

REPERFÚZNE ARYTMIE

JURKOVIČOVÁ O., CAGÁŇ S.

REPERFUSION ARRHYTHMIAS

Reperfusion arrhythmias originate as a consequence of the complex of cellular and humoral reactions accompanying the opening of coronary artery. As the primary cause of their generation are considered the chemically defined substances that are produced and accumulated in myocardium during reperfusion. The key role is ascribed to free oxygen radicals but of importance are also other substances such as calcium, thrombin, platelet activating factor, inositol triphosphate, angiotensin II and others. These chemical mediators of reperfusion arrhythmias operate as modulators of cellular electrophysiology causing the complex changes at the level of ion channels.

It is supposed that in the genesis of reperfusion arrhythmias unlike ischemic arrhythmias operate nonreentrant mechanisms such as abnormal or enhanced automaticity and triggered activity due to afterdepolarizations.

As a typical reperfusion arrhythmia is considered an early (within 6 hours after start of thrombolysis), frequent (>30 episodes/hour) and repetitive (occurring during >3 consecutive hours) accelerated idioventricular rhythm (AIVR). AIVR with such characteristics has a high specificity and positive predictive accuracy but relative low sensitivity as a predictor of reperfusion. Thus, in occurrence of AIVR, recanalization of infarction-related coronary artery is very probable, but in absence of AIVR, reperfusion is still not excluded.

The following arrhythmias are regarded also as markers of reperfusion: frequent premature ventricular complexes (>twofold increase in frequency within 90 minutes after the start of thrombolysis), a significant increase of episodes in nonsustained ventricular tachycardia, sinus bradycardia and probably also high-degree atrioventricular blocks. At present, there is no definite evidence, as to whether sustained ventricular tachycardia and especially ventricular fibrillation can be caused by reperfusion.

Reperfusion arrhythmias are an important noninvasive marker of successful recanalization of infarction-related coronary artery. However, they are also a sign of reperfusion injury and a finding which may limit the favourable effect of reper-

Reperfúzne arytmie vznikajú ako následok komplexných celulárnych a humorálnych reakcií, ktoré sprevádzajú otvorenie predtým uzavretej koronárnej artérie. Za primárnu príčinu ich vzniku sa považujú chemicky definované látky, ktoré vznikajú a hromadia sa v myokarde počas reperfúzie. Kľúčová úloha sa pripisuje voľným kyslíkovým radikálom, avšak významne sa podieľajú aj iné látky, ako je kalcium, trombín, faktor aktivujúci trombocyty, inozitoltrifosfát, angiotenzín II a iné. Tieto chemické mediátory reperfúzných arytmií pôsobia ako modulátory celulárnej elektrofyziológie tým, že vyvolávajú komplexné zmeny na úrovni iónových kanálov.

Predpokladá sa, že pri vzniku reperfúzných arytmií sa na rozdiel od arytmií podmienených ischémiou uplatňujú iné mechanizmy než mechanizmus reentry, a to abnormálna, resp. zvýšená automaticita a spúštaná aktivita („triggered activity“) vznikajúca na podklade následných depolarizácií („afterdepolarizations“).

Za typickú reperfúznú arytmiu sa považuje predovšetkým včasný (do 6 hodín od spustenia trombolýzy), frekventný (>30 epizód/h) a repetitívny (objavujúci sa po dobu >3 po sebe idúcich hodín) zrýchlený komorový rytmus (ZKR). Ako prediktor úspešnej reperfúznej liečby má takto definovaný ZKR vysokú špecifickosť i pozitívnu prediktívnu hodnotu, ale pomerne nízku senzitivnosť. Pri výskyte ZKR je teda rekanalizácia koronárnej artérie prislúchajúcej akútnemu infarktu myokardu (AIM) vysoko pravdepodobná. Chýbanie ZKR ju však ešte nevylučuje.

Ďalšími arytmiami, ktoré sa považujú za markery reperfúzie, sú: frekventné komorové extrasystoly (>2-násobné zvýšenie frekvencie výskytu počas 90 minút od spustenia trombolýzy), významné zvýšenie epizód nepretrvávajúcej komorovej tachykardie, sínusová bradycardia a pravdepodobne aj átrioventrikulárne blokády vyššieho stupňa. Náznaky na to, či môže reperfúzia vyvolávať aj pretrvávajúcu komorovú tachykardiu a najmä fibriláciu komôr, nie sú jednotné.

Reperfúzne arytmie sú významným neinvazívnym markerom rekanalizácie koronárnej artérie prislúchajúcej AIM. Zároveň sú však i prejavom reperfúzneho poškodenia a nálezom, ktorý môže limitovať priaznivý efekt reperfúzie. Z tohto dôvodu sa veľmi intenzívne hľadajú farmakologické intervencie, ktoré by zabránili alebo oslabili reperfúzne poškodenie, a tým aj výskyt reperfúzných arytmií. Aj keď sa získali sľubné výsledky s viacerými látkami antagonizujúcimi účinky mediátorov reperfúzneho poškodenia, jednoznačne osvedčený prostriedok, ktorý by sa mohol bežne použiť v klinických

IV. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave
IVth Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava

Address for correspondence: O. Jurkovičová, MD, PhD, IV. interná klinika LFUK, Antolská 11, 851 07 Bratislava, Slovakia.

fusion. In account of that, there is a very intensive search for pharmacologic interventions which could protect or attenuate the reperfusion injury and thereby also the genesis of reperfusion arrhythmias. Although promising results were obtained with many substances antagonizing the effects of mediators of reperfusion injury, there is no definite recommendation for their use under clinical conditions. However, the results from the latest clinical trials with ACE inhibitors are very promising. These trials render relative conclusive evidence, that ACE inhibitors could have a protective effect against reperfusion arrhythmias. (Ref. 89, Tab. 1.)

Key words: accelerated idioventricular rhythm, acute myocardial infarction, free oxygen radicals, recanalization of coronary artery, reperfusion arrhythmias.

Bratisl Lek Listy 1998; 99: 162–171

Rekanalizácia pôvodne uzatvorenej koronárnej artérie významne znižuje rozsah akútneho infarktu myokardu (AIM), redukuje výskyt malígnych komorových tachyarytmií, náhlejšieho smrteľného (NSS) i celkovú mortalitu chorých s AIM (38, 39, 70, 83).

Opätovné otvorenie predtým uzavretej koronárnej artérie prislúchajúcej AIM však býva sprevádzané i mnohými škodlivými účinkami, ktoré sa označujú ako **reperfúzne poškodenie**. Je to celý komplex pomerne zložitých celulárnych a mikrovaskulárnych procesov, ktoré môžu limitovať rozsah záchrany myokardu, a tým redukovat vyššie menované priaznivé účinky reperfúzie.

Reperfúzne arytmie sú iba jedným z prejavov reperfúzneho poškodenia. K ďalším patria: postischemická kontraktilná dysfunkcia alebo omráčenie myokardu („myocardial stunning“), koronárne vaskulárne a mikrovaskulárne reperfúzne poškodenie a urýchlenie alebo vyvolanie nekrózy poškodených buniek (22, 34, 49).

Súvislosť malígnych komorových arytmii, najmä fibrilácie komôr (FK), s reperfúziou sa u ľudí síce zatiaľ jednoznačne nedokázala, táto možnosť však stále vylúčená nie je. Jedno je isté, že reperfúzne arytmie môžu nepriaznivo ovplyvniť priebeh AIM.

Reperfúzne arytmie však nie sú iba markerom reperfúzneho poškodenia a nálezom komplikujúcim priebeh AIM. Majú i veľmi významnú pozitívnu úlohu, pretože sú dôležitým klinickým znakom obnovenia prietoku koronárnou artériou prislúchajúcou AIM. V klinickej praxi ich možno preto použiť ako **neinvazívny marker úspešnej trombolytickej liečby**.

Patofyziologické mechanizmy reperfúzných arytmii

Mechanizmy reperfúzných arytmii. Kým akútny uzáver koronárnej artérie vyvoláva arytmie predovšetkým mechanizmom návratného vzruchu — reentry, predpokladá sa, že pri vzniku reperfúzných arytmii sa uplatňujú skôr iné elektrofyziologické mechanizmy ako reentry, a to **abnormálna**, resp. **zvýšená automácia** a **spúštaná aktivita** („triggered activity“) v dôsledku **včasných** („early afterdepolarizations“) a hlavne **neskorých následných depolarizácií** („late afterdepolarizations“), ktoré v súvislosti s reperfúziou vznikajú hlavne ako následok zvýšenej koncentrácie vnútrobunkového kalcia (57, 60, 63, 66, 85). Spoluúčasť mechanizmu reentry však nie je tiež vylúčená (63).

podmienkach, zatiaľ neexistuje. Veľmi nádejné sú však výsledky najnovších klinických štúdií, ktoré prinášajú pomerne presvedčivé dôkazy o tom, že inhibítory ACE by mohli mať protektívny účinok voči reperfúznym arytmiám. (Lit. 89, tab. 1.)

Kľúčové slová: akútny infarkt myokardu, rekanalizácia koronárnej artérie, reperfúzne arytmie, voľné kyslíkové radikály, zrýchlený komorový rytmus.

Bratisl. lek. Listy, 99, 1998, č. 3–4, s. 162–171

Podstata reperfúzneho poškodenia. Skutočná podstata, ako aj všetky patofyziologické mechanizmy reperfúzných arytmii a reperfúzneho poškodenia ako takého dodnes nie sú presne a jednoznačne vysvetlené. Predpokladá sa, že reperfúzne poškodenie vzniká ako následok urýchlenia zápalovej odpovede navodenej predchádzajúcim ischemickým poškodením myokardu (19). Táto zápalová reakcia je sprevádzaná radom navzájom prepojených systémových dejov i lokálnych reakcií, ako sú napr. presuny iónov, infiltrácia neutrofilmi a ich aktivácia, uvoľnenie cytokínov, aktivácia komplementu, narušenie metabolizmu kyseliny arachidónovej a mnohé ďalšie (19, 33, 34, 48, 75, 80).

Elektrofyziologické účinky reperfúzie. Z hľadiska arytmogénny možno škodlivé účinky reperfúzie posudzovať z dvoch aspektov: **elektrofyziologického** a **chemického** (13). Z elektrofyziologického aspektu môže mať reperfúzia za následok rôzne **poruchy celulárnej elektrofyziológie**, ktoré vznikajú v dôsledku komplexných zmien na úrovni iónových kanálov. Kým ischemia vedie ku spomaleniu vedenia a ku asynchronnej depolarizácii, reperfúzia je sprevádzaná normalizáciou vodivých vlastností, synchronnou depolarizáciou a zvýšením frekvencie idioventrikulárnej aktivity (60).

Chemické mediátory reperfúzných arytmii. Primárnou príčinou elektrofyziologických abnormalít počas reperfúzie sú viaceré chemicky definované látky, ktoré sa uvoľňujú počas reperfúzie a ktoré pôsobia ako modulatory celulárnej elektrofyziológie. Tieto **chemické mediátory** reperfúzných arytmii pochádzajúce z myokardu, nervových zakončení, krvnej plazmy, trombocytov, leukocytov a endotelu koronárnych ciev sa počas reperfúzie hromadia v myokarde a modulujú vznik reperfúzných arytmii. Niektoré z týchto chemických látok majú arytmogénny účinok, iné zas pôsobia antiarytmicky. Ich vzájomné agonistické, či antagonistické pôsobenie rozhodne o tom, či reperfúzna arytmia vznikne alebo nie. Predpokladaný arytmogénny účinok majú a v genéze reperfúzných arytmii sa uplatňujú najmä voľné kyslíkové radikály, kalcium, faktor aktivujúci trombocyty, trombín, inozitoltrifosfát, angiotenzín II, cyklický adenosínmonofosfát, adenosín, kálium, protóny, tromboxán A₂, katecholamíny, histamín a sérotonín (4, 6, 13, 24, 36, 40, 44, 49, 59, 78).

Voľné kyslíkové radikály. Pri vzniku reperfúzných arytmii a reperfúzneho poškodenia vôbec sa kľúčová úloha pripisuje najmä voľným kyslíkovým radikálom (49, 54, 59). Arytmogénne účinky voľných kyslíkových radikálov sa vysvetľujú modifikáciou akčného potenciálu myocyty v dôsledku poškodenia Na⁺/K⁺-pumpy (47, 78) a poruchy subcelulárnej kalciovej homeostázy (34, 59, 78).

Kalcium. Predpokladá sa, že významným spôsobom je do reperfúzneho poškodenia zapojené i kalcium, ktorého hladina v bunke sa počas reperfúzie niekoľkonásobne zvyšuje (75, 78). Voľné

kalcium sa na arytmogénne môže podieľať najmä indukovaním následných depolarizácií a spúšťanej aktivity (63). Dôkazom pre tento mechanizmus by mohlo byť vymiznutie niektorých reperfúzných arytmií, napr. zrýchleného komorového rytmu (ZKR) po podaní verapamilu (31, 67). Verapamil však môže priaznivo ovplyvniť aj abnormálnu automáciu, pri genéze ktorej má úlohu pomalý kalciový kanál (67).

Trombín sa môže tiež zúčastňovať na vzniku reperfúzných arytmií (24). Predpokladá sa, že trombín pôsobí arytmogénne tým, že počas reperfúzie stimuluje uvoľňovanie inozitoltrifosfátu (44). Arytmogénne účinky trombínu zahrňujú zvýšenie automacie, predĺženie repolarizácie a zvýšenie incidencie následných depolarizácií (42, 24, 76).

Faktor aktivujúci trombocyty. Arytmogénne účinky má aj faktor aktivujúci trombocyty (36, 40). Faktor aktivujúci trombocyty sa uvoľňuje z aktivovaných neutrofilov, ktoré počas reperfúzie migrujú do ischemického myokardu. Predlžuje trvanie akčného potenciálu, indukuje vznik včasných následných depolarizácií a prechodné zastavenie repolarizácie (36).

Renínový—angiotenzinový—aldosterónový systém (RAAS). Aj keď viaceré experimentálne (46, 69, 79, 81) a nedávno publikované aj klinické práce (11, 15, 62) priniesli pomerne dost presvedčivé dôkazy o priamom zapojení RAAS do genézy reperfúzných arytmií, ako aj o priamych antiarytmických účinkoch inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), jednoznačné a definitívne potvrdenie týchto účinkov však zatiaľ stále chýba.

Endogénny adenosín. Vznik niektorých reperfúzných arytmií najmä bradyarytmií a ZKR sa dáva do súvislosti s účinkami **endogénneho adenosínu**, ktorý sa pri reperfúzii vo zvýšenej miere uvoľňuje v myokarde (4, 6, 25, 82). Vymiznutie týchto arytmií po podaní teofylínu alebo aminofylínu, ktoré pôsobia ako blokátory adenosínových receptorov, by mohlo potvrdzovať túto hypotézu (6, 25).

Praktický význam chemického aspektu arytmogénny. Chemický aspekt arytmogénny v podmienkach reperfúzie má významný praktický význam. Identifikácia a definitívne potvrdenie úlohy chemických mediátorov pri vzniku reperfúzných arytmií naznačuje zároveň i možnosti, ako zasiahnuť pri ich prevencii a liečbe. Doterajšie skúsenosti naznačujú, že antagonizovanie týchto arytmogénnych chemických mediátorov by mohlo priniesť väčší efekt v prevencii a liečbe reperfúzných arytmií ako špecifické antiarytmiká.

Faktory ovplyvňujúce výskyt reperfúzných arytmií

Incidencia, frekvencia výskytu, typ a dynamika reperfúzných arytmií závisia od niekoľkých faktorov.

Rýchlosť rekanalizácie. Rýchlosť rekanalizácie predtým uzavretej koronárnej artérie sa považuje za jeden z najvýznamnejších faktorov ovplyvňujúcich reperfúzne arytmie (28, 88). Čím rýchlejšie prebehne rekanalizácia, tým častejšie a závažnejšie reperfúzne arytmie vznikajú. Priebeh reperfúzie, vrátane výskytu a závažnosti reperfúzných arytmií, je oveľa dramatickejší pri použití intrakoronárnej trombolýzy alebo pri perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastike ako pri systémovej trombolýze, pretože rýchlosť rekanalizácie je pri nich podstatne rýchlejšia (32).

Pomalšou rýchlosťou rekanalizácie koronárnej artérie prislúchajúcej AIM možno sčasti vysvetliť podstatne nižšiu incidenciu a menšiu závažnosť reperfúzných arytmií v klinickej praxi v porovnaní s experimentálnymi podmienkami (33).

V experimentálnych podmienkach sa reperfúzne arytmie zjavujú bezprostredne, teda v priebehu pár minút po otvorení koronárnej artérie. V klinických podmienkach je však interval medzi podaním trombololytika a výskytom možných reperfúzných arytmií podstatne dlhší. Treba si uvedomiť, že pri systémovej podaní trombololytika je potrebný určitý čas, kým sa dostaví jeho úplný účinok. Tento čas závisí od typu trombololytika a je v rozpätí 15–60 minút (41). S výskytom reperfúzných arytmií pri úspešnej trombolýze streptokinázou môžeme počítať teda najskôr až po 1 hodine od jej podania.

Trvanie predchádzajúcej koronárnej oklúzie je ďalším významným činiteľom rozhodujúcim o výskyte arytmií počas reperfúzie (2, 9, 28). Frekvencia a závažnosť reperfúzných arytmií sú tým väčšie, čím kratšie trvá predchádzajúca ischemia, resp. oklúzia koronárnej artérie. Je možné, že zvýšený výskyt komorových arytmií pri podaní trombololytika v predhospitalizačnej fáze alebo do prvej hodiny od vzniku príznakov AIM (8, 20) je podmienený práve týmto mechanizmom (28, 33).

Rozsah myokardu postihnutý ischemiou a reperfúziou.

Bolli a Patel (9) zistili, že vznik reperfúzných arytmií ovplyvňuje aj to, aký rozsah myokardu je postihnutý ischemiou, či reperfúziou. Rozhoduje o tom veľkosť a typ uzavretej koronárnej artérie, ale predovšetkým rozsah ňou zásobeného myokardu. Podľa týchto autorov čím väčší je rozsah ischemiou alebo reperfúziou postihnutého myokardu, tým častejšie a závažnejšie reperfúzne arytmie možno očakávať. V protiklade s týmto názorom však iní autori súvislosť výskytu reperfúzných arytmií, napr. ZKR, s rozsahom AIM nepotvrdili (14, 27, 52, 58, 68).

Frekvencia akcie srdca. Napokon aj frekvencia akcie srdca môže ovplyvniť výskyt a typ komorových reperfúzných arytmií. Medzi výskytom a závažnosťou komorových reperfúzných arytmií a frekvenciou akcie srdca je pozitívna korelácia (9). Čím vyššia je frekvencia akcie srdca, tým častejšie a závažnejšie komorové reperfúzne arytmie sa vyskytnú. Vyššia frekvencia akcie srdca je obvykle prejavom zvýšenej aktivácie sympatika, ktorý môže významne modulovať arytmogénny počas ischemie i reperfúzie. Dá sa predpokladať, že zvýšená aktivita sympatika je najpravdepodobnejšie príčinou pozitívnej korelácie medzi frekvenciou akcie srdca a komorovými reperfúznymi arytmiami.

Ktoré arytmie môžu byť spôsobené reperfúziou?

Reperfúzne arytmie boli pomerne dobre dokumentované v experimentálnych prácach. V súvislosti s ich výskytom v klinických podmienkach je však ešte mnoho nejasností. Stále nie je celkom zrejmé, ktoré arytmie a v akom časovom období v závislosti od reperfúznej liečby možno považovať za reperfúzne. Najväčší problém je v diferencovaní medzi arytmiami súvisiacimi s oklúziou koronárnej artérie a arytmiami vyvolanými jej rekanalizáciou, čo je dôležité najmä z hľadiska posudzovania úspešnosti trombololytickej liečby.

Za **typickú reperfúznou arytmiu**, t.j. arytmiu, ktorá svedčí o otvorení koronárnej artérie prislúchajúcej AIM, sa považuje predovšetkým **ZKR** (23, 26, 27, 31).

Tab. 1. Reperfúzne arytmie.

ZKR	včasný (vznik do 6 hodín od začiatku TL) frekventný (>30 epizód/h) repetitívny (vyskytujúci sa počas >3 po sebe nasledujúcich hodín)
KES	≥2-násobné zvýšenie frekvencie výskytu v priebehu 90 min od začiatku TL
bradyarytmie	sinusová bradykardia (50—55/min) AV-blokáda vyššieho stupňa? v priebehu 90 min od začiatku TL
nepretrvávajúca KT	významné zvýšenie výskytu v priebehu 24 h od začiatku TL
pretrvávajúca KT	
FK	

FK – fibrilácia komôr, KS – komorová extrasystólia, KT – komorová tachykardia, TL – trombolytická liečba, ZKR – zrýchlený komorový rytmus

Ďalšími arytmiami, ktoré sa dávajú do vzťahu s reperfúziou, sú: **komorové extrasystoly (KES)** (16, 26, 29, 89), **nepretrvávajúca komorová tachykardia (NKT)** (29, 72, 89) a **bradyarytmie** (23, 37, 50).

Zrýchlený idioventrikulárny rytmus

ZKR (synonymá: neparoxysmálna komorová tachykardia, „pomalá komorová tachykardia“, idioventrikulárna komorová tachykardia) je charakterizovaný výskytom 3 a viac po sebe idúcich širokých, abnormálne konfigurovaných komplexov QRS s frekvenciou 50—120/min (27, 31). Začiatok ZKR je neparoxysmálny, obvykle s dlhým väzbovým intervalom k predchádzajúcemu komplexu QRS sinusového pôvodu. Ukončenie je spontánne, bez postektopickkej prestávky. Potlačenie výskytu ZKR je zvyčajne, ale nie vždy, podmienené zrýchlením frekvencie základného sinusového rytmu. Niekedy už len nepatrné zrýchlenie frekvencie základného sinusového rytmu stačí na to, aby došlo k vymiznutiu ZKR. Na elektrokardiograme (EKG) možno často pozorovať átrioventrikulárnu (AV) disociáciu s výskytom splynutých komplexov QRS, najmä na začiatku a na konci epizódy ZKR. Komplexy QRS počas ZKR môžu mať 1 alebo i viac morfológií komplexu QRS (**polymorfny ZKR**) (67, 77). Viaceré práce (29, 67) ukázali, že výskyt viacerých morfológií komplexu QRS pri ZKR je pomerne častým nálezom.

ZKR sa pozoruje pri spontánnej, ako aj pri medikamentóznej, či mechanickej rekanalizácii koronárnej artérie prislúchajúcej AIM (27, 64).

Podľa morfológie komplexov QRS počas ZKR možno usudzovať, ktorá koronárna artéria je postihnutá (27, 67). Pri obnovení prietoku cez **ramus circumflexus ľavej koronárnej artérie** majú komplexy QRS počas ZKR vždy **morfológiu ako pri blokáde pravého ramienka**. Morfológia komplexov QRS ako pri blokáde ľavého ramienka teda vylučuje rekanalizáciu tejto koronárnej artérie. Otvorenie pravej koronárnej artérie a ramus interventricula-

Tab. 1. Reperfusion arrhythmias.

AIVR	early (within 6 hours after start of TT) frequent (>30 episode/h) repetitive (occurring during >3 consecutive hours)
VPC	≥twofold increase of frequency within 90 min after start of TT
bradyarrhythmias	sinus bradycardia (50—55/min) AV block? within 90 min after start of TT
nonsustained VT	significant increase of prevalence within 24 hours after start of TT
sustained VT	
VF	

AIVR – accelerated idioventricular rhythm, TT – thrombolytic therapy, VPC – ventricular premature complexes, VF – ventricular fibrillation, VT – ventricular tachycardia

ris anterior ľavej koronárnej artérie môže spôsobovať morfológiu blokády ľavého, ako aj pravého ramienka. Pri ZKR podmienenom obnovením prietoku **pravej koronárnej artérie** je **elektrická os** vždy **horizontálna**, na rozdiel od ZKR pri reperfúzii ramus interventricularis anterior, kde môže byť vertikálna, ako aj horizontálna. Vertikálna elektrická os pri ZKR prakticky vylučuje rekanalizáciu pravej koronárnej artérie.

Pri obnovení prietoku cez **ramus interventricularis anterior** býva **komplex QRS** pri ZKR **relatívne úzky** (priemerne 130 ms). Rekanalizácia ramus circumflexus a pravej koronárnej artérie sa vyznačuje významne širším (v priemere 150 ms) komplexom QRS pri ZKR (27).

Výskyt viacerých morfológií komplexov QRS pri ZKR by mal logicky poukazovať na rekanalizáciu viacerých koronárnych artérií, resp. ich vetiev. Tento predpoklad však neplatí, pretože polymorfny ZKR sa vyskytuje pomerne často aj pri obnovení prietoku iba 1 koronárnou artériou (19, 29, 67). Podľa Gorgelsa a spol. (27) je výskyt **viacerých morfológií komplexu QRS** pri ZKR typický najmä pre reperfúziu **ramus interventricularis anterior** ľavej koronárnej artérie.

Údaje o výskyte ZKR u chorých s AIM varujú v značnom rozsahu. V predtrombolytickej ére bol jeho výskyt od 9 % do 46 % (14, 58, 52, 77).

Spočiatku predpokladaný častejší výskyt pri spodnom ako pri prednom AIM sa v novších prácach nepotvrdil (65, 77). Incidencia ZKR nezávisí od lokalizácie, ani od rozsahu AIM (14, 27, 52, 58, 68).

Incidenca ZKR sa v trombolytickej ére podstatne zvýšila a udáva sa v rozsahu 23—88 % všetkých trombolyzovaných chorých s AIM (12, 27, 29, 50, 53, 68, 72). Súvisí to zrejme s významne častejším dosiahnutím rekanalizácie koronárnej artérie prislúchajúcej AIM v dôsledku použitia trombolytickej liečby. Veľmi vysoká celková incidencia ZKR udávaná v niektorých prácach až u 60—88 % všetkých chorých s AIM, ktorí podstúpili reperfúziu liečbu (12, 29, 53), je však aj napriek tomu prekvapujúca.

V prevažujúcej väčšine prác sa potvrdil významne častejší výskyt ZKR u chorých s úspešnou reperfúziou koronárnej artérie prislúchajúcej AIM v porovnaní s chorými, u ktorých trombolytická liečba nebola úspešná. ZKR sa zaznamenal u 25–90 % chorých s úspešnou reperfúziou koronárnej artérie prislúchajúcej AIM (12, 27, 50, 64, 68, 72).

V údajoch o výskyte ZKR pri úspešnej reperfúzii sú medzi jednotlivými prácami pomerne veľké rozdiely. Môže to byť podmienené rozdielnymi definíciami ZKR, rozdielnymi spôsobmi monitorovania a dokumentácie EKG, ako aj rozdielnymi kritériami a spôsobmi hodnotenia úspešnosti reperfúznei liečby. Výskyt ZKR u 80–90 % chorých s úspešnou reperfúziou, uvádzaný v niektorých prácach (12, 29, 53) sa však zdá prehnane vysoký.

Špecifickosť i pozitívna prediktívna hodnota ZKR pri identifikácii úspešnej reperfúzie sú pomerne vysoké, priemerne 80 až 90 %, senzitivnosť a negatívna prediktívna hodnota sú však podstatne nižšie 40–76 % (12, 16, 27, 29, 68, 72). To znamená, že pri výskyte ZKR je obnovenie prietoku cez koronárnu artériu prislúchajúcu AIM vysoko pravdepodobné. Chýbanie ZKR však jej otvorenie ešte nevylučuje. V súčasnosti neexistuje spoľahlivé vysvetlenie, prečo sa u mnohých chorých s otvorením koronárnej artérie prislúchajúcej AIM nezaznamená ZKR. Ako ukázali viaceré práce (27, 64), medzi chorými s výskytom a neprítomnosťou ZKR neexistujú žiadne významné rozdiely v trvaní ischémie (časový interval medzi začiatkom stenokardie a reperfúziou), v spôsobe rekanalizácie koronárnej artérie prislúchajúcej AIM, v lokalizácii a rozsahu AIM, v profylaktickom podávaní mezokainu, v laboratórnych parametroch, vo veku a v pohlaví.

Otvorenie koronárnej artérie prislúchajúcej AIM nemusí ešte znamenať, že došlo aj k obnoveniu efektívneho anterográdného prietoku cez ňu. Je možné, že práve tento nedostatočný prietok koronárnu artériu prislúchajúcu AIM i napriek jej otvoreniu je zodpovedný za chýbanie ZKR.

Vysokú špecifickosť pri identifikácii úspešnosti reperfúznei liečby má však iba ZKR, ktorý sa zaznamená vo včasnom období (t.j. **do 6 hodín**) od začiatku trombolýzy (29, 30, 89).

Špecifickosť ZKR pre prítomnosť úspešnej reperfúzie je priamo úmerná tiež trvaniu obdobia, počas ktorého sa ZKR vyskytuje. Stúpa vtedy, ak sa jeho výskyt pozoruje počas obdobia **viac ako 3 za sebou nasledujúcich hodín** (10, 89).

Napokon častot epizód ZKR je takisto významná pri posudzovaní úspešnej rekanalizácie koronárnej artérie prislúchajúcej AIM. Vysokú špecifickosť má ZKR pri výskyte **viac ako 30 epizód/hodinu** (10). Čím je teda frekvencia výskytu epizód ZKR vyššia, tým je identifikácia obnovenia prietoku koronárnu artériou prislúchajúcou AIM spoľahlivejšia. Pri hodnotení výskytu ZKR z hľadiska posudzovania úspešnosti trombolytickej liečby preto treba vždy prihliadať aj na kvantitatívny parameter (30).

U chorých s dokumentovaným ZKR možno pozorovať súčasne aj výskyt komorovej tachykardie (KT) s frekvenciou nad 120/min. Názory na mechanizmus vzniku tejto KT nie sú jednotné. Viaceré práce dokumentovali častejšiu incidenciu KT alebo jej zvýšenie u chorých s otvorením predtým uzavretej koronárnej artérie (29, 30, 72, 89). Na základe týchto prác sa výskyt najmä NKT vo včasnom období od podania trombolýzy považuje, podobne ako ZKR, za marker reperfúzie. Iní autori výskyt KT, najmä pretrvávajúcej, pozorovali len u chorých s neúspešnou trombolýzou, teda s pretrvávaním uzatvorenia koronárnej artérie prislúchajúcej AIM (5).

Súčasný výskyt ZKR, ktorý sa však pri zatvorenej koronárnej artérii častejšie vyskytuje až po 6 hodinách od podania trombolýzy, by sa v týchto prípadoch mohol vysvetliť iba prechodnou reperfúziou alebo otvorením kolaterál (29).

Žiadna z publikovaných prác nepotvrdila súvislosť ZKR s výskytom pretrvávajúcej KT (PKT) alebo FK (12, 52, 77). ZKR sa teda nezúčastňuje na indukciu malígnych komorových tachyarytmií a nezvyšuje výskyt NSS a ani nezhoršuje prognózu chorých. Naopak, je markerom úspešnej reperfúzie koronárnej artérie prislúchajúcej AIM, ktorá vedie k podstatnej redukcii výskytu malígnych komorových tachyarytmií, ako aj k redukcii NSS (37, 39, 70, 83). ZKR preto veľmi radi vidíme u trombolyzovaných chorých s AIM.

Komorové extrasystoly

Chorí s úspešnou trombolytickou liečbou majú významne vyššiu frekvenciu KES v priebehu 24 hodín (16, 29, 89) s vrcholom v 2.—4. hodine po podaní trombolýzy (89). Ako prejav reperfúzie sa hodnotí najmä významné zvýšenie frekvencie KES v súvislosti s reperfúznou liečbou (16, 29, 89). Gressinová a spol. (29) zistili až 14-násobné zvýšenie frekvencie KES u chorých s obnovením prietoku koronárnej artérie prislúchajúcej AIM. Až 31 % týchto chorých malo celkový počet KES viac ako 1000/24 hodín, kým ani jeden chorý s pretrváváním uzavretej koronárnej artérie prislúchajúcej AIM. Viac ako 40 párov KES malo 48 % chorých s otvorenou koronárnou artériou, kým v skupine s pretrváváním oklúzie ani jeden chorý. V inej práci (89) malo frekventné KES (30/h) 50 % chorých s obnovením prietoku na rozdiel od 25 % chorých s pretrváváním oklúzie koronárnej artérie prislúchajúcej AIM. Dvojnásobné zvýšenie frekvencie výskytu KES pozorovali Doevandans a spol. (16) u 74 % chorých s úspešnou trombolýzou a len u 29 % chorých s pretrváváním uzavretej koronárnej artérie prislúchajúcej AIM.

Teda pri posudzovaní úspešnosti trombolytickej liečby je veľmi dôležité, podobne ako pri ZKR, prihliadnúť na kvantitatívne parametre a dynamiku výskytu KES. Doevandans a spol. (16) považujú za prejav rekanalizácie koronárnej artérie prislúchajúcej AIM minimálne **dvojnásobné zvýšenie frekvencie výskytu KES** v priebehu 90 minút po spustení trombolýzy.

Nepretrvávajúca komorová tachykardia

Výskyt NKT sa v súvislosti s reperfúziou pozoruje pomerne často (29, 50, 72, 89). Zehender a spol. (89) zaznamenali výskyt NKT až u 95 % chorých s otvorením koronárnej artérie prislúchajúcej AIM a len u 38 % chorých s pretrváváním jej oklúzie. Maximum výskytu NKT bolo medzi 7. až 9. hodinou po začatí trombolýzy. Six a spol. (72) zistili otvorenie koronárnej artérie prislúchajúcej AIM u 73 % chorých s NKT v porovnaní s 55 % chorých bez dokumentovanej NKT.

Podľa Gressinovej a spol. (29) podobne ako pri KES nie sama incidencja, ale predovšetkým významné **zvýšenie frekvencie výskytu NKT** je rozhodujúce kritérium pre reperfúziu. Títo autori pozorovali u chorých s úspešnou rekanalizáciou koronárnej artérie až 13-násobné zvýšenie frekvencie výskytu epizód KT. Významné zvýšenie frekvencie výskytu KT bolo dokonca špecifickým markerom reperfúzie ako ZKR (špecifickosť 100 % pre KT a 82 % pre ZKR).

Morfológii komplexov QRS pri KT sa vo väčšine prác hodnotiacich úspešnosť reperfúznej liečby nevenuje pozornosť. Výskyt KT s rôznymi morfológiami komplexov QRS alebo dokonca aj polymorfnej KT v súvislosti s reperfúziou sa opisuje iba v jednej práci (29).

Pretrvávajúca komorová tachykardia a fibrilácia komôr

Názory na to, či sa aj **PKT a FK** môžu považovať za reperfúzne arytmie, nie sú jednotné. Najmä pre FK sa dodnes nepodarilo získať jednoznačný a presvedčivý dôkaz o tom, že by mohla byť podmienená aj reperfúziou. Za klinických podmienok sa PKT a FK v súvislosti s reperfúziou pozorovali podstatne zriedkavejšie ako vyššie menované arytmie. V štúdiu TIMI-2 (Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II Trial) (5) sa PKT a FK vyskytli vo včasnej fáze AIM dokonca iba u chorých s pretrvávajúcim oklúziou koronárnej artérie prislúchajúcej AIM, na základe čoho sa považujú skôr za marker neúspešnej reperfúznej liečby ako za prejav reperfúzie.

K úvahám o možnej súvislosti FK s reperfúziou viedli nedávno publikované výsledky štúdie EMIP (European Myocardial Infarction Project) (8), v ktorej podanie trombolytika malo za následok významné zvýšenie výskytu FK. Ak by táto FK bola markerom úspešnej trombolytickej liečby, mali by mať títo chorí podstatne lepšiu prognózu. Paradoxne sa však u nich pozorovala významne vyššia mortalita počas nasledujúcich 30 dní, čo dost oslabuje predpoklad súvislosti FK s úspešnou trombolýzou.

Zvýšenie mortality v priebehu prvých 24 hodín, ktoré sa zistilo metaanalýzou veľkých randomizovaných štúdií (21), vyvoláva takisto úvahy o tom, či trombolytická liečba nevedie ku častejšiemu výskytu malígnych komorových arytmií prostredníctvom reperfúzie. Naznačovať by to mohla aj skutočnosť, že trombolytická liečba významnejšie neovplyvňuje incidenciu včasnej primárnej FK. Metaanalýzou štúdií hodnotiacich trombolytickú liečbu sa však vyšší výskyt FK celkovo a ani vo včasnej fáze AIM u chorých s trombolytickou liečbou nepotvrdil (74). Zistila sa síce celkovo významne častejšia incidencia KT, ktorú však z časového hľadiska nebolo vždy možné dať do súvislosti s reperfúziou. Navyše mnohé štúdie nedovoľovali vyčleniť zvlášť NKT a PKT, čo môže byť dôležité pre posúdenie jej významu z hľadiska reperfúzie.

Gressinová a spol. (29) zaznamenali PKT v súvislosti s trombolytickou liečbou iba u chorých s otvorenou koronárnou artériou, kým iné štúdie výskyt tejto arytmie v súvislosti s reperfúziou nepozorovali (16, 72, 89). Otázka možnej súvislosti PKT a FK s reperfúziou zostáva teda i naďalej otvorená a bude vyžadovať ďalšie štúdie na jej objasnenie.

Bradyarytmie

Z bradykardických porúch srdcového rytmu sa do vzťahu s reperfúziou dáva najčastejšie **sínusová bradykardia**, definovaná väčšinou pri frekvencii 50–55/min (23, 37, 50). Iné bradyarytmie, ako napr. prechodná **AV-blokáda 3. stupňa**, sa v súvislosti s reperfúziou pozorujú podstatne menej často (23). Obe bradykardické poruchy srdcového rytmu sa vyskytujú významne častejšie pri úspešnej reperfúznej liečbe spodného AIM (23, 37). Za prejav otvorenia koronárnej artérie prislúchajúcej AIM sa považujú obvykle bradyarytmie zaznamenané v priebehu prvých 90 minút

od začiatku trombolytickej liečby (37, 50). V porovnaní s inými reperfúznymi arytmiami sa bradykardické formy vyskytujú celkovo oveľa zriedkavejšie. Ich výskyt sa zaznamená približne u 25 % chorých s rekanalizáciou koronárnej artérie prislúchajúcej AIM (23, 37, 50, 89).

Prevenia a liečba reperfúzných arytmií

Reperfúzne poškodenie predstavuje celý komplex už vyššie opísaných, pomerne zložitých celulárnych a mikrovaskulárnych procesov, ktoré môžu limitovať rozsah záchrany myokardu, a tým redukovať priaznivé účinky reperfúzie. Preto je pochopiteľné, že sa intenzívne hľadajú možnosti, ako reperfúznemu poškodeniu zabrániť alebo aspoň oslabiť jeho nepriaznivé účinky. Možnosti aktívne zasiahnuť do reperfúzných procesov sú však limitované tým, že podstata týchto dejov stále nie je úplne známa.

Experimentálne práce naznačili účinnosť viacerých látok s predpokladaným antagonizovaním procesov a mediátorov zapojených do mechanizmu reperfúzie. Zdá sa, že takto pôsobiace látky sú pri prevencii a potlačení reperfúzných arytmií účinnejšie ako špecifické antiarytmiká. Základným predpokladom úspešnej prevencie reperfúzných arytmií je, aby sa účinná látka podala ešte pred trombolytickou alebo inou reperfúznou liečbou. Dôležité je i optimálne načasovanie podania tak, aby sa najvyššia hladina prostriedku chrániaceho pred reperfúznymi arytmiami, resp. reperfúznym poškodením ako takým, dosiahla práve v období očakávanej reperfúzie.

Lapače voľných kyslíkových radikálov. Priaznivé výsledky sa získali predovšetkým s látkami, ktoré pôsobia ako lapače voľných kyslíkových radikálov. Patrí medzi ne napr. **superoxiddismutáza** (56), **alopurinol** (54) a humánný **tioredoxin** (1).

Látky blokujúce inozitoltrifosfát a imidazolínové receptory. V experimentálnych podmienkach sa potlačenie reperfúzných arytmií pozorovalo aj pri podaní látok blokujúcich uvoľnenie inozitoltrifosfátu, napr. **aminoglykozidových antibiotík** (17) a antagonistu imidazolínových receptorov **monoxidínu** (51).

Inhibitory ACE. Viaceré experimentálne práce naznačili možné priame protektívne účinky inhibítorov ACE a antagonistu receptorov angiotenzínu II **losartanu** voči ischemickým i reperfúznym arytmiám (46, 69, 79, 81). Jednoznačné a presvedčivé dôkazy o priamom antiarytmickom pôsobení týchto liekov v klinických podmienkach však stále chýbajú.

V poslednom čase boli publikované viaceré klinické práce, ktorých výsledky by mohli slúžiť ako dôkaz aj o priamych antiarytmických účinkoch týchto liekov (11, 15, 62).

Potvrdením priamych antiarytmických účinkov inhibítorov ACE voči ischemickým a reperfúznym arytmiám by mohlo byť zistenie, že včasné podanie (v priebehu 1. dňa AIM) inhibítora ACE kaptoprilu významne redukovalo výskyt komorových arytmií vo včasnej (na 3. deň), ako aj v neskoršej (na 14. deň) fáze AIM (11). Možný priamy vplyv inhibítorov ACE na reperfúzne arytmie zasa dost presvedčivo naznačuje výsledok inej klinickej práce (15), v ktorej sa u chorých po veľmi včasnom (pred trombolýzou) podaní kaptoprilu zistil podstatne nižší výskyt komorových arytmií v priebehu prvých 2 hodín, hodnotených ako reperfúzných.

Antioxidačné vitamíny. Sľubné výsledky sa získali aj pri použití antioxidačných vitamínov, ako sú **vitamíny A, C, E** a **beta-karotén**. V nedávno publikovanej klinickej štúdiu (Indian Experi-

ment of Infarct Survival-3) (71) kombinácia týchto vitamínov viedla k podstatnej redukcii rozsahu AIM, ako aj k významnému poklesu výskytu zlyhávania srdca a porúch srdcového rytmu.

Blokátory kalciových kanálov. Údaje o pôsobení blokátorov kalciových kanálov pri reperfúzií sú značne rozporné. Blokátory kalciových kanálov majú protektívne účinky voči reperfúznemu poškodeniu a oslabujú elektrofyziologické mechanizmy reperfúzných arytmií (61). Napriek tomu sa ich priaznivý efekt na mortalitu pri AIM nepreukázal (35). Naopak, mortalita najmä pri podávaní nifedipínu bola dokonca vyššia (55, 84). Pravdepodobne je to spôsobené tým, že priaznivé pôsobenie blokátorov kalciových kanálov je neutralizované alebo dokonca prevýšené ich škodlivými vplyvmi, ako je negatívne inotropný účinok a pri nifedipíne aj výrazná reflexná aktivácia sympatika. Z týchto dôvodov nepatria blokátory kalciových kanálov medzi základné lieky pri AIM a nenašli uplatnenie ani v predstave oslabenia reperfúzneho poškodenia.

Magnézium. Protichodné sú i názory na pôsobenie magnézia. V experimentálnych prácach sa síce demonštroval ochranný účinok magnézia voči reperfúznemu poškodeniu (3, 86), no za klinických podmienok už priaznivé účinky neboli až také jednoznačné (43, 73, 87). Je možné, že za horší priebeh AIM u chorých liečených magnéziom bolo v štúdií ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) zodpovedné jeho neskoré podanie a pomerne vysoké dávky. Zdá sa, že magnézium môže redukovať reperfúzne poškodenie a výskyt reperfúzných arytmií iba vtedy, ak sa podá dostatočne zavčasu tak, aby sa účinná hladina v sére dosiahla práve v období reperfúzie alebo niekoľko minút po nej (18).

Súčasný stav používania prostriedkov s ochranným účinkom voči reperfúznym arytmiám. Použitie väčšiny z vyššie uvedených látok s predpokladanými protektívnymi účinkami voči reperfúznym arytmiám je však stále iba na úrovni výskumu. Zatiaľ neexistujú žiadne jendoznačné odporúčania, ktoré by oprávňovali k ich aplikácii v bežnej klinickej praxi.

Výnimku tvoria hádam len inhibítory ACE, ktorých použitie aj za účelom prevencie alebo redukcie reperfúzných arytmií sa javí veľmi aktuálne (11, 15, 62). Zdá sa, že preto je ich podávanie opodstatnené u všetkých chorých s AIM a nielen u vybraných chorých s obmedzením funkcie ľavej komory (LK) a veľkým rozsahom AIM na prednej stene. Isté je, že reperfúznym arytmiám a reperfúznemu poškodeniu vôbec môžu inhibítory ACE zabrániť len vtedy, ak sa podajú dostatočne zavčasu. Zatiaľ však stále nie je celkom jasné, kedy v priebehu AIM je najoptimálnejšie načasovať začiatok ich podávania. Antiarytmické účinky sa dokázali pri podaní inhibítorov ACE v priebehu prvých 24 hodín AIM. Nie je však vylúčené, že by to malo byť ešte skôr, už od najvčasnejšieho obdobia AIM, možno ešte pred podaním trombolýzy. Keďže protektívny účinok voči reperfúznemu poškodeniu je potrebné dosiahnuť pomerne rýchlo, v tejto indikácii sa zrejme uplatnia skôr inhibítory ACE s rýchlejšim nástupom účinku, napr. kaptopril.

Špecifická liečba jednotlivých reperfúzných arytmií

Liečba ZKR. ZKR sa považuje za benígnu poruchu srdcového rytmu. Chorí, a to aj s výrazne obmedzenou funkciou LK, ho tolerujú dobre. Vo väčšine prípadov nie je potrebné ho medikamentózne ovplyvňovať. Len v zriedkavých prípadoch môže ZKR viesť ku zhoršeniu hemodynamických pomerov, prípadne ku zvýrazneniu

ischémie myokardu. Takáto situácia môže nastať pri relatívne častých epizódach ZKR o frekvencii nad 100/min. Na hemodynamiku môže nepriaznivo vplyvať i chýbajúci podiel kontrakcie predsieni pri plnení komôr, ako aj asynchrónia kontrakcie predsieni a komôr pri retrográdnom prevode ektopických komorových vzruchov na predsieň počas ZKR (7, 58). V týchto, pomerne zriedkavých, prípadoch môže byť odstránenie ZKR indikované. Možno sa o to pokúsiť podaním **atropínu**, ktorý zrýchľuje frekvenciu sínusového rytmu, čím sa aktivita komôr dostane pod jeho kontrolu (31). Ako sme už uviedli, aj podanie teofylínu alebo **aminofylínu** (6) a **verapamilu** (67) môže viesť k odstráneniu ZKR. Verapamil nepôsobí vplyvom na frekvenciu akcie srdca, ale blokujúcim účinkom na kalciové kanály. Účinné dávky aminofylínu sú približne 120–150 mg i.v. (25), čo je podstatne menej v porovnaní s obvyklým dávkovaním pri bronchopulmonálnych ochoreniach. Atropín, ako aj teofylínové deriváty však môžu viesť k nežiaducej tachykardii a verapamil zas k zhoršeniu systolickej funkcie LK.

Liečba reperfúzných komorových arytmií sa riadi všeobecnými zásadami liečby komorových arytmií pri AIM (45). Pretože ich výskyt sa obmedzuje časovo na krátke obdobie niekoľkých, maximálne 24 hodín po trombolýze, liečba je krátkodobá. Dlhodobá antiarytmická profylaxia nie je potrebná.

Liečba reperfúzných bradyarytmií. Bradyarytmie spôsobené reperfúziou trvajú obvykle krátko a nevyžadujú farmakologické ovplyvnenie. Pri ich dlhšom pretrvávaní a súčasnom výskyte príznakov zo strany CNS alebo objavení sa príznakov zlyhávania srdca sa indikuje podanie **atropínu** v dávke 0,5 mg i.v. prípadne opakovane do celkovej dávky maximálne 2 mg. Keďže vznik reperfúzných bradyarytmií môže byť aj vo vzťahu s uvoľnením endogénneho adenosínu, efektívny môže byť aj **teofylín** alebo **aminofylín** (6).

Záver

V súčasnosti sa reperfúznym arytmiám, ako aj možnostiam ich farmakologickej prevencie a supresie venuje veľká pozornosť. Napriek intenzívnemu výskumu zostáva ešte veľa nezodpovedaných otázok. Týkajú sa predovšetkým patofyziologických mechanizmov reperfúzných arytmií a reperfúzneho poškodenia vôbec, ktorých podstata stále nie je celkom objasnená.

Definitívne nie je doriešené ani to, ktoré arytmie, v akej frekvencii a v akom časovom období po podaní trombolytickej liečby možno považovať za reperfúzne. Zdá sa, že zatiaľ jedinou arytmiou, ktorú možno s určitostou dať do vzťahu s reperfúziou, je včasný, frekventný a repetitívny ZKR. Veľmi sa diskutuje najmä o tom, či reperfúzia, a tým aj trombolytická liečba, môže aj u ľudí, podobne ako sa to dokázalo experimentálne, vyvolávať život ohrozujúce komorové tachyarytmie, najmä FK. Potvrdenie tejto skutočnosti by znamenalo, že by trombolytická liečba mohla zvyšovať riziko NSS. Zatiaľ sa však takéto jej nepriaznivé účinky nedokázali, i keď táto možnosť stále nie je definitívne vylúčená.

Škodlivé účinky reperfúzneho poškodenia sú však jednoznačne preukázané a potreba účinných prostriedkov, ktoré by mu zabránili, alebo by ho oslabili, je vysoko aktuálna. I keď sa získali slubné výsledky s viacerými látkami antagonizujúcimi účinky mediátorov reperfúzneho poškodenia, jednoznačne osvedčený prostriedok, ktorý by sa mohol bežne použiť v klinických podmienkach, zatiaľ neexistuje.

Literatúra

1. Aota M., Matsuda K., Iswa N. a spol.: Protection against reperfusion-induced arrhythmias by human thioredoxin. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 27, 1996, s. 727—732.
2. Balke C.W., Kaplinski E., Michelson E.L. a spol.: Reperfusion ventricular tachyarrhythmias: correlation with antecedent coronary artery occlusion tachyarrhythmias and duration of myocardial ischemia. *Amer. Heart J.*, 101, 1981, s. 449—456.
3. Barros L.F.M., Chagas A.C.P., Daluz P.L. a spol.: Magnesium treatment of acute myocardial infarction: effects on necrosis in an occlusion/reperfusion dog model. *Int. J. Cardiol.*, 48, 1995, s. 3—9.
4. Belardinelli L., Linden J., Berne R.M.: The cardiac effects of adenosine. *Prog. cardiovasc. Dis.*, 32, 1987, s. 783—797.
5. Berger P.B., Ruocco N.A., Ryan T.J. a spol.: Incidence and significance of ventricular tachycardia and fibrillation in the absence of hypotension or heart failure in acute myocardial infarction treated with recombinant tissue-type plasminogen activator: Results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Trial. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 22, 1993, s. 1773—1779.
6. Bertolet B.D., Belardinelli L., Kerensky R., Hill J.A.: Adenosine blockade as primary therapy for ischemia-induced accelerated idioventricular rhythm: rationale and potential clinical application. *Amer. Heart J.*, 128, 1994, s. 185—188.
7. Bigger Jr. J.T., Dresdale R.J., Heissenbuttel R.H. a spol.: Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease: mechanism, prevalence, significance, and management. *Prog. cardiovasc. Dis.*, 19, 1977, s. 255—300.
8. Boissel J.-P., Castaignet A., Mercier C. a spol.: Ventricular fibrillation following administration of thrombolytic treatment. *Europ. Heart J.*, 17, 1996, s. 213—221.
9. Bolli R., Patel B.: Factors that determine the occurrence of reperfusion arrhythmias. *Amer. Heart J.*, 115, 1988, s. 20—29.
10. Bonnefoy E., Grollier G., Fradin S. a spol.: Critères précoces, cliniques, électrocardiographiques, et biologiques de reperfusion après fibrinolyse intraveineuse à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde. *Arch. Mal. Coeur*, 86, 1993, s. 857—863.
11. Budaj A., Cybulski J., Cedro K. a spol.: Effects of captopril on ventricular arrhythmias in the early and late phase of suspected acute myocardial infarction. Randomized, placebo-controlled substudy of ISIS-4. *Europ. Heart J.*, 17, 1996, s. 1506—1510.
12. Cercek B., Lew A.S., Laramée P. a spol.: Time course and characteristics of ventricular arrhythmias after reperfusion in acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, 60, 1987, s. 214—218.
13. Curtis M.J., Pugsley M.K., Walker M.J.A.: Endogenous chemical mediators of ventricular arrhythmias in ischemic heart disease. *Cardiovasc. Res.*, 27, 1993, s. 703—719.
14. DeSoyza N., Bissett J.K., Kane J.J. a spol.: Association of accelerated idioventricular rhythm and paroxysmal ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, 34, 1974, s. 667—670.
15. Di Pasquale P., Paterna S., Cannizzaro S. a spol.: Does captopril treatment before thrombolysis in acute myocardial infarction attenuate reperfusion damage? Short-term and long-term effects. *Int. J. Cardiol.*, 43, 1994, s. 43—50.
16. Doevendans P.A., Gorgels A.P., van der Zee R. a spol.: Electrocardiographic diagnosis of reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, 75, 1995, s. 1206—1210.
17. Du X.J., Anderson K.E., Jacobsen A. a spol.: Suppression of ventricular arrhythmias during ischemia-reperfusion by agents inhibiting Ins (1,4,5)P₃ release. *Circulation*, 91, 1995, s. 2712—2716.
18. Du Toit E.F., Opie L.H.: Modulation of severity of reperfusion stunning in the isolated rat heart by agents altering flux at reperfusion. *Circulat. Res.*, 70, 1992, s. 960—967.
19. Entman M., Smith C.: Postreperfusion inflammation: a model for reaction to injury in cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.*, 28, 1994, s. 1301—1311.
20. European Myocardial Infarction Project Group: Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, 329, 1993, s. 383—389.
21. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1 000 patients. *Lancet*, 343, 1994, s. 311—322.
22. Fox K.: Reperfusion injury: laboratory phenomenon or clinical reality? *Cardiovasc. Res.*, 26, 1992, s. 656—659.
23. Goldberg S., Greenspon A.J., Urban P.L. a spol.: Reperfusion arrhythmia: A marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Amer. Heart J.*, 105, 1983, s. 26—32.
24. Goldstein J.A., Butterfield M.C., Ohnishi Y. a spol.: Arrhythmogenic influence of intracoronary thrombosis during acute myocardial ischemia. *Circulation*, 90, 1994, s. 139—147.
25. Goodfellow J., Walker P.R.: Reversal of atropine-resistant atrioventricular block with intravenous aminophylline in the early phase of inferior wall acute myocardial infarction following treatment with streptokinase. *Europ. Heart J.*, 16, 1995, s. 862—865.
26. Gore J.M., Ball S.P., Corrao J.M. a spol.: Arrhythmias in the assessment of coronary artery reperfusion following thrombolytic therapy. *Chest*, 94, 1988, s. 727—730.
27. Gorgels A.P.M., Vos M.A., Letsch I.S., Verschuuren E.A., Bär F.W.H.M., Janssen J.H.A., Wellens H.J.J.: Usefulness of the accelerated idioventricular rhythm as a marker for myocardial necrosis and reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, 61, 1988, s. 231—235.
28. Grech E.D.: Reperfusion injury after acute myocardial infarction. *Brit. med. J.*, 310, 1995, s. 477—478.
29. Gressin V., Louvard Y., Pezzano M. a spol.: Holter recording of ventricular arrhythmias during intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, 69, 1992, s. 152—159.
30. Gressin V., Gorgels A., Louvard Y. a spol.: ST-segment normalization time and ventricular arrhythmias as electrocardiographic markers of reperfusion during intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, 71, 1993, č. 16, s. 1436—1439.
31. Grimm W., Hoffman J., Maisch B.: Akzelerierter idioventrikulärer Rhythmus. *Z. Kardiol.*, 83, 1994, s. 898—907.
32. Grines C.L., Browne K.F., Marco J. a spol.: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, 328, 1993, s. 673—679.
33. Hansen P.R.: Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation*, 91, 1995, s. 1872—1885.

- 34. Hearse D., Bolli R.:** Reperfusion induced injury: manifestation, mechanisms, and clinical relevance. *Cardiovasc. Res.*, 26, 1992, s. 101–108.
- 35. Held P.H., Jusuf S.:** Calcium antagonists in the treatment of ischemic heart disease: myocardial infarction. *Coronary Artery Dis.*, 5, 1994, s. 21–26.
- 36. Hoffman B.F., Guo S.-D., Feinmark S.J.:** Arrhythmias caused by platelet activating factor. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 7, 1996, s. 120–133.
- 37. Hohnloser S.H., Zabel M., Kasper W. a spol.:** Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: Accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 18, 1991, s. 44–49.
- 38. Hohnloser S.H., Franck P., Klingenhoben T. a spol.:** Open infarct artery, late potentials, and other prognostic factors in patients after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Circulation*, 90, 1994, s. 1747–1756.
- 39. Huikuri H.V., Koistinen M.J., Airaksinen K.E.J., Ikaheimo M.J.:** Significance of perfusion of the infarct related coronary artery for susceptibility to ventricular tachyarrhythmias in patients with previous myocardial infarction. *Heart*, 75, 1996, č. 1, s. 17–22.
- 40. Chakrabarty S., Thomas P., Sheridan D.J.:** Contribution of platelets and platelet-activating factor (PAF) to the arrhythmogenic, haemodynamic and necrotic effects of acute myocardial ischaemia. *Europ. Heart J.*, 12, 1991, s. 583–589.
- 41. Chesebro J.H., Knatterud G., Roberts R. a spol.:** Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*, 76, 1987, s. 142–154.
- 42. Chien W.W., Mohabir R., Clusin W.T.:** Effect of thrombin on calcium homeostasis in chick embryonic heart cells: receptor-operated calcium entry with inositol triphosphate and a pertussis toxin sensitive G protein as second messengers. *J. clin. Invest.*, 85, 1990, s. 1436–1443.
- 43. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group:** ISIS-4: A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 345, 1995, s. 669–685.
- 44. Jacobsen A.N., Du X.J., Lambert K.A. a spol.:** Arrhythmogenic action thrombin during myocardial reperfusion via release of inositol 1,4,5-triphosphate. *Circulation*, 93, 1996, s. 23–26.
- 45. Jurkovičová O., Spitzerová H., Cagán S.:** Komorové arytmie a náhla srdcová smrť pri akútnom infarkte myokardu v trombolytickej ére. *Bratisl. lek. Listy*, 98, 1997, v tlači
- 46. Kigma J.H., deGraeff P.A., Van Gilst V.M. a spol.:** Effects of intravenous captopril on inducible sustained ventricular tachycardia one week after experimental infarction in anesthetized pig. *Postgrad. med. J.*, 62, 1986, Suppl. I, s. 159–163.
- 47. Kim M., Akera T.:** O₂ free radicals: cause of ischemia injury to cardiac Na⁺-K⁺-ATPase. *Amer. J. Physiol.*, 252, 1987, s. H252–H257.
- 48. Kleber A.G.:** Resting membrane potential, extracellular K⁺ activity, and intracellular Na⁺ activity during global ischemia in isolated perfused guinea pig hearts. *Circulat. Res.*, 52, 1983, s. 442–450.
- 49. Kloner R., Przyklenk K., Whittaker P.:** Deleterious effects of oxygen radicals in ischemia/reperfusion. Resolved and unresolved issues. *Circulation*, 80, 1989, s. 1115–1127.
- 50. Langes K., Bleifeld W., Mathey D.G., Kuck K.-H.:** Arrhythmien als Indikator für eine Reperfusion nach akutem Myokardinfarkt? *Klin. Wschr.*, 67, 1989, s. 1199–1204.
- 51. Lepran I., Papp J.G.:** Effect of monoxidine on arrhythmias induced by coronary artery occlusion and reperfusion. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 24, 1994, Suppl. 1, s. S9–S15.
- 52. Lichstein E., Ribas-Meneclier C., Gupta P.K. a spol.:** Incidence and description of accelerated idioventricular rhythm complicating acute myocardial infarction. *Amer. J. Med.*, 58, 1975, s. 192–198.
- 53. Miller F.C., Krucoff M.W., Satler L.F. a spol.:** Ventricular arrhythmias during reperfusion. *Amer. Heart J.*, 112, 1986, s. 928–932.
- 54. Movahed A., Nair K., Ashavaid T.F. a spol.:** Free radical generation and the role of allopurinol as a cardioprotective agent during coronary artery bypass grafting surgery. *Canad. J. Cardiol.*, 12, 1996, s. 138–144.
- 55. Muller J.E., Morrison J., Stone P.H. a spol.:** Nifedipine therapy for patient with threatened and acute myocardial infarction: a randomized double-blind, placebo-controlled comparison. *Circulation*, 69, 1984, s. 740–747.
- 56. Murhara Y., Yui Y., Hattori R. a spol.:** Effects of superoxide dismutase on reperfusion arrhythmias and left ventricular function in patients undergoing thrombolysis for anterior wall acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, 67, 1991, s. 765–767.
- 57. Murdock D.K., Loeb J.M., Euler D.E. a spol.:** Electrophysiology of coronary reperfusion: a mechanism for reperfusion arrhythmias. *Circulation* 61, 1980, s. 175–182.
- 58. Norris R.M., Mercer C.J.:** Significance of idioventricular rhythms in acute myocardial infarction. *Prog. cardiovasc. Dis.*, 16, 1974, s. 455–468.
- 59. Osada M., Sato T., Komori S. a spol.:** The role of oxygen free radicals and extracellular calcium ions in reperfusion-induced arrhythmias. *Jap. Circulat. J.*, 55, 1991, č. 6, s. 609–616.
- 60. Penkoske P.A., Sobel B.E., Corr P.B.:** Disparate electrophysiological alterations accompanying dysrhythmia due to coronary occlusion in the cat. *Circulation*, 58, 1978, s. 1023–1035.
- 61. Pepine C.J.:** The role of calcium antagonists in ischaemic heart disease. *Europ. Heart J.*, 16, 1995, suppl. H, s. 19–24.
- 62. Pipilis A., Flather M., Collins R. a spol.:** Effects on ventricular arrhythmias of oral captopril and of oral mononitrate started early in acute myocardial infarction: results of a randomised placebo controlled trial. *Brit. Heart J.*, 69, 1993, s. 161–165.
- 63. Pogwizd S.M., Corr P.B.:** Electrophysiologic mechanisms underlying arrhythmias due to reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation*, 76, 1987, s. 404–426.
- 64. Pop T., Erbel R., Treese N. a spol.:** Incidence and manifestation of reperfusion arrhythmias during thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Z. Kardiol.*, 76, 1987, s. 81–85.
- 65. Rothfeld E.L., Zucker I.R., Leff W.A. a spol.:** Co-existing paroxysmal ventricular tachycardia and idioventricular rhythm in acute myocardial infarction. *J. Electrocardiol.*, 6, 1973, s. 149–152.
- 66. Rozanski G.J., Witt R.C.:** Early afterdepolarizations and triggered activity in rabbit cardiac Purkinje fibers recovering from ischemic-like conditions. *Circulation*, 83, 1991, s. 1352–1360.
- 67. Sclarovsky S., Strasberg B., Fuchs J. a spol.:** Multiformal accelerated idioventricular rhythm in acute myocardial infarction: electrocardiogram

- hic characteristics and response to verapamil. *Amer. J. Cardiol.*, 52, 1983, s. 43—47.
- 68. Shah P.K., Cercek B., Lew A.S. a spol.:** Angiographic validation of bedside markers of reperfusion. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 21, 1993, s. 55—61.
- 69. Shimada Y., Avkiran M.:** Attenuation of reperfusion arrhythmias by selective inhibition of angiotensin-converting enzyme/kininase II in the ischemic zone: Mediated by endogenous bradykinin? *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 27, 1996, s. 428—438.
- 70. Simes R.J., Topol E.J., Holmes D.R. a spol.:** Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: Importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation*, 91, 1995, č. 7, s. 1923—1928.
- 71. Singh R.B., Niaz M.A., Rastogi S.S. a spol.:** Usefulness of antioxidant vitamins in suspected acute myocardial infarction (the Indian experiment of infarct survival — 3). *Amer. J. Cardiol.*, 77, 1996, s. 232—236.
- 72. Six A.J., Louwerenburg J.H., Kingma J.H. a spol.:** Predictive value of ventricular arrhythmias for patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *Brit. Heart J.*, 66, 1991, s. 143—146.
- 73. Smith L.F., Heagerty A.M., Bing R.F. a spol.:** Intravenous infusion of magnesium sulphate after acute myocardial infarction: effects on arrhythmia and mortality. *Int. J. Cardiol.*, 12, 1986, s. 175—180.
- 74. Solomon S.D., Ridker P.M., Antman E.M.:** Ventricular arrhythmias in trials of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A meta-analysis. *Circulation*, 88, 1993, s. 2575—2581.
- 75. Steenbergen C., Murphy E., Levy L. a spol.:** Elevation in cytosolic free calcium concentration early in myocardial ischemia in perfused rat heart. *Circulat. Res.*, 60, 1987, s. 700—707.
- 76. Steinberg S.F., Robinson R.B., Lieberman H.B. a spol.:** Thrombin modulates phosphoinositide metabolism, cytosolic calcium, and impulse initiation in the heart. *Circulat. Res.*, 68, 1991, s. 1216—1229.
- 77. Talbot S., Graeves M.:** Association of ventricular extrasystoles and ventricular tachycardia with idioventricular rhythm. *Brit. Heart J.*, 38, 1976, 457—464.
- 78. Tani M., Neely J.R.:** Mechanisms of reduced reperfusion injury by low Ca^{2+} and/or K^{+} . *Amer. J. Physiol.*, 258, 1990, s. H1025—H1031.
- 79. Van Gilst V.M., deGraeff P.A., Wesseling H. a spol.:** Reduction of reperfusion arrhythmias in the ischemic isolated rat heart by angiotensin converting enzyme inhibitors: a comparison of captopril, enalapril, and HOE498. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 8, 1986, s. 722—728.
- 80. Weiss J.N., Nademanee K., Stevenson W.G. a spol.:** Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease. *Ann. intern. Med.*, 114, 1991, s. 784—797.
- 81. Werrmann J.G., Cohen S.M.:** Use of losartan to examine the role of the cardiac renin-angiotensin system in myocardial dysfunction during ischemia and reperfusion. *J. cardiovasc. Pharmacol.*, 27, 1996, s. 177—182.
- 82. Wesley R.C., Lerman B.B., DiMarco J.P. a spol.:** Mechanism of atropine-resistant atrioventricular block during inferior myocardial infarction: possible role of adenosine. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 8, 1986, s. 1232—1234.
- 83. White H.D., Cross D.B., Elliot J.M., Norris R.M., Yee T.W.:** Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation*, 89, 1994, s. 61—67.
- 84. Wilcox R.G., Hampton J.R., Banks B.C. a spol.:** Trial of early nifedipine in acute myocardial infarction: the TRENT Study. *Brit. med. J.*, 293, 1986, s. 1204—1208.
- 85. Wit A.L., Janese M.J.:** Relationship of experimental delayed ventricular arrhythmias to clinical arrhythmias. S. 285—291. In: Wit A.L., Janese M.J. (Eds.): *The ventricular arrhythmias of ischemia and infarction: electrophysiological mechanisms*. New York, Futura publishing 1993.
- 86. Woods K.L.:** Possible pharmacological actions of magnesium in acute myocardial infarction. *Brit. J. clin. Pharmacol.*, 32, 1991, s. 3—10.
- 87. Woods K.L., Fletcher S., Roffe C. a spol.:** Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Trial (LIMIT-2). *Lancet*, 339, 1992, s. 1553—1558.
- 88. Yamazaki S., Fujibayashi Z., Rajagopalan R.E. a spol.:** Effects of staged versus sudden reperfusion after acute coronary occlusion in the dog. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 7, 1986, s. 764—772.
- 89. Zehender M., Utzolino S., Furtwängler A. a spol.:** Time course and interrelation of reperfusion-induced ST changes and ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.* 68, 1991, s. 1138—1142.

Do redakcie došlo 25.8.1997.