

Miejsce nowoczesnych dożylnych β -adrenolityków na oddziałach kardiologicznych — zasady stosowania i wskazania dla esmololu

Krzysztof J. Filipiak¹, Janina Stępińska², Artur Mamczarz³, Grzegorz Opolski¹

¹I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Oddział Intensywnej Terapii Kardiologicznej oraz Klinika Wad Nabytych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

³III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

We współczesnej farmakoterapii kardiologicznej nadal potrzebne są preparaty przeznaczone do podawania w krótkotrwałym leczeniu tachykardii nadkomorowej — dożylne β -adrenolityki stosowane śród- i okołoooperacyjnie, w celu szybkiego zwolnienia czynności komór u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków oraz we wszystkich innych przypadkach wymagających zwolnienia czynności komór przez zastosowanie preparatu o szybkim działaniu.

Prezentowany w niniejszym autorskim opracowaniu lek β -adrenolityczny — esmolol może być stosowany w postaci dożylnej w przypadku tachykardii i nadciśnienia tętniczego podczas zabiegu operacyjnego, w przypadku niewyrównanej tachykardii zatokowej, w warunkach oddziału intensywnej opieki kardiologicznej.

Choroby Serca i Naczyń 2008, 5 (4), 204–208

Słowa kluczowe: dożylne beta-adrenolityki, esmolol, rekomendacje, nadkomorowe zaburzenia rytmu

WPROWADZENIE — CEL OPRAWOWANIA

Celem niniejszego opracowania jest zarówno przedstawienie polskim lekarzom właściwości esmololu i jego potencjalnego miejsca w armamentarium farmakologicznym oddziałów intensywnej opieki kardiologicznej, oddziałów pooperacyjnych, pracowni hemodynamicznych, jak i dostarczenie merytorycznych argumentów twórcom receptariuszy szpitalnych na rzecz szerszego wprowadzenia tego leku do codziennej praktyki.

ELEMENTY FARMAKOLOGII KLINICZNEJ ESMOLOLU

Esmolol (grupa farmakoterapeutyczna wg kodu ATC C07AB09) jest kardioselektywnym β -adrenolitykiem podawanym pozajelitowo. W dawkach leczniczych nie wy-

kazuje istotnej wewnętrznej aktywności sympatykometycznej. Po podaniu dawki początkowej stężenie w osoczu, w stanie równowagi dynamicznej, uzyskuje się w ciągu pół godziny. Działanie lecznicze następuje jednak wcześniej niż ustabilizowanie się stężenia w osoczu. Pełne ustąpienie objawów β -blokady obserwuje się na ogół 18–30 minut po podaniu leku, a w czasie 20–30 minut po zakończeniu wlewu na ogół już nie można wykryć stężeń esmololu we krwi.

Lek wywołuje, typowe dla β -adrenolityków, działania hemodynamiczne i elektrofizjologiczne:

- zwalnia czynność serca;
- wydłuża czas refrakcji w węzle zatokowo-predsionkowym;
- spowalnia przewodzenie przedsionkowo-komorowe;
- wydłuża odstęp przedsionkowo-komorowy;
- przedłuża czynnościowy okres refrakcji przedsionków i komór;
- działa ujemnie inotropowo;
- obniża ciśnienie tętnicze.

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak, prof. WUM
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: kjfilip@wum.edu.pl

Nietypowa i bardzo interesująca charakterystyka farmakologiczna esmololu na tle innych β -adrenolityków wiąże się z krótkim czasem jego działania. Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi zaledwie 2 minuty, a okres półtrwania w fazie eliminacji to około 9 minut po podaniu dożylnym (różnice indywidualne: 4–16 minut). Objętość dystrybucji leku wynosi 3,4 l/kg mc.

Esmolol jest metabolizowany przez esterazy do kwasnych metabolitów i metanolu. Stężenia metanolu mieszczą się w granicach endogennych stężeń tej substancji w organizmie. Metabolizm odbywa się przez hydrolizę grup estrowych w erytrocytach i (lub) w tkance. Metabolizm esmololu nie zależy od dawki w zakresie 50–300 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$. Wiązanie z białkami osocza wynosi 55%. Lek jest wydalany przez nerki — częściowo w postaci niezmienionej (< 2% podanej dawki), częściowo w postaci kwasnego metabolitu, który nie wykazuje istotnego działania blokującego receptory β .

DANE DOTYCZĄCE LEKU I ZASAD JEGO STOSOWANIA W PRAKTYCE

Chlorowodorek esmololu (Esmocard®) jest dostępny w Polsce zarówno w postaci roztworu do iniekcji (Esmocard® 100 mg/10 ml), jak i koncentratu do przygotowywania roztworu do iniekcji (Esmocard® 2500 mg/10 ml). Ten drugi produkt wymaga rozcieńczenia przed użyciem.

W przypadkach częstoskurczów nadkomorowych, migotania/trzepotania przedsionków i tachykardii zatokowej najczęściej rekomenduje się stosowanie leku w 5-minutowym schemacie: dawka nasycająca wynosząca 500 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$, podawana w ciągu minuty, następnie trwający 4 minuty wlew dawki podtrzymującej 50 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$ (wlew podtrzymujący). Jeżeli reakcja nie jest zadowalająca, należy powtarzać 5-minutowy schemat, aż do uzyskania pożądanego działania terapeutycznego. W kolejnych, powtarzanych wlewach można rozważyć stopniowe zwiększanie dawki podtrzymującej, odpowiednio do 100 lub 150, lub 200 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$ w 4-minutowych wlewach.

Analogicznie, w sytuacji osiągnięcia pożądanego częstości rytmu serca lub w sytuacji obniżenia ciśnienia tętniczego, można zmniejszać intensywność 4-minutowego wlewu podtrzymującego o 25 lub 50 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych można zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie esmololu. Farmakologiczne działania niepożądane leku powinny ustąpić w ciągu 18–30 minut [1]. Do charakterystyki leku dostępnego w Polsce dołączone są wygodne tabele przeliczniko-

we służące dobraniu odpowiedniej ilości roztworu leku do planowanego sposobu podawania oraz masy ciała pacjenta. Otwarty produkt leczniczy zachowuje stabilność fizykochemiczną przez 24 godziny w temperaturze 2–8 °C. Lek można przechowywać w temperaturze pokojowej nieprzekraczającej 25 °C.

Nieco odmiennie stosuje się esmolol w okresie okołoperacyjnym. Podczas znieczulenia, w celu kontroli tachyarytmii i (lub) nadciśnienia tętniczego, rekomenduje się podanie w ciągu 15–30 sekund 80 mg leku we wstrzyknięciu, a następnie 150 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$ we wlewie. Szybkość wlewu należy dostosować do potrzeb, maksymalnie do 300 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$. Po wybudzeniu ze znieczulenia należy podawać go we wlewie 500 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$ w ciągu 4 minut, a następnie 300 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$ we wlewie. W fazie pooperacyjnej, gdy jest dość czasu na dostosowanie dawki, lek należy podać w ciągu minuty, przed każdym zwiększeniem dawki, 500 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$, aby uzyskać szybki początek działania. Należy podawać dawki 50, 100, 150, 200, 250 i 300 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$ przez 4 minuty, aż do osiągnięcia pożądanego działania. W zależności od stanu pacjenta wlew można przerwać w dowolnym momencie, a w razie potrzeby rozpocząć go ponownie, stosując mniejszą dawkę, jeżeli częstość rytmu serca i ciśnienie tętnicze powróciły do zadowalającego stanu.

Warto podkreślić, że u wszystkich leczonych esmololem należy ciągle monitorować ciśnienie tętnicze oraz zapis EKG, dlatego lek ten jest przeznaczony dla oddziałów intensywnej opieki medycznej. Zarówno z uwagi na możliwość podrażnienia żył, jak i wynacznienia roztworu, należy unikać podawania leku w stężeniach większych niż 10 mg/ml i podawania wlewów do małych żył oraz przez igły motylkowe. W razie wystąpienia odczynu miejscowego trzeba znaleźć inne miejsce podania.

Lek nie wymaga modyfikacji dawki u osób w podeszłym wieku. W przypadku niewydolności nerek należy, z jednej strony, zachować ostrożność, pamiętając, że kwaśny metabolit esmololu jest wydalany znacznie wolniej u osób z dysfunkcją wydzielniczą nerek. Z drugiej jednak strony, kwaśny metabolit leku ma zanedbywalnie małą aktywność β -adrenolityczną. Niewydolność wątroby nie wpływa na dawkowanie leku.

Przeciwwskazania do dożylnego podawania esmololu są typowe, jak dla innych β -adrenolityków (m.in.: ciężka bradykardia, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego niezabezpieczone stymulatorem, wstrząs kardiogeny, ciężkie niedociśnienie tętnicze, niewyrówna-

na niewydolność serca, nadciśnienie płucne, ostry napad astmy, kwasica metaboliczna) i nie wymagają szerszego omówienia, podobnie jak sytuacje, w których lek można podawać, ale wymaga to znacznej ostrożności (m.in.: pacjenci z hipoglikemią, niewydolnością serca, astmą oskrzelową w wywiadzie, łuszczycą, zaburzeniami krążenia obwodowego). Działania niepożądane nie różnią się od obserwowanych w przypadku stosowania innych β -adrenolityków. Jako jedyne działania niepożądane, występujące z częstością większą lub równą 1%, wymienia się tylko niedociśnienie tętnicze i nadmierne pocenie się. Bardzo rzadko mogą wystąpić, analogicznie jak w przypadku innych β -adrenolityków, groźne powikłania, takie jak asystolia i zahamowanie zatokowe.

Interakcje leku dotyczą potencjalnie wszystkich innych leków — zarówno zwalniających częstość rytmu serca, jak i obniżających ciśnienie tętnicze. Jednoczesne stosowanie esmololu, zarówno z lekami przeciwaritmicznymi klasy I (dizopyramid, chinidyna), jak i z amiodaronem, może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego, a także powodować ujemne działanie inotropowe.

Nie zaleca się stosowania leku podczas ciąży, chociaż dostępne dane nie wystarczają, by określić możliwości potencjalnie szkodliwego wpływu leku na płód. Nie zaleca się stosowania w trakcie laktacji, ale nie wiadomo, czy lek przenika do mleka matki.

Opisywano przypadki nieumyślnego przedawkowania esmololu. Dawki bardzo duże, podane w krótkotrwałym bolusie, w zakresie od 625 mg do 2,5 g (12,5–50 mg/kg mc.), mogą być śmiertelne. W razie przedawkowania

należy natychmiast przerwać podawanie leku i podjąć niezbędne leczenie. Ze względu na krótki okres półtrwania w fazie eliminacji esmololu (ok. 9 min) lek można jednak uznać za bezpieczny środek dożylny. Postępowanie w przypadku zatrucia, jeżeli konieczne, jest objawowe (atropina, β_2 -sympatykomimetyki, ewentualnie krótkotrwała elektrostymulacja).

DOTYCHCZASOWE DOŚWIADCZENIA KLINICZNE DOTYCZĄCE ESMOLOLU

Esmolol wzbudzał zainteresowanie klinicystów już w połowie lat 80. ubiegłego wieku, gdy opisywany był jako pierwszy, ultrakrótkodziałający, kardioselektywny β -adrenolityk przeznaczony do podawania dożylnego [2]. Już wtedy dostrzeżono w nim β -adrenolityk z wyboru do stosowania w krótkotrwałej terapii krytycznie chorych na oddziałach intensywnej opieki (nie tylko kardiologicznej) [3]. Monografia podsumowująca zarówno jego działanie farmakodynamiczne, jak i pierwsze doświadczenia kliniczne ukazała się w 1995 roku [4]. Wśród stanów klinicznych, w których z powodzeniem podawano ten lek, wymieniono osiem sytuacji klinicznych, omówionych w tabeli 1.

MIEJSCE ESMOLOLU W OBOWIĄZUJĄCYCH STANDARDACH EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIOLOGICZNEGO

W opublikowanych przez europejskie i amerykańskie towarzystwa kardiologiczne (*American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology*)

Tabela 1. Sytuacje kliniczne, w których stosowano esmolol dożylnie (*i.v.*) wraz z opisywanym sposobem dawkowania; zmodyfikowano na podstawie [4]

Sytuacja kliniczna — potencjalne wskazania do stosowania esmololu <i>i.v.</i>	Efektywna dawka esmololu w bolusie [mg]	Ewentualna kontynuacja terapii esmololem w postaci wlewu
Tachykardia odruchowa związana z intubacją dotchawiczą	100–200 mg (1,5 mg/kg mc.)	–
Pacjenci w trakcie kardiochirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej	80 mg (1 mg/kg mc.)	12 mg/min (150 μ g/kg mc./min)
Nadciśnienie tętnicze w fazie pooperacyjnej (operacje kardiochirurgiczne oraz neurochirurgiczne)	40 mg/min przez 4 minuty	150–300 μ g/kg mc./min
Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca	500 μ g/kg mc./min przez minutę	100 (50–300) μ g/kg mc./min
Migotanie/trzepotanie przedsionków	10–20 mg	2–16 mg/min przez 30 minut
Świeży zawał serca	500 μ g/kg mc./min przez 30–60 s	50–300 μ g/kg mc./min przez 48 h
Zaostrzenie niewydolności serca u osób z chorobą wieńcową	10–20 mg	2–16 mg/min
Objawy niestabilnej dławicy piersiowej	10–20 mg	8–300 mg/min

[ACC/AHA/ESC]) w 2006 roku zaleceniach postępowania w migotaniu przedsionków wymieniono esmolol, obok propranololu, metoprololu i atenololu, jako β -adrenolityk w dożylnych postaci do podawania w celu kontroli częstości akcji komór [5]. Stwierdzono, że podanie dożylnego esmololu, w sytuacji pooperacyjnej (operacje pozasercowe) wiązało się z szybszą konwersją do rytmu zatokowego niż w przypadku podawania diltiazemu, chociaż w perspektywie kilkugodzinnej odsetek osób z rytmem zatokowym w obu grupach był podobny [6]. W dalszej części zaleceń pada stwierdzenie, że esmolol prawdopodobnie wykazuje łagodne działanie przywracające rytm zatokowy po podaniu dożylnym w napadzie migotania przedsionków, ale nie zostało to zweryfikowane w prawidłowo zaplanowanym badaniu porównawczym z użyciem placebo [7].

W szczegółowych zaleceniach, dotyczących dawkowania dożylnych β -adrenolityków w sytuacji „ostrej” (ang. *acute setting*), w celu kontroli częstości akcji komór, pojawiają się już tylko trzy β -adrenolityki (tab. 2).

W 2004 roku ukazał się pierwszy europejski konsensus na temat miejsca i znaczenia leków β -adrenolitycznych w praktyce klinicznej [8]. W tym dokumencie, sygnowanym przez grupę roboczą Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, podkreśla się po raz kolejny, że esmolol jest jedynym, krótkodziałającym β -adrenolitykiem dożylnym dostępnym obecnie komercyjnie na rynku na kontynencie europejskim. Również polscy eksperci zwracają uwagę na unikatową charakterystykę farmakologiczną tego leku [9].

W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, dotyczących rozwarstwienia aorty, esmolol — obok dożylnego propranololu, metoprololu lub labetalolu — jest rekomendowany do stosowania w celu obniżenia ciśnienia tętniczego w tej grupie chorych (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności C) [10].

PODSUMOWANIE STANOWISKA AUTORÓW

Leki β -adrenolityczne nadal stanowią ważny element farmakoterapii pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej opieki kardiologicznej. Jednak długi okres półtrwania większości preparatów ogranicza ich zastosowanie w tej populacji chorych, a wyniki ostatnich badań nad podawaniem dożylnym β -adrenolityków (metoprolol w świeżym zawale serca — badanie COMMIT) nasuwają wątpliwości co do korzyści z ich stosowania w tej formie. Uwag tych nie można jednak przełożyć na ultrakrótkodziałający β -adrenolityk — esmolol. Spośród β -adrenolityków dożylnych, wymienianych w obowiązujących standardach postępowania (esmolol, metoprolol, propranolol), wydaje się on optymalnym i najbezpieczniejszym wyborem. Dostępne dane sugerują, że z uwagi na jego bardzo krótki okres półtrwania może być stosowany nawet u osób ze względny przeciwwskazaniami do stosowania β -adrenolityków, także u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, jeżeli konieczne jest zwolnienie częstości rytmu serca [11–15]. Powinien on być stosowanym rutynowo elementem armamentarium farmakologicznego oddziałów intensywnej terapii, w tym zwłaszcza oddziałów intensywnej terapii kardiologicznej i kardiologicznej, a także pracowni hemodynamicznych i elektrofizjologicznych.

Najnowsze doniesienia wskazują na potencjalną rolę tego leku w szybkim zwolnieniu częstości rytmu serca i przygotowaniu pacjentów do badania metodą wielorzędowej tomografii komputerowej [16]. Autorzy postulują szersze i częstsze stosowanie esmololu w Polsce.

DEKLARACJA KONFLIKTU INTERESÓW AUTORÓW OPRACOWANIA

Autorzy opracowania nie pobierali wynagrodzenia za przygotowanie niniejszego manuskryptu. Nie byli i nie są powiązani żadną zależnością finansową z podmiotem

Tabela 2. Zasady dawkowania trzech dożylnych (*i.v.*) β -adrenolityków, w celu kontroli częstości akcji komór w migotaniu przedsionków, w warunkach intensywnej opieki — zalecenia *American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology* z 2006 roku

Zalecany β -adrenolityk	Klasa zaleceń (I klasa = najwyższa klasa zaleceń)	Dawka nasycająca	Początek działania	Dawka podtrzymująca
esmolol <i>i.v.</i>	I	500 μ g/kg mc./min w ciągu jednej minuty	5 min	60–200 μ g/kg mc./min
metoprolol <i>i.v.</i>	I	2,5–5 mg przez 2 minuty, maks. 3 dawki	5 min	Nie
propranolol <i>i.v.</i>	I	0,15 mg/kg mc.	5 min	Nie

odpowiedzialnym za dystrybucję leku w Polsce — firmą Orpha-Devel Handel und Vertriebs GmbH. Niniejszy konsensus powstał w wyniku przedyskutowania i spisania wniosków z dyskusji panelowej dotyczącej prezentowanego zagadnienia, zorganizowanej i moderowanej przez niezależny podmiot. Spisania dyskusji i nadania mu formy artykułu podjął się pierwszy autor opracowania.

Profesor Krzysztof J. Filipiak zgłasza potencjalny konflikt interesów — jest Przewodniczącym Komitetu Terapeutycznego Centralnego Szpitala Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, współautorem receptariusza obowiązującego w tym szpitalu.

PIŚMIENNICTWO

1. Esmocard. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Podmiot odpowiedzialny: Orpha-Devel Handel und Vertriebs GmbH. Polska 2008.
2. Lowenthal D.T., Porter S., Saris S.D. i wsp. Clinical pharmacology, pharmacodynamics and interactions with esmolol. *Am. J. Cardiol.* 1985; 56: 14F–18F.
3. Zarolinski J., Borgman R.J., O'Donnell J.P. i wsp. Ultra-short acting beta-blockers: a proposal for the treatment of the critically ill patient. *Life Sci.* 1982; 31: 899–907.
4. Wiest D. Esmolol — a review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics. *Clin. Pharmacokinet.* 1995; 28: 190–202.
5. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. i wsp. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Europace* 2006; 8: 651–745.
6. Balsler J.R., Martinem E.A., Winters B.D. i wsp. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 1998; 89: 388–409.
7. Platia E.V., Michelson E.L., Porterfield J.K. i wsp. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 925–929.
8. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. i wsp. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1341–1362.
9. Filipiak K.J., Opolski G. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne. W: Szczepańska-Sadowska E., Rużyłło W., Januszewicz W., Januszewicz A. (red.). Czynniki neurogenne w patogenezie, diagnostyce i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego [w druku].
10. Erbel R., Alfonso F., Boileau C. i wsp. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1642–1681.
11. Kirshenbaum J.M., Kloner R.F., McGowan N., Antman E.M. Use of an ultrashort-acting beta-receptor blocker (esmolol) in patients with acute myocardial ischemia and relative contraindications to beta-blockade therapy. *JACC* 1988; 12: 733–780.
12. Kirshenbaum J.M., Kloner R.A., Antman E.M., Braunwald E. Use of an ultra-short acting beta-blocker in patients with acute myocardial ischemia. *Circulation* 1985; 72: 873–880.
13. Hohnloser S.H., Meinertz T., Klingernheben T. i wsp. Usefulness of esmolol in unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 1319–1323.
14. Mooss A.N., Hilleman D.E., Mohiuddin S.M., Hunter C.B. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. *Ann. Pharmacother.* 1994; 28: 701–703.
15. Labovitz A.J., Barth C., Castello R. i wsp. Attenuation of myocardial ischemia during coronary occlusion by ultrashort-acting beta adrenergic blockade. *Am. Heart J.* 1991; 121: 1347–1352.
16. Degertekin M., Gemici G., Kaya Z. i wsp. Safety and efficacy of patient preparation with intravenous esmolol before 64-slice computed tomography coronary angiography. *Coron. Artery Dis.* 2008; 19: 33–36.