

Odruchowe utraty przytomności — kogo, kiedy i jak leczyć?

Neurally mediated syncope — who, when and how should be treated?

Grzegorz Gielerak, Karol Makowski i Monika Grzęda

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Abstract

The unforeseeable nature of neurocardiogenic syncope (NCS) is the reason why an optimal method of therapy to prevent recurrence has not been defined to date. Despite numerous reports pointing to clinical and economic benefits resulting from the treatment of NCS patients, we still do not have well documented results of studies that would define a reliable and simple therapeutic approach and forecast its long-term effectiveness. Hence, the therapy of the group of patients in most cases is empirical — providing for a pathophysiological mechanism, which according to contemporary evidence is causally related to the occurrence of neurally mediated syncope. One of the goals of the presented paper is presentation of issues related to diagnosis and treatment of patients suffering from reflex mediated loss of consciousness, with special emphasis on the significance of tilt test (TT) in the process. Over 15 years of experience with TT in patients with syncope resulted in more accurate knowledge on mechanisms regulating the circulatory system, thus enabling to assess its efficiency, conditioning of operational effectiveness and mutual relations between the activity of the autonomic nervous system and hemodynamic variables. Although any considerations of TT clinical applicability in most cases are based on the assessment of the diagnostic value of the examination, the use of the test in defining reasons, form and methods to prevent symptoms of orthostatic intolerance should also be taken into account. (Folia Cardiol. 2005; 12: 602–612)

neurocardiogenic syncope, tilt test

Wstęp

Omdlenia stanowią częsty problem kliniczny i są jednym z najbardziej frustrujących zaburzeń, z jakimi mają do czynienia lekarze. W Stanach Zjednoczonych są one przyczyną 1–6% hospitalizacji i 1–3% interwencji doraźnych [1]. W wynikach ba-

dania *Framingham*, którym objęto populację 7814 chorych obserwowanych średnio przez 17 lat, wykazano, że omdlenia występują średnio u 3% mężczyzn i 3,5% kobiet z częstością 6,2 incydentu na 1000 osobołat obserwacji [2]. Znacznie bardziej niekorzystne prognozy wynikają z badań, którymi objęto wyselekcjonowane grupy osób (np. pensjonariuszy domów opieki), gdzie roczna częstość występowania utrat przytomności może sięgać nawet 6%, a nawrotowość — 30% [3].

Osoby z napadową utratą przytomności (NCS, *neurocardiogenic syncope*) stanowią niejednorodną populację, obejmującą pacjentów z prawidłowymi wynikami testów diagnostycznych oraz przypadki

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Grzegorz Gielerak
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WIM
ul. Szaserów 128, 00–909 Warszawa
tel./faks (0 22) 810 16 99, e-mail: gielerak@wim.mil.pl
Nadesłano: 25.04.2005 r. Przyjęto do druku: 5.05.2005 r.

z różnego typu nieprawidłowościami standardowego EKG, echokardiogramu czy 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera. Chociaż większość osób z NCS nie zasięga porady lekarskiej, u wielu pacjentów powstaje silne poczucie choroby, a nawet zagrożenia życia. U każdego chorego należy dążyć do określenia specyficznej przyczyny utrat przytomności, a stosowany w tym celu algorytm powinien być podporządkowany maksymalnie szybkiemu i precyzyjnemu ustaleniu rozpoznania oraz zastosowaniu odpowiedniego leczenia. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, którzy ze względu na wysokie roczne ryzyko nagłego zgonu wymagają szczegółowej diagnostyki w kierunku odwracalnych (poddających się leczeniu) przyczyn omdleń [4–5].

Rozpoznawanie przyczyn utrat przytomności wiąże się z ważnymi skutkami ekonomicznymi, ponieważ częste hospitalizacje i wykonywanie wielu badań powodują wysokie koszty, choć to nie gwarantuje osiągnięcia sukcesu diagnostycznego. W dokonanej przez Calkinsa i wsp. [6] analizie wydatków poniesionych w związku z przeprowadzeniem rutynowych badań diagnostycznych w grupie 30 chorych z typowym wywiadem dla omdleń odruchowych oceniono, że kwota ta wynosi ok. 4700 dolarów na jednego chorego.

Metody nefarmakologiczne

Nie do końca wyjaśniona patofizjologia omdlenia wazowagalnego decyduje o tym, że leczenie chorych z utratami przytomności, których charakter rozpoznano z użyciem testu pochyleniowego (TT, *tilt test*), nierzadko ma czysto empiryczny charakter. Powszechnie przyjmuje się, że jeśli nie zachodzi konieczność stosowania bardziej intensywnych metod leczenia, należy posługiwać się „naturalnymi” technikami opartymi na danych fizjologicznych oraz doświadczeniu klinicznym. Bardzo skuteczną pod tym względem jest edukacja mająca na celu uświadomienie choremu łagodnego charakteru schorzenia, zwrócenie uwagi na objawy poprzedzające wystąpienie omdlenia, a także wskazanie zachowań zapobiegających rozwinięciu się pełnoobjawowej reakcji wazowagalnej. U większości osób główny nacisk w leczeniu należy położyć na postępowanie nefarmakologiczne. Chorzy powinni unikać spożywania alkoholu, obfitych posiłków, przebywania w otoczeniu o wysokiej temperaturze, a jednocześnie mieć zapewnioną odpowiednią podaż płynów oraz soli w diecie. Wypijanie płynów jest szczególnie ważne w godzinach porannych, gdyż szybkie

zwiększenie ciśnienia tętniczego pozwala ograniczyć objawy ortostatyczne, które są najsilniejsze rano. Także regularny trening fizyczny, dzięki poprawie funkcji baroreceptorów, może korzystnie wpływać na mechanizmy regulacyjne układu krążenia. Ważnym elementem jest również unikanie środków mogących nasilać objawy hipotonii — przede wszystkim nitratów, leków przeciwnadciśnieniowych, trójpierścieniowych preparatów przeciwdepresyjnych oraz diuretyków, zwłaszcza pętlowych. Pomocne okazują się także określone proste zabiegi. Szybkie ustąpienie objawów można uzyskać, przyjmując pozycję leżącą lub uciskając jamę brzuszną przez zgięcie tułowia, nosząc pończochy uciskowe ograniczające ilość krwi gromadzącej się w żyłach kończyn dolnych i przenikanie osocza do przestrzeni śródmiąższowych. Podobne działanie na układ trzewny można osiągnąć, zakładając pas brzuszny. Jednoczesne zastosowanie obu tych metod, oprócz wspomnianego zmniejszenia gromadzenia krwi żyłnej, może zwiększać układowy opór naczyniowy [7–9].

Farmakoterapia

Nieprzewidywalna dla chorego natura zdarzeń omdleniowych jest uznanym, motywowanym obawą przed wystąpieniem obrażeń ciała, kryterium wdrożenia swoistej metody terapii. Dowiedziono, że zarówno u pacjentów z nawracającymi utratami przytomności, jak i ograniczoną tolerancją ortostatyczną w obserwacji odległej stwierdza się wartości wskaźników definiujących jakość życia na takim poziomie jak u chorych cierpiących na przewlekłe schorzenia, (np. reumatoidalne zapalenie stawów czy zespół bólowy kręgosłupa [4]. Notowany zakres redukcji jakości życia jest proporcjonalny do częstości nawrotów omdleń i tym więcej traci na znaczeniu, im korzyści z wdrożonego leczenia stają się bardziej widoczne i odczuwalne [10]. Chorzy, u których nie uzyskano wystarczającej poprawy klinicznej za pomocą metod nefarmakologicznych, mogą odnieść korzyść z farmakoterapii. Według Grubba i wsp. [11] specyficzna metoda terapii powinna być stosowana, gdy:

- epizody omdleń występują wielokrotnie;
- wystąpienie utraty przytomności wiąże się, ze względu na wykonywany zawód, z ryzykiem groźnych następstw;
- omdlenia występują w pozycji siedzącej;
- brakuje objawów prodromalnych bądź zbyt krótki czas ich trwania uniemożliwia podjęcie reakcji zapobiegającej omdleniu;
- omdlenie było bezpośrednią przyczyną urazu.

Zdaniem Bloomfielda i wsp. [12] farmakoterapię należy rozpocząć również w przypadkach, gdy

ryzyko nawrotów omdleń jest odpowiednio duże, na co wskazują całkowita liczba przeżytych incydentów oraz częstość ich nawrotów.

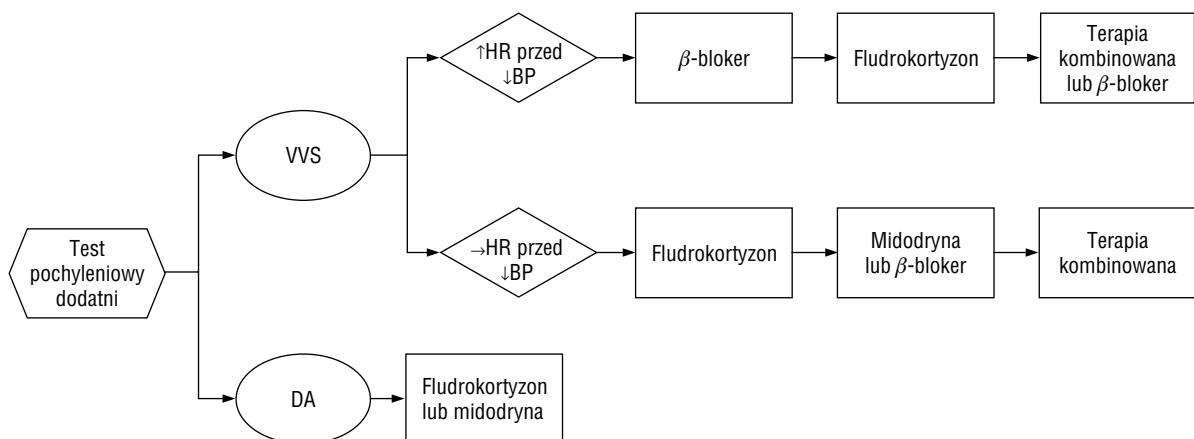
Opierając się na przesłankach patofizjologicznych wskazujących na fakt silnego pobudzenia układu współczulnego w początkowej fazie reakcji wazowagalnej, wielu autorów wskazuje na β -blokerów jako leki pierwszego rzutu w terapii neurokardiogennej utrat przytomności [13–22]. Według Lippmana i wsp. [23] zastosowanie β -blokerów u chorych z dodatnim wynikiem TT z izoproterenolem przeciwdziała wystąpieniu omdlenia wazowagalnego (VVS, *vasovagal syncope*) poprzez przeciwdziałanie wazodylatacji wywołanej izoproterenolem oraz zmniejszenie powrotu krwi żyłnej do serca. Prezentowany pogląd jest zbieżny z wnioskami zawartymi w pracy Roula i wsp. [24]. Również ich zdaniem nie tyle zapobieganie konsekwencjom wygórowanej stymulacji adrenergicznej co bezpośredni wpływ β -blokerów na aktywność niskociśnieniowych receptorów obszaru sercowo-płucnego, a w konsekwencji uwalnianie wielu neurohormonów (np. wazopresyny, serotoniny, endogennych opioidów) decyduje o przydatności klinicznej omawianej grupy leków w przeciwdziałaniu nawrotom objawów reakcji wazowagalnej. Skuteczność terapeutyczna i bezpieczeństwo stosowania β -blokerów poddano ocenie w wielu badaniach. Chociaż większość z nich dowiodła efektywności β -blokady w leczeniu chorych z omdleniami wazowagalnymi, to dotyczące ich uwagi metodyczne, w tym odnoszące się do braku grupy kontrolnej, istotnie podważają wiarygodność uzyskanych wyników. Ponadto rezultaty prospektywnych badań z randomizacją nie potwierdziły korzyści terapeutycznych, jakie pierwotnie przypisywano wspomnianej grupie leków. Na początku lat 90. XX wieku, gdy stosowanie β -blokerów w leczeniu NCS stało się powszechne, zaczęły pojawiać się opisy przypadków chorych, u których zalecana metoda terapii nie tylko nie zapobiegała nawrotom omdleń, ale była przyczyną nasilenia częstości ich występowania. Efektem tych publikacji było przyjęcie zasady ścisłej obserwacji pacjentów — zwłaszcza z kardiodepresyjnym typem VVS — w początkowym okresie leczenia [21, 25–26], a także podjęcie badań zmierzających do opracowania optymalnego algorytmu postępowania terapeutycznego wobec chorych doznających omdleń w mechanizmie reakcji wazowagalnej. Kierując się tą ideą, Natal i wsp. [27] dokonali oceny 3 zasadniczych metod prewencji utrat przytomności, wykazując na podstawie rezultatów trwającej $2,8 \pm 1,8$ roku obserwacji, że ryzyko nawrotu omdlenia jest najmniejsze w grupie chorych, gdzie wyboru sposobu leczenia dokonywano na pod-

stawie wyniku TT (6%) w porównaniu z pacjentami leczonymi metodą empiryczną (36%) bądź tymi, u których z różnych przyczyn zaniechano wdrożenia specyficznej metody leczenia (67%). Jednak wbrew przytoczonym danym zdecydowana większość badaczy podziela zdanie, że zastosowanie TT do oceny skuteczności różnych sposobów leczenia ma istotne ograniczenia, głównie spowodowane niepełną powtarzalnością wyniku badania oraz różnicami dotyczącymi stanu fizjologicznego organizmu pacjenta w warunkach pracowni diagnostycznej oraz podczas codziennej aktywności. Ważne są również negatywne konsekwencje natury psychologicznej, jakie można wzbudzić u chorego sytuacją, w której korzystny klinicznie wynik długoterminowej obserwacji zostanie podważony pozytywnym rezultatem kończącego leczenie testu pochyleniowego. Natomiast jako wręcz szkodliwe uznano stosowanie β -blokerów u chorych z dysautonomicznym typem reakcji neurokardiogennej. Niejednoznaczność przedstawionych opinii zadecydowała o aktualnie obowiązującym stanowisku Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), które uznało β -blokerów za leki o niepotwierdzonej skuteczności w zapobieganiu nawrotom omdleń wazowagalnych [28]. Jednak konstrukcja kilku badań, na które powołują się eksperci ESC, wyklucza wręcz wykazanie korzyści płynących z podania β -blokerów osobom z VVS [29–31]. Przekonują o tym rezultaty programu ISSUE (*International Study on Syncope of Uncertain Etiology*), obejmującego pacjentów z omdleniami niewyjaśnionego pochodzenia. Na podstawie zapisów EKG pochodzących z wszczepialnych rejestratorów EKG (ILR, *implantable loop recorder*) dowiedziono, że niekontrolowane i bezkrytyczne ordynowanie leków upośledzających dromo- i chronotropizm serca powodują ryzyko nasilenia objawów chorobowych [32]. Z kolei znacznie bardziej pragmatyczną postawę prezentują badacze amerykańscy, według których racjonalne użycie β -blokerów w leczeniu chorych z VVS jest na tyle uzasadnione, że u niektórych pacjentów preparaty te należy traktować jako leki pierwszego rzutu [12].

W leczeniu zespołu wazowagalnego stosuje się także wiele innych preparatów. Jednym z nich jest disopiramid, którego skuteczność w przeciwdziałaniu omdleniom neurokardiogennej tłumaczy się ujemnym wpływem na kurczliwość mięśnia sercowego, właściwościami antycholinergicznymi oraz działaniem zwiększającym obwodowy opór naczyniowy. Dowodów na efektywność disopiramidu dostarczyła praca Milsteina i wsp. [33]. U wszystkich badanych (10 chorych) stwierdzono ujemny wynik testu pionizacyjnego wykonanego w 48 godzin po

rozpoczęciu leczenia. Rezultatów tych nie potwierdzono jednak w pracy Morillo i wsp. [34], którzy na podstawie badania przeprowadzonego z użyciem placebo w grupie 21 pacjentów, wykazali brak skuteczności disopiramidu w zapobieganiu nawrotom omdleń. Inną grupę leków stosowanych w leczeniu chorych z VVS stanowią parasympatykolityki. Abi-Samra i wsp. [35] dowiedli przewagi terapeutycznej skopolaminy, która — poza działaniem obwodowym, podobnym do tego, jakie obserwuje się po podaniu atropiny — wpływa także na ośrodkowy układ nerwowy. Schatz i wsp. [36] na podstawie potwierdzonych klinicznie danych wskazujących, że efekt presyjny krążących katecholamin jest wzmacniany przez dezoksykortykosteron, dokonali oceny skuteczności fluorohydrokortyzonu w leczeniu chorych z omdleniami wazowagalnymi. Spośród 23 badanych pacjentów u 18 objawy ustąpiły całkowicie, co potwierdził ujemny wynik testu pionizacyjnego. Hickler i wsp. [37] sugerują, że hiperosmolarność osocza wywołana mineralokortykoidami powoduje uwolnienie czynnika wazopresyjnego podobnego do hormonu antydiuretycznego, który może odpowiadać za stabilizację wartości ciśnienia tętniczego podczas pionizacji. Podobny efekt hemodynamiczny można uzyskać, stosując agonistów receptorów α -adrenergicznych, takich jak etylefryna i midodryna. Wyniki badania VASIS (*Vasovagal Syncope International Study*), prowadzonego metodą randomizacji, z użyciem placebo, nie potwierdziły jednak przewagi terapeutycznej etylefryny [38]. W innym badaniu Moya i wsp. [39] stwierdzili, że skuteczność etylefryny w zapobieganiu omdleniom prowokowanym

za pomocą TT jest podobna do placebo. Z kolei w prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Warda i wsp. [40] dowiedziono, że chorzy, u których czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie omdlenia był gwałtowny spadek ciśnienia tętniczego, mogą być skutecznie leczeni za pomocą midodryny. Fouad-Tarazi i wsp. [41] wykazali, że midodryna (podawana w dawce 8,4 mg 3 razy dziennie) zwiększa wartość ciśnienia tętniczego w pozycji stojącej u chorych z niewydolnością autonomiczną skuteczniej niż efedryna (22,3 mg 3 razy dziennie). Theodorakis i wsp. [42], analizując wyniki badań oceniających odpowiedź neurohumoralną podczas testu pionizacyjnego, wnioskują, że obserwowane w chwili omdlenia silne pobudzenie ośrodkowego układu serotoninoergicznego, przejawiające się m.in. zwiększonym uwalnianiem serotoniny z jąder szwu podwzgórza, może prowadzić — poprzez podrażnienie chemoreceptorów naczyniowych — do aktywacji odruchu Bezold-Jarisha. Klinicznego potwierdzenia tej sugestii dokonali Grubb i wsp. [43]. Wyniki blisko 2-letniej obserwacji przeprowadzonej w grupie 16 chorych z VVS leczonych fluoksetyną dowiodły, że preparat ten charakteryzuje się wysoką, 53-procentową skutecznością w zapobieganiu nawrotom opornych na inne formy terapii omdleń neurokardiogennych (ryc. 1). Związkami, które mogą istotnie wpływać na wystąpienie reakcji wazowagalnej, są również β -endorfiny. Prawdopodobny mechanizm ich działania polega na bezpośrednim hamowaniu aktywności układu współczulnego, ujemnym wpływie na ino- i chronotropizm mięśnia sercowego, a także obniżaniu czułości barorecep-



Rycina 1. Schemat leczenia omdleń neurokardiogennych (NCS) według Bloomfielda i wsp. [12]. VVS — omdlenie wazowagalne; DA — reakcja dysautonomiczna; HR — rytm serca; BP — ciśnienie tętnicze

Figure 1. Diagram of NCS treatment according to Bloomfield and associates [12]. VVS — vasovagal syncope, DA — dysautonomic reaction; HR — heart rate; BP — blood pressure

torów obszaru sercowo-płucnego. Fakt, że głód, zmęczenie i ból mogą sprzyjać wystąpieniu VVS, a także zwiększać surowicze stężenie β -endorfin, dodatkowo sugeruje istnienie związku między peptydami opioidowymi a omdleniem neurokardiogenym [44, 45]. Innym mediatorem, który może odgrywać istotną rolę w patomechanizmie VVS, jest endogenne tlenek azotu; przypisuje się mu bezpośrednie miorelaksujące działanie na naczynia krążenia obwodowego, skojarzone z hamowaniem współczulnej aktywności nerwowej. Regulacyjną, ukierunkowaną na łożysko naczyniowe funkcję tlenu azotu potwierdzono m.in. w wynikach badań, w których oceniano rozszerzalność naczyń przedramienia w odpowiedzi na stres umysłowy [46]. Abboud i wsp. [47] udowodnili, że inhibitor syntezy endogennego tlenu azotu (N-metyl-1-arginina) eliminuje jego hamujący wpływ na układ współczulny. Korzystne klinicznie efekty leczenia chorych z VVS odnotowano również po zastosowaniu leków hamujących zwrotny wychwyt noradrenaliny. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu Schroeder i wsp. [48] dowiedli, że podanie reboksetyny zapobiega nawrotom omdleń podczas TT u większości (88%) badanych osób (tab. 1).

Stała stymulacja serca

Od wielu lat toczą się dyskusje bazujące na wynikach prób klinicznych, zmierzające do sprecyzowa-

Tabela 1. Założenia i metody farmakoterapii chorych z omdleniami neurokardiogenymi

Table 1. Assumptions and methods of pharmacotherapy for neurocardiogenic syncope patients

Założenia terapii	Metoda
Wzrost obciążenia wstępnego	Płyny, dieta bogato-sodowa, mineralokortykoidy
Wazokonstrykcja	α_1 -agoniści, blokada receptora adenyzynowego lub β_2 -adrenergicznego
Leczenie antycholinergiczne	Skopolamina, hiosciamina
Hamowanie inotropizmu serca	Blokada receptora β_1 -adrenergicznego
Działanie ośrodkowe	Hamowanie zwrotnego wychwytu serotoniny i/lub noradrenaliny, blokada receptora α_2 -adrenergicznego

nia odpowiedzi na pytanie: które osoby z VVS odnoszą korzyści z zastosowania stałej stymulacji serca. Zarówno w badaniu *North American Vasovagal Pacemaker Study* (stymulacja typu DDD), jak i w europejskim studium VASIS (stymulacja typu DDI) wykazano, że częstość nawrotów utrat przytomności była istotnie mniejsza wśród osób z rozrusznikiem serca (odpowiednio: 18% i 5%) niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: 60% i 61%) [49, 50]. Podobnie korzystne rezultaty uzyskano, porównując skuteczność terapeutyczną stałej stymulacji serca z dostosowaną do potrzeb częstością rytmu oraz atenololu podawanego w dawce 100 mg/d. Odsetek nawrotów omdleń po 2 latach w grupie leczonej z użyciem układu kardiostymulującego wynosił 4,3% w porównaniu z 25-procentową częstością nawrotów w populacji leczonej atenolem [51]. Mimo tak zachęcających wyników, które ostatnio ogłoszono, rezultaty 2 badań poddały w wątpliwość powszechniejsze stosowanie stałej stymulacji w omdleniach odruchowych. Wyniki badań SYNPACE (*Vasovagal Syncope and Pacing Trial*) oraz VPS II (*Second Vasovagal Pacemaker Study*), w których porównano skuteczność stałej stymulacji serca w grupie osób z aktywowanym i nieaktywowanym układem, dowodzą, że oba kryteria prowadzonej analizy — odsetek chorych z nawrotami omdleń oraz czas wystąpienia pierwszego epizodu utraty przytomności — nie różniły się znamienne między badanymi grupami [52, 53]. Czy oznacza to, że wykazana m.in. w badaniu VASIS skuteczność stałej stymulacji była wyłącznie pożądanym klinicznie ubocznym efektem zabiegu chirurgicznego związanego z wszczepieniem rozrusznika serca? W posumowaniu badania VPS II jego główni autorzy — Connolly i Sheldon — przyznali, że ze względu na brak dowodów skuteczności stałej stymulacji serca oraz związane z zabiegiem ryzyko powikłań implantacji kardiostymulatora nie powinno się jej rekomendować jako metody z wyboru w terapii chorych z omdleniami wazowagalnymi [53]. Aktualne zalecenia *American College of Cardiology* oraz *American Heart Association* sugerują klasę IIB wskazań do wszczepienia układu stymulującego chorym z utratami przytomności w wywiadzie, u których bezpośrednią przyczyną omdlenia w trakcie TT była głęboka bradykardia lub asystolia [54].

Inne metody terapii

Obiecującą metodą leczenia chorych z VVS jest również tzw. trening pochyleniowy. Polega on na wielokrotnie powtarzanych pionizacjach mających na celu wykształcenie w układzie krążenia prawidłowych reakcji na stres ortostatyczny. Ector i wsp. [55] poddając tej formie leczenia 13 chorych, uzyskali

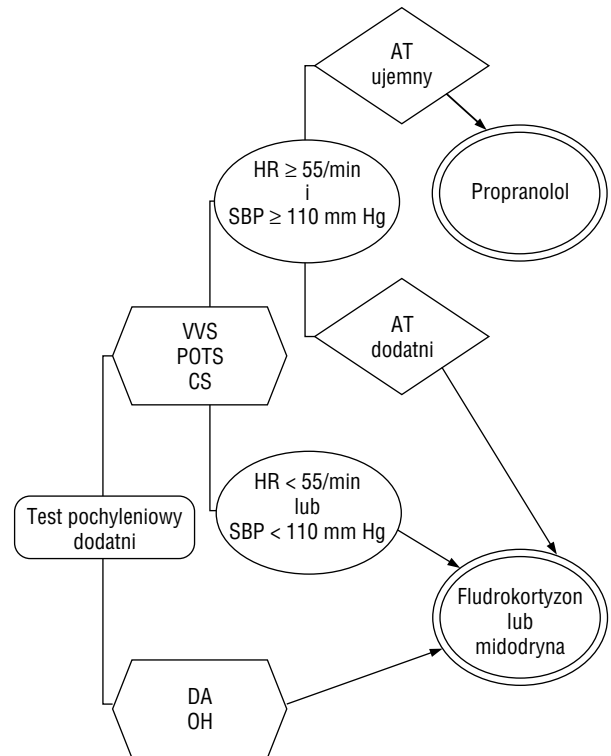
całkowite ustąpienie objawów u wszystkich pacjentów. Wciąż nie wiadomo jednak, ile zabiegów należy wykonać u każdego pacjenta, aby uzyskany na wstępie korzystny efekt terapeutyczny został utrwalony.

U niektórych pacjentów z dysfunkcją wegetatywną pochodzenia ośrodkowego i nieuszkodzonymi obwodowymi neuronami współczulnymi pomocne mogą okazać się osiągnięcia bioinżynierii, próbujące odtworzyć prawidłowe mechanizmy regulacyjne baroreceptorów. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że bioniczny obwód odruchu z baroreceptorów, składający się z przetwornika mierzącego ciśnienie tętnicze, procesora i elektrod stymulujących umieszczonych w zwojach trzewnych, może skutecznie zastąpić układ naturalny [56].

Doświadczenia własne

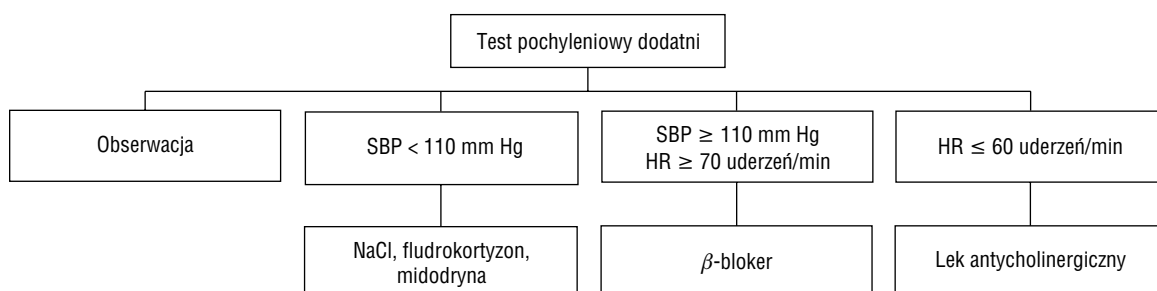
Znajomość mechanizmów patofizjologicznych determinujących wystąpienie reakcji wazowagalnej oraz grup leków skutecznie zapobiegających jej nawrotom skłoniła badaczy do opracowania swoistych algorytmów postępowania terapeutycznego opartych na obiektywnych wskaźnikach oceny, uwzględniających m.in. status fizjologiczny chorego. W ostatnich latach przedstawiono kilka nowych metod terapii, w których zakładano, że lokalizacja zaburzeń czynności układu autonomicznego determinuje skuteczność stosowanych technik leczenia. Jednym z proponowanych schematów jest 2-punktowy algorytm Bloomfielda i wsp. [12], w którym bezpośrednio po wstępnej ocenie zmian hemodynamicznych rejestrowanych w trakcie próby ortostaticznej podejmuje się decyzję o wyborze metody leczenia — empirycznej bądź opartej na wyniku TT. Według autorów użycie TT służy istotnej z terapeutycznego punktu widzenia dychotomizacji odpowiedzi pozytywnej na klasyczną reakcję wazowagalną oraz odpowiedź dysautonomiczną (ryc. 2). Nieco inne, metodycznie uproszczone podejście do zagad-

nienia optymalizacji leczenia chorych z omdleniami neurokardiogennymi przedstawili Fenton i wsp. [57], którzy wybór metody terapii uzależnili od spoczynkowych wartości podstawowych wskaźników hemodynamicznych (ryc. 3).



Rycina 3. Schemat leczenia osób z napadową utratą przytomności; VVS — omdlenie wazowagalne, POTS — zespół tachykardii postawno-ortostaticznej, CS — omdlenie odruchowe pochodzenia mózgowego, DA — reakcja dysautonomiczna, OH — hipotonia ortostaticzna, AT — test pochyleniowy „w trybie ostrym”

Figure 3. Diagram of neurogenic syncope treatment; VVS — vasovagal syncope, POTS — postural orthostatic tachycardia syndrome, CS — cerebral syncope, DA — dysautonomic reaction, OH — orthostatic hypotension, AT — acute tilt test



Rycina 2. Schemat leczenia NCS według Fentona i wsp. [57]; SBP — ciśnienie skurczowe; HR — rytm serca

Figure 2. Diagram of NCS treatment according to Fenton et al. [57]; SBP — systolic blood pressure; HR — heart rate

Jak długo powinno trwać leczenie? Większość osób, u których ryzyko urazu lub innych niepożądanych zdarzeń związanych z wystąpieniem omdlenia jest niskie, można leczyć przez ściśle zdefiniowany czas, np. 6–12 miesięcy. Wyniki badań własnych świadczą, że czas trwania farmakoterapii nie powinien być krótszy niż 11–12 miesięcy [58]. Brak nawrotów utrat przytomności w takich wypadkach jest wskazaniem do podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia. Natomiast rozstrzygnięcie podobnej kwestii w odniesieniu do chorych zagrożonych wysokim ryzykiem urazu jest znacznie trudniejsze i wymaga indywidualnego podejścia.

Warto również zastanowić się nad kryteriami, którymi należy się kierować przy rozpoznawaniu i leczeniu omdleń wazowagalnych. Zalicza się do nich: obraz kliniczny, aktywność mechanizmów regulacyjnych układu krążenia oraz techniki służące prognozowaniu długoterminowej efektywności leczenia. Przy pierwszym kontakcie z pacjentem należy określić, czy jest to chory wysokiego ryzyka, tzn. czy występują u niego objawy prodromalne, omdlenia w pozycji siedzącej bądź gwałtowne, przemijające zaburzenia świadomości zakończone urazem, a także czy jego zawód wymaga odpowiedzialności za zdrowie i życie innych ludzi (kierowca, pilot). Ważny jest również zakres, w jakim nawracające epizody omdleń ograniczają aktywność zawodową chorego, co wiąże się z zagrożeniem utraty pracy, a w konsekwencji obniżeniem dotychczasowego statusu materialnego. Do TT powinno się kwalifikować pacjentów poddanych uprzednio szczegółowemu doborowi, mającemu na celu zachowanie rzetelności prowadzonej oceny. Zatem powinni to być chorzy z odpowiednio dużą liczbą i częstością omdleń (zwłaszcza zakończonych urazem) oraz nieodległym czasem wystąpienia ostatniego zdarzenia, jak również osoby, u których wielokrotnie wystąpiły incydenty zasłabnięć skutecznie ograniczane dzięki podjęciu działań zapobiegających rozwojowi pełnoobjawowej reakcji omdleniowej. Powyższe stanowisko wydaje się o tyle uzasadnione, że za niepełną można uznać ocenę skuteczności leczenia (podobnie jak wątpliwymi deontologicznie są rekomendacje dotyczące długoterminowej farmako- i/lub elektroterapii) w grupie chorych, u których omdlenia mają całkowicie epizodyczny charakter.

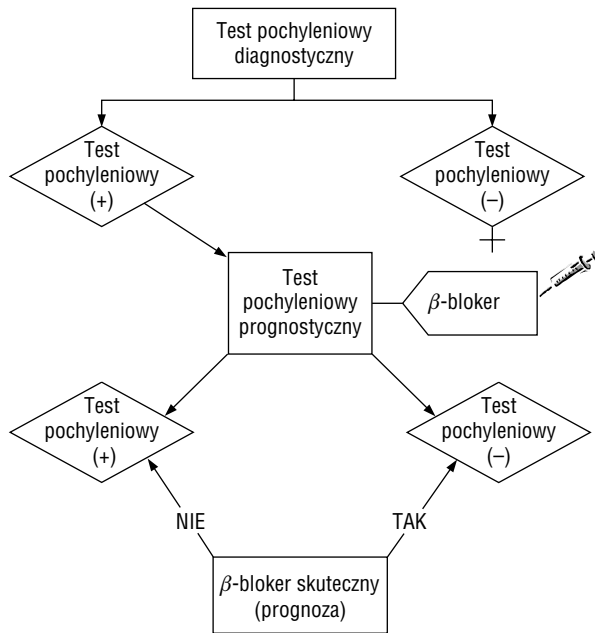
Oceny aktywności autonomicznych mechanizmów regulacyjnych układu krążenia powinno się dokonywać na podstawie metod obrazujących pierwotne w stosunku do reakcji omdleniowej zmiany aktywności mechanizmów odpowiedzialnych za zachowanie homeostazy układu sercowo-naczyniowego. Szczególnie przydatne są w tym względzie mi-

kroneurografia, analiza zmienności rytmu serca i ciśnienia tętniczego oraz ocena czułości baroreceptorów, które zgodnie z pokładanymi w tych metodach oczekiwaniami pozwalają na znalezienie ukrytych informacji zawartych w sygnałach biologicznych, jakie mogą mieć diagnostyczne i prognostyczne znaczenie w postępowaniu lekarskim.

Istnieje wiele dowodów wskazujących na zwiększoną aktywność współczulną towarzyszącą wazowagalnej reakcji omdleniowej. Przykład stanowią wyniki oznaczeń całkowitego lub regionalnego uwalniania katecholamin, wskazujące na około 2,5-krotny wzrost stymulacji adrenergicznej. W codziennej praktyce odstępuje się jednak od rutynowej oceny osocznego stężenia hormonów, uznając, że obrazuje ona jedynie „statyczną” aktywność współczulną, której niska dynamika zmian w porównaniu z tempem odruchów neuronalnych może skutkować błędami w ocenie stanu neurohumoralnego, wynikającymi z nakładania się rezultatów następujących po sobie reakcji. Stężenia hormonów identyfikowane z wystąpieniem omdlenia nie odzwierciedlają bowiem wyłącznie towarzyszących reakcji chwilowych zmian, ale również humoralne konsekwencje zdarzeń poprzedzających utratę przytomności, takich jak zmiana pozycji ciała (pionizacja), czas trwania badania czy też stres związany z pobraniem próbki krwi do analizy.

W prewencji nawrotów omdleń każdemu z pacjentów badanych przez autorów niniejszej pracy rekomenduje się stosowanie metod nefarmakologicznych (zwiększona podaż sodu i płynów w diecie wynosząca nie mniej niż odpowiednio: 10 g oraz 2000 ml/d.) oraz co najmniej 6-miesięczną farmakoterapię dobieraną według kryteriów zdefiniowanych w algorytmie leczenia (ryc. 4). Podstawę do jego opracowania stanowiły doświadczenia własne oparte na dowodach patofizjologicznych oraz aktualnych standardach postępowania terapeutycznego u chorych z omdleniami neurokardiogennymi [12, 59–61]. Ważną rolę w procesie optymalizacji terapii przypisuje się TT — replika fazy badania zakończonej wystąpieniem omdlenia — poprzedzonemu dożylnym podaniem propranololu, tzw. test „w trybie ostrym” (AT, *acute test*). Lek β -adrenolityczny uznaje się za skuteczny, a chorego za pozytywnie reagującego na terapię, o ile spełnia on kryterium ujemnego wyniku powtórnego TT lub wydłużenia czasu wystąpienia omdlenia (większa od zera różnica wartości uzyskanych podczas AT oraz testu diagnostycznego) w odpowiedzi na zastosowanie powyższego leku [62] (ryc. 4).

Pierwszorzędowym kryterium kwalifikacji do leczenia jest typ reakcji omdleniowej, rozpoznanej



Rycina 4. Schemat prognozowania skuteczności β -blokerów w terapii omdleń wazowagalnych

Figure 4. Diagram of prognosis β -blocker effectiveness in the treatment of vasovagal syncope

za pomocą testu pochyleniowego. Wystąpienie hipotonii ortostatycznej, reakcji dysautonomicznej, dodatni wynik AT oraz spoczynkowe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) lub częstości rytmu serca (HR, *heart rate*) mniejsze niż odpowiednio: 110 mm Hg i 55 uderzeń/min są wskazaniami do podjęcia terapii z użyciem midodryny. Z kolei obecność przeciwwskazań do zastosowania wymienionego leku, podobnie jak ustalona w trakcie badania podmiotowego nieuświadomiona skłonność chorych do ograniczania podaży sodu i płynów w diecie, decydują o rozpoczęciu leczenia fludrokortyzonem. W pozostałych przypadkach preferowaną metodą długoterminowej farmakoterapii jest podanie propranololu. Dawkę midodryny i fludrokortyzonu ustala się indywidualnie, posługując się klasycznymi klinicznymi wskaźnikami

mi oceny efektywności i bezpieczeństwa terapii. Jako standard postępowania przyjęto podawanie midodryny — 5 mg/d. w dwóch dawkach podzielonych co 8 godzin (pierwsza porcja leku przyjmowana rano, bezpośrednio po przebudzeniu), natomiast fludrokortyzon podaje się raz na dobę, rano w dawce 0,1 mg. Ponieważ mogą wystąpić działania niepożądane w przypadku takiego nasilenia omdleń ostateczną dawkę propranololu ustala się etapowo, wykorzystując do tego celu wyniki pomiarów częstości rytmu serca i ciśnienia tętniczego dokonywanych podczas 3 cotygodniowych wizyt kontrolnych. Przy doborze dawki leku skrupulatnie przestrzega się zasady, aby wartości SBP i HR wynosiły nie mniej niż odpowiednio: 110 mm Hg i 55 uderzeń/min.

Zespół wazowagalny pozwala na szczególną analizę funkcjonowania odruchów koordynujących status hemodynamiczny układu sercowo-naczyniowego, istotny w poszukiwaniu odpowiedzi na pytania o stosunek między ogólną homeostazą krążenia a różnymi jej formami. Może on również pomóc w wyjaśnianiu plastyczności (zmienności) reakcji odruchowych, zjawiska kompensacji i odbudowy zawiadujących funkcjonowaniem układu krążenia odruchów autonomicznych; są to obszary badań o zasadniczym znaczeniu dla zrozumienia przyczyn omdleń w tak różnych jednostkach chorobowych, jak rodzinna dysautonomia (zespół Riley'a i Daya) czy choroba Parkinsona. Wbrew oczekiwaniom obecny etap badań nie stwarza realnej możliwości wdrożenia w najbliższej przyszłości zaproponowanego przez Suttona [63] idealnego modelu leczenia omdleń wazowagalnych, zakładającego implantację układu składającego się z dwujamowego stymulatora i systemu uwalniającego małe ilości leku (co zapobiega spadkowi ciśnienia tętniczego), który umożliwiałby wykrycie najwcześniejszych objawów reakcji omdleniowej. Jednak wyniki badań wskazujących, że skuteczność leczenia chorych doznających omdleń neurokardiogennych jest ściśle powiązana z aktywnością mechanizmów regulacyjnych układu krążenia, mogą przyczynić się do pewnego postępu w tym zakresie.

Streszczenie

Nieprzewidywalna natura omdleń neurokardiogennych (NCS) powoduje, że dotychczas nie zdefiniowano optymalnego sposobu terapii mającej na celu zapobieganie ich nawrotom. Mimo wielu doniesień wskazujących na kliniczne i ekonomiczne korzyści wynikające z leczenia chorych z NCS nadal brakuje dobrze udokumentowanych wyników badań, które definiowałyby wiarygodny, prosty metodycznie sposób doboru terapii oraz prognozowania jej długoterminowej efektywności. W rezultacie terapia wspomnianej grupy pacjentów w przeważającej więk-

szości przypadków ma charakter empiryczny — uwzględniający mechanizm patofizjologiczny reakcji, który zgodnie z współczesną wiedzą uznaje się za przyczynowo powiązany z występowaniem odruchowych utrat przytomności. Jednym z głównych celów prezentowanej pracy było przybliżenie zagadnień związanych z diagnostyką i leczeniem chorych z odruchowymi utratami przytomności, ze szczególnym podkreśleniem znaczenia testu pochyleniowego (TT) w tym procesie. Ponad 15-letnie doświadczenia w stosowaniu TT u chorych z omdleniami pozwoliły na dokładniejsze poznanie mechanizmów regulacyjnych układu krążenia, w tym sposobów oceny ich wydolności, normalizacji efektywności działania oraz wzajemnych relacji między aktywnością autonomicznego układu nerwowego a zmiennymi hemodynamicznymi. Wszelkie rozważania na temat klinicznej przydatności TT w większości przypadków odbywają się na podstawie oceny wartości diagnostycznej badania, jednak udział testu w definiowaniu przyczyn, postaci oraz sposobów zapobiegania objawom nietolerancji ortostatycznej zasługuje na równie istotne uznanie. (Folia Cardiol. 2005; 12: 602–612)

omdlenie neurokardiogenne, test pochyleniowy

Piśmiennictwo

1. Day S., Cook E. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am. J. Med.* 1982; 73: 15–20.
2. Soteriades E., Evans J., Larson M. i wsp. Incidence and prognosis of syncope. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 878–885.
3. Lipsitz L. Pluchino F., Wei J., Rowe J. Syncope in an elderly institutionalized population: prevalence, incidence and associated risk. *Q.J. Med.* 1985; 55: 45–54.
4. Linzer M., Pontinen M., Gold D., Divine G., Felder A., Brooks W. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J. Clin. Epidemiol.* 1991; 44: 1037–1043.
5. Kapoor W., Karpf M., Wieand S., Peterson J., Levey G. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 197–204.
6. Calkins H., Byrne M., El-Atassi R., Kalbfleisch S., Landberg J., Morady F. The economic burden of unrecognized vasodepressor syncope. *Am. J. Med.* 1993; 95: 473–479.
7. Jordan J., Shannon J., Black B. i wsp. The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? *Circulation* 2000; 101: 504–509.
8. Grubb B., Kosinski D., Boehm K., Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing. *PACE* 1997; 20: 2205–2212.
9. Jordan J. New trends in the treatment of orthostatic hypotension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2001; 3: 216–226.
10. Rose M., Koshman M., Spreng S., Sheldon R. The relationship between health related quality of life and frequency of spells in patients with syncope. *J. Clin. Epidemiol.* 2000; 35: 1209–1216.
11. Grubb B., Kosinski D. Tilt table testing: concepts and limitations. *PACE* 1997; 20: 781–787.
12. Bloomfield D., Sheldon R., Grubb B., Calkins H., Sutton R. Putting it together: a new treatment algorithm for vasovagal syncope and related disorders. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 33Q–39Q.
13. Milstein S., Reyes W., Benditt D. Upright body tilt for evaluation of patients with recurrent, unexplained syncope. *PACE* 1989; 12: 117–124.
14. Mahanonda N., Bhuripanyo K., Kangkagate C. 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: 1250–1256.
15. Thilenius O., Ryd K., Husayni J. Variations in expression and treatment of transient neurocardiogenic instability. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 1193–1195.
16. Muller G., Deal B., Strasburger J., Benson W. Usefulness of metoprolol for unexplained syncope and positive response to tilt testing in young persons. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 592–595.
17. Morillo C., Zandri S., Klein G., Yee R. Neurally mediated syncope: long-term follow-up of patients with and without pharmacological therapy. *Circulation* 1994; 90: I-55 (streszczenie).
18. Abe H., Kobayashi H., Nakshima Y., Izumi F., Kuroiwa A. Effects of beta-adrenergic blockade on vasodepressor reaction in patients with vasodepressor syncope. *Am. Heart J.* 1994; 128: 911–918.
19. Thilenius O., Quinones J., Husayni T., Novak J. Tilt test for diagnosis of unexplained syncope in pediatric patients. *Pediatrics* 1991; 87: 334–348.

20. Blanc J., Corbel C., Mansourati J., Genet L. Evaluation of beta-adrenergic blockader therapy in vasovagal syncope reproduced by head-up tilt test. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1991; 84: 1453–1456.
21. Sheldon R., Rose S., Flanagan P., Koshman M., Killam S. Effect of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 536–540.
22. Biffi M., Boriani G., Sabbatani P. i wsp. Malignant vasovagal syncope: a randomised trial of metoprolol and clonidine. *Heart* 1997; 77: 268–273.
23. Lippman N., Stein K., Lerman B. Differential therapeutic responses of patients with isoproterenol-dependent and isoproterenol-independent vasodepressor syncope. *Am. Heart J.* 1994; 128: 1110–1116.
24. Roul G., Riehl-Aleil V., Germain P., Bareiss P. Neurohormonal profile before and after beta-blockade in patients with neurocardiogenic syncope. *PACE* 1999; 22: 1020–1030.
25. Chun-Chieh W., San-Jou Y., Ming-Shien W., Fun-Chung L., Delon W. Worsening of vasovagal syncope after beta-blocker therapy. *Chest* 1994; 106: 963–965.
26. Dangovian M., Jarandilla R., Frumin H. Prolonged asystole during head-up tilt table testing after β -blockade. *PACE* 1992; 15: 14–19.
27. Natale A., Newby K., Dhala A., Akhtar M., Sra J. Response to β -blockers in patients with neurocardiogenic syncope: how to predict beneficial results. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1997; 7: 1154–1158.
28. Brignole M., Alboni P., Benditt D. i wsp. Guidelines on management (diagnosis and treatment) syncope. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1256–1306.
29. Brignole M., Menozzi C., Gianfranchi L., Lolli G., Bottoni N., Oddone D. A controled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 339–342.
30. Madrid A., Ortega J., Rebollo J. 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.
31. Flevari P., Livanis E., Theodorakis G., Zarvalis E., Mesiskli T., Kremastinos D. Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 499–504.
32. Moya A., Brignole M., Menozzi C. i wsp. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001; 104: 1261–1267.
33. Milstein S., Buetikofer J., Dunnigan A., Beneditt D., Gornick C., Reyes W. Usefulness of disopyramide for prevention of upright tilt-induced hypotension-bradycardia. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 1339–1344.
34. Morillo C., Leitch J., Yee R., Klein G. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 1843–1348.
35. Abi-Samra F., Maloney J., Fouad-Tarazi F., Castle L. The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic investigations in the workup of syncope of unknown origin. *PACE* 1988; 11: 1202–1214.
36. Schatz I., Miller M., Frame B. Corticosteroids in the management of ortostatic hypotension. *Cardiology* 1976; 61: 280–281.
37. Hickler R., Thompson G., Fox L., Hamlin J. Successful treatment of orthostatic hypotension with 9-alpha-fluorohydrocortisone. *N. Engl. J. Med.* 1959; 261: 788–792.
38. Raviele A., Brignole M., Sutton R. i wsp. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1999; 99: 1452–1457.
39. Moya A., Permanyer-Miralda G., Sagrista J. i wsp. Limitations of head-up tilt test evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study of etilefrine vs. placebo. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 65–69.
40. Ward C., Gray J., Gilory J., Kenny R. Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998; 79: 45–49.
41. Fouad-Tarazi F., Okabe M., Goren H. Alpha sympathomimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. *Am. J. Med.* 1995; 99: 604–610.
42. Theodorakis G., Markianos M., Livanis E., Zarvalis E., Flevari P., Kremastinos D. Hormonal responses during tilt-table test in neurally mediated syncope. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1692–1698.
43. Grubb B., Wolfe D., Samoil D., Temesy-Armos P., Hahn H., Elliott L. Usefulness of fluoxetine hydrochloride for prevention of resistant upright tilt induced syncope. *PACE* 1993; 16: 458–464.
44. Evans R., Ludbrook J., Potockin S. Intracisternal naloxone and cardiac nerve blockade prevent vasodilatation during simulated haemorrhage in awake rabbits. *J. Physiol.* 1989; 409: 1–14.
45. Kapoor W., Smith M., Miller N. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literarure review. *Am. J. Med.* 1994; 97: 78–88.
46. Sakuma I., Togashi H., Yoshioka M. i wsp. N-methyl-L-arginine; an inhibitor of L-arginine derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity *in vivo*. *Circulation* 1992; 70: 607–611.

47. Abboud F. Neurocardiogenic syncope. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1117–1124.
48. Schroeder Ch., Tank J., Boschmann M. i wsp. Selective norepinephrine reuptake inhibition as a human model of orthostatic intolerance. *Circulation* 2002; 105: 347–353.
49. Benditt D., Petersen M., Lurie K., Grubb B., Sutton R. Cardiac pacing for prevention of recurrent vasovagal syncope. *Ann. Int. Med.* 1995; 122: 204–209.
50. Sutton R., Brignole M., Menozzi C. i wsp. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. *Pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study.* *Circulation* 2000; 102: 294–209.
51. Ammirati F., Colivicchi F., Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope. *Circulation* 2001; 104: 52–57.
52. Raviele A., Giada F., Menozzi C. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1741–1748.
53. Connolly S., Sheldon R., Thorpe K. i wsp. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2224–2229.
54. Gregoratos G., Abrams J., Epstein A. i wsp. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2002; 106: 2145–2161.
55. Ector H., Reybrouck T., Heidbuchel H., Gewillig M., Van de Werf F. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope or severe orthostatic intolerance. *PACE* 1998; 21: 193–196.
56. Sato T., Kawada T., Shishido T., Sugimachi M., Alexander J., Sunagawa K. Novel therapeutic strategy against central baroreflex failure: a bionic baroreflex system. *Circulation* 1999; 100: 299–304.
57. Fenton A., Hammill S., Rea R., Low P., Shen W. Vasovagal syncope. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 714–725.
58. Gielerak G. Wpływ wyniku testu pochyleniowego na odległe losy chorych z omdleniami niewyjaśnionego pochodzenia. Studium diagnostyczno-terapeutyczne. Rozprawa habilitacyjna, Warszawa 2004.
59. Kikushima S., Kobayashi Y., Nakagawa H., Katagiri T. Triggering mechanism for neurally mediated syncope induced by head-up tilt test: role of catecholamines and response to propranolol. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 350–357.
60. Jardine D., Ikram H., Frampton C., Frethey R., Bennett S., Crozier I. Autonomic control of vasovagal syncope. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: H2110–H2115.
61. Hayoz D., Noll G., Passino C. Progressive withdrawal of muscle nerve sympathetic activity preceding vasovagal syncope during lower-body negative pressure. *Clin. Sci.* 1996; 91: 50–51.
62. Gielerak G., Makowski K., Dłużniewska E., Stec A., Cholewa M. The usefulness of tilt testing with an intravenous beta-blocker in assessing the efficacy of long-term therapy in patients with vasovagal syncope. *Kardiol. Pol.* 2003; 59: 93–97.
63. Sutton R. Vasodepressor syncope. *Herz* 1993; 18: 155–163.