

Lewostronne współczulne odnerwienie serca w leczeniu opornych zaburzeń rytmu serca zależnych od katecholamin

Left cardiac sympathetic denervation in the management of resistant catecholaminergic arrhythmias

Elżbieta K. Biernacka

Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

Post Kardiol Interw 2011; 7, 1 (23): 61-64

DOI: 10.5114/pwki.2011.21190

Słowa kluczowe: zespół wydłużonego odstępu QT, wielokształtny częstoskurcz komorowy, nagły zgon, układ współczulny, zaburzenia rytmu serca

Key words: long QT syndrome, polymorphic ventricular tachycardia, sudden death, sympathetic system, arrhythmia

Zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca w warunkach wzmożonego napięcia układu współczulnego potwierdzają liczne obserwacje kliniczne i eksperymentalne. Wzmożone napięcie układu współczulnego zwiększa ryzyko częstoskurczów komorowych w większości form zespołu wydłużonego odstępu QT (ang. *long QT syndrome* – LQTS), u chorych z katecholaminergicznym wielokształtnym częstoskurczem komorowym (ang. *catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia* – CPVT), po zawale i z niewydolnością serca [1–4]. Leki blokujące receptory adrenergiczne beta (beta-blokery) zmniejszają śmiertelność u chorych po zawale serca, są też lekami z wyboru u chorych z LQTS i CPVT [5–7].

Zespół wydłużonego odstępu QT

Zespół wydłużonego odstępu QT jest spowodowany wydłużeniem repolaryzacji mięśnia komórek na skutek nieprawidłowej czynności kanałów błony komórkowej: wzmożonej czynności kanałów sodowych lub wapniowych albo osłabieniem czynności kanałów potasowych. Nierównomierne wydłużenie repolaryzacji (dyspersja repolaryzacji) w różnych warstwach mięśnia sercowego w sprzyjających warunkach może powodować powstanie fali *reentry*, odpowiedzialnej za wystąpienie wielokształtnego częstoskurczu komorowego *torsade de pointes*. Wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego sprzyja powstawaniu wczesnych potencjałów następczych, które mogą inicjować *torsade de pointes*. W warunkach wzmożonej aktyw-

ności układu adrenergicznego dochodzi do zwiększenia dyspersji repolaryzacji, co stwarza warunki do powstania zaburzeń rytmu [8]. Utraty przytomności, częstoskurcze komorowe i nagłe zatrzymanie krążenia u chorych z LQTS najczęściej występują w czasie wysiłku (LQT1) lub stresu czy nagłej emocji (LQT2) [9]. Po 20 latach od wprowadzenia beta-blokerów do leczenia chorych z LQTS liczba nagłych zgonów w grupie pacjentów, którzy przeżyli utratę przytomności, spadła z 50% do 1,6%. Skuteczność beta-blokerów jest najwyższa w LQT1 i wynosi 80%, ale już w LQT2 nie przekracza 60%. U 14% chorych, którzy przeżyli epizod zatrzymania krążenia w przeszłości, leczenie beta-blokerami nie zapobiegło kolejnemu epizodowi w ciągu 5 lat [10, 11].

Wielokształtny częstoskurcz katecholaminergiczny

Katecholaminergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy jest chorobą związaną z mutacją genu receptora rianodynowego (*RyR2*), odpowiadającego za gospodarkę wewnątrzkomórkowymi jonami wapnia. Rzadsza odmiana CPVT jest związana z mutacjami kalsekwestryny (*CASQ*), białka wiążącego jony wapnia wewnątrz siateczki sarkoplazmatycznej. Mutacje *RyR2* i *CASQ*, powodujące stały wyciek jonów wapnia z siateczki sarkoplazmatycznej do cytoplazmy komórki, zwiększają aktywność wymiennika sodowo-wapniowego i powodują powstanie późnych potencjałów następczych. W warunkach pobudzenia adrenergicznego, kiedy dochodzi do aktywacji receptora ria-

Adres do korespondencji/Corresponding author:

dr hab. n. med. Elżbieta K. Biernacka, Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04 628 Warszawa, tel.: +48 22 343 46 34, e-mail: k.biernacka@ikard.pl

Praca wpłynęła 24.01.2010, przyjęta do druku 30.01.2011.

nodynowego, poziom jonów wapnia w cytoplazmie komórki gwałtownie wzrasta, doprowadzając do powstania groźnych wielokształtnych częstoskurczów komorowych. Choroba ujawnia się u dzieci i nastolatków. Utraty przytomności występują w czasie wysiłku i w stresie. Ryzyko nagłego zgonu wynosi 20–30% do 20.–30. roku życia. Skuteczność beta-blokerów pod warunkiem stosowania ich w wysokich dawkach nie przekracza 55% [12–14].

Leczenie farmakologiczne

Leczenie z zastosowaniem beta-blokerów nie jest wolne od wielu problemów. Pierwszym, najważniejszym – jak wspomniano wyżej – jest ich ograniczona skuteczność. Drugim problemem są objawy uboczne i działania niepożądane, które u wielu chorych uniemożliwiają stosowanie beta-blokerów. Wśród najważniejszych należy wymienić bradykardię zatokową, spastyczną reakcję oskrzeli, koszmarny sen i zaburzenia potencji. Stosowane u kobiet w ciąży mogą zmniejszać przepływy łożyskowe i zwalniają czynność serca płodu. Do pokarmu są wydzielane w niewielkich ilościach, ale w okresie wybitnego zwiększenia ryzyka nagłego zgonu u kobiet z LQTS w czasie potęgu muszą być stosowane w dużych dawkach, co może powodować bradykardię u dziecka [12, 13].

Inne metody leczenia farmakologicznego zaburzeń rytmu w LQTS i CPVT pozostają w sferze eksperymentów. Leki z grupy antagonistów kanałów sodowych w LQT3 stosuje się wyłącznie w skojarzeniu z beta-blokerami. W niektórych formach LQTS skuteczność wykazują leki z grupy antagonistów wapnia. Trwają badania nad aktywatorami kanałów potasowych i blokerami receptorów rianodynowych.

Kardiowerter-defibrylator

W obu zespołach wskazaniem do wszczęcia kardiowertera-defibrylatora jest przebyte nagłe zatrzymanie krążenia lub utraty przytomności w wyniku częstoskurczów komorowych mimo leczenia beta-blokerami. Wszczępienie urządzenia nie zwalnia jednak z konieczności kontynuowania leczenia farmakologicznego w celu zmniejszenia częstości interwencji defibrylatora, zapobiegnięcia wyładowaniom nieadekwatnym oraz burzy elektrycznej. Interwencja defibrylatora wzmacnia aktywność układu adrenergicznego i może prowadzić do nasilenia zaburzeń rytmu, które powodują kolejne interwencje. W grupie młodych pacjentów z LQTS i CPVT częste wyładowania nieadekwatne są związane z dużą aktywnością życiową i brakiem poczucia choroby (tachykardia w czasie dużych wysiłków) [15].

Unerwienie współczulne serca

Ośrodki autonomicznego układu nerwowego mieszczą się w mózgowiu i rdzeniu kręgowym. W podwzgórzu, układzie limbicznym i w korze mózgowej odbywa się integracja jego czynności, dzięki czemu podlega on wpływom czyn-

ników psychicznych, sygnałów z dośrodkowych włókien autonomicznych oraz gruczołów wydzielania wewnętrzne. Obwodową część układu współczulnego tworzą neurony przedzwojowe i zazwojowe. Neurony przedzwojowe biorą początek w rogach bocznych rdzenia kręgowego w segmentach Th1–Th5 i tworzą następnie nerw sercowy szyjny górny, odchodzący od zwoju szyjnego górnego, nerw sercowy szyjny środkowy – od zwoju szyjnego środkowego, nerw sercowy szyjny dolny – od zwoju szyjnego dolnego oraz nerwy sercowe piersiowe – od części piersiowej pnia współczulnego (Th1–Th4). W zwojach szyjnych i gwiaździstym łączą się z włóknami zazwojowymi, tworząc splot sercowy [16].

Rola lewego zwoju gwiaździstego w arytmogenezie

Stymulacja lewego zwoju gwiaździstego powoduje wydłużenie odstępu QT i nasilenie zaburzeń rytmu serca. Odwrotnie – lewostronne współczulne odnerwienie serca obniża ryzyko groźnych arytmii dzięki zmniejszeniu uwalniania noradrenaliny do komórek mięśnia sercowego, a przez to zmniejsza ryzyko wystąpienia potencjałów następczych i zjawiska *reentry* [17]. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że częstość występowania migotania komór po zawale serca po lewostronnej stellatotomii spada z 66% do zera. Mechanizm ochronnego działania denerwacji współczulnej polega na wybitnym podniesieniu progu migotania komór i wydłużeniu efektywnej refrakcji mięśnia komór [18].

U ludzi lewostronne współczulne odnerwienie serca powoduje skrócenie wydłużonego odstępu QT i zmniejsza dyspersję repolaryzacji. Od wielu lat w wyspecjalizowanych ośrodkach wykonywano chirurgiczne współczulne odnerwienie serca u chorych z LQTS i nawracającymi utratami przytomności mimo stosowania beta-blokerów. Pierwszy zabieg wykonali Moss i wsp. w 1970 r., jeszcze przed wprowadzeniem beta-blokerów do leczenia chorych z LQTS [19]. Operacyjne techniki ablacji lewego zwoju gwiaździstego nie były w pełni skuteczne, gdyż nie obejmowały 4–5 zwojów piersiowych, natomiast powodowały liczne powikłania, przede wszystkim zespół Hornera, przez zniszczenie wyższej części zwoju, przez którą przechodzą włókna unerwiające okolice oka. Wprowadzona później lewostronna stelektomia obejmująca także pierwszych 4–5 lewych zwojów piersiowych była zabiegiem skutecznym, jednak obarczonym tym samym powikłaniem [20].

Torakoskopowe wysokie lewostronne współczulne odnerwienie serca

Nowa metoda współczulnego odnerwienia serca polega na usunięciu niższej części zwoju gwiaździstego i pierwszych 4–5 lewych zwojów piersiowych (ang. *high thoracic left sympathectomy* – HTLS). Zabieg wykonuje się metodą wideotorakoskopową w znieczuleniu ogólnym z 3 małymi nacięciami w trzecim, czwartym i piątym międzyżebrowym w linii

Tabela 1. Wyniki i powikłania zabiegów LCSD
Table 1. Results and complications of LCSD

Autor, rok publikacji	Liczba badanych	Choroba podstawowa	Okres obserwacji	Skuteczność	Powikłania
Schwartz, 2004	147	LQTS	7,8 roku	ustąpienie objawów u 46% badanych redukcja CE o 91%/rok redukcja interwencji ICD o 95%	–
Li, 2008	11	LQTS	26–37 miesięcy	redukcja CE o 82%	<i>ptosis</i> – 1 pacjent
Atallah, 2008	9	LQTS, CPVT, iVT	12–60 miesięcy	ustąpienie zaburzeń rytmu u 71% badanych, redukcja zaburzeń rytmu u 86% badanych	przejściowe objawy zespołu Hornera – 1 pacjent
Wilde, 2008	3	CPVT	3–20 lat	ustąpienie objawów u 100% badanych	nie było
Collura, 2010	11	LQTS, CPVT	17 miesięcy	redukcja interwencji ICD u 8 badanych	<i>ptosis</i> – 2 pacjentów (przejściowe)

LQTS – zespół wydłużonego odstępu QT, CPVT – katecholaminergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy, iVT – idiopatyczny częstoskurcz komorowy, CE – zdarzenia sercowe, ICD – kardiowerter-defibrylator, *ptosis* – opadanie powieki

pachowej środkowej lewej. Zabieg trwa ok. 15 min, pobyt w szpitalu nie przekracza 3 dob. Nie odnotowano poważnych powikłań. U kilku pacjentów obserwowano przejściowe opadanie lewej powieki i suchość skóry połowy twarzy [20–25].

Skuteczność lewostronnego współczulnego odnerwienia serca w zespole wydłużonego odstępu QT

Po zabiegu lewostronnego współczulnego odnerwienia serca (ang. *left cardiac sympathetic denervation* – LCSD) u 65% pacjentów dochodzi do różnego stopnia skrócenia odstępu QT. Nawet niewielka redukcja czasu QT zmniejsza ryzyko objawów. Jeżeli po zabiegu utrzymuje się wydłużenie QT powyżej 500 ms, zabieg uważa się za nieskuteczny, ale skrócenie odstępu QT może nastąpić nawet kilka miesięcy po LCSD. Obserwowano ustąpienie objawów u 46% pacjentów z wysokim ryzykiem, spadek liczby zdarzeń sercowych związanych z wydłużeniem odstępu QT o 91% rocznie w przeliczeniu na jednego pacjenta ($p < 0,001$) oraz zmniejszenie liczby adekwatnych interwencji ICD o 95% ($p = 0,02$), a nawet do 100% (tab. 1.) [20–25].

Wskazania do lewostronnego współczulnego odnerwienia serca

U 54% chorych po LCSD w odległych obserwacjach wystąpiły jednak zdarzenia sercowe, co oznacza, że zabieg ten nie może być traktowany jako jedyna forma leczenia chorego z LQTS. Obecnie LCSD uważa się za skuteczną metodę wspomagającą u chorych wysokiego ryzyka z LQTS i CPVT, u których mimo leczenia pełną dawką beta-blokerów występują częste interwencje kardiowertera-defibrylatora lub istnieją ważne przeciwwskazania do jego wszczęcia. LCSD jest dobrą opcją terapeutyczną u małych dzieci, gdyż decyzja o wszczęciu ICD jest w tym wypadku zawsze bardzo trudna. Tymczasem właśnie ci chorzy,

u których LQTS i CPVT ujawniają się we wczesnym dzieciństwie, są najbardziej zagrożeni. LCSD ma więc zastosowanie w grupie chorych z zespołem Jervella i Lang-Nielsen, gdyż charakteryzuje się on bardzo wysokim ryzykiem nagłego zgonu w młodym wieku i niską skutecznością beta-blokerów (51%) [26].

Wielokształtne częstoskurcze komorowe u chorych po zawale serca lub w przebiegu kardiomiopatii nie stanowią obecnie wskazania do LCSD, chociaż istnieją doniesienia o skuteczności zabiegu w zapobieganiu nagłemu zgonowi u chorych wysokiego ryzyka po zawale serca, a także z groźnymi idiopatycznymi zaburzeniami rytmu oraz u pacjentów z chorobą wieńcową lub kardiomiopatią, u których leczenie farmakologiczne częstoskurczów komorowych i ablacje elektryczne były nieefektywne [27, 28].

Zaletą zabiegu LCSD jest trwałość jego efektów, gdyż dotyczy włókien przedzwojowych ze zniszczeniem synaps, dzięki czemu nie dochodzi do regeneracji neuronów. Dodatkowo zmniejszenie zawartości noradrenaliny w mięśniu sercowym zapobiega nadwrażliwości odnerwiennej. LCSD nie powoduje zwolnienia czynności serca (węzeł zatokowy otrzymuje unerwienie z prawego zwoju gwiazdźdźstego), co ma bardzo istotne znaczenie u chorych z LQT3 oraz CPVT, u których bradykardia jest częstym zjawiskiem. Nie stwierdzono negatywnego wpływu na kurczliwość mięśnia sercowego.

Zabieg LCSD jest wykonywany w niewielu ośrodkach kardiologicznych i torakologicznych na świecie. Wskazania nie są częste, ale u niektórych chorych jest zabiegiem ratującym życie, a u wielu poprawiającym komfort życia poprzez zapobieganie interwencjom kardiowertera-defibrylatora.

Piśmiennictwo

- Coumel P. Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4: 338-355.
- Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ i wsp. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA* 2006; 296: 1249-1254.

3. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F i wsp. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2009; 119: 2426-2434.
4. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation* 1984; 69: 790-800.
5. Motolese M PG. Prevention of sudden cardiac death after a first myocardial infarction by pharmacologic or surgical antiadrenergic interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992; 3: 2-16.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ i wsp. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616-623.
7. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M i wsp. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003; 89: 66-70.
8. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M i wsp. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659-670.
9. Noda T, Takaki H, Kurita T i wsp. Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 2002; 23: 975-983.
10. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S i wsp. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 329-337.
11. Goldenberg I, Zareba W, Moss AJ. Long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2008; 33: 629-694.
12. Katz Guy, Arad M, Eldar M. catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia from bedside to bench and beyond. *Curr Probl Cardiol* 2009; 34: 9-43.
13. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I i wsp. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91: 1512-1519.
14. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K i wsp. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 485-490.
15. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M i wsp. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006; 27: 2099-2140.
16. Sylwanowicz W. Układ nerwowy autonomiczny. In: Bochenek A, Reicher M (eds.). *Anatomia człowieka*. PZWL 1989; Vol. V: 248-299.
17. Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50: 404-419.
18. Schwartz PJ, Snebold NG, Brown AM. Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1976; 37: 1034-1040.
19. Moss AJ, McDonald J. Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. *N Engl J Med* 1971; 285: 903-904.
20. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M i wsp. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation* 2004; 109: 1826-1833.
21. Wang LX. Role of left cardiac sympathetic denervation in the management of congenital long QT syndrome. *J Postgrad Med* 2003; 49: 179-181.
22. Li J, Liu Y, Yang F i wsp. Video-assisted thoracoscopic left cardiac sympathetic denervation: a reliable minimally invasive approach for congenital long-QT syndrome. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1955-1958.
23. Collura CA, Johnson JN, Moir C, Ackerman MJ. Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using video-assisted thoracic surgery. *Heart Rhythm* 2009; 6: 752-759.
24. Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L i wsp. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2008; 358: 2024-2029.
25. Atallah J, Fynn-Thompson F, Cecchin F i wsp. Video-assisted thoracoscopic cardiac denervation: a potential novel therapeutic option for children with intractable ventricular arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1620-1625.
26. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L i wsp. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation* 2006; 113: 783-790.
27. Bourke T, Vaseghi M, Michowitz Y i wsp. Neuraxial modulation for refractory ventricular arrhythmias: value of thoracic epidural anesthesia and surgical left cardiac sympathetic denervation. *Circulation* 2010; 121: 2255-2262.
28. Paul M, Schafers M, Kies P i wsp. Impact of sympathetic innervation on recurrent life-threatening arrhythmias in the follow-up of patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 866-870.