

Skuteczność metoprololu XL w leczeniu omdleń wazowagalnych

Metoprolol XL efficacy in the treatment of vasovagal syncope patients

Dariusz Kozłowski¹, Olga Staszak¹, Łukasz Drelich¹, Julita Dudzińska-Gehrmann²,
Wojciech Homenda³, Grzegorz Raczak¹

¹ Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, II Katedra Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Oddział Kardiologii, Szpital Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Gdańsku

³ Zakład Propedeutyki Medycyny i Zdrowia Publicznego, Katedra Nauk o Zdrowiu, Akademia Pomorska w Słupsku

Streszczenie

Wstęp. Dotychczasowe badania farmakologiczne nie potwierdziły skuteczności żadnych leków w zapobieganiu omdleniom wazowagalnym. Jedynie midodryna u pacjentów z wazodepresyjnym typem omdlenia znalazła zastosowanie. Poszukiwane są różne inne formy terapii, jak np. zastosowanie beta-adrenolityków. Po początkowej fascynacji tą grupą leków stwierdzono jednak, że nie przynoszą one spodziewanych korzyści (propranolol, atenolol, metoprolol). Z patofizjologicznego punktu widzenia zastosowanie ich byłoby jednak niezwykle cenne. Do tej pory nie przeprowadzono badań dotyczących zastosowania metoprololu o przedłużonym działaniu. Wobec stałej farmakokinetyki wydaje się, że lek ten może mieć znaczenie w leczeniu omdleń wazowagalnych. **Material i metody.** Badaniem objęto 56 pacjentów w wieku 18-72 lat (16 mężczyzn i 40 kobiet) z omdleniami w wywiadzie, kwalifikowanych do testu pochyleniowego. U wszystkich wykonano test pochyleniowy (30 min/60 st. + 20 min po podaniu nitro). Następnie włączono metoprolol XL w dawce 25-50 mg/dobę i oceniano skuteczność leczenia w 1,6 i 12. miesiącu terapii. **Wyniki.** Na podstawie badań stwierdzono, że u 47 pacjentów (84.9%) uzyskano całkowite ustąpienie objawów lub ich znaczne zmniejszenie. U 21 osób (37.5%) omdlenia/przedomdlenia ustąpiły całkowicie pod wpływem zastosowanego leczenia. U dalszych 26 osób (46.4%) nie występowały omdlenia, zaś stany zasłabnięć zmniejszyły się. U 9 osób z całej grupy badanej (16.1%) nie obserwowano poprawy. U żadnej z badanych osób nie stwierdzono nasilenia dolegliwości, a zwłaszcza zjawiska tzw. „przedłużonej asystolii”. **Wnioski.** Zastosowanie metoprololu XL zmniejsza liczbę stanów omdleniowych i przedomdleniowych u pacjentów z reakcją wazowagalną. Najsilniejszy efekt leczenia obserwowano w 6. miesiącu badania i utrzymywał się on do końca badania. *Geriatrics* 2009; 3: 198-205.

Słowa kluczowe: farmakoterapia, metoprolol XL, test pochyleniowy, omdlenie wazowagalne, zapobieganie nawrotom

Summary

Introduction. Existing echocardiographic research during the head-up tilt test (HUTT) are different on methods. Results of these research differ between themselves, because the echo performed during HUTT is not an easy investigation. The patient during HUTT is lying at an angle of 60 degrees, his arrangement is affected. An aim of the research was the estimation of the left ventricle function during faints. **Material.** 56 patients aged 18-66 years (16 men and 40 women) with faints' interview qualified to the HUTT. We performed HUTT (50min/.60 st. 30min the passive test + 20min after nitro administration). The patients were treated using metoprolol XL (25-50 mg once a day). Follow-up was at a 1,6,12 - month observation. **Results.** In the group of patients treated by metoprolol XL 21 patients (37.5%) were free of symptoms (syncope and presyncope) at 1-month visit. 26 patients (46.4%) have partially improvement (no syncope, evidence of presyncope). In the remaining patients (9 pts - 16.1%)

we did not observe any improvement. In a 6-month follow-up number of patients free of symptoms or decreased symptoms were 58.8% vs 86.9% respectively. During 12 month observations percent of the patients being free of syncope or presyncope were 11.6%, being free of syncope increased up to 12.8% and being with the syncope/presyncope decreased to 11.7%. **Conclusions.** The use of metoprolol XL diminishes the number of syncope and presyncope in patients with the vasovagal reaction. The strongest effect of the treatment was observed in 6. month of the investigation, and remained to the end of the observation. *Geriatrics 2009; 3: 198-205.*

Keywords: drug therapy, metoprolol XL, head-up tilt test, vasovagal syncope, prevention of the syncope

Wstęp

Omdlenia wazowagalne, które zalicza się do neurokardiogennych zespołów omdleniowych, powstają w wyniku nieadekwatnej odpowiedzi autonomicznego układu nerwowego manifestującej się nieprawidłową kontrolą obwodowego oporu naczyniowego i częstości akcji serca. Omdlenia te występują średnio u ok. 3% populacji ludzi dorosłych, jednakże, jak wykazują badania epidemiologiczne, częstość ich występowania waha się od 0,7% w młodszych grupach wiekowych do 5,6% u osób po 75. roku życia. Powstało wiele teorii próbujących wyjaśnić tło patofizjologiczne tych zaburzeń [1,2]. Wiadomo, że główne elementy łuku odruchowego tego typu reakcji mogą znajdować się obwodowo (receptory narządów wewnętrznych wrażliwe na bodźce chemiczne, mechaniczne, bólowe) lub ośrodkowo (różne obszary centralnego układu nerwowego [3,4]). Efektem jednak działania odruchu jest zawsze nagły spadek akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi. Powszechnie stosowanym testem diagnostycznym w omdleniach wazowagalnych jest test pochyleniowy (*head up tilt test*) [5,6]. Jakkolwiek uważany powszechnie za bardzo bezpieczny, to jednak w piśmiennictwie opisywane są incydenty arytmii komorowych, trudnej do opanowania asystolii czy wystąpienia powikłań neurologicznych w trakcie jego wykonywania. Najbardziej odpowiednim badaniem jest bierny test pochyleniowy według protokołu Westminsterkiego, czyli pochylenie chorego do kąta 60° przez okres 45 min. Wykonuje się również tzw. czynne testy pochyleniowe, czyli testy z użyciem prowokacji farmakologicznej (izoproterenol, nitrogliceryna) [7-10]. Decyzja co do podjęcia odpowiedniego leczenia chorych z omdleniami wazowagalnymi powinna zależeć od częstości i uciążliwości omdleń. Najbardziej odpowiednim postępowaniem są zalecenia ogólne - poinformowanie chorego o charakterze choroby i możliwościach zapobiegania jego dolegli-

ściom. W zaleceniach powinny się znaleźć wskazówki pozwalające choremu unikać sytuacji doprowadzających do omdlenia. Jeżeli nie można ich przewidzieć, należy pouczyć chorego o możliwości zapobiegania pełnemu omdleniu (np. jak najszybsza zmiana pozycji ciała). W wielu wypadkach zalecenia takie bywają całkowicie wystarczające. Jeśli zalecenia ogólne są niewystarczające, należy wdrożyć tzw. trening pochyleniowy. Jeśli powyższe zalecenia nie są skuteczne, wprowadza się farmakoterapię. Farmakoterapia ma za zadanie niedopuszczenie do rozwoju reakcji wazowagalnej, bowiem zahamowanie już uruchomionego mechanizmu jest prawie niemożliwe. Do leków najczęściej stosowanych należą: leki pochodzenia sterydowego (fludrocortisone) oraz antagoniści receptorów M-cholinergicznych (disopiramide), agoniści receptorów α -adrenergicznych (midodrine, etilefrine) oraz antagoniści receptorów serotoninowych (fluoxetine). Leki blokujące β -receptory, hamujące napięcie części współczulnej układu autonomicznego, w omdleniach o typie dysautonomicznym są przeciwwskazane, natomiast doskonale nadają się do leczenia chorych z klasycznym typem omdlenia [11-13]. Do tej pory w literaturze opisywano przede wszystkim zastosowanie atenololu, propranololu, esmololu i krótkodziałającego metoprololu [14-16]. Skuteczność tych beta-blokerów była różna, a badań dodatkowo nie można było między sobą porównywać. Celem naszej pracy była ocena skuteczności leczenia metoprololem o długim czasie trwania, który zapewniałby kontrolowane uwalnianie leku przez całą dobę (metoprolol XL).

Materiał i metody

Badaniem objęto 56. pacjentów w wieku 18-66 lat (16 mężczyzn i 40 kobiet) z omdleniami (minimum 3) w wywiadzie, kwalifikowanych do testu pochyleniowego. U wszystkich wykonano test pochyleniowy (50 min/60 st. 30 min test bierny + 20 min po poda-

Tabela 1. Podział europejski omdleń wazowagalnych wg VASIS'99

KLINICZNY TYP OMDLENIA	TYP WEDŁUG VASIS	CZĘSTOŚĆ AKCJI SERCA	CIŚNIENIE KRWI
MIESZANY	1	↓ > 40/min lub ↓ = 40/min < 10 sek. lub ↓ = 0/min < 3 sek.	↓ RR przed ↓ AS
KARDIODEPRESYJNY	2 A	↓ < 40/min > 10 sek. lub ↓ = 0/min > 3 sek.	↓ RR przed ↓ AS
	2 B	↓ < 40/min > 10 sek. lub ↓ = 0/min > 3 sek.	↓ RR po lub z ↓ AS i $RR_{skurcz} \geq 80$ mmHg
WAZODEPRESYJNY	3	↓ ≤ 10% maks. wartości w czasie testu	↓ RR doprowadza do omdlenia

RR- ciśnienie krwi, RR_{skurcz} - ciśnienie skurczowe, AS- częstość akcji serca, ↓- obniżenie

niu 0,25 mg nitrogliceryny podjęzykowo). W trakcie badania dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego metodą *beat-to-beat* oraz zapisu EKG, HRV i BRS, dzięki systemowi CNS (*Central Neuro System*, Graz, Austria). Na podstawie wyników badania VASIS oraz klasyfikacji Brignole ustalano odpowiedni podtyp omdlenia wazowagalnego. Zasady oceny odpowiedzi wazowagalnej przedstawiono w tabeli 1.

Według klasyfikacji VASIS [17] za omdlenie o typie mieszanym (typ 1) uznaje się takie, w którym w czasie omdlenia częstość akcji serca obniża się, nieosiągając jednak poziomu 40/min lub osiągając go na okres krótszy niż 10 sekund; ewentualnie może wystąpić asystolia nie dłuższa niż 3 sekundy, przy tym obniżenie częstości akcji serca poprzedzone jest obniżeniem ciśnienia krwi. W typie kardiod depresyjnym (typ 2) akcja serca obniża się poniżej 40/min na okres dłuższy niż 10 sekund lub występuje asystolia dłuższa niż 3 sekundy (w typie 2A - obniżenie ciśnienia krwi wyprzedza obniżenie częstości akcji serca, w typie 2B - obniżenie ciśnienia występuje równocześnie lub zaraz po obniżeniu częstości akcji serca i osiąga poziom hipotensyjny nie niższy niż 80 mmHg). W typie wazodepresyjnym (typ 3) jedynie obniżenie ciśnienia krwi doprowadza do omdlenia, natomiast obniżenie częstości akcji serca nie może być większe niż 10% maksymalnej wartości rejestrowanej podczas całego testu. Stosowano również kliniczną klasyfikację testu wyróżniającą postać klasyczną omdlenia (z adaptacją ciśnienia tętniczego krwi w czasie pochylenia) oraz dysautonomiczną (bez adaptacji ciśnienia tętniczego krwi). Wszystkie osoby z dysautonomiczną postacią omdlenia zostały wykluczone z badania.

Po ustaleniu rozpoznania, chorym zalecano stosowanie przez pierwszy miesiąc zaleceń ogólnych

oraz wdrożenie metody treningu pochyleniowego. Nieskuteczność opisanych wyżej działań skutkowałą włączeniem farmakologii pod postacią metoprololu XL, 1 tabletki dziennie w godzinach rannych w dawce od 25-50 mg/dobę. Następnie ustalano kontrole w Poradni Omdleń – pierwszą za miesiąc, następne w 6. i 12. miesiącu badania. Do zbierania informacji używano specjalnie skonstruowanego protokołu, który przedstawiono na rycinie 1. Badanie zostało zaaprobowane przez Komisję Bioetyczną Akademii Medycznej w Gdańsku.

Wyniki

Wszyscy chorzy (56 osób), pomimo stosowania zaleceń ogólnych (wskazówki pozwalające choremu unikać sytuacji doprowadzających do omdlenia, pouczenie chorego o możliwości zapobiegania pełnemu omdleniu, np. jak najszybsza zmiana pozycji ciała) oraz regularnego stosowania treningu pochyleniowego, doświadczali incydentów omdleń i przedomdleń. Na 56 chorych, u których w wywiadzie występowało średnio 3-4 incydentów omdleń/miesiąc i 5-6 przedomdleń/miesiąc, taka sama ich liczba występowała po miesięcznym okresie wprowadzenia powyższego postępowania niefarmakologicznego.

W pierwszym miesiącu, podczas 1. wizyty kontrolnej u 12 osób objawy pod postacią omdleń i przedomdleń całkowicie ustąpiły (21,4% chorych). U pozostałych 18 znacznie zmniejszyła się liczba incydentów omdleń. Z okresu sprzed terapii liczba ta średnio wynosiła 4 ± 2 omdleń i 6 ± 3 przedomdleń, natomiast po miesięcznej terapii metoprololem XL wynosiła 2 ± 1 (omdlenia) i 3 ± 2 (przedomdlenia). Pomimo silnego trendu zmniejszającego liczbę incydentów dane te nie

DIAGNOSTYKA OMDLEŃ - WYWIAD

Nr

Nazwisko: Imię: Wiek:

Adres: Tel.: Lekarz kierujący:

ZASŁABNIĘCIA T / Nile razy w życiu:
max. w roku:
w ostatnim roku:
w dzieciństwie:uciążliwość w skali 0-3: **0 1 2 3**
(0-brak; 3-max. uciążliwość)**UTRATY PRZYTOMNOŚCI T / N**ile razy w życiu:
max. w roku:
w ostatnim roku:
w dzieciństwie:**czas trwania:**
() kilka-kilkanaście sekund
() kilka minut
() kilkanaście minut**Okoliczności powodujące utratę przytomności/zasłabnięcie:**

- () długotrwałe stanie () zmiana pozycji na stojącą np. nagłe wstawanie z łóżka
 () widok krwi, strzykawki itp. () gwałtowny ruch głową, ciasny kołnierzyk, golenie
 () silny stres, wzruszenie () praca "z uniesioną głową" np. wieszanie bielizny
 () duszne pomieszczenie () mikcja/defekacja
 () silny ból gardła () wysiłek fizyczny (np. trening)
 () napad kaszlu () w czasie treningu T / N, po zakończeniu T / N

Objawy towarzyszące utracie przytomności/zasłabnięciu:

- () drgawki () zaburzenia widzenia-jakie:
 () mimowolne oddanie moczu/stolca () silne nagłe osłabienie
 () przygryzienie języka () duszność
 () uraz głowy T / N, inny: () pocenie się
 () aura-jaka:
- () zaburzenia rytmu: uczucie szybkiego T / N, nierównego bicia serca T / N, przerw T / N
 () ból zamostkowy () ból inny - jaki:

Czy był hospitalizowany z powodu utraty przytomności T / N

Gdzie: ; z rozpoznaniem

Choroby przewlekłe:

- () cechy organicznej choroby serca: wada wrodzona T / N, przebyty zawał T / N, wady zastawek T / N, LVH T / N, kardiomiopatia T / N, jaka:
- () cukrzyca-czym leczona:
- () choroby układu krążenia NYHA I, II, III, IV; nadciśnienie T / N
- () choroby neurologiczne: przebyty udar mózgu T / N, kiedy:, niedokrwienny T / N, krwotoczny T / N, napady TIA T / N, trwałe ubytki neurologiczne T / N
- () choroby układu oddechowego: astma T / N, rozedma T / N, POCD T / N, inne:

Załączniki: () konsultacja neurologiczna () konsultacja psychiatryczna
 () wypisy ze szpitali () badania dopplerowskie tt. szyjnych
 () badanie EEG () badanie EKG met. Holtera
 () echokardiografia () inne:

Przyjmowane leki:

Przyczyna omdleń:

Pacjenci	Beta-adrenolityk (metoprolol XL)			WYNIKI
	1. m-c	6. m-c	12. m-c	
Liczba pacjentów (K/M)	56 (16/40)	56 (16/40)	56 (16/40)	56 (16/40)
Liczba pacjentów całkowitą poprawą (%)	12 (21.4%)	21 (37.5%)	21 (37.5%)	47 (83.9%)
Liczba pacjentów z częściową poprawą (%)	18 (32.1%)	22 (39.3%)	26 (46.4%)	
Liczba pacjentów bez poprawy (%)	26 (46.5%)	13 (23.2%)	9 (16.1%)	9 (16.1%)

osiągnęły poziomu istotności statystycznej ($p=0.07$). U kolejnych 26 osób nie stwierdzono subiektywnej poprawy, a liczba omdleń/przedomdleń pozostawała na tym samym poziomie. Chorzy zgłaszali jednak, że dzięki farmakoterapii czują się lepiej, są spokojniejsi i w wielu przypadkach potrafią szybciej reagować na zasłabnięcia.

W szóstym miesiącu badania podczas 2. wizyty kontrolnej liczba pacjentów, którzy nie mieli omdleń zwiększyła się do 21 osób (37.5%). U znacznej większości - 922 osoby (39.3%) zmniejszyła się liczba incydentów omdleń/stanów zasłabnięciowych. W stosunku do wizyty „O” (włączeniowej) różnice te były istotne statystycznie. Grupa z całkowitą poprawą oraz grupa z częściową poprawą istotnie statystycznie miały mniej incydentów niż grupa bez poprawy ($p<0.05$). Pozostali chorzy - 13 osób (23.2%) - nie odczuwali żadnej poprawy. W tej grupie liczba omdleń oraz stanów przedomdleniowych była taka sama. Po roku (wizyta w 12. miesiącu badania) sytuacja ta praktycznie się nie zmieniła. U takiej samej grupy pacjentów wystąpiła całkowita poprawa. Niektórzy pacjenci, wcześniej bez poprawy, przesunęli się do grupy z częściową poprawą. Nie mieli oni incydentów omdleń, a jedynie stany przedomdleniowe (4 osoby, 7.2% ogółu badanych). Należy zaznaczyć, że u żadnej z badanych osób nie stwierdzono nasilenia objawów czy wydłużenia się incydentów utraty przytomności.

Dyskusja

Jeśli zalecenia ogólne są niewystarczające, należy wdrożyć **leczenie farmakologiczne** [18]. Farmakoterapia ma za zadanie niedopuszczenie do rozwoju reakcji wazowagalnej, bowiem zahamowanie już uruchomionego mechanizmu jest prawie niemoż-

liwe. Leczenie najczęściej dobierane jest empirycznie, jednakże coraz więcej badaczy [5,11-13,19] sprawdza skuteczność proponowanego leku w oparciu o test pochyleniowy z podaniem leku dożylnie oraz w kontrolnym teście po okresie stosowania go doustnie. Wydaje się, że takie postępowanie jest najwłaściwsze i powinno stać się rutynowym. Do leków zalecanych o potwierdzonej skuteczności należą blokery receptorów: b-adrenergicznych, M-cholinergicznym, adenyzykowych, serotoninowych oraz agoniści receptorów a-adrenergicznych. Najczęściej podawane są blokery receptorów b-adrenergicznych. Jednakże ich zastosowanie u osób starszych może być ograniczone. Spośród tych leków zaleca się b-blokery, które łatwo przenikają barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy (dobra lipofilność) i raczej niekardioselektywne, np. propranolol [20,21], pindolol [22], niż kardioselektywne, np. metoprolol [12,13], atenolol [14,23]. Cox i wsp. [11] oceniali skuteczność propranololu w czasie kolejnego testu pochyleniowego (po pierwszym dodatnim) z podaniem dożylnym tego leku. Skuteczność leku potwierdziła się u 90% badanych. Ponadto przeprowadzili oni kontrolny test pochyleniowy, średnio po około 28 miesiącach terapii doustnej (20-40 mg 3 x dziennie) - u 94% tak leczonych chorych nie spowodowano powtórnie omdlenia. Theodorakis i wsp., po wykonaniu kontrolnych testów pochyleniowych u chorych z zespołem wazowagalnym leczonych propranololem, stwierdzili, że u 97% badanych był on ujemny. Ponadto nie obserwowali oni zjawiska tzw. przedłużonej asystolii, czyli dłuższej niż asystolia wyjściowa ujawniona w pierwszym, diagnostycznym teście pochyleniowym. Niektórzy autorzy postulują stosowanie metoprololu (50 mg 2 x dziennie), ze względu na jego działanie inotropowo ujemne oraz przypuszczalne blokowanie ośrodkowych mechanoreceptorów. Jednakże

jego włączenie wymaga ostrożności i jest zalecane prawie wyłącznie u chorych, u którzy po dodatnim biernym teście pochyleniowym nie rozwija się reakcja wazowagalna w dodatkowo przeprowadzonym teście z dożylnym podaniem metoprololu [12,13] lub esmololu. Stosowanie metoprololu niesie bowiem z sobą ryzyko wystąpienia przedłużonej asystolii. Slotwiner i wsp. podsumowując wyniki stosowania atenololu (25 mg 1 x dziennie) w grupie 28 chorych stwierdzili jego skuteczność u 70% badanych. Przy tym u chorych po 60. roku życia wynosiła ona 100%. Inni badacze nie potwierdzają jednak skuteczności atenololu w leczeniu omdleń wazowagalnych [14,23]. Z kolei pindolol był stosowany w małej grupie pacjentów a jego skuteczność oceniana jedynie na podstawie wywiadu, u około 64% chorych. Trzeba jednak podkreślić dobrą tolerancję leku i nikiel objawy uboczne.

Nawracające epizody VVS niejednokrotnie bywają przyczyną ciężkiego upośledzenia fizycznej i psychicznej kondycji osób nimi dotkniętych. W przeważającej większości przypadków leczenie wspomnianej grupy chorych ma charakter empiryczny, tj. uwzględniający mechanizm patofizjologiczny reakcji, który zgodnie z współczesną wiedzą uznaje się za powiązany przyczynowo z występowaniem odruchowych UP. Alternatywą dla przedstawionego sposobu postępowania jest TT poprzedzony dożylnym podaniem leku, co do którego istnieje przekonanie, że skutecznie zapobiega nawrotom UP (tzw. TNO) [18]. Zasadniczym ograniczeniem tej - jakże efektywnie wyglądającej - procedury jest mała liczba badań, które potwierdzałyby, że wynik TNO pozwala obiektywnie ocenić skuteczność terapeutyczną leku podczas obserwacji długoterminowej. Czy zatem TNO zasługuje na uznanie go „złotym standardem” postępowania przy wyborze metody leczenia chorych z UP rozpoznanymi za pomocą TT? Według Kułakowskiego [24] jest to metoda przydatna, niemniej - z uwagi na swą wielowątkowość oraz czasochłonność - powinna być zarezerwowana dla tzw. „trudnych” pacjentów. Czynniki ograniczające wartość prognostyczną TNO są także: a) różnice farmakokinetyki oraz brak korelacji dawki dożylnej i doustnej formy leku, b) niepełna, 65-90% powtarzalność rezultatów TT. Nie bez znaczenia jest również fakt, że wykonanie TNO wiąże się z ryzykiem wystąpienia u osoby badanej UP, budzącej każdorazowo lęk.

Disponujemy ograniczoną liczbą badań, w których analizowano przydatność HR i/lub BP w prognozowaniu skuteczności terapeutycznej BB. Fiaskiem

zakończyły się próby adaptacji powszechnie stosowanych w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową metod oceny efektywności BB. Leor i wsp. [22] wykazali, że wystąpienie tachykardii w okresie poprzedzającym omdlenie ma większą wartość prognostyczną w ocenie skuteczności terapii BB niż dodatni wynik TT z isoproterenolem. Z kolei Pitzalis i wsp., stosując podobną do naszej technikę oceny parametrów hemodynamicznych dowiedli, że zarejestrowanie w trakcie pierwszych 15. minut pionizacji ponad 14. pomiarów SBP o wartościach mniejszych niż wyjściowe, prognozuje z 80% czułością i 85% swoistością wystąpienie UP w trakcie dalszej fazy TT. Jakże są potencjalne przyczyny spadku BP w okresie poprzedzającym wystąpienie UP? Według Lewisa i wsp. [19] jest nią 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: a) aktywna sekrecja znajdujących się pod kontrolą układu sympatycznego substancji o działaniu wazodilacyjnym (np. tlenek azotu, adrenalina), b) przemijająca, współczulnie zależna wazodilacja cholinergiczna, c) zróżnicowana odpowiedź współczulna oraz wczesna wazodilacja w innych łóżyskach naczyniowych prowadzące razem do spadku TPR (np. reakcja miogenna naczyń kończyn dolnych) [6-8].

W jednej z wcześniejszych prac pochodzących z naszego ośrodka przedstawiliśmy metodę prognozowania skuteczności BB opartą na pomiarach BP dokonywanych w trakcie TNO [17]. Proponowana obecnie, dalece wygodniejsza technika przewidywania efektywności beta-adrenolityków w leczeniu chorych z VVS została oparta na ciągłej, nieinwazyjnej ocenie wskaźników hemodynamicznych prowadzonej w ściśle zdefiniowanych segmentach pomiarowych.

Wykrycie i szczegółowa analiza wczesnych zmian wartości wskaźników hemodynamicznych rodzi 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 BB wskazują, zdaniem autorów, 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 BB w zapobieganiu nawrotom VVS. Dowodzą tego rezultaty badań Furlana i wsp. [18], z których wynika, że efekty stosowanych metod terapii mogą ulec poprawie, o ile decyzyja o ich wyborze zostanie dopasowana do profilu zmian wartości BP notowanych w początkowej fazie redukcji (np. za pomocą TT) ośrodkowego ciśnienia żylnego. Oparcie prognostycznej oceny skuteczności terapii na zmiennych pochodzących z testu diagnostycznego pozwala także uniknąć modulującego wpływu na reakcję omdleniową czynników emocjonalnych i psychologicznych towarzyszących poprzedzonemu utratą przytomności TNO.

Wnioski

Zastosowanie metoprololu XL zmniejsza liczbę stanów omdleniowych i przedomdleniowych u pacjentów z reakcją wazowagalną. Najsilniejszy efekt leczenia obserwowano w 6. miesiącu badania i utrzymywał on się do końca badania. Nie obserwowano działań ubocznych, zwłaszcza nasilenia objawów oraz zjawiska przedłużonej asystolii w obserwacji 12-miesięcznej.

Adres do korespondencji:
Dariusz Kozłowski
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
E-mail: dkozl@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Goldstein D, McCarty D, Polinsky R, Kopin I. The relationship between plasma norepinephrine and sympathetic activity. *Hypertension* 1983;5:552-9.
2. Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S i wsp. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation* 1998;98:1756-61.
3. Klingenheben 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;7:802-8.
4. 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;33:350-7.
5. 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;15:1477-81.
6. Pitzalis M, Massari F, Guida P i wsp. Shortened head-up tilting test guided by systolic pressure reductions in neurocardiogenic syncope. *Circulation* 2002;105:146-8.
7. Lewis W, Smith M, Carlson M. Peripheral sympathoinhibition precedes hypotension and bradycardia during neurally mediated vasovagal syncope. *PACE* 1994;17:II-747.
8. Dietz N, Joyner M, Shepherd J. Vasovagal syncope and skeletal muscle vasodilatation: the continuing conundrum. *PACE* 1997; 20:775-80.
9. 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: 302-6.
10. 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.
11. 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;26:1293-8.
12. 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;71:592-5.
13. O'Marcaigh A, MacLellan-Tobert S, Porter C. Tilt-table testing and oral metoprolol therapy in young patients with unexplained syncope. *Pediatrics* 1994;93:278-83.
14. Mahanonda N, Bhuripanyo K, Kangkagate C i wsp. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. *Am Heart J* 1995;130:1250-3.
15. 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;44:461-8.
16. 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;127:1539-43.

17. 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;2:180-3.
18. Brignole M, Alboni P, Benditt D i wsp. Guidelines on management (diagnosis and treatment) syncope. *Eur Heart J* 2001;22:1256-306.
19. 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;80:351-3.
20. 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.
21. 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;59:93-7.
22. 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;44:461-8.
23. Mahanonda N, Bhuripanyo K, Kangkagate C, Wansanit K, Kulchot B, Nademanee K, Chaithiraphan S. 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;130:1250-3.
24. Kułakowski P. Komentarz redakcyjny. *Kardiol Pol* 2003;59:103-4.