 24B). Natomiast katecholaminy zwiększają zarówno objętość wyrzutową, kurczliwość, jak i frakcję wyrzutową (Ryc. 24D).

IV.5. Napięcie i naprężenie w ścianie komory; Koncepcja obciążenia

Obciążenie pojedynczych kardiomiocytów budujących ścianę lewej komory jest duże, kiedy komora ma duże rozmiary i cienką ścianę i kiedy pompuje krew przeciwko zwiększonemu oporowi. Wraz ze wzrostem obciążenia miokardium, maleje jego praca zewnętrzna (rzut skurczowy), a rośnie praca wewnętrzna, co jest procesem zmniejszającym efektywność energetyczną pompy sercowej. Dłużej trwające obciążenie skutkuje przerostem pojedynczych kardiomiocytów (zawierają więcej elementów kurczliwych) i tzw. przerostem mięśnia sercowego, co jest mechanizmem kompensacyjnym, umożliwiającym normalizację obciążenia.

W jamach serca panuje ciśnienie, które napiera na ich ściany i generuje w nich składową siłę, która ściany rozciąga i je ewentualnie rozrywa (Ryc. 25). Całkowita siła rozciągająca określana jest terminem **napięcie w ścianie** (τ) (angielskie *wall tension*). Napięcie jest proporcjonalne do wielkości ciśnienia (P) i promienia krzywizny komory (r) i jest miarą **obciążenia ściany komory jako całości** ($\tau \approx P \times r$).

Komórki sercowe są „wpisane” w krzywiznę mięśnia otaczającego jamy serca i są rozciągane przez napięcie w ścianie. Jeżeli ściana jest gruba, dane napięcie dzieli się między większą liczbę kardiomiocytów i każdy z nich jest słabiej rozciągany. Jeżeli ściana jest cienka, kardiomiocyty są bardziej rozciągane przez dane napięcie. Innymi słowy, dane napięcie w ścianie będzie bardziej obciążało kardiomiocyty wpisane w cienką niż grubą ścianę. Dlatego miarą siły rozciągającej indywidualne kardiomiocyty jest napięcie w danej ścianie znormalizowane na pole powierzchni przekroju budującego ją mięśnia. Wielkość ta określana jest terminem **naprężenie w ścianie** (σ) (angielskie *wall stress*). Naprężenie jest siłą, która rozciąga pojedyncze kardiomiocyty w fazie rozkurczu komory oraz siłą, przeciwko której kurczą się one w fazie skurczu. Dlatego naprężenie jest właściwym wykładnikiem **obciążenia pojedynczych kardiomiocytów** budujących mięsień sercowy (Ryc. 25).

Wielkość naprężenia (σ) w ścianie naczyń opisuje **prawo Laplace’a** i ma ono nieco inną postać w przypadku naczyń kulistych i cylindrycznych. Spośród jam serca jedynie lewa komora ma dość regularny kształt, zbliżony do elipsoidy obrotowej i tylko w jej przypadku możliwe jest szacowanie wielkości obciążenia miokardium (naprężenia w ścianie).

W badaniach klinicznych oceniane jest zwykle tzw. naprężenie okrężne (vs. naprężenie podłużne), wyliczane w oparciu o echokardiograficzny pomiar krótkiej osi lewej komory i grubość ściany komory. Praktyka w różnych publikacjach jest taka, że autorzy wyliczają naprężenie okrężne zarówno w oparciu o równanie dla kuli (σ_k), jak i dla cylindra (σ_c) [5]. Równania te mają następującą postać:

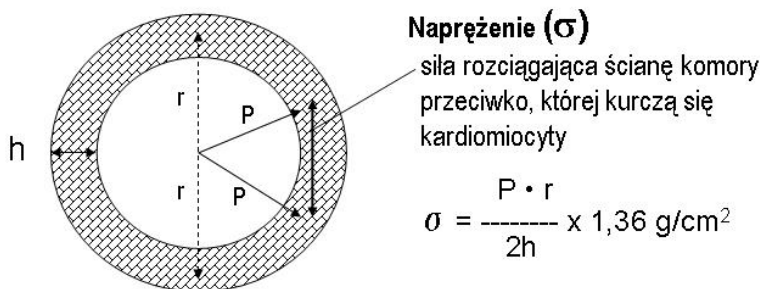
$$\sigma_k \text{ (g/cm}^2\text{)} = \frac{P \times D}{4h (1 + h/D)} \times 1.36 \quad (8)$$

$$\sigma_c \text{ (g/cm}^2\text{)} = (P \times D/2h) \times 1.36 \quad (9)$$

P – ciśnienie w lewej komorze, D – oś krótka lewej komory ($D = 2 \times$ promień krzywizny komory); h – grubość ściany lewej komory.

Obciążenie kardiomiocytów lewej komory rośnie wraz z ciśnieniem krwi w komorze i wymiarem jej krótkiej osi (zwiększającym się wraz z objętością komory) i jest tym większe, im cieńsza jest ściana komory. Konsumpcja tlenu, w przeliczeniu na gram miokardium, ściśle koreluje z wielkością naprężenia w lewej komorze, co pokazuje, że naprężenie jest dobrą miarą obciążenia mięśnia komorowego.

Ciśnienie komorowe, promień, grubość ściany, a wraz z nimi naprężenie w ścianie (obciążenie) zmieniają się nieustannie w czasie cyklu sercowego (Ryc. 11). Dlatego ze względów praktycznych, ale i regulacyjnych, obciążenie mięśnia lewej komory analizuje się tylko na początku i na końcu izowolumetrycznego skurczu lewej komory.



Rycina 25. Przekrój poprzeczny lewej komory. W krzywiznę ściany są wpisane kardiomiocyty. Działa na nie siła rozciągająca σ , znana jako naprężenie (w tym wypadku naprężenie okrężne), która stanowi fizyczny wykładnik ich obciążenia. P – ciśnienie w komorze; r – promień krzywizny komory obliczony jako $\frac{1}{2}$ krótkiej osi lewej komory; h – grubość ściany komory. Równanie Laplace’a dla cylindra. Szczegóły w tekście.

Obciążenie wstępne jest to naprężenie końcoworozkurczowe w ścianie lewej komory, czyli siła, z jaką jej kardiomiocyty są rozciągane pod koniec fazy rozkurczu (w chwili zamykania się zastawek AV). Wielkość obciążenia jest wypadkową końcoworozkurczowego ciśnienia i objętości komory. Rozciąganie spoczynkowe skutkuje:

- 1) spoczynkowym wydłużeniem sarkomerów określającym poziom aktywności mechanizmu Franka-Starlinga. Mechanizm ten leży u podstawy wewnątrzsercowego mechanizmu regulacyjnego, w którym praca serca dostosowuje się do wielkości powrotu żylnego (rozdz. V.1.4);
- 2) spoczynkowym rozciągnięciem titiny, co inicjuje mechanizm przerostu kardiomiocytów na długość i przerost ekscentryczny komory (rozdz. VI.2.1.3.).

Obciążenie następne – jego wykładnikiem jest naprężenie w momencie otwierania się zastawek półksiężycowatych aorty. Jest to więc siła, z jaką kardiomiocyty lewej komory są rozciągane i przeciwko której się kurczą na początku fazy wyrzutu. Wielkość obciążenia następczego jest wypadkową ciśnienia skurczowego i objętości komory na początku fazy wyrzutu. Ciśnienie to jest identyczne z ciśnieniem rozkurczowym w aorticie, a objętość – z objętością końcoworozkurczową w komorze. Oznacza to, że obciążenie następne ma determinantę wewnątrzsercową (poprzez objętość komory i grubość jej ściany) oraz obwodową – poprzez ciśnienie rozkurczowe w aorticie, które jest pochodną oporu naczyniowego (równanie 5). Czynnościowo obciążenie następne:

- 1) determinuje zdolność pompy sercowej do generowania **pracy zewnętrznej komory kosztem jej pracy wewnętrznej**. Miarą pracy zewnętrznej jest w przybliżeniu iloczyn ciśnienia skurczowego w aorticie i objętości wyrzutowej lewej komory (IV.4.). Objętość wyrzutowa

zależy od stosunku między maksymalną siłą skurczu, jaką mięsień może generować i aktualnym obciążeniem mięśnia (równanie Hilla). Dlatego rzut skurczowy rośnie, gdy rośnie siła skurczu mięśnia sercowego i/lub maleje jego obciążenie. Czynniki zwiększające obciążenie następcze zmniejszają objętość wyrzutową komory, zwiększają zaleganie krwi w komorze (vide Ryc. 20).

- 2) Determinuje wielkość konsumpcji tlenu przez serce. Źródłem związków wysokoenergetycznych w sercu (ATP, fosfokreatyna) są w >90% tlenowe przemiany substratów energetycznych. Konsumpcja tlenu ściśle nadąża za zużyciem energii w sercu, dlatego jest dobrą miarą wydatku energetycznego serca. Konsumentem energii jest głównie praca wewnętrzna mięśnia. Wzrost obciążenia skutkuje wzrostem pracy wewnętrznej kosztem zewnętrznej i większą konsumpcją tlenu.
- 3) Ogranicza sprawność mechaniczną (efektywność energetyczną) pompy sercowej, której miarą jest stosunek: praca zewnętrzna serca/konsumpcja tlenu. Efektywność energetyczna pompy sercowej wynosi 20%, co oznacza, że ~80% produkowanej energii w sercu zużywa ją praca wewnętrzna i podstawowe procesy życiowe mięśnia sercowego. Wraz ze wzrostem obciążenia następczego maleje praca zewnętrzna i rośnie konsumpcja tlenu. Rośnie wobec tego koszt tlenowy związany z generacją rzutu minutowego (serce pompuje krew mniej oszczędnie).

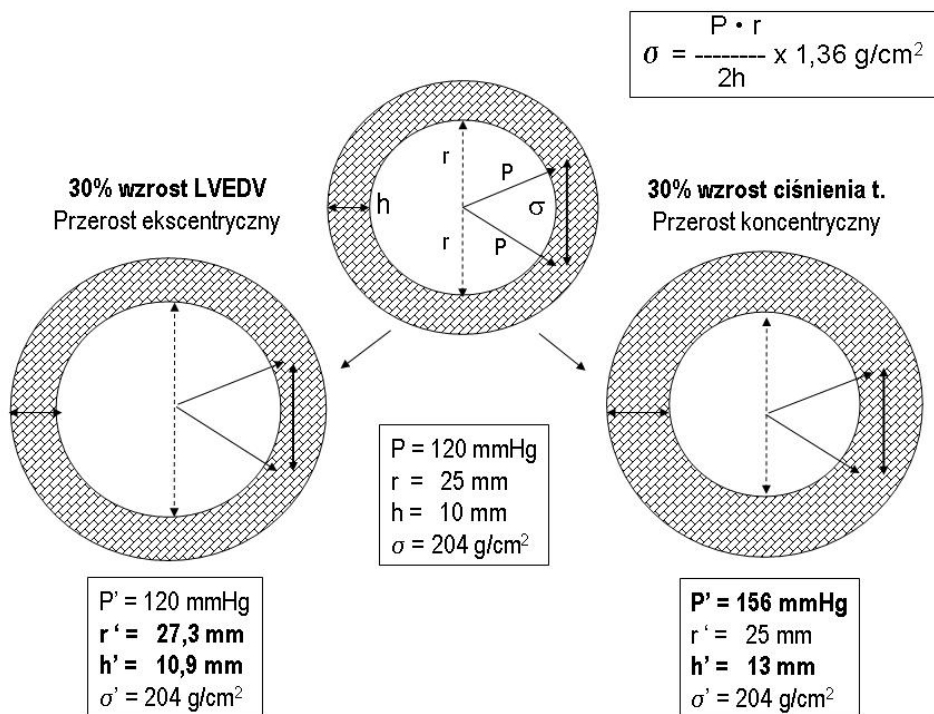
IV.5.1. Przerost miokardium i stałość naprężenia w ścianie komór

Serce posiada endogenny mechanizm utrzymywania stałości naprężenia w ścianie komór poprzez zmiany grubości i długości kardiomiocytów. Obciążenie skurczowe skutkuje znacznie większym pogrubieniem ściany komory niż obciążenie objętościowe. Wytlumaczenie biofizyczne tego jest takie, że wzrost ciśnienia skurczowego komory (obciążenie skurczowe) powoduje znacznie większy wzrost naprężenia w lewej komorze niż podobny procentowo wzrost objętości komory. Dlatego kompensacja obciążenia skurczowego wymaga większego wzrostu grubości ściany komory. Podobnie, kompensacja obciążenia wymaga większej grubości ściany komory w części przypodstawnej niż końcówkowej komory.

Ryc. 26 przedstawia biofizyczną analizę sytuacji, w której z jakiegoś powodu doszło do takiego samego 30% przedłużającego się wzrostu albo ciśnienia końcowoskurczowego albo objętości końcoworozkurczowej lewej komory.

Z równania Laplace'a wynika, że 30% wzrost ciśnienia (np. od 120 mmHg do 156 mmHg) pociąga za sobą taki sam 30% wzrost naprężenia w ścianie komory. Konsekwentnie jego kompensacja wymaga 30% wzrostu grubości ściany komory. Tab. 10 pokazuje, że w przypadku obciążenia skurczowego rzeczywiście dochodzi do dużego przerostu i że redukuje on skutecznie naprężenie spoczynkowe i skurczowe lewej komory.

Natomiast gdy chodzi o 30% wzrost objętości końcoworozkurczowej lewej komory, np. od 125 ml do 160 ml (vide Tab. 10). Objętość kuli dana jest równaniem $V = 4/3 \pi r^3$. Zakładając, że lewa komora ma kształt kulisty, oznacza to, że 30% wzrostowi objętości komory towarzyszy jedynie ~9% wzrost długości promienia jej krzywizny. Z równania Laplace'a wynika, że w tej sytuacji jedynie niewielki, ~9% wzrost grubości lewej komory wystarcza do normalizacji naprężenia w komorze ze zwiększoną objętością. Innymi słowy, w przeciążeniu objętościowym duże zmiany objętości komory mogą być skompensowane stosunkowo małymi zmianami grubości jej ściany.



Rycina 26. Różne efekty poprzerostowe obciążenia skurczowego i objętościowego lewej komory i różne mechanizmy kompensacji tych obciążeń. W każdej z komór naprężenie (σ) jest takie samo. Uzyskanie takiego samego naprężenia, obliczonego na podstawie równania Laplace'a, wymaga większego wzrostu grubości ściany komory w przypadku obciążenia skurczowego niż objętościowego.

Fakt, że miokardium dąży do utrzymywania stałego naprężenia w ścianie komór tłumaczy, dlaczego w normalnym sercu ściana lewej komory jest grubsza przy podstawie niż na koniuszku. Lewa komora ma kształt zbliżony do elipsoidy obrotowej i wobec tego składa się z wycinków wielu kul o różnym promieniu krzywizny. Okolice koniuszka jest wycinkiem kuli o małym promieniu, a podstawa – wycinkiem kuli o dużym promieniu. Prawo Laplace'a pozwala na obliczenie odcinkowego naprężenia w ścianie komory. Okazuje się, że mimo różnic w promieniach krzywizny, naprężenie w każdym fragmencie lewej komory jest podobne. Wynika to z faktu, że grubość ściany komory rośnie wraz z długością promienia krzywizny danego fragmentu komory; grubość ta jest najmniejsza na koniuszku i największa przy podstawie lewej komory. Wobec tego, zarówno ogólna zmiana rozmiarów lewej komory, jak i zmiana jej kształtu na bardziej kulisty może prowadzić do niekorzystnego zwiększenia obciążeniu lewej komory, zwłaszcza w okolicy koniuszka.

Bibliografia

- [1] Ganong WF. Review of medical physiology. 21th ed. New York, Chicago, San Francisco, etc.: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003.
- [2] Guyton AC., Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 10th ed. Philadelphia, London, New York etc: W.B. Saunders, 2000.
- [3] Klabunde RE. Cardiovascular physiology concepts. 1st edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [4] Suga H., Sagawa K., Shoukas AA. Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. Circ Res 1973; 32:314-322.
- [5] Zile MR., Tomita M., Nakano K., Mirsky I., Usher B., Lindroth J., Carabello BA. Effects of left ventricular volume overload produced by mitral regurgitation on diastolic function. Am J Physiol 1991; 261:H1471-H1480.

V. Wyzwania regulacyjne i ogólne zasady działania układu sercowo-naczyniowego

Michał Mączewski

Układ spełnia swoje zadanie, jeżeli zapewnia skuteczne krążenie krwi w rozgałęzionej sieci naczyń narządowych w spoczynku, w różnych codziennych sytuacjach stresowych (np. wysiłek fizyczny, nagła pionizacja), jak i w stanach przedłużającego się zwiększonego obciążenia, jakie towarzyszy intensywnej pracy fizycznej czy treningowi sportowemu. Zachowanie homeostazy krążeniowej w sytuacjach nagłych zapewniają tzw. natychmiastowe mechanizmy regulacyjne, które działają poprzez zmianę czynności serca i naczyń i są kosztowne energetycznie dla serca. Adaptacja przewlekła obejmuje zmiany struktury miokardium i polega na dostosowywaniu grubości ściany komory do wielkości jej przewlekłego obciążenia. Dzięki temu utrzymanie homeostazy krążeniowej wymaga mniejszego zaangażowania natychmiastowych mechanizmów regulacyjnych, co zmniejsza ryzyko związane z przedłużającą się aktywnością neurohormonalną.

V.1. Natychmiastowa regulacja układu sercowo-naczyniowego

Analiza biofizycznych uwarunkowań krążenia pokazuje, że o jego sprawności decyduje współgra czterech zmiennych: oporu naczyniowego, ciśnienia krwi, rzutu minutowego serca i objętości krwi krążącej (rozdz. III.1). Każda z nich jest monitorowana, częściowo za pośrednictwem receptorów związanych z autonomicznym układem nerwowym i każda jest indywidualnie regulowana. Regulacja ta w każdym przypadku obejmuje kilka równolegle działających i nawzajem uzupełniających się mechanizmów (zjawisko określane w fizjologii jako redundancja). Dla przykładu opór naczyniowy i siła skurczu mięśnia sercowego, czyli zmienne decydujące o wielkości rzutu minutowego, są regulowane przez mechanizmy:

- 1) lokalne – wewnątrznaczyniowe (regulacja metaboliczna, miogenna i śródbłonkowa) bądź wewnątrzsercowe (mechanizm Franka-Starlinga);

- 2) nerwowe – w mechanizmie odruchowej regulacji;
- 3) hormonalne – poprzez zmiany aktywności układów: renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), wazopresynergicznego i peptydów natriuretycznych [1,2,3].

Liczne mechanizmy regulacyjne układu krążenia zostały przystosowane ewolucyjnie do krótkoterminowego działania na rzecz utrzymania homeostazy krążenia w sytuacjach codziennych, którym towarzyszy nagła zmiana właśnie którejs z omawianych czterech zmiennych. Mowa tu o takich sytuacjach, jak:

- 1) Wysiłek fizyczny – w czasie, którego pierwotną zmianą hemodynamiczną jest zmniejszenie oporu naczyniowego w pracujących mięśniach (vide Ryc. 9). W reakcji na to przepływy przez mięśnie i powrót żylny wzrastają, a całkowity opór naczyniowy spada. Szybki wzrost rzutu minutowego i oporu naczyniowego w obszarach poza pracującymi mięśniami (Tab. 5) pozwalają na utrzymanie homeostazy krążeniowej. Jeżeli odpowiedź serca jest niewystarczająca, wysiłek fizyczny może skutkować obniżeniem ciśnienia tętniczego, zaburzeniami przepływu tkankowego (w tym mózgowego) oraz zaleganiem krwi w części żyłnej układu sercowo-naczyniowego i ewentualnie w płucach [2];
- 2) Nagła pionizacja ciała – w czasie której pierwotną zmianą jest nagłe przemieszczenie krwi do dolnych partii ciała i mniejszy powrót żylny. W reakcji na to maleją rzut minutowy, centralne ciśnienie tętnicze i przepływy narządowe, w tym przepływ mózgowy;
- 3) Krwotok – pierwotną zmianą jest zmniejszenie objętości krwi krążącej. W reakcji na to maleją powrót żylny, rzut minutowy, a następnie ciśnienie tętnicze;
- 4) Wstrząs septyczny – pierwotną zmianą jest uogólniony spadek oporu naczyniowego spowodowany septycznym rozkurczem naczyń oporowych. W reakcji na to maleje centralne ciśnienie tętnicze i perfuzja narządowa [1].

V.1.1. Opór naczyniowy i jego regulacja

Opór jest pochodną kalibru naczynia i stanu czynnego napięcia ściany naczyniowej (tonus naczyniowy, komponent czynnościowy oporu). Czynniki bezpośrednio „odczuwanymi” przez ścianę naczyń (zwłaszcza oporowych) są:

- 1) naprężenie w ścianie naczyń – siła rozciągająca naczynie, generowana przez wewnętrzne ciśnienie. Mięśnie gładkie naczyń przykurczają się w proporcji do naprężenia w ich ścianie. Oznacza to, że naczynia są stale częściowo przykurczone i że miogenny tonus naczyniowy rośnie wraz ze wzrostem ciśnienia. Mechanizm ten, znany jako autoregulacja przepływu (oporu), sprawia, że nawet znaczne wahania ciśnienia perfuzyjnego pozostają bez wpływu na lokalny przepływ. Dopiero wzajemne oddziaływania między miogennym tonusem a regulacją metaboliczną i śródbłonkową, nerwową i hormonalną umożliwia precyzyjne dostosowywanie przepływu do aktualnych potrzeb regulacyjnych;
- 2) spadek ciśnienia parcjalnego tlenu i/lub jakieś inne zmiany w chemicznym otoczeniu naczyń spowodowane zwiększonym wydatkiem energetycznym tkanki. Czynniki te powodują rozkurcz naczyń, co umożliwia natychmiastowe dostosowywanie się przepływu tkankowego do lokalnych potrzeb metabolicznych (regulacja metaboliczna);
- 3) siła ścinająca (SS, *shear stress*) – definiowana jako siła tarcia przepływającej krwi o powierzchnię komórek śródbłonka. Siła ścinająca jest funkcją przepływu (Q) i promienia naczynia (r) ($SS \sim Q/r^3$). Wzrost przepływu i/lub zmniejszenie promienia naczynia skutkują wobec tego zwiększeniem siły ścinającej. Dochodzi wtedy do odkształcenia białek powierzchniowych komórek śródbłonka (integryny) i aktywacji śródbłonkowej produkcji tlenu azotu, który jest substancją silnie rozkurczającą naczynia.

Lokalna regulacja oporu może być modyfikowana przez regulację nerwową i hormonalną. Mediatory tych układów regulacyjnych – noradrenalina i angiotensyna II – działają odpowiednio poprzez stymulację receptorów adrenergicznych α_1 i angiotensynowych AT_1 i powodują skurcz naczyń (rozdz. II.5). Przewlekła aktywacja układów współczulnego i RAA, typowa dla NS, skutkuje przerostem mięśni gładkich ściany naczyniowej (przebudowa naczyń), wzrostem jej sztywności i trwałym wzrostem komponentu anatomicznego oporu naczyniowego. W wielu stanach chorobowych, w tym w NS, także regulacja śródbłonkowa jest spaczona, gdyż wzrost siły ścinającej, zamiast typowym rozkurczem zależnym od NO, skutkuje skurczem naczyń (poprzez endotelinę) [2].

V.1.2. Centralne ciśnienie tętnicze i jego regulacja

Ciśnienie to wymusza przepływ strumienia krwi od serca do tkanek i jest wypadkową rzutu minutowego serca i oporu naczyniowego (równania 5 i 6).

Ciśnienie centralne jest stale monitorowane przez baroreceptory szyjne i aortalne, i regulowane na drodze:

- 1) nerwowej (reakcja odruchowa inicjowana przez aktywację lub odbarczenie baroreceptorów), która jest odpowiedzialna za natychmiastową regulację ciśnienia, głównie poprzez wpływ na całkowity opór obwodowy i pojemność łóżyska naczyniowego
- 2) hormonalnej (aktywacja układu RAA)
- 3) nerkowej, która odpowiada za długoterminową regulację ciśnienia poprzez wpływ na objętość krwi krążącej.

Obniżenie centralnego ciśnienia tętniczego skutkuje, na drodze odruchu z baroreceptorów: aktywacją nerwów współczulnych zaopatrujących naczynia oporowe, serce i nerki. Działają to w kierunku normalizacji ciśnienia, gdyż następuje wzrost oporu naczyniowego, rzutu minutowego serca i aktywności układu RAA. Dla odmiany, wzrost ciśnienia tętniczego skutkuje mniejszą aktywacją układu współczulnego, a następnie obniżeniem ciśnienia. Układ RAA reguluje ciśnienie tętnicze poprzez zwiększanie oporu naczyniowego, a także objętości krwi krążącej, co w dalszej kolejności skutkuje wzrostem rzutu minutowego serca. W NS mechanizmy te są zaburzone, gdyż czynność baroreceptorów jest upośledzona, a aktywność układów współczulnego (rozdz. VII.2) i RAA (rozdz. VIII.1) jest trwale zwiększona. Te niekorzystne zmiany biorą udział w mechanizmie przebudowy mięśnia sercowego i naczyń w NS [2].

V.1.3. Regulacja pojemności minutowej

W natychmiastowej regulacji pojemności minutowej serca zaangażowane są trzy mechanizmy:

- 1) wewnątrzsercowy mechanizm Franka-Starlinga;
- 2) mechanizm nerwowy – którego istota polega na zmianie równowagi między aktywnością układu współczulnego i przywspółczulnego. Regulacja nerwowa ma komponentę sercową, w której zmianie ulegają częstość akcji serca i kurczliwość miokardium oraz komponentę naczyniową, w której zmianie ulegają opór naczyniowy i powrót żylny;
- 3) mechanizm hormonalny związany z aktywacją układów RAA i wazopresynergicznego i regulacją objętości krwi krążącej.

W sytuacjach, kiedy aktywacja mechanizmu Franka-Starlinga i/lub aktywacja współczulna przedłużają się, mechanizmy te ujawniają swe odległe kompensacyjne proprzerostowe działania na mięsień sercowy.

Pojemność minutowa jest wypadkową rzutu skurczowego i częstości akcji serca. Rzut skurczowy jest wypadkową wielkości powrotu żylnego, siły skurczu mięśnia sercowego i obciążenia następczego komory (Ryc. 20). Pojemność minutowa warunkuje prawidłowe wypełnienie

tętniczego łożyska naczyniowego i tym samym utrzymanie odpowiednio wysokiego ciśnienia centralnego. Czynniki stale monitorowanymi w układzie sercowo-naczyniowym, które mają związek z regulacją rzutu minutowego są:

- 1) Naprężenie w ścianie komór pod koniec fazy rozkurczu komór (obciążenie wstępne), które determinuje stopień aktywacji sercowego mechanizmu regulacji siły skurczu mięśnia sercowego, jakim jest mechanizm Franka-Starlinga (V.1.4).
- 2) Poziom wypełnienia i rozciągnięcia przedsionków, proporcjonalnie do którego przedsionki uwalniają śródbłonkowy peptyd natriuretyczny (ANP), który jest, między innymi, regulatorem objętości krwi krążącej (VIII.4).
- 3) Stopień wypełnienia komór i dużych naczyń, który jest monitorowany przez mechanoreceptory sercowo-płucne; u normalnych osobników aktywacja tych receptorów hamuje układ współczulny, a ich odbarczenie skutkuje aktywacją tego układu (VII.1.2). Obok mechanizmu Franka-Starlinga, układ współczulny jest podstawowym regulatorem siły skurczu mięśnia sercowego (V.1.4).
- 4) Centralne ciśnienie tętnicze, które jest bezpośrednią pochodną rzutu minutowego serca i które jest monitorowane przez baroreceptory; u normalnych osobników aktywacja tych receptorów hamuje układ współczulny, a ich odbarczenie skutkuje aktywacją układu współczulnego i przyspieszeniem częstości rytmu serca, wzrostem kurczliwości miokardium i wzrostem powrotu żylnego.

Pojemność minutowa regulowana jest w mechanizmie wewnątrzsercowym, nerwowym i hormonalnym, co dobrze widać na przykładzie regulacji towarzyszącej wysiłkowi fizycznemu. Natychmiastową reakcją na wysiłek fizyczny jest wzrost powrotu żylnego. W pierwszym etapie rośnie rzut skurczowy serca, gdyż w związku z większym wypełnieniem komór ma miejsce rekrutacja mechanizmu Franka-Starlinga. Równocześnie uruchomiona zostaje nerwowa regulacja serca, w mechanizmie aktywacji układu współczulnego (dodatkowy wzrost siły skurczu i przyspieszenie rytmu) i naczyń (skurcz naczyń i wzrost oporu naczyniowego). Dopiero w drugiej kolejności ma miejsce aktywacja układu RAA ewentualnie układu wazopresynergicznego, które to układy wpływają na wielkość rzutu minutowego w sposób pośredni, poprzez wpływ na objętość krwi krążącej.

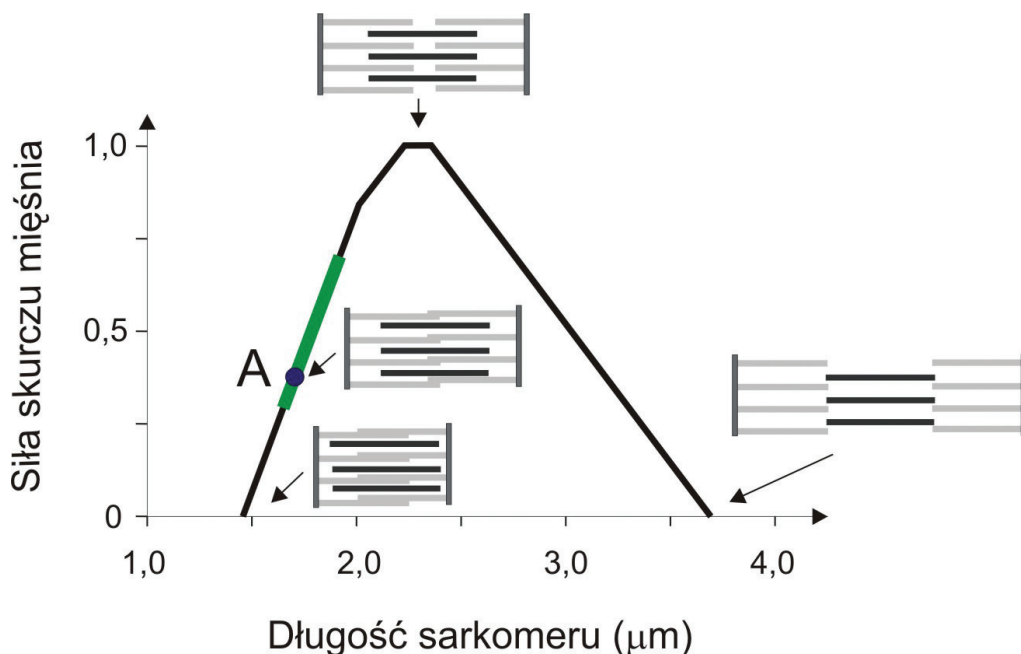
V.1.4. Mechanizm Franka-Starlinga i regulacyjna rola powrotu żylnego

Mechanizm Franka-Starlinga jest wewnątrzsercowym mechanizmem regulacyjnym, w którym serce dostosowuje wielkość rzutu minutowego do powrotu żylnego (objętości krwi spływającej do prawego przedsionka w ciągu minuty). Ma to związek z faktem, że siła skurczu mięśnia sercowego rośnie proporcjonalnie do stopnia rozciągnięcia ściany komory przez powracającą krew. Maksymalna rekrutacja mechanizmu umożliwia ~2-krotny wzrost rzutu minutowego. Dopiero równoczesne zaangażowanie mechanizmu Franka-Starlinga i aktywacji układu współczulnego zapewniają pełną ~400% rekrutację rezerwy rzutu minutowego (Tab. 5). Znaczenie mechanizmu Franka-Starlinga podkreśla fakt, że u osób z przeszczepionym (i odnerwionym) sercem, regulacja pojemności minutowej jest zachowana. Czynniki zmniejszające podatność rozkurczową mięśnia sercowego upośledzają efektywność mechanizmu Franka-Starlinga aż do rozwoju rozkurczowej NS włącznie.

V.1.4.1. Komórkowy mechanizm wzrostu siły skurczu

Spoczynkowe rozciąganie kardiomiocytów (sarkomerów) powoduje wysuwanie się nici aktyny spośród nici miozyny. Krzywa zależności siły czynnego skurczu od spoczynkowej długości mięśnia (sarkomeru) ma charakterystyczny dwufazowy przebieg i jest znana jako krzywa Franka-Starlinga (Ryc. 27).

Siła skurczu jest minimalna, kiedy w momencie pobudzenia nici aktyny i miozyny są bardzo wsunięte między siebie i długość sarkomeru wynosi $\sim 1,5\text{--}1,8\ \mu\text{m}$. Dopiero wydłużanie spoczynkowej długości sarkomeru powyżej tej długości powoduje najpierw systematyczny wzrost siły skurczu (optimum przy długości sarkomeru $\sim 2,2\ \mu\text{m}$), a następnie jego zmniejszanie się. W spoczynku mięsień sercowy pracuje na ramieniu wstępującym krzywej Franka-Starlinga. W efekcie pełna aktywacja mechanizmu pozwala na przeszło dwukrotny wzrost siły skurczu miokardium i podobny wzrost rzutu minutowego serca. Worek osierdziowy zapobiega nadmiernemu spoczynkowemu rozciąganiu komórek, dlatego ramię zstępujące krzywej Franka-Starlinga w sercu *in situ* prawdopodobnie nie występuje.



Rycina 27. Wpływ rozkurczowej długości sarkomeru na wzajemne położenie względem siebie nici aktyny i miozyny i siłę skurczu kardiomiocytów. Od prawej do lewej pokazano 4 schematy sarkomerów o coraz mniejszej spoczynkowej długości. Sarkomer $3,65\ \mu\text{m}$ – filamente aktynowe nie zachodzą na filamente miozynowe, mostki miozynowe nie powstają i kardiomiocyt się nie kurczy. Sarkomer $2,2\text{--}2,3\ \mu\text{m}$ – wszystkie główki miozynowe są w pobliżu filamentów aktyny, co skutkuje maksymalną siłą skurczu. Sarkomery $< 2,2$ – ułożenie aktyny i miozyny jest coraz mniej optymalne, dodatkowo nici aktyny z przeciwnych dysków Z coraz bardziej na siebie zachodzą i się „odpychają” i wypadkowa siła skurczu maleje. W zdrowym sercu w czasie umiarkowanej aktywności fizycznej rozkurczowa długość sarkomerów wynosi $\sim 1,7\text{--}1,9\ \mu\text{m}$ (pogrubiona linia), a w spoczynku $\sim 1,7\ \mu\text{m}$ (punkt A). Są to wartości mniejsze od optymalnej długości sarkomeru, dlatego mechanizm Franka-Starlinga ma dużą rezerwę regulacyjną.

Mechanizm Franka-Starlinga skutkuje wzrostem siły skurczu mięśnia sercowego, gdyż wstępne rozciągnięcie sarkomerów:

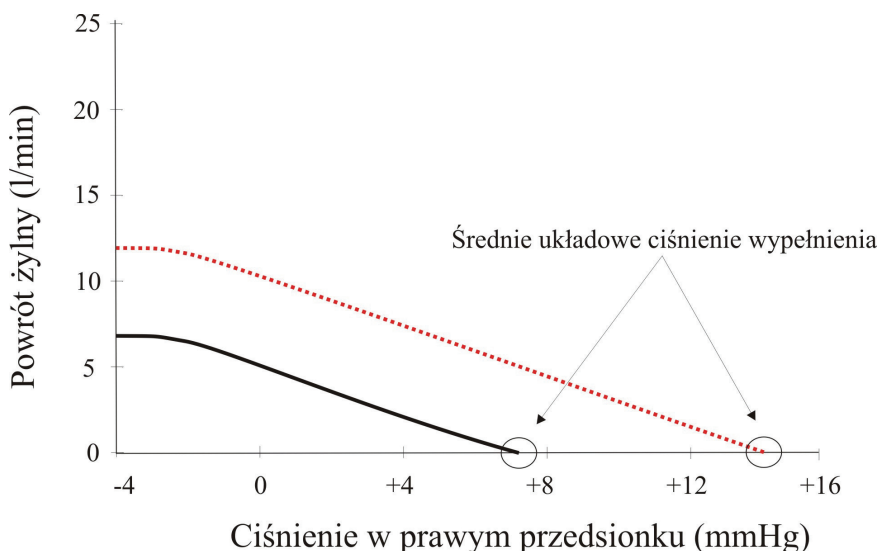
- 1) wysuwa filamente aktynowe i miozynowe spod siebie, co (w pewnym zakresie długości sarkomeru) zwiększa możliwy zakres skracania się sarkomeru, a także liczbę mostków miozynowych, jakie mogą być zaktywowane;

- 2) zwiększa wrażliwość troponiny C na jony Ca^{2+} i pozwala na powstanie większej liczby kompleksów Ca^{2+} -troponina C i odsłonięcie większej liczby miejsc wiązania dla główek miozynowych przy danym stężeniu Ca^{2+} ;
- 3) zwiększa napięcie generowane w elastycznej domenie titiny, co następnie wzmacnia siłę czynnego skurczu (II.4.2.4).

V.1.4.2. Powrót żylny podstawowym determinantem pojemności minutowej serca

Konsekwencją faktu, że zdrowe serce przepompowuje „każdą” objętość krwi, jaka do niego napływa jest to, że w istocie pojemność minutowa serca jest warunkowana:

- 1) po stronie serca – czynnikami determinującymi jego sprawność hemodynamiczną, w tym poziomem aktywacji mechanizmu Franka-Starlinga i układu współczulnego (regulacja inotropizmu i kurczliwości).



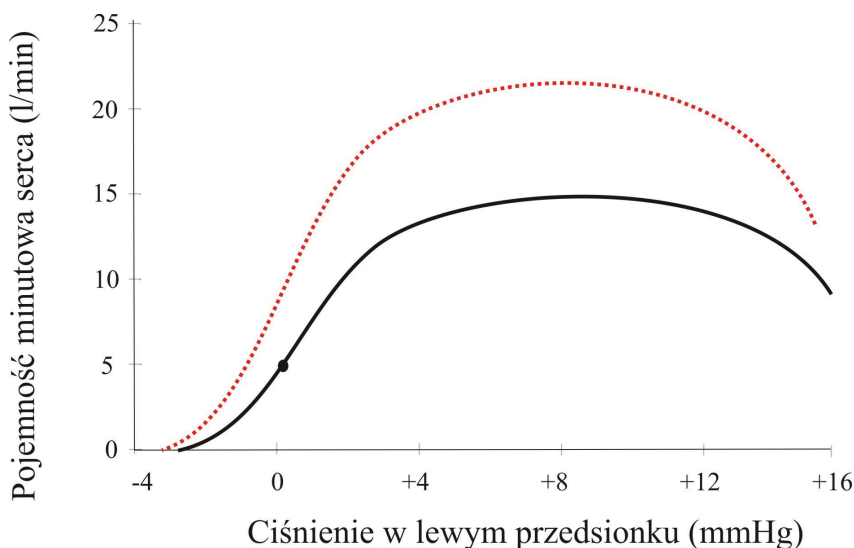
Rycina 28. Powrót żylny ustala się jako wynik sumowania się oddziaływań między ciśnieniem w prawym przedsionku i wielkością średniego układowego ciśnienia wypełnienia. Wzrost ciśnienia w przedsionku ogranicza, a nawet zatrzymuje powrót żylny. Wzrost średniego ciśnienia wypełnienia (definicja w tekście) pozwala na utrzymanie powrotu żylnego nawet w obecności podwyższonego ciśnienia w przedsionku. Średnie ciśnienie wypełnienia ~7 mmHg (linia ciągła) i 14 mmHg (linia kropkowana).

- 2) po stronie obwodowego układu krążenia – czynnikami determinującymi wielkość powrotu żylnego, takimi jak:
 - a) opór obwodowy – ma składową tętniczą (całkowity opór obwodowy) i żylną (opór żylny). Spadek oporu, np. w czasie wysiłku fizycznego, skutkuje zwiększonym powrotem żylnym;
 - b) ciśnienie w prawym przedsionku – im większe, tym ciśnienie perfuzyjne w układzie krążenia mniejsze i przepływ krwi i powrót żylny maleją (równanie 1). W przykładzie analizowanym na Ryc. 28 powrót żylny ustaje zupełnie przy ciśnieniu w prawym przedsionku wynoszącym ~7 mmHg (linia ciągła);
 - c) stopień wypełnienia łożyska naczyniowego (stosunek: objętość krwi krążącej/pojemność łożyska), którego miarą jest średnie układowe ciśnienie wypełnienia (teoretyczne

ciśnienie, jakie panowałoby w układzie, po zatrzymaniu serca). Wysokie ciśnienie wypełnienia, wtórne do infuzji płynów i wzrostu objętości krwi krążącej skutkuje zwiększeniem powrotu żylnego (Ryc. 28).

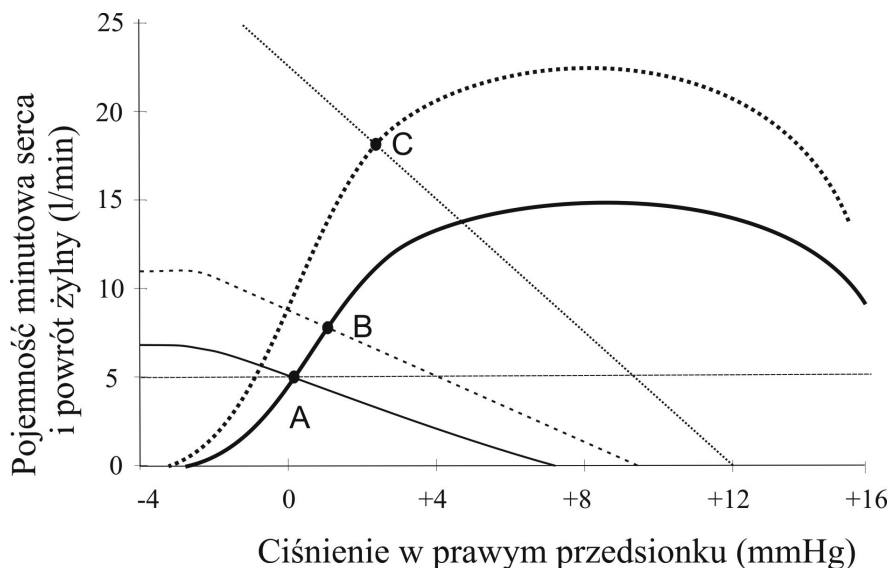
Większość krwi znajduje się w żyłach, których skurcz regulowany jest przez receptory adrenergiczne α . Skurcz dużych naczyń żylnych (głównie w jamie brzusznej) przesuwają zgromadzoną w nich krew w kierunku serca. Jest to ważny element regulacji rzutu minutowego i ciśnienia krwi przez układ współczulny w takich stanach jak wysiłek fizyczny.

Rzeczywiście, w miarę wzrostu ciśnienia napełniania lewej komory, rośnie pojemność minutowa serca (Ryc. 29). W spoczynku ciśnienie w przedsionku wynosi ~ 0 mmHg, co oznacza, że serce funkcjonuje wtedy na ramieniu wstępującym krzywej Franka-Starlinga. Wobec tego posiada dużą rezerwę tego mechanizmu, która może być uruchomiona w odpowiedzi na wzrost powrotu żylnego (wzrost rzutu serca z ~ 5 l/min do ~ 13 l/min). Efekty aktywacji mechanizmu Franka-Starlinga i układu współczulnego dodają się do siebie (Ryc. 29). W warunkach życia codziennego oba te mechanizmy regulacyjne współpracują ze sobą i uzupełniają się wzajemnie.



Rycina 29. Wpływ ciśnienia w lewym przedsionku (wskaźnik aktywacji mechanizmu Franka-Starlinga) i stymulacji katecholaminowej na pojemność minutową serca w warunkach nieograniczonego powrotu żylnego. Linia ciągła – typowa zależność Franka-Starlinga uzyskana w sercu psa w warunkach zahamowania układu współczulnego. Linia kropkowana – wynik sumowania się efektów aktywacji mechanizmu Franka-Starlinga i stymulacji katecholaminowej.

Z przedstawionej analizy wynika, że ten sam wzrost ciśnienia w przedsionku jest równocześnie czynnikiem: (i) ograniczającym powrót żylny (i w dalszej kolejności rzut minutowy) oraz (ii) zwiększającym siłę skurczu mięśnia sercowego (co potencjalnie poprawia rzut serca). Dlatego ostateczną wielkość rzutu minutowego ustala się w wyniku sumowania się tych przeciwstawnych efektów (Ryc. 30).



Rycina 30. Zintegrowana regulacja powrotu żylnego i rzutu minutowego serca w spoczynku i wysiłku. Wzrost ciśnienia w przedsionku powoduje równoczesny spadek powrotu żylnego (cienka ciągła linia) i wzrost pojemności minutowej serca (gruba ciągła linia) wobec tego aktualną ich wartość wyznacza punkt przecięcia się krzywych (A w spoczynku). Intensywny wysiłek fizyczny skutkuje wzrostem powrotu żylnego (cienka kropkowana linia) (wskutek spadku oporu obwodowego oraz skurczu naczyń żylnych i wzrostu całkowitego układowego ciśnienia wypełnienia), a aktywacja układu współczulnego zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego i częstotliwość rytmu serca, przesuwając teoretyczną krzywą pojemności minutowej serca w górę i w lewo (gruba kropkowana linia). Krzywe te krzyżują się w punkcie C, określającym pojemność minutową serca w wysiłku. Punkt przecięcia tych krzywych (C) leży powyżej plateau krzywej pojemności minutowej serca bez stymulacji współczulnej (gruba ciągła linia), co oznacza, że osiągnięcie takiej pojemności minutowej serca bez wzrostu kurczliwości mięśnia sercowego i częstotliwości rytmu serca byłoby niemożliwe. Natomiast przy niewielkim wysiłku fizycznym sama regulacja Franka-Starlinga wystarcza do zwiększenia pojemności minutowej serca odpowiednio do wzrostu powrotu żylnego (punkt B).

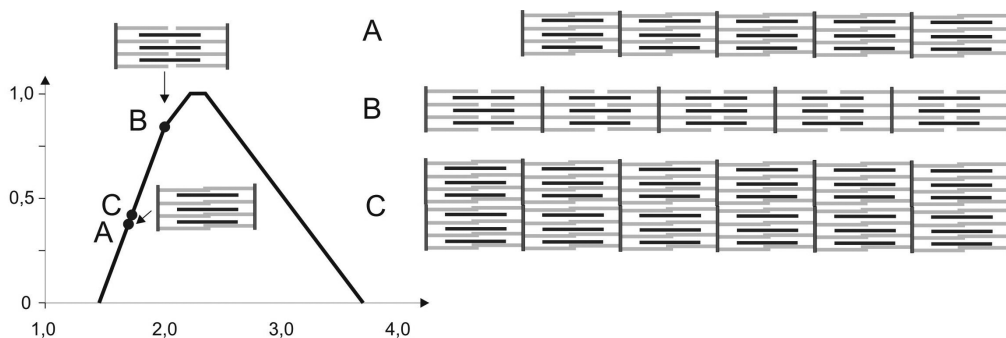
V.1.4.3. Propzerostowe działanie mechanizmu Franka-Starlinga

Mięsień sercowy posiada endogenne mechanizmy utrzymywania dużej rezerwy mechanizmu Franka-Starlinga, co dowodzi dużego jego znaczenia biologicznego. Widać to na przykładzie ludzi i zwierząt z przewlekłym fizjologicznym przeciążeniem objętościowym serca (np. trening wytrzymałościowy). Początkowo zwiększony powrót żylny i wypełnienie komór skutkują wyczerpywaniem się rezerwy mechanizmu Franka-Starlinga (bo sarkomery są bardziej rozciągnięte) (Ryc. 31).

Natomiast odległym efektem stanu rozciągnięcia kardiomiocytów jest rozciągnięcie i aktywacja titiny (rozdz. II.4.2.4) skutkująca aktywacją aparatu genetycznego kardiomiocytów i ich kompensacyjnym przerostem. Polega on na: szeregowym dobudowywaniu nowych sarkomerów w rozciągniętych kardiomiocytach, ich przeroście na długość, niewielkim przeroście sarkomerów na grubość oraz przeroście ekscentrycznym całej komory. Korzyści czynnościowe tych zmian są następujące:

- 1) normalizuje się długość sarkomerów i odbudowuje rezerwa mechanizmu Franka-Starlinga i serce odzyskuje zdolność dostosowywania siły skurczu do powrotu żylnego (Ryc. 31);

- 2) rośnie inotropizm mięśnia sercowego, bo przybywa elementów kurczliwych;
- 3) trwale rośnie pojemność rozkurczowa komory, co ułatwia wypełnianie rozkurczowe komory, gdyż danej objętości końcoworozkurczowej towarzyszy mniejsze ciśnienie końcoworozkurczowe;
- 4) napięcie w ścianie komory się normalizuje, mimo zwiększonej objętości końcoworozkurczowej komory (vide Ryc. 3).



Rycina 31. Wpływ wytrzymałościowego treningu fizycznego na liczbę i strukturę sarkomerów w komórkach sercowych. **A.** Spoczynkowa rozkurczowa długość sarkomerów; **B** wzrost rozkurczowej długości sarkomeru w trakcie wysiłku, co skutkuje większą rekrutacją, ale mniejszą rezerwą mechanizmu Franka-Starlinga (lewa strona); **C** trwała przebudowa polegająca na (i) szeregowym dobudowywaniu nowych sarkomerów i normalizacji rozkurczowej długości sarkomerów oraz (ii) pogrubieniu sarkomerów, co razem wzięwszy prowadzi do przerostu ekscentrycznego lewej komory.

Okazuje się więc, że sarkomery (titina) pełnią rolę czujników obciążenia wstępnego miokardium i/lub stanu aktywacji mechanizmu Franka-Starlinga i że stoją na straży mechanizmu mającego na celu utrzymanie stałości obciążenia wstępnego i/lub stanu, w którym mechanizm Franka-Starlinga ma dużą rezerwę.

V.1.5. Regulacja nerwowa

Układ sercowo-naczyniowy znajduje się pod tonicznym działaniem równocześnie układu współczulnego i przywspółczulnego. U zdrowych osobników w spoczynku układ przywspółczulny ma przewagę regulacyjną nad współczulnym. Świadczy o tym fakt, że blokada receptorów muskarynowych (atropina) przyspiesza rytm serca o ~40 uderzeń/minutę, a blokada β -receptorów adrenergicznych – rytm ten zwalnia jedynie o ~15 uderzeń/min (rozdz. VII).

Działanie układu przywspółczulnego na naczynia jest bez znaczenia dla regulacji rzutu minutowego serca. Natomiast na pracę serca jako pompy wpływa on głównie poprzez wpływ na częstość akcji serca, przewodzenie AV oraz kurczliwość przedsionków. Mediator układu, acetylcholina, zwalnia rytm zatokowy i szybkość przewodzenia w węźle AV, zmniejsza kurczliwość przedsionka oraz ewentualnie pośrednio osłabia działanie układu współczulnego na mięsień komorowy (rozdz. VII).

Działanie regulacyjne układu współczulnego na rzut minutowy serca ma komponent naczyniowy i sercowy:

- 1) Noradrenalina, poprzez α_1 receptory powoduje skurcz tętnic i żył, co skutkuje wzrostem oporu naczyniowego i powrotu żylnego, i następnie aktywacją mechanizmu Franka-Starlinga;
- 2) Noradrenalina i adrenalina, działając na serce poprzez receptory β_1 adrenergiczne (β_1 -AR) (są jeszcze β_2 -AR i β_3 -AR) zwiększa częstotliwości pracy serca oraz kurczliwość kardiomiocytów przedsionkowych i komorowych (rozdz. VI.7). Efekty te skutkują wzrostem rzutu minutowego serca, jednak pod warunkiem, że stymulacji współczulnej towarzyszy równoczesny wzrostowi powrotu żylnego.

V.1.5.1. Nerwowa regulacja siły skurczu poprzez rytm

Obok bezpośredniego działania na kardiomiocyty poprzez aktywację ich β_1 -AR, układ współczulny reguluje siłę skurczu kardiomiocytów poprzez zmianę częstotliwości rytmu serca. Częstotliwość ta jest wypadkową tzw. rytmu własnego węzła zatokowego i równoczesnych oddziaływań układu współczulnego i przywspółczulnego. Częstotliwość rytmu serca jest ważnym regulatorem rzutu minutowego serca dlatego, że obok częstotliwości obrotów pompy sercowej, wpływa także na siłę pojedynczych skurczów mięśnia (rzut minutowy = rytm serca x rzut skurczowy).

W zakresie fizjologicznym, przyspieszenie częstotliwości rytmu serca skutkuje wzrostem siły skurczu miokardium (*positive force-frequency relationship*). Wraz z przyspieszaniem rytmu rośnie liczba potencjałów czynnościowych i ilość jonów Na^+ i Ca^{2+} , które napływają do komórek w jednostce czasu. Jony Na^+ są usuwane z komórki przez ATP-azę sodowo-potasową, a jony Ca^{2+} przez wymiennik $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Przy szybkim rytmie, ATP-aza sodowo-potasowa nie nadąża z usuwaniem Na^+ (krótsze przerwy między pobudzeniami) i jego stężenie w komórce rośnie. Tym samym spada gradient Na^+ w poprzek błony i efektywność transportu Ca^{2+} na zewnątrz komórki przez wymiennik $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Ostatecznie przyspieszenie rytmu skutkuje komórkową akumulacją Ca^{2+} i wzrostem siły skurczu kardiomiocytów.

W NS przyspieszenie rytmu serca skutkuje paradoksalnym zmniejszeniem siły skurczu miokardium. Efekt ten nasila się wraz z zaawansowaniem NS, mierzonym klasą NYHA. Spowodowane jest to utratą zdolności siateczki śródplazmatycznej kardiomiocytów do gromadzenia Ca^{2+} i koreluje ze zmniejszoną ekspresją SERCA w NS (rozdz. VI.4.3.3.). Leczenie β -blokerami powoduje częściową normalizację sercowej ekspresji SERCA oraz zależności skurcz-rytm w NS.

V.1.5.2. Nerwowa regulacja w niewydolności serca

Elementem przebudowy w NS jest spadek wrażliwości i/lub gęstości β_1 -AR i zwiększenie roli regulacyjnej β_2 -AR i β_3 -AR w kardiomiocytach. Czynnościową tego konsekwencją jest zmniejszona wrażliwość serca na stymulację katecholaminową (rozdz. VI.7.).

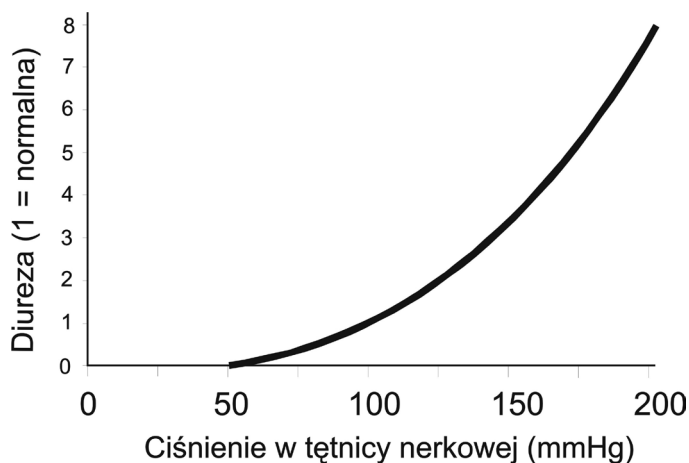
V.1.5.3. Proprzerostowe działanie aktywacji współczulnej

Przeciągająca się w czasie aktywacja współczulna skutkuje wybiórczym spadkiem wrażliwości i/lub gęstości β_1 -AR na powierzchni kardiomiocytów. Dzięki temu przewagą regulacyjną zdobywają β_2 -AR, które uruchamiają szlaki proprzerostowe (rozdz. VI.7.4.).

V.1.6. Objętość krwi krążącej i jej regulacja

Stosunek między objętością krwi i pojemnością układu krążenia (stopień wypełnienia układu) determinuje wielkość ciśnienia, jakie panuje w układzie. Niewystarczające wypełnienie skutkuje obniżeniem ciśnienia (jak w przypadku krwotoku czy wstrząsu septycznego), a zbyt duże wypełnienie podnosi ciśnienie. Wypełnienie układu wpływa na jego funkcjonowanie także poprzez wpływ na wielkość powrotu żylnego, a następnie wielkość rzutu minutowego. Mniejsze

wypełnienie (np. pod wpływem leków moczopędnych) oznacza zmniejszenie powrotu żylnego, rzutu minutowego, a następnie centralnego ciśnienia tętniczego.



Rycina 32. Diureza ciśnieniowa. Zależność między ciśnieniem w tętnicy nerkowej a diurezą w izolowanej nerce.

Sygnalizacja o stanie wypełnienia jam serca i wielkich żył odbywa się poprzez aktywację mechanoreceptorów sercowo-płucnych oraz poprzez sercową produkcję peptydów natriuretycznych (ANP, BNP), natomiast efektem mechanizmów regulujących objętość krwi jest nerka.

Nerka posiada ważny wewnątrznerkowy mechanizm regulacji objętości krwi krążącej, który polega na tym, że diureza nerkowa rośnie wraz ze wzrostem jej ciśnienia perfuzyjnego, które u zdrowych osobników jest bliskie centralnemu ciśnieniu tętniczemu (Ryc. 32). Mechanizm ten jest dodatkowo modyfikowany przez takie czynniki hormonalne jak układy RAA i wazopresynergiczny, które zwiększają zatrzymywanie wody i elektrolitów w organizmie oraz peptydy natriuretyczne, które mają działanie przeciwne. Mechanizm nerkowy jest stosunkowo wolny, gdyż potrzebuje godzin do pełnej aktywacji. Jest jednak podstawowym mechanizmem odpowiedzialnym za regulację ciśnienia krwi w perspektywie dni/miesiący. Dla przykładu, spadek oporu naczyniowego, jaki występuje w niedokrwistości czy nadczynności tarczycy i jaki potencjalnie mógłby powodować obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, jest kompensowany nerkopochodnym wzrostem objętości krwi krążącej.

V.2. Priorytety regulacyjne układu krążenia – podsumowanie

V.2.1. Adaptacja natychmiastowa

Adaptacja natychmiastowa obejmuje szybkie zmiany czynności układu sercowo-naczyniowego z udziałem lokalnych, nerwowych i hormonalnych mechanizmów regulacyjnych. Jak ilustrują to dane w Tab. 5, tak zwane natychmiastowe mechanizmy regulacyjne w układzie sercowo-naczyniowym „kierują się” następującymi priorytetami:

- 1) Mechanizmy dążą do utrzymania centralnego ciśnienia tętniczego na względnie stałym poziomie w taki sposób, by było ono niezależne od chwilowych zmian pojemności minutowej serca i tkankowego przepływu krwi, jakie towarzyszą intensywnej pracy mięśniowej, nagłej pionizacji ciała czy krwotokowi. Wydaje się, że ewolucyjnym priorytetem jest tu stałość przepływu mózgowego, warunkowana ostatecznie stałością ciśnienia perfuzyjnego

w krążeniu mózgowym. Wskazuje na to lokalizacja baroreceptorów tętniczych (monitorują centralne ciśnienie tętnicze) w tętnicach szyjnych, czyli w bezpośrednim sąsiedztwie mózgu. Przerwanie mózgowego przepływu krwi nawet na 6–8 sekund prowadzi do omdlenia.

- 2) Pojemność minutowa serca dostosowuje się do zwiększonego lokalnego przepływu przez pracujące mięśnie szkieletowe (i ewentualnie przez inne organy) i wobec tego do wielkości tzw. powrotu żylnego. Innymi słowy, pojemność minutowa jest w znacznym stopniu regulowana przez czynniki obwodowe.
- 3) Przepływ wieńcowy ściśle dostosowuje się do rzutu minutowego serca i u zdrowego osobnika może się zwiększać ~4 razy (Ryc. 5). **Rezerwa wieńcowa** definiowana jest jako stosunek maksymalnego przepływu wieńcowego (uzyskanego w wyniku podania adenozyliny lub dipiridamolu) do przepływu spoczynkowego. Okazuje się, że podanie środka naczyniorozkurczającego na szczycie wysiłku fizycznego powoduje u zdrowych osobników dalszy 20–40% wzrost przepływu wieńcowego [7]. Oznacza to, że nawet podczas maksymalnego wysiłku krążenie wieńcowe ma jeszcze pewną rezerwę naczyniorozkurczową i że przepływ wieńcowy nie jest czynnikiem ograniczającym możliwość wykonywania wysiłku u zdrowych osobników.
- 4) Przepływ krwi w poszczególnych narządach podlega lokalnej regulacji i jej specyfika jest różna w różnych narządach. Jednak w sytuacjach szczególnych ta lokalna regulacja może być modyfikowana przez centralne oddziaływania układu sympatycznego. Dla przykładu, w sytuacji znacznego wzrostu przepływu przez pracujące mięśnie szkieletowe dochodzi na drodze regulacji nerwowej do wzrostu oporu naczyniowego w niepracujących mięśniach, krążeniu trzewnym i innych narządach, co służy stabilizacji centralnego ciśnienia tętniczego. Z tego mechanizmu „ratunkowej” redystrybucji oporu naczyniowego i przepływu wyłączone są jednak krążenie mózgowe, wieńcowe i skórne (Tab. 5). Z regulacyjnego punktu widzenia można wyróżnić dwa typy narządów: (a) zwykłe, w których przepływ krwi służy jedynie potrzebom metabolicznym, i w których dostosowuje się on ściśle do aktualnych potrzeb metabolicznych (serce, mięśnie szkieletowe, Ryc. 9) oraz (b) narządy specjalne – wyspecjalizowane w regulacji objętości, składu czy temperatury krwi (nerki, płuca, przewód pokarmowy, skóra), w których przepływ jest większy niż to wynika z ich potrzeb metabolicznych. Dla przykładu, przepływ nerkowy jest nieproporcjonalnie duży w stosunku do wagi nerek, gdyż służy to funkcji filtracyjnej nerki. Narządy te dość dobrze tolerują czasowe ograniczenie perfuzji, jak to się dzieje np. w czasie wysiłku czy krwotoku, kiedy dochodzi do drastycznego spadku przepływu trzewnego i umiarkowanego ograniczenia przepływu nerkowego (Tab. 5).

V.3.2 Adaptacja przewlekła

Adaptacja przewlekła jest reakcją na przedłużające się w czasie „obciążenie” serca lub naczyni i/lub stymulację współczulną. Angażuje zmiany aktywności kodu genetycznego komórek i polega na powolnych (dni, tygodnie) zmianach struktury serca i naczyń. Priorytety adaptacji przewlekłej są następujące:

- 1) Utrzymać na stałym poziomie naprężenie spoczynkowe i skurczowe w ścianie komory, bez względu na aktualną wielkość obciążenia objętościowego czy skurczowego. Mechanizm ten polega na dostosowawczych zmianach grubości ściany komory do wielkości naprężenia;

- 2) Poprzez zmianę długości kardiomiocytów utrzymywać na stałym optymalnym poziomie spoczynkową długość sarkomerów, tj. taką, przy której zachowana jest duża rezerwa mechanizmu Franka-Starlinga;
- 3) Utrzymywać na stałym poziomie napężenie w ścianie tętnic bez względu na wielkość panującego w nich ciśnienia. Mechanizm ten polega na dostosowawczych zmianach grubości ściany naczyń.

Bibliografia

- [1] Ganong WF. Review of medical physiology. 21th ed. New York, Chicago, San Francisco, etc.: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003.
- [2] Guyton AC., Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 10th ed. Philadelphia, London, New York etc: W.B. Saunders, 2000.
- [3] Klabunde RE. Cardiovascular physiology concepts. 1st edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [4] Pluim BM., Zwinderman AH., van der Laarse A., van der Wall EE. The Athlete's Heart: A Meta-Analysis of Cardiac Structure and Function. *Circulation* 2000 Jan 25;101:336–44.
- [5] Pelliccia A., Maron BJ., De Luca R., Di Paolo FM., Spataro A., Culasso F. Remodeling of Left Ventricular Hypertrophy in Elite Athletes After Long-Term Deconditioning. *Circulation* 2002 Feb 26;105:944–9.
- [6] McMullen JR., Jennings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34:255–262.
- [7] Duncker DJ., Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008; 88:1009–1086.

VI. Przebudowa serca w niewydolności serca

Andrzej Beręsewicz

Serce posiada endogenne mechanizmy utrzymywania stałości obciążenia kardiomiocytów (naprężenia) poprzez zmiany ich grubości i długości. W tym mechanizmie przewlekłe obciążenie objętościowe komory skutkuje jej przerostem ekscentrycznym, a obciążenie skurczowe – przerostem koncentrycznym. W obu wypadkach jest to korzystny mechanizm kompensacyjny zwiększający liczbę elementów kurczliwych w kardiomiocytach (i ich siłę skurczu) oraz normalizujący naprężenie w ścianie komory (obciążenie kardiomiocytów), mimo że napięcie (obciążenie komory jako całości) jest w niej ciągle zwiększone. Jest to, najprawdopodobniej, reakcja identyczna z fizjologicznym przerostem serca u osobników poddanych regularnemu treningowi fizycznemu i skutkująca „poprawą” właściwości mechanicznych i biologicznych miokardium. U części osobników z przeciążeniem komory skompensowanym jej przerostem dochodzi do rozwoju różnych zmian strukturalnych i czynnościowych miokardium, określanych terminem „przebudowa serca” (remodeling) (Tab. 9), które zamiast pomagać w kompensacji nadmiernego obciążenia serca, upośledzają właściwości mechaniczne i biologiczne miokardium. Tym samym stają się elementem błędnych kół odpowiedzialnych za stale postępujący proces przebudowy, następnie proces dekompensacji hemodynamicznej serca i ostatecznie pełnoobjawowej NS, którą cechuje samoistna progresja nawet po ewentualnym ustąpieniu czynnika sprawczego.

Konsekwencje czynnościowe przebudowy mogą być dwojakie. Może ona skutkować albo: (1) zaburzeniami rozkurczu miokardium (często z towarzyszącym przerostem koncentrycznym komory) i zaburzeniami wypełniania komory skutkującymi fenotypem tzw. rozkurczowej NS albo (2) zaburzeniami czynności skurczowej miokardium, rozstrzenią komory i zaburzeniami jej opróżniania skutkującymi fenotypem tzw. skurczowej NS. U wielu osobników z NS obecne są zaburzenia zarówno skurczu, jak i rozkurczu miokardium. Patofizjologia skurczowej NS jest znacznie lepiej poznana i obecny rozdział jej głównie dotyczy.

Dokładny mechanizm rozwoju przebudowy i dekompensacji jest ciągle niejasny. Wiadomo jednak, że ważnym jego elementem jest zwiększona aktywacja wewnątrzsercowych i ogólnoustrojowych układów neurohormonalnych, które aktywują szlaki sygnalizacyjne skutkujące przebudową serca i jego tzw. patologicznym przerostem.

Tabela 9. Poziomy przebudowy lewej komory serca w NS**I poziom narządowy – zmiany rozmiarów i kształtu komory**

- wzrost masy komory (przerost)
- rozstrzeń lewej komory
- ścieńczenie ściany komory
- zmiana kształtu z eliptycznego na kulisty
- poszerzenie pierścienia mitralnego i niedomykalność zastawki mitralnej

II poziom tkankowy – zmiany w składzie komórkowym miokardium

- utrata kardiomiocytów (apoptoza, nekroza)
- zmiany w macierzy pozakomórkowej
 - włóknienie okołonaczyniowe i zastępcze
 - degradacja rusztowania łącznotkankowego

III poziom komórkowy – zmiany w ekspresji białek i biologii kardiomiocytów

- przerost kardiomiocytów
- zmiana ekspresji białek aparatu kurczliwego i ekspresja genów płodowych
- zmiany ekspresji białek szkieletu komórkowego
- zaburzenia białek komórkowego obiegu jonów Ca^{2+}
- zaburzenia sygnalizacji komórkowej receptorów β -adrenergicznych
- zmiany ekspresji kanałów jonowych i koneksonów

VI.1. Niewydolność serca z zachowaną funkcją skurczową

Andrzej Beręsewicz

Wiadomo obecnie, że samo zmniejszenie podatności rozkurczowej miokardium, przy zachowanej prawidłowej czynności skurczowej kardiomiocytów, może upośledzać czynność serca jako pompy w takim stopniu, że dochodzi do pełnoobjawowego zespołu chorobowego NS (nietolerancja wysiłku, powiększenie wątroby, obrzęki obwodowe, skłonność do występowania obrzęku płuc), znanego jako NS z zachowaną funkcją skurczową.

W fazie rozkurczu cyklu hemodynamicznego serca (Ryc. 11) do komór serca napływa krew i rozciąga ich ściany. Podatność na to rozciąganie jest ważna dla sprawnego funkcjonowania serca jako pompy, gdyż:

- 1) im podatność jest większa i rozciąganie mięśnia łatwiejsze (w pewnych granicach), tym więcej krwi się mieści w komorze przy danym ciśnieniu napełniania i mniej jej zalega w obrębie żył głównych i krążenia płucnego;
- 2) większe rozciąganie miokardium oznacza większą aktywację mechanizmu Franka-Starlinga, silniejszy skurcz komór i ich lepsze opróżnianie w fazie skurczu komory.

W NS z zachowaną funkcją skurczową, warunkiem prawidłowego wypełnienia komór jest obecność znacznie zwiększonego ciśnienia napełniania komór, a to jest równoznaczne

z zaleganiem zwiększonych objętości krwi przed sercem. Dodatkowo, w NS z zachowaną funkcją skurczową ograniczona jest możliwość dostosowywania rzutu skurczowego serca do zwiększonego powrotu żylnego związanego z wysiłkiem fizycznym, gdyż ograniczona jest możliwość wykorzystania mechanizmu Franka-Starlinga. Uderzająca różnica między skurczową a rozkurczową niewydolnością serca polega na tym, że skurczowej niewydolności towarzyszy rozstrzeń komór, a w NS z zachowaną funkcją skurczową rozmiary serca są prawidłowe (Tab. 3) (1–3).

Na rozkurcz mięśnia sercowego składają się:

- 1) czynny rozkurcz, związany z procesem usuwania Ca^{2+} z cytoplazmy kardiomiocytów;
- 2) bierne rozciąganie miokardium przez napływającą krew, które zależy od podatności na rozciąganie szkieletu łącznotkankowego i elementów komórkowych miokardium, czyli od tzw. biernych właściwości mechanicznych miokardium.

W NS z zachowaną funkcją skurczową oba te elementy są zaburzone (4). O zaburzeniu czynnego komponentu rozkurczu świadczy obserwowane w tej postaci NS wydłużenie fazy rozkurczu izowolumetrycznego lewej komory. Komórkowy mechanizm tego zaburzenia nie jest wyjaśniony.

W NS z zachowaną funkcją skurczową maleje podatność miokardium (zwiększa się jego sztywność). Dowodem na to jest przesunięcie w lewo zależności między objętością końcoworozkurczową i ciśnieniem końcoworozkurczowym w komorze (Ryc. 24E). Mają w tym prawdopodobny udział:

- 1) zwiększone włóknienie miokardium, co usztywnia ścianę lewej komory;
- 2) przerost koncentryczny lewej komory, jaki towarzyszy jej przeciążeniu skurczowemu (np. w nadciśnieniu tętniczym) (rozdz. VI.2.1);
- 3) zmiany struktury szkieletu komórkowego kardiomiocytów, które sprawiają, że indywidualne kardiomiocyty są bardziej odporne na rozciąganie. W tym kontekście wykazano, że w niewydolności rozkurczowej zwiększa się ilość sztywnej izoformy N2B białka sarkomeru titiny (rozdz. II.4.2.4), a maleje ilość jej bardziej rozciągliwej izoformy N2A (5).

VI.2. Przebudowa – poziom narządowy

Andrzej Beręsewicz, Michał Mączewski

VI.2.1. Przerost serca

VI.2.1.1. Przerost fizjologiczny i jego znaczenie adaptacyjne

Przeciążenie ciśnieniowe i przerost koncentryczny. Trening siłowy (np. podnoszenie ciężarów) związany jest z wielokrotnie powtarzającymi się izometrycznymi skurczami dużych partii mięśni szkieletowych i wzrostami ciśnienia tętniczego zwiększającymi obciążenie następcze lewej komory. Reakcją adaptacyjną na te incydenty obciążenia skurczowego jest przerost koncentryczny lewej komory [6]. Na poziomie komórkowym polega on na przeroście na grubość sarkomerów i całych kardiomiocytów (przrasta równolegle liczba elementów kurczliwych w poszczególnych kardiomiocytach, co zwiększa siłę ich skurczu), a na

poziomie całej lewej komory – na pogrubieniu ściany lewej komory i zwiększeniu jej masy, ale bez istotnej zmiany rozmiarów jamy komory. U szczurów poddanych treningowi fizycznemu lub z eksperymentalnie zwężoną aortą, przyrost masy serca następuje już dwie doby po rozpoczęciu treningu i osiąga maksimum w 14. dobie. Podobnie, już w 2. dobie po zaprzestaniu treningu masa serca znamienne maleje i wraca do normy po 14 dniach. Obserwacje sportowców pokazują, że także u ludzi przerost komory jest odwracalny, zarówno pogrubienie ściany komory, jak i jej rozstrzeń wycofują się po zaprzestaniu treningu fizycznego [6].

Tabela 10. Spoczynkowe parametry morfologiczne i hemodynamiczne serca przeciętnego młodego mężczyzny i osób uprawiających wyczynowo sport wytrzymałościowy i siłowy.

Parametr	Młody mężczyzna	Sportowiec (sport wytrzymałościowy)	Sportowiec (sport siłowy)
Maksymalna pojemność minutowa (l/min)	20,8	27,0	
Częstotliwość rytmu serca (uderzenia/min)	68	53	
Objętość wyrzutowa (ml)	80	103	
Pojemność minutowa serca (l/min)	5,4	5,4	
Maksymalna pojemność minutowa (l/min)	20,8	27,0	
Objętość końcoworozkurczowa (ml)	125	159	
Objętość końcowoskurczowa (ml)	45	55	
Frakcja wyrzutowa (%)	64	65	
Wymiar końcoworozkurczowy LK (mm)	49,6	53,7	52,1
Grubość ściany LK (mm)	8,8	10,4	11,4
Masa LK (g)	174	249	267
Naprężenie rozkurczowe w LK (dyn/cm ²)	8,4	7,6	6,6
Naprężenie skurczowe w LK (dyn/cm ²)	144	130	112

Obliczenia na podstawie danych zawartych w [7] i [8].

Jak pokazuje Tab. 10, u osoby trenującej sporty siłowe i z przerostem lewej komory naprężenie rozkurczowe (wykładnik obciążenia wstępnego) i naprężenie skurczowe lewej komory (wykładnik obciążenia następczego) są znacznie obniżone już w spoczynku, co jest najpewniej konsekwencją 30% wzrostu grubości ściany lewej komory (8,8 mm do 11,4 mm). Można wobec tego spekulować, że taki przerost zapobiega także nadmiernym wzrostom naprężenia (obciążenia) w ścianie lewej komory, jakie towarzyszą wysiłkowi osób niewytrenowanych. Obok wzrostu siły skurczu mięśnia korzyść czynnościowa zwiększenia grubości ściany komory polega na tym, że ta sama praca zewnętrzna komory:

- 1) jest związana z powstawaniem mniejszego naprężenia w jej ścianie (pojedyncze komórki sercowe są mniej obciążone mechanicznie);
- 2) jest związana z mniejszym wydatkiem energetycznym serca, mierzonym na gram miokardium;
- 3) wymaga mniejszego zaangażowania wewnątrzsercowego i nerwowego mechanizmu regulacji pracy serca, co zwiększa dostępność mechanizmów regulacyjnych, a dodatkowo ogranicza ryzyko związane z przedłużającą się aktywacją neurohormonalną.

Przeciążenie objętościowe i przerost ekscentryczny. Trening wytrzymałościowy (pływanie, jazda na rowerze, bieganie), który angażuje duże partie mięśni szkieletowych, związany jest z okresami zwiększonego powrotu żylnego i wypełnienia spoczynkowego komór i z tzw. przeciążeniem objętościowym komór. W konsekwencji, w czasie treningu rośnie głównie obciążenie wstępne komór (bo ich spoczynkowe wypełnienie jest zwiększone) oraz częściowo obciążenie następne (bo obciążenie następne częściowo zależy od spoczynkowego wypełnienia komór) (rozdz. IV.5.). Reakcją adaptacyjną na powtarzające się incydenty obciążenia objętościowego jest tzw. przerost ekscentryczny komory [9]. Na poziomie komórkowym polega on przede wszystkim na przeroście kardiomiocytów na długość i w niewielkim stopniu – na grubość. Przyrost na długość polega na szeregowym dobudowywaniu nowych sarkomerów do już istniejących, co wydłuża kardiomiocyty i zwiększa liczbę ich elementów kurczliwych (sarkomerów) i siłę skurczu. Na poziomie komór przerost ekscentryczny polega na trwałym powiększeniu rozmiarów jamy lewej komory (konsekwencja wydłużenia kardiomiocytów), proporcjonalnym do tego pogrubieniu ściany komory (konsekwencja pogrubienia kardiomiocytów) i generalnie – wzroście masy lewej komory. Jak ilustrują to dane z Tab. 10, mimo ~30% spoczynkowego wzrostu końcoworozkurczowej objętości komory (125 ml do 159 ml) przerost ściany na grubość doprowadził do redukcji naprężenia rozkurczowego i skurczowego komory, co miało z pewnością podobne jak przerost koncentryczny korzyści czynnościowe.

Potencjalne korzyści czynnościowe wynikające z wydłużenia sarkomerów w odpowiedzi na trening wytrzymałościowy opisane zostały w rozdziale o mechanizmie Franka-Starlinga (rozdz. VI.4)

VI.2.1.2. Przerost fizjologiczny vs. przerost patologiczny

Stałym elementem większości postaci NS jest przerost serca, widziany między innymi jako powiększenie jego masy. Przerost w NS jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym i na ogół jest wskaźnikiem upośledzenia funkcji hemodynamicznej serca (skurczowej lub rozkurczowej). Podobny morfologicznie przerost serca występuje także u osób poddanych treningowi sportowemu (serce atlety) i wtedy jest związany ze zwiększeniem właściwości kurczliwych i sprawności hemodynamicznej serca. Obok właściwości kurczliwych, obie te postaci przerostu różnią się budową histologiczną miokardium, szlakami sygnalizacyjnymi indukującymi przerost i szeregiem innych cech (Tab. 11), stąd rozróżnienie na przerost patologiczny i fizjologiczny. Problem w tym, że rozróżnienie tych morfologicznie podobnych i czynnościowo odmiennych przerostów jest w warunkach klinicznych bardzo trudne.

Prawdopodobnie w wielu wypadkach (jeżeli nie we wszystkich) serca „dochodzą” do etapu przerostu patologicznego stopniowo poprzez fazę, jaką jest przerost fizjologiczny i dopiero w kolejnym etapie ulegają dekompensacji.

Prawdopodobnymi czynnikami odpowiedzialnymi za „patologizację” fizjologicznego przerostu w NS są: stałość działania czynników przeciążających (vs. okresowe przeciążenia w treningu sportowym) i/lub stałość ekspozycji miokardium na działanie czynników neurohormonalnych (katecholaminy, RAS).

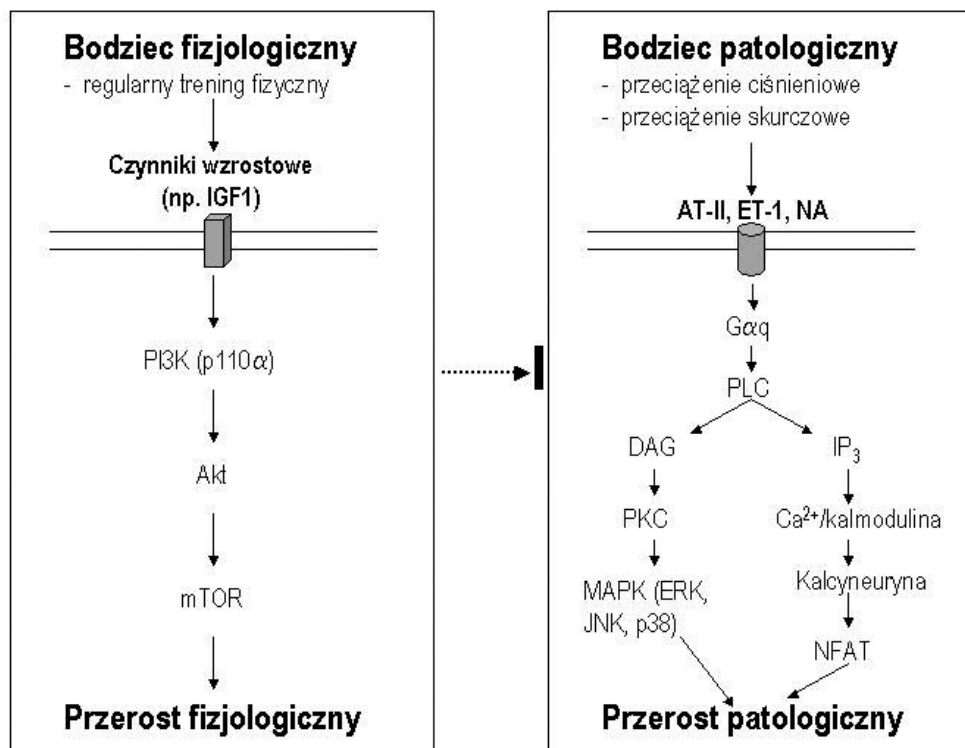
Tabela 11. Fizjologiczny i patologiczny przerost mięśnia sercowego (wg [10])

Cecha różnicująca	Przerost fizjologiczny	Przerost patologiczny
Bodziec	Duża aktywność fizyczna lub trening sportowy: ■ obciążenia ciśnieniowe (ćwiczenia siłowe, dźwiganie ciężarów) ■ obciążenia objętościowe (bieganie, pływanie, marsze, rower)	Przeciążenie z powodu chorób: ■ ciśnieniowe (nadciśnienie, stenoza aortalne) ■ objętościowe (wady zastawkowe) Kardiomiopatie (rodzinne, wirusowe, toksyczne, metaboliczne)
Morfologia serca	Zwiększona grubość i/lub długość miocytów. Powstawanie nowych sarkomerów	Zwiększona grubość lub długość miocytów. Powstawanie nowych sarkomerów. Zwłóknienie. Nekroza i apoptoza.
Geny płodowe	Normalna ekspresja	Zwiększona ekspresja (ANP, BNP, α -aktyna, ciężkie łańcuchy β -miozyny i inne)
Czynność serca	Normalna lub zwiększona	Stopniowo pogarszająca się
Odwracalność zmian	Zwykle całkowita	Jeżeli, to częściowa
Ryzyko rozwoju NS i zgonu	Nie występuje	Ryzyko obecne

Cechy morfologiczne przerostów patologicznego i fizjologicznego są podobne i zależą od rodzaju czynnika przeciążającego miokardium. Przeciążenie skurczowe (nadciśnienie tętnicze, stenoza aortalna) skutkuje przerostem kardiomiocytów na grubość (przerost poprzeczny), wzrostem grubości ściany komory i przynajmniej na początku choroby jej przerostem koncentrycznym (maleje stosunek promień komory/grubość ściany). Przeciążenie objętościowe (niedomykalność zastawki aortalnej lub mitralnej) skutkują przerostem kardiomiocytów na długość i częściowo na grubość, wzrostem grubości ściany komory i przerostem ekscentrycznym (stosunek promień komory/grubość ściany pozostaje niezmieniony).

VI.2.1.3. Proprzerostowe szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej

Dysponujemy obecnie informacjami na temat aktywności różnych proprzerostowych szlaków sygnalizacyjnych u ludzi i zwierząt w pełni rozwiniętym przerostem fizjologicznym i z NS i przerostem patologicznym. Brak jest natomiast informacji na temat udziału różnych szlaków w stanach przejściowych (roztrenowanie vs. pełne wytrenowanie, faza skompensowanego przerostu vs. NS i przerost patologiczny).



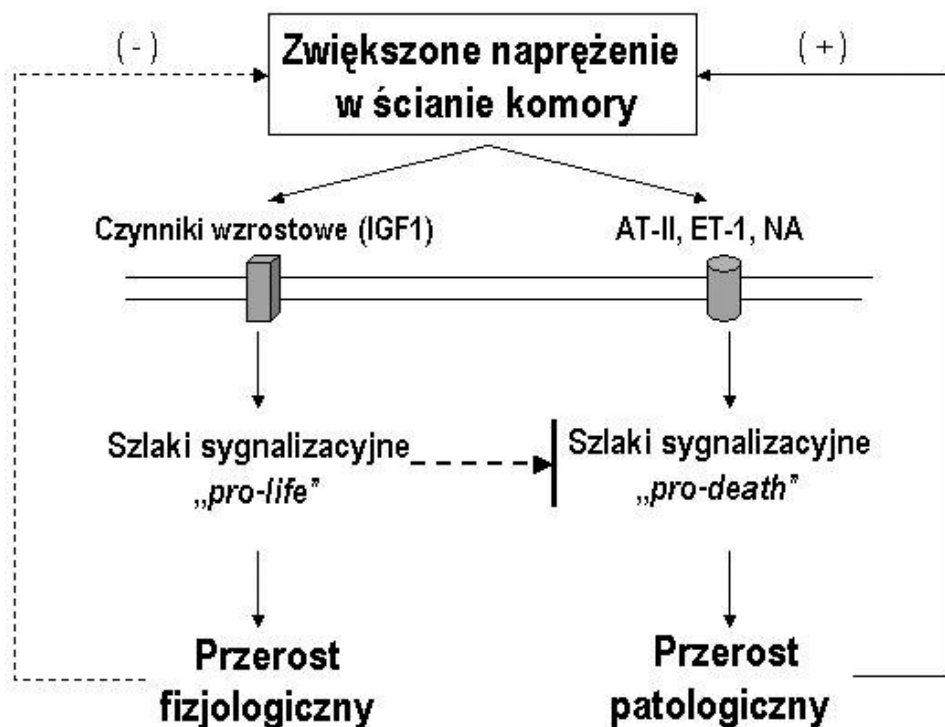
Rycina 33. Wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne aktywujące transkrypcję genów odpowiedzialnych za powstanie fizjologicznego i patologicznego przerostu mięśnia sercowego. Schemat pokazuje tylko najlepiej poznane szlaki i nie pokazuje licznych interakcji między szlakami. Szlak kalcyneuryny może być aktywowany przez Ca^{2+} uwalniany z siateczki śródplazmatycznej pod wpływem IP_3 , a także bezpośrednio przez czynniki mechaniczne (vide Ryc. 14). Zwraca uwagę fakt, że szlak PI3K-Akt hamuje szlak aktywowany przez receptory sprzężone z białkiem $\text{G}\alpha_q$ (przerzywana strzałka). NA – noradrenalina; PLC – fosfolipaza C; DAG – dwuacyloglicerol; IP_3 – 1,4,5-trójfosforan inozytolu; MAPK, ERK, JNK, p38 – kinaza MAP (mitogen activated kinase) i jej trzy izoformy; NFAT – czynnik transkrypcyjny aktywowany przez kalcyneurynę; IGF1 – insulinopodobny czynnik wzrostowy.

U sportowców z przerostem fizjologicznym lewej komory wykazano zwiększoną sercową produkcję insulinopodobnego czynnika wzrostowego (IGF1) i zwiększone wydzielanie noradrenaliny z sercowych włókien nerwowych. Natomiast stężenia noradrenaliny, angiotensyny II i endoteliny we krwi, a także sercowa produkcja angiotensyny II i endoteliny były prawidłowe [11]. Podobne badania u ludzi z NS wykazały zwiększoną sercową produkcję i stężenia w miokardium IGF1, noradrenaliny, angiotensyny II i endoteliny [10].

W oparciu o te i liczne badania eksperymentalne (z użyciem transgeniczných zwierząt) ugruntowuje się obecnie opinia, że:

- 1) układy neurohormonalne uczestniczące w „natychmiastowej” regulacji układu krążenia (być może z wyjątkiem lokalnej wewnątrzsercowej aktywacji współczulnej) nie biorą udziału w powstawaniu przerostu fizjologicznego;
- 2) przerost fizjologiczny jest indukowany, przynajmniej częściowo, przez czynniki wzrostowe takie jak IGF1, o których wiadomo, że:

- a. działają poprzez aktywację kaskady kinazy trójfosforanu inozytolu (PI3-K) i kinazy Akt (Ryc. 33); zwraca uwagę fakt, że receptory adrenergiczne β_2 i β_3 działają antyapoptotycznie i proprzerostowo również poprzez aktywację szklaku PI3-K-Akt (rozdz. VI.7.4)



Rycina 34. Przeciążenie mechaniczne mięśnia sercowego aktywuje korzystne i niekorzystne proprzerostowe szlaki sygnałacyjne. U osób poddanych treningowi fizycznemu przewagę mają szlaki pro-life, które promują przerost fizjologiczny miokardium i tym samym normalizują jego obciążenie (sprężenie zwrotne ujemne). W NS przewagę mają szlaki pro-death, które indukują apoptozę i przerost patologiczny i tym samym pogłębiają rozstrzeń komory i zwiększają obciążenie miokardium (sprężenie zwrotne dodatnie). Utrwala się opinia, że podawanie hormonu wzrostu i trening fizyczny, poprzez aktywację szlaków pro-life mogą w NS przesunąć równowagę na ich korzyść, zwłaszcza że dodatkowo szlaki pro-life blokują aktywność szlaków pro-death.

- b) ogólnoustrojowa i sercowa produkcja IGF1 rosną pod wpływem wysiłku fizycznego zarówno u ludzi, jak i zwierząt;
- c) szlak IGF1-PI3-K-Akt jest aktywowany przez trening fizyczny, ma silne działanie antyapoptotyczne (szlak **pro-life**) i proprzerostowe (przerost bez włóknienia) i hamuje program proprzerostowy aktywowany przez angiotensynę II i endotelinę;
- 3) szlaki aktywowane przez receptory związane z białkiem Gαq (aktywowane przez takie substancje jak angiotensyna II, endotelina i noradrenalina, rozdz. II.5) indukują przerost patologiczny miokardium i stymulują apoptozę (szlaki **pro-death**);
- 4) w niewydolnym sercu ma miejsce równoczesna aktywacja szlaków **pro-life** i **pro-death** i sumowanie się ich efektów biologicznych; w niewydolnym sercu przewagę zyskują szlaki **pro-death**. (Ryc. 34) [10, 12];

5) trening fizyczny i hormon wzrostu [13] mają korzystne działanie w NS, prawdopodobnie poprzez aktywację szlaku PI3-K-Akt [10, 11].

VI.2.2. Rozstrzeń komory

VI.2.2.1. Nieskompensowane obciążenie rozkurczowe przyczyną jej rozstrzeni

Tradycyjnie przyjmuje się, że przebudowa serca skutkująca rozstrzeniem lewej komory, scieżnieniem jej ściany i zmianą kształtu z eliptycznego na kulisty (Tab. 9) skutkuje, zgodnie z prawem Laplace'a, wzrostem naprężenia w ścianie lewej komory. Wynikające z tego zwiększone obciążenie kardiomiocytów miałyoby:

- 1) stanowić bodziec do dalszego kompensacyjnego przerostu i dalszej przebudowy;
- 2) pogarszać hemodynamiczne warunki pracy pompy sercowej;
- 3) stanowić element błędnego koła regulacyjnego i w ten sposób przyczyniać się do stale postępującego przebiegu NS.

Tabela 12. Parametry morfologiczne i hemodynamiczne serca przeciętnego młodego zdrowego mężczyzny oraz osób z niewydolnością serca w różnym stanie zaawansowania.

	Zdrowy	Bezobjaw. dysfunkcja lewej komory	NYHA II/III	NYHA IV
Maksymalna pojemność minutowa (l/min)	20,9	13,5	9,0	5,5
Pojemność minutowa serca (l/min)	5,4	5,4	5,2	4,8
Ciśnienie tętnicze (mmHg)	122/78	121/74	118/73	102/70
Częstotliwość rytmu serca (uderzenia/min)	68	73	88	92
Objętość końcowoskurczowa (ml)	45	85	140	211
Objętość końcoworozkurczowa (ml)	125	160	200	263
Objętość wyrzutowa (ml)	80	75	60	52
Frakcja wyrzutowa (%)	64	46	30	20
Grubość ściany l. komory (mm)	8,8	9,2	10,0	9,7
Masa l. komory (mg)	174	195	230	260
Naprężenie rozkurczowe w ścianie lewej komory (dyn/cm ²)	8,4	11,2	21	35
Naprężenie skurczowe w ścianie lewej komory (dyn/cm ²)	144	149	148	149

Na podstawie danych z [16] [17] [18] [19]

Dodatkowym powodem wzrostu obciążenia serca w NS miałyby być wzrost oporu obwodowego związany z aktywacją neurohormonalną, jaka towarzyszy NS [14].

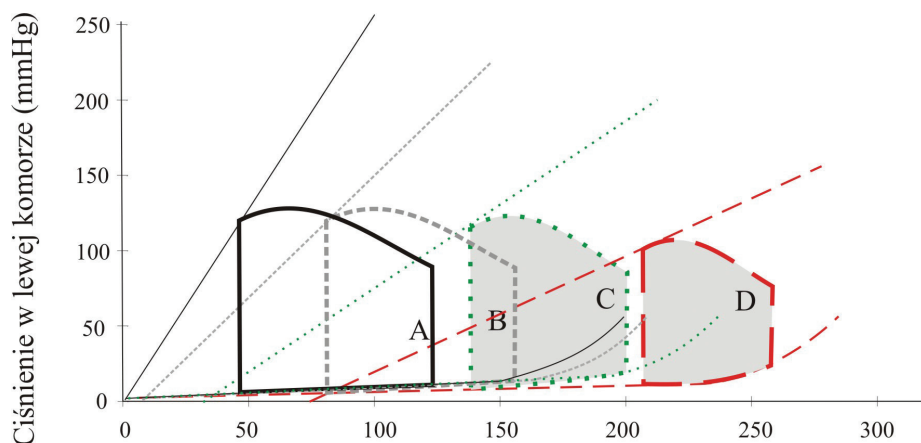
Bezpośrednie pomiary pokazują (Tab. 12), że u osób z przerostem lewej komory (50% wzrost masy lewej komory i 100% wzrost jej objętości końcoworozkurczowej), rozstrzenią lewej komory i skurczową NS, niezależnie od stopnia zaawansowania NS, naprężenie skurczowe w ścianie lewej komory jest podobne jak w sercach osobników zdrowych. Oznacza to, że nawet w zaawansowanej NS zwiększone obciążenie następcze lewej komory jest skompensowane przerostem jej ściany.

Te same pomiary pokazują, że naprężenie rozkurczowe u osobników z bezobjawową dysfunkcją lewej komory, a także z NS jest zdecydowanie większe niż w sercach kontrolnych (Tab. 12). Oznacza to, że w rozstrzeniowej postaci NS zwiększone obciążenie wstępne z jakiegoś powodu nie jest kompensowane odpowiednio dużym (szybkim) przerostem. Najprawdopodobniej ten fakt właśnie jest czynnikiem warunkującym postępujący charakter rozstrzeni NS. Rozstrzeń byłaby elementem sprzężenia zwrotnego dodatniego, w którym wzrost naprężenia rozkurczowego napędza dalszą rozstrzeń, która, zgodnie z prawem Laplace'a, jeszcze bardziej zwiększa naprężenie rozkurczowe (Ryc. 4) [14, 15].

Interesujące, że mimo postępującej rozstrzeni lewej komory i jej postępującej dekompensacji rozkurczowej (narastanie rozkurczowego naprężenia), osobnicy z bezobjawową dysfunkcją lewej komory, jak i z pełnoobjawową NS mają w pełni zachowany rzut minutowy serca, ale odbywa się to kosztem utraty rezerwy rzutu minutowego serca.

Typowe dla bezobjawowej dysfunkcji lewej komory (Tab. 12) jest:

- 1) obniżenie kurczliwości serca, co odzwierciedla mniej strome nachylenie krzywej kurczliwości (Ryc. 35) oraz obniżenie frakcji wyrzutowej,
- 2) wzrost objętości końcoworozkurczowej i końcowoskurczowej,
- 3) istotny wzrost rozkurczowego naprężenia w ścianie lewej komory przy względnym utrzymaniu skurczowego naprężenia w ścianie lewej komory oraz
- 4) spadek rezerwy sercowej, przy jednoczesnym utrzymaniu spoczynkowej pojemności minutowej serca. Jak widać, istotnym elementem kompensacyjnym jest wzrost grubości ściany lewej komory.



Rycina 35. Postępujące zaburzenia hemodynamiczne w NS. (A) pętla hemodynamiczna u zdrowego człowieka, (B) – osoba z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory; (C) – osoba z NS w klasie NYHA II/III; (D) – osoba ze schyłkową NS (NYHA IV). Pętle wykreślone na podstawie danych z Tab. 12.

Przejście do pełnoobjawowej NS (Ryc. 35C, Tab. 12) wiąże się z narastaniem rozstrzeni, dalszym spadkiem kurczliwości serca, postępującym spadkiem rezerwy sercowej, przy jednoczesnym utrzymaniu spoczynkowej pojemności minutowej serca (co prawda spada objętość wyrzutowa, ale przyspieszenie rytmu serca pozwala na utrzymanie pojemności minutowej serca). Dodatkowo, na skutek wzrostu objętości końcoworozkurczowej i ciśnienia końcoworozkurczowego rośnie naprężenie rozkurczowe w ścianie lewej komory i rozstrzeń się pogłębia.

Komórkowy mechanizm rozstrzeni nie jest jasny. Prawdopodobnie na początku procesu, podobnie jak w przypadku rozstrzeni towarzyszącej fizjologicznemu przerostowi ekscentrycznemu, ma miejsce wspomniany wyżej przerost kardiomiocytów na długość. Niewątpliwym jest również udział enzymatycznego trawienia szkieletu łącznotkankowego i wzajemnego ześlizgiwania się włókien mięśniowych w procesie rozstrzeni (rozdz. VI.3.2.). Nie wiadomo jednak, na jakim etapie rozstrzeni mechanizm ten się włącza. Czy rozstrzeń inicjuje, czy też jest jej późną konsekwencją i jedynie procesem wzmacniającym. Wiadomo, że w mechanizmie rozstrzeni biorą udział: aktywacja układów neurohumoralnych oraz cytokiny prozapalne. Interesujące, że czynniki te są także aktywatorami metaloproteinaz odpowiedzialnych za degradację macierzy pozakomórkowej serca.

Niejasny jest także powód, dla którego w NS przerost kardiomiocytów nie kompensuje nadmiernego obciążenia. Prawdopodobnie problem polega na tym, że:

- 1) przerost kardiomiocytów ma swoje granice. Badania eksperymentalne sugerują, że kardiomiocyt może wydłużyć się o ~25%, a wzrost jego grubości nie przekracza około 20% (co daje maksymalny wzrost objętości i masy kardiomiocytów o około 80%). Najbardziej dynamiczny przerost kardiomiocytów stwierdza się w początkowych etapach rozwoju NS, we względnie wyrównanej fazie rozwoju choroby, natomiast w bardziej zaawansowanych stadiach kardiomiocyty już nie przerastają [9];
- 2) w niewydolnym sercu umieranie kardiomiocytów (apoptoza i nekroza) przeważa nad regeneracją komórek kardiomiocytów i dochodzi do stopniowej utraty komórek, która nie może być już skompensowana przerostem pozostałych (rozdz. VI.3.1.).

VI.2.2.2. Udział rozstrzeni w klinicznej progresji niewydolności serca

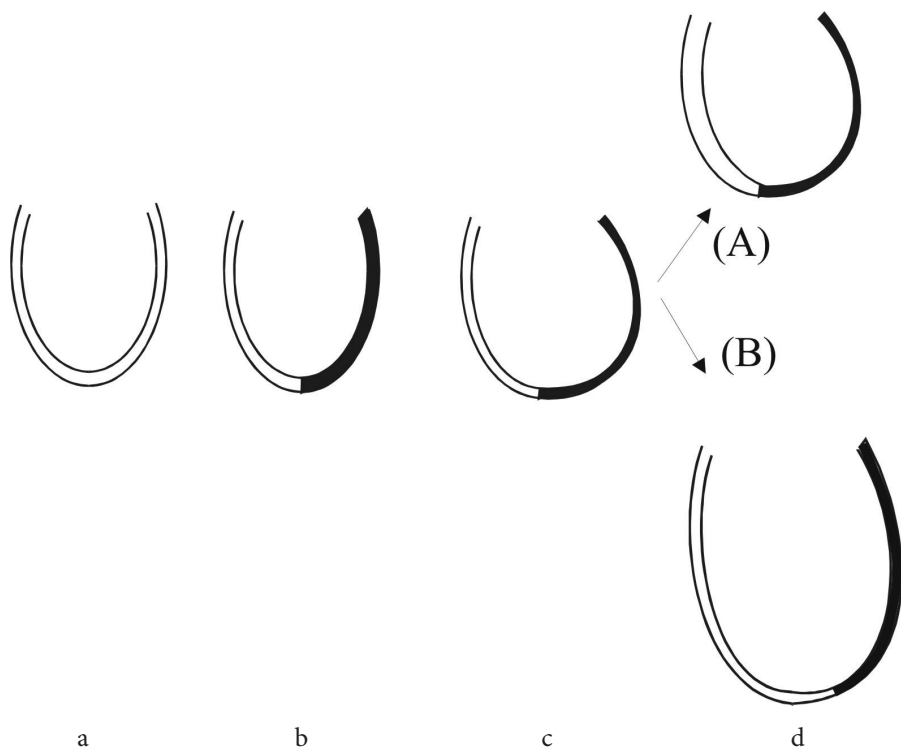
Kilka obserwacji wskazuje, że przebudowa polegająca na postępującej rozstrzeni uwarunkowanej zwiększonym naprężeniem w ścianie lewej komory jest ważnym zaburzeniem warunkującym stałą progresję NS:

- 1) objętość końcoworozkurczowa jest silnym predyktorem echokardiograficznym zgonu w NS [18];
- 2) leczenie skutkujące wolniejszym postępem rozstrzeni w NS (blokery receptorów β -adrenergicznych, inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora aldosteronowego) przynosi korzyść kliniczną [6];
- 3) odciążenie lewej komory przez zastosowanie sztucznej komory (LVAD) u większości chorych prowadzi do częściowego odwrócenia przebudowy i zmniejszenia rozstrzeni, a u pewnego odsetka do całkowitego wycofania się NS [20];
- 4) wywołanie rozstrzeni u zdrowych zwierząt prowadzi do rozwoju typowej NS [21].

VI.2.2.3. Pozawałowa przebudowa – wynik nienadążania przerostu za rozstrzenią

Już w kilka godzin od początku zawału dochodzi do powiększania się lewej komory i zmiany jej kształtu z wydłużonego, eliptycznego na bardziej kulisty. Jest to wynik (1) biernego rozciągania

martwiczego obszaru przez wewnątrzkomorowe ciśnienie krwi. W efekcie dochodzi do scieżnienia tego segmentu i równoczesnej rozstrzeni całej lewej komory. Zjawisko to, znane jako „ekspansja zawału”, ma miejsce jedynie w ciągu pierwszych dwóch tygodni po zawale. Później blizna pozawałowa traci podatności na rozciąganie, co zapobiega dalszej ekspansji zawału. Jednocześnie (2) zdrowy obszar także ulega rozciągnięciu (na skutek spadku kurczliwości serca i retencji płynów w organizmie), co uruchamia rezerwę Franka-Starlinga, poprawiając sprawność hemodynamiczną serca. W ciągu kilku dni od zawału występują dwa korzystne zjawiska: stopniowo ustępuje ogłuszenie żywych fragmentów mięśnia sercowego i w opisanym już mechanizmie dochodzi do przerostu mięśnia sercowego, dlatego w większości przypadków w ciągu 1–2 tygodni występuje częściowa poprawa kurczliwości mięśnia sercowego, czemu towarzyszy zmniejszenie objętości końcoworozkurczowej [22].



Rycina 36. Schemat pozawałowej przebudowy serca. (a): zdrowe serce – przekrój przez lewą komorę w osi długiej; (b): zawał (pokazany na czarno) prowadzi do procesu przebudowy; (c): we wczesnej fazie (godziny – dni) dochodzi do rozstrzeni martwiczej tkanki i tzw. ekspansji zawału; w kolejnej fazie (tygodnie – lata) ma miejsce scenariusz (d): optymistyczny (A) albo pesymistyczny (B). A – przerost zdrowej części komory normalizuje jej naprężenie, przebudowa ulega zahamowaniu i serce osiąga stan równowagi hemodynamicznej. B – przerost nie nadąża za naprężeniem i go nie kompensuje, co skutkuje postępującą rozstrzenią.

Następnie możliwe są dwa scenariusze: optymistyczny i pesymistyczny (Ryc. 36). W pierwszym, pogrubienie ściany nadąża za rozstrzenią i naprężenie rozkurczowe mięśnia sercowego się normalizuje (nie wiadomo, czy taki stan równowagi trwale hamuje proces dalszej przebudowy, czy też postępuje ona bardzo wolno, by dopiero po latach przejść w pełnoobjawową NS). W drugim scenariuszu nie dochodzi do normalizacji naprężenia rozkurczowego i serce wchodzi na ścieżkę postępującej NS (Ryc. 36B).

Badania kliniczne pokazują, że u większości pacjentów po zawale intensywny proces przebudowy ogranicza się do pierwszych tygodni po uszkodzeniu, a następnie serce osiąga stan wieloletniej równowagi hemodynamicznej bez cech postępu procesu przebudowy. Natomiast u pewnego odsetka pacjentów z zawałem przebudowa ma charakter stale postępujący i wywołuje powstanie błędnego koła przebudowy: rozstrzeń prowadzi do wzrostu naprężenia w ścianie lewej komory, co z kolei prowadzi do dalszej rozstrzeni i ostatecznie rozwoju NS. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że u tych osób przerost zdrowej ściany komory nie nadąża za rozstrzenią komory. Dla przykładu pokazano, że postępująca rozstrzeń lewej komory występuje jedynie u 17% pacjentów, podczas gdy pozostali nie wykazują powiększania lewej komory w 2-letniej obserwacji po zawale serca [23]. Nawet w grupie pacjentów z dużym pozawałowym uszkodzeniem lewej komory (frakcja wyrzutowa <40%) postępująca rozstrzeń komory lub zgon w 2-letniej obserwacji odnotowano jedynie u 51% chorych [15]. Mimo że opisane zostały liczne czynniki ryzyka pozawałowej przebudowy i NS, ciągle nierozwiązanym problemem klinicznym i terapeutycznym pozostaje przewidywanie przebiegu choroby u konkretnych pacjentów.

VI.2.2.4. Niewydolność rozstrzeniowa w sercu z przeciążeniem skurczowym

Badania epidemiologiczne pokazują, że przerost lewej komory serca, towarzyszący nadciśnieniu tętniczemu, jest silnym czynnikiem ryzyka występowania rozstrzeniowej NS [6]. U zwierząt eksperymentalnych (w modelu szczura z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, zwężeniem aorty oraz u transgenicznych myszy np. z nadmierną ekspresją kalcyneuryny) pokazano, że koncentryczny przerost lewej komory przechodzi w typową rozstrzeniową NS [24]. Podobne zjawisko wykazano u ludzi ze zwężeniem zastawki aortalnej i kardiomiopatią przerostową [24]. Natomiast ze względu na brak odpowiednich badań nie wiadomo czy historia naturalna nadciśnienia tętniczego obejmuje takie samo przejście koncentrycznego przerostu lewej komory w rozstrzeniową NS [25]. Chociaż nadciśnienie tętnicze i związany z nim przerost koncentryczny są silnymi czynnikami ryzyka rozstrzeniowej NS, równocześnie nadciśnienie jest czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej i ostrych zespołów wieńcowych. W związku z tym za dużą część przypadków rozstrzeniowej NS w nadciśnieniu tętniczym odpowiada pozawałowa NS. Pokazano na przykład, że w czteroletniej obserwacji 159 mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym, u których w wyjściowym badaniu echokardiograficznym stwierdzono koncentryczny przerost lewej komory i prawidłową frakcję wyrzutową, frakcja wyrzutowa spadła tylko u 18% z nich, przy czym u ponad pięćdziesięciu procent osób z tej grupy wystąpił zawał mięśnia sercowego [25]. W innym badaniu pokazano, że w 5-letniej obserwacji typowy koncentryczny przerost lewej komory nie jest predyktorem spadku frakcji wyrzutowej niezależnym od choroby wieńcowej [26]. Te dane sugerują, że w ogromnej większości przypadków osób z nadciśnieniem tętniczym i koncentrycznym przerostem lewej komory, rozwój skurczowej NS, z typową postępującą rozstrzenią lewej komory (vide Ryc. 3), jest wynikiem współistniejącej choroby wieńcowej, a zjawisko samoistnego przejścia koncentrycznego przerostu w rozstrzeń, typowo obserwowane w eksperymentach na zwierzętach, występuje w najlepszym przypadku rzadko [24].

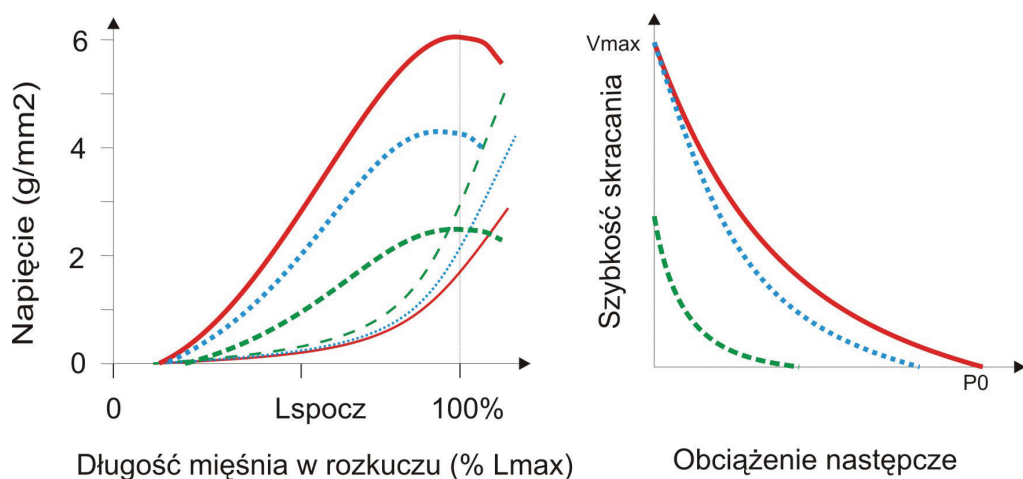
VI.2.2.5. Mechanizm Franka-Starlinga vs. rozstrzeń komory

Badania eksperymentalne i kliniczne pokazują, że wraz ze stopniem zaawansowania rozstrzeniowej NS maleje zdolność mięśnia sercowego do zwiększania siły skurczu w odpowiedzi na jego wstępne rozciągnięcie (maleje efektywność mechanizmu Franka-Starlinga) (Ryc. 37A). Biorą w tym udział następujące mechanizmy:

- 1) Rozstrzeni lewej komory prawdopodobnie towarzyszy zwiększone bierne rozciąganie sarkomerów, co może być przyczyną częściowego wyczerpania się rezerwy mechanizmu Franka-

- Starlinga. Przerost ekscentryczny komory, któremu towarzyszy wydłużenie kardiomiocytów na długość, jest mechanizmem, w którym serce odzyskuje efektywność regulacyjną mechanizmu Franka-Starlinga. Wiadomo jednak, że w rozstrzeniowej postaci NS zwiększone obciążenie wstępne komory nie jest wystarczająco skompensowane jej przerostem (rozdz. VI.2.2.1);
- 2) Podatność rozkurczowa mięśnia komorowego jest zmniejszona (rośnie jego sztywność) (Ryc. 37A) i wobec tego maleje poziom rekrutacji mechanizmu Franka-Starlinga przez dany powrót żylny. Mogą być za to odpowiedzialne:
- a) Zwolnienie czynnej fazy rozkurczu mięśnia – spowodowane dysfunkcją SERCA i spoczynkowym zaleganiem Ca^{2+} w aparacie kurczliwym (nawet w spoczynku część główek miozynowych wchodzi w interakcje z aktyną, co powoduje tzw. przykurcz);
 - b) Zwolnienie czynnej fazy rozkurczu mięśnia – spowodowane zwiększoną wrażliwością troponiny C na jony Ca^{2+} ;
 - c) Zmiana biernych właściwości sprężystych/elastycznych mięśnia – wtórna do spadku podatność na rozciąganie domeny sprężystej titiny;
 - d) Zmiana biernych właściwości sprężystych/elastycznych mięśnia – wtórna do zwiększonej akumulacji kolagenu, zwłaszcza w NS spowodowanej przeciążeniem ciśnieniowym komory.
- 3) Bardziej płaska krzywa Franka-Starlinga w NS (Ryc. 37A) może być częściowo skutkiem ogólnego upośledzenia inotropizmu (obniżenie P_0 , maksymalnego napięcia generowanego przez mięsień) i kurczliwości (obniżenie $V_{\max}$, maksymalnej szybkości skracania) mięśnia i/lub pojedynczych kardiomiocytów izolowanych z niewydolnych serc. W tym kontekście wykazano, że w miarę postępu NS maleje odpowiedź inotropowa kardiomiocytów na stymulację katecholaminową i na przyspieszenie częstości pobudzeń [27], co ma związek z opisaną poniżej przebudową na poziomie tkankowym i komórkowym.

Większość informacji, o których mowa powyżej, pochodzi z badań na fragmentach miokardium i/lub kardiomiocytach izolowanych z ludzkich serc eksplantowanych podczas operacji przeszczepu. W istocie więc, informacje te dotyczą stanu miokardium w schyłkowej NS. Obecna wiedza o mniej zaawansowanych stanach NS jest ograniczona.



Rycina 37. Zależność napięcia skurczowego i rozkurczowego od długości mięśnia (zależność Franka-Starlinga, (A) oraz szybkości skracania od obciążenia (B) dla mięśnia brodawkowatego wyizolowanego ze zdrowego serca (linia ciągła), z serca z łagodną NS (linia kropkowana) z serca z zaawansowaną NS (linia przerywana). [28] i [29].

VI.3. Przebudowa – poziom tkankowy

Urszula Mackiewicz

VI.3.1. Utrata kardiomiocytów

W sercu dorosłego człowieka stale występują niezbyt nasilone apoptoza i regeneracja utraconych miocytów. W efekcie populacja kardiomiocytów w sercu zdrowego człowieka odnawia się raz na 10–20 lat, ale całkowita liczba miocytów (5–6 miliardów) nie zmienia się istotnie w ciągu życia [30].

W pozawałowym sercu, a także w innych postaciach NS aktywność apoptozy bardzo wzrasta, głównie w wyniku aktywacji proapoptotycznych ścieżek sygnalizacyjnych, (Ryc. 34). Do czynników o działaniu proapoptotycznym w NS należą:

- Katecholaminy poprzez stymulację receptorów β_1 -AR;
- Angiotensyna II poprzez stymulację receptorów AT_1 ;
- Reaktywne formy tlenu;
- Tlenek azotu;
- Cytokiny prozapalne;
- Zwiększone napięcie w ścianie komór.

W zaawansowanej przebudowie dochodzi także do śmierci komórek w mechanizmie nekrozy. Może ona występować w postaci zlokalizowanej, jak w zawale mięśnia sercowego, lub rozlanej, jak w zapaleniu mięśnia sercowego, kardiomiopatii rozstrzeniowej lub uszkodzeniu przez związki toksyczne (np. antracykliny). Martwicę kardiomiocytów mogą prowokować także incydenty niedokrwienia. W NS, zwłaszcza z towarzyszącą rozstrzenną i zwiększonym ciśnieniem końcoworozkurczowym, dochodzi bowiem do ograniczenia rezerwy wieńcowej. Może to być źródłem powtarzających się incydentów niedokrwienia związanych z wysiłkiem, zwłaszcza w warstwie podwierzdzowej miokardium.

Efektom apoptozy i nekrozy jest zwykle raczej włóknienie zastępcze, czyli zastępowanie nieżywych kardiomiocytów tkanką łączną, a nie regeneracja kardiomiocytów. W konsekwencji w miarę postępu procesu przebudowy dochodzi netto do utraty liczby kardiomiocytów w sercu. Ma to następujące niekorzystne konsekwencje:

- 1) ubytek kurczących się miocytów i upośledzenie kurczliwości całego miokardium;
- 2) zaburzenia przewodzenia międzykomórkowego, co także upośledza kurczliwość oraz może być substratem zaburzeń rytmu serca;
- 3) postępujące zwłóknienie miokardium i ewentualne zaburzenia rozkurczu komór;
- 4) dalsze ściętnienie ściany komory, co powoduje wzrost napięcia w ścianie i dalszą rozstrzeń z jej konsekwencjami.

W tym kontekście pokazano, że kilkunastokrotne przyspieszenie apoptozy w zdrowym sercu myszy (w sercu człowieka z zawałem lub różnymi kardiomiopatiami apoptoza może być nawet szybsza) wystarcza do wywołania rozstrzeni i dysfunkcji skurczowej lewej komory [29].

VI.3.2. Przebudowa macierzy pozakomórkowej (ECM)

Szkielet łącznotkankowy miokardium jest strukturą aktywną metabolicznie, w której stale odbywa się trawienie włókien kolagenowych przez metaloproteinazy i synteza nowych włókien

przez fibroblasty. W fazie patologicznego przerostu miokardium, takiego jak w przebiegu nadciśnienia, ma miejsce postępujące włóknienie miokardium. Przejście z fazy przerostu do rozstrzeni komory koreluje w czasie z aktywacją metaloproteinaz i trawieniem endomysium i perimysium. Te obserwacje sugerują, że degradacja szkieletu łącznotkankowego może być pierwotnym czynnikiem inicjującym proces rozstrzeni i skurczowej niewydolności komory, przynajmniej w niektórych postaciach NS.

Kardiomiocyty są oplecione włóknami kolagenowymi połączonymi z błoną komórkową w kostamerach (Ryc. 14). Tkanka łączna serca tworzy trójwymiarową strukturę wyglądającą jak plaster miodu, w którego komórkach umieszczone są poszczególne kardiomiocyty (Ryc. 15). Szkielet ten określa kształt i rozmiary jam serca, stanowi rusztowanie, na którym opierają się miocyty oraz zapewnia przekazywanie sygnałów mechanicznych z wnętrza miocytów do otoczenia i z otoczenia do miocytów (Ryc. 14). Włókna kolagenowe są stale trawione przez metaloproteinazy macierzy (MMP) oraz syntetyzowane *de novo* przez fibroblasty. Aktywność metaloproteinaz jest kontrolowana przez tkankowe inhibitory metaloproteinaz macierzy (TIMP). Ostatecznie całkowita ilość i jakość tkanki łącznej w sercu jest wypadkową procesów syntezy i trawienia włókien kolagenowych [32].

Trzy elementy składają się na proces przebudowy sercowej tkanki łącznej w niewydolności serca. Są to:

- 1) odkładanie się włókien kolagenowych w pobliżu naczyń, czego wynikiem jest tzw. włóknienie okołonaczyniowe. Powstaje ono głównie w wyniku działania aldosteronu i angiotensyny II. Włóknienie utrudnia dyfuzję tlenu z naczyń do kardiomiocytów, pogarsza podatność lewej komory oraz sprzyja niejednorodnemu rozchodzeniu się fali pobudzenia elektrycznego, zwiększając ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu;
- 2) włóknienie zastępcze, polegające na wypełnianiu miejsc po martwych kardiomiocytach tkanką łączną [33];
- 3) trawienie szkieletu łącznotkankowego miokardium i niszczenie rusztowania, na którym opierają się kardiomiocyty. Trawienie to jest rezultatem przewagi aktywności metaloproteinaz nad ich inhibitorami. Stwarza ono warunki do „ześlizgiwania się” warstw kardiomiocytów względem siebie i do rozstrzeni komory (Ryc. 15B) [34, 35].

VI.3.2.1. NS spowodowana przeciążeniem ciśnieniowym

Zarówno w modelach zwierzęcych, jak i u ludzi z patologicznym przeciążeniem ciśnieniowym, obserwuje się zwiększoną syntezę kolagenu. Rośnie liczba i rozmiar włókien kolagenowych. Rośnie równocześnie synteza metaloproteinaz przez fibroblasty, ale mimo wszystko akumulacja kolagenu przeważa nad jego degradacją. W niektórych modelach zwierzęcych odnotowano 6–8-krotny wzrost zawartości kolagenu w ECM. W modelu chronicznego przeciążenia ciśnieniowego u psa (w wyniku stenozy aortalnej) synteza kolagenu rosła stopniowo z szybkością 4% na dobę. U ludzi z NS rozwijającą się w wyniku stenozy aortalnej, akumulacja kolagenu rosła 3–6-krotnie. Intensywne włóknienie i pogrubienie dotyczyło wszystkich komponentów ECM (endomysium, perimysium i epimysium), a także kolagenu wokół naczyń. Towarzyszył temu wzrost sztywności lewej komory i usztywnienie ścian naczyń. Pogorszenie funkcji rozkurczowej lewej komory i spadek rezerwy wieńcowej dobrze korelowały ze wzrostem całkowitej zawartości kolagenu. Podobny przeszedł 4-krotny wzrost zawartości kolagenu obserwowano u osób z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory lub z nadciśnieniem i skurczową NS (Tab. 13) [36]. Składała się na to: zwiększona ilość kolagenu w endomysium i perimysium, odkładanie się skupisk kolagenu wokół małych tętniczek (włóknienie okołonaczyniowe) oraz skupiska tkanki łącznej w miejscach,

gdzie zmarłe komórki zostały zastąpione przez tkankę łączną (mikrobliznowacenia, włóknienie zastępcze). Porównanie między przerostem a niewydolnością skurczową w tym badaniu wykazało, że pacjenci z niewydolnością skurczową mieli znacznie mniej kolagenu w endomysium i perimysium (Tab. 13), znacznie większą aktywność metaloproteinaz w miokardium, dodatkowo aktywność metaloproteinaz korelowała u nich z wielkością rozstrzeni lewej komory [36].

Tabela 13. Zawartość kolagenu w normalnych sercach i w serach osób z nadciśnieniem i przerostem lewej komory lub rozstrzenią i skurczową niewydolnością lewej komory (wg [34]).

Frakcja kolagenu	Kontrola	Przerost	Skurczowa NS
Całkowity	$1,9 \pm 0,7\%$	$7,3 \pm 0,6\%$	$8,1 \pm 0,9\%$
<i>Endomysium + perimysium</i>	$1,8 \pm 0,1\%$	$2,6 \pm 0,5\%$	$1,3 \pm 0,1\%$
Okolonaczyniowy + mikrobliznowacenia	$0,1 \pm 0,02\%$	$4,7 \pm 0,6\%$	$6,8 \pm 0,8\%$

Dane te sugerują, że trawienie szkieletu łącznotkankowego miokardium i niszczenie rusztowania, na którym opierają się kardiomiocyty, przyczynia się do uruchamiania procesu rozstrzeni i skurczowej niewydolności z dwóch powodów:

- 1) Trawienie elementów łącznotkankowych zespalaających ze sobą pęczki kardiomiocytów i poszczególne kardiomiocyty w pęczkach. Stwarza to warunki do rozsuwania się warstw kardiomiocytów i w efekcie grubość ściany maleje, bo buduje ją mniej warstw kardiomiocytów (Ryc. 15B).
- 2) Destrukcja połączeń między indywidualnymi kardiomiocytami i ECM, co upośledza transmisję skurczu z kardiomiocytów do otoczenia, i w efekcie skutkuje gorszą kurczliwością miokardium jako całości. W tym kontekście wykazano, że nawet delikatne trawienie ECM miokardium upośledza kurczliwość całego serca, mimo że kurczliwość pojedynczych kardiomiocytów pozostaje niezmieniona (Ryc. 15D).

Prawdopodobnym bodźcem do zwiększonej syntezy i akumulacji kolagenu jest aktywacja układów neurohumoralnych, głównie układu RAS. Inhibitory ACE, inhibitory receptorów angiotensynowych i aldosteronowych zmniejszają włóknienie i poprawiają funkcję lewej komory. Rola bodźca mechanicznego, który jest głównym pierwotnym bodźcem przerostowym kardiomiocytów (rozdz. II.4.5.), jest w przypadku przebudowy ECM prawdopodobnie mniej istotna. Paradoksalnie jednak, aktywacja układu RAS jest w niektórych układach czynnikiem zwiększającym aktywność metaloproteinaz.

VI.3.2.2. NS spowodowana przeciążeniem objętościowym

W NS spowodowanej przeciążeniem objętościowym, całkowita zawartość kolagenu jest często normalna, a zmiany dotyczą głównie jego struktury. Po pierwsze, rośnie względny udział elastycznego kolagenu III w całkowitej puli kolagenu. Po drugie, dochodzi do zaburzeń podczas łączenia się cząsteczek kolagenu (tzw. cross-linking) na etapie powstawania włókien. W związku z tym włókna kolagenu (szczególnie typu I) stają się mniej sztywne. W wyniku tych zmian rośnie elastyczność ECM, co sprzyja rozwojowi rozstrzeni komory.

Badania eksperymentalne wykazały, że w przebiegu skurczowej NS wywołanej szybką stymulacją komór, już po kilku dniach szybkiej stymulacji następuje znaczna aktywacja metaloproteinaz w miokardium i dochodzi do postępującego trawienia *endomysium* i *perimysium* i szybkiego rozwoju rozstrzeni lewej komory i jej skurczowej niewydolności. Normalizacja rytmu skutkuje w ciągu kilkunastu dni rekonstrukcją szkieletu łącznotkankowego i odbudową funkcji hemodynamicznej miokardium [35].

W przeciążeniu objętościowym pomimo utraty kolagenu z obszaru *endo-* i *perimysium* dochodzi do jego akumulacji głównie wokół naczyń, a także do włóknienia zastępczego, dlatego całkowita ilość kolagenu w sercu może nie ulegać zmianie. Szczególnym przypadkiem włóknienia zastępczego i nasilonej lokalnej produkcji kolagenu jest tworzenie blizny po zawale serca. Pomimo akumulacji kolagenu w bliznie, w strefie okołozawałowej dochodzi do silnej aktywacji metaloproteinaz i degradacji kolagenu szczególnie w obszarze *endo-* i *perimysium*. [32].

W rozkurczowej NS funkcja hemodynamiczna lewej komory słabo koreluje ze stopniem jej zwłóknienia – prawdopodobnie ze względu na niejednorodność zmian zawartości kolagenu w różnych przedziałach miokardium.

VI.4. Przebudowa na poziomie komórkowym i molekularnym

Urszula Mackiewicz

W niewydolnym sercu rośnie ekspresja licznych genów typowych dla serc płodowych. Początkowo sądzono, że jest to ważny mechanizm adaptacyjny. W miarę postępu badań sens biologiczny tych zmian jest coraz mniej oczywisty. Dla przykładu, przebudowa na poziomie komórkowym dotyczy różnych mechanizmów odpowiedzialnych za generację skurczu. Skurcz kardiomiocytów jest wyzwalany na drodze sprzężenia elektromechanicznego. W jego przebiegu wyróżnia się trzy etapy: (1) pobudzenie komórek objawiające się powstaniem w nich potencjału czynnościowego (sygnał elektryczny), (2) wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} (sygnał chemiczny) i (3) generację skurczu (sygnał mechaniczny). W NS każdy z tych trzech sygnałów jest zaburzony. Jest coraz więcej dowodów na to, że zaburzenia te są ważną, choć niejedyną, przyczyną zaburzeń czynności skurczowej miokardium, a także zaburzeń rytmu w NS.

VI.4.1. Aparat kurczliwy kardiomiocytów niewydolnego serca

Upośledzenie skurczu mięśnia sercowego w NS jest częściowo spowodowane zaburzeniami dotyczącymi samego aparatu kurczliwego. Postępującemu przerostowi i NS towarzyszą postępujące zmiany ekspresji białek sarkomeru, głównie miozyny, titiny i białek regulacyjnych.

Miozyna jest białkiem strukturalnym aparatu kurczliwego budującym filamenty grube oraz enzymem rozkładającym ATP w celu pozyskania energii do skurczu (rozdz. II.4.2.1). W NS u ludzi zmienia się proporcja między izoformą wolną $\text{MHC}\beta$ i szybką $\text{MHC}\alpha$ miozyny, na korzyść izoformy wolnej, typowej dla serc płodowych. Procentowo zmiana jest niewielka, ponieważ zawartość $\text{MHC}\alpha$ spada tylko o 2%. Niemniej jednak u osób z NS, u których stan kliniczny uległ poprawie w wyniku leczenia β -blokerami (poprawa frakcji wyrzutowej $>5\%$), zaobserwowano wzrost poziomu mRNA dla $\text{MHC}\alpha$, a u osób bez poprawy następował dalszy spadek mRNA tej izoformy.

W NS następuje również wzrost wrażliwości troponiny C na jony Ca^{2+} . Może być to zmiana kompensacyjna, mająca na celu zwiększenie siły skurczu przez lepsze wykorzystanie obecnego

w komórce przed skurczem Ca^{2+} . Z drugiej strony jednak, utrudnione odłączanie się Ca^{2+} od troponiny C może być jednym z elementów zmniejszenia podatności rozkurczowej w NS, ponieważ utrudnia odłączenie główek miozynowych od aktyny i rozkurcz sarkomeru (rozdz. VI)

U osób z kardiomiopatią rozstrzeniową maleje ekspresja **tityny**. Natomiast u osób z tzw. rozkurczową NS rośnie ekspresja sztywnej izoformy tityny (N2B) kosztem elastycznej izoformy (N2BA) [37].

Obok zmian w białkach sarkomeru wraz z postępem choroby dochodzi także do powolnego zaniku całych miofibrili oraz do utraty regularności prążkowania, co jest wynikiem przesuwania się względem siebie poszczególnych miofibrili i co powoduje niekorzystną desynchronizację generowanego przez nie skurczu. Zmiany te są szczególnie wyraźne w rozstrzeniowej postaci NS [38].

Wszystkie powyższe zmiany w białkach aparatu kurczliwego prowadzą do spadku siły i kinetyki skurczu oraz rozkurczu poszczególnych sarkomerów i desynchronizacji skurczu poszczególnych miofibrili, czyli spada siła skurczu aktywowana przez aparat kurczliwy poszczególnych miocytów. Z drugiej jednak strony zmiany w białkach sarkomeru mogą być elementem programu chroniącego uszkodzone serce, nastawionego na ekonomizację skurczu. Dowodem na to jest fakt, że leki zwiększające kurczliwość zwiększają śmiertelność w NS.

VI.4.2. Szkielet komórkowy w niewydolności serca – desmina

W sercach osób z NS opisano liczne zmiany lokalizacji, ekspresji i budowy ważnego białka szkieletu komórkowego, jakim jest desmina (Rozdz. II.4.5) (Ryc. 14). W biopsatach serc pacjentów z NS stwierdzano, za pomocą technik immunohistochemicznych, zwiększoną, zmniejszoną lub normalną zawartość desminy. Osoby, zarówno ze zwiększoną, jak i ze zmniejszoną zawartością desminy, miały bardziej obniżoną frakcję wyrzucania i większy wymiar końcoworozkurczowy lewej komory niż osoby z NS z prawidłową zawartością desminy. Natomiast śmiertelność była najwyższa w grupie ze zmniejszoną zawartością desminy. Ostatnio okazało się, że obok całkowitej zawartości, zamianie ulega także struktura desminy. Desmina o normalnej włókienkowej strukturze przybiera w NS strukturę ziarnistą. Przypuszcza się, że zaburzenia desminowe skutkują upośledzeniem synchronizacji skurczu miofibrili i całych kardiomiocytów oraz transmisji sygnałów mechanicznych do i z macierzy pozakomórkowej [39].

VI.4.3. Wewnątrzkomórkowy obieg jonów Ca^{2+} w kardiomiocytach niewydolnego serca

Jedną z wielu przyczyn zaburzeń kurczliwości miokardium w NS są zaburzenia komórkowego obiegu jonów Ca^{2+} (Rozdz. II.4.2.3) (Ryc. 13). Ich powodem są zaburzenia ekspresji i/lub funkcji głównych białek zaangażowanych w wewnątrzkomórkowy obieg Ca^{2+} : SERCA, RyRs i NCX [40, 41, 42] (Tabela 14). Poniżej przedstawiono szczegółowy opis poszczególnych białek obiegu Ca^{2+} i zmian ich funkcji w NS.

VI.4.3.1. Kanały wapniowe typu L

Kanały typu L są obecne w błonie komórkowej kardiomiocytów roboczych i kardiomiocytów układu bódźcprzewodzącego oraz w komórkach mięśni gładkich naczyń. Są główną drogą

napływu jonów Ca^{2+} (prądu I_{CaL}) do komórki. W komórkach roboczych prąd ten inicjuje wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} i będący jego następstwem skurcz. W komórkach węzłowych układu bódźoprzewodzącego od jego wielkości zależy amplituda potencjałów czynnościowych (w komórkach roboczych głównie od prądu sodowego) i wobec tego szybkość przewodzenia pobudzenia. Kanały wapniowe typu L należą do grupy kanałów jonowych potencjałozależnych (do aktywacji wymagają depolaryzacji komórki).

Tabela 14. Zaburzenia białek obiegu Ca^{2+} w niewydolności serca

Białko	Zaburzenia	Konsekwencje
ATP-aza Ca^{2+} siateczki sarkoplazmatycznej (SERCA)	Zmniejszona ekspresja Gorsza funkcja	Gorsze wypełnienie SR Wyższe stężenie rozkurczowe Ca^{2+} w cytoplazmie
Fosfolamban	Zwiększona ekspresja Zmniejszona fosforylacja	Silniejsze hamowanie SERCA
Kanał wapniowy SR (RyR)	Nadmierna fosforylacja Zwiększona funkcja	Rozszczelnienie RyRs – gorsze wypełnienie SR, wyższe stężenie rozkurczowe Ca^{2+} w cytoplazmie, efekt proarytmiczny (DAD)
Wymiennik $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$	Zwiększona ekspresja Zwiększona funkcja	Efekt proarytmiczny (DAD)

Fosforylacja kanału typu L zwiększa nawet 4-krotnie jego aktywność i napływ Ca^{2+} do komórki, a defosforylacja działa przeciwnie. Fosforylacja kanałów typu L jest ważnym elementem regulacji siły skurczu kardiomiocytów związanej z aktywacją współczulną i zmianami rytmu serca. Kanał jest:

- 1) fosforylowany przez kinazę białkową A (PKA) zależną od stymulacji receptorów β -adrenergicznych;
- 2) fosforyzowany przez kinazę zależną od jonów Ca^{2+} i kalmodulny (CaMKII), aktywowaną głównie przez wzrost częstości rytmu serca;
- 3) defosforylowany przez fosfatazy PP1 i PP2a.

W użytku klinicznym są trzy grupy chemicznych antagonistów kanału wapniowego: fenyloalkiloaminy (np. werapamil), dihydropirydyny (np. nifedipina) oraz benzotiazepiny (diltiazem):

Niewydolność serca. Wyniki badań dotyczące funkcji kanałów Ca^{2+} typu L w NS nie są zgodne. Stwierdzano zarówno wzrost, spadek, jak i brak zmian w całkowitej gęstości prądu w różnych modelach niewydolności u zwierząt i u ludzi. Prawdopodobnie w fazie wczesnej przebudowy połączonej z przerostem mięśnia sercowego dochodzi do wzrostu prądu Ca^{2+} , w celu sprostania zwiększonemu obciążeniu. W niewydolności serca natomiast ten kompensacyjny wzrost zanika, co z jednej strony zmniejsza siłę generowanego przez miocyty skurczu, jednak z drugiej strony może zapobiegać wzrostowi zużycia tlenu przez niewydolne serce.

Większość badań sugeruje natomiast, że maleje skuteczność aktywacji prądu wapniowego przez katecholaminy. Uniemożliwia to wzrost siły skurczu w sytuacji zwiększonego wysiłku. Ponadto w kardiomiocytach niewydolnych serc skuteczność prądu wapniowego typu L w wyzwalamiu Ca^{2+} z SR jest zmniejszona, prawdopodobnie w wyniku zaburzeń geometrii diady podczas przerostu kardiomiocytów.

VI.4.3.2. Kanały wapniowe siateczki sarkoplazmatycznej (RyRs)

RyRs są to duże kanały jonowe w błonie części pęcherzykowej SR, przez które Ca^{2+} jest uwalniany do cytoplazmy z SR. Należą do grupy kanałów aktywowanych chemicznie. Otwiera je Ca^{2+} napływający do diady przez aktywowane w czasie potencjału czynnościowego kanały wapniowe typu L (wydzielanie Ca^{2+} przez Ca^{2+}). Są wybiórczo blokowane przez alkaloid roślinny rianodynę – stąd ich nazwa.

Kanał tworzą cztery identyczne podjednostki białkowe o masie 565 kDa. Każda ma dużą domenę cytoplazmatyczną zwróconą do diady (do której wiążą się jony Ca^{2+} aktywujące kanał i która jest miejscem fosforylacji) oraz domenę mocującą kanał w błonie SR. Podjednostki RyRs są ze sobą zespolone w jeden funkcjonalny kanał za pomocą białek FKBP12.6. Dzięki ich obecności kanał otwiera się w pełni podczas wyrzutu Ca^{2+} z SR i zamyka się szczelnie po uwolnieniu Ca^{2+} . Stopień wiązania FKBP12.6 do RyRs i ich funkcja regulacyjna jest pochodną stopnia fosforylacji podjednostek kanału, który jest wypadkową działania kinaz i fosfataz.

Podobnie jak kanały typu L, także RyRs są fosforyzowane w wyniku aktywacji β -receptorów i kinazy PKA oraz pod wpływem przyspieszenia rytmu serca i aktywacji kinazy CaMKII. RyRs są defosforylowane przez fosfatazy PP1, PP2A oraz PP2B (kalcyneuryna). Dwie pierwsze defosforylują miejsca fosforylowane przez kinazę PKA, a kalcyneuryna miejsce fosforylowane przez kinazę CaMKII.

Fosforylacja RyRs przez kinazę PKA powoduje odłączenie białek FKBP12.6 od kanału. W ten sposób rośnie jego wrażliwość na jony Ca^{2+} (mniejsze stężenie Ca^{2+} może aktywować kanał), a tym samym uwalnianie Ca^{2+} z SR i siła skurczu. Kiedy poziom aktywacji współczulnej maleje, zmniejsza się stopień fosforylacji kanałów i normalizuje się czynność RyRs.

Niewydolność serca. Wzrost poziomu katecholamin we krwi pacjentów z NS prowadzi do nadmiernej aktywacji PKA i znacznej fosforylacji RyRs. W efekcie mechanizm regulacji RyRs ulega przesterowaniu. Dodatkowo w kardiomiocytach niewydolnych serc dochodzi do odłączania się fosfataz (głównie PP1 i PP2A) od RyRs, co dodatkowo zwiększa poziom ufosforylowania kanału. Pokazano, że u ludzi i w różnych modelach zwierzęcych NS dochodzi do odłączenia 3, a nawet 4 białek FKBP12.6 od kanału, podczas gdy w warunkach fizjologicznej regulacji przez katecholaminy zwykle odłącza się tylko jedno z czterech białek [43]. W związku z tym wrażliwość RyRs na jony Ca^{2+} rośnie do tego stopnia, że nawet jego spoczynkowe stężenia może aktywować RyRs i skutkować spoczynkowym (niezależnym od aktywacji kanałów typu L) „wyciekem” Ca^{2+} z SR. Są dwie niekorzystne konsekwencje tego stanu:

- 1) zgromadzenie większej ilości Ca^{2+} w SR staje się niemożliwe, co prowadzi do spadku ilości Ca^{2+} uwalnianego z SR w czasie pobudzenia i spadku siły skurczu;
- 2) spoczynkowy wyciek Ca^{2+} z SR jest czynnikiem silnie arytmogennym, ponieważ stale wyciekający z SR Ca^{2+} aktywuje NCX, który usuwając Ca^{2+} na zewnątrz komórki generuje depolaryzujący prąd, który może wywołać depolaryzacje następne późne i ostatecznie arytmogenne pobudzenia dodatkowe (rozdz. VI.5.1).

U pacjentów z NS leczonych β -blokerami opisane defekty czynności RyRs ulegają częściowemu odwróceniu, jak się przypuszcza dlatego, że pod wpływem leczenia maleje stopień aktywacji PKA i poziom fosforylacji RyRs. W następstwie tego rośnie powinowactwo białek FKBP12.6 do RyRs. Rzeczywiście, w modelach zwierzęcych NS pokazano, że propranolol zwiększał liczbę białek FKBP12.6 związanych z RyRs [44].

Inne patologie. W genie kodującym RyRs znaleziono 17 różnych mutacji i są one szczególnie częste w takich genetycznie uwarunkowanych chorobach jak: zależny od katecholamin częstoskurcz komorowy (ang. *Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachykardia* – CPVT) i arytmogenna dysplazja prawej komory (ang. *Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy*).

– ARVC). Konsekwencją mutacji w tych zespołach jest zmniejszenie powinowactwa białek FKBP12.6 do RyRs, co skutkuje wzrostem wrażliwości RyRs na Ca^{2+} . Nosiciele tych mutacji są narażeni na groźne arytmie komorowe szczególnie w czasie stymulacji współczulnej, jaka towarzyszy wysiłkowi fizycznemu lub stresowi emocjonalnemu. W stanach takich dochodzi prawdopodobnie do normalnej fosforylacji RyRs przez PKA, która dodatkowo zmniejsza powinowactwo białek FKBP12.6 do RyRs, zmniejszone już w wyniku genetycznego defektu. Skutkuje to zwiększonym wyciekami Ca^{2+} z SR i aktywacją NCX [45].

W badaniach laboratoryjnych testowana jest obecnie substancja JTV-519 (pochodna 1,4-benzotiazepiny), która zwiększa powinowactwo białek FKBP12.6 do RyRs niezależnie od stopnia ich ufosforylowania i która mogłaby zapobiegać groźnym arytmiom u nosicieli mutacji RyR [46].

VI.4.3.3. SERCA i fosfolamban

ATP-aza siateczki śródplazmatycznej (SERCA) jest białkiem błonowym kanalikowej części SR o masie 110 kDa. Transportuje jony Ca^{2+} do SR przeciwko 1000–10000-krotnemu gradientowi stężeń, kosztem rozkładu ATP (jedna cząsteczka ATP/2 jony Ca^{2+}) na wymianę z jonami H^+ . U człowieka i dużych ssaków SERCA usuwa z cytoplazmy do SR 70–80% jonów Ca^{2+} aktywujących skurcz (u gryzoni >90%). Pozostałe 20–30% jonów Ca^{2+} usuwają poza komórkę NCX i PMCA. Transport Ca^{2+} do SR jest procesem energochłonnym – SERCA zużywa ~15% ATP wytwarzanego w komórce.

Aktywność transportująca SERCA jest regulowana przez stężenia Ca^{2+} w cytoplazmie i poziom fosforylacji białka regulującego SERCA, jakim jest fosfolamban. Połowiczna aktywność transportowa SERCA jest osiągana przy wewnątrzkomórkowym stężeniu Ca^{2+} ok. 300 nM (Km), a maksymalna przy 1 μM , czyli na szczycie skurczu. Fosfolamban jest niewielkim białkiem (52 kDa), które hamuje aktywność SERCA podwyższając Km. Fosforylacja fosfolambanu znosi to hamujące działanie. Fosfolamban, podobnie jak inne białka obiegu Ca^{2+} , jest fosforylowany przez PKA i CaMKII i defosforylowany przez fosfatazy, głównie PP1 i PP2B (kalcyneuryna). Fosforylacja fosfolambanu i aktywacja SERCA przyspiesza rozkurcz (szybsze usuwanie Ca^{2+} z cytoplazmy, i szybsze jego odłączanie od troponiny C) oraz zwiększa siłę skurczu (więcej Ca^{2+} gromadzi się w SR i jest uwalniane przed skurczem, rośnie więc liczba kompleksów Ca^{2+} -troponina C).

Hamujący wpływ na aktywność SERCA mają β -blokery zmniejszając stopień ufosforylowania fosfolambanu. Laboratoryjnym blokerem SERCA jest thapsigargina.

Niewydolność serca. Dość powszechnie opisywaną zmianą molekularną w NS jest zmniejszenie ekspresji SERCA nawet o 50%. Często towarzyszy temu wzrost ekspresji fosfolambanu i spadek poziomu jego ufosforylowania, głównie w wyniku zwiększonej aktywacji fosfatazy PP1 i PP2B (kalcyneuryny). Sumarycznym efektem tych zmian jest spadek zdolności transportowej SERCA, spadek ilości Ca^{2+} gromadzonego w SR, zwolnienie szybkości rozkurczu oraz spadek siły skurczu [47, 48].

Próby zwiększenia ekspresji SERCA przez transfekcję odpowiedniego genu przyniosły poprawę skurczu i rozkurczu w różnych eksperymentalnych modelach NS. Podobne korzyści przyniosło genetyczne zniesienie hamującego działania fosfolambanu [49].

Należy jednak pamiętać, że izolowane zwiększanie aktywności SERCA może być związane ze zwiększonym ryzykiem występowania arytmogennych depolaryzacji następczych późnych, gdyż zwiększone wychwytywanie Ca^{2+} przez SR może skutkować większym arytmogennym wyciekami Ca^{2+} z SR.

VI.4.3.4. Wymiennik sól/wapń (NCX)

NCX jest białkiem o ciężarze 120 kDa obecnym w błonie komórkowej, odpowiedzialnym za usuwanie z kardiomiocytów jonów Ca^{2+} zaangażowanych w aktywację skurczu. W ten sposób

reguluje tempo rozkurczu i ilość Ca^{2+} , którą dysponuje komórka przed następnym skurczem (determinant siły skurczu).

NCX jest białkiem transportującym jony Ca^{2+} na zewnątrz komórki (przeciwko gradientowi stężeń) na wymianę z jonami Na^+ wchodzącymi do komórki (zgodnie z gradientem stężeń). Odkomórkowy transport Ca^{2+} odbywa się kosztem energii zgromadzonej w przezbłonowym gradiencie jonów Na^+ wygenerowanym przez pompę sodowo-potasową. Enzym ten utrzymuje przezbłonowe gradienty jonów Na^+ i K^+ kosztem rozkładu ATP. Dlatego pośrednim blokerem NCX są glikozydy naparstnicy, które, hamując pompę sodowo-potasową, zmniejszają przezbłonowy gradient Na^+ .

W każdym cyklu wymiennik $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ usuwa z komórki 1 jon Ca^{2+} na wymianę z 3 jonami Na^+ , co oznacza, że transport ten jest procesem elektrogennym, tzn. pracy NCX towarzyszy netto napływ dodatnich ładunków do komórki. W sytuacjach patologicznych ten depolaryzujący prąd może być źródłem tzw. depolaryzacji następnych późnych i arytmogennych pobudzeń dodatkowych (rozdz. VI.5.).

Normalna funkcja NCX polega na usuwaniu Ca^{2+} z komórki. Jednak kierunek jego pracy zależy od stężenia jonów Ca^{2+} i Na^+ w komórce i chwilowego potencjału błonowego. Dlatego na początku potencjału czynnościowego tryb pracy NCX może ulec odwróceniu. W tym momencie NCX staje się dodatkową drogą napływu Ca^{2+} do komórki. NCX ulega odwróceniu także w stanach, którym towarzyszy częściowa depolaryzacja komórek i/lub obładowanie komórek jonami Na^+ , jak to ma miejsce w niedokrwionym i reperfundowanym mięśniu sercowym.

Niewydolność serca. Zarówno w modelach zwierzęcych, jak i u ludzi z NS mają miejsce dwufazowe zmiany ekspresji NCX. W początkowym okresie choroby albo nie ma żadnych zmian, albo ekspresja jest nieco obniżona. Natomiast w zaawansowanych postaciach NS często dochodzi do zwiększonej, nawet o 100%, ekspresji NCX. Dzięki temu więcej jonów Ca^{2+} jest usuwanych z komórki, szczególnie wtedy, gdy wzrośnięcie ekspresji NCX towarzyszy spadkowi ekspresji i aktywności SERCA [48]. Ma to trzy ważne konsekwencje czynnościowe:

- 1) szybszy rozkurcz i utrzymywanie niskiego stężenia rozkurczowego jonów Ca^{2+} , co zwiększa podatność rozkurczową miokardium;
- 2) słabszy skurcz, gdyż komórka traci jony Ca^{2+} (nie są one transportowane do SR i wykorzystywane do aktywacji następnego skurczu, tylko usuwane na zewnątrz komórki);
- 3) zwiększona predyspozycja do arytmii w mechanizmie depolaryzacji następnych późnych.

Czynnościowe efekty opisanych powyżej zmian białek obiegu Ca^{2+} w kardiomiocytach NS są następujące:

- 1) Amplituda sygnału wapniowego, a tym samym amplituda skurczu, maleją, ponieważ:
 - a) maleje ekspresja i aktywność SERCA i mniej jonów Ca^{2+} jest transportowanych do SR;
 - b) rośnie ekspresja NCX i więcej jonów Ca^{2+} jest usuwanych z komórki;
 - c) rośnie wrażliwość RyRs na jony Ca^{2+} , rośnie spontaniczne uwalnianie jonów Ca^{2+} z SR i ich transport do środowiska zewnątrzkomórkowego przez NCX;
- 2) Maleje tempo rozkurczu, ponieważ:
 - a) maleje funkcja SERCA, która jest głównym mechanizmem usuwającym jony Ca^{2+} z cytoplazmy;
- 3) Rośnie predyspozycja do arytmii, ponieważ:
 - a) rośnie wrażliwość RyRs na jony Ca^{2+} , co skutkuje spontanicznym uwalnianiem jonów Ca^{2+} z SR;
 - b) rośnie ekspresja NCX i depolaryzujący prąd generowany podczas jego pracy, który jest bezpośrednią przyczyną powstawania arytmogennych depolaryzacji następnych późnych.

VI.5. Przebudowa elektryczna serca i komórkowe podłoże arytmii

Urszula Mackiewicz

NS jest przyczyną 10–15% wszystkich zgonów w populacji ogólnej. Połowa zgonów u osób z NS ma przyczynę arytmologiczną. Najczęstsze zaburzenia elektrofizjologiczne towarzyszące NS to: częstoskurcze komorowe, migotanie przedsionków oraz zaburzenia czynności węzła zatokowego. Ważną przyczyną tych zaburzeń są zaburzenia ekspresji i/lub czynności białek kanałów jonowych i białek biorących udział w obiegu komórkowym jonów Ca^{2+} , co jest określane terminem – przebudowa elektryczna serca.

Czynność elektryczna serca decyduje o sprawności hemodynamicznej serca, ponieważ:

- 1) na poziomie pojedynczych kardiomiocytów jest czynnikiem wyzwalającym skurcz;
- 2) na poziomie jam serca synchronizuje skurcz pojedynczych kardiomiocytów w jeden efektywny hemodynamicznie skurcz całego mięśnia;
- 3) na poziomie całego serca zapewnia, że skurcze serca są rytmiczne, mają określoną częstotliwość, a skurcz przedsionków poprzedza skurcz komór;
- 4) zaburzenia czynności elektrycznej skutkujące zaburzeniami przewodzenia lub zaburzeniami rytmu serca upośledzają czynność hemodynamiczną serca aż do zatrzymania czynności serca włącznie.

VI.5.1. Potencjał czynnościowy i przebudowa elektryczna

Potencjał czynnościowy jest to krótkotrwały, przejściowy wzrost potencjału komórkowego, który jest objawem pobudzenia komórek.

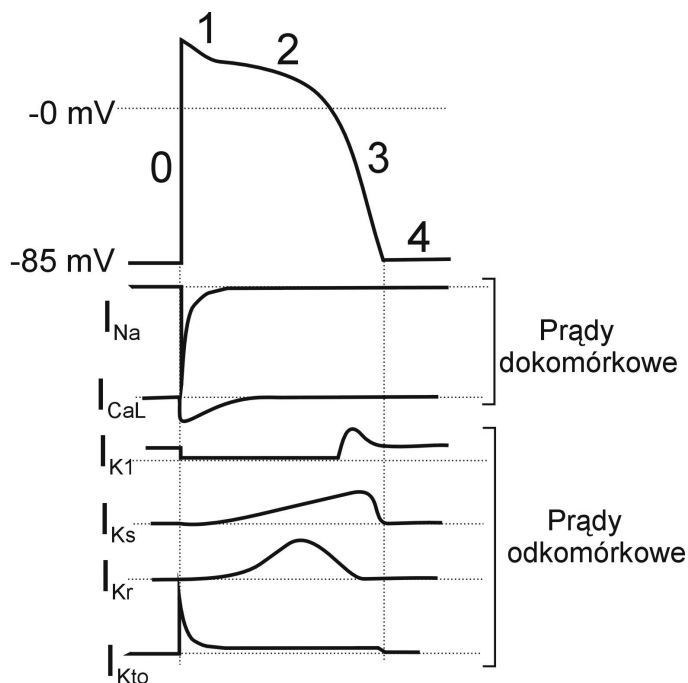
Każda zmiana potencjału w komórce jest wynikiem przejścia jonów ze środowiska zewnątrzkomórkowego do wnętrza komórki lub odwrotnie. Zależnie od ładunku niesionego przez jon i od kierunku jego przepływu przez błonę komórkową prowadzi to do depolaryzacji komórki (wzrost potencjału) lub do jej repolaryzacji (spadek potencjału).

W błonie komórkowej niepobudzonych kardiomiocytów otwarta jest tylko jedna grupa kanałów. Są to kanały potasowe zwane kanałami dokomórkowo prostowniczymi i oznaczone symbolem K1. Jony potasu (K^+) opuszczają komórkę przez kanały K1 zgodnie ze skierowanym odkomórkowo przez błonowy gradient dla tych jonów. Ruch jonów K^+ trwa do momentu, w którym wewnątrz komórki jest na tyle ujemne, aby zrównoważyć siłę dyfuzji dla jonów potasu. Równowaga ustala się przy potencjale ok. -85 mV i taki potencjał (potencjał spoczynkowy) komórka zachowuje do momentu, w którym dopływa do niej prąd z wcześniej pobudzonej komórki roboczej, a pierwotnie z komórki układu bodźcoprzewodzącego. Jeżeli natężenie tego prądu jest na tyle wysokie, aby podnieść potencjał komórkowy do wartości ok. -65 mV , dochodzi do otwarcia potencjałozależnych kanałów sodowych i masywnego napływu do komórki jonów sodu (Na^+), czego następstwem jest szybka depolaryzacja komórki do wartości ok. $+30 \text{ mV}$. Gdy potencjał przekroczy -40 mV , otwierają się kanały wapniowe typu L. Napływ jonów Ca^{2+} zapoczątkowuje wewnątrzkomórkowy wzrost stężenia Ca^{2+} (sygnał wapniowy), którego następstwem jest skurcz. Jest to moment, w którym sygnał elektryczny komórki zostaje przetworzony na sygnał

chemiczny, a rolę przetwornika pełnią potencjałozależne kanały Ca^{2+} typu L (Ryc. 38). Ponadto napływ do komórki jonów Ca^{2+} razem z napływem jonów Na^+ podtrzymuje depolaryzację komórki. Repolaryzacja jest następstwem inaktywacji (zamknięcia) kanałów sodowych i wapniowych i otwarcia kanałów potasowych (Ryc. 38). Komórka zdepolaryzowana staje się źródłem prądu, który przepływa od niej do komórki jeszcze nie pobudzonej zgodnie z różnicą potencjałów. Prąd między komórkami przepływa przez niskooporowe kanały zwane koneksonami.

Potencjał czynnościowy wytworzony dzięki zsynchronizowanemu w czasie przepływowi do-komórkowych prądów sodowych i wapniowych oraz odkomórkowych potasowych pełni w mięśniu sercowym podwójną rolę:

- 1) umożliwia aktywację skurczu otwierając potencjałozależne kanały wapniowe typu L inicjując wewnątrzkomórkowy wzrost stężenia jonów Ca^{2+} (rozdz. VI.4.3);
- 2) umożliwia międzykomórkowe przewodzenie pobudzenia.



Rycina 38. Potencjał czynnościowy i prądy jonowe odpowiedzialne za jego aktywację. I_{Na} – prąd sodowy, I_{CaL} – prąd wapniowy typu L, I_{Ks} , I_{Kr} , I_{Kto} – prądy potasowe: wolny (s – slow), szybki (r – rapid), przejściowy dokomórkowy (to – transient outward).

W NS dochodzi do zmian funkcji i ekspresji kanałów jonowych odpowiedzialnych za kształtowanie potencjału czynnościowego i spoczynkowego, które określane są ogólnym terminem przebudowa elektryczna serca i które zwiększają prawdopodobieństwo występowania arytmii w NS [50]. Najważniejsze z tych zmian to:

- 1) Spadek ekspresji kanałów z grupy kanałów dokomórkowo-prostowniczych (K1), odpowiedzialnych za utrzymywanie potencjału spoczynkowego na poziomie ok. -85 mV. Prowadzi to do destabilizacji potencjału spoczynkowego. Komórka pozbawiona części kanałów K1 jest podatna na depolaryzację w fazie potencjału spoczynkowego, dlatego dopływające do niej prądy depolaryzujące (np. prąd wymiany NCX) łatwiej mogą wywołać arytmogenne depolaryzacje następne późne (*Delayed After Depolarization* – DAD);

- 2) Spadek ekspresji kanałów potasowych z opóźnioną aktywacją (K_s (*slow*) i K_r (*rapid*)) odpowiedzialnych za fazę repolaryzacji po fazie *plateau* powoduje wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego. Zwiększa to prawdopodobieństwo ponownego otwarcia kanałów wapniowych lub/i sodowych podczas tego samego pobudzenia i wywołania wzrostu potencjału w fazie repolaryzacji, tzw. wczesnych depolaryzacji następnych (*Early After Depolarization* – EAD);
- 3) Zaburzenia inaktywacji kanału sodowego. Kanał sodowy należy do kanałów typu *transient* tzn. zarówno jego aktywacja, jak i inaktywacja (zamknięcie) są szybkie. W zdrowym sercu całkowity czas otwarcia kanału nie przekracza 2 ms. W sercu niewydolnym otwarcie kanału sodowego przedłuża się na fazę *plateau* potencjału czynnościowego i obok spadku ekspresji kanałów potasowych uczestniczy w wydłużeniu potencjału czynnościowego i sprzyja powstawaniu EAD;
- 4) Wzrost ekspresji kanałów typu F w kardiomiocytach roboczych. W zdrowym sercu kanały te występują tylko w komórkach układu bódźcoprzewodzącego i są odpowiedzialne za powstanie powolnej – spoczynkowej depolaryzacji. Pojawienie się tych kanałów w kardiomiocytach roboczych wyzwała w nich automatyzm (sprzyja temu również spadek ekspresji kanałów K_1), który sprawia, że mogą one stać się źródłem pobudzeń ektopowych;
- 5) Spadek ekspresji koneksyny 43, białka budującego międzykomórkowe niskooporowe kanały (koneksyny), przez które przepływa prąd od komórki pobudzonej do niepobudzonej i które warunkują przewodzenie pobudzenia z komórki do komórki. Zmniejszenie liczby elektrycznych połączeń międzykomórkowych zmniejsza szybkość przewodzenia i sprzyja wystąpieniu arytmii w mechanizmie pobudzenia krążącego (*re-entry*).

VI.5.2. Komorowe zaburzenia rytmu

Częstoskurcz komorowy powstaje z reguły w mechanizmie pobudzenia krążącego (ang. *re-entry*). Powstaniu pętli, po której krąży pobudzenie, sprzyja kilka współlistniejących w niewydolnym sercu czynników [50], z których najważniejsze to:

- 1) Zwiększona częstość przedwczesnych pobudzeń dodatkowych powstających w następstwie wczesnych (EAD, pojawiają się w trakcie fazy *plateau* potencjału czynnościowego) i późnych (DAD, pojawiają się po zakończeniu potencjału czynnościowego) depolaryzacji następnych. DAD są wtórne do zaburzeń czynnościowych w RyRs, spoczynkowego wycieku jonów Ca^{2+} z SR i depolaryzującego prądu generowanego przez NCX (rozdz VI.4.3.). EAD powstają w wyniku ponownego otwierania się kanałów sodowych i/lub wapniowych w fazie *plateau* lub repolaryzacji potencjału czynnościowego. (Nie wyklucza się również mechanizmu zależnego od jonów Ca^{2+} w aktywacji EAD) [51]. W NS trzy czynniki sprzyjają nasileniu tego prądu i wystąpieniu DAD:
 - a) zwiększona ekspresja NCX, co powoduje, że sumaryczny prąd depolaryzujący indukowany przez NCX rośnie,
 - b) nadmierna fosforylacja RyRs skutkująca wyciekami Ca^{2+} z SR i przedłużającą się w czasie aktywacją depolaryzującego prądu NCX,
 - c) spadek ekspresji kanałów K_1 ; aktywacja K_1 utrzymuje potencjał spoczynkowy komórki na poziomie -85 mV i zapobiega zmianom tego potencjału pod wpływem niewielkich prądów depolaryzujących, np. generowanych przez NCX,
 - d) wydłużenie czasu trwania potencjałów czynnościowych. Czynnikiem ten sprzyja występowaniu zarówno EAD, jak i DAD. Prawdopodobieństwo EAD rośnie, bo długi potencjał

sprzyja ponownemu otwieraniu się kanałów sodowych i/lub wapniowych typu L w czasie długiej fazy *plateau*. Rośnie również prawdopodobieństwo pojawiania się DAD, ponieważ przy długim potencjale rośnie napływ Ca^{2+} do komórki, rośnie zawartość Ca^{2+} w SR i tym samym zwiększa się wyciek przez RyRs i stymulacja prądu NCX;

- 2) Zwiększona częstość przedwczesnych pobudzeń dodatkowych w mechanizmie automatyzmu patologicznego. W kardiomiocytach przedsionkowych i komorowych pochodzących z niewydolnych serc ma miejsce zwiększona ekspresja białka kanału F. W normalnym sercu kanał ten jest obecny tylko w komórkach węzła zatokowego i AV oraz w komórkach Purkiniego, gdzie odpowiada za automatyzm komórek. Jego obecność w roboczych kardiomiocytach sugeruje, że także te komórki nabywają właściwości komórek z automatyzmem i mogą być źródłem arytmogennych pobudzeń dodatkowych;
- 3) Zwolnienie szybkości przewodzenia. Szybkość przewodzenia w sercu zależy od amplitudy potencjału czynnościowego i gęstości oraz drożności międzykomórkowych kanałów, zwanych koneksonami. Amplituda potencjału czynnościowego może w NS maleć w wyniku zmniejszenia gęstości kanałów K1 i częściowej depolaryzacji spoczynkowej kardiomiocytów. Ponadto maleje ekspresja koneksyny 43, głównego budulca koneksonów w komórkach serca. Drożność koneksonów może także ograniczać wzrost rozkurczowego stężenia Ca^{2+} , wtórny do upośledzenia czynności SERCA. Utrudnienie dla przewodzenia stanowi także zwiększone włóknienie, w tym włóknienie zastępcze;
- 4) Czynnościowe jednokierunkowe bloki przewodzenia, których najczęstszą przyczyną są dyspersja długości potencjałów czynnościowych i okresów refrakcji. Prześcienna i koniuszkowo-podstawna dyspersja jest zjawiskiem fizjologicznym, wynikającym z różnej ekspresji poszczególnych grup kanałów w różnych obszarach serca. Najdłuższe potencjały czynnościowe są w komórkach przejściowych M, krótsze w komórkach podnasierdziowych, a najkrótsze w komórkach podwsięrdziowych. W NS dochodzi do znacznego pogłębienia dyspersji czasu trwania potencjałów czynnościowych, między innymi dlatego, że dochodzi do niejednorodnego wydłużenia potencjałów czynnościowych a całym sercu.

VI.5.3. Migotanie przedsionków

Jest najczęstszą arytmia w NS. Powstaje w mechanizmie pobudzenia krążącego. U podstawy mechanizmu migotania przedsionków leży elektryczna przebudowa przedsionków, pod wieloma względami odmienna niż w mięśniu komorowym [42]. Główne zaburzenia molekularne w przedsionku o znaczeniu arytmologicznym to:

- 1) zwiększona skłonność do występowania DAD, wtórna do zaburzeń czynności RyRs i zwiększonego wycieku Ca^{2+} z SR;
- 2) Skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego i okresu refrakcji spowodowane:
 - a) zmniejszoną ekspresją i gęstością kanałów wapniowych typu L,
 - b) zwiększonym natężeniem prądu potasowego płynącego przez kanały aktywowane acetylocholiną (K_{Ach}),
 - c) zwiększoną ekspresją kanałów potasowych K1;
- 3) Zwolnienie szybkości przewodzenia spowodowane zmniejszonym natężeniem prądu sodowego i zmniejszoną ekspresją koneksonów.

VI.6. Aktywacja genetycznego programu płodowego (fenotyp płodowy)

Michał Mączewski

W NS ma miejsce aktywacja genetycznego programu płodowego [52]. Oznacza to, że w mięśniu sercowym zmienia się ekspresja setek różnych genów (rosnąc lub malejąc), dzięki czemu ekspresja genów w niewydolnym sercu przypomina bardziej stan występujący w okresie płodowym niż w zdrowym, dorosłym sercu. Wśród nich szczególnie ważne są zmiany aktywności genów kodujących białka (a) sarkomeru, (b) wewnątrzkomórkowego obiegu wapnia i (c) biorące udział w metabolizmie serca (Tab. 15). [52].

Sens biologiczny czy też znaczenie czynnościowe tego programu dla niewydolnego serca pozostają niewyjaśnione. Dla przykładu:

- 1) spadek ekspresji szybkich łańcuchów α i wzrost ekspresji „wolnych” łańcuchów β , zużywających mniej ATP do skurczu. Pierwotnie sądzono, że zmiany te są sposobem na oszczędzanie energii kosztem zwolnienia skurczu. W istocie już w normalnym sercu człowieka MHC β stanowi ~90% całości MHC. Dodatkowo wykazano, że obserwowane w niewydolnych sercach zmiany proporcji isoform MHC nie wpływają istotnie na kinetykę i siłę skurczu mięśnia sercowego [53];

Tabela 15. Zmiany w ramach aktywacji genetycznego programu płodowego w niewydolności serca

Białko	Zaburzenia	Konsekwencje
Łańcuchy ciężkie miozyny (MHC)	↓ MHC α ↑ MHC β	↓ szybkości skurczu i rozkurczu ↓ zużycie ATP
α -aktyna mięśni szkieletowych	↑	
Łańcuchy lekkie miozyny (LMC)	↑ ekspresja izoformy przedsionkowej w komórce	↑ kurczliwości
Troponina T	↑ ekspresja T1 i T4	?
Mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP) Przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP)	↑ ekspresja	Efekt moczopędny Rozkurcz tętniczek Hamowanie przerostu
SERCA2a	↓ ekspresja	Spadek siły skurczu Spadek tempa rozkurczu
Wymiennik Na ⁺ /Ca ²⁺	↑ ekspresja	
GLUT1, GLUT4, PDK, syntaza glikogenu CPT-I, LCAD, MCAD	↓ ekspresja	Przestawienie z wykorzystywania kwasów tłuszczowych na metabolizm glukozy

SERCA – ATP-aza wapniowa siateczki śródplazmatycznej; GLUT – przez błonowy transporter glukozy; PDK – kinaza dehydrogenazy pirogronianu; CPT – transferaza palmitynoilokarnitynowa; LCAD – dehydrogenaza acylo-CoA kwasów długołańcuchowych; MCAD – dehydrogenaza acylo-CoA kwasów średniołańcuchowych.

- 2.) wzrost ekspresji mRNA dla α -aktyniny sercowej – mimo tej zmiany na poziomie genu stwierdzanej w schyłkowej NS u ludzi, nie stwierdzono zmian w ekspresji białka [54];
- 3) obserwowano powrót do fenotypu płodowego w zakresie troponiny T i titiny, ale brak dowodów na jakiegokolwiek znaczenie czynnościowe tych zmian w obrębie białek sarkomeru;
- 4) spadek ekspresji SERCA i RyR i wzrost ekspresji wymiennika $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ – zmiany te sugerują, że w NS (podobnie jak w sercu płodu) mała jest rola siateczki śródplazmatycznej, a duża wymiennika $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ w komórkowym obiegu Ca^{2+} . Sugerowane korzyści energetyczne tych zmian są jednak wątpliwe. Rzeczywiście, transport Ca^{2+} przez SERCA zużywa ATP, a wymiennika $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ nie jest bezpośrednim konsumentem energii. Niemniej jednak czynność wymiennika $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ wymaga obecności dużego przezłonowego gradientu stężeń Na^+ , którego źródłem jest konsumująca ATP pompa Na^+/K^+ . Natomiast niekorzystną konsekwencją wymienionych zmian ekspresji białek obiegu komórkowego Ca^{2+} jest wzrost rozkurczowego stężenia Ca^{2+} , zaburzenia rozkurczu (rozdz. VI.1) i zwiększona skłonność do komorowych zaburzeń rytmu w mechanizmie depolaryzacji następujących później (rozdz. VI.5);
- 5) zmiana ekspresji genów kodujących białka odpowiedzialne za sercowy metabolizm – konsekwencją tych zmian jest częściowe przestawienie metabolizmu energetycznego miokardium z przemian kwasów tłuszczowych w kierunku przemian glukozy i kwasu mlekowego. W dorosłym sercu dominującym źródłem ATP jest utlenianie kwasów tłuszczowych (60–90% ATP), a pozostała część ATP pochodzi z przemian glukozy i kwasu mlekowego. W sercu płodowym udział utleniania kwasów tłuszczowych w produkcji ATP wynosi jedynie 30% [55]. Serce niewydolne powraca do płodowego profilu metabolicznego [56]. Znaczenie tej zmiany nie jest jasne. Być może w związku z zaburzeniami przepływu wieńcowego, jakie towarzyszą NS, serce jest okresowo niedokrwione (rozdz. IX) i zmiana profilu metabolicznego jest próbą przestawienia się mięśnia na metabolizm glukozy, który wymaga mniejszej dostępności tlenu [57].

VI.7. Receptory β adrenergiczne w normie i niewydolności serca

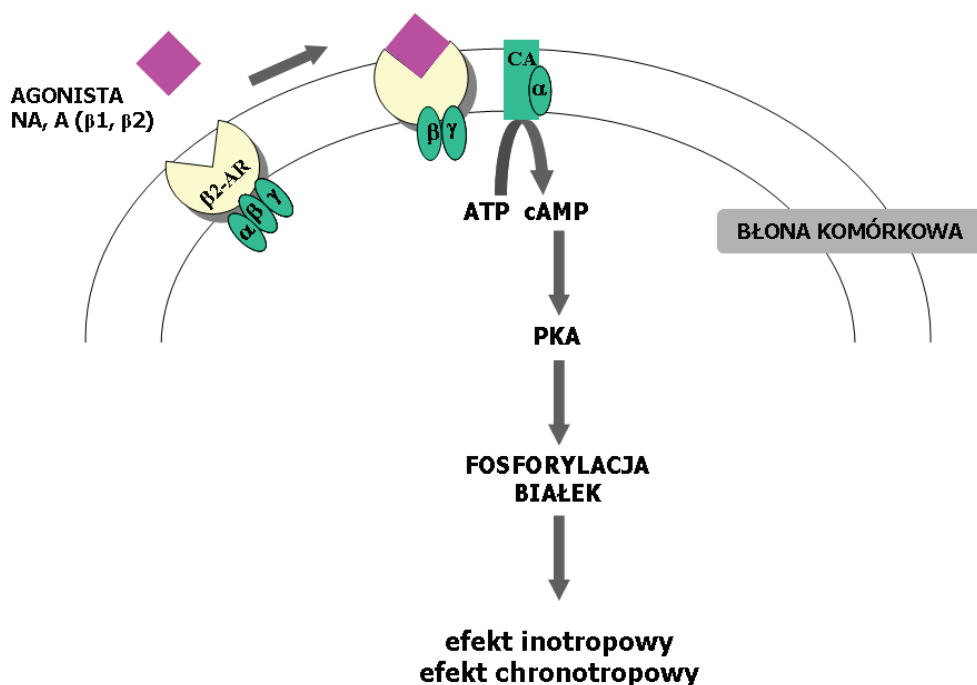
Emilia Klemenska

W sercu obecne są receptory adrenergiczne β_1 , β_2 i β_3 (β -AR) różniące się powinowactwem do agonistów, komórkowymi szlakami sygnalizacyjnymi i funkcją biologiczną. Stosunek gęstości β_1 -AR do β_2 -AR na powierzchni kardiomiocytów wynosi 3/1. W naczyniowej regulacji układu krążenia (minuty), której istota polega między innymi na zmianie czynności serca, udział biorą głównie β_1 -AR – poprzez aktywację szlaku kinazy białkowej A. Wynika to z ilościowej przewagi β_1 -AR nad β_2 -AR oraz faktu, że β_1 -AR mają większe powinowactwo do agonistów niż pozostałe β -AR. Wypadkowym efektem krótkotrwałej stymulacji współczulnej serca są: wzrost siły skurczu miokardium, przyspieszenie rozkurczu, przyspieszenie częstości rytmu zatokowego i zwiększenie szybkości

przewodzenia w węźle AV. Aktywacja β_2 -AR i β_3 -AR służy głównie jako mechanizm ograniczający skutki nadmiernej aktywacji β_1 -AR, poprzez desensytyzację i down-regulację β_1 -AR. Przedłużająca się aktywacja współczulna skutkuje aktywacją dodatkowych ścieżek sygnalizacyjnych prowadzących do przerostu mięśnia sercowego. W przypadku regularnego treningu sportowego aktywowane są szlaki skutkujące blokowaniem apoptozy i tzw. przerostem fizjologicznym (poprzez aktywację β_2 -AR i szlaki pro-life), a w przypadku NS dodatkowo szlaki skutkujące przyspieszoną apoptozą i tzw. przerostem patologicznym (poprzez aktywację β_1 -AR i szlaki pro-death). W NS ekspresja i aktywność β_1 -AR w sercu są obniżone, co z jednej strony chroni serce przed nadmierną stymulacją katecholaminową, a z drugiej – ogranicza możliwość wzrostu rzutu minutowego serca podczas wysiłku i w różnych sytuacjach stresowych.

VI.7.1. Natychmiastowa aktywacja β -AR

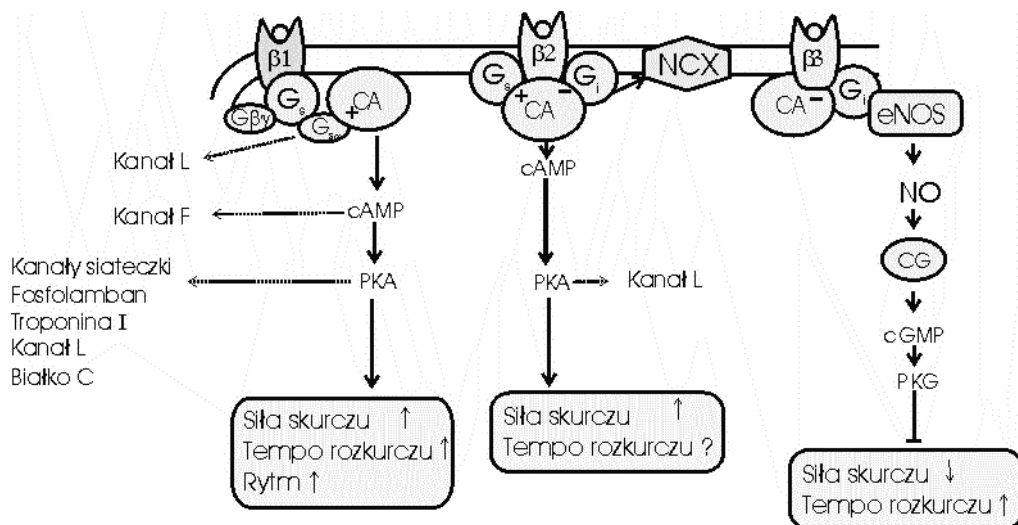
W sercu obecne są receptory adrenergiczne β_1 , β_2 i β_3 (β -AR). Agonistami β -AR w sercu są mediatory układu współczulnego: noradrenalina – uwalniana z zakończeń nerwowych sercowych włókien współczulnych oraz adrenalina – uwalniana z rdzenia nadnerczy. W zdrowym sercu stosunek gęstości β_1 -AR do β_2 -AR wynosi 70–80%/20–30%. Największe powinowactwo do agonistów mają β_1 -AR, a najmniejsze β_3 -AR (około 100 x mniejsze). Razem wzięwszy, oznacza to, że przy umiarkowanym poziomie aktywacji współczulnej, pobudzeniu ulegają głównie β_1 -AR i że dwa pozostałe β -AR włączają się dopiero w stanach znacznie zwiększonej aktywacji współczulnej.



Rycina 39. Schemat przekazywania sygnału przez receptory β -adrenergiczne.

β -AR są (Ryc. 39):

- 1) sprzężone z białkiem G_s (heterotrimer $\alpha_s\beta\gamma$) i/lub białkiem G_i (heterotrimer $\alpha_i\beta\gamma$). Podjednostka α_s aktywuje cyklazę adenylową i produkcję cAMP, a podjednostka α_i enzym ten hamuje;
- 2) białkiem efektorowym szlaku β -AR w sercu są: enzym cyklaza adenylowa, który przekształca ATP w cykliczny adenozyjno-mono-fosforan (cAMP) oraz kanał wapniowy typu L;
- 3) drugorzędowymi przekąźnikami w ścieżce sygnalizacyjnej β -AR w sercu są cAMP oraz jony Ca^{2+}
- 4) kinazami aktywowanymi przez ścieżkę β -AR są:
 - i) kinaza białkowa A (PKA) aktywowana przez cAMP; PKA przenosi resztę fosforanową z ATP na serynę, treoninę lub tyrozynę różnych białek i w ten sposób zmienia ich właściwości, w tym właściwości białek zaangażowanych w skurcz bądź rozkurcz kardiomiocytów, częstość pobudzeń wytwarzanych w węzle zatokowo-przedsionkowym, szybkość przewodzenia w łączu AV oraz metabolizm komórki (Ryc. 40);
 - ii) kinaza aktywowana przez kompleks Ca^{2+} -kalmodulina (CaMKII). Kinaza ta fosforyluje niektóre białka komórkowego obiegu jonów Ca^{2+} i w ten sposób uczestniczy w natychmiastowej regulacji pracy serca. Aktywuje także proprzerostowy szlak kalcyneuryny (Ryc. 42).



Rycina 40. Szlaki aktywowane stymulacją typów receptorów adrenergicznych β_1 , β_2 i β_3 (Objaśnienia skrótów w tekście).

VI.7.1.1. Receptory β_1

β_1 -AR są sprzężone wyłącznie z białkiem G_s , co oznacza, że podjednostka G_{α_s} tego białka aktywuje cyklazę adenylową. Pobudzenie β_1 -AR prowadzi do wzrostu komórkowego poziomu cAMP, aktywacji PKA i fosforylacji różnych białek. Efektem czynnościowym tej fosforylacji w sercu jest przyspieszenie akcji serca (efekt chronotropowo dodatni) i przewodzenia AV (efekt dromotropowo dodatni), wzrost siły skurczu (efekt inotropowo dodatni), przyspieszenie rozkurczu mięśnia sercowego (efekt lusitropowo dodatni) oraz szereg efektów metabolicznych. Wszystkie te efekty razem wzięwszy zwiększają sprawność hemodynamiczną serca jako pompy i umożliwiają skuteczne dostosowywanie jej pracy do zwiększonych

potrzeb związanych z sytuacjami stresowymi [58]. Dodatkowo fosforylacji ulegają same β -AR, co jest elementem mechanizmu obronnego komórek przed nadmierną stymulacją katecholaminową (rozdz. VI.7.2.).

Efekt inotropowo dodatni β_1 -AR jest związany z fosforylacją czterech różnych białek. Są to:

- 1) Fosforylacja kanałów wapniowych typu L – powoduje zwiększony napływ jonów Ca^{2+} do kardiomiocytów w czasie potencjału czynnościowego i większą aktywację aparatu kurczliwego miocytów. Do aktywacji kanału wapniowego dochodzi dodatkowo w wyniku bezpośredniego oddziaływania podjednostki G_α z kanałem. W węzle AV aktywacja kanału wapniowego skutkuje ponadto przyspieszeniem przewodnictwa. Ca^{2+} napływający do kardiomiocytów w wyniku aktywacji β_1 -AR i kanału wapniowego pełni również rolę aktywatora różnych wewnątrzkomórkowych ścieżek sygnalizacyjnych skutkujących aktywacją genów, następnie przerostem miokardium, a w patologicznych sytuacjach – apoptozą kardiomiocytów i rozwojem tzw. fenotypu niewydolnego serca (rozdz. VI.7.4.);
- 2) Fosforylacja fosfolambanu – powoduje aktywację ATP-azy wapniowej w siateczce śródplazmatycznej (SERCA). Skutkuje to szybszym usuwaniem Ca^{2+} z cytoplazmy i szybszym rozkurczem kardiomiocytów, a także większym gromadzeniem się Ca^{2+} w siateczce i silniejszym skurczem;
- 3) Fosforylacja kanałów wapniowych w siateczce śródplazmatycznej (receptorów rianodynowych, RyRs) – ułatwia ich otwarcie i prowadzi do wydzielania z siateczki większej ilości Ca^{2+} i wzrostu siły skurczu. Nadmierna fosforylacja RyRs jest źródłem nieszczelności tych kanałów, co osłabia skurcz, a dodatkowo skutkuje powstawaniem arytmogennych depolaryzacji następczych późnych (rozdz. VI.5.);
- 4) Fosforylacja białka C na filamencie miozynowym – ułatwia tworzenie się połączeń pomiędzy miozyna a aktyną i sprzyja aktywacji skurczu. W aparacie kurczliwym fosforylowana jest także troponina I, co obniża powinowactwo troponiny C do Ca^{2+} , powodując szybsze odłączanie się miozyny od aktyny i szybszy rozkurcz komórki.

Efekt chronotropowo dodatni aktywacji β_1 -AR jest związany częściowo z fosforylacją i aktywacją kanału wapniowego typu L, a częściowo z aktywacją kanału jonowego F bezpośrednio (z pominięciem fosforylacji) przez cAMP. Zmiany w obu tych kanałach skutkują zwiększeniem automatyzmu w komórkach węzła zatokowego.

VI.7.1.2. Receptory β_2

β_2 -AR są sprzężone zarówno z białkiem G_s , jak i z G_i . Oznacza to, że aktywacja β_2 -AR może skutkować zarówno aktywacją, jak i zahamowaniem aktywności cykazy adenyłowej i równoczesnym pobudzaniem i hamowaniem klasycznego szlaku AC-cAMP-PKA. W zdrowym sercu wypadkową przewagę mają efekty związane z aktywacją cykazy adenyłowej i zwiększoną produkcją cAMP, świadczy o tym fakt, że wybiórcza aktywacja β_2 -AR (w obecności blokerów β_1 -AR i β_3 -AR) ma w sercu ssaków i ludzi efekt inotropowo dodatni spowodowany fosforylacją kanałów wapniowych typu L [59].

Analizę efektów aktywacji β_2 -AR na siłę skurczu mięśnia sercowego komplikuje fakt, że receptory te, poprzez białko G_i , a właściwie poprzez kompleks $\beta\gamma$ białka G_i , aktywują dodatkowo szlak kinazy trójfosforanu inozytolu (PI3K) i kinazy białkowej Akt (Ryc. 42), co na wiele sposobów antagonizuje działanie klasycznego szlaku aktywacji β -AR. Aktywacja szlaku PI3K-Akt między innymi przeciwdziała fosforylacji fosfolambanu i troponiny przez PKA, a także prowadzi do aktywacji wymiennika $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX), który usuwa jony Ca^{2+} z kardiomiocytów, co razem zwiększając zmniejsza ich siłę skurczu (Ryc. 40).

Sens biologiczny równoczesnych oddziaływań β_2 -AR z białkami Gs i Gi nie jest do końca wyjaśniony. Do aktywacji β_2 -AR potrzebne są wyższe stężenia agonistów niż do aktywacji β_1 -AR. Ten fakt oraz coraz liczniejsze wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują, że rola biologiczna stymulacji β_2 -AR, a specyficznie rola aktywacji szlaku β_2 -Gi, polega na antagonizowaniu efektów nadmiernej aktywacji szlaków β_2 -Gs i β_1 -Gs poprzez szlak β_2 -Gi. Na efekt ten prawdopodobnie składają się:

- 1) Hamowanie aktywności cykazy adenylowej i na tej drodze antagonizowanie natychmiastowych efektów aktywacji szlaków β_2 -Gs i β_1 -Gs;
- 2) Aktywacja szlaku PI3K-Akt i związane z tym, wymienione powyżej, modyfikacje białek obiegu komórkowego Ca^{2+} , co jest prawdopodobnie działaniem bardziej odległym w czasie;
- 3) Aktywacja szlaku PI3K-Akt i związana z tym aktywacja tzw. prożyciowych ścieżek (szlaki *pro-life*) sygnalizacyjnych (m.in. inhibicja apoptozy, aktywacja przerostu fizjologicznego).

Dwa pierwsze działania zabezpieczałyby serce przed arytmiami i utratą zasobów energetycznych komórek spowodowanych nadmierną stymulacją katecholaminową. Efekt trzeci ma prawdopodobnie dwa korzystne aspekty. Po pierwsze, szlak PI3K-Akt może być odpowiedzialny za tzw. przerost fizjologiczny miokardium, który jest reakcją adaptacyjną serca na zwiększone obciążenie. Po drugie, aktywacja szlaku β_1 -AR prowadzi do rozwoju fenotypu niewydolnego serca, w tym do aktywacji apoptozy (szlaki *pro-death*), aktywacja β_2 -Gi częściowo zabezpiecza przed tymi odległymi konsekwencjami stymulacji katecholaminowej (rozdz. VI.5.2.). W tym kontekście zwraca uwagę fakt, że w próbach klinicznych znajduje się obecnie lek o właściwościach blokera β_1 -AR i agonisty β_2 -AR (klenbuterol). Dotychczasowe obserwacje pokazują, że działa on korzystnie na przebudowę mięśnia sercowego (obieg wapnia, wrażliwość miofilamentów na wapń, morfologię komórek, wywiera efekt antyapoptotyczny) u pacjentów z NS.

VI.7.1.3. Receptory β_3

β_3 -AR są sprzężone jedynie z białkiem G_i . Obecność β_3 -AR stwierdzono zarówno w przedsiolkach, jak i w komorach u ludzi i wielu ssaków. Wybiórcza stymulacja β_3 -AR (na tle blokady β_1 -AR i β_2 -AR) działa inotropowo ujemnie, lusitropowo dodatnio i skraca potencjał czynnościowy. Efekt inotropowy jedynie częściowo ma związek z hamowaniem cykazy adenylowej przez białko G_i . Ważniejsza dla tego efektu jest prawdopodobnie aktywacja szlaku PI3K-Akt i wtórna do tego aktywacja syntazy tlenu azotu (NO) w kardiomiocytach i zwiększona produkcja NO.

Tak powstały NO działa następująco (Ryc. 40): NO aktywuje cyklazę guanylową (CG) i rośnie poziom komórkowy cyklicznego GMP (cGMP). cGMP aktywuje kinazę białkową G (PKG) oraz fosfodiesterazę typu drugiego (PDEII). PKG fosforyluje białka odpowiedzialne za skurcz kardiomiocytów – kanał wapniowy typu L oraz troponinę I przyspieszając rozkurcz. PDEII z kolei jest enzymem rozkładającym cAMP, dochodzi zatem do zmniejszenia aktywności PKA i stopnia fosforylacji jej substratów. Ponadto podjednostka β_y białka G_i aktywuje kanały potasowe, powodując skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego.

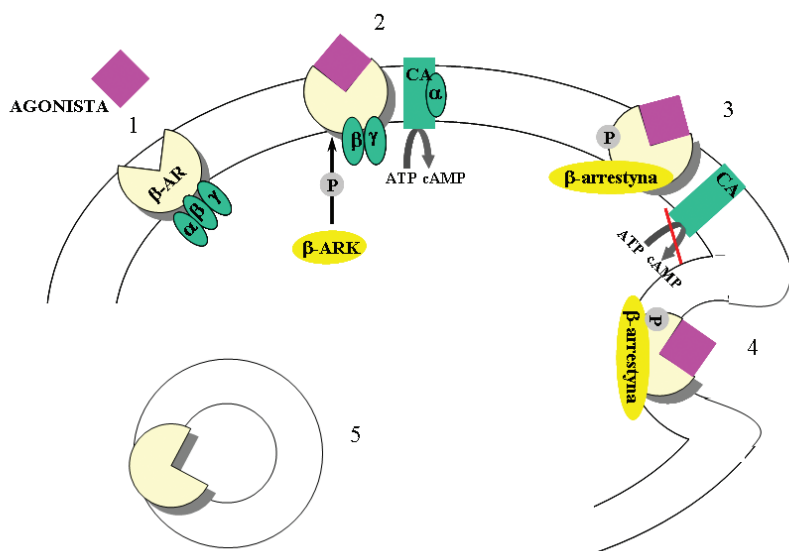
Obecność receptorów β_3 i tego nietypowego dla β -AR szlaku może prowadzić do zmniejszenia efektów działania katecholamin przez szlaki β_1 -Gs i β_2 -Gs, szczególnie przy wysokim stężeniu katecholamin (powinowactwo β_3 zarówno do adrenaliny, jak i noradrenaliny jest najniższe wśród wszystkich typów receptorów β -AR). Ponadto receptory β_3 nie ulegają odczuleniu pod wpływem stymulacji katecholaminowej, ponieważ nie są fosforylowane przez kinazy β -ARK i PKA, tak jak to ma miejsce w przypadku receptorów β_1 i β_2 .

VI.7.2. Katecholaminy regulują wrażliwość β -ARK na katecholaminy

W wyniku aktywacji β -AR, fosforylacji ulegają także same β -AR (β_1 -AR oraz β_2 -AR, ale nie β_3 -AR), co jest elementem mechanizmu obronnego komórek przed nadmierną stymulacją katecholaminową [58].

W procesie fosforylacji β -AR uczestniczą trzy kinazy: PKA, β -arrestyna oraz tzw. kinaza β -AR (β -ARK), znana także jako kinaza receptorów związanych z białkiem G typu 2 (GRK2). W miarę przedłużania się aktywacji współczulnej i postępującej fosforylacji β -AR zachodzą kolejno trzy procesy obronne. Są to (Ryc. 41):

- 1) Zmniejszenie wrażliwości szlaku β -AR-Gs-cAMP-PKA na stymulację katecholaminową (desensytyzacja β -AR). Proces rozpoczyna się natychmiast po ekspozycji β -AR na katecholaminy. Kompleks agonista- β -AR aktywuje białko G. To rozpada się na podjednostkę α (działa na cyklazę adenylową) oraz dimer $\beta\gamma$ ($G\beta\gamma$). $G\beta\gamma$ aktywuje β -ARK, a ta fosforyluje β -AR. Ufosforylowany β -AR wiąże β -arrestynę, która uniemożliwia łączenie się β -AR z białkiem G_s . Ostatecznie aktywacja cyklazy adenylowej, produkcja cAMP i aktywacja PKA się zmniejszają. Proces jest dodatkowo wzmacniany poprzez fosforylację β -AR za pośrednictwem PKA, gdyż fosforylacja ta zwiększa wiązanie β -AR do białka G_i ;
- 2) Zmniejszenie gęstości β -AR obecnych na powierzchni błony komórkowej poprzez magazynowanie ich w pęcherzykach podbłonowych (internalizacja β -AR). Usuwanie β -AR z błony następuje na drodze endocytozy i trwa od kilku minut do kilku godzin. W proces są zaangażowane białka klatryna i AP2, a β -arrestyna działa jako adaptor, mocujący β -AR do wyścielonych klatryną wpukleń błony komórkowej (endosomów). Proces ten jest odwracalny: β -arrestyna oddysocjowuje od β -AR, kwaśne środowisko endosomów umożliwia defosforylację β -AR przy udziale fosfatazy GPCR i β -AR albo jest magazynowany w tej postaci w endosomach, albo wraca na powierzchnię błony komórkowej;



Rycina 41. Mechanizmy zabezpieczające komórkę przed nadmierną stymulacją katecholaminową. Sekwencja wydarzeń obejmuje: (1) aktywację β -AR; (2) fosforylację β -AR przez β -ARK; (3) blokowanie interakcji β -AR-

białko Gs przez β -arrestynę; (4) internalizację β -AR w mechanizmie ich endocytozy oraz (5) β -ARK zamknięty w endosomie jest albo magazynowany w cytoplazmie, albo wraca na powierzchnię błony, albo ulega degradacji w lizosomach.

- 3) Zmniejszenia ogólnej liczby β -AR w komórkach poprzez zwiększoną degradację i zmniejszoną syntezę białka receptorowego (*downregulation*). Endosomy z β -AR mogą ulec degradacji w lizosomach i dochodzi do spadku nie tylko ich gęstości, ale także ilości (internalizacja nieodwracalna).

Komórka broni się przed przedłużającym się brakiem stymulacji katecholaminowej, np. spowodowanej długotrwałym stosowaniem β -blokerów, w ten sposób, że zwiększa liczbę β -AR na powierzchni komórki (*upregulation*).

VI.7.3. Zmiany w układzie β -ARK w niewydolności serca

W przewlekłej NS występują liczne zmiany w układzie β -AR, które są prawdopodobnie wynikiem nadmiernej i długotrwałej stymulacji układu współczulnego, jaka towarzyszy NS. Ich sens biologiczny, jak się wydaje, polega na ograniczaniu aktywacji szlaku β_1 -AR-Gs i β_2 -AR-Gs (szlak *pro-death*) i równoczesnym zwiększaniu aktywacji szlaku β_2 -AR-Gi (szlak *pro-life*). Można je wobec tego traktować jako reakcję obronną układu przed skutkami nadmiernej stymulacji katecholaminowej. Najczęstsze zmiany w układzie β -AR w NS to:

- 1) bezwzględny spadek ekspresji i gęstości β_1 -AR w kardiomiocytach bez zmiany gęstości β_2 -AR. W zdrowym sercu stosunek gęstości β_1 -AR do β_2 -AR wynosi 70–80%/20–30%, a w NS może spadać nawet do 50%/50%, co oznacza, że w NS względna gęstość i znaczenie czynnościowe β_2 -AR rośnie;
- 2) spadek wrażliwości β_1 -AR i β_2 -AR na katecholaminy, mierzony mniejszą zdolnością katecholamin do zwiększania komórkowej produkcji cAMP i stymulacji PKA;
- 3) wzrost ekspresji i aktywności kinazy β -AR (β -ARK);
- 4) wzrost ekspresji i aktywności białka Gi, który sprawia, że większa frakcja β_2 -AR sprzęga się właśnie z tym białkiem, a nie białkiem Gs;
- 5) wzrost powinowactwa β_2 -AR do białka Gi;
- 6) wzrost gęstości β_3 -AR; receptory te nie są fosforylowane i nie ulegają internalizacji, a dodatkowo rośnie ich ekspresja, co sugeruje, że rośnie ich znaczenie czynnościowe, np. związane z aktywacją białka Gi i aktywacją *pro-life* szlaków sygnalizacyjnych, jak w przypadku β_2 -AR.

Oslabienie szlaków β_1 -AR w NS jest korzystne, ponieważ sygnały aktywujące szlaki przerostu patologicznego są osłabione, a ponadto spada zużycie energii przez mięsień sercowy i maleje predyspozycja do arytmii (w mechanizmie depolaryzacji następczych późnych, DAD, rozdz. VI.5.). Równocześnie jednak osłabienie szlaku β_1 -AR ogranicza zdolność mięśnia sercowego do odpowiedzi na aktywację współczulną w sytuacjach stresowych wymagających zwiększonego rzutu minutowego serca.

Wyeksponowanie szlaku β_2 -AR jest korzystne, ponieważ wzmocnione zostają sygnały aktywujące szlaki przerostu fizjologicznego. Równocześnie jednak osłabia odpowiedź serca na stymulację współczulną, zwłaszcza że NS towarzyszy zwykle wzrost ekspresji wymiennika $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (rozdz. VI.4.3.4).

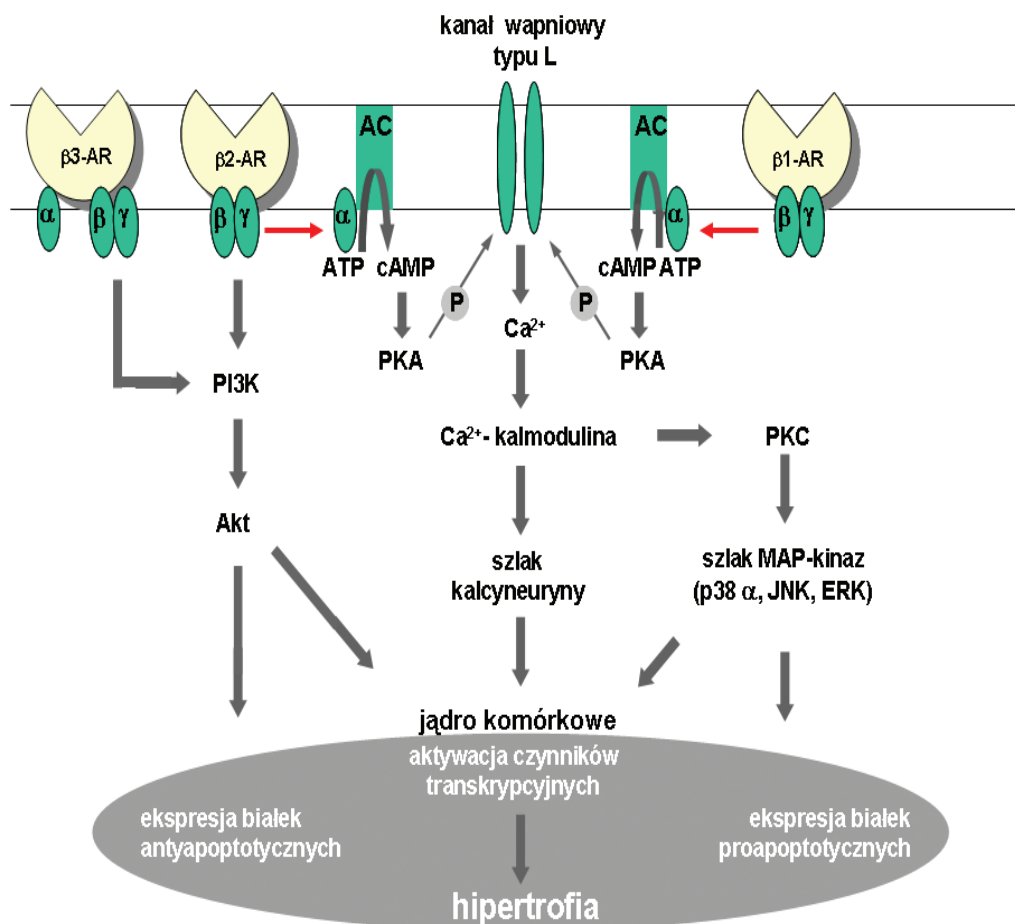
Mechanizm, w jakim β -bloker zmniejszają umieralność w NS i mają korzystny wpływ na proces przebudowy w NS, nie jest w pełni zrozumiały. Najpewniej wynika

z blokowania toksycznych efektów nadmiernej aktywacji układu współczulnego, w tym z blokowania proarytmicznego działania tej stymulacji. W wyniku leczenia β -blokerami częściowo normalizuje się gęstość β_1 -AR oraz proporcja gęstości β_1 -AR/ β_2 -AR, a także ekspresja β -ARK i białka Gi. Możliwe, że pomimo blokady β -AR, przywrócenie właściwej proporcji β_1 -AR/ β_2 -AR umożliwia bardziej elastyczne dostosowywanie rzutu minutowego serca do aktualnych potrzeb hemodynamicznych związanych z sytuacjami stresowymi dnia codziennego.

VI.7.4. Szlaki pro-life i pro-death aktywowane długotrwałą stymulacją β -AR

Długotrwała stymulacja β -AR skutkuje aktywacją trzech szlaków sygnalizacyjnych skutkujących zmianą aktywności kodu genetycznego kardiomiocytów i zmianą ich struktury (Ryc. 42). Z jednej strony są to szlaki skutkujące blokowaniem apoptozy i tzw. przerostem fizjologicznym (tzw. szlaki prożyciowe, pro-life). A z drugiej strony są to szlaki skutkujące przyspieszoną apoptozą, ekspresją licznych genów typowych dla serc płodowych (tzw. fenotyp płodowy miokardium) i tzw. przerostem patologicznym miokardium (szlaki pro-death). Omawiane szlaki to:

- 1) szlak kinazy trójfosforanu inozytolu (PI3K) i kinazy białkowej Akt o działaniu *pro-life*. Aktywacja szlaku jest wynikiem aktywacji β_2 -AR i β_3 -AR, a właściwym aktywatorem PI3K jest podjednostka $\beta\gamma$ białka G_i . Aktywacja β_2 -AR i szlaku PI3K-Akt ma silne działanie antyapoptotyczne i proprzerostowe. Antyapoptotyczne działanie stymulacji β_2 -AR znoszą blokery białka Gi i jego podjednostek $\beta\gamma$ oraz kinazy PI3K. Zablockowanie Gi powoduje, że antyapoptotyczne działanie stymulacji β_2 -AR zamienia się na proapoptotyczne, co pokazuje, że szlak związany z białkiem G_s jest proapoptotyczny, a z G_i antyapoptotyczny [60]. Innym aktywatorem tego PI3K-Akt jest IGF1 (insulinopodobny czynnik wzrostowy), o którym wiadomo, że jest produkowany w sercu pod wpływem treningu sportowego i że, przynajmniej częściowo, jest aktywatorem rozwoju fizjologicznego przerostu serca spowodowanego treningiem;
- 2) szlak kalcyneuryny – proprzerostowy i przynajmniej w początkowej fazie aktywacji antyapoptotyczny (*pro-life*). Konsekwencją aktywacji β_1 -AR, a następnie aktywacji kaskady cyklasty adenylowa-cAMP-PKA jest aktywacja kanału wapniowego, napływ Ca^{2+} do komórki, aktywacja kinazy CaMKII, aktywacja kalcuneuryny, wejście do jądra komórkowego czynnika transkrypcyjnego NFAT i indukcja programu genetycznego proprzerostowego;
- 3) szlak kinazy białkowej C i MAP-kinaz o działaniu proapoptotycznym i promującym przerost patologiczny (*pro-death*). Aktywacja tego szlaku jest wtórna do obciążenia komórki jonami Ca^{2+} i do aktywacji przez Ca^{2+} kinazy białkowej C (PKC), a następnie różnych szlaków MAP-kinaz. PKC jest miejscem, gdzie spotykają się wpływy takich proapoptotycznych i promujących przerost patologiczny agonistów, jak angiotensyna II, noradrenalina czy endotelina. W wyniku przewlekłej stymulacji β_1 -AR rzeczywiście dochodzi do aktywacji kilku szlaków MAPK (p38, JNK, ERK1/2) oraz do apoptozy i przerostu mięśnia sercowego. W mechanizmie tym bezpośrednim aktywatorem MAPK są wolne rodniki powstające w niezidentyfikowanym dotąd mechanizmie. Stymulacja β_2 -AR i β_3 -AR, a także zwiększona ekspresja β_2 -AR mają działanie antyapoptotyczne [56].



Ryc. 42. Szlaki aktywowane w wyniku długotrwałej stymulacji receptorów β -AR.

Długotrwała stymulacja β_1 -AR, oprócz nasilania przerostu i apoptozy, ma działanie pro-arytmiczne. Ma to związek z nadmierną fosforylacją kanałów wapniowych siateczki (RyRs) przez PKA i z arytmogennym „wyciekaniem” Ca^{2+} z siateczki śródplazmatycznej (vide VI.5). Według niektórych autorów, właśnie to zaburzenie jest najgroźniejszą konsekwencją nadmiernej stymulacji układu współczulnego w NS [62], a zapobieganie arytmiami powstającym w tym mechanizmie stanowi istotę korzystnego działania β -blokerów w NS [44].

Bibliografia

- [1] Nishimura RA., Jaber W. Understanding „diastolic heart failure”: the tip of the iceberg. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:695–697.
- [2] Paulus WJ., Tschope C., Sanderson JE., Rusconi C., Flachskampf FA., Rademakers FE., Marino P., Smiseth OA., De Keulenaer GW., Borbely A., Edes L., Handoko ML., Heymans S., Pezzali N., Pieske B., Dickstein K., Fraser AG., Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; x:y–z.
- [3] Persson H., Lonn E., Edner M., Baruch L., Lang CC, Morton JJ., Ostergren J., Mckelvie RS. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:687–694.

- [4] Zile MR., Baicu CF., Gaasch WH. Diastolic heart failure-abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350:1953–1959.
- [5] Bronzwaer JG., Paulus WJ. Matrix, cytoskeleton, or myofilaments: which one to blame for diastolic left ventricular dysfunction? *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47:276–284.
- [6] Mann DL., Bristow MR. Mechanisms and Models in Heart Failure: The Biomechanical Model and Beyond. *Circulation* 2005 May 31;111(21):2837–49.
- [7] Pluim BM., Zwinderman AH., van der Laarse A., van der Wall EE. The Athlete's Heart : A Meta-Analysis of Cardiac Structure and Function. *Circulation* 2000 Jan 25;101(3):336–44.
- [8] Pelliccia A., Maron BJ., De Luca R., Di Paolo FM., Spataro A., Culasso F. Remodeling of Left Ventricular Hypertrophy in Elite Athletes After Long-Term Deconditioning. *Circulation* 2002 Feb. 26;105(8):944–9.
- [9] Cohn JN., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:569–582.
- [10] McMullen JR., Jennings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34:255–262.
- [11] Neri Serneri GG., Boddi M., Modesti PA. et al. Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor -I formation are associated with physiological hypertrophy in athletes. *Circ Res* 2001; 89:977–982.
- [12] Pretorius L., Owen KL., Jennings GL., McMullen JR. Promoting physiological hypertrophy in the failing heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35:438–441.
- [13] Le Corvoisier P., Hittinger L., Chanson P., Montagne O., Macquin-Mavier I., Maison P. Cardiac effects of growth hormone treatment in chronic heart failure: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:180–185.
- [14] Maczewski M., Mackiewicz U. Plasma brain natriuretic peptide correlates with infarct size but not with subsequent remodeling in the rat heart. *Cardiovasc Pathol* 2007 Mar.16(2):79–84.
- [15] Sutton MS., Pfeffer MA., Moye L., Plappert T., Rouleau JL., Lamas G., et al. Cardiovascular Death and Left Ventricular Remodeling Two Years After Myocardial Infarction : Baseline Predictors and Impact of Long-term Use of Captopril: Information From the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Trial. *Circulation* 1997 Nov. 18;96(10):3294–9.
- [16] Herrmann HC., Ruddy TD., Dec GW., Strauss HW., Boucher CA., Fifer MA. Diastolic function in patients with severe heart failure: comparison of the effects of enoximone and nitroprusside. *Circulation* 1987 Jun. 1;75(6):1214–21.
- [17] Zhang Q., Fung JW-H., Auricchio A., Chan JY-S., Kum LCC., Wu LW., et al. Differential change in left ventricular mass and regional wall thickness after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Eur Heart J* 2006 Jun. 2;27(12):1423–30.
- [18] Grayburn PA., Appleton CP., DeMaria AN., Greenberg B., Lowes B., Oh J., et al. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *J Am Coll Cardiol* 2005 Apr. 5;45(7):1064–71.
- [19] Grossman W., Jones D., McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975 Jul. 1;56(1):56–64.
- [20] Wohlschlaeger J., Schmitz KJ., Schmid C., Schmid KW., Keul P., Takeda A., et al. Reverse remodeling following insertion of left ventricular assist devices (LVAD): A review of the morphological and molecular changes. *Cardiovasc Res* 2005 Dec. 1;68(3):376–86.
- [21] Kim HE., Dalal SS., Young E., Legato MJ., Weisfeldt ML., DGÇÖArmiento J. Disruption of the myocardial extracellular matrix leads to cardiac dysfunction. *J Clin Invest* 2000 Oct. 1;106(7):857–66.
- [22] Pfeffer MA., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990 April 1;81(4):1161–72.
- [23] Hole T., Hall C., Skjaerpe T. N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts two-year remodelling in patients with acute transmural myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004 Mar 1;25(5):416–23.
- [24] Drazner MH. The Transition From Hypertrophy to Failure: How Certain Are We? *Circulation* 2005 August 16;112(7):936–8.
- [25] Gradman AH., Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006 Mar. 48(5):326–41.
- [26] Drazner MH., Rame JE., Marino EK et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004 June 16;43(12):2207–15.
- [27] Houser SR., Margulies KB. Is Depressed Myocyte Contractility Centrally Involved in Heart Failure? *Circ Res* 2003 Mar. 7;92(4):350–8.
- [28] Spann JF., Jr., Buccino RA., Sonnenblick EH., Braunwald E. Contractile state of cardiac muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 1967 Sep. 21(3):341–54.
- [29] Alpert NR., Mulieri LA., Warshaw D. The failing human heart. *Cardiovasc Res* 2002 Apr. 1;54(1):1–10.
- [30] Kajstura J., Urbanek K., Rota M., Bearzi C., Hosoda T., Bolli R., Anversa P., Leri A. Cardiac stem cells and myocardial disease. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45:505–513.
- [31] Fedak PW., Verma S., Weisel RD., Li RK. Cardiac remodeling and failure: from molecules to man (Part I). *Cardiovasc Pathol* 2005; 14:1–11.

- [32] Jugdutt B. Extracellular matrix and cardiac remodeling. In: Interstitial fibrosis in heart failure. Ed. Villarreal FJ., Springer 2005.
- [33] Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation* 1997; 96:4065–4082.
- [34] Mann DL., Spinale FG. Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart : breaking the tie that binds. *Circulation* 1998; 98:1699–1702.
- [35] Spinale FG. Myocardial Matrix Remodeling and the MatrixMetalloproteinases: Influence on Cardiac Form and Function. *Physiol Rev* 2007; 87:1285–1342.
- [36] Lopez B., Gonzalez A., Querejeta R., Larman M., Diez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:89–96.
- [37] Opie LH. Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed, Saunders Elsevier 2007.
- [38] LeGrice I., Pope A., Smaill B. The architecture of the heart: Myocyte organization and the cardiac extracellular matrix. In: Interstitial fibrosis in heart failure. Ed. Villarreal FJ., Springer 2005.
- [39] Pawlak A., Gil RJ. Desmin-an important structural protein of a cardiac myocyte. *Kardiol Pol.* 2007; 65(3):303–9.
- [40] Hasenfuss G., Pieske B. Calcium cycling in congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 951–969.
- [41] Marks AR. Calcium and the heart: a question of life and death. *J Clin Invest.* 2003; 111(5):597–600.
- [42] Yano M., Ikeda Y., Matsuzaki M. Altered intracellular Ca handling In hart failure *J Clin Invest.* 2005;115(3):556–64.
- [43] Marks AR. Ryanodine receptors, FKBP12, and heart failure. *Front Biosci.* 2002; 7:d970–7.
- [44] Doi M., Yano M., Kobayashi S., Kohno M., Tokuhisa T., Okuda S., Suetsugu M., Hisamatsu Y., Ohkusa T., Kohno M., Matsuzaki M. Propranolol prevents the development of heart failure by restoring FKBP12.6-mediated stabilization of ryanodine receptor. *Circulation.* 2002 19;105(11):1374–9
- [45] Katz G., Arad M., Eldar M. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia from bedside to bench and Beyond. *Curr Probl Cardiol* 2009; 34: 9–43.
- [46] Yano M. Ryanodine receptor as a new therapeutic target of heart failure and lethal arrhythmia. *Circ J.* 2008, 72(4):509–14.
- [47] Pieske B., Maier LS., Bers DM., Hasenfuss G. Ca²⁺ handling and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ content in isolated failing and nonfailing human myocardium. *Circ Res.* 1999, 85(1):38–46.
- [48] Hasenfuss G., Schillinger W., Lehnart SE., Preuss M., Pieske B., Maier LS., Prestle J., Minami K., Just H. Relationship between Na⁺-Ca²⁺-exchanger protein levels and diastolic function of failing human myocardium. *Circulation.* 1999, 99(5):641–8.
- [49] Kawase Y., Hajjar RJ. The cardiac sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase: a potent target for cardiovascular diseases. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008 Sep; 5(9):554–65.
- [50] Nattel S., Maguy A., LeBouter S., Yeh Y-H. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev* 2007, 87: 425–456.
- [51] Antoons G., Sipido KR. Targeting calcium handling in arrhythmias. *Europace.* 2008;10(12):1364–9.
- [52] Thum T., Galuppo P., Wolf C. et al. MicroRNAs in the Human Heart: A Clue to Fetal Gene Reprogramming in Heart Failure. *Circulation* 2007;116:258–67.
- [53] Noguchi T., Camp P., Jr., Alix SL., et al. Myosin from failing and non-failing human ventricles exhibit similar contractile properties. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35:91–7.
- [54] Schwartz K., Carrier L., Lompre AM., Mercadier JJ., Boheler KR. Contractile proteins and sarcoplasmic reticulum calcium-ATPase gene expression in the hypertrophied and failing heart. *Basic Res Cardiol* 1992;87 Suppl 1:285–90.
- [55] Lopaschuk GD., Collins-Nakai RL., Itoi T. Developmental changes in energy substrate use by the heart. *Cardiovasc Res* 1992; 26:1172–80.
- [56] Razeghi P., Young ME., Alcorn JL., Moravec CS., Frazier OH., Taegtmeier H. Metabolic Gene Expression in Fetal and Failing Human Heart. *Circulation* 2001;104:2923–31.
- [57] Ingwall JS., Weiss RG. Is the Failing Heart Energy Starved?: On Using Chemical Energy to Support Cardiac Function. *Circ Res* 2004; 95:135–45.
- [58] Mackiewicz U., Klemenska E., Beręsewicz A. Receptory beta-adrenergiczne w zdrowym i niewydolnym sercu. *Kardiol Pol* 2007; 65:294–302.
- [59] Molenaar P., Parsonage WA. Fundamental considerations of beta-adrenoceptor subtypes in human heart failure. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26:368–375.
- [60] Zhu WZ., Zheng M., Koch WJ., Lefkowitz RJ., Kobilka BK., Xiao RP. Dual modulation of cell survival and cell death by beta(2)-adrenergic signaling in adult mouse cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(4):1607–1612.
- [61] McMullen JR, Jennings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34:255–262.
- [62] Marks AR. Ryanodine receptors, FKBP12, and heart failure. *Front Biosci* 2002; 7:d970–d97.

VII. Układ współczulny w normie i niewydolności serca

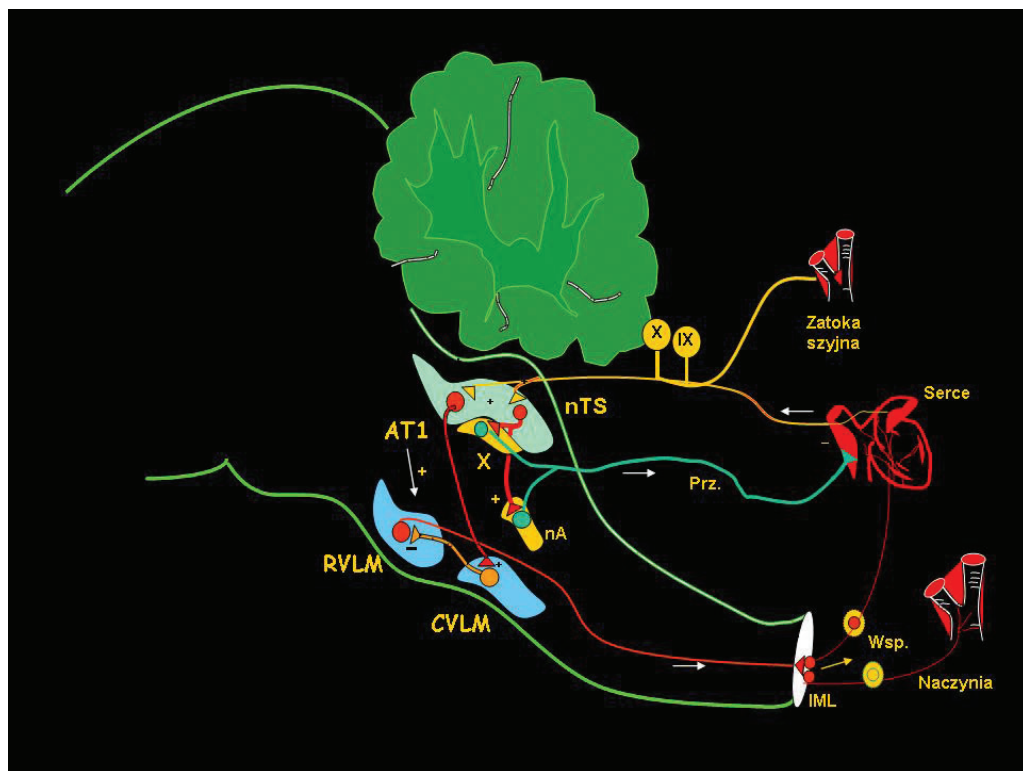
Michał Mączewski

VII.1. Równowaga współczulno-przywspółczulna

Układ autonomiczny składa się z części współczulnej i przywspółczulnej. Aktywnością obwodową układu współczulnego zawiaduje bezpośrednio obszar dogłówny brzuszno-boczny rdzenia przedłużonego (RVLM), a aktywnością przywspółczulną – jądro pasma samotnego (nTS) i powiązane z nim jądro dwuznaczne – również zlokalizowane w pniu mózgu (Ryc. 43). Oba ośrodki mają własną aktywność i stale oddziałują na siebie w ten sposób, że aktywacja nTS skutkuje zahamowaniem RVLM i *vice versa*. W RVLM neurony są ułożone w ten sposób, że ich grupy są odpowiedzialne za unerwienie odrębnych narządów. Dzięki czemu aktywność współczulna w różnych narządach może być regulowana w sposób indywidualny, zależny od aktualnych potrzeb regulacyjnych. Dla przykładu możliwe są zmiany aktywności współczulnej w sercu bez zmian tej aktywności w pozostałych narządach [1]. Nerwy współczulne wychodzą z rdzenia kręgowego, a nerwy przywspółczulne bezpośrednio z czaszki (IX, X).

Obwodowa aktywność obu układów, która ostatecznie decyduje o efekcie regulacyjnym układu współczulnego w układzie krążenia, jest wypadkową aktywności własnej RVLM i nTS oraz wpływów na te struktury różnych bodźców zewnętrznych. Są to między innymi:

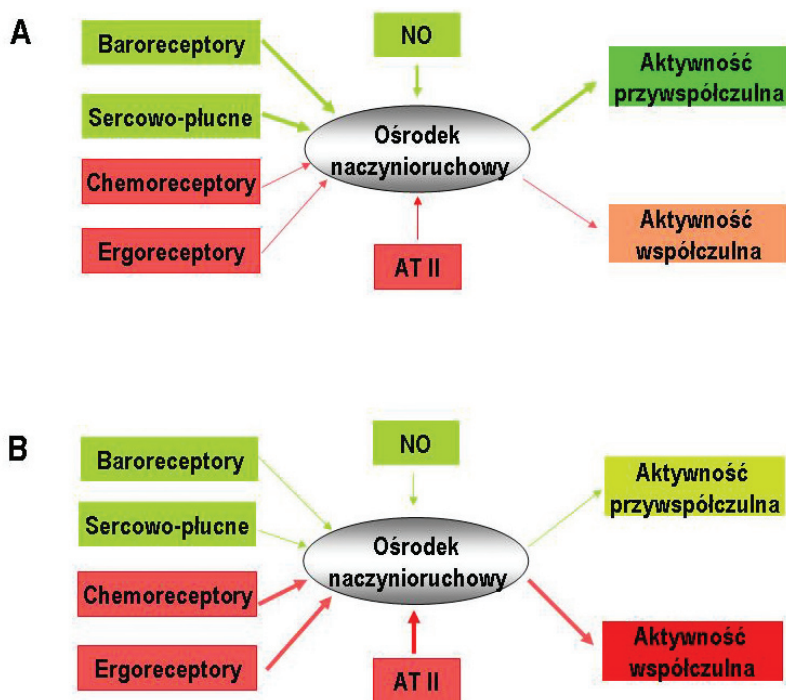
- 1) sygnały hamujące lub pobudzające z receptorów obecnych w obrębie układu sercowo-naczyniowego i monitorujących różne aspekty homeostazy krążeniowej. Aktywacja baroreceptorów tętniczych i receptorów sercowo-płucnych ma działanie hamujące na układ współczulny i stymulujące na układ przywspółczulny i sprawia, że przewagę regulacyjną uzyskuje układ przywspółczulny. Aktywacja chemoreceptorów tętniczych i ergoreceptorów mięśni szkieletowych ma działanie przeciwne i przesuwą równowagę w kierunku większej aktywności układu współczulnego;
- 2) wpływy różnych lokalnych mechanizmów modulujących stan aktualnej równowagi współczulno-przywspółczulnej. Np. w RVLM znajdują się liczne receptory angiotensynowe AT1, których aktywacja, przez angiotensynę produkowaną lokalnie w pniu mózgu, zwiększa ośrodkową aktywność współczulną. Lokalnie produkowany NO aktywność tę hamuje [2];
- 3) wpływy z wyższych ośrodków, w tym z podwzgórza i kory mózgowej.



Rycina 43. Ośrodki układu współczulnego i przywspółczulnego, odgrywające ważną rolę w regulacji układu krążenia. RVLM, obszar dogłowy brzuszo-boczny rdzenia przedłużonego; CVLM, obszar doogonowy brzuszo-boczny rdzenia przedłużonego; nA, jądro dwuznaczne; Prz., nerwy układu przywspółczulnego; Wsp., nerwy układu współczulnego; IX, nerw językowo-gardłowy; X, nerw błędny. AT1 – receptory angiotensynowe AT1.

Ostatecznie, u zdrowych osobników w spoczynku serce znajduje się pod równoczesnym tonicznym działaniem obu układów. Jednak w wyniku sumowania się wszystkich opisanych powyżej wpływów, przewagę regulacyjną zyskuje układ przywspółczulny (Ryc. 44). Ważnym elementem patomechanizmu NS jest to, że na drodze tylko częściowo poznanych mechanizmów, w NS równowaga współczulno-przywspółczulna jest przesunięta w kierunku nadmiernej aktywności współczulnej.

Gęste zakończenia nerwów współczulnych znajdują się w: tętniczkach, dużych żyłach, węzle zatokowym i przedsionkowo-komorowym serca oraz w komórkach roboczych mięśnia sercowego. Dodatkowym elementem układu współczulnego jest rdzeń nadnerczy uwalniający noradrenalinę i adrenalinę. Aktywacja układu współczulnego powoduje lokalne uwalnianie z zakończeń współczulnych noradrenaliny oraz ogólnoustrojowe uwalnianie adrenaliny z rdzenia nadnerczy. Noradrenalina działa na komórki docelowe poprzez receptory α i β adrenergiczne (w sumie 9 podtypów), a adrenalina jest agonistą tylko β -receptorów. Noradrenalina, działając na receptory α_1 , kurczy tętniczki i żyły. Skurcz tętniczek (segment wysokooporowy) powoduje wzrost całkowitego oporu obwodowego, natomiast skurcz żył (głównie w jamie brzusznej) prowadzi do spadku ich pojemności i wzrostu powrotu żylnego i pojemności minutowej serca. Zatem układ współczulny korzystnie wpływa na obie determinanty ciśnienia krwi (pojemność minutową serca oraz całkowity opór obwodowy).



Rycina 44. Elementy równowagi współczulno-przywspółczulnej w układzie krążenia w normie (A) i w NS (B).

Układ przywspółczulny unerwia przede wszystkim węzły zatokowy i przedsionkowo-komorowy serca oraz mięsień przedsionkowy i nie wpływa bezpośrednio na mięsień roboczy komór serca ani na naczynia. Mediatorem układu przywspółczulnego jest acetylocholina, która działa w sercu poprzez aktywację receptorów muskarynowych. Układ przywspółczulny nie wpływa bezpośrednio na naczynia krwionośne i wobec tego bezpośrednio nie wpływa na ciśnienie tętnicze krwi. Niemniej aktywacja przywspółczulna skutkuje hamowaniem układu współczulnego na poziomie RVLM oraz obwodowo, gdzie aktywacja receptorów muskarynowych M_2 na zakończeniach presynaptycznych włókien współczulnych skutkuje zahamowaniem uwalniania noradrenaliny [1]. Ostatecznie może to skutkować np. obniżeniem ciśnienia tętniczego. Podobnie układ przywspółczulny bezpośrednio nie wpływa na kardiomiocyty komór. Ma jednak działanie pośrednie poprzez presynaptyczne hamowanie uwalniania noradrenaliny z zakończeń współczulnych poprzez aktywację receptorów M_2 . W tym mechanizmie atropina (bloker receptora M_2) potęguje działanie inotropowe dobutaminy na serce (agonista receptora β_1). Ten efekt atropiny jest słabiej wyrażony w niewydolnych sercach, co jest ilustracją faktu, że toniczna aktywność przywspółczulna jest osłabiona w NS [3].

Serce znajduje się pod równoczesnym tonicznym działaniem układu współczulnego (zwiększa częstotliwość rytmu serca, szybkość przewodzenia w węźle AV oraz kurczliwość przedsionków i komór) i układu przywspółczulnego (zmniejsza częstotliwość rytmu serca, szybkość przewodzenia w węźle AV oraz kurczliwość przedsionków) (Tab. 16). U zdrowych osobników układ przywspółczulny ma przewagę regulacyjną nad układem współczulnym, o czym np. świadczy fakt, że blokada receptorów muskarynowych (atropina) przyspiesza rytm serca o ~40 uderzeń/minutę, a blokada β -receptorów adrenergicznych – rytm ten zwalnia jedynie o ~15 uderzeń/min.

Noradrenalina i adrenalina działając na serce poprzez receptory β , przyspieszają częstość pracy serca i zwiększają kurczliwość kardiomiocytów. Sam z siebie efekt ten nie powoduje zmiany ciśnienia. Natomiast w sytuacji zwiększonego powrotu żylnego (np. w czasie intensywnego wysiłku) pozwala na osiągnięcie dużej pojemności minutowej przez serce.

Tabela 16. Receptory układu autonomicznego w sercu i konsekwencje ich aktywacji.

	Receptory układu współczulnego	Receptory układu przywspółczulnego
Węzeł zatokowy	β_1, β_2 – przyspieszenie rytmu serca	M_2 – zwolnienie rytmu serca
Kardiomiocyty przedsionka	β_1, β_2 – zwiększenie kurczliwości	M_2 – zmniejszenie kurczliwości
Węzeł AV	β_1, β_2 – przyspieszenie przewodzenia	M_2 – zwolnienie przewodzenia
Kardiomiocyty komory	β_1, β_2 – zwiększenie kurczliwości, szybszy rozkurcz	
Współczulne zakończenia presynaptyczne	β_2 – zwiększone uwalnianie α_2 – zmniejszone uwalnianie noradrenaliny	M_2 – zmniejszone uwalnianie noradrenaliny

VII.1.1. Odruch z baroreceptorów tętniczych

Baroreceptory znajdują się głównie w zatoce tętnicy szyjnej i w łuku aorty. Są to mechanoreceptory wrażliwe na mechaniczne rozciąganie ściany tętnic. Wobec tego monitorują zmiany ciśnienia w dużych tętnicach. Aktywacja baroreceptorów jest wypadkową wysokości ciśnienia tętniczego oraz podatności tętnic na rozciąganie. Czynniki powodujące przebudowę tętnic i zmniejszające ich podatność na rozciąganie zmniejszają aktywność baroreceptorów.

Odruch z baroreceptorów jest odruchem hamującym układ współczulny i polega na tym, że proporcjonalnie do wzrostu ciśnienia tętniczego, aktywacji baroreceptorów i wzrostu częstotliwości pobudzeń w aferentnych włóknach nerwowych, pobudzane jest jądro pasma samotnego (nTS), co skutkuje hamowaniem RVLM. W efekcie układ przywspółczulny zyskuje przewagę nad współczulnym, co prowadzi do spadku ciśnienia tętniczego.

Przeciwnie, nagły spadek ciśnienia tętniczego skutkuje mniejszą aktywacją baroreceptorów tętniczych (odrzuch z odbarczonych baroreceptorów), mniejszą aktywacją układu przywspółczulnego i mniejszym hamowaniem układu współczulnego. W efekcie układ współczulny zyskuje przewagę regulacyjną nad układem przywspółczulnym, co skutkuje wzrostem oporu obwodowego, powrotu żylnego, pojemności minutowej serca i ciśnienia tętniczego.

Opóźnienie odruchu z baroreceptorów wynosi <1 jedną sekundę, dlatego jest on szczególnie skuteczny w przeciwdziałaniu nagłym zmianom ciśnienia tętniczego.

Do opóźnionych konsekwencji odruchu z baroreceptorów, w odpowiedzi na obniżenie ciśnienia tętniczego, należą także:

- 1) wzrost wchłaniania zwrotnego sodu w nerkach poprzez aktywację receptorów adrenergicznych α_1
- 2) zwiększone uwalnianie reniny przez aparat przykłębuszkowy nerek, poprzez aktywację β receptorów adrenergicznych
- 3) aktywacja ośrodkowego układu wazopresynergicznego i uwalnianie wazopresyny.

VII.1.2. Odruch z mechanoreceptorów sercowo-płucnych

Receptory te znajdują się w ścianie komór i przedsionków serca, w dużych naczyniach w obrębie klatki piersiowej i w płucach. Są wrażliwe na mechaniczne rozciągnięcie ścian jam serca i dużych naczyń, monitorują ich wypełnienie (receptory objętościowe). Czynnikiem modulującym poziom ich aktywacji jest podatność na rozciąganie (odkształcenie otaczającej je tkanki).

Odruch z mechanoreceptorów sercowo-płucnych, podobnie jak odruch baroreceptorów, jest odruchem hamującym układ współczulny. Efekty obwodowe obu odruchów są bardzo podobne i działają synergistycznie.

VII.1.3. Odruch z chemoreceptorów tętniczych

Chemoreceptory znajdują się w kłębkach szyjnych położonych w rozgałęzieniu tętnic szyjnych wspólnych i wzdłuż łuku aorty, monitorują stan utlenowania krwi w dużych tętnicach i inicjują odruchową reakcję pobudzającą układ współczulny. Bodźcem, który aktywuje chemoreceptory, jest obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu (pO_2) w ich sąsiedztwie. Pobudzenia elektryczne generowane przez te receptory są przekazywane do jądra pasma samotnego, a następnie do RVLM. W pierwszej kolejności skutkuje to odruchowym wzrostem wentylacji płucnej. W przypadku znacznych spadków pO_2 , jakie towarzyszą intensywnym wysiłkom fizycznym, dochodzi także do odruchowej aktywacji współczulnej, podobnej jak w odruchu z odbarczonych baroreceptorów. Wrażliwość chemoreceptorów na hipoksję i aktywność odruchu z chemoreceptorów rośnie okresowo w czasie wysiłku i trwale w NS. W stanach tych przy danym pO_2 aktywacja odruchu jest większa, wzrasta wentylacja płucna i aktywacja sympatyczna (rozdz. I.4.5.).

VII.1.4. Odruchy z ergoreceptorów mięśni szkieletowych

Jest to odruch pobudzający układ współczulny. W mięśniach znajdują się receptory wrażliwe na mechaniczne odkształcenia (mechanoreceptory) oraz na bodźce związane z metabolizmem pracujących mięśni, takie jak jony wodorowe i potasowe, kwas mlekowy i ATP (metaboreceptory). Receptory te są aktywowane w czasie pracy mięśniowej (stąd nazwa ergoreceptory), co skutkuje odruchowym wzrostem ciśnienia tętniczego i wentylacji płucnej w czasie wysiłku. Stymulacja ergoreceptorów prowadzi do aktywacji ośrodkowego napędu współczulnego poprzez aktywację RVLM i ośrodka oddechowego. Zwiększają się wtedy: wentylacja płucna, opór naczyniowy (w mechanizmie skurczu naczyń oporowych w nerkach i krążeniu trzewnym), częstotliwość rytmu serca oraz kurczliwość mięśnia sercowego. Aktywność metaboreceptorów zwiększa się w NS prawdopodobnie w związku z miopatią mięśni szkieletowych jaka towarzyszy NS. Zwiększona aktywność ergoreceptorów mięśni szkieletowych jest jedną z przyczyn zwiększonej aktywności współczulnej i wentylacji płucnej w NS.

VII.2. Równowaga współczulno-przywspółczulna w niewydolności serca

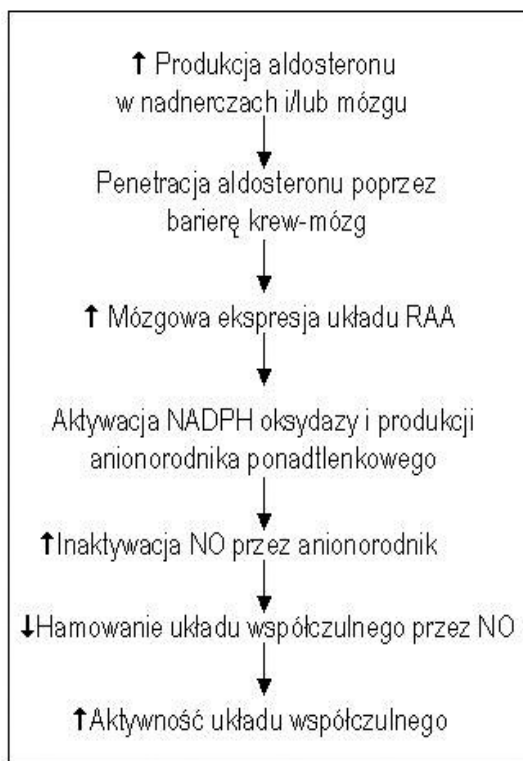
U osób poddanych treningowi fizycznemu rośnie napięcie układu przywspółczulnego, a maleje współczulnego. Niemniej jednak u sportowców z fizjologicznym przerostem lewej komory, paradoksalnie, stężenie noradrenaliny w mięśniu sercowym rośnie i za efekt ten jest odpowiedzialny głównie zwolniony wychwyt zwrotny noradrenaliny przez współczulne zakończenia nerwowe (rośnie netto uwalnianie noradrenaliny, ang. *spillover*). Skutkuje to zwiększoną lokalną stymulacją katecholaminową, co jest prawdopodobnie elementem fizjologicznej reakcji przystosowawczej do zwiększonego obciążenia serca [4], [5].

Natomiast w NS następuje wyraźne odwrócenie równowagi współczulno-przywspółczulnej, gdyż maleje aktywność przywspółczulna, a rośnie współczulna. Nasila się toniczna spoczynkowa aktywność układu współczulnego i przewagę stopniowo zyskuje układ współczulny. Objawia się to postępującym, wraz z postępem zaawansowania NS, wzrostem stężenia noradrenaliny i adrenaliny we krwi, zwiększonym uwalnianiem noradrenaliny w różnych narządach (serce, nerki, mięśnie szkieletowe) oraz zwiększoną aktywnością nerwów współczulnych w mięśniach szkieletowych [6]. W tym kontekście wykazano, że w łagodnej postaci NS stężenie noradrenaliny jest zwiększone jedynie w sercu (wzrost 3–4-krotny), że w mięśniach szkieletowych stężenie to rośnie dopiero w bardziej zaawansowanych postaciach NS, a w nerkach – w jeszcze cięższych postaciach NS [7]. W schyłkowej NS spoczynkowe stężenie noradrenaliny we krwi rośnie nawet o ~100%, a w mięśniu sercowym nawet 50-krotnie (podobny wzrost ma miejsce u zdrowego osobnika w czasie maksymalnego wysiłku). Natomiast w tym samym czasie uwalnianie noradrenaliny w skórze i jelitach pozostaje niezmienione [8], [9]. Zwiększone uwalnianie noradrenaliny w niewydolnym sercu jest prawdopodobnie wypadkową zwiększonego jej uwalniania (wtórnego do zwiększonej aktywacji nerwów współczulnych) i upośledzonego wychwyty zwrotnego.

Mechanizm zaburzonej równowagi współczulno-przywspółczulnej nie jest do końca poznany, ale składają się nań najprawdopodobniej następujące procesy (Ryc. 44):

- 1) Zaburzenia obwodowych receptorów układu wegetatywnego skutkujące nadmierną aktywacją ośrodką współczulnego w rdzeniu przedłużonym (RVLM).
 - a) baroreceptory tętnicze – z niewyjaśnionego powodu w NS maleje wrażliwość baroreceptorów na bodziec ciśnieniowy. Powoduje to, że dane ciśnienie słabiej aktywuje baroreceptory i że maleje toniczne hamowanie RVLM przez impulsację z baroreceptorów;
 - b) mechanoreceptory sercowo-płucne; w normalnym sercu ich aktywacja działa hamująco na RVLM. W NS właściwości tych receptorów prawdopodobnie ulegają przestereowananiu tak, że ich aktywacja zamiast hamować pobudza układ współczulny. Wykazano, że zwiększone wypełnienie lewego przedsionka i lewej komory oraz wzrost ciśnienia końcoworozkurczowego lewej komory, które w normie prowadzą do zahamowania sercowej aktywności współczulnej, w NS skutkują jej aktywacją [10];
 - c) ergoreceptory mięśni szkieletowych; w wyniku uogólnionej miopatii mięśni szkieletowych rośnie wrażliwość ergoreceptorów na ich naturalne aktywatory, co skutkuje wzmożoną aktywacją współczulną i aktywacją wentylacji oddechowej. Efekt ten jest ważnym elementem mechanizmu zwiększonej męczliwości i duszności w NS (rozdz. I.4.5.);
 - d) chemoreceptory tętnicze i wrażliwość na bodziec chemiczny i wobec tego aktywność odruchu z chemoreceptorów rosną w NS. Uważa się, że to przesterowanie chemoreceptorów ma związek ze spaczonym funkcjonowaniem ergoreceptorów mięśni szkieletowych i nadmierną aktywacją współczulną z tym związaną.

- 2) Zwiększona aktywacja RVLM związana ze zwiększoną ekspresją elementów układu RAA w mózgu. Zablokowanie receptorów angiotensynowych AT_1 lub mineralokortykoidowych wybiórczo w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), a także podawanie ACE-I do OUN znoszą zwiększoną aktywność układu współczulnego u szczurów z pozawałową NS [2]. Dodatkowo pokazano, że u takich szczurów rosło stężenie angiotensyny II i aldosteronu w OUN, a podawanie losartanu do komórek mózgu OUN [11] lub blokowanie receptorów aldosteronowych albo syntazy aldosteronu w mózgu [12] częściowo zapobiegało rozwojowi NSości serca. Aldosteron jest jedynym elementem układu RAA, który przechodzi przez barierę krew–mózg. Ryc. 45 sumuje aktualną hipotezę na temat związku między aldosteronem, mózgową ekspresją układu RAA i aktywacją współczulną [13].



Rycina 45. Mechanizm aktywacji mózgowego ośrodka współczulnego RVLM przez aldosteron i lokalny wewnętrzny układ RAA.

- 3) Inne mechanizmy, w tym m.in. bezdech senny) obturacyjny bezdech senny ma 27%, a ośrodkowy bezdech senny 38% osób z umiarkowaną/ciężką NS [9]. Eliminacja bezdechu redukuje aktywność współczulną w NS.

VII.3. Interakcje układ współczulny–układ RAA

Układy te są z sobą powiązane na wielu poziomach regulacyjnych. Aktywacja układu współczulnego pobudza układ RAA, a układ RAA pobudza układ współczulny. Dlatego

interwencje antywspółczulne częściowo hamują układ RAA, a interwencje anty-RAA hamują układ współczulny.

Układ RAA pobudza układ współczulny na 4 poziomach. Są to:

- 1) podwzgórze i rdzeń przedłużony; lokalna produkcja angiotensyny II w mózgu, poprzez aktywację receptorów AT_1 w RVLM, skutkuje centralną aktywacją układu współczulnego;
- 2) baroreceptory tętnicze; angiotensyna II zmniejsza wrażliwość baroreceptorów na bodziec ciśnieniowy, a ACE-I i sartany wrażliwość tę zwiększają;
- 3) zwoje współczulne;
- 4) włókna współczulne; aktywacja receptorów AT na zakończeniach presynaptycznych włókien współczulnych zwiększa uwalnianie noradrenaliny. Dodatkowo angiotensyna II i aldosteron hamują wychwyt zwrotny noradrenaliny do zakończeń, a angiotensyna II zwiększa uwalnianie katecholamin z rdzenia nadnerczy.

VII.4. Konsekwencje przewlekłej nadmiernej aktywacji układu współczulnego

Następujące obserwacje eksperymentalne wskazują, że nadmierna przewlekła stymulacja receptorów adrenergicznych β_1 , ale nie β_2 , jest szkodliwa dla serca.

W eksperymentach na zwierzętach pokazano, że zarówno krótkotrwałe, jak i długotrwałe podawanie noradrenaliny wywiera szereg działań toksycznych, w tym: rozstrzeń lewej komory serca, zwłóknienie mięśnia sercowego, zmniejszenie odpowiedzi inotropowej na stymulację receptorów β adrenergicznych, apoptozę, spadek kurczliwości, zaburzenia rytmu serca, wzrost produkcji wolnych rodników tlenowych [7].

Doświadczenia na transgenicznym myszach pokazują, że nadmierna ekspresja ludzkich receptorów β_1 (prowadząca do nasilenia aktywności szlaku receptorów β_1 -adrenergicznych) początkowo poprawia kurczliwość serca, ale po kilku miesiącach prowadzi do rozwoju pełnoobjawowej NS z rozstrzenią lewej komory i spadkiem kurczliwości miokardium [7]. Natomiast nawet 100-krotny wzrost ekspresji receptorów β_2 u transgenicznych myszy nie prowadzi do rozwoju NS. Taki efekt wywiera dopiero 350-krotne zwiększenie ekspresji tych receptorów.

W NS maleje gęstość receptorów β_1 na powierzchni kardiomiocytów (gęstość β_2 jest niezmienną) oraz ich powinowactwo do katecholamin. Rośnie natomiast ekspresja białka G_i , przez co nasileniu ulega hamowanie cykazy adenylanowej przez receptory β_2 . W efekcie osłabieniu ulega szlak receptorów β_1 -adrenergicznych i względnie rośnie aktywność szlaku receptorów β_2 -adrenergicznych. Jest to prawdopodobnie zjawisko częściowo korzystne, za pomocą którego serce „broni się” przed toksyczną stymulacją szlaku receptorów β_1 (vide rozdz. VI.7).

VII.5. Polimorfizm receptorów adrenergicznych

Zmienny przebieg NS i różna reakcja chorych na leczenie sugerują, że zmienność osobnicza odgrywa ważną rolę w przebiegu choroby. To zjawisko może mieć związek z obecnymi w populacji polimorfizmami receptorów β_1 , β_2 i α_2 i związaną z tym różną komórkową aktywnością szlaków układu współczulnego. Na przykład odmiana receptora β_1 Arg389, wiążąca się z większą aktywnością cykazy adenylanowej niż odmiana Gly389, była powiązana z częstszym występowaniem częstoskurczu komorowego i krótszym przeżyciem u chorych z NS niż odmiana Gly389,

czemu zapobiegała duża dawka beta-blokera [14]. Podobnie w badaniu BEST, korzyść z beta-blokera odnosiły osoby z odmianą Arg389, podczas gdy chorzy z odmianą Gly389 nie odnosili korzyści z takiego leczenia [15].

Badania polimorfizmów u chorych z NS sugerują, że odmiany receptorów wiążące się z większą aktywnością szlaku receptorów β_1 są niekorzystne, natomiast z większą aktywnością szlaku receptorów β_2 są korzystne, co potwierdza hipotezę o szkodliwej roli szlaku β_1 w rozwoju NS. Z drugiej strony ocena polimorfizmów w obrębie receptorów adrenergicznych może pozwolić na indywidualizację leczenia.

VII.6. Hamowanie układu współczulnego w niewydolności serca

β -blokery. Są to konkurencyjni antagoniści albo receptorów β_1 - i β_2 -adrenergicznego (nieselektywni antagoniści), albo tylko receptora β_1 -adrenergicznego (kardioselektywni antagoniści). Substancje te konkurują z katecholaminami o miejsce wiązania na receptorze, dlatego w obecności dużego stężenia katecholamin efekt blokowania może być niekompletny.

Do leczenia NS zarejestrowane są bisoprolol i metoprolol (beta-blokery kardioselektywne) oraz karwedilol (nieselektywny). Nie jest pewne, czy bardziej korzystne jest blokowanie receptora β_1 -adrenergicznego, czy obu (β_1 i β_2) w NS [7]. Badanie kliniczne COMET sugeruje przewagę nieselektywnego karwedilolu nad selektywnym metoprololem [16], chociaż metodologia tego badania była krytykowana. Karwedilol poza blokowaniem receptorów β -adrenergicznych, blokuje także receptory α -adrenergiczne, endotelinowe oraz jest wymiataczem wolnych rodników tlenowych, co uniemożliwia stwierdzenie, czy jego ewentualna przewaga nad selektywnymi beta-blokerami wynika z korzyści z blokowania receptora β_2 , czy z jego pozostałych właściwości.

Mechanizm korzystnego działania beta-blokerów w NS nie jest w pełni zrozumiały. Postulowane mechanizmy korzystnego działania obejmują:

- 1) zahamowanie kardiotoksycznych efektów związanych z przewlekłą stymulacją receptorów β -adrenergicznych;
- 2) zwiększanie gęstości receptorów β_1 -adrenergicznych na kardiomiocytach pozwalające na lepsze wykorzystanie wsparcia inotropowego w sytuacjach kryzysowych (patrz niżej – moksonidyna; ale karwedilol nie zwiększa gęstości receptorów β_1);
- 3) zahamowanie innych układów neurohumoralnych, w tym układu RAA i endoteliny;
- 4) poprawa perfuzji warstwy podwsięrdziowej miokardium przez zwolnienie rytmu serca i wydłużenie czasu trwania diastole;
- 5) poprawa wykorzystania energii przez mięsień sercowy przez zwolnienie częstotliwości rytmu serca;
- 6) poprawa kurczliwości miokardium wtórnie do zwolnienia częstotliwości rytmu serca; w NS przyspieszenie rytmu serca skutkuje obniżeniem kurczliwości miokardium, dlatego zwolnienie rytmu może kurczliwość zwiększać;
- 7) poprawa komórkowego obiegu wapnia poprzez poprawę czynności SERCA i receptorów rianodynowych;
- 8) normalizacja działania odruchowych mechanizmów regulujących czynność serca i układu krążenia [7].

Moksonidyna. Jest to lek działający na ośrodkowe receptory imidazolowe i α_2 -adrenergiczne, zmniejszający toniczną aktywność ośrodku RVLM i ośrodkowy napęd współczulny. W badaniu MOXCON [17], w dawce prowadzącej do znacznego spadku stężenia noradrenaliny w surowicy

krwi, pomimo korzystnego wpływu na rozstrzeń lewej komory, istotnie zwiększył umieralność chorych z NS. Interpretacja tych obserwacji jest taka, że poprzez hamowanie uwalniania noradrenaliny, moksonidyna z jednej strony zapobiegała toksycznej, przewlekłej, nadmiernej aktywacji receptorów β (element patomechanizmu przebudowy i NS), a z drugiej pozbawiała układ krążenia możliwości korzystania z regulacji nerwowej w sytuacjach kryzysowych. Powyższe wyniki pokazują, że pewien podstawowy poziom aktywności układu jest niezbędny także w NS.

Interwencje pobudzające układ współczulny. Aminy katecholowe (m.in. dobutamina – agonista receptorów β -adrenergicznych) i inhibitory fosfodiesterazy (m.in. milrynon) działają przez wzrost komórkowego stężenia cAMP i wzrost kurczliwości mięśnia sercowego. W badaniach klinicznych pokazano, że ich przewlekłe podawanie przyspiesza niekorzystną przebudowę mięśnia sercowego, ma działanie proarytmicznie i zwiększa umieralność, pomimo bieżącej poprawy hemodynamicznej [18].

Jednoczesne zahamowanie/pobudzenie układu współczulnego. W fazie badań klinicznych znajduje się lek złożony, będący połączeniem β_1 -blokeru i β_2 -agonisty (klenbuterol). Wcześniej stwierdzono, że klenbuterol ma korzystny wpływ na przebudowę mięśnia sercowego (obieg wapnia, wrażliwość miofilamentów na wapń, morfologię komórek, wywiera efekt antyapoptotyczny) u pacjentów z NS wymagających mechanicznego wspomaganie lewej komory. Interwencja ta wymaga dalszych badań.

Wysiłek fizyczny. Regularny dynamiczny wysiłek fizyczny przesuwą równowagę współczulno/przywspółczulną w kierunku dominacji układu przywspółczulnego zarówno u osób zdrowych, jak i u osób z NS. Mechanizm tego zjawiska nie jest do końca poznany, ale może obejmować: korektę zaburzeń ośrodków autonomicznych w obrębie OUN, korektę zaburzeń odruchów z baroreceptorów, chemoreceptorów i ergoreceptorów, spadek uwalniania cytokin oraz zwiększoną aktywność ośrodkowych mechanizmów antyoksydacyjnych [1]. Korzyść kliniczną z regularnego wysiłku fizycznego u chorych z NS wykazało badanie HF-ACTION [19].

Naparstnica. Zwiększa wrażliwość baroreceptorów tętniczych na bodziec ciśnieniowy i w ten sposób przesuwą równowagę współczulno-przywspółczulną w kierunku na korzyść układu przywspółczulnego. Istnieją sugestie, że małe, subinotropowe dawki naparstnicy działają głównie w tym mechanizmie. Nie wiadomo czy działanie to jest addytywne wobec beta-blokerów.

VII.7. Układ przywspółczulny w niewydolności serca

Spozynkowa aktywność w przywspółczulnych unerwiającego serce maleje w NS [1]. Równocześnie wzrasta gęstość receptorów muskarynowych M_2 w komórkach węzła zatokowego i kardiomiocytach przedsionkowych oraz maleje aktywność enzymu rozkładającego acetylocholiny, cholinesterazy [3], [20].

U szczurów z pozawałową NS stymulacja elektryczna nerwu błędnego poprawiała zarówno przeżycie, jak i zmniejszała niekorzystną przebudowę lewej komory serca. Potencjalne mechanizmy tego korzystnego wpływu aktywacji układu przywspółczulnego w NS obejmują [21]:

- 1) zwolnienie częstotliwości rytmu serca
- 2) zmniejszone uwalnianie cytokin prozapalnych
- 3) zwiększone wytwarzanie tlenu azotu
- 4) bezpośrednie działanie antyarytmiczne
- 5) zahamowanie układu RAA.

Szereg obecnie stosowanych leków nasila aktywność układu przywspółczulnego w NS, w tym β -bloker, inhibitory ACE i sartany (aktywacja receptorów AT_1 skutkuje

zahamowaniem aktywności jądra pasma samotnego). Niewykluczone, że część korzystnego działania tych leków w NS ma związek z ich działaniem zwiększającym aktywność układu przywspółczulnego [21].

Bibliografia

- [1] Olshansky B., Sabbah HN., Hauptman PJ., Colucci WS. Parasympathetic Nervous System and Heart Failure: Pathophysiology and Potential Implications for Therapy. *Circulation* 2008 August 19;118(8):863–71.
- [2] Zucker IH. Novel Mechanisms of Sympathetic Regulation in Chronic Heart Failure. *Hypertension* 2006 December 1;48(6):1005–11.
- [3] Newton GE., Parker AB., Landzberg JS., Colucci WS., Parker JD. Muscarinic receptor modulation of basal and beta-adrenergic stimulated function of the failing human left ventricle. *J Clin Invest* 1996 December 15;98(12):2756–63.
- [4] Neri Serneri GG., Boddi M., Modesti PA., Cecioni I., Coppo M., Padeletti L., Michelucci A., Colella A., Galanti G. Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor-I formation are associated with physiological hypertrophy in athletes. *Circ Res* 2001; 89:977–982.
- [5] Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev* 2007; 87:1285–1342.
- [6] Mircoli L., Fedele L., Benetti M. et al. Preservation of the Baroreceptor Heart Rate Reflex by Chemical Sympathectomy in Experimental Heart Failure. *Circulation* 2002 August 13;106(7):866–72.
- [7] Triposkiadis F., Karayannis G., Giamouzis G., Skoularigis J., Louridas G., Butler J. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* 2009 November 3;54(19):1747–62.
- [8] Rundqvist B., Elam M., Bergmann-Sverrisdottir Y., Eisenhofer G., Friberg P. Increased Cardiac Adrenergic Drive Precedes Generalized Sympathetic Activation in Human Heart Failure. *Circulation* 1997 January 7;95(1):169–75.
- [9] Kaye D., Esler M. Sympathetic neuronal regulation of the heart in aging and heart failure. *Cardiovasc Res* 2005 May 1;66(2):256–64.
- [10] Azevedo ER., Newton GE., Floras JS., Parker JD. Reducing Cardiac Filling Pressure Lowers Norepinephrine Spillover in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2000 May 2;101(17):2053–9.
- [11] Huang BS., Ahmad M., Tan J., Leenen FHH. Chronic central versus systemic blockade of AT1 receptors and cardiac dysfunction in rats post-myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009 September 1;297(3):H968–H975.
- [12] Huang BS., White RA., Ahmad M., Tan J., Jeng AY., Leenen FHH. Central infusion of aldosterone synthase inhibitor attenuates left ventricular dysfunction and remodeling in rats after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2009 February 15;81(3):574–81.
- [13] Yu Y., Wei SG., Zhang ZH., Gomez-Sanchez E., Weiss RM., Felder RB. Does Aldosterone Upregulate the Brain Renin-Angiotensin System in Rats With Heart Failure? *Hypertension* 2008 March 1;51(3):727–33.
- [14] Biolo A., Clausell N., Santos KG. et al. Impact of beta1-adrenergic receptor polymorphisms on susceptibility to heart failure, arrhythmogenesis, prognosis, and response to beta-blocker therapy. *Am J Cardiol* 2008 September 15;102(6):726–32.
- [15] Liggett SB., Mialet-Perez J., Thaneemit-Chen S. et al. A polymorphism within a conserved +-1-adrenergic receptor motif alters cardiac function and +-blocker response in human heart failure. *PNAS* 2006 July 25;103(30):11288–93.
- [16] Poole-Wilson PA., Swedberg K., Cleland JG. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003 July 5;362(9377):7–13.
- [17] Cohn JN., Pfeffer MA., Rouleau J. et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003 October 1;5(5):659–67.
- [18] Packer M., Carver JR., Rodeheffer RJ. et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991 November 21;325(21):1468–75.
- [19] O'Connor CM., Whellan DJ., Lee KL. et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009 April 8;301(14):1439–50.
- [20] Dunlap ME., Bibevski S., Rosenberry TL., Ernsterberger P. Mechanisms of altered vagal control in heart failure: influence of muscarinic receptors and acetylcholinesterase activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 October 1;285(4):H1632–H1640.
- [21] Li M., Zheng C., Sato T., Kawada T., Sugimachi M., Sunagawa K. Vagal Nerve Stimulation Markedly Improves Long-Term Survival After Chronic Heart Failure in Rats. *Circulation* 2004 January 6;109(1):120–4.

VIII. Neurohormony i cytokiny

Michał Mączewski

NS towarzyszy aktywacja różnych układów neurohumoralnych i prozapalnych cytokin. Stopień aktywacji układu współczulnego, układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) i endoteliny jest powiązany z zaawansowaniem NS. Różne wskaźniki aktywności tych układów (stężenie noradrenaliny w osoczu, aktywność reninowa osocza, stężenie BNP i endoteliny w osoczu) są predyktorami wystąpienia zgonu u pacjentów z NS. W badaniach klinicznych pokazano, że interwencje hamujące aktywność układów neurohumoralnych zwalniają progresję NS serca i poprawiają przeżywalność chorych z NS, co dowodzi udziału aktywacji neurohumoralnej w patomechanizmie i progresji NS.

VIII.1. Układ renina-angiotensyna-aldosteron

VIII.1.1. Role fizjologiczne

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) ma składową osocзовą (o działaniu hormonalnym) i składową tkankową (powstającą i działającą lokalnie w różnych organach). Osocзовy układ RAA jest przystosowany do krótkoterminowych działań regulacyjnych, natomiast układ tkankowy jest nastawiony na działania przewlekłe.

W skład klasycznego osocowego układu RAA wchodzi:

- 1) angiotensynogen – peptyd produkowany w dużym nadmiarze w wątrobie;
- 2) renina – enzym o działaniu peptydazowym, produkowany w aparacie przykłębuszkowym nerki; przekształca angiotensynogen w decapeptyd angiotensynę (1-10), zwaną angiotensyną I. Nerkowa produkcja reniny decyduje o aktywności całego osocowego układu RAA. Bodźcami do uwalniania reniny przez nerki są: spadek ciśnienia w tętniczkach nerkowych, zmniejszenie ładunku jonów sodowych i chlorkowych w okolicy plamki gęstej oraz aktywacja receptora adrenergicznego β_1 na komórkach aparatu przykłębuszkowego. Angiotensyna II poprzez aktywację receptora AT_1 w nerkach hamuje zwrotnie wytwarzanie reniny;
- 3) enzym przekształcający (konwertujący) angiotensynę (1-10) w angiotensynę (1-8), zwaną angiotensyną II – konwertaza angiotensyny (ACE). Peptydaza ta rozkłada także bradykininę. ACE jest związana z komórkami śródbłonka w całym układzie krążenia, ale jej aktywność jest największa w krążeniu płucnym. Innym enzymem, który może przekształcać

angiotensynę I w angiotensynę II jest chymaza. Znaczenie szlaku chymazowego w fizjologicznej regulacji krążenia jest przedmiotem kontrowersji;

- 4) angiotensyna II – substancja czynna, uwalniana do krwi lub produkowana lokalnie, która działa poprzez aktywację receptorów angiotensynowych. Najlepiej poznane są receptory AT_1 i AT_2 , ale w różnych narządach sklonowano także receptory AT_3 i AT_4 ;
- 5) aldosteron – hormon produkowany przez nadnercza w wyniku stymulacji receptora AT_1 , działający poprzez aktywację receptorów mineralokortykoidowych [1].

Angiotensynogen i renina mają długi okres półtrwania, w związku z czym są klasycznymi czynnikami osocзовymi. Angiotensyna I i angiotensyna II natomiast mają krótki okres półtrwania, dlatego działają głównie lokalnie, w miejscu powstania.

Poza klasycznym szlakiem przemian angiotensynogenu, istnieją jeszcze, gorzej poznane, szlaki alternatywne. Angiotensyna I może powstawać z angiotensynogenu przy udziale katepsyny D i toniny (szlak alternatywny wobec reniny). Angiotensynę I w angiotensynę II może przekształcać chymaza (szlak alternatywny wobec ACE). Chymaza znajduje się w ziarnistościach komórek tłuszczowych, których liczba rośnie w NS. W niektórych badaniach pokazano, że w NS chymaza może odpowiadać za produkcję ponad 50% całkowitej angiotensyny II. Jednakże znaczenie tych alternatywnych szlaków nie zostało do końca poznane.

W układzie renina-angiotensyna, obok angiotensyny II, występują także inne substancje biologicznie czynne. Angiotensyna II jest rozkładana (okres półtrwania we krwi 1–2 min) przez różne peptydazy, czemu towarzyszy powstanie takich substancji czynnych jak angiotensyna (2-8), zwana angiotensyną III i angiotensyna (3-8), zwana angiotensyną IV, które są agonistami odpowiednio receptora AT_1 i AT_4 . Dodatkowo, angiotensyna I i angiotensyna II są substratami dla nowo odkrytej konwertazy angiotensyny II typu 2 (ACE2). W wyniku jej działania powstaje angiotensyna (1-7), substancja biologicznie czynna działająca poprzez receptor *mas*.

Układ RAA ma krótkotrwałe i przewlekłe działanie na układ krążenia. Działanie krótkotrwałe, przypisywane głównie aktywacji receptora AT_1 przez angiotensynę II, polega na zatrzymywaniu wody i jonów sodu w organizmie (angiotensyna II utrudnia wydalanie wody i sodu przez nerki) oraz skurczu tętniczek oporowych. W efekcie rosną pojemność minutowa serca, całkowity opór obwodowy i ciśnienie krwi (Tab. 17).

Rola osocowego RAA polega także na stabilizacji ciśnienia tętniczego w sytuacjach kiedy bardzo zmienia się spożycie soli kuchennej. Pierwotną konsekwencją zwiększonego spożycia soli jest wzrost objętości krwi krążącej i ciśnienia tętniczego krwi. Jednocześnie jednak, zwiększony ładunek jonów sodowych i chlorkowych w okolicy płamki gęstej, mniejsza aktywacja receptora adrenergicznego β_1 na komórkach aparatu przykłębuszkowego (wtórna do stymulacji baroreceptorów przez zwiększone ciśnienie) i wyższe ciśnienie w tętnicze doprowadzające nerki prowadzą do spadku uwalniania reniny, spadku stężenia angiotensyny II i normalizacji ciśnienia. Natomiast mniejszemu spożyciu soli towarzyszy wzrost aktywności RAA, zapobiegający przed hipotonią.

Wiele narządów (naczynia, serce, mózg, nerka) ma zdolność do produkcji wszystkich składowych układu RAA, zwłaszcza w różnych stanach patologicznych [2]. Czynnikiem aktywującym lokalny układ RAA w sercu jest zwiększone napięcie w ścianie komory. Powstające w wyniku tego angiotensyna II i aldosteron uczestniczą w procesie przebudowy niewydolnego serca. Nie jest pewne, czy lokalny układ RAA odgrywa jakąś rolę w zdrowym sercu. Aktywacja lokalnego systemu RAA w pniu mózgu jest ważną przyczyną zwiększonej aktywności układu współczulnego w NS (rozdz VII.2.).

Coraz większe jest przekonanie, że efekty pobudzenia receptora AT_2 i działania angiotensyny (1-7) są antagonistyczne w stosunku do efektów pobudzenia receptora AT_1 oraz że chwilowy poziom aktywności układu RAA jest wynikiem sumowania się tych przeciwstawnych efektów.

Tabela 17. Efekty natychmiastowego i długotrwałego pobudzenia receptorów angiotensynowych.

Pobudzenie	Receptor AT1	Receptor AT2
Natychmiastowe	- ↑ Opór obwodowy (skurcz tętniczek oporowych) - ↑ Ciśnienie tętnicze krwi - ↑ Zatrzymywanie H_2O i Na^+ w nerkach - Skurcz tętniczki odprowadzającej w nerkach (wzrost frakcji filtracyjnej) - ↑ Uwalnianie aldosteronu - ↑ Uwalnianie wazopresyny i ↑pragnienia - Pobudzenie układu współczulnego - Efekt prokrzepliwy (PAI-1)	- ↓ oporu obwodowego (rozkurcz tt. oporowych) - zahamowanie układu współczulnego
Długotrwałe	- Przerost mięśnia sercowego - Zwłóknienie mięśnia sercowego - Apoptoza - Rozstrzeń lewej komory - ↑ Zatrzymywanie H_2O i Na^+ w organizmie - ↑ Wytwarzanie wolnych rodników - ↑ Aktywacja MMP - Skurcz mięśni gładkich naczyń - Dysfunkcja śródbłónka naczyniowego - ↑ Angiogeneza - ↑ Aktywność układu współczulnego - ↑ Uwalnianie wazopresyny - Zaburzenia obiegu Ca^{2+} w miocytach	- zmniejszenie przerostu - zmniejszenie apoptozy ale także: - ↑ uwalniania MMP - zahamowanie angiogenezy - efekt prozapalny

* Dodatkowo stymulacja receptora AT_1 przez angiotensynę II prowadzi do wzrostu uwalniania PAI-1

VIII.1.2. Układ RAA w niewydolności serca

W NS aktywność układu RAA jest zwiększona: rośnie aktywność reninowa osocza, stężenie angiotensyny II w osoczu [3], [4], a także gęstość receptorów AT_1 i AT_2 w sercu, ścianie naczyń krwionośnych i OUN. Rośnie także aktywność lokalnych układów RAA w sercu, naczyniach i OUN [5]. Zwiększoną aktywność osoczowego układu RAA stwierdzono nawet u osób z bezobjawową dysfunkcją lewej komory [6].

Aktywacja receptora AT_1 przez angiotensynę II (Tab. 17) jest odpowiedzialna za niekorzystne konsekwencje aktywacji RAA w NS, natomiast aktywacja receptorów AT_2 ma działanie korzystne w NS. Świadczą o tym następujące argumenty:

- 1) Genetycznie zmodyfikowane myszy pozbawione sercowych receptorów AT_1 (AT_1 knock-out) rzadziej rozwijają pozawałową NS i żyją dłużej, natomiast zwiększona ekspresja receptorów AT_2 w sercu ma działanie ochronne w modelu pozawałowej NS [7]. Blokada receptora AT_1 w pozawałowym sercu ma podobne ochronne działanie jak aktywacja receptorów AT_2 [8];
- 2) Myszy pozbawione receptorów AT_1 mają hipotonię, natomiast brak receptorów AT_2 skutkuje rozwojem nadciśnienia tętniczego [2].

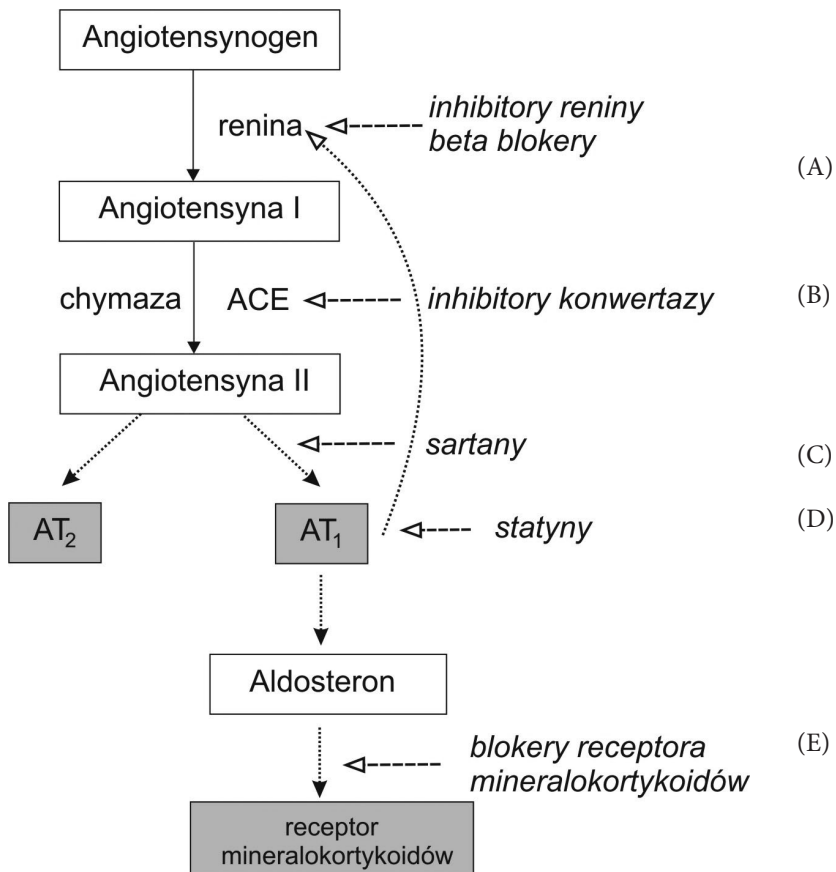
Inhibitory ACE i wybiórcze blokery receptora angiotensynowego AT_1 zmniejszają niekorzystną przebudowę i wydłużają życie w modelach eksperymentalnych NS i obie grupy leków są równie skutecznie [2].

VIII.1.3. Strategie hamowania układu RAA w niewydolności serca

Dysponujemy obecnie 5 różnymi metodami terapeutycznego zmniejszania aktywności układu RAA. Konsekwencje działania tych metod różnią się jednak pod wieloma względami (Ryc. 46).

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I). ACE-I (konkurencyjne inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę I) blokują peptydazę przekształcającą angiotensynę I w angiotensynę II. Enzym ten rozkłada również bradykininę (kininaza). Dlatego w wyniku działania ACE-I maleje produkcja angiotensyny II i równocześnie rośnie stężenie bradykininy. Wykazano, że bloker receptorów bradykininowych zmniejsza korzystne efekty ACE-I w eksperymentalnych modelach NS, co sugeruje, że przynajmniej część tego korzystnego działania ACE-I wynika ze wzrostu stężenia bradykininy [2].

Wśród innych efektów działania ACE-I są również wzrost: stężenia angiotensyny I i reniny (aktywacja AT_1 skutkuje hamowaniem uwalniania reniny), wzrost aktywności reninowej osocza oraz zmniejszone uwalnianie aldosteronu, wazopresyny i katecholanin (Tab. 15). Nie jest pewne czy i w jakim stopniu zmiany te mają udział w leczniczym działaniu ACE-I.



Rycina 46. Dostępne strategie terapeutyczne blokowania układu RAA obejmują: (A) hamowanie produkcji reniny (β -blokery) lub hamowanie jej aktywności (bezpośrednie inhibitory reniny); (B) Hamowanie aktywności ACE; (C) Blokowanie receptora angiotensynowego AT_1 ; (D) Zmniejszanie gęstości receptorów AT_1 w narządach (statyny) oraz (E) Blokowanie receptora mineralokortykoidowego. Puste strzałki oznaczają blokowanie/hamowanie.

W początkowym okresie działania ACE-I obniżają stężenie angiotensyny II i aldosteronu we krwi. Jednak przy dłuższym ich stosowaniu stężenia te wracają do normy u części osób leczonych [9], [10], [11]. Jest to tak zwane zjawisko „ucieczki”. Dostępne badania sugerują, że po roku leczenia ACE-I stężenie angiotensyny II normalizuje się 10–15%, a stężenie aldosteronu – u 30–40% osób leczonych ACE-I [9], [10]. W zjawisku „ucieczki” angiotensyny II mogą brać udział alternatywne wobec enzymu konwertującego (np. chymaza) szlaki produkcji angiotensyny II.

Wybiórcze blokery receptora angiotensynowego AT₁ (sartany). Są to konkurencyjni, wybiórczy antagoniści AT₁. Ich teoretyczna przewaga nad ACE-I polega na tym, że mogą one blokować efekty także tej angiotensyny II, która powstaje na drodze tzw. alternatywnych szlaków jej produkcji. Konsekwentnie, w obecności sartanów nie powinno dochodzić do zjawiska „ucieczki” angiotensyny II, typowego dla terapii z użyciem ACE-I.

Tabela 18. Wpływ różnych grup leków na elementy układu renina-angiotensyna-aldosteron.

	Beta-bloker	Bezpośredni inhibitor reniny	Inhibitor konwertazy	Sartan
Stężenie reniny	↓	↑	↑	↑
Aktywność reniny osocza	↓	↓	↑	↑
Stężenie angiotensyny I	↓	↓	↑	↑
Stężenie angiotensyny II	↓	↓	↓	↑
Aktywność receptora AT ₁	↓	↓	↓	↓
Aktywność receptora AT ₂	↓	↓	↓	↑
Stężenie aldosteronu	↓	↓	↓	↓

W przeciwieństwie do ACE-I sartany zwiększają stężenie angiotensyny II (Tab. 18). Stwarza to warunki do silniejszej aktywacji innych receptorów angiotensynowych, w tym receptora AT₂, co może mieć korzystne działanie terapeutyczne w NS (rozkurcz naczyń oraz efekty: hipotensyjny, antyapoptotyczny i antyprzerostowy, vide powyżej).

β-blokery. β-blokery zmniejszają o ~60% wytwarzanie reniny w nerce [12]. Nie wiadomo, jaka część ich korzystnego działania w NS serca jest wtórna do tego efektu. Wiadomo jednak, że skuteczność hipotensyjna β-blokerów jest większa u osób z wysoką aktywnością reninową osocza, co sugeruje, że działanie poprzez hamowanie aktywności układu RAA jest ważnym komponentem terapeutycznego działania β-blokerów [13].

Bezpośrednie inhibitory reniny. Bezpośrednie inhibitory reniny (DRI, np. aliskiren) blokują enzym w układzie RAA, który działa tylko na jeden substrat (angiotensynogen). Dlatego wykazują wysoką swoistość blokowania układu RAA (Tabl. 18) i mają mało działań niepożądanych.

Renina jest proteazą. We krwi oprócz reniny obecny jest w znacznie większych stężeniach jej proenzym – prorenina. Aktywacja proreniny następuje w wyniku jej proteolizy, np. pod wpływem kalikreiny. Stymulacja aparatu przykłębuszkowego „na ostro” skutkuje uwalnianiem aktywnej reniny. Natomiast jego przewlekła stymulacja prowadzi do uwalniania także dużych ilości proreniny. Prorenina jest wytwarzana także poza nerkami (np. w jajnikach, śliniankach). Renina i prorenina wiążą się z niezależnym od układu RAA receptorem (pro)reninowym na komórkach mezangium i komórkach mięśni gładkich. Efektem jego aktywacji jest uwalnianie TGF-β1, który z kolei pobudza wytwarzanie PAI-1, fibronektyny i kolagenu. Ponieważ pod wpływem ACE-I, sartanów i bezpośrednich inhibitorów reniny produkcja reniny rośnie, te potencjalnie niekorzystne

działania reniny mogą ulec nasileniu [14]. Badania eksperymentalne sugerują, że szlak ten może brać udział w rozwoju nefropatii cukrzycowej [15]. Nie wiadomo, czy bezpośrednio inhibitory reniny zapobiegają aktywacji receptora (pro)reniny.

Statyny. Statyny zmniejszają ekspresję receptora AT_1 w różnych tkankach [16], w związku z tym mogą hamować komórkowe efekty angiotensyny II. Między innymi tak można tłumaczyć względnie słabsze efekty działania ACE-I i sartanów u osób leczonych statynami.

Łączenie różnych inhibitorów układu RAA. W warunkach eksperymentalnej NS, łączne podawanie różnych inhibitorów układu RAA (np. ACE-I + sartan lub ACE-I + bezpośredni inhibitor reniny) wywiera korzystny efekt neurohumoralny, korzystnie wpływa na progresję NS i przebudowę lewej komory [17]. Korzyści z łączenia różnych inhibitorów układu RAA u chorych z NS serca są znacznie mniejsze. Prawdopodobnie głównym czynnikiem ograniczającym potencjalne korzyści wynikające ze wspólnego stosowania różnych interwencji anty-RAA jest wywoływana przez nie hipotonia.

Monoterapia: sartan czy inhibitor konwertazy

W kilku badaniach klinicznych nie wykazano przewagi sartanów nad ACE-I u chorych z NS [18], co sugeruje, że zjawisko aktywacji alternatywnych szlaków powstawania angiotensyny II (np. chymazy) w NS serca nie odgrywa istotnej roli.

Ostatnio poczyniono interesującą obserwację: o ile ACE-I konsekwentnie zmniejszają ryzyko zawału serca, efektu takiego nie wykazują sartany [19]. Możliwe wytłumaczenie tego zjawiska jest następujące: aktywacja receptora AT_2 (i ewentualnie innych receptorów angiotensynowych, m.in. AT_4) występująca w przypadku podawania sartanów, może być korzystna w NS (mniejsza przebudowa) i niekorzystna w chorobie wieńcowej (efekt prozapalny, destabilizacja blaszki miażdżycowej, efekt prokrzepliwy). W tym kontekście pokazano, że polimorfizm wiążący się ze zwiększoną ekspresją receptora AT_2 jest powiązany z częstszym występowaniem choroby wieńcowej w młodym wieku [20]. Oczywiście zarówno sama obserwacja, jak i cała hipoteza wymagają potwierdzenia.

VIII.1.4. Aldosteron

Aldosteron jest wytwarzany przez korę nadnerczy, a jego produkcję pobudzają potas, angiotensyna II (poprzez receptor AT_1), ACTH, katecholaminy i endotelina. Wydzielanie aldosteronu zwiększa się po posiłkach bogatych w potas i po intensywnym wysiłku fizycznym, który powoduje uwalnianie potasu z mięśni. Aldosteron wiąże się z receptorem mineralokortykoidowym (MR) na komórkach docelowych, a następnie kompleks aldosteron-MR jest transportowany do jądra komórkowego, gdzie zmienia ekspresję różnych genów i syntezę białek. Ligandem MR jest także kortyzol. MR występuje między innymi w podwzgórz, na kardiomiocytach, w naczyniach (na śródbłonku i komórkach mięśni gładkich) i na monocytach. Działając na dalszą część kanałika nerkowego oraz na cewkę zbiorczą, aldosteron powoduje wydzielanie potasu i wodoru oraz zwrotne wchłanianie sodu i wody, co skutkuje zwiększeniem objętości krwi krążącej [1].

W nieleczonej NS stężenie aldosteronu we krwi rośnie nawet 20-krotnie. Związane jest to z licznymi szkodliwymi działaniami na układ sercowo-naczyniowy (Tab. 19) [21]. Blokowanie MR zapewnia korzyść kliniczną u osób z NS [22], [23], także tych leczonych ACE-I [23], co potwierdza znaczenie kliniczne „ucieczki” aldosteronu.

Ucieczkę aldosteronu stwierdzono zarówno u osób leczonych ACE-I, sartanem, jak i łącznie ACE-I i sartanem [24], [25]. Ucieczka ma niekorzystne znaczenie rokownicze. Wydaje się, że ucieczka aldosteronu zależy od mechanizmu komórkowego (zmian postreceptorowych w komórkach nadnerczy, prowadzących do wzrostu wrażliwości na stymulację receptora AT_1 i/lub inne czynniki stymulujące uwalnianie aldosteronu, takie jak ACTH [26].

Tabela 19. Konsekwencje wzrostu stężenia aldosteronu w niewydolności serca.

- Zatrzymywanie wody i sodu w organizmie
- Zaburzenia elektrolitowe (hipopotasemia, hipomagnezemia)
- Zwłóknienie mięśnia sercowego
- Dysfunkcja śródbłónka naczyniowego
- ↑ PAI-1
- ↑ aktywność układu współczulnego
 - centralnie
 - szczelina synaptyczna

VIII.2. Wazopresyna

Wazopresyna (hormon antydiuretyczny, ADH) jest wytwarzana przez komórki neurowydzielnicze w jądrze nadwzrokowym i przykomorowym podwzgórza i uwalniana w tylnej części przysadki mózgowej [27]. U osoby zdrowej głównym bodźcem do uwalniania wazopresyny jest wzrost osmolalności osocza, wyczuwany przez osmoreceptory położone w przedniej części podwzgórza. Inne możliwe czynniki to: ciśnienie tętnicze, ciśnienie wewnątrzsercowe, ból, angiotensyna II, aktywacja układu współczulnego i aktywacja mechanoreceptorów sercowo-płucnych.

Wazopresyna działa poprzez dwa typy receptorów. Receptor V1 jest obecny na komórkach mięśni gładkich naczyń i kardiomiocytach, a jego aktywacja powoduje skurcz naczyń i wzrost całkowitego oporu obwodowego. Receptor V2 jest obecny na komórkach głównych cewki zbiorczej w nerce. Jego aktywacja powoduje zwiększenie ekspresji akwaporyny-2 (tworzącej kanały wodne) na powierzchni tych komórek, przyspieszenie biernego transportu wody z moczu do osocza krwi, zatrzymywanie wody we krwi i spadek osmolalności krwi.

Stężenie wazopresyny we krwi jest podwyższone już u osób z bezobjawową dysfunkcją lewej komory i rośnie jeszcze bardziej w NS [6], co może być powodem hipoosmolalności osocza towarzyszącej często NS. Zjawisko nieadekwatnie dużego, w stosunku do osmolalności osocza, wydzielania wazopresyny w NS może być wynikiem;

- 1) spadku wrażliwości przedsionkowych receptorów wrażliwych na rozciąganie; w normalnych warunkach są one tonicznie aktywowane w proporcji do aktualnej wielkości powrotu żylnego i mają działanie hamujące na uwalnianie wazopresyny;
- 2) zwiększonej aktywności układu współczulnego i RAA.

Badania eksperymentalne sugerują, że wzrost aktywności układu wazopresynergicznego w NS jest zjawiskiem niekorzystnym. Składają się na to:

- 1) zwiększenie całkowitego oporu naczyniowego – wtórnie do aktywacji receptorów V1 na komórkach mięśni gładkich naczyń;
- 2) przerost mięśnia sercowego – wtórnie do aktywacji receptorów V1 na kardiomiocytach;
- 3) retencja płynów oraz hipoosmolalność osocza – wtórnie do aktywacji receptorów V2 w nerce.

U szczurów z pozawałową NS blokada receptorów V2 zapobiegała nadmiernej retencji płynów i zwiększała kurczliwość serca, ale efekty równoczesnego zablokowania receptorów V1 i V2 były bardziej korzystne od blokady jedynie receptora V2. Potencjalna przewaga receptorów V2 nad konwencjonalnymi lekami moczopędnymi polega na tym, że nie skutkują one aktywacją układu RAA [27].

Badania kliniczne pokazały, że selektywny bloker receptora V2, tolwaptan, rzeczywiście powoduje natychmiastową i trwałą korektę hiponatremii i ustąpienie obrzęków u osób z NS. Mimo to, lek ten nie poprawiał odległego rokowania pacjentów z NS [27], między innymi nie miał wpływu na roczną umieralność pacjentów z NS [28] i nie wpływał na wielkość rozstrzeni lewej komory w rocznej obserwacji [29]. Antagoniści wazopresyny są jeszcze w fazie wstępnych badań klinicznych, ale dotychczasowe wyniki nie zapowiadają jakiegoś zdecydowanego przełomu w leczeniu NS z ich udziałem. Mogą się natomiast okazać bardzo przydatne w leczeniu hiponatremii [27].

VIII.3. Endoteliny

Rodzina endotelin obejmuje cztery peptydy o zbliżonej budowie: endotelinę-1, -2, -3 i -4. Powstają z „dużych endotelin”, wytwarzanych głównie przez śródbłonek naczyń i przekształcanych w endoteliny przez enzymy konwertujące endotelinę [30]. Endoteliny działają za pośrednictwem receptora ET_A i ET_B . Aktywacja receptora ET_A , obecnego na komórkach mięśni gładkich naczyń i kardiomiocytach, powoduje skurcz naczyń i niewielki wzrost kurczliwości kardiomiocytów, a długoterminowo ma efekt promitogeny i proprzerostowy oraz prowadzi do wzrostu wydzielania aldosteronu. Aktywacja receptora ET_B , obecnego głównie na komórkach śródbłonna, powoduje zwiększone uwalnianie NO i prostacykliny przez śródbłonek, a następnie rozkurcz naczyń. Endotelina-1 jest metabolizowana przez obojętną endopeptydazę (tę samą, która rozkłada peptydy natriuretyczne).

Stężenie endotelin jest podwyższone u chorych z NS i koreluje z symptomatologią NS i nasileniem zaburzeń czynności serca. W analizie wieloczynnikowej stężenie endotelin jest niezależnym czynnikiem ryzyka złego rokowania [30]. Głównym czynnikiem prowadzącym do wzrostu stężenia endotelin w NS jest prawdopodobnie zastój krwi w krążeniu płucnym i spowodowane tym niedotlenienie komórek śródbłonna naczyniowego [31].

Wykazano korzystne działanie blokerów receptorów ET_A i ET_B w różnych modelach zwierzęcych NS oraz korzystny wpływ na wybrane parametry hemodynamiczne u ludzi. Jednakże w dużych badaniach klinicznych, ani mieszane blokery receptorów ET_A/ET_B , ani selektywne blokery receptora ET_A nie wykazały korzystnego działania na przeżywalność i przebudowę lewej komory u osób z NS [32]. Należy jednak pamiętać, że w badaniach eksperymentalnych blokery endotelinowe były stosowane jako jedyne leki, natomiast w badaniach klinicznych były dodawane do tzw. standardowego leczenia (ACE-I + β -blokery), co mogło ograniczać ich skuteczność. Dodatkowym czynnikiem ograniczającym ich skuteczność terapeutyczną w NS mogła być hipotonia.

VIII.4. Peptydy natriuretyczne

Peptydy natriuretyczne: przedsionkowy (ANP), mózgowy (BNP) i typu C (CNP), działają poprzez receptory A (ANP i BNP) oraz B (CNP). Trzeci receptor, typu C, jest prawdopodobnie odpowiedzialny jedynie za usuwanie peptydów natriuretycznych. ANP i BNP są wytwarzane w postaci prohormonów i następnie ulegają aktywacji przez enzymatyczne odszczepienie nieaktywnych N-końcowych fragmentów cząsteczki hormonu (odpowiednio N-końcowy proANP i N-końcowy proBNP), które ze względu na dłuższy czas półtrwania we krwi są lepszym wskaźnikiem aktywności układu peptydów natriuretycznych niż stężenie samych ANP i BNP. Peptydy

natriuretyczne rozkurczają naczynia i stymulują natriurezę i diurezę za pośrednictwem receptorów A i B, i sprzężonego z nimi układu cyklazy guanylowej/cGMP. Dodatkowo peptydy te hamują aktywność układu współczulnego i RAA. Długoterminowo mają działanie antymitogenne i antyprzerostowe.

ANP jest wydzielany głównie przez miocyty przedsionka w reakcji na ich rozciąganie, także w zdrowym sercu. BNP jest produkowany głównie przez miocyty komór – w wyniku przewlekłego, zwiększonego naprężenia w ścianie komór. Zdrowe serce nie wytwarza BNP. Jego produkcja w niewydolnym sercu jest jednym z elementów tzw. fenotypu płodowego niewydolnego serca. CNP jest wydzielany prawdopodobnie głównie przez śródbłonek naczyń i jest słabo poznany [33].

Stężenia ANP i BNP są podwyższone u chorych z NS, ale BNP jest lepszym wskaźnikiem zaawansowania choroby prawdopodobnie dlatego, że tylko on jest wykładnikiem zwiększonego naprężenia w ścianie lewej komory. BNP jest silnym predyktorem śmiertelności w NS, a spadek jego stężenia pod wpływem leczenia NS może być wskaźnikiem skuteczności leczenia.

W różnych modelach NS u zwierząt zahamowanie szlaku peptydów natriuretycznych skutkuje wzrostem aktywności układu współczulnego i RAA, i przyspieszeniem postępu choroby. U ludzi z ostrą NS dożylny wlew BNP (BNP jest zarejestrowany jako lek dożylny do leczenia ostrej NS) wywiera korzystny efekt hemodynamiczny, tj. rośnie pojemność minutowa serca, maleje ciśnienie żyłne, zahamowaniu ulegają układy neurohumoralne.

Peptydy natriuretyczne są rozkładane przez obojętną endopeptydazę, dlatego jej zahamowanie powinno nasilać efekty działania peptydów. Jednakże w badaniu klinicznym, w którym porównywano skuteczność ACE-I (enalapril) i omapatrylatu (równoczesny inhibitor obojętnej endopeptydazy i ACE) w leczenia NS, stwierdzono podobną skuteczność obu inhibitorów. Ostatnio opracowano doustną postać BNP. W modelu zwierzęcym wykazano, że ma ona działanie hipotensyjne i natriuretyczne [34]. Otwiera to drogę do badań klinicznych z tym lekiem.

VIII.5. Cytokiny

Rola ogólnoustrojowego procesu zapalnego i cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1 β i IL-6) w rozwoju NS u ludzi nie jest jasna. Przewlekłe podawanie TNF- α zwierzętom eksperymentalnym prowadzi do rozwoju fenotypu niewydolnego serca, w tym: rozstrzeni lewej komory, przerostu mięśnia sercowego, apoptozy i aktywacji metaloproteinaz w sercu [36]. Wiadomo także, że stężenie we krwi cytokin prozapalnych jest podwyższone w NS, że rośnie ono proporcjonalnie do zaawansowania choroby i że stężenie TNF- α ma znaczenie rokownicze w NS [35].

Niemniej jednak, blokowanie szlaku TNF- α nie przyniosło oczekiwanych korzystnych efektów w NS u ludzi. Badano efekt kliniczny rozpuszczalnego „fałszywego” receptora dla TNF- α (etanercept) [37] oraz przeciwciała monoklonalnego przeciw TNF- α (infliksimab) [38] i żaden z tych preparatów nie zmniejszył umieralności chorych z NS. Duże dawki infliksimabu wykazywały nawet tendencję do zwiększenia umieralności w grupie pacjentów wysokiego ryzyka, mimo że preparat skutecznie redukował stężenie cytokin pozapalnych we krwi. Dane obserwacyjne sugerują nawet, że blokowanie szlaku TNF- α , stosowane w chorobach niekardiologicznych, zwiększa prawdopodobieństwo zachorowalności na NS i/lub pogarsza przebieg już istniejącej choroby.

Badania eksperymentalne pokazują, że działanie układu cytokin prozapalnych w sercu jest bardziej skomplikowane niż wcześniej sądzono. I tak, zablokowanie szlaku TNF- α w świeżym zawale serca u myszy przyspiesza rozstrzeń lewej komory i progresję NS w mechanizmie zwiększania odczynu zapalnego i wzrostu wytwarzania metaloproteinaz macierzy [39]. TNF- α działa

poprzez receptory typu I i typu II. Okazało się, że w modelu pozawałowej NS u myszy, efekty ich aktywacji są przeciwstawne. Stymulacja receptora typu I ma działanie niekorzystne, a stymulacja receptora typu II ma działanie korzystne [40].

Bibliografia

- [1] Guyton AC., Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 10th ed. Philadelphia, London, New York etc: W.B. Saunders, 2000.
- [2] Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems. *Physiol Rev* 2006 July 1;86(3):747–803.
- [3] Francis GS., Benedict C., Johnstone DE. et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990 November 1;82(5):1724–9.
- [4] Swedberg K., Eneroth P., Kjeksus J., Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990 November 1;82(5):1730–6.
- [5] Serner GGN., Boddi M., Cecioni I. et al. Cardiac Angiotensin II Formation in the Clinical Course of Heart Failure and Its Relationship With Left Ventricular Function. *Circ Res* 2001 May 11;88(9):961–8.
- [6] Francis GS., Benedict C., Johnstone DE. et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990 November 1;82(5):1724–9.
- [7] Harada K., Sugaya T., Murakami K., Yazaki Y., Komuro I. Angiotensin II Type 1A Receptor Knockout Mice Display Less Left Ventricular Remodeling and Improved Survival After Myocardial Infarction. *Circulation* 1999 November 16;100(20):2093–9.
- [8] Voros S., Yang Z., Bove CM et al. Interaction between AT1 and AT2 receptors during postinfarction left ventricular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 March 1;290(3):H1004–H1010.
- [9] Lee AFC., MacFadyen RJ., Struthers AD. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study. *Eur J Heart Fail* 1999 December 17;1(4):401–6.
- [10] MacFadyen RJ., Lee AF., Morton JJ., Pringle SD., Struthers AD. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart* 1999 July; 82(1):57–61.
- [11] Staessen J., Lijnen P., Fagard R., Verschueren LJ., Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981 December 1;91(3):457–65.
- [12] Triposkiadis F., Karayannis G., Giamouzis G., Skoularigis J., Louridas G., Butler J. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* 2009 November 3;54(19):1747–62.
- [13] Staessen JA., Li Y., Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006 October 21;368(9545):1449–56.
- [14] Luft FC. Renin and Its Putative Receptor Remain Enigmas. *J Am Soc Nephrol* 2007 July 1;18(7):1989–92.
- [15] Ichihara A., Hayashi M., Kaneshiro Y. et al. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the „handle” region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004 October; 114(8):1128–35.
- [16] Nickenig G., Harrison DG. The AT1-Type Angiotensin Receptor in Oxidative Stress and Atherogenesis: Part II: AT1 Receptor Regulation. *Circulation* 2002 January 29;105(4):530–6.
- [17] McMurray JJV., Pitt B., Latini R. et al. Effects of the Oral Direct Renin Inhibitor Aliskiren in Patients With Symptomatic Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2008 May 1;1(1):17–24.
- [18] Task FM., Lopez-Sendon J., Swedberg K. et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease: The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004 August 2;25(16):1454–70.
- [19] Strauss MH., Hall AS. Angiotensin Receptor Blockers May Increase Risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2006 August 22;114(8):838–54.
- [20] Alfakih K., Lawrance RA., Maqbool A. et al. The clinical significance of a common, functional, X-linked angiotensin II type 2-receptor gene polymorphism (-1332 G/A) in a cohort of 509 families with premature coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005 March 2;26(6):584–9.
- [21] Weber KT. Aldosterone in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2001 December 6;345(23):1689–97.
- [22] Pitt B., Zannad F., Remme WJ. et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 1999 September 2;341(10):709–17.

- [23] Pitt B., Reichek N., Willenbrock R. et al. Effects of Eplerenone, Enalapril, and Eplerenone/Enalapril in Patients With Essential Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy: The 4E-Left Ventricular Hypertrophy Study. *Circulation* 2003 October 14;108(15):1831–8.
- [24] Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004 August 1;6(5):539–45.
- [25] Naruse M., Tanabe A., Sato A. et al. Aldosterone Breakthrough During Angiotensin II Receptor Antagonist Therapy in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension* 2002 July 1;40(1):28–33.
- [26] Otani H., Otsuka F., Inagaki K. et al. Aldosterone Breakthrough Caused by Chronic Blockage of Angiotensin II Type 1 Receptors in Human Adrenocortical Cells: Possible Involvement of Bone Morphogenetic Protein-6 Actions. *Endocrinology* 2008 June 1;149(6):2816–25.
- [27] Finley JJ., IV., Konstam MA., Udelson JE. Arginine Vasopressin Antagonists for the Treatment of Heart Failure and Hyponatremia. *Circulation* 2008 July 22;118(4):410–21.
- [28] Konstam MA., Gheorghiadu M., Burnett JC., Jr. et al. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure: The EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007 March 28;297(12):1319–31.
- [29] Udelson JE., McGrew FA., Flores E. et al. Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study on the Effect of Oral Tolvaptan on Left Ventricular Dilation and Function in Patients With Heart Failure and Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007 June 5;49(22):2151–9.
- [30] Spieker LE., Noll G., Ruschitzka FT., Luscher TF. Endothelin receptor antagonists in congestive heart failure: a new therapeutic principle for the future? *J Am Coll Cardiol* 2001 May 1;37(6):1493–505.
- [31] Von Lueder TG., Kjekshus H., Edvardsen T. et al. Mechanisms of elevated plasma endothelin-1 in CHF: congestion increases pulmonary synthesis and secretion of endothelin-1. *Cardiovasc Res* 2004 July 1;63(1):41–50.
- [32] Spieker LE., Luscher TF. Endothelin receptor antagonists in heart failure—a refutation of a bold conjecture? *Eur J Heart Fail* 2003 August 1;5(4):415–7.
- [33] Gardner DG., Chen S., Glenn DJ., Grigsby CL. Molecular Biology of the Natriuretic Peptide System: Implications for Physiology and Hypertension. *Hypertension* 2007 March 1;49(3):419–26.
- [34] Cataliotti A., Chen HH., Schirger JA. et al. Chronic Actions of a Novel Oral B-Type Natriuretic Peptide Conjugate in Normal Dogs and Acute Actions in Angiotensin II-Mediated Hypertension. *Circulation* 2008 October 21;118(17):1729–36.
- [35] Dunlay SM., Weston SA., Redfield MM., Killian JM., Roger VL. Tumor Necrosis Factor- α and Mortality in Heart Failure: A Community Study. *Circulation* 2008 August 5;118(6):625–31.
- [36] Mann DL. Inflammatory Mediators and the Failing Heart: Past, Present, and the Foreseeable Future. *Circ Res* 2002 November 29;91(11):988–98.
- [37] Mann DL., McMurray JJV., Packer M. et al. Targeted Anticytokine Therapy in Patients With Chronic Heart Failure: Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004 April 6;109(13):1594–602.
- [38] Chung ES., Packer M., Lo KH., Fasanmade AA., Willerson JT. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial of Infliximab, a Chimeric Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor- α , in Patients With Moderate-to-Severe Heart Failure: Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure (ATTACH) Trial. *Circulation* 2003 July 1;107(25):3133–40.
- [39] Monden Y., Kubota T., Tsutsumi T. et al. Soluble TNF receptors prevent apoptosis in infiltrating cells and promote ventricular rupture and remodeling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2007 March 1;73(4):794–805.
- [40] Hamid T., Gu Y., Ortines RV. et al. Divergent Tumor Necrosis Factor Receptor-Related Remodeling Responses in Heart Failure: Role of Nuclear Factor- κ B and Inflammatory Activation. *Circulation* 2009 March 17;119(10):1386–97.

IX. Krążenie wieńcowe i energetyka serca

Andrzej Beręsewicz

Przerostowi i NS towarzyszy ograniczenie rezerwy wieńcowej. Główną tego przyczyną jest wzrost zewnątrznaczyniowej składowej oporu wieńcowego (tzw. oporu kompresyjnego), wtórny do zwiększonego naprężenia w ścianie komory. Mała rezerwa wieńcowa może w sercu obciążonym wysiłkiem być przyczyną incydentów niedokrwienia i reperfuzji, a następnie zaburzeń kurczliwości miokardium w mechanizmie ogłuszenia. Zaburzenia te dodają się do ogólnych zaburzeń kurczliwości i pogłębiają proces chorobowy. W ten sposób zaburzenia perfuzji wieńcowej są prawdopodobnie elementem błędnych kół decydujących o postępującym charakterze przebudowy i NS.

IX.1. Związek między krążeniem wieńcowym i czynnością skurczową serca

Serce wytwarza 5–6 kg ATP na dobę. Około 80% tej produkcji zużywa skurcz, a pozostałą część – pompy jonowe i podstawowe procesy życiowe komórek sercowych. Sercowe zapasy ATP i fosfokreatyny (CrP) wystarczają na ~10 sekund pracy skurczowej. Sprawne funkcjonowanie pompy sercowej wymaga wobec tego, by sercowa produkcja ATP w mitochondriach i transport ATP z mitochondriów do aparatu kurczliwego ściśle nadążały za rozkładem ATP. W tej sytuacji, każde upośledzenie produkcji ATP (np. niedokrwienie) i/lub upośledzenie sprawności mechanicznej mięśnia (zmniejszenie stosunku: zewnętrzna praca serca – konsumpcja ATP, zjawisko typowe dla NS) może skutkować zaburzeniami kurczliwości serca (1).

Źródłem ATP w sercu są przemiany tlenowe glukozy, kwasów tłuszczowych i kwasu mlekowego. Dlatego praca mechaniczna serca w sposób krytyczny zależy od nieprzerwanej dostawy tlenu przez krążenie wieńcowe. Ekstrakcja tlenu w sercu już w spoczynku wynosi ~70% i jest bliska maksymalnie możliwej. Dlatego jedynym sposobem zwiększania podaży tlenu do mięśnia sercowego, np. podczas wysiłku, jest wzrost przepływu wieńcowego. W normalnym sercu przepływ ten rośnie proporcjonalnie do obciążenia serca (Tab. 5) i nie ogranicza możliwości wykonywania wysiłku. Świadczy o tym fakt, że u zdrowych osobników podczas maksymalnego wysiłku krążenie wieńcowe ma jeszcze pewną rezerwę wazodylatacyjną (2, 3).

IX.2. Ograniczenie rezerwy wieńcowej w NS

Stosunek maksymalnego przepływu wieńcowego mierzonego w obecności adenozyyny lub dipiridamolu do przepływu spoczynkowego określany jest terminem „**rezerwa wieńcowa**”. W klasycznych badaniach u psów z eksperymentalnym przerostem i NS wykazano normalny spoczynkowy przepływ wieńcowy i obniżenie rezerwy wieńcowej w warstwie podwsierdziejowej miokardium. Nagła ewakuacja części krwi z lewej komory, celem redukcji jej rozmiarów, skutkowała u tych zwierząt natychmiastową normalizacją rezerwy wieńcowej. Te i inne eksperymenty wykazały, że ograniczenie rezerwy w przerośniętych i/lub niewydolnych sercach jest wtórne do zwiększonego naprężenia w ścianie komory (4).

Naczynia wieńcowe są „zatopione” w mięśniu sercowym i są uciskane z zewnątrz przez siły powstające w pracującym mięśniu, w tym głównie przez naprężenie w ścianie. Siły te są źródłem zewnątrznaczyniowej komponenty oporu naczyniowego (tzw. opór kompresyjny) i ograniczają wielkość przepływu wieńcowego. Świadczy o tym fakt, że perfuzja miokardium lewej komory odbywa się głównie w fazie rozkurczu i ustaje prawie całkowicie w fazie skurczu komory, kiedy naprężenie w jej ścianie jest największe.

W kolejnych eksperymentach na psach z przerostem i NS wykazano, że redukcja rezerwy wieńcowej może być przyczyną niedokrwienia miokardium (4). U zwierząt kontrolnych wysiłek fizyczny skutkował wzrostem perfuzji wieńcowej i kurczliwości wszystkich warstw miokardium lewej komory. Natomiast u zwierząt z przerostem lewej komory wysiłkowi fizycznemu towarzyszył normalny wzrost perfuzji w warstwie podnasierdziejowej miokardium i spadek perfuzji poniżej wartości spoczynkowych w warstwie podwsierdziejowej (malał stosunek przepływu endo/epi). Tej redystrybucji przepływu endo/epi towarzyszył szybki spadek kurczliwości warstwy podwsierdziejowej i normalny wzrost kurczliwości warstwy podnasierdziejowej, co razem sugerowało obecność niedokrwienia wysiłkowego w warstwie podwsierdziejowej. Po zaprzestaniu wysiłku perfuzja obu warstw szybko się normalizowała, natomiast kurczliwość warstwy podwsierdziejowej wracała z dużym opóźnieniem, co sugerowało, że znajdowała się ona w stanie ogłuszenia.

Cytowane eksperymenty wykazały, że ściana serca z przerostem i obszary miokardium zaopatrywane przez zwężoną tętnicę wieńcową mają wiele wspólnych cech patofizjologicznych. Są to:

- 1) normalny przepływ spoczynkowy i zmniejszona rezerwa wieńcowa, głównie w warstwie podwsierdziejowej komory;
- 2) redystrybucja przepływu endo/epi w czasie wysiłku fizycznego skutkująca ograniczeniem perfuzji warstwy podwsierdziejowej komory;
- 3) spadek kurczliwości miokardium (głównie warstwy podwsierdziejowej) w trakcie wysiłku fizycznego;
- 4) powysiłkowe ogłuszenie miokardium.

Ograniczenie rezerwy wieńcowej i normalną spoczynkową perfuzję wieńcową obserwowano także u ludzi z kardiomiopatią przerostową (5), niedokrwinną (6) i rozstrzeniową (7, 8). W tym ostatnim przypadku wykazano dodatkowo, że rezerwa maleje wraz z zaawansowaniem NS, mierzonym klasą NYHA, i że odwrotnie koreluje z wielkością wyliczonego naprężenia w lewej komorze serca (8).

Elementami patomechanizmu skurczowej NS są: zmiana kształtu lewej komory na bardziej kulisty, powiększenie jej rozmiarów, często scienienie ściany komory oraz wzrost ciśnienia końcoworozkurczowego w lewej komorze. W rozkurczowej NS, obok przebudowy, występują dodatkowo zaburzenia rozkurczu lewej komory, co skraca czas jej rozkurczu i tym samym ogranicza perfuzję wieńcową. Wszystkie te zmiany działają w kierunku zwiększania oporu kompresyjnego w fazie rozkurczu cyklu sercowego. Wzrost ten jest jednak kompensowany czynnym rozkurczem

mięśni gładkich ściany naczyniowej, czyli spadkiem oporu czynnościowego. W konsekwencji, spoczynkowy przepływ wieńcowy pozostaje niezmieniony, ale odbywa się to kosztem wyczerpywania się rezerwy wieńcowej. Zgodne z powyższą hipotezą, u pacjentów z zaawansowaną NS (NYHA III lub IV) leczonych za pomocą stymulacji resynchronizującej wykazano częściową normalizację rezerwy wieńcowej wraz z poprawą stanu hemodynamicznego serca (9, 10).

Sumując, czynniki hemodynamiczne (wzrost ciśnienia i objętości komory) są główną przyczyną ograniczenia rezerwy wieńcowej w przerostie i NS. Mniej ważne przyczyny to: (a) dysfunkcja śródbłonna naczyń wieńcowych (11, 12); (b) obecność zwiększonych stężeń czynników kurczących naczynia (noradrenalina, angiotensyna, endotelina); (c) względny spadek gęstości włóknicek w stosunku do liczby i objętości kardiomiocytów (13).

IX.3 Niedokrwienie wysiłkowe serca w NS

Pośrednie dane sugerują, że także u ludzi ograniczenie rezerwy wieńcowej w NS może być źródłem incydentów niedokrwienia wysiłkowego i zaburzeń kurczliwości miokardium. Zaburzenia te mogą być elementem „błędnych kół” NS (przerost i rozstrzeń komory, poprzez zaburzenia perfuzji, potęgują przerost i rozstrzeń komory) warunkujących stale postępujący przebieg niewydolności serca. Z hipotezą tą zgodne są następujące badania kliniczne, wszystkie dotyczące **osób z angiograficznie prawidłowymi tętnicami wieńcowymi**:

- 1) Około 50% osób z idiopatyczną dysfunkcją skurczową lewej komory (NYHA I) miało dodatni test wysiłkowy i były to osoby z prawidłowym spoczynkowym przepływem wieńcowym i ograniczoną rezerwą wieńcową. U osób tych w czteroletniej obserwacji wykazano szybszy rozwój przebudowy i niewydolności serca, mierzony spadkiem frakcji wyrzucania lewej komory (14). Podobny związek między progresją niewydolności serca w trakcie 4–5-letniej obserwacji i stopniem ograniczenia rezerwy wieńcowej stwierdzono także u osób z bardziej zaawansowaną skurczową niewydolnością lewej komory (NYHA II i III) (15).
- 2) U 39–72% pacjentów z kardiomiopatią przerostową i 52% pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową opisano występowanie wysiłkowych bólów wieńcowych i zmian w odcinku ST elektrokardiogramu (16);
- 3) podczas testu wysiłkowego obserwowano u osób z NS różnego stopnia przejściowe zaburzenia przepływu wieńcowego, łącznie z niedokrwieniem (badanie z PET) i zmianami odcinka ST elektrokardiogramu (17);
- 4) szybka stymulacja serca skutkuje często u osób z NS zwiększonym sercowym uwalnianiem kwasu mlekowego (czego nie obserwuje się u osób zdrowych), co sugeruje, że doszło do niedokrwienia mięśnia sercowego (16).

IX. 4. Metabolizm energetyczny w niewydolnym sercu

Stosunek komórkowych stężeń CrP/ATP jest miarą równowagi energetycznej mięśnia sercowego. Badania eksperymentalne i kliniczne dowodzą, że sercowe spoczynkowe stężenia CrP, w mniejszym stopniu ATP oraz stosunek CrP/ATP maleją wraz z zaawansowaniem NS, i że zmiany te są najbardziej zaznaczone w warstwie podwierzdziowej miokardium (18, 19). Podczas szybkiej stymulacji przerośniętego i/lub niewydolnego serca następuje dalszy spadek poziomu

ATP i CrP, szczególnie w warstwie podwsierdziowej, co koreluje z niekorzystną redystrybucją przepływu krwi endo/epi oraz spadkiem kurczliwości w warstwie podwsierdziowej.

Obserwacje te sugerują, że deficyt energetyczny, jaki powszechnie występuje w niewydolnym mięśniu sercowym nawet w spoczynku, jest wtórny do zaburzeń perfuzji wieńcowej i powtarzających się incydentów niedokrwienia wysiłkowego. Jednakże liczne próby bezpośredniej weryfikacji tej hipotezy nie przyniosły przekonującego rozstrzygnięcia (18, 19).

Dominuje obecnie opinia, że zaburzenia energetyki serca w NS są przynajmniej częściowo skutkiem upośledzonego transportu błonowego kreatyny do komórek sercowych. Skutkuje to spadkiem komórkowego poziomu kreatyny, a następnie CrP i zwolnieniem transportu wysokoenergetycznych reszt kwasu fosforowego z mitochondriów do miofibrili. Niektóre prace sugerują, że w NS upośledzony jest mitochondrialny mechanizm syntezy ATP oraz wstępne etapy metabolizmu kwasów tłuszczowych i/lub glukozy odpowiedzialne za produkcję substratów niezbędnych do syntezy ATP (18, 19).

Bibliografia

- [1] Knaapen P, Germans T, Knuuti J, Paulus WJ, Dijkmans PA, Allaart CP, Lammertsma AA, Visser FC. Myocardial energetics and efficiency: current status of the noninvasive approach. *Circulation* 2007; 115:918–927.
- [2] Westerhof N, Boer C, Lamberts RR, Sipkema P. Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiol Rev* 2006; 86:1263–1308.
- [3] Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008; 88:1009–1086.
- [4] Hittinger L, Mirsky I, Shen YT, Patrick TA, Bishop SP, Vatner SF. Hemodynamic mechanisms responsible for reduced subendocardial coronary reserve in dogs with severe left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1995; 92:978–986.
- [5] Knaapen P, Germans T, Camici PG, Rimoldi OE, ten Cate FJ, ten Berg JM, Dijkmans PA, Boellaard R, van Dockum WG, Gotte MJ, Twisk JW, van Rossum AC, Lammertsma AA, Visser FC. Determinants of coronary microvascular dysfunction in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 2008; 294:H986–H993.
- [6] Watzinger N, Lund GK, Saeed M, Reddy GP, Araoz PA, Yang M, Schwartz AB, Bedigian M, Higgins CB. Myocardial blood flow in patients with dilated cardiomyopathy: quantitative assessment with velocity-encoded cine magnetic resonance imaging of the coronary sinus. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21:347–353.
- [7] Canetti M, Akhter MW, Lerman A, Karaalp IS, Zell JA, Singh H, Mehra A, Elkayam U. Evaluation of myocardial blood flow reserve in patients with chronic congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 92:1246–1249.
- [8] Van den Heuvel AF, van Veldhuisen DJ, van der Wall EE, Blanksma PK, Siebelink HM, Vaalburg WM, van Gilst WH, Crijns HJ. Regional myocardial blood flow reserve impairment and metabolic changes suggesting myocardial ischemia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:19–28.
- [9] Knaapen P, van Campen LM, de Cock CC, Gotte MJ, Visser CA, Lammertsma AA, Visser FC. Effects of cardiac resynchronization therapy on myocardial perfusion reserve. *Circulation* 2004; 110:646–651.
- [10] Flevari P, Theodorakis G, Paraskevaidis I, Kolokathis F, Kostopoulou A, Leftheriotis D, Kroupis C, Livanis E, Kremastinos DT. Coronary and peripheral blood flow changes following biventricular pacing and their relation to heart failure improvement. *Europace* 2006; 8:44–50.
- [11] Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, Yasskiy A. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 111:310–314.
- [12] Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, Drexler H. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J* 2005; 26:65–69.
- [13] Schwartzkopff B, Strauer BE. Squeezing tubes: a case of remodeling and regulation: coronary reserve in hypertensive heart disease. *Cardiovasc Res* 1998; 40:4–8.
- [14] Chen JW, Ting CT, Chen YH, Wu TC, Hsu NW, Lin SJ, Chang MS. Differential coronary microvascular function in patients with left ventricular dysfunction of unknown cause-implication for possible mechanism of myocardial ischemia in early stage of cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1999; 69:251–261.

-
- [15] Neglia D., Michelassi C., Trivieri MG., Sambuceti G., Giorgetti A., Pratali L., Gallopin M., Salvadori P., Sorace O., Carpeggiani C., Poddighe R., Labbate A., Parodi O. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2002; 105:186–193.
- [16] Cannon ROI., Rosing DR., Maron BJ., Leon MB., Bonow RO., Watson RM., Epstein SE. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation* 1985; 71:234–243.
- [17] Cannon ROI., Dilsizian V., O’Gara PT., Udelson JE., Schenke WH., Quyyumi A., Fananapazir L., Bonow RO. Myocardial metabolic, hemodynamic, and electrocardiographic significance of reversible thallium-201 abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 83:1660–1667.
- [18] Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med* 2007; 356:1140–1151.
- [19] Ingwall JS., Weiss RG. Is the failing heart energy starved? on using chemical energy to support cardiac function. *Circ Res* 2004; 95:135–145.

X. Regeneracja kardiomiocytów w leczeniu niewydolności serca

Monika Duda

W sercu dorosłego człowieka odbywa się naturalna wymiana kardiomiocytów. Stale umierające na drodze apoptozy komórki zastępowane są przez nowe, powstające z udziałem sercowych i pozasercowych komórek macierzystych (KM). Dlatego w zdrowym sercu liczba kardiomiocytów jest stała. Starzenie, niedokrwienie z reperfuzją, cukrzyca czy NS (rozdział VI.3.1.) zwiększają utratę kardiomiocytów na skutek nasilonej apoptozy i nekrozy. Z drugiej strony, zdolność do regeneracji serca maleje wraz z wiekiem i pod wpływem różnych patologii. Dla przykładu, w niedokrwionym obszarze miokardium wraz z kardiomiocytami giną sercowe KM, a obszar zawału goi się przez bliznowacenie, prawdopodobnie z powodu niezdolności KM do przemieszczania się i zagnieżdżania w miejscu uszkodzenia. Sugeruje to, że: (a) zaburzenie równowagi między szybkością wymierania i regeneracji kardiomiocytów jest ważną przyczyną dekompensacji hemodynamicznej serca i rozwoju procesu przebudowy i NS oraz (b) fizjologiczna regeneracja serca jest nowym, ważnym celem leczenia. Dotychczasowe badania kliniczne pokazują, że jest to cel ciągle bardziej teoretyczny niż praktyczny.

X.1. Serce jako samoodnawiający się narząd

Serce płodu powiększa się na drodze podziałów komórkowych i wzrostu liczby kardiomiocytów (hiperplazja). W pierwszych tygodniach po urodzeniu komórki mięśniowe tracą zdolność do podziałów (osiągają stan końcowego zróżnicowania) [1]. Od tej pory powiększanie serca odbywa się na drodze powiększania się rozmiarów istniejących kardiomiocytów (hipertrofia) [2]. Uszkodzone serca płazów i takie organy ssaków jak wątroba regenerują się kompletnie. Natomiast serce ssaków uszkodzone, np. w wyniku zawału bliznowacieje, co oznacza, że miejsce uszkodzonych kardiomiocytów jest zajmowane przez tkankę łączną. Dlatego do niedawna obowiązywał pogląd, że kardiomiocyty ssaków nie mają zdolności odnawiania się i są tak stare jak ich właścicieli. Następujące obserwacje przyczyniły się do obalenia tego paradygmatu [2]:

- 1) Liczba kardiomiocytów w sercu jest stała przez całe życie (~5–6 mld), pomimo ciągle obecnej w miokardium apoptozy. Analiza matematyczna pokazuje, że bez regeneracji

kardiomiocyty wymarłyby w ciągu 20–30 lat. Stany patologiczne i starzenie dodatkowo nasilają utratę komórek miokardium;

- 2) W sercu obserwowane są niezbyt liczne podziały mitotyczne – około 11/milion kardiomiocytów. W niedokrwionym miokardium liczba podziałów rośnie do ~800/milion w strefie granicznej i ~300/milion na peryferiach zawału;
- 3) Serce posiada własne KM w liczbie ~1/30 tysięcy kardiomiocytów;
- 4) Zjawisko chimeryzmu. Po przeszczepie serca kobiety mężczyźnie, po pewnym czasie wśród kardiomiocytów, komórek śródbłonna i mięśniówki gładkiej naczyń pojawiają się komórki z chromosomem Y, co sugeruje rekrutację KM do przeszczepionego serca z obwodu i powstawaniu *de novo* komórek miokardium.

W stanach patologicznych może dochodzić do zaburzenia naturalnych procesów regeneracji w sercu, w tym do zmniejszenia się zdolności KM do samoodnawiania się, zwiększonej ich apoptozy i ewentualnej nekrozy, jak np. w obszarze uszkodzonym w wyniku niedokrwienia i reperfuzyj. W efekcie może to skutkować netto utratą komórek kurczących się, jak i komórek budujących naczynia mikrokrążenia [2].

X.2. Strategie leczniczej regeneracji serca

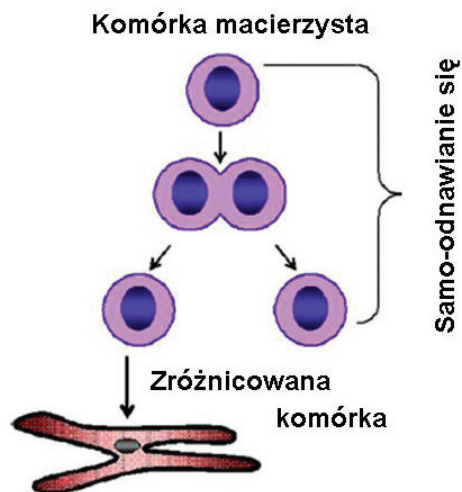
Testowanych jest obecnie kilka możliwych strategii zwiększania potencjału regeneracyjnego serca. Najważniejsze to:

- 1) Zwiększanie zdolności do podziałów istniejących kardiomiocytów. Ten kierunek poszukiwań nie przyniósł dotąd większych sukcesów. Problemem jest nie tylko zwiększenie liczby podziałów, ale następnie kontrolowane ich hamowanie.
- 2) Zwiększanie zdolności regeneracyjnej miokardium przez sercowe progenitory, wewnątrzsercowe i/lub pochodzące ze szpiku kostnego. Badania dotyczące wewnątrzsercowych MK nie wyszły jeszcze poza fazę eksperymentalną. Przeprowadzono kilka obserwacyjnych badań klinicznych u pacjentów ze świeżym zawałem serca, w których badano wpływ farmakologicznej mobilizacji KM ze szpiku przy użyciu G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*). Wnioski z opublikowanej niedawno metaanalizy tych badań nie są jednoznaczne i wymagają weryfikacji w dużych randomizowanych badaniach [3].
- 3) Regeneracja serca za pomocą egzogennych komórek macierzystych, które podane do serca mogłyby odbudować elementy uszkodzonego miokardium. Ten kierunek poszukiwań przyniósł obiecujące wyniki badań eksperymentalnych i niejednoznaczne wyniki badań klinicznych.

X.3. Komórki macierzyste

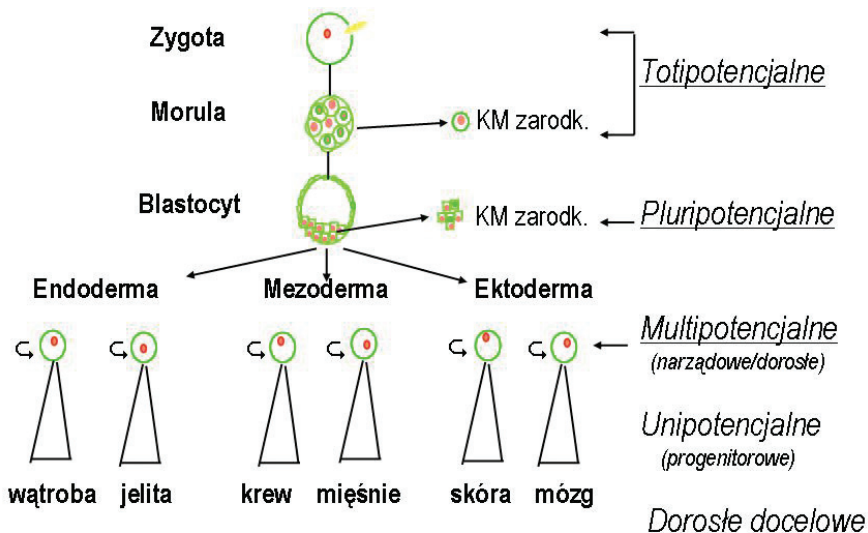
X.3.1. Definicje

Zgodnie z definicją, komórki macierzyste (KM), albo tzw. komórki pnia (*ang. stem cells*), to nieodróżnicowane komórki z nieograniczoną zdolnością (a) dzielenia się (prolifracji), w wyniku czego następuje ich samoodnawianie się (tworzenie kopii) i (b) różnicowania się do innych typów komórek (Ryc. 47). Kierunek różnicowania zależy od warunków środowiska oraz od tzw. potencjału różnicowania się KM.



Rycina 47. Proliferacja i różnicowanie się komórek macierzystych

Zmiany potencjału różnicowania KM najłatwiej jest śledzić analizując stadia rozwoju zarodkowego ssaków (Ryc. 48).



Rycina 48. Komórki macierzyste w rozwoju zarodkowym ssaka. Hierarchia potencjału różnicowania się komórek macierzystych. Szczegóły w tekście.

Po zapłodnieniu komórki jajowej, zygota dzieli się kilkakrotnie na komórki potomne (stadium moruli), z których każda ma takie same właściwości i każda może dać początek dowolnej tkance organizmu (totipotencjalne KM).

Na etapie blastuli część komórek zarodkowych grupuje się w tzw. wżgórku zarodkowym, a pozostałe tworzą trofoblast, z którego powstaje łożysko. Komórki zarodkowe pobrane ze wżgórka

zarodkowego są wszystkie takie same i mogą się różnicować do komórek dowolnego listka zarodkowego (endo-, mezo-, ektodermy), ale nie do komórek trofoblastu (pluripotencjalne KM).

Zdolność różnicowania się KM tworzących każdy z listków zarodkowych jest jeszcze bardziej ograniczona – do tkanek pochodnych danego listka (serce pochodzi z mezodermy) (multipotencjalne KM).

W narządach dorosłego organizmu rezydują tzw. somatyczne KM, zwane także komórkami progenitorowymi, które mają zdolność do różnicowania się tylko do komórek narządu, z którego pochodzą (unipotencjalne KM).

Część somatycznych KM może przedostawać się do krwioobiegu i krążyć z krwią zagnieżdżać się w innych narządach. Panuje opinia, że w istocie w poszczególnych narządach obok właściwych dla nich KM rezydują także reprezentanci somatycznych KM innych narządów [4]. Szczególnie dużo KM rezyduje w szpiku kostnym (Ryc. 49).

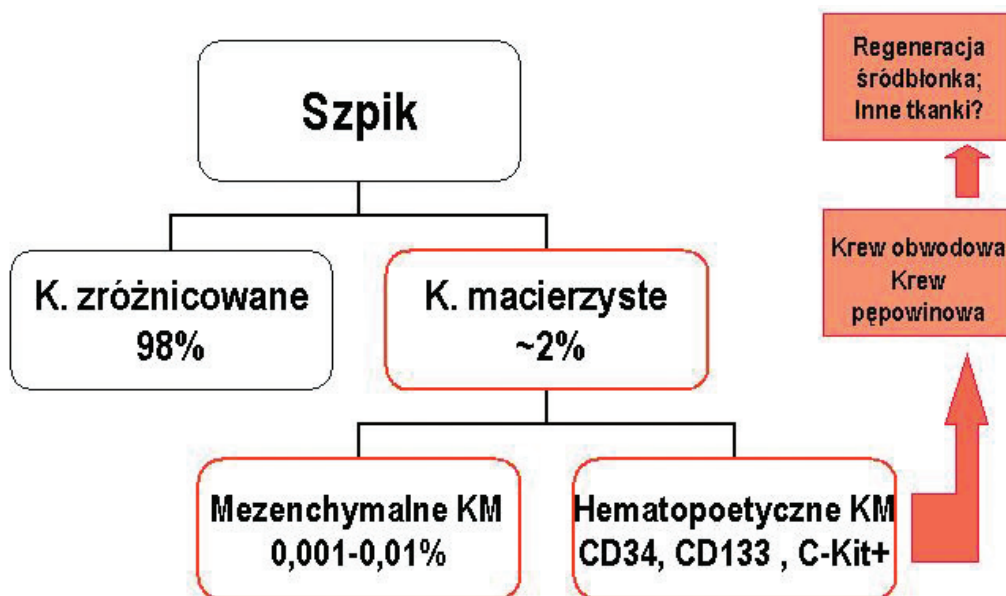
X.3.2. Komórki macierzyste o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym

Embrionalne komórki macierzyste (*ang. Embryonic Stem Cells, ESC*). ESC są pluripotencjalnymi komórkami pobieranymi ze wżgórka zarodkowego blastocysty. W odpowiednich warunkach mogą różnicować się do kardiomiocytów, mięśni gładkich i śródbłonna naczyń mikrokrążenia. Przeszkodą w wykorzystaniu ESC jest ich zdolność do przejmowania fenotypu tkanki patologicznej (tej, którą chcemy regenerować), tworzenia potworniaków oraz ich wysoka immunogenność (na ich powierzchni znajdują się specyficzne antygeny ludzkich leukocytów, HLA) [5]. Z wykorzystaniem ESC wiążą się również problemy natury etycznej.

Sercowe komórki macierzyste (*ang. Cardiac Stem Cells, CSC*). CSC są naturalnie zasiedlającymi serce komórkami różnicującymi się do kardiomiocytów, mięśni gładkich, komórek śródbłonna i fibroblastów. Obecnie nie dysponujemy dobrym markerem pozwalającym je identyfikować i do CSC włączamy cztery subpopulacje komórek z ekspresją: (i) receptora c-Kit, (ii) antygeny Sca 1, (iii) czynnika transkrypcyjnego Isl 1 oraz (iv) komórki niebarwiące się odczynnikami Hoechst 33342 tzw. komórki SP (*ang. side-population cells*) [6,7]. Zgodnie z teorią, że w tkankach znajdują się heterogenne populacje komórek macierzystych ukierunkowanych dla różnych tkanek i narządów, CSC można znaleźć również w szpiku kostnym i narządach obwodowych. CSC mogą stać się idealnymi kandydatami do terapii komórkami macierzystymi, ponieważ: (i) nie są immunogenne, (ii) są wstępnie zróżnicowane, a zatem nie będą tworzyć potworniaków oraz (iii) dysponujemy bezpieczną małoinwazyjną przeszskórną metodą pobierania ich z miokardium.

Mioblasty mięśni szkieletowych (tzw. *komórki satelitarne*), które są prekursorami mięśni poprzecznie prążkowanych. Po podaniu do blizny pozawałowej mogą przekształcać się w kurczące się włókna mięśniowe. Badania eksperymentalne wykazały jednak, że te nowo powstałe miocyty nie integrują się z otaczającymi kardiomiocytami, prawdopodobnie dlatego że nie produkują białka koneksyny 43, która buduje złącza międzykomórkowe kardiomiocytów. Potencjalnie wiąże się to z ryzykiem wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu i wymaga dodatkowego leczenia antyarytmicznego. Zaletą mioblastów szkieletowych jest brak immunogenności, a zatem mogą być wykorzystywane zarówno w autogenicznej, jak i allogenicznej terapii komórkowej, oraz ich znacznie mniejsza wrażliwość na niedokrwienie niż kardiomiocytów [8].

Hematopoetyczne komórki macierzyste (*ang. Hematopoietic Stem Cells, HSC*). HSC to pochodzące ze szpiku kostnego multipotencjalne komórki, które są prekursorami różnych krwiotwórczych linii komórkowych (Ryc. 49). HSC są najlepiej poznanymi i scharakteryzowanymi komórkami macierzystymi, wykorzystywanymi od dawna w leczeniu chorób układu krwiotwórczego. W puli hematopoetycznych KM znajduje się podtyp komórek, które pełnią rolę tzw. progenitorowych komórek śródbłonkowych. Progenitory śródbłonkowe częściowo opuszczają szpik i krążą z krwią uczestnicząc w stałej wymianie i regeneracji uszkodzonego śródbłonna naczyńniowego [9].



Rycina 49. Komórki macierzyste szpiku.

Mezenchymalne komórki macierzyste (ang. *Mesenchymal Stem Cells*, MSC). MSC są multipotencjalnymi komórkami, które mają zdolność różnicowania się do osteoblastów, chondrocytów i adipocytów oraz charakteryzują się brakiem ekspresji antygenów CD34 i CD133. Jak pokazują badania eksperymentalne, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* pewne subpopulacje MSC mogą przekształcać się do kardiomiocytów [10,11]. Istotniejsza wydaje się być zdolność MSC do produkcji szerokiego wachlarza cytokin i ich efekt parakryny (vide poniżej). Zaletą MSC jest ich niewielka immunogenność, co stwarza potencjalne możliwości wykorzystania ich w allogenicznej terapii komórkowej.

W badaniach klinicznych najczęściej używano mieszaniny **BM MNC** jednojądrzastych komórek izolowanych ze szpiku kostnego (ang. *bone marrow mononuclear cell*, BM MNC), wśród których znajdują się zarówno HSC, EPC jak i MSC. Populacje tych komórek mogą być również uzyskiwane z krwi obwodowej i pępowinowej, a MSC i EPC dodatkowo z tkanki tłuszczowej.

X.4. Komórki macierzyste w leczeniu zawału i niewydolności serca

X.4.1. Leczenie pozawałowej niewydolności serca

Badania eksperymentalne wykazały, że BM MNC podane do blizny pozawałowej, jeżeli zagnieżdżają się w sercu, to różnicują się do fibroblastów, co ewentualnie skutkuje wzrostem sztywności blizny (efekt potencjalnie korzystny hemodynamicznie).

Do komórek mięśniowych różnicują się natomiast w bliznie pozawałowej komórki satelitarne mięśni szkieletowych, jednak nie integrują się one elektrycznie ze zdrowymi kardiomiocytami. Badania obserwacyjne, które jednak nie obejmowały grupy kontrolnej, sugerują

korzystne efekty tej terapii. Jedyne randomizowane badanie wieloośrodkowe z użyciem placebo zostało przerwane wcześniej. W badaniu tym, w trakcie operacji pomostowania tętnic wieńcowych wstrzykiwano do blizny pozawałowej pacjentów (zawał w wywiadzie, frakcja wyrzucania <35%, n = 97) zawieszinę mioblastów. W 6-miesięcznej obserwacji nie zaobserwowano poprawy funkcji hemodynamicznej serca w badaniu USG u leczonych pacjentów, chociaż mieli oni zmniejszone rozmiary lewej komory. Zanolowano także zwiększone występowanie zaburzeń rytmu [12].

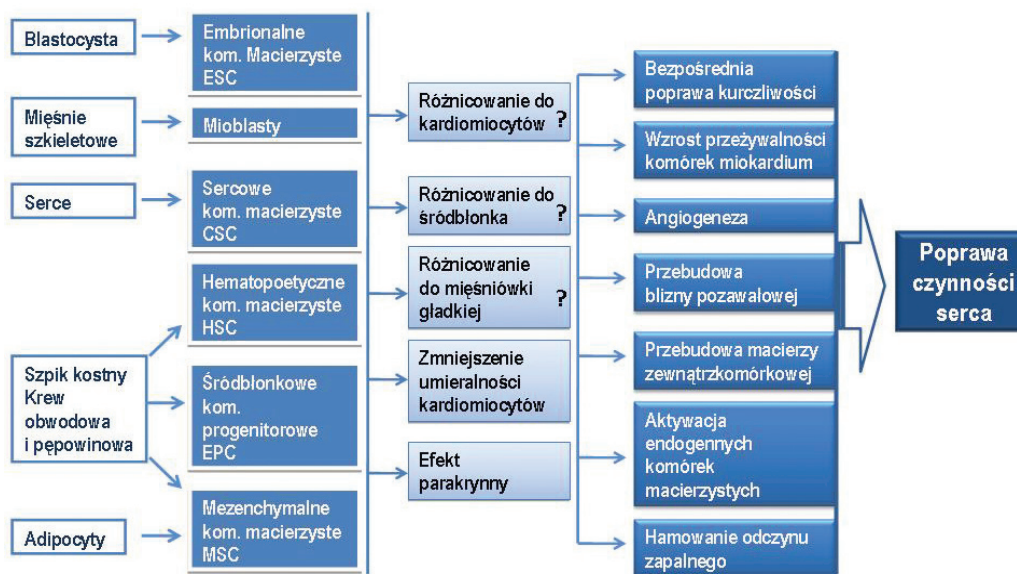
X.4.2. Leczenie świeżego zawału serca – badania eksperymentalne

Wyniki pierwszych eksperymentów z zastosowaniem terapii KM były bardzo obiecujące. W 2001 roku na łamach *Nature* ukazała się pionierska praca, w której autorzy pokazali, że subpopulacja szpikowych KM podanych bezpośrednio do obszaru zawału u myszy jest zdolna do jego odbudowy. Po 9 dniach od podania komórek około 68% pierwotnego obszaru zawału zasiedlały nowe kardiomiocyty i pojawiły się naczynia mikrokrążenia [13]. Wyników tych nie potwierdziły jednak inne badania i obecnie uważa się, że komórki szpikowe podane do serca, jeśli zagnieżdżają się w sercu, to różnicują się do komórek śródbłonna, a nie kardiomiocytów [14].

Niemniej jednak, liczne badania eksperymentalne wykazały, że terapia komórkowa skutkuje redukcją wielkości zawału i poprawą stanu hemodynamicznego serca. Są tego dwa, niewykluczające się, wytłumaczenia:

- 1) Transplantacja KM zmniejsza obszar martwicy pozawałowej, dlatego że zapobiega umieraniu kardiomiocytów, a nie dlatego, że promuje ich regenerację. Transplantacja KM skutkuje w niedokrwionym/reperfundowanym miokardium wzrostem gęstości naczyń mikrokrążenia i równocześnie mniejszą apoptozą. W wyniku ostrego niedokrwienia dochodzi do szybkiego wymierania kardiomiocytów w centrum zawału oraz przeciągającego się w czasie, powolnego wymierania kardiomiocytów znajdujących się na obwodzie strefy martwicy. Ten ostatni proces spowodowany jest nadmiernym obciążeniem mechanicznym i energetycznym obwodowych kardiomiocytów, które przejmują funkcję kardiomiocytów, które zginęły. Dynamika umierania tych obwodowych kardiomiocytów (i rozszerzania się strefy martwicy) jest wypadkową wielkości obciążenia i szybkości, z jaką dochodzi do rozwoju nowych naczyń mikrokrążenia. Prawdopodobnie transplantacja KM działa korzystnie dlatego, że przyspiesza powstawanie nowych naczyń mikrokrążenia i w ten sposób zapobiega powiększaniu się obszaru zawału [15, 16].
- 2) Transplantacja KM działa korzystnie dlatego, że KM produkują liczne substancje czynne o korzystnym działaniu parakrynnym na serce [17]. Spośród podanych do serca szpikowych komórek jedynie ~2% stanowią KM (Ryc. 49) i <10% ogólnej puli podanych komórek zagnieżdża się w miokardium. Oznacza to, że liczba zagnieżdżonych w miokardium KM jest zbyt mała, by przez różnicowanie do kardiomiocytów (jeśli różnicowanie to występuje) mogły one oddziaływać na ogólny stan serca. Stąd hipoteza, że korzyści terapii KM związane są przede wszystkim z ich działaniem parakrynnym. Media, w których hodowano KM mają podobny korzystny efekt jak same KM. KM produkują szeroki wachlarz substancji biologicznie czynnych, które potencjalnie:
 - Zwiększają przeżywalność niedokrwionych kardiomiocytów i zmniejszają ich apoptozę – SFRP-1 i SFRP-2 (*secreted frizzled-related protein*), Tβ4 (*thymosin*), HGF (*hepatocyte growth factor*), IGF-1 (*insulin-like growth factor*), adrenomodulina, LIF (*leukemia inhibitor factor*);

- Stymulują angiogenezę, co poprawia perfuzję naprawianego obszaru – VEGF-A (*vascular endothelial grown factor*), angiopoetyna, TGF- β 1 (*transforming growth factor*), IL-6, PDGF-A (*platelet-derived growth factor*), angiogenina;
- Rekrutują obwodowe CSC i EPC oraz aktywują rezydujące CSC do odbudowy utraconych elementów miokardium – SDF-1, VEGF-A, FGF-2 (*fibroblast growth factor*), MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*), SCF (*stem cell factor, c-Kit ligand*);
- Hamują odczyn zapalny – interleukiny IL-6 i IL-11;
- Modulują aktywność proteolityczną i powstawanie kolagenu w macierzy zewnątrzkomórkowej, co wpływa na formowanie blizny pozawałowej i przebudowę mięśnia sercowego – metaloproteinazy MMP-1, MMP-2 oraz MMP-9, tkankowe, inhibitory metaloproteinaz TIMP-1 i TIMP-2, FGF-1, CTGF (*connective tissue growth factor*).



Rycina 50. Źródła i rodzaje KM oraz proponowany mechanizm ich działania.

X.4.4. Transplantacja komórkowa w leczeniu świeżego zawału u ludzi

W większości badań klinicznych z zastosowaniem KM w leczeniu świeżego zawału stosowano jednorazowe, dowieńcowe podanie autologicznych BM MNC. Pierwsze obserwacyjne badania na niewielkich liczebnie grupach pacjentów donosiły o korzystnych efektach takiej transplantacji. Wyniki nowszych randomizowanych badań z użyciem BM MNC nie są już tak jednoznaczne (Tab. 20). Z siedmiu wybranych do analizy badań (kryterium była liczba pacjentów ≥ 20 w grupie), w trzech nie obserwowano korzyści hemodynamicznych transplantacji (mierzonych poprawą frakcji wyrzucania, LVEF), a w czwartym badaniu (BOOST) poprawę zanotowano jedynie w 6. miesiącu obserwacji, natomiast w 18. miesiącu grupa badana i kontrolna nie różniły się istotnie.

Przy interpretacji wyników należy pamiętać, że w badaniach tych: (i) stosowano różne metody izolowania i hodowli komórek (ii) podawano różną liczbę komórek, (iii) czas od zawału do podania BM MNC różnił się między badaniami, (iv) wykorzystywano różne metody oceny

punktu końcowego, jakim była LVEF (echokardiografia, angiografia lub MRI), (v) skuteczność terapii oceniano w różnym punktach czasowych po transplantacji.

Tabela 20. Wyniki wybranych randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem terapii BM MNC w leczeniu świeżego zawału.

Badanie	N/n	Liczba BM MNC	Dni po MI	Obserw. (m-ce)	Zmiana LVEF vs. placebo
ASTAMI (2008) [18]	50/50	8.7±4.8×10 ⁷	3 – 5	12	NS
BALANCE (2009) [19]	62/62	6.1±3.9×10 ⁷	7 ± 2	3	↑ 6.9% (P<0.01)
BOOST 2004[20, 21]	30/30	2.5×10 ⁹	< 5	6/18	↑ 6% (P<0.01)/NS
Huikuri (2008) [22]	40/40	3.6×10 ⁸	2 – 6	6	↑ 5.4% (P= 0.03)
Leuven-AMI(2006) [23]	33/34	1.7±0.7 ×10 ⁸	1 – 2	4	NS
REGENT (2009) [24]	80/40	1,78 ×10 ⁸	7	6	NS
REPAIR-AMI (2006) [25]	95/92	2.4±1.7×10 ⁸	3 – 6	4	↑ 2.5% (P= 0.01)

X.4.4. Podsumowanie

Dotychczasowe doświadczenia na polu transplantacji komórkowej pokazują, że:

- 1) Medycyna regeneracyjna jest nowym obiecującym działem kardiologii;
- 2) Przeszczepione komórki szpikowe same raczej nie różnicują się do kardiomiocytów i bezpośrednio nie uczestniczą w regeneracji kardiomiocytów;
- 3) Transplantacja BM MNC w świeżym zawałe, jeśli przynosi korzyść hemodynamiczną to jest ona niewielka. W miarę publikacji kolejnych badań rośnie sceptycyzm co do skuteczności obecnych metod transplantacji komórkowej;
- 4) Niejednoznaczne wyniki badań klinicznych i brak jasności, co do mechanizmu potencjalnie korzystnego działania transplantacji komórkowej wskazują na potrzebę powrotu do badań podstawowych dotyczących biologii KM i podstawowych mechanizmów regeneracji serca.

Obecnie trwają intensywne prace nad oceną bezpieczeństwa oraz skuteczność zastosowania w ostrym niedokrwieniu i NS terapii wykorzystującej mezenchymalne i sercowe komórki macierzyste (WWW.ClinicalTrials.gov).

Bibliografia

- [1] Amir G., Ma X., Reddy VM. et al. Dynamics of human myocardial progenitor cell populations in the neonatal period. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86(4): 13.11–9.
- [2] Kajstura J., Urbanek K., Rota M et al. Cardiac stem cells and myocardial disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 45(4): 505–13.
- [3] Abdel-Latif A., Bolli R., Zuba-Surma EK., Tleyjeh IM., Hornung CA., Dawn B. Granulocyte colony-stimulating factor therapy for cardiac repair after acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2008; 156(2): 216–226.

- [4] Kucia M., Ratajczak J., Ratajczak MZ. Bone marrow as a source of circulating CXCR4+ tissue-committed stem cells. *Biol Cell*. 2005; 97(2): 133–46.
- [5] Sarić T., Frenzel LP., Hescheler J. Immunological barriers to embryonic stem cell-derived therapies. *Cells Tissues Organs*. 2008; 188(1–2): 78–90.
- [6] Gersh BJ., Simari RD., Behfar A., Terzic CM., Terzic A. Cardiac cell repair therapy: a clinical perspective. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(10): 876–92.
- [7] Stamm C., Choi YH., Nasserli B., Hetzer R. A heart full of stem cells: the spectrum of myocardial progenitor cells in the postnatal heart. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009; 3(3): 215–29.
- [8] Menasché P. Skeletal myoblasts for cardiac repair: Act II? *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(23): 1881–3.
- [9] Young PP., Vaughan DE., Hatzopoulos AK. Biologic properties of endothelial progenitor cells and their potential for cell therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007; 49(6): 421–9.
- [10] Caplan AI., Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem*. 2006; 98(5): 1076–84.
- [11] Miyahara Y., Nagaya N., Kataoka M., Yanagawa B., Tanaka K., Hao H., Ishino K., Ishida H., Shimizu T., Kangawa K., Sano S., Okano T., Kitamura S., Mori H. Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med*. 2006; 12(4): 459–65.
- [12] Menasché P., Alfieri O., Janssens S. et al. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation* 2008; 117(9): 1189–200.
- [13] Orlic D., Kajstura J., Chimenti S., Jakoniuk I., Anderson SM., Li B., Pickel J., McKay R., Nadal-Ginard B., Bodine DM., Leri A., Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410(6829): 701–5.
- [14] Sussman MA., Murry CE. Bones of contention: marrow-derived cells in myocardial regeneration. *J Mol Cell Cardiol*. 2008; 44(6): 950–3.
- [15] Kocher AA., Schuster MD., Szabolcs MJ. et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med*. 2001; 7(4): 430–6.
- [16] Schuster MD., Kocher AA., Seki T., Martens TP., Xiang G., Homma S., Itescu S. Myocardial neovascularization by bone marrow angioblasts results in cardiomyocyte regeneration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287(2): H525–32.
- [17] Gneccchi M., Zhang Z., Ni A., Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res*. 2008; 103(11): 1204–19.
- [18] Lunde K., Solheim S., Aakhus S., Arnesen H., Abdelnoor M., Egeland T., Endresen K., Ilebakk A., Mangschau A., Fjeld JG., Smith HJ., Taraldsrud E., Grøgaard HK., Bjørnerheim R., Brekke M., Müller C., Hopp E., Ragnarsson A., Brinchmann JE., Forfang K. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 355(12): 1199–209.
- [19] Yousef M., Schannwell CM., Köstering M., Zeus T., Brehm M., Strauer BE. The BALANCE Study: clinical benefit and long-term outcome after intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(24): 2262–9.
- [20] Wollert KC., Meyer GP., Lotz J., Ringes-Lichtenberg S., Lippolt P., Breidenbach C., Fichtner S., Korte T., Hornig B., Messinger D., Arseniev L., Hertenstein B., Ganser A., Drexler H. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2004; 364(9429): 141–8.
- [21] Meyer GP., Wollert KC., Lotz J., Pirr J., Rager U., Lippolt P., Hahn A., Fichtner S., Schaefer A., Arseniev L., Ganser A., Drexler H. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial. *Eur Heart J*. 2009 Sep 22 [Epub ahead of print].
- [22] Huikuri HV., Kervinen K., Niemelä M., Ylitalo K., Säily M., Koistinen P., Savolainen ER., Ukkonen H., Pietilä M., Airaksinen JK., Knuuti J., Mäkitallio TH; FINCELL Investigators. Effects of intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells on left ventricular function, arrhythmia risk profile, and restenosis after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008; 29(22): 2723–32.
- [23] Janssens S., Dubois C., Bogaert J., Theunissen K., Deroose C., Desmet W., Kalantzi M., Herbots L., Sinnaeve P., Dens J., Maertens J., Rademakers F., Dymarkowski S., Gheysens O., Van Cleemput J., Bormans G., Nuyts J., Belmans A., Mortelmans L., Boogaerts M., Van de Werf F. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9505): 113–21.
- [24] Tendera M., Wojakowski W., Rużyłło W. et al. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34+CXCR4+ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) Trial. *Eur Heart J*. 2009; 30(11): 1313–21.

XI. Kardiomiopatie uwarunkowane genetycznie

Monika Duda

Kardiomiopatie są najczęściej spotykanymi chorobami serca o udowodnionym podłożu genetycznym. Dzięki intensywnemu rozwojowi biologii molekularnej, u pacjentów z kardiomiopatiami opisano setki różnych jednogenowych mutacji. Produktami takich zmutowanych genów są białka kardiomiocytów (najczęściej) o nieprawidłowej strukturze i/lub funkcji. Rola fizjologiczna wielu z tych białek opisana została w poprzednich rozdziałach. Paradoks genetycznie uwarunkowanych kardiomiopatii polega na tym, że często: (1) mutacje bardzo różnych genów skutkują takim samym lub bardzo podobnym fenotypem chorobowym oraz (2) mutacje dotyczące tego samego genu/białka skutkują odmiennymi fenotypami chorobowymi (np. mutacje genu troponiny T mogą być przyczyną DCM lub HCM). Potwierdza to tezę, że fenotyp przebudowy i ewentualnie NS jest jedynie wyrazem nieswoistej reakcji mięśnia sercowego na czynniki, które uszkadzają, a następnie przeciążają mięsień sercowy.

XI.1. Definicja i klasyfikacja kardiomiopatii

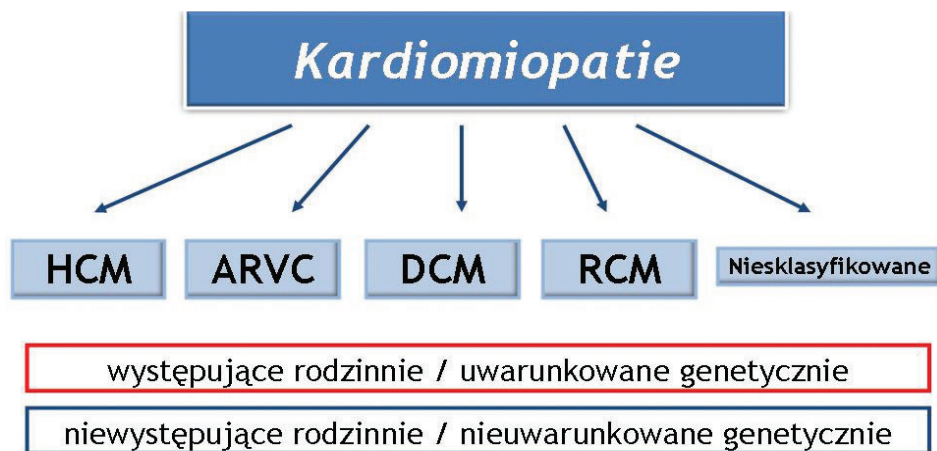
Najnowszy dokument Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczący kardiomiopatii definiuje je jako: „choroby mięśnia sercowego, w których struktura i czynność mięśnia sercowego są zaburzone i które to zaburzenia nie dają się wytłumaczyć obecnością choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, choroby zastawkowej i wrodzonych wad serca” [1]. Kardiomiopatie zostały pogrupowane według fenotypu morfologicznego i czynnościowego na:

- Kardiomiopatię przerostową (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*)
- Arytmogenną kardiomiopatię prawej komory (ARVC, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*)
- Kardiomiopatię rozstrzeniową (DCM, *dilated cardiomyopathy*)
- Kardiomiopatię restrykcyjną (RCM, *restrictive cardiomyopathy*)
- Kardiomiopatie niesklasyfikowane.

W każdej grupie wyróżniono postać:

- występującą rodzinnie, w której fenotyp kardiomiopatii ma związek z obecnością mutacji, najczęściej jednego genu. Może to być mutacja występująca wśród członków rodziny pacjenta lub pojawiająca się tylko u danego pacjenta (mutacja sporadyczna);
- niewystępującą rodzinnie (nieuwarunkowaną genetycznie) – idiopatyczną lub nabytą w przebiegu choroby ogólnoustrojowej (Rycina 51).

Eksperti *American Heart Association* do kardiomiopatii uwarunkowanych genetycznie dodatkowo włączają kanałopatie, w których nieprawidłowości dotyczą budowy i czynności kanałów jonowych (zespoły wydłużonego QT, Burgandów i skróconego QT oraz katecholaminergiczna polimorficzna tachykardia komorowa) [2].



Rycina 51. Podział kardiomiopatii zaproponowany przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2008 roku.

XI.2. Kardiomiopatia przerostowa (HCM)

HCM występuje ~1/500 osób dorosłej populacji, w 50–60% przypadków ma postać rodzinną. Do jej rozwoju prowadzi szereg defektów genetycznych (Tabela 21), z których najważniejsze to:

- 1) Defekty białek (i) kurczliwych i stabilizujących sarkomeru, (ii) dysku Z lub (iii) cytoszkieletu (rozdz. II.4.5). Dotychczas opisano ponad 450 mutacji, które najczęściej dotyczą genów *MYH7* (44% przypadków) i *MYBPC3* (35%), kodujących odpowiednio łańcuch ciężki β -miozyny i białko C wiążące miozynę (rozdz. II.4.2). Rzadziej spotykane są zmiany w genach dla troponiny T (*TNNT2*, 7% przypadków) i troponiny I (*TNNI3*, 5%), mutacje w innych białkach opisane zostały dotychczas tylko w kilku przypadkach (Tab. 21) [3]. Choroby sarkomerów dziedziczą się autosomalnie dominująco.
- 2) Zaburzenia metaboliczne, które charakteryzują się gromadzeniem w kardiomiocytach nietypowych produktów przemian metabolicznych, np.: (i) mutacja w genie kodującym podjednostkę γ_2 kinazy białkowej AMP-zależnej (*PRKAG2*) prowadzi do akumulacji glikogenu w kardiomiocytach [4], natomiast (ii) mutacja w genie dla lizosomalnego białka błonowego (*LAMP2*) związana jest z obecnością licznych autofagalnych wakuoli w kardiomiocytach [5]. Zaburzenia metaboliczne mają różny model dziedziczenia: autosomalnie dominujący lub recesywny czy też sprzężony z chromosomem X.

Charakterystyka. HCM cechuje się przerostem mięśnia sercowego z charakterystycznymi małymi jamami serca przy braku obciążenia hemodynamicznego. Przerost jest zwykle asymetryczny i zajmuje przednią część przegrody międzykomorowej oraz ścianę przednio-boczną LV, występuje jednak duża zmienność lokalizacji i nasilenia zmian między różnymi osobnikami. Charakterystyczne dla HCM upośledzenie rozkurczu komory występuje przy zachowaniu prawidłowej, a często nadmiernie dynamicznej, jej czynności skurczowej. U około 25% chorych występuje zawężenie drogi odpływu w LV z dynamicznym wewnątrzkomorowym gradientem ciśnieniowym – wysokociśnieniowy obszar koniuszkowy i niskociśnieniowy podaortalny. HCM często związana jest z komorowymi zaburzeniami rytmu i nagłą śmiercią sercową u młodych osób.

Tabela 21. Choroby wywołujące kardiomiopatię przerostową (HCM)

Mutacje białek sarkomerów
■ łańcuch ciężki β-miozyny (<i>MYH7</i>) ■ białko C wiążące miozynę (<i>MYBPC3</i>) ■ regulatorowy łańcuch lekki miozyny (<i>MYL2</i>) ■ istotny łańcuch lekki miozyny (<i>MYL3</i>) ■ troponina T (<i>TTNT2</i>) ■ troponina I (<i>TTNI3</i>) ■ tropomiozyna (<i>TPM1</i>) ■ aktyna (<i>ACTC1</i>) ■ titina (<i>TTN</i>) ■ białko LIM (<i>CSRP3</i>) ■ teletonina (<i>TCAP</i>) ■ miozenina 2 (<i>MYOZ2</i>) ■ wikulina (<i>VCL</i>)
Choroby metaboliczne
■ glikogenozy – choroba Pompego – choroba Forbesa – defect γ_2 kinazy białkowej AMP-zależnej (<i>PRKAG2</i>) ■ lizosomalne choroby spichrzeniowe – choroba Andersona-Fabry'ego – zespół Hurlera ■ niedobór karnityny ■ niedobór fosforylasy B ■ zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych ■ cytopatie mitochondrialne
HCM jako element zespołu
■ zespół Noonan ■ zespół LEOPARD ■ ataksja Friedreicha ■ zespół Swyera ■ zespół Beckwitha-Wiedermanna

Obraz histologiczny wyróżnia się bezładnym ułożeniem kardiomiocytów o różnej wielkości i kształcie, co jest wynikiem nieprawidłowości w budowie białek sarkomerów lub

wewnątrzkomórkowego odkładania się nieprawidłowych produktów. Typowa jest również ekspansja tkanki łącznej i zwłóknienie oraz zmiany w śródściennych tętnicach wieńcowych (przerost ścian naczyń prowadzący do zmniejszenia jego światła).

HCM cechuje się dużą różnorodnością stopnia nasilenia i czasu pojawienia się przerostu oraz obecnością niejednorodnych objawów klinicznych. Istnieje jednak pewna zależność między rodzajem defektu a przebiegiem HCM, np.:

- 1) łagodny przebieg charakterystyczny jest dla mutacji genu białka C [6];
- 2) mutacje w genie troponiny T związane są z niewielkim przerostem, ale wysokim ryzykiem nagłej śmierci sercowej [7];
- 3) masywny przerost miokardium i duże prawdopodobieństwo nagłej śmierci sercowej są charakterystyczne dla mutacji genu łańcucha ciężkiego β -miozyny, szczególnie złe rokowanie związane jest z mutacjami R403Q, R453C i R719W [8];
- 4) duży przerost miokardium, liczne komorowe zaburzenia rytmu i częstsza progresja do niewydolności serca występuje u chorych z zaburzeniami metabolicznymi [9].

Mechanizm molekularny, w jakim różne mutacje genetyczne prowadzą do powstania charakterystycznego fenotypu HCM, jest niejasny. Badania eksperymentalne sugerują następujące potencjalne mechanizmy:

- 1) przerost kardiomiocytów – może być wtórny do zaburzeń wewnątrzkomórkowego obiegu Ca^{2+} i wzrostu jego stężenia w cytozolu, co prowadzi do aktywacji proprzerostowej ścieżki zależnej od kalcyneuryny i NFAT (vide Ryc. 32) [10, 11];
- 2) upośledzenie funkcji rozkurczowej miokardium – zmieniona struktura białek sarkomeru może upośledzać wysuwanie się filamentów aktynowych z miozynowych w czasie rozkurczu [12];
- 3) komorowe zaburzenia rytmu – charakterystyczne bezładne ułożenie kardiomiocytów i obszary zwłóknienia (wtórne do niedokrwienia) mogą być przyczyną niestabilności elektrycznej i powstawania pętli re-entry [13, 14]. Zaburzenia wewnątrzkomórkowego obiegu Ca^{2+} również mogą być przyczyną zaburzeń rytmu (rozdz. VI.5.);
- 4) hiperdynamiczny skurcz – niektóre mutacje w łańcuchu ciężkim miozyny mogą mieć charakter „*gain of function*”. Wzrost aktywności ATP-azowej miozyny prowadzi do generowania większej siły i szybkości ślizgania się filamentów aktynowych [15, 16].

XI.3. Arytmogenna kardiomiopatia (dysplazja) prawej komory (ARVC)

ARVC występuje od 1/1000 do 1/5000 w dorosłej populacji. W 50% przypadków jest to postać rodzinna dziedziczona autosomalnie dominująco lub recesywnie (zespoły Naxos i Carvajal). Mutacje występują w genach kodujących:

- 1) transformujący czynnik wzrostu $\beta 3$ ($\text{TGF}\beta$), który reguluje czynność fibroblastów (ARVC typu 1);
- 2) receptory rianodynowe, które uczestniczą w uwalnianiu Ca^{2+} z siateczki śródplazmatycznej (rozdz. VI.4.3.2) (ARVC 2);
- 3) jądrowy receptor lamininy, który bierze udział w regulacji apoptozy (ARVC 5);
- 4) białka cytoszkieletu komórkowego: desmina i ZASP (ARVC 7);
- 5) białka tworzące desmosomy, czyli mechaniczne połączenia między kardiomiocytami: desmoplakina (ARVC 8, zespół Carvajal), plakoglobina (ARVC 9, zespół Naxos), plakofilina (ARVC 10), desmogleina (ARVC 11) i desmokollina [17, 18].

Charakterystyka. ARVC cechuje stopniowa utrata kardiomiocytów prawej komory, które są zastępowane tkanką tłuszczową i włóknistą. Proces rozprzestrzenia się od nasierdza w kierunku wsierdzia. Ściana staje się cienka z charakterystycznymi dyskinetycznymi odcinkami. Zmiany włóknisto-tłuszczowe są najczęściej zlokalizowane w tzw. dysplastycznym trójkącie: koniuszek–zastawka trójdzielna–droga odpływu prawej komory, mogą występować także w lewej komorze (u 50% chorych) i przegrodzie międzykomorowej (u 25% chorych). ARVC związana z defektami w receptorach rianodynowych cechuje się częstoskurczami komorowymi przy braku lub niewielkim nasileniu zmian morfologicznych w prawej komorze. ARVC jest najczęstszą przyczyną nagłej śmierci sercowej przed 35. rokiem życia i wśród sportowców.

Mechanizm molekularny ARVC jest również niejasny. Przyczyną utraty kardiomiocytów może być nasilona apoptoza (mutacja jądrowego receptora lamininy) lub nekroza. W przypadku zmian właściwości fizycznych białek desmosomów stres mechaniczny może prowadzić do uszkodzenia i śmierci kardiomiocytów, co aktywuje proces zapalny w miokardium i włóknienie zastępcze [18]. Nacieki tłuszczowe mogą powstawać na skutek transformacji kardiomiocytów do adipocytów [19] lub aktywacji powstawania adipocytów w szlaku zależnym od Wnt/ β kateniny [20]. Włóknisto-tłuszczowe zmiany w miokardium prowadzą do zaburzenia przewodzenia impulsów elektrycznych w sercu i są przyczyną powstawania fal epsilon, bloku prawej odnogi pęczka Hisa, późnych potencjałów i pętli re-entry [21]. Zaburzenia wewnątrzkomórkowego obiegu Ca^{2+} (defekt receptorów rianodynowych) również mogą być przyczyną arytmii komorowych [22].

XI.4. Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM)

DCM spotykana jest od 1/12 500 do 1/50 000 w dorosłej populacji, w 20–30% jest to postać rodzinna. Mutacje występują w genach kodujących:

- 1) białka cytoszkieletu komórkowego, m.in. dystrofina, desmina, F-aktyna, metawinkulina, epikardyna, sarkoglikan i spektryna;
- 2) białka sarkomerów,
- 3) białka desmosomów,
- 4) białka błony jądrowej – lamina A/C i emeryna,
- 5) białka komórkowego obiegu Ca^{2+} – fosfolambdan,
- 6) fenotyp DCM towarzyszy także cytopatiom mitochondrialnym i chorobom metabolicznym (np. hemochromatozie) [23-24].

Mutacje odpowiedzialne za DCM dziedziczą się najczęściej autosomalnie dominująco. Istnieją jednak przypadki cytopatii mitochondrialnych i chorób metabolicznych, których dziedziczenie sprzężone jest z płcią lub jest typu mitochondrialnego.

Charakterystyka. DCM charakteryzuje się powiększeniem i poszerzeniem jednej lub obu komór serca, prawidłową grubością ich ścian i upośledzeniem funkcji skurczowej. U niektórych chorych spotykany jest niewielki przerost LV, który wiąże się z korzystniejszym rokowaniem. W DCM często występują komorowe i nadkomorowe zaburzenia rytmu, incydenty zakrzepowo-zatorowe, nagła śmierć sercowa. Objawy rozwijają się stopniowo, a w 50% przypadków dochodzi do rozwoju niewydolności serca.

Obraz histologiczny miokardium cechuje się nieswoistym włóknieniem podścieliska i okolic okołonaczyniowych, szczególnie warstwy podwsierdziejowej LV. Występuje duże zróżnicowanie wielkości kardiomiocytów od przerostu do atrofii, z nieprawidłowymi mitochondriami.

Czas pojawienia się i nasilenie objawów DCM są zróżnicowane. Najczęściej DCM występuje w wieku średnim, częściej u osób rasy czarnej i u mężczyzn [25]. U wielu pacjentów z łagodnymi objawami i powolnym postępem choroby, długoterminowe rokowanie jest niekorzystne. Natomiast dla chorych z wczesnym pojawieniem się nasilonych objawów typowa jest samoistna poprawa.

Molekularny mechanizm pozostaje niejasny szczególnie, że mutacje w tych samych białkach mogą prowadzić do rozwoju HCM i ARVC. W DCM mutacje białek uniemożliwiają synchroniczny skurcz kardiomiocytów i jego przenoszenie do macierzy zewnątrzkomórkowej, co prowadzi do upośledzenia czynności skurczowej serca. Przekazywanie sygnału do kardiomiocytów o wzroście naprężenia w ścianie komory również jest upośledzone i prowadzi do rozwoju rozstrzeni [23, 26].

XI.5. Kardiomiopatia restrykcyjna (RCM)

RCM jest najrzadziej spotykaną kardiomiopatią. Najczęściej pojawia się w przebiegu chorób ogólnoustrojowych oraz jako postać schyłkowa HCM i DCM. Rodzinna postać RCM związana jest z:

- 1) mutacjami genów białek sarkomerów (troponiny I i T, istotnego łańcucha lekkiego miozyny i łańcucha ciężkiego β -miozyny) oraz desminy, które dziedziczą się autosomalnie dominująco;
- 2) chorobami metabolicznymi dziedziczącymi się autosomalnie recesywnie – glikogenozy, amyloidozy i sarkoidozy [27-28].

Charakterystyka. RCM cechuje się upośledzeniem czynności rozkurczowej serca, co jest wynikiem nadmiernej sztywności ścian komór i upośledzeniem ich napełniania. Czynność skurczowa pozostaje prawidłowa. W badaniu histologicznym typowe jest zastępowanie kardiomiocytów przez tkankę włóknistą lub naciekanie nią przestrzeni śródmiąższowych. W przypadku chorób metabolicznych wewnątrz- i zewnątrzkomórkowo odkładają się nieprawidłowe produkty przemian metabolicznych.

Bibliografia

- [1] Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29: 270–6.
- [2] Maron BJ., Towbin JA., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006; 113: 1807–16.
- [3] Alcalai R., Seidman JG., Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19: 104–10.
- [4] Arad M., Moskowitz IP., Patel VV. et al. Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 107: 2850–6.
- [5] Tanaka Y., Guhde G., Suter A. et al. Accumulation of autophagic vacuoles and cardiomyopathy in LAMP-2-deficient mice. *Nature* 2000; 406(6798): 902–6.

- [6] Niimura H., Patton KK., McKenna WJ. et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation*. 2002; 105: 446–51.
- [7] Moolman JC., Corfield VA., Posen B. et al. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 549–55.
- [8] Marian AJ. Genetic markers: genes involved in human hypertension. *J Cardiovasc Risk*. 1997; 4: 341–5.
- [9] Arad M., Maron BJ., Gorham JM. et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2005; 352: 362–72.
- [10] Semsarian C., Ahmad I., Giewat M. et al. The L-type calcium channel inhibitor diltiazem prevents cardiomyopathy in a mouse model. *J Clin Invest*. 2002; 109: 1013–20.
- [11] Wilkins BJ., Molkentin JD. Calcium-calcineurin signaling in the regulation of cardiac hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 322: 1178–91.
- [12] Bookwalter CS., Trybus KM. Functional consequences of a mutation in an expressed human alpha-cardiac actin at a site implicated in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Biol Chem* 2006; 281: 16777–84.
- [13] Varnava AM., Elliott PM., Baboonian C., Davison F., Davies MJ., McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation*. 2001; 104: 1380–4.
- [14] Varnava AM., Elliott PM., Mahon N., Davies MJ., McKenna WJ. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 275–9.
- [15] Tyska MJ., Hayes E., Giewat M., Seidman CE., Seidman JG., Warshaw DM. Single-molecule mechanics of R403Q cardiac myosin isolated from the mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res*. 2000; 86: 737–44.
- [16] Keller DL., Coirault C., Rau T. et al. Human homozygous R403W mutant cardiac myosin presents disproportionate enhancement of mechanical and enzymatic properties. *J Mol Cell Cardiol*. 2004; 36: 355–62.
- [17] Muthappan P., Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008; 51:31–43.
- [18] Basso C., Corrado D., Marcus FI., Nava A., Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009; 373:1289–300.
- [19] d'Amati G., di Gioia CR., Giordano C., Gallo P. Myocyte transdifferentiation: a possible pathogenetic mechanism for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124: 287–90.
- [20] Garcia-Gras E., Lombardi R., Giocondo MJ. et al. Suppression of canonical Wnt/ β -catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J. Clin. Invest*. 2006;116: 2012–202.
- [21] Corrado D., Basso C., Thiene G. et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1512–20.
- [22] Tiso N., Stephan DA., Nava A. et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet*. 2001; 10: 189–94.
- [23] Arad M., Lahat H., Freimark D. Genetic ideology of dilated cardiomyopathy. *Isr Med Assoc J*. 2005; 7: 392–6.
- [24] Burkett E., Hersherberger r. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 969–981.
- [25] Dries DL., Exner DV., Gersh BJ., Cooper HA., Carson PE., Domanski MJ. Racial differences in the outcome of left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 1999; 340: 609–16.
- [26] Arbustini E., Morbini P., Pilotto A., Gavazzi A., Tavazzi L. Familial dilated cardiomyopathy: from clinical presentation to molecular genetics. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1825–32.
- [27] Mogensen J., Arbustini E. Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2009; 24: 214–20.
- [28] Arimura T., Hayashi T., Kimura A. Molecular etiology of idiopathic cardiomyopathy. *Acta Myol*. 2007; 26: 153–8.

