

Farmakokinetyka kliniczna i skuteczność terapeutyczna esmololu

Clinical pharmacokinetics and therapeutic efficacy of esmolol

Donald B. Wiest, Jason S. Haney

Department of Clinical Pharmacy and Outcomes Sciences, South Carolina College of Pharmacy, Medical University of South Carolina, Charleston, Stany Zjednoczone

Przedrukowano za zgodą z: *Clinical Pharmacokinetics* 2012; 51: 347–356

STRESZCZENIE

Esmolol jest wyjątkowym, kardioselektywnym, szybko działającym antagonistą receptorów β_1 , o krótkim okresie działania. Od czasu poprzedniego przeglądu autorów z 1995 roku farmakokinetykę i skuteczność terapeutyczną esmololu badano na wielu oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM). W trzech badaniach oceniano farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania go u dzieci. Okazało się, że dystrybucja leku była wprost proporcjonalna do wzrostu jego stężenia we krwi. Ponadto zaobserwowano krótszy okres półtrwania leku ($t_{1/2} = 2,7\text{--}4,8$ min) i wyższy klirens (281 ml/kg mc./min) u noworodków i niemowląt niż u dzieci powyżej 2. roku życia i dorosłych. W celu efektywnej kontroli ciśnienia tętniczego (BP) w populacji dzieci po zabiegu koarktacji aorty należało zastosować większe dawki esmololu (średnio 700 $\mu\text{g/kg}$ mc./min) niż u dorosłych pacjentów. Esmolol okazał się skutecznym lekiem w kontroli BP po operacjach kardiochirurgicznych, a także w przerywaniu arytmii nadkomorowych u dzieci.

Skuteczność esmololu potwierdzono w różnorodnych grupach pacjentów, włączając chorych z niestabilną dławicą piersiową, zawałem serca, arytmiami nadkomorowymi, około- i pooperacyjną tachykardią, nadciśnieniem tętniczym oraz poddawanych terapii elektrowstrząsowej (ECT). Z uwagi na wyjątkowo krótki okres półtrwania i β_1 -selektywność esmolol można bezpiecznie i skutecznie stosować w zastoinowej niewydolności serca i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, pod warunkiem ostrożnego zwiększania dawki oraz odpowiedniego nadzoru i monitorowania. Zależnie od stanu klinicznego i postawionej diagnozy stosuje się różne schematy terapeutyczne. Najczęściej podaje się dawkę nasycającą 500 $\mu\text{g/kg}$ mc./min lub mniej w czasie przekraczającym minutę, a następnie podłącza się ciągły wlew leku o przepływie $25\text{--}300$ $\mu\text{g/kg}$ mc./min. Intensywny nadzór nad pacjentem w połączeniu z ostrożnym zwiększaniem dawki leku pozwala uniknąć wystąpienia najczęstszego działania niepożądanego, jakim jest niedociśnienie. Wyniki wielu ostatnich badań wskazują, że zwiększanie dawki esmololu w przebiegu okołoperacyjnym,

Adres do korespondencji: Don Wiest PhD, Associate Professor
Department of Clinical Pharmacy and Outcomes Sciences
South Carolina College of Pharmacy
Medical University of South Carolina Campus
280 Calhoun Street, PO Box MSC 140, Charleston, SC 29425, USA
e-mail: wiestdb@musc.edu

Clinical Pharmacokinetics and Therapeutic Efficacy of Esmolol
Donald B. Wiest, Jason S. Haney, *Clinical Pharmacokinetics*,
Volume 51, Number 6, 1 June 2012, pp. 347-356(10)
© 2012 Springer International Publishing Switzerland.
All rights reserved, produced with permission

Tłumaczenie: lek. Anna Kowalczyk

Wydanie polskie: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

włączając intubację i ekstubację, do maksymalnie tolerowanej może być skuteczne i bezpieczne, przyczyniając się w rezultacie do zmniejszenia częstości występowania epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego. Najskuteczniejszy schemat postępowania, łagodzący odpowiedź rytmu serca (HR) i BP po intubacji krtaniowo-tchawiczej, obejmuje zastosowanie esmololu w dawce nasycającej 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min w ciągu 4 minut, a następnie ciągłego wlewu o przepływie 200–300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min. Wykazano, że w grupie pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym, a także pozasercowym, esmolol ograniczał częstość występowania epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego oraz arytmii. Chociaż rutynowe stosowanie beta-adrenolityków (antagonistów receptora beta-adrenergicznego) nie jest już obecnie zalecane w okresie okołoperacyjnym po operacjach pozasercowych, to u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia niedokrwienia mięśnia sercowego lub poddawanych operacjom chirurgicznym wysokiego ryzyka esmolol jest najlepszym możliwym do zastosowania lekiem, który z uwagi na właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne zmniejsza do minimum ryzyko wystąpienia niedociśnienia i bradykardii. Lek ten podawany pacjentom z migotaniem przedsionków w okresie okołoperacyjnym umożliwi szybką kontrolę częstości HR. Niemniej jednak nie wykazano przewagi esmololu nad innymi beta-adrenolitykami w prewencji migotania przedsionków w okresie okołoperacyjnym. W innych sytuacjach, kiedy należy szybko wdrożyć terapię beta-adrenolitykiem, tak jak w przypadku ECT, esmolol skutecznie kontrolował odpowiedź hemodynamiczną. Mimo upływu ponad 20 lat stosowania pozostaje on ważną opcją terapeutyczną na OIOM.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (5), 251–262

ABSTRACT

Esmolol is a unique cardioselective beta₁-receptor blocking agent with a rapid onset and short duration of action. Since our previous review in 1995, the pharmacokinetics and efficacy of esmolol have been investigated in a number of acute care settings. Three studies investigated the pharmacokinetics and safety of esmolol in the paediatric population. The disposition of esmolol in children was found to be linear with plasma concentrations increasing in proportion to dose over the ranges studied. The pharmacokinetic estimates for esmolol showed a shorter elimination half-life ($t_{1/2} = 2.7\text{--}4.8$ minutes) and a higher clearance (281 mL/kg/min) in newborns and infants than that found in children (> 2 years old) and adults. Dosing requirements to achieve targeted blood pressure (BP) in post-coarctectomy patients were substantially higher (mean 700 mg/kg/min) than that used in adults. Esmolol was effective in controlling hypertension following cardiac surgery and terminating supraventricular arrhythmias in children. The efficacy of esmolol has been established in a variety of patients, including those with unstable angina, myocardial ischaemia, supraventricular arrhythmias, peri- and postoperative tachycardia and hypertension, and electroconvulsive therapy. With careful titration and monitoring, esmolol can be used effectively in patients with congestive heart failure and chronic obstructive lung disease because of its unique short $t_{1/2}$ and beta₁-selectivity. Different dosage schedules have been developed depending on clinical setting and diagnosis. Generally, a loading dose of ≤ 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ over 1 minute is administered followed by a continuous infusion of 25–300 mg/kg/min. Hypotension, being the primary adverse effect, can be minimized by careful dosage titration and patient monitoring.

In the perioperative setting involving tracheal intubation and extubation, a number of recent studies have suggested that titration of esmolol to a haemodynamic endpoint can be safe and effective, resulting in a decreased incidence of myocardial ischaemia. The most effective regimen in attenuating the response to heart rate and BP after laryngeal tracheal intubation was a loading dose of 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for 4 minutes followed by a continuous infusion of 200–300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. In cardiac and non-cardiac surgical patients esmolol has been shown to decrease episodes of myocardial ischaemia and arrhythmias. In the perioperative period for non-cardiac surgery routine use of beta-blockers (beta-adrenoceptor antagonists)

is no longer recommended. However, in patients at high risk for myocardial ischaemia or undergoing high-risk surgery where a beta-blocker is indicated, esmolol is the ideal perioperative agent to minimize the risk of hypotension and bradycardia based on its pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics. For postoperative patients in atrial fibrillation, esmolol achieves rapid ventricular rate control. However, for the prevention of postoperative atrial fibrillation esmolol provides no advantage over oral beta-blockers. In other situations where emergent beta-blockade is required, such as electroconvulsive therapy, esmolol has been shown to effectively control haemodynamic response. After more than 2 decades of use esmolol continues to provide an important therapeutic option in the acute care setting.

Choroby Serca i Naczyni 2012, 9 (5), 251–262

WPROWADZENIE

W poniższym artykule przeglądowym podsumowano aktualny stan wiedzy na temat farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz zastosowania terapeutycznego esmololu zebranej na podstawie publikacji dostępnych od 1995 roku. W poprzednim przeglądzie [1] autorzy przedstawili esmolol jako unikatowego, β_1 -selektywnego antagonistę adrenergicznego o ultrakrótkim czasie działania (średni okres półtrwania $[t_{1/2}] = 9$ min) oraz szybkim początkiem i zakończeniem działania, zapewniającym tym samym bezpieczeństwo stosowania dotychczas niespotykane wśród innych długodziałających beta-adrenolityków (antagonistów receptora beta-adrenergicznego). Esmolol podawany dożylnie w bolusie, a następnie w ciągłym wlewie, osiąga szczyt działania w czasie 2 minut, blokując 90% receptorów beta w ciągu 5 minut. Całkowite ustąpienie działania leku następuje po upływie 18–30 minut od zatrzymania wlewu. Najczęściej stosowanym schematem leczenia esmololem jest podanie początkowej dawki nasycającej $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min w ciągu minuty, a następnie utrzymanie ciągłego wlewu o przepływie $50\text{--}300 \mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min. Esmolol jest metabolizowany we krwi z udziałem esterazy krwinek czerwonych do kwasu (ASL-8123) oraz metanolu, dlatego można go bezpiecznie stosować u chorych z dysfunkcją nerek czy wątroby, bez konieczności zmniejszania dawki. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji między esmololem a innymi lekami sercowo-naczyniowymi, włączając digoksynę, morfinę i warfarynę. Najczęstszym działaniem niepożądanym esmololu jest niedociśnienie. Częstość jego występowania (0–50%) zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki podawanej w bolusie od 100 mg (25%) do 200 mg (33%) oraz w ciągłym wlewie o przepływie przekraczającym $150 \mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min. Po zmniejszeniu dawki lub zatrzymaniu wlewu leku niedociśnienie zwykle ustępuje. Esmolol jest idealnym lekiem w każdym przypadku, w którym

konieczne są szybka kontrola częstości rytmu serca (HR, *heart rate*) i ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*), tj. na oddziałach ratunkowych, oddziałach intensywnej opieki medycznej oraz salach operacyjnych.

W przygotowaniu niniejszego przeglądu korzystano z artykułów dotyczących esmololu, opublikowanych w języku angielskim od 1995 roku do października 2011 roku, dostępnych w bazach *PubMed* i *Ovid MEDLINE*.

FARMAKOKINETYKA

Jak już uprzednio była mowa, farmakokinetykę esmololu badano w wielu grupach, w tym wśród zdrowych ochotników, pacjentów po zabiegach chirurgicznych, chorych na niewydolność nerek i wątroby oraz u dzieci [1]. Od 1995 roku opublikowano wyniki trzech badań, dzięki którym lepiej poznano farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania esmololu u dzieci.

W otwartym badaniu, w którym oceniano farmakokinetykę i skuteczność leku [2], esmolol był podawany dzieciom z pooperacyjnym nadciśnieniem tętniczym (> 95. percentyla dla wieku) po zabiegach naprawczych różnych wrodzonych wad serca. Esmolol podawano w coraz większych dawkach, aż do osiągnięcia BP mniejszego lub równego 90. percentylowi dla wieku lub całkowitej dawki $1000 \mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min. Końcową dawkę podtrzymywano przez 30 minut w celu ustabilizowania stanu chorego, a następnie zaprzestawano podawania leku. By dokonać bezprzedziałowej analizy parametrów farmakokinetycznych esmololu, pobrano próbki krwi przed, w trakcie oraz po infuzji leku i poddano analizie przy użyciu chromatografu cieczowego o wysokiej wydajności. Badanie przeprowadzono w grupie 20 pacjentów w wieku od miesiąca do 12 lat (średnio 25,6 miesiąca). Spośród włączonych do badania operację koarktacji aorty przeżyło 10 chorych. Nadciśnienie tętnicze w okresie przedoperacyjnym stwierdzono u 7 pacjentów (6 z koarktacją). W okresie

pooperacyjnym ciężkie nadciśnienie tętnicze (> 99. percentyla dla wieku) wykryto u 17 pacjentów, natomiast u 3 — znaczące (> 95. percentyla dla wieku). U 18 chorych stosowano nitroprusydek sodu (średnia dawka 3,5 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$). U 17 pacjentów nitroprusydek sodu zastąpił esmololem, natomiast jednemu podawano jednocześnie oba leki aż do momentu, gdy osiągnięto dawkę esmololu o przepływie 700 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$ we wlewie. Średnia dawka esmololu wymagana do osiągnięcia normalizacji BP wynosiła 700 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$. W celu optymalnej kontroli nadciśnienia tętniczego u chorych po operacjach kardiochirurgicznych należało zastosować istotnie większe dawki esmololu niż u dzieci [3]. Chorzy po operacji koarktacji aorty wymagali podawania większych dawek esmololu niż pacjenci po operacji innych wrodzonych wad serca (średnio 830 v. 570 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$). W modelu niezależnym, w grupie 20 chorych, uzyskano następujące wyniki oceny parametrów farmakokinetycznych (średnio \pm odchylenie standardowe): objętość dystrybucji w stanie stacjonarym równa 0,53 \pm 0,33 l/kg mc., całkowity klirens równy 126 \pm 37 ml/kg mc./min, okres półtrwania końcowej fazy eliminacji ($t_{1/2\beta}$) równy 2,7 \pm 1,3 minuty. W chwili podania końcowej dawki esmololu zaobserwowano znaczący odsetek obniżenia HR oraz skurczowego i rozkurczowego BP w stosunku do wartości pooperacyjnych. Wykryto znaczący związek między dawką esmololu a jego stężeniem we krwi w stanie stabilnym oraz odsetkiem redukcji skurczowego BP. Całkowity klirens okazał się znacząco wyższy u chorych po operacji koarktacji aorty niż u chorych po operacji innych wrodzonych wad serca. Konieczność stosowania większych dawek u pacjentów z koarktacją aorty może być związana ze zwiększonym napięciem układu adrenergicznego (np. stężenia norepinefryny [noradrenaliny] i/lub zwiększonym całkowitym klirensiem. W powyższym wstępnym badaniu przeprowadzonym wśród dzieci leczonych na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej (OIOK) wykazano, że esmolol jest łatwy w użyciu i skuteczny w leczeniu nadciśnienia pooperacyjnego po zabiegach kardiochirurgicznych w tej grupie chorych [2].

W większym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, mającym na celu ustalenie optymalnej dawki [4], badano wpływ esmololu na kontrolę pooperacyjnego nadciśnienia tętniczego u 116 dzieci (od noworodków do 6. rż.), które przebyły operację koarktacji aorty. W celu oceny skuteczności oraz właściwości farmakokinetycznych esmololu badanych losowo podzielono na trzy grupy według następującego schematu dawkowania

leku: 1) 36 dzieci otrzymało małą dawkę (bolus 125 $\mu\text{g}/\text{kg/min}$, a następnie wlew o przepływie 125 $\mu\text{g}/\text{kg/min}$); 2) 43 otrzymało średnią dawkę (bolus 250 $\mu\text{g}/\text{kg/min}$, a następnie wlew o przepływie 250 $\mu\text{g}/\text{kg/min}$) oraz 3) 37 otrzymało dużą dawkę (bolus 500 $\mu\text{g}/\text{kg/min}$, a następnie wlew o przepływie 500 $\mu\text{g}/\text{kg/min}$) przez 15 minut. Próbkę krwi tętniczej pobrano przed podaniem esmololu oraz 5, 10 i 15 minut po podaniu dawki nasycającej. Analizę bezprzedziałową parametrów farmakokinetycznych przeprowadzono na podstawie danych z populacji z powodu wybiórczej liczby próbek. Stężenia esmololu we krwi prawdopodobnie zwiększają się wraz ze zwiększeniem dawki leku. Wykazano, że stężenie esmololu w surowicy krwi tętniczej w 15. minucie było znacząco wyższe u dzieci niż u noworodków. Okres półtrwania oznaczony dla populacji wyniósł 4,8 minuty. Stabilne stężenia esmololu we krwi osiągnięto po 20 minutach od podania bolusu. Klirens leku okazał się wyższy u noworodków i niemowląt niż u dzieci (281 ml/kg mc./min [95-proc. przedział ufności {CI, confidence interval} 267, 296] v. 126 ml/kg mc./min [95% CI 83, 169]). Nie przeprowadzono analizy korelacji między wiekiem a klirensiem z uwagi na dużą różnorodność między pacjentami. We wszystkich grupach wykazano istotne statystycznie obniżenie skurczowego BP w stosunku do wartości wyjściowej ($p < 0,001$). Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę ($p = 0,007$) w zakresie średniego HR między wartością wyjściową a częstością HR po upływie 5 minut od podania esmololu w analizie wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania ($p = 0,06$), ale nie w analizie wyników wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Nie dowiedziono statystycznej różnicy między grupami odnośnie do skurczowego BP, rozkurczowego BP lub średniego BP w 5. minucie po podaniu esmololu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Jednakże ograniczona strategia pobierania próbek krwi w celu oceny parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych wraz z podstawowymi pomiarami skuteczności podjętymi w 5. minucie prawdopodobnie doprowadziły do przedwczesnego (czyli stężenia leku w osoczu w stanie stacjonarym, w trakcie stałej szybkości wlewu = 20 min) oszacowania zdolności esmololu do obniżenia BP i potwierdzenia istnienia zależności dawka-odpowiedź. W tym badaniu, podobnie jak w poprzednim, wykazano, że esmolol może być bezpiecznym i skutecznym lekiem u pacjentów poniżej 6. roku życia po operacji koarktacji aorty i innych operacjach naprawczych wrodzonych wad serca [2, 4].

W trzecim badaniu [5] oceniano farmakokinetykę esmololu u dzieci z częstoskurczem nadkomorowym (SVT, *supraventricular tachycardia*) w wywiadzie, które poddano diagnostycznemu badaniu elektrofizjologicznemu lub przezskórnej ablacji. W pracowni elektrofizjologicznej, po wstępnej ocenie, za pomocą zaprogramowanej stymulacji wyindukowano SVT. Natychmiast po wywołaniu SVT podano esmolol w dawce nasycającej 1 mg/kg mc., a następnie w ciągłym wlewie o przepływie 300 µg/kg mc./min przez 15 minut. Próbkę krwi tętniczej pobrano przed podaniem esmololu, w 5., 10. i 15. minucie po podaniu dawki nasycającej, a następnie w 3., 6., 9., 12., 15. i 20. minucie po zatrzymaniu wlewu. W tym samym momencie, w którym pobierano próbkę krwi tętniczej w 10. minucie, dodatkowo pobierano próbkę krwi żyłnej dystalnie od miejsca wlewu. Badaniu poddano 27 chorych podzielonych na grupy pod względem wieku. Do grupy w wieku 2–11 lat przydzielono 14 chorych, a pozostałych 13 do grupy w wieku 12–16 lat. Esmolol przerwał SVT u 17 badanych (63%). Średni czas przywrócenia rytmu zatokowego (NSR, *normal sinus rhythm*) wyniósł 2 minuty od początku wlewu (0–5 min). Nie stwierdzono znaczącej różnicy między wyjściowym, średnim skurczowym lub rozkurczowym BP a wartościami BP w jakimkolwiek momencie badania. Dane dotyczące farmakokinetyki uzyskano od 25 z 27 badanych. Wykryto istotną różnicę w stężeniu esmololu między próbkami tętniczą oraz żylną pobranymi w 10. minucie po rozpoczęciu wlewu. Średnie stężenie esmololu we krwi tętniczej było prawie 5-krotnie wyższe niż w pobranej w tym samym czasie krwi żyłnej (2276 v. 424 ng/ml). Wszystkie analizy farmakokinetyczne przeprowadzono z zastosowaniem próbek krwi tętniczej. Analizy danych dokonano na podstawie modeli zależnego i niezależnego. W modelu niezależnym średni $t_{1/2}$ wyniósł 7,8 minuty, a całkowity klirens — 130 ml/kg mc./min, zatem podobnie jak w przypadku parametrów farmakokinetycznych ocenianych w grupie dorosłych chorych [6]. Jak udokumentowano we wcześniejszych badaniach [6,7], kluczowe znaczenie ma stężenie esmololu we krwi [5]. Jacobs i wsp. [7] wykazali, że u chorych poddanych operacjom w krążeniu pozaustrojowym (CPB, *cardiopulmonary bypass*), w hipotermii, stężenie esmololu w próbkach krwi tętniczej było 6,9-krotnie wyższe niż w pobranych jednocześnie próbkach krwi żyłnej. Przyczyn tej obserwacji upatruje się w zależnej od temperatury aktywności esterazy oraz niewystarczającym czasie do osiągnięcia równowagi między próbkami krwi tętniczej oraz żyłnej.

ZASTOSOWANIE W OKRESIE OKOŁOPERACYJNYM

Jednym z zaaprobowanych przez *Food and Drug Administration* wskazań do zastosowania esmololu jest krótkotrwała kontrola częstości HR u chorych z SVT, a także niewyrównana tachykardia zatokowa wymagająca szybkiej interwencji. Ponadto esmolol zatwierdzono w leczeniu śródoperacyjnej i pooperacyjnej tachykardii i/lub nadciśnienia tętniczego występujących podczas indukcji znieczulenia, intubacji dotchawiczej, w trakcie operacji, w stanach nagłych, a także w okresie pooperacyjnym [8]. Z uwagi na wyjątkowo krótki okres półtrwania oraz beta₁-selektywność esmolol można skutecznie stosować u chorych na zastoinową niewydolność serca i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc z zastrzeżeniem zachowania ostrożności podczas zwiększania dawki leku.

Laryngoskopia, intubacja dotchawicza (LTI, *tracheal intubation*) oraz ekstubacja mogą wywołać znaczący wzrost HR i BP, które z kolei zwiększają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Najczęściej wyżej wymienione reakcje są przemijające i ustępują bez żadnych negatywnych konsekwencji. Jednak u podatnych pacjentów ze współistniejącą chorobą serca wzrost powyższych parametrów może prowadzić do niedokrwienia mięśnia sercowego, arytmii i zawału serca [9, 10]. W wielu badaniach wykazano, że zwiększanie dawki esmololu do maksymalnie tolerowanej może być bezpieczne i skuteczne, zapewniając zmniejszenie częstości występowania niedokrwienia mięśnia sercowego [11]. W metaanalizie 38 randomizowanych badań przeprowadzonych z udziałem 2009 chorych stwierdzono zależną od dawki skuteczność esmololu w odpowiedzi adrenergicznej na LTI [12]. Udowodniono skuteczność 11 sposobów dawkowania esmololu w osłabianiu odpowiedzi HR i BP po LTI. Najbardziej efektywne okazało się podanie dawki nasycającej 500 µg/kg mc./min przez 4 minuty, a następnie ciągłego wlewu o przepływie 200–300 µg/kg mc./min [12]. Według badania przeprowadzonego przez *American Society of Anesthesiologists* (ASA) klasy I lub II, w celu złagodzenia wzrostu BP i HR podczas LTI u chorych po przebytych zabiegach pozasercowym, należy rozważyć zastosowanie esmololu, fentanylu lub lidokainy. W przeciwieństwie do fentanylu podawanego w małej dawce (3 µg/kg mc.), który kontrolował wzrost BP, ale nie wpływał na HR, oraz lidokainy (2 mg/kg mc.), która wywierała niewielki wpływ na odpowiedź sercowo-naczyniową, esmolol (2 mg/kg mc.) skutecznie kontrolował zarówno reakcję HR, jak i BP [13].

U chorych ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, nawet dobrze kontrolowanym,

występuje podwyższone ryzyko niedokrwienia mięśnia sercowego lub wystąpienia udaru mózgu, dlatego wielu lekarzy rozważa zastosowanie w tej grupie chorych dodatkowego leczenia, by przeciwdziałać nadmiernemu wzrostowi BP i HR. W jednym z badań oceniano skuteczność łącznego stosowania nikardipiny, dożylnego dihydropirydynowego antagonisty wapnia, z esmololem w zmniejszonych dawkach, w zwalczaniu nadmiernego wzrostu HR i BP po LTI [14]. Nie potwierdzono skuteczności esmololu (1 mg/kg mc.) stosowanego w monoterapii ani w połączeniu z nikardipiną (15 µg/kg mc.) w kontroli wzrostu BP po LTI. Wykazano natomiast skuteczność stosowania esmololu (0,5 mg/kg) łącznie z nikardipiną (15 µg/kg mc.) w zwalczaniu wzrostu BP po LTI. Autorzy badania podejrzewają, że esmolol podawano w zbyt małej dawce [14]. W podobnym badaniu [15] porównywano skuteczność esmololu (1,5 mg/kg mc.) i nikardipiny (30 µg/kg mc.) w kontrolowaniu odpowiedzi HR i BP na nagłą ekstubację. Esmolol okazał się bardziej efektywny w zwalczaniu odpowiedzi HR, ale mniej skuteczny w kontroli BP po ekstubacji.

Dotychczas nie ustalono optymalnej dawki esmololu u pacjentów po LTI, prawdopodobnie ze względu na różnorodne czynniki, a przede wszystkim: stosowanie niedostatecznych dawek leku, zmienność farmakodynamiczną, współistniejące choroby oraz poziom aktywności układu adrenergicznego w momencie badania (np. ból, niepokój, trudna intubacja itp.). Istnieją dowody na to, że esmolol podawany w okresie okołoperacyjnym może osłabiać wskaźnik odpowiedzi dwufazowej, ograniczać konieczność interwencji śródoperacyjnej, a także zapotrzebowania na opioidy (przegląd autorstwa Garnock-Jones [16]).

Zabiegi kardiologiczne

W ostatnich 20 latach wzrosła częstość stosowania esmololu w trakcie zabiegów kardiologicznych w celu zapobiegania niedokrwieniu mięśnia sercowego i jego uszkodzeniu po reperfuzji, regulacji okołoperacyjnej zmienności hemodynamicznej oraz ochrony przed wystąpieniem migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Od połowy lat 70. XX wieku aż do tej pory „złotym standardem” wśród roztworów do kardioplegii pozostaje roztwór potasowy stosowany w trakcie skomplikowanych zabiegów chirurgicznych, by ochronić mięsień sercowy przed uszkodzeniem. Mimo to wciąż dochodzi do zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego oraz martwicy w trakcie zabiegów z zatrzymaniem pracy serca w depola-

ryzacji, co skutkuje odwracalnym i/lub nieodwracalnym uszkodzeniem mięśnia sercowego [17–21].

W badaniach eksperymentalnych [22] i klinicznych [21, 23–26], jako alternatywę dla kardioplegii potasowej, stosowano esmolol wykazujący zdolność zatrzymania pracy serca w okresie polaryzacji oraz działanie kardioprotekcyjne zapobiegające uszkodzeniu mięśnia sercowego w mechanizmie niedokrwienie–reperfuzja, a jednocześnie ulegający szybkiej hydrolizacji przez esterazy krwinek czerwonych [17–19, 25]. W grupie chorych poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) porównano zastosowanie tradycyjnej zimnej kardioplegii z ciągłą perfuzją naczyń wieńcowych natlenowaną, normotermiczną krwią wzbogaconą esmololem. Esmolol, prowadząc do bradykardii i obniżenia siły skurczu mięśnia sercowego, przyczynił się do nieznacznej poprawy funkcji lewej komory i mniejszego uszkodzenia strukturalnego we wczesnym okresie pooperacyjnym [21, 23] oraz podobnej lub znaczącej długoterminowej poprawy wyników (konieczność wspomaganie mechanicznego lub farmakologicznego z użyciem katecholamin, pobyt na OIOK, czas wentylacji, śmiertelność wewnątrzszpitalna) [21, 26]. Zaobserwowano, że rokowanie w grupie dorosłych chorych i dzieci obarczonych wysokim ryzykiem poddawanych operacjom kardiologicznym [24, 25, 27–29] oraz w grupie chorych poddawanych różnorodnym zabiegom na bijącym sercu, u których stosowano kardioplegię z użyciem esmololu, jest podobne [27, 30–32]. Wykazano skuteczność przerywanych bolusów esmololu bez konieczności klemowania aorty podczas zabiegów wymagających krótkiej kardioplegii rozkurczowej [19]. Chociaż kardioplegia w okresie polaryzacji indukowana esmololem nie zastąpi tradycyjnej kardioplegii potasowej, to pozostaje realną alternatywą w protekcji mięśnia sercowego.

Pacjenci z chorobą wieńcową są znacznie bardziej podatni na okołoperacyjne niedokrwienie mięśnia sercowego. Tymczasem, według aktualnych wytycznych *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) dotyczących postępowania w CABG [33], „nie istnieje idealna ani uniwersalna metoda kardioprotekcji” umożliwiająca zmniejszenie okołoperacyjnej dysfunkcji mięśnia sercowego. Istnieje niewiele danych klinicznych dotyczących skuteczności esmololu w kardioprotekcji u chorych poddanych CPB z ostrym uszkodzeniem mięśnia sercowego w mechanizmie niedokrwienie–reperfuzja. Ponadto dostępne wyniki badań są ograniczone

z uwagi na małą liczebność grup. W doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że esmolol poprawia funkcję mięśnia sercowego oraz zmniejsza rozmiar zawału [22, 34].

Zaobserwowano, że u 27% pacjentów poddanych CABG dochodzi do niemego niedokrwienia mięśnia sercowego w okresie okołoperacyjnym, związanego z ekstubacją tchawicy [35]. Przeprowadzono randomizowane badanie [36], w którym oceniano wpływ dożylnego, ciągłego wlewu esmololu na występowanie niedokrwienia mięśnia sercowego w czasie ekstubacji tchawicy po CABG. Znaczące niedokrwienie mięśnia sercowego zdefiniowano jako odwracalne obniżenie o co najmniej 2 mm lub uniesienie o co najmniej 3 mm odcinka ST mierzone 60 ms od punktu J, trwające przynajmniej minutę w odprowadzeniach V2, V5 lub aVF. Przed i po ekstubacji podawano esmolol we wlewie dożylnym, o zwiększającym stopniowo przepływie pozwalającym utrzymać HR między 55/min i 75/min. U chorych z grupy otrzymującej esmolol stwierdzono rzadsze występowanie niedokrwienia mięśnia sercowego niż w grupie kontrolnej (3/31 v. 12/37). Esmolol podawano we wlewie o średnim przepływie 155 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. U 3 chorych przyjmujących esmolol wystąpiło niedociśnienie wymagające odstawienia leku [36].

Esmolol oceniono również w prospektywnym badaniu obejmującym 30 chorych poddanych elektrywnemu CABG [37]. Pacjenci z HR ponad 90/min oraz skurczowym BP przekraczającym 130 mm Hg bez wspomagania inotropowego zostali losowo przydzieleni do grup otrzymującej esmolol lub kontrolnej (sól fizjologiczna). Lek podawano w bolusie, w dawce 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min, a następnie we wlewie dożylnym o przepływie zwiększającym do dawki 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min. Esmolol istotnie obniżał skurczowe BP, HR oraz wskaźnik sercowy w ciągu 5 minut, z maksymalną redukcją HR i BP w czasie 45 minut podczas badania [37].

W przeprowadzonej niedawno metaanalizie 20 randomizowanych badań (778 pacjentów) oceniano skuteczność kliniczną esmololu u chorych po operacjach kardiologicznych [38]. Zaobserwowano następujące różnice między grupą chorych otrzymujących esmolol i różnymi grupami kontrolnymi: 1) istotnie rzadsze epizody niedokrwienia mięśnia sercowego (12,2% v. 25,7%, iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 0,42 [95% CI 0,23; 0,79]; p = 0,007); 2) trend w kierunku rzadziej występujących arytmii po CPB (23,1% v. 35,9%, OR = 0,42 [95% CI 0,18; 1,01]; p = 0,05); 3), znacząco więcej epizodów bradykardii (14,7% v. 2,3%, OR = 5,49 [95% CI 2,21; 13,62]; p = 0,0002; oraz 4) istotnie więcej epizodów niedociśnienia (24,8% v. 11,8%,

OR = 2,73 [95% CI 0,83; 9,04]; p = 0,10). Niemniej jednak nie stwierdzono różnicy w ograniczeniu stosowania leków inotropowych w okresie okołoperacyjnym między dwiema grupami (18,9% v. 32,8%, OR = 0,43 [95% CI 0,16; 1,1]; p = 0,08) ani zmniejszenia śmiertelności (1,29% v. 1,36%, OR = 0,97 [95% CI 0,14; 6,87]; p = 0,97). Do głównych ograniczeń metaanalizy należy zaliczyć różne metody podawania esmololu, różnice w porównaniu grup kontrolnych oraz ograniczoną zgłaszalność klinicznie istotnych wyników w analizowanych badaniach [38].

Ostre nadciśnienie pooperacyjne występuje często, a nieleczone może prowadzić do istotnych powikłań neurologicznych, sercowo-naczyniowych oraz pochodzących z miejsca dostępu chirurgicznego. Nadciśnienie pooperacyjne często rozpoczyna się 10–12 minut po zabiegu i może trwać przez 4 godziny lub dłużej. Pacjenci przyjmujący długotrwanie beta-adrenolityki będą szczególnie wrażliwi na pooperacyjny stan układu adrenergicznego ze względu na zwiększoną w mechanizmie *up-regulation* liczbę beta-receptorów. Wzrost HR (110–130/min) jest zazwyczaj dobrze tolerowany we wczesnym okresie okołoperacyjnym, gdyż kurczliwość mięśnia sercowego ulega pogorszeniu zwykle w ciągu pierwszych 4–6 godzin po operacji, a następnie wraca do stanu sprzed operacji w ciągu 24 godzin [39]. W celu zmniejszenia pooperacyjnej dysfunkcji mięśnia sercowego, zwłaszcza w przypadku ciężkiej tachykardii i/lub nadciśnienia, właściwe wydaje się ostrożne dawkowanie esmololu pozwalające na szybkie osiągnięcie pożądanego efektu.

Operacje pozasercowe

Wykazano, że beta-adrenolityki zmniejszają częstość występowania okołoperacyjnego ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, zawału serca oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych po operacjach niekardiologicznych. W randomizowanym, prospektywnym badaniu, przeprowadzonym w grupie 40 chorych poddanych dużej operacji naczyniowej jamy brzusznej, oceniano skuteczność esmololu w śródoperacyjnej kontroli HR i jego wpływ na niedokrwienie mięśnia sercowego [40]. W momencie indukcji znieczulenia rozpoczęto podawanie esmololu w początkowej dawce 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, którą stopniowo zwiększano o 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min co 5 minut, aż do osiągnięcia docelowej HR poniżej 80/min (grupa 80 chorych) lub mniej niż 110/min (grupa 110 chorych) przez 48 godzin. Esmolol podawano we wlewie o średnim przepływie 100 (0–400) oraz 12,5 (od 0–200) $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min, odpowiednio w grupach 80 i 110 pacjentów. W grupie cho-

rych otrzymujących esmolol osiągnięto pożądaną, śródoperacyjną kontrolę HR i stwierdzono podobną częstość występowania niedokrwienia, jak w grupie kontrolnej. Jednak u 98% chorych niedokrwienie okołoperacyjne wystąpiło w okresie pooperacyjnym, w którym działanie esmololu było mniej skuteczne w kontroli HR [40].

Raby i wsp. [41] przydzielili losowo chorych obciążonych wysokim ryzykiem z wykrytym niedokrwieniem mięśnia sercowego w badaniu EKG metodą Holtera, poddanych elektrywnemu zabiegowi naczyniowemu, do grupy otrzymującej esmolol lub placebo. Mianem prognozy niedokrwienia określono najniższą częstość rytmu serca, przy której doszło do obniżenia odcinka ST. Celem leczenia beta-adrenolitykiem było obniżenie pooperacyjnej HR o 20% w stosunku do prognozy niedokrwienia, ale jednocześnie powyżej wartości 60/min. Esmolol podawano bezpośrednio po zabiegu, w początkowej dawce 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min (bez bolusu), którą zwiększano co godzinę, aż do momentu osiągnięcia docelowej HR lub maksymalnej dawki 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min przez 48 godzin po operacji. U chorych otrzymujących esmolol, u których utrzymano częstość HR poniżej prognozy niedokrwienia, nie obserwowano epizodów niedokrwienia [41].

Podobne obserwacje poczynili Urban i wsp. [42], którzy badali skuteczność esmololu w grupie 107 pacjentów poddanych elektrywnemu, całkowitej artroplastyce stawu kolanowego w znieczuleniu zewnątrzoponowym, a następnie zewnątrzoponowemu leczeniu przeciwbólowemu. Po operacji chorzy zostali losowo przydzieleni do grup otrzymującej beta-adrenolityk lub kontrolnej. Żaden pacjent nie przyjmował beta-adrenolityku przed- ani śródoperacyjnie. Esmolol podawano w początkowej dawce 250 mg/h (średnio 49,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min; średnia masa ciała w grupie leczonej beta-adrenolitykiem 84 ± 25 kg) w ciągu godziny po zabiegu, którą zwiększano do utrzymania częstości HR poniżej 80/min. W badaniu EKG metodą Holtera potwierdzono, że esmolol istotnie zmniejszał niedokrwienie okołoperacyjne [42].

W przeprowadzonej ostatnio metaanalizie 67 randomizowanych badań w grupie 3766 pacjentów poddanych operacjom niekardiologicznym wykazano, że stosowanie esmololu wiązało się z zależnym od dawki wzrostem częstości występowania nagłego niedociśnienia [11]. Hipotensja była częstsza podczas podawania esmololu w bolusie (np. $> 500 \mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min) niż we wlewie ciągłym. W siedmiu badaniach lek ten zmniejszał częstość niedokrwienia mięśnia sercowego. W powyższej metaanalizie udowodniono, że zwiększanie dawki esmololu

aż do osiągnięcia docelowych wartości HR i BP wiąże się ze ograniczeniem liczby incydentów występowania niedokrwienia mięśnia sercowego [11].

Ze względu na sprzeczne wyniki płynące z dwóch dużych badań klinicznych [43, 44] w najnowszych wytycznych ACC *Foundation*/AHA, dotyczących postępowania okołoperacyjnego po zabiegach niekardiologicznych, zalecono kontynuację leczenia u chorych uprzednio przyjmujących beta-adrenolityk oraz rozważenie zakwalifikowania ich do grupy wysokiego ryzyka w trakcie zabiegów umiarkowanego i wysokiego ryzyka. Niemniej jednak rutynowego leczenia beta-adrenolitykiem już się nie zaleca i powinno się je rozważyć po dokładnej ocenie ryzyka i korzyści [45].

W celu uzyskania jak największych korzyści w okresie okołoperacyjnym u chorych z grupy wysokiego ryzyka poddawanych planowym operacjom niekardiologicznym należy rozpocząć leczenie beta-adrenolitykiem wiele dni lub tygodni przed operacją oraz stopniowo zwiększać dawkę, aż do uzyskania odpowiedniej kontroli HR. U chorych w okresie okołoperacyjnym, ze względu na znaczną dynamikę stanu klinicznego, zmienność układu współczulnego i odpowiedzi farmakodynamicznej, krótkodziałający esmolol wydaje się idealnym lekiem w kontroli częstości HR pozwalającym uzyskać maksymalne korzyści płynące z beta-blokady przy jednoczesnych minimalnych, szkodliwych działaniach niepożądanych, takich jak niedociśnienie i bradykardia. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta esmolol można podawać w odpowiedniej dawce doustnej.

Zastosowanie w ostrym niedokrwieniu mięśnia sercowego

Niedokrwienie mięśnia sercowego występuje w przypadku dysproporcji między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a jego dostarczaniem. Do najważniejszych czynników regulujących zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen zalicza się HR, kurczliwość oraz skurczowe napięcie ścian mięśnia sercowego. Korzystne działanie beta-adrenolityków w ostrym i przewlekłym niedokrwieniu wynika z ich zdolności do redukcji zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen poprzez obniżenie częstości HR, wartości BP oraz zmniejszenia kurczliwości i napięcia ścian mięśnia lewej komory serca [46, 47].

Wykazano, że wczesne zastosowanie beta-adrenolityków w czasie hospitalizacji z powodu ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego przyczynia się do zmniejszenia nasilenia dławicy pozawałowej, arytmii oraz

ryzyka ponownego zawału lub jego progresji. Z uwagi na krótki okres działania esmolol wykazuje wysoki profil bezpieczeństwa dawkowania przy minimalnym ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. U chorych z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego i upośledzoną funkcją lewej komory esmolol wywiera wiele korzystnych hemodynamicznie efektów, a przede wszystkim umożliwia kontrolę HR i redukcję wskaźnika rytm-ciśnienie. U chorych z niestabilną dławicą piersiową esmolol zmniejszał nasilenie dolegliwości dławicowych przy jednoczesnej bardzo dobrej tolerancji leku [48].

W trakcie ostrego zawału serca esmolol powodował skuteczną kontrolę tachykardii i zmniejszenie zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen [18–21], podobnie jak wzrost ciśnienia rozkurczowego napełniania lewej komory podczas wstrząsu kardiogenego [49]. Należy jednak pamiętać, że zmniejszenie śmiertelności wskutek zastosowania beta-adrenolityku w trakcie zawału serca jest wciąż kontrowersyjne [50], a jego podaż w ciągu pierwszych 24 godzin hospitalizacji zwiększa ryzyko wystąpienia wstrząsu kardiogenego, zwłaszcza u chorych z niewydolnością serca lub niestabilnością hemodynamiczną przy przyjęciu do szpitala [51].

Zastosowanie w arytmiiach nadkomorowych

Esmolol można skutecznie stosować w celu kontroli częstotliwości rytmu komór w większości tachykardii pochodzenia nadkomorowego oraz w przerywaniu blisko połowy SVT powstających w mechanizmie re-entry. Niedociśnienie będące skutkiem intensywnej terapii występuje u około 50% pacjentów, ale szybko ustępuje po zatrzymaniu wlewu leku.

U 30% pacjentów poddanych CABG występuje pooperacyjne AF, które wiąże się ze znaczącą śmiertelnością, zwłaszcza 2–3-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Nawiązując do klinicznie przekonujących wyników badań, wskazujących na około 60-procentową redukcję ryzyka wystąpienia pooperacyjnego AF w ostatnich wytycznych dotyczących CABG [33] zalecono standardowe leczenie beta-adrenolitykiem w okresie przedoperacyjnym lub we wczesnym okresie pooperacyjnym w celu zmniejszenia wystąpienia i/lub następstw AF po CABG. Mimo wolnego wysycenia doustnymi beta-adrenolitykami i ich różnorodnej absorpcji, a także wczesnego ujawniania się AF w okresie okołoperacyjnym (między 2. a 3. dniem po operacji) nie wykazano przewagi esmololu nad doustnymi beta-adrenolitykami w zapobieganiu pooperacyjnemu AF [52].

Beta-adrenolityki należą do najskuteczniejszych leków kontrolujących częstość rytmu komór w AF i są zalecane w aktualnych wytycznych w leczeniu ostrego AF, również u chorych z niewydolnością serca i niedociśnieniem, pod warunkiem ostrożnego dawkowania [53]. Wraz z innymi beta-adrenolitykami dożylnymi esmolol powinien być lekiem pierwszego wyboru w sytuacjach, gdy główną przyczyną AF jest nadmierne pobudzenie układu współczulnego oraz w okresie pooperacyjnym. Wykazano, że w porównaniu z innymi beta-adrenolitykami esmolol pozwalał szybciej osiągnąć optymalną kontrolę częstości rytmu komór zarówno u chorych po operacjach kardiologicznych, jak i pozasercowych.

W grupie 63 chorych przebywających na OIOK, po operacjach pozasercowych, z niedawno przeżytym AF w wywiadzie, zastosowano losowo diltiazem lub esmolol dożylnie w celu określenia optymalnej terapii zapewniającej szybki powrót NSR [54]. Wszyscy pacjenci otrzymali przed randomizacją bolus adenozyyny, aby wykluczyć przedsiolkowo-komorowe węzłowe rytmy powstające w mechanizmie re-entry oraz częstoskurcze komorowe. W celu uzyskania podobnej częstości rytmu komór podano dawkę nasycającą i ciągły wlew leku. Pacjenci z grupy leczonej diltiazemem otrzymali dawkę nasycającą 20 mg, a następnie wlew ciągły 10 mg/h. W przypadku, gdy HR przekraczał 110/min, dawkę diltiazemu podawanego we wlewie ciągłym zwiększano co 15–30 minut do maksymalnej, tj. 20 mg/h. Pacjenci z grupy leczonej esmololem otrzymali bolus 12,5 mg, a następnie 25–50-miligramowe bolusy co 3–5 minut, aż do momentu osiągnięcia HR poniżej 110/min lub podaży całkowitej dawki nasycającej 250 mg. Wlew podtrzymujący utrzymywano na poziomie 50–150 µg/kg mc./min. U wszystkich chorych wykonano 12-odprowadzeniowe badanie EKG przed podaniem leku, a następnie 2 godziny i 12 godzin po ciągłym wlewie dożylnym leku. Po upływie 2 godzin od podania esmololu uzyskano powrót NSR u 59% pacjentów, natomiast w grupie chorych otrzymujących diltiazem jedynie u 33%, chociaż w obu grupach uzyskano podobną kontrolę częstości rytmu komór ($p = 0,049$). Po 12 godzinach odsetek chorych, u których uzyskano powrót NSR, był zbliżony w obu grupach (85% *v.* 62%), podobnie jak okres hospitalizacji. Według autorów badania esmolol zapewnia szybszy powrót NSR niż diltiazem u pacjentów OIOK z SVT po dużych zabiegach operacyjnych [54].

Podobne wyniki uzyskali Mooss i wsp. [55], którzy porównali leczenie dożylnym esmololem z diltiazemem w grupie 30 chorych po operacjach kardiologicznych

(CABG lub wymiana zastawki) z przebyciem w stanie stabilnym hemodynamicznie epizodem AF lub trzepotaniem przedsionków z częstością rytmu komór większą lub równą 100/min trwającym przynajmniej 5 minut. Esmolol podawano w bolusie 500 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$, a następnie w ciągłym wlewie o przepływie 25–50 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$. Przepływ esmololu zwiększano co 10 minut o 25–50 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$ aż do osiągnięcia częstości rytmu komór poniżej 90/min. Diltiazem podawano w bolusie 0,25 mg/kg mc. w ciągu 2 minut, a w przypadku niedostatecznej odpowiedzi — w kolejnym w dawce 0,35 mg/kg mc. w ciągu 2 minut. Wlew podtrzymujący diltiazemu utrzymywano początkowo na poziomie 5 mg/h, zwiększając stopniowo do 15 mg/h lub do uzyskania docelowej częstości rytmu komór poniżej 90/min. W grupie chorych otrzymujących esmolol stwierdzono wyższy odsetek powrotu NSR w ciągu 6 godzin (66,6% v. 13,3%; $p < 0,05$), natomiast po upływie 24 godzin zarówno odsetek powrotu NSR (80% v. 66,6%), jak i okres pobytu w szpitalu były zbliżone w obu grupach [55].

Leczenie elektrowstrząsami

Leczenie elektrowstrząsami (ECT, *electroconvulsive therapy*) jest wykorzystywane przede wszystkim w poważnych zaburzeniach afektywnych oraz niektórych przypadkach schizofrenii, katatonii i ostrej manii [56]. Podstawą terapii jest elektryczne sprowokowanie drgałek typu *grand mal*. W typowych przypadkach w odpowiedzi na stymulację elektryczną początkowo dochodzi do pobudzenia układu parasympatykomimetycznego, a następnie silnej odpowiedzi ze strony układu sympatykomimetycznego. Elektrowstrząsy powodują wystąpienie ostrej reakcji ze strony układu sercowo-naczyniowego przejawiającej się wzrostem BP, częstości HR oraz stężenia katecholamin w osoczu krwi [57]. W grupie pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych poddawanych ECT esmolol często stosuje się w celu prewencji wzrostu częstości HR i BP. Mimo braku dostatecznej liczby badań uważa się, że esmolol skutecznie kontroluje odpowiedź hemodynamiczną na ECT.

W randomizowanym, prospektywnym badaniu przeprowadzonym w grupie 37 chorych poddanych ECT, przyjmujących esmolol, labetalol lub też nieotrzymujących beta-adrenolityku, oceniono zmiany w przepływie mózgowym [58]. Wszyscy pacjenci otrzymali etomidat i sukcylinylocholiny podczas znieczulenia oraz poddano ich pomiarom ciśnienia w lewej tętnicy środkowej mózgu, a także pulsoksymetrii. Pacjenci nieobciążeni nad-

ciśnieniem tętniczym nie otrzymali beta-adrenolityku. Chorzy ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym (średnie BP > 85 mm Hg) zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej esmololem lub labetalolem, w dawkach — odpowiednio — 25 mg i 20 mg. W żadnej z grup nie zaobserwowano znaczącego wzrostu częstości HR. Niemniej jednak w grupie leczonej labetalolem stwierdzono większy wzrost przepływu mózgowego krwi niż w grupie chorych przyjmujących esmolol [58].

W innym badaniu próbowano określić wpływ esmololu na obniżenie odcinka ST po ECT [59]. U 19 chorych, losowo przydzielonych do grupy leczonej esmololem lub przyjmującej placebo, którzy zostali 71-krotnie poddani ECT, monitorowano EKG metodą Holtera przynajmniej przez 2 godziny po każdym zastosowaniu ECT. Każdy pacjent stanowił jednocześnie własną „grupę kontrolną”. Esmolol podano w dawce nasycającej (500 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$), a następnie w ciągłym wlewie 200 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$. Zarówno esmolol, jak i placebo włączono 5 minut przed indukcją znieczulenia, a odstawiono 5 minut po wywołaniu drgałek. W grupie chorych otrzymujących esmolol zaobserwowano znacząco niższe wartości HR i BP w porównaniu z przyjmującymi placebo. Niemniej jednak esmolol nie zapobiegał obniżeniu odcinka ST w okresie po ECT [59].

PODSUMOWANIE

Esmolol jest wyjątkowym, kardioselektywnym beta-adrenolitykiem o bardzo krótkim działaniu. Obecny w lecznictwie od ponad dwóch dekad wciąż odgrywa pierwszorzędowną rolę w sytuacjach klinicznych wymagających krótkotrwałej kontroli beta-adrenergicznej. Skuteczność i bezpieczeństwo esmololu potwierdzono u dorosłych pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, zawałem serca, arytmiami nadkomorowymi, a także około- i pooperacyjną tachykardią oraz nadciśnieniem tętniczym. Efektywność działania esmololu w przebiegu okołoperacyjnym, włączając LTI oraz ekstubację, wydaje się zależna od dawki, co prawdopodobnie tłumaczy odmienności dotyczące kontroli HR i BP występujące między różnymi badaniami. Esmolol jest cenionym lekiem w pediatrii z uwagi na właściwości farmakokinetyczne, a mianowicie krótszy okres półtrwania ($t_{1/2} = 2,7\text{--}4,8$ min) i wyższy klirens (281 ml/kg mc./min) u noworodków i niemowląt niż u dzieci powyżej 2. roku życia i dorosłych. U dzieci po operacji koarktacji aorty uzyskanie optymalnej kontroli BP (< 90% dla wieku) było możliwe po zastosowaniu istotnie większych dawek esmololu (średnio 700 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$) niż w grupie dorosłych pacjentów.

Należy przeprowadzić kolejne badania, by wyjaśnić powyższe obserwacje. Esmolol okazał się dobrze tolerowanym i skutecznym lekiem w monoterapii nadciśnienia tętniczego po operacjach kardiochirurgicznych oraz w przerywaniu arytmii nadkomorowych u dzieci.

KONFLIKT INTERESÓW

W trakcie przygotowywania artykułu nie korzystano z jakichkolwiek źródeł finansowania. Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów bezpośrednio związanego z treścią przeglądu.

PIŚMIENICTWO

1. Wiest D. Esmolol: a review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics. *Clin. Pharmacokinet.* 1995; 28: 190–202.
2. Wiest D.B., Garner S.S., Uber W.E. i wsp. Esmolol for the management of pediatric hypertension after cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998; 115: 890–897.
3. Gray R.J., Bateman T.M., Czer L.S. i wsp. Comparison of esmolol and nitroprusside for acute post-cardiac surgical hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 887–891.
4. Tabbutt S., Nicolson S.C., Adamson P.C. i wsp. The safety, efficacy, and pharmacokinetics of esmolol for blood pressure control immediately after repair of coarctation of the aorta in infants and children: a multicenter, double-blind, randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 136: 321–328.
5. Adamson P.C., Rhodes L.A., Saul J.P. i wsp. The pharmacokinetics of esmolol in pediatric subjects with supraventricular arrhythmias. *Pediatr. Cardiol.* 2006; 27: 420–427.
6. de Bruijn N.P., Reves J.G., Croughwell N. i wsp. Pharmacokinetics of esmolol in anesthetized patients receiving chronic beta blocker therapy. *Anesthesiology* 1987; 66: 323–326.
7. Jacobs J.R., Croughwell N.D., Goodman D.K. i wsp. Effect of hypothermia and sampling site on blood esmolol concentrations. *J. Clin. Pharmacol.* 1993; 33: 360–365.
8. Brevibloc. Premixed injection (esmolol hydrochloride) [package insert]. Deerfield (IL): Baxter Healthcare Corporation [online]. Available from URL: http://www.brevibloc.com/downloads/brevibloc_pi.pdf?mnu1 [dostępne 19 marca 2012].
9. Edwards N.D., Alford A.M., Dobson P.M. i wsp. Myocardial ischaemia during tracheal intubation and extubation. *Br. J. Anaesth.* 1994; 73: 537–539.
10. Hartley M., Vaughan R.S. Problems associated with tracheal extubation. *Br. J. Anaesth.* 1993; 71: 561–568.
11. Yu S.K., Tait G., Karkouti K. i wsp. The safety of perioperative esmolol: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth. Analg.* 2011; 112: 267–281.
12. Figueredo E., Garcia-Fuentes E.M. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2001; 45: 1011–1022.
13. Feng C.K., Chan K.H., Liu K.N. i wsp. A comparison of lidocaine, fentanyl, and esmolol for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol. Sinica* 1996; 34: 61–67.
14. Atlee J.L., Dhamee M.S., Olund T.L. i wsp. The use of esmolol, nicardipine, or their combination to blunt hemodynamic changes after laryngoscopy and tracheal intubation. *Anesth. Analg.* 2000; 90: 280–285.
15. Kovac A.L., Masiogale A. Comparison of nicardipine versus esmolol in attenuating the hemodynamic responses to anesthesia emergence and extubation. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2007; 21: 45–50.
16. Garnock-Jones K.P. Esmolol: a review of its use in the short-term treatment of tachyarrhythmias and the short-term control of tachycardia and hypertension. *Drugs* 2012; 72: 109–132.
17. Fallouh H.B., Kentish J.C., Chambers D.J. Targeting for cardioplegia: resting agents and their safety. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009; 9: 220–226.
18. Chambers D.J. Mechanisms and alternative methods of achieving cardiac arrest. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75: S661–S666.
19. Pirk J., Kellovsky P. An alternative to cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 60: 464–465.
20. Fallouh H.B., Bardswell S.C., McLatchie L.M. i wsp. Esmolol cardioplegia: the cellular mechanism of diastolic arrest. *Cardiovasc. Res.* 2010; 87: 552–560.
21. Kuhn-Regnier F., Natour E., Dhein S. i wsp. Beta-blockade versus Buckberg blood-cardioplegia in coronary bypass operation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999; 15: 67–74.
22. Geissler H.J., Davis K.L., Laine G.A. i wsp. Myocardial protection with high-dose beta-blockade in acute myocardial ischemia. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000; 17: 63–70.
23. Mehlhorn U., Sauer H., Kuhn-Regnier F. i wsp. Myocardial beta-blockade as an alternative to cardioplegic arrest during coronary artery surgery. *Cardiovascular Surgery* 1999; 7: 549–557.
24. Kuhn-Regnier F., Geissler H.J., Marohl S. i wsp. Beta-blockade in 200 coronary bypass grafting procedures. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 50: 164–167.
25. Scorsin M., Mebazaa A., Al Attar N. i wsp. Efficacy of esmolol as a myocardial protective agent during continuous retrograde blood cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 1022–1029.
26. Hekmat K., Clemens R.M., Mehlhorn U. i wsp. Emergency coronary artery surgery after failed PTCA: myocardial protection with continuous coronary perfusion of beta-blocker-enriched blood. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998; 46: 333–338.
27. Abramson D.C., Pivalizza E.G., Gottschalk L.I. Drug management for coronary revascularization without cardiac standstill: the use of high-dose esmolol. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1995; 9: 184–188.
28. Matsuda H., Fukushima N., Kadoba K. i wsp. Application of ultra short acting beta blockade (esmolol) in pediatric open heart surgery: a trial in total anomalous pulmonary venous return. *J. Card. Surg.* 1996; 11: 411–415 [dyskusja 416].
29. Borowski A., Raji M.R., Eichstaedt H.C. i wsp. Myocardial protection by pressure- and volume-controlled continuous hypothermic coronary perfusion in combination with esmolol and nitroglycerine for correction of congenital heart defects in pediatric risk patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1998; 14: 243–249.
30. Peterzen B., Lonn U., Babić A. i wsp. Anesthetic management of patients undergoing coronary artery bypass grafting with the use of an axial flow pump and a short-acting beta-blocker. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1999; 13: 431–436.
31. Ti L.K., Cheong K.F., Chen F.G. Esmolol resistance during anesthesia for thoracoscopically assisted coronary artery bypass grafting. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1998; 12: 317–320.
32. Aleksic I., Buhre W., Baryalei M.M. i wsp. Haemodynamic changes during minimally invasive coronary artery bypass surgery using high-dose esmolol. *Cardiovasc. Surg.* 2000; 8: 204–207.
33. Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R. i wsp. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110: e340–e437.
34. Geissler H.J., Davis K.L., Buja L.M. i wsp. Esmolol and cardiopulmonary bypass during reperfusion reduce myocardial infarct size in dogs. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72: 1964–1969.
35. Barham N.J., Boomers O.W., Sherry K.M. i wsp. Myocardial ischaemia during tracheal extubation in patients after cardiac surgery: an observational study. *Br. J. Anaesth.* 1998; 80: 832–833.
36. Kurian S.M., Evans R., Fernandes N.O. i wsp. The effect of an infusion of esmolol on the incidence of myocardial ischaemia during tracheal extubation following coronary artery surgery. *Anaesthesia* 2001; 56: 1163–1168.
37. Tempe D.K., Mulchandani P., Tandon M.S. i wsp. Control of tachycardia and hypertension following coronary artery bypass graft surgery: efficacy and haemodynamic effects of esmolol. *Indian Heart J.* 1999; 51: 294–300.

38. Zangrillo A., Turi S., Crescenzi G. i wsp. Esmolol reduces perioperative ischemia in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23: 625–632.
39. St Andre A.C., DelRossi A. Hemodynamic management of patients in the first 24 hours after cardiac surgery. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 2082–2093.
40. Harwood T.N., Butterworth J., Prielipp R.C. i wsp. The safety and effectiveness of esmolol in the perioperative period in patients undergoing abdominal aortic surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1999; 13: 555–561.
41. Raby K.E., Brull S.J., Timimi F. i wsp. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth. Analg.* 1999; 88: 477–482.
42. Urban M.K., Markowitz S.M., Gordon M.A. i wsp. Postoperative prophylactic administration of beta-adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. *Anesth. Analg.* 2000; 90: 1257–1261.
43. Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S. i wsp. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–1847.
44. Dunkelgrun M., Boersma E., Schouten O. i wsp. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann. Surg.* 2009; 249: 921–926.
45. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A. i wsp. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2009; 120: e169–e276.
46. Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2524–2533.
47. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., i wsp. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: e426–e579.
48. Barth C., Ojile M., Pearson A.C. i wsp. Ultra short-acting intravenous beta-adrenergic blockade as add-on therapy in acute unstable angina. *Am. Heart J.* 1991; 121 (3 Pt 1): 782–788.
49. Guarracino F., Landoni G., Baldassarri R. i wsp. Concomitant levosimendan and esmolol infusion in ischaemic cardiogenic shock. *Br. J. Anaesth.* 2010; 104: 388–389.
50. Krumholz H.M., Anderson J.L., Bachelder B.L. i wsp. ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to develop performance measures for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians and the American College of Emergency Physicians: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Hospital Medicine. *Circulation* 2008; 118: 2596–2648.
51. Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. i wsp. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622–1632.
52. Balczyte-Harris N., Tamis J.E., Homel P. i wsp. Randomized study of early intravenous esmolol versus oral beta-blockers in preventing post-CABG atrial fibrillation in high risk patients identified by signal-averaged ECG: results of a pilot study. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2002; 7: 86–91.
53. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. i wsp. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 123: e269–e367.
54. Balse J.R., Martinez E.A., Winters B.D. i wsp. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 1998; 89: 1052–1059.
55. Mooss A.N., Wurdeman R.L., Mohiuddin S.M. i wsp. Esmolol versus diltiazem in the treatment of postoperative atrial fibrillation/atrial flutter after open heart surgery. *Am. Heart J.* 2000; 140: 176–180.
56. Payne N.A., Prudic J. Electroconvulsive therapy: part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT. *J. Psychiatr. Pract.* 2009; 15: 346–368.
57. Weinger M.B., Partridge B.L., Hauger R. i wsp. Prevention of the cardiovascular and neuroendocrine response to electroconvulsive therapy: I. Effectiveness of pretreatment regimens on hemodynamics. *Anesth. Analg.* 1991; 73: 556–562.
58. van der Starre P.J., Lemmens H.J., Chandel A. i wsp. The effects of esmolol and labetalol on cerebral blood flow velocity during electroconvulsive therapy. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2008; 25: 174–176.
59. Zvara D.A., Brooker R.F., McCall W.V. i wsp. The effect of esmolol on ST-segment depression and arrhythmias after electroconvulsive therapy. *Convuls. Ther.* 1997; 13: 165–174.