

Vliv konzumace alkoholu na srdeční elektrofyzilogii

Markéta Bébarová

Fyziologický ústav LF MU Brno, vedoucí ústavu prof. MUDr. Nataša Honzíková, CSc.

Souhrn

Podkladem potenciálně arytmogenních změn elektrických vlastností srdeční tkáně vyvolaných konzumací alkoholu může být jak přímé působení etanolu a jeho metabolitů, acetaldehydu a acetátu, na srdeční iontové kanály a přenašeče, tak nepřímý vliv zprostředkovaný zejména uvolněnými katecholaminy, změnami pH či elektrolytovou nerovnováhou. Individuálně pak mohou přispívat abnormality ve funkci i struktuře srdeční tkáně. V důsledku neúplných informací a komplexnosti potenciálně spolupůsobících faktorů zůstává konkrétní arytmogenní mechanismus nejasný. Tato práce podává ucelený přehled současných poznatků týkajících se arytmií pozorovaných v souvislosti s konzumací alkoholu a změn elektrických vlastností srdeční tkáně pod vlivem etanolu a jeho metabolitů. Krátce jsou diskutovány možné faktory přispívající ke vzniku arytmií souvisejících s konzumací alkoholu.

Klíčová slova: alkohol – etanol – acetaldehyd – arytmie – arytmogeneze – akční napětí – iontové proudy

Effect of alcohol consumption on cardiac electrophysiology

Summary

Potentially arrhythmogenic changes of the cardiac electrical properties induced by the alcohol consumption may be based both on the direct action of ethanol and its metabolites, acetaldehyde and acetate, on cardiac ionic channels and carriers, and on the indirect effect mediated namely by the released catecholamines, pH changes or electrolyte imbalance. Abnormalities in the cardiac function and structure may individually contribute as well. Owing to the deficient information and complexity of the concurrent factors, the concrete arrhythmogenic mechanism remains unclear. This review shows a comprehensive view on the current knowledge in the arrhythmias observed in relation to the alcohol consumption and in changes of electrical properties of the cardiac tissue under the effect of ethanol and its metabolites. Possible factors contributing to the genesis of arrhythmias related to the alcohol consumption are briefly discussed.

Key words: alcohol – ethanol – acetaldehyde – arrhythmia – arrhythmogenesis – action potential – ionic currents

Úvod

Akutní i chronická konzumace alkoholu vyvolává, mimo jiné, změny elektrických vlastností srdeční tkáně, které mohou vést ke vzniku arytmií. Vliv etanolu na akční napětí srdečních buněk byl studován opakovaně a výsledky těchto studií se v podstatě shodují. Současné znalosti vlivu etanolu na srdeční iontové kanály a přenašeče jsou oproti tomu neúplné s mnohdy kontroverzními výsledky jednotlivých prací. Ještě méně je známo o změnách vyvolaných metabolity etanolu, acetaldehydem a acetátem. Elektrické vlastnosti srdeční tkáně jsou konzumací alkoholu navíc velmi pravděpodobně ovlivněny i nepřímo. V důsledku neúplných informací a komplexnosti potenciálně přispívajících změn zůstává konkrétní mechanismus vzniku arytmií souvisejících s konzumací alkoholu nejasný. Tato práce podává ucelený přehled současných poznatků týkajících se arytmií

pozorovaných po konzumaci alkoholu a změn elektrických vlastností srdeční tkáně pod vlivem etanolu a jeho metabolitů, diskutovány jsou možné faktory přispívající ke vzniku arytmií souvisejících s konzumací alkoholu.

Konzumace alkoholu a arytmie

Po konzumaci alkoholu jsou v literatuře popisovány jak supraventrikulární, tak komorové arytmie. Nejčastěji se jedná o fibrilaci síní (FS), a to i u mladých zdravých jedinců bez pravidelné konzumace alkoholu, obvykle po alkoholovém excessu v období volných dnů – tzv. holiday heart syndrome [1,2]. Jedná se o akutní poruchu srdečního rytmu, nejčastěji právě FS, která je spojena s konzumací alkoholu, a to u lidí bez diagnostikovatelného onemocnění srdce. Klinický průběh tohoto syndromu je obvykle benigní se spontánní konverzí do sinusového rytmu během 24 hod [1].

Mimo vztah této nárazové konzumace vysokých dávek alkoholu k FS poukazuje řada studií na signifikantní nárůst rizika vzniku FS při pravidelné konzumaci alkoholu, a to jak ve středních, tak zejména ve vysokých dávkách, zřejmě s existencí určité prahové dávky alkoholu lišící se u mužů a žen [3–7]. Např. Mukamal et al [3] ve své prospektivní studii po zhodnocení údajů od 16 415 dobrovolníků (mužů i žen, bez přítomnosti FS na EKG na počátku studie, neléčených preparáty cílenými na srdeční onemocnění, bez antihypertenzní léčby, popírajících prodělání mrtvice či příznaků ischemické choroby srdeční v minulosti) považují za rizikovou hranici pro vznik FS 35 dávek alkoholu za týden u mužů (ženy této spotřeby dosahovaly jen vzácně, při nižší spotřebě u nich nebylo riziko prokázáno). V jiné prospektivní studii pozorovali Conen et al [4] po dobu 12,4 let 34 715 zdravých žen ve věku nad 45 let a bez FS na počátku studie. Konzumace 2 a více dávek alkoholu za den tu vedla k mírnému, ale statisticky významnému zvýšení rizika vzniku FS. Metaanalýza vypracovaná autory Kodama et al [6] poukazuje na to, že z hlediska rizika vzniku FS je nevhodnější úplná alkoholová abstinence. Obdobná data, tedy zvýšenou incidenci vzniku FS při pravidelné konzumaci středních a vysokých dávek alkoholu, lze získat i u pacientů s onemocněním kardiovaskulárního aparátu, jak zjistili Liang et al [8]. Tito autoři rovněž prokázali, že riziko vzniku FS je srovnatelné u pacientů pravidelně konzumujících vysoké dávky alkoholu a u pacientů konzumujících běžně střední dávky alkoholu, avšak s nárazovou konzumací vysokých dávek alkoholu. Konzumace alkoholu má zřejmě navíc vliv i na prognózu pacientů s FS – Overvad et al [9] prokázali, že riziko vzniku tromboembolie nebo smrti je vyšší u mužů a žen s FS a konzumací více než 27, resp. 20 dávek alkoholu za týden. Existují však i studie diskutující až popírající kauzální roli konzumace alkoholu při vzniku FS [10].

Riziko FS spočívá, mimo jiné, v indukci život ohrožující komorové arytmie. Popsán byl výskyt fibrilace komor vyvolané krouživým vzruchem přes přídatnou dráhu v atrioventrikulárním uzlu na podkladě FS vyvolané alkoholovým excesem [11]. FS však může do komorové fibrilace degenerovat i v nepřítomnosti přídatné dráhy mezi síněmi a komorami [12].

Co se týká poruch rytmu pocházejících z komorové svaloviny, v roce 1985 byl po konzumaci alkoholu popsán signifikantně vyšší výskyt komorových extrasystol [13]. Konzumace alkoholu však může vzácněji vyústit i v komorové arytmie ohrožující život. Byl dokumentován výskyt jak monomorfní komorové arytmie [14], tak klinicky potenciálně závažnější polymorfní komorové tachykardie typu torsades de pointes [15–17]. Zvláště nebezpečná pak může být kombinace účinků etanolu s jinými látkami, ať už léčivými či třeba drogami, např. s kokainem [18]. Asociace alkoholové intoxikace a náhlé srdeční smrti byla rovněž opakovaně prokázána [19–21]. Výskyt život ohrožující komorové tachykardie/náhlé srdeční smrti, obdobně jako výskyt jiných

alkoholem spouštěných arytmií, koreluje s množstvím přijatého alkoholu a s délkou trvání jeho konzumace, avšak u predisponovaných osob může k jejich vzniku stačit i malé množství alkoholu [22]. Komplikujícím faktorem by mohlo být i navýšení defibrilačního prahu po konzumaci většího množství alkoholu, které však nebylo dosavadními pracemi jasně doloženo [23–25].

Mimochodem nejen samotná konzumace alkoholu, ale i jeho odnětí může vyústit v arytmie včetně arytmií ohrožujících život [26, 27].

Konzumaci alkoholu v nízkých dávkách bývá naopak připisován pozitivní vliv na mnohé parametry ovlivňující vznik kardiovaskulárních nemocí, zejména ischemické choroby srdce [28]. Mezi mortalitou z nejrozličnějších příčin a mírou konzumace alkoholu byla popsána křivka tvaru J nebo U, přičemž úroveň konzumace alkoholu, při které se její pozitivní vliv na mortalitu mění ve vliv negativní, je výrazně nižší u žen než u mužů [29]. Obdobná závislost platí i mezi mírou konzumace alkoholu a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou [30]. V rámci protektivního vlivu nízkých dávek alkoholu byl v pokusech na zvířatech popsán i zřejmý antiarytmický vliv etanolu aplikovaném v nízké koncentraci 0,4 g/kg [31]. Obdobný antiarytmický vliv konzumace alkoholu u lidí je popisován výjimečně [32]. I přes pravděpodobný pozitivní vliv nízkých dávek alkoholu na lidské zdraví však nelze mírnou konzumací alkoholu doporučit ani dospělým lidem paušálně [33].

Změny elektrokardiografických parametrů po konzumaci alkoholu

Akutní intoxikace alkoholem působí četné změny elektrokardiografických (EKG) parametrů. Jde jednak o parametry korespondující s rychlostí šíření vzruchu srdeční svalovinou síní, komor a převodním systémem (vlna P, interval PR a komplex QRS) či parametr poukazující na repolarizaci svaloviny komor, tj. interval QT, resp. interval QT korigovaný na srdeční frekvenci (QTc). Několik klinických studií dokumentovalo prodloužení všech výše uvedených parametrů [34–37]. Rossinen et al [34] se zabývali studiem změn délky intervalu QTc a také jeho disperze (tj. rozdíl mezi maximální a minimální délkou trvání intervalu QTc) u 10 zdravých kontrol a 22 mužů se stabilní ischemickou chorobou srdeční během 60 min trvající infuze 0,72 g alkoholu/kg tělesné hmotnosti (střední koncentrace alkoholu v krvi = 26,1 mmol/l, přibližně 1,2 ‰). Interval QT byl signifikantně prodloužen, ale jeho disperze zůstala nezměněná; výsledky se shodovaly u zdravých i nemocných osob. Lorscheid et al [35] analyzovali změny parametrů EKG u 20 zdravých dobrovolníků při hladině etanolu v krvi 0, 4 a 8 ‰; došlo k prodloužení komplexu QRS a intervalů PR, QT a QTc. Aasebø et al [36] ukázali prodloužení vlny P, komplexu QRS a intervalů PR a QTc u 84 pacientů hospitalizovaných pro akutní intoxikaci alkoholem. Na rozdíl od předchozích studií zabývajících se vlivem středních až vysokých dávek etanolu na EKG, Cameli et al [37] popsali signifikantní prodloužení

vlny P, intervalu PR, QT a QTc u 40 zdravých mladých dobrovolníků 60 min po požití červeného vína v nízké dávce 5 ml/kg (střední koncentrace alkoholu v krvi = 0,48 g/l, přibližně 0,48 ‰). Prodloužení intervalu QTc bylo pozorováno i po odnětí alkoholu [38].

Nejen maximální délka vlny P, ale také její disperze (tj. rozdíl mezi maximální a minimální délkou trvání vlny P) byla u zdravých mužů prodloužena po požití střední dávky alkoholu [39,40]. Obdobné navýšení disperze bylo pozorováno i u intervalu QT [41], ale ne všemi autory [34].

Jak dokumentovali Aasebø et al [42], voltáž komplexu QRS a vlny T byla při akutní intoxikaci alkoholem zvýšena u občasných konzumentů alkoholu, ale ne u alkoholiků (střední koncentrace alkoholu v krvi = 2,9 ‰).

Vliv etanolu a jeho metabolitů na akční napětí a iontové proudy srdeční tkáně

Analýzou vlivu etanolu na konfiguraci akčního napětí (AN) srdeční tkáně se zabývala již řada studií. Starší práce k tomuto účelu využívaly multicelulární preparáty srdeční tkáně, novější pak izolované srdeční buňky. Jak v komorových, tak v síňových preparátech bylo pozorováno zkrácení trvání AN obvykle doprovázené zpomalením fáze rychlé depolarizace (tj. fáze 0) AN a snížením amplitudy AN [43–47]. Tyto změny konfigurace AN jsme pozorovali i v našich nedávných pokusech na izolovaných komorových buňkách potkana [48]. Navíc jsme ukázali, že změny parametrů popisujících konfiguraci AN pod vlivem etanolu nejsou s výjimkou délky AN (hodnoceno na 50 % repolarizace) významně rozdílné při frekvenci stimulace 0,2 a 3 Hz.

Podrobně se studiem změn konfigurace AN zabývali Williams et al [43]. Studovali nejen vliv etanolu (100–300 mg/100 ml, přibližně 1–3 ‰), ale i jeho metabolitů acetaldehydu (0,08–0,8 mM) a acetátu (1–5 mM) na AN Purkyňových vláken izolovaných ze srdce psa. Ukázali reverzibilní zkrácení trvání AN závislé na aplikované koncentraci etanolu, které bylo podle jejich výsledků podmíněno interakcí etanolu s hydrofobními oblastmi sarkolemy. Jiné změny konfigurace AN (klidového membránového napětí, rychlosti fáze 0 AN a amplitudy AN) nebyly v přítomnosti etanolu patrné. Acetaldehyd naopak působil prodloužení AN (zřejmě nepřímo přes ovlivnění α -adrenergických receptorů), acetát nevyvolal žádné změny konfigurace AN. Jiných studií zabývajících se vlivem metabolitů etanolu na konfiguraci AN pracovního myokardu je velmi málo a ukazují rozporuplné výsledky. Chen et al [49] ve svých nedávných pokusech provedených na izolovaných síňových buňkách žaby pozorovali v přítomnosti 300 a 500 μ M acetaldehydu protichůdné změny délky AN, tedy jeho zkrácení, spolu s navýšením překmitu a plató AN (klidové membránové napětí beze změny). Hayashi et al [50] zase ukázali přechodné, na koncentraci závislé zkrácení délky trvání AN s maximem po 10–30 min a kompletním návratem k původnímu stavu po 90–120 min u papilárních svalů morčete pod vlivem 1–10 mM acetátu.

Opakovaně dokumentované zkrácení trvání AN v přítomnosti etanolu je mimochodem v rozporu s prodloužením intervalu QT, resp. QTc, pozorovaným v klinické praxi [34–37] (více viz Změny elektrokardiografických parametrů po konzumaci alkoholu). Vysvětlení není známo.

Přes zřejmé změny elektrofyziologických vlastností srdeční tkáně vyvolané konzumací alkoholu jsou údaje o vlivu etanolu a jeho metabolitů na iontové kanály srdečních buněk doposud kusé, občas dokonce kontroverzní. Inhibiční vliv etanolu na depolarizační vápníkový proud I_{Ca} byl poprvé dokumentován u izolovaných komorových buněk žaby [51] a následně potvrzen i u savčích srdečních buněk, konkrétně u izolovaných komorových buněk morčete (7% inhibice I_{Ca} v přítomnosti 24 mM, přibližně 1,1 ‰, etanolu – [52]). Ve stejné studii Habuchi et al [52] poprvé prokázali inhibici depolarizačního rychlého sodíkového proudu I_{Na} etanolem, avšak ve vyšších koncentracích (absence inhibice pod vlivem 24 mM etanolu, ale 13% inhibice I_{Na} v přítomnosti 80 mM, přibližně 3,7 ‰, etanolu). Klein et al [53] studovali inhibiční vliv etanolu na I_{Na} měřením na jednotlivých lidských srdečních I_{Na} -kanálech (Nav1.5) exprimovaných na HEK (human embryonic kidney) 293 buňkách. Zaznamenali signifikantní pokles I_{Na} o 38,2 %, resp. 47 % v přítomnosti etanolu v koncentracích 2 ‰, resp. 4 ‰. Významný rozdíl mezi výsledky studií Habuchi et al [52] a Klein et al [53] je pravděpodobně podmíněn metodickými rozdíly ([52] – izolované srdeční buňky morčete, whole cell patch clamp; [53] – lidské kanály exprimované na buněčné linii, cell-attached patch clamp).

Z repolarizačních draslíkových kanálů byla donekdávna dokumentována inhibice etanolem pouze u tzv. *hERG* (human ether-à-go-go-related gene) kanálů, které tvoří α -podjednotku kanálu vedoucího rychlou složku zpožděného draslíkového proudu z buňky I_{Kr} [54,55]. Výsledky těchto 2 studií jsou poměrně konzistentní. O'Leary [54] zjistil, že 50 mM (přibližně 2,3 ‰) etanol inhibuje *hERG* kanály exprimované na tsA201 buňkách o 17,6 %; efekt byl částečně reverzibilní během následného výplachu. Himmel [55] studoval vliv 1, 10 a 50 ‰ etanolu na *hERG* kanály exprimované v HEK-293 buňkách. Pozorovaný inhibiční vliv etanolu byl z velké části reverzibilní a ze sestrojené křivky koncentrační závislosti vyplývá, že 20% inhibici *hERG* kanálů působil etanol v koncentraci 7 ‰.

Studiu remodelace elektrických vlastností síňového myokardu králíka vyvolané 120 hod trvajícím intravenózní infuzí etanolu se u následně izolovaných síňových buněk věnovali Laszlo et al [56]. V souladu s výše uvedenými daty popisujícími vliv akutní aplikace etanolu popsali pokles I_{Na} a I_{Ca} a to v průměru o 53,1 a 46,5 % (hladina etanolu v krvi během infuze mezi 158 a 429 mg/dl, přibližně 1,6 a 4,3 ‰). Měřené draslíkové proudy, konkrétně přechodný proud z buňky I_{to} , trvalý proud z buňky I_{sus} a proud typu inward rectifier I_{Kr} , nebyly signifikantně změněny. I tak však došlo k jejich

změnám, které byly výrazné zejména u I_{K1} – tento proud v průměru narostl o 25 %; u I_{to} a I_{sus} je naopak možno zaznamenat mírný pokles (o 8,2 a 9,7 %). Značně odlišné údaje o vlivu etanolu na I_{K1} udávají Yamakura et al [57], kteří pozorovali v přítomnosti 380 mM (přibližně 17,5 ‰) etanolu velmi mírný pokles proudu přes *IRK1* (*Kir2.1*) kanály exprimované na oocytech žáby drápatky (*Xenopus laevis*). Vzhledem ke známé významné roli I_{K1} v patogenezi FS (více viz dále – Možné faktory přispívající ke vzniku arytmií souvisejících s konzumací alkoholu) by bylo vhodné vliv etanolu na tento proud u savčích srdečních buněk podrobněji prostudovat.

V naší nedávné studii provedené na izolovaných komorových srdečních buňkách potkana [48] jsme potvrdili jednak již dříve popsané změny konfigurace AN pod vlivem etanolu a také inhibiční vliv etanolu na depolarizační proudy I_{Na} a I_{Ca} . Navíc jsme jako první studovali vliv etanolu na důležitý repolarizační proud srdečních buněk I_{to} . U všech proudů jsme sestrojili křivky koncentrační závislosti jejich inhibice etanolem v širokém rozpětí koncentrací 20–1 500 mM (přibližně 0,92–69,1 ‰); 10% inhibice I_{Na} , I_{Ca} a I_{to} byla patrná pod vlivem 10,1, 3,5 a 7,8 ‰ etanolu – z námi studovaných proudů je tedy k působení etanolu nejcitlivější I_{Ca} .

Etanol zřejmě ovlivňuje elektrické vlastnosti srdeční tkáně i změnami aktivity iontových přenašečů. McCall a Ryan [58] prokázali inhibující vliv etanolu na sarkolemální Na^+/K^+ -pumpu kultivovaných neonatálních srdečních buněk potkana. Etanolem se zdá být ovlivněna i aktivita Ca^{2+} -pumpy, avšak výsledky dosavadních studií jsou rozporuplné s absencí dat ze srdečních preparátů [59,60]. Dále bylo dokumentováno, že etanol v koncentracích 30–1 000 mM vyvolává změny aktivity Na^+/H^+ -výměníku a Na^+/HCO_3^- -symportu v síňovém myokardu člověka, což by mohlo být podkladem kolísání hodnoty pH v intracelulárním prostředí pozorované pod vlivem etanolu [47].

Údaje o účincích metabolitů etanolu, acetaldehydu a acetátu, na iontové kanály a přenašeče srdečních buněk jsou sporé. V souladu s dokumentovaným, obvykle pozitivně inotropním vlivem acetaldehydu [49,61] byla nedávno u izolovaných síňových buněk žáby prokázána stimulace I_{Ca} acetaldehydem (50% stimulace pod vlivem 300 μ M acetaldehydu, beze změny I_{Ca} ve 100 μ M acetaldehydu [49]). Chen et al [49] studovali kromě vlivu acetaldehydu na I_{Ca} a na konfiguraci AN (viz výše) i jeho vliv na další iontové proudy srdečních buněk, konkrétně na I_{Na} , I_{K} a I_{K1} ; nepozorovali však žádné změny těchto proudů pod vlivem acetaldehydu v koncentraci 1 mM u prvních dvou, resp. v koncentraci 500 μ M u posledního. Mimochoodem klinicky relevantní koncentrace acetaldehydu jsou obvykle do 3,7 μ M [62–64], i když mohou být značně vyšší, až 300–500 μ M, u asijské populace s geneticky podmíněnou nízkou aktivitou aldehyddehydrogenázy [65]. Významný podíl změn I_{Ca} pozorovaných v přítomnosti acetaldehydu na změnách elektrických vlastností srdečního svalu vyvolaných konzumací alkoholu není tedy u většiny

populace pravděpodobný. Změny aktivity sarkolemální Na^+/K^+ -pumpy nebyly v přítomnosti acetaldehydu prokázány [58].

Na základě výše uvedeného přehledu doposud publikovaných studií zaměřených na vliv etanolu a jeho metabolitů na srdeční iontové kanály a přenašeče lze tedy shrnout, že jen v některých případech máme k dispozici dostatek přiměřeně konzistentních dat. Inhibice I_{Na} etanolem [48,52,53,56] by mohla být podkladem pozorovaného zpomalení rychlosti depolarizace a snížení amplitudy AN (viz výše), na orgánové úrovni pak prodloužení trvání vlny P a komplexu QRS, které byly po požití alkoholu popsány (viz Změny elektrokardiografických parametrů po konzumaci alkoholu).

Co se týká možných kandidátů na vysvětlení změn délky AN, konkrétně jeho zkrácení, v přítomnosti etanolu (viz výše), v úvahu prozatím připadají zejména 2 iontové proudy, které se zdají být k působení etanolu nejcitlivější. Jde jednak o tzv. *hERG* kanály, tedy proud I_{Kr} (17,6% inhibice v 2,3 ‰ etanolu [54]; 20% inhibice v 7 ‰ etanolu [55]), a pak o proud I_{Ca} (7% inhibice v 1,1 ‰ etanolu [52]; 10% inhibice v 3,5 ‰ etanolu a 20% inhibice v 7,8 ‰ etanolu [48]). Na rozdíl od inhibice I_{Kr} , která by měla vést k prodloužování AN, inhibiční vliv etanolu na I_{Ca} koresponduje s pozorovaným zkrácením trvání AN a rovněž se sníženou kontraktilitou srdečního svalu pozorovaným v přítomnosti etanolu jak v pokusech [44,47], tak v klinické praxi [66,67]. Inhibice I_{Ca} etanolem by mohla přispívat i k prodloužení trvání intervalu PR pozorovanému v klinické praxi (viz Změny elektrokardiografických parametrů po konzumaci alkoholu). Vzhledem k tomu, že je vliv etanolu na I_{Kr} a I_{Ca} srovnatelný (viz výše), lze předpokládat, že na změnách délky AN v přítomnosti etanolu se zřejmě podílí ještě jiný, etanolem ovlivněný iontový proud. Mohlo by jít právě o výše zmíněný I_{K1} , který se, jak již bylo zmíněno, navýšil o 25 % (avšak statisticky nesignifikantně) ve studii Laszlo et al [56] po 120 hod trvající infuzi etanolu laboratorním králíkům, během níž se hladina etanolu v krvi pohybovala mezi 1,6 a 4,3 ‰. To by mohlo zkrácení trvání AN v přítomnosti etanolu vysvětlit.

Možné faktory přispívající ke vzniku arytmií souvisejících s konzumací alkoholu

Jak již bylo zmíněno, jednoznačný mechanismus vzniku arytmií po požití alkoholu není doposud znám. Možné přispívající faktory nedávno přehledně shrnuli např. George a Figueredo [68]. Jedním z těchto faktorů je jistě přímý vliv etanolu a jeho metabolitů na srdeční iontové kanály a přenašeče. V případě etanolu byl již tento efekt v řadě případů prokázán, avšak u jeho metabolitů je k dispozici nepoměrně méně experimentálních dat (viz Vliv etanolu a jeho metabolitů na akční napětí a iontové proudy srdeční tkáně). Jedním z možných kandidátů na příčinnou souvislost mezi konzumací alkoholu a arytmiemi je proud I_{K1} . Je známo, že navýšení či případně heterogenita I_{K1} v rámci srdeční svaloviny hraje významnou roli v mechanismu vzniku arytmií. Týká

se to jak FS [69,70], tak komorové tachykardie/fibrilace [69,71,72]. Studována a diskutována byla i možnost využití selektivních inhibitorů I_{K1} při léčbě FS [73]. Jak bylo podrobně rozebráno výše (viz Vliv etanolu a jeho metabolitů na akční napětí a iontové proudy srdeční tkáně), současné znalosti popisující vliv etanolu a jeho metabolitů na tento proud jsou, bohužel, značně omezené a dokonce kontroverzní. Nelze tedy pochybovat o vhodnosti provedení podrobné studie zaměřené na vliv etanolu a jeho metabolitů na srdeční proud I_{K1} .

K arytmogennímu působení alkoholu by mohl přispívat i zvýšený tonus sympatiky, zejména v důsledku uvolňování katecholaminů [74,75]. Ty ovlivňují nejen I_{Ca} , ale i řadu draslíkových proudů, např. I_{K1} , I_{Kr} a pomalou složku zpožděného proudu z buňky I_{Ks} [76–78]. Arytmogenní vliv acetaldehydu zprostředkovaný nepřímo, přes vyplavení endogenních katecholaminů ze srdeční tkáně, byl prokázán in vivo u koček [79].

Je rovněž známo, že konzumace alkoholu vede ke změnám hodnoty pH v extracelulárním i v intracelulárním prostředí [47,80,81]. Metabolická acidóza (ketacidóza a laktátová acidóza) se zdá být významným faktorem vedoucím u části alkoholiků ke smrti [82]. Přestože jsou změny pH související s konzumací alkoholu obvykle mírné, je vhodné je zvažovat při hodnocení vlivu konzumace alkoholu na elektrické vlastnosti srdeční tkáně, neboť vliv pH na konfiguraci AN a iontové proudy byl dokumentován [83–85].

Konzumace alkoholu, ať už akutní či chronická, má navíc nežádka za následek poruchu rovnováhy elektrolytů [86–88], jejichž vliv na elektrické vlastnosti srdeční tkáně je zřejmý.

U chronické konzumace alkoholu se k již diskutovaným potenciálně arytmogenním funkčním elektrofyziologickým změnám (viz výše) mohou přidat, častěji u mužů, i strukturální změny srdeční tkáně, tzv. alkoholická kardiomyopatie, která se vyznačuje kardiomegálií, difúzní hypokineziou a patologickými změnami srdeční tkáně, konkrétně fibrózou a dilatací [10,89].

U starších osob je vztah mezi konzumací alkoholu a arytmiemi jistě ještě komplexnější než u mladých, jak naznačuje práce Sankaranarayanan et al [90], jejíž autoři přehledně shrnují věkové rozdíly u FS.

Závěr

Konzumace alkoholu vede, ať už přímo působením etanolu a jeho metabolitů na srdeční iontové kanály a přenašeče či nepřímo zejména prostřednictvím vyplavování katecholaminů, změn pH a elektrolytové nerovnováhy, k řadě změn elektrických vlastností srdeční tkáně. Tyto změny mohou vyústit ve vznik různých závažných arytmií, zřejmě zejména u predisponovaných osob, nežádka však i u mladých zdravých jedinců. Vzhledem k neúplným informacím a komplexnosti potenciálně přispívajících změn zůstává konkrétní mechanismus vzniku arytmií podmíněných konzumací alkoholu doposud nejasný. Je nesporné, že k jeho objasnění bude třeba ještě řada studií na různých organizačních

úrovních. Je možné či dokonce pravděpodobné, že nepůjde o jeden uniformní arytmogenní mechanismus, ale o mechanismy lišící se individuálně, podle elektrických vlastností srdečního svalu konkrétního jedince daných polymorfizmy modifikujícími vlastnosti iontových kanálů a přenašečů či jejich regulací, podle variability v metabolismu etanolu či třeba podle přítomnosti strukturálních změn v srdeční tkáni.

Práce vznikla za podpory grantového projektu Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky č. NT14301–3/2013.

Literatura

1. Menz V, Grimm W, Hoffmann J et al. Alcohol and rhythm disturbance: the holiday heart syndrome. *Herz* 1996; 21(4): 227–231.
2. Trejbal K, Mitro P. ECG changes in alcoholic intoxication. *Vnitř Lék* 2008; 54(4): 410–414.
3. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2005; 112(12): 1736–1742.
4. Conen D, Tedrow UB, Cook NR et al. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women. *JAMA* 2008; 300(21): 2489–2496.
5. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17(6): 706–712.
6. Kodama S, Saito K, Tanaka S et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(4): 427–436.
7. Mandyam MC, Vedantham V, Scheinman MM et al. Alcohol and vagal tone as triggers for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012; 110(3): 364–368.
8. Liang Y, Mente A, Yusuf S et al. Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation among people with cardiovascular disease. *CMAJ* 2012; 184(16): 857–866.
9. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F et al. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart* 2013; 99(15): 1093–1099.
10. Balbão CE, de Paola AA, Fenelon G. Effects of alcohol on atrial fibrillation: myths and truths. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3(1): 53–63.
11. Fuenmayor AJ, Fuenmayor AM. Cardiac arrest following holiday heart syndrome. *Int J Cardiol* 1997; 59(1): 101–103.
12. Venkataraman G, Strickberger SA. Atrial fibrillation degenerates into ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(10): 1050.
13. Buckingham TA, Kennedy HL, Goenjian AK et al. Cardiac arrhythmias in a population admitted to an acute alcoholic detoxification center. *Am Heart J* 1985; 110(5): 961–965.
14. Muschart X, Blommaert D. A special ventricular arrhythmia! *Acta Cardiol* 2013; 68(2): 209–212.
15. Haissaguerre M, Fleury B, Le Metayer P et al. Arrhythmia in relation to acute alcoholic intoxication in the absence of obvious cardiopathy. *Presse Med* 1984; 13(28): 1723–1726.
16. von Mach MA, Brinkmann X, Weilemann LS. Epidemiology of cardiac dysrhythmias in acute intoxication. *Z Kardiol* 2004; 93(Suppl 4): IV9–IV15.
17. Krasniqi A, Bostaca I, Dima-Cosma C et al. Arrhythmogenic effects of alcohol. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2011; 115(4): 1052–1056.
18. Farooq MU, Bhatt A, Patel M. Neurotoxic and cardiotoxic effects of cocaine and ethanol. *J Med Toxicol* 2009; 5(3): 134–138.
19. Wannamethee G, Shaper AG. Alcohol and sudden cardiac death. *Br Heart J* 1992; 68(5): 443–448.
20. Templeton AH, Carter KL, Sheron N et al. Sudden unexpected death in alcohol misuse—an unrecognized public health issue? *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6(12): 3070–3081.

21. Chiuvé SE, Rimm EB, Mukamal KJ et al. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of sudden cardiac death in women. *Heart Rhythm* 2010; 7(10): 1374–1380.
22. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: 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). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(5): 247–346.
23. Kim YH, Jones DL, Natale A et al. Ethanol increases defibrillation threshold in pigs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16(1): 19–25.
24. Strickberger SA, Bleske BE, Davidson T et al. Effect of ethanol on defibrillation energy requirements in humans. *Am J Cardiol* 2000; 85(1): 117–119.
25. Papaioannou GI, Kluger J. Ineffective ICD therapy due to excessive alcohol and exercise. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25(7): 1144–1145.
26. Zilm DH, Jacob MS, MacLeod SM et al. Propranolol and chlorthalidopoxide effects on cardiac arrhythmias during alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1980; 4(4): 400–405.
27. Cuculi F, Kobza R, Ehmann T et al. ECG changes amongst patients with alcohol withdrawal seizures and delirium tremens. *Swiss Med Wkly* 2006; 136(13–14): 223–227.
28. Movva R, Figueredo VM. Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain? *Int J Cardiol* 2013; 164(3): 267–276.
29. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med* 2006; 166(22): 2437–2445.
30. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB et al. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(13): 1339–1347.
31. Gao Y, Li P, Ma LX et al. Effects of acute administration of ethanol on experimental arrhythmia. *Chin J Physiol* 2012; 55(5): 307–313.
32. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96(7): 2455–2461.
33. Poli A, Marangoni F, Avogaro A et al. Moderate alcohol use and health: a consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23(6): 487–504.
34. Rossinen J, Sinisalo J, Partanen J et al. Effects of acute alcohol infusion on duration and dispersion of QT interval in male patients with coronary artery disease and in healthy controls. *Clin Cardiol* 1999; 22(9): 591–594.
35. Lorscheid A, de Lange DW, Hijmering ML et al. PR and QTc interval prolongation on the electrocardiogram after binge drinking in healthy individuals. *Neth J Med* 2005; 63(2): 59–63.
36. Aasebø W, Erikssen J, Jonsbu J et al. ECG changes in patients with acute ethanol intoxication. *Scand Cardiovasc J* 2007; 41(2): 79–84.
37. Cameli M, Ballo P, Garzia A et al. Acute effects of low doses of red wine on cardiac conduction and repolarization in young healthy subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33(12): 2141–2146.
38. Otero-Antón E, González-Quintela A, Saborido J et al. Prolongation of the QTc interval during alcohol withdrawal syndrome. *Acta Cardiol* 1997; 52(3): 285–294.
39. Uyarel H, Ozdöl C, Karabulut A et al. Acute alcohol intake and P-wave dispersion in healthy men. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5(4): 289–293.
40. Sengul C, Cevik C, Ozveren O et al. Acute alcohol consumption is associated with increased interatrial electromechanical delay in healthy men. *Cardiol J* 2011; 18(6): 682–686.
41. Uyarel H, Ozdol C, Gencer AM et al. Acute alcohol intake and QT dispersion in healthy subjects. *J Stud Alcohol* 2005; 66(4): 555–558.
42. Aasebø W. ECG-voltage in alcoholics and non-alcoholics with acute alcohol intoxication. *J Forensic Leg Med* 2009; 16(7): 381–384.
43. Williams ES, Mirro MJ, Bailey JC. Electrophysiological effects of ethanol, acetaldehyde, and acetate on cardiac tissues from dog and guinea pig. *Circ Res* 1980; 47(3): 473–478.
44. Richards IS, Kulkarni A, Brooks SM et al. A moderate concentration of ethanol alters cellular membrane potentials and decreases contractile force of human fetal heart. *Dev Pharmacol Ther* 1989; 13(1): 51–56.
45. Salvatici RP, Isaacson RL, Carpentier RG. Actions and interactions of calcium modulators and ethanol on rat atrial membrane potentials. *J Electrocardiol* 1990; 23(2): 157–163.
46. Carryl OR, Gallardo-Carpentier A, Carpentier RG. Effects of nicotine and ethanol on rat atrial membrane potentials. *Alcohol* 1992; 9(2): 87–92.
47. Tsai CS, Loh SH, Jin JS et al. Effects of alcohol on intracellular pH regulators and electromechanical parameters in human myocardium. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29(10): 1787–1795.
48. Bébarová M, Matejovič P, Pásek M et al. Effect of ethanol on action potential and ionic membrane currents in rat ventricular myocytes. *Acta Physiol (Oxf)* 2010; 200(4): 301–314.
49. Chen FS, Satoh Y, Ide Y et al. Effects of acetaldehyde on action potentials and Ca²⁺ currents in single atrial myocytes from the bullfrog. *Pharmacology* 2012; 90(3–4): 216–222.
50. Hayashi H, Terada H, Kholopov A et al. Acetate-induced depression of electrical and contractile activity in normoxic and hypoxic guinea pig papillary muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 1989; 67(7): 734–739.
51. Mongo KG, Vassort G. Inhibition of alcohols, halothane and chloroform of the Ca current in single frog ventricular cells. *J Mol Cell Cardiol* 1990; 22(9): 939–953.
52. Habuchi Y, Furukawa T, Tanaka H et al. Ethanol inhibition of Ca²⁺ and Na⁺ currents in the guinea-pig heart. *Eur J Pharmacol* 1995; 292(2): 143–149.
53. Klein G, Gardiwal A, Schaefer A et al. Effect of ethanol on cardiac single sodium channel gating. *Forensic Sci Int* 2007; 171(2–3): 131–135.
54. O'Leary ME. Inhibition of HERG potassium channels by cocaethylene: a metabolite of cocaine and ethanol. *Cardiovasc Res* 2002; 53(1): 59–67.
55. Himmel HM. Suitability of commonly used excipients for electrophysiological in-vitro safety pharmacology assessment of effects on HERG potassium current and on rabbit Purkinje fiber action potential. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2007; 56(2): 145–158.
56. Laszlo R, Eick C, Schwiebert M et al. Alcohol-induced electrical remodeling: effects of sustained short-term ethanol infusion on ion currents in rabbit atrium. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33(10): 1697–1703.
57. Yamakura T, Lewohl JM, Harris RA. Differential effects of general anesthetics on G protein-coupled inwardly rectifying and other potassium channels. *Anesthesiology* 2001; 95(1): 144–153.
58. McCall D, Ryan K. The effect of ethanol and acetaldehyde on Na pump function in cultured rat heart cells. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19(5): 453–463.
59. Rudeen PK, Guerri C. The effects of alcohol exposure in utero on acetylcholinesterase, Na/K-ATPase and Ca-ATPase activities in six regions of rat brain. *Alcohol Alcohol* 1985; 20(4): 417–425.
60. Melgunov VI, Jindal S, Belikova MP. Short-chain alkanols and the functional efficiency of the Ca pump in the sarcoplasmic reticulum of rabbit skeletal muscles. *FEBS Lett* 1988; 227(2): 157–160.
61. Martínez JL, Penna M. Influences of changes in calcium concentrations, cocaine and clonidine on the cardiac effect of acetaldehyde in rat isolated atria. *Gen Pharmacol* 1997; 29(2): 281–284.
62. Di Padova C, Alderman J, Lieber CS. Improved methods for the measurement of acetaldehyde concentrations in plasma and red blood cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10: 86–89.
63. Jones AW, Neiman J, Hillbom M. Concentration-time profiles of ethanol and acetaldehyde in human volunteers treated with the alcohol-sensitizing drug, calcium carbimide. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25(2): 213–221.
64. Hernandez-Munoz R, Ma XL, Baraona E et al. Method of acetaldehyde measurement with minimal artifactual formation in red blood cells and plasma of actively drinking subjects with alcoholism. *J Lab Clin Med* 1992; 120(1): 35–41.
65. Enomoto N, Takase S, Yasuhara M et al. Acetaldehyde metabolism in different aldehyde dehydrogenase-2 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15(1): 141–144.

66. Delgado CE, Gortuin NJ, Ross RS. Acute effects of low doses of alcohol on left ventricular function by echocardiography. *Circulation* 1975; 51(3): 535–540.
67. Kelbaek H, Gjørup T, Brynjolf I et al. Acute effects of alcohol on left ventricular function in healthy subjects at rest and during upright exercise. *Am J Cardiol* 1985; 55(1): 164–167.
68. George A, Figueredo VM. Alcohol and arrhythmias: a comprehensive review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010; 11(4): 221–228.
69. Piao L, Li J, McLerie M et al. Transgenic upregulation of IK1 in the mouse heart is proarrhythmic. *Basic Res Cardiol* 2007; 102(5): 416–428.
70. Wakili R, Voigt N, Käb S et al. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 2011; 121(8): 2955–2968.
71. Dhamoon AS, Jalife J. The inward rectifier current (IK1) controls cardiac excitability and is involved in arrhythmogenesis. *Heart Rhythm* 2005; 2(3): 316–324.
72. Sekar RB, Kizana E, Cho HC et al. IK1 heterogeneity affects genesis and stability of spiral waves in cardiac myocyte monolayers. *Circ Res* 2009; 104(3): 355–364.
73. Ehrlich JR. Inward rectifier potassium currents as a target for atrial fibrillation therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52(2): 129–135.
74. James TN, Bear ES. Effects of ethanol and acetaldehyde on the heart. *Am Heart J* 1967; 74(2): 243–255.
75. Eriksson CJ. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(5 Suppl ISBRA): 15–32.
76. Bosch RF, Schneck AC, Kiehn J et al. beta3-Adrenergic regulation of an ion channel in the heart-inhibition of the slow delayed rectifier potassium current I(Ks) in guinea pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 2002; 56(3): 393–403.
77. Thomas D, Kiehn J, Katus HA et al. Adrenergic regulation of the rapid component of the cardiac delayed rectifier potassium current, I(Kr), and the underlying hERG ion channel. *Basic Res Cardiol* 2004; 99(4): 279–287.
78. Zitron E, Günth M, Scherer D et al. Kir2.x inward rectifier potassium channels are differentially regulated by adrenergic alpha1A receptors. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44(1): 84–94.
79. Condouris GA, Havelin DM. Acetaldehyde and cardiac arrhythmias. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987; 285(1): 50–59.
80. Lamminpää A. Alcohol intoxication in childhood and adolescence. *Alcohol Alcohol* 1995; 30(1): 5–12.
81. Navaravong L, Sufka P, Warren JB. An obscuring cause of wide-anion-gap metabolic acidosis in alcoholic patient: an interesting case. *J R Soc Med* 2009; 102(7): 294–295.
82. Brinkmann B, Fechner G, Karger B et al. Ketoacidosis and lactic acidosis—frequent causes of death in chronic alcoholics? *Int J Legal Med* 1998; 111(3): 115–119.
83. Ito H, Vereecke J, Carmeliet E. Intracellular protons inhibit inward rectifier K⁺ channel of guinea-pig ventricular cell membrane. *Pflügers Arch* 1992; 422(3): 280–286.
84. Komukai K, Brette F, Pascarel C et al. Electrophysiological response of rat ventricular myocytes to acidosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(1): 412–422.
85. Komukai K, Brette F, Orchard CH. Electrophysiological response of rat atrial myocytes to acidosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(2): 715–724.
86. Rauchenzauner M, Kountchev J, Ulmer H et al. Disturbances of electrolytes and blood chemistry in acute alcohol intoxication. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117(3): 83–91.
87. Liamis G, Liberopoulos E, Alexandridis G et al. Hypomagnesemia in a department of internal medicine. *Magnes Res* 2012; 25(4): 149–158.
88. Reid A, Jones G, Isles C. Hypokalaemia: common things occur commonly – a retrospective survey. *JRSM Short Rep* 2012; 3(11): 80.
89. Kycina P, Murin J. Alcoholic cardiomyopathy – still a topical diagnosis. *Vnitř Lék* 2011; 57(2): 163–169.
90. Sankaranarayanan R, Kirkwood G, Dibb K et al. Comparison of Atrial Fibrillation in the Young versus That in the Elderly: A Review. *Cardiol Res Pract* 2013. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/976976>>.

doc. MUDr. Markéta Bébarová, Ph.D.

✉ bebarova.lfmu@centrum.cz

Fyziologický ústav LF MU, Brno

www.med.muni.cz

Doručeno do redakce: 1. 8. 2013

Přijato po recenzi: 7. 10. 2013