

## PRACE KAZUISTYCZNE

Rafał Poręba<sup>1</sup>

Ryszard Andrzejak<sup>1</sup>

Arkadiusz Derkacz<sup>2</sup>

Małgorzata Poręba<sup>1</sup>

Bogusław Beck<sup>1</sup>

Aleksandra Steinmetz-Beck<sup>1</sup>

Katarzyna Broszko-Dziedzic<sup>1</sup>

### WSPÓLISTNIENIE ZAWODOWEGO NARAŻENIA NA DZIAŁANIE OŁOWIU ORAZ ZESPOŁU BEZDECHU SENNEGO PRZYCZYNĄ NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I ZABURZEŃ RYTMU SERCA. OPIS PRZYPADKU

COEXISTENCE OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO LEAD AND SLEEP APNEA SYNDROME AS A CAUSE OF HYPERTENSION AND ARRHYTHMIAS. A CASE REPORT

<sup>1</sup> Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego

<sup>2</sup> Z Katedry i Kliniki Kardiologii

Akademii Medycznej we Wrocławiu

#### STRESZCZENIE

Przedstawiono przypadek 54-letniego mężczyzny, zawodowo narażonego na działanie ołowiu, z rozpoznawanym obturacyjnym bezdechem sennym, chorującego na nadciśnienie tętnicze, który został zakwalifikowany do implantacji rozrusznika z powodu zaburzeń przewodzenia o typie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia, któremu towarzyszyły przerwy w pracy serca. Med. Pr., 2005;56(4):311–315

Słowa kluczowe: zawodowe narażenie na ołów, obturacyjny bezdech senny, choroby układu krążenia

#### ABSTRACT

A case of a 54-year-old man occupationally exposed to lead with diagnosed obstructive sleep apnea, hypertension and implanted artificial pacemaker due to atrioventricular dissociation of the third degree and pauses in sinus rhythm is presented. Med Pr 2005;56(4):311–315

Key words: occupational exposure to lead, obstructive sleep apnea, cardiovascular diseases

Adres autorów: ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: sogood@poczta.onet.pl

Nadesłano: 15.06.2005

Zatwierdzono: 12.07.2005

© 2005, Instytut Medycyny Pracy im. prof. dra med. J. Nofera w Łodzi

#### WSTĘP

Ołów, najbardziej rozpowszechniony w przyrodzie metal ciężki, powoduje uszkodzenie wielu narządów i układów w organizmie, zarówno w wyniku ostrego zatrucia, jak i przewlekłej ekspozycji. Obecnie uważa się, że nie istnieje poziom progowy dla toksycznego działania ołowiu i że metal ten, w zakresie nawet bardzo niskich stężeń we krwi, może oddziaływać niekorzystnie, szczególnie na młode organizmy. Bardzo istotne, zwłaszcza w wypadku przewlekłej ekspozycji, są zmiany stwierdzane w układzie krążenia (1).

Zespół obstrukcyjnego bezdechu sennego (OSA, obstructive sleep apnea), wpływając bezpośrednio i pośrednio na serce oraz funkcję naczyń krwionośnych, związany jest ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Mechanizm niekorzystnego oddziaływania bezdechów sennych na układ krążenia tłumaczony jest upośledzeniem funkcji baroreceptorów, chemoreceptorów oraz nocnymi zwyżkami ciśnienia tętniczego (2). Wykazano, że nieleczony zespół obturacyjnego

bezdechu może powodować nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie płucne, niedokrwienie mięśnia sercowego, niewydolność krążenia oraz udary mózgowie (3).

Problem powiązania zawodowej ekspozycji na działanie ołowiu i obturacyjnego bezdechu sennego w kontekście występowania zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego oraz nadciśnienia tętniczego jak do tej pory nie był poruszany w dostępnym piśmiennictwie.

Celem pracy jest przedstawienie przypadku mężczyzny, zawodowo narażonego na działanie ołowiu, z rozpoznawanym obturacyjnym bezdechem sennym, chorującego na nadciśnienie tętnicze, u którego w całodobowym zapisie EKG metodą Holtera obserwowano zaburzenia przewodzenia o typie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia. W prezentowanym przypadku pokazano, że wieloletnia ekspozycja na ołów, współistniejąca z obturacyjnym bezdechem sennym, może powodować poważne zmiany w zakresie układu krążenia.

## OPIS PRZYPADKU

54-letni mężczyzna, od 34 lat zatrudniony w hucie miedzi na wydziale metalurgicznym, najpierw przez dziesięć lat na stanowisku ślusarza, a następnie aż do chwili obecnej jako maszynista pomp, został przyjęty na oddział w celu kompleksowej diagnostyki oraz oceny skutków wieloletniego, zawodowego narażenia na działanie związków ołowiu. Jak wynikało z charakterystyki miejsca pracy, narażenie to wynosiło 1,73–3,43 krotności najwyższego dopuszczalnego stężenia. Badaniem fizykalnym, przy przyjęciu stwierdzono otyłość pokarmową (BMI > 30), ciche tony serca oraz wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze 140/90 mmHg. Z przeprowadzonego wywiadu wynikało, że mężczyzna od wielu lat choruje na nadciśnienie tętnicze, skutecznie leczone inhibitorem konwertazy angiotensyny (ramipril 1 • 5 mg), oraz obturacyjny bezdech senny. Badany skarżył się na uczucie zmęczenia oraz znaczną senność w ciągu dnia. W trakcie diagnostyki nie stwierdzono ani toksykologicznych cech przeciążenia organizmu ołowiem, ani też klinicznych objawów zatrucia tym metalem. Na podstawie przeprowadzonych badań toksykologicznych wykazano, że u badanego mężczyzny, w następstwie przewlekłej ekspozycji na działanie ołowiu, występował zespół nadmiernego wchłaniania tego metalu (*syndroma hyperabsorbcionis plumbi*). Stężenie ołowiu (Pb) we krwi wynosiło 202,5 µg/l (norma dla osób narażonych do 500 µg/l), a wolnych proto-

porfiryn erytrocytarnych (FEP) 22,2 µg/100 ml (norma dla osób narażonych do 100 µg/100 ml).

24-godzinne monitorowanie ciśnienia metodą ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) wykazało podwyższony ładunek ciśnienia, bez fizjologicznego spadku jego wartości w godzinach nocnych. Średnie ciśnienie z pomiarów całodobowych wynosiło 136/81 mm Hg, w godzinach dziennej aktywności: 138/84 mm Hg, a w okresie odpoczynku nocnego: 130/76 mm Hg.

W całodobowym zapisie EKG metodą Holtera średni rytm serca wynosił: 76/min, maksymalny: 120/min, minimalny: 37/min. Poza tym stwierdzono pojedyncze, zarówno nadkomorowe jak i komorowe, pobudzenia przedwczesne. Ponadto obserwowano okresowo, w czasie snu, zaburzenia przewodzenia o typie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia, któremu towarzyszyło 12 okresów bradykardii oraz 29 przerw o długości 2388–8626 ms. W związku z powyższym chory został zakwalifikowany do zabiegu wszczepienia układu stymulującego. Implantowano stymulator o typie stymulacji DDDR (Medtronic, Niemcy).

Po wszczepieniu układu stymulującego objawy osłabienia ustąpiły, nadal jednak występowało uczucie nadmiernej senności w ciągu dnia. Wartości ciśnienia tętniczego okresowo były nieznacznie podwyższone lub mieściły się w zakresie wysokich prawidłowych.

Przeprowadzone badania gazometryczne wykazały nieznacznie obniżoną saturację tlenu, zwłaszcza bezpośrednio po przebudzeniu.

Chory został poddany dalszej diagnostyce w kierunku zaburzeń oddychania podczas snu. Badając czynność oddechową metodą polisomnografii stwierdzono, że wskaźnik zaburzeń oddechowych w czasie snu wynosił 11/godzinę, w tym apnoe – 2/godzinę oraz hypopnoe – 9/godzinę. Czas trwania bezdechów śródseptycznych wynosił średnio 30 s, wskaźnik desaturacji – 52/godzinę, w tym wskaźnik desaturacji poniżej 90% – 51/godzinę. Podczas badania minimalna wartość saturacji wynosiła 85%. Wykonane badanie polisomnograficzne wykazało obecność bezdechów o typie mieszanym, z przewagą obturacyjnych. Ze względu na stosunkowo wysoką średnią wartość saturacji odstąpiono u chorego od stosowania podczas snu aparatu zapewniającego ciągle dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP, continuous positive airway pressure). Równocześnie zalecono kontrolne badanie metodą polisomnografii po upływie dwunastu miesięcy.

## OMÓWIENIE PRZYPADKU

Przedłużająca się, znaczna ekspozycja na ołów może powodować nadciśnienie tętnicze. Dyskutowane są także następstwa ekspozycji na działanie małych dawek ołowiu. Badania epidemiologiczne, kliniczne i doświadczalne na zwierzętach dowodzą, że ołów powoduje nadciśnienie tętnicze (4). Mechanizmy hipertensyjnego działania są różne. Wiadomo, że ołów oddziałuje na centralną i obwodową regulację ciśnienia tętniczego przez układ nerwowy, mechanizmy regulacji hormonalnej, szczególnie układ renina-angiotensyna i reaktywność ściany naczyń krwionośnych na czynniki presyjne (5–7).

Jednym z dyskutowanych mechanizmów oddziaływania przewlekłej ekspozycji na ołów jest dysregulacja układu autonomicznego. Jej efektem są między innymi zaburzenia zmienności rytmu serca, wynikające z zachwiania równowagi pomiędzy aktywnością współczulnej i przywspółczulnej części układu autonomicznego. U osób zawodowo narażonych na działanie ołowiu stwierdzano mniejszą zmienność rytmu serca niż u zdrowych mężczyzn (8). W dostępnej literaturze w sposób niejednoznaczny tłumaczony jest wpływ ołowiu na autonomiczny układ nerwowy. Według Niu i wsp. metal ten nie powoduje dysfunkcji wegetatywnej (9). Jednak większość autorów podkreśla jego wpływ na występowanie dysregulacji autonomicznej. Częściej przedstawia się oddziaływanie ołowiu na zmniejszenie aktywność parasympatycznej (8,10).

Ekspozycja na ołów może również wpływać na układ bódźoprzewodzący w sercu, powodując zmiany w zapisie elektrokardiograficznym, takie jak bradykardia zatokowa, bloki przedsionkowo-komorowe (11,12), ektopowy rytm przedsionkowy, wieloogniskowe, przedwczesne pobudzenia komorowe, blok lewej odnogi pęczka Hisa oraz zmienioną morfologię załamka T (13). Dwie pierwsze patologie zaobserwowano u chorych przewlekle narażonych na ołów, natomiast pozostałe dotyczyły (obecnie już rzadkich) przypadków ostrego zatrucia ołowiem. Ciekawym zjawiskiem jest cofanie się zmian w zapisie elektrokardiograficznym po zastosowaniu terapii chelatonowej, choć nie występowało to w każdym przypadku (14). U zwierząt doświadczalnych opisywano jeszcze inne, zależne od dawki ołowiu, zmiany w EKG. Przy narażeniu na ołów w niewielkich stężeniach obserwowano zwolnienie przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (13). W przypadku większej ekspozycji notowano wydłużenie odstępu PR, skrócenie odstępu QT i odwrócenie załamka T (15). Nie są znane dokładnie procesy od-

działywania ołowiu na przewodnictwo w sercu. Najprawdopodobniej są one związane z jego wpływem na autonomiczny układ nerwowy.

Mechanizm niekorzystnego oddziaływania bezdechów sennych na układ krążenia tłumaczony jest zaburzeniem funkcji baroreceptorów. U chorych z obturacyjnym zespołem bezdechu stwierdzano zarówno obniżoną zmienność rytmu serca (HRV – heart rate variability), jak i zwiększoną zmienność ciśnienia tętniczego (VBP – variability blood pressure). Wiadomym jest, że wiąże się to z wystąpieniem niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych oraz rozwojem nadciśnienia tętniczego (16).

W badaniach na zwierzętach, u których wywołano przejściowe, powtarzane bezdechy podczas snu, obserwowano przemijające podwyższenie się wartości ciśnienia tętniczego (17). Davies i wsp. wykazali, że u nieleczonych chorych z zespołem obturacyjnego bezdechu sennego ciśnienie tętnicze monitorowane metodą ABPM było znamienne wyższe niż w indywidualnie dobranej grupie kontrolnej (18). Również w badaniu Sleep Heart Health Study obserwowano nadciśnienie tętnicze u osób z zaburzeniami oddychania podczas snu (19). Badanie Wisconsin Sleep Cohort Study wykazało, że chorzy z zaburzeniami oddychania podczas snu, w okresie czteroletniej obserwacji, mieli podwyższone ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego (20).

Mechanizm niekorzystnego wpływu zespołu obturacyjnego bezdechu na układ krążenia tłumaczony jest w różny sposób. Powtarzające się podczas snu okresy bezdechu prowadzą do hipoksemii, hiperkapnii oraz gwałtownych zmian ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej. Hipoksemia i hiperkapnia wywołują odpowiedź ze strony chemoreceptorów, która łącznie ze zwiększonym wytwarzaniem i uwalnianiem katecholamin prowadzi do wzmożonej reakcji naczyniozwiązującej i w rezultacie przejawia się wzrostem ciśnienia tętniczego (21).

Hipoksemia może także wywoływać efekt naczyniozwiązujący w mechanizmie wzmożonej produkcji endoteliny-1. Wykazano, że u nieleczonych osób, powtarzające się epizody zaburzeń oddychania podczas snu zwiększają stężenie endoteliny-1 w osoczu oraz podnoszą ciśnienie tętnicze. Z kolei skuteczne leczenie zespołu obturacyjnego bezdechu zmniejsza nie tylko poziom endoteliny-1, ale także obniża średnie ciśnienie tętnicze mierzone metodą ABPM (22). Ponadto powtarzające się regularnie podczas snu epizody zwiększonego uwalniania endoteliny-1 u chorych z zespołem bezdechu sennego prowadzą z czasem do

utrwalonego, podwyższonego ciśnienia tętniczego, również w godzinach dziennej aktywności. W swoich badaniach Kato wykazał niekorzystny wpływ bezdechu sennego na funkcję śródbłonna, nie tylko poprzez zwiększone uwalnianie endoteliny-1, ale także obniżenie stężenia tlenu azotu (23).

W grupie chorych z obturacyjnym zespołem bezdechu sennego stwierdzano także zaburzenia rytmu serca i zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. Występowały u nich incydenty tachykardii zatokowej, liczne przedwczesne pobudzenia oraz częstoskurcze, zarówno nadkomorowe jak i komorowe, incydenty migotania i trzepotania przedsionków oraz incydenty migotania komór, bloki przedsionkowo-komorowe drugiego, trzeciego stopnia i przerwy trwające dłużej niż dwie sekundy. Epizody zahamowania zatokowego i bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia, stwierdzane w czasie bezdechów nie upoważniają jednak do rozpoznania organicznych zaburzeń czynności węzła zatokowego lub przedsionkowo-komorowego (24).

Efektywne leczenie zespołu obturacyjnego bezdechu sennego za pomocą aparatu zapewniającego ciągle dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych obniża oraz ułatwia kontrolę ciśnienia tętniczego, a tym samym zmniejsza ryzyko wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych (25). U omawianego chorego, z powodu względnie wysokiej wartości saturacji, nie zastosowano tej metody terapeutycznej.

W pracy przedstawiono przypadek mężczyzny zawodowo narażonego na działanie ołowiu, z rozpoznawanym łagodnym obturacyjnym bezdechem sennym, chorującego na nadciśnienie tętnicze, który został zakwalifikowany do implantacji rozrusznika ze względu na przerwy w pracy serca. Prezentowany przypadek pokazuje, że współistnienie wieloletniej, zawodowej ekspozycji na ołów, niepowodującej toksykologicznych i klinicznych objawów zatrucia tym metalem, z łagodnie przebiegającym obturacyjnym bezdechem sennym, może predysponować do występowania nasilonych objawów chorób układu krążenia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Stohs S.J., Bagchi D.: Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Rad. Biol. Med.*, 1995;18:21–336
2. Narkiewicz K., Psek C.A., Kato M., Philips B.G., Davison D.E., Somers V.K.: Baroreflex control of sympathetic activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension*, 1998;32:1039–1043
3. Lanfranchi P., Somers V.A.: Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir. Res.*, 2001;2:315–319
4. Perry H.M., Erlanger M.W.: Increase in the blood pressure of rats chronically fed low doses of lead. *Environ. Health Perspect.*, 1988;78:107–111
5. Campbell W.B., Meredith P.A., Scott J.J.: Lead exposure and changes in the renin-angiotensin-aldosterone system in men. *Toxicol. Lett.*, 1985;25:25–32
6. Castro F.I.: Plasma catecholamine activity in chronic lead poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1990;32:152–153
7. Chai S., Webb R.C.: Effects of lead on vascular reactivity. *Environ. Health Perspect.*, 1988;78:85–89
8. Andrzejak R., Poręba R., Derkacz A.: Wpływ przewlekłego zatrucia ołowiem na parametry zmienności rytmu serca. *Med. Pr.*, 2004;55:139–144
9. Niu Q., Li Z., Abbritti G.: Study on the changes of heart-rate in lead-exposed workers. *Wei. Sheng. Yan. Jiu.*, 1998;27:9–11
10. Murata K.: Assessment of autonomic neurotoxicity of environmental and occupational factors as determined by heart rate variability: recent findings. *Nippon. Eiseigaku. Zasshi.*, 1999;54:516–525
11. Knapikowa D., Szczerba J.: Obraz elektrokardiograficzny u osób narażonych na przewlekłe działanie ołowiu. *Pol. Tyg. Lek.*, 1985;40:125–127
12. Stofen D.: Environmental lead and the heart. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1974;6:285–290
13. Kopp S.J., Perry H.M., Glonek T., Erlanger M., Perry E.F., Barany M. i wsp.: Cardiac physiologic-metabolic changes after chronic low-level heavy metal feeding. *Am. J. Physiol.*, 1980;293:22–30
14. Kopp S.J., Barron J.T., Tow J.P.: Cardiovascular actions of lead and relationship to hypertension: a review. *Environ. Health Perspect.*, 1988;78:91–99
15. Dey S., Swarup D., Singh G.R.: Effect of experimental lead toxicity on cardiovascular function in calves. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1993;35/36:501–503
16. Frattola A., Parati G., Cuspidi C., Albini F., Mancia G.: Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J. Hypertens.*, 1993;11:1133–1137
17. Brooks D., Horner R.L., Kozar L.F., Render-Teixeira C.L., Philipson E.A.: Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J. Clin. Invest.*, 1997;99:106–109
18. Davies C.W.H., Crosby J.H., Mullins R.L., Barbour C., Davies R.J., Stralling J.R.: Case control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and normal matched control subjects. *Thorax*, 2000;55:736–740
19. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K., Shahar E., Samet J.M., Redline S. i wsp.: Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA*, 2000;283:1829–1836
20. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J.: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2000;342:1378–1784
21. Somers V.K., Dyken M.E., Clary M.P.: Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J. Clin. Invest.*, 1995;96:1897–1904

- 
22. Phillips B.G., Narkiewicz K., Pesek C.A., Haynes W.G., Dyken M.E., Somers V.K.: Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J. Hypertens.*, 1999;17:61–66
23. Kato M., Roberts-Thomson P., Phillips B.G., Haynes W.G., Winnicki M., Accurso V. i wsp.: Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2000;102:2607–2610
24. Harbison J., O'Reilly P., McNicholas W.T.: Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*, 2000;118:591–595
25. Narkiewicz K., Kato M., Phillips B.G., Pesek C.A., Davison D.E., Somers V.K.: Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation*, 1999;100:2332–2335