

Test pochyleniowy z nitrogliceryną. Jaki jest optymalny czas jego trwania?

Grzegorz Gielerak¹, Karol Makowski¹, Dariusz Kozłowski², Ewa Dłużniewska¹,
 Anna Roszczyk¹ i Marian Cholewa¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Centralnego Szpitala Klinicznego
 Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie

²II Klinika Chorób Serca Akademii Medycznej w Gdańsku

Head-up tilt test with nitroglycerin. What is the optimal duration?

Background: *The aim of the study was to estimate the optimum duration of the tilt testing (TT) with nitroglycerin (NTG) and to assess the relationship between the duration of TT and its efficacy in diagnosing patients with vasovagal syncope (VVS).*

Material and methods: *246 patients, i.e. 130 women and 116 men, average age 39.7 ± 16.5 years and 35.7 ± 17.6 years ($p > 0.06$) respectively with a history of at least two syncopal episodes during the last 6 months were examined. The full protocol of the examination consisted of the 15 min rest period (in supine position), the 15 min passive phase tilting (60°) period (TT_P) and the successive 15 min tilting period after sublingual application of 250 μ g of NTG. The type of vasovagal reaction was defined according to the VASIS classification.*

Results: *TT_P resulted in the syncope in 36 (14%) patients, and NTG application caused the syncope in the next 122 (50%) patients. The exclusion of 23 (9%) patients who presented the exaggerated response to NTG (Ex_{NTG}) reduced the number of patients who were diagnosed by TT to 135, i.e. 55% of all examined subjects. In neither periods of the examination there was the relationship between the time of syncopal occurrence (TOS) and age, gender or the frequency of the respective vasovagal reactions. The similar analysis performed for the full time protocol proved however that TOS in patients with mixed response (Mx) was significantly longer than TOS in groups of patients with vasodepressive (VD) and cardioinhibitory (CI) type of VVS: 19.9 ± 5.7 min vs. 13.1 ± 8.4 min ($p < 0.002$) and 19.9 ± 5.7 min vs. 16.6 ± 6.7 min ($p < 0.05$) respectively. The most positive results — 93/158 (59%) occurred between 19th and 23rd minute of tilting. There were: 59 (64%) mixed responses, 3 (3%) vasodepressive (VD), 17 (18%) cardioinhibitory and 14 (15%) Ex_{NTG} reactions. After the 25th minute of tilting the positive result occurred in 9 (6%) patients, and in this group 7 (78%) presented Mx type of VVS, 1 (11%) CI and 1 (11%) Ex_{NTG} type.*

Conclusions: *The results of this study prove that shortening the passive period of TT_{NTG} to 15 minutes maintains the high sensitivity of the examination. Restricting the duration of the drug period of the examination worsens its sensitivity and changes the proportion of the distribution of respective types of VVS. (Folia Cardiol. 2003; 10: 71–76)*

head-up tilt test, vasovagal syncope, nitroglycerin

Adres do korespondencji: Dr med. Grzegorz Gielerak
 Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii CSK WAM
 ul. Szaserów 128, 00–909 Warszawa
 Nadesłano: 15.11.2002 r. Przyjęto do druku: 23.01.2003 r.

Wstęp

Od chwili wprowadzenia do praktyki klinicznej testu pochyleniowego (TT, *tilt test*), stał się on uznany i powszechnie stosowanym badaniem służącym do identyfikacji chorych z omdleniami wazowagalnymi (VVS, *vasovagal syncope*) [1–5]. W ciągu ostatnich 15 lat jego założenia metodyczne uległy istotnym zmianom, których podstawowym celem była poprawa wartości diagnostycznej testu, a następnie dbałość o jej utrzymanie w warunkach wydatnego skrócenia czasu trwania badania. Ewolucję poglądów najlepiej widać na przykładzie TT połączonego z podjęzykowym podaniem nitrogliceryny (TT_{NTG}). Opracowany w 1995 roku przez włoskich badaczy jako uzupełnienie metodyki standardowego protokołu Westminsterkiego, został poprawiony w 2001 roku na podstawie wyników analizy retrospektywnej, co — zgodnie z zamiarem autorów — przyczyniło się do uproszczenia techniki wykonywania testu [6–8]. Nadal jednak autorzy dysponują ograniczoną liczbą danych, które pozwoliłyby ocenić, na ile założenia wspomnianej metodyki badania są optymalne oraz jakie są kliniczne konsekwencje jej ewentualnej modyfikacji.

Celem pracy było znalezienie optymalnego czasu trwania TT_{NTG} oraz ocena zależności między długością badania a jego przydatnością w rozpoznawaniu chorych z VVS.

Material i metody

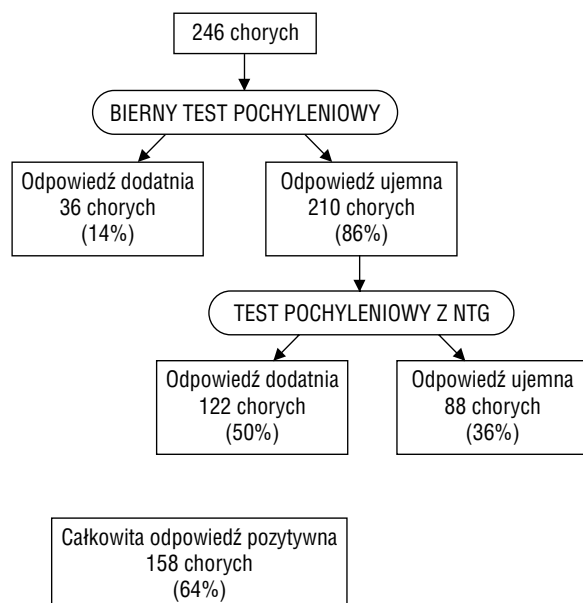
Badaniom poddano grupę 246 chorych (130 kobiet i 116 mężczyzn) w średnim wieku odpowiednio $39,7 \pm 16,5$ roku oraz $35,7 \pm 17,6$ roku ($p > 0,06$), z co najmniej dwoma incydentami omdleń w wywiadzie w okresie ostatnich 6 miesięcy, których od października 2000 r. do września 2002 r. skierowano do Pracowni Elektrokardiologii Nieinwazyjnej w celu wyjaśnienia przyczyn utrat przytomności. U wszystkich badanych TT wykonywano w godzinach porannych (9.00–11.00), po całonocnym wypoczynku. Do badań wykorzystywano kardiomonитор Lohmeir M 608, za pomocą którego prowadzono ciągle monitorowanie EKG (z odprowadzeń kończynowych), połączone z oceną częstości rytmu serca na podstawie uśrednionego czasu trwania 3 kolejnych odstępów RR. Ciśnienie tętnicze mierzono automatycznie co 60 s za pomocą rozprężanego rękawa pneumatycznego. Pionizację poprzedzał 15-minutowy odpoczynek w pozycji poziomej, po upływie którego na stole uchylnym z podpórką na stopy dokonywano zmiany pozycji ciała do zakładanego warunkami badania kąta nachylenia 60° .

Utrzymywano pacjenta w tej pozycji do momentu omdlenia, co uznawano za dodatni wynik badania, nie dłużej jednak niż przez 15 minut. Przy braku odpowiedzi na bierny TT (TT_p) wszystkim badanym podawano podjęzykowo 250 μg nitrogliceryny (NTG) w formie rozkruszonej tabletki, kontynuując pochylenie do chwili omdlenia, nie dłużej jednak niż przez kolejnych 15 minut. Typ reakcji omdleniowej definiowano na podstawie kryteriów określonych w klasyfikacji VASIS (*the Vasovagal Syncope International Study*) [9]. Natomiast w celu wykluczenia wyników fałszywie dodatnich w teście z NTG ściśle przestrzegano założeń klasyfikacji opracowanej przez Raviele i wsp. [8].

Analizę statystyczną danych przeprowadzono za pomocą programu komputerowego Statistica 5.0 PL firmy StatSoft Polska. Rozkład analizowanych zmiennych weryfikowano testem Kołmogorowa-Smirnowa z modyfikacją Liffeforsa. Jednorodność wariancji zmiennych określano za pomocą testu Levena. Na podstawie uzyskanych wyników określano istotność różnic średnich wybranych zmiennych zależnych i niezależnych za pomocą testu opartego na rozkładzie *t*-Studenta lub testu kolejności par Wilcozona. Dokładną ocenę różnic między średnimi z poszczególnych grup oceniano, korzystając z testów wielokrotnych porównań. W wypadku porównywania więcej niż dwóch średnich posługiwało się analizą wariancji. Dla parametrów dyskretnych częstość występowania cechy w grupach analizowano, stosując test χ^2 . Siłę związku między cechami określano współczynnikiem kontyngencji C-Pearsona oraz współczynnikiem Gamma. Czułość i swoistość oceniono według ogólnie przyjętych zasad postępowania. Za poziom istotności przyjęto 0,05.

Wyniki

Bierny TT wywołał utratę przytomności u 36 badanych (14%), podczas gdy pozostałych 210 chorych (86%) było niewrażliwych na zastosowaną metodę prowokacji. Podanie NTG spowodowało wystąpienie omdlenia u kolejnych 122 osób (50%) (ryc. 1). Nieuwzględnienie 23 chorych (9%) z wygórowaną odpowiedzią na NTG (E_{x_{NTG}}) zredukowało liczbę pacjentów, u których przyczynę utraty przytomności rozpoznano za pomocą TT, do 135 (55% ogółu badanych). Wzrost towarzyszącego pionizacji stresu ortostatycznego, osiągnięty za pomocą NTG, pozwolił więc istotnie zwiększyć liczbę rozpoznanych VVS u badanych chorych (36 *vs.* 122; $p < 0,0001$). Wysoce znamiennej zależności stwierdzono także między częstością występowania ujętych w klasyfikacji VASIS typów VVS a użyciem NTG ($\chi^2 = 15,3$;



Rycina 1. Schemat badania z wyszczególnieniem liczby i odsetka odpowiedzi pozytywnych i negatywnych uzyskanych w kolejnych jego etapach

Figure 1. Diagram of the examination with number and percentage of the positive and negative responses obtained in the next stages

$p < 0,005$). Analiza szczegółowa wykazała, że zdecydował o tym typ mieszany (Mx) omdlenia wazowagalnego, którego liczba odpowiedzi wywołanych w trakcie fazy lekowej znacznie przewyższała liczbę pochodzącą z TT_P (75 vs. 16; $p < 0,0001$). Istotną okazała się także różnica wieku między grupą chorych, u których VVS wyzwolono podczas TT_P , a pacjentami, którzy utracili przytomność w trakcie etapu z podjęzykowym podaniem NTG ($32,1 \pm 13,8$ lat vs. $38,6 \pm 18,2$ roku; $p < 0,04$). Faza

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanych pacjentów

Table 1. Clinical characteristic of the study patients

Cechy kliniczne	TT bierny	TT z NTG	p
Liczba chorych	36	122	$< 0,0001$
Wiek [lata]	$32,1 \pm 13,8$	$38,6 \pm 18,2$	$< 0,04$
Płeć (K/M)	17/26	63/52	NS
Czas wystąpienia omdlenia [min]	$11,7 \pm 7,2$	$6,7 \pm 2,8$	$< 0,0001$
Liczba omdleń w okresie ostatnich 6 miesięcy	$3,1 \pm 2,1$	$3,4 \pm 2,3$	NS
Czas trwania omdleń [miesiące]	$32,7 \pm 20$	$28,3 \pm 21$	NS

lekowa TT w porównaniu z TT_P wyróżniała się również znamienne krótszym czasem wystąpienia omdlenia (TOS, *time of syncope*) ($6,7 \pm 2,8$ min vs. $11,7 \pm 7,2$ min; $p < 0,0001$). Charakterystykę kliniczną badanych pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

W żadnym z etapów badania nie wykazano zależności między TOS a wiekiem i płcią badanych oraz częstością występowania poszczególnych typów VVS. Podobna analiza przeprowadzona dla pełnego czasu badania wykazała jednak, że TOS w grupie chorych z typem Mx reakcji omdleniowej był istotnie dłuższy od wartości uzyskanych w grupie pacjentów z wazo- (VD, *vasodepressive*) i kardiodepresyjnym (CI, *cardioinhibitory*) typem VVS. Wartości TOS wynosiły w tych grupach odpowiednio: $19,9 \pm 5,7$ vs. $13,1 \pm 8,4$ ($p < 0,002$) oraz $19,9 \pm 5,7$ vs. $16,6 \pm 6,7$ ($p < 0,05$). Wyniki uzyskane podczas poszczególnych etapów badania przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Liczba i rodzaj odpowiedzi uzyskanych w poszczególnych etapach testu pochyleniowego z nitrogliceryną

Table 2. The number and the type of responses in respective periods of head up tilt test with nitroglycerin

Faza testu	Płeć	Wyniki					
		Mx	VD	CI	Ex _{NTG}	Ujemne	Razem
TT_P	Kobiety	6 (2%)	3 (1%)	7 (3%)	–	114 (47%)	130 (53%)
	Mężczyźni	10 (4%)	5 (2%)	5 (2%)	–	96 (39%)	116 (47%)
	Razem	16 (6%)	8 (3%)	12 (5%)	–	210 (86%)	246 (100%)
TT_{NTG}	Kobiety	41 (17%)	1 (1%)	9 (4%)	13 (5%)	50 (20%)	114 (47%)
	Mężczyźni	34 (14%)	3 (1%)	11 (4%)	10 (4%)	38 (16%)	96 (39%)
	Razem	75 (31%)	4 (2%)	20 (8%)	23 (9%)	88 (36%)	210 (86%)

TT_P (*passive tilting phase without nitroglycerin*) — test bierny; TT_{NTG} — (*tilting after application nitroglycerin*); Mx (*mixed vasovagal response*) — odpowiedź mieszana, VD (*vasodepressive vasovagal response*) — odpowiedź wazodepresyjna; CI (*cardioinhibitory vasovagal response*) — odpowiedź kardiodepresyjna; Ex_{NTG} (*exaggerated response to NTG*) — wygórowana reakcja na nitroglicerynę; w nawiasach podano odsetek ogółu badanych

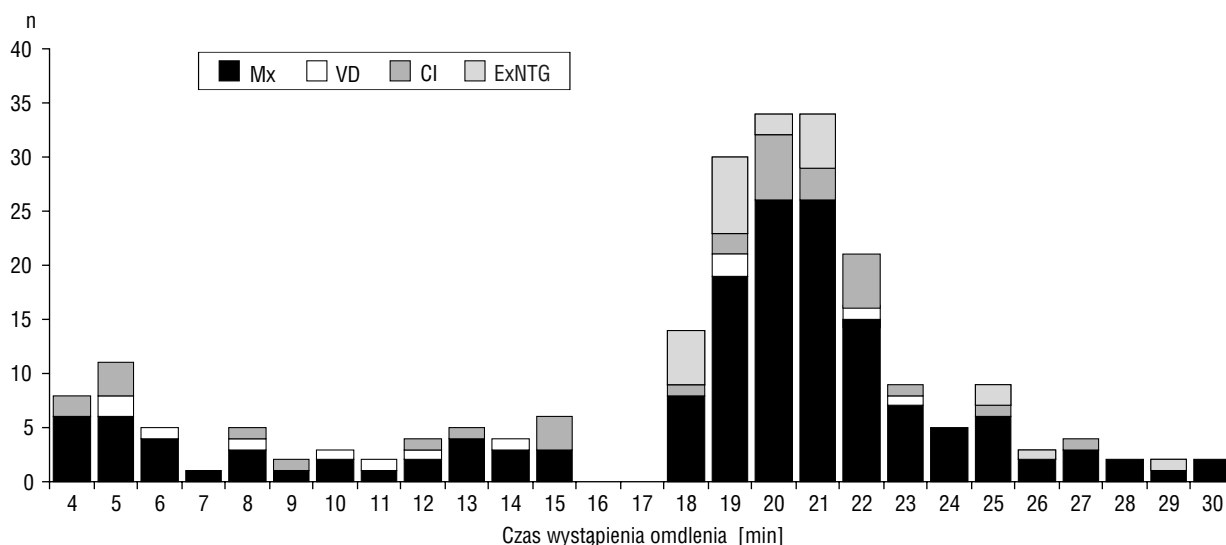
Najwięcej odpowiedzi dodatnich — 93/158 (59%) — zanotowano między 19 a 23 minutą pochylenia, czyli między 4 a 8 minutą fazy lekowej badania. Było to: 59 reakcji typu Mx (64%), 3 odpowiedzi VD (3%), 17 omdleń CI (18%) oraz 14 reakcji Ex_{NTG} (15%). Po 25 minucie pionizacji (10 min fazy lekowej) dodatni wynik testu uzyskano u 9 spośród 158 chorych (6%), wśród których 7 reprezentowało typ Mx omdlenia (78%), 1 — typ CI (11%), a 1 — reakcję Ex_{NTG} (11%). Podane wartości stanowiły następujący odsetek odpowiedzi uzyskanych w trakcie całego badania: Mx — 8% (7/91), CI — 3% (1/32), Ex_{NTG} — 5% (1/23). Rozkład wyników dodatnich zarejestrowanych podczas TT_{NTG} przedstawiano na rycinie 2.

Dyskusja

Badania prowadzone nad określeniem optymalnego czasu trwania TT_{NTG} sugerują, że skrócenie TT_P do 20 minut, wraz z redukcją czasu trwania fazy lekowej do 10 minut, wiąże się z akceptowanym klinicznie pogorszeniem jego czułości [10, 11]. Pogląd ten skłonił autorów do opracowania nowego, tym razem „symetrycznego”, schematu badania, który zachowując łączny czas jego trwania, pozwoliłby ocenić prawdziwość przedstawionej tezy, a także odnieść się do zagadnień ujętych w celu pracy.

Retrospektywna analiza danych pochodzących z innych publikacji wskazuje, że użyty przez autorów protokół badania z 15-minutowym czasem trwania

fazy biernej charakteryzował się wysoką czułością w rozpoznawaniu chorych z VVS. Zdecydował o tym zarówno odsetek rozpoznań dokonanych podczas TT_P (14%), jak i wysoka wartość diagnostyczna etapu badania z podjęzykowym podaniem NTG (41%). Uzyskane wyniki są zgodne z teorią Bartollettiego i wsp. [6], według której wysoka wartość diagnostyczna fazy lekowej jest rezultatem dołączenia do niej odpowiednio dużej liczby omdleń późnego okresu TT_P. Można więc przyjąć, że zastosowane przez autorów skrócenie czasu trwania TT_P zostało dokonane w zakresie, jaki pozwala jeszcze fazie lekowej badania na utrzymanie dostatecznie wysokiego odsetka rozpoznań chorych z VVS, co z kolei wskazuje na uznanie proponowanej długości TT_P za wystarczającą. Według autorów dalszej poprawy wartości diagnostycznej testu można oczekiwać po zamianie postaci tabletkowej NTG na lek w sprayu. Badany otrzyma wtedy większą dawkę leku (400 μg) o lepszej biodostępności i bardziej jednorodnej absorpcji, co — jak dokumentują wyniki badań — skraca TOS średnio o 3 minuty [6]. Ograniczenie wielkości wspomnianej zmiennej powoduje, że czas trwania fazy lekowej TT_{NTG} relatywnie się wydłuża, przez co szansa na wyzwolenie VVS rośnie. Analiza rozkładu wyników pozytywnych TT wskazuje wyraźnie, że postulowane przez niektórych autorów skrócenie fazy lekowej testu do 10 minut wiąże się w tym badaniu z 6-procentowym pogorszeniem jego czułości, które w głównej mierze dotyczy chorych z typem Mx omdlenia wazowagalne-



Rycina 2. Rozkład wystąpienia dodatnich odpowiedzi wazowagalnych zarejestrowanych podczas testu pochyleniowego z nitrogliceryną

Figure 2. The time-related distribution of positive vasovagal responses noted during head-up tilt test with nitroglycerin

go. Można przypuszczać, że zastosowanie NTG w sprayu zmniejszyłoby odsetek wyników fałszywie ujemnych do poziomu uzyskanego w badaniu Ruiza i wsp. [10] (ok. 2%), jednak trudno oczekiwać, że zamiana postaci leku mogłaby mieć jakikolwiek wpływ na strukturę populacji chorych, u których omdlenie nie wystąpiło podczas TT_{NTG} . Stąd praktyczny wniosek, że zbyt duża redukcja czasu trwania badania może wpływać nie tylko na jego czułość, lecz także wydatnie ograniczyć wartość testu przez zachwianie proporcji w częstości występowania poszczególnych rodzajów VVS. Prawdopodobnie istotne znaczenie ma również obserwacja, według której średnia wartość TOS, wyznaczona podczas lekowej fazy badania, nie różniła się znamiennej między grupami chorych z odmiennymi typami VVS. Według autorów dowodzi ona, że podanie NTG wyzwała re-

akcje hemodynamiczne, których zakres przekracza wartość progową aktywacji każdego typu VVS, co sugeruje, że omawiany lek jest nieswoistym czynnikiem prowokującym (odnośnie reakcji patofizjologicznych, doprowadzających do wystąpienia VVS). Być może pochodną tego jest częstsze występowanie omdleń typu Mx podczas fazy lekowej testu.

Wnioski

Wyniki pracy wskazują, że skrócenie biernej fazy TT_{NTG} do 15 minut zachowuje jego wysoką czułość, natomiast ograniczenie czasu trwania fazy lekowej testu poniżej 15 minut wiąże się ze znaczącym klinicznie obniżeniem czułości badania oraz zachwianiem proporcji w częstości występowania poszczególnych typów VVS.

Streszczenie

Test pochyleniowy z nitrogliceryną

Wstęp: *Celem pracy było poszukiwanie optymalnego czasu trwania testu pochyleniowego z nitrogliceryną (TT_{NTG}) oraz ocena zależności między długością badania a jego przydatnością w rozpoznawaniu chorych z omdleniami wazowagalnymi (VVS).*

Materiał i metody: *Badaniom poddano grupę 246 chorych (130 kobiet i 116 mężczyzn), w średnim wieku odpowiednio $39,7 \pm 16,5$ oraz $35,7 \pm 17,6$ lat ($p > 0,06$), z co najmniej dwoma incydentami omdleń w wywiadzie w okresie ostatnich 6 miesięcy. Pełny protokół badania składał się z 15-minutowej fazy odpoczynku (pozycja pozioma), 15-minutowego okresu pozycji pod kątem 60° (TT_P), po zakończeniu którego podjęzykowo podawano $250 \mu\text{g}$ NTG, kontynuując pochylenie przez kolejnych 15 min. Typ reakcji omdleniowej definiowano na podstawie kryteriów klasyfikacji VASIS.*

Wyniki: *TT_P wywołał omdlenie u 36 osób (14%), a podanie NTG spowodowało utratę przytomności u kolejnych 122 chorych (50%). Niewuwzględnienie 23 chorych (9%) z wygórowaną odpowiedzią na NTG (Ex_{NTG}), zredukowało liczbę pacjentów, u których przyczynę utraty przytomności rozpoznano za pomocą TT , do 135 osób, czyli 55% ogółu badanych. W żadnym z etapów badania nie wykazano zależności między czasem wystąpienia omdlenia (TOS) a wiekiem badanych, ich płcią oraz częstością występowania poszczególnych typów VVS. W podobnej analizie przeprowadzonej dla pełnego czasu badania wykazano jednak, że TOS w grupie chorych z mieszanym typem VVS (Mx) był istotnie dłuższy od wartości uzyskanych w grupie pacjentów z wazo- (VD) i kardiodepresyjnym (CI) typem VVS — odpowiednio: $19,9 \pm 5,7$ min vs. $13,1 \pm 8,4$ min ($p < 0,002$) oraz $19,9 \pm 5,7$ min vs. $16,6 \pm 6,7$ min ($p < 0,05$). Najwięcej wyników dodatnich — 93/158 (59%) zanotowano między 19 a 23 minutą pochylenia. Było to: 59 reakcji typu Mx (64%), 3 odpowiedzi VD (3%), 17 omdleń CI (18%) oraz 14 reakcji Ex_{NTG} (15%). Po 25 minucie pionizacji dodatni wynik testu uzyskano u 9 chorych (6%), spośród których 7 reprezentowało typ Mx VVS (78%), 1 — typ CI (11%) oraz 1 — reakcję Ex_{NTG} (11%).*

Wnioski: *Wyniki pracy wskazują, że skrócenie biernej fazy TT_{NTG} do 15 min zachowuje jego wysoką czułość. Natomiast ograniczenie czasu trwania fazy lekowej testu poniżej 15 min wiąże się ze znaczącym klinicznie obniżeniem czułości badania oraz zachwianiem proporcji w częstości występowania poszczególnych typów VVS. (Folia Cardiol. 2003; 10: 71–76)*

test pochyleniowy, omdlenie wazowagalne, nitrogliceryna

Piśmiennictwo

1. Kapoor W., Smith M., Miller N. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am. J. Med.* 1994; 97: 78–88.
2. Kenny R., Ingram A., Bayliss J., Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986; 2: 1352–1355.
3. Oribe E., Caro S., Perera R., Winters S., Gomes J., Kaufmann H. Syncope: the diagnostic value of head-up tilt testing. *PACE* 1997; 20 (cz. 1): 874–879.
4. Sheldon R., Rose S., Flanagan P., Koshman M., Killam S. Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt-table test in patients with syncope. *Circulation* 1996; 93: 973–981.
5. Wrabec K. Omdlenie; przyczyny, znaczenie, postępowanie diagnostyczne. *Kardiol. Pol.* 1993; 38: 119–125.
6. Bartoletti A., Alboni P., Ammirati F. i wsp. „The Italian Protocol”: a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000; 2: 339–342.
7. Natale A., Sra J., Akhtar M. i wsp. Use of sublingual nitroglycerin during head-up tilt-table testing in patients > 60 years of age. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 1210–1213.
8. Raviele A., Menozzi C., Brignole M. i wsp. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 267–272.
9. Sutton R., Petersen M., Brignole M., Raviele A., Menozzi C., Giani P. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur. J. Card. Pacing Electrophysiol.* 1992; 2: 180–183.
10. Ruiz J.L., Alberola A.G., Munoz H.S. i wsp. Head-up tilt test potentiated with nitroglycerin. What is the optimal duration of the test after administration of the drug? *Rev. Esp. Cardiol.* 2002; 55: 713–717.
11. Lacunza F., Garcia-Alberola A., Sanchez-Munoz J., Llamas C., Barnes J., Valdes M. Head-up tilt test potentiated with nitroglycerin. Which is the optimal duration of the test after the administration of the drug? *Eur. Heart J.* 2002; 23: 359 (streszczenie).