

Tomasz Brzostek

WPŁYW WERAPAMILU NA NADCIŚNIENIE PŁUCNE
I OBCIĄŻENIE PRAWEJ KOMORY SERCA.
PORÓWNANIE Z PRÓBĄ TLENOWĄ.

Bibl. Medyczna CM UJ



1816096886

Praca na stopień doktora nauk medycznych
wykonana w Zakładzie Hemodynamiki i Angio-
kardiografii Akademii Medycznej w Krakowie

Kierownik Zakładu: prof. dr habil. med. Jerzy P. Dubiel
- PROMOTOR

Kraków, 1985

SPIS TREŚCI

I. Wstęp	1
II. Założenia i cel pracy	11
III. Materiał	13
IV. Metodyka	15
V. Wyniki	23
VI. Omówienie	46
VII. Wnioski	79
VIII. Streszczenie	80
IX. Piśmiennictwo	85
X. Spis rycin	113
XI. Zestaw tabel	115

I. WSTĘP

W klinice spotykamy się najczęściej z wtórnym nadciśnieniem płucnym w przebiegu przewlekłych schorzeń płucnych, wad serca, głównie wad zastawki dwudzielnej i w przewlekłej niewydolności lewokomorowej, rzadziej natomiast z nadciśnieniem płucnym o niewyjaśnionej przyczynie, które odpowiada klinicznemu obrazowi pierwotnego nadciśnienia płucnego / 23, 36, 38, 104, 153, 159 /.

Nadciśnienie płucne jest nie tylko objawem i następstwem istniejącego schorzenia, ale stanowi istotny element patologiczny w dalszym przebiegu schorzenia. Prowadzi ono do przerostu i przeciążenia skurczowego prawej komory serca, zwiększenia jej sztywności, zmniejszenia frakcji wyrzutowej, zmiany przepływu w prawej tętnicy wieńcowej, uszkodzenia aparatu zastawki trójdzielnej i do niewydolności prawej komory serca / 14, 23, 28, 32, 33, 70, 72, 92, 100, 145, 146 str. 75, 149/.

Nie tylko prawa komora i krążenie płucne zostają wciągnięte w proces chorobowy; prowadzone w ostatnim czasie badania wskazują na ścisłą korelację czynności obu komór,

podkreślają znaczenie efektu hemodynamicznego ciśnień w lewym przedsionku i w kapilarach płucnych dla ciśnień w tętnicy płucnej, oraz fakt istnienia anatomicznej ciągłości przegrody międzykomorowej, dającej podstawę dla efektu Bernheima i odwróconego efektu Bernheima / 3, 21, 26, 28, 74, 83, 154 /.

Integracja krążenia płucnego i systemowego jest dodatkowo wspomagana obecnością w płucach receptorów, które modyfikują odpowiedź całego układu sercowo-naczyniowego / 42, 129 /, oraz czynnością śródbłonków naczyń płucnych w zakresie przemian mediatorów i neuromediatorów oddziaływujących na mięśnie gładkie naczyń systemowych i płucnych / 125 /. Funkcja śródbłonków płucnych ulega zaburzeniu w nadciśnieniu płucnym / 134/.

Ponadto nadciśnienie płucne zaburza dysfuzję tlenu, upośledza stosunek wentylacji do przepływu, otwiera przetoki tętniczo-żyłne w płucach, co dodatkowo prowadzi do hipoksji i nasila obkurczanie naczyń płucnych. Tym samym pogorszeniu ulega funkcja krążenia płucnego w zakresie utlenowania krwi i narasta dodatkowo przeciążenie skurczowe prawej komory serca / 33, 47, 68, 103 str. 300 /.

Wielkość nadciśnienia płucnego i wtórne następstwa dla czynności prawej komory serca i utlenowania krwi stanowią elementy prognostyczne w nadciśnieniu płucnym. Wielkość nad-

ciśnienia koreluje z przeżyciem chorych z pierwotnym nadciśnieniem płucnym / 97 / i z przewlekłymi obturacyjnymi schorzeniami płuc / 67 /, decyduje o trudności przedoperacyjnego prowadzenia chorych i przebiegu pooperacyjnym u chorych z wadami zastawki mitralnej / 160 /. Podkreśla się znaczenie ciśnienia późnorozkurczowego w prawej komorze i wskaźnika sercowego oraz utlenowania krwi w tętnicy płucnej dla przeżycia chorych z pierwotnym nadciśnieniem płucnym / 23, 46 /.

Z przedstawionych powyżej danych wynika, że nadciśnienie płucne jest problemem klinicznym i terapeutycznym. Oczywiście, myśląc o możliwościach terapeutycznych należy zawsze pamiętać o leczeniu przyczynowym, które jednak w przewlekłych obstrukcyjnych schorzeniach płuc, w niektórych wadach serca i u chorych z pierwotnym nadciśnieniem płucnym nie jest możliwe.

Z przedstawionych powyżej danych wynika także, że podstawowym problemem leczniczym u chorych z nadciśnieniem płucnym jest zmniejszenie ciśnień w tętnicy płucnej i oporów płucnych poprzez rozszerzenie obkurczonych naczyń tętniczych płucnych, przy równoczesnym zachowaniu objętości minutowej serca na poziomie wyjściowym. W istniejącym bowiem stanie anatomicznym wpływ na wytworzone już nieodwracalne zmiany patomorfologiczne nie może być duży / 23, 36, 59, 88 /.

Drugim ważnym zagadnieniem jest poprawienie warunków pracy

prawej komory serca, poprzez zmniejszenie obciążeń, przeciwko którym komora pracuje, jak również poprzez osłonięcie jej przed skutkami nadmiernego przeciążenia skurczowego. Istotnym może też okazać się wpływ na układ krzepliwy i czynność płytek krwi w kierunku zmniejszenia możliwości powikłań zakrzepowych i zatorowych / 46 /.

Uwzględniając główny kierunek terapii tj. obniżenie ciśnień i oporów płucnych, warto skoncentrować się na czynnikach wpływających na wielkość ciśnienia płucnego. Wśród nich na pierwszym miejscu znajdują się hemodynamiczne następstwa zaburzeń krążenia w lewym sercu i skutki przewlekłych schorzeń płucnych doprowadzające do wzrostu ciśnień zaklinowania kapilar płucnych i zmian morfologicznych w drobnych naczyniach płucnych, na drugim miejscu objętość wyrzutowa i lepkość krwi, na trzecim ciśnienia panujące w klatce piersiowej i w worku osierdziowym / 3, 59, 103 str. 252, 154 /. Ponadto podnosi się znaczenia mechanizmów humoralnych, działających głównie przez noradrenalinę, angiotensynę, histaminę, prostaglandyny / 44, 65, 125, 134, 138 /, a także udział receptorów zlokalizowanych w ścianie tętnicy płucnej i prawej komorze / 84 /.

Hipoksja jest znanym czynnikiem obkurczającym tętnicze naczynia płucne / 10, 36, 76, 103 str. 254, 156, 157 /. Jej udział został wykazany w przewlekłych schorzeniach płuc / 10,

59, 162 / oraz zaakceptowany jako mechanizm współdziałający w wytworzeniu nadciśnienia płucnego w wadach zastawki dwudzielnej / 47, 94, 139, 157 /. Udział mechanizmu hipoksji w pierwotnym nadciśnieniu płucnym jest niejasny. Niektórzy autorzy przyjmują jego istotność / 19, 23, 33, 46 /, podczas gdy inni wskazują na małą rolę hipoksji, przy równoczesnym zaakceptowaniu wazokonstrykcji, jako podstawowego mechanizmu w tym schorzeniu / 36 /. Chociaż wiadomo, że hipoksja pęcherzykowa obkurcza drobne naczynia tętnicze płucne i podnosi ciśnienie w tętnicy płucnej w wyniku odruchu Eulera-Liljenstranda to jednak dokładny mechanizm działania hipoksji nie jest poznany / 60, 103 str. 254 /. Sugeruje się udział wzmożonego napływu jonu Ca^{+2} do wnętrza komórki mięśniowej gładkiej naczyń / 60, 161 str. 29-30 /, udział układu adrenergicznego / 77, 156, 158 /, jak i rolę komórek tłuszczowych / 77 / w powodowaniu hipoksemicznej wazokonstrykcji. Wiadomo także, że hipoksja oddziałuje bezpośrednio na mięśniówkę naczyń płucnych doprowadzając do przerostu błony środkowej i przebudowy mięśniowej końcowych odcinków tętniczek / 49, 59, 143, 161 str. 30 /. Hipoksja oddziałuje także bezpośrednio na mięsień serca upośledzając czynność skurczową i rozkurczową komór / 5, 48, 112 /.

W wadach zastawki dwudzielnej dochodzi do zapoczątkowa-

nych żylnym nadciśnieniem płucnym zmian w układzie tętniczym płucnym, które prowadzą do nadciśnienia płucnego , oraz do wtórnych zmian miąższowych płucnych, które powodują hipoksemiczną wazokonstrykcję. Powstała wazokonstrykcja nasila nadciśnienie płucne / 47, 64, 68, 94, 139, 157 /.

Mając na uwadze wymienione czynniki, prowadzące do nadciśnienia płucnego próbowano stosować w jego leczeniu tlen, izoprenalinę, kortykosterydy, regitynę, indometacynę, glukagon i acetylocholinę / 23, 63, 103 str. 255, 115, 138, 148, 156, 159 /. Próby te w części okazały się nieskuteczne ze względu na krótkotrwałe działanie leków, bądź duże skutki uboczne. U Chorych z przewlekłymi obstrukcyjnymi schorzeniami płuc wprowadzana jest długotrwała tlenoterapia, trwająca 15-19 h/dobę / 6, 161 str. 31, 162 /.

Próbuje się też stosować leki działające rozkurczowo bezpośrednio na mięśniówkę naczyń: nitroprusydek, hydralazynę, diazoxid, nitroglicerynę, kaptopril, prazosin, prostaglandyny / 23, 34, 73, 80, 87, 91, 93, 122, 139, 152 /.

Fizjologiczną podstawą skurczu naczyń, niezależnie od czynników doń wiodących, jest interakcja włókien kurczliwych aktyny i miozyny, komórek mięśniowych gładkich naczyń.

Do interakcji takiej może dojść tylko w obecności jonu Ca^{+2} . Ca^{+2} łącząc się z calmoduliną rozpoczyna serię reakcji bio-

chemicznych przebiegających z udziałem kinazy lekkiego łańcucha miozynowego / MLCK /, która prowadzi poprzez fosforylację tego łańcucha do powstania kompleksu aktyna-miozyna, będącego biochemicznym odpowiednikiem skurczu mechanicznego. Całość tych zjawisk nosi nazwę sprzężenia elektro-mechanicznego lub farmako-mechanicznego / 11, 57, 150 /. Ca^{+2} biorący udział w opisanych reakcjach pochodzi głównie spoza komórki / 35, 150 /, w mniejszym stopniu ze zbiorników wewnątrzkomórkowych i dostaje się do komórki przez tzw. wolny kanał wapniowy. Pomijając skomplikowaną naturę kanału wapniowego, jego układy regulujące i aktywujące / 11, 52, 75 / istotne jest, że kanał ten może być zablokowany przez tzw. blokery kanału wapniowego. Blokery te hamują napływ Ca^{+2} do wnętrza komórki. Sugeruje się, że niektóre z nich upośledzają także wewnątrzkomórkową mobilizację Ca^{+2} / 52, 86, 147, 151 /. Werapamil i nifedipina są szczególnie efektywnymi blokerami kanału wapniowego w zmniejszaniu aktywności skurczowej mięśni gładkich / 151 /.

Ponieważ w badaniach naczyń systemowych i wieńcowych wykazano, że naczynia obkurczone są bardziej podatne na rozszerzające działanie blokerów kanału wapniowego, niż naczynia o prawidłowym napięciu / 16, 58, 127, 133, 147 /, dlatego wydaje się, że leki działające na subkomórkowym pozio-

mie skurczu naczyń mogą być przydatne w leczeniu nadciśnienia płucnego / 9, 43, 95 /. Prac dotyczących stosowania blokerów kanału wapniowego w nadciśnieniu płucnym jest dotychczas niewiele, koncentrują się one na wybranych fragmentach zagadnienia, przedstawiają nieliczny materiał i w większości są abstraktami ze zjazdów naukowych. Przedstawiane wyniki są różne od korzystnych poprzez brak efektu do niekorzystnych / 10, 12, 62, 77, 81, 82, 85, 96, 106, 108, 109, 113, 114, 123, 142, 155, 157 /.

Obydwa blokery kanału wapniowego werapamil i nifedipina działają ujemnie inotropowo na mięsień serca oraz rozszerzają mięśniówkę gładką tętnic / 9, 43, 95, 102, 107, 121, 127, 130, 140, 150 /. Różnice w tych dwu aspektach są pomiędzy nimi ilościowe a nie jakościowe. Istotną różnicą natomiast jest fakt, że werapamil powoduje zwolnienie, zaś nifedipina przyspieszenie akcji serca, co wiąże się z działaniem werapamilu na węzeł zatokowy i przedsionkowo komorowy / 95, 140 /.

Do badania w niniejszej pracy wybrano werapamil ze względu na niepowodowanie tachykardii, mniejsze działanie uboczne, możliwość dożylnego podania, ułatwiającą uzyskanie czystego efektu farmakologicznego oraz dostępność rynkową w momencie rozpoczynania badań / 18, 119, 137 /. W ostatnio wykonanych badaniach na zwierzętach stwierdzono, że werapamil zmniejsza

przecieki płucne i nadciśnienie płucne wywołane działaniem monocrotaliny / 136 /. Monocrotalina jest substancją używaną do wytworzenia nadciśnienia płucnego w modelu zwierzęcym.

Farmakokinetyka i farmakodynamika werapamilu zostały dokładnie poznane / 41, 69, 117, 118, 128 /. Ujemne działanie inotropowe werapamilu zostało wykazane na izolowanych preparatach mięśnia serca "in vitro" oraz na zwierzętach / 102, 131 /. Dane dotyczące jego wpływu na nienaruszony układ sercowo-naczyniowy są niejednoznaczne. Podkreśla się w nich przeciwważące nad ujemnym efektem inotropowym wazodilatacyjne działanie leku, które powoduje zmniejszenie obciążenia następczego przeciwko któremu mięsień pracuje. Innymi istotnymi elementami wpływającymi na działanie werapamilu są: dawka leku, wyjściowa czynność komory oraz udział układu adrenergicznego. Dopiero ten zespół czynników stanowi o sumarycznym skutku działania leku na układ sercowy "in situ" / 1, 13, 39, 40, 78, 79, 95, 107, 119, 132 /. Werapamil rozszerza naczynia wieńcowe, wyrównuje równowagę tlenową mięśnia serca / 18, 50, 95, 101, 107, 119, 133 /, działa ujemnie dromotropowo i chronotropowo na serce / 95, 99, 107, 117, 140 /, wpływa na czynność rozkurczową lewej komory / 4, 56 /. Powoduje także rozszerzenie centralnego układu żylnego / 151 /. Dane dotyczące jego wpływu na układ adrenergiczny są sprzeczne / 1, 8, 16, 37,

79, 85, 86, 105, 107, 131, 133, 137, 151 /. Werapamil zmniejsza także agregację płytek krwi / 45 /.

Oprócz działania na makrokrażenie werapamil wpływa także na mikrokrażenie, powodując zmianę metabolizmu związków wysokoenergetycznych w kierunku korzystnym dla niedotlenionego mięśnia serca / 98, 144 /.

Celem pracy jest:

- po pierwsze, ocena wpływu werapamilu na ciśnienia i opory płucne oraz obciążenie prawej komory serca u chorych z nadciśnieniem płucnym,
- po drugie, porównanie efektów działania werapamilu i próby tlenowej oraz zbadanie ich wzajemnej interakcji pod kątem wpływu na nadciśnienie płucne,
- po trzecie, ocena czy uzyskane w doświadczeniu ostrym wyniki mogą stanowić podstawę do dalszych badań z przewlekłym doustnym stosowaniem blokeru kanału wapniowego - werapamilu u chorych z nadciśnieniem płucnym.

III. MATERIAŁ

Badanie zostało wykonane w grupie 20 chorych, którzy przechodzili hemodynamiczne badanie serca, celem ustalenia rozpoznania, bądź wskazań do zabiegu operacyjnego wady serca. Doświadczenie przeprowadzono po skompletowaniu wszystkich danych hemodynamicznych wynikających ze wskazań klinicznych.

Tabela I przedstawia wiek, płeć, rozpoznania kliniczne, wyjściowe parametry hemodynamiczne oraz klasyfikację czynnościową niewydolności krążenia według New York Heart Association /NYHA/.

Grupa składała się z dwunastu kobiet i ośmiu mężczyzn. Średni wiek wynosił $36,6 \pm 11,3$ lat, najmłodsza chora miała 21 lat, najstarsza 60 lat. Większość chorych znajdowała się w momencie przyjęcia do kliniki w II/III lub III stopniu NYHA.

U zdecydowanej większości chorych, bo aż u piętnastu zwężenie lewego ujścia żylnego było pierwszym lub towarzyszącym rozpoznaniem, pierwotne nadciśnienie płucne rozpoznano u czterech chorych. U jednego chorego rozpoznano niedomykalność zastawek półksiężycowatych aorty w następstwie tętniaka aorty wstępującej.

Każdy chory włączony do badań cechował się nadciśnieniem płucnym; ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej wynosiło co

najmniej 40 mmHg, średnia wartość dla całej grupy wynosiła $68,6 \pm 28,7$ mmHg, oraz miarowym rytmem zatokowym; średnia częstość akcji serca wynosiła 79 ± 15 uderzeń/min.

Średnia wartość wskaźnika sercowego mieściła się w granicach normy i wynosiła $3,128 \pm 1,175$ l/min./m².

Średnia wartość całkowitego oporu płucnego przekraczała ponad trzykrotnie normę i wynosiła 758 ± 367 dyn x s x cm⁻⁵.

Średnia wartość ciśnienia późnorozkurczowego w prawej komorze mieściła się w granicach normy i wynosiła $8,6 \pm 2,9$ mmHg, u sześciu chorych wartość ta przekraczała 10 mmHg.

Hemodynamiczna charakterystyka krążenia systemowego przedstawiała się następująco: średnie ciśnienia skurczowe i rozkurczowe wynosiły odpowiednio: $124,9 \pm 28,4$ mmHg i $75,8 \pm 16,6$ mmHg.

Średnia wartość całkowitego oporu systemowego wynosiła 1580 ± 641 dyn x s x cm⁻⁵. Można uznać, że krążenie systemowe nie odbiegało przeciętnie od standardu przyjętego za normę.

Lanatosid "C" był odstawiony u wszystkich chorych przy najmniej jedną dobę przed cewnikowaniem serca, a większość chorych miała odstawiony Lanatosid "C" dwie doby przed zabiegiem.

IV. METODYKA

Ponieważ celem badania była ocena wpływu blokeru kanału wapniowego werapamilu i tlenu na ciśnienia w tętnicy płucnej i opory płucne przeto w metodyce skoncentrowano się na danych hemodynamicznych krążenia płucnego. Parametry hemodynamiczne krążenia systemowego potraktowano jako tło dla zmian krążenia płucnego, umożliwiające porównanie wskaźników czynności obu komór serca oraz zmian w płucnym i systemowym obszarze krążenia.

Badania były wykonywane po skompletowaniu wszystkich danych hemodynamicznych, wynikających ze wskazań do cewnikowania serca.

Badanie składało się z następujących czterech etapów:

- I. Oznaczenia wartości wyjściowych.
- II. Wykonania próby tlenowej.
- III. Wykonania badania wpływu werapamilu na krążenie płucne i czynność prawej komory serca.
- IV. Powtórzenia próby tlenowej.

W pierwszym etapie oznaczono:

1. Minutowe zużycie tlenu, utlenowanie krwi tętniczej i żyłnej, powierzchnię ciała wg wzoru De Bois'a.
2. Zmierzono metodą bezpośrednią ciśnienia: zaklinowania kapilar płucnych, w tętnicy płucnej, w prawej komorze i w prawym przedsionku, oraz metodą pośrednią Korotkowa - ciśnienia systemowe.

3. Zapisano podokresy skurczu prawej i lewej komory serca.

Powyższe dane pozwoliły na uzyskanie następujących parametrów hemodynamicznych: objętości minutowej serca, całkowitych i naczyniowych oporów płucnych, całkowitego oporu systemowego, potrójnego iloczynu prawej i lewej komory serca, pierwszej pochodnej ciśnienia w prawej komorze / dP/dt /, wskaźnika pracy prawej komory, wskaźnika pracy prawej komory podczas wyrzucania, mocy prawej komory podczas wyrzucania, średniej skurczowej szybkości wyrzucania krwi z prawej komory, wskaźnika sztywności prawej komory i wskaźników podokresów skurczu prawej i lewej komory serca.

W drugim etapie wykonano próbę tlenową podając choremu do oddychania przez maskę tlen z szybkością przepływu 6 l/min przez okres 10 min. W 10 min. skompletowano dane jak w punktach 2. i 3.

W trzecim etapie doświadczenia zbadano działanie werapamilu na krążenie płucne i prawą komorę serca. Lek rozpoczęto podawać 20 min. po zakończeniu próby z tlenem / 10 /. 10 mg werapamilu rozpuszczono w 20 ml soli fizjologicznej i podano w krótkiej 10 min. infuzji bezpośrednio do tętnicy płucnej.

Ciśnienia w tętnicy płucnej i podokresy skurczu prawej komory serca zapisano w 5, 10, 15, 20 min. od rozpoczęcia infuzji. W 30 min. skompletowano wszystkie dane hemodynamiczne jak w

punktach 1., 2., 3.

W czwartym etapie doświadczenia powtórzono próbę tlenową i skompletowano potrzebne dane hemodynamiczne jak w punktach 2., 3. Miało to miejsce w 40 min. od rozpoczęcia infuzji werapamilu.

Wszystkie zapisy graficzne wykonano aparatem Mingograf 81 przy użyciu odpowiednich dla konkretnego zapisu czujników i układów wzmacniająco-piszących, tych samych przez cały czas badania.

Ciśnienia w prawym sercu zapisano przez cewnik Cournand 7.5F lub 8F i komorę przetwornikową Statham 23 Db.

Zapisy podokresów skurczu serca wykonano przy szybkości przesuwu papieru 50 mm/s, każda podana wartość u indywidualnego chorego jest średnią liczoną z pięciu kolejnych prawidłowych ewolucji serca. Zapisy podokresów skurczu prawego serca wykonano z równoczesnej rejestracji drugiego kończynowego odprowadzenia elektrokardiograficznego, zapisu fonokardiograficznego i ciśnienia w tętnicy płucnej. Zapis fonokardiograficzny wykonano mikrofonem EMT 25C z drugiej lewej przestrzeni międzyżebrowej przy brzegu mostka, w paśmie częstotliwości 60 Hz lub 120 Hz zależnie od jakości zapisu, lecz tej samej u danego chorego przez cały czas badania.

Podokresy skurczu lewej komory serca wykonano metodą poś-

rednią analogicznie do zapisów podokresów skurczu prawego serca, z tym że posłużono się zapisem fali tętna z prawej tętnicy szyjnej / 146 str. 92 /.

Zapis arteriogramu dokonano czujnikiem AP 202.

Pierwszą pochodną ciśnienia skurczowego w prawej komorze zapisano automatycznie przez układ różniczkujący Mingografu 81. Zapis wykonano na wysokich częstotliwościach 700 Hz lub 400 Hz, lecz tej samej częstotliwości u danego chorego. Każdorazowo obliczano K dla kolejnego oznaczenia dP/dt . Wyliczono dwie wartości pierwszej pochodnej ciśnienia w prawej komorze: wartość maksymalną / $\max dP/dt$ mmHg/s / i wartość przy ciśnieniu skurczowym w prawej komorze wynoszącym 30 mmHg / $dP/dt P=30$ mmHg/s /.

Pomiary zużycia tlenu wykonano pulmotestem formy Godard, pomiary utlenowania próbek krwi Oxymetrem firmy Kipp-Zonen MO 3.

Wartości hemodynamiczne wyliczono według następujących wzorów:

- objętość minutową serca / CO /:

$$CO = \frac{\text{minutowe zużycie tlenu}}{O_2^t - O_2^z} \times 10^{-1} \text{ ml/min, } O_2^t - \text{utlenowa-}$$

nie krwi tętniczej w Vol %, O_2^z - utlenowanie krwi żylnej w vol %.

- wskaźnik sercowy / CI /:

$$CI = \frac{CO}{BSA} \text{ ml/min/m}^2, \text{ BSA - powierzchnia ciała w m}^2.$$

- objętość wyrzutowa / SV /:

$$SV = \frac{CO}{HR} \text{ ml/uderz.}, \text{ HR - częstość akcji serca.}$$

- wskaźnik objętości wyrzutowej / SVI /:

$$SVI = \frac{SV}{BSA} \text{ ml/uderz./m}^2$$

- całkowity opór płucny /TPR /:

$$TPR = \frac{PAP_m}{CO} \times 80 \text{ dyn} \times s \times \text{cm}^{-5}, \text{ PAP}_m \text{ - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej.}$$

- naczyniowy opór płucny / PVR /:

$$PVR = \frac{PAP_m - PAWP_m}{CO} \times 80 \text{ dyn} \times s \times \text{cm}^{-5}, \text{ PAWP}_m \text{ - średnie ciśnienie zaklinowania kapilar płucnych.}$$

- całkowity opór systemowy / SR /:

$$SR = \frac{BP_m}{CO} \times 80 \text{ dyn} \times s \times \text{cm}^{-5}, \text{ BP}_m \text{ - średnie ciśnienie w aorcie.}$$

Zmierzono następujące podokresy skurczu prawej komory serca:

- odstęp $Q-S_1$, od załamka Q elektrokardiogramu do pierwszej wysokoczęstotliwej o dużej amplitudzie składowej pierwszego tonu fonokardiogramu,
- odstęp $Q-S_{2p}$ / czas całkowitego skurczu prawej komory serca/, od załamka Q elektrokardiogramu do składowej płucnej drugiego tonu w fonokardiogramie,
- podokres wyrzucania prawej komory / RVET /, wyznaczono z zapisu ciśnienia w tętnicy płucnej od początku wznoszenia krzywej

ciśnienia do wcięcia dikrotycznego

- podokres przedwyrzutowy prawej komory / RVPEP/ , obliczono odejmując od odstępu $Q-S_{2p}$ podokres wyrzucania,
- wskaźnik podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania prawej komory / RV PEP/ET /, wyliczono jako iloraz tych dwóch wartości,
- wskaźnik całkowitego skurczu prawej komory / $Q-S_{2p}^I$ /, wyliczono według wzoru / 29 /:

$$Q-S_{2p}^I = Q-S_{2p} + 2,53 \times HR$$

- wskaźnik podokresu wyrzucania prawej komory / RVETI /, wyliczono według wzoru / 29 /:

$$RVETI = RVET + 3,06 \times HR$$

Zmierzono następujące podokresy lewej komory serca:

- odstęp $Q-S_{2a}$ / czas całkowitego skurczu lewej komory serca /, od załamka Q elektrokardiogramu do składowej aortalnej drugiego tonu fonokardiogramu,
- podokres wyrzucania lewej komory wyznaczono z arteriogramu od początku wznoszenia krzywej fali tętna do wcięcia dikrotycznego,
- wskaźniki całkowitego skurczu lewej komory i podokresu wyrzucania lewej komory wyliczono ze wzorów Weisslera według / 90, 146 str.94 /,
- wskaźnik podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania wyliczono z ilorazu tych dwóch wartości,

Wielkości podokresów skurczu prawej i lewej komory serca wyrażono w milisekundach / ms /.

Potrójny iloczyn prawej komory / TTIR / wyliczono ze wzoru:
 $TTIR = PAPS \times HR \times RVET \text{ mm} \times \text{s/min.}$, PAPS - ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej.

Potrójny iloczyn lewej komory / TTIL / wyliczono ze wzoru:
 $TTIL = BPs \times HR \times LVET \text{ mm} \times \text{s/min.}$, BPs - ciśnienie skurczowe w aorcie.

Obliczono następujące wskaźniki hemodynamiczne czynności prawej komory:

- średnia skurczowa szybkość wyrzucania krwi z komory /RVMSER/:

$$RVMSER = \frac{SVI}{RVET} \text{ ml/s/m}^2,$$

- indeks pracy prawej komory / RVWI /:

$$RVWI = CI \times 0,0136 \times /PAPS - RVEDP / \text{ kgm/min/m}^2, \text{ RVEDP -}$$

ciśnienie późnorozkurczowe w prawej komorze,

- indeks pracy prawej komory podczas wyrzucania krwi /RVSWI/:

$$RVSWI = SVI \times 0,0136 \times / PAPS - RVEDP / \text{ g/uderz./m}^2,$$

- moc prawej komory podczas wyrzucania krwi / RVSP /:

$$RVSP = \frac{RVWI}{RVET \times HR} \text{ g/s/m}^2,$$

- wskaźnik sztywności prawej komory / RVS /:

$$RVS = \frac{RVEDP - RVAEDP}{SV} \text{ mmHg/ml}, \text{ RVAEDP - ciśnienie wczesno-}$$

rozkurczowe w prawej komorze.

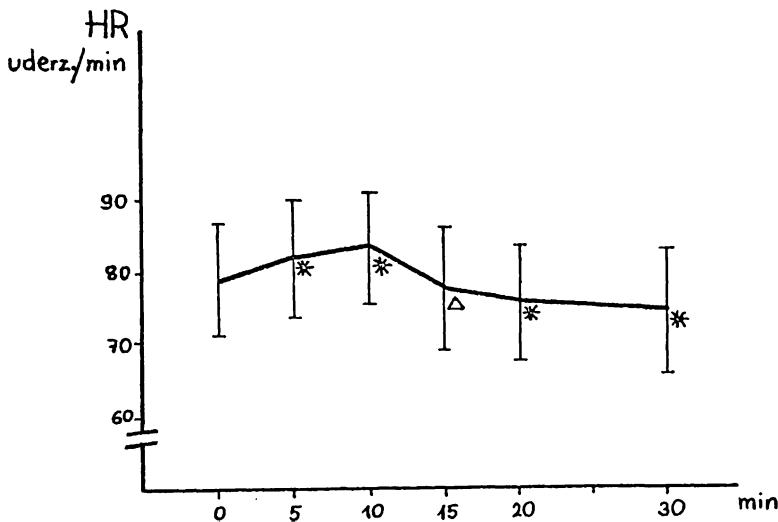
Obliczenia statystyczne stosując test Studenta oraz współczynnik korelacji r , obliczono używając programu kalkulatora Instrument Texas model 580.

V. WYNIKI

Działanie werapamilu.

1. Działanie werapamilu na hemodynamikę krążenia płucnego.

Średnia częstość akcji serca, która wyjściowo wynosiła $79 \pm 15,3$ uderz./min., w końcowym efekcie, mierzonym w 30 min. od rozpoczęcia infuzji werapamilu, była znamienne statystycznie wolniejsza $/p < 0,025/$, / tabl. II /. Jednak w trakcie infuzji częstość akcji serca wykazała dwa kierunki zmian / rys.1 /.



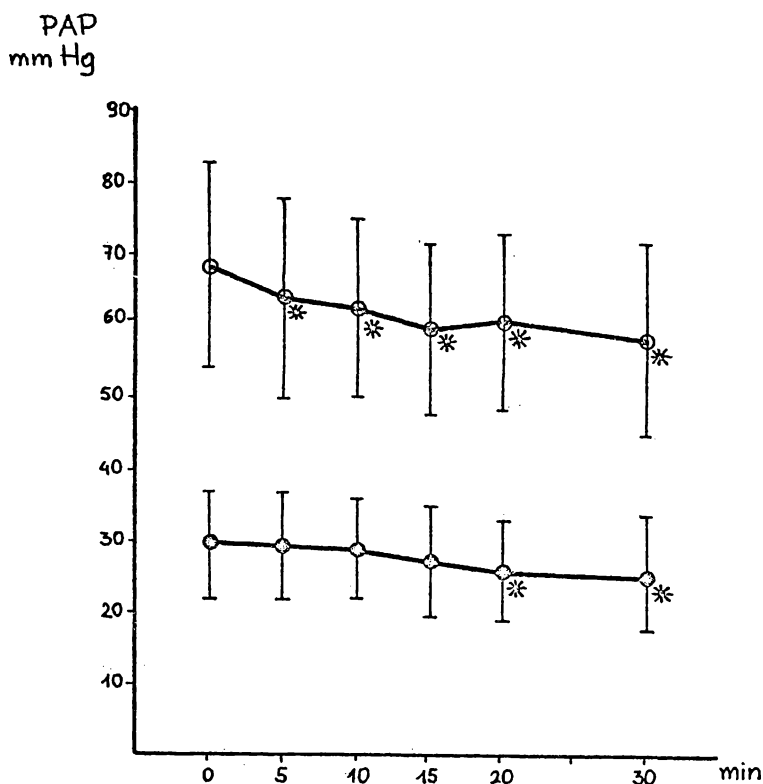
Rys.1. Średnie wartości częstości akcji serca /HR/ po podaniu werapamilu.

- 0 - wartość wyjściowa,
- * - wartość średnia jest statystycznie znamienne różna od wartości wyjściowej $/p \text{ co najmniej } < 0,050/$,
- Δ - wartość średnia jest statystycznie znamienne różna od wartości poprzedniej $/p < 0,005/$.

Początkowo, do 10 min. wzrosła znamienne statystycznie / $p < 0,025$ /, a następnie zwolniła znamienne statystycznie pomiędzy 10 a 15 min. / $p < 0,005$ /. Trend zwolnienia utrzymał się do końca badania. Różnice były statystycznie znamienne od 20 min. doświadczenia. U niektórych chorych / chorzy 3,8,17,18, w tbl.I / nie zaobserwowano zwolnienia akcji serca w 30 min., w żadnym przypadku wzrost nie przekraczał 10 % wartości wyjściowej. We wszystkich przypadkach największe przyspieszenie akcji serca następowało w 10 min. badania.

Średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej wykazały stałą tendencję spadkową / rys.2 i tbl.II /.

Zmiany były najsilniej wyrażone w 30 min. badania, kiedy to ciśnienie skurczowe spadło o 14,6 % / $p < 0,005$ /, a rozkurczowe o 15,9 % / $p < 0,010$ /. Spadek ciśnienia skurczowego był znamienny od 5 min. badania, zaś na poziomie znamienności poniżej 0,005 utrzymywał się od 15 min. badania. Ciśnienie rozkurczowe w tętnicy płucnej obniżyło się znamienne od 20 min. badania. Tylko u jednego chorego / 18. w tbl.I. / ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej nie obniżyło się, a u czterech chorych / 14,17,19,20 w tbl.I. / ciśnienie rozkurczowe wzrosło w granicach 4-10 mmHg w 30 min. badania.

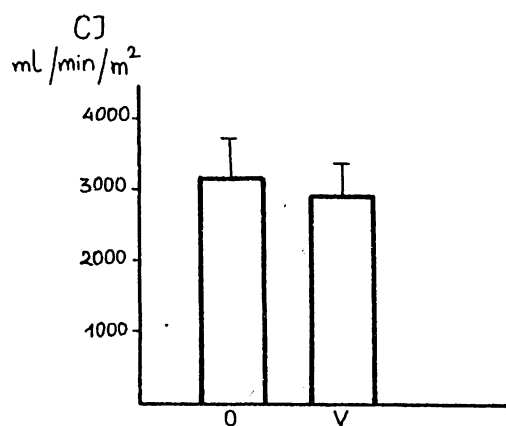


Rys.2. Średnie wartości ciśnienia skurczowego /o / i rozkurczowego /• / w tętnicy płucnej /PAP/ po werapamilu.

o - wartość wyjściowa,
 * - wartość średnia jest statystycznie
 znamienne różna od wartości wyjściowej
 /p co najmniej < 0,050/.

Wskaźnik sercowy zmalał nieznacznie z $3,128 \pm 1,175$ l/min./m² do $2,920 \pm 0,935$ l/min./m², a wskaźnik objętości wyrzutowej nie zmienił się / rys.3, tbl.II./ w 30 min. badania. W pojedynczych przypadkach / chorzy 3,5,7,11,13,17, w tbl.I. / wskaźnik sercowy wzrósł w granicach 0,2 - 1,7 l/min./m². Przeciętna wartość średniego ciśnienia zaklinowania kapilar płucnych zmalała w 30 min. badania znamienne statystycznie

/ $p < 0,010$ /, o 12,6 % /tbl.II./. Tylko u trzech chorych /8,9,19, w tbl.I./ ciśnienie zaklinowania kapilar płucnych wzrosło w granicach 0,8 - 4,4 mmHg.

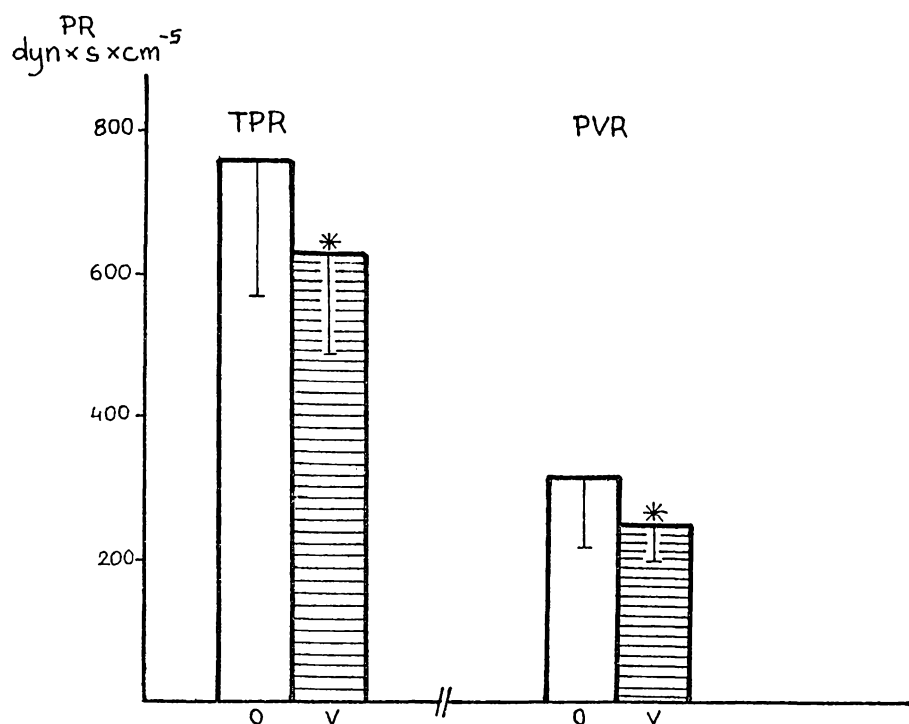


Rys.3. Średnie wartości wskaźnika sercowego /CI/ przed werapamilem /0 / i w 30 min. po podaniu leku /V /.

Średnie wartości całkowitych oporów płucnych i oporów naczyń płucnych zmniejszyły się statystycznie znamienne odpowiednio o 17 % / $p < 0,025$ / i 20,4 % / $p < 0,050$ / w 30 min. badania / rys.4, tbl.II./.

Odmienne od przeciętnej reakcję polegającą na nieznacznym wzroście oporów całkowitych płucnych zaobserwowano u czterech chorych / 6,11,14,18, w tbl.I. /, w jednym przypadku / chory 16 w tbl.I. / wzrost był znaczny o $492 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$.

W pojedynczych przypadkach / chory 5, 8, 12, 18 w tbl. I. / nastąpiły wzrosty naczyniowych oporów płucnych, maksymalnie o $82 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$.



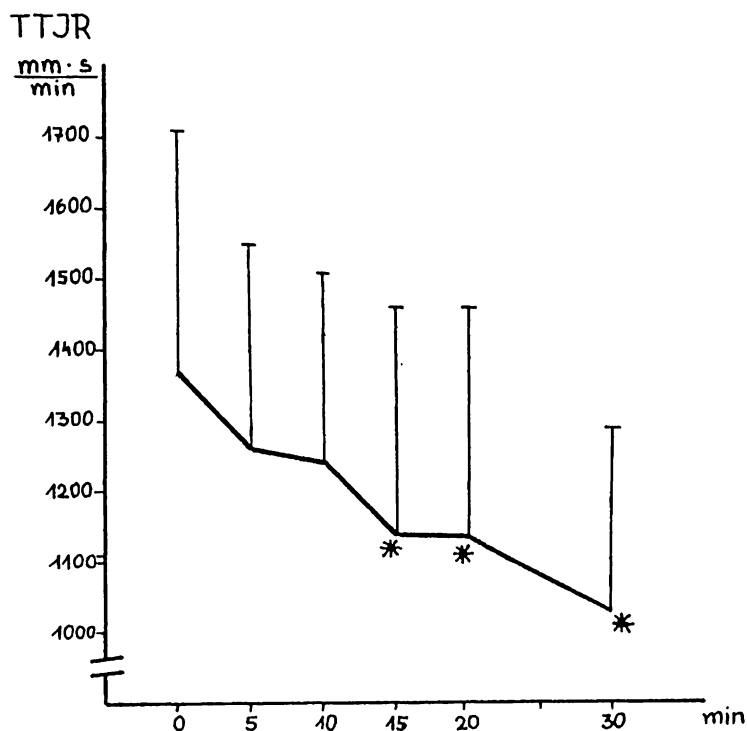
Rys.4. Średnie wartości oporów płucnych /PR/ całkowitych /TPR/ i naczyniowych /PVR/ przed podaniem werapamilu / 0 / i po podaniu leku / v /.

* - wartość średnia jest statystycznie znacznie różna od wartości wyjściowej /p co najmniej < 0,050/.

Średnia wartość potrójnego iloczynu prawej komory wykazała stały trend spadkowy, znamienny statystycznie od 15 min. /p < 0,025 /, a maksymalny w 30 min. badania, o 25,3 % / p < 0,005 /, / rys. 5, tbl.II. /.

Średnia wartość ciśnienia późnorozkurczowego w prawej komorze zmniejszyła się nieznacznie w 30 min. badania o 1 mmHg.

Tylko u jednego chorego ciśnienie to wzrosło o 8 mmHg / chory 20 w tbl.I. /. Przeciętna wartość średniego ciśnienia w prawym przedsionku zmalała nieistotnie o 1 mmHg w 30 min. badania. U żadnego z chorych średnie ciśnienie w prawym przedsionku nie było większe niż 10,4 mmHg w wyniku działania werapamilu.



Rys.5. Średnie wartości potrójnego iloczynu prawej komory /TTIR/ po podaniu werapamilu.

0 - wartość wyjściowa,
 * - wartość średnia jest statystycznie
 miennie różna od wartości wyjściowej
 /p co najmniej < 0,025/

2. Działanie werapamilu na podokresy skurczu prawej komory serca / tbl.III. /.

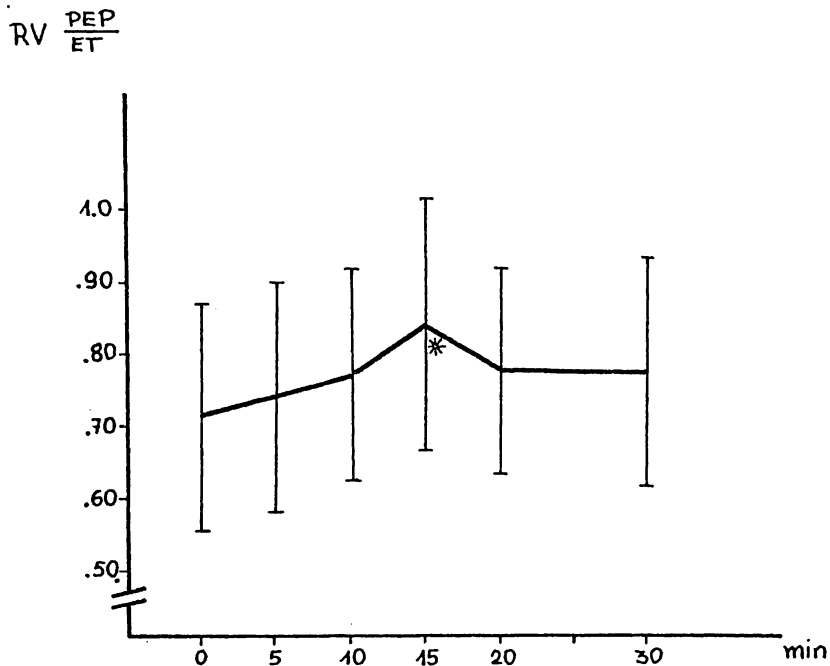
Średnia wartość całkowitego skurczu prawej komory zmniejszyła się początkowo, w 5 i 10 min., a następnie zwiększyła się tak, że nie różniła się znamienne od wartości wyjściowej, w 30 min. badania. Średnia wartość wskaźnika całkowitego skurczu prawej komory nie zmieniała się znamienne w wyniku działania werapamilu. Tendencja zniżkowa wystąpiła od 20 min. badania.

Średnia wartość podokresu wyrzucania prawej komory uległa znamiennej statystycznie zmniejszeniu w 10 i 15 min. badania / $p < 0,005$ /, a następnie zwiększyła się od 20 min. tak, że sumarycznym efektem było nieznamienne zmniejszenie, o 4,3 %, w 30 min. badania. Średnia wartość wskaźnika podokresu wyrzucania prawej komory wykazała trend spadkowy znamieny statystycznie / $p < 0,050$ / w 20 min., następnie wzrosła tak, że w 30 min. działania werapamilu była nieznamiennie mniejsza od wartości wyjściowej.

Średnia wartość podokresu przedwyrzutowego prawej komory wzrosła znamienne statystycznie o 10,1 % / $p < 0,050$ / w 15 min., następnie zmalała, dając sumarycznie nieznamienny wzrost o 5,1 % w 30 min. badania.

Średni wskaźnik podokres przedwyrzutowy do podokresu wy-

rzucania prawej komory początkowo wzrósł znacząco, maksymalnie w 15 min., o 18,3 % / $p < 0,010$ /, a następnie obniżył się i w 30 min. badania był nieznacznie, o 9,9 %, większy od wartości wyjściowej / rys. 6. /.



Rys.6. Średnie wartości wskaźnika podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania prawej komory /RV $\frac{PEP}{ET}$ / po podaniu werapamilu.

- 0 - wartość wyjściowa,
- * - wartość średnia jest statystycznie znacząco różna od wartości wyjściowej / p co najmniej $< 0,050$ /.

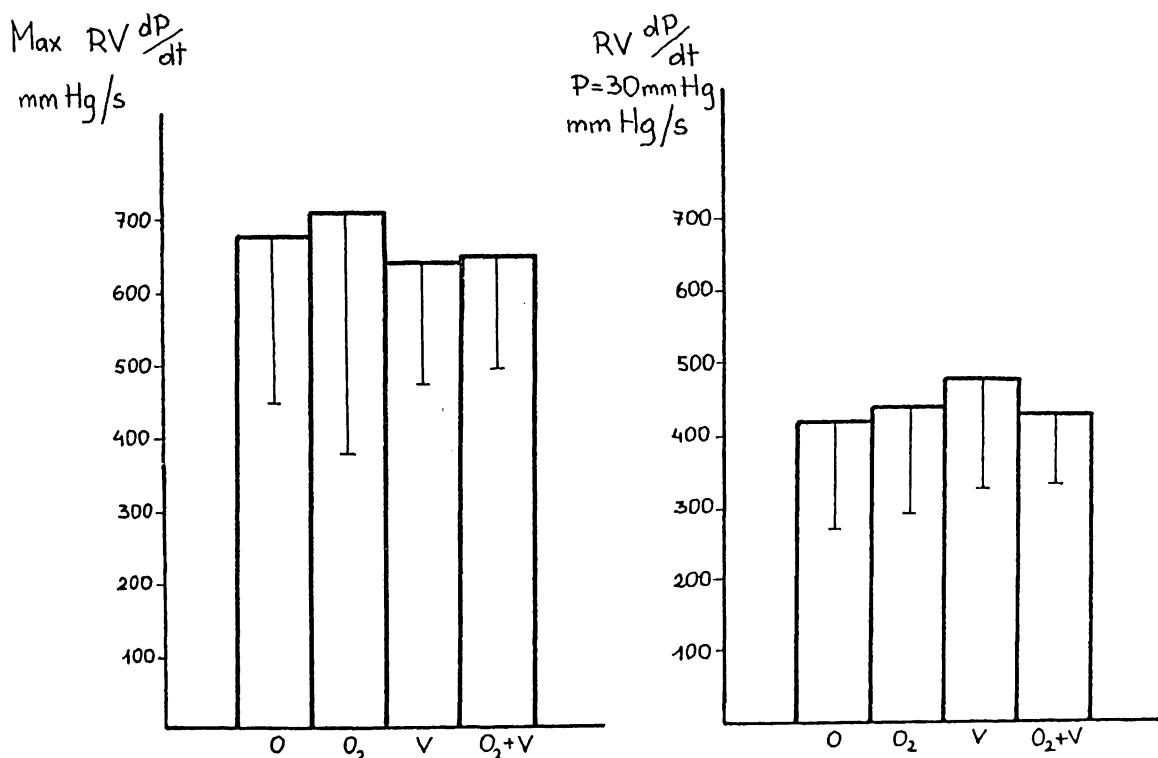
U pięciu chorych / 6,7,12,18 w tbl.I./ zaobserwowano wzrost tego wskaźnika powyżej 0,20 w wyniku działania werapamilu.

Średnia wartość odstępu $Q-S_1$ nie zmieniła się istotnie w czasie całego badania.

3. Działanie werapamilu na parametry czynności prawej komory serca.

- Działanie werapamilu na parametry podokresu przedwyrzutowego.

Średnia wartość max. dP/dt prawej komory zmniejszyła się o 5,2 %, a średnia wartość dP/dt $P=30$ prawej komory wzrosła o 13,7 %. Żadna ze zmian nie była statystycznie znamienna /rys.7, tabl.II./.



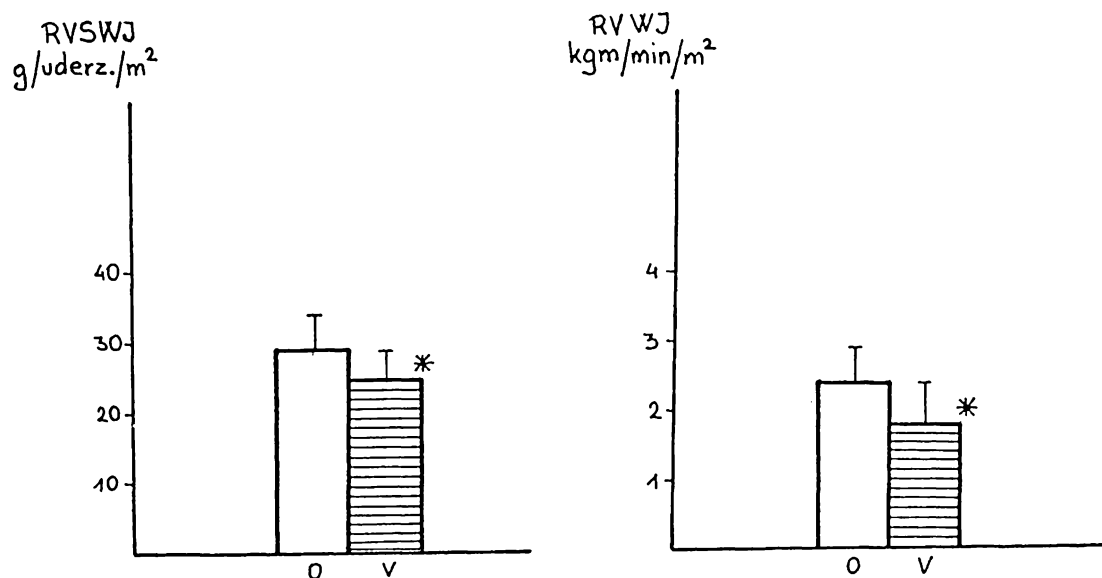
Rys.7. Średnie wartości maksymalnej szybkości narastania ciśnienia w prawej komorze /Max. RV dP/dt / i szybkości narastania ciśnienia w prawej komorze przy ciśnieniu równym 30 mmHg /RV dP/dt $P=30$ mmHg/.

O - wartość wyjściowa, O₂ - wartość po próbie tlenowej,
V - wartość po werapamilu, O₂+V - wartość po łącznym działaniu werapamilu i próby tlenowej.

Należy podkreślić, że indywidualne wartości były znacznie różne od wartości średniej.

- Działanie werapamilu na parametry podokresu wyrzucania prawej komory.

Średnie wartości indeksu pracy prawej komory i indeksu pracy prawej komory podczas wyrzucania zmalały statystycznie znamienne w wyniku działania werapamilu, odpowiednio z $\bar{x} = 2,35 \pm 0,95 \text{ kgm/min./m}^2$ do $\bar{x} = 1,8 \pm 1,2 \text{ kgm/min./m}^2$ / $p < 0.050$ / i z $\bar{x} = 29,2 \pm 9,6 \text{ g/uderz./m}^2$ do $\bar{x} = 24,6 \pm 10,4 \text{ g/uderz./m}^2$ / $p < 0,025$ /, / rys.8. /.



Rys.8. Średnie wartości indeksu pracy podczas wyrzucania /RVSJ/ i indeksu pracy /RVWJ/ prawej komory serca przed werapamilem / O / i w 30 min. po podaniu leku / V /.

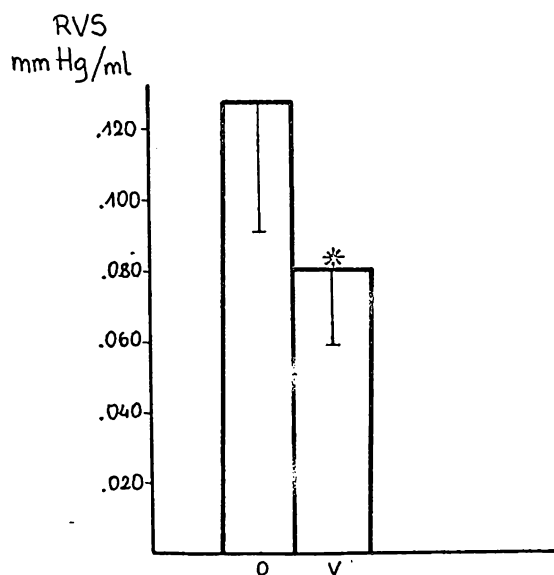
* - wartość średnia jest statystycznie znamienne różna od wartości wyjściowej / p co najmniej $< 0,050$ /.

Średnia moc prawej komory podczas wyrzucania zmniejszyła się nieznamiennie statystycznie z $\bar{x} = 108,8 \pm 36,7 \text{ g/s/m}^2$ do $\bar{x} = 97,9 \pm 61,3 \text{ g/s/m}^2$ w 30 min. badania / Tbl.II /.

Równocześnie przeciętna szybkość wyrzucania krwi z prawej komory wzrosła nieznamiennie statystycznie o 7 % / Tbl.II. /.

- Działanie werapamilu na parametry rozkurczowe prawej komory.

Średnia wartość wskaźnika sztywności, wynosząca wyjściowo $0,127 \pm 0,073 \text{ mmHg/ml}$, uległa pod wpływem werapamilu zmniejszeniu do $0,080 \pm 0,043 \text{ mmHg/ml}$ / $p < 0,025$ /, / rys. 9./.



Rys.9. Średnie wartości wskaźnika sztywności prawej komory /RVS/ przed werapamilem /0/ i po podaniu leku /v/.

* - średnia wartość jest statystycznie znacząco różna od wartości wyjściowej / $p < 0,025$ /.

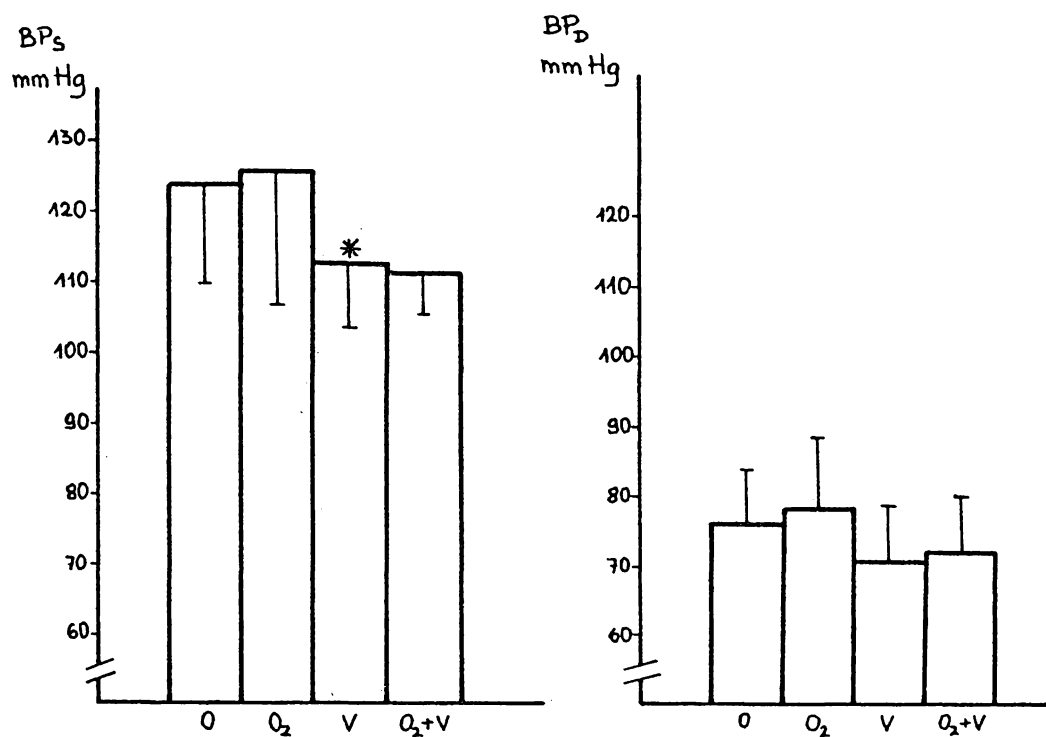
W indywidualnych przypadkach obserwowano jednak różne zachowanie się tego parametru: u jedenastu chorych obniżył się, ale u sześciu badanych zwiększył się.

Średnia wartość minutowego zużycia tlenu, wynosząca wyjściowo $237 \pm 40,7$ ml/min., zmalała statystycznie znamienne o 8,5 % / $p < 0,025$ / w wyniku działania werapamilu. Równocześnie średnie wysycenie tlenem krwi tętniczej, wynoszące wyjściowo $93,1 \pm 6,7$ % nie zmieniło się istotnie i wynosiło w 30 min. badania $92,4 \pm 8,8$ %.

4. Działanie werapamilu na krążenie systemowe.

Średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia systemowego obniżyły się. Ciśnienie skurczowe obniżyło się znamienne już w 5 min., o 6,5 % / $p < 0,025$ /, maksymalnie w 10 min., o 12,1 % / $p < 0,005$ /, następnie wzrosło i w 30 min. badania było o 9,6 % znamienne mniejsze od wartości wyjściowej / $p < 0,010$ /. Ciśnienie rozkurczowe miało tendencję malejącą, najniższą wartość osiągnęło w 30 min. badania /rys.10, tbl.II/.

Średni systemowy opór całkowity zmalał nieznamiennie w wyniku działania werapamilu /Tbl.II./.



Rys.10. Średnie wartości ciśnień systemowych: skurczowego /BP_S/ i rozkurczowego /BP_D/.

0 - wartość wyjściowa,

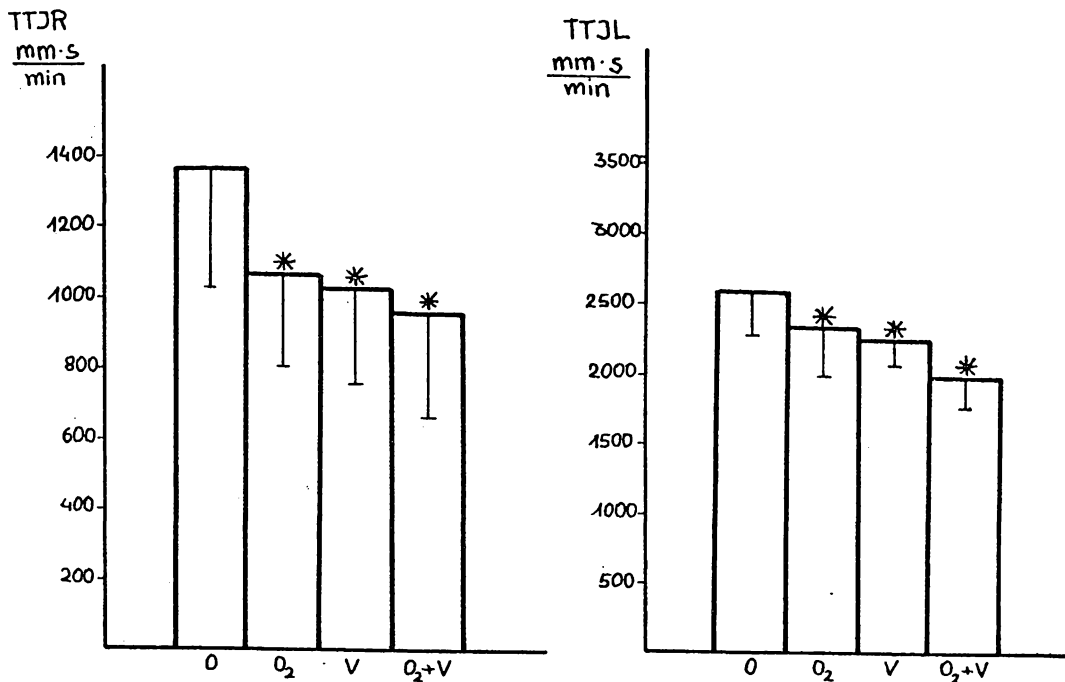
O₂ - wartość po próbie tlenowej,

V² - wartość po werapamilu,

O₂+V - wartość po łącznym działaniu werapamilu i próby tlenowej,

* - wartość średnia statystycznie znacząco różna od wartości wyjściowej /p < 0,010/.

Średnia wartość potrójnego iloczynu lewej komory zmalała znacząco statystycznie o 13,1 % / p < 0,025 / w wyniku działania werapamilu /rys.11, tbl.II/.



Rys.11. Średnie wartości potrójnego iloczynu prawej /TTJR/ i lewej /TTJL/ komory serca.

0 - wartość wyjściowa,

O₂ - wartość po próbie tlenowej,

V² - wartość po werapamilu,

O₂+V - wartość po łącznym działaniu werapamilu i próby tlenowej,

* - wartość średnia jest statystycznie znamienne różna od wartości wyjściowej /p co najmniej < 0,025/.

Średnia wartość wskaźnika całkowitego skurczu lewej komory zmniejszyła się znamienne statystycznie z $\bar{x} = 557,8 \pm 27,3$ ms do $\bar{x} = 549 \pm 30,5$ ms / p < 0,050 / w 30 min. badania.

Średnia wartość wskaźnika podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania lewej komory nie zmieniła się znamienne statystycznie w wyniku działania werapamilu.

Wynik próby tlenowej.

1. Działanie tlenu na hemodynamikę krążenia płucnego /TbI.IV/.

Częstość akcji serca zwolniła w wyniku działania tlenu
znamiennie statystycznie o 10,1 % / $p < 0,005$ /. Reakcja była
jednolita u wszystkich chorych.

Średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia w
tętnicy płucnej obniżyły się znamiennie statystycznie odpowied-
nio o 10,8 % / $p < 0,005$ / i 9,6 % / $p < 0,050$ /, /rys.12,
TbI.IV./.

Jednakże w indywidualnych przypadkach zaobserwowano odmienne
od średniej zachowanie ciśnień. U dwojga chorych / 13,17 w
TbI.I./ skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej wzrosło o 2 mmHg,
zaś u chorych / 17,18,19,20 w TbI.I./ciśnienie rozkurczowe
wzrosło w granicach 8 mmHg, w wyniku działania tlenu.

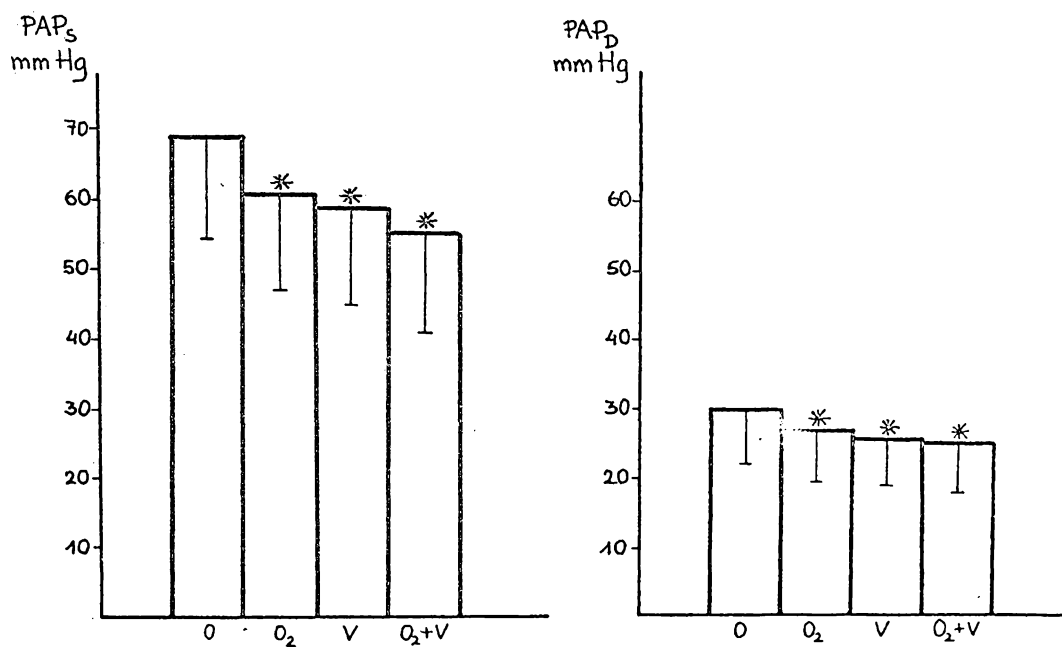
Średnia wartość potrójnego iloczynu prawej komory zmalała
znamiennie statystycznie o 22,1 % / $p < 0,005$ / w stosunku do
wartości wyjściowej / rys. 11. /. Tylko u dwojga chorych / 13,
17 w TbI.I. / nastąpiła odmienna reakcja, w postaci wzrostu
tego parametru, o 17 % i 18 %.

Przeciętna wartość średniego ciśnienia zaklinowania kapilar
płucnych nie zmieniła się znamiennie.

Wprawdzie średnia wartość ciśnienia późnorozkurczowego w

prawej komorze obniżyła się nieznacznie statystycznie o 4,7 % lecz u ośmiu chorych nastąpił mierny wzrost ciśnienia najczęściej o około 2 mmHg.

Przeciętna wartość średniego ciśnienia w prawym przedsionku wzrosła nieznacznie o 1,3 %. W żadnym przypadku nie nastąpił wzrost większy niż 2 mmHg.



Rys. 12. Średnie wartości ciśnienia skurczowego /PAP_s/ i rozkurczowego /PAP_d/ w tętnicy płucnej.

- 0 - wartość wyjściowa,
- O₂ - wartość po tlenie,
- V² - wartość po werapamilu,
- O₂+V - wartość po łącznym działaniu werapamilu i próby tlenowej,
- * - wartość średnia jest statystycznie znacznie różna od wartości wyjściowej /p co najmniej < 0,050/.

2. Działanie próby tlenowej na podokresy skurczu prawej komory serca.

Średnia wartość okresu całkowitego skurczu prawej komory wzrosła znamienne statystycznie / $p < 0,010$ /, podczas gdy średni wskaźnik tego okresu nie zmienił się znamienne statystycznie / Tbl.IV./.

Średnia wartość podokresu wyrzucania prawej komory nie zmieniła się znamienne statystycznie pod wpływem próby tlenowej. Wskaźnik tego podokresu skrócił się znamienne statystycznie z $\bar{x} = 512,2 \pm 48$ ms do $\bar{x} = 493,3 \pm 41,9$ ms / $p < 0,025$ /. U czterech chorych / 1,3,14,17, w Tbl.I./ zaobserwowano wzrost wskaźnika podokresu wyrzucania prawej komory maksymalnie o 32 ms.

Średnia wartość podokresu przedwyrzutowego prawej komory wydłużyła się znamienne statystycznie z $\bar{x} = 178,9 \pm 51$ ms do $\bar{x} = 192,9 \pm 51,3$ ms / $p < 0,050$ / pod wpływem tlenu. Równocześnie wskaźnik podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania prawej komory wzrósł nieznamiennie o 7 % w stosunku do wartości wyjściowej / Tbl.IV. /. U dwojga chorych / 12,20 w Tbl.I. / zaobserwowano większy wzrost tego wskaźnika o 0,3 .

Czas trwania odstępu Q-S₁ nie zmienił się w wyniku działania tlenu.

3. Działanie próby tlenowej na parametry czynności prawej komory.

Średnie wartości $\max dP/dt$ i dP/dt $P=30$ prawej komory nie zmieniły się znamienne statystycznie, obie jednak wzrosły odpowiednio o 4,4 % i 4,1% / rys.7., Tbl.IV./.

4. Działanie próby tlenowej na krążenie systemowe.

Średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia systemowego nie zmieniły się znamienne statystycznie pod wpływem tlenu, obydwie wykazały tendencję wzrostową, odpowiednio o 1,3% i 3,6% /rys.10., Tbl.IV./.

Średnia wartość potrójnego iloczynu lewej komory zmniejszyła się znamienne statystycznie o 9,7% / $p < 0,010$ /, / rys.11., Tbl.IV./.

Średnia wartość wskaźnika całkowitego skurczu lewej komory nieznacznie się zmniejszyła / $\bar{x} = 557,8 \pm 27,3$ ms - $\bar{x} = 552,3 \pm 33,1$ ms / pod wpływem tlenu.

Średnia wartość wskaźnika podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania lewej komory wzrosła minimalnie o 2,1% / $\bar{x} = 0,46 \pm 0,1$ - $\bar{x} = 0,47 \pm 0,12$ /.

Różnica pomiędzy działaniem werapamilu a próby tlenowej.

Werapamil, w stosunku do próby tlenowej, wpłynął istotnie odmiennie na następujące parametry / Tbl.IV./:

- obniżył średnie ciśnienie zaklinowania kapilar płucnych i średnie ciśnienie w prawym przedsionku,
- skrócił czas całkowitego skurczu prawej komory / zarówno poprzez skrócenie podokresu wyrzutu jak i poprzez mniejsze wydłużenie podokresu przedwyrzutowego /,
- obniżył skurczowe i rozkurczowe ciśnienie w krążeniu systemowym.

Efekt łącznego działania werapamilu i próby tlenowej.

1. Działanie werapamilu i tlenu na hemodynamikę krążenia płucnego.

Średnia częstość akcji serca uległa znamiennej statystycznie zwolnieniu, o 12 %, / $p < 0,005$ /, / Tbl.IV./. Indywidualnie tylko u dwóch chorych / 8,17 w Tbl.I./ wzrosła ona o 2 i 10 / uderz./min./.

Średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej obniżyły się znamiennej statystycznie, / $p < 0,005$ /, odpowiednio o 19,5 % i 16,6 % /rys.12., Tbl.IV./.

Odmienne od wartości średnich zachowywało się ciśnienie skurczowe u dwojga chorych / 17, 20 w Tbl.I./ i ciśnienie rozkurczowe u trojga chorych / 17, 19, 20 w Tbl.I./. Jakkolwiek u chorych tych stwierdzono niewielkie wzrosty ciśnień w tętnicy płucnej to u jednego chorego / 14 w Tbl.I./ ciśnienie rozkurczowe w tętnicy płucnej wzrosło o 8 mmHg / w następstwie łącznego działania werapamilu i tlenu /.

Średnia wartość potrójnego iloczynu prawej komory zmalała znamienne statystycznie o 30,2 % / $p < 0,005$ /, / rys.11, Tbl.IV./. Niewielki wzrost tego parametru stwierdzono u czterech chorych / 8, 17, 18, 19 w Tbl. I./.

Przeciętna wartość średniego ciśnienia zaklinowania kapilar płucnych zmalała znamienne statystycznie o 20 % / $p < 0,010$ /, / Tbl. IV./.

Średnia wartość ciśnienia późnorozkurczowego w prawej komorze obniżyła się znamienne statystycznie o 17,4 % / $p < 0,025$ /, / Tbl.IV./. Indywidualnie u pięciu chorych / 4, 12, 14, 19, 20 w Tbl.I./ nastąpił nieznaczny wzrost w granicach 1,6 - 3,6 mmHg ciśnienia późnorozkurczowego w prawej komorze, w wyniku łącznego działania werapamilu i tlenu. Tylko u jednego chorego / 20 w Tbl.I. / wartość ciśnienia późnorozkurczowego przekroczyła 10 mmHg na końcu badania.

Przeciętna wartość średniego ciśnienia w prawym przedsionku obniżyła się nieznamiennie statystycznie / Tbl.IV. /.

2. Działanie werapamilu i próby tlenowej na podokresy skurczu prawej komory.

Średni czas trwania całkowitego skurczu prawej komory wydłużył się nieznamiennie statystycznie, zaś wskaźnik tego okresu skrócił się znamienne statystycznie / $p < 0,010$ /, / Tbl.IV./.

Średnia wartość podokresu wyrzucania prawej komory i wskaźnik tego podokresu nie zmieniły się znamienne statystycznie pod wpływem łącznego działania werapamilu i tlenu i wynosiły odpowiednio $266,9 \pm 59$ ms i $486,7 \pm 58$ ms.

Łączne działanie werapamilu i tlenu nie zmieniło istotnie wartości podokresu przedwyrzutowego i wskaźnika podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania prawej komory, które wynosiły odpowiednio $182,8 \pm 52,3$ ms i $0,75 \pm 0,4$.

Średnia wartość odstępu Q-S₁ nie zmieniła się w wyniku łącznego działania werapamilu i tlenu.

3. Działanie werapamilu i próby tlenowej na parametry czynności prawej komory.

Żaden ze wskaźników, ani $\max dP/dt$, ani dP/dt $P=30$ prawej komory nie zmieniły się znamienne statystycznie / rys.7., Tbl.IV./.

4. Działanie werapamilu i próby tlenowej na krążenie systemowe.

Średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia systemowego nie zmieniły się znamienne statystycznie /rys.10, Tbl.IV./.

Pod wpływem werapamilu i tlenu średnia wartość potrójnego iloczynu lewej komory zmniejszyła się znamienne statystycznie o 23,8 % / $p < 0,005$ /, /rys.11, Tbl.IV./.

Średni wskaźnik całkowitego skurczu lewej komory zmniejszył się znamienne statystycznie do $543,3 \pm 26,6$ ms / $p < 0,005$ /.

Łączne działanie werapamilu i tlenu nie zmieniło, w stosunku do wartości wyjściowej, wskaźnika podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania lewej komory.

Różnica pomiędzy łącznym działaniem werapamilu i próby tlenowej a działaniem samego werapamilu.

Werapamil i próba tlenowa w stosunku do samego werapamilu wpłynęły istotnie odmiennie na następujące parametry /Tbl.IV./:

- zwolniły akcję serca,
- obniżyły ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej,
- zmniejszyły wskaźnik całkowitego skurczu prawej komory serca,

- zmniejszyły potrójny iloczyn lewej komory serca.

Różnica pomiędzy łącznym działaniem werapamilu i próby tlenowej a działaniem samej próby tlenowej.

Werapamil i próba tlenowa w stosunku do samej próby tlenowej wpłynęły istotnie na następujące parametry / Tbl.IV./:

- obniżyły ciśnienia: skurczowe w tętnicy płucnej, średnie zaklinowania kapilar płucnych, późnorozkurczowe w prawej komorze, średnie w prawym przedsionku,
- zmniejszyły potrójny iloczyn prawej komory serca,
- skróciły wskaźnik całkowitego skurczu prawej komory serca.

VI. OMÓWIENIE

W doborze materiału do przedstawionych badań starano się skoncentrować na jego jednorodności. Do grupy badanej zakwalifikowano chorych z niebudzącym wątpliwości nadciśnieniem płucnym, ze skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej powyżej 40 mmHg, u których w mechanizmie nadciśnienia, oprócz innych przyczyn, istnieje udokumentowany element wazokonstrykcyjny / 23, 32, 36, 63, 138, 159 /. U piętnastu spośród badanych chorych zwężenie lewego ujścia żylnego było rozpoznaniem podstawowym lub towarzyszącym, u czterech chorych rozpoznano pierwotne nadciśnienie płucne, u jednego niedomykalność aortalną.

Do grupy badanej włączono tylko chorych z miarowym rytmem zatokowym. Kierowano się przy takim doborze przypadków faktem, że do oceny czynności prawej komory serca miano zastosować podokresy skurczu prawej komory serca. Rytm zatokowy gwarantuje bowiem większą dokładność pomiarów podokresów skurczu prawej i lewej komory serca.

Lanatosid "C" i diuretyki odstawiono minimum dobę przed badaniem. W przypadku Lanatosidu "C" chciano wyeliminować sumowanie się jego działania z działaniem werapamilu na układ przewodzący.

Działanie werapamilu.

W wyniku działania werapamilu w badanej grupie chorych nastąpiło początkowo znamienne statystycznie, w 10 min., przyspieszenie akcji serca. Odpowiadało ono czasowo zakończeniu podawania leku. Równocześnie nastąpił największy w trakcie badania spadek systemowego ciśnienia skurczowego. Spadek ten narastał od rozpoczęcia podawania leku. Wydaje się, że fakt spadku ciśnienia systemowego z równoczesnym przyspieszeniem akcji serca można wytłumaczyć silnym wazodilatacyjnym działaniem leku, które doprowadziło do odruchu z baroreceptorów i następowej sympatykotonii. Odruchowe przyspieszenie akcji serca zostało następnie zahamowane i odwrócone, dając znamienne statystycznie zwolnienie częstości akcji serca. Obserwowane zwolnienie akcji serca można odnieść do bezpośredniego działania werapamilu na układ bodźcotwórczy i przewodzący serca. Powyższa interpretacja w sensie zaobserwowanej sekwencji zmian i działających mechanizmów jest zgodna z opisywaną w piśmiennictwie / 8, 95, 105, 117 /.

Znamienne zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w tętnicy płucnej, całkowitych i naczyniowych oporów płucnych wskazuje na korzystne działanie werapamilu na łożysko naczyń płucnych. Wyższe procentowo obniżki ciśnienia rozkurczowego niż skurczowego w tętnicy płucnej i oporów naczyniowych

niż całkowitych płucnych wydają się przemawiać za czynnym rozszerzeniem łożyska płucnego. Wyniki podawane w piśmiennictwie są sprzeczne. Niektórzy autorzy podają obniżenie ciśnień i oporów w krążeniu płucnym, inni brak zmian ciśnień lub oporów, jeszcze inni zupełny brak reaktywności łożyska płucnego / 3, 10, 85, 106, 108, 109, 113, 114, 120, 155, 157 /. W powyższych pracach działanie werapamilu było badane na mniej licznych lub bardziej zróżnicowanych grupach chorych.

Wcześniejsze wystąpienie znamienego obniżenia ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej, nieznaczne zmniejszenie wskaźnika sercowego oraz znamienne zmniejszenie średniego ciśnienia zaklinowania kapilar płucnych sugerują, że do obniżenia ciśnień płucnych doszło także na drodze biernej. Mogło to nastąpić poprzez zmniejszenie powrotu krwi żyłnej do serca, bądź zmianę czynności prawej i/lub lewej komory serca. Zarówno jeden jak i drugi mechanizm jest uzasadniony farmakologicznym działaniem werapamilu / 17, 78, 95, 151 /.

Znamienne obniżenie ciśnień płucnych i oporów płucnych oraz potrójnego iloczynu prawej komory serca wskazuje na zmniejszenie obciążenia następczego prawej komory serca. Efekt ten mierzony spadkiem ciśnień w tętnicy płucnej i potrójnego iloczynu prawej komory był stopniowo narastający i największy w 30 min. działania werapamilu.

W niniejszym badaniu stwierdzono nieznamiennie statystycznie obniżenie średniego ciśnienia w prawym przedsionku i ciśnienia późnorozkurczowego w prawej komorze, oraz nieznaczne zmniejszenie wskaźnika sercowego. Dane te rozpatrywane łącznie wskazują na trend do zmniejszenia obciążenia wstępnego prawej komory. To odciążenie wstępne prawej komory nie miało cech istotności. Podstawą do takiej interpretacji wyżej wymienionych zmian jest praca Vanhoutta /151/, który stwierdził, że werapamil wpływa na łożysko żył wątrobowych i trzewnych, powodując zmniejszenie ich miogennego napięcia z następowym rozszerzeniem i zmniejszeniem powrotu krwi żylnej do serca. Wenodilatację potwierdzają też inne prace / 95, 111 /. W piśmiennictwie brak jednoznacznych danych na temat wpływu werapamilu na ciśnienie w prawym przedsionku / 85, 108, 109, 114 /. Brak również jednoznacznych danych na temat wpływu werapamilu na objętość wyrzutową serca, jakkolwiek większość prac wskazuje na brak wzrostu lub obniżenie wskaźnika sercowego / 10, 13, 78, 85, 108, 109, 114, 120 /.

Z powyżej przedstawionych danych wynika, że werapamil zmniejszył istotnie obciążenie następcze i nieznacznie obciążenie wstępne prawej komory serca. Ponieważ obydwa te czynniki ściśle warunkują pracę komory oddzielenie czynności komory jako mięśnia od zaistniałych zmian warunków pracy jest trudne / 1, 20, 26, 51, 90, 116, 146 str.94 /.

Mając na uwadze powyższe trudności w ocenie faktycznego stanu czynności prawej komory zastosowano w badaniu różne techniki jej oceny: od podokresów skurczu, poprzez parametry kurczliwości okresu izowolumetrycznego i czynności komory jako pompy do parametrów okresu rozkurczowego. Włączenie wszystkich tych technik stworzyło szansę na określenie, czy prawa komora uległa upośledzeniu w wyniku działania werapamilu, a jeśli tak to w jakim stopniu.

Podokresy skurczu prawej komory serca są dłuższe od analogicznych lewej komory serca, z wyjątkiem wskaźnika podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania, który jest mniejszy/27/. U chorych ze zwężeniem lewego ujścia żylnego ma miejsce zwiększenie wskaźnika podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania prawej komory. Zmiana ta następuje w wyniku skrócenia czasu wyrzucania i wydłużenia podokresu przedwyrzutowego /71/. Zmiany powyższe nasilają się w miarę progresji choroby ocenianej w stopniach czynnościowej klasyfikacji niewydolności krążenia wg NYHA. Podobne zmiany polegające na skróceniu czasu wyrzutu i wydłużeniu podokresu przedwyrzutowego ze wzrostem wskaźnika podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania stwierdzono w nadciśnieniu płucnym / 14, 15, 30, 61 /. Stwierdzono także korelację zachodzącą pomiędzy czasem trwania całkowitego skurczu prawej komory i podokresu wyrzucania prawej komory a częstością

akcji serca /29/. Podokresy skurczu były używane do oceny czynności prawej komory po podaniu leków o dodatnim działaniu inotropowym / 31,32 /. Autorzy pracy / 32 / podając Lanatosid "C", chorym ze zwężeniem lewego ujścia żylnego, stwierdzili następujące zmiany podokresów skurczu prawej komory serca: znamienne skrócił się indeks całkowitego skurczu, indeks podokresu wyrzucania prawej komory. Wskaźnik podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania prawej komory miał tendencję wzrostową. Równocześnie znamienne obniżyło się ciśnienie rozkurczowe w tętnicy płucnej, oraz zwolniła akcja serca. Wskaźnik sercowy wykazał tendencję malejącą. Autorzy nie zaobserwowali istotnych statystycznie zmian wskaźników kurczliwości okresu izowolumetrycznego ani upośledzenia komory jako pompy. Zaistniałe zmiany podokresów skurczu prawej komory serca autorzy zinterpretowali jako wskazujące na poprawę czynności prawej komory serca.

Interpretując w świetle piśmiennictwa znamienne statystycznie, w 10 min. badania, skrócenie podokresu całkowitego skurczu prawej komory serca odniesiono do przyśpieszenia akcji serca, które wystąpiło w tym czasie /29/. Potwierdzeniem takiej interpretacji jest brak zmian wskaźnika całkowitego skurczu prawej komory. Wskaźnik ten zmniejszył się, nieistotnie statystycznie, dopiero od 20 min. badania. Zmniejszenie to było równoległe ze zwolnieniem akcji serca i znamienym obniżeniem ciśnienia roz-

kurczowego w tętnicy płucnej. Ponieważ, w tym czasie, okres całkowitego skurczu prawej komory nie uległ zmianie, wydaje się, że zwolnienie akcji serca może być głównym powodem, a obniżenie obciążenia następczego dodatkowym czynnikiem skrócenia wskaźnika całkowitego skurczu komory. Wykazano /29/ wysoką korelację czasu całkowitego skurczu komory z częstością akcji serca i zasygnalizowano zależność czasu trwania podokresów skurczu prawej komory od obciążeń przeciwko którym komora pracuje.

Znamienne statystycznie skrócenie podokresu wyrzucania prawej komory, które najsilniej wystąpiło w 10 min. badania, można zinterpretować podobnie jak skrócenie okresu całkowitego skurczu prawej komory. Potwierdzeniem powiązania zmian podokresu wyrzucania prawej komory z częstością akcji serca jest brak znamiennych statystycznie zmian wskaźnika tego podokresu w 10 min. badania. Podokres wyrzucania i wskaźnik podokresu wyrzucania prawej komory były obniżone w czasie całego badania.

W 20 min. obniżenie wskaźnika podokresu wyrzucania prawej komory osiągnęło cechy znamienności statystycznej. Obniżka ta pokrywała się czasowo ze znamiennym zwolnieniem akcji serca, które wydaje się być jej przyczyną. Dubiel i wsp. /29/ wykazali, że istnieje słaba ujemna korelacja pomiędzy ciśnieniami w tętnicy płucnej i oporami płucnymi, a czasem trwania podokresu wyrzucania prawej komory serca.

W niniejszym badaniu, gdzie nastąpił znamienny statystycznie spadek oporów i ciśnień w krążeniu płucnym nie zaobserwowano spodziewanego wydłużenia czasu wyrzucania prawej komory. Ponieważ w grupie badanych rozpoznano tylko jeden przypadek niedomykalności zastawki trójdzielnej, zatem wydaje się, że fala zwrotna do prawego przedsionka nie była przyczyną powyższej niezgodności. Być może, że był nią fakt stwierdzenia nieznamiennego, o 7 %, wzrostu średniej szybkości wyrzucania krwi z prawej komory przy niezmienionym wskaźniku objętości wyrzutowej.

Podokres przedwyrzutowy i wskaźnik podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania prawej komory były w badanej grupie większe niż u osób zdrowych.

W trakcie badania stwierdzono, w początkowym okresie, wydłużenie podokresu przedwyrzutowego i zwiększenie wskaźnika podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania, które osiągnęły poziom znamienności statystycznej w 15 min. badania. W piśmiennictwie /29/ stwierdzono dodatnią korelację wyżej wymienionych parametrów z ciśnieniem zaklinowania kapilar płucnych i ciśnieniami w tętnicy płucnej. Ponieważ w przeprowadzonym badaniu wpływu werapamilu na krążenie płucne obserwowano stały spadek ciśnień w tętnicy płucnej, zatem zachowanie się podokresu przedwyrzutowego i wskaźnika podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania prawej komory było odmienne od stwierdzonego przez

autorów pracy 29 . Adoptując zasady oceny podokresów skurczu lewej komory serca dla potrzeb prawej komory / 90, 146 str.96 i 97 /, należy ocenić znamienne statystycznie wzrost podokresu przedwyrzutowego i wskaźnika podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania prawej komory jako upośledzenie czynności prawej komory serca, które miało miejsce w 15 min. badania. Od tej chwili nastąpiło skrócenie obu wyżej wymienionych parametrów. Zmiana ta była równoległa ze znamieniem statystycznie obniżeniem ciśnienia rozkurczowego i wysoce znamieniem obniżeniem ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej / $p < 0,005$ /.

Ponadto w 30 min. działania werapamilu obniżyło się znamienne statystycznie ciśnienie zaklinowania kapilar płucnych. Wydaje się zatem, że oceniana na podstawie zmian podokresu przedwyrzutowego i wskaźnika podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania, poprawa czynności prawej komory, obserwowana od 20 min. badania, może być wiązana z obniżeniem obciążenia następczego prawej komory serca. Być może w odwróceniu kierunku zmian podokresu przedwyrzutowego i wskaźnika podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania miała udział również stymulacja sympatykomimetyczna, bowiem odwrócenie nastąpiło zaraz po największej stymulacji adrenergicznej, ocenianej na podstawie przyspieszenia akcji serca. Interpretacja, że w wyniku działania werapamilu doszło do początkowego upośledzenia czynności

prawej komory, powstrzymanego następnie i odwróconego w wyniku obniżenia obciążenia następczego do tego stopnia, że w 30 min. badania nie stwierdzono pogorszenia czynności prawej komory, ocenianej na podstawie podokresów skurczu, jest zgodna z obserwacjami innych autorów dotyczącymi działania werapamilu na lewą komorę i krążenie systemowe / 79, 95 /. W trakcie całego badania nie stwierdzono u żadnego chorego klinicznych cech niewydolności krążenia, żaden chory nie zgłaszał dolegliwości subiektywnych, mogących sugerować pogorszenie czynności układu krążenia.

Ocena kurczliwości prawej komory serca na podstawie wskaźników skurczu izowolumetrycznego jest trudna, co wynika z dwu faktów: po pierwsze prawa komora podlega znacznemu wpływowi skurczu lewej komory, głównie poprzez efekt Bernheima, po drugie znaczenie wskaźników skurczu izowolumetrycznego przy równoczesnych zmianach obciążenia wstępnego i następczego nie zostało do końca sprecyzowane nawet na tak dokładnie poznanym materiale jakim jest lewa komora serca /20, 22 str.187, 25, 28, 51, 116, 124 str.154 /. Prawidłowa wartość max. dP/dt prawej komory wynosi poniżej 1000 mmHg/s / 22 str.195 /. Uwzględniając zastrzeżenia co do znaczenia max. dP/dt , przy zmiennym obciążeniu następczym, wprowadzono dodatkowy parametr - dP/dt mierzony przy stałym ciśnieniu w komorze, wynoszącym 30 mmHg / 22 str.187 /,



celem uniezależnienia go od obciążenia następczego i uzyskania bardziej wiarygodnego obrazu kurczliwości prawej komory serca. Żaden z badanych wskaźników skurczu izowolumetrycznego, które są uznane za czułe wskaźniki kurczliwości komór, nie zmienił się znamienne statystycznie w wyniku działania werapamilu. Należy podkreślić, że indywidualne wartości były znacznie różne od wartości średnich. Można zatem sugerować, że nie doszło do upośledzenia czynności prawej komory, mierzonej $\max. dP/dt$ i dP/dt $P=30$ mmHg, w 30 min. działania werapamilu.

Według przyjętych zasad, do oceny czynności prawej komory podczas wyrzucania, stosuje się te same metody co do oceny analogicznej funkcji lewej komory / 22 str.195 /. Do parametrów czynności komory jako pompy należą między innymi: ciśnienie późnorozkurczowe, wskaźnik sercowy, wskaźnik objętości wyrzutowej, średnia skurczowa szybkość wyrzucania krwi z komory, indeks pracy komory, indeks pracy komory podczas wyrzucania i moc komory podczas wyrzucania. O upośledzeniu czynności komory świadczą między innymi: wzrost ciśnienia późnorozkurczowego, zmniejszenie objętości wyrzutowej, wskaźnika sercowego i średniej skurczowej szybkości wyrzucania krwi z komory / 22 str.182 /.

W badanej grupie chorych nieznamiennie statystycznie zmniejszyły się: ciśnienie późnorozkurczowe w prawej komorze i wskaźnik sercowy, zaś średnia skurczowa szybkość wyrzucania krwi z prawej

komory nieznamiennie statystycznie wzrosła, wskaźnik objętości wyrzutowej nie zmienił się. Podkreślając raz jeszcze nieznamiennosc statystyczną zmian wszystkich wymienionych parametrów, mierzących czynność prawej komory jako pompy, tylko nieznaczne obniżenie wskaźnika sercowego wskazuje na upośledzenie jej czynności. Obniżenie wskaźnika sercowego może być też wytłumaczone zwolnieniem akcji serca, jako że wskaźnik objętości wyrzutowej nie zmienił się. Obniżenie wskaźnika sercowego może wynikać także z nieznacznego obniżenia obciążenia wstępnego prawej komory serca. Wydaje się, że w badanej grupie chorych, w 30 min. działania werapamilu nie można mówić o upośledzeniu czynności prawej komory, mierzonej parametrami okresu wyrzucania.

Osobnego omówienia wymagają wskaźniki: pracy i pracy podczas wyrzucania prawej komory. W badaniach Packera i wsp. /109/ stwierdzono pogorszenie czynności prawej komory serca między innymi na podstawie znacznego, 42 %, zmniejszenia indeksu pracy prawej komory podczas wyrzucania. Ponadto obserwowano nieznamiennie obniżenie wskaźnika sercowego i znamienne statystycznie zwiększenie ciśnienia w prawym przedsionku. W tym miejscu chciałbym się skoncentrować na znaczeniu indeksu pracy i indeksu pracy podczas wyrzucania prawej komory dla oceny jej czynności w warunkach nagłego obniżenia obciążenia następczego. Ze wzoru na pracę komory wynika, że jest ona iloczynem trzech wartości:

wskaźnika sercowego, stałej = 0,0136 i różnicy ciśnień średniego skurczowego i późnorozkurczowego w komorze / 22 str.182 /.

W przypadku zastosowania leków wazodilatacyjnych, które powodują zmniejszenie ciśnień w naczyniach tętniczych i odciążenie następcze komory, zmniejszenie indeksu pracy i indeksu pracy podczas wyrzucania związane jest ze zmniejszeniem obciążenia przeciwko któremu komora pracuje. Zmiana zaś czynności komory jest wtórna. Chcąc sprawdzić tę hipotezę w badanej grupie chorych skorelowano skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej z pracą prawej komory podczas wyrzucania i stwierdzono istnienie wysoce znamiennej dodatniej korelacji $r = 0,91$, dla wartości wyjściowych i słabszej $r = 0,67$ dla 30 min. działania werapamilu.

Na podstawie powyższego wydaje się, że indeks pracy prawej komory i indeks pracy prawej komory podczas wyrzucania, w warunkach znacznie zmniejszonego obciążenia następczego, są raczej miarą pracy, przeciwko obciążeniu, które pokonuje komora wyrzucając krew, niż czynności komory per se. Brak znamiennego obniżenia mocy prawej komory podczas wyrzucania wydaje się potwierdzać powyższe rozumowanie. Inni autorzy /32/ stwierdzili we wnioskach, że czynność prawej komory jako pompy nie uległa znamiennej statystycznie pogorszeniu przy czym obserwowali oni znamienne statystycznie zmniejszenie wskaźnika pracy prawej komory serca, co mogłoby także potwierdzać przeprowadzone powyżej

rozumowanie.

Na podstawie całości zmian parametrów oceniających czynność prawej komory jako pompy wydaje się, że w badanej grupie chorych nie uległa ona istotnemu zaburzeniu w 30 min. działania werapamilu.

W badanej grupie chorych współczynnik sztywności prawej komory wynosił wyjściowo $0,127 \pm 0,073$ mmHg/ml i był ponad dwukrotnie większy od wartości normy $0,050 \pm 0,02$ mmHg/ml / 25 /. Wzrost współczynnika sztywności komory odpowiada spadkowi podatności komory. Wzrost sztywności komory jest między innymi następstwem przeciążenia skurczowego komory. Zależność tę obserwowano w pierwotnej przerostowej kardiomiopatii, we wtórnym nadciśnieniu tętniczym, przeroście lewej komory serca, w zwężeniu zastawkowym tętnicy płucnej i w przewlekłym sercu płucnym / 7, 54, 56, 70, 89, 135, 145 /. Sugeruje się, że przyczyną zaburzonej relaksacji komór jest brak wysokoenergetycznych związków fosforoorganicznych w mięśniu sercowym. Prowadzi to do zwiększenia stężenia jonu Ca^{+2} w cytoplazmie komórki mięśniowej i niepełnej rozkurczowej relaksacji / 89 /. Ponadto sugeruje się możliwość bezpośredniego oddziaływania jonu Ca^{+2} na tkankę łączną mięśnia serca / 53 /. Rozkurczowa sztywność mierzona jest dP/dv lub w uproszczeniu $\Delta P/\Delta V$, gdzie zamiast ΔP podstawia się różnicę pomiędzy ciśnieniem późno-

rozkurczowym i wczesnorozkurczowym w komorze, a zamiast delta V objętość wyrzutową / 22 str.184, 25 /. W wyniku działania werapamilu nastąpił znamienny spadek sztywności prawej komory serca do $0,080 \pm 0,043$ mmHg/ml. Tym samym werapamil poprawił podatność, przerosłej w wyniku nadciśnienia płucnego, prawej komory. Jakkolwiek wiadomości na temat wpływu werapamilu na czynność rozkurczową lewej komory nie są jednoznaczne / 141/, to jednak większość autorów jest zgodna, że werapamil poprawia podatność zarówno prawidłowej jak i przerosłej lewej komory serca / 4, 56, 135 /.

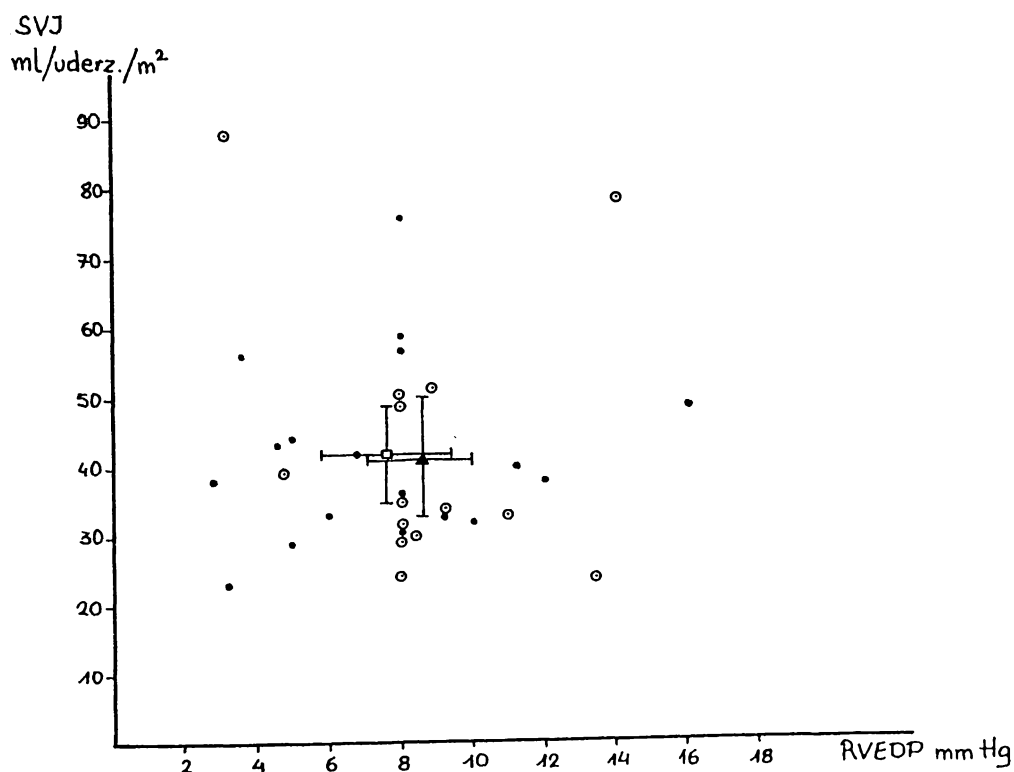
W wyniku działania werapamilu nastąpił znamienny statystycznie spadek potrójnego iloczynu prawej i lewej komory serca, wskazując na zmniejszone zapotrzebowanie tlenowe mięśnia serca. Wynik ten jest zgodny z sugerowanym w piśmiennictwie działaniem werapamilu / 95, 119 /.

W 30 min. działania werapamilu zaobserwowano znamienne statystycznie w stosunku do wyjściowego, obniżenie minutowego zużycia tlenu. Spadek taki jest obserwowany w pracowni hemodynamiki, gdzie zabiegi wykonuje się w znieczuleniu miejscowym. Wiąże się go z czynnikiem emocjonalnym, niezależnie bowiem od premedykacji, chory obawia się cewnikowania serca. W miarę postępu zabiegu następuje stopniowe odprężenie chorego, zmniejszenie napięcia mięśniowego i zmniejszenie minutowego zużycia

tlenu.

Opierając się na pracy Dubiela i wsp. /25/ skonstruowano krzywą funkcji prawej komory serca. Stwierdzono, że w wyniku podania werapamilu nastąpiło przesunięcie głównie w lewo i nieznacznie w górę punktu zależności wskaźnika objętości wyrzutowej od ciśnienia późnorozkurczowego w prawej komorze / rys.13./.

Taki kierunek zmian sugeruje poprawę czynności komory.



Rys.13. Diagram funkcji serca oparty na zmianach wskaźnika objętości wyrzutowej /SVI/ i ciśnienia późnorozkurczowego w prawej komorze /RVEDP/.

- - indywidualne wartości wyjściowe,
- ▲ - średnie wartości wyjściowe,
- - indywidualne wartości po werapamilu,
- - średnie wartości po werapamilu.

U trzech chorych / 6, 10, 14 w Tbl. I. / stwierdzono zmniejszenie wskaźnika objętości wyrzutowej następujące równocześnie ze wzrostem ciśnienia późnorozkurczowego w prawej komorze, które wskazuje na pogorszenie czynności komory.

Podsumowując wpływ werapamilu na czynność prawej komory serca, w badanej grupie chorych, należało uwzględnić wieloskładnikowe działanie tego leku. W tym co najmniej cztery działania były bardzo istotne: rozszerzenie naczyń tętniczych płucnych powodujące zmniejszenie obciążenia następczego, odruchowa sympatykotonia ze wzrostem częstości akcji serca, spowodowana obniżeniem ciśnień systemowych, bezpośredni wpływ na kurczliwość i podatność mięśnia serca, bezpośredni wpływ na układ przewodzący serca powodujący zwolnienie akcji serca.

Współudział wszystkich tych czynników był opisywany w działaniu werapamilu na lewą komorę serca i krążenie systemowe / 1, 4, 13, 55, 78, 95, 99, 105, 110, 117, 119, 127, 131, 132, 151 /.

W tych warunkach ocena czynności prawej komory była trudna. W ostatecznym efekcie, ocenianym w 30 min. działania werapamilu, nie stwierdzono znamiennych statystycznie zmian podokresów skurczu prawej komory serca, wskaźników skurczu izowolumetrycznego, czynności komory jako pompy, które mogłyby wskazywać na upośledzenie czynności prawej komory serca. Jedynie niewielkie zmniejszenie wskaźnika sercowego i max. dP/dt prawej komory

mogło pośrednio sugerować pogorszenie czynności prawej komory, wykazanie tego bezpośrednią metodą było niemożliwe.

Równocześnie nastąpiło zmniejszenie potrójnego iloczynu, wskaźnika pracy, wskaźnika pracy podczas wyrzucania prawej komory, oraz wskaźnika sztywności prawej komory, które wskazywały na oszczędzające działanie werapamilu na przeciążoną prawą komorę serca, w badanej grupie chorych.

Istnieje podejrzenie, że werapamil powoduje spadek ciśnień w tętnicy płucnej i oporów płucnych poprzez otwarcie oporowych kanałów tętniczo-żylnych w płucach. Takim działaniem, mimo zmniejszenia obciążenia prawej komory serca, powodowałby pogorszenie warunków krążenia płucnego, zwiększając domieszkę żylną. Z drugiej strony wiadomo, że w nadciśnieniu płucnym dochodzi, w wyniku działania samego nadciśnienia, do otwarcia kanałów tętniczo-żylnych, które prowadzi do spadku utlenowania krwi w żyłach płucnych / 103 str.300 /. Progresja nadciśnienia płucnego prowadzi do pogorszenia stosunku wentylacji do przepływu i wymiany pęcherzykowej tlenu, powodując zwiększenie domieszki żylniej / 47, 68, 94 /. Przyczyną domieszki żylniej może być między innymi rozrzut współczynników wentylacji do przepływu i przeciek, zaś rozróżnienie pomiędzy nimi jest trudne. Nunn / 103 str.281 / podaje, że ciśnienie parcjalne krwi tętniczej jest najbardziej użytecznym pomiarem gazometrycznym

gdy chodzi o wykrycie domieszki żylnej. W badanej grupie chorych w wyniku działania werapamilu stwierdzono tendencję do obniżenia wysycenia tlenem krwi tętniczej o 0,7 % z 93,1 % do 92,4 % co odpowiada nieistotnemu obniżeniu PO_2 z 66 mmHg do 64 mmHg. Ponieważ werapamil nie upośledził istotnie utlenowania krwi tętniczej można przypuszczać, że nie zwiększył również istotnie domieszki żylnej, tym samym nie wpłynął on w znaczący sposób na zwiększenie przepływu krwi przez przetoki tętniczo-żylne w płucach. Widimsky i wsp. /157/ i Bucca i wsp. /10/ nie obserwowali po werapamilu istotnego zmniejszenia utlenowania krwi tętniczej u chorych z nadciśnieniem płucnym, zaś Mc Fadden / 94 str.1784 / podaje, że nie wykazano ubocznych działań blokerów kanału wapniowego na czynność płuc.

Omówienie efektu werapamilu na krążenie systemowe w badanej grupie chorych jest przedstawione w mniejszym zakresie, niż omówienie zmian w krążeniu płucnym, jako że stanowi ono tło do określenia zmian ciśnień i oporów płucnych oraz czynności prawej komory. Wiadomo, że nadciśnienie płucne poprzez utrudnienie napełniania lewej komory, odwrócony efekt Bernheima i hipoksję upośledza czynność lewej komory serca / 21, 24, 26, 33 /. Efekty nadciśnienia płucnego na krążenie systemowe, oddziaływujące poprzez mechanoreceptory w tętnicy płucnej, kapilarach płucnych i miększu płuc są przedmiotem badań /129/.

W badanej grupie chorych działanie werapamilu na krążenie systemowe było wyraźnie dwufazowe. W pierwszym okresie, trwającym około 10 min., nastąpił spadek ciśnień systemowych i przyspieszenie akcji serca. W drugim okresie zwolnienie akcji serca było połączone z utrzymywaniem się obniżonych ciśnień systemowych. Omówienia powyższych zależności dokonano przy interpretacji zmian częstości akcji serca / na str.47 /.

W wyniku działania werapamilu stwierdzono znamienne statystycznie skrócenie wskaźnika całkowitego skurczu lewej komory serca / $\bar{x} = 557,8 \pm 27,3$ ms do $\bar{x} = 549,0 \pm 30,5$ ms, $p < 0,050$ /, oraz nieznamienne statystycznie skrócenie wskaźnika podokresu wyrzucania i wskaźnika podokresu przedwyrzutowego do podokresu wyrzucania lewej komory serca. Przy interpretacji przedstawionych powyżej zmian należy pamiętać, że nastąpiły one wraz z obniżeniem ciśnień systemowych, co mogło wpłynąć na czas trwania podokresów skurczu. Skrócenie wskaźnika całkowitego skurczu komory, wskaźnika podokresu wyrzucania i zmniejszenie wskaźnika podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania, przy niestwierdzonych znamienych statystycznie zmianach wskaźnika sercowego sugeruje poprawę czynności lewej komory serca /90/, która nastąpiła w wyniku działania werapamilu w badanej grupie chorych. W piśmiennictwie /113/ podawana jest możliwość upośledzenia czynności lewej komory po podaniu werapamilu chorym z zaawan-

sowanym sercem płucnym.

Działanie tlenu.

W krążeniu płucnym hipoksja powoduje obkurczenie naczyń tętniczych i wzrost ciśnień w tętnicy płucnej / 161 str.29 /. Bodziec do tego odruchu zwanego odruchem Eulera-Liljenstranda pochodzi z pęcherzyków lub kapilar płucnych. Hipoksja oddziałuje prawdopodobnie na komórki mięśniowe zwiększając przepuszczalność dla jonu Ca^{+2} , tym samym wzrasta jego stężenie w cytoplazmie komórki / 161 str.29-31 /. Uznany jest współudział mechanizmu hipoksji w nadciśnieniu płucnym w przebiegu zwężenia lewego ujścia żylnego / 47, 68, 94, 139, 157 /. W pierwotnym nadciśnieniu płucnym, gdzie poza zmianami typowymi jak arteriopatia splotowa, dochodzi do przerostu warstwy środkowej, działanie hipoksji wytwarzające zwiększony opór naczyniowy może być szczególnie zaznaczone / 19, 23, 33 /.

W badanej grupie chorych PO_2 krwi żylniej wynosiło 35,2 mmHg, a PO_2 krwi tętniczej 66,0 mmHg.

W wyniku działania tlenu nastąpił znamieny statystycznie spadek ciśnień skurczowego i rozkurczowego w tętnicy płucnej i potrójnego iloczynu prawej komory serca. W piśmiennictwie spotyka się dane na temat obniżenia ciśnień płucnych w nas-

tępmstwie krótkotrwałej terapii tlenem / 10, 126 /, jak też brak efektów po krótkotrwałym oddychaniu 30 % mieszaniną tlenu u chorych z przewlekłym sercem płucnym / 161 str.31 /; stwierdza się także działanie tlenu obniżające zapotrzebowanie tlenowe mięśnia serca /66/.

Ocena czynności prawej komory na podstawie podokresów skurczu jest możliwa dopiero po uwzględnieniu kompleksu, w którym dochodzi do zmian podokresów / 29 /. W wyniku działania tlenu, w badanej grupie chorych, nastąpiło skrócenie wskaźnika wyrzutu, wzrost podokresu przedwyrzutowego i całkowitego skurczu prawej komory serca. Zmiany te wystąpiły równocześnie ze zmniejszeniem obciążenia następczego prawej komory. Skrócenie wskaźnika okresu wyrzucania należy odnieść do znamiennej statystycznie zwolnienia akcji serca, bowiem podokres wyrzucania prawej komory nieznacznie wzrósł. Podobnie i wydłużenie całkowitego skurczu prawej komory można połączyć ze znamienym zwolnieniem akcji serca; wskaźnik tego okresu zmalał nieznamiennie. Jedynie wydłużenie podokresu przedwyrzutowego, który w badaniach Dubiela i wsp. /29/ wykazywał słabą dodatnią korelację z ciśnieniami w tętnicy płucnej i brak korelacji z częstością akcji serca, sugeruje pogorszenie czynności prawej komory. Możliwość upośledzającego działania tlenu na czynność lewej komory u chorych z chorobą naczyń wieńcowych wykazał w piśmiennictwie Ihikawa /66/.

W zakresie parametrów oceniających kurczliwość prawej komory serca w skurczu izowolumetrycznym / $\max. dP/dt$ i dP/dt $P=30$ /, nie stwierdzono znamiennych statystycznie zmian w następstwie działania tlenu.

Braki istotnych statystycznie zmian średniego ciśnienia w prawym przedsionku i ciśnienia późnorozkurczowego w prawej komorze wskazują na niepogorszenie czynności prawej komory ocenianej parametrami pompy.

Znamienne statystycznie zwolnienie akcji serca w następstwie oddychania tlenem sugeruje istotną rolę hipoksji w powodowaniu przyspieszenia akcji serca w badanej grupie chorych. Badając chorych z nadciśnieniem płucnym, w przebiegu przewlekłych obstrukcyjnych schorzeń płucnych, Sclavo /126/ nie stwierdził zwolnienia akcji serca w następstwie działania tlenu.

Poza zmniejszeniem zapotrzebowania tlenowego, mierzonego potrójnym iloczynem lewej komory serca, tlen nie wpłynął znamienne statystycznie na krążenie systemowe i czynność lewej komory serca.

Zestawienie działania werapamilu z działaniem tlenu stwarza możliwość porównania uogólnionej blokady kanału wapniowego w krążeniu systemowym, płucnym i mięśniu serca, jaką powoduje werapamil, z powstrzymaniem wzmożonego napływu wapnia do komórek mięśniowych gładkich ścian naczyń płucnych, jaką

powoduje tlen.

W przebadanej grupie 20 chorych z nadciśnieniem płucnym obniżenie ciśnień w tętnicy płucnej po werapamilu nie było znamienne statystycznie większe niż spowodowane przez tlen. Dokonano korelacji obniżenia ciśnienia średniego w tętnicy płucnej po tlenie i po werapamilu i stwierdzono istnienie dodatniej korelacji $r = 0,833$. Bucca i wsp. /10/, stwierdzili zbliżone obniżki ciśnień i oporów płucnych po tlenie i werapamilu, w grupie 12 chorych z przewlekłymi obstrukcyjnymi schorzeniami płuc.

Różnica pomiędzy działaniem werapamilu i tlenu.

Werapamil znamienne statystycznie odmiennie w stosunku do tlenu wpłynął między innymi na ciśnienie zaklinowania kapilar płucnych. Wydaje się, że zmniejszenie tego ciśnienia było następstwem poprawy czynności lewej komory serca, spowodowanego zmniejszeniem jej obciążenia następczego mierzonego ciśnieniami systemowymi. Mimo istnienia przeszkody w napełnianiu lewej komory w postaci zwężenia lewego ujścia żylnego, taka interpretacja zmian jest w świetle piśmiennictwa możliwa /32/. Równocześnie obniżenie średniego ciśnienia zaklinowania kapilar płucnych i średniego ciśnienia w prawym przedsionku świad-

czy o udziale mechanizmów biernych w obniżeniu ciśnień w tętnicy płucnej, które wystąpiły w wyniku działania werapamilu.

Znamienne statystycznie skrócenie czasu całkowitego skurczu prawej komory po werapamilu, w stosunku do tlenu, można odnieść do szybszej akcji serca, jaka utrzymywała się po podaniu werapamilu, w stosunku do tlenu. Brak zmian wskaźnika tego podokresu potwierdza taką interpretację.

Na podstawie powyższego rozumowania, wydaje się, że chociaż werapamil spowodował większe niż tlen obniżenie ciśnień w tętnicy płucnej i zmniejszenie obciążenia następczego prawej komory serca, to działania tego nie można odnieść do większej bezpośredniej wazodilatacji tętniczych naczyń płucnych. Przyczyną większego efektu działania werapamilu, w porównaniu z tlenem, może być działanie werapamilu na inne obszary układu krążenia jak np. wazodilatacja, wazodilatacja tętniczych naczyń systemowych, wpływ na czynność komór.

Efekt łącznego działania werapamilu i tlenu.

Łączne działanie werapamilu i tlenu zwolniło znamienne statystycznie akcję serca, nie wpłynęło przy tym na ciśnienia systemowe. Efekt ten można odnieść do, opóźnionego w stosunku do wazodilatacji, działania werapamilu na układ bódźcotwórczy

i przewodzący serca / 8, 105, 117 /.

W wyniku łącznego działania werapamilu i tlenu nastąpiło znamienne statystycznie obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w tętnicy płucnej. Równocześnie zmniejszył się potrójny iloczyn prawej komory serca. Powyższe zmiany wskazują na zmniejszenie obciążenia następczego prawej komory serca, które nastąpiło w badanej grupie chorych w wyniku działania werapamilu i tlenu.

Znamienne statystycznie zmniejszenie ciśnienia późnorozkurczowego w prawej komorze i nieznamienne statystycznie obniżenie średniego ciśnienia w prawym przedsionku, sugerują poprawę podatności prawej komory i nieznaczne obniżenie obciążenia wstępnego.

Znamienne statystycznie zwolnienie akcji serca może być główną przyczyną znamienego skrócenia wskaźnika całkowitego skurczu prawej komory serca, bowiem czas całkowitego skurczu nieznacznie się wydłużył.

Max. dP/dt i dP/dt $P=30$ prawej komory nie zmieniły się znamienne statystycznie, w wyniku łącznego działania werapamilu i tlenu co przemawia przeciwko upośledzeniu czynności prawej komory serca.

Stwierdzone znamienne statystycznie skrócenie wskaźnika całkowitego skurczu lewej komory serca można odnieść do znamien-

nego zwolnienia częstości akcji serca. Znamienne statystycznie zmniejszenie potrójnego iloczynu świadczy o obniżeniu obciążenia następczego i zapotrzebowania tlenowego lewej komory serca w wyniku łącznego działania werapamilu i tlenu w badanej grupie chorych.

Różnica pomiędzy łącznym działaniem werapamilu i tlenu,
a działaniem samego werapamilu.

Porównując efekt łącznego działania werapamilu i tlenu z działaniem samego werapamilu zauważono, że zwolnienie akcji serca było najbardziej istotną różnicą, pomiędzy oboma działaniami. Patrząc na badanie od strony metodyki, należy stwierdzić, że łączny efekt werapamilu i tlenu był badany w 40 min. od rozpoczęcia infuzji werapamilu, podczas gdy efekt samego werapamilu był mierzony w 30 min. od rozpoczęcia infuzji. Obserwacja dotycząca opóźnionego i przedłużonego ujemnego chronotropowego działania leku na układ przewodzący, jest zgodna z piśmiennictwem dotyczącym działania werapamilu / 1, 105, 117 /.

Zwolnienie akcji serca, w wyniku działania werapamilu i tlenu w stosunku do samego werapamilu, zarzutowało na znamienne statystycznie skrócenie wskaźnika całkowitego skurczu prawej komory serca, bowiem równocześnie czas trwania tego okresu

skrócił się nieznamiennie o 0,9 %. Podobnie zwolnienie akcji serca było główną przyczyną zmniejszenia potrójnego iloczynu lewej komory serca, jako że ciśnienia systemowe nie różniły się istotnie pomiędzy efektem działania werapamilu i tlenu a samego werapamilu.

Chociaż ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej zmniejszyło się znamienne statystycznie w wyniku łącznego działania werapamilu i tlenu, w stosunku do samego werapamilu, jednakże działanie to należy odnieść do całości działania werapamilu i tlenu a nie tylko do bezpośredniego wpływu na mięśniówkę naczyń tętniczych płucnych, bowiem ciśnienie rozkurczowe w tętnicy płucnej obniżyło się tylko o 0,7 % .

Różnica pomiędzy łącznym działaniem werapamilu i tlenu,
a działaniem samego tlenu.

Porównując łączny efekt działania werapamilu i tlenu z efektem samego tlenu stwierdzono znamienne statystycznie obniżenie obciążenia następczego prawej komory serca, mierzone spadkiem ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej i potrójnego iloczynu prawej komory serca, w następstwie działania werapamilu i tlenu. Nie stwierdzono równocześnie aby werapamil i tlen powodowały znamienne statystycznie większą, w stosunku do samego tlenu,

wazodilatację naczyń tętniczych płucnych, mierzoną obniżeniem ciśnienia rozkurczowego w tętnicy płucnej.

Ponadto łączne działanie werapamilu i tlenu w stosunku do samego tlenu znamienne statystycznie obniżyło obciążenie wstępne i sztywność prawej komory, mierzone ciśnieniem późnorozkurczowym w prawej komorze i średnim w prawym przedsionku. Znamienne statystycznie była też różnica ciśnienia napełniania lewej komory, mierzona średnim ciśnieniem zaklinowania kapilar płucnych.

Na podstawie powyższych danych można zaryzykować stwierdzenie, że istotna różnica, pomiędzy działaniem werapamilu i tlenu a samego tlenu, była spowodowana obniżeniem obciążenia następczego i wstępnego prawej komory, obniżeniem ciśnienia napełniania lewej komory i zwolnieniem akcji serca; nie wynikała zaś z czynnego rozszerzenia łożyska tętniczego płucnego. Jeśli powyższe stwierdzenie jest słuszne, to była ona związana głównie z działaniem werapamilu w 40 min. badania, a nie tlenu.

Ponieważ badana grupa składała się z chorych o dużej rozpiętości wyjściowych wartości ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej, od 44 mmHg do 156 mmHg, podjęto próbę oceny zmian ciśnienia w zależności od wartości wyjściowej ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej. W tym celu wyznaczono arbitralnie trzy grupy chorych: z małym nadciśnieniem - do 50 mmHg,

ze średnim - 50 - 75 mmHg, i z wysokim nadciśnieniem płucnym - równym lub powyżej 75 mmHg. Grupy te były porównywalne liczebnie, bowiem w pierwszej i trzeciej było po sześciu, a w drugiej ośmiu chorych. Ponadto z grupy trzeciej wyodrębniono jeszcze chorych ze skrajnie wysokim nadciśnieniem płucnym - powyżej 90 mmHg. Podgrupa ta liczyła 4 chorych. Oceniono w procentach obniżenie ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej w wyniku działania : werapamilu, tlenu i werapamilu i tlenu w poszczególnych grupach / Tbl.V./.

W grupie pierwszej był jeden chory / 18 w Tbl.I./, który nie zareagował obniżeniem ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej ani na werapamil, ani na tlen. W grupie drugiej dwoje chorych wykazało rozbieżność reakcji na werapamil i tlen, przy czym u wszystkich chorych werapamil obniżył ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej. W grupie trzeciej jedna chora / 17 w Tbl.I./ nie zareagowała obniżeniem ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej ani na werapamil, ani na tlen.

Chcąc ustalić w grupie skrajnie wysokich nadciśnień płucnych rolę czynnego rozszerzenia naczyń płucnych w obniżeniu oporu następczego prawej komory serca przeanalizowano zachowanie się ciśnienia rozkurczowego w tętnicy płucnej w czwartej podgrupie. Stwierdzono, że u dwojga chorych nastąpiły obniżki ciśnienia rozkurczowego w granicach od 6 - 20 mmHg, podczas

gdy u pozostałych chorych ciśnienie rozkurczowe nie zmalało / chorzy 16,17 w Tbl. I./ . Wydaje się, że z powyższego rozumowania można wyciągnąć wniosek, że niezależnie od wyjściowej wartości ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej, komponenta wazokonstrykcyjna istnieje przynajmniej u części chorych z nadciśnieniem płucnym. Wskazany zatem byłoby określenie jej udziału w każdym indywidualnym przypadku nadciśnienia płucnego, najlepiej w trakcie badań hemodynamicznych. Potwierdzeniem takiej potrzeby jest przypadek chorego z pierwszej grupy, który nie zareagował zmniejszeniem ciśnień w krążeniu płucnym, mimo wyjściowo niskich wartości ciśnienia płucnego.

W swej pracy wykonanej w grupie chorych z przewlekłym sercem płucnym i ze zwężeniem lewego ujścia żylnego, na mniejszej liczbie przypadków Widimsky sformułował nawet stwierdzenie, że "im wyższe ciśnienie w tętnicy płucnej, tym wyższy jego spadek" /157/.

Oddzielnego omówienia wymaga działanie werapamilu na krążenie płucne chorych z pierwotnym nadciśnieniem płucnym.

W badanej przeze mnie, grupie były cztery chore z pierwotnym nadciśnieniem płucnym. Trzy w skrajnej, czwartej podgrupie nadciśnienia płucnego i jedna w grupie drugiej. Spośród trzech chorych grupy czwartej dwie nie zareagowały zmianami ciśnienia płucnego na badane czynniki, u jednej / 16 w Tbl.I./ nastąpił

spadek objętości minutowej i wzrost całkowitego oporu płucnego, u drugiej zaś wzrost objętości minutowej i zmniejszenie całkowitego oporu płucnego / 17 w Tbl.I./. U obydwu przyspieszyła akcja serca. Wyniki trzeciej chorej z czwartej podgrupy / 12 w Tbl.I./ i chorej z drugiej grupy / 9 w Tbl.I./ przedstawia Tbl. VI.

Wydaje się, że efekt działania werapamilu, tlenu i werapamilu i tlenu był u tych dwu chorych korzystny. W obydwu bowiem przypadkach nastąpił znaczny spadek ciśnień w tętnicy płucnej, oporu naczyniowego płucnego i zwolnienie akcji serca. Równocześnie nie stwierdzono wzrostu ciśnienia średniego w prawym przedsionku czy większego wzrostu ciśnienia późnorozkurczowego w prawej komorze serca. Nieznacznie obniżył się wskaźnik sercowy w jednym przypadku, wzrósł zaś w drugim, z równoczesnym wzrostem wskaźników objętości wyrzutowej w obydwu przypadkach.

Dane z piśmiennictwa potwierdzają uzyskane w niniejszej pracy u chorych z pierwotnym nadciśnieniem płucnym wyniki w tym znaczeniu, że niektórzy autorzy wskazują brak reaktywności naczyń płucnych /120/, inni podają niewielką reaktywność naczyń / 85, 155 /, jeszcze inni wskazują na znaczną reaktywność naczyń płucnych / 36, 106 / w pierwotnym nadciśnieniu płucnym. Wskazuje się także na negatywne inotropowe działanie blokeru kanału wapniowego - werapamilu na czynność prawej ko-

mory serca i wskaźnik sercowy / 85, 108, 109 / u niektórych chorych z pierwotnym nadciśnieniem płucnym.

W polskim piśmiennictwie brak działania werapamilu w jednym przypadku nadciśnienia płucnego przedstawił Dąbrowski /19/,

Analizując chorych o szczególnie częstej, odmiennej od średniej, odpowiedzi na czynniki / werapamil, tlen i werapamil i tlen / w poszczególnych badanych parametrach i/lub nie korzystną odpowiedź ciśnień w tętnicy płucnej, oporów płucnych i wskaźnika sercowego wyodrębniono grupę następujących pięciu chorych / 6, 16, 17, 18, 20 w Tbl.I./. Próba określenia wspólnych cech tej grupy, odmiennych od reszty chorych, nie powiodła się. Chorzy ci bowiem nie różnili się istotnie od innych badanych. Jedyną cechą charakterystyczną było, że w grupie tej znalazło się aż dwoje chorych z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, jednakże dwóch innych miało czyste zwężenie lewego ujścia żylnego. Niemożność sprecyzowania cech chorych niebędących kandydatami do korzystnego efektu działania werapamilu lub tlenu sugeruje zasadność badania reaktywności naczyń płucnych w każdym przypadku nadciśnienia płucnego. Postępowanie takie, w razie stwierdzenia korzystnej reakcji krążenia płucnego, bez pogorszenia czynności komór serca i upośledzenia wskaźnika sercowego, stanowiłoby podstawę do późniejszej długotrwałej terapii.

VII. WNIOSKI

1. Werapamil obniżył w statystycznych kategoriach ciśnienie skurczowe i rozkurczowe w tętnicy płucnej oraz całkowite i nacyniowe opory płucne, u chorych z nadciśnieniem płucnym.

2. Efekt werapamilu mierzony spadkiem ciśnień w tętnicy płucnej był większy niż efekt tlenu. Większa efektywność werapamilu związana była najprawdopodobniej z dodatkowymi, oprócz czynnego rozszerzenia płucnego łożyska naczyniowego, mechanizmami działania leku / wpływ na obciążenie wstępne, sztywność, czynność skurczową prawej komory, zapotrzebowanie na tlen przez mięsień sercowy i wpływ na czynność lewej komory serca /.

3. Wielkość nadciśnienia płucnego, w niniejszych badaniach, nie świadczyła o braku reaktywności łożyska płucnego na czynniki wazodilatacyjne / werapamil, tlen /.

4. Werapamil wyraźnie obniżył obciążenie końcowe prawej komory oraz mierzone potrójnym iloczynem zapotrzebowanie prawej komory na tlen; zmniejszył również sztywność prawej komory. Obserwowano także tendencję do obniżania obciążenia wstępnego prawej komory.

5. Wyniki ostrego doświadczenia nad wpływem werapamilu na krążenie płucne i czynność prawej komory serca usprawiedliwiają rozpoczęcie badań nad doustnym przewlekłym leczeniem tym lekiem chorych z nadciśnieniem płucnym wtórnym i pierwotnym.

VIII. STRESZCZENIE

Oceny zmian ciśnień i oporów płucnych oraz czynności prawej komory serca w wyniku działania werapamilu dokonano w grupie 20 chorych z nadciśnieniem płucnym.

Wyniki działania werapamilu porównano z wynikami działania tlenu.

W badanej grupie u szesnastu chorych rozpoznano wtórne nadciśnienie płucne w przebiegu wad nabytych serca / u piętnastu chorych rozpoznano wadę lewego ujścia żylnego /, a u czterech pierwotne nadciśnienie płucne. Chorzy włączeni do badań cechowali się skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej wyższym niż 40 mmHg, oraz miarowym rytmem zatokowym.

Dobę przed zabiegiem chorzy nie otrzymywali naparstnicy i diuretyków.

Badanie wykonano podczas diagnostycznego cewnikowania serca. Zmiany w zakresie płucnego układu krążenia oceniono na podstawie bezpośrednich zapisów ciśnień w krążeniu płucnym i oznaczenia objętości minutowej serca metodą Ficka. Zmiany w zakresie czynności prawej komory serca mierzono posługując się podokresami skurczu prawej komory serca, pierwszą pochodną ciśnienia w prawej komorze, wskaźnikami czynności prawej komory jako pompy oraz wskaźnikiem sztywności prawej komory serca.

Zapisy dokonano aparatem Mingograf 81, przy użyciu odpowiednich dla danego zapisu układów czujników i wzmacniaczy. Obliczenia hemodynamiczne wykonano według przyjętych w hemodynamice wzorów.

Badanie wykonano w czterech kolejnych etapach:

- po pierwsze, oznaczono następujące wyjściowe parametry: objętość minutową serca, ciśnienia w krążeniu płucnym i podokresy skurczu prawej i lewej komory serca,
- po drugie, podano tlen z szybkością przepływu 6 l/min. przez okres 10 min. a następnie oznaczono ciśnienia w krążeniu płucnym i podokresy skurczu prawej i lewej komory serca,
- po trzecie, podano w 10 min. wlewie dożylnym 10 mg werapamilu w 20 ml soli fizjologicznej. W 5, 10, 15, 20 min. od rozpoczęcia infuzji oznaczono ciśnienia w krążeniu płucnym i podokresy skurczu prawej i lewej komory serca, ponadto w 30 min. oprócz wymienionych danych oznaczono objętość minutową serca,
- po czwarte, ponownie jak w punkcie 2, podano tlen i przeprowadzono oznaczenia.

Przez cały czas badania, metodą pośrednią, oznaczano ciśnienia systemowe.

Analizę statystyczną wykonano testem Studenta i przeprowadzono korelację "r" zmian ciśnień w krążeniu płucnym w wyniku działania werapamilu i tlenu.

Efektem działania werapamilu u chorych z nadciśnieniem płucnym mierzonym w 30 min. od rozpoczęcia podawania leku, było znamienne statystycznie obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w tętnicy płucnej odpowiednio o 14,6 % / $p < 0,005$ / i 15,9 % / $p < 0,010$ / oraz oporów całkowitego i naczyniowego w krążeniu płucnym odpowiednio o 17,0 % / $p < 0,025$ / i 20,4 % / $p < 0,050$ /. Ponadto werapamil obniżył znamienne statystycznie potrójny iloczyn prawej komory o 25,3% / $p < 0,005$ /, wskaźnik pracy i wskaźnik pracy podczas wyrzucania co wskazuje na zmniejszenie zapotrzebowania tlenowego i obciążenia następczego prawej komory serca.

Nieznaczne zmniejszenie w wyniku działania werapamilu wskaźnika sercowego, ciśnienia w prawym przedsionku i ciśnienia późnorozkurczowego w prawej komorze wskazuje na tendencję do obniżenia obciążenia wstępnego, w następstwie działania leku, w badanej grupie chorych z nadciśnieniem płucnym.

Przy zastosowaniu kilku metod badawczych, a mianowicie podokresów skurczu prawej komory, wskaźników skurczu izowolumetrycznego i wskaźników czynności prawej komory jako pompy, nie stwierdzono upośledzenia czynności prawej komory serca w 30 min. działania werapamilu, w badanej grupie chorych. Werapamil spowodował, u badanych chorych z nadciśnieniem płucnym, znamienne obniżenie wskaźnika sztywności prawej komory serca.

W wyniku działania werapamilu w badanej grupie chorych nie nastąpiło istotne statystycznie zwiększenie przecieku przez połączenia tętniczo-żylne w płucach, mierzone utlenowaniem krwi tętniczej.

W zakresie krążenia systemowego werapamil spowodował znamienne statystycznie zmniejszenie ciśnienia skurczowego oraz nieznamiennie obniżenie ciśnienia rozkurczowego i oporów systemowych. Nie upośledził czynności lewej komory serca, mierzonej podokresami skurczu lewej komory.

W badanej grupie chorych, werapamil w stosunku do tlenu znamienne statystycznie bardziej obniżył ciśnienie zaklinowania kapilar płucnych, średnie ciśnienie w prawym przedsionku oraz ciśnienia systemowe przez co, na drodze biernej, był bardziej efektywny od tlenu w obniżeniu ciśnień w tętnicy płucnej.

Podobnie efekt łącznego działania werapamilu i tlenu był większy niż samego werapamilu, co wynikało głównie z biernego wpływu werapamilu na krążenie płucne poprzez zwolnienie akcji serca oraz oddziaływanie na czynność prawej i lewej komory serca.

Zachowanie się ciśnień płucnych w wyniku działania werapamilu i tlenu, w zależności od wyjściowej wartości ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej sugeruje, że w badanej grupie chorych wielkość nadciśnienia płucnego nie świadczyła o braku reaktywności naczyń płucnych na podane czynniki.

Wyniki ostrego doświadczenia wskazują na potrzebę badania reaktywności naczyń płucnych w każdym przypadku nadciśnienia płucnego oraz usprawiedliwiają rozpoczęcie badań nad przewlekłym doustnym leczeniem werapamilę chorych z nadciśnieniem płucnym wtórnym i pierwotnym.

IX. PÍSMIENNICTWO

1. Angus J.A., Richmond D.R., Dhumma-Upakorn P., Cobbin L.B., Goodman A.H.: Cardiovascular action of verapamil in the dog with particular reference to myocardial contractility and atrioventricular conduction. *Cardiovasc. Res.*, 1976, 10, 623.
2. Assmann J.: Effect of nitoglycerin, verapamil and talinolol on pulmonary and peripheral hemodynamics in arterial hypertension.

International Symposium, Pulmonary Circulation IV, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 5.
3. Atkins J.M., Mitchell H.C., Pettinger W.A.: Increased pulmonary vascular resistance with systemic hypertension. Effect of Minoxidil and other antihypertensive agents.

Am. J. Cardiol., 1977, 39, 802.
4. Atterhög J.H., Ekelund L.G.: Haemodynamic effects of intravenous verapamil at rest and during exercise in subjectively healthy middle age men.

Eur. J. Clin. Pharmacol., 1975, 8, 317.
5. Bateman N.T., Cameron J.R.: The effect of hypoxia, pH, $p\text{CO}_2$, on heart muscle.

International Symposium, Pulmonary Circulation IV, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 7.

6. Bishop J.M.: Effects of long term oxygen therapy on mortality and morbidity in chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension.

International Symposium, Pulmonary Circulation Iv, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 13.
7. Bonow R.O., Rosing D.R., Bacharach S.L., Green M.V., Kent K.M., Lipson L.C., Maron B.J., Leon M.B., Epstein S.E.: Effect of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy.

Circulation, 1981, 64, 787.
8. Borst C., Ligtenberg A.C.M., Eijzenbach V.: Adaptation of reflex tachycardia during chronic infusion of verapamil in the conscious rabbit.

Eur. Heart J., 1984, 5, Suppl. 1,9, Abstract.
9. Braunwald E.: The role of Ca^{++} - channel blocking agents in clinical medicine.

Recent Aspects in Calcium Antagonism, An Exchange of Experience between European and US Scientists.

Bayer Symposium during the IX-th European Congress of Cardiology, Düsseldorf, July 11-th, 1984, Abstracts, 14.
10. Bucca C., Sclavo M., Rolla G., Borello G., Polizzi S.: Verapamil versus oxygen in pulmonary hypertension complicating chronic obstructive lung disease.

Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1982, 18, suppl. 4, 87.

11. Casteels R.: Electro and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle.
Chest, 1980, 78, suppl. 1, 150.
12. Cêrnohorsky O., Hamet A., Král B.: The influence of nifedipine on hypoxic pulmonary hypertension.
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., Clinical Respiratory Physiology, Control of Breathing in Health and Disease, Bratislava, 20-25-th, June, 1983, 58 p, /Abstract/.
13. Chew Y.C., Hecht H.S., Collett J.T., Mc Allister R.G., Singh B.N.: Influence of severity of ventricular dysfunction on hemodynamic responses to intravenously administered verapamil in ischemic heart disease.
Am. J. Cardiol., 1981, 47, 917.
14. Curtis E.: Alteration of right ventricular systolic time intervals by chronic pressure and volume overloading.
Circulation, 1976, 53, 997.
15. Curtis E., Shaver J.: Right ventricular systolic time intervals in pulmonary hypertension.
Circulation, 1974, 49-50, suppl. III, III-155.
16. Cuspidi C., Sampieri L., Bolla G.B., Leonetti G.: Hypotensive renal and humoral effects of acute nifedipine administration in normotensive and hypertensive subjects.
International Symposium on Calcium Antagonism in Cardiovascular Therapy, Experience with Verapamil, Poster Sessions,

Florence, October 2-4, 1980, s.121.

17. Davidson A., Mc Murtry I., Reeves J.T.: Pulmonary vascular effects of verapamil.
Am. Heart J., 1978, 95, 810.
18. Dawson J.R., Whitaker N.H.G., Sutton G.C.: Calcium antagonist drug in chronic stable angina, comparison of verapamil and nifedipine.
Br. Heart J. , 1981, 46, 508.
19. Dąbrowski A.: Przypadek pierwotnego nadciśnienia płucnego próba leczenia wazodilatacyjnego.
Pol. Arch. Med. Wewn., 1982, 67, 201.
20. Dubiel J.P.: Maksymalna szybkość narastania ciśnienia skurczowego / $\max dP/dt$ / jako wskaźnik kurczliwości lewej komory serca.
Pol. Tyg. Lek., 1972, 27, 45, 1749.
21. Dubiel J.P.: Ocena czynności lewej komory serca w zwężeniu lewego ujścia żylnego.
Przeg. Lek., 1972, 29, 601.
22. Dubiel J.P.: Wprowadzenie do hemodynamiki klinicznej, skrypt dla studentów i lekarzy.
Akademia Medyczna w Krakowie, Kraków 1981.
23. Dubiel J.P.: Pierwotne nadciśnienie płucne. Spojrzenie na chorobę w kontekście 30-letnich badań klinicznych i hemodynamicznych.

Przegl. Lek., 1984, 41, 439.

24. Dubiel J.P., Dubiel J.S.: Quantitative angiographic studies of the left ventricular function in mitral stenosis in relation to clinical disability.

Acta Med. Pol., 1976, 17, 41.

25. Dubiel J.P., Dubiel J.S., Horzela T.: Objętościowe przeciążenie a czynność prawej komory serca osób zdrowych i chorych z pierwotną zastoinową kardiomiopatią.

Folia Med. Cracov., 1980, 22, 21.

26. Dubiel J.P., Karczmarsz A.: Wybrane kliniczne aspekty badania czynności prawej komory serca.

Pol. Tyg. Lek., 1977, 32, 977.

27. Dubiel J.P., Karczmarsz A.: Right ventricular sub-periods, normal values.

Acta Physiol. Pol., 1977, 28, 203.

28. Dubiel J.P., Karczmarsz A.: Czynność i znaczenie prawej komory serca w świetle badań doświadczalnych.

Pol. Tyg. Lek., 1977, 32, 615.

29. Dubiel J.P., Karczmarsz A.: Korelacje pomiędzy podokresami skurczu prawej komory serca a częstością akcji serca oraz wybranymi wskaźnikami hemodynamicznymi krążenia płucnego i czynności prawej komory.

Folia Med. Cracov., 1979, 21, 471.

30. Dubiel J.P., Karczmarz A.: Podokresy skurczu prawej i lewej komory serca chorych oznaczone metodą pośrednią.
Pol. Tyg. Lek., 1978, 33, 1249.
31. Dubiel J.P., Kolasińska-Kloch W.: Wpływ Deslanosidu na czynność prawej komory zdrowego serca.
Pol. Arch. Med. Wewn., 1980, 64, 299.
32. Dubiel J.P., Kolasińska-Kloch W.: Effect of Lanatosid "C" on right ventricular function and pulmonary circulation in patients with mitral stenosis.
Acta Med. Pol., 1981, 22, 59.
33. Dubiel J.P., Pyzik Z.: Pierwotne nadciśnienie płucne - studium zaburzeń hemodynamiki krążenia i czynności wentylacyjnej.
Pol. Arch. Med. Wewn., 1975, 53, 323.
34. Dubiel J.P., Pyzik Z., Brzostek T., Kolasińska-Kloch W.: Próby leczenia pierwotnego nadciśnienia płucnego dihydralazyną.
Pol. Arch. Med. Wewn., 1983, 69, 377.
35. Dyck J., Olley P.: Effects of changes in Ca^{+2} and Mg^{+2} ion concentration on vascular responses to angiotensin II /AII/ and hypoxia /H/ in the isolated, non-blood perfused lungs.
Circulation, 1984, 70, 4, part II, Abstracts, II-33.

36. Edwards W.D., Edwards J.E.: Clinical primary pulmonary hypertension.
Circulation, 1977, 56, 884.
37. Ellrodt C., Chew C.Y.C., Singh B.: Therapeutic implications of slow channel blockade in cardiocirculatory disorders.
Circulation, 1980, 62, 669.
38. Endrys J., Kral B.: Dynamics of pulmonary hypertension in mitral valve disease.
Bull. Eur. Physiopathol. Respir.
Clinical Respiratory Physiology.
Control of Breathing in Health and Disease, Bratislava, 20-25 th, June, 1983, 58p, Abstracts.
39. Ferlinz J., Easthope J.L., Aronow W.S.: Effects of verapamil on myocardial performance in coronary disease.
Circulation, 1979, 59, 313.
40. Ferlinz J., Gallo C.T.: Response of patients in heart failure to long term oral verapamil administration.
Circulation, 1984, 70, 4, part II, Abstracts, II-305.
41. Frishman W., Kirsten E., Klein M., Pine M., Johnson S.M., Hillis L.D., Packer M., Kates R.: Clinical relevance of verapamil plasma level in stable angina pectoris.
Am. J. Cardiol., 1982, 50, 1180.

42. Fishman A.P.: Heart, lungs and blood as an integrated system: the alveolar-capillary barrier and cardiorespiratory apparatus.
Circulation, 1984, 70, suppl.III, III-83.
43. Fleckenstein-Grün G., Fleckenstein A.: New pharmacological aspects of various dihydropyridines with regard to smooth muscle relaxation.
Recent Aspects in Calcium Antagonism, An Exchange of Experience between European and US Scientists.
Bayer Symposium during the IX - th European Congress of Cardiology, Düsseldorf , July 11, 1984, Abstracts, 2.
44. Fowler N., Holmes J.: Pulmonary pressor action of 1-nor-epinephrine and angiotensin.
Am. Heart J., 1965, 70, 66.
45. Fuster V., Pumphrey Ch.W., Chesobro J.H., Dewanjee M.K.:
Antithrombotic action of calcium blockers in the dog model.
Recent Aspects in Calcium Antagonism, An Exchange of Experience between European and US Scientists.
Bayer Symposium during the IX-th European Congress of Cardiology, Düsseldorf, July 11, 1984, Abstracts, 10.
46. Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D., Gersh B.J., Mc Goon M.D., Fryc R.L.: Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis.
Circulation, 1984, 70, 580.

47. Gazetopoulos N., Salonikides N., Davies H.: Cardiopulmonary function in patients with pulmonary hypertension.
Br. Heart J., 1974, 36, 19.
48. Genovese A., Chiariello M., Latte S., de Alfieri W., Polverino W., Condorelli M.: Hypoxia induced myocardial hypertrophy in the rat. Protective effect of myocardial Ca^{++} inflow blockade.
International Symposium on Calcium Antagonism in Cardiovascular Therapy, Experience with Verapamil, Poster Sessions, Florence, October 2-4, 1980, s.31.
49. Gillespie M.N., Hacker A.D., Altire R.J., Atkinson J.F., Olson J.W.: Increased lung polyamine levels during evolution of chronic hypoxia induced pulmonary hypertension in rats.
Circulation, 1984, 70, 4 part II, Abstracts, II-33.
50. Ginsburg R., Bristow M.R., Harrison D.C., Stinson E.B.: Studies with isolated human arteries. Some general observations, potential mediators of spasm, role of calcium antagonists.
Chest, 1980, 78, suppl.1, 180.
51. Gleason W.L., Braunwald E.: Studies on the right first derivative of the ventricular pressure puls in man.
J. Clin. Invest., 1962, 41, 80.

52. Glossmann H., Ferry D.R.: Molecular approach to the calcium channel.

W Drug Development and Evaluation, 9, "New Calcium Antagonists Recent Development and Prospect", Diltiazem Workshop hold on May 10-th, 1982, in Freiberg, Breigau, Ed. A. Fleckenstein, G. Fisher Verlag, Stuttgart, New York, 1983, s.63.

53. Grood E.S., Mates R.E., Falsetti H.: A model of cardiac muscle dynamics.

Circ. Res., 1974, 35, 184.

54. Grossman A., Mc Laurin L.P., Stefadouros M.A.: Left ventricular stiffness associated with chronic pressure and volume overloads in man.

Circ. Res., 1974, 35, 793.

55. Gunnar R.M., Lambrew C.T., Abrams W., Adolph R.J., Chatterjee K., Cohn J.N., Derryberry J.S., Horowitz L.N., Martin W.B., Siciliand E.G., Temple R., Tuckman J.: Pharmacological interventions, Tash Force IV, Bethesda Conference Report, Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. Am. J. Cardiol., 1982, 50, 405.

56. Hanrath P., Mathey D.G., Kremer P., Sonntag F., Bleifeld W.: Effect of verapamil on left ventricular isovolumic relaxation time and regional ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy.

Am. J. Cardiol., 1980, 45, 1258.

57. Hartshorne D.J.: Biochemical basis for contraction of vascular smooth muscle.

Chest, 1980, 78, suppl. 1, 140.

58. Hashimoto K., Ono H.: Comparison of spasmolytic effects of Ca antagonists, papaverine and nitroglycerine on the renal autoregulatory vasoconstriction in dog.

W Drug Development and Evaluation, 9, "New Calcium Antagonists Recent Development and Prospect", Diltiazem Workshop held on May 10-th, 1982, in Freiberg. Breigau, Ed. A.

Fleckenstein, G. Fisher Verlag, Stuttgart, New York, 1983, s.119.

59. Heath D.: Pathological implications of the evolution of pulmonary arterial hypertension in chronic lung disease.

International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 46.

60. Herget J., Murtry I.F.: Possible mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction.

International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 51.

61. Hirschfeld S.S., Meyer R.A., Kaplan S.: The non-invasive assessment of pulmonary vascular resistance.

Circulation, 1974, 49-50, suppl.III, III-143.

62. Hohenloser S., Bonzel T., Wellschl ger H., Zeiher A.,
Just H.: Nifedipine therapy for primary and secondary pulmonary hypertension.
International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 53.
63. Horzela T., Dubiel J.P., Dubiel J.S., Pyzik Z., Szczeklik J.:
The effects of regitine on haemodynamics of pulmonary circulation in pulmonary hypertension in man.
Acta Physiol. Pol., 1974, 25, 241.
64. Hurych J., Stanek V., Widimsky J., Jeberg P.: Changes in cardiopulmonary blood volume during graded exercise.
Eur. J. Cardiol., 1973, 111, 71.
65. Hyman A.L., Kadowitz P.J.: Pulmonary vasodilator responses to catecholamines and sympathetic nerve stimulation in cat.
International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6, Prague, Abstracts, Addendum 1.
66. Jhikawa K., Sarma R., Getzen J.H., Mc Nair J.D., Cosby R.S., Buggs H., Johnson J.L., Bing R.J.: Reduction of myocardial contractility by 100% Oxygen in patients with coronary disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1974, 145, 99.
67. Jandova R., Widimsky J., Nikodymowa L.: Long term prognosis of pulmonary hypertension in chronic lung disease.
International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6,

1984, Prague, Abstracts, 58.

68. Jeborg P., Hurych J., Widimsky J.: Influence of pulmonary hypertension on pulmonary diffusing capacity in patients with mitral stenosis.

Respiration, 1978, 35, 1.

69. Jewitt D.E.: Hemodynamic effects of newer antiarrhythmic drugs.

Am. Heart J., 1980, 100, 984.

70. Jones J.J., Jamerkonj J.M.M., Yabek S.M., Young G., Marks R.A.: The effect of right ventricular pressure overload on right and left ventricular function.

Circulation, 1974, 40-50, suppl.III, III-55.

71. Karczmarz A.: Podokresy skurczu prawej komory serca w zwężeniu lewego ujścia żylnego.

Pol. Tyg. Lek., 1977, 32, 1781.

72. Karczmarz A., Dubiel J.P.: Podokresy skurczu prawej komory serca w zwężeniu lewego ujścia żylnego w zależności od stopnia czynnościowej klasyfikacji niewydolności krążenia.

Folia Med. Cracov., 1981, 23, 217.

73. Kashani I.A., Lammers R.J., Richardson B.: Effects of prostaglandins in chronic hypoxia on the pulmonary vasculature of new born rats.

Circulation, 1984, 70, 4, part II, II-33.

74. Kasper W., Meinertz T., Gabrielson F., Just H.: Left ventricular function in acute pulmonary hypertension.
International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 65.
75. Katz A.M., Messineo F.C., Herbette L.: Ion channels in membranes.
Circulation, 1982, 65, suppl.I, I-2.
76. Kawakawi J., Migamoto K., Yamamoto H., Kishi F.: Reactivity of pulmonary and systemic circulation to hypoxia and hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease.
International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 67.
77. Kennedy T., Summer W.: Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine.
Am. J. Cardiol., 1982, 50, 864.
78. Kieval J., Kirsten E.B., Kessler K.M., Mallon S.M., Myerburg R.J.: The effect of intravenous verapamil on hemodynamic status of patients with coronary artery disease receiving propranolol.
Circulation, 1982, 65, 653.
79. Klein H.O., Ninio R., Oren V., Lang R., Sareli P., DiSegni E., David D., Guerrero J., Kaplinsky E.: The acute hemodynamic effects of intravenous verapamil in coronary artery disease : assessment by equilibrium gated radionuclide

ventriculography.

Circulation, 1983, 67, 101.

80. Klink W.P., Gilbert J.A.L.: Diazoxide in primary pulmonary hypertension.

N. Engl. J. Med., 1980, 302, 91.

81. Klugman S., Salvi A., Camerini F.: Acute and chronic effects of nifedipine in primary and secondary pulmonary hypertension.

Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1982, 18, 97 p, /Abstract/.

82. Klugman S., Salvi A., Valente M., Camerini F.: Acute and chronic effects of nifedipine in primary pulmonary hypertension.

Eur. Heart J., 1984, 5, suppl. 1, 9, /Abstract/.

83. Kolasińska W.: Podokresy skurczu lewej komory serca przed i po komisurotomii mitralnej w zależności od stopnia czynnościowej klasyfikacji niewydolności krążenia wg NYHA.

Pol. Tyg. Lek., 1977, 32, 441.

84. Laks M.M., Juratsch C.E., Garner D., Beazell J., Criley M.: Acute pulmonary artery hypertension produced by distension of the main pulmonary artery in the conscious dog.

Chest, 1975, 68, 807.

85. Landmark K., Refsum A.M., Simonsen S., Storstein O.: Verapamil and pulmonary hypertension.

Acta Med. Scand., 1978, 204, 299.

86. Langer S.Z., Galzin A.M.: Effects of diltiazem and verapamil on presynaptic and postsynaptic action mediated by α_1 and α_2 adrenoceptors.
W Drug Development and Evaluation, 9, "New Calcium Antagonists Recent Development and Prospect", Diltiazem Workshop hold on May 10-th, 1982, in Freiberg, Breigau, Ed. A. Fleckenstein, G. Fisher Verlag, Stuttgart, New York, 1983, s.131.
87. Leier C.V., Bambach D., Nebon S., Hermiller J.B., Huss P., Magorein R.P., Unverferth D.V.: Captopril in primary pulmonary hypertension.
Circulation, 1983, 67, 155.
88. Lewandowski J., Urban A., Dubiel J., Sitkowski W.: Wpływ zwężenia lewego ujścia żylnego na obraz histologiczny płuc.
Pol. Przegl. Chir., 1972, 44, 681.
89. Lewis B.S., Gatsman M.S.: Current concept of left ventricular relaxation and compliance.
Am. Heart J., 1980, 99, 101.
90. Lewis R.P., Rittgers S.E., Forester W.F., Bondoulas H.: A critical review of the systolic time intervals.
Circulation, 1977, 56, 147.
91. Lupi-Herrera E., Sandoval J., Seonne M., Bialostozky D.: The role of hydralazine therapy for pulmonary arterial hypertension of unknown cause.

Circulation, 1982, 65, 645.

92. Mac Nee W., Prince K., Flenly D.C., Muir A.L.: The effect of pulmonary hypertension on right ventricular performance. International Symposium, Pulmonary Circulation IV, July 4-6, Prague, Abstracts, 81.
93. Matthay R.A., Brent B.N., Beger J.H., Makker D.A., Lergon R., Zeret B.L.: Haemodynamic effects of nitroglycerine in patients with chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension and decreased right ventricular function.
Am. Rev. Resp. Dis., 1981, 123, suppl., 78, /Abstract/.
94. Mc Fadden R., Ingram R.H.: Relation between diseases of the heart and lungs.
W: Heart disease Ed. E. Braunwald, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1984, s. 1782-1786.
95. Mc Goon M.D., Vlietstra R.E., Holmes D.R., Osborn J.E.:
Special article. The clinical use of verapamil.
Mayo Clin. Proc., 1982, 57, 495.
96. Mc Murtry J.F., Davidson A.B., Reeves J.T., Grover R.F.:
Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium antagonists in isolated rats lungs.
Circ. Res., 1976, 38, 99.
97. Mlczoch J.: Primary pulmonary hypertension. Follow up of patients with or without anorectic drug intake.

- Cor Vasa, 1980, 22, 251.
98. Mori H., Negata M., Migazaki T., Sakurai K., Ogawa S., Hattori S., Takahashii M., Nakamura Y.: Protection of hypoxic myocardium by intracoronary administration of verapamil in open-chest dogs. Circulation, 1984, 70, 742.
99. Morad M., Maylie J.: Calcium and cardiac ekectrophysiology. Chest, 1980, 78, suppl. 1, 166.
100. Morrison D., Goldman S., Wright A.L., Henry R., Sorensen S., Caldwell J., Ritchie J.: The effect of pulmonary hypertension on systolic function of right ventricle. Chest, 1983, 84, 251.
101. Naylor W.G., Gran A., Stade A.: A protective effect of verapamil on hypoxic heart muscle. Cardiovasc. Res., 1976, 10, 650.
102. Naylor W.G., Szeto J.: Effect of verapamil on contractility, oxygen utilization and calcium exchangeability in mammalian heart muscle. Cardiovasc. Res., 1972, 6, 120.
103. Nunn J.F.: Kliniczna fizjologia oddychania. PZWL, Warszawa, 1981.
104. Olejak B.: Krążenie płucne w wadach zastawki dwudzielnej. Prace Wrocławskiego Towarzystwa Naukowego, Wrocław, 1973, seria B, nr 181.

105. Opie L.H.: Drugs and the heart, III. Calcium antagonists.
Verapamil.
Lancet, 1980, 1, 806.
106. Osama Abdel Azir, Badr M.H., El-Bedewi M., Harvas F.:
Haemodynamic effects of verapamil in pulmonary hypertension.
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1982, 18, 97 P, Abstract.
107. Packer M., Frishman W.H.: Verapamil therapy in stable and
unstable angina pectoris: calcium channel antagonists in
perspective.
Am. J. Cardiol., 1982, 50, 881.
108. Packer M., Meller J., Medina N., Yushak M., Goldstein M.:
Verapamil therapy for primary pulmonary hypertension
initial results and comparison to hydralazine.
Circulation, 1982, 66, suppl. II, II-381.
109. Packer M., Medina N., Yushak M., Wiener J.: Detrimental
effects of verapamil in patients with primary pulmonary
hypertension.
Br. Heart J., 1984, 52, 106.
110. Papi L., Ballestra A.M., Filice M., Tomei G.: Verapamil
in latent WPW syndrome. Report of a case.
International Symposium on Calcium Antagonism in Cardio-
vascular Therapy, Experience with Verapamil, Poster Sessions,
Florence, October 2-4, 1980, s.189.

111. Passina A.C., Ferrari M., Semplicini A., Rosii G.P., Andretta A., Padrini R., Gobboto S., Pauletto P., del Palu C.: Effects of verapamil on blood pressure plasma renin activity body fluid volumes and renal function tests in essential hipertension.
- International Symposium on Calcium Anragonism in Cardiovascular Therapy, Experience with Verapamil, Poster Sessions, Florence, October 2-4, 1980, s.145.
112. Pelouch V., Ostadal B., Prochazka J., Urbanova D., Widimsky J.: Effects of high altitude hypoxia on protein composition of the right ventricular myocardium.
- International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 99.
113. Poloński L., Bartoszewski A., Żołna J., Tendera M., Polońska A., Krzywiecki A., Pudelski J.: Verapamil - induced changes in left ventricular ejection fraction in patients with advanced chronic cor pulmonale.
- International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 105.
114. Poloński L., Lekston A., Bara K., Pluta W., Kardaszewicz P., Polońska A., Tendera M.: Acute action of verapamil on hemodynamic and ventilatory parameters in early cor pulmonale.
- International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6,

1984, Prague, 106.

115. Pyzik Z., Dubiel J.S., Szczeklik J., Dubiel J.P., Mysik M.:

Wpływ glukagonu na hemodynamikę krążenia płucnego u osób z przewlekłym nadciśnieniem płucnym.

Pol. Arch. Med. Wewn., 1975, 54, 553.

116. Quinones M.A., Geasch W.H., Alexander J.K.: Influence of

acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man.

Circulation, 1976, 53, 293.

117. Reiter M.J., Shand G.D., Aanousen L.M., Wagoner R.,

McCarthy E., Pritchett E.L.C.: Pharmacokinetics of verapamil: experience with a sustained intravenous infusion regime.

Am. J. Cardiol., 1982, 50, 716.

118. Ronfeld R.A.: Comparative pharmacokinetics of new antiarrhythmic drugs.

Am. Heart J., 1980, 100, 978.

119. Rouleau J.L., Chatterjee K., Thomas M.B., Portes A.,

Doyle M.B., Hiramatsu B., Parmley W.W.: Mechanism of relief of pacing-induced angina with oral verapamil: reduced oxygen demand.

Circulation, 1983, 67, 94.

120. Rounds S., Kellet M., Jacobs A., Ryan T.: Failure of vasodilator responses in primary pulmonary hypertension. Am. Rev. Resp. Dis., 1983, 127, 4, part II, 82.
121. Rousseau M.F., Pouleur H.: Calcium antagonism free of negative inotropic effects? A comparison of intracoronary nifedipine and nicardipine. Circulation, 1984, 70, 4, part II, Abstracts, II-304.
122. Rubin L.J., Peter R.H.: Oral hydralazine therapy for primary pulmonary hypertension. N. Engl. J. Med., 1980, 302, 69.
123. Rubin J.L., Nicol P., Hillis L.D., Firth B.G.: Treatment of primary pulmonary hypertension with nifedipine. Ann. Intern. Med., 1983, 99, 433.
124. Rużyłko W., Purzycki Z.: Diagnostyka hemodynamiczna serca. PZWL, Warszawa, 1984.
125. Ryan U.S., Ryan J.W.: Cell biology of pulmonary endothelium. Circulation, 1984, 70, suppl. III, III-46.
126. Scialoja M., Borello G., Bucca C., Rolfe G., Angelino P.F.: Pulmonary hypertension in COLD. Hemodynamic changes produced by oxygen and verapamil acute administration. International Symposium on Calcium Antagonism in Cardiovascular Therapy, Experience with Verapamil, Poster Sessions, Florence, October 2-4, 1980, s.19.

127. Schamroth L.: The clinical use of intravenous verapamil.
Am. Heart J., 1980, 100, 1070.
128. Schwartz J.B., Keefe D.L., Kirsten E., Kates R.E., Harrison D.C.: Prolongation of verapamil elimination kinetics during chronic oral administration.
Am. Heart J., 1982, 104, 198.
129. Shepherd J.T.: The lung as receptor sites for cardiovascular regulation.
Circulation, 1981, 63, 1.
130. Singh B.N.: Treatment of arrhythmias with verapamil.
Lancet, 1970, 1, 563.
131. Singh B.N., Williams M.V.: A forth class of antidysrhythmic action ? Effect of verapamil on quabain toxicity on atrial and ventricular intracellular potentials and on other features of cardiac action.
Cardiovasc. Res., 1972, 6, 109.
132. Singh B.N., Roche A.H.G.: Effects of intravenous verapamil on hemodynamics in patients with heart disease.
Am. Heart J., 1977, 94, 593.
133. Singh B.N., Chew Ch.Y.C., Josephson M.A., Packer M.:
Pharmacologic and hemodynamic mechanisms underlying the antianginal actions of verapamil.
Am. J. Cardiol., 1982, 50, 886.

134. Sole M.J., Drobac M., Schwartz L., Hussan M.N., Vaughan
-Veil E.F.: The extraction of circulating catecholamines
by the lungs in normal man and in patients with pulmonary
hypertension.
Circulation, 1979, 60, 160.
135. Spicer R.L., Rocchini A.R., Crowley D.C., Vasiliades J.,
Rosenthal A.: Haemodynamic effects of verapamil in
children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy.
Circulation, 1983, 67, 413.
136. Stanbrook S.H., Morris K.G., Dauber I.M.: Verapamil reduces
monocrotaline - induced pulmonary hypertension in rat.
Circulation, 1984, 70, 4, part II, Abstracts, II-33.
137. Subramanian V.B., Bowles M.J., Khurmi N.S., Davies A.B.,
Raftery E.B.: Rationale for the choice of calcium antago-
nists in chronic stable angine.
Am. J. Cardiol., 1982, 50, 1173.
138. Szczeklik J., Dubiel J., Szczeklik A.: Effect of indo-
methacin on pulmonary vasomotor response in patients with
mitral stenosis.
Eur. J. Cardiol., 1977, 6, 53.
139. Szczeklik J., Dubiel J.S., Mysik M., Pyzik Z., Król R.,
Horzela T.: Effects of prostaglandine E_1 on pulmonary cir-
culation in patients with pulmonary hypertension.
Br. Heart J., 1978, 40, 1397.

140. Taira N.: Verapamil, diltiazem, nifedipine - comparative studies on the A-V node.
W: Drug Development and Evaluation, 9, "New Calcium Antagonists Recent Development and Prospect", Diltiazem Workshop held on May 10-th, 1982, in Freiberg, Breigau, Ed. A. Fleckenstein, G. Fisher Verlag, Stuttgart, New York, 1983, s. 37.
141. Tencate F.J., Serruys P.W., Mey S., Roelandt J.: Effects of short term administration of verapamil on left ventricular relaxation and filling dynamics measured by combined haemodynamic ultrasonic technique in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
Circulation, 1983, 68, 1274.
142. Tendera M., Poloński L., Wodniecki J.: Verapamil in hypoxemic pulmonary hypertension the site of action.
International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 130.
143. Thompson B.T., Kradin R., Hales C.: Acute hypoxic pulmonary vasoconstriction may not be necessary for chronic hypoxic vascular remodeling in the guinea pig.
Circulation, 1984, 70, 4, part II, II-34.
144. Tillmans H., Friebolin H., Zimmermann R., Neumann F.J., Möller P., Küber W.: Verapamil-induced changes in capillary red cell content and phosphocreatine concentration of

heart muscle-in vivo microscopic and nuclear magnetic response studies.

Circulation, 1984, 70, 4, part II, II-233.

145. Torbicki A., Hawrylkiewicz W., Zieliński J.: Echocardiography in pulmonary hypertension due to chronic lung disease.

International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 131.

146. Tracz W., Krzemińska-Pakuła M.: Nieinwazyjne metody badania układu krążenia.

PZWL, Warszawa, 1982.

147. Triggle D.J., Swang V.C.: Pharmacology of agents that affect calcium agonists and antagonists.

Chest, 1980, 78, suppl.1, 134.

148. Turnheim K., Kraupp O.: Pulmonary and systemic circulatory effects and beta-adrenergic selectivity of hexoprolin, salbutamol, oxyfedrine and isoproterenol.

Europ. J. Pharmacol., 1971, 15, 231.

149. Twedeel A.C., Martin W., Mc Ghie J., Stevenson R., Neilly B., Hutton I.: Non invasive Xenon¹³³ right ventricular function in patients with chronic obstructive airways disease.

International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 132.

150. Van Breemen C., Aarouson P., Loutzenhiser R., Meisheri K.:
Ca⁺² movements in smooth muscle.
Chest, 1980, 78, suppl. 1, 157.
151. Vanhoutte A.M.: Calcium-entry blockers and vascular smooth
muscle.
Circulation, 1982, 65, suppl. I, I-11.
152. Wang S.W.S.: Diazoxide in treatment of primary pulmonary
hypertension.
Br. Heart J., 1978, 40, 572.
153. Ward C., Hancock B.W.: Extreme pulmonary hypertension
caused by mitral valve disease. Natural history and
results of surgery.
Br. Heart J., 1975, 37, 74.
154. Weber K.T., Janicki J.S., Shroff S., Fishman A.P.:
Contractile mechanics and interaction of the right and
left ventricles. Am. J. Cardiol., 1981, 47, 686.
155. Weber K.T., Rubin E., Likoff M.J., Janicki J.S., Fishman
A.P.: The vasodilator response of the diseased pulmonary
circulation.
Circulation, 1982, 66, suppl. II, II-244, Abstract .
156. Wheller J., Gearg B.L., Mulder D.G., Jamarkoni J.M.:
Diagnosis and management of postoperative pulmonary
hypertension crisis.
Circulation, 1979, 60, 1640.

157. Widimsky J., Jandova R., Fridl P., Ostadal B.: Hypertenzi u ludi.
Cas. Lek. Ces., 1982, 121, 775.
158. Will J.A., Abdalla S., Laravuso R.: Hypoxic pulmonary vasoconstriction /HPVC/ of isolated guinea pig arterial rings.
International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 143.
159. Wood P.: Pulmonary vasoconstriction with special preference to the vasoconstrictive factor.
Br. Heart J., 1958, 20, 557.
160. Zembala M., Kustrzycki A., Olejak B., Dutkiewicz R., Saeid T.: Factors influencing the decision to operate in patients with mitral valve disease and pulmonary hypertension.
International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 150.
161. Zieliński J.: Przewlekłe serce płucne.
PZWL, Warszawa, 1979.
162. Zieliński J.: Effects of long term oxygen treatment on pulmonary hypertension in patients with COLD.
International Symposium Pulmonary Circulation IV, July 4-6, 1984, Prague, Abstracts, 151.

X. SPIS RYCIN

1. Średnie wartości częstości akcji serca /HR/ po werapamilu	23
2. Średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w tętnicy płucnej /PAP/ po werapamilu	25
3. Średnie wartości wskaźnika sercowego /CI/ przed werapamilem i w 30 min. po podaniu leku	26
4. Średnie wartości oporów płucnych /PR/ całkowitych /TPR/ i naczyniowych /PVR/ przed podaniem werapamilu i po podaniu leku	27
5. Średnie wartości potrójnego iloczynu prawej komory /TTIR/ po podaniu werapamilu	28
6. Średnie wartości wskaźnika podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania prawej komory $/RV\frac{PEP}{ET}/$ po podaniu werapamilu	30
7. Średnie wartości maksymalnej szybkości narastania ciśnienia w prawej komorze $/Max. RV \frac{dP}{dt} /$ i szybkości narastania ciśnienia w prawej komorze przy ciśnieniu równym 30 mmHg $/RV \frac{dP}{dt} P = 30 \text{ mmHg}/$	31
8. Średnie wartości indeksu pracy podczas wyrzucania /RVSWI/ i indeksu pracy /RVWI/ prawej komory serca przed werapamilem i w 30 min. po podaniu leku	32
9. Średnie wartości wskaźnika sztywności prawej komory /RVS/ przed werapamilem i po podaniu leku	33
10. Średnie wartości ciśnień systemowych: skurczowego $/BP_S/$ i rozkurczowego $/BP_D/$	35

11. Średnie wartości potrójnego iloczynu prawej /TTIR/ i lewej /TTIL/ komory serca	36
12. Średnie wartości ciśnienia skurczowego /PAP _S / i roz- kurczowego /PAP _D / w tętnicy płucnej	38
13. Diagram funkcji serca oparty na zmianach wskaźnika objętości wyrzutowej /SVI/ i ciśnienia późnorozkur- czowego w prawej komorze /RVEDP/	61

XI. ZESTAW TABEL

- Tbl. I. Zestawienie rozpoznań klinicznych, niektórych danych hemodynamicznych i stopni czynnościowej klasyfikacji niewydolności krążenia 20 chorych z nadciśnieniem płucnym.
- Tbl. II. Zmiany hemodynamiczne krążenia płucnego i systemowego w grupie 20 chorych z nadciśnieniem płucnym w wyniku działania werapamilu.
- Tbl. III. Zmiany podokresów skurczu prawej komory serca u 20 chorych z nadciśnieniem płucnym w wyniku działania werapamilu.
- Tbl. IV. Porównanie efektu próby tlenowej, werapamilu i łącznego wpływu werapamilu i tlenu na niektóre parametry hemodynamiczne krążenia płucnego i systemowego, oraz podokresy skurczu prawej komory serca w grupie 20 chorych z nadciśnieniem płucnym.
- Tbl. V. Obniżenie ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej w następstwie działania werapamilu / V /, tlenu / O_2 / i werapamilu i tlenu / V + O_2 / w zależności od wyjściowej wartości ciśnienia w tętnicy płucnej.
- Tbl. VI. Zmiany hemodynamiki krążenia płucnego w dwóch przypadkach pierwotnego nadciśnienia płucnego.

Tbl.I. Zestawienie rozpoznań klinicznych niektórych danych hemodynamicznych i stopni czynnościowej klasyfikacji niewydolności krążenia chorych z nadciśnieniem płucnym.

Lp.	Inicjały	wiek	Płeć	Rozpoznanie	HR uderz/min	CI ml min x m ²	PAP mm Hg		PAWP _m mm Hg	RVEDP mm Hg	PR dyn x s x cm ⁻⁵		TTIR mm x s min.	NYHA stopnie
							S	D			TPR	PVR		
1	A.R.	30	m	S.M.	108	-	156,0	80,0	47,2	12,0	-	-	2999	III
2	M.G.	47		S.M.	72	-	48,0	16,0	24,0	4,8	-	-	1002	III
3	K.K.	43	m	S.M., S.A.	74	1753	78,0	36,0	33,6	13,4	1289	413	1662	III
4	J.D.	33	ż	S.M.	76	2513	78,0	32,0	25,6	6,0	889	427	2193	II/III
5	S.G.	57	m	A.A., I.A.	92	3024	58,8	28,8	36,0	11,0	569	57	-	III/IV
6	B.S.	39	ż	S.M.	70	3515	50,0	20,0	21,6	8,0	498	237	1092	III
7	S.W.	34	m	S.M., S.A.	75	3787	60,0	20,0	23,2	8,8	563	239	1156	IV
8	M.K.	23	ż	S.M.	100	3444	47,0	30,4	21,6	8,0	589	229	1099	III
9	A.K.	38	ż	H.A.P.P.	78	2705	74,0	38,0	12,0	12,4	840	639	1882	II
10	H.S.	32		S.M.	62	2110	46,0	22,0	22,4	9,2	733	196	952	III
11	E.C.	38	ż	S.M., I.T.	49	3852	54,0	24,0	20,0	14,0	512	228	942	II/III
12	H.M.	60		H.A.P.P.	95	2743	90,0	36,0	7,2	8,0	936	810	2633	III
13	M.Z.	20	m	S.M.	70	2798	56,0	28,0	24,8	4,8	715	289	933	II
14	W.S.	28	ż	S.M.	81	7157	44,0	8,0	28,3	3,2	190	-	991	II
15	Z.T.	31	ż	S.M.	84	2641	60,0	30,0	34,4	8,0	870	254	1210	II
16	I.F.	50	ż	H.A.P.P.	95	3778	96,0	34,0	6,6	12,0	879	772	1016	IV
17	M.Ż.	21	ż	H.A.P.P.	100	2437	120,0	60,0	-	8,0	1876	-	1792	II/III
18	M.S.	27	m	S.M.	69	3045	48,0	26,0	23,2	8,0	517	174	473	II/III
19	W.O.	33	m	S.A., S.M.	61	2941	60,0	20,0	23,2	8,0	640	269	886	III/IV
20	S.D.	47	m	I.A., S.M.	68	2076	47,2	15,2	14,4	8,4	535	252	809	II
$\bar{x}$		36,6			79	3128	68,6	30,2	21,4	8,6	758	319	1373	
SD		11,3			15	1175	28,7	16,0	8,0	2,9	367	197	673	

x - wartość średnia, SD - odchylenie standardowe.

CI - wskaźnik sercowy, HR - częstość akcji serca, NYHA - czynnościowa klasyfikacja niewydolności serca wg. New York Heart Association, PAP - ciśnienie w tętnicy płucnej /D - rozkurczowe,

PAWP_m - średnie ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej, PR - opór płucny /PVR - nacyniowy, całkowity/, RVEDP - ciśnienie późnorozkurczowe w prawej komorze, TTIR - potrojący iloczyn prawej komory.

A.A - aneurysma aortae, H.A.P.P - hypertonia arteriae pulmonalis primaria, I.A - insufficiencia valvularis ostii arteriosae sinistriae, I.T - insufficiencia valvulae tricuspidalis, S. - stenosis ostii arteriosae sinistriae, S.K. - stenosis ostii venosi sinistriae.

Tbl.II. Zmiany hemodynamiczne krążenia płucnego i systemowego w grupie 20 chorych z nadciśnieniem płucnym w wyniku działania werapamilu.

		HR	CI	SVI	PAP		PR		PAWP _m	RVEDP	RAF _m	RV dp/dt		RVSP	RVMSE _R	TTIR	BP		SR	TTIL	
		uderz/min	ml/min/m ²	ml/uderz/m ²	mmHg		dynsxcm ⁻⁵		mmHg	mmHg	mmHg	mmHg/s		g/s/m ²	ml/s/m ²	mm x s min	mmHg		dynsxcm ⁻⁵	mm x s min	
					S	D	TPR	PVR				max	P=30				S	D			
Wartości wyjściowe		$\bar{x}$	79	3128	41,6	68,6	30,2	758	319	21,4	8,6	7,2	682,8	424,7	108,8	157,0	1373	124,9	75,8	1580	2620
		SD	15,3	1175	17,3	28,7	16,0	367	197	8,0	2,9	3,5	467,9	302,8	36,7	63,4	679	28,4	16,6	641	653
W E R A P A M I L	5'	$\bar{x}$	82,2			64,2	29,4									1263	116,8	73,9			
		SD	17			24,5	14,6									571	16,8	13,1			
		p	<.050			<.025	NS									NS	<.025	NS			
		%	+4			-6,4	-2,6									-8	-6,5	-2,5			
	10'	$\bar{x}$	83,4			62,7	29,1										1240	109,8	72,4		
		SD	17			23,7	14,4										542	13,3	14,3		
		p	<.025			<.010	NS										NS	<.005	NS		
		%	+5,6			-8,6	-3,6										-9,7	-12,1	-4,5		
	15'	$\bar{x}$	77,7			60,0	27,2										1139	112,3	72,4		
		SD	18,8			24,6	15,6										649	13,9	15,5		
		p	NS			<.005	NS										<.025	<.010	NS		
		%	-1,5			-12,5	-9,9										-17	-10,1	-4,5		
	20'	$\bar{x}$	75,8			60,8	26,2										1137	113,0	73,2		
		SD	16,3			25,4	14,3										656	16,1	16,6		
		p	<.025			<.005	<.050										<.025	<.005	NS		
		%	-4,1			-11,4	-12,9										-17,2	-9,5	-3,4		
	20'	$\bar{x}$	74,8	2920	41,8	58,6	25,4	629	254	18,7	7,6	6,2	647,2	483	97,9	168,0	1026	112,9	70,4	1535	2278
		SD	17,3	935	13,4	26,9	13,6	270	108	5,0	3,6	2,7	344,9	318	61,3	66,2	534	17,2	16,7	503	407
		p	<.025	NS	NS	<.005	<.010	<.025	<.050	<.010	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<.005	<.010	NS	NS	<.025
		%	-5,3	-6,6	+0,4	-14,6	-15,9	-17	-20,4	-12,6	-11,6	-13,9	-5,2	+13,7	-10	+7	-25,3	-9,6	-7,1	-2,8	-13,1

$\bar{x}$ - wartość średnia, SD - odchylenie standardowe, p - znamienność statystyczna, NS - brak znamienności statystycznej, % - różnica w procentach w stosunku do wartości wyjściowej.

SD - ciśnienie systemowe /D-rozkręcowe/, 3-skurczowe/, CI - wskaźnik sercowy, HR - częstość akcji serca, PAP - ciśnienie w tętnicy płucnej /D-rozkręcowe/, 3-skurczowe/, PAWP_m - średnie ciśnienie zaklinowania kapilar płucnych, PR - opór płucny /PVR - naczyniowy, TPR - całkowity/, mmHg - średnie ciśnienie w prawym przedsionku, RV^{dp/dt} - pierwsza pochodna ciśnienia skurczowego w prawej komorze /max - maksymalna, P=30 przy ciśnieniu równym 30 mmHg/, RVSDP - ciśnienie półrozkurczowe w prawej komorze, RVSDER - średnia skurczowa szybkość wyrzucania krwi z prawej komory, RVSP - nac. prawej komory policzne wyrzucania, SR - opór systemowy, SVI - wskaźnik objętości wyrzutowej, TTIL - potrójny iloczyn lewej komory, TTIL - potrójny iloczyn prawej komory.

Tbl.III. Zmiany podokresów skurczu prawej komory serca u 20 chorych z nadciśnieniem płucnym w wyniku działania werapamilu.

			Q-S ₁ ms	RVPEP ms	RVET ms	RV $\frac{PEP}{ET}$	Q-S _{2p} ms	RVETI ms	Q-S _{2p} ^I ms
Wartości wyjściowe		$\bar{x}$ SD	100,7 15,8	178,9 51	269,5 55	.71 .31	448 42,7	512,2 48	644,6 38,8
W E R A P A M I L	5'	$\bar{x}$	100,5	179,3	258,9	.74	438	512,5	646,6
		SD	16,4	46	48	.31	32,4	55,6	40,0
		p	NS	NS	NS	NS	<.050	NS	NS
		%	-	+0,2	-3,9	+4,2	-2,2	-	+0,3
	10'	$\bar{x}$	102,7	183,2	253,3	.77	436	506,6	645,8
		SD	17,9	38,8	43,5	.29	33,7	41,9	33,5
		p	NS	NS	<.005	NS	<.050	NS	NS
		%	-	+2,4	-6	+8,4	-2,7	-1,1	+0,2
	15'	$\bar{x}$	100,3	196,9	254,1	.84	451	502,2	645,0
		SD	17,5	47,2	53,9	.35	35	57,7	40,1
		p	NS	<.050	<.050	<.010	NS	NS	NS
		%	-	+10,1	-5,7	+18,3	+0,6	-2,0	+0,06
	20'	$\bar{x}$	100,6	190,1	257,4	.78	448	491,6	636,0
		SD	14,7	42	49,2	.29	35,1	42,1	31,6
		p	NS	NS	NS	NS	NS	<.050	NS
		%	-	+6,3	-4,5	+9,9	-	-4,0	-1,3
	30'	$\bar{x}$	100,2	186,1	258	.78	446	493,2	631,0
		SD	15,9	45,4	51,1	.32	35,1	53,2	35,1
		p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
		%	-	+5,1	-4,3	+9,9	-0,4	-3,7	-2,1

$\bar{x}$ - wartość średnia, SD - odchylenie standardowe, p - znamienność statystyczna,
 NS - brak znamienności statystycznej, % - różnica w procentach w stosunku do wartości wyjściowej.
 Q-S₁ - odstęp od złączenia z elektrokardiogramu do pierwszej wysokoczęstotliwej składowej pierwszego
 tonu fonokardiogramu, Q-S_{2p} - okres całkowitego skurczu prawej komory, Q-S_{2p}^I - wskaźnik okresu
 całkowitego skurczu prawej komory, RVET - czas wyrzucania prawej komory, RVETI - wskaźnik czasu
 wyrzucania prawej komory, RVPEP - podokres przedwyrzutowy prawej komory, RV PEP/ET - wskaźnik
 podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucania prawej komory.

Tbl.IV. Porównanie efektu próby tlenowej, werapamilu i łącznego wpływu werapamilu i tlenu na niektóre parametry hemodynamiczne krążenia płucnego i systemowego, oraz podokresy skurczu prawej komory serca w grupie 20 chorych z nadciśnieniem płucnym.

		HR uderz/min	PAP mmHg		PAWP _m mmHg	RVDP mmHg	RAP _m mmHg	RV dp/dt mmHg		TTIR mm x s min	BP mmHg		TTIL mm x s min	RV PEP ET	Q-S _{2p} ^I ms	Q-S _{2p} ms
			S	D				max	p=30		S	D				
Wartości wyjściowe	$\bar{x}$	79,0	68,6	30,2	21,4	8,6	7,2	682,8	424,7	1373	124,9	75,8	2620	0,71	644,6	448,0
	SD	15,3	28,7	16,0	8,0	2,9	3,5	467,9	302,8	679	28,4	16,6	653	0,31	38,8	42,7
O ₂	$\bar{x}$	71,0	61,2	27,3	21,6	8,2	7,3	713,0	442,0	1070	125,9	78,5	2365	0,76	642,3	465,0
	SD	17,0	27,4	15,7	7,3	3,3	2,9	665,0	306,0	535	35,7	19,9	783	0,32	39,4	49,3
	p	<.005	<.005	<.050	NS	NS	NS	NS	NS	<.005	NS	NS	<.010	NS	NS	<.010
	%	-10,1	-10,8	-9,6	+0,9	-4,7	+1,3	+4,4	+4,1	-22,1	+1,3	+3,6	-9,7	+7,0	-0,4	+3,8
V _{/30'}	$\bar{x}$	74,8	58,6	25,4	18,7	7,6	6,2	647,2	483	1026	112,9	70,4	2278	0,78	631	446,0
	SD	17,3	26,9	13,6	5,0	3,6	2,7	344,9	318	534	17,2	16,7	407	0,32	35,1	35,1
	p	<.025	<.005	<.010	<.010	NS	NS	NS	NS	<.005	<.010	NS	<.025	NS	NS	NS
	%	-5,3	-14,6	-15,9	-12,6	-11,6	-13,9	-5,2	+13,7	-25,3	-9,7	-7,1	-13,0	+9,9	-2,1	-0,4
Różnice w stosunku do O ₂	p	NS	NS	NS	<.025	NS	<.025	NS	NS	NS	<.025	<.005	NS	NS	NS	<.025
	%	+5,4	-4,2	-6,9	-13,4	-7,3	-15,1	-9,2	+9,2	-4,1	-10,3	-10,3	-3,6	+2,6	-1,8	-4
V + O ₂	$\bar{x}$	69,5	55,2	25,2	17,1	7,1	5,9	647,6	431,0	959	111,9	72,5	1995	0,75	623,4	450,0
	SD	18,0	28,0	15,0	5,1	3,0	2,8	305,0	205,0	605	11,7	15,4	401	0,40	36,1	35
	p	<.005	<.005	<.005	<.010	<.025	NS	NS	NS	<.005	NS	NS	<.005	NS	<.010	NS
	%	-12	-19,5	-16,6	-20	-17,4	-18,1	-5,2	+1,5	-30,2	-10,4	-4,4	-23,8	+5,6	-3,3	+0,5
Różnice w stosunku do V _{30'} + O ₂	p	NS	<.005	NS	<.010	<.025	<.025	NS	NS	<.050	NS	NS	NS	NS	<.050	NS
	%	-2,1	-9,8	-7,7	-20,8	-13,4	-19,2	-9,2	-2,5	-10,4	-11,1	-7,6	-15,6	-1,3	-2,5	-3,2
	p	<.050	<.010	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<.010	NS	<.010	NS
	%	-7	-5,8	-0,7	-8,5	-6,6	-4,8	-0,6	-10,8	-6,5	-0,8	+3	-12,4	-3,8	-1,2	-0,9

$\bar{x}$ - wartość średnia, SD - odchylenie standardowe, p - znamienność statystyczna, NS - brak znamienności statystycznej, % - różnica wyrażona w procentach. O₂ - próba tlenowa, V_{30'} - działanie werapamilu w 30 min., V+O₂ - działanie werapamilu i próby tlenowej, BP - ciśnienie systemowe /s - rozkurczowe, S - skurczowe/HR - częstość akcji serca, PAP - ciśnienie w tętnicy płucnej /D - rozkurczowe, S - skurczowe/, PAWP_m - średnie ciśnienie zaklinowania kapilar płucnych, Q-S_{2p} - okres skurczu całkowitego prawej komory, Q-S_{2p}^I - wskaźnik okresu całkowitego skurczu prawej komory, RAP_m - średnie ciśnienie w prawym przedsionku, RV dp/dt - pierwsza pochodna ciśnienia skurczowego w prawej komorze /max. - skurcz maksymalny, p=30 - przy ciśnieniu równym 30 mmHg, RVDP - ciśnienie półrozkurczowe w prawej komorze, RV_{max} - wskaźnik podokres przedwyrzutowy do podokresu wyrzucenia prawej komory, TTIL - potrójny iloczyn lewej komory, TTIR - potrójny iloczyn prawej komory.

Tbl.V. Obniżenie ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej
w następstwie działania werapamilu /V/, tlenu /O₂/
i werapamilu i tlenu /V + O₂/ w zależności od wyjściowej
wartości ciśnienia w tętnicy płucnej.

Czynniki Grupy	V %	O ₂ %	V + O ₂ %
I	11,3	11,8	24,2
II	17,7	10,7	21,5
III	15,2	13,6	19,1
IV	10,3	10	14,7

I - chorzy z ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej $x < 50$ mmHg /6 chorych/
 II- chorzy z ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej $50 \leq x < 75$ mmHg / 8 chorych/
 III-chorzy z ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej $x \geq 75$ mmHg /6 chorych/
 IV- chorzy z ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej $x \geq 90$ mmHg /4 chorych/

Tbl.VI. Zmiany hemodynamiki krążenia płucnego w dwóch przypadkach pierwotnego nadciśnienia płucnego.

Nr chorego w tbl. I.	Czynniki	HR uderz. min.	PAP mm Hg		RAP _m mm Hg	RVEDP mm Hg	CI ml/min/m ²	SVI ml/uderz. m ²	PVR dyn x s x cm ⁻⁵	RVSWI g/uderz. ml
			S	D						
9	wartości wyjściowe	78	74	38	10,8	12,4	2705	34,7	639	31,0
	V	67	58	16	8,8	12,0	2556	38,1	320	24,9
	O ₂	69	60	12	10,8	12,0	-	-	-	-
	V + O ₂	65	48	18	8,8	10,0	-	-	-	-
12	wartości wyjściowe	95	90	36	10,4	8,0	2743	28,9	810	33,8
	V	75	66	30	6,0	4,6	3214	42,9	568	32,3
	O ₂	83	72	30	10,0	12,8	-	-	-	-
	V + O ₂	68	64	24	8,0	10,0	-	-	-	-

V - werapamil, O₂ - próba tlenowa, V + O₂ - werapamil + próba tlenowa,
 CI - wskaźnik sercowy, HR - częstość akcji serca, PAP - ciśnienie w tętnicy płucnej /D - rozkurczowe, S - skurczowe/,
 PVR - naczyniowy opór płucny, RAP_m - średnie ciśnienie w prawym przedsionku, RVEDP - ciśnienie późnorozkurczowe
 w prawej komorze, RVSWI - praca prawej komory podczas wyrzucania, SVI - wskaźnik objętości wyrzutowej.