

Zastosowanie dożylnego podania esmololu w próbie pionizacyjnej

Efficacy of esmolol in the vasovagal syncope diagnostics

Dariusz Kozłowski¹, Olga Staszak¹, Julita Dudzińska-Gehrmann²,
Ewa Lewicka-Nowak¹, Alicja Dąbrowska-Kugacka¹, Grzegorz Raczak¹

¹ Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, II Katedra Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Zakład Propedeutyki Medycyny i Zdrowia Publicznego, Katedra Nauk o Zdrowiu, Akademia Pomorska w Słupsku

Streszczenie

Wstęp. Zespół wazowagalny charakteryzuje się nawracającymi incydentami utrat przytomności w wyniku zwolnienia akcji serca i obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Patomechanizm omdleń do końca nie jest poznany. Dlatego też zastosowanie odpowiedniego testu diagnostycznego jest również problematyczne. Powszechnie stosuje się bierny test pochyleniowy, a przy niskiej jego czułości test czynny. Jednym z ciekawszych testów czynnych jest zastosowanie prowokacji farmakologicznej esmololem. **Material i metody.** Test taki zastosowaliśmy u 5 młodych chorych, obojga płci (4K,1M) w wieku 17-22 lat (śr. 19.9±1.5 lat) z wywiadem sugerującym tło wazowagalne omdleń. Rozpoznanie oparte było o ujemny wynik biernego (60°/45-60 min) i dodatni wynik testu czynnego (500 µg/kg iv. 60°/30 min) testu pochyleniowego. W czasie testu z użyciem esmololu doszło do omdlenia wazowagalnego o typie 1 (mieszanym) u 2 chorych i o typie 2 (kardiodepresyjnym) u kolejnych 2 chorych. **Wnioski.** Stosowanie esmololu, jako prowokacji w czynnym teście pochyleniowym, w wybranej grupie chorych jest bezpieczne i pomocne w diagnostyce omdleń. Określenie jednak czułości i swoistości testu z esmololem wymaga przeprowadzenia badań na szerszej grupie osób. *Geriatrics 2009; 3: 193-197.*

Słowa kluczowe: omdlenie wazowagalne, test czynny, esmolol, diagnostyka, β-blokada

Summary

Introduction. Vasovagal faints are characterized by sudden drop of blood pressure and bradycardia onset. The pathomechanism of those kinds of faints is not recognized at all. Low sensitivity and specificity of the passive tests are still problematic. Universally complies the passive head-up tilt test, but for the increase of sensitivity it can be used nitroglycerin, isoproterenol or esmolol active test. One of the more interested active tests is the use of the pharmacological provocation by esmolol. **Material and methods.** Such a test we applied at 5 young patients, both sexes (4F, 1M) aged 17-22 years (avg. 19.9±1.5) with an interview suggesting the vasovagal faints. We performed at the base passive head-up tilt test (60°/45-60 min.) and the active with the use of esmolol (500 µg/the kg iv. 60°/30 min.). **Results.** During the test with esmolol we recognized mixed type of vasovagal reaction in 2 person, and cardioinhibitory type of vasovagal syncope in additional 2 patients. **Conclusions.** The use of esmolol, as the provocation in active head-up tilt test is safe and helpful in the diagnostics of faints. For the sensitivity and specificity we need trials on the larger group of patents. *Geriatrics 2009; 3: 193-197.*

Keywords: vasovagal faints, active test, esmolol, diagnostics, beta-blockade

Wstęp

Według dostępnych danych zaburzenia świadomości są wskazaniami przyjęcia do szpitala od 6-10% ogółu chorych [1]. Diagnostyka tych stanów nastęrcza wielu trudności i jest bardzo kosztowana [2]. Okazuje się, że tradycyjnymi metodami nie udaje się zdiagnozować około 40% pacjentów, częstość występowania omdleń wazowagalnych w tej grupie to ok. 70%. Badaniem, które pozwala nam na ustalenie właściwego rozpoznania jest test pochyleniowy [3]. Niestety, czułość tego testu, jak i jego swoistość, wahają się w bardzo szerokich granicach. Ponadto nie ma możliwości przeprowadzenia testu u osób, które mają przyspieszoną akcję serca już na początku badania (pierwszy wyjątek klasyfikacji VASIS). Dlatego też, aby podnieść czułość testu, stosuje się prowokację farmakologiczną: najczęściej nitrogliceryną, izoprenalina [4,5]. Dla diagnostyki niektórych stanów omdleniowych wskazane jest z kolei podanie esmololu. Celem naszej pracy była ocena przydatności próby pionizacyjnej z użyciem esmololu w diagnostyce omdleń wazowagalnych.

Materiał i metody

Test pochyleniowy w naszej klinice wykonywano w okresie lat 1990-2008 u 1124 pacjentów (u 868 kobiet i 256 mężczyzn) w wieku od 15 do 82 lat. Wszyscy chorzy byli kierowani do naszej Kliniki z przyklinicznej Poradni Omdleń Wazowagalnych celem diagnostyki nawracających zasłabnięć i utrat przytomności. Do testu pochyleniowego kwalifikowano chorych, u których, głównie na podstawie badania podmiotowego, wykazywano cechy sugerujące tło wazowagalne omdleń. Ponadto w przeprowadzonych badaniach specjalistycznych: neurologicznych (EEG, TK/MR głowy, Doppler tętnic dogłowych, szyjnych i kręgowych),

kardiologicznych (badanie echo, 24-godz. monitorowanie holterowskie ekg, 24-godz. monitorowanie holterowskie ciśnienia) nie stwierdzono odchyżeń od normy. W dniu badania wszyscy chorzy byli na czczo i wstępnie utrzymywali pozycję horyzontalną przez okres 30 minut. W tym czasie byli monitorowani pod względem hemodynamicznym za pomocą systemu CNS. Monitorowanie to było dokonywane w sposób ciągły wg zasady *beat to beat*. U wszystkich chorych wykonywano najpierw bierny test pochyleniowy, który trwał 30 minut. Jeśli chorzy rozwijali reakcję wazowagalną to była ona klasyfikowana wg protokołu VASIS. U części pacjentów podawano standardowo nitroglicerynę (0,4mg w sprayu), a nieliczną grupę pacjentów, którzy reprezentowali nadmierną tachykardię w czasie testu pochyleniowego, kwalifikowano do protokołu z użyciem esmololu. Test z esmololem wykonano u 5 pacjentów (4 kobiety, 1 mężczyzna) i był to test czynny trwający 20 minut po ujemnym teście biernym. Esmolol (esmocard) podawano dożylnie w postaci bolusa w dawce 500 mg/kg i.v. oraz kontynuowano we wlewie przez około 3-5 minut. Następnie podawano w dawce 50 mg/kg/min. Wielkość infuzji podkręcano ok. 20% co 5 minut celem stabilizacji rytmu serca. Po uzyskaniu stabilizacji rytmu serca esmolol był zatrzymywany a test pochyleniowy kontynuowany przez okres 20 minut, albo do wystąpienia omdlenia. Odpowiedź omdleniową klasyfikowano wg klasyfikacji VASIS [6,7], którą przedstawiono w tabeli 1.

Wyniki

Test z użyciem esmololu pod postacią tilt esmololu plus oraz tilt esmololu minus wykonaliśmy jedynie u 5 osób z naszej grupy pacjentów. Były to osoby, u których rozpoznano podczas kwalifikacji do testu pochyleniowego tzw. *chronotropic incompetence* (czyli pierwszy

Tabela 1. Test pochyleniowy po podaniu esmololu

Typ 1 Mieszany	AS obniża się w czasie omdlenia, ale rytm komór nie spada poniżej 40/min. lub obniża się poniżej 40/min. na mniej niż 10 s, RR spada przed zwolnieniem się AS
Typ 2A Kardiodepresyjny bez asystolii	AS zwalnia się do rytmu komór <40/min. na dłużej niż 10 s, ale asystolia dłuższa niż 3 s nie występuje. RR obniża się przed wystąpieniem zwolnienia AS
Typ 2B Kardiodepresyjny z asystolią	AS zwalnia się aż do wystąpienia asystolii dłuższej niż 3 s. RR obniża się jednocześnie lub wyprzedza spadek AS
Typ 3 Wazodepresyjny	AS nie zwalnia się o >10% w stosunku do wartości maksymalnych

Tabela 2. Odpowiedź hemodynamiczna na test pochyleniowy

Wartość hemodynamiczna	Bierny test pochyleniowy	Wlew esmololu plus	Czynny test pochyleniowy
Akcja serca	102.0	70.4	80.4
RR skurczowe	115.3	110.6	100.2
Max akcja serca	110.8	98.7	112.2
Max RR skurczowe	125.2	120.1	116.6

rodzaj wykluczenia w klasyfikacji VASIS). Zarówno w badaniu holterowskim, jak i fizykalnym, osoby te miały bardzo szybką akcję serca - 110-120/min. Byli to głównie ludzie młodzi, w przedziale wieku 18-22 lata. Wykonany u nich test pochyleniowy bierny nie przynosił żadnych rozwiązań diagnostycznych, a omdlenia o charakterze wazowagalnym były liczne i uciążliwe dla pacjentów. Dlatego został wykonany test z użyciem esmololu. Odpowiedź hemodynamiczna w czasie testu pochyleniowego wykazała, że 4 z 6 osób rozwinęły reakcję wazowagalną. Jednakże należy podzielić te reakcje w zależności od stosowanego protokołu. I tak u wszystkich 6 pacjentów podstawowy test pochyleniowy, zwany biernym, był ujemny. Następną grupą pacjentów to ujemny test podstawowy i dodatni test z użyciem esmololu. Takich osób w grupie badanej było 4. Natomiast 2 osoby, które miały ujemny test podstawowy i ujemny test z esmololem. U żadnego pacjenta nie zarejestrowaliśmy dodatniego testu w czasie podawania esmololu. To już mogłoby sugerować tzw. efekt odpowiedzi fałszywie ujemnej, która mogłaby wskazywać na ochronny wpływ beta-blokady. Typowa reakcja wazowagalna w teście z esmololem pokazała, że po odstawieniu esmololu akcja serca wzrosła średnio w 25. minucie trwania takiego testu doprowadzając głównie do hipotensji i objawów omdleniowych. Wyniki przedstawiono w tabeli 2.

Początkowa akcja serca w biernym teście pochyleniowym u badanych 6 osób wynosiła 102/min, natomiast obniżyła się po podaniu esmololu do 70.4/min. Na początku czynnego testu wzrosła zaś średnio do 90.4/min. Natomiast ciśnienie skurczowe zachowywało się następująco: w biernym teście pochyleniowym wynosiło średnio 115.3 mmHg, na wlewie z - 110.6 mmHg a podczas czynnego testu - 100.2 mmHg. Maksymalna akcja serca w biernym teście pochyleniowym wynosiła 110.8 min, na esmololu - 98.7/min, a w czynnym teście - 112.2/min; maksymalne ciśnienie skurczowe wynosiło w biernym teście pochyleniowym 125.2 mmHg, na wlewie esmololu - 120,1 mmHg, a w czynnym teście - 116.6 mmHg. U 4 dodatnich osób

rozpoznano wg VASIS - omdlenie wazowagalne typu 1 (mieszane - 2 osoby) i typu 2 (kardiodepresyjne - 2 osoby).

Dyskusja

Patomechanizm omdleń wazowagalnych stał się przedmiotem wielu dyskusji i nie został praktycznie w pełni potwierdzony [8,9]. Ponieważ do omdlenia dochodzi w wyniku pionizacji to uważa się, że wynika to z przemieszczenia krwi do układu żylnego kończyn dolnych i jamy brzusznej, a to wywołuje nadmierną kurczliwość serca i uruchomienie odruchu wazowagalnego [10,11]. Okazuje się jednak, że u wielu pacjentów omdlenia wazowagalne mogą mieć różny przebieg. Nie wszystkie bowiem omdlenia wazowagalne mają związek z powyżej opisanym, patomechanizmem [7]. Przykładem mogą być omdlenia wywołane stresami, widokiem krwi, występujące w trakcie zabiegów medycznych, co świadczy o tym, że reakcja wazowagalna ma złożoną reakcję neurohormonalną i istotną rolę odgrywa kora mózgowa. To powoduje, że u części chorych obserwujemy stałe przyspieszenie akcji serca zależne, bądź nie, od wpływów tej kory mózgowej [2,6]. Przeprowadzanie w związku z tym testu pochyleniowego przy współistniejącej tachykardii jest praktycznie niemożliwe. Wynika to z tego, że w czasie omdlenia wazowagalnego przede wszystkim wykorzystujemy tzw. łuk odruchowy bradykardia-hipotencja, który powstaje w przebiegu nagłego spadku akcji serca po uprzednim jego pobudzeniu. U osób, które jednak cały czas mają pobudzony układ współczulny (lub mają permanentną tachykardię zatokową) uzyskanie takiego odruchu jest praktycznie niemożliwe. W takich sytuacjach jednym z najlepszych testów, jakim współcześnie dysponujemy jest test esmololowy. Jak pokazuje nasze badanie, wprawdzie przeprowadzone na niewielkiej liczbie osób, test czynny - po podaniu esmololu - jest bardzo efektywny i przewyższa swoją skutecznością inne testy prowokacyjne. Test bowiem z użyciem esmololu minus (zatrzymanie esmololu w trakcie testu

pochyleniowego) jest pewną formą nagłego odblokowania receptorów beta-adrenergicznych i wystawienia ich na autogenne katecholaminy [1,2,13]. Poziom tych katecholamin w czasie testu pochyleniowego, praktycznie u wszystkich pacjentów, jest wysoki i w związku z tym zatrzymanie esmololu w czasie testu pochyleniowego, w prosty sposób, prowokuje omdlenie przez odkrycie tych receptorów dla endogennej noradrenaliny. Katecholaminy te bowiem, fizjologicznie znajdujące się w organizmie ludzkim, podwyższają kurczliwość serca i - stymulując mechanoreceptory tylnej ściany - poprzez ruch odruchowy, doprowadzają do hipotensji i bradykardii [14,15]. Użycie esmololu jako bardzo krótkiego beta-blokera, stanowi pewną alternatywę do wcześniejszego użycia dożylnego propranololu czy metoprololu.

W poprzednich badaniach zauważono, że fizjologiczny efekt zatrzymania esmololu jest podobny do izoprotterenolu, z jednym jednak poważnym wyjątkiem [16]. Mimo iż akcja serca wzrasta w obydwu tych testach, tzn. w izoprotterenolu i po zatrzymaniu esmololu, to wzrost akcji serca w teście z izoprotterenolem jest większy w warunkach podstawowych niż w czasie testu pochyleniowego. W teście z odstawieniem esmololu maksymalna akcja serca jest z kolei osiągnięta w czasie czynnego testu pochyleniowego. To sugeruje, że odstawienie esmololu we właściwy sobie sposób wzmacnia stres, jakim jest test pochyleniowy odblokowując receptory beta-adrenergiczne, które zaczynają być wrażliwe na endogenne poziomy katecholamin, jak epinefryna i norepinefryna [16]. A te właśnie, jak pokazuje mechanizm omdleń wazowagalnych, mają wywoływać omdlenia. W teście z izoprotterenolem mamy natomiast jedynie pobudzenie egzogenne receptorów beta-adrenergicznych poprzez infuzję samego izoprotterenolu [17]. A więc nie wpływa on w żaden sposób na endogenne poziomy katecholamin i nie ujawnia ich wpływu na mechanizm omdleń wazowagalnych. Ponadto w teście izoprotterenolowym, oprócz wzrostu akcji serca, dochodzi do wzrostu ciśnienia skurczowego, a także mogą się pojawić objawy duszniczo-bolesnej, czego nie zauważyliśmy u pacjentów, u których był odstawiany test esmololu. Test z użyciem esmololu również może udzielać nam istotnych informacji odnośnie wrażliwości receptorów na ewentualne podawanie beta-blokerów w leczeniu omdleń wazowagalnych. Bardzo ważnym jest również to, że podawanie esmololu, a także jego nagłe odstawienie w czasie testu pochyleniowego, nie prowokowało

w żaden sposób tzw. odpowiedzi fałszywie dodatniej. To niestety wielokrotnie zdarza się z użyciem tak testu nitroglicerynowego, jak i izoproterenolowego.

Z właściwości farmakologicznych należy dodać, że esmolol jest kardioselektwnym beta-adrenolitykiem, który podaje się pozajelitowo w dawkach leczniczych, nie wykazuje istotnej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej ani właściwości stabilizujących błonę komórkową. Właściwości farmakologiczne esmololu powodują, że wykazuje szybkie i krótkotrwałe działanie, co umożliwia szybkie dostosowanie dawki. Po podaniu dawki początkowej stężenie w osoczu w stanie równowagi dynamicznej uzyskuje się w ciągu pół godziny. Natomiast okres półtrwania w fazie dystrybucji jest bardzo krótki - wynosi ok. 2 min, natomiast okres półtrwania w czasie wlewu - około 9 minut po podaniu dożylnym.

W literaturze opisywano test esmololowy, który wykonano u dwóch pacjentów w wieku dziecięcym, którzy charakteryzowali się wrodzoną wadą serca, w jednym przypadku była to kardiomiopatia przetrastowa [12,13]. U obydwu tych pacjentów test z użyciem esmololu był całkowicie bezpieczny a to sugeruje, że praktycznie powinien stanowić jeden z pierwszych testów diagnostycznych w diagnostyce omdleń pochodzenia wazowagalnego.

Podsumowując, chcielibyśmy dodać, że test z esmololem jest testem bezpiecznym w diagnostyce omdleń niejasnego pochodzenia w grupie pacjentów, u których go stosowaliśmy. Wynika to z tego, że esmolol jest lekiem krótko działającym, bezpiecznym i - aby uzyskać pełny efekt, jeśli reakcja jest niezadowolająca - powtarzalnym, do uzyskania pełnego działania.

Ograniczeniem powyższego badania jest niestety bardzo ograniczona liczba pacjentów. Jest to wstępne badanie z użyciem esmololu w diagnostyce omdleń wazowagalnych. Dlatego też kolejnym ograniczeniem jest brak możliwości ustalenia prawidłowej czułości oraz swoistości tego testu, co będzie można dopiero określić na podstawie przebadania większej grupy pacjentów. Wydaje się jednak, że test z użyciem esmololu jest testem alternatywnym, bezpiecznym i może być bardzo pomocny w diagnostyce osób z omdleniami wazowagalnymi. Ponadto protokół z użyciem esmololu może być również alternatywny, jeśli chodzi o ustalenie ewentualnej odpowiedzi chorych na stosowanie leków beta-blokujących w długotrwałym leczeniu omdleń wazowagalnych. Do tej pory te ostatnie były przeprowadzone jedynie z metoprololem i propranololem.

Adres do korespondencji:
Dariusz Kozłowski
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
II Katedra Kardiologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7; 80-211 Gdańsk
Tel.:(+48 58) 349 39 10
E-mail: dkozl.@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Abi-Samra F, Maloney JD, Fouad-Tarazi FM, Castle IW. The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic investigations in the work up of syncope of unknown origin. *PACE* 1988;11:1202-14.
2. Fitzpatrick A, Sutton R. Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope. *Lancet* 1989;1:658-60.
3. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:125-30.
4. Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, Chen MY, Chen X, Hansen R, et al. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989;320:346-51.
5. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Carotid sinus massage, eyeball compression, and head-up tilt test in patients with syncope of uncertain origin and in healthy control subjects. *Am Heart J* 1991;122:1644-51.
6. Grubb BP, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L. Utility of upright tilt-table testing in the evaluation and management of syncope of unknown origin. *Am J Med* 1991;90:6-10.
7. Grubb BP, Temesy-Armos P, Moore J, Wolfe D, Hahn H, Elliot L. Head-upright tilt-table testing in the evaluation and management of the malignant vasovagal syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:904-8.
8. Kenny RA, Bayliss J, Ingram A, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352.
9. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Delise P, Bonso A, Piccolo E. Usefulness of head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiological study. *Am J Cardiol* 1990;65:1322-7.
10. Strasberg B, Rechavia E, Sagie A, Kusniec J, Mager A, Sclarovsky S, Agmon J. The head-up tilt table test in patients with syncope of unknown origin. *Am Heart J* 1989;118:923-7.
11. Fouad FM, Sitthisook S, Vanerio G, Maloney J 3rd, Okabe M, Jaeger F, Schluchter M, Maloney JD. Sensitivity and specificity of the tilt table test in young patients with unexplained syncope. *PACE* 1993;16:394-400.
12. Lerman-Sagie T, Rechavia E, Strasberg B, Sagie A, Blieden L, Mimouni M. Head-up tilt for the evaluation of syncope of unknown origin in children. *J Pediatr* 1991;118:676-9.
13. Wiest OB, Trippel DL, Gillette PC, Garner SS. Pharmacokinetics of esmolol in children. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:618-23.
14. Brown AM. Cardiac reflexes. In: Berne R, Sperelakis N, eds. *Handbook of Physiology. Section 2: The Cardiovascular System. Volume I, The Heart*. Bethesda, Md: American Physiological Society;1989:677-89.
15. Jarisch A, Zotterman Y. Depressor reflexes from the heart. *Acta Physiol Scand* 1948;16:31-51.
16. Ovadia M, Thoele D. Esmolol tilt testing with esmolol withdrawal for the evaluation of syncope in the young. *Circulation* 1994;89:228-35.
17. Waxman MB, Yao L, Cameron DA, Wald RW, Roseman J. Isoproterenol induction of vasodepressor-type reaction in vasodepressor-prone persons. *Am J Cardiol* 1989;63:58-65.