



Novosti v patogenezi in obravnavi bolnikov s sindromom takotsubo

Novel insights into the pathogenesis and management of patients with Takotsubo syndrome

Mark Jovanović,¹ Gregor Poglajen^{2,3}

Izvleček

V zadnjih 30 letih od prvega opisa v strokovni literaturi je sindrom takotsubo postal prepoznavna in uveljavljena klinična entiteta. Podatki kažejo, da znaša prevalenca bolnikov s sindromom takotsubo približno 1–3 % vseh bolnikov z elevacijami spojnice ST in simptomi, ki posnemajo akutni koronarni sindrom. Hkrati približno 4 % bolnikov po akutni fazi sindroma takotsubo vsaj enkrat ponovno zbolijo za to boleznijo. Gre za vrsto akutnega srčnega popuščanja neishemične etiologije s sorazmerno hitrim okrevanjem krčljivosti miokarda. Sindrom pogosto sproži močan stresni dogodek, ali fizični (npr. sepsa) oz. psihični (npr. izguba bližnjega), pri približno tretjini bolnikov pa jasnega sprožilnega dogodka ne uspemo zanesljivo opredeliti. Glede na klinični potek v akutni fazi bolezni bolnike s sindromom takotsubo delimo v 2 podskupini; bolnike s simptomi akutnega koronarnega sindroma in bolnike s simptomi, katerih simptomi niso v skladu z akutnim koronarnim sindromom. Zaradi nespecifičnih simptomov in znakov je prepoznavanje bolnikov s sindromom takotsubo še vedno diagnostični izziv. Hipoteze o hitrem okrevanju krčljivosti srčne mišice in ugodnem poteku bolezni so nedavno izzvali izsledki novjših raziskav, ki so pokazali primerljivo smrtnost in pogostost akutnih srčno-žilnih zapletov med bolniki s sindromom takotsubo in akutnim koronarnim sindromom. Prav tako novejši podatki kažejo, da podskupina bolnikov po akutni fazi sindroma takotsubo lahko razvije kronično srčno popuščanje. Sindrom takotsubo tako ni benigna bolezen in zahteva nove pristope k diagnostični in terapevtski obravnavi teh bolnikov. V članku želimo predstaviti novosti za razumevanje patogeneze in novosti pri obravnavi bolnikov s sindromom takotsubo in spremljati svoje izkušnje pri obravnavi teh bolnikov.

¹ Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Program za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca, Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Mark Jovanović, e: jovanovicmark9@gmail.com

Ključne besede: srčno popuščanje; stres; kateholamini; mikrovaskularna disfunkcija; zdravljenje

Key words: heart failure; stress; catecholamines; microvascular dysfunction; treatment

Prispelo / Received: 11. 5. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 28. 1. 2024

Citirajte kot/Cite as: Jovanović M, Poglajen G. Novosti v patogenezi in obravnavi bolnikov s sindromom takotsubo. Zdrav Vestn. 2024;93(5–6):171–86. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3451>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Abstract

Since its first description in 1990, Takotsubo syndrome has been recognized as a well-known medical condition. Both the prevalence and recurrence rate of Takotsubo syndrome are estimated to be 1-3% of patients mimicking ST-elevation myocardial infarction and 4% of Takotsubo patients, respectively. The syndrome presents with a transient non-ischemic acute heart failure and relatively fast recovery of myocardial contractility. Frequently, Takotsubo syndrome is precipitated by a previous trigger, such as physical or emotional stress. However, in approximately one-third of Takotsubo patients, the trigger remains unidentified. In terms of acute clinical presentation, Takotsubo patients with and without acute coronary syndrome-related symptoms have been recognized. Early recognition of the latter group is challenging due to the lack of clear indication for transthoracic echocardiography and coronary angiography with left ventriculography in this patient cohort, representing the gold standard in diagnostics of Takotsubo patients. Therefore, the prevalence of Takotsubo patients without acute coronary syndrome-related symptoms appears to be underestimated. In addition, novel data reveal that both short- and long-term prognoses in Takotsubo patients are comparable to the prognosis in acute coronary syndrome patients. Furthermore, chronic heart failure has been recognized in a subgroup of Takotsubo patients. Takotsubo syndrome thus represents a heterogeneous medical condition, with a potential for adverse outcomes. Therefore, novel approaches to the diagnostics and treatment of this patient population are required. This article presents novel insights into the pathogenesis and management of Takotsubo patients. In addition, we also provide an outline of our experience in the management of these patients.

1 Uvod

V 30 letih od prvega opisa v strokovni literaturi je postal sindrom takotsubo (*angl.* Takotsubo syndrome, TTS) prepoznavno klinično stanje (1). Ime sindroma izvira iz japonsščine in pomeni posodo z ozkim vratom in širokim dnem, ki jo ribiči uporabljajo za lovljenje hobotnic – oblika posode namreč posnema značilno balonasto preoblikovanje levega prekata pri bolnikih s TTS. Ob odkritju TTS so razlagali, da bolezen nastane po močnem psihičnem stresnem dogodku. Danes pa vemo, da pri 40 % bolnikov s TTS bolezen sproži močan fizični stresni dogodek (npr. sepsa, poškodba, kirurški poseg, subanahroidna krvavitev itd.), medtem ko močan psihični stresni dogodek (npr. izguba bližnjega) sproži TTS pri 30 % bolnikov. Izkazalo pa se je tudi, da pri približno tretjini bolnikov s TTS jasnega sprožilca ne uspemo opredeliti (2,3). Glede na različno klinično sliko TTS se pojavnost te bolezni zelo verjetno podcenjuje (4). S hitrim razvojem slikovnih preiskav, širšo dostopnostjo le-teh in z boljšim razumevanjem mehanizmov nastanka TTS sta se definicija in poimenovanje TTS v zadnjih 10 letih pomembno spremenili. Prav tako so hipotezo o hitrem in popolnem okrevanju krčljivosti srčne mišice in ugodnem poteku bolezni nedavno izzzvali izsledki novejših raziskav, ki so pokazali primerljivo pogostost akutnih srčno-žilnih zapletov (vključno z umrljivostjo) pri bolnikih s TTS in bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (AKS) (5-7). Poleg tega novejši podatki kažejo, da lahko pomemben delež bolnikov po akutni fazi TTS razvije tudi kronično srčno popuščanje (8). Ti podatki nakazujejo, da TTS sploh ni izključno benigna bolezen,

temveč entiteta, ki zahteva ustrezno in pravočasno diagnosticiranje in, verjetno, dolgoročno kardiološko spremljanje in zdravljenje.

2 Definicija in novosti v nomenklaturi

TTS je vrsta akutnega srčnega popuščanja neishemične etiologije, ki se pogosto kaže z značilnim balonastim preoblikovanjem (*angl.* apical ballooning sign) levega prekata in sorazmerno hitrim okrevanjem njegove krčljivosti. Čeprav v literaturi avtorji označujejo bolezen z več imeni (npr. sindrom takotsubo, stresna kardiomiopatija, sindrom zlomljenega srca, ampularna kardiomiopatija itd.), svetujejo aktualna priporočila Evropskega združenja za kardiologijo uporabo imena sindrom takotsubo zaradi pomanjkanja jasnih dokazov o primarni (npr. ob osnovni bolezni srca) oz. sekundarni etiologiji bolezni (npr. ob osnovni nevrološki oz. endokrinološki bolezni) (9). Prav tako pa avtorji evropskih priporočil za obravnavo bolnikov s TTS ne priporočajo uporabe imena stresna kardiomiopatija, saj pri približno tretjini bolnikov jasne povezave s fizičnim ali psihičnim stresnim dogodkom sploh ni mogoče opredeliti (10,11).

3 Epidemiologija

Novosti v nomenklaturi in diagnostičnih merilih za opredelitev bolezni so pomembno povečale nabor bolnikov s TTS v številnih mednarodnih registrih, ki so danes pomemben vir podatkov o pojavnosti, napovedi

izida in načinih zdravljenja teh bolnikov. Poleg bolnikov s TTS in simptomi AKS se je v zadnjih letih povečalo tudi prepoznavanje bolnikov s TTS brez simptomov AKS. Podatki kažejo, da je pri bolnikih s TTS, ki v akutni fazi bolezni nimajo simptomov AKS, manj ugoden potek bolezni v primerjavi z bolniki s TTS in simptomi AKS (3).

Po podatkih Evropskega združenja za kardiologijo znaša prevalenca bolnikov s TTS približno 1–3 % vseh bolnikov z elevacijami spojnice ST in simptomi, ki pomenjajo AKS (4). TTS s simptomi AKS pogosto sproži močan psihični stresni dogodek in navadno prizadene (vendar nikakor ne izključno) ženske v postmenopavznem obdobju, saj se tveganje za nastanek bolezni nad starostjo 55 let poveča tudi do 5-krat. Poleg spola in starosti bolnikov vpliva na prevalenco in potek tega fenotipa TTS tudi rasa. Tako je analiza bolnikov s TTS in simptomi AKS pokazala višjo prevalenco bolezni pri skupini bolnikov bele rase ter težji potek bolezni pri skupini bolnikov črne rase (4,9).

Nasprotno s prevalenco pa je pri fenotipu TTS brez simptomov in znakov AKS delež žensk in moških primerljiv. Poleg tega pri tej skupini bolnikov bolezen pogosto sproži močan fizični stresni dogodek (npr. sepsa, poškodba, subarahnoidna krvavitev, itd.). Novejši

podatki kažejo, da imajo bolniki, predvsem moški, s TTS brez simptomov in znakov AKS pogostejše zaplete akutnega srčnega popuščanja in slabše preživetje v primerjavi z bolniki s TTS in simptomi AKS (3,4,12). Pomembne razlike v epidemiologiji, klinični sliki in poteku bolezni med obema fenotipoma TTS prikazujemo v **Tabeli 1** (3).

Pomembno je tudi poudariti, da se TTS (kot vse oblike srčnega popuščanja) lahko tudi ponovi. Tako ocenjujejo, da približno 4 % bolnikov po akutni fazi TTS vsaj enkrat ponovno zboli za tem sindromom. Zanimivo pa je, da pri približno 20 % teh bolnikov ob recidivu bolezni ugotavljamo drugačen vzorec diskinetičnega krčenja levega prekata. Zaenkrat jasnih napovednih dejavnikov za recidiv TTS še ne poznamo. Prvi podatki pa kažejo, da so za recidiv TTS bolj ogroženi moški in bolniki z anemijo zaradi pomanjkanja železa oz. z drugimi kroničnimi boleznimi (npr. kronična ledvična bolezen) (13–15).

4 Vzorci diskinetičnega krčenja levega prekata in novosti glede diagnostičnih meril sindroma takotsubo (TTS)

Glede na vzorec diskinetičnega krčenja levega prekata pri TTS poznamo 4 najpogostejše različice bolezni, ki so prikazane v **Tabeli 2** (16).

Tabela 1: Pomembne razlike v epidemiologiji, klinični sliki in poteku bolezni med bolniki s TTS in simptomi in znaki AKS oz. brez njih. Povzeto po Chockalingam et al., 2018 (3).

Parameter	TTS s simptomi AKS	TTS brez simptomov AKS
Starostni razpon bolnikov, leta	60–75	40–80
Delež žensk (%)	90	50
Prevalenca (%)	1–3	7–30
Nastanek bolezni	v domačem okolju pri navidezno zdravih bolnikih	v bolnišnici pri življenjsko ogroženih bolnikih
Klinična slika	stenokardija	kardiogeni šok, aritmije
TTS z diskinezijo srednjih in apikalnih segmentov LV (%)	80	50
TTS z diskinezijo srednjih segmentov LV (%)	15	10
TTS z diskinezijo bazalnih segmentov LV (%)	2	5
TTS z diskinezijo fokalnih segmentov LV (%)	1	5
Opravljene koronarografije in ventrikulografije (%)	90–100	10–20
Kardiogeni šok (%)	10	30–70
Hospitalna smrtnost (%)	4	35–50

Legenda: TTS – sindrom takotsubo (*angl.* Takotsubo-type syndrome); AKS – akutni koronarni sindrom; LV – levi prekat (*angl.* left ventricle, LV).

Tabela 2: Prikaz najpogostejših različic TTS, njihove pogostosti in pridruženih srčno-žilnih zapletov. Povzeto po Assad et al, 2022 (16).

Različica TTS	Pogostost	Pogosti srčno-žilni zapleti
Diskinezija srednjih in apikalnih segmentov	80 %	<ul style="list-style-type: none"> • LVOTO ob hiperkineziji bazalnih segmentov • tromb v levem prekatu ob hipokineziji konice • mitralna regurgitacija ob SAM
Diskinezija srednjih segmentov	15 %	<ul style="list-style-type: none"> • kardiogeni šok
Diskinezija bazalnih segmentov	2 %	<ul style="list-style-type: none"> • bolniki s subarahnoidno krvavitvijo in feokromocitomom
Diskinezija fokalnih segmentov	1 %	<ul style="list-style-type: none"> • benigni potek bolezn

Legenda: TTS – sindrom takotsubo; LVOTO – dinamična obstrukcija levega iztočnega trakta (*angl.* left ventricular outflow tract obstruction); SAM – sistolični premik sprednjega lističa mitralne zaklopke (*angl.* systolic anterior motion of the mitral valve).

Poleg štirih najpogostejših različic TTS, ki jih prikazuje **Tabela 2**, v praksi lahko srečamo tudi redkejšje vzorce diskinezičnega krčenja levega prekata, vključno s hkratno diskinezijo bazalnih in apikalnih segmentov levega prekata (17-19) in podtipom TTS z diskinezičnim krčenjem srednjih in apikalnih segmentov levega prekata, pri katerem je ohranjeno krčenje srčne konice (*angl.* apical nipple sign). Slednje je pomembno zato, ker predstavlja temeljni znak, s katerim ločimo med TTS z diskinezičnim krčenjem srednjih in apikalnih segmentov levega prekata ter akutnim miokardnim infarktom z zaporo v povirju leve sprednje descendente koronarne arterije (20).

Učinkovitejše prepoznavanje bolnikov z redkejšimi različicami TTS oz. s simptomi, ki niso v skladu z AKS, je v zadnjem desetletju pomembno prispevalo k oblikovanju diagnostičnih meril za TTS. Tako je leta 2004 skupina strokovnjakov iz klinike Mayo prvič objavila priporočila za diagnostično obravnavo tega sindroma (21,22), ki so kot izključitveno merilo za TTS opredeljevali sočasno nevrološko bolezen, koronarno bolezen, infekcijski miokarditis in feokromocitom. Razvoj v razumevanju patofiziologije TTS in boljše prepoznavanje bolnikov s

TTS zaradi napredka v slikovni preiskavah sta pokazala pomanjkljivosti prvih diagnostičnih meril in nakazala potrebo, da se prenovijo. Najpomembnejše spremembe pri diagnosticiranju sindroma TTS so prinesla diagnostična merila mednarodnega registra takotsubo (*angl.* International Takotsubo Registry, InterTAK) iz leta 2018, ki jih je privzelo tudi Evropsko združenje za kardiologijo (9,23,24). V primerjavi z diagnostičnimi merili klinike Mayo iz leta 2004 pa diagnostična merila InterTAK vključujejo tudi pridruženo koronarno bolezen, saj izsledki kažejo, da imata lahko dve tretjini bolnikov s TTS pridruženo neobstruktivno koronarno bolezen (24). Rezultati nekaterih večjih retrospektivnih raziskav kažejo visoko občutljivost (95 %) in specifičnost (94 %) diagnostičnih meril InterTAK. Ta merila v akutni fazi bolezn tako utegnejo postati uporabno klinično orodje za razlikovanje bolnikov s TTS in z AKS (25). Kronološki prikaz razvoja diagnostičnih meril TTS prikazuje **Tabela 3**.

5 Novi pogledi na patofiziologijo sindroma takotsubo (TTS)

Kljub številnim raziskavam zaenkrat patofiziološki mehanizmi nastanka sindroma TTS, zlasti pa njegovega okrevanja, ostajajo nepojasneni (26).

Trenutno sta z dokazi najbolj podprti teoriji o toksičnem učinku kateholaminov na srčnomišične celice (27) in endotelne celice koronarnega mikroobtoka (28). Slednje temelji na izsledkih raziskav, ki so pri bolnikih v akutni fazi TTS pokazali povišano serumsko koncentracijo adrenalina, noradrenalina in dopamina (29). Hkrati teorijo o toksičnem učinku kateholaminov na miokard podpirajo tudi opisi primerov TTS pri bolnikih s feokromocitomom (predvsem s fenotipom diskinezije bazalnih segmentov levega prekata) oz. po zdravljenju z inotropnimi zdravili, ki učinkujejo na adrenergične receptorje beta (dopamin, dobutamin) (30). Prav tako je slikanje s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET CT) z analogom noradrenalina v akutni fazi TTS dokazalo zvečano delovanje avtonomnega simpatičnega živčnega sistema na konici levega prekata (31). Slednje lahko delno pojasni nastanek diskinezije apikalnih segmentov levega prekata, ne razloži pa nastanka drugih vzorcev diskinezičnega krčenja levega prekata (bazalni oz. fokalni diskinezični segmenti), ki se tudi lahko pojavijo pri TTS.

Poleg teorije o toksičnem učinku kateholaminov je za razumevanje patogeneze TTS pomembna tudi teorija o koronarni mikrovaskularni disfunkciji. Slednjo so potrdili rezultati raziskav, ki so pri bolnikih s TTS pokazali podaljšan pretok kontrastnega sredstva po koronarnih

Tabela 3: Kronološki prikaz diagnostičnih meril TTS. Povzeto po Ghadri et al., Lyon et al., Scantlebury et al. in Filippo et al. (9,10,23,24).

Diagnostična merila	Mayo Clinic, 2004	Japanese, 2007	Revised Mayo Clinic, 2008	Italian Network, 2014	ESC HFA Taskforce, 2016	InterTak Registry, 2018
Obseg diskinezije LV se razteza nad povirjem 1 epikardne koronarne arterije	✓	×	✓	✓	✓	✓
Obseg diskinezije LV ustreza povirju 1 epikardne koronarne arterije	×	×	×	×	✓	✓
Prehodna diskinezija apikalnih ± srednjih segmentov LV	✓	✓	✓	×	✓	✓
Popolno okrevanje krčljivosti LV po akutni fazi TTS (dnevi oz. tedni)	×	✓	×	✓	×	×
Diskinezija DV	×	✓	×	×	✓	✓
Novonastale spremembe spojnice ST, inverzije vala T oz. LKB	✓	×	✓	✓	✓	✓
Podaljšanje dobe QT	×	✓	×	×	✓	✓
Blag oz. zmeren porast srčnih bioloških označevalcev	×	✓	✓	✓	✓	✓
Izključena možgansko-žilna bolezen	✓	✓	×	×	×	×
Izključena pomembna koronarna bolezen	✓	✓	✓	✓	✓	×
Izključen infekcijski miokarditis	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Izključen feokromocitom	✓	✓	✓	×	×	×
Ženski spol, postmenopavzno obdobje	×	✓	×	✓	×	✓
Stresni sprožilec	×	✓	✓	✓	✓	✓

Legenda: Japanese – Japonska merila; ESC HFA Taskforce – Delovna skupina za srčno popuščanje Evropskega združenja za kardiologijo (angl. European Society of Cardiology Taskforce); InterTak Registry – Mednarodni register takotsubo (angl. International Takotsubo Registry); TTS – sindrom takotsubo; LV – levi prekat; DV – desni prekat; LKB – levokračni blok; ± - lahko vključuje; ✓ – merilo je vključeno v diagnostični točkovnik; × - ni podatka oz. merilo ni vključeno v diagnostični točkovnik.

žilah in upočasnen pretok krvi skozi miokard pri bolnikih brez obstruktivne koronarne bolezni (32,33). Tako teorija o koronarni mikrovaskularni disfunkciji pri bolnikih s TTS delno pojasni neujemanje segmentnih motenj krčenja levega prekata in povirja epikardnih koronarnih arterij (34). Slednje se pomembno razlikuje od bolnikov z akutnim miokardnim infarktom, pri katerem obseg segmentnih motenj krčenja levega prekata praviloma sovпада s povirjem prizadete (okludirane) epikardne koronarne arterije. Model neujemanja obsega segmentnih motenj krčenja levega prekata in povirja epikardnih koronarnih arterij utegne tako razložiti tudi možno sopojavnost sindroma TTS pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom (35).

Novejša teorija o nastanku TTS vključuje tudi

neustrezno delovanje možganskih struktur (amigdala, hipokampus, bazalni gangliji itd.), ki čezmerno aktivirajo centralni adrenergični (simpatici) živčni sistem. Neustrezno (čezmerno) delovanje centralnega adrenergičnega (simpatičnega) živčnega sistema lahko pojasni nastanek bolezni pri bolnikih brez jasnega anamnestičnega podatka o predhodnem stresnem dogodku in pri bolnikih s pridruženo duševno motnjo (36). Glede na to teorijo je tudi možno, da je TTS primarno bolezen centralnega živčnega sistema, ki se klinično pokaže s simptomi in znaki akutnega srčnega popuščanja. Ta teorija pomeni pomembno izhodišče za nadaljnje raziskovalno delo, ki bo natančneje opredelilo vlogo centralnega živčnega sistema v patogenezi TTS in tako nakazalo nove možnosti specifičnega zdravljenja tega sindroma.

Poleg čezmernega učinka kateholaminov na miokard oz. koronarni obtok in patološkega delovanja možganskih struktur, ki uravnavajo avtonomni živčni sistem, novejša teorije proučujejo tudi vlogo sistema vnetja pri nastanku TTS. Tako naj bi po modelu sistema vnetja poškodba miokarda, ki je posledica toksičnega učinka kateholaminov in koronarne mikrovaskularne disfunkcije, aktivirala avtoimunske odzive proti antigenom srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarnega žilja. Aktualni podatki kažejo, da v akutni fazi TTS v miokardu prevladuje aktivacija nevtrofilnih granulocitov, ki jih v subakutni oz. kronični fazi bolezni nadomestijo makrofagi. Ti se lahko infiltrirajo v celotno debelino stene miokarda. Porušeno razmerje med provnetnimi (tip M1) in protivnetnimi makrofagi (tip M2) upočasni okrevanje krčenja prizadetega dela srčne mišice oz. lahko vodi k vztrajajočemu vnetju v miokardu z mikrovaskularno disfunkcijo in s tem k napredovanju sindroma TTS v kronično srčno popuščanje (37). Ta model vztrajajočega vnetja srčne mišice z mikrovaskularno disfunkcijo utegne predstavljati novo tarčo specifičnega zdravljenja tega sindroma.

V patofiziologiji TTS utegne igrati pomembno vlogo tudi genetska komponenta, ki vključuje polimorfizem genov za adrenergične receptorje na membrani kardiomiocitov (npr. *ADRB1*, *GRK5*, *BAG3*, itd.) (38,39). Izkazalo se je, da so različice teh genov povezane z različno razporeditvijo adrenergičnih receptorjev na membrani kardiomiocitov in z različno stopnjo aktiviranja kardiomiocitov oz. njihovo afiniteto za kateholamine. Slednje delno pojasni večjo dovzetnost za nastanek oz. recidiv sindroma TTS pri nosilcih različnih teh genov ter večjo pogostost TTS v posameznih družinah (40). Domnevajo tudi, da utegnejo nekateri epigenetski dejavniki, predvsem mikro-RNA (npr. miR-16, miR-26a, itd.), ki vplivajo na izražanje genov, vključenih v patofiziologijo TTS, v prihodnje postati pomembna tarča za specifično zdravljenje tega sindroma (39,41).

Z dokazi manj podprte teorije o nastanku TTS vključujejo vlogo estrogena, krč epikardnih koronarnih arterij oz. prehodno motnjo prekravitve miokarda s spontano reperfuzijo. Teorijo o pomankanju estrogena sicer podpirajo podatki o večji pogostosti TTS pri postmenopavznih ženskah oz. pri bolnicah, ki niso prejele nadomestne hormonske terapije (42). Ta teorija pa ne pojasni nastanka sindroma pri moških in pri mlajših bolnicah, ki predstavljajo pomemben delež bolnikov s TTS brez simptomov AKS (3). Tudi teoriji o prehodnem spazmu epikardnih arterij oz. prehodni motnji prekravitve miokarda s spontano reperfuzijo veljata za manj verjetni, saj s koronarografijo in farmakološkimi testi

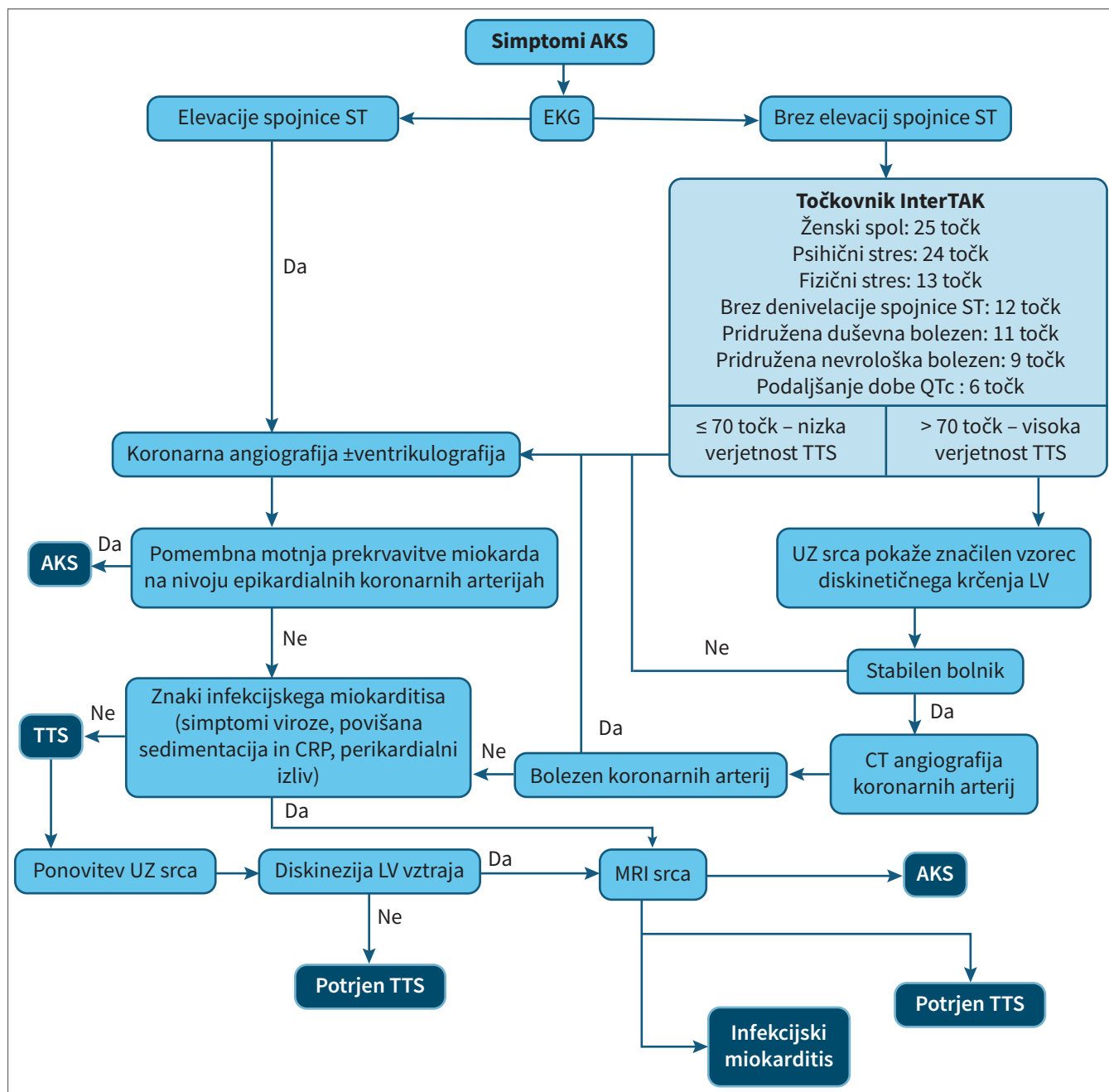
spazma koronarnega žilja pri večini bolnikov s TTS ni bilo mogoče izzvati (21,43).

6 Novosti pri diagnostični obravnavi sindroma takotsubo (TTS)

Medtem ko so priporočila za obravnavo bolnikov s sindromom TTS in simptomi AKS jasna (Slika 1) (44), pa so priporočila za diagnostično obravnavo in zdravljenje bolnikov s TTS brez simptomov AKS (3,4) manj dorečena.

Prvi korak pri diagnostični obravnavi bolnikov s TTS in simptomi AKS je elektrokardiogram (EKG). Novonastale spremembe v EKG, ki vključujejo inverzijo vala T in podaljšanje dobe QT, so poleg ženskega spola in anamneze stresnega sprožilca pomembni dejavniki, ki pri bolnikih s stenokardijo po točkovniku InterTAK lahko napoveduje večjo verjetnost za TTS v akutni fazi bolezni kot za AKS (25,45). Tako po podatkih večje retrospektivne raziskave (25), ki je preučevala napovedne dejavnike tveganja za akutni nastanek TTS oz. AKS pri 218 bolnikih s TTS v akutni fazi bolezni in 436 bolnikih z AKS (Slika 1), znaša verjetnost akutnega nastanka TTS na približno 90 % pri bolnikih s simptomi AKS in brez elevacij spojnice ST, ki po točkovniku InterTAK dosežejo vsaj 70 točk (44). Tako uporaba točkovnika v vsakdanji klinični praksi utegne izboljšati izbor bolnikov, pri katerih bi koristilo invazivno koronarno angiografijo odtehtale tveganja za zaplete. Poleg tega točkovnik InterTAK omogoča prepoznavanje tistih bolnikov z visoko verjetnostjo TTS (> 70 točk), ki bi ob diskineziji apeksa levega prekata na UZ srca in stabilnem krvnem tlaku lahko opravili CT angiografijo koronarnih arterij namesto invazivne koronarne angiografije. Potrebno pa je opozoriti, da točkovnik InterTAK temelji na podatkih raziskave (25), pri katerih je razmerje med bolniki s TTS v akutni fazi bolezni in z AKS v študijskem vzorcu znašalo 1:2, kar je pomembno manj, kot v splošni populaciji, ko je razmerje praviloma 1:50. Učinkovitost točkovnika InterTAK glede kliničnega razlikovanja sindromov TTS in AKS bo tako potrebno še prospektivno validirati.

Z napredkom pri slikovnem diagnosticiranju je v zadnjih letih pomembno porasla tudi uporaba MRI srca predvsem pri tistih bolnikih, pri katerih z UZ srca oz. koronarografijo z ventrikulografijo ne prikažemo značilnega diskinetičnega vzorca krčenja levega prekata, oz. pri katerih z opravljenimi preiskavami ne pojasnimo etiologije poškodbe miokarda. Tako v primerjavi z UZ srca oz. koronarografijo z ventrikulografijo, z MRI srca natančneje ločimo med TTS, AKS in miokarditisom.



Slika 1: Diagnostični algoritem sindroma takotsubo (TTS) s simptomi akutnega koronarnega sindroma (AKS). Povzeto po Ghadri et al., 2018 (44).

Legenda: AKS – akutni koronarni sindrom; TTS – sindrom takotsubo (*angl.* Takotsubo-type syndrome); LV – levi prekat; CRP – reaktivni protein C (*angl.* C-reactive protein), InterTAK – mednarodni register takotsubo (*angl.* International Takotsubo Registry)

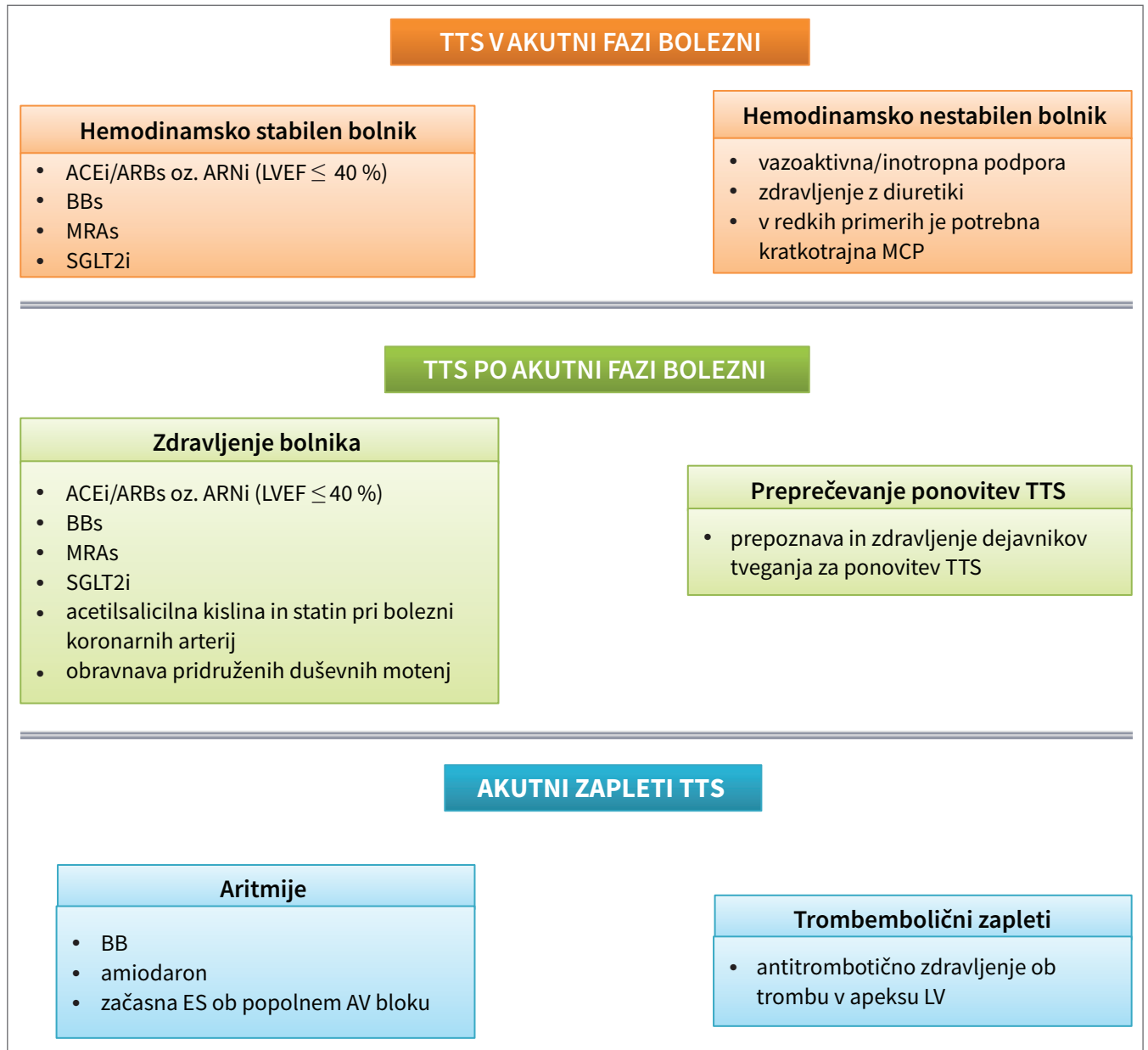
Slednje še posebej velja pri diagnosticiranju TTS z diskinezijo fokalnih segmentov. Razlikovanje med TTS in AKS oz. akutnim miokarditisom s pomočjo MRI srca temelji na prikazu pozne ojačitve gadolinijevega kontrastnega sredstva, ki se kopiči v nekrotičnem miokardu s povečano zunajcelično količino in visokim bremenom brazgotin. To pogosto vidimo pri bolnikih z miokardnim infarkt oz. akutnim miokarditisom, nasprotno

pa pri TTS v akutni fazi bolezni prevladuje predvsem edem miokarda, brazgotinsko breme pa je nizko ali odsotno. Kopičenje gadolinijevega kontrastnega sredstva v miokardu pri bolnikih s TTS je tudi dejavnik tveganja za neugoden potek bolezni (46). Tako Evropsko združenje za kardiologijo priporoča MRI srca pri diagnostični obravnavi vseh bolnikov v akutni fazi sindroma TTS (44,46).

7 Novosti pri zdravljenju sindroma takotsubo (TTS)

V zadnjem desetletju so mednarodne podatkovne baze o bolnikih s TTS pomembno prispevale tudi k razvoju

naprednejših pristopov pri zdravljenju teh bolnikov. Terapevtska obravnava TTS vključuje obravnavo akutnega srčnega popuščanja ter zdravljenje bolnikov po akutni fazi TTS. Pregled terapevtske obravnave bolnikov s TTS prikazuje [Slika 2 \(44\)](#).



Slika 2: Prikaz terapevtske obravnave bolnikov s sindromom takotsubo (TTS) glede na zadnja priporočila Evropskega združenja za kardiologijo. Povzeto po Ghadri et al., 2018 (44).

Legenda: TTS – sindrom takotsubo (*angl.* Takotsubo-type syndrome); ACEi – zaviralci angiotenzinske konvertaze (*angl.* angiotensin-converting-enzyme inhibitors); ARBs – zaviralci angiotenzina II (*angl.* angiotensin receptor blockers); BBs – zaviralci receptorjev beta (*angl.* beta blockers); MRAs – zaviralci mineralokortikoidnih receptorjev (*angl.* mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs); ARNi – zaviralec neprilizina in angiotenzinskega receptorja (*angl.* angiotensin II receptor blocker neprilysin inhibitor); SGLT2i – zaviralec natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2 (*angl.* sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT2i); MCP – mehanična podpora obtoka; ES – elektrostimulacija; LVEF – iztisni delež levega prekata (*angl.* left ventricular ejection fraction); LV – levi prekat.

7.1 Zdravljenje akutnega srčnega popuščanja pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih

Zaradi verjetne osrednje vloge, ki jo imajo kateholamini v patofiziologiji TTS pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih z akutnim srčnim popuščanjem, ni priporočljivo uporabljati inotropnih zdravil, ki učinkujejo na adrenergične receptorje beta (npr. dopamin, dobutamin). Njihova uporaba lahko namreč dodatno poslabša sindrom TTS, še posebej, če je pridružena dinamična obstrukcija iztočnega trakta levega prekata (*angl.* left ventricular outflow tract obstruction, LVOTO) (47). Nasprotno je pri teh bolnikih uporaba zdravil z inotropnim učinkom, ki ne učinkujejo na adrenergične receptorje beta (npr. levosimendan, milrinon), pokazala manj neugodnih učinkov na hemodinamski status bolnikov (48). Prav tako posamezni avtorji pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih s TTS svetujejo uporabo vazoaktivnih zdravil, ki učinkujejo samo na adrenergične receptorje alfa (npr. fenilefrin) (49). Če bolniki s sindromom TTS ostajajo hemodinamsko nestabilni kljub vazoaktivni in inotropni podpori (to je v praksi sicer redko), pride v poštev tudi zdravljenje z mehanično podporo krvnemu obtoku (npr. intraaortna balonska črpalka, zunajtelesna membranska oksigenacija – ECMO). Izjema so bolniki z LVOTO, pri katerih je zdravljenje z intraaortno balonsko črpalko sorazmerno izrazito kontraindicirano (44,49).

Akutno srčno popuščanje pri bolnikih s TTS lahko dodatno poslabšajo tudi tahikardne ali bradikardne motnje srčnega ritma, ki jih obravnavamo v skladu z aktualnimi priporočili (44).

7.2 Zdravljenje akutnega srčnega popuščanja pri hemodinamsko stabilnih bolnikih

Zdravljenje akutnega srčnega popuščanja pri hemodinamsko stabilnih bolnikih s TTS narekuje njihova klinična slika. Splošni ukrepi zdravljenja so enaki kot pri ostalih bolnikih z akutnim srčnim popuščanjem, kar vključuje ureditev krvnega tlaka, ustrezno oksigenacijo in zdravljenje z diuretiki pri hipervolemičnih bolnikih s kongestijo pljuč oz. pljučnim edemom (49). Posebnost obravnave hemodinamsko stabilnih bolnikov s TTS in akutnim srčnim popuščanjem je zgodnje uvajanje zaviralcev receptorjev beta (*angl.* beta blockers, BBs), saj slednje utegne pospešiti okrevanje krčljivosti miokarda levega prekata (44,50).

7.3 Zdravljenje sindroma takotsubo (TTS) po akutni fazi bolezni

Po priporočilih Evropskega združenja za kardiologijo

obrnava TTS po akutni fazi bolezni vključuje zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja, pridruženih srčno-žilnih bolezni in preprečevanje ponovitve sindroma (44). Slednja priporočila temeljijo na nizki stopnji dokazov zaradi pomanjkanja večjih randomiziranih in prospektivnih raziskav pri tej populaciji bolnikov.

7.3.1 Zaviralci angiotenzinske konvertaze, angiotenzina II oz. neprilizina in sindrom takotsubo (TTS)

Podatki iz literature kažejo, da utegne zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (*angl.* angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ACEi) oz. angiotenzina II (*angl.* angiotensin receptor blockers, ARBs) ugodno učinkovati na preživetje bolnikov s TTS. Tako je Templin s sodelavci v retrospektivni analizi, ki je vključevala 1.750 bolnikov s TTS, pokazal boljše enoletno preživetje bolnikov, ki so ob odpustu iz bolnišnice prejeli ACEi oz. ARBs, neodvisno od iztisnega deleža levega prekata v primerjavi s kontrolno skupino bolnikov (51). Poleg tega je Regnante s sodelavci v retrospektivni raziskavi, ki je vključevala 70 bolnikov s TTS, pokazal nižji delež srčno-žilnih zapletov v akutni fazi TTS pri tistih bolnikih, ki so ACEi oz. ARBs prejeli že pred nastankom bolezni (52). Nasprotno pa Santoro s sodelavci v metaanalizi, ki je vključevala 511 bolnikov s TTS iz 7 nerandomiziranih raziskav, ni pokazal zaščitnega učinka ACEi oz. ARBs na tveganje za ponovitev TTS (53). Kljub pomanjkanju podatkov o kliničnih učinkih zaviralcev neprilizina in angiotenzinskega receptorja II (*angl.* angiotensin II receptor blocker neprilysin inhibitor, ARNi) na preživetje bolnikov s TTS njihovo uporabo pri bolnikih s TTS in LVEF ≤ 40 % narekujejo aktualna priporočila Evropskega združenja za kardiologijo (54,55).

7.3.2 Zaviralci receptorjev beta in sindrom takotsubo (TTS)

V primerjavi z izsledki o ugodnem učinku ACEi oz. ARBs na preživetje bolnikov s TTS rezultati prvih retrospektivnih raziskav niso pokazali jasnega ugodnega učinka BBs na preživetje teh bolnikov oz. zmanjšanje ponovitve TTS. Tako je Templin s sodelavci v retrospektivni analizi, ki je vključevala 1.750 bolnikov s TTS, pokazal primerljivo 1-letno preživetje bolnikov s TTS, ki so prejeli BBs, v primerjavi s kontrolno skupino (51). Prav tako je Isogai s sodelavci v retrospektivni raziskavi, ki je vključevala 2.110 bolnikov s TTS, pokazal primerljiv učinek BBs na pogostost srčno-žilnih zapletov v akutni fazi TTS glede na kontrolno skupino

(56). Dodatno je Santoro s sodelavci v metaanalizi, ki je vključevala 511 bolnikov s TTS iz 7 nerandomiziranih raziskav, pokazal primerljivo prevalenco TTS med bolniki, ki so pred nastopom akutne faze bolezni prejeli BBs, in kontrolno skupino, pri kateri bolniki pred nastankom TTS BBs niso prejeli (53).

Nasprotno pa avtorji novejših prospektivnih raziskav pri bolnikih s TTS, zdravljenih z BBs, ugotavljajo boljše preživetje, hitrejše okrevanje krčljivosti miokarda in nižjo stopnjo ponovitve TTS. Tako je Silverio s sodelavci v multicentrični prospektivni raziskavi, ki je vključevala 825 bolnikov s TTS, v primerjavi s kontrolno skupino pokazal boljše 2-letno preživetje bolnikov, ki so ob odpustu prejeli BBs. Prav tako je podanaliza slednje raziskave pokazala, da je ugoden učinek BBs na preživetje prevladoval pri tistih bolnikih s TTS, ki so imeli pridruženo arterijsko hipertenzijo oz. so v akutni fazi bolezni razvili hujšo sistolično disfunkcijo miokarda levega prekata (57). Poleg tega je Ghalyoun s sodelavci v retrospektivni analizi, ki je vključevala 124 bolnikov s TTS, v primerjavi s kontrolno skupino poročal o hitrejšem okrevanju krčljivosti levega prekata pri bolnikih, ki so prejeli BBs že pred nastankom TTS akutne faze bolezni (58). Lau s sodelavci je v retrospektivni raziskavi, ki je vključevala 519 bolnikov s TTS, pokazal tudi manj ponovitev bolezni v 5-letnem obdobju po akutni fazi TTS pri bolnikih, ki so ob odpustu prejeli BBs (59).

Domnevamo, da utegne biti opisana raznolikost med podatki o učinku BBs na klinični potek TTS posledica zdravljenja teh bolnikov z različnimi skupinami BBs (60). V primerjavi s selektivnimi BBs (bisoprolol, nebivolol), ki so po izsledkih nekaterih manjših retrospektivnih analiz pokazali celo zvečanje tveganja za srčno-žilne zaplete v akutni fazi TTS oz. neugoden učinek na preživetje teh bolnikov (61), se je zdravljenje z neselektivnimi BBs (npr. labetalol, karvedilol) izkazalo za varno in za izid bolezni učinkovito (62). Slednje je verjetno posledica zmanjšanja čezmernega aktiviranja adrenergičnih receptorjev beta na kardiomiocitih in adrenergičnih receptorjev alfa na endotelnih celicah koronarnega obtoka, kar vodi k zmanjšanju vazokonstrikcije in nižji stopnji koronarne mikrovaskularne disfunkcije. Hipotezo o ugodnem učinku neselektivnih BBs na potek TTS podpirajo tudi izsledki podanalize multicentrične prospektivne raziskave, ki je pokazala ugoden učinek BBs na preživetje tistih bolnikov s TTS, ki so imeli poleg srčnega popuščanja tudi pridruženo arterijsko hipertenzijo (57), saj slednje bolnike zdravniki pogosteje zdravijo z neselektivnimi BBs, ki nižajo krvni tlak preko zaviranja adrenergičnih receptorjev

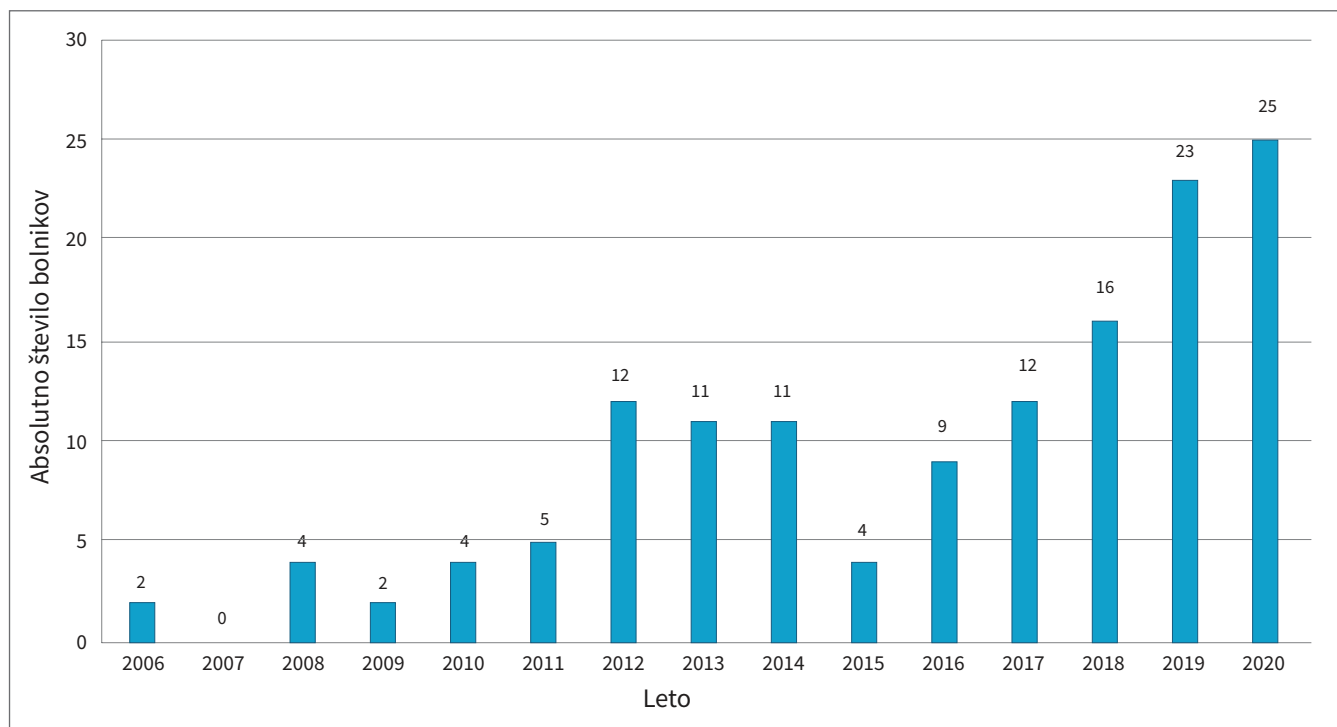
alfa na perifernih arteriolah (54,62). Poleg tega utegne avtonomno živčevje, ki je na ravni centralnega živčnega sistema, vključeno v patofiziologijo TTS (37), biti specifična tarča nekaterih neselektivnih BBs (propranolol), ki prehajajo krvno-možgansko pregrado (62). Vse to je pomembno izhodišče za večje randomizirane in prospektivne raziskave, ki bodo preučevale učinek zdravljenja z BBs na klinični potek sindroma TTS.

7.3.3 Zaviralci mineralokortikoidnih receptorjev oz. zaviralci natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2 in sindrom takotsubo (TTS)

V nasprotju z opisanimi, predvsem retrospektivnimi, raziskavami, ki so preučevale učinek zdravljenja z ACEi/ARBs in BBs na potek TTS pri sorazmerno velikem vzorcu vključenih bolnikov, trenutno ni jasnih podatkov, na osnovi katerih bi lahko opredelili vlogo zaviralcev mineralokortikoidnih receptorjev (*angl.* mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs) oz. zaviralcev natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2 (*angl.* sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) pri zdravljenju bolnikov s TTS. Tako je Abanador-Kamper s sodelavci v retrospektivni analizi, ki je vključevala 72 bolnikov s TTS, v primerjavi s kontrolno skupino poročal o morebitnem ugodnem učinku MRAs (43 % vključenih bolnikov) na preživetje in stopnjo okrevanja krčljivosti srčne mišice 2 meseca po zaključenem bolnišničnem zdravljenju pri tistih bolnikih s TTS, ki so hkrati prejeli ACEi oz. BBs (88 % vključenih bolnikov) ter antitrombotično zdravljenje (96 % vključenih bolnikov) (63). Kljub pomanjkanju jasnih dokazov o kliničnih učinkih MRAs oz. SGLT2 na potek TTS uporabo MRAs in SGLT2 pri bolnikih s TTS in LVEF \leq 40 % oz. LVEF 41-49 % ter uporabo SGLT2 pri bolnikih s TTS in srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata (LVEF \geq 50 %) narekujejo tudi aktualna priporočila Evropskega združenja za kardiologijo (54,55).

7.3.4 Zdravljenje pomembnih pridruženih bolezni pri sindromu takotsubo (TTS)

Poleg srčnega popuščanja imajo bolniki s TTS pogosto pridruženo tudi arterijsko hipertenzijo, diabetes, kronično ledvično bolezen, moteno presnovo maščob itd. Pridružene bolezni tudi pri tej populaciji bolnikov zdravimo v skladu z aktualnimi priporočili (64). Pomembno pa je poudariti, da sam sindrom TTS (brez pridruženih bolezni) ne narekuje uvedbe antitrombotične terapije (65).



Slika 3: Prikaz incidence bolnikov s sindromom takotsubo na Kliničnem oddelku za kardiologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v obdobju 2006–2020.

7.3.5 Priporočeno trajanje zdravljenja sindroma takotsubo (TTS) po akutni fazi bolezni

Jasnih priporočil glede optimalnega trajanja zdravljenja bolnikov po akutni fazi sindroma TTS zaenkrat ni. Aktualna priporočila Evropskega kardiološkega združenja svetujejo zdravljenje teh bolnikov 3–12 mesecev po akutni fazi oz. do popolnega okrevanja strukture in funkcije miokarda in normaliziranja funkcijskega statusa teh bolnikov (44,49). Zaenkrat ni podatkov, na osnovi katerih bi lahko opredelili podskupine bolnikov s TTS s tveganji, pri katerih bi bilo smiselno zdravljenje vendarle podaljševati.

8 Naše izkušnje z obravnavo bolnikov s sindromom takotsubo (TTS)

8.1 Uvod

Na Kliničnem oddelku za kardiologijo v UKC Ljubljana smo v obdobju 2006–2020 obravnavali 140 bolnikov s TTS. Vsi bolniki, vključeni v analizo, so izpolnjevali diagnostična merila za TTS mednarodnega registra InterTAK. Incidenca bolnikov s TTS je bila med letoma 2006 in 2011 podobna, nato pa je v obdobju med letoma 2012 in 2017 porasla za 2-krat, v obdobju med letoma 2018 in 2020 pa skoraj za 5-krat glede na izhodiščno (Slika 3).

Slednje smo pripisali povečani ozaveščenosti zdravnikov o sindromu TTS.

8.2 Metode

Podatke o bolnikih v akutni fazi TTS in ob 1-letnem sledenju smo zbrali z bolnišničnim informacijskim sistemom Hipokrat. Retrospektivno analizo zbranih podatkov smo opravili z računalniškim programom IBM SPSS Statistics (verzija 25, IBM, Chicago, ZDA).

Klinične značilnosti bolnikov predstavlja **Tabela 4**. Večina bolnikov s TTS so bile ženske, povprečna starost pa je znašala okrog 70 let. Pri približno 90 % bolnikov s TTS smo ugotavljali fenotip z apikalno diskinezijo. Iztisni delež levega prekata je bil praviloma le blago oslabljen. Pri približno 13 % bolnikov s TTS smo ugotavljali vsaj en srčno-žilni zaplet. Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravstvo Republike Slovenije (mnenje številka: 0120-28/2017-3).

8.3 Specifična analiza

Med enoletnim sledenjem je umrlo 5 bolnikov. Celokupna enoletna umrljivost je znašala 3,6 %. Ko smo bolnike primerjali glede na to, ali so ob odpustu prejemali BBs ali ne, nismo ugotovili pomembnih razlik glede

Tabela 4: Prikaz kliničnih podatkov o bolnikih med bolnišnično obravnavo na KO za kardiologijo v obdobju 2006–2020 in primerjava kliničnih značilnosti bolnikov, ki so ob odpustu prejeli zaviralec receptorjev beta oz. ga niso prejeli.

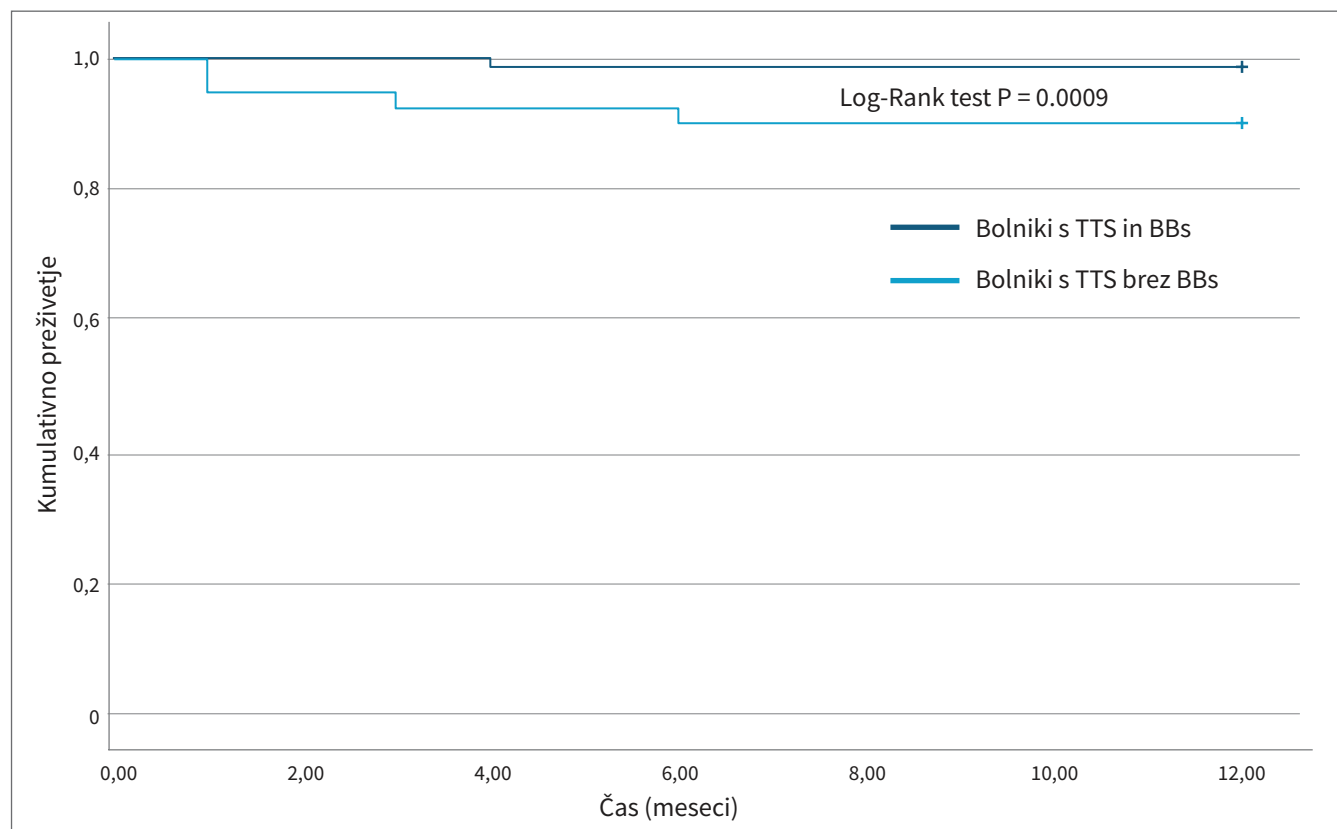
Parameter	Klinične značilnosti bolnikov med bolnišnično obravnavo	Primerjava skupin bolnikov, ki so ob odpustu prejeli BBs oz. ga niso prejeli		
	N = 140	BB ob odpustu (N = 100)	Brez BB ob odpustu (N = 40)	Vrednost p
Demografski in morfološki podatki				
Ženski spol (%)	135 (96,4)	99 (99,0)	36 (90,0)	0,02
Starost (v letih) (± SD)	68,2 ± 11,2	68,4 ± 9,7	67,9 ± 14,4	0,3
Apikalna diskinezija (%)	123 (87,9)	88 (88,0)	35 (87,5)	1,0
Trajanje hospitalizacije (IQR) (dnevi)	6 (3–9)	7 (3–11)	6 (2–11)	0,2
Pridružene bolezni				
AH (%)	91 (65,0)	65 (65,0)	26 (65,0)	1,0
HLP (%)	40 (28,6)	35 (35,0)	5 (12,5)	0,007
Hiper/hipotiroidizem (%)	26 (18,6)	20 (20,0)	6 (15,0)	0,6
SB 2 (%)	22 (15,7)	16 (16,0)	6 (15,0)	1,0
Stresni sprožilec				
Močan psihični stres (%)	70 (50,0)	55 (55,0)	15 (37,5)	0,06
Sistolčna funkcija LV				
LVEF ob sprejemu (%) (± SD)	50,1 ± 10,8	50,8 ± 10,2	48,5 ± 12,1	0,2
Laboratorijske vrednosti				
Troponin max. (IQR) (ng/mL)	1,3 (0,06–3,6)	1,3 (0,04–4,3)	0,8 (0,04–2,9)	0,6
NT-proBNP max. (IQR) (pg/mL)	3.845 (1.966–5.397)	3.845 (2.474–5.216)	2.317 (1.150–4.448)	0,09
Hb min. (g/L) (± SD)	131,3 ± 14,5	133,7 ± 11,9	124,5 ± 18,4	0,9
LDL (mmol/L) (± SD)	3,1 ± 1,1	3,1 ± 1,1	2,9 ± 1,1	0,8
CRP max. (IQR) (mg/L)	6 (5–26)	6 (5–30)	24,5 (7–48)	0,03
Zdravljenje				
BBs ob odpustu (%)	100 (71,4)	100 (100,0)	/	/
Selektivni BBs (%)	97 (69,3)	97 (97,0)	/	/
Neselektivni BBs (%)	3 (2,1)	3 (3,0)	/	/
Umrljivost				
Enoletna umrljivost (%)	5 (3,6)	1 (1,0)	4 (10,0)	0,02
Akutni srčno-žilni zapleti				
Število bolnikov z vsaj 1 akutnim srčno-žilnim zapletom (%)	19 (13,6)	13 (13,0)	6 (15,0)	0,8
Kardiogeni šok (%)	8 (5,7)	4 (4,0)	4 (10,0)	0,2
Anevrizma LV (%)	5 (3,6)	5 (5,0)	0 (0,0)	0,3

Parameter	Klinične značilnosti bolnikov med bolnišnično obravnavo	Primerjava skupin bolnikov, ki so ob odpustu prejeli BBs oz. ga niso prejeli		
	N = 140	BB ob odpustu (N = 100)	Brez BB ob odpustu (N = 40)	Vrednost p
SAM (%)	4 (2,9)	3 (3,0)	1 (2,5)	1,0
LVOTO (%)	3 (2,1)	2 (2,0)	1 (2,5)	1,0
Strdek v LV (%)	3 (2,1)	2 (2,0)	1 (2,5)	1,0

Legenda: TTS – sindrom takotsubo; N – število bolnikov z opazovanim parametrom; SD - standardni odklon ; IQR – kvartilni razmik; AH – arterijska hipertenzija; HLP – hiperlipidemija; SB 2 – sladkorna bolezen tipa 2, LV – levi prekat; LVEF – iztisni delež levega prekata; Troponin max. – najvišja vrednost troponina; NT-proBNP max. – najvišja vrednost N – terminalnega fragmenta proB-natriuretičnega peptida; Hb min. – najnižja vrednost hemoglobina; LDL – lipoprotein nizke gostote; CRP – reaktivni protein C; BBs – zaviralec receptorjev beta; SAM – sistolični premik sprednjega lističa mitralne zaklopke; LVOTO – dinamična obstrukcija iztočnega trakta levega prekata.

večine izhodiščnih kliničnih, ultrazvočnih ali biokemičnih značilnosti. Ugotovili pa smo višjo celokupno 1-letno umrljivost pri skupini bolnikov, ki ob odpustu ni prejela BBs (10,0 % proti 1,0 %, $p < 0,05$) (Slika 4). Poleg tega je bilo v skupini bolnikov, ki ob odpustu ni prejela BB, več moških (10,0 % proti 1,0 %, $p < 0,05$). Ti bolniki pa so ob odpustu imeli tudi višje vrednosti CRP (24,5 mg/L (7–48)

proti 6 mg/L (5–30), $p < 0,05$). Čeprav razlika v prevalenci močnega psihičnega stresnega sprožilca ni bila statistično značilna med skupinama bolnikov s TTS, ki so ob odpustu prejeli oz. niso prejeli BBs (55,0 % proti 37,5 %, $p = 0,06$), utegne trend nižje prevalence psihičnega stresnega sprožilca pri bolnikih s TTS brez BBs ob odpustu delno razložiti manj ugoden potek bolezni pri moških oz. pri



Slika 4: Graf prikazuje enoletno preživetje bolnikov, ki so ob odpustu prejeli zaviralec receptorjev beta (BBs) (temno modra krivulja), in bolnikov s sindromom takotsubo (TTS) brez zaviralca receptorjev beta (BBs) (svetlo modra krivulja). Legenda: TTS – sindrom takotsubo; BBs – zaviralec receptorjev beta.

bolnikov z višjimi vnetnimi kazalci (CRP). Slednjo hipotezo podpirajo izsledki večjih retrospektivnih raziskav, ki so preučevale klinične značilnosti bolnikov s TTS glede na vrsto močnega sprožilnega stresnega dogodka oz. vpliv vrste stresnega sprožilca na 5-letno preživetje bolnikov s TTS (3-5,12). Pri tem je potrebno opozoriti tudi na omejitve pri interpretiranju naših rezultatov. Zaradi opazovalne oz. retrospektivne analize podatkov ni povsem jasno, ali so se zdravniki odločili za uvedbo zdravljenja z BBs pri tistih bolnikih s TTS v akutni fazi bolezni, ki so imeli boljše napoved izida oz. so bili manj hemodinamsko nestabilni (manj življenjsko ogroženi bolniki z nižjo prevalenco močnega sprožilnega fizičnega stresnega dogodka). K morebitnemu pristranskemu interpretiranju rezultatov prispeva tudi pomanjkanje jasnih objektivnih meril za opredelitev vrste prevladujočega stresnega sprožilca pri bolnikih s TTS v akutni fazi bolezni.

8.4 Zaključki

Naši rezultati potrjujejo izkušnje ostalih centrov, ki obravnavajo bolnike s TTS. Tudi naši podatki kažejo, da ne gre za benigno bolezen, ampak za sindrom, ki terja sistematično, strukturirano in multidisciplinarno obravnavo, s katero lahko pomembno izboljšamo izid zdravljenja teh bolnikov. Na KO za kardiologijo tako te bolnike vodimo v posebni ambulanti za bolnike s sindromom TTS, ki poteka pod okriljem Programa za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca, KO za kardiologijo, UKC Ljubljana.

9 Pogled v prihodnost zdravljenja sindroma takotsubo (TTS)

Kljub pomanjkanju jasnih priporočil za terapevtsko obravnavo bolnikov s TTS, ki bi jih podpirala visoka stopnja dokazov, smo v zadnjih 5 letih pomembno nadgradili svoje razumevanje patofizioloških mehanizmov te bolezni. Slednje utegne postati pomembno izhodišče za razvoj specifične terapevtske obravnave teh bolnikov, vključno z zdravljenjem mikrovaskularne disfunkcije, uravnavanjem avtonomnega živčevja na ravni centralnega živčnega sistema in personalizirano medicino z uporabo genske tehnologije.

10 Zaključek

V zadnjem desetletju je TTS postala prepoznavna klinična entiteta. Izkazalo se je, da ne gre za benigno bolezen z nenevarnim potekom, saj je preživetje bolnikov s TTS primerljivo s preživetjem bolnikov z AKS. Prav tako pomemben delež bolnikov s TTS razvije simptome in znake kroničnega srčnega popuščanja. To pomeni, da bolniki s TTS terjajo sistematično, strukturirano in multidisciplinarno obravnavo v specializiranih centrih. Upamo, da bo v prihodnosti poglobljeno razumevanje patofiziologije TTS odprlo nove diagnostično-terapevtske možnosti za to skupino bolnikov.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorja nimava navzkrižja interesov.

Literatura

- Sato H, Tateishi H, Dote K, Uchida T, Ishihara M, et al. Takotsubo like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M, eds. *Clinical Aspects of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publ Com; 1990. pp. 56-64.
- Y-Hassan S, Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. *Clin Auton Res*. 2018;28(1):53-65. DOI: 10.1007/s10286-017-0465-z PMID: 28917022
- Chockalingam A. Stress cardiomyopathy of the critically ill: spectrum of secondary, global, probable and subclinical forms. *Indian Heart J*. 2018;70(1):177-84. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.04.005 PMID: 29455775
- Prasad A, Dargas G, Srinivasan M, Yu J, Gersh BJ, Mehran R, et al. Incidence and angiographic characteristics of patients with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial: an analysis from a multicenter, international study of ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(3):343-8. DOI: 10.1002/ccd.23441 PMID: 22121008
- Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, Gili S, Jurisic S, Di Vece D, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):874-82. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.016 PMID: 30115226
- Redfors B, Jha S, Thorleifsson S, Jernberg T, Angerås O, Frobert O, et al. Short- and Long-Term Clinical Outcomes for Patients With Takotsubo Syndrome and Patients With Myocardial Infarction: A Report From the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(17). DOI: 10.1161/JAHA.119.017290 PMID: 34465127
- Looi JL, Verryt T, McLeod P, Chan C, Pemberton J, Webster M, et al. Type of Stressor and Medium-Term Outcomes After Takotsubo Syndrome: What Becomes of the Broken Hearted? (ANZACS-QI 59). *Heart Lung Circ*. 2022;31(4):499-507. DOI: 10.1016/j.hlc.2021.09.021 PMID: 34742642
- Scally C, Rudd A, Mezincescu A, Wilson H, Srivanasan J, Horgan G, et al. Persistent Long-Term Structural, Functional, and Metabolic Changes After Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;137(10):1039-48. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031841 PMID: 29128863
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076 PMID: 29850871

10. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on takotsubo syndrome: a position statement from the taskforce on takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):8-27. DOI: [10.1002/ehfj.424](https://doi.org/10.1002/ehfj.424) PMID: 26548803
11. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3503-626. DOI: [10.1093/eurheartj/ehad194](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194) PMID: 37622657
12. Arcari L, Núñez Gil IJ, Stiermaier T, El-Battrawy I, Guerra F, Novo G, et al. Gender Differences in Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(21):2085-93. DOI: [10.1016/j.jacc.2022.03.366](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.366) PMID: 35618345
13. El-Battrawy I, Santoro F, Stiermaier T, Möller C, Guastafierro F, Novo G, et al. Incidence and Clinical Impact of Recurrent Takotsubo Syndrome: Results From the GEIST Registry. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(9). DOI: [10.1161/JAHA.118.010753](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010753) PMID: 31046506
14. Lau C, Chiu S, Nayak R, Lin B, Lee MS. Survival and risk of recurrence of takotsubo syndrome. *Heart.* 2021;107(14):1160-6. DOI: [10.1136/heartjnl-2020-318028](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318028) PMID: 33419884
15. Manfredini R, De Giorgi A, Fabbian F. Anemia: Another Stone in the Wall of Takotsubo Outcomes? *Angiology.* 2021;72(9):803-4. DOI: [10.1177/0003197211005608](https://doi.org/10.1177/0003197211005608) PMID: 33769077
16. Assad J, Femia G, Pender P, Badie T, Rajaratnam R. Takotsubo Syndrome: A Review of Presentation, Diagnosis and Management. *Clin Med Insights Cardiol.* 2022;16. DOI: [10.1177/11795468211065782](https://doi.org/10.1177/11795468211065782) PMID: 35002350
17. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, Tranter MH, Mansfield C, O'Gara P, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation.* 2012;126(6):697-706. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111591](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111591) PMID: 22732314
18. Tumpaj T, Pavšič N, Marinšek M, Bunc M. Stresna kardiomiopatija. *Med Razgl.* 2016;55(1):24-6.
19. Bridgman PG, Chan CW. The fifth takotsubo variant. *Echocardiography.* 2017;34(1):122-3. DOI: [10.1111/echo.13405](https://doi.org/10.1111/echo.13405) PMID: 27804168
20. Desmet W, Bennett J, Ferdinande B, De Cock D, Adriaenssens T, Coosemans M, et al. The apical nipple sign: a useful tool for discriminating between anterior infarction and transient left ventricular ballooning syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014;41(3):264-7. DOI: [10.1177/2048872613517359](https://doi.org/10.1177/2048872613517359) PMID: 24381096
21. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(5):737-42. DOI: [10.1016/S0735-1097\(02\)02925-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02925-X) PMID: 12628715
22. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2004;141(11):858-65. DOI: [10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00010](https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00010) PMID: 15583228
23. Scantlebury DC, Prasad A. Diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J.* 2014;78(9):2129-39. DOI: [10.1253/circj.CJ-14-0859](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0859) PMID: 25131525
24. Di Filippo C, Bacchi B, Di Mario C. Novel Aspects of Classification, Prognosis and Therapy in Takotsubo Syndrome. *Eur Cardiol.* 2019;14(3):191-6. DOI: [10.15420/ecr.2019.27.3](https://doi.org/10.15420/ecr.2019.27.3) PMID: 31933691
25. Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, Seifert B, Napp LC, Diekmann J, et al.; InterTAK co-investigators. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(8):1036-42. DOI: [10.1002/ehfj.683](https://doi.org/10.1002/ehfj.683) PMID: 27928880
26. Singh T, Khan H, Gamble DT, Scally C, Newby DE, Dawson D. Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation.* 2022;145(13):1002-19. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055854](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055854) PMID: 35344411
27. Wittstein IS. Stress cardiomyopathy: a syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning? *Cell Mol Neurobiol.* 2012;32(5):847-57. DOI: [10.1007/s10571-012-9804-8](https://doi.org/10.1007/s10571-012-9804-8) PMID: 22297544
28. Möller C, Stiermaier T, Meusel M, Jung C, Graf T, Eitel I. Microcirculation in Patients with Takotsubo Syndrome-The Prospective CIRCUS-TTS Study. *J Clin Med.* 2021;10(10):2127. DOI: [10.3390/jcm10102127](https://doi.org/10.3390/jcm10102127) PMID: 34069038
29. Kume T, Kawamoto T, Okura H, Toyota E, Neishi Y, Watanabe N, et al. Local release of catecholamines from the hearts of patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J.* 2008;72(1):106-8. DOI: [10.1253/circj.72.106](https://doi.org/10.1253/circj.72.106) PMID: 18159109
30. Amariles P. A comprehensive literature search: drugs as possible triggers of Takotsubo cardiomyopathy. *Curr Clin Pharmacol.* 2011;6(1):1-11. DOI: [10.2174/157488411794941340](https://doi.org/10.2174/157488411794941340) PMID: 21235467
31. Prasad A, Madhavan M, Chareonthaitawee P. Cardiac sympathetic activity in stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6(6):430-4. DOI: [10.1038/nrcardio.2009.51](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2009.51) PMID: 19471287
32. Elesber A, Lerman A, Bybee KA, Murphy JG, Barsness G, et al. Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome correlate of myocardial injury. *Am Heart J.* 2006;152(3):469.e9-e13. DOI: [10.1016/j.ahj.2006.06.007](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.06.007) PMID: 16923415
33. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakama Y, et al. Prevalence of incidental coronary artery disease in tako-tsubo cardiomyopathy. *Coron Artery Dis.* 2009;20(3):214-8. DOI: [10.1097/MCA.0b013e3283299260](https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3283299260) PMID: 19318927
34. Lüscher TF, Templin C. Is takotsubo syndrome a microvascular acute coronary syndrome? Towards of a new definition. *Eur Heart J.* 2016;37(37):2816-20. DOI: [10.1093/eurheartj/ehw057](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw057) PMID: 26966148
35. Sharkey SW, Kalra A, Henry TD, Smith TD, Pink VR, Lesser JR, et al. Coexistence of acute takotsubo syndrome and acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(4):825-9. DOI: [10.1002/ccd.28595](https://doi.org/10.1002/ccd.28595) PMID: 31696663
36. Templin C, Hänggi J, Klein C, Topka MS, Hiestand T, Levinson RA, et al. Altered limbic and autonomic processing supports brain-heart axis in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J.* 2019;40(15):1183-7. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz068](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz068) PMID: 30831580
37. Scally C, Abbas H, Ahearn T, Srinivasan J, Mezincescu A, Rudd A, et al. Myocardial and systemic inflammation in acute stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation.* 2019;139(13):1581-92. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037975](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037975) PMID: 30586731
38. Borchert T, Hübscher D, Guessoum CI, Lam TD, Ghadri JR, Schellinger IN, et al. Catecholamine-dependent beta-adrenergic signaling in a pluripotent stem cell model of Takotsubo cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):975-91. DOI: [10.1016/j.jacc.2017.06.061](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.061) PMID: 28818208
39. Ferradini V, Vacca D, Belmonte B, Mango R, Scola L, Novelli G, et al. Genetic and Epigenetic Factors of Takotsubo Syndrome: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9875. DOI: [10.3390/ijms22189875](https://doi.org/10.3390/ijms22189875) PMID: 34576040
40. Ikutomi M, Yamasaki M, Matsusita M, Watari Y, Arashi H, Endo G, et al. Takotsubo cardiomyopathy in siblings. *Heart Vessels.* 2014;29(1):119-22. DOI: [10.1007/s00380-013-0345-y](https://doi.org/10.1007/s00380-013-0345-y) PMID: 23563753
41. Couch LS, Fiedler J, Chick G, Clayton R, Dries E, Wienecke LM, et al. Circulating microRNAs predispose to takotsubo syndrome following high-dose adrenaline exposure. *Cardiovasc Res.* 2022;118(7):1758-70. DOI: [10.1093/cvr/cvab210](https://doi.org/10.1093/cvr/cvab210) PMID: 34155498
42. Kuo BT, Choubey R, Novaro GM. Reduced estrogen in menopause may predispose women to takotsubo cardiomyopathy. *Gend Med.* 2010;7(1):71-7. DOI: [10.1016/j.genm.2010.01.006](https://doi.org/10.1016/j.genm.2010.01.006) PMID: 20189157
43. Haghi D, Suselbeck T, Wolpert C. Severe multivessel coronary vasospasm and left ventricular ballooning syndrome. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(3):268-9. DOI: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.792887](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.792887) PMID: 20031726
44. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J.* 2018;39(22):2047-62. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy077](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy077) PMID: 29850820

45. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Morita S, Okuda J, Iwahashi N, et al. Simple and accurate electrocardiographic criteria to differentiate takotsubo cardiomyopathy from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2514-6. DOI: [10.1016/j.jacc.2009.12.059](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.059) PMID: 20510222
46. Jensch PJ, Stiermaier T, Eitel I. Takotsubo Syndrome-Is There a Need for CMR? *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(4):200-10. DOI: [10.1007/s11897-021-00518-x](https://doi.org/10.1007/s11897-021-00518-x) PMID: 34148183
47. Ansari U, El-Battrawy I, Fastner C, Behnes M, Sattler K, Huseynov A, et al. Clinical outcomes associated with catecholamine use in patients diagnosed with Takotsubo cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):54. DOI: [10.1186/s12872-018-0784-6](https://doi.org/10.1186/s12872-018-0784-6) PMID: 29554866
48. Yaman M, Arslan U, Kaya A, Akyol A, Ozturk F, Okudan YE, et al. Levosimendan accelerates recovery in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Cardiol J*. 2016;23(6):610-5. DOI: [10.5603/CJ.a2016.0100](https://doi.org/10.5603/CJ.a2016.0100) PMID: 27910084
49. Sattar Y, Siew KS, Connerney M, Ullah W, Alraies MC. Management of Takotsubo Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2020;12(1). DOI: [10.7759/cureus.6556](https://doi.org/10.7759/cureus.6556) PMID: 32042529
50. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, Fanelli M, Musaico F, Tarantino N, et al. Hemodynamic Effects, Safety, and Feasibility of Intravenous Esmolol Infusion During Takotsubo Cardiomyopathy With Left Ventricular Outflow Tract Obstruction: Results From A Multicenter Registry. *Cardiovasc Ther*. 2016;34(3):161-6. DOI: [10.1111/1755-5922.12182](https://doi.org/10.1111/1755-5922.12182) PMID: 26946520
51. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(10):929-38. DOI: [10.1056/NEJMoa1406761](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406761) PMID: 26332547
52. Regnante RA, Zuzek RW, Weinsier SB, Latif SR, Linsky RA, Ahmed HN, et al. Clinical characteristics and four-year outcomes of patients in the Rhode Island Takotsubo Cardiomyopathy Registry. *Am J Cardiol*. 2009;103(7):1015-9. DOI: [10.1016/j.amjcard.2008.12.020](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.12.020) PMID: 19327433
53. Santoro F, Ieva R, Musaico F, Ferraretti A, Triggiani G, Tarantino N, et al. Lack of efficacy of drug therapy in preventing takotsubo cardiomyopathy recurrence: a meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2014;37(7):434-9. DOI: [10.1002/clc.22280](https://doi.org/10.1002/clc.22280) PMID: 24700369
54. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368) PMID: 34447992
55. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39. DOI: [10.1093/eurheartj/ehad195](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195) PMID: 37622666
56. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. Early β -blocker use and in-hospital mortality in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Heart*. 2016;102(13):1029-35. DOI: [10.1136/heartjnl-2015-308712](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308712) PMID: 26879240
57. Silverio A, Parodi G, Scudiero F, Bossone E, Di Maio M, Vriz O, et al. Beta-blockers are associated with better long-term survival in patients with Takotsubo syndrome. *Heart*. 2022;108(17):1369-76. DOI: [10.1136/heartjnl-2021-320543](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320543) PMID: 35361673
58. Ghalyoun BA, Guragai N, Garris R, Sharfoon D, Chuang A, et al. Abstract 11626: Faster Recovery in Takotsubo With Prior Beta-blocker Use. *Circulation*. 2019;140(1):11626.
59. Lau C, Chiu S, Nayak R, Lin B, Lee MS. Survival and risk of recurrence of takotsubo syndrome. *Heart*. 2021;107(14):1160-6. DOI: [10.1136/heartjnl-2020-318028](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318028) PMID: 33419884
60. Aimo A, Pelliccia F, Panichella G, Vergaro G, Barison A, Passino C, et al. Indications of beta-adrenoceptor blockers in Takotsubo syndrome and theoretical reasons to prefer agents with vasodilating activity. *Int J Cardiol*. 2021;333:45-50. DOI: [10.1016/j.ijcard.2021.02.074](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.02.074) PMID: 33667578
61. Topf A, Mirna M, Dienhart C, Jirak P, Bacher N, Boxhammer E, et al. Pretreatment with Betablockers, a Potential Predictor of Adverse Cardiovascular Events in Takotsubo Syndrome. *Biomedicines*. 2022;10(2):1-14. DOI: [10.3390/biomedicines10020464](https://doi.org/10.3390/biomedicines10020464) PMID: 35203673
62. Madias JE. Metoprolol, propranolol, carvedilol, or labetalol for patients with Takotsubo syndrome? *Clin Auton Res*. 2018;28(1):131-2. DOI: [10.1007/s10286-017-0482-y](https://doi.org/10.1007/s10286-017-0482-y) PMID: 29110279
63. Abanador-Kamper N, Kamper L, Wolfertz J, Pomjanski W, Wolf-Pütz A, Seyfarth M. Evaluation of therapy management and outcome in Takotsubo syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):225. DOI: [10.1186/s12872-017-0661-8](https://doi.org/10.1186/s12872-017-0661-8) PMID: 28818058
64. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425) PMID: 31504439
65. D'Ascenzo F, Gili S, Bertaina M, Iannaccone M, Cammann VL, Di Vece D, et al. Impact of aspirin on takotsubo syndrome: a propensity score-based analysis of the InterTAK Registry. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(2):330-7. DOI: [10.1002/ehfj.1698](https://doi.org/10.1002/ehfj.1698) PMID: 31863563