

**Συμβολή στη μελέτη  
των ασυμπτωματικών  
φλεβοκομβικών βραδυκαρδιών**

Είναι γνωστό ότι για τη διερεύνηση της λειτουργίας του φλεβοκόμβου έχουν επιστρατευθεί πλήθος μεθόδων, επεμβατικών και μη, με στόχο την ενίσχυση της διαγνωστικής ευαισθησίας και της ειδικότητας. Από τις φαρμακολογικές δοκιμασίες, η πλέον εύχρηστη είναι η δοκιμασία ατροπίνης, ενώ σε περιορισμένο βαθμό έχει χρησιμοποιηθεί η δοκιμασία ισοπροτερενόλης. ΣΚΟΠΟΣ Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η φαρμακευτική αξιολόγηση της χρονότροπης εφεδρείας ασθενών με ασυμπτωματική φλεβοκομβική βραδυκαρδία. Ειδικότερα, αξιολογήθηκαν οι ελλειμματικές απαντήσεις του φλεβοκόμβου στη διαδοχική χορήγηση ατροπίνης και ισοπροτερενόλης και προσδιορίστηκε κλίμακα (ελλειμματικών) συχνοτήτων, όπου δεν απαιτείται μόνιμος βηματοδότης. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Μελετήθηκαν 100 άτομα, ηλικίας 18–70 ετών, με μόνιμη ασυμπτωματική φλεβοκομβική βραδυκαρδία και χωρίς ανιχνεύσιμη καρδιοπάθεια. Σε κάθε περίπτωση εφαρμόστηκε το ακόλουθο πρωτόκολλο: (α) χορήγηση 2 mg ατροπίνης ενδοφλεβίως και καταγραφή της αντίστοιχης φλεβοκομβικής συχνότητας (ΦΣ). (β) Στη συνέχεια, χορηγήθηκε ενδοφλεβίως διάλυμα ισοπροτερενόλης (0,24 mg/dL), αυξάνοντας τη δόση κατά 1,2 μg/min και με όρια δόσης 2,4–7,2 μg/min. Σε κάθε βαθμίδα χορήγησης, διάρκειας 2–3 min, καταγραφόταν η μέγιστη ΦΣ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Με το προηγούμενο πρόγραμμα διαμορφώθηκαν τρεις ομάδες αποτελεσμάτων: Ομάδα Α (ελέγχου): Φυσιολογική απάντηση στην ατροπίνη (ΦΣ  $\geq 90$  σφύξεις/min) και την ισοπροτερενόλη (τελική ΦΣ  $135,7 \pm 7$  σφύξεις/min). Ομάδα Β: Ατροπινική συχνότητα  $81,2 \pm 5,3$  σφύξεις/min και αδρενεργική τελική συχνότητα  $126,7 \pm 6$  σφύξεις/min. Ομάδα Γ: Ατροπινική συχνότητα  $74,4 \pm 4,9$  σφύξεις/min και αδρενεργική συχνότητα  $99,2 \pm 11$  σφύξεις/min. Στατιστικά, η ομάδα Β δεν διέφερε σημαντικά από την ομάδα Α ( $p=0,11$ ), ενώ η ομάδα Γ διέφερε σε βαθμό στατιστικά ήλιαν σημαντικό ( $p<0,00000\dots$ ). Ομοίως, για τις ομάδες Β και Γ υπήρξε ήλιαν σημαντική στατιστική διαφορά ( $p=0,000003$ ). ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Μεταξύ των περιπτώσεων όπου παρατηρείται ανεπαρκής χρονότροπη απάντηση μετά από χορήγηση ατροπίνης, η ισοπροτερενόλη έχει το πλεονέκτημα να προσδιορίζει μια ομάδα ασθενών με καλή χρονότροπη απάντηση (όπου δεν απαιτείται εμφύτευση βηματοδότη) και μια κατηγορία ασθενών με ανεπαρκή χρονότροπη εφεδρεία, στην οποία η προφυλακτική εμφύτευση βηματοδότη κρίνεται επιβεβλημένη.

Είναι γνωστό ότι για τη διερεύνηση της λειτουργίας του φλεβοκόμβου χρησιμοποιείται ένας ικανός αριθμός παραμέτρων και μεθόδων, επεμβατικών και μη, με στόχο την ενίσχυση της διαγνωστικής ευαισθησίας και ειδικότητας. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η φαρμακευτική αξιολόγηση της χρονότροπης εφεδρείας ασθενών με ασυμπτωματική φλεβοκομβική βραδυκαρδία.

Από τις υπάρχουσες φαρμακολογικές δοκιμασίες, η πλέον εύχρηστη είναι η δοκιμασία ατροπίνης, ενώ σε περιορισμένο βαθμό έχει χρησιμοποιηθεί η δοκιμασία ισοπροτερενόλης. Στην καθημερινή ζωή, η ψυχοσωματική διέγερση επιδρά στο φλεβοκόμβο σε δύο φάσεις: (α) μια προοδευτική παρασυμπαθητικολυτική και (β) μια προοδευτική συμπαθητικομυμτική.<sup>1-4</sup>

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2005, 22(3):275–283  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2005, 22(3):275–283

Σ. Βαβέτσι,  
Ν. Νικοηάου,  
Κ. Τζιάρου,  
Ι. Κάνδυλας

Καρδιολογική Κλινική,  
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο  
Ελευσίνας «Θριάσιο», Αθήνα

Assessment of asymptomatic  
sinus bradycardia

*Abstract at the end of the article*

Λέξεις ευρετηρίου

Ατροπίνη  
Ισοπροτερενόλη  
Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου  
Φλεβοκόμβος

Υποβλήθηκε 17.11.2003  
Εγκρίθηκε 7.10.2004

Με βάση τα παραπάνω, ο συνδυασμός ατροπίνης και ισοπροτερενόλης προκρίνεται ως ο πλέον χρήσιμος για την αξιόπιστη διερεύνηση των ασυμπτωματικών φλεβοκομβικών βραδυκαρδιών, κυρίως σε ό,τι αφορά την προγνωστική διαβάθμιση των αποτελεσμάτων και (σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος) τη θεραπευτική αξιολόγηση σε σχέση με την ένδειξη εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

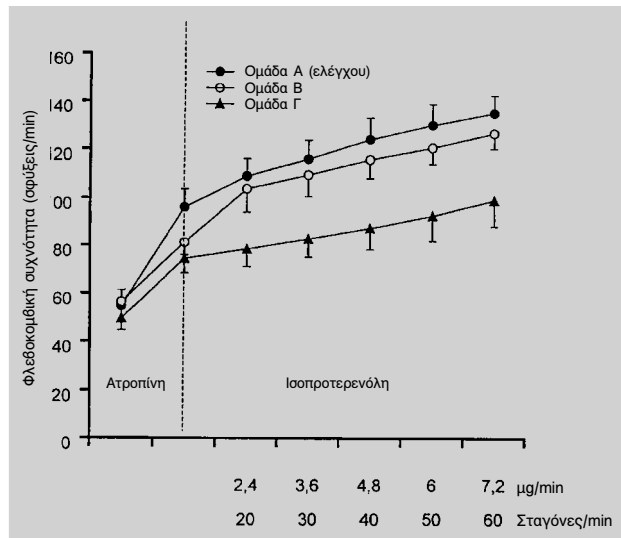
Μελετήθηκαν αναδρομικά 100 άτομα, 58 άνδρες και 42 γυναίκες, ηλικίας 18–70 ετών (μέσος όρος ηλικίας 52,4 έτη), με έκδηλη φλεβοκομβική βραδυκαρδία (φλεβοκομβική συχνότητα <60 σφύξεις/min), χωρίς συμπτώματα, χωρίς σοβαρή καρδιακή νόσο (όπως προέκυπτε από το ιστορικό, την κλινική εξέταση, την ακτινογραφία, το ηλεκτροκαρδιογράφημα και το ηχοκαρδιογράφημα) και τα οποία δεν ελάμβαναν φάρμακα προκαλούντα βραδυκαρδία. Σε κάθε άτομο ακολουθήθηκε το επόμενο πρωτόκολλο:

- Ενδοφλέβια χορήγηση 2 mg ατροπίνης και καταγραφή της προκύπτουσας μέγιστης φλεβοκομβικής συχνότητας (ΦΣ).
- Αμέσως μετά, χορήγηση διαλύματος ισοπροτερενόλης 0,24 mg/dL, με προοδευτικά αυξανόμενο ρυθμό έγχυσης. Ειδικότερα, η έγχυση άρχισε με 2,4 μg/min (20 σταγόνες/min) επί 2–3 min και στη συνέχεια ο ρυθμός έγχυσης αυξανόταν κατά 1,2 μg/min (10 σταγόνες/min). Κάθε βαθμίδα έγχυσης διαρκούσε 2–3 min και καταγραφόταν η επακόλουθη μέγιστη ΦΣ. Αυτή η κλίμακα έγχυσης τερματιζόταν στην ανώτατη βαθμίδα των 7,2 μg/min (60 σταγόνες/min).

Η έρευνα έγινε μετά από ενημέρωση και συγκατάθεση των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη, σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975).

## Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική σύγκριση όλων των βαθμίδων χορήγησης ατροπίνης και ισοπροτερενόλης χρησιμοποιήθηκε ανάλυση της διακύμανσης σε δύο κατευθύνσεις με έναν παράγοντα και επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (two days analysis of variance with one repeated factor). Επιμέρους συγκρίσεις έγιναν με τη μέθοδο Scheffe F.<sup>6</sup> Η δυνατότητα των τιμών της ΦΣ σε πρώιμα στάδια της φαρμακευτικής δοκιμασίας να διακρίνουν την τελική απόκριση του φλεβοκόμβου μελετήθηκε με ειδική μέθοδο, γνωστή ως «λογιστική παλινδρόμηση» (logistic regression).<sup>6</sup> Για τις 3 ομάδες της μελέτης κατασκευάστηκαν καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier, όπου φαίνονται για καθεμιά τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς την ανάγκη για μόνιμη βηματοδότηση. Οι καμπύλες συγκρίθηκαν μεταξύ τους χρησιμοποιώντας το Logrank test (εικ. 1).



**Εικόνα 1.** Η αφηρησία των τριών διαδρομών αντιστοιχεί στις μέσες φλεβοκομβικές συχνότητες (ΦΣ) σε φάση ηρεμίας. Κατά μήκος της διακεκομμένης ευθείας σηματοδοτούνται οι μέγιστες ΦΣ ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση 2 mg ατροπίνης. Οι τρεις διαδρομές που ακολουθούν τις αντίστοιχες ατροπινικές ΦΣ εκπροσωπούν κλίμακες απαντήσεων στην έγχυση ισοπροτερενόλης.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Είναι χαρακτηριστικό ότι, αν και οι βασικές ΦΣ του δείγματός μας ήταν ταυτόσημες ή πολύ γειτονικές, η ατροπίνη διαχώρισε δύο κύριες κατηγορίες ΦΣ: μια πρώτη με φυσιολογική απάντηση ( $96,1 \pm 7,6$  σφύξεις/min) και μια δεύτερη με μικρότερη ΦΣ ( $<90$  σφύξεις/min).

Στη συνέχεια, η ισοπροτερενόλη διαχώρισε 3 επιμέρους ομάδες ΦΣ, οι οποίες και αναλύονται (πίν. 1, εικ. 1).

**Ομάδα Α** (ομάδα ελέγχου). Η ομάδα αυτή συμπεριέλαβε 23 άτομα, με μέση βασική ΦΣ  $54,7 \pm 6,6$  σφύξεις/min. Επειδή στα άτομα αυτά τόσο το αποτέλεσμα της ατροπίνης ( $96,1 \pm 7,6$  σφύξεις/min) όσο και εκείνο της ισοπροτερενόλης (τελική μέση ΦΣ  $135,7 \pm 7$  σφύξεις/min) ήταν φυσιολογικό, ολόκληρο το δείγμα χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα ελέγχου.

**Ομάδα Β.** Απαρτίστηκε από 47 άτομα και η αρχική διαμόρφωσή της στηρίχθηκε στο αποτέλεσμα της ατροπίνης, με μέση απάντηση  $81,2 \pm 5,3$  σφύξεις/min. Στη συνέχεια, η ισοπροτερενόλη οδήγησε την πορεία των βαθμίδων έγχυσης πολύ κοντά σε εκείνη της ομάδας ελέγχου (εικ. 1). Η στατιστική σύγκριση της ομάδας αυτής με την ομάδα Α (ελέγχου) έδωσε τα εξής αποτελέσματα: (α) Ατροπίνη:  $p=0,19$ , (β) ισοπροτερενόλη στη μέγιστη (τελική) συχνότητα:  $p=0,96$ , (γ) διαδρομές Α–Β:

**Πίνακας 1.** Μεταβολές της μέσης συχνότητας, που προέκυψαν με τη διαδοχική χρήση ατροπίνης/ισοπροτερενόλης σε 100 άτομα με αρχική φλεβοκομβική βραδυκαρδία.

	Ημερία	Ατροπίνη 2 mg	Μέγιστη συχνότητα (σφύξεις/min)				
			Ισοπροτερενόλη σταγόνες/min (μg/min)				
			20 (2,4)	30 (3,6)	40 (4,8)	50 (6)	60 (7,2)
Ομάδα Α (ελέγχου) (n=23)	54,7±6,6	96,1±7,6	109±7,1	116±7,7	124±9	130±8,6	135,7±7
Ομάδα Β (n=47)	56,4±7,8	81,2±5,3	103,8±9	109,5±9	115,8±8	120,6±7	126,7±6
Ομάδα Γ (n=30)	49,6±4,9	74,4±6,1	78,5±7,4	82,8±7,7	87,3±9	92,6±10	99,2±11

$p=0,11$ . Συνεπώς, δεν υφίσταται στατιστική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες και αυτό σημαίνει σαφή εφίπλευση τιμών ΦΣ.

Πρέπει να σημειωθεί ότι, κατά βάση, η ταυτοποίηση της ομάδας Β έγινε με κριτήριο την τελική αδρενεργική συχνότητα  $\geq 120$  σφύξεις/min (το κατώτερο όριο των 120 σφύξεων/min θεωρείται η κατώτερη φυσιολογική απόκριση στη συμπαθητική ενεργοποίηση με ισοπροτερενόλη).<sup>7</sup> Ουσιαστικά, οι δύο ομάδες δεν διαχωρίζονται, αν και αρχίζουν από διαφορετική (αλλά όχι στατιστικά σημαντική) ατροπινική βάση.

Σε αντίθεση με την ομάδα αυτή, με κατώτερη μέση τελική ΦΣ 120 σφύξεις/min, όλες οι ΦΣ  $< 120$  σφύξεις/min αποτέλεσαν την ομάδα Γ.

**Ομάδα Γ.** Η ομάδα αυτή σχηματίστηκε από 30 άτομα με ΦΣ, μετά από τη χορήγηση ατροπίνης,  $74,4 \pm 6,1$  σφύξεις/min, με στατιστικά μη σημαντική διαφορά από εκείνη της ομάδας Β. Ωστόσο, η ομάδα αυτή των ασθενών, όπως φαίνεται στην εικόνα 1, ακολουθεί σημαντική υπολειμματική πορεία σε σχέση με τις δύο προηγούμενες. Και αυτής της ομάδας η διεύθυνση στηρίχθηκε κατά βάση σε δύο κύρια στατιστικά κριτήρια: (1) Σύγκριση ανάμεσα στις τελικές αδρενεργικές ΦΣ: (α) Α-Γ:  $p < 0,000000...$  (β) Β-Γ:  $p < 0,000000.....$  (2) Σύγκριση ανάμεσα στις διαδρομές (α) Α-Γ:  $p < 0,000000.....$  και (β) Β-Γ:  $p < 0,000000.....$

Όσον αφορά στις ΦΣ μετά τη χορήγηση ατροπίνης, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο ανάμεσα στις ομάδες Α και Γ ( $p=0,000003$ ), ενώ η διαφορά ήταν ασήμαντη ανάμεσα στις ομάδες Β και Γ ( $p=0,99$ ).

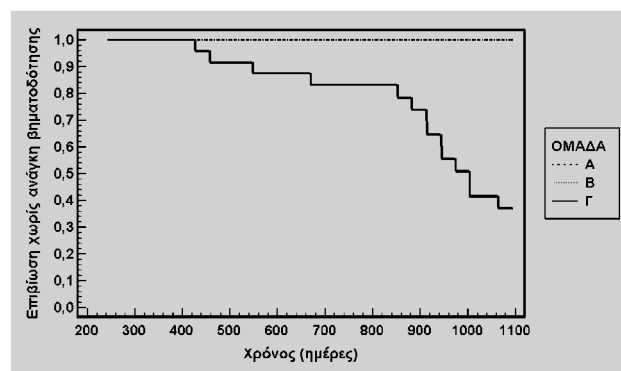
Τέλος, ανάμεσα στις ομάδες Α και Β (ως σύνολα) προέκυψε  $p=0,000003$ . Είναι χαρακτηριστικό ότι, αν και η διαδρομή Γ έχει παραπλήσια αφετηρία και πολύ γειτονικό σταθμό ατροπίνης με τις Α και Β, αδυνατεί να ανταποκριθεί επαρκώς στο μαστίγωμα της ισοπροτερενόλης (εικ. 1).

Οπωσδήποτε, ενώ σε επίπεδο ατροπινικής ΦΣ οι δύο ομάδες Β και Γ δεν διαχωρίζονται, ο διαχωρισμός τους

καθίσταται ευχερής στην αμέσως επόμενη 1η βαθμίδα της ισοπροτερενόλης (2,4 μg/min). Στη βαθμίδα αυτή και με τη διαδικασία της λογιστικής παλινδρόμησης βρέθηκε ότι η μέγιστη πλειονότητα ΦΣ  $< 90$  σφύξεις/min μετά τη χορήγηση ατροπίνης μπορεί να καταταχθεί στις ομάδες Β ή Γ. Με την ίδια διαδικασία καθορίστηκαν και τα αντίστοιχα όρια ΦΣ  $\geq 94$  σφύξεις/min για την ομάδα Β και  $\leq 85$  σφύξεις/min για την ομάδα Γ ( $p < 0,0000...$ ). Όμως, για τις ενδιάμεσες ΦΣ (86–93 σφύξεις/min) η 1η βαθμίδα δεν είναι επαρκής και απαιτείται ολοκλήρωση της διαδρομής της ισοπροτερενόλης.

Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier (ποσοστά επιβίωσης χωρίς την ανάγκη για εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη) των ατόμων που ανήκαν στις παραπάνω 3 ομάδες κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης φαίνονται στην εικόνα 2. Οι πιθανότητες επιβίωσης χωρίς την ανάγκη εμφύτευσης βηματοδότη ήταν πολύ μειωμένες για την ομάδα Γ έναντι των άλλων ομάδων ( $p < 0,0001$ ).

α. **Χορήγηση ατροπίνης.** Με τη χορήγηση ατροπίνης διαχωρίζονται δύο ομάδες: αυτοί που εμφάνιζαν συχνότητα  $\geq 90$  σφύξεις/min (ομάδα Α) και εκείνοι με συχνότητα  $< 90$  σφύξεις/min (περιλαμβάνει τις ομάδες Β, Γ).

**Εικόνα 2.** Καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση, χωρίς την ανάγκη μόνιμης βηματοδότησης, στις 3 ομάδες της μελέτης.

Οι συχνότητες των δύο ομάδων στην ηρεμία διέφεραν σημαντικά ( $p=0,01$ ). Μετά από τη χορήγηση ατροπίνης, οι συχνότητες διέφεραν επίσης σημαντικά ( $p<0,000000$ ) (πίν. 2).

β. *Χορήγηση ισοπροτερενόλης*. Στη συνέχεια, με τη χορήγηση ισοπροτερενόλης παρατηρήθηκαν τα εξής: Όλα τα άτομα της ομάδας Α υπερέβησαν τις 120 σφύξεις/min. Από τα άτομα της ομάδας με μειονεκτική απόκριση στην ατροπίνη, 47 άτομα είχαν συχνότητα  $\geq 120$  σφύξεις/min (ομάδα Β) και 30 είχαν συχνότητα  $< 120$  σφύξεις/min (ομάδα Γ).

Οι καμπύλες ανόδου της καρδιακής συχνότητας των τριών πλέον ομάδων διέφεραν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ τους: Α έναντι Β:  $p<0,014$ , Α έναντι Γ:  $p<0,000000$ , Β έναντι Γ:  $p<0,000000$  (πίν. 3).

Τα ποσοστά των ασθενών που τελικά υπερέβησαν ή όχι τη συχνότητα των 120 σφύξεων/min στις διάφορες ομάδες, που προκύπτουν από την ατροπινική συχνότητα των εξεταζομένων, φαίνονται στον πίνακα 4. Από τον πίνακα αυτόν γίνονται προφανή τα εξής:

**Πίνακας 2.** Μεταβολές της μέσης συχνότητας (σφύξεις/min), που προέκυψαν μετά από τη χορήγηση ατροπίνης.

	Ηρεμία	Ατροπίνη
Ομάδα Α (n=23)	57±5,3	99±7,5
Ομάδα Β+Γ (n=77)	51±6,6	77±7,5

**Πίνακας 3.** Μεταβολές της μέσης συχνότητας με τη διαδοχική χορήγηση ατροπίνης/ισοπροτερενόλης σε 100 άτομα με αρχική φλεβοκομβική βραδυκαρδία.

	Ηρεμία	Ατροπίνη 2 mg	Μέγιστη συχνότητα (σφύξεις/min)				
			Ισοπροτερενόλη σταγόνες/min (μg/min)				
			20 (2,4)	30 (3,6)	40 (4,8)	50 (6)	60 (7,2)
Ομάδα Α (ελέγχου) (n=23)	57±5,3	99±7,5	109±7,8	117±8,4	125±9	133±5,7	139±4,9
Ομάδα Β (n=47)	55±7,3	82,4±6,2	102,3±9	107,6±9	113,4±9	119,4±7	126,1±6
Ομάδα Γ (n=30)	48,9±4,4	74,1±6,9	77,7±8,7	83,7±13	88,3±10	94,5±10	99,7±11

**Πίνακας 4.** Ποσοστά ασθενών που τελικά υπερέβησαν ή όχι τη συχνότητα των 120 σφύξεων/min στις διάφορες ομάδες που προέκυψαν από την ατροπινική συχνότητα των εξεταζομένων.

Ατροπινική συχνότητα (ΑΣ)	Ποσοστά ασθενών (%) με τελική συχνότητα με ισοπροτερενόλη	
	$\geq 120$ σφύξεις/min	$< 120$ σφύξεις/min
$\leq 70$ (n=13)	0 (n=0)	100 (n=13)
$71 \leq \text{ΑΣ} \leq 80$ (n=25)	40 (n=10)	60 (n=15)
$81 \leq \text{ΑΣ} \leq 90$ (n=31)	75 (n=23)	25 (n=8)

Οι ασθενείς με απόκριση στην ατροπίνη  $< 70$  σφύξεις/min αποτελούν μια σχετικά ομοιογενή ομάδα, όπου παρατηρείται μικρή άνοδος της συχνότητας μετά τη (μερική έστω) απόσυρση του παρασυμπαθητικού, αλλά και μειονεκτική άνοδος της συχνότητας με τη συμπαθητική διέγερση.

Οι υπόλοιποι ασθενείς (συχνότητα  $\geq 71$  σφύξεις/min), αν και έχουν μειονεκτική απόκριση της καρδιακής συχνότητας στην απόσυρση του παρασυμπαθητικού, εμφανίζουν διαφορετική απάντηση στη διέγερση του συμπαθητικού με ισοπροτερενόλη. Ένα σημαντικό ποσοστό τους εμφανίζει αύξηση της συχνότητας σε τιμές  $\geq 120$  σφύξεις/min. Καταδεικνύεται λοιπόν η αναγκαιότητα της δοκιμασίας ισοπροτερενόλης ως συμπληρωματικής της δοκιμασίας ατροπίνης.

Στην πλειοψηφία των περιστατικών φαίνεται ότι δεν απαιτείται επιπλέον χορήγηση 60 σταγόνων/min για την επίτευξη ικανοποιητικού διαγνωστικού αποτελέσματος. Σημαντική διακριτική ικανότητα φαίνεται ότι επιτυγχάνεται ήδη από την πρώτη φάση χορήγησης ισοπροτερενόλης (20 σταγόνες/min) (πίν. 5). Οι ασθενείς με συχνότητα  $\geq 94$  σφύξεις/min (n=28) στη φάση αυτή είχαν τελικά «φυσιολογική» απόκριση στην ισοπροπρεναλίνη, ενώ εκείνοι με συχνότητα  $\leq 85$  σφύξεις/min (n=28) είχαν τελικά μειονεκτική συχνότητα. Έτσι, από τη χορήγηση 20 σταγόνων/min μπορεί να προβλεφθεί σωστά το 82% των τελικών απαντήσεων.

**Πίνακας 5.** Τελική συχνότητα μετά από χορήγηση ισοπροτερενόλης (20 σταγόνες/min).

Συχνότητα κατά την 1η βαθμίδα χορήγησης ισοπροτερενόλης (ΚΣ)	Ποσοστά ασθενών (%) με τελική συχνότητα με ισοπροτερενόλη	
	$\geq 120$ σφύξεις/min	$< 120$ σφύξεις/min
$\leq 85$ (n=28)	0 (0)	100 (28)
$85 < \text{ΚΣ} < 94$ (n=13)	40 (5)	60 (8)
$94 \leq \text{ΚΣ}$ (n=28)	100 (28)	0 (0)

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο τρόπος γένεσης και εξάπλωσης του φλεβοκομβικού ερεθίσματος έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένων ερευνών. Σύμφωνα με τελευταία δεδομένα, η ενδοκομβική παραγωγή του ερεθίσματος είναι πολυεστιακή και αφορά έκταση δεκαπλάσια της επιφάνειας του φλεβοκόμβου, που εκτείνεται κεφαλικά και ουραία αυτού. Έτσι, γίνεται λόγος για κολπικό βηματοδοτικό σύμπλεγμα, στο οποίο είναι διεσπαρμένοι αδρενεργικοί και χολινεργικοί υποδοχείς. Συγκεκριμένα, οι αδρενεργικοί υποδοχείς κυριαρχούν στην κεφαλική περιοχή, ενώ οι χολινεργικοί υποδοχείς στην ουραία περιοχή. Με αυτόν τον τρόπο, η λειτουργία του φλεβοκόμβου τροποποιείται οδωτικά από το συμπαθητικό και ανασταλτικά από το παρασυμπαθητικό σκέλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ).<sup>7,8</sup>

Η αποσύνδεση του φλεβοκόμβου από τη νευροφυτική επίδραση επιτυγχάνεται με συμπαθητικολυτικά και παρασυμπαθητικολυτικά φάρμακα και αναδεικνύει τη λειτουργική αυτοδυναμία του, η οποία εκφράζεται ως ενδογενής καρδιακή συχνότητα και μεταβάλλεται με την ηλικία. Η κλασική αντίληψη είναι ότι υπό συνθήκες ηρεμίας κυριαρχεί ο τόνος του παρασυμπαθητικού, ο οποίος μειώνεται σε καταστάσεις σωματικού ή ψυχικού stress, προς όφελος του συμπαθητικού. Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι υπάρχει ποσοτική και ποιοτική διαφορά των χολινεργικών υποδοχέων από άτομο σε άτομο.<sup>9,10</sup>

Η αρχή των φαρμακολογικών δοκιμασιών στηρίζεται στην ενεργοποίηση και τον αποκλεισμό των νευροφυτικών επιδράσεων.<sup>11-17</sup>

Οι φαρμακολογικές δοκιμασίες επιδιώκουν να αναλύσουν τη φλεβοκομβική απόκριση σε:

- β-αδρενεργικό αποκλεισμό (χορήγηση προπρανολόλης)
- β-αδρενεργική διέγερση (σταδιακή έγχυση ισοπροτερενόλης)
- παρασυμπαθητικό μουσκαρινικό αποκλεισμό (έγχυση ατροπίνης)
- παρασυμπαθητική διέγερση (χορήγηση edrophonium).

Η πλέον εύχρηστη είναι η *δοκιμασία ατροπίνης*. Η ατροπίνη χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 0,025–0,04 mg/kg ή 2–3 mg συνολικά. Σχεδόν αμέσως παρατηρείται βαθμιαία αύξηση της καρδιακής συχνότητας, που φθάνει στη μέγιστη τιμή σε 3 min. Φυσιολογική απάντηση θεωρείται όταν η συχνότητα αυξηθεί >15–20% ή υπερβεί τις 90 σφύξεις/min. Η χορήγηση μικρότερων δόσεων (<0,5 mg) μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία,

ενώ η χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων (>3 mg) μπορεί να προκαλέσει κοιλιακή ταχυκαρδία. Δεν υπάρχουν συστηματοποιημένα πρότυπα φυσιολογικών συχνοτήτων, ανάλογα με τη δόση, το χρόνο μετά τη χορήγηση και την ηλικία. Αποκλεισμός των χολινεργικών υποδοχέων με ατροπίνη σε υγιή άτομα αυξάνει την καρδιακή συχνότητα, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Η αύξηση της συχνότητας είναι μεγαλύτερη όσο περισσότεροι χολινεργικοί υποδοχείς αποκλειστούν. Φαίνεται ότι ο αριθμός των χολινεργικών υποδοχέων κάθε ατόμου καθορίζει αποφασιστικά την αντίδραση σε καταστάσεις stress. Η έντονη χολινεργική επιβράδυνση της συχνότητας μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες.<sup>18-21</sup>

Αποκλεισμός των αδρενεργικών υποδοχέων με β-αναστολείς μειώνει την καρδιακή συχνότητα σε βαθμό μικρότερο και διαφορετικό σε κάθε περίπτωση. Μια χαμηλή βασική φλεβοκομβική συχνότητα, που υπερβαίνει τις 90 σφύξεις/min μετά από χορήγηση ατροπίνης, σημαίνει αυξημένο τόνο παρασυμπαθητικού (αυξημένο αριθμό και μεγάλη ευαισθησία χολινεργικών υποδοχέων). Παθολογική απάντηση στην ατροπίνη αποκλείει την παρασυμπαθητικοτονία ως (μοναδική) αιτία της βραδυκαρδίας. Δεν σημαίνει όμως υποχρεωτικά οργανική βλάβη του φλεβοκόμβου.<sup>20,22</sup>

Τελευταία δεδομένα υποστηρίζουν ότι μικρός αριθμός αδρενεργικών υποδοχέων και μικρή ευαισθησία αυτών στις ενδογενείς κατεχολαμίνες ή χαμηλές στάθμες ενδογενών κατεχολαμινών ευθύνονται για την αδυναμία επαρκούς ανόδου της καρδιακής συχνότητας.

Η ισοπροτερενόλη έχει χρησιμοποιηθεί με ενδοφλέβια έγχυση σε σταδιακά αυξανόμενες δόσεις (2,4–7,2 μg/min) μέχρι την εμφάνιση έκτακτων κοιλιακών συστολών. Φυσιολογικά, αυξάνεται η συχνότητα >20–25% ή >120 σφύξεις/min.<sup>23</sup>

Καθώς έχει ήδη αναφερθεί, η ατροπίνη ουσιαστικά διαχώρισε δύο κύριες κατηγορίες περιπτώσεων: την ομάδα Α (ελέγχου), με φυσιολογική απάντηση στο φάρμακο, και μια δεύτερη κατηγορία (ομάδα Β και Γ), όπου η φλεβοκομβική απάντηση ήταν <90 σφύξεις/min.

Το ερώτημα που τίθεται είναι: «Τι θα γίνει με αυτά τα ασυμπτωματικά άτομα; Θα υποβληθούν σε ηλεκτροφυσιολογική διερεύνηση με την υπόνοια συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου (ΣΝΦ); Θα τεθούν σε απλή παρακολούθηση; Ή θα υποβληθούν σε “προφυλακτική” εμφύτευση βηματοδότη;».<sup>24-30</sup>

Είναι γνωστό από τη σχετική βιβλιογραφία ότι μια υποβαθμισμένη απάντηση του φλεβοκόμβου στην ατροπίνη δεν σημαίνει πάντα ΣΝΦ ούτε μια «φυσιολογική»

ΦΣ μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου υποδηλώνει υποχρεωτικά υγιή φλεβόκομβο.<sup>31</sup>

Στη μελέτη αυτή, η ισοπροτερενόλη προσέφερε σημαντική βοήθεια, καθώς διαχώρισε το σύνολο των περιπτώσεων (100 άτομα) σε 3 κύριες ομάδες με πολύ σαφέστερα όρια.

Η ομάδα Α (ελέγχου) (εικ. 1) σχηματίστηκε από μια κλίμακα απαντήσεων στην ισοπροτερενόλη που, σύμφωνα με όλα τα δεδομένα, κρίνονται φυσιολογικές. Αξιοσημείωτη παραμένει η τελική αρκετά υψηλή μέση ΦΣ ( $139 \pm 5,4$  σφύξεις/min).

Οποσδήποτε, σε αυτή την ομάδα ατόμων με φυσιολογικό φλεβόκομβο η συνδυασμένη χορήγηση ατροπίνης-ισοπροτερενόλης αποδεικνύει δύο πράγματα:

- Υπό συνθήκες ηρεμίας ο φλεβόκομβος λειτουργεί με περιορισμένου ύψους συμπαθητικό τόνο, καθώς η ατροπίνη περιορίζει τον κυρίαρχο τόνο του παρασυμπαθητικού (ΦΣ μετά τη χορήγηση ατροπίνης  $96,1 \pm 7,6$  σφύξεις/min και γενικότερα  $\geq 90$  σφύξεις/min). Άρα, η αρχική φλεβοκομβική βραδυκαρδία εξυπηρετεί τις αντίστοιχες αιμοδυναμικές ανάγκες ηρεμίας.
- Πάντα υπάρχει διαθέσιμη μια σημαντική συμπαθητική διέγερση, με ευρείες δυνατότητες άνοδου της ΦΣ. Η άνοδος αυτή στις βασικές μεταβολικές συνθήκες επιτυγχάνεται διαμέσου της χορηγούμενης ισοπροτερενόλης. Με τον ίδιο τρόπο, σε αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις (π.χ. σωματοψυχικό stress) αντίστοιχο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται διαμέσου των ενδογενών κατεχολαμινών.

Η ομάδα Β απαρτίστηκε από φλεβοκομβικές απαντήσεις στην ατροπίνη αισθητά –όχι όμως στατιστικώς σημαντικά– μειωμένες ( $81,2 \pm 5,3$  σφύξεις/min).

Στη χορήγηση της ισοπροτερενόλης, η ομάδα αυτή υπολείπεται ελάχιστα έναντι της διαδρομής ελέγχου. Αυτή η –έστω στατιστικά ασήμαντη– διαφορά πορείας συνηγεί για κάποια ήπια, ίσως αρχόμενη, οργανική βλάβη της σχέσης φλεβόκομβος-συμπαθητικό (Φ-Σ). Όμως, αυτή η ομάδα των φλεβοκόμβων παρέχει το μήνυμα ότι, αφού ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στις εξωγενείς, θα ανταποκριθεί κατά τον ίδιο τρόπο και στις ενδογενείς κατεχολαμίνες της κάθε σωματοψυχικής καταπόνησης της ενεργού καθημερινής δραστηριότητας.

Με αναδρομικό τρόπο σχηματίστηκε και η ομάδα Γ. Είναι περίεργο το γεγονός ότι η ομάδα αυτή, ενώ πολύ λίγο υπολείπεται τόσο σε βασική ( $49,6 \pm 4,9$  σφύξεις/min) όσο και σε ατροπινική ( $74,4 \pm 6,1$  σφύξεις/min) ΦΣ έναντι της Β, μένει πολύ πίσω στην πορεία ατροπίνης-ισοπροτερενόλης. Τα στοιχεία αυτά, χωρίς δισταγ-

μό, επιτρέπουν τον ισχυρισμό ότι στη συγκεκριμένη ομάδα υπόκειται οργανική βλάβη της σχέσης Φ-Σ.

Οποσδήποτε, η συνεισφορά της ατροπίνης εξαντλείται στο διαχωρισμό φυσιολογικών και παθολογικών φλεβοκομβικών απαντήσεων. Η περαιτέρω διερεύνηση ανατίθεται στην ισοπροτερενόλη. Αυτός ο τρόπος συνδυασμένης-διαδοχικής διερεύνησης, απ' όσο είναι γνωστό, δεν έχει εφαρμοστεί, αφού στις λίγες περιπτώσεις όπου χρησιμοποιήθηκε η ισοπροτερενόλη η σχετική δοκιμασία έγινε χωρίς προηγούμενο ατροπινικό αποκλεισμό.<sup>31</sup> Η ατροπίνη θέτει την ένδειξη δυσλειτουργίας του συστήματος Φ-Σ, ενώ η ισοπροτερενόλη καθορίζει το βαθμό της.

Αντίθετα, η μεμονωμένη χρήση ισοπροτερενόλης χωρίς προηγούμενη ατροπινική αποδέσμευση μπορεί να είναι μειονεκτική. Ποτέ δεν είναι εφικτό να γνωρίζουμε μέχρι ποιο βαθμό μια παρασυμπαθητική υπερτονία (όπως στην ομάδα Α) μπορεί να υπερνικηθεί με τη συμπαθητική ενεργοποίηση και μάλιστα υπό τις συνθήκες ηρεμίας του εργαστηρίου. Στην κόπωση, οποσδήποτε, αναμένεται βαθμός παρασυμπαθητικής αποδέσμευσης, άρα καλύτερη προσαρμογή συχνότητας ("exercise is vagolytic"). Από την άποψη αυτή, η παρούσα μελέτη πλεονεκτεί, καθώς μιμείται τα συμβαίνοντα στην κόπωση και μάλιστα σε περιβάλλον εργαστηρίου.

Συγκριτικά, τα ευρήματα αυτής της μελέτης θα μπορούσαν να αξιολογήσουν ευνοϊκά και τη δοκιμασία κόπωσης.<sup>33-36</sup> Οποσδήποτε, για κάποια συστηματικότερη εξέταση με δοκιμασία κόπωσης θα έπρεπε (α) να προηγείται υποχρεωτικά η δοκιμασία της ατροπίνης και (β) να είναι διαθέσιμα προκατασκευασμένα πρωτόκολλα βαθμίδων κόπωσης (επίπεδα ενδογενών κατεχολαμινών), ανάλογα με εκείνες που παρουσιάζονται στην εικόνα 1.

Συγκριτικά, όσον αφορά στην ενδογενή καρδιακή συχνότητα,<sup>37</sup> η δοκιμασία αυτή παρέχει πληροφορίες ότι σε κάποιες περιπτώσεις, ανεξάρτητα από συνυπάρχουσα ή όχι βλάβη του συμπαθητικού, υφίσταται και βλάβη του ανατομικού φλεβοκομβικού σχηματισμού. Όμως, η παρούσα μελέτη πλεονεκτεί έναντι αυτής της δοκιμασίας, καθώς εξακριβώνει άμεσα τη λειτουργική και έμμεσα την ιστολογική ακεραιότητα του συστήματος Φ-Σ. Και καθώς είναι γνωστό, στην ιατρική πράξη πάντα επιδιώκεται η επιβεβαίωση της οποιασδήποτε δυσπραγίας σε επίπεδο λειτουργικής απόδοσης.

Το σπουδαιότερο όφελος αυτής της μελέτης είναι κατά βάση θεραπευτικό. Όπως έχει αναφερθεί, υπάρχει αμφιβολία για την αντιμετώπιση ολιγοσυμπτωματικών ή με άτυπα συμπτώματα φλεβοκομβικών βραδυκαρδιών, όπου η απάντηση στην ατροπίνη είναι αμφίβολη, π.χ. 75-85

σφύξεις/min. Με μόνη την 1n βαθμίδα της ισοπροτερενόλης (2,4 μg/min) τα πράγματα διασαφηνίζονται σε υψηλό βαθμό. Πράγματι, η διαδρομή Β της εικόνας 1 δείχνει ότι στα άτομα αυτά προβλέπεται ικανοποιητική απάντηση του φλεβοκόμβου στην κάθε σωματοψυχική καταπόνηση. Εφόσον λοιπόν και η θεμελιώδης ΦΣ γίνεται καλά ανεκτή, η προληπτική εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη κρίνεται περιττή, τουλάχιστον εκείνη τη στιγμή. Αντίθετα, στην ομάδα Γ τα πράγματα κρίνονται σοβαρότερα, καθώς είναι αμφίβολο αν οι χαμηλές ΦΣ της ισοπροτερενόλης μπορούν να καλύψουν αιμοδυναμικά τον ασθενή κατά την κόπωση, έστω και αν είναι καλά ανεκτές κατά την ανάπαυση.

Οι ασθενείς της μελέτης τέθηκαν σε παρακολούθηση επί τριετία. Στο τέλος του διαστήματος αυτού, 50% των ατόμων που απάρτιζαν την ομάδα Γ είχαν προχωρήσει σε εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη (DDD-R). Αντίθετα, σε κανένα από τα άτομα των ομάδων Α και Β δεν παρέστη ανάγκη εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη.

Με βάση τα προηγούμενα δεδομένα, εύκολα μπορούν να χαραχθούν κάποιες κατευθυντήριες γραμμές επιλογής:

Φάση 1n, ατροπίνη: ΦΣ  $\geq 90$  σφύξεις/min δεν απαιτούν εμφύτευση βηματοδότη. Για τις υπόλοιπες συχνότητες  $< 90$  σφύξεις/min και  $> 70$  σφύξεις/min προχωρούμε στη:

Φάση 2n, ισοπροτερενόλη, βαθμίδα 1n (20 σταγόνες, 2,4 μg/min, διαλύματος 0,24 mg/dL): ΦΣ  $\geq 94$  σφύξεις/min δεν απαιτούν εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη, καθώς τελικά προσεγγίζουν ή και συμπίπτουν με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, στις ΦΣ  $\leq 85$  σφύξεις/min επιβάλλεται η εμφύτευση, καθώς εμπίπτουν στο πεδίο της ομάδας Γ της εικόνας 1. Για τις ενδιάμεσες συχνότητες πρέπει να ολοκληρωθεί η κλίμακα ισοπροτερενόλης.

Οι ΦΣ  $< 70$  σφύξεις/min εμπίπτουν στο πεδίο της ομάδας Γ.

## ABSTRACT

### Assessment of asymptomatic sinus bradycardia

S. VAVETSI, N. NIKOLAOU, K. TZIAROU, I. KANDILAS

*Department of Cardiology, General Hospital of Elefsina "Thriasio", Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(3):275-283*

**OBJECTIVE** The aim of this study was to investigate pharmacologically the chronotrope reserve of patients with asymptomatic sinus bradycardia. Specifically, lower than normal sinus responses to intravenous (IV) infusion of atropine ( $< 90$  beats/min) and those following IV infusion of isoproterenol were evaluated. Thus, the requirement or not for pacemaker implantation among subjects showing asymptomatic sinus bradycardia was determined. **METHOD** The study included 100 subjects aged 18–70 years presenting with permanent asymptomatic sinus bradycardia, but no apparent cardiopathy. The following protocol was applied in each case: (a) Administration of atropine (2 mg IV) and recording of the corresponding sinus rate. (b) Subsequent IV infusion of isoproterenol (0.24 mg/dL) with an initial dose of 2.4 μg/min and progressive steps of 1.2 μg/min, with a dose range from 2.4 μg/min to 7.2 μg/min. The maximal sinus rate was recorded at every step lasting 2–3 min. **RESULTS** Applying this protocol it was possible to classify the population into groups A, B and C depending on the responses to atropine and isoproterenol: Group A-control: Normal response to atropine (sinus rate  $\geq 90$  beats/min) and isoproterenol (final sinus rate  $135.7 \pm 7$  beats/min). Group B: Response to atropine and isoproterenol in the ranges of  $81.2 \pm 5.3$  beats/min and  $126.7 \pm 6$  beats/min, respectively. Group C: Response to atropine and isoproterenol in the ranges of  $74.4 \pm 4.9$  beats/min and of  $99.2 \pm 11$  beats/min, respectively. Statistically, the results from group A and B did not differ significantly ( $p=0.11$ ). However differences in response between groups A and C, and between groups B and C showed considerable statistically significant differences ( $p<0.0000\dots$  and  $p=0.000003$ , respectively). **CONCLUSIONS** Among the cases with an insufficient response to administration of atropine, isoproterenol has the advantage of identifying a group of patients with a good response (where the implantation of a pacemaker is not required) and a category of patients with insufficient reserve in whom the precautionary implantation of pacemaker is judged necessary.

**Key words:** Atropine, Isoproterenol, Sick sinus syndrome, Sinus node

## Βιβλιογραφία

- ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗΣ Ε. Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου: Διάγνωση και θεραπεία. *Καρδιολογικά Θέματα* 1998:311–323
- BENDITT D, MILSTEIN S, GOLDSTEIN M. Sinus node dysfunction: Pathophysiology, clinical features, evaluation and treatment. In: Zipes D, Jalif J (eds) *Cardiac electrophysiology*. 1st ed. Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto, 1990:708–734
- BHANDARI S, TALWAR K, KAUL U. Value of physical and pharmacological tests in predicting intrinsic and extrinsic sick sinus syndrome. *Int J Cardiol* 1986, 12:203–212
- GOMES JA. Sinus node dysfunction: New concepts and evaluation of patients with suspected sick sinus syndrome. *Mt Sinai J Med* 1985, 52:610–617
- ARMITAGE P, BERRY G. Repeated measurement and growth curves. In: Armitage P, Berry G (eds) *Statistical methods in medical research*. 3rd ed. Blackwell Scientific Publ, London, Boston, Paris, 1994:380–385
- ARMITAGE P, BERRY G. Generalized linear models. In: Armitage P, Berry G (eds) *Statistical methods in medical research*. 3rd ed. Blackwell Scientific Publ, London, Boston, Paris, 1994:422–436
- ΚΑΝΔΥΛΑΣ Ι. Ο φλεβοκόμβος, φυσιολογικός και παθολογικός. Φαρμακολογικές δοκιμασίες. Στο: *Ηλεκτροφυσιολογία-Αρρυθμιολογία*. 1η έκδοση. Αθήνα, 1998:286–288
- SEIPEL L. Sinusknotensyndrom. An: Seipel L (Her) *Klinische Electrophysiologie des Herzens*. 2te Auflage. G. Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 1987:179–188
- JOSEPHSON M. Sinus node function, assessment of autonomic tone. In: Josephson M (ed) *Clinical cardiac electrophysiology*. 2nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1993:72–73
- DE MARNEFFE M, GREGOIRE JM, WATERSCHOOT P, KESTEMONT MP. The sinus node and the autonomic nervous system in normals and in sick sinus patients. *Acta Cardiol* 1995, 50:291–308
- LEKIEFFRE J, MEDVEDOWSKY J, THERY C. *Epreuves pharmacologiques: Le noeud sinusal, normal et pathologique*. Sandoz ED, 1979:106–111
- KARAGUEZIAN HS, JORDAN JL, SUGI K. Appropriate diagnostic studies for sinus node dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1985, 8:242–254
- ALBONI P, MALCARNE C, PEDRONI P. Electrophysiology of normal sinus node with and without autonomic blockade. *Circulation* 1982, 65:1236–1242
- SEIPEL L. Effekte von Medikamenten auf den Sinusknoten. An: Seipel L (Her) *Klinische Elektrophysiologie des Herzens*. 2te Auflage. G. Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 1987:46–48
- BENDITT DG, SUTTON R, GAMMAGE MD. Clinical experience with Thera DR rate-drop response pacing algorithm in carotid sinus syndrome and vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997, 20:832–839
- KENNY RA, RICHARDSON DA. Carotid sinus syndrome and falls in older adults. *Am J Geriatr Cardiol* 2001, 10:97–99
- ΓΚΑΤΖΟΥΛΗΣ Κ. Σύνδρομο καρωτιδικού κόλπου. *Αγγεία και Καρδιά* 1996, 1:217–222
- SZATMARY L, MEDVEDOWSKY JL, BARNAY C. Electrophysiological effect of overdrive suppression and combined autonomic blockade with propranolol and atropine in patients with sinus node dysfunction. *Eur Heart J* 1982, 3:47–55
- JOSE AD, COLLISON D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res* 1970, 4:160–167
- ΚΑΝΔΥΛΑΣ Ι. Φαρμακολογικές επιδράσεις. Στο: *Ηλεκτροφυσιολογία-Αρρυθμιολογία*. 1η έκδοση. Αθήνα, 1998:34–42
- BASHOUR T, HEMB R, WICKRAMESEKARAN R. An unusual effect of atropine on overdrive suppression. *Circulation* 1973, 48:911
- MANGRUM JM, DIMARCO JP. The evaluation and management of bradycardia. *N Engl J Med* 2000, 342:703–709
- MANDEL WJ, HAYAKAWA H, ALLEN HN. Assessment of sinus node function in patients with the sick sinus syndrome. *Circulation* 1972, 46:761–769
- RASMUSSEN K. Chronic sinus node disease: Natural course and indications for pacing. *Eur Heart J* 1981, 2:455–459
- ANDERSEN HR, NIELSEN JC. Pacing in sick sinus syndrome: Need for a prospective, randomised trial comparing atrial with dual chamber pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998, 21:1175–1179
- DHINGRA RC. Sinus node dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983, 6:1062–1069
- ΠΑΞΙΝΟΣ Γ, ΚΑΤΡΙΤΣΗΣ Δ. Επιλογή τρόπου βηματοδότησης σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου. *Ελλ Καρδ Επιθ* 1997, 38:280–285
- ANDERSEN HR, NIELSEN JC, THOMSEN PEB. Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997, 350:1210–1216
- ALOGONA JR. Advances in pacing for the patient with sick sinus syndrome. *Curr Opin Cardiol* 1998, 12:3–11
- ANDERSEN HR, NIELSEN JC. Pacing in sick sinus syndrome. Need for prospective, randomized trial comparing atrial with dual chamber pacing. *PACE* 1998, 21:1175–1179
- VALLIN HO, EDHAG KO. Heart rate responses in patients with sinus node disease compared to controls: Physiological implications and diagnostic possibilities. *Clin Cardiol* 1980, 3:391–398
- JORDAN J, MANDEL W. Disorders of sinus function. In: Mandel W (ed) *Clinical evaluation of sinus node function: Cardiac arrhythmias*. 2nd ed. Lippincott Co, Philadelphia, London, New York, 1987:152–171
- HOLDEN W, McANULTY JH, RAHIMTOOLA SH. Characterization of heart rate response to exercise in the sick sinus syndrome. *Br Heart J* 1978, 40:923–930



34. GIBBONS RJ, BEASLEY JW. ACC/AHA guidelines for exercise testing: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on exercise testing). *Am J Coll Cardiol* 1997, 30:260–311
35. ABBOTT JA, HIRSCHFELD DS, KUNKEL FW, SCHEINMAN MM, MODIN G. Graded exercise testing in patients with sinus node dysfunction. *Am J Med* 1977, 62:330–338
36. CROOK B, NIJHOF P, VAN DER KEMP P, JENNISON C. The chronotropic response of the sinus node to exercise: A new method of analysis and a study of pacemaker patients. *Eur Heart J* 1995, 16:993–998
37. KANG PS, GOMES JA, EL SHERIF N. Differential effects of functional autonomic blockade on the variables of sinus nodal automaticity in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1982, 49:273–282

*Corresponding author:*

K. Tziarou, GR-210 55 Anifi Nafplio, Greece  
e-mail: tziarou@otenet.gr

