

Zapobieganie nawrotom omdleń wazowagalnych za pomocą podawanego dożylnie β -blokera — czy pomiary hemodynamiczne prognozują skuteczność terapii?

Prevention of vasovagal syncope recurrences by intravenous β -blocker administration — do hemodynamic indices prognosticate treatment efficacy?

Grzegorz Gielerak¹, Karol Makowski¹, Sebastian Szmit¹, Przemysław Guzik²,
Jacek Gajek³, Dariusz Kozłowski⁴ i Marian Cholewa¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

²Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu

³Klinika Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

⁴II Klinika Chorób Serca Akademii Medycznej w Gdańsku

Abstract

Background: *Changes in blood pressure values due to intravenous propranolol administration allow to predict β -blocker efficacy in prevention of vasovagal syncope (VVS) recurrences during head-up tilt testing (TT). The aim of the study was to analyse the usefulness of hemodynamic indices, derived from diagnostic TT, in evaluation of intravenous β -blocker efficacy in the prevention of VVS recurrences.*

Material and methods: *98 patients (59 women), aged 34.2 ± 12.3 years, with at least two syncope episodes during the last six-month period, were enrolled in the study. Tilt testing was performed according to a protocol $60^\circ/20$ min. When necessary, examination was supplemented by 250 μ g s.l. nitroglycerine administration. In case of a positive result took place a supine position was restored and 0.1 mg/kg dose of propranolol was given intravenously. Then head-up TT was repeated. We routinely recorded the following noninvasive beat-to-beat measurements (Portapres M2): systolic (SBP), mean (MBP), diastolic (DBP) blood pressure, heart rate (HR), cardiac output (CO) and total peripheral resistance (TPR). These indices were estimated retrospectively by averaging the successive measurement values from the 60-second period. The following periods were chosen for analysis: I — the 15th min (a supine position), just before a passive tilting stage, II — 1st min (initial period of passive tilting stage), III — last minute before syncope occurrence, IV — 1st min immediately after completion of tilt testing. The mean measurement values from these periods were analysed.*

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: 21.11.2003 r. Przyjęto do druku: 14.12.2003 r.

Results: *The complete protocol of tilt testing caused syncope in 63 (64%) patients. Intravenous propranolol administration prevented repeated VVS in 37 (59%) patients (group I), whereas 26 (41%) patients were insensitive to β -blocker (group II). The analysis of differences in mean measurement values from the II, III, and IV examination stages revealed that group I differed significantly from group II in SBP, DBP and MBP values. The results of logistic regression analysis showed that, among hemodynamic indices, SBP measurements taken just before syncope occurrence had the greatest predictive value. In the prediction of therapeutic β -blocker efficacy, SBP value lower than 91 mm Hg, had 95% sensitivity, 58% specificity, 79% test accuracy and predictive value of the positive and negative result, 76% and 88% respectively.*

Conclusions: *Blood pressure values obtained from diagnostic TT allow of prognosis of the efficacy of intravenous β -blocker administration in prevention of syncope recurrences. The greatest predictive value have SBP measurements taken in the period just before syncope occurrence.* (Folia Cardiol. 2004; 11: 121–130)

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

Wstęp

W coraz większej liczbie przypadków współczesna farmakoterapia kliniczna dysponuje możliwościami diagnostycznymi pozwalającymi określić prawdopodobieństwo wystąpienia obranego punktu końcowego w rezultacie zastosowania leczenia. Jedną z bardziej przydatnych pod tym względem procedur wydaje się być test pochyleniowy (TT, *tilt test*) poprzedzony dożylnym podaniem leku mającego na celu zapobiegać nawrotom omdleń wazowagalnych (VVS, *vasovagal syncope*) (tzw. test „na ostro” — AT, *acute test*) [1–3]. Przeprowadzone przez autorów niniejszego opracowania badania porównawcze dowiodły, że podawany dożylnie propranolol skutecznie zapobiega nawrotom VVS podczas TT oraz prognozuje efektywność terapeutyczną leku podczas obserwacji długoterminowej [4]. Uzyskane rezultaty pozostają w opozycji do aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), w których zwrócono uwagę nie tylko na brak przekonujących danych potwierdzających skuteczność β -blokerów w leczeniu VVS, ale także zaakcentowano problem ryzyka działań niepożądanych związanych z wyborem omawianej metody terapii. Niemniej w żadnym z badań, na które w swojej opinii powołują się eksperci ESC, decyzji o wdrożeniu leczenia β -blokerów nie uzależniano od wyników AT jako wstępnej oceny skuteczności terapii.

Istotnym ograniczeniem AT jest niepełna powtarzalność rezultatów TT, związana m.in. z periodycznymi wahaniami napięcia układu autonomicznego, a także brak korelacji między właściwościami

farmakokinetycznymi oraz dawką doustnej i dożylniej formy leku. Dlatego kolejne zespoły badaczy podejmują próby opracowania strategii postępowania diagnostycznego wolnej, przynajmniej w części, od powyższych ograniczeń. Fiaskiem zakończyły się prace nad wykorzystaniem podstawowych wskaźników hemodynamicznych — pochodzących z diagnostycznej fazy TT, w prognozowaniu efektywności terapeutycznej β -blokerów. Nie wyjaśniono także, czy i w jakim stopniu wzrost lub spadek ich wartości, zależny od prowokowanego pochyleniem stresu ortostatycznego, determinuje skuteczność β -blokerów w zapobieganiu nawrotom utrat przytomności podczas AT [5, 6]. Niepowodzenia, o których mowa, wynikały, tak się przynajmniej dziś wydaje, z ograniczeń w technice prowadzonych pomiarów oraz arbitralności doboru fragmentów badania poddawanych ocenie. Czy zatem nowe, dokładniejsze metody oceny funkcji układu krążenia są w stanie zmienić, niekorzystne jak dotąd, zdanie na temat wartości prognostycznej diagnostycznego TT w ocenie skuteczności terapeutycznej podawanego dożylnie β -blokerów?

Celem pracy była analiza przydatności wskaźników hemodynamicznych (HI, *hemodynamic index*) zarejestrowanych w trakcie diagnostycznego TT do oceny skuteczności podawanego dożylnie β -blokerów w zapobieganiu nawrotom VVS.

Materiał i metody

Grupa badana

Badaniem objęto 98 chorych (59 kobiet i 39 mężczyzn), w średnim wieku $34,2 \pm 12,3$ roku, z co najmniej 2 incydentami utrat przytomności podczas

6 miesięcy poprzedzających badanie, zakwalifikowanych, zgodnie z przyjętym przez ESC algorytmem postępowania w omdleniach, do wykonania TT [7].

Test pochyleniowy

U wszystkich badanych TT przeprowadzono w godzinach porannych (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 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 tej pozycji 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 podawano podjęzykowo 250 µg nitrogliceryny (w formie rozkruszonej tabletki) (TT_{NTG}), nie zmieniając pozycji do chwili wystąpienia omdlenia, nie dłużej jednak niż przez kolejnych 20 min. Po uzyskaniu dodatniego wyniku badania pacjenta umieszczano w pozycji poziomej, po czym dożylnie podawano mu 0,1 mg/kg mc. propranololu. Wystąpienie objawów reakcji dysautonomicznej, bądź hipotonii ortostatycznej — wiążących się z ryzykiem zaostrzenia pod wpływem β-blokerów, było kryterium wykluczającym od podania propranololu. Po upływie 15 minut wykonywano kolejną pionizację, która była repliką fazy badania zakończonej wystąpieniem omdlenia. Beta-bloker uznawano za lek skuteczny, a populację chorych pozytywnie reagującą na terapię β-blokerem, jeśli:

- wynik powtórnego TT był ujemny (skuteczność pełna);
- nastąpiło wydłużenie czasu wystąpienia omdlenia (większa od zera różnica wartości uzyskanych w trakcie AT oraz testu diagnostycznego) w odpowiedzi na zastosowanie leku β-adrenolitycznego (skuteczność częściowa).

Podczas całego badania dokonywano pomiarów ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP, *systolic blood pressure* [mm Hg]), średniego (MBP, *mean blood pressure* [mm Hg]) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure* [mm Hg]), częstotliwości ryt-

mu serca (HR, *heart rate* [uderzeń/min]), pojemności minutowej serca (CO, *cardiac output* [l/min]), całkowitego obwodowego oporu naczyniowego (TPR, *total peripheral resistance* [dyn. s/cm⁵·10³]). Wyniki pomiarów analizowano retrospektywnie, uśredniając 60-sekundowe segmenty pomiarowe. Aby zrealizować przyjęty na wstępie cel badania, wyznaczono cztery przedziały lokacyjne:

- I — 15. minuta, poprzedzającego czynną fazę TT_b, umieszczenia w pozycji poziomej,
- II — 1 minuta pochylenia rozpoczynająca czynną fazę TT_b,
- III — ostatnia minuta przed wystąpieniem omdlenia,
- IV — 1. minuta po zakończeniu pochylenia.

Typ reakcji omdleniowej definiowano na podstawie klasyfikacji VASIS (*Vasovagal Syncope International Study*) [8].

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną danych przeprowadzono za pomocą programu komputerowego STATISTICA 6.0 PL firmy StatSoft Polska. Istotność różnic wybranych średnich dla zmiennych zależnych i niezależnych oceniano odpowiednio: testem *t*-Studenta oraz testem kolejności par Wilcozona. Dla parametrów dyskretnych częstość występowania cechy w grupach analizowano testem χ^2 . Siłę związku między cechami określano za pomocą współczynników: kontyngencji C-Pearsona oraz Q-Kendalla. Zależność między skutecznością podawanego dożylnie β-blokerów a wartościami parametrów hemodynamicznych oszacowano metodą regresji logistycznej. Za wartość graniczną dychotomicznego podziału zmiennych przyjęto maksymalne wartości z dolnego przedziału tercylowego. Czułość, swoistość, trafność rozpoznania oraz wartość diagnostyczną wyniku dodatniego i ujemnego określano zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami postępowania. Do graficznej prezentacji zależności między czułością i swoistością metody wykorzystano krzywe ROC (*receiver operating characteristic*). Za znamienne statystycznie uznano $p < 0,05$.

Wyniki

Test pochyleniowy

W wyniku wykonania pełnego protokołu TT przytomność utraciło 63 badanych pacjentów (64%), podczas gdy pozostałych 35 (36%) było niewrażliwych na zastosowaną prowokację. Spośród chorych z dodatnim wynikiem TT u 41 osób (65%) wykazano mieszany, u 9 chorych (14%) wazodepresyjny a u 13 pacjentów (21%) kardiodepresyjny typ VVS.

U 20 pacjentów (32%) omdlenie wystąpiło w trakcie TT_b, natomiast u pozostałych 43 (68%) rozpoznano je podczas TT_{NTG}. Dożylnie podanie propranololu zapobiegło powtórnemu wyzwoleniu VVS u 37 chorych (59%) — stanowili oni grupę I, natomiast u 26 chorych (41%) nie wykazano wrażliwości na podany lek β -adrenolityczny — w dalszej części badania tworzyli oni grupę II. U 23 pacjentów (62%) 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 reakcję wazowagalną wyzwolono podczas TT_b a pacjentami, u których analogiczny końcowy punkt badania osiągnięto podczas TT_{NTG} ($33,4 \pm 11,8$ vs. $34,9 \pm 13,6$; $p > 0,7$). Podobnie, nie wykazano znamiennej zależności między użytą podczas AT metodą prowokacji a skutecznością podanego dożylnie propranololu ($\chi^2 = 3,6$; $p > 0,06$) oraz częstością występowania wyestymowanych form efektywności leku ($\chi^2 = 0,3$; $p > 0,5$). Charakterystykę kliniczną badanych chorych przedstawiono w tabeli 1.

Parametry hemodynamiczne

Wartości wskaźników hemodynamicznych obliczone dla całej grupy 63 chorych z dodatnim wynikiem TT przedstawiono w tabeli 2.

W pierwszym etapie badania nie zanotowano znamienych statystycznie różnic wartości ocenianych wskaźników hemodynamicznych między badanymi grupami chorych. Obliczenia dokonane w segmencie pomiarowym lokowanym bezpośrednio po pionizacji (etap II) wykazały natomiast obecność znamienych różnic dotyczących następujących parametrów: SBP ($128,7 \pm 10$ vs. $121,9 \pm 11,6$; $p < 0,02$), MBP ($97,7 \pm 9,3$ vs. $92,9 \pm 6,8$; $p < 0,04$), DBP ($79,4 \pm 7,4$ vs. $75,1 \pm 5,5$; $p < 0,02$). W następnym, III etapie badania w populacji pacjentów

pozytywnie reagujących na leczenie β -blokerami stwierdzono, w porównaniu z grupą chorych niereagujących na takie leczenie, 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. $61,9 \pm 8,9$; $p < 0,0003$) oraz TPR ($1,32 \pm 0,4$ vs. $1,08 \pm 0,18$; $p < 0,008$). W kolejnym — IV etapie badania, istotną różnicę wartości zmiennych między badanymi grupami zanotowano w przypadku 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. $63,6 \pm 4,1$; $p < 0,0001$). Znamienne 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 ($p < 0,01$).

Wartości ocenianych parametrów hemodynamicznych w poszczególnych etapach TT przedstawiono w tabeli 3, a graficzną ilustrację — na rycinie 1.

Wartość predykcyjna wskaźników hemodynamicznych

Ocena różnic wartości średnich zmiennych pochodzących z II, III i IV etapu badania, przeprowadzona między badanymi grupami pacjentów, dowiodła znamienych statystycznie odrębności w zakresie SBP, DBP i MBP. Wyniki analizy regresji logistycznej, przedstawione w tabeli 4, wskazują, że spośród porównywanych wskaźników hemodynamicznych największą wartość prognostyczną miały pomiary SBP pochodzące z okresu bezpośrednio poprzedzającego wystąpienie omdlenia (etap III). W przewidywaniu efektywności terapeutycznej β -blokerów czułość mniejszej niż 91 mm Hg wartości SBP wynosiła 95%, swoistość 58%, trafność rozpoznania 79%, a wartość prognostyczna wyniku dodatniego i ujemnego 76% oraz 88%. Wyniki te wskazują, że wykorzystanie zdefiniowanego zakre-

Tabela 1. Skuteczność podawanego dożylnie β -blokera w zapobieganiu nawrotom omdleń wazowagalnych — charakterystyka populacji badanych chorych

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

Cechy kliniczne	β -bloker		p
	Skuteczny	Nieskuteczny	
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

NS (*non significant*) — nieznamienne statystycznie

Tabela 2. Wartości parametrów HR, SBP, MBP, DBP, CO i TPR oraz różnice ich wartości (kolumna „Różnica”) w kolejnych etapach TT obliczone dla całej, 63-osobowej grupy chorych z dodatnim wynikiem diagnostycznego TT

Table 2. HR, SBP, MBP, DBP, CO and TPR measurements and differences in their values („Difference” column) in successive TT stages, calculated for the entire 63-person group of patients with the positive result of a diagnostic TT

Etap testu	HR [/min]		SB [mm Hg]		MBP [mm Hg]		DBP [mm Hg]		CO [l/min]		TPR [dyn. s/cm ⁵ · 10 ³]	
	Średnia ± SD	Tercyl dolny	Średnia ± SD	Tercyl dolny	Średnia ± SD	Tercyl dolny	Średnia ± SD	Tercyl dolny	Średnia ± SD	Tercyl dolny	Średnia ± SD	Tercyl dolny
I	69,2 ± 9,1	64	133,1 ± 11,4	123	96,9 ± 9,7	90	75,4 ± 6,8	71	5,75 ± 1,2	5,1	1070 ± 300	880
II	85,6 ± 15,2	75	125,9 ± 11,1	117	95,7 ± 8,6	90	77,6 ± 6,9	71	5,28 ± 1,06	4,7	1140 ± 250	960
III	102,6 ± 20,2	82	97 ± 12,7	91	76,7 ± 9	70	66,5 ± 8,5	60	4,2 ± 0,88	3,4	1220 ± 340	960
IV	72,2 ± 22,7	57	109,6 ± 11,4	98	82,1 ± 8,8	75,6	67,8 ± 7,2	60	4,56 ± 1,14	3,8	1200 ± 280	900
I:II	< 0,0001		< 0,0002		NS		NS		< 0,02		NS	
I:III	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,01	
I:IV	NS		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,01	
II:III	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		NS	
II:IV	< 0,0003		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0002		NS	
III:IV	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0002		NS		< 0,05		NS	

RÓŻNICA

su redukcji wartości SBP jest również przydatne zarówno w celu potwierdzenia, jak i wykluczenia efektywności działania leków β -adrenolitycznych. Statystyczna analiza ROC wykazała, że największą wartość predykcyjną ma SBP oscylujące w granicach 90 mm Hg. Przyjęcie mniejszych wartości odcięcia wiąże się z poprawą czułości metody kosztem nawet 30-procentowego pogorszenia jej swoistości (ryc. 2). Potwierdzeniem dopasowania opracowanego modelu do danych empirycznych jest wartość statystyki dobroci dopasowania ($\chi^2 = 29,9$) i poziom prawdopodobieństwa ($p < 0,0001$), które wskazują, iż analizowany model wnosi jakościowo nową wartość do omawianej analizy stratyfikacji ryzyka.

Dyskusja

Nawracające epizody VVS niejednokrotnie powodują ciężkie upośledzenie fizycznej i psychicznej kondycji osób, u których występują. W przeważającej większości przypadków leczenie tej grupy chorych ma charakter empiryczny, czyli uwzględniający mechanizm patofizjologiczny reakcji, który zgodnie z współczesną wiedzą uznaje się za powiązany przyczynowo z występowaniem odruchowych utrat przytomności. Innym sposobem postępowania jest TT poprzedzony dożylnym podaniem leku, który uważa się, że skutecznie zapobiega nawrotom omdleń (tzw. AT) [1–3, 9]. Zasadniczym ograniczeniem wspomnianej procedury jest mała liczba badań, które potwierdzałyby, że wynik AT pozwala obiektywnie ocenić skuteczność terapeutyczną leku podczas obserwacji długoterminowej. Czy zatem AT można uznać za metodę referencyjną w postępowaniu przy wyborze sposobu leczenia chorych z utratami przytomności rozpoznawanymi za pomocą TT? Według Kułakowskiego [10] jest to metoda przydatna, niemniej ze względu na swą wielowątkowość oraz czasochłonność powinna być zarezerwowana dla tzw. „trudnych” pacjentów. Czynniki ograniczające wartość prognostyczną AT są także:

- różnice farmakokinetyki oraz brak korelacji dawki dożylnej i doustnej formy leku;
- niepełna, 65–90-procentowa powtarzalność rezultatów TT [11, 12].

Istotny jest również fakt, że wykonanie AT wiąże się z ryzykiem wystąpienia u osoby badanej — budzącej każdorazowo lęk — utraty przytomności.

Liczba dotychczas przeprowadzonych badań, w których analizowano przydatność HR i/lub BP w prognozowaniu skuteczności terapeutycznej β -blokerów jest ograniczona. Fiaskiem zakończyły się próby adaptacji powszechnie stosowanych w le-

Tabela 3. Wartości ocenianych parametrów hemodynamicznych w populacji chorych z terapeutycznie skuteczną (grupa I) oraz nieskuteczną (grupa II) reakcją na dożylnie podanie β -blokerów

Table 3. Hemodynamic measurement values in patients with therapeutically effective (group I) and ineffective (group II) reaction to intravenous β -blocker administration

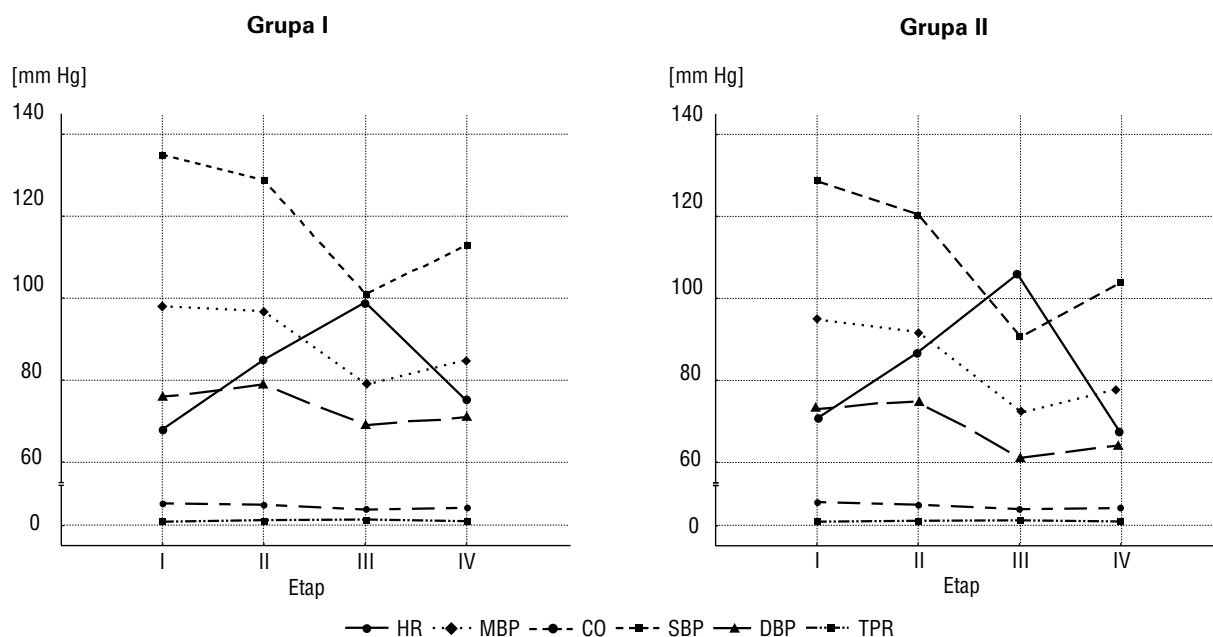
Parametr	β -bloker		p
	Skuteczny	Nieskuteczny	
Etap I			
HR [/min]	67,8 ± 9,5	71,3 ± 8,3	NS
SBP [mm Hg]	135,5 ± 12,9	129,5 ± 9,6	NS
MBP [mm Hg]	98,3 ± 10,7	95,1 ± 6,1	NS
DBP [mm Hg]	76,7 ± 7,2	73,5 ± 4,6	NS
CO [l/min]	5,61 ± 1,18	5,95 ± 1,24	NS
TPR [dyn. s/cm ⁵ .10 ³]	1120 ± 290	990 ± 180	NS
Etap II			
HR [/min]	84,7 ± 19	86,9 ± 7,1	NS
SBP [mm Hg]	128,7 ± 10	121,9 ± 11,6	< 0,02
MBP [mm Hg]	97,7 ± 9,3	92,9 ± 6,8	< 0,04
DBP [mm Hg]	79,4 ± 7,4	75,1 ± 5,5	< 0,02
CO [l/min]	5,25 ± 1,12	5,31 ± 0,99	NS
TPR [dyn. s/cm ⁵ .10 ³]	1,18 ± 0,29	1,09 ± 0,16	NS
Etap III			
HR [/min]	99,7 ± 20,8	106,7 ± 19,1	NS
SBP [mm Hg]	100,9 ± 8,8	91,4 ± 15,4	< 0,003
MBP [mm Hg]	79,5 ± 7,6	72,7 ± 9,5	< 0,003
DBP [mm Hg]	69,6 ± 6,6	61,9 ± 8,9	< 0,0003
CO [l/min]	4,16 ± 0,96	4,28 ± 0,78	NS
TPR [dyn s/cm ⁵ .10 ³]	1,31 ± 0,4	1,08 ± 0,18	< 0,008
Etap IV			
HR [/min]	75,8 ± 26,9	67,2 ± 13,6	NS
SBP [mm Hg]	113,1 ± 11,8	104,7 ± 8,9	< 0,004
MBP [mm Hg]	84,8 ± 9,8	78,4 ± 5,4	< 0,004
DBP [mm Hg]	70,7 ± 7,4	63,6 ± 4,1	< 0,0001
CO [l/min]	4,63 ± 1,24	4,47 ± 1	NS
TPR [dyn s/cm ⁵ .10 ³]	1,24 ± 0,3	1,14 ± 0,25	NS

czeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową metod oceny efektywności β -blokerów [13, 14]. Leor i wsp. [15] wykazali, że wystąpienie tachykardii w okresie poprzedzającym omdlenie ma większą wartość prognostyczną w ocenie skuteczności terapii lekami β -adrenolitycznymi niż dodatni wynik TT z isoproterenolem. Z kolei Pitzalis i wsp. [16], stosując technikę oceny parametrów he-

modynamicznych zbliżoną do wykorzystanej przez autorów niniejszej pracy, dowiedli, że zarejestrowanie podczas pierwszych 15 minut pionizacji ponad 14 pomiarów SBP o wartościach mniejszych niż wyjściowe prognozuje z 80-procentową czułością i 85-procentową swoistością wystąpienie utraty przytomności w trakcie dalszej fazy TT. Jakie są potencjalne przyczyny spadku BP w okresie poprzedzającym wystąpienie omdlenia? Według Lewisa i wsp. [17] jest to korelująca z wartościami MBP redukcja aktywności współczulnej, co zdaniem autorów wskazuje, że sympatyczna kontrola TPR odgrywa dominującą rolę w patomechanizmie VVS. Inne postulowane mechanizmy to:

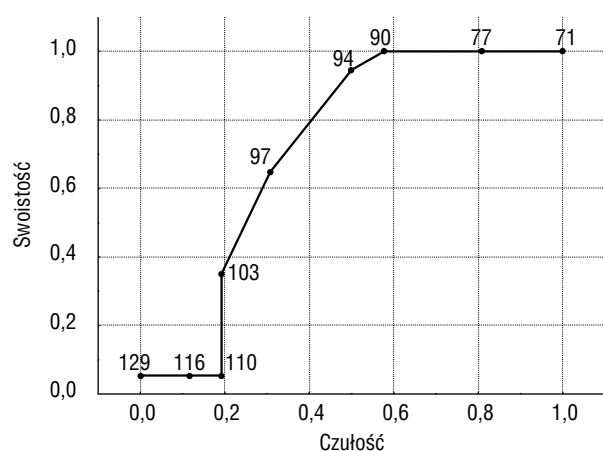
- aktywna sekrecja znajdujących się pod kontrolą układu sympatycznego substancji o działaniu wazodylatacyjnym (np. tlenek azotu, adrenalina);
- przemijająca, współczulnie zależna wazodylatacja cholinergiczna;
- zróżnicowana odpowiedź współczulna oraz wczesna wazodylatacja w innych częściach łożyska naczyniowego, prowadzące razem do spadku TPR (np. reakcja miogenna naczyń kończyn dolnych) [18–21].

W jednej z wcześniejszych prac pochodzących z ośrodka autorów niniejszej pracy przedstawiono metodę prognozowania skuteczności β -blokerów, której podstawą były pomiary BP dokonywane w trakcie AT [22]. Proponowaną obecnie, znacznie wygodniejszą techniką przewidywania efektywności β -adrenolityków w leczeniu chorych z VVS oparto na ciągłej, nieinwazyjnej ocenie wskaźników hemodynamicznych, prowadzonej w ściśle zdefiniowanych segmentach pomiarowych. Ich długość jest pochodną wyników badań potwierdzających, że wczesne objawy reakcji wazowagalnej (spadek CO, redukcja TPR) rozpoczynają się w 2–5 minucie pionizacji a doniesieniami, z których wynika, że zmiany HR i BP zapowiadające wystąpienie VVS poprzedzają je o około 1–2 minut. Dane przedstawione w tabeli 4 dowodzą, że lokalizacja wspomnianych przedziałów wywiera istotny wpływ na wartość prognostyczną analizowanych wskaźników hemodynamicznych. Spośród wszystkich porównywanych wariantów 60-sekundowej analizy najbardziej przydatny w prognostycznej ocenie skuteczności terapeutycznej β -blokerów okazał się pomiar wartości SBP w fazie bezpośrednio poprzedzającej wystąpienie omdlenia. W uzyskanych przez autorów niniejszej pracy wynikach należy uwzględnić rejestrowany między poszczególnymi etapami badania profil zmian hemodynamicznych, w którym różnice wartości między badanymi grupami chorych stopniowo się powiększały, osiągając maksimum w segmencie poprzedzającym



Rycina 1. Porównanie wartości średnich parametrów HR, SBP, MBP, DBP, CO i TPR rejestrowanych podczas czterech kolejnych etapów badania

Figure 1. A comparison between mean values of HR, SBP, MBP, DBP, CO and TPR measurements recorded during four successive examination stages



Rycina 2. Porównanie całkowitej dokładności diagnostycznej dla różnych wartości skurczowego ciśnienia tętniczego

Figure 2. A comparison of total test accuracy for different systolic blood pressure values

wystąpienie utraty przytomności. Zdaniem autorów decydujące w tym zakresie były 2 czynniki:

- po pierwsze rodzaj mechanizmu spustowego VIS — w przypadku osób, u których potwierdzono skuteczność terapeutyczną podawanego dożylnie β -adrenolityka, odruch doprowadzający do omdlenia ma znamiona reakcji gwałtownej, która słabo się identyfikuje przy zastosowaniu

Tabela 4. Iloraz szans (OR) wystąpienia omdlenia podczas TT poprzedzonego dożylnym podaniem β -blokera — udział etapu badania oraz niskich wartości poszczególnych składowych ciśnienia tętniczego

Table 4. Odds ratio (OR) of syncope incident during TT with previous intravenous β -blocker administration — participation of the examination stage and low blood pressure values

Parametr	OR (95% CI)	χ^2	p
Etap II			
SBP [mm Hg]	7,1 (2,8–8,7)	10,2	< 0,001
MBP [mm Hg]	3,2 (2,1–5,9)	3,9	< 0,05
DBP [mm Hg]	3,4 (1,7–5,4)	3,9	< 0,05
Etap III			
SBP [mm Hg]	23,8 (10,2–48,3)	22,5	< 0,0001
MBP [mm Hg]	12,8 (5,7–28,4)	13,2	< 0,001
DBP [mm Hg]	17,5 (5,1–32,8)	17,3	< 0,0001
Etap IV			
SBP [mm Hg]	4 (1,8–7,3)	5,2	< 0,03
MBP [mm Hg]	1,9 (0,9–3,9)	1,2	NS
DBP [mm Hg]	4,7 (2,3–9,1)	6,7	< 0,01

długiego 60-sekundowego przedziału pomiarowego. Wyższe wartości BP, notowane w omawianej grupie pacjentów z pewnością wpływają

na ograniczenie przydatności metod nieinwazyjnych w prognozowaniu wyniku TT u chorych z omdleniami niewyjaśnionego pochodzenia;

- po drugie konstytucyjnie uwarunkowane, niskie wartości BP determinujące złą tolerancję leku, podawanego w standardowej, nieuwzględniającej osobniczych różnic, dawce. Wyniki badań Lewisa i wsp. [23] dowiodły, że wartość SBP ≥ 115 mm Hg pochodząca z pomiarów dokonywanych w spoczynku (przed zastosowaniem β -blokady) prognozuje nieskuteczność leków β -adrenolitycznych w zapobieganiu objawom VVR podczas TT.

Wykrycie i szczegółowa analiza wczesnych zmian wartości wskaźników hemodynamicznych daje nadzieję na wyjaśnienie mechanizmów patofizjologicznych różnorodnych form klinicznych ograniczonej tolerancji ortostatycznej, a także opracowania swoistych metod ich leczenia. Charakter oraz czas wystąpienia zmian prognozujących skuteczność terapeutyczną β -adrenolityków zdaniem autorów wskazują na specyficzny — z patofizjologicznego i terapeutycznego punktu widzenia — profil VVS. Można więc oczekiwać, że opisujące go aktywności: wagalna i współczulna, rozpatrywane w powiązaniu ze zmianami dotyczącymi hemodynamiki układu krążenia, determinują efektywność leków β -adrenolitycznych w zapobieganiu nawrotom VVS. Świadczą o tym rezultaty badań Furlana i wsp. [24], z których wynika, że efekty stosowanych metod terapii mogą poprawić się, o ile decyzję o ich wyborze dopasuje się do profilu zmian wartości BP notowanych w początkowej fazie redukcji (np. za pomocą TT) ośrodkowego ciśnienia żylnego. Uwzględnienie

zmiennych pochodzących z testu diagnostycznego w prognostycznej ocenie skuteczności terapii pozwala także uniknąć modulującego wpływu na reakcję omdleniową czynników emocjonalnych i psychologicznych towarzyszących poprzedzonemu utratą przytomności testowi „na ostro”.

Ograniczenia badania

Analizując wyniki przedstawionego badania, należy rozważyć związane z nim 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 leku β -adrenolitycznego, jest postępowaniem o ograniczonej wiarygodności. Z tego powodu wartość przedstawionej metody oceny należy zweryfikować za pomocą długoterminowej obserwacji ambulatoryjnej. Zastrzeżenia może także budzić użycie u wszystkich badanych chorych standardowej, nieuwzględniającej osobniczych właściwości warunkowanych m.in. genotypem, czynnikami związanymi z kondycją (odżywienie, używki, tryb życia) oraz wiekiem, dawki propranololu.

Wnioski

Wartości ciśnienia tętniczego pochodzące z diagnostycznego TT pozwalają prognozować skuteczność podawanego dożylnie β -blokeru w zapobieganiu nawrotom utrat przytomności. Największą wartość predykcyjną ma pomiar SBP w fazie bezpośrednio poprzedzającej wystąpienie omdlenia.

Streszczenie

Wstęp: *Zmiany wartości ciśnienia tętniczego (BP) powstałe pod wpływem podawanego dożylnie propranololu pozwalają prognozować efektywność β -blokady w przeciwdziałaniu nawrotom omdleń wazowagalnych (VVS) podczas testu pochyleniowego (TT). Celem pracy była analiza przydatności wskaźników hemodynamicznych (HI), zarejestrowanych podczas diagnostycznego TT do oceny skuteczności podawanego dożylnie leku β -adrenolitycznego w zapobieganiu nawrotom VVS.*

Materiał i metody: *Badaniem objęto 98 chorych (59 kobiet, 39 mężczyzn) w średnim wieku $34,2 \pm 12,3$ roku, z co najmniej dwoma incydentami utrat przytomności podczas 6 miesięcy poprzedzających badanie. Pionizację wykonywano zgodnie z protokołem 60°/20 min, uzupełniając ją podjęzykowym podaniem nitrogliceryny w dawce 250 μ g. Po uzyskaniu dodatniego wyniku badania pacjentowi przywracano pozycję poziomą, po czym dożylnie podawano 0,1 mg/kg mc. propranololu. Następnie wykonywano kolejną pionizację, która była repliką fazy badania zakończonej wystąpieniem omdlenia. Oceny HI dokonywano metodą beat-to-beat za pomocą urządzenia Portapres M2. Analizie poddawano ciśnienie tętnicze skurczowe (SBP), średnie (MBP) i rozkurczowe (DBP), częstotliwość rytmu serca (HR), pojemność minutową*

serca (CO), całkowity obwodowy opór naczyniowy (TPR). Wyniki pomiarów oceniano retrospektywnie, uśredniając 60-sekundowe segmenty pomiarowe. Aby zrealizować przyjęty na wstępie cel badania, wyznaczono cztery przedziały lokacyjne: I — 15. minuta, poprzedzającego czynną fazę biernego TT (TT_b), pobytu w pozycji poziomej, II — 1. minuta pochylenia rozpoczynająca czynną fazę TT_b , III — ostatnia minuta przed wystąpieniem omdlenia, IV — 1. minuta po zakończeniu pochylenia. Analizie statystycznej poddawano wartości średnie opisanych zmiennych pochodzące z wyznaczonych przedziałów pomiarowych.

Wyniki: W wyniku wykonania pełnego protokołu TT omdlenie wystąpiło u 63 (64%) chorych. Dożylnie podanie propranololu zapobiegło powtórnemu wyzwoleniu VVS u 37 pacjentów (59%) — stanowili oni grupę I, natomiast 26 chorych (41%) nie wykazało wrażliwości na podany β -bloker — w dalszej części badania tworzyli oni grupę II. Analiza różnic wartości średnich zmiennych pochodzących z II, III i IV etapu badania, przeprowadzona wśród badanych grup pacjentów, dowiodła znamiennej statystycznie różnic w zakresie SBP, DBP i MBP. Wyniki analizy regresji logistycznej wykazały, że spośród porównywanych HI największą wartość prognostyczną miały pomiary SBP pochodzące z okresu bezpośrednio poprzedzającego wystąpienie omdlenia (etap III). W przewidywaniu skuteczności terapeutycznej leków β -adrenergicznych czułość mniejszej niż 91 mm Hg wartości SBP wynosiła 95%, swoistość 58%, trafność rozpoznania 79%, a wartość prognostyczna wyniku dodatniego i ujemnego 76% oraz 88%.

Wnioski: Wartości ciśnienia tętniczego pochodzące z diagnostycznego TT pozwalają prognozować skuteczność podawanego dożylnie β -blokeru w zapobieganiu nawrotom utrat przytomności. Największą wartość predykcyjną ma pomiar SBP w fazie bezpośrednio poprzedzającej wystąpienie omdlenia. (Folia Cardiol. 2004; 11: 121–130)

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. Klungenheben T., Kalusche D., Li Y.G., 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 β -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 beta-blocker in assessing the efficacy of long-term therapy in patients with vasovagal syncope. *Kardiol. Pol.* 2003; 59: 93–97.
5. 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: 1250–1253.
6. Vincenti A., Schena F., Ciro A., De Ceglia S. Predictors of tilting test negativization during β -blocker treatment in patients with neurocardiogenic syncope. *Cardiologia* 1999; 44: 461–468.
7. Brignole M., Alboni P., Benditt D. i wsp. Guidelines on management (diagnosis and treatment) syncope. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1256–1306.
8. 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.
9. 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.
10. Kułakowski P. Komentarz redakcyjny. *Kardiol. Pol.* 2003; 59: 103–104.
11. O'Marcaigh A., MacLellan-Tobert S., Porter C. Tilt-table testing and oral metoprolol therapy in young patients with unexplained syncope. *Pediatrics* 1994; 93: 278–283.

12. 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.
13. 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: 1250–1253.
14. Vincenti A., Schena F., Ciro A., De Ceglia S. Predictors of tilting test negativization during beta-blocker treatment in patients with neurocardiogenic syncope. *Cardiologia* 1999; 44: 461–468.
15. Leor J., Rotstein Z., Vered Z., Kaplinsky E., Truman S., Eldar M. Absence of tachycardia during tilt test predicts failure of beta-blocker therapy in patients with neurocardiogenic syncope. *Am. Heart J.* 1994; 127: 1539–1543.
16. Pitzalis M., Massari F., Guida P. i wsp. Shortened head-up tilting test guided by systolic pressure reductions in neurocardiogenic syncope. *Circulation* 2002; 105: 146–148.
17. Lewis W., Smith M., Carlson M. Peripheral sympathoinhibition precedes hypotension and bradycardia during neurally mediated vasovagal syncope. *PACE* 1994; 17: II-747.
18. Dietz N., Joyner M., Shepherd J. Vasovagal syncope and skeletal muscle vasodilatation: the continuing conundrum. *PACE* 1997; 20: 775–780.
19. 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.
20. Hirsch A., Levensen A., Cutler S., Dzau V., Creager M. Regional vascular responses to prolonged lower body negative pressure in normal subjects. *Am. J. Physiol.* 1989; 257: H219–H225.
21. Goldstein D., McCarty D., Polinsky R., Kopin I. The relationship between plasma norepinephrine and sympathetic activity. *Hypertension* 1983; 5: 552–559.
22. Gielerak G., Kozłowski D., Dłużniewska E., Roszczyk A., Cholewa M. Value of propranolol-induced heart rate and blood pressure changes in predicting results of tilt testing. *Kardiol. Pol.* 2003; 58: 98–103.
23. 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.
24. Furlan R., Piazza S., Dell’Orto S. i wsp. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation* 1998; 98: 1756–1761.