

# Skuteczność podawanego dożylnie $\beta$ -blokera w zapobieganiu nawrotom omdleń wazowagalnych — charakterystyka kliniczna populacji

Grzegorz Gielerak, Karol Makowski i Marian Cholewa

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Centralnego Szpitala Klinicznego  
Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie

**The efficacy of intravenous  $\beta$ -blocker administration in prevention of recurrent vasovagal syncope — the clinical characteristic of the population**

**Introduction:** *The efficacy of  $\beta$ -blockers in the prevention of neurocardiogenic syncope does not ensure totally successful therapy, despite it is high, and reaches approximately 70%. That is why a simple, inexpensive and effective algorithm of long-term prognosis related to the application of  $\beta$ -blocker to vasovagal syncope prevention seems to be highly desirable.*

**The aim of the study:** *The aim of the study was to define on the basis of tilt testing with intravenous  $\beta$ -blocker administration the characteristic of both the groups of patients: resistant and sensitive to  $\beta$ -blocker therapy.*

**Material and methods:** *The study group consisted of 106 patients (44 women, 62 men) the average age  $35.7 \pm 14.1$  and  $33.2 \pm 16.7$  years respectively, with at least 2 syncope last 6 months. The specific cause of syncope was established on the basis of the positive tilt test. The Westminster protocol (60°/45 min) of tilt test was used with the additional sublingual nitroglycerine application when necessary. After a positive result of TT the supine position was restored, and propranolol (0.1 mg/kg per body weight) was administered. Then the protocol was repeated.  $\beta$ -blocker was considered effective if the result of the repeated tilt test was negative (complete efficacy) or the time to syncope occurrence during the test with intravenous  $\beta$ -blocker administration was longer than the time to syncope during the test without this drug (partial efficacy). The type of circulatory response to tilting was defined according to ACC classification (1996).*

**Results:** *The repeated vasovagal reaction was prevented by intravenous propranolol administration in 82/106 (77%) patients. The complete efficacy of propranolol was recorded in 45 (55%) patients, whereas the result obtained in the remaining 37 (45%) was considered as a partial efficacy. There was a statistically significant relationship between the result of tilt testing and the efficacy of  $\beta$ -blocker ( $\chi^2 = 14.4$ ,  $p = 0.01$ ). There were no relations between*

---

Adres do korespondencji: Dr med. Grzegorz Gielerak  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii CSK WAM  
ul. Szaserów 128, 00–909 Warszawa  
Nadesłano: 25.06.2001 r. Przyjęto do druku: 30.08.2001 r.

*clinical type of the response to tilt testing and the defined type of therapeutic efficacy of intravenous propranolol ( $\chi^2 = 8.7, p = 0.06$ ). Sublingual NTG administration did not influence the efficacy of intravenous  $\beta$ -blocker ( $\chi^2 = 0.1, p = 0.7$ ). A very strong relationship between  $\beta$ -blocker efficacy and patient sex was found ( $\chi^2 = 7.3, p = 0.006$ ). The influence of the TT result and the patient sex on therapeutical efficacy of intravenous  $\beta$ -blocker was studied using the multivariable analysis and no relations were found ( $p = 0.3$ ).*

**Conclusions:** *The therapeutical efficacy of intravenous  $\beta$ -blocker is related to patient sex and the type of provoked vasovagal reaction. Prevention of neurocardiogenic syncope by the application of  $\beta$ -blocker is especially effective in men and both sex patients with postural orthostatic tachycardia syndrome and vasodepressive cause of syncope. Described types of intravenous  $\beta$ -blocker efficacy (complete and partial) are equally common and the relationship between them and the type of vasovagal reaction has not been established, so it seems that defined forms of efficacy are useless when considering long-term therapy prognosis. (Folia Cardiol. 2001; 8: 625–632)*

### head-up tilt test, vasovagal syncope, $\beta$ -blocker

## Wstęp

Współczesna farmakoterapia chorób układu sercowo-naczyniowego dysponuje niewielką liczbą metod leczenia tak kontrowersyjnych jak stosowanie  $\beta$ -blokerów w prewencji omdleń wazowagalnych. Wątpliwości te opierają się na przesłankach natury subiektywnej, sprzyjających podtrzymywaniu funkcjonujących stereotypów leczenia, a ograniczających równocześnie zakres akceptacji argumentów merytorycznych uzasadniających to leczenie. Ale czy można się dziwić niechęci lekarzy praktyków do metody leczenia hołdującej XIX-wiecznej zasadzie *similia similibus curantur* — poniekąd kontrowersyjnej do dziś? Jak bowiem inaczej zinterpretować sytuację kliniczną, kiedy choremu z omdleniami, których mechanizm opiera się na hipotensji lub bradykardii, podaje się środki, w przypadku których opisany wyżej stan hemodynamiczny jest podstawowym przeciwwskazaniem terapeutycznym?

W coraz większej liczbie przypadków współczesna farmakoterapia kliniczna dysponuje możliwościami diagnostycznymi pozwalającymi określić prawdopodobieństwo wystąpienia danego kryterium zakończenia badania w rezultacie zastosowania leczenia. Jedną z bardziej przydatnych pod tym względem procedur jest test pochyleniowy (TT, *tilt test*), wykonywany według protokołu „na ostro”, tj. poprzedzony dożylnym podaniem leku mającego zapobiegać nawrotom omdleń wazowagalnych. Akceptując treść doniesień klinicznych mówiących o istnieniu wysokiego stopnia korelacji między skutecznością terapeutyczną podawanych parenteralnie a stosowanych doustnie  $\beta$ -blokerów, interesującą wydaje się obserwacja zmierzająca do opraco-

wania charakterystyki klinicznej populacji osób „wrażliwych” i „opornych” na leczenie  $\beta$ -blokerami [1–3]. Wiedza dotycząca tego zagadnienia umożliwia przedstawienie wiarygodnej prognozy na temat skuteczności prowadzonej przy użyciu powyższej grupy leków długoterminowej terapii doustnej.

Celem pracy było zdefiniowanie — ocenianej w teście „na ostro” — charakterystyki klinicznej populacji osób „wrażliwych” i „opornych” na podanie  $\beta$ -blokerów.

## Materiał i metody

Badaniami objęto 106 chorych, tj. 44 kobiety i 62 mężczyzn, w średnim wieku odpowiednio  $35,7 \pm 14,1$  oraz  $33,2 \pm 16,7$  lat ( $p = 0,4$ ), z co najmniej dwoma — w ciągu ostatnich 6 miesięcy — incydentami omdleń w wywiadzie, u których specyficzną przyczynę doznawanych utrat przytomności określono na podstawie dodatniego wyniku testu pochyleniowego. U wszystkich badanych TT według protokołu westminsterskiego wykonywano w godzinach rannych (9.00–11.00), po całonocnym wypoczynku, aby w jak największym stopniu obniżyć wpływ dobowej zmienności napięcia układu autonomicznego. Do badań wykorzystywano kardiomonitor Lohmeir M 608, za pośrednictwem którego prowadzono ciągle monitorowanie EKG (z odprowadzeń kończynowych) połączone z oceną częstotliwości serca na podstawie uśrednionego czasu trwania trzech kolejnych odstępów R–R. Ciśnienie tętnicze mierzono metodą oscylometryczną za pomocą automatycznie rozprężanego (co 60 s, a w uzasadnionych przypadkach na żądanie) rękawa pneumatycznego. Pionizację poprzedzał 15-minutowy okres odpoczynku (po-

ycja pozioma), po upływie którego, przy użyciu elektrycznie napędzanego stołu uchylnego z podpórką na stopy, zmieniano pozycję ciała do zakładanego warunkami badania kąta nachylenia 60°. W tej pozycji pacjenta utrzymywano do momentu wystąpienia omdlenia, co uznawano za dodatni wynik badania, nie dłużej jednak niż przez 45 minut. W przypadku braku odpowiedzi na bierny TT, wszystkim pacjentom podjęzykowo podawano 250  $\mu$ g nitrogliceryny (NTG), kontynuując badanie do czasu wystąpienia omdlenia, jednak nie dłużej niż przez 20 minut. Po uzyskaniu dodatniego wyniku badania przywracano pozycję poziomą, po czym dożylnie podawano 0,1 mg/kg m.c. propranololu. Po 15 minutach wykonywano kolejną pionizację, która była repliką fazy badania zakończonej wystąpieniem omdlenia. Leki  $\beta$ -adrenolityczne uznawano za skuteczne, jeżeli zostało spełnione jedno z dwóch kryteriów: ujemny wynik powtórnego TT (skuteczność pełna) lub wydłużenie czasu do wystąpienia omdlenia w odpowiedzi na zastosowanie powyższego leku (skuteczność częściowa).

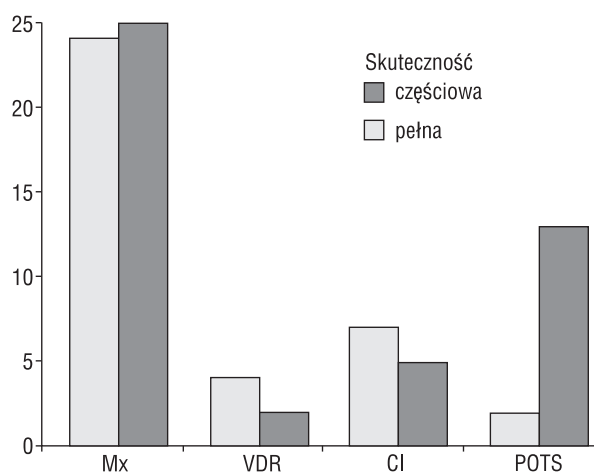
Omdlenie definiowano jako przejściową, przemijającą samoistnie utratę świadomości i napięcia mięśniowego. Za stan przedomdleniowy uznawano subiektywne uczucie osłabienia, z towarzyszącymi często zawrotami głowy, zaburzeniami widzenia (mroczki, osłabienie ostrości wzroku), zaburzeniami słuchu (szum, odczucie „dzwonienia” w uszach), nudnościami, trudnością w utrzymaniu napięcia mięśni, przy zachowanej równocześnie przez cały czas badania świadomości. Typ reakcji omdleniowej, zarówno dla testu biernego, jak i TT z NTG, definiowano na podstawie klasyfikacji ekspertów amerykańskich ujętej w oficjalnym stanowisku ACC (*American College of Cardiology*) z 1996 roku [4]. W przypadku wystąpienia omdlenia wazowagalnego, jego szczegółową specyfikację prowadzono według kryteriów określonych w klasyfikacji VASIS (*Vasovagal Syncope International Study*) [5].

Analizę statystyczną danych przeprowadzono za pomocą programu komputerowego Statistica 5.0 PL, firmy StatSoft Polska. Rozkład analizowanych zmiennych weryfikowano testem Kolmogorowa-Smirnowa z modyfikacją Liffeforsa. Jednorodność wariancji zmiennych określano, stosując test Levena. Na podstawie uzyskanych wyników określano istotność różnic wybranych średnich dla zmiennych zależnych i niezależnych odpowiednio testem t-Studenta oraz testem kolejności par Wilcozona. Dokładną ocenę różnic między średnimi z poszczególnych grup oceniano za pomocą testów wielokrotnych porównań. Dla parametrów dyskretnych częstość cechy w grupach analizowano testem  $\chi^2$ . Siłę związku między cechami określano współczyn-

nikami: kontyngencji C-Pearsona oraz Q-Kendalla. Analizę wieloczynnikową prowadzono za pomocą modułu ANOVA/MANOVA. Za znamienne statystycznie uznano  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Dożylne podanie propranololu zapobiegło powtórnemu wyzwoleniu reakcji wazowagalnej u 82/106 badanych (77%). U 45 pacjentów (55%) skuteczność leku oceniono jako pełną, natomiast u 37 (45%) uzyskany wynik spełniał kryteria tzw. skuteczności częściowej. Wykazano istotną statystycznie zależność między rezultatem TT a efektywnością zastosowanej blokady receptorów  $\beta$ -adrenergicznych ( $\chi^2 = 14,4$ ;  $p = 0,01$ ). Dokładna analiza danych ujawniła jednak, że uzyskany wynik był konsekwencją 100-procentowej skuteczności  $\beta$ -bloкера, jaką zanotowano w grupach chorych z wazodepresyjnym typem reakcji omdleniowej (VDR, *the vasodepressive type*) oraz u osób, u których rozpoznano zespół tachykardii postawno-ortostatycznej (POTS, *the postural orthostatic tachycardia syndrome*) (tab. 1). Nie stwierdzono natomiast znamiennej statystycznie różnicy między klinicznym typem reakcji na TT a zdefiniowanymi rodzajami skuteczności terapeutycznej propranololu ( $\chi^2 = 8,7$ ;  $p = 0,06$ ) (ryc. 1). Także zastosowanie NTG nie miało istotnego wpływu na efektywność stosowanego  $\beta$ -bloкера ( $\chi^2 = 0,1$ ;  $p = 0,7$ ). Wysoce znamiennej statystycznie zależność stwierdzono natomiast między skutecznością



**Ryc. 1.** Ocena jakościowa skuteczności terapeutycznej podawanego dożylnie  $\beta$ -bloкера w poszczególnych typach reakcji wazowagalnej.

**Fig. 1.** The qualitative estimation of therapeutical efficacy of intravenous beta-blocker in different types of vasovagal reaction.

**Tabela 1.** Wyniki prezentujące odpowiedź terapeutyczną na podanie  $\beta$ -bloкера w teście „na ostro”**Table 1.** The results of therapeutical efficacy of intravenous beta-blocker administration

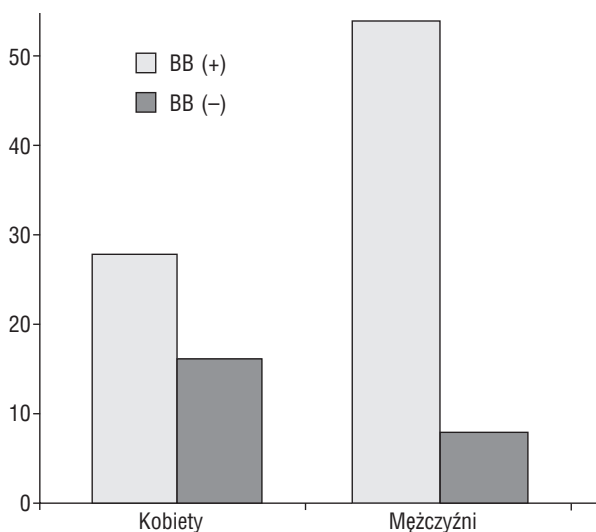
$\beta$ -bloker	Płeć	Typ reakcji wazowagalnej					Razem
		Mx	VDR	CI	POTS	DA	
Skuteczny	Kobiety	19	2	4	3	–	28
	Mężczyźni	30	4	8	12	–	54
	<b>Razem</b>	<b>49</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>–</b>	<b>82</b>
Nieskuteczny	Kobiety	9	–	4	–	3	16
	Mężczyźni	6	–	2	–	–	8
	<b>Razem</b>	<b>15</b>	<b>–</b>	<b>6</b>	<b>–</b>	<b>3</b>	<b>24</b>

Mx (mixed type) — typ mieszany, VDR (vasodepressive type) — typ wazodepresyjny, CI (cardioinhibitory type) — odpowiedź kardiodepresyjna, POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome) — zespół tachykardii postawno-ortostatycznej, DA (dysautonomic reaction) — reakcja dysautonomiczna

$\beta$ -bloker a płcią badanych pacjentów ( $\chi^2 = 7,3$ ;  $p = 0,006$ ) (ryc. 2). W przypadku aż 54 badanych mężczyzn (87%) zastosowanie propranololu w prewencji omdleń wazowagalnych oceniono jako postępowanie skuteczne. U kobiet wspomniany odsetek wynosił 64% (28 pacjentek). Stosując analizę wie-

loczynnikową, oceniono istotność wpływu wyniku TT oraz płci badanych osób na skuteczność terapeutyczną podawanego  $\beta$ -blokeru, jednak nie potwierdzono współdziałania rozważanych czynników ( $p = 0,3$ ). Również w odniesieniu do czasu wystąpienia omdlenia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wartości między grupami chorych mających pozytywną i negatywną odpowiedź terapeutyczną na dożylnie podany propranolol ( $8,7 \pm 5,4$  vs.  $10,6 \pm 8,1$ ;  $p = 0,2$ ).

	Kobiety	Mężczyźni	Razem
BB (+)	28	54	82
BB (-)	16	8	24
<b>Razem</b>	<b>44</b>	<b>62</b>	<b>106</b>



**Ryc. 2.** Zależność między płcią a wynikiem testu pochyleńniowego; BB (+) —  $\beta$ -bloker terapeutycznie skuteczny, BB (-) —  $\beta$ -bloker terapeutycznie nieskuteczny.

**Fig. 2.** The relationship between patient sex and the result of tilt test; BB (+) — therapeutical effectiveness of beta-blocker, BB (-) — lack of therapeutical effectiveness of beta-blocker.

## Dyskusja

Wygodnym, choć kontrowersyjnym sposobem prognozowania skuteczności terapii omdleń wazowagalnych jest TT poprzedzony dożylnym podaniem leku efektywnie zapobiegającego nawrotom utraty przytomności (tzw. test „na ostro”). Proponowana metoda oceny z upływem czasu potwierdziła swą przydatność kliniczną, zdobywając uznanie wielu badaczy, a rosnące nią zainteresowanie przyczyniło się m.in. do lepszego poznania zarówno zalet testu, jak i związanych z nim ograniczeń. Wśród tych ostatnich za najbardziej istotne należy uznać: warunkowany okolicznościami badania (z tego też powodu zmienny) stan aktywności układu neurohumoralnego oraz limitowane drogą podania leku odrębności w zakresie jego farmakodynamiki [1, 3, 6–8].

Cox i wsp. [1] na podstawie przeprowadzonego w grupie 193 pacjentów badania wykazali, że w 9 na 10 przypadków, dożylnie podany propranolol skutecznie zapobiegał nawrotom incydentów omdleń podczas kolejnych pionizacji. Uwagę zwraca jednak fakt, że u 89% badanych rozpoznanie zespołu wazowagalnego ustalono na podstawie wyniku TT połączonego z dożylnym wlewem isoproterenolu. Wyniki oceny dynamiki zmian stężeń amin katecho-

lowych w surowicy wskazują, że omdleniu wazowagalnemu wyzwolonemu podczas TT z isoproterenolem towarzyszy istotnie niższe — w porównaniu z obserwowanym w teście biernym — pobudzenie układu adrenergicznego [8]. Można więc uznać, że propranolol podany w standardowej, tj. wynoszącej 0,1 mg/kg m.c., dawce jest skuteczny wtedy, gdy mechanizmem spustowym odruchu jest co najwyżej umiarkowany przyrost stężenia adrenaliny i noradrenaliny w surowicy. Według Lippmana i wsp. [9] zastosowanie  $\beta$ -bloкера zapobiega wystąpieniu omdlenia poprzez przeciwdziałanie wywołanej isoproterenolem wazodylatacji oraz zmniejszeniu powrotu krwi żyłnej do serca. Ponadto, ponieważ w warunkach obniżonego obciążenia wstępnego mechanoreceptory serca są relatywnie nieczułe na  $\beta$ -bloker, prawdopodobnie sercowe efekty blokady receptorów  $\beta$ -adrenergicznych nie mają wpływu na wynik odpowiedzi klinicznej. Prezentowany pogląd jest zbieżny z wnioskami pochodzącymi z pracy Roula i wsp. [10]. Również ich zdaniem, nie tyle przeciwdziałanie konsekwencjom wygórowanej stymulacji adrenergicznej, ile bezpośredni wpływ  $\beta$ -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 zapobieganiu nawrotom objawów reakcji wazowagalnej. Z czego więc tak naprawdę wynika lub czym jest uwarunkowana, dotycząca ok. 20–30% chorych, nieskuteczność terapeutyczna  $\beta$ -blokerów? Zdaniem Slotwinera i wsp. [11] problem dotyczy przede wszystkim młodszych pacjentów, których odpowiedzią na pionizację jest silnie zaznaczone wycofanie się napięcia nerwu błędnego. Według autorów bezpośrednią tego konsekwencją jest przyrost napięcia układu współczulnego, który dla poprawy efektywności leczenia wymaga zastosowania  $\beta$ -bloкера w dawce większej niż standardowa. Zatem problem braku skuteczności jest właściwie problemem niedoszacowania dawki leku, co pozwala sądzić, iż rzeczywista efektywność terapeutyczna  $\beta$ -bloкера przewyższa tę, którą aktualnie znamy.

Korzyści wynikające ze stosowania  $\beta$ -blokerów u chorych z rozpoznaniem neurokardiogenym podłożem utrat przytomności opierają się na danych szacunkowych dotyczących nawrotowości incydentów omdleń. Ale czy tylko? Zdaniem wielu autorów już samo wydłużenie czasu do wystąpienia omdlenia obserwowane podczas powtórnego TT, jak również zmiana jego obrazu klinicznego (odwrócenie złośliwego charakteru omdlenia) mogą stanowić

wystarczający dowód skuteczności zastosowanej blokady receptorów  $\beta$ -adrenergicznych [12–14]. W niniejszej pracy autorzy przyjęli rozszerzone kryteria efektywności terapeutycznej  $\beta$ -blokerów, definiując ją według opisu zawartego w rozdziale poświęconym metodyce badania, jako pełną i częściową. Zestawienie szacunkowych danych wykazało, że pod względem częstości odpowiedzi wspomniane modele reakcji wzajemnie się równoważą, co przy równoczesnym braku istotnego statystycznie związku między klinicznym typem reakcji na TT a zdefiniowanymi rodzajami skuteczności, wskazuje, iż nie znajduje klinicznego uzasadnienia stosowanie jakościowej dychotomizacji oceny efektywności terapeutycznej podawanego dożylnie  $\beta$ -bloкера. Ponieważ skuteczność pełna i częściowa występują z podobną częstością we wszystkich typach odpowiedzi wazowagalnej, trudno uznać którąkolwiek z nich za swoiście związaną z patomechanizmem reakcji. Sugeruje to, w świetle uznanych teorii patogenety, nieprzydatność zdefiniowanych form efektywności w prognozowaniu wyników długoterminowego leczenia.

W jednej ze swoich wcześniejszych publikacji autorzy zwrócili uwagę na relacje, jakie zachodzą między płcią a rodzajem zaburzeń homeostazy odpowiedzialnych za wystąpienie objawów zespołu wazowagalnego. Udowodnili m.in., że zaburzenia funkcji baroreceptorów obszaru sercowo-płucnego występują istotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn [15]. Wyniki badań zaprezentowane w niniejszej pracy stanowią w tym względzie cenne uzupełnienie posiadanej wiedzy. Na podstawie danych odzwierciedlających skuteczność  $\beta$ -blokerów w zapobieganiu objawom reakcji neurokardiogennej można przyjąć, że typowym dla mężczyzn mechanizmem spustowym odruchu jest wygórowana stymulacja adrenergiczna. O marginalnym wpływie  $\beta$ -blokerów na aktywność baroreceptorów można się natomiast przekonać, analizując oddziaływanie NTG na zróżnicowanie odpowiedzi terapeutycznej warunkowanej podanym dożylnie propranololem. Z przeprowadzonej oceny wynika, że zastosowanie NTG nie zmieniło skuteczności  $\beta$ -blokerów, co pozwala sądzić, że swoiście prowokowane zaburzenia hemodynamiczne w obszarze krążenia płucnego nie odgrywają decydującej klinicznie roli w wyzwoleniu odruchu wazowagalnego. Ponadto autorzy wykazali, że odpowiedzi układu krążenia na TT definiowane jako POTS oraz VDR cechowały się 100-procentową wrażliwością na prewencyjne zastosowanie  $\beta$ -bloкера. Zarówno pojedyncze doniesienia kazuistyczne, jak i przesłanki patofizjologiczne potwierdzają i uzasadniają bardzo wysoką skuteczność

$\beta$ -blokerów w zapobieganiu objawom POTS [16–17]. Pewnym zaskoczeniem były natomiast wyniki, jakie autorzy uzyskali w grupie chorych prezentujących „czysto” naczyniowy typ reakcji neurokardiogennej. Zgodnie z obowiązującymi jeszcze do niedawna poglądami na farmakoterapię zespołu wazowagalnego, odpowiedź wazodepresyjna była uznawana jako słabo poddająca się leczeniu za pomocą  $\beta$ -blokerów [14, 18]. Jednak rezultaty uzyskane przez autorów niniejszej pracy kwestionują ten pogląd, a ponadto dowodzą, że podobny obraz kliniczny obu typów reakcji ma najprawdopodobniej źródło w jej tożsamym patomechanizmie, gdzie dominującą rolę odgrywa gwałtowny spadek oporu naczyniowego.

Wyniki niniejszej pracy wskazują na wysoką skuteczność terapeutyczną podawanego dożylnie propranololu w zapobieganiu objawom reakcji wazowagalnej zarówno podczas biernego TT, jak i TT rozszerzonego o podjęzykowe podanie NTG. Skuteczność terapeutyczna ocenianego  $\beta$ -blokerów miała związek z płcią badanej osoby oraz typem wywołanej reakcji wazowagalnej. W sposób od siebie niezależny, tak mężczyźni, jak i odpowiedzi definiowane terminami POTS oraz VDR cechują się wysoką wrażliwością na terapeutyczne działanie podawanego dożylnie  $\beta$ -blokerów. Traktując uzyskane rezultaty jako prognozę dotyczącą skuteczności długoterminowej terapii doustnej  $\beta$ -blokerem, au-

torzy posiadają dane pozwalające zoptymalizować efekty leczenia, a tym samym ograniczyć odsetek związanych z nim niepowodzeń. Znajomość płci badanej osoby oraz typu reakcji wazowagalnej wnosi istotną — z klinicznego punktu widzenia — informację na temat oczekiwanych ze strony  $\beta$ -blokerów korzyści terapeutycznych.

## Wnioski

1. Skuteczność terapeutyczna stosowanego w teście „na ostro”  $\beta$ -blokerów w istotny sposób zależy od płci oraz typu wywołanej reakcji wazowagalnej.
2. Zapobieganie nawrotom omdleń neurokardiogennych za pomocą  $\beta$ -blokerów wydaje się postępowaniem preferowanym w odniesieniu do mężczyzn oraz osób obojga płci, u których do omdlenia dochodzi w mechanizmie reakcji odpowiadającej klinicznemu obrazowi zespołu tachykardii postawno-ortostatycznej oraz odpowiedzi wazodepresyjnej.
3. Zrównoważona częstość wyodrębnionych form skuteczności terapeutycznej podanego dożylnie  $\beta$ -blokerów (pełnej i częściowej) oraz brak istotnej korelacji między nimi a typami reakcji wazowagalnej sugeruje nieprzydatność zdefiniowanych form efektywności w prognozowaniu wyników długoterminowego leczenia.

## Streszczenie

### Skuteczność dożylnego $\beta$ -blokerów w zapobieganiu nawrotom omdleń

**Wstęp:** Skuteczność  $\beta$ -blokerów w prewencji omdleń neurokardiogennych, choć jest wysoka, bo oceniana na ok. 70%, nie daje 100-procentowej pewności powodzenia terapii. Dlatego konieczne jest opracowanie prostego, taniego i skutecznego algorytmu postępowania, na którym można by oprzeć prognozę dotyczącą długoterminowej skuteczności blokady receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w prewencji omdleń wazowagalnych.

**Cel pracy:** Celem pracy było zdefiniowanie — ocenianej w teście „na ostro” — charakterystyki klinicznej populacji osób „wrażliwych” i „opornych” na podanie  $\beta$ -blokerów.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto grupę 106 chorych (44 kobiety i 62 mężczyzn), w średnim wieku odpowiednio  $35,7 \pm 14,1$  oraz  $33,2 \pm 16,7$  lat, z co najmniej dwoma, w ciągu ostatnich 6 miesięcy, incydentami omdleń w wywiadzie, u których specyficzną przyczynę utraty przytomności określono na podstawie dodatniego wyniku testu pochyleniowego (TT, tilt test). Pionizacji dokonywano według protokołu westminsterskiego (60°/45 min), dodatkowo podając, w przypadkach tego wymagających, 250  $\mu$ g nitrogliceryny (NTG). Po uzyskaniu dodatniego wyniku badania przywracano pozycję poziomą, po czym dożylnie podawano 0,1 mg/kg m.c. propranololu. Następnie wykonywano kolejną pionizację, która była repliką fazy badania zakończonej wystąpieniem omdlenia. Leki  $\beta$ -adrenolityczne uznawano za skuteczne, jeżeli zostało spełnione jedno z dwóch kryteriów: ujemny wynik powtórnego TT (sku-

teczność pełna) lub wydłużenie czasu do wystąpienia omdlenia w odpowiedzi na zastosowanie powyższego leku (skuteczność częściowa). Typ obserwowanych reakcji układu sercowo-naczyniowego na TT definiowano na podstawie klasyfikacji ACC z 1996 roku.

**Wyniki:** Dożylnie podanie propranololu zapobiegło powtórnemu wyzwoleniu reakcji wazowagalnej u 82/106 (77%) badanych chorych. U 45 pacjentów (55%) skuteczność leku oceniono jako pełną, natomiast u 37 (45%) uzyskany wynik spełniał kryteria tzw. skuteczności częściowej. Wykazano istotną statystycznie zależność między rezultatem TT a efektywnością zastosowanej blokady receptorów  $\beta$ -adrenergicznych ( $\chi^2 = 14,4$ ;  $p = 0,01$ ). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między klinicznym typem reakcji na TT a zdefiniowanymi rodzajami skuteczności terapeutycznej propranololu ( $\chi^2 = 8,7$ ;  $p = 0,06$ ). Także zastosowanie NTG nie miało istotnego wpływu na efektywność podawanego  $\beta$ -blokeru ( $\chi^2 = 0,1$ ;  $p = 0,7$ ). Wysoce znamiennej statystycznie zależność stwierdzono natomiast między skutecznością  $\beta$ -blokeru a płcią badanych pacjentów ( $\chi^2 = 7,3$ ;  $p = 0,006$ ). Stosując analizę wieloczynnikową, oceniono istotność wpływu wyniku TT oraz płci badanych osób na skuteczność terapeutyczną zastosowanego  $\beta$ -blokeru, jednak nie potwierdzono współdziałania badanych czynników ( $p = 0,3$ ).

**Wnioski:** Skuteczność terapeutyczna stosowanego w teście „na ostro”  $\beta$ -blokeru w istotny sposób zależy od płci oraz typu wyzwolonej reakcji wazowagalnej. Zapobieganie nawrotom omdleń neurokardiogennych za pomocą  $\beta$ -blokerów wydaje się postępowaniem preferowanym w odniesieniu do mężczyzn oraz osób obojga płci, u których omdlenia dokonują się w mechanizmie reakcji odpowiadającej klinicznemu obrazowi zespołu tachykardii postawno-ortostatycznej oraz odpowiedzi wazodepresyjnej. Zrównoważona częstość wyodrębnionych form skuteczności terapeutycznej podanego dożylnie  $\beta$ -blokeru (pełnej i częściowej) oraz brak istotnej korelacji między nimi a typami reakcji wazowagalnej sugeruje nieprzydatność zdefiniowanych form efektywności w prognozowaniu wyników długoterminowego leczenia. (Folia Cariol. 2001; 8: 625–632)

test pochyleniowy, omdlenie wazowagalne,  $\beta$ -bloker

## Piśmiennictwo

1. Cox M., Perlman B., Mayor M., Silberstein T., Levin E., Pringle L. i wsp. Acute and long-term  $\beta$ -adrenergic blockade for patients with neurocardiogenic syncope. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 1293–1298.
2. Klingenhoben 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. Benditt D., Ferguson D., Grubb B., Kapoor W., Kugler J., Lerman B. i wsp. Tilt table testing for assessing syncope: ACC Expert Consensus Document. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 263–275.
5. 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.
6. Brignole M., Menozzi C., Gianfranchi L., Lolli G., Bottoni N., Oddone D. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 339–342.
7. Buitler M., Grogan W., Picone F., Casteen J. Immediate reproducibility of the tilt-table test in adults with unexplained syncope. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 304–307.
8. 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.
9. 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.
10. Roul G., Riehl-Aleil V., Germain P., Bareiss P. Neurohormonal profile before and after  $\beta$ -blockade in pa-



- tients with neurocardiogenic syncope. *PACE* 1999; 22: 1020–1030.
11. Slotwiner D., Stein K., Lippman N., Markowitz S., Lerman B. Response of neurocardiac syncope to  $\beta$ -blocker therapy: interaction between age and parasympathetic tone. *PACE* 1997; 20: 810–814.
  12. Biffi M., Boriani G., Sabbatani P., Bronzetti G., Frabetti L., Zannoli R. i wsp. Malignant vasovagal syncope: a randomised trial of metoprolol and clonidine. *Heart* 1997; 77: 268–273.
  13. Grubb B., Wolfe D., Temesy-Armos P., Hahn H., Elliott L. Reproducibility of head upright tilt table test results in patients with syncope. *PACE* 1992; 15: 1477–1481.
  14. 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.
  15. Gielerak G., Makowski K., Cholewa M. Wpływ wieku i płci na ryzyko wystąpienia dodatniego wyniku testu pochyleniowego w grupie chorych z utratami przytomności niewyjaśnionego pochodzenia. *Kardiol. Pol.* (w druku).
  16. 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 (cz. 1): 2205–2212.
  17. Sumiyoshi M., Nakata Y., Minoda Y., Yasuda M., Nakazato Y., Yamaguchi H. Analysis of heart rate variability during head-up tilt testing a patient with idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). *Jpn. Circ. J.* 1999; 63: 496–498.
  18. Natale A., Sra J., Dhala A., Wase A., Jazayeri M., Deshpande S. i wsp. Efficacy of different treatment strategies for neurocardiogenic syncope. *PACE* 1995; 18: 655–659.