

Współczesne poglądy na terapię omdleń na podłożu wazowagalnym

Up-to-date opinions on vasovagal syncopes treatment

Adam Kowalczyk^{1,2}, Anna Krystyna Kowalczyk³, Dariusz Kozłowski¹

¹ Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

³ Zakład Zdrowia Publicznego i Medycyny Społecznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Omdleniem określa się przejściową utratę przytomności będącą efektem krótkotrwałego niedokrwienia centralnego układu nerwowego. W przebiegu tego zjawiska dochodzi do spadku napięcia posturalnych mięśni szkieletowych, co wiąże się z dużym odsetkiem upadków. Omdlenie jest objawem niespecyficznym, może być związane z organicznym uszkodzeniem wielu układów, zwłaszcza nerwowego, jak również występować pod postacią zespołu wazowagalnego, będącego następstwem paradoksalnej reakcji receptorów układu sercowo-naczyniowego i jednocześnie występującego statystycznie najczęściej. Szacuje się, iż co najmniej połowa dorosłych osób choć raz w życiu doświadczyła omdlenia. Zespół ten nie jest ograniczony do jednej grupy wiekowej, będąc zagrożeniem szczególnie dla osób w wieku podeszłym, ze względu na zwiększone ryzyko poważnych urazów, w tym złamań, wynikających z upadku podczas utraty przytomności. Wymaga zatem wielokierunkowej diagnostyki i sprawnej współpracy pomiędzy lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej i specjalistami, nie tylko w celu określenia podłoża, ale również efektywnego stosowania zaleceń długoterminowych dotyczących terapii. Niejasny mechanizm powstawania większości omdleń wazowagalnych oraz trudności diagnostyczne wynikające z ich nieswoistości utrudniają przeprowadzenie precyzyjnego i efektywnego leczenia zawierającego zalecenia ogólne, trening pionizacyjny, farmakoterapię oraz implantację układów stymulujących serce. Poniższy artykuł stanowi swoiste podsumowanie dostępnej aktualnie wiedzy na temat leczenia omdleń o podłożu wazowagalnym z uwzględnieniem doniesień na temat skuteczności standardowych rodzajów terapii oraz alternatywnych i eksperymentalnych metod, w tym osiągnięć inżynierii biomechanicznej. *Geriatrics 2011; 5: 212-219.*

Słowa kluczowe: omdlenie, zespół wazowagalny, iwabradyna, midodryna, trening pionizacyjny, bionic baroreflex system

Abstract

Syncope is defined as a losing consciousness for a short period of time caused by transient hypoperfusion of the central nervous system. It may be accompanied by a loss of muscle tone that can often result in falling. Syncope is an unspecific symptom; the cause can be an organic failure of many systems, especially nervous one, as well as the vasovagal syndrome, which is a result of the circulatory system receptors' paradoxical reaction and simultaneously occurs most commonly. It is estimated that half of adults will experience at least one episode of syncope in their lifetime. Vasovagal syndrome is not highly specific for any particular age group; however it is more dangerous for the elderly since the risk of falling and large injuries is greater. Recognizing the symptoms and preventing syncope requires thorough, multidirectional diagnostic as well as cooperation between general physicians and specialists. The collaboration between the doctors may help to specify the causes and create a well rounded, long term treatment plan for a patient. The mechanism of the vasovagal syncope still remains not thoroughly explored. It is extremely difficult to develop an effective therapy, including lifestyle measures,

tilt training, pharmaceutical therapy or pacemaker implantation. This article examines the knowledge about the vasovagal syncope, the available conventional treatments as well as the unconventional methods. It also explores the advancements in the biomechanical engineering that are becoming a real treatment perspective. *Geriatrics 2011; 5: 212-219.*

Keywords: syncope, vasovagal syndrome, ivabradine, midodrine, tilt training, bionic baroreflex system

Wstęp

Omdlenie wazowagalne jest najczęstszym typem omdlenia o nieznanym etiologii. Samo w sobie nie stanowi zagrożenia dla zdrowia lub życia, jednak utrata przytomności w przebiegu tego zjawiska może stanowić problem zdrowotny. Występowanie tego typu omdleń, najczęściej pod postacią zespołu wazowagalnego, nie jest ściśle związane z konkretną grupą wiekową. Dużą częstość występowania obserwuje się w grupie kobiet do 35 r.ż., wpływając negatywnie na jakość życia i powodując konsekwencje głównie w sferze emocjonalnej. Diagnostyka różnicowa przyczyn omdlenia pochłania dużo czasu i zasobów wpływając niekorzystnie na aspekt finansowy systemu opieki zdrowotnej [1]. Badanie Framingham Offspring Study wykazało, że co drugi przypadek omdlenia nie jest zgłaszany przez pacjentów [2]. Dostępne statystyki sugerują, że częstość zgłaszania się do Podstawowej Opieki Zdrowotnej wynosi około 9,3 na 1000 przypadków [3]. Najbardziej istotne, z punktu widzenia systemu opieki zdrowotnej, są skutki całkowitej utraty przytomności obserwowane u osób w wieku podeszłym, szczególnie jeśli chodzi o ilość złamań kości udowej lub krwawień do ośrodkowego układu nerwowego w wypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy doustnych antykoagulantów [4]. Liczba pacjentów objętych przewlekłą terapią przeciwkrzepliwą stale rośnie, nie tylko z powodu zjawiska starzenia się społeczeństwa, a co za tym idzie częstszego współwystępowania chorób związanych wiekiem, ale również z powodu obecnie stosowanej zmodyfikowanej skali oceny ryzyka wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego CHA₂DS₂Vasc uszczegóławiającej przedział wiekowe oraz rozdział punktów ze względu na płeć.

Mechanizm powstawania omdlenia na drodze odruchu wazowagalnego wciąż nie jest do końca poznany. Obecnie akceptowany przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) [5] schemat opiera się głównie na paradoksalnej reakcji receptorów

w układzie sercowo-naczyniowym, która w momencie spadku przepływu przez kluczowe naczynia i pojawienia się następczej tachykardii powoduje rozszerzenie naczyń obwodowych i bradykardię doprowadzając do przejściowego niedokrwienia OUN i utraty przytomności [6]. Cechą typową dla zespołu wazowagalnego są objawy prodromalne, takie jak nudności, niepokój, pocenie się, czy też zaburzenia widzenia. Stosuje się różne metody klasyfikacji omdleń [7], jednak wciąż najchętniej stosowaną jest tradycyjna klasyfikacja VASIS wyróżniająca trzy typy zespołu wazowagalnego. W przebiegu pierwszego typu, zwanego mieszanym, dochodzi do spadku akcji serca o więcej niż 10%, ale nie dochodzi do bradykardii poniżej 40 uderzeń na minutę na dłużej niż 10 sekund, ciśnienie tętnicze zwykle obniża się przed spadkiem akcji serca. Typ drugi, czyli kardiodepresyjny, jest dodatkowo rozdzielony na dwa podtypy – A i B. Podtyp A zawiera w swoim przebiegu spadek akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę na dłużej niż 10 sekund, lub wystąpienie asystolii trwającej krócej niż 3 sekundy, ciśnienie tętnicze obniża się przed spadkiem akcji serca. Podtyp 2 B zawiera wystąpienie bradykardii poniżej 40 uderzeń na minutę dłużej niż 10 sekund lub asystolię trwającą dłużej niż 3 sekundy, ciśnienie tętnicze obniża się zwykle tuż przed lub równocześnie ze spadkiem akcji serca. Typ trzeci, zwany wazodepresyjnym, występuje głównie w wyniku spadku ciśnienia tętniczego, a akcja serca nie obniża się o więcej niż 10%. Złożoność tego zjawiska i wciąż nie do końca poznany mechanizm powodują trudności w opracowaniu właściwego leczenia i uzyskaniu zadowalających efektów terapeutycznych. Pośród wielu rodzajów terapii wyszczególnia się zalecenia ogólne, leczenie farmakologiczne, trening pionizacyjny oraz stałą elektrostymulację serca. Wciążu ostatnich kilku dekad strategię leczenia, zwłaszcza farmakologicznego, przechodziły dość gwałtowne zmiany, zwykle z powodu małej skuteczności. W fazie badań klinicznych pozostają leki alternatywne i oraz eksperymentalne metody z dziedziny inżynierii biomechanicznej.

Obowiązujące standardy terapii

Zalecenia ogólne

Zalecenia ogólne charakteryzują się dość wysokim wskaźnikiem procentowym powodzeń w stosowaniu przez pacjenta. W tym zakresie podstawą jest wytlumaczenie na czym polega jego schorzenie, jakie niesie za sobą konsekwencje i w jaki sposób może unikać całkowitej utraty przytomności. Odpowiednie poinformowanie pozwala pacjentowi nie tylko unikać sytuacji wyzwalających omdlenie (np. zatłoczone miejsca, długotrwała pozycja stojąca), ale również rozpoznać objawy prodromalne i podjąć adekwatną reakcję zatrzymującą wyzwolenie odruchu wazowagalnego po przez przyjęcie odpowiedniej pozycji ciała i manewry podwyższające ciśnienie tętnicze [8]. Czynności te polegają na m. in. skrzyżowaniu nóg, oparciu nogi o krzesło, przykucnięciu czy też napinaniu mięśni ramion [9]. Skuteczność takiego postępowania została udowodniona w wielośrodkowym prospektywnym badaniu klinicznym [10]. Tego typu zalecenia nie wymagają praktycznie żadnych nakładów finansowych, są skuteczne, bezpieczne, powszechnie akceptowane przez pacjentów oraz posiadają klasę I rekomendacji wg zaleceń ESC z roku 2009 przy poziomie wiarygodności B, toteż powinny być standardowym postępowaniem rozpoczynającym terapię.

W ramach zaleceń ogólnych zawarte jest również stosowanie diety wysokosolnej, posiadające klasę rekomendacji IC, czy też sen z głową uniesioną wyżej – klasa IIb poziom wiarygodności C. Powyższe rozwiązania mają pewne miejsce w leczeniu pacjenta z omdleniem wazowagalnym, jednak poziom dowodów przemawiających za ich skutecznością jest wątpliwy.

Trening pionizacyjny

Trening pionizacyjny jest jedną z ciekawszych metod ułatwiających pacjentowi adaptację do czynników wyzwalających odruch wazowagalny, m. in. stresu ortostatycznego, a co za tym idzie zmniejsza częstość występowania omdlenia. Opracowany pod koniec XX-wieku do dziś w głównych założeniach pozostał niezmienny [11]. Pacjent w trakcie wykonywania takiego zalecenia wykonuje bierne ćwiczenie polegające na jak najdłuższym utrzymaniu pozycji pionowej w bezruchu opierając się o np. ścianę. Wydłużając każdorazowo czas trwania takiego ćwiczenia powoduje stopniową adaptację receptorów układu sercowo-

-naczyniowego zwiększając odporność na omdlenie. Trening uznaje się za zakończony, jeśli pacjent jest w stanie 3 dni z rzędu wykonać to ćwiczenie przez 45 minut. Podstawą tej metody jest pełne zaangażowanie pacjenta i dość długi czas oczekiwania na spodziewane rezultaty, dlatego też trening pionizacyjny nie jest rutynowo stosowany. W obserwacjach własnych [12], oraz kilku innych europejskich badaniach, powyższy schemat leczenia osiągał kilkudziesięcioprocentową skuteczność oraz aprobatę pacjentów, czego niestety nie potwierdziły kontrolowane długoterminowe randomizowane próby kliniczne [13,14]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi trening pionizacyjny posiada klasę zaleceń IIb przy poziomie wiarygodności B i jako opcja terapeutyczna jest właściwie zarezerwowany tylko dla zdyscyplinowanych i dobrze współpracujących pacjentów.

Farmakoterapia

Farmakoterapia, w przypadku zespołu wazowagalnego, jest zwykle stosowana w sytuacji, gdy - pomimo stosowania zaleceń ogólnych - częstość i nasilenie wystąpienia objawów pod postacią utraty przytomności nie zmniejsza się. Opierając się na ówczesnie dostępnej wiedzy na temat mechanizmu powstawania i poszczególnych komponentach odruchu wazowagalnego próbowano stosować leki zapobiegające jego wystąpieniu, czy też modyfikujące jego przebieg. Pomimo licznych starań i szerokiego spektrum stosowanych medykamentów rezultaty farmakoterapii są wciąż wysoce niezadowolające. Wspólną, właściwie dla każdego leku, tendencję można zamknąć w stwierdzeniu, że to, co wydaje się być wysoce skuteczne w małych badaniach klinicznych, czy też obserwacjach własnych, nie potwierdza się w praktycznie żadnym wielośrodkowym randomizowanym badaniu z podwójną ślepą próbą. Być może wynika to z niewyjaśnionego do końca mechanizmu i dużej komponenty emocjonalnej zespołu wazowagalnego. Koncepcje dotyczące etiologii omdleń wazowagalnych zmieniały się dość znacznie w ostatnich dziesięcioleciach. Obecnie do leków o znaczeniu historycznym można zaliczyć stosowane dawniej preparaty skopolaminy, teofiliny czy też dizopiramidu.

α -sympatykomimetyki

Lekami obecnie uznanymi jako pierwszego rzutu są α -sympatykomimetyki, takie jak midodryna czy etylefryna. Ich działanie to przede wszystkim akty-

wacja receptora α -1-adrenergicznego, co powoduje skurcz obwodowych naczyń tętniczych, a co za tym idzie podwyższenie ciśnienia tętniczego i odruchową bradykardię. W założeniu ich regularna podaż u osób z niedociśnieniem ma utrzymać odpowiednio wysokie obwodowe ciśnienie tętnicze i przeciwdziałać jego spadkowi oraz następczej tachykardii, które są czynnikami wyzwalającymi odruch wazowagalny.

Badania kliniczne dotyczące etylefryny stosowanej do 30 mg w dawkach podzielonych dostarczają sprzeczne dane, w większości przemawiające za brakiem ewidentnej skuteczności takiego leczenia. O ile w próbach klinicznych opierających się na podawaniu etylefryny przed wykonaniem testu pochyleniowego lek ten sporadycznie okazywał się skuteczny [15], o tyle w randomizowanej próbie klinicznej, gdzie etylefryna była stosowana doustnie 50 mg na dobę w dawkach podzielonych w porównaniu z placebo, jednoznacznie potwierdzono jej niską skuteczność [16].

Midodryna sprawdziła się jako lek skuteczny w podaży doraźnej, czyli około 1-2 h przed pojawieniem się czynnika wyzwalającego omdlenie [17]. Skuteczność udowodniono również w kilku małych badaniach klinicznych, zarówno na pacjentach dorosłych [18] jak i niepełnoletnich [19], dlatego też jest jednym z nielicznych leków stosowanych u dzieci w leczeniu zespołu wazowagalnego. O wiele mniej skuteczna okazuje się długoterminowa terapia rzadko przynosząca zadowalające rezultaty pod postacią istotnej redukcji częstości występowania omdleń. Słaby efekt terapeutyczny leków z grupy α -sympatykomimetyków często tłumaczy się dużą indywidualnością dawki leku oraz stosunkowo szybko rozwijającą się tolerancją organizmu na stymulanty. Nie sposób również pominąć oddziaływania na pozostałe układy, w tym ośrodkowy układ nerwowy, powodując działania niepożądane pod postacią niepokoju i bezsenności, czy też na układ moczowy powodując zastój moczu wynikający z wpływu na napięcie mięśni pęcherza moczowego. Powyższe fakty jednakowoż nie wykluczają doraźnego stosowania leków z tej grupy w zapobieganiu omdleniom, o ile pacjent jest w stanie trafnie oszacować wystąpienie sytuacji wyzwalających. Dobra współpraca z pacjentem pozwala dostosować częstość i ilość leku zgodnie z trybem życia. Wytyczne ESC z roku 2009 określają terapię α -sympatykomimetykami klasą rekomendacji IIb przy poziomie wiarygodności B.

Fludrokortyzon

Pomimo braku danych potwierdzających skuteczność, lekiem podawanym stosunkowo często w celu zmniejszenia częstości występowania omdleń w przebiegu zespołu wazowagalnego jest fludrokortyzon. Idea stosowania tego preparatu opiera się na jego działaniu na cewkę dalszą kanalików nerkowych, polegającym na zwiększeniu wchłaniania zwrotnego sodu, retencji wody, co ma skutkować m. in. lepszym wypełnieniem łożyska naczyniowego. W praktyce jednak randomizowane badanie kliniczne z podwójną ślepą próbą przeprowadzone na osobach dorosłych przyjmujących fludrokortyzon w dawce 0,1 mg/dobę przez minimum 9 tygodni, nie wykazały istotnej różnicy w częstości objawów, w tym omdleń w porównaniu z placebo [20]. Podobne rezultaty otrzymano podając dzieciom, podczas randomizowanego badania z podwójną ślepą próbą, fludrokortyzon w dawce 0,1 mg/dobę wraz z dodatkową porcją soli kuchennej w ilości 1 g/dobę [21]. W tym przypadku placebo okazało się być wręcz bardziej skutecznym od fludrokortyzonu. Zastosowanie fludrokortyzonu obecnie posiada klasę rekomendacji IIa przy poziomie wiarygodności C.

Inhibitory zwrotnego wchłaniania serotoniny (SSRI)

Swoje miejsce w terapii omdleń wazowagalnych znalazły również leki z grupy inhibitorów zwrotnego wchłaniania serotoniny (SSRI) takie jak fluoksetyna i paroksetyna. Oczekiwany efekt działania to obniżenie poziomu niepokoju i stresu, które należą do czynników wyzwalających odruch wazowagalny. Często są stosowane jako leki drugiego rzutu, choć skuteczność paroksetyny wykazano w nielicznych badaniach klinicznych, aczkolwiek wyniki poszczególnych badań są bardzo zachęcające. W kontrolowanym badaniu z podwójną ślepą próbą przeprowadzonym z udziałem 68 pacjentów uzyskano kilkudziesięcioprocentową skuteczność paroksetyny w zapobieganiu nawrotom omdleń w porównaniu do placebo [22]. Skuteczność fluoksetyny nie została solidnie potwierdzona, a większość badań wykazuje działanie na poziomie placebo lub innych leków o dyskusyjnej skuteczności stosowanych w leczeniu omdleń wazowagalnych [23,24]. Ze względu na szerokie spektrum działania na OUN, jakie wywierają te leki bardzo ciężko jest określić ich rzeczywistą skuteczność w tym zastosowaniu. Istotną kwestią jest również ilość działań niepożądanych oraz fakt, że nie powinny być stosowane u osób niecierpiących z powodu depresji lub innych zaburzeń psychicznych.

Pozycja leków z grupy SSRI w aktualnych zaleceniach ESC jest określona klasą rekomendacji IIa przy poziomie wiarygodności C.

β-blokery

β-blokery były stosowane przez stosunkowo długi okres czasu jako leki zapobiegające nawrotom omdleń wazowagalnych. Zastosowanie tego typu leków uzasadniano m.in. korzystnym z punktu widzenia blokowania patomechanizmu odruchu wazowagalnego działaniem na mechanoreceptory oraz sercowe receptory β, zapobiegając wystąpieniu tachykardii będącej czynnikiem wyzwalającym omdlenie. Słuszność powyższej teorii potwierdzono w kilkunastu małych badaniach klinicznych, w tym w obserwacjach własnych [25], jednak długoterminową skuteczność takiej terapii podważył szereg kontrolowanych randomizowanych badań klinicznych, w tym z placebo i podwójną ślepą próbą [26-28]. Poważnym problemem w czasie terapii β-blokerami okazały się groźne dla pacjentów sytuacje przedłużającej się bradykardii lub asystolii w wypadku wystąpienia pełnego omdlenia. Z tego powodu, zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi ESC z roku 2009, bez względu na kardioselektywność i generację, stosowanie β-blokerów w terapii omdleń wazowagalnych jest przeciwwskazane.

Stała elektrostymulacja serca

W ostatnich dekadach przeprowadzono kilkanaście badań klinicznych dotyczących zastosowania elektrostymulacji serca w leczeniu omdleń odruchowych, w tym kilka wieloośrodkowych z randomizacją i próbą kontrolną. Wyniki tych badań dostarczają sprzeczne dane, niestety z przewagą dowodów świadczących o ogólnej niskiej skuteczności tego typu terapii w zmniejszaniu częstości nawrotów omdleń. Podgrupą, która może najbardziej skorzystać z tego typu leczenia, są pacjenci z kardiodepresyjnym typem omdlenia wg klasyfikacji VASIS [31]. Urządzenie w trybie stymulacji DDD z odpowiednio zaprogramowanym algorytmem RDR (*Rate Drop Response*) przynosi zadowalające rezultaty, zapobiegając całkowitej utracie przytomności [32]. Obecnie, przed podjęciem decyzji o implantacji układu stymulującego serce, zdecydowanie zaleca się wszczęcie urządzenia ILR (*Implantable Loop Recorder*) na okres do 36 miesięcy w celu uzyskania potwierdzenia domniemanego mechanizmu nasilonej bradykardii lub asystolii jako czynnika bezpośrednio odpowiedzialnego za utratę przytomności [33].

W przypadku spełnienia powyższych warunków należy rozważyć zabezpieczenie pacjenta układem stymulującym, takie postępowanie posiada klasę rekomendacji IIa przy poziomie wiarygodności B. Powyższe wytyczne mogą wkrótce ulec zmianie, ponieważ obecnie trwa prospektywne wieloośrodkowe badanie kliniczne z podwójną ślepą próbą ISSUE 3. Celem jest ocena skuteczności stałej elektrostymulacji serca w zmniejszeniu częstości omdleń z komponentą asystolii w dwuletnim czasie obserwacji. Podwalinami tej teorii były wyniki badania ISSUE 2, które dzięki urządzeniom ILR wzbogaciło wiedzę na temat omdleń odruchowych. Kryteria włączenia do badania ISSUE 3 to rozpoznany odpowiedni mechanizm omdlenia, wiek > 40 lat i co najmniej 3-krotne wystąpienie omdlenia w ostatnim roku o istotnym klinicznie przebiegu. Rekrutacja jest już zamknięta, niemniej badanie wciąż trwa i trudno jest określić kiedy będą opublikowane wstępne wyniki.

Leczenie alternatywne – przyszłość?

Iwabradyna

Ciekawym i obiecującym lekiem alternatywnym wydaje się być iwabradyna. Jest to selektywny bloker kanału *f* w węźle zatokowym powodując zwolnienie narastania potencjału czynnościowego, co daje efekt zwolnienia akcji serca. Obecnie jest stosowana w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej u osób, które nie tolerują leków β-adrenolitycznych, lub też w połączeniu z nimi, jeśli pomimo maksymalnych tolerowanych dawek spoczynkowa akcja serca jest wciąż za wysoka. Iwabradyna jest lekiem bezpiecznym. Z punktu widzenia farmakologii ma bardzo wysoki indeks terapeutyczny, co jest warunkowane występowaniem efektu plateau nawet przy zwielokrotnieniu dawki. Dodatkowo działania niepożądane są ograniczone i zwykle niezbyt nasilone, jako że iwabradyna cechuje się wyjątkową selektywnością w stosunku do kanału *f*. Lek ten jednocześnie może oddziaływać na bliźniaczy kanał *h* w siatkówce oka, stąd też najczęstszym działaniem niepożądanym są przemijające zaburzenia widzenia (ok 15% przypadków). Kolejnym argumentem przemawiającym za dobrym profilem terapeutycznym jest fakt, iż za występowanie spontanicznego potencjału w węźle zatokowym odpowiadają również inne kanały jonowe, więc nawet w przypadku całkowitego zablokowania kanału *f* nie ma ryzyka braku depolaryzacji. Nie oznacza to, że objawowe bradykardie w ogóle

nie występują w czasie leczenia iwabradyną, niemniej ich częstość jest bardzo mała. Skuteczność działania iwabradyny udowodniono w kilku wieloośrodkowych randomizowanych badaniach z podwójną ślepą próbą takich jak INITIATIVE, SHIFT, czy też ASSOCIATE. Wyjątkiem w tym wypadku było badanie BEAUTIFUL, gdzie poza udowodnieniem zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych w jednej podgrupie, nie udało się osiągnąć żadnego założonego pierwszorzędowego punktu końcowego.

Mechanizm działania, brak oddziaływania na naczynia obwodowe oraz nienasilanie objawowych bradykardii lub asystolii pozwala myśleć o iwabradynie jako leku o dużym potencjale w zapobieganiu wystąpienia omdlenia odruchowego, w tym na podłożu wazowagalnym. Obecnie pojawiają się pojedyncze doniesienia dotyczące takiego, bądź pokrewnego zastosowania [29]. Na uwagę zasługuje niewątpliwie publikacja, która opisuje podawanie iwabradyny 28 pacjentom z założeniem zmniejszenia częstości nawrotów omdleń w przebiegu POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome) w ramach małego badania klinicznego. Autorzy opierając się na przytoczonym powyżej mechanizmie działania stosowali ten lek z 60% skutecznością [30].

Podsumowując dostępne informacje całkiem interesująca wydaje się być perspektywa zastosowania iwabradyny na szerszą skalę, w ramach dużego randomizowanego badania z placebo, wykorzystując efekt zwolnienia akcji serca i zablokowania następczej tachykardii jako mechanizmu wyzwalającego omdlenie wazowagalne. Wykazanie skuteczności i dobrego profilu bezpieczeństwa w takim badaniu prawdopodobnie utworzyłoby drogę do zastosowania iwabradyny w zmniejszeniu częstości nawrotów omdleń u pacjentów z zespołem wazowagalnym.

Inżynieria biomechaniczna

Niezwykle interesujące wydają się być osiągnięcia inżynierii biomechanicznej posiadające potencjał zastosowania w leczeniu omdleń odruchowych. W badaniu zastosowania sztucznych implantów stymulujących współczulną część układu nerwowego znaczny wkład wnieśli Japończycy. W ostatnich dwóch dekadach ukazało się kilkanaście publikacji dotyczących rzeczywistych i hipotetycznych możliwości układów bionicznych w regulacji funkcji baroreceptorów oraz pozostałych elementów układu nerwowego modyfikujących parametry krążenia,

głównie w doświadczeniach ze zwierzętami. Takayuki Sato i wsp. zaproponowali w 1999 roku nowatorskie rozwiązanie leczenia nieprawidłowej funkcji baroreceptorów, które następnie zostało wykorzystane w doświadczeniu ze szczurami z zaskakująco dobrym efektem [34,35]. Przełomem w tej dziedzinie wydaje się być badanie kliniczne, którego wyniki zostały opublikowane w 2006 roku na łamach czasopisma *Circulation*, wykorzystujące BBS (*Bionic Baroreflex System*) przeprowadzone z udziałem 33 pacjentów [36]. Implant składa się z czujnika ciśnienia, komputera, stymulatora elektrycznego, zewnątrzoponowego cewnika z elektrodami stymulującymi zwoje nerwów współczulnych wykorzystując algorytm ujemnego sprzężenia zwrotnego. Dokładna analiza techniczna powyższego systemu wykracza daleko poza ramy tego opracowania. Jeśli chodzi o samo badanie, to u pierwszej grupy pacjentów (n = 12) zastosowano BBS podczas operacji kręgosłupa szyjnego w trakcie znieczulenia sewofluranem, w drugiej natomiast (n = 21) model badawczy dotyczył operacji kolana. Bez stymulacji przy pomocy BBS podczas próby spadek ciśnienia tętniczego wyniósł około 17 mm Hg w ciągu 10 sekund oraz około 25 mmHg w czasie 50 sekund. Dla porównania u pacjentów z aktywnym systemem BBS wyniki wyniosły odpowiednio około 9 mmHg w ciągu 10 sekund i 1-2 mm Hg w ciągu 50 sekund. Rezultaty są nader interesujące i stanowią pewną perspektywę zastosowania BBS w leczeniu m. in. zespołu Shy-Dragera, czy też niewydolności autonomicznej będącej rezultatem uszkodzenia rdzenia kręgowego. Z drugiej strony inwazyjność takiej terapii i ograniczenia wynikające z niskiej akceptacji tego typu urządzeń wśród pacjentów, skłaniają do uznania takiego sposobu leczenia za rozwiązanie o niewielkiej szansie na powszechne zastosowanie w leczeniu omdleń odruchowych w najbliższych latach.

Podsumowanie

Omdlenie wywołane reakcją wazowagalną, pomimo dość częstego występowania, jest wciąż nie do końca poznanym zagadnieniem. Diagnostyka różnicowa pochłania bardzo dużo czasu i środków finansowych. Zespół wazowagalny niesie ze sobą całe spektrum konsekwencji dla pacjenta. Drobne urazy, utrata poczucia bezpieczeństwa, zaburzenia natury emocjonalnej, czy też sama świadomość choroby zwykle prowadzą do znacznego obniżenia jakości

życia. Dodatkowo w grupie ludzi po sześćdziesiątym roku życia stanowi istotny czynnik zwiększający ilość poważnych urazów, np. złamań okolicy stawu biodrowego i kości udowej, lub krwawień do OUN w przypadku jednoczesnej terapii doustnymi antykoagulantami, co wywiera znaczny efekt socjoekonomiczny.

Z biegiem czasu kolejne badania kliniczne oraz różne metody leczenia dostarczają nowych faktów, wypełniając tym samym luki w naszej wiedzy dotyczącej patogenety, przebiegu i sposobu zapobiegania wystąpienia całkowitej utraty przytomności. Metody oparte na współpracy z pacjentem, takie jak szeroko pojęte zalecenia ogólne, czy też trening pionizacyjny, nie wymagają specjalistycznego sprzętu, są bezpieczne, proste w wykonaniu i cieszą się akceptacją pacjentów. Pomimo ich stosowania większość chorych cierpiących z powodu zespołu wazowagalnego wymaga dalszego rozszerzenia zaleceń o leczenie farmakologiczne. Do tej pory dostępne i powszechnie stosowane leki mają dyskusyjną skuteczność, bądź, w oparciu o wyniki badań klinicznych z ostatniej dekady, uznano je za przeciwwskazane.

Stała elektrostymulacja serca ma obecnie zastosowanie jedynie w przypadkach omdleń z udokumentowanym kardiodepresyjnym typem omdlenia wg klasyfikacji VASIS i rozważana jest dopiero po implantacji układu ILR. Mając na uwadze kryteria względne, w tym wiek kwalifikowanego, znacznej zmianie

ulega ostateczna liczba potencjalnych kandydatów do implantacji stymulatora, jako że najbardziej nasilone dolegliwości w przebiegu zespołu wazowagalnego mają zwykle chorzy w stosunkowo młodym wieku.

Bardzo obiecująco prezentują się osiągnięcia inżynierii biomechanicznej, aczkolwiek z powodu inwazyjności metody, niskiej akceptacji wśród pacjentów oraz małej dostępności do tego typu technologii te rozwiązania należy traktować raczej przyszłościowo.

Podsumowując obecnie dostępną wiedzę dotyczącą mechanizmu powstawania oraz możliwości leczenia omdleń na podłożu wazowagalnym słusznym rozwiązaniem wydaje się być dalsze rozszerzenie zakresu badań klinicznych z użyciem leków o teoretycznej, bądź częściowo udokumentowanej, skuteczności takich jak iwabradyna.

Adres do korespondencji:

Adam Kowalczyk
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7; 80-211 Gdańsk



✉ adamkowalczyk@gumed.edu.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Ammirati F, Colaceci R, Cesario A, et al. Management of syncope: clinical and economic impact of a Syncope Unit. *Europace* 2008;10:471-6.
2. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;347:878-85.
3. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – update 2004. *Europace* 2004;6:467-537.
4. Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma J, et al. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1172-6.
5. The task force for the diagnosis and management of syncope of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009).
6. van Dijk JG, Sheldon R. Is there any point to vasovagal syncope? *Clin Auton Res* 2008;18:167-9.
7. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study*. *Europace* 2000;2:66-76.
8. Brignole M, Croci F, Menozzi C, et al. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2053-9.
9. Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, et al. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002;106:1684-9.

10. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, et al. PC-Trial Investigators. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1652-7.
11. Ector H, Reybrouck T, Heidbuchel H, et al. Tilt training: A new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:193-6.
12. Kozłowski D, Łepska L, Zapaśnik P, et al. The estimation of clinical and home-based tilt training efficacy. *Arch Med Sci* 2007;3:351-4.
13. Foglia-Manzillo G, Giada F, Gaggioli G, et al. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace* 2004;6:199-204.
14. Duygu H, Zoghi M, Turk U, et al. The role of tilt training in preventing recurrent syncope in patients with vasovagal syncope: a prospective and randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:592-6.
15. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, et al. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study of etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:65-9.
16. Raviele A, Brignole M, Sutton R, et al. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation* 1999;99:1452-7.
17. Kaufman H, Saadia D, Voustantiounk A. Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind randomized cross-over study. *Ann Neurol* 2002;52:342-5.
18. Perez-Lugones A, Schweikert R, Pavia S, et al. Usefulness of midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: a randomized control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:935-8.
19. Qingyou Z, Junbao D, Chaoshu T. The efficacy of midodrine hydrochloride in the treatment of children with vasovagal syncope. *J Pediatr* 2006;149:777-80.
20. Rowe PC, Calkins H, DeBusk K, et al. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:52-9.
21. Salim MA, Di Sessa TG. Effectiveness of fludrocortisone and salt in preventing syncope recurrence in children: a double blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:484-8.
22. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, et al. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1227-30.
23. Theodorakis GN, Leftheriotis D, Livanis EG, et al. Fluoxetine vs. propranolol in the treatment of vasovagal syncope: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *EP Europace* 2005;8:193-8.
24. Grubb BP, Wolfe DA, Samoil D, et al. Usefulness of fluoxetine hydrochloride for prevention of resistant upright tilt induced syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16(3 Pt 1):458-64.
25. Kozłowski D, Staszak O, Drelich Ł i wsp. Skuteczność metoprololu XL w leczeniu omdleń wazowagalnych. *Geriatrics* 2009;3:198-205.
26. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG et al. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:554-9.
27. Flevari P, Livanis EG, Theodorakis GN, et al. Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:499-504.
28. Sheldon R, Connolly S, Rose S, et al. POST Investigators. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 2006;113:1164-70.
29. Aliyev F, Celiker C, Türkoğlu C, et al. Successful use of ivabradine in a case of exaggerated autonomic dysfunction. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2010;38:285-9.
30. McDonald C, Frith J, Newton J L. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace* 2011;13:427-30.
31. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy, The task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007;9:959-8.
32. Sheldon R, Koshman ML, Wilson W, et al. Effect of dual-chamber pacing with automatic rate-drop sensing on recurrent neurally-mediated syncope. *Am J Cardiol* 1998;81:158-62.
33. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:1085-92.
34. Sato T, Kawada T, Shishido T, et al. Novel therapeutic strategy against central baroreflex failure: a bionic baroreflex system. *Circulation* 1999;100:299-304.
35. Sato T, Kawada T, Sugimachi M, et al. Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. *Circulation* 2002;106:730-4.
36. Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T, et al. Artificial Baroreflex: Clinical Application of a Bionic Baroreflex System. *Circulation* 2006;113:634-9.