

Wpływ aktywacji układu RAA u chorych z omdleniami wazowagalnymi w fazie biernej testu pochyleniowego na sposób leczenia

Activation of RAA in patients with vasovagal syncope during the passive phase of head-up tilt test may determine the therapy

Jacek Gajek i Dorota Zyśko

Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Abstract

Background: *The true causes of vasovagal syncope are unknown. One of possible pathophysiological explanations is the lack of proper activation of renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system leading to hypotension during tilt facilitating the neurocardiogenic reaction. The aim of the study was to assess the activation of RAA system during passive tilt without syncope in patients with diagnosed vasovagal syncope. The study population consisted of 16 patients with vasovagal syncope and a positive head-up tilt test (HUTT) in whom after 3–5 days and 1–3 months of tilt training program the control HUTT was negative. The plasma level of aldosterone was assessed before the test, after 30 minutes supine rest, immediately after the end of HUTT and 10 minutes after HUTT according to 45 min Westminster protocol. The studied patients were divided into 2 groups: group I — 4 patients with the syncope during the passive phase of diagnostic HUTT and group II — 12 patients with syncope after NTG provocation. The diagnostic HUTT was performed according to the Italian protocol. The aldosterone concentration was assessed using radioimmunoassay and expressed in pg/ml.*

Results: *The mean value of aldosterone level was similar in both groups at baseline (group I vs. group II) — 75.6 ± 47.9 vs. 78.0 ± 60.7 ; $p = NS$, but was significantly higher in group II immediately after the test and 10 minutes later — 126.9 ± 58.5 vs. 231.1 ± 87.2 and 94.1 ± 35.0 vs. 213.8 ± 99.2 ; $p < 0.05$ for both differences. After 1–3 months of training there was a trend for similar results but the differences did not reach statistical significance.*

Conclusions: *In patients with vasovagal syncope in passive phase of HUTT the activation of RAA system seems to be disturbed. The change of RAA system activation during tilt training can indicate one of possible causes of the effectiveness of such training. The pharmacotherapy of syncope using beta-blockers in such group of patients can lead to symptoms aggravation. (Folia Cardiol. 2004; 11: 33–37)*

vasovagal syncope, renin-angiotensin-aldosterone system, head-up tilt testing

Adres do korespondencji: Dr med. Jacek Gajek
 Katedra i Klinika Kardiologii AM
 ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław
 tel. (0 71) 784 26 11, faks (0 71) 784 09 61
 e-mail: gajek33@interia.pl
 Nadesłano: 9.05.2003 r. Przyjęto do druku: 19.11.2003 r.

Wstęp

Spadek objętości krążącego osocza w następstwie pionizacji oraz nieprawidłowa czynność mechanizmów przeciwdziałających temu zjawisku odgrywają prawdopodobnie istotną rolę w patoge-

nieznie omdleń wazowagalnych, za czym przemawiają obserwacje kliniczne wskazujące na łatwiejsze wyzwalanie omdleń wazowagalnych w stanach odwodnienia. Objętość krążącego osocza regulowana jest m.in. przez układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Jednym z możliwych zaburzeń związanych ze zwiększoną skłonnością do omdleń jest brak prawidłowej aktywacji układu RAA, prowadzący do hipotensji w czasie pionizacji, co mogłoby sprzyjać rozwojowi reakcji neurokardiogennej [1]. Krótkoterminowa, pojawiająca się natychmiast po pionizacji, regulacja układu RAA oraz aktywność części współczulnej autonomicznego układu nerwowego pozwalają na utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego przynajmniej poprzez 2 mechanizmy: bezpośrednie naczyniokurczące działanie angiotensyny II oraz jej pośredni wpływ na zwiększanie uwalniania noradrenaliny [2]. W dłuższym okresie stymulacja układu RAA prowadzi do zwiększenia objętości wody i jonu sodowego w organizmie. Obydwa mechanizmy powodują zmniejszenie ryzyka występowania omdleń, a ich niedostateczna aktywacja może uczulać chorych na bodźce prowadzące do omdleń.

Wśród wielu metod stosowanych w leczeniu omdleń wazowagalnych zalecenia odpowiedniej podaży płynów i ewentualnie zwiększenie spożycia soli kuchennej zaliczono do klasy II rekomendacji postępowania terapeutycznego [3], a ich przestrzeganie może wpłynąć na model aktywacji układu RAA w czasie pionizacji. Program treningu pionizacyjnego — kolejnej zalecanej metody postępowania leczniczego u chorych z omdleniami wazowagalnymi — stosowany przewlekłe może również oddziaływać na aktywność układu RAA, co może świadczyć o jednym z potencjalnych mechanizmów jego skuteczności [4].

Celem badania jest ocena aktywacji układu RAA u chorych z omdleniami wazowagalnymi w zależności od fazy testu pochyleniowego, w której wywoływano omdlenie, w odniesieniu do wczesnych i odległych rezultatów treningu pochyleniowego.

Material i metody

Badaną grupę stanowiło 16 chorych (9 kobiet, 7 mężczyzn) w wieku $35,4 \pm 12,4$ roku z omdleniami wazowagalnymi i dodatnim wynikiem testu pochyleniowego, u których kontrolne testy pochyleniowe dały wyniki ujemne. Oprócz testu diagnostycznego badania przeprowadzono 2-krotnie: po kilku dniach ćwiczeń pionizacyjnych (test kontrolny wczesny) oraz po 1–3 miesiącach treningu pionizacyjnego prowadzonego w warunkach domowych

(test kontrolny późny). Trening pionizacyjny rozpoczynano w warunkach hospitalizacji, stosując 45-minutową pionizację według protokołu westminsterskiego lub w warunkach domowych. Rozpoczynano od 10–15-minutowej pionizacji przy ścianie, zalecając wydłużanie jego trwania do 45 min w zależności od tolerancji. Badani dobrze tolerowali wykonywanie ćwiczeń opisanych w protokole i nie zachodziła konieczność stosowania fazy wstępnej — spania z uniesieniem wezłowia — opisywanej w zaleceniach [3] i wykorzystywanej z dobrym efektem przez innych badaczy [5]. W celu oceny aktywacji układu RAA oznaczano stężenie aldosteronu przed, bezpośrednio po i 10 min po zakończeniu testu pochyleniowego (45-minutowej pionizacji według protokołu westminsterskiego dla badań kontrolnych). Badanych podzielono na 2 grupy: grupę I — 4 chorych (1 kobieta, 3 mężczyźni) w wieku $43,3 \pm 12,3$ roku, u których omdlenie podczas testu diagnostycznego, wykonywanego według protokołu włoskiego, wystąpiło w fazie biernej, oraz grupę II — 12 chorych (8 kobiet, 4 mężczyźni) w wieku $32,8 \pm 11,7$ roku, u których omdlenie wystąpiło w fazie czynnej (po podaniu nitrogliceryny). Stężenie aldosteronu oznaczano metodą radioimmunologiczną i wyrażano w pg/ml. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistica PL. Wartości liczbowe przedstawiano w postaci średnich \pm odchylenie standardowe.

Wyniki

Wyniki oznaczeń stężenia aldosteronu podczas diagnostycznego testu pochyleniowego przedstawiono w tabeli 1.

W grupie I nie wykazano istotnego wzrostu stężenia aldosteronu pod wpływem testu pochyleniowego. W grupie II stężenie aldosteronu bezpośrednio po omdleniu było istotnie wyższe niż w warunkach podstawowych ($p < 0,05$) i takie utrzymywało się na podobnym poziomie w okresie 10 min po badaniu. Porównując obie grupy, wykazano istotnie wyższe stężenia aldosteronu 10 min po zakończeniu testu pochyleniowego w grupie II ($p < 0,05$).

Wyniki oznaczeń stężeń aldosteronu podczas wczesnego i późnego kontrolnego testu pochyleniowego przedstawiono w tabeli 2.

W grupie I nie zanotowano istotnych zmian stężeń aldosteronu zarówno we wczesnym, jak i późnym okresie obserwacji, podobnie jak podczas testu diagnostycznego. W grupie II zakresy zmian stężeń hormonu bezpośrednio po badaniu były w obu okresach obserwacji podobne do wartości uzyska-

Tabela 1. Wyniki badania stężenia aldosteronu w trakcie diagnostycznego testu pochyleniowego**Table 1.** The results of aldosterone concentration assessment in studied patients during diagnostic head-up tilt testing

	Grupa I	Grupa II	p
ALDO_1 [pg/ml]	84,7 ± 18,2	126,4 ± 118,9	NS
ALDO_2 [pg/ml]	104,6 ± 51,2	201,3 ± 164,6	NS
ALDO_3 [pg/ml]	141,1 ± 77,6	285,1 ± 109,9	< 0,05

Tabela 2. Wyniki oznaczeń stężenia aldosteronu u badanych pacjentów podczas kontrolnych testów pochyleniowych**Table 2.** The results of aldosterone concentration in studied patients during control head-up tilt tests

		Grupa I	Grupa II	p
3–5 dni	ALDO_1 [pg/ml]	75,6 ± 47,9	78,0 ± 60,7	NS
	ALDO_2 [pg/ml]	126,9 ± 58,5	231,1 ± 87,2	< 0,05
	ALDO_3 [pg/ml]	94,1 ± 35,0	213,8 ± 99,2	< 0,05
1–3 miesiące	ALDO_1 [pg/ml]	64,7 ± 30,1	109,0 ± 68,8	NS
	ALDO_2 [pg/ml]	107,9 ± 65,0	201,8 ± 87,0	Trend
	ALDO_3 [pg/ml]	86,1 ± 37,5	169,4 ± 77,5	Trend

nych podczas testu diagnostycznego. Wyniki oznaczeń stężeń aldosteronu dokonywanych po zakończeniu wczesnego kontrolnego testu pochyleniowego wykazały obecność istotnej statystycznie różnicy między badanymi grupami ($126,9 \pm 58,5$ pg/ml *vs.* $231,1 \pm 87,2$ pg/ml i $94,1 \pm 35,0$ pg/ml *vs.* $213,8 \pm 99,2$ pg/ml; $p < 0,05$ dla obu różnic). Z kolei wyniki oznaczeń pochodzących z późnej fazy obserwacji nie różniły się znamienne.

Dyskusja

W dotychczasowych badaniach nad mechanizmami krótko- i długoterminowej kontroli ciśnienia tętniczego w trakcie pionizacji oceniano głównie stężenie amin katecholowych oraz aktywność reninową osocza [6–11]. Wyniki tych badań wskazywały zwykle na znaczną aktywację układu współczulnego w trakcie omdlenia wazowagalnego oraz wzrost aktywności reninowej osocza, które utrzymują się różnie długo po omdleniu, zwykle kilka-, kilkanaście minut. Niejednoznaczne wyniki prac dotyczących zwłaszcza amin katecholowych (brak zmian lub wzrost stężenia adrenaliny i noradrenaliny) u chorych w trakcie sprowokowanego omdlenia wywołują wątpliwości dotyczące charakteru związku przyczynowo-skutkowego.

Aktywacja układu RAA odbywa się pod wpływem wielu czynników, z których najistotniejsza jest

aktywacja układu współczulnego [1, 11]. Mechanizm ten umożliwia wspomaganie krótkoterminowej adaptacji do pionizacji, realizowanej przez wzmożone napięcie części współczulnej układu autonomicznego, zarówno przez presyjne właściwości angiotensyny II, jak i zwiększenie objętości krążącego osocza. Przeciwdziała to następstwom pionizacji, polegającym na zaleganiu krwi w żyłach kończyn dolnych i miednicy oraz na przemieszczaniu płynów do przestrzeni pozanaczyniowej. Wzrost aktywności reninowej osocza pod wpływem pionizacji u osób zdrowych jest dobrze udokumentowanym zjawiskiem, jednak w niektórych populacjach, w tym u chorych z omdleniami, aktywność reninowa osocza nie wzrastała mimo wystąpienia omdlenia w przebiegu biernej pionizacji [10]. Niewiele jest badań nad wpływem testu pochyleniowego na stężenie aldosteronu, a ponieważ hormon ten jest końcowym elementem łańcucha aktywacji neurohumoralnej, w której biorą udział także inne niż angiotensyna II czynniki, dlatego wydaje się, że badania te mają szczególną wartość. W pracy Hubera i wsp. [1] odnotowano wzrost stężenia aldosteronu pod wpływem pionizacji niezależnie od tego, czy dochodziło do omdlenia, chociaż u osób mdlejących wzrost ten był wyraźniejszy. Sander-Jensen i wsp. [5] zaobserwowali, że omdlenie pod wpływem testu pochyleniowego pod kątem 60° powodowało ponad 2-krotny wzrost stężenia aldosteronu.

Autorzy niniejszego badania oceniali stężenie aldosteronu w warunkach podstawowych i po pionizacji w diagnostycznym teście pochyleniowym i pod wpływem badań kontrolnych u osób z omdleniami wazowagalnymi leczonych za pomocą treningu pozycyjnego. Szczególnie istotna część badania dotyczyła okresu treningu, ponieważ nie stosowano wtedy prowokacji nitrogliceryną, mogącej istotnie wpłynąć na wyniki oznaczeń. Postępowanie takie wynikało z chęci ograniczenia niekorzystnego — z psychologicznego punktu widzenia — wpływu dodatniego wyniku testu pochyleniowego na wczesne i odległe efekty leczenia.

Wyodrębnienie podgrupy chorych, u których omdlenie wystąpiło w biernej części diagnostycznego testu pochyleniowego i obserwacja ich losów umożliwiło stwierdzenie, że przebieg aktywacji układu RAA jest odmienny niż w grupie, w której do omdlenia doszło dopiero po prowokacji farmakologicznej. Zdaniem autorów brak istotnego wzrostu stężenia aldosteronu pod wpływem biernej pionizacji może wynikać z nieprawidłowego wzorca aktywacji układu RAA, co potwierdza znamienne niższe stężenie hormonu rejestrowane w trakcie 10 min po omdleniu.

Różnice stężeń aldosteronu między badanymi grupami utrzymywały się podczas badań wykonanych w krótkim okresie po rozpoczęciu ćwiczeń i dotyczyły okresów bezpośrednio po, oraz 10 minut po zakończeniu testu. Ich ustąpienie po 1–3-miesięcznym leczeniu może się wiązać z wpływem treningu na mechanizmy adaptacyjne do pionowej pozycji ciała.

Ograniczeniem pracy jest zapewne niewielka grupa chorych, jednak powtarzalność wyników w okresie obserwacji przeczy ich przypadkowości.

Pacjenci z omdleniami wazowagalnymi stanowią zróżnicowaną, zarówno pod względem etiopa-

togenezy omdleń, jak i skutecznego wobec nich postępowania profilaktycznego, populację osób. Dalsze badania nad wyodrębnieniem jednorodnych grup chorych, w których udałoby się zdefiniować podstawowy czynnik odpowiedzialny za występowanie omdleń, mają istotne znaczenie prognostyczno-terapeutyczne. Zastosowane postępowanie lecznicze wymaga użycia metod stwarzających warunki do ustępowania zaburzeń leżących u podłoża patologicznych reakcji. Badana przez autorów grupa pacjentów to najprawdopodobniej osoby, u których należałoby wspomagać układ RAA w utrzymaniu prawidłowej wolemii i natremii, natomiast stosowanie leków zmniejszających aktywność tego układu (np. β -blokerów) byłoby u nich przeciwwskazane. Przypuszczenie takie nie jest sprzeczne z wynikami uzyskanymi przez Gielera i wsp. [12], którzy stosując dożylnie propranolol, nie wykazali różnic w jego skuteczności w różnych fazach testu pochyleniowego. Doraźny wpływ tego leku na aktywność układu RAA jest bowiem mały i nie powinien mieć znaczenia w trakcie testu. Z kolei przewlekłe stosowanie β -blokerów u chorych z niską aktywnością układu RAA może nasilić omdlenia wazowagalne lub wyzwolić objawy reakcji dysautonomicznej.

Wnioski

1. U chorych z omdleniami wazowagalnymi, u których występują omdlenia w krótkim okresie po pionizacji, ich przyczyną mogą być zaburzenia aktywacji układu RAA.
2. Zmiana aktywacji układu RAA w dłuższym okresie pod wpływem treningu może wskazywać na mechanizm jego skuteczności.
3. Stosowanie β -blokerów w terapii omdleń może prowadzić do nasilenia objawów w tej grupie chorych.

Streszczenie

Wstęp: *Przyczyny omdleń wazowagalnych są nieznane. Jednym z możliwych zaburzeń jest brak prawidłowej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) prowadzący do hipotensji w czasie pionizacji, co mogłoby sprzyjać rozwojowi reakcji neurokardiogennej. Celem badania była ocena aktywacji układu RAA pod wpływem biernej pionizacji niepowodującej wystąpienia omdlenia u chorych z rozpoznanymi omdleniami wazowagalnymi.*

Materiał i metody: *Badaną grupę stanowiło 16 chorych z omdleniami wazowagalnymi i dodatnim wynikiem testu pochyleniowego, u których wykonany po kilku dniach oraz po miesiącu ćwiczeń pionizacyjnych test pochyleniowy dał wynik ujemny. Oceniano stężenie aldosteronu oznaczane metodą radioimmunologiczną przed, bezpośrednio po i 10 min po zakończeniu 45-minutowej pionizacji według protokołu westminsterskiego. Badanych podzielono na*

2 grupy: grupę I — 4 chorych, u których omdlenie wystąpiło w biernej fazie diagnostycznego testu pochyleniowego wykonywanego według protokołu włoskiego, oraz grupę II — 12 chorych, u których omdlenie wystąpiło po podaniu nitrogliceryny.

Wyniki: Średnie stężenie aldosteronu było podobne w obu grupach w warunkach podstawowych (grupa I: $75,6 \pm 47,9$ pg/ml vs. grupa II: $78,0 \pm 60,7$ pg/ml; $p = NS$, ale bezpośrednio po teście i jeszcze 10 min później było istotnie wyższe w grupie II — $126,9 \pm 58,5$ pg/ml vs. $231,1 \pm 87,2$ pg/ml i $94,1 \pm 35,0$ pg/ml vs. $213,8 \pm 99,2$ pg/ml (odpowiednio $p < 0,05$ dla obu różnic). Po 1–3 miesiącach treningu pionizacyjnego stwierdzano trend w kierunku podobnych wyników, jednak różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wnioski: U chorych z omdleniami wazowagalnymi, u których występują omdlenia w krótkim okresie po pionizacji, przyczyną mogą być zaburzenia aktywacji układu RAA. Zmiana aktywacji układu RAA w dłuższym okresie pod wpływem treningu może wskazywać na mechanizm jego skuteczności. Farmakoterapia omdleń z użyciem β -blokera w takiej grupie chorych może prowadzić do nasilenia objawów. (Folia Cardiol. 2004; 11: 33–37)

omdlenie wazowagalne, układ renina-angiotensyna-aldosteron, test pochyleniowy

Piśmiennictwo

1. Huber K.H., Weicker H., Jost J. i wsp. Humoral regulation of the orthostatic reaction. *Int. J. Sports Med.* 1988; 9: S103–S112.
2. Taddei S., Virdis A., Mattei P. i wsp. Vascular renin-angiotensin system and sympathetic nervous system activity in human hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 23 (supl. 1): S9.
3. Brignole M., Alboni P., Benditt D. i wsp. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1256–1306.
4. Gajek J., Zyśko D. Wpływ treningu pochyleniowego na wzorzec aktywacji układu RAA u chorych na omdlenia wazowagalne. *Kardiol. Pol.* 2002; 57: II-214.
5. Szufładowicz E., Koźluk E., Piątkowska A., Walczak F. Wczesna ocena leczenia zespołu wazowagalnego treningiem pionizacyjnym — doniesienie wstępne. *Kardiol. Pol.* 2002; 57: II-214
6. Sander-Jansen K., Secher N.H., Astrup A. i wsp. Hypotension induced by passive head-up tilt: endocrine and circulatory mechanisms. *Am. J. Physiol.* 1986; 251: R742–R748.
7. Yamanouchi Y., Shehadeh A.A., Fouad-Tarazi F.M. Usefulness of plasma catecholamines during head-up tilt as a measure of sympathetic activation in vasovagal patients. *PACE* 1998; 21: 1539–1545.
8. Ellenbogen K.A., Morillo C.A., Wood M.A. i wsp. Neural monitoring of vasovagal syncope. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1997; 20: 788–794.
9. Kikushima S., Kobayshi Y., Nakagawa H. i wsp. 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.
10. Kenny R.A., Lyon C.C., Bayliss J. i wsp. Reduced plasma renin activity in elderly subjects in response to vasovagal hypotension and head up tilt. *Age Ageing* 1987; 16: 171–177.
11. Matzen S.H. Neuroendocrine mechanisms during reversible hypovolaemic shock in humans with emphasis on the histaminergic and serotonergic system. *Acta Physiol. Scand.* 1995; 155 (supl. 628): 13–16.
12. Gielera G., Makowski K., Cholewa M. Skuteczność podawanego dożylnie β -blokera w zapobieganiu nawrotom omdleń wazowagalnych — charakterystyka kliniczna populacji. *Folia Cardiol.* 2001; 8: 625–632.