

Zapobieganie nawrotom omdleń wazowagalnych za pomocą podawanego dożylnie β -blokera. Mechanizmy patofizjologiczne determinujące efektywność terapii

Prevention of vasovagal syncope recurrences by intravenous β -blocker administration. Pathophysiological mechanisms determining efficacy of the therapy

Grzegorz Gielerak¹, Przemysław Guzik², Karol Makowski¹,
Dariusz Kozłowski³, Jacek Gajek⁴ i Marian Cholewa¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

²Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu

³II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

⁴Klinika Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Abstract

Background: *The aim of the study was to identify pathophysiological mechanisms determining the efficacy of intravenous beta-blocker administration in the prevention of vasovagal syncope (VVS) recurrences.*

Material and methods: *98 patients (59 women), average age 34.2 ± 12.3 years, with at least two episodes of syncope in the last six-month period, qualified for tilt testing (TT), were enrolled. Tilt testing was performed according to the protocol 60°/20 min, complemented if necessary, by sublingual nitroglycerine (250 μ g) administration. If a positive result occurred, supine position was restored, and propranolol (0.1 mg/kg) was administered intravenously. Then successive tilting was performed, and its protocol was identical with the phase of examination which ended with syncope. Haemodynamic indices (HI) were measured by the beat-to-beat method (Portapres M2). The following parameters were analysed: systolic (SBP), mean (MBP) and diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR), cardiac output (CO) and total peripheral resistance (TPR). Blood pressure variability was estimated as a standard deviation of systolic blood pressure values. HI were analysed retrospectively from averaged 60 second periods. Estimation of baroreceptor sensitivity (BRS) and time domain analysis of pulse rate variability (PRV) assessed by xBRS (cross-correlation) method were based on the 3 minute measurement periods. The following phases were determined: before tilting (I), initial active phase of TT (II), before VVS occurrence (III) and immediately after completion of tilting (IV).*

Adres do korespondencji: Dr 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: 30.03.2004 r. Przyjęto do druku: 20.04.2004 r.

Results: *The full TT protocol provoked VVS in 63 (64%) patients. Intravenous propranolol administration prevented repeated syncope occurrence in 37 (59%) patients — they were included in group I, whereas group II comprised 26 (41%) patients who were insensitive to BB. The most important differences in analysed variables between study groups appeared in the period just before VVS (III). The efficacy of intravenous beta-blocker in the prevention of VVS recurrences corresponded with: significantly higher BP and TPR values; higher PR and BP variability's; strong correlation between HI and BRS.*

Conclusions: *The efficacy of intravenous BB in the prevention of VVS recurrences corresponds with limited baroreceptor regulatory function and determines the possibility of its pharmacological correction.* (Folia Cardiol. 2004; 11: 489–498)

head-up tilt test, vasovagal syncope, β -blocker

Wstęp

Wygodnym, choć kontrowersyjnym sposobem prognozowania skuteczności terapii omdleń wazowagalnych (VVS, *vasovagal syncope*) jest test pochyleniowy (TT, *tilt test*), poprzedzony dożylnym podaniem leku mającego w perspektywie zapobiegać nawrotom VVS (tzw. test „na ostro” — AT, *acute test*) [1–3]. Badania porównawcze dowiodły, że podawany dożylnie propranolol skutecznie zapobiega nawrotom VVS w trakcie TT oraz pozwala przewidywać efektywność terapeutyczną leku podczas obserwacji długoterminowej [4]. Niestety, ograniczenia AT, wynikające z warunkowanych okolicznościami badania zmian aktywności układu neurohumoralnego oraz braku korelacji między właściwościami farmakokinetycznymi oraz dawką leku, w doustnej i dożylniej formie, skłaniają do poszukiwania nowych, alternatywnych, a zarazem dokładniejszych i bardziej obiektywnych metod oceny skuteczności terapeutycznej β -blokerów. Jednym ze sposobów realizacji przedstawionego celu jest oparcie prognostycznej oceny efektywności leczenia na zmiennych pochodzących z diagnostycznego TT, co pozwoli uniknąć modulującego wpływu czynników emocjonalnych i psychologicznych towarzyszących poprzedzonemu utratą przytomności testowi „na ostro”. Również zastosowanie dokładniejszych metod diagnostycznych, obejmujących ocenę funkcji układu krążenia oraz autonomicznego układu nerwowego (ANS, *autonomic nervous system*), pozwala oczekiwać zmiany, niekorzystnego jak dotąd, zdania na temat wartości prognostycznej TT w ocenie skuteczności terapeutycznej stosowanego dożylnie β -blokeru. Zanim to jednak nastąpi, konieczne jest zdefiniowanie mechanizmów patofizjologicznych warunkujących wystąpienie wyodrębnionych typów klinicznej odpowiedzi na dożylnie podanie leku β -adrenolitycznego.

Celem pracy była identyfikacja mechanizmów patofizjologicznych determinujących efektywność stosowanego dożylnie β -blokeru w zapobieganiu nawrotom omdleń wazowagalnych.

Materiał i metody

Badaniom poddano grupę 98 chorych — 59 kobiet i 39 mężczyzn — w średnim wieku $34,2 \pm 12,3$ roku, u których w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiły co najmniej dwa incydenty utraty przytomności, zakwalifikowanych zgodnie z przyjętym przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne algorytmem postępowania w omdleniach do wykonania TT [5].

U wszystkich badanych TT wykonywano w godzinach rannych (9.00–11.00), po całonocnym wypoczynku. Do ciągłej, nieinwazyjnej oceny wskaźników hemodynamicznych wykorzystywano urządzenie Portapres M2 (TNO *Biomedical Instrumentation*, Holandia). Pomiarów dokonywano za pomocą umieszczonego na środkowym paliczku III lub IV palca lewej ręki, starannie dopasowanego mankietu ciśnieniowego z wbudowanym czujnikiem fotopletyzmo graficznym. Analizę uzyskanego sygnału prowadzono przy użyciu programu Beatscope 1.0 (TNO *Biomedical Instrumentation*, Holandia) z rekonstrukcją ciśnienia tętniczego na ramieniu. Pionizację poprzedzał 15-minutowy okres odpoczynku (pozycja pozioma), po upływie którego za pomocą elektrycznie napędzanego stołu uchylnego z podpórką na stopy dokonywano zmiany pozycji ciała do zakładanego warunkami badania kąta nachylenia 60° . W pozycji tej pacjenta utrzymywano do momentu wystąpienia omdlenia, co uznawano za dodatni wynik badania, nie dłużej jednak niż przez 20 min. Przy braku odpowiedzi na bierny TT (TT_b) wszystkim badanym podjęzykowo podawano (w formie rozkruszonej tabletki) 250 mg nitrogliceryny

(TT_{NTG}), kontynuując pochylenie do chwili wystąpienia omdlenia, nie dłużej jednak niż przez kolejnych 20 min. Po uzyskaniu dodatniego wyniku badania przywracano pozycję poziomą, po czym dożylnie podawano 0,1 mg/kg mc. propranololu. Po upływie 15 min wykonywano kolejną pionizację, która była repliką fazy badania zakończonej wystąpieniem omdlenia. Lek β -adrenolityczny uznawano za skuteczny, a populację chorych pozytywnie reagującą na terapię, jeżeli spełniono jedno z dwóch kryteriów: — ujemny wynik powtórnego TT (skuteczność pełna); — wydłużenie czasu wystąpienia omdlenia w odpowiedzi na zastosowanie wymienionego leku (skuteczność częściowa).

Typ reakcji omdleniowej definiowano na podstawie klasyfikacji VASIS (*The Vasovagal Syncope International Study*) [6].

W trakcie całego badania dokonywano pomiarów skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*, mm Hg), średniego (MBP, *mean blood pressure*, mm Hg) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*, mm Hg) ciśnienia tętniczego, częstotliwości rytmu serca (HR, *heart rate*, liczba impulsów/min), pojemności minutowej serca (CO, *cardiac output*, l/min), całkowitego obwodowego oporu naczyniowego (TPR, *total peripheral resistance*, dyn.s/cm⁵.10³). Zmienność ciśnienia tętniczego (BPV, *blood pressure variability*, mm Hg) mierzono jako odchylenie standardowe SBP. Uzyskane wartości wskaźników hemodynamicznych (HI, *hemodynamic index*) analizowano retrospektywnie, uśredniając 60-sekundowe segmenty pomiarowe. Ocenę czułości baroreceptorów (BRS, *baroreflex sensitivity*, ms/mm Hg) badano za pomocą techniki krzyżowej korelacji i regresji między SBP a częstością fali tętna (PP, *pulse period*), używając do tego celu 10-sekundowych sekwencji na-

stępujących po sobie ewolucji fali tętna, w których wzrosł (albo obniżył) ciśnienia tętniczego towarzyszyło stopniowe wydłużenie (albo skrócenie) długości cyklu tętna. Ostateczną wartość BRS obliczano jako średnią wszystkich przeprowadzonych wyliczeń cząstkowych pochodzących z 3-minutowych przedziałów pomiarowych. W tożsamy segmentach lokacyjnych dokonywano również czasowej analizy zmienności rytmu tętna (PRV, *pulse rate variability*). Uwzględniając czas trwania odstępów pomiędzy sąsiadującymi ewolucjami fali tętna, zastosowano dwa — oparte na analizie odstępów PP — algorytmy obliczania parametrów czasowych PRV: odchylenie standardowe wszystkich normalnych odstępów PP (SDPP, *standard deviation of all normal PP intervals*, ms) oraz pierwiastek ze średniej kwadratów różnic między kolejnymi ewolucjami fali tętna (RMSSD, *root mean square successive difference*, ms).

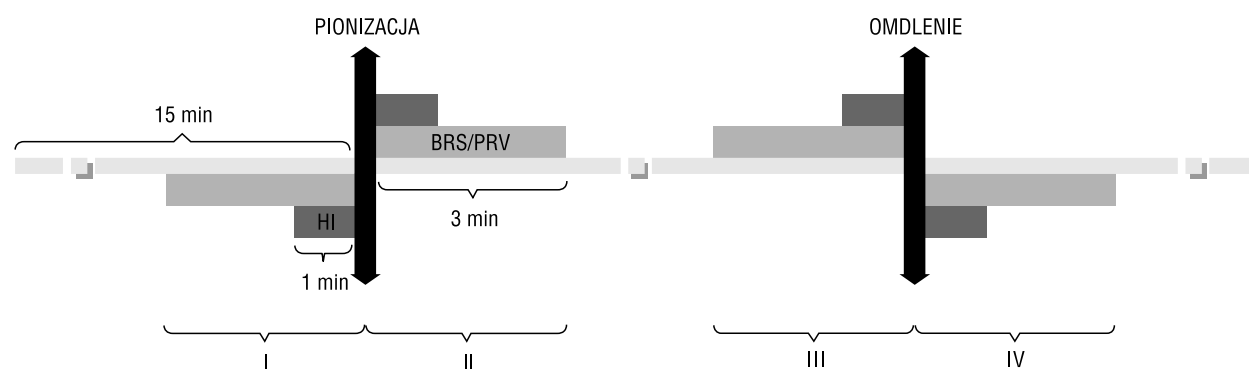
W celu realizacji przyjętego na wstępie celu badania wyznaczono cztery przedziały pomiarowe:

- I — poprzedzający czynną fazę TT_b,
- II — inicjujący czynną fazę TT_b,
- III — bezpośrednio poprzedzający wystąpienie VVS,
- IV — wczesny etap po zakończeniu pionizacji.

Szczegółową specyfikację opisanych przedziałów przedstawiono na rycinie 1. Reaktywność układu krążenia oraz ANS na zastosowane pochylenie definiowano jako różnicę wartości wybranych wskaźników, pochodzących z dwóch sąsiednich punktów pomiarowych: (II–I), (III–II) oraz (IV–III).

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną danych przeprowadzono za pomocą programu komputerowego Statistica 6.0



Rycina 1. Graficzna prezentacja zastosowanych przedziałów pomiarowych; BRS — czułość baroreceptorów, PRV — zmienność rytmu tętna, HI — wskaźniki hemodynamiczne

Figure 1. A graphic presentation of measurement periods; BRS — baroreflex sensitivity, PRV — pulse rate variability, HI — haemodynamic indices

PL firmy StatSoft Polska. Istotność różnic wybranych średnich oceniano, używając testów parametrycznych (*t*-Studenta) oraz nieparametrycznych (test Manna-Whitneya i kolejności par Wilcozona). W przypadku parametrów dyskretnych częstość występowania cechy w grupach analizowano za pomocą testu χ^2 . Siłę związku między cechami określano współczynnikami: kontyngencji C-Pearsona oraz Q-Kendalla. Za znamienne statystycznie uznano $p < 0,05$.

Wyniki

Test pochyleniowy

Wykonanie pełnego protokołu TT wywołało utratę przytomności u 63 (64%) badanych pacjentów, podczas gdy pozostałych 35 (36%) było niewrażliwych na zastosowaną prowokację. Spośród chorych z dodatnim wynikiem TT u 41 (65%) stwierdzono mieszany, u 9 (14%) wazodepresyjny, a u 13 (21%) kardiodepresyjny typ VVS. U 20 (32%) pacjentów omdlenie wystąpiło w trakcie TT_b, natomiast u pozostałych 43 (68%) zostało rozpoznane w trakcie TT_{NTG}. Dożylnie podanie propranololu zapobiegło powtórnemu wyzwoleniu VVS u 37 (59%) chorych — stanowili oni grupę I, natomiast 26 (41%) osób było niewrażliwych na podany β -bloker — w dalszej ocenie tworzyli oni grupę II. U 23 (62%) pacjentów z grupy I skuteczność leku oceniono jako pełną, natomiast u pozostałych 14 (38%) uzyskany wynik spełniał kryteria tzw. skuteczności częściowej ($p < 0,05$). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy wieku między chorymi, u których VVS wyzwolono podczas TT_b, a pacjentami, którzy analogiczny końcowy punkt badania osiągnęli podczas TT_{NTG} ($33,4 \pm 11,8$ vs. $34,9 \pm 13,6$; $p > 0,7$). Charakterystykę kliniczną badanych chorych przedstawiono w tabeli 1.

Wskaźniki hemodynamiczne oraz zmienność ciśnienia tętniczego

Etap I. Nie zanotowano znamienych statystycznie różnic wartości ocenianych wskaźników hemodynamicznych między badanymi grupami.

Etap II. Istotną statystycznie różnicę wartości między badanymi grupami stwierdzono w odniesieniu do SBP ($128,7 \pm 10$ vs. $121,9 \pm 11,6$; $p < 0,02$), MBP ($97,7 \pm 9,3$ vs. $92,9 \pm 6,8$; $p < 0,04$) i DBP ($79,4 \pm 7,4$ vs. $75,1 \pm 5,5$; $p < 0,02$). Odpowiedzią na pochylenie był znamieny wzrost wartości HR ($67,8 \pm 9,5$ vs. $84,7 \pm 19$; $p < 0,0001$) i BPV ($3,45 \pm 0,9$ vs. $4,51 \pm 1,8$; $p < 0,0001$) oraz zmniejszenie wartości SBP ($135,5 \pm 12,9$ vs. $128,7 \pm 10$; $p < 0,008$) w grupie I oraz wzrost HR ($71,3 \pm$

Tabela 1. Skuteczność podawanego dożylnie β -blokeru w zapobieganiu nawrotom omdleń wazowagalnych — charakterystyka badanej populacji

Table 1. The efficacy of intravenous β -blocker in the prevention of vasovagal syncope recurrences — characteristics of study population

Cechy kliniczne	β -bloker		p
	Skuteczny	Nie-skuteczny	
Liczba chorych	37	26	0,04
Wiek [lata]	$34,3 \pm 14,5$	$29,9 \pm 13,2$	NS
Płeć żeńska	21	19	NS
Liczba omdleń w okresie ostatnich 6 miesięcy	$2,4 \pm 1,8$	$4,2 \pm 5,9$	NS
Czas trwania omdleń [miesiące]	$67,2 \pm 24$	$78,4 \pm 32$	NS

$\pm 8,3$ vs. $86,9 \pm 7,1$; $p < 0,0001$), BPV ($3,15 \pm 0,8$ vs. $4,39 \pm 1,1$; $p < 0,0001$) i zmniejszenie wartości SBP ($129,5 \pm 9,6$ vs. $121,9 \pm 11,6$; $p < 0,006$) w grupie II.

Etap III. Istotnie większe wartości SBP ($100,9 \pm 8,8$ vs. $91,4 \pm 15,4$; $p < 0,003$), MBP ($79,5 \pm 7,6$ vs. $72,7 \pm 9,5$; $p < 0,003$), DBP ($69,6 \pm 6,6$ vs. $61,9 \pm 8,9$; $p < 0,0003$), BPV ($5,48 \pm 1,6$ vs. $4,49 \pm 1$; $p < 0,0001$) oraz TPR ($1,32 \pm 0,4$ vs. $1,08 \pm 0,18$; $p < 0,008$) stwierdzono w populacji pacjentów pozytywnie reagujących na leczenie β -blokerem. W porównaniu z drugim etapem badania zanotowano znamienne zmniejszenie wartości SBP ($128,7 \pm 10$ vs. $100,9 \pm 8,8$; $p < 0,0001$), MBP ($97,7 \pm 9,3$ vs. $79,5 \pm 7,6$; $p < 0,0001$), DBP ($79,4 \pm 7,4$ vs. $69,6 \pm 6,6$; $p < 0,0001$) i CO ($5,25 \pm 1,12$ vs. $4,16 \pm 0,96$; $p < 0,0001$) oraz wzrost HR ($84,7 \pm 19$ vs. $99,7 \pm 20,8$; $p < 0,0001$) i BPV ($4,51 \pm 1,8$ vs. $5,48 \pm 1,6$; $p < 0,0001$) w grupie I. W grupie II istotne statystycznie różnice dotyczyły wartości SBP ($128,7 \pm 10$ vs. $100,9 \pm 8,8$; $p < 0,0001$), MBP ($97,7 \pm 9,3$ vs. $79,5 \pm 7,6$; $p < 0,0001$), DBP ($79,4 \pm 7,4$ vs. $69,6 \pm 6,6$; $p < 0,0001$), CO ($5,25 \pm 1,12$ vs. $4,16 \pm 0,96$; $p < 0,0001$) oraz HR ($84,7 \pm 19$ vs. $99,7 \pm 20,8$; $p < 0,0001$).

Etap IV. Istotną różnicę wartości między badanymi grupami stwierdzono w odniesieniu do SBP ($113,1 \pm 11,8$ vs. $104,7 \pm 8,9$; $p < 0,004$), MBP ($84,8 \pm 9,8$ vs. $78,4 \pm 5,4$; $p < 0,004$) i DBP ($70,7 \pm 7,4$ vs. $63,6 \pm 4,1$; $p < 0,0001$). W grupie I reakcją na zakończenie pochylenia był znamieny przyrost wartości SBP ($100,9 \pm 8,8$ vs. $113,1 \pm 11,8$; $p < 0,0001$) i MBP ($79,5 \pm 7,6$ vs. $84,8 \pm 9,8$; $p < 0,002$) oraz spadek HR ($99,7 \pm 20,8$ vs. $75,8 \pm 26,9$; $p < 0,0001$) i BPV ($5,48 \pm 1,6$ vs. $4,01 \pm 1,9$;

$p < 0,0001$). Podobnie w grupie II, istotne statystycznie różnice dotyczyły wartości SBP ($91,4 \pm 15,4$ vs. $104,7 \pm 8,9$; $p < 0,0001$), MBP ($72,7 \pm 9,5$ vs. $78,4 \pm 5,4$; $p < 0,004$), BPV ($4,49 \pm 1$ vs. $3,42 \pm 1,4$; $p < 0,0001$) oraz HR ($106,7 \pm 19,1$ vs. $67,2 \pm 13,6$; $p < 0,0001$).

Znamienną statystycznie różnicę wykazano również w odniesieniu do wartości opisującej czas wystąpienia omdlenia, która w grupach I i II wynosiła odpowiednio: $8,2 \pm 7,2$ oraz $11,1 \pm 6,2$ min ($p < 0,01$).

Czułość baroreceptorów oraz zmienność rytmu tętna

W fazie poprzedzającej pionizację nie zanotowano znamienych statystycznie różnic wartości ocenianych wskaźników między badanymi grupami. Odpowiedzią na pochylenie był istotny statystycznie spadek wartości BRS ($17 \pm 11,4$ vs. $7,1 \pm 4,6$; $p < 0,0001$), RMSSD ($85 \pm 47,6$ vs. $29,7 \pm 19,3$; $p < 0,0001$) i SDPP ($88,1 \pm 31,7$ vs. $50,9 \pm 30,4$; $p < 0,0001$) w grupie I oraz BRS ($12,8 \pm 6,1$ vs. $6,9 \pm 2,4$; $p < 0,0001$), RMSSD ($74 \pm 38,7$ vs. $23,5 \pm 6,8$; $p < 0,0001$) i SDPP ($82,9 \pm 23,4$ vs. $44,5 \pm 15,9$; $p < 0,0001$) w grupie II. Kontynuowanie pionizacji u chorych z grupy I wiązało się z dalszym pogorszeniem czułości baroreceptorów oraz istotnym wzrostem RMSSD ($29,7 \pm 19,3$ vs. $55,9 \pm 42,1$; $p < 0,0001$) i SDPP ($50,9 \pm 30,4$ vs. $90,8 \pm 46,5$; $p < 0,0001$). W grupie II także zanotowano istotną redukcję wartości BRS ($6,9 \pm 2,4$ vs. $3,8 \pm 2,7$; $p < 0,0001$) oraz przyrost SDPP ($44,5 \pm 15,9$ vs. $64,1 \pm 23,3$; $p < 0,0001$). Znamienne statystycznie różnice wartości zmiennych pochodzących z fazy poprzedzającej wystąpienie omdlenia (etap III) stwierdzono w odniesieniu do RMSSD ($55,9 \pm 42,1$ vs. $26,9 \pm 21,6$; $p < 0,02$) oraz SDPP ($90,8 \pm 46,5$ vs. $64,1 \pm 23,3$; $p < 0,009$), co ilustrowało większą PRV u pacjentów korzystnie reagujących na podanie β -blokera. Dowiedziono także, że u chorych tych istnieje silna korelacja między czułością baroreceptorów a HR ($r = -0,85$; $p < 0,0001$), DPB ($r = -0,45$; $p < 0,04$), CO ($r = -0,47$; $p < 0,02$) oraz TPR ($r = -0,66$; $p < 0,0001$). Zakończenie badania i przywrócenie pozycji leżącej wiązało się ze wzrostem wartości wszystkich ocenianych zmiennych. W grupie I istotne statystycznie różnice dotyczyły wartości BRS ($5,1 \pm 4,1$ vs. $19 \pm 17,9$; $p < 0,0001$), RMSSD ($55,9 \pm 42,1$ vs. $103,5 \pm 70,5$; $p < 0,0001$) oraz SDPP ($90,8 \pm 46,5$ vs. $131,1 \pm 66,5$; $p < 0,0001$). Podobne rezultaty uzyskano w grupie II: BRS ($3,8 \pm 2,7$ vs. $23,1 \pm 15,6$; $p < 0,0001$), RMSSD ($26,9 \pm 21,6$ vs. $105,7 \pm 79,8$; $p < 0,0001$) oraz SDPP ($64,1 \pm 23,3$ vs. $121,4 \pm 83,1$; $p < 0,0001$).

Wartości ocenianych zmiennych w poszczególnych etapach TT przedstawiono w tabeli 2, a graficznego ich porównania dokonano na rycinie 2.

Dyskusja

Ciśnienie tętnicze oraz częstotliwość rytmu serca są kontrolowane w warunkach prawidłowych przez wiele mechanizmów, w tym przez umieszczone wewnątrz zatok tętnic szyjnych i łuku aorty baroreceptory wysokociśnieniowe oraz zlokalizowane w ścianie dużych naczyń, mięśniu przedsionków i komór serca baroreceptory niskociśnieniowe. Zadaniem baroreceptorów jest buforowanie zmian zachodzących w układzie krążenia poprzez wytwarzanie odruchów, które przeciwdziałają konsekwencjom zmniejszenia powrotu krwi żyłnej do serca, w tym także nadmiernym wahaniom ciśnienia tętniczego. Pomimo wielu danych pochodzących z badań przeprowadzonych na zwierzętach rozumienie klinicznych objawów upośledzenia odruchu z baroreceptorów wciąż pozostaje niepełne [7–10].

W większości dostępnych publikacji dowodzi się istnienia u chorych z VVS kilku typów dysfunkcji, które istotnie zaburzają czucie baroreceptorów, a wraz z nim kompensacyjną zmianę czynności układu krążenia w odpowiedzi na stres grawitacyjny. Sneddon i wsp. [11], którzy zastosowali prowokację, poddając działaniu negatywnego ciśnienia dolną połowę ciała (LBNP, *lower body negative pressure*), dowiedli różnic w oporze naczyniowym przedramienia, który był znamienne większy u pacjentów z dodatnim wynikiem TT, co zdaniem autorów wskazywało na zwiększoną czułość baroreceptorów sercowo-płucnych. Jacobs i wsp. [12] wykazali, że u chorych doznających omdleń po zastosowaniu LBNP o wartości -40 mm Hg odpowiedź neurokardiogenna jest nieprawidłowa już przy użyciu mniej ujemnych — niepowodujących hipotensji — ciśnień na dolną połowę ciała. Odpowiedź ta charakteryzowała się brakiem adekwatnego wzrostu stężenia noradrenaliny w zakresie przedramienia, co zdaniem autorów sugerowało zaburzoną funkcję adaptacyjną baroreceptorów wysokociśnieniowych i/lub zmienioną odpowiedź receptorów sercowo-płucnych. Mosqueda-Garcia i wsp. [9] udowodnili, że chorzy z VVS charakteryzują się osłabioną — w porównaniu z osobami zdrowymi — wagałną i współczulną odpowiedzią baroreceptorów na stres ortostatyczny. Także Ellenbogen i wsp. [13] dowiedli znaczącej redukcji czułości baroreceptorów u osób z dodatnim wynikiem TT, co z kolei nie potwierdziło się u pacjentów z ujemnym rezultatem badania. Inni autorzy uważają, że funkcja baroreceptorów u pacjentów z VVS jest prawidłowa, lecz podlega ha-

Tabela 2. Wartości badanych parametrów oraz różnice pomiędzy okresami pomiarowymi w poszczególnych etapach testu pochyleniowego**Table 2.** Values of estimated parameters and differences between measurement periods in respective tilt test phases

Parametr	Grupa badana	Etap testu				Różnice pomiędzy okresami pomiarowymi		
		I	II	III	IV	II-I	III-II	IV-III
HR [liczba impulsów/min]	I	67,8±9,5	84,7±19	99,7±20,8	75,8±26,9	16,9±6,2	15±4,9	-23,9±9,2
	II	71,3±8,3	86,9±7,1	106,7±19,1	67,2±13,6	15,6±4,4	19,8±8,9	-39,5±9,4
	p	NS	NS	NS	NS	NS	< 0,002	< 0,002
SBP [mm Hg]	I	135,5±12,9	128,7±10	100,9±8,8	113,1±11,8	-6,8±2,7	-27,8±8,8	12,2±4,7
	II	129,5±9,6	121,9±11,6	91,4±15,4	104,7±8,9	-7,6±3,3	-30,5±8,7	13,3±5,1
	p	NS	< 0,02	< 0,003	< 0,004	NS	NS	NS
MBP [mm Hg]	I	98,3±10,7	97,7±9,3	79,5±7,6	84,8±9,8	-0,6±1,3	-18,2±6,8	5,3±4,6
	II	95,1±6,1	92,9±6,8	72,7±9,5	78,4±5,4	-2,2±1,7	-20,2±9,1	5,7±4,2
	p	NS	< 0,04	< 0,003	< 0,004	< 0,0001	NS	NS
DBP [mm Hg]	I	76,7±7,2	79,4±7,4	69,6±6,6	70,7±7,4	2,7±2,3	-9,8±6,8	1,1±1,6
	II	73,5±4,6	75,1±5,5	61,9±8,9	63,6±4,1	1,6±1,3	-13,2±7,2	1,7±2,1
	p	NS	< 0,02	< 0,0003	< 0,0001	< 0,04	< 0,0001	NS
CO [l/min]	I	5,61±1,18	5,25±1,12	4,16±0,96	4,63±1,24	-0,36±2,1	-1,09±1,4	0,47±1,2
	II	5,95±1,24	5,31±0,99	4,28±0,78	4,47±1	-0,64±1,2	-1,03±1,3	0,19±1
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TPR [dyn.s/cm ⁵ .10 ³]	I	1,12±2,9	1,18±0,29	1,31±0,4	1,24±0,3	0,06±0,1	0,13±0,1	-0,07±0,1
	II	0,99±0,18	1,09±0,16	1,08±0,18	1,14±0,25	0,1±0,2	-0,01±0,1	0,06±0,1
	p	NS	NS	< 0,008	NS	< 0,0001	< 0,0001	NS
BPV [mm Hg]	I	3,45±0,9	4,51±1,8	5,48±1,6	4,01±1,9	1,06±0,4	0,97±0,6	-1,47±1
	II	3,15±0,8	4,39±1,1	4,49±1	3,42±1,4	1,24±0,7	0,1±0,5	-1,07±0,9
	p	NS	NS	< 0,007	NS	NS	< 0,0001	NS
BRS [ms/mm Hg]	I	17±11,4	7,1±4,6	5,1±4,1	19±17,9	-9,9±4,7	-2±2,9	13,9±6,8
	II	12,8±6,1	6,9±2,4	3,8±2,7	23,1±15,6	-5,9±3,7	-3,1±2,2	19,3±7,2
	p	NS	NS	NS	NS	< 0,0002	NS	0,004
RMSSD [ms]	I	85±47,6	29,7±19,3	55,9±42,1	103,5±70,5	-55,3±29	26,2±8,1	47,6±18
	II	74±38,7	23,5±6,8	26,9±21,6	105,7±79,8	-50,5±11	3,4±0,7	78,7±23,1
	p	NS	NS	< 0,02	NS	NS	< 0,0001	< 0,0001
SDPP [ms]	I	88,1±31,7	50,9±30,4	90,8±46,5	131,1±66,5	-37,2±9,9	39,9±9,8	40,3±7,8
	II	82,9±23,4	44,5±15,9	64,1±23,3	121,4±83,1	-38,4±7,8	19,6±5,7	57,4±11,7
	p	NS	NS	< 0,009	NS	NS	< 0,0001	< 0,0001

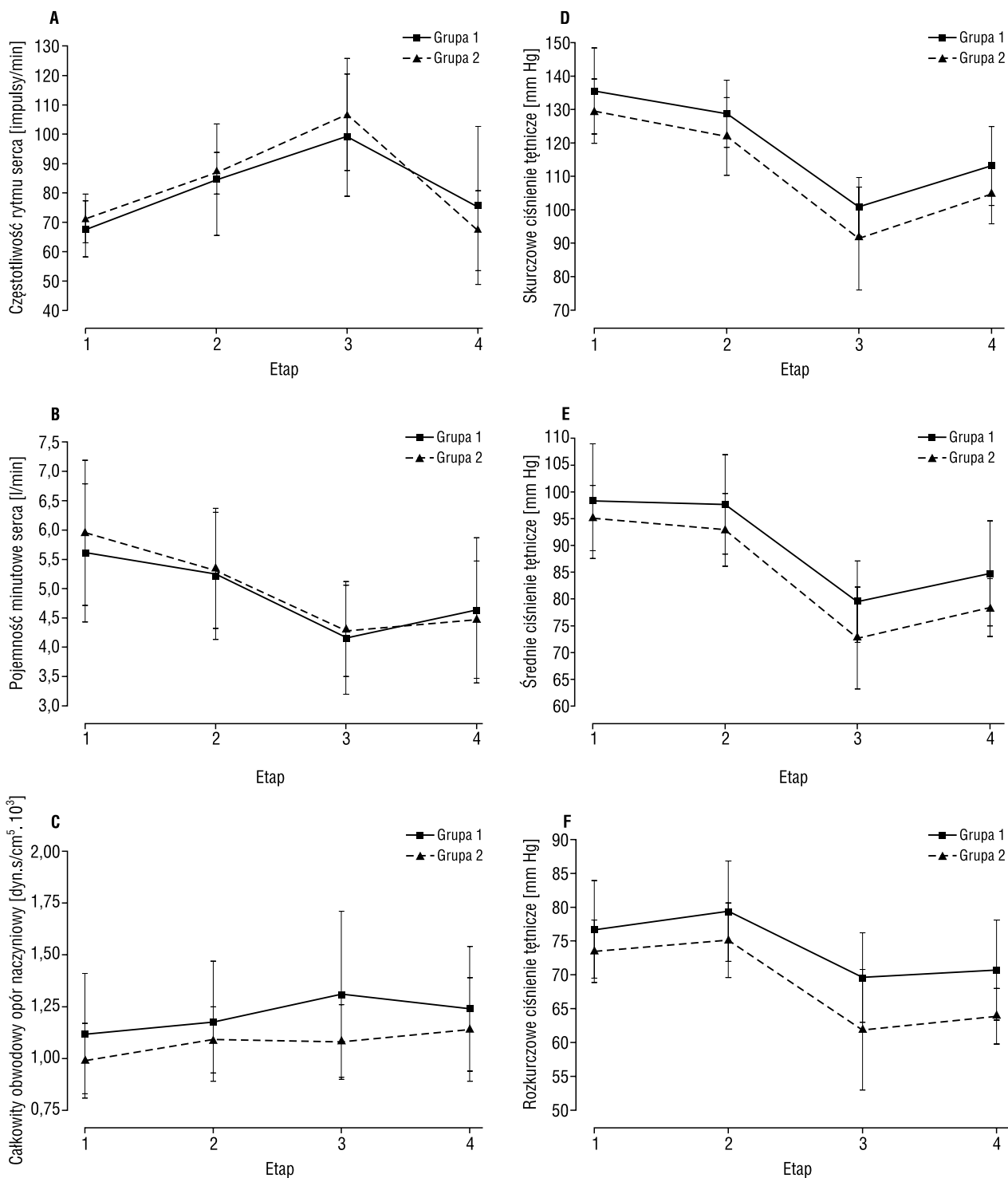
HR (*heart rate*) — częstotliwość rytmu serca, SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze, MBP (*mean blood pressure*) — średnie ciśnienie tętnicze, DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze, CO (*cardiac output*) — pojemność minutowa serca, TPR (*total peripheral resistance*) — całkowity obwodowy opór naczyniowy, BPV (*blood pressure variability*) — zmienność ciśnienia tętniczego, BRS (*baroreflex sensitivity*) — czułość baroreceptorów, RMSSD (*root mean square successive difference*) — pierwiastek ze średniej kwadratów różnic między kolejnymi ewolucjami fali tętna, SDPP (*standard deviation of all normal PP intervals*) — odchylenie standardowe wszystkich normalnych odstępów PP

stawianiu przez odruch pochodzący z mechanoreceptorów serca [14].

Wyniki prezentowanej pracy są zgodne z opinią Lewisa i wsp. [15], zdaniem których czynnikiem determinującym skuteczność terapeutyczną β -blokerów jest wartość ciśnienia tętniczego. Zaobserwowane różnice wartości ciśnienia tętniczego między badanymi grupami są pochodną zmian aktywności ANS, zależnych od wielkości redukcji BRS.

Rezultaty badania, zwłaszcza te pochodzące z fazy bezpośrednio poprzedzającej wystąpienie omdlenia, wskazują, że skuteczność podawanego dożylnie β -adrenolityka w zapobieganiu nawrotom VVS korespondowała z:

- znacznie wyższymi wartościami BP oraz TPR;
- większą zmiennością rytmu tętna oraz ciśnienia tętniczego;
- silną korelacją między wartościami ocenianych



Rycina 2. Porównanie średnich wartości parametrów ocenianych podczas kolejnych etapów badania

Figure 2. A comparison of mean values of parameters estimated during successive tilt test periods

wskaźników hemodynamicznych a czułością baroreceptorów.

Natomiast niższe wartości BP, TPR, BRS oraz BPV wiązały się z negatywnym — pogłębiającym

towarzyszące VVS zaburzenia hemodynamiczne — wpływem β -blokerów. Niekorzystna reakcja na dożylnie podanie β -adrenolityka wiązała się również z istotnie większą poprawą czułości baroreceptorów

w chwili zakończenia pionizacji. Potwierdza to wcześniejsze doniesienia o czynnościowym podłożu redukcji BRS w okresie poprzedzającym omdlenie i równocześnie zwraca uwagę na fakt, że towarzyszące zakończeniu pionizacji wycofanie odruchów hamujących BRS prowadzi do ich przemijającej nadreaktywności (reakcja z odbicia).

Ekstrapolacja rezultatów badań innych autorów pozwala sądzić, że notowany u chorych korzystnie reagujących na podanie β -blokerów przyrost BPV wynika ze zwiększonej aktywności naczynioruchowej [16–19]. Udokumentowane wynikami bieżącego badania równoległy wzrost PRV, podobnie jak korelacja BRS ze zmianami HI, pośrednio wskazują na zachowanie u tych pacjentów funkcji regulacyjnej baroreceptorów. Odwołując się do klinicznych efektów działania leków β -adrenolitycznych, można zatem przyjąć, że ich skuteczność w leczeniu chorych z VVS zależy od poprawy BRS skutkującej wzrostem zmienności rytmu serca, co przeciwdziała destabilizacji ciśnienia tętniczego w warunkach stresu ortostatycznego. Natomiast brak korelacji między wartościami ocenianych wskaźników hemodynamicznych a czułością baroreceptorów dowodzi — zdaniem autorów niniejszej pracy — załamania mechanizmów regulacyjnych układu krążenia, które na krótko przed wystąpieniem omdlenia wymykają się spod kontroli receptorów. Rezultaty badania sugerują więc, że efektywność propranololu w zapobieganiu nawrotom VVS sprowadza się m.in. do odruchowego zwiększenia czułości baroreceptorów oraz oporu naczyniowego, co odgrywa decydującą rolę w podtrzymaniu ciśnienia tętniczego podczas stresu ortostatycznego.

Długość segmentów pomiarowych, jakimi posługiwali się autorzy pracy, jest pochodną wyników badań potwierdzających, że wczesne objawy reakcji wazowagalnej (spadek CO, redukcja TPR) mają swój początek w 2.–5. minucie pionizacji a doniesieniami, z których wynika, że zmiany HR i BP zwiastujące wystąpienie VVS poprzedzają je o ok. 30–90 s [20–22]. Dlatego użycie analogicznego do oceny PRV i BRS — 3-minutowego segmentu pomiarowego HI autorzy uznali za bardzo niezadawalające. Wydaje się bowiem, że omdlenie wazowagalne jest manifestacją końcowej, wspólnej drogi efe-

rentnej z potencjalnie wieloma źródłami pobudzenia aferentnego. Zatem zapobieganie jego nawrotom powinno być ukierunkowane na celowaną modyfikację mechanizmu spustowego reakcji, a nie na leczenie towarzyszących VVS objawów. Prawdopodobnie zastosowana metoda oceny mechanizmów patofizjologicznych determinujących skuteczność terapeutyczną β -blokerów może być także z powodzeniem użyta do prognozowania klinicznych efektów terapii.

Wyniki prezentowanej pracy stanowią uzupełnienie wiedzy na temat patogenezy różnorodnych form klinicznych ograniczonej tolerancji ortostatycznej. Charakter zmian prognozujących skuteczność terapeutyczną β -blokerów sugeruje specyficzny, zarówno z patofizjologicznego, jak i terapeutycznego punktu widzenia, profil VVS. Rezultaty badania pozwalają przyjąć tezę, że opisujące go aktywności wagalna i współczulna, rozpatrywane w powiązaniu ze zmianami dotyczącymi hemodynamiki układu krążenia, determinują efektywność β -adenolityków w zapobieganiu nawrotom omdleń wazowagalnych.

Ograniczenia pracy

Analizując wyniki przedstawionej pracy, należy wziąć pod uwagę związane z nimi ograniczenia metodologiczne. Niezupełna, 70–90-procentowa powtarzalność rezultatów TT powoduje, że przewidywanie długoterminowej skuteczności β -blokady w zapobieganiu VVS, na podstawie wyniku TT z dożylnym podaniem β -blokerów, jest postępowaniem o nieco ograniczonej wiarygodności. Z tego powodu wartość przedstawionej metody oceny wymaga weryfikacji za pomocą długoterminowej obserwacji ambulatoryjnej. Zastrzeżenia może także budzić stosowanie u wszystkich badanych chorych standardowej, nieuwzględniającej osobniczych różnic, dawki propranololu.

Wnioski

Skuteczność podawanego dożylnie leku β -adrenolitycznego w zapobieganiu nawrotom VVS koresponduje z ograniczeniem funkcji regulacyjnej baroreceptorów determinującym możliwości jej farmakologicznej korekty.

Streszczenie

Wstęp: *Celem pracy była identyfikacja mechanizmów patofizjologicznych determinujących efektywność podawanego dożylnie β -blokerów w zapobieganiu nawrotom omdleń wazowagalnych (VVS).*

Materiał i metody: *Badaniem objęto 98 chorych (w tym 59 kobiet) w średnim wieku $34,2 \pm 12,3$ roku, u których w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiły co najmniej dwa incydenty utraty przytomności, zakwalifikowanych do wykonania testu pochyleniowego (TT). Pionizacji dokonywano według protokołu $60^\circ/20$ min; a w przypadkach tego wymagających podawano dodatkowo podjęzykowo 250 μ g nitrogliceryny. Po uzyskaniu dodatniego wyniku badania przywracano pozycję poziomą, po czym dożylnie podawano 0,1 mg/kg mc. propranololu. W dalszym etapie wykonywano kolejną pionizację, która była repliką fazy badania, zakończoną wystąpieniem omdlenia. Ocenę wskaźników hemodynamicznych (HI) prowadzono metodą beat-to-beat za pomocą urządzenia Portapres M2. Analizie poddawano skurczowe (SBP), średnie (MBP) i rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP), częstotliwość rytmu serca (HR), pojemność minutową serca (CO) i całkowity obwodowy opór naczyniowy (TPR). Zmienność ciśnienia tętniczego (BPV) mierzono jako odchylenie standardowe skurczowego ciśnienia tętniczego. Uzyskane wartości HI analizowano retrospektywnie, uśredniając 60-sekundowe segmenty pomiarowe. Oceny czułości baroreceptorów (BRS) dokonywano w 3-minutowych przedziałach pomiarowych za pomocą metody xBRS (cross-correlation). W tożsamych segmentach lokacyjnych dokonywano także czasowej analizy zmienności rytmu tętna (PRV). W celu realizacji przyjętego na wstępie celu badania wyznaczono cztery przedziały pomiarowe: bezpośrednio poprzedzający (I) i inicjujący (II) czynną fazę TT, poprzedzający wystąpienie VVS (III) oraz obejmujący wczesny etap po zakończeniu pionizacji (IV).*

Wyniki: *Wykonanie pełnego protokołu TT wywołało VVS u 63 (64%) chorych. Dożylne podanie propranololu zapobiegło powtórnemu wyzwoleniu omdlenia u 37 (59%) pacjentów — stanowili oni grupę I, natomiast 26 (41%) chorych było niewrażliwych na podany β -bloker — w dalszej ocenie tworzyli oni grupę II. Największe różnice wartości analizowanych zmienności między grupami badanych chorych stwierdzono w okresie bezpośrednio poprzedzającym wystąpienie VVS (etap III). Skuteczność podawanego dożylnie β -bloker w zapobieganiu nawrotom VVS korespondowała z: znamienne wyższymi wartościami BP oraz TPR; większą zmiennością PRV oraz BPV; silną korelacją między wartościami ocenianych HI a BRS.*

Wnioski: *Skuteczność podawanego dożylnie β -bloker w zapobieganiu nawrotom VVS koresponduje z ograniczeniem funkcji regulacyjnej baroreceptorów, determinującym możliwości jej farmakologicznej korekty. (Folia Cardiol. 2004; 11: 489–498)*

test pochyleniowy, omdlenie wazowagalne, β -bloker

Piśmiennictwo

1. Cox M., Perlman B., Mayor M. i wsp. Acute and long-term beta-adrenergic blockade for patients with neurocardiogenic syncope. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 1293–1298.
2. Kligenheben T., Kalusche D., Li YG., Schopperl M., Hohnloser S. Changes in plasma epinephrine concentration and in heart rate during head-up tilt testing in patients with neurocardiogenic syncope: correlation with successful therapy with beta-receptor antagonists. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1996; 7: 802–808.
3. 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.
4. Gielerak G., Makowski K., Dłużniewska E., Stec A., Cholewa M. The usefulness of tilt testing with an intravenous β -blocker in assessing the efficacy of long-term therapy in patients with vasovagal syncope. *Kardiol. Pol.* 2003; 59: 93–97.
5. Brignole M., Alboni P., Benditt D. i wsp. Guidelines on management (diagnosis and treatment) syncope. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1256–1306.
6. Sutton R., Petersen M., Bringole M., Raviele A., Menozzi C., Giani P. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur. J. Card. Pacing Electrophysiol.* 1992; 2: 180–183.
7. Mosqueda-Garcia R., Furlan R., Tank J., Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000; 102: 2898–2906.

8. Thomson H., Wright K., Frenneaux M. Baroreflex sensitivity in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 1997; 95: 395–400.
9. Mosqueda-Garcia R., Furlan R., Fernandez-Violante R. i wsp. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 2736–2744.
10. Jardine D., Melton I., Crozier I., Bennett S., Donald R., Ikram H. The neurohormonal response to head-up tilt and its role in vasovagal syncope. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1302–1306.
11. Sneddon J., Counihan P., Bashir Y., Haywood G., Ward D., Camm J. Assessment of autonomic function in patients with neurally mediated syncope: augmented cardiopulmonary baroreceptor responses to graded orthostatic stress. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 1193–1198.
12. Jacobs M., Goldstein D., Willemsen J. i wsp. Neurohormonal antecedents of vasodepressor reactions. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995; 25: 754–761.
13. Ellenbogen K., Morillo C., Wood M. Neural monitoring of vasovagal syncope. *PACE* 1997; 20: 788–794.
14. Van Lieshout J., Wieling W., Karemaker J. The vasovagal response. *Clin. Sci.* 1991; 81: 575–586.
15. Lewis W., Carlson M. Systolic blood pressure at rest, not the degree of beta-blockade, predicts the result of follow-up tilt-table testing for vasovagal syncope. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 351–353.
16. Stewart J. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion. *Pediatr. Res.* 2000; 48: 218–226.
17. Furlan R., Jacob G., Palazzolo L. i wsp. Sequential modulation of cardiac autonomic control induced by cardiopulmonary and arterial baroreflex mechanisms. *Circulation* 2001; 104: 2932–2937.
18. Jardine D., Ikram H., Frampton C., Frethey R., Bennett S., Crozier I. Autonomic control of vasovagal syncope. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: H2110–H2115.
19. Cooper V.L., Hainsworth R. Effects of head-up tilting on baroreceptor control in subjects with different tolerances to orthostatic stress. *Clin. Sci.* 2002; 103: 221–226.
20. Goldstein D., McCarty D., Polinsky R., Kopin I. The relationship between plasma norepinephrine and sympathetic activity. *Hypertension* 1983; 5: 552–559.
21. Furlan R., Piazza S., Dell’Orto S. i wsp. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation* 1998; 98: 1756–1761.
22. 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.