

Nawracająca kardiomiopatia takotsubo wywołana zaostrzeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i beta-mimetykami

Recurrent takotsubo cardiomyopathy related to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and beta-adrenergic agonists use

Artur Tomasz Młodzianowski

Cardiology Department, Craigavon Area Hospital, Craigavon, Irlandia Północna

STRESZCZENIE

Kardiomiopatia takotsubo jest rzadką postacią kardiomiopatii warunkowaną czynnikami stresogennymi. Jej obraz kliniczny przypomina ostry zespół wieńcowy (ACS). Przebieg wiąże się z przejściową, ostrą niewydolnością lewej komory i typowymi zaburzeniami kurczliwości w badaniach obrazowych. Etiologia kardiomiopatii pozostaje niejasna. U chorych obserwuje się wzmożoną aktywność układu współczulnego. Podwyższone stężenie katecholamin może prowadzić do zaburzeń perfuzji i ogluszenia mięśnia sercowego. Do nadmiernej aktywacji układu współczulnego dochodzi automatycznie u pacjentów z zaostrzeniem chorób układu oddechowego, a także w przypadku przyjmowania przez nich leków beta-mimetycznych. W leczeniu stosuje się głównie beta-adrenolityki i objawowo leki moczopędne. Terapia trójlekowa typowa dla ACS nie poprawia rokowania. Rokowanie długoterminowe u pacjentów z kardiomiopatią takotsubo pozostaje dobre.

W niniejszym artykule przedstawiono opis przypadku pacjentki, u której rozpoznano kolejny epizod kardiomiopatii takotsubo związany z przyjmowa-

niem (nadużywaniem) beta-mimetyków w przebiegu zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Choroby Serca i Naczyń 2018, 15 (3), 177–180

Słowa kluczowe: zespół takotsubo, kardiomiopatia takotsubo, zaostrzenie COPD, ostra niewydolność serca

ABSTRACT

Takotsubo cardiomyopathy is a rare form of cardiomyopathy associated with stress factors. Its clinical picture resembles an acute coronary syndrome (ACS). The course is associated with transient, acute left ventricular failure and typical contractility dysfunction in imaging studies. The etiology of cardiomyopathy remains unclear. In patients increased activity of the sympathetic system is observed. Elevated levels of catecholamines may lead to perfusion dysfunction and myocardium stunning. The excessive activation of the sympathetic nervous system occurs automatically in patients with exacerbation of respiratory diseases, as well as in patients using beta-agonists. The treatment is therefore mainly used beta-blockers and to ease symptoms of heart failure — diuretics. Triple-pattern therapy typical for ACS does not improve prognosis. The long-term prognosis in patients with takotsubo cardiomyopathy is good.

The following is a case report of a patient diagnosed with another episode of takotsubo cardiomyopathy

Adres do korespondencji:

Artur Młodzianowski MD, PhD
Consultant Cardiologist
Craigavon Area Hospital
BT63 5QQ Craigavon, Northern Ireland
e-mail: artur.mlodzianowski@gmail.com

associated with beta-agonists use (overuse) in the course of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

Choroby Serca i Naczyń 2018, 15 (3), 177–180

Key words: *takotsubo syndrome, takotsubo cardiomyopathy, exacerbation of COPD, acute heart failure*

OPIS PRZYPADKU

Na oddział ratunkowy przyjęto 74-letnią pacjentkę z rozpoznaniem w przeszłości nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*). W wywiadzie stwierdzono, że chora nie pali od 15 lat, na co dzień dość dobrze toleruje wysiłek, wiezie spokojne i dostatnie życie u boku męża oraz ma pełne wsparcie rodziny. Dwa miesiące przed przyjęciem do szpitala przeżyła infekcję dolnych dróg oddechowych wyleczoną po krótkiej hospitalizacji i doustnym podaniu antybiotyku (amoksyliny). Dwa i pięć lat temu była hospitalizowana z rozpoznaniem „zespołu takotsubo w przebiegu nadużywania leków beta-mimetycznych”; w badaniach kontrolnych stwierdzono prawidłową funkcję lewej komory. W dokumentacji medycznej pacjentki były odnotowane częste i samowolne zmiany dawek przyjmowanych beta₂-mimetyków.

Chora została przyjęta po kilkusekundowej utracie przytomności poprzedzonej wystąpieniem silnej duszności. W wywiadzie stwierdzono narastającą w kilku ostatnich dniach duszność z nieproduktywnym kaszlem i świstami oddechowymi. Na co dzień pacjentka przyjmowała trzy leki wziewne: salmeterol (0,1 mg/d. 2 ×/d. po 2 wziewy), salbutamol (2–3 ×/d. po 0,1 mg) i budezonid (0,8 mg/d.). W ostatnich dniach przed przyjęciem przyjmowała dodatkowo salbutamol do 1 mg/dobę (zalecana dawka maksymalna 0,4 mg/d.). Dawkę salmeterolu zwiększyła do 3 razy/dobę po dwa wziewy — 0,15 mg/d. (zalecana dawka maksymalna 0,1 mg/d.).

Stan przy przyjęciu był następujący: pacjentka z dusznością, spocona, blada, przytomna z niepełnym kontaktem słowno-logicznym, punktacja w Skali Glasgow (GCS, *Glasgow Coma Scale*) 11; ciśnienie tętnicze 80/50 mm Hg; rytm serca 110/min; osłuchowo nad polami płucnymi liczne świsty oraz trzeszczenia. W czasie osłuchiwania serca stwierdzono rytm cwałowy. W zapisie elektrokardiograficznym (EKG)

ujawniły się tachykardia zatokowa, cechy zaburzonej repolaryzacji i niedokrwienia z odwróceniem załamków T nad ścianą przednią i dolną i obniżeniami odcinka ST. W gazometrii krwi tętniczej stwierdzono cechy niewyrównanej kwasicy oddechowej: pH 7,25; pCO₂ 68 mm Hg (norma 30,8–42,8); pO₂ 67 mm Hg (norma 80,9–103,3); HCO₃⁻ 23,3 mmol/l (norma 18,8–25,6). W badaniach biochemicznych bez istotnych odchyłeń, parametry zapalne i wartości D-dimerów w normie, stężenie troponiny T podwyższone do 670 j.m./l (norma < 15 j.m./l).

Wkrótce po przyjęciu u chorej doszło do zatrzymania krążenia w mechanizmie rozkojarzenia elektromechanicznego — z tego powodu zastosowano trzy cykle resuscytacji krążeniowo-oddechowej, pacjentka została zaintubowana i przekazana na oddział intensywnej terapii. Z powodu niskich wartości ciśnienia tętniczego wymagała podaży amin presyjnych — początkowo podawano dożylnie noradrenalinę i dobutaminę, po badaniu echokardiograficznym (ECHO) jedynie noradrenalinę. Badanie ECHO przyłóżkowe wykazało zachowanie kurczliwości prawej komory, znaczne ograniczenie kurczliwości lewej komory i frakcję wyrzutową 10%, co oznaczało, że kurczyły się jedynie segmenty podstawne lewej komory serca; nie uwidoczniono cech zawężania drogi odpływu. Po 48 godzinach hospitalizacji oraz stabilizacji hemodynamicznej i oddechowej pacjentkę poddano badaniu inwazyjnemu, które ujawniło jedynie niewielkie przyścienne zmiany miażdżycowe w naczyniach wieńcowych. Po 72 godzinach chora oddychała samodzielnie, nie wymagała amin presyjnych, do leczenia włączono beta-antagonistę i inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Kontynuowano podawanie kwasu acetylosalicylowego i profilaktycznej dawki heparyny drobnocząsteczkowej. Echokardiografia kontrolna po 12 dniach hospitalizacji ujawniła znaczną poprawę kurczliwości lewej komory, frakcja wyrzutowa wynosiła 40%. W wykonanym po 3 miesiącach badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) stwierdzono normalizację funkcji skurczowej lewej komory. Był to 3. w życiu tej chorej epizod kardiomiopatii takotsubo zakończony pełnym powrotem do zdrowia.

DYSKUSJA

Kardiomiopatia takotsubo jest dość rzadkim zespołem odwracalnych zaburzeń kurczliwości serca.

W swym obrazie klinicznym może się objawiać cechami ostrego zespołu wieńcowego (ACS, *acute coronary syndrome*) z ostrą niewydolnością krążenia. Rozpoznanie tego dokonuje się u 1–2% pacjentów, u których pierwotnie rozpoznano ACS [1]. Chory z cechami ACS trafia zwykle w trybie pilnym do pracowni inwazyjnej, gdzie poddaje się go angiografii tętnic wieńcowych, w której nie obserwuje się istotnych zmian miażdżycowych [2]. Typowe zaburzenia kurczliwości są zaś uwidaczniane w wentrykulografii lub ECHO.

Etiologia i patofizjologia kardiomiopatii takotsubo pozostają niejasne. W piśmiennictwie podkreśla się występowanie czynnika stresogennego i związane z tym podwyższone stężenia katecholamin i neuropeptydów. Taka zwiększona wartość katecholamin obniża żywotność kardiomiocytów przez jego wpływ na mechanizmy regulujące metabolizm adenozyiny i transport jonów wapnia, co może skutkować uruchomieniem procesów apoptozy. W czasie zaostrzenia chorób układu oddechowego (hipoksja, lęk, kwasica oddechowa, czynniki infekcyjne) dochodzi do automatycznej nadmiernej aktywacji współczulnej, co w konsekwencji może także prowadzić do zaburzeń mikrokrążenia wieńcowego. Wielokrotnie w badaniach wykazywano zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego u pacjentów z kardiomiopatią takotsubo [3]. Długotrwały skurcz naczyń mikrokrążenia może spowodować zmiany martwicze, jednak znacznie częściej dochodzi jedynie do ogłuszenia mięśnia sercowego z jego niewielkim uszkodzeniem [4]. Podwyższone wartości markerów martwicy mięśnia sercowego obserwuje się u około 75% pacjentów z zespołem takotsubo.

U większości pacjentów z końcowym rozpoznaniem kardiomiopatii takotsubo współlistnieje choroba systemowa. Wśród chorych z takim rozpoznaniem aż 44% jest obciążonych astmą lub COPD [5].

Do tej pory opublikowano kilka przypadków rozpoznania kardiomiopatii takotsubo korelującej bezpośrednio z nadmiernym zażywaniem beta-mimetyków wziewnych [6]. Różnica w dystrybucji receptorów beta ma odpowiadać za kolejne morfologiczne postaci kardiomiopatii.

W latach 90. ubiegłego wieku ujawniono na przykładzie modeli zwierzęcych znaczną gęstość występowania receptorów beta₂ w mięśniu koniuszka serca [7]. W kolejnych latach opisano bezpośredni wpływ adrenaliny na ogłuszenie kardiomiocytów poprzez te właśnie receptory. Ich pobudzenie ma negatywny

wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego. Stymulacja receptorów beta₁, których największa gęstość jest w okolicy podstawnej części lewej komory, ma wpływ inotropowo dodatni [8]. Beta₂-mimetyki są lekami selektywnymi, jednakże w przypadku ich dużego stężenia dochodzi do nieselektywnego pobudzenia receptorów beta [9].

Stymulacja współczulna podawaniem dożylnym katecholamin i agonistów beta-receptorów jest wystarczająca do wywołania kardiomiopatii u osób wrażliwych [10].

Przyjmowanie agonistów receptorów beta₂ przez pacjentów z COPD wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [11]. W związku z powyższym uważano, że leki z grupy beta-adrenolityków mogą poprawiać rokowanie. Niestety, dane z międzynarodowego rejestru kardiomiopatii takotsubo opublikowane w 2015 roku wykazały brak poprawy śmiertelności w ciągu pierwszego roku od wystąpienia kardiomiopatii wśród pacjentów poddawanych beta-blokadzie [12].

Okolo 20% pacjentów z rozpoznaniem kardiomiopatii takotsubo przyjmuje beta-adrenolityki [13]. Może to sugerować, że istnieją inne patomechanizmy prowadzące do rozwoju kardiomiopatii. Należy jednak pamiętać, że beta-adrenolityki są inhibitorami kompetycyjnymi i w przypadku dużego stężenia katecholamin może dojść do aktywacji receptorów beta.

Po wykonaniu angiografii i wykazaniu braku istotnych hemodynamicznych zmian w naczyniach epikardialnych oraz uwidocznieniu charakterystycznych zaburzeń kurczliwości przede wszystkim stosuje się leczenie objawowe, oparte na typowym postępowaniu w zaostrzeniu niewydolności serca, z uwzględnieniem diuretyków i leków wazodylacyjnych. Uwzględniając patomechanizm związany z nadmierną aktywacją katecholaminergiczną, preferowane jest podawanie beta-adrenolityków [14].

Szacuje się, że do rozwoju powikłań dochodzi u 20–52% chorych, zwykle w ostrej fazie choroby [15]. W przypadku opisanej pacjentki z powodu wystąpienia objawów wstrząsu kardiogennego nie stosowano beta-adrenolityków. Wycofano się też z podawania dobutaminy na rzecz wlewu norepinefryny działającej głównie na receptory alfa. W leczeniu wstrząsu stosuje się także kontrapulsację wewnątrzaoortalną czy niekatecholaminowe leki inotropowo dodatnie, takie jak lewosimendan.

W opisanym przypadku po ustaleniu ostatecznej diagnozy z racji wykazania przyściennych zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych podawano kwas acetylosalicylowy i profilaktyczną dawkę heparyny drobnocząsteczkowej. Zrezygnowano ze stosowania drugiego leku przeciwplatekowego i terapeutycznej dawki heparyny, mimo istotnych zaburzeń kurczliwości lewej komory i związanego z tym ryzyka utworzenia się skrzepiny przyściennej. Terapia trójkłowa nie poprawia rokowania, nie zmniejsza też ryzyka wytworzenia skrzepiny w lewej komorze [16].

Rokowanie długoterminowe u pacjentów z kardiomiopatią takotsubo jest dobre. Zwraca jednak uwagę częste występowanie zespołów bólowych w klatce piersiowej w obserwacji długoterminowej [17]. Częstość nawrotów w ciągu roku jest dość rzadka i oceniana na 1,5–2,9% [18]. Nawracająca kardiomiopatia takotsubo w przebiegu zaostrzenia COPD może wymagać ograniczenia stosowania beta-mimetyków przez preferowanie leków broncholitycznych z innych grup lub stosowanie selektywnych dla tkanki płucnej agonistów, na przykład lewalbuterolu (obecnie brakuje jednak dowodów na przewagę leczenia tą postacią salbutamolu).

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest*. 2007; 132(3): 809–816, doi: [10.1378/chest.07-0608](https://doi.org/10.1378/chest.07-0608), indexed in Pubmed: [17573507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17573507/).
2. Gianni M, Dentali F, Lonn E, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J*. 2006; 27(13): 1523–1529, doi: [10.1093/eurheartj/ehl032](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl032), indexed in Pubmed: [16720686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16720686/).
3. Jabłoński M, Rychter M, Król A, et al. Zespół balotującego końuszka. *Folia Cardiol*. 2007; 2: 120–123.
4. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005; 352(6): 539–548, doi: [10.1056/NEJMoa043046](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043046), indexed in Pubmed: [15703419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15703419/).
5. Hertting K, Krause K, Härle T, et al. Transient left ventricular apical ballooning in a community hospital in Germany. *Int J Cardiol*. 2006; 112(3): 282–288, doi: [10.1016/j.ijcard.2005.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.09.006), indexed in Pubmed: [16325287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16325287/).
6. Litvinov IV, Kotowycz MA, Wassmann S. Iatrogenic epinephrine-induced reverse Takotsubo cardiomyopathy: direct evidence supporting the role of catecholamines in the pathophysiology of the “broken heart syndrome”. *Clin Res Cardiol*. 2009; 98(7): 457–462, doi: [10.1007/s00392-009-0028-y](https://doi.org/10.1007/s00392-009-0028-y), indexed in Pubmed: [19513776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19513776/).
7. Mori H, Ishikawa S, Kojima S, et al. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc Res*. 1993; 27(2): 192–198, doi: [10.1093/cvr/27.2.192](https://doi.org/10.1093/cvr/27.2.192), indexed in Pubmed: [8386061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8386061/).
8. Nef HM, Möllmann H, Kostin S, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J*. 2007; 28(20): 2456–2464, doi: [10.1093/eurheartj/ehl570](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl570), indexed in Pubmed: [17395683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17395683/).
9. Cazzola M, Matera MG, Donner CF. Inhaled 2-adrenoceptor agonists: cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. *Drugs*. 2005; 65(12): 1595–1610.
10. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, et al. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(15): 1320–1325, doi: [10.1016/j.jacc.2009.02.020](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.020), indexed in Pubmed: [19358948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19358948/).
11. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2004; 125(6): 2309–2321, doi: [10.1378/chest.125.6.2309](https://doi.org/10.1378/chest.125.6.2309), indexed in Pubmed: [15189956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15189956/).
12. Frangieh AH, Obeid S, Ghadri JR, et al. InterTAK Collaborators. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015; 373(10): 929–938, doi: [10.1056/NEJMoa1406761](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406761), indexed in Pubmed: [26332547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26332547/).
13. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(4): 333–341, doi: [10.1016/j.jacc.2009.08.057](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.057), indexed in Pubmed: [20117439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20117439/).
14. Opolski G, Pawlak MM, Roik MF, et al. Clinical presentation, treatment, and long-term outcomes in patients with takotsubo cardiomyopathy. Experience of a single cardiology center. *Pol Arch Med Wewn*. 2010; 120(6): 231–236.
15. Trąbka P, Kulej K, Kalicińska E, et al. Ostry zespół wieńcowy indukowany stresem — trudności diagnostyczne w rozpoznaniu zespołu tako-tsubo. *Folia Cardiol*. 2012; 7(3): 164–169.
16. de Gregorio C, Grimaldi P, Lentini C. Left ventricular thrombus formation and cardioembolic complications in patients with Takotsubo-like syndrome: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2008; 131(1): 18–24, doi: [10.1016/j.ijcard.2008.05.060](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.05.060), indexed in Pubmed: [18692258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18692258/).
17. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, et al. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(5): 448–452, doi: [10.1016/j.jacc.2007.03.050](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.050), indexed in Pubmed: [17662398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17662398/).
18. Kosiński P, Dobrowolski P, Grabowski M. Kardiomiopatia takotsubo — przemijająca niewydolność lewej komory imitująca ostry zespół wieńcowy. Przegląd najnowszego piśmiennictwa. *Cardiovasc Forum*. 2007; 12: 70–73.