

Niekorzystny wpływ terapii lekiem β -adrenolitycznym na chorego z omdleniami wazowagalnymi

Jacek Gajek, Dorota Zyśko i Bogumił Halawa

Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Negative influence of β -blocker therapy in patient with vasovagal syncope

Beta-adrenergic receptor blockers are widely used in the treatment of vasovagal syncope because this class of drugs influences the pathophysiologic process leading to the neurocardiogenic reaction. There is unresolved question about its action in patients suffering from syncope concerning its negative chrono-, batmo- and dromotropic properties. The case of 23-years old man is described presented with frequent losses of consciousness in whom vasovagal syncope was diagnosed as VASIS I reaction, with junctional escape rhythm 46 bpm. The treatment with β -blocker was started and the clinical course of the disease improved. But during the control tilt test cardioinhibitory pattern of the neurocardiogenic reaction was provoked with RR pause of 6.3 sec. due to sinoatrial block. There is only few data on this topic in the literature and authors discusses the diagnostic and therapeutic possibilities in such a case. (Folia Cardiol. 2002; 9: 271–274)

vasovagal syncope, treatment, β -blockers

Wstęp

Leki β -adrenolityczne mają zapobiegać omdleniom wazowagalnym przez zmniejszanie kurczliwości mięśnia sercowego i aktywacji jego mechano-receptorów, jednak teoretycznie istnieje niebezpieczeństwo, że w razie wystąpienia omdlenia leki te mogą zaostrzyć jego przebieg poprzez swoje ujemne chronotropowe, dromotropowe i batmotropowe działanie.

W literaturze nie ma zbyt wielu opisów przypadków niekorzystnego wpływu leków β -adrenolitycznych na przebieg reakcji neurokardiogennej, także w wytycznych postępowania ESC brakuje odnośników do piśmiennictwa przy zdaniu o możliwym zaostrzeniu przebiegu schorzenia przez β -adrenolityki [1]. Próba wyodrębnienia podgrupy szczególnie

zagrożonej wystąpieniem takiego powikłania może być przeprowadzona dopiero po opisanu odpowiednio dużej liczby chorych, u których w czasie leczenia β -adrenolitykiem doszło do pogorszenia przebiegu schorzenia. Konieczne będzie zdefiniowanie, czy pogorszenie to jedynie sytuacja zwiększenia częstości omdleń, czy też łatwiejsza ich prowokacja lub wystąpienie typu kardiodepresyjnego w miejsce mieszanego czy wazodepresyjnego (przy tym nie można zapomnieć, że poważne urazy częściej związane są z kardiodepresyjnym typem reakcji) [2].

Opis przypadku

Mężczyznę w wieku 23 lat skierowano w celu diagnostyki omdleń i stanów przedomdleniowych, które występują od 4 lat z częstością 1–2 omdlenia rocznie i 1–2 stany przedomdleniowe tygodniowo, w warunkach przedłużonej pionizacji lub po wysiłku fizycznym, z objawami przepowiadającymi pod postacią osłabienia, potów, nudności, zaburzeń widzenia. W czasie pobytu w klinice omdlenie wystąpiło również w czasie zakładania wenflonu; w bada-

Adres do korespondencji: Dr med. Jacek Gajek
Katedra i Klinika Kardiologii AM
ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław
Nadesłano: 10.01.2002 r. Przyjęto do druku: 12.04.2002 r.

niu holterowskim zarejestrowano wówczas rytm węzłowy. W badaniu holterowskim maksymalna częstość rytmu serca wynosiła 138/min, minimalna w godzinach nocnych — 50/min, średnia — 86/min. W godzinach nocnych stwierdzono 1 pauzę RR o czasie trwania 1,9 s w przebiegu bloku przedsionkowo-komorowego typu Wenckebacha.

W teście pochyleniowym przed rozpoczęciem leczenia wystąpiło omdlenie w 6. minucie biernej części testu pochyleniowego pod kątem 60° w przebiegu reakcji neurokardiogennej typu mieszanego według klasyfikacji VASIS. Utrzymanie częstości rytmu serca 46/min w czasie omdlenia było możliwe dzięki wystąpieniu zastępczego rytmu węzłowego. Maksymalna częstość rytmu serca w czasie badania wynosiła 96/min.

W badaniu echokardiograficznym stwierdzono prawidłowe struktury serca. Na podstawie wywiadu oraz dodatniego wyniku testu pochyleniowego u chorego rozpoznano omdlenia wazowagalne. Przeprowadzono edukację chorego na temat przyczyn jego dolegliwości i metod zapobiegania im. W leczeniu farmakologicznym zastosowano propranolol w dawce 3 × 10 mg, gdyż po podaniu metoprololu w dawce 2 × 50 mg obserwowano znaczne zwolnienie spoczynkowej częstości serca. Ponadto zalecono choremu trening pozycyjny w warunkach ambulatoryjnych.

Po miesiącu pacjenta ponownie przyjęto do kliniki w celu wykonania badań kontrolnych. Klinicznie u chorego w czasie pobytu w domu nie występowały omdlenia i zmniejszyła się częstość stanów przedomdleniowych.

W kontrolnym teście pochyleniowym podczas leczenia propranololem omdlenie wystąpiło w 10. minucie badania w biernej części testu z zastosowaniem kąta pochylenia, jak poprzednio w przebiegu reakcji kardiodepresyjnej z pauzą RR równą 6,3 s o typie zahamowania zatokowego. Maksymalna częstość rytmu serca w czasie badania wynosiła 82/min. W badaniu holterowskim uległa zwolnieniu średnia częstość rytmu serca do 65/min, maksymalna częstość rytmu serca — do 103/min, minimalna częstość rytmu serca — do 44/min, wystąpiła 1 pauza RR o czasie trwania 2,5 s w przebiegu bloku przedsionkowo-komorowego typu Wenckebacha.

Dyskusja

Przyjmuje się, że korzystny wpływ β -adrenolityków w zapobieganiu występowaniu omdleń wazowagalnych polega na hamowaniu pobudzenia mechanoreceptorów przez zmniejszenie kurczliwości mięśnia sercowego, co uniemożliwia osiągnię-

cie poziomu depolaryzacji progowej w rozpoczynających się tutaj niezmielinizowanych włóknach typu C, tworzących dośrodkowe ramię łuku odruchowego [3]. Wiąże się ona również ze zwalnianiem częstości rytmu serca, gdyż wykazano wyższą skuteczność leków β -adrenolitycznych w grupie chorych, u których omdlenie było poprzedzone większym przyspieszeniem rytmu serca.

Dotychczas β -adrenolityki uważano za leki pierwszego rzutu w terapii omdleń wazowagalnych, jednak ostatnie wyniki badania randomizowanego przeprowadzonego przez Madrid i wsp. [4] oraz badania retrospektywnego obejmującego chorych z Mayo Clinic [5] podważają ich znaczenie, gdyż wykazały brak skuteczności leków β -adrenolitycznych w leczeniu omdleń wazowagalnych, a nawet pogorszenie przebiegu schorzenia. Aktualnie przyjmuje się, że nie ma dostatecznych dowodów na skuteczność tych leków w terapii omdleń wazowagalnych.

W piśmiennictwie autorzy znaleźli nieliczne opisy niekorzystnych reakcji po leczeniu β -adrenolitykami. Wang i wsp. opisali przypadek 27-letniego chorego z wywiadem 4 omdleń w ciągu 2 miesięcy, z dodatnim testem pochyleniowym z prowokacją izoprenalina, u którego w czasie omdlenia wystąpił rytm idiowentrikularny. Po zastosowaniu atenololu w dawce 50 mg/d częstość omdleń zwiększyła się — w ciągu 2 tygodni wystąpiło 10 incydentów omdlenia [6]. Dangovian i wsp. przedstawili przypadek chorej z dodatnim testem pochyleniowym po prowokacji izoprenalina, u której w czasie leczenia metoprololem w dawce 50 mg/d zwiększyła się częstość omdleń, a w kontrolnym teście pochyleniowym w biernej części badania wystąpiła długotrwała asystolia [7].

Klinicznie w przypadku badanego przez autorów chorego zmniejszyła się liczba stanów przedomdleniowych, w okresie 1 miesiąca do omdlenia nie doszło, jednak trudno jest porównywać ich częstość, gdyż przed przyjęciem do szpitala występowały 1–2 razy w roku.

W teście pochyleniowym w czasie leczenia propranololem wydłużył się czas tolerancji biernej pionizacji, zmniejszyła się maksymalna częstość rytmu serca z 96/min do 82/min, a w czasie omdlenia elektrokardiograficznie stwierdzono pauzę RR o czasie trwania 6 s, gdy przed leczeniem u chorego wystąpił rytm węzłowy o częstości 46/min.

Wszystkie te korzystne i niekorzystne objawy autorzy łączą ze stosowanym leczeniem propranololem, które ponadto spowodowało zwolnienie w holterowskim monitorowaniu EKG średniej, maksymalnej i minimalnej częstości rytmu serca. Zmniejszeniu częstości stanów przedomdleniowych

odpowiadało wydłużenie czasu tolerancji biernego pochylenia. Leki β -adrenolityczne zwalniają częstość rytmu serca, i dlatego maksymalna częstość rytmu serca w teście pochyleniowym była niższa. Zastępczy rytm węzłowy, który wystąpił w czasie omdlenia przed włączeniem do leczenia propranololu, mógł być następstwem dodatniego batmotropowego wpływu wydzielonych w czasie omdlenia amin katecholowych w warunkach asymetrycznego unerwienia węzłów. Jest to tylko przypuszczenie, gdyż u chorego nie badano symetrii unerwienia węzłów metodą opisaną przez Koźluka i wsp. [8]. Według hipotezy autorów wyzwolenie reakcji neurokardiogennej w czasie podawania β -adrenolityku doprowadziło do zahamowania wystąpienia zastępczego rytmu węzłowego, w następstwie czego pojawiła się pauza RR o typie zahamowania zatokowego.

Zmienność typów reakcji neurokardiogennych w czasie testu pochyleniowego obserwowano wielu autorów [9, 10]. Częściowo jest ona związana z czasem, w którym przerywa się badanie. Przedłużanie czasu trwania badania pomimo wystąpienia omdlenia związane jest z większą częstością reakcji kardiodepresyjnych. Jednak w takich warunkach reakcja kardiodepresyjna może nie być następstwem wzajemnego oddziaływania obu składowych układu autonomicznego, lecz skutkiem przedłużającej się hipotonii. Przerwanie testu pochyleniowego w przebiegu rozwijającej się reakcji neurokardiogennej w czasie testu pochyleniowego występuje prawdopodobnie nieco później niż omdlenie, które w warunkach naturalnych doprowadziłoby do upadku i przyjęcia horyzontalnej postawy ciała nawet we wczesnej fazie, w której występował jeszcze prawidłowy, a nawet przyspieszony rytm zatokowy, zaś powodem omdlenia był zmniejszony przepływ przez naczynia mózgowe. Lekarz w czasie testu pochyleniowego potrzebuje dodatkowych kilku sekund, aby upewnić się, że

chory nic nie słyszy i nie reaguje oraz że nastąpił u niego spadek napięcia mięśni posturalnych. Nie wiadomo, czy w kolejnym teście pochyleniowym u danego chorego nie potrzebuje mniej czasu, aby podjąć decyzję o zakończeniu badania. W warunkach naturalnych można obserwować również sytuacje, gdy mimo omdlenia chory jest sztucznie przetrzymywany w pozycji pionowej — w trakcie wynoszenia, podtrzymywany przez osoby drugie w celu ochrony przed upadkiem lub gdy omdlenie występuje w pozycji wykluczającej upadek (np. siedzącej z podparciem ciała). Typ reakcji w czasie testu pochyleniowego zależy także od metody prowokacji omdlenia, stosowanie w tym celu izoprenaliny prowadzi rzadko do wystąpienia odpowiedzi asystolicznych, natomiast o wiele częściej dochodzi do wystąpienia zastępczego rytmu węzłowego (u 45% chorych) niż w czasie badań z prowokacją nitrogliceryną (u 10% chorych) [11]. Obserwacja ta wskazuje na istotne znaczenie egzogennej amin katecholowych w wywoływaniu zastępczego rytmu węzłowego w czasie omdlenia. Test pochyleniowy jest nie tylko procedurą diagnostyczną, ale i leczniczą, a zmiana typu reakcji neurokardiogennej spowodowanej testem pochyleniowym może odpowiadać zachodzącym pod wpływem ćwiczeń zmianom w sposobie reagowania układu nerwowego na bodziec pionizacyjny.

Podsumowanie

Na podstawie opisanego przypadku autorzy uważają, że prawdopodobnie chorzy, u których w czasie omdlenia występuje zastępczy rytm węzłowy są narażeni na niekorzystny wpływ β -adrenolityków, przejawiający się zahamowaniem występowania rytmów zastępczych w czasie omdlenia.

Podsumowując, istnieje obawa, że jeśli leki β -adrenolityczne nie zapobiegą omdleniu wazowagalnemu, może ono mieć cięższy przebieg.

Streszczenie

Terapia β -blokerem omdleń wazowagalnych

Leki β -adrenolityczne stosuje się w leczeniu omdleń wazowagalnych, gdyż poprzez zmniejszenie kurczliwości mięśnia sercowego i aktywacji jego mechanoreceptorów mogą istotnie przyczyniać się do zahamowania reakcji neurokardiogennej. Jednak teoretycznie istnieje niebezpieczeństwo, że w razie wystąpienia omdlenia leki te mogą zaostrzyć jego przebieg poprzez swoje ujemne działanie chronotropowe, dromotropowe i batmotropowe. Przedstawiono przypadek 23-letniego mężczyzny, u którego pierwotnie rozpoznano omdlenia neurokardiogenne o mechanizmie mieszanym, a podczas badania na stole pochyleniowym wystąpił rytm zastępczy węzłowy

o częstości 46/min. Kliniczny efekt leczenia β -adrenolitykiem był dobry. Kontrolne badanie na stole pochyleniowym spowodowało omdlenie wazowagalne o mechanizmie kardiodepresyjnym z pauzą RR równą 6,3 s. Wobec nielicznych pozycji piśmiennictwa na ten temat autorzy przedstawiają możliwe hipotezy opisanej reakcji. (Folia Cardiol. 2002; 9: 271–274)

omdlenia wazowagalne, leczenie, β -blokery

Piśmiennictwo

1. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology: Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Eur. Heart J. 2001; 22: 1256–1306.
2. Ammirati F., Colivicchi F., Velardi A., Santini M. Prevalence and correlates of syncope-related traumatic injuries in tilt-induced vasovagal syncope. Ital. Heart J. 2001; 2: 38–41.
3. Mahanonda N., Bhuripanyo K., Knagkagate Ch., Wansanit K., Kulchot B., Nademanee K. i wsp. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. Am. Heart J. 1995; 130: 1250–1253.
4. Madrid A.H., Ortega J., Rebollo J.G., Manzano J.G., Segovia J.G., Sanchez A. i wsp. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37: 554–559.
5. Alegna J., Gersh B., Scott Ch., Hodge D., Hammil S., Shen W. Recurrent syncope following beta-blocker therapy vs conservative management in patients with vasovagal syncope. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; (supl.): 141A (streszczenie).
6. Wang C.C., Yeh S.J., Wen M.S., Lin F.C., Wu D. Worsening of vasovagal syncope after beta-blocker therapy. Chest 1994; 106: 963–965.
7. Dangovian M.L., Jarandill R., Frumin H. Prolonged asystole during head-up tilt table testing after beta blockade. PACE 1992; 15: 14–16.
8. Koźluk E., Piątkowska A., Szumowski Ł., Kępski R., Szufladowicz E., Walczak F. Asymetria autonomicznej regulacji czynności węzłów zatokowego i przedsionkowo-komorowego — czy jest to częste zjawisko? Kardiolog. Pol. 2001; 55: I-115.
9. Kochiadakis G.E., Kanoupakis E.M., Rombola A.T., Igoumenidis N.E., Chlouverakis G.I., Vardas P.E. Reproducibility of tilt table testing in patients with vasovagal syncope and its relation to variations in autonomic nervous system activity. Pacing Clin. Electrophysiol. 1998; 21: 1069–1076.
10. Raviele A., Gasparini G., Di Pede F., Delise P., Bonso A., Piccolo E. Usefulness of head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. Am. J. Cardiol. 1990; 65: 1322–1327.
11. Chen M.Y., Goldenberg I.F., Milstein S., Buetikofer J., Almquist A., Lesser J. i wsp. Cardiac electrophysiologic and hemodynamic correlates of neurally mediated syncope. Am. J. Cardiol. 1989; 63: 66–72.