

# Adenozínový test v diagnostike synkopálnych stavov

---

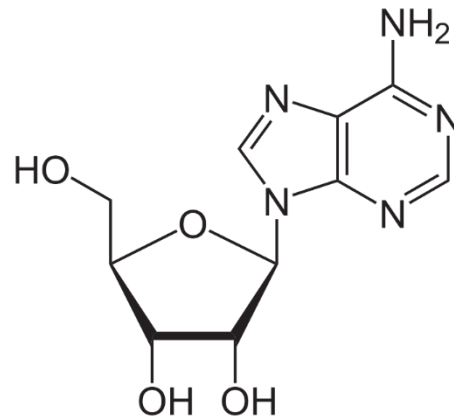
P. MITRO, Z. LAZÚROVÁ, J. FARKAŠ, M. KEREKANIČ, E.  
KOMANOVÁ, M. ŠIMURDA, M. JAKUBOVÁ

KLINIKA KARDIOLÓGIE LF UPJŠ A VUSCH , KOŠICE

# Adenozín

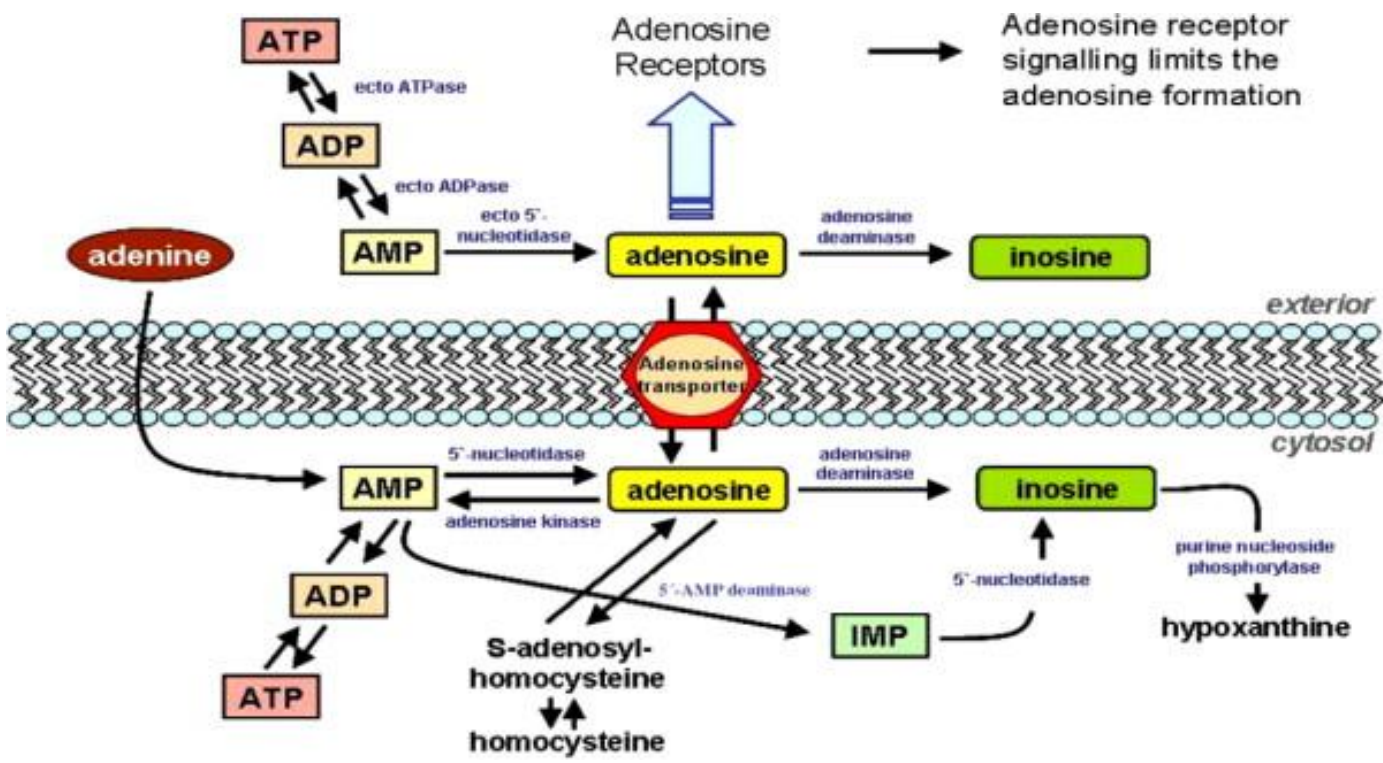
---

- purínový nukleozid - purínová báza adenín naviazaná na ribózu



**Fyziologicky:** takmer všetky bunky - proces prenosu energie

**Patologicky:** zápal, ischémia, nekróza, neoplazma



# Mechanismus účinku adenosínu

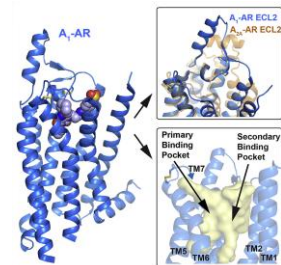
Adenosínové receptory (AR) - 4 typy:

**AR1** – srdce, SA a AV uzol – negatívne chronotropný a dromotropný efekt, bradykardia

**AR2 – AR2A** – tonus ciev – vazodilatácia

– **AR2B** — aktivácia za patologických okolností

**AR3** – imunitný systém, CNS, ....



„adenosínnergický systém“

# Účinky adenozínu

<b>Kardiovaskulárny systém</b>	Synkopa (vazovagálna, funkčná AV blokáda) ICHS, AIM, srdcové zlyhávanie
<b>Endokrinný</b>	Funkcia štítnej žľazy Väzba na GnRH/ghrelínové receptory Rast vlasov
<b>Diabetes mellitus</b>	Inzulínová senzitivita, sekrécia beta buniek Obezita, metabolický syndróm
<b>CNS</b>	Spánok – adenzín ako hlavný „somnogén“ Depresia, schizofrénia
<b>Imunitný systém</b>	Modulátor bunkovej imunity
<b>Reumatologické ochorenia</b>	Reumatoidná artritída, IBD
<b>Kostný metabolizmus</b>	Regulácia rezorpcie a tvorby kosti

# Adenozínový test

---

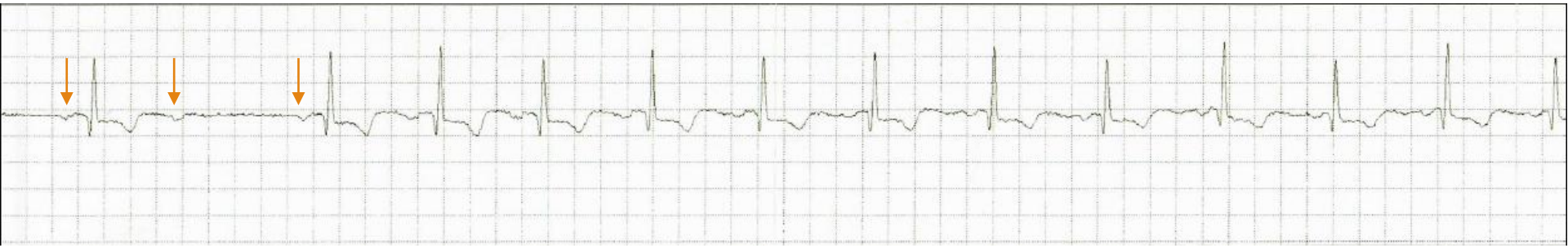
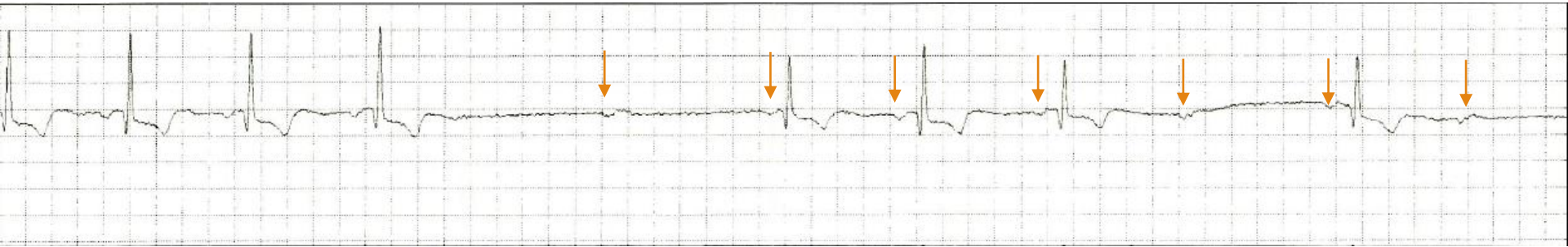
- ❖ **1927 - Drury a Szent-Gyorgyi** – intravenózne podanie extraktu z tkaniva srdca spôsobuje u zvierat hypotenziu a bradykardiu, až prechodnú asystóliu
- spomalením sínusovej frekvencie a AV blokádou
- adenozín ako účinná substancia



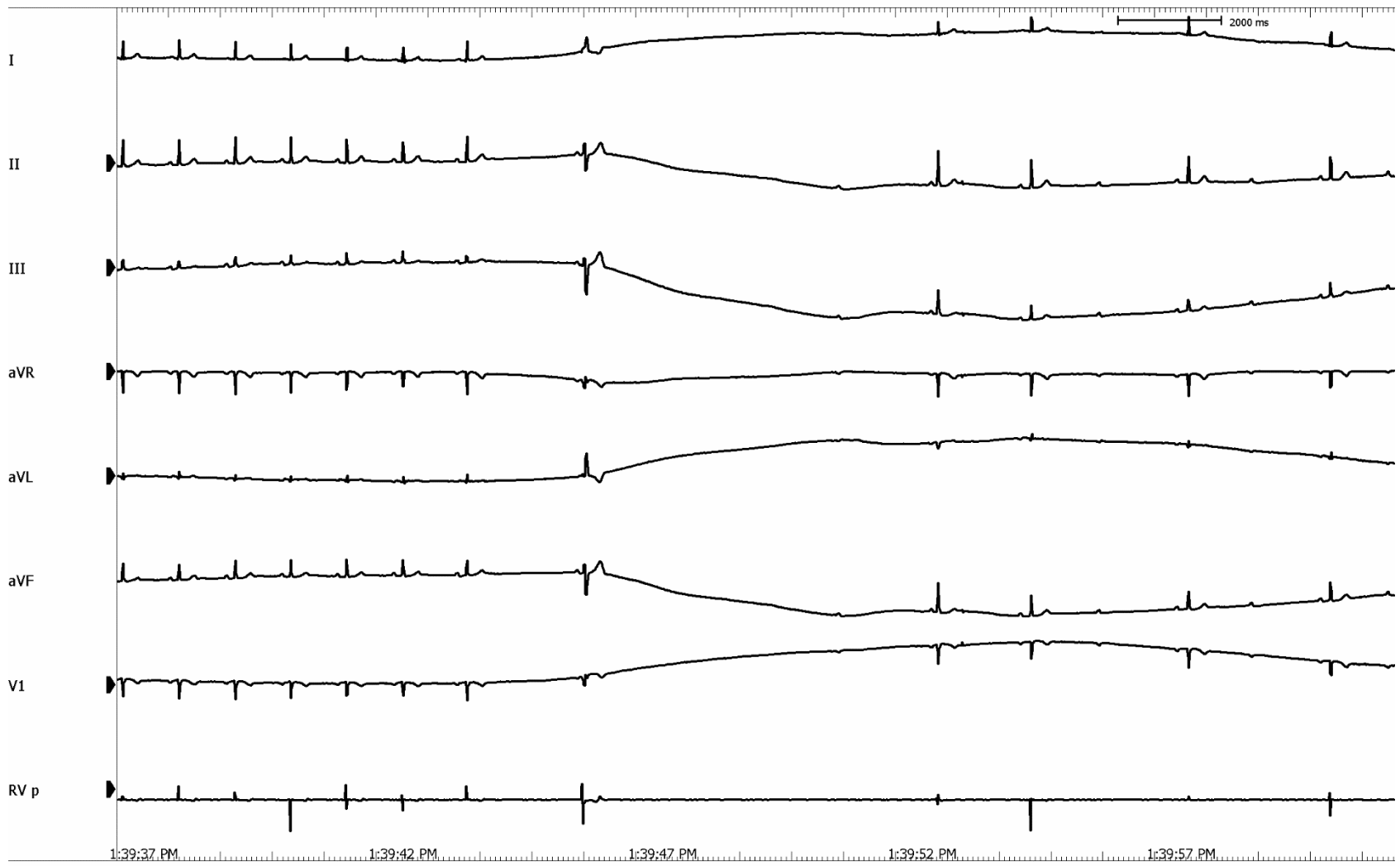
# Metodika ATP / adenozinového testu

---

- ❖ Adenozín v klinickej praxi na liečbu supraventrikulárnej tachykardie - 1955 Erno Somló
- ❖ 1997 Flammang u 41% pac so synkopu po podaní ATP vzniká AVB v trvaní viac ako 10 sek ( vs 6% kontrolných jedincov)
- ❖ **metodika : bolus 20 mg ATP /adenozínu i.v. s kontinuálnym snímaním EKG ( ESC Guidelines)**
- ❖ **abnormálny výsledok : indukcia AV blokády s asystóliou komôr viac ako 6 sekúnd alebo celkové trvanie AV blokády viac ako 10 sekúnd**







# Význam positivity adenzínového testu ?

---

- ❖ demaskuje kardioinhibičnú reflexnú synkopu ?
- ❖ demaskuje latentné organické ochorenie prevodového systému srdca?  
( paroxyzmálna AV blokáda?, SSS?)
- ❖ aký je význam pre indikáciu trvalej kardiostimulácie?

# Adenozín senzitivna synkopa

1) synkopa s pozitívnym adenozínovým testom

2) špecifický typ synkopy s nízkou bazálnou hladínou adenozínu s pozitívnym adenozínovým testom

	<b>Intrinsic</b>	<b>Extrinsic</b>	
		<b>Vagal</b>	<b>Idiopathic AVB</b>
Level	Below AV node	AV node	AV node
Mechanism	Diseased tissue	Vagal tone	Adenosine release (A1R activation)
Baseline ECG	Abnormal	Normal	Normal
Initiated by premature beat	Yes	No	No
Tachycardia before AVB	Possible	No	No
Initiation			
PP lengthening	Possible	Yes	No/modest
PR prolongation	No	Yes	No/modest
Resumption of conduction	Appropriately timed beat	Vagal input withdrawal Sinus rate acceleration	Spontaneous? Modest sinus rate acceleration

*AV* atrioventricular, *AVB* atrioventricular block

**Table 2** Features distinguishing low adenosine syncope from vasovagal syncope

	<b>Low adenosine syncope</b>	<b>Typical vasovagal syncope</b>
Age	Older patients (typically over 50 years)	Younger patients
Number of previous syncope	Typically low	Variable—May be high
Duration of syncopal spells	Shorter (few years)	Longer
Trauma due to syncope	Frequent	Rare
Prodromes	Absent or very short	Longer
Head-up tilt test	May be negative	Frequently positive
ATP test	Frequently positive	May be negative
Adenosine plasmatic level	Low (<0.35 $\mu\text{mol/l}$ )	High (>0.7 $\mu\text{mol/l}$ )
Electrocardiographic documentation of syncope	Asystole due to atrioventricular block much more frequently than to sinus arrest	Sinus bradycardia or sinus arrest more frequent than atrioventricular block
In case of atrioventricular block documentation during syncope	Sudden onset, i. e. with no or very slight changes in PP intervals before, during and after the episode, without escape rhythm	Preceded by PP interval lengthening (or, less commonly shortening), with PP prolongation during the atrioventricular block episode, with sinus acceleration at the time of resumption of conduction
Cardiac pacing	Highly effective	Effective only when asystole (mainly sinus arrest) is documented at the time of syncope

# Purinergný profil a synkopa

**TABLE 1 Clinical Characteristics of the Study Population and Purinergetic Profile**

	No Prodromes, Normal Heart (n = 57)	Carotid Sinus (n = 9)	Situational (n = 23)	Vasovagal (n = 30)	Control Subjects (n = 40)
Age, yrs	64 ± 15*	74 ± 10*	56 ± 18	45 ± 17*	53 ± 15
Women	36 (63)	2 (22)	8* (35)	18 (60%)	23 (57)
Total number of syncopes	3 (2-5)	2 (2-3)	4 (2-6.5)	8† (4-15)	–
Duration of symptoms, yrs	1 (1-3)	1 (1-2)	4 (1.5-10)	10† (3-22)	–
APL, μM	0.18* (0.12-0.36)	0.16* (0.10-0.31)	0.60 (0.43-0.70)	0.85* (0.59-1.90)	0.60 (0.50-0.69)
APL ≤0.36 μM‡	45* (79%)	8* (89%)	5* (22%)	2 (7%)	1 (2%)
A <sub>2A</sub> R expression, arbitrary units	0.5* (0.3-0.6) (n = 16)	0.5 (0.4-0.5) (n = 6)	0.9* (0.9-1.0) (n = 7)	0.8* (0.7-1.0) (n = 11)	0.7 (0.5-0.8) (n = 40)
SNP:TT/TC/CC variants	2/20/5	1/4/3	12/5/2*	0/5/9	7/20/13
Tilt table test, hypotension + bradycardia response	13/56 (23%)	2/6 (33%)	8/23 (35%)	22/30§ (73%)	–

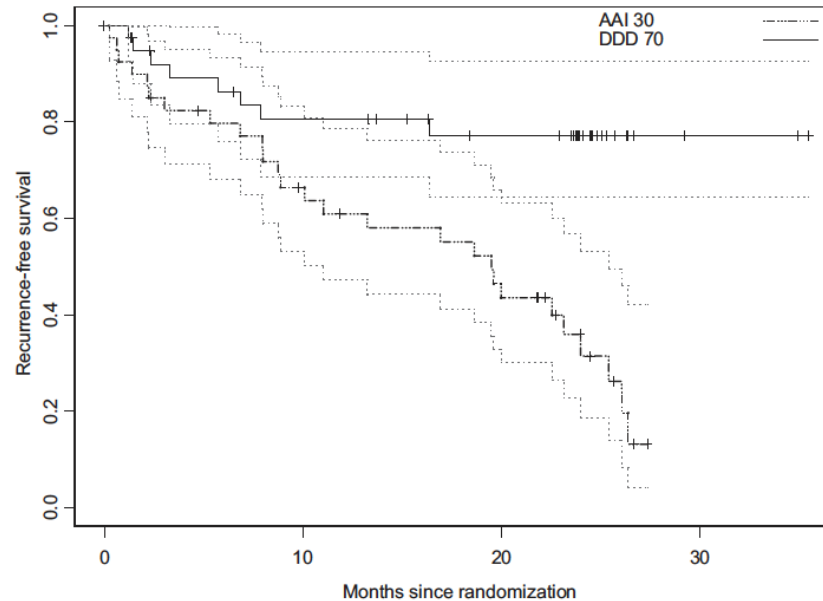
Values are mean ± SD, n (%), or n (ranges). \*p < 0.05 compared with control subjects; †p < 0.05 vasovagal compared with no prodromes and carotid sinus; ‡Value corresponding to the best receiving-operating characteristic curve discriminant [see Deharo et al. (2)]; §p < 0.05 vasovagal compared with each other group.  
APL = adenosine plasma level; A<sub>2A</sub> R = adenosine A<sub>2A</sub> receptor; SNP = single nucleotide c.1364 C>T polymorphism.

Guieu , JACC , 2015

# Treatment of Unexplained Syncope

## A Multicenter, Randomized Trial of Cardiac Pacing Guided by Adenosine 5'-Triphosphate Testing

Daniel Flammang, MD; Timothy R. Church, PhD; Luc De Roy, MD; Jean-Jacques Blanc, MD;  
Jean Leroy, MD; Georges H. Mairesse, MD; Akli Otmani, MD; Pierre J. Graux, MD;  
Robert Frank, MD; Philippe Purnode, MD; for the ATP Multicenter Study



- Počas 5 rokov bolo bez synkopy 31% pac s AAI (placebo) vs 77% s DDD (aktívna terapia)

## Indication for cardiac pacing in patients with unexplained syncope

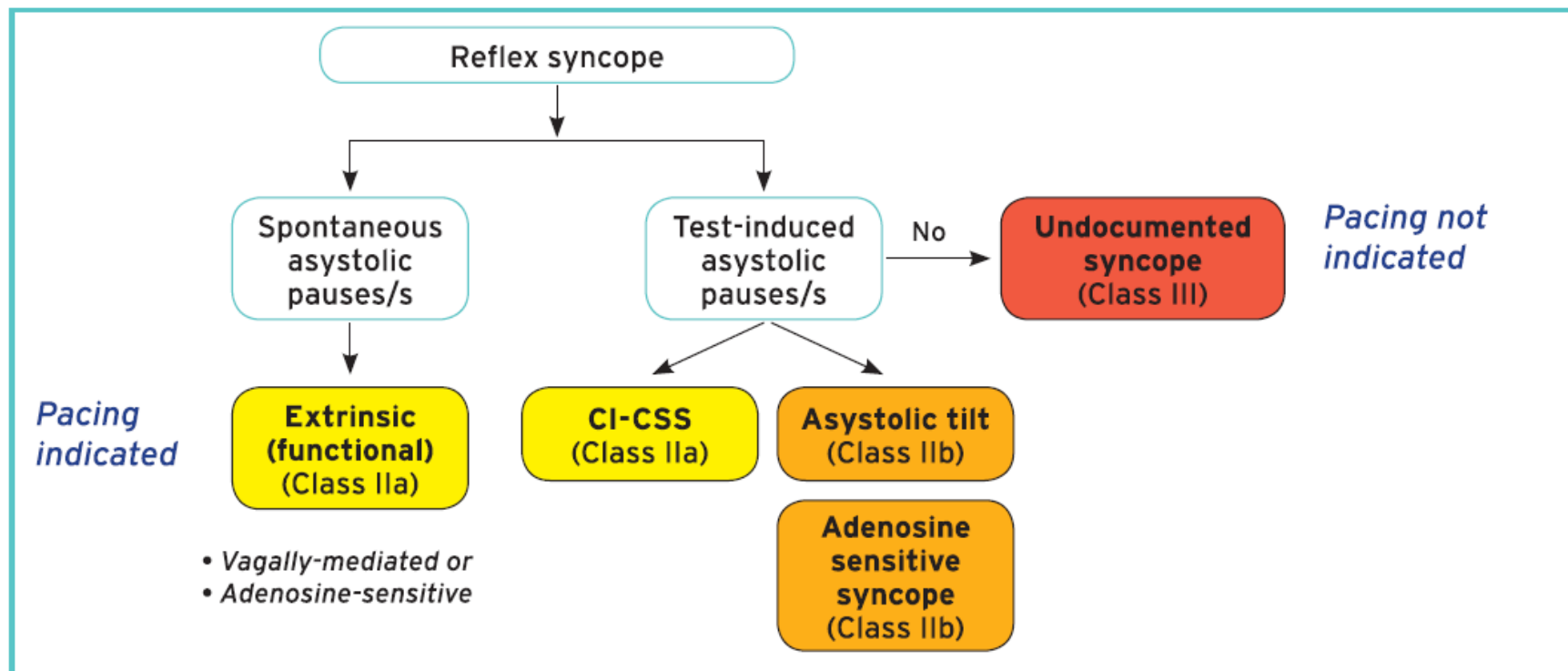
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>1) Unexplained syncope and positive adenosine triphosphate test.</b> Pacing may be useful to reduce syncopal recurrences.	IIb	B	4, 44
<b>2) Unexplained syncope.</b> Pacing is not indicated in patients with unexplained syncope without evidence of bradycardia or conduction disturbance.	III	C	-
<b>3) Unexplained falls.</b> Pacing is not indicated in patients with unexplained falls.	III	B	45

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendation(s).

# Kardiostimulácia a reflexná synkopa





# Cieľ

Cieľom práce bolo vyhodnotiť význam adenzínom indukovanej AV blokády

- ❖ ako prediktora recidívy synkopy v dôsledku spontánnej AV blokády a následnej potreby trvalej kardiostimulácie
- ❖ senzitivitu a špecificitu adenzínového testu
- ❖ komplikácie testu

# Súbor pacientov

---

---

39 pacientov so synkopou nejasnej etiológie (19 mužov , 20 žien, priemerný vek  $68,6 \pm 6,5$  roka)

---

OOS prítomné u 10 pacientov

---

vykonané vyšetrenia : anamnéza, EKG, Holter, ECHO, HUT

---

implantácia slučkového rekordéra (ILR , Medtronic Reveal XT) + adenoziínový test

---

pacienti boli následne sledovaní s cieľom zistenia etiológie synkopy

---

# Súbor pacientov - komorbidity

---

Koronárna choroba srdca	8 pacientov
Hypertrofia ĽK	2 pacienti
A. hypertenzia	23 pacientov
Paroxyzmálna fibrilácia predsiení	14 pacientov
Poruchy prevodu	5 pacienti
Pozitívny HUT	11 pacientov

# Metodika adenzínového testu

---

- ❖ bolus 20 mg adenzínu i.v. ( Adenocor , Sanofi Aventis)
- ❖ s kontinuálnym snímaním EKG
- ❖ meranie TK

# Výsledky

---

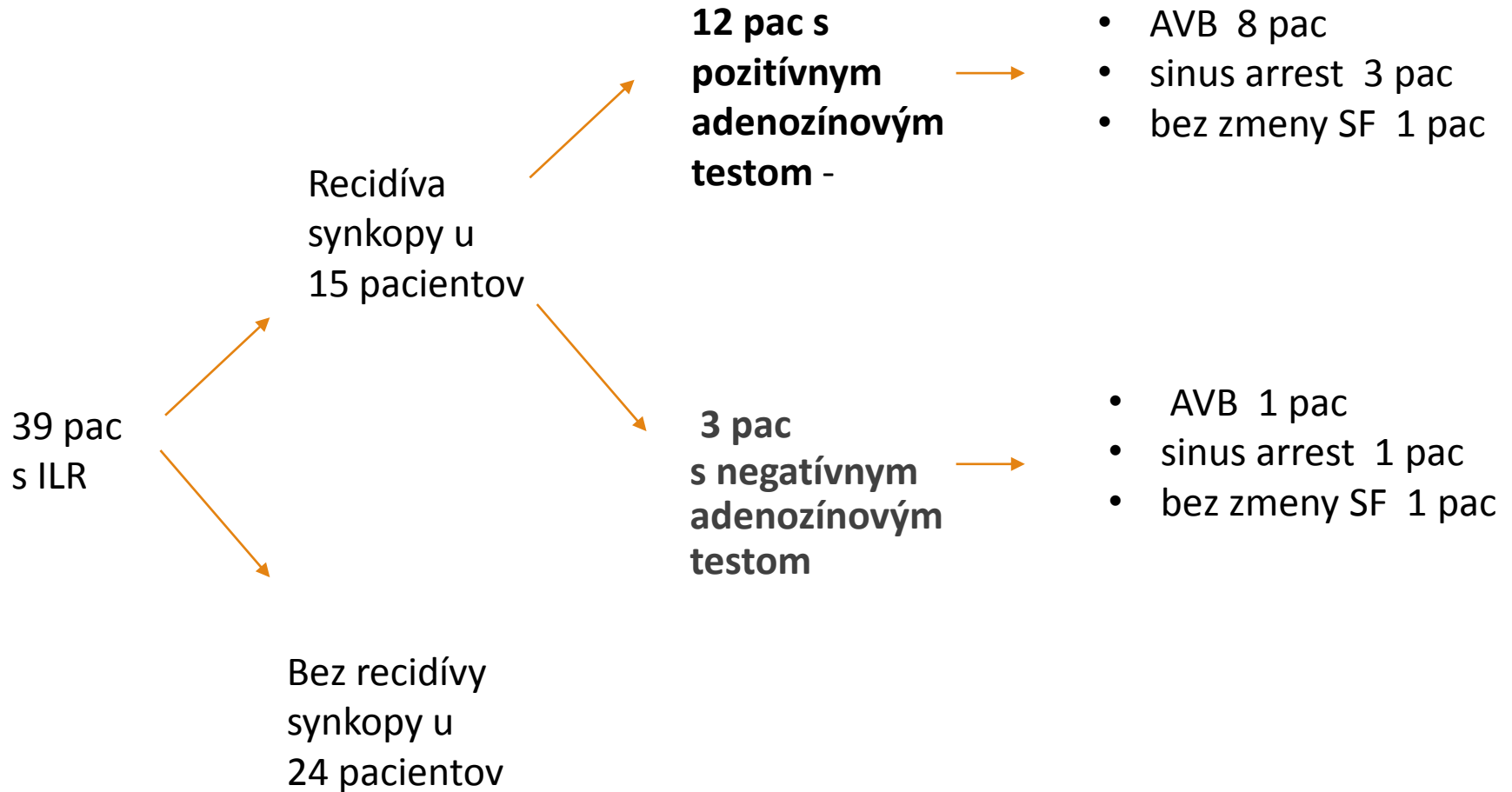
## **Adenozínový test :**

- ❖ pozitívny u 22 pacientov
- ❖ negatívny u 17 pacientov

## **Počas monitorovania ILR :**

- ❖ synkopa/presynkopa recidivovala u 15 pacientov
- ❖ u 23 pacientov monitorovanie pokračuje
- ❖ u 1 pacienta bol ILR explantovaný po uplynutí životnosti bez zistenia príčiny synkopy.

# Výsledky



# Výsledky

---

	AD test pozit (n= 22)	AD test negat (n= 17)	P - hodnota
Org. och. srdca	5	4	ns
Hypertenzia	14	8	ns
Fibrilácia predsiení	11	3	0,03
Porucha prevodu	1	4	ns
HUT pozit	5	6	ns

# EKG dg pri recidíve synkopy -ILR

---

	AD test pozit (n= 22)	AD test negat (n= 17)	P - hodnota
Recidíva synkopy	12	3	0,007
AV blokáda ( high grade/3 st)	8	1	0,05
Sinus arrest	3	1	ns
Asystólia	11	2	0,01
Bez zmeny PF	1	1	ns



# Adenozínový test - senzitivita a špecificita

---

	Predikcia AVB	Predikcia asystólie (AVB + SinusArrest)
Senzitivita	89 %	85 %
Špecificita	33 %	50 %
Pozitívna prediktívna hodnota	66 %	92 %
Negatívna prediktívna hodnota	66 %	33%
Presnosť (accuracy)	66 %	80%

# Nežiadúce účinky testu

---

- nevoľnosť bez straty vedomia - 38 pac
- pocit tepla – 35 pac
- pocit sťaženého dychu – 10 pac
- trpnutie rúk - 6 pacientov
- pokles TK - 5 pac

Spontánne miznúce v priebehu 30-90 sek

# Záver

---

- ❖ 11 z 12 pacientov s pozit adenoziновým testom malo asystolickú synkopu na ILR - vyžadujúcu implantáciu TKS
- ❖ Adenoziновý test má vysokú senzitivitu, ale nižšiu špecificitu pre predikciu AVB/asystólie pri synkope
- ❖ Pacienti s pozitívnym adenoziновým testom, majú **vysokú pravdepodobnosť asystólie** monitorovaní ILR , negatívny AT nevyučuje asystóliu
- ❖ Pacienti s pozitívnym adenoziновým testom mali **častejšie recidívu synkopy** čo podporuje vhodnosť implantácie ILR u týchto pacientov