

Zastosowanie nitrogliceryny jako metody prowokacyjnej w teście pochyleniowym

Katarzyna Cybulska

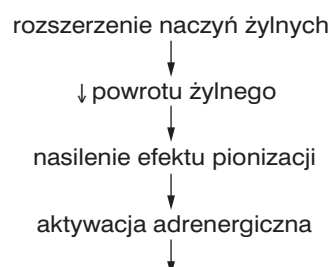
Klinika Kardiologii II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie

Pierwsze wzmianki o występowaniu zasłabnięć u chorych, którym z różnych przyczyn zalecano przyjmowanie nitratów, można znaleźć w doniesieniach pochodzących z końca XIX wieku [1, 2]. Opisywano przypadki głębokiej hipotonii z towarzyszącą nieoczekiwaną bradykardią, które wystąpiły po dożylnym lub podjęzykowym podaniu nitrogliceryny (NTG). Objawy ustępowały po podaniu atropiny lub po ułożeniu chorego w pozycji Trendelenburga. Być może właśnie te obserwacje stały się inspiracją do zastosowania prowokacji nitroglicerynowej w teście pochyleniowym.

Mechanizm działania NTG

Podstawą zastosowania NTG jako metody prowokacyjnej w teście pochyleniowym jest jej działanie rozszerzające naczynia krwionośne, a zwłaszcza naczynia żyłne. Po podaniu NTG pacjentowi znajdującemu się w pozycji stojącej, dochodzi do nasilenia efektu pionizacji w wyniku jeszcze większego zmniejszenia powrotu żylnego. Podanie NTG może więc sprowokować wystąpienie reakcji wazowagalnej u chorych, u których nie udało się jej wywołać w teście pochyleniowym w warunkach podstawowych. Dalszy przebieg reakcji po NTG jest identyczny jak w warunkach podstawowych, co zostało omówione w części dotyczącej patofizjologii reakcji wazowagalnej. Mechanizm działania NTG w teście pochyleniowym został schematycznie przedstawiony na rycinie 1.

Adres do korespondencji:
lek. med. Katarzyna Cybulska
Klinika Kardiologii II Wydziału Lekarskiego AM w Warszawie
Wojewódzki Szpital Bródnowski
ul. Kondradowicza 8, 03-242 Warszawa



Ryc. 1. Mechanizm działania nitrogliceryny — nasilenie reakcji wazowagalnej przez NTG

Fig. 1. Mechanism of nitroglycerin — induced vaso-vagal reflex

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne

Największe doświadczenie, dotyczące zastosowania prowokacji NTG w teście pochyleniowym, ma zespół badaczy włoskich pod kierownictwem Antonia Raviele. Kilkuletnie obserwacje tego zespołu dotyczą zarówno dożylnego, jak i podjęzykowego podawania NTG.

Prowokacja dożylna

Protokół dożylnej prowokacji NTG, po raz pierwszy opublikowany w 1994 roku [3], został schematycznie przedstawiony na rycinie 2.

Prowokacja NTG — dożylna

Etap I: NTG i.v. 1,72 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$
pionizacja 80°/10 min

Etap II-V: dawka NTG zwiększana o 0,86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ po każdym etapie — pionizacja 80°/10 min

Przed każdym etapem 5 min stabilizacji w pozycji leżącej

Ryc. 2. Schemat dożylnego podawania NTG podczas testu pochyleniowego

Fig. 2. Intravenous nitroglycerin dosing during tilt test

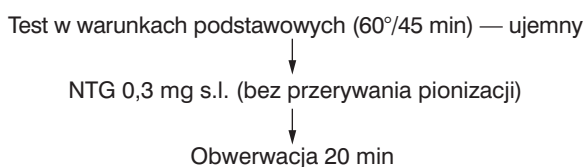
Po przeprowadzeniu testu w warunkach podstawowych (60°/60 min) pacjentom, u których test był ujemny, podawano NTG dożylnie. Protokół zakładał maksymalnie 5 etapów obciążania NTG, wstępna dawka leku wynosiła 1,72 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ i była zwiększana o 0,86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ w czasie każdego następnego etapu. Każdy etap rozpoczynał się 5-minutowym okresem, podczas którego pacjent pozostawał w pozycji leżącej, a ciśnienie tętnicze i tętno ulegały stabilizacji, następnie chorego pionizowano na okres 10 min pod kątem 80°. Badanie przerywano po zakończeniu protokołu lub w przypadku wystąpienia omdlenia, objawów nietolerancji NTG lub tzw. „nadmiernej” odpowiedzi na NTG, która będzie omówiona w dalszej części opracowania.

Dawki NTG, stosowane w protokole zaproponowanym przez Raviele, zostały dobrane empirycznie; intencją autorów było zastosowanie dawek niższych, niż dawki rutynowo używane w leczeniu ostrego zawału serca czy niestabilnej dusznicy bolesnej. Sam protokół prowokacji NTG miał przypominać protokół stosowany w teście z izoproterenolem, proponowany przez Almquista [4]. Wykonywanie prowokacji dożylniej jest metodą skomplikowaną i czasochłonną, dlatego już rok później, ta sama grupa badaczy zaproponowała znacznie prostszy test prowokacyjny [5].

Prowokacja z podjęzykowym podaniem NTG

Wszystkim chorym, u których test pochyleniowym w warunkach podstawowych (60°/45 min) był ujemny, podawano 300 μg NTG podjęzykowo. Lek podawano, nie przerywając pionizacji, a obserwację kontynuowano przez dalsze 20 min (ryc. 3).

Prowokacja NTG — podjęzykowa



Ryc. 3. Schemat podjęzykowego podawania NTG podczas testu pochyleniowego

Fig. 3. Sublingual nitroglycerin dosing during tilt test

Typy odpowiedzi w teście z NTG

Na podstawie obserwacji przebiegu reakcji wazowagalnej, zarówno po dożylnym jak i podjęzykowym podaniu NTG, autorzy wyróżnili trzy typy odpowiedzi na NTG (ryc. 4).

1. Odpowiedź pozytywna

Wystąpienie zasłabnięcia lub presyncope z towarzyszącym spadkiem ciśnienia tętniczego o ponad 50% i zwolnieniem czynności serca o powyżej 30% w stosunku do wartości maksymalnych, obserwowanych w czasie testu. Warunkiem koniecznym jest wystąpienie objawów w czasie pierwszych 5 min od podania leku.

2. Odpowiedź negatywna

Bez wystąpienia objawów klinicznych ani istotnego spadku ciśnienia tętniczego i zwolnienia czynności serca.

3. Odpowiedź „nadmierna” na NTG (*exaggerated response*)

Stopniowe narastanie objawów klinicznych, w czasie dłuższym niż 5 min od podania leku. Spadkowi ciśnienia tętniczego towarzyszy najczęściej kompensacyjna tachykardia. Jeżeli dochodzi do zwolnienia czynności serca, to jest ono niewielkie i nie przekracza 30% obserwowanych wartości maksymalnych.

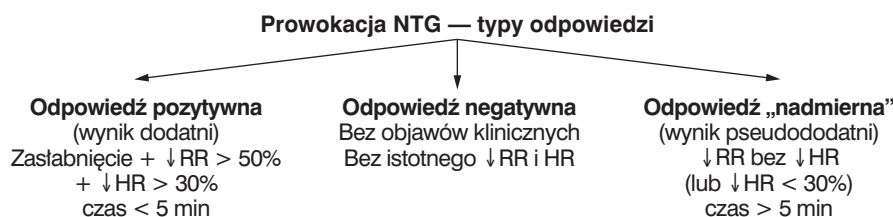
Odpowiedź „nadmierna” była interpretowana przez autorów jako wygórowana reakcja na wywołane NTG rozszerzenie naczyń, a nie jako wynik wyzwolenia odruchu wazowagalnego.

Warto zwrócić uwagę, że wyróżnienie „nadmiernej” odpowiedzi na prowokację NTG eliminuje możliwość rozpoznania typu wazodepresyjnego reakcji wazowagalnej według klasyfikacji VASIS [6].

Czułość i swoistość testu pochyleniowego z zastosowaniem NTG

Dane dotyczące czułości i swoistości testu pochyleniowego w warunkach podstawowych oraz niektórych metod prowokacyjnych przedstawiono w tabeli poniżej (tab. 1).

Jak wynika z przedstawionych danych, zwiększenie czułości testu pochyleniowego, dzięki zastosowaniu prowokacji farmakologicznej, odbywa się zawsze kosztem swoistości badania. W przypadku prowokacji NTG zmniejszenie swoistości jest jednak stosunkowo niewielkie. Warto też zwrócić uwagę, że czułość

**Ryc. 4.** Trzy typy odpowiedzi w teście z NTG**Fig. 4.** Three types of response in test with nitroglycerin**Tabela 1**

	Warunki podstawowe	NTG i.v.[3]	NTG s.l.[5]	ISDN* s.l.[8,9]	Isoproterenol i.v.[7]
Czułość %	47 (20–75)	53	55 (51–60)	72 (57–87)	66
Swoistość %	95 (92–100)	92	91 (87–94)	85 (70–100)	73

*dwuazotan izosorbidu

i swoistość testu pochyleniowego nie różnią się istotnie w przypadku prowokacji dożylniej i doustnej z użyciem NTG. Obserwacja ta przemawia na korzyść stosowania znacznie prostszej prowokacji podjęzykowej.

Bezpieczeństwo

Stosowanie NTG jako metody prowokacyjnej w teście pochyleniowym jest postępowaniem bezpiecznym. Odsetek działań niepożądanych obserwowanych po prowokacji NTG wynosił poniżej 1% [3, 5]. Były to przede wszystkim bóle głowy.

Doświadczenia własne

W Klinice Kardiologii II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie testy pochyleniowe wykonywane są od niedawna. W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono dotychczas uzyskane wyniki (tab. 2).

Jak wynika z tabeli, czułość badania w warunkach podstawowych wynosiła 32%, a zastosowanie prowokacji NTG pozwoliło na zwiększenie jej do 62%. Są to wyniki porównywalne, a nawet nieco lepsze od podawanych w piśmiennictwie. Ze względu na brak do-

Tabela 2

Test	Grupa chorych, n = 120		
	Podstawowy 70°/30 min (%)	NTG 0,4 mg s.l. 20 min	Łącznie (%)
Dodatni	39 (32)	35	74 (62)
Odpowiedź „nadmierna”	—	10	10 (8)
Ujemny	81	36	36 (30)

statecznie licznej grupy kontrolnej nie można jeszcze przedstawić danych dotyczących swoistości badania.

Wnioski

• Prowokacja NTG jest metodą pozwalającą na zwiększenie czułości testu pochyleniowego bez

istotnego wpływu na swoistość badania.

• Stosowanie NTG podjęzykowo to metoda prosta, tania, bezpieczna i wygodniejsza od innych sposobów prowokacji.

• Ostateczna ocena wartości prowokacji NTG wymaga dalszych badań, prowadzonych przy stosowaniu takich samych dawek leku i ujednoczonym protokole testu pochyleniowego.

Piśmiennictwo

1. Noer J. Poisonous symptoms from nitroglycerin. *Ther. Gaz.* 1887; 3: 459.
2. Field A.G. Toxic and medical properties of nitroglycerin. *Med. Times & Gaz.* 1858; 37: 291.
3. Raviele A. i wsp. Nitroglycerin infusion during upright tilt: A new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am. Heart J.* 1994; 127: 103–111.
4. Almquist A. i wsp. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 346–351.
5. Raviele A. 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.
6. Sutton R. i wsp. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur. JCPE* 1992; 3: 180–183.
7. Kapoor W.N. i wsp. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am. J. Med.* 1994; 97: 78–88.
8. Aerts A. i wsp. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am. Heart J.* 1997; 133: 504–507.
9. Ammirati F. i wsp. A simplified time-saving head-up tilt testing protocol with low dose sublingual isosorbide dinitrate for evaluation of unexplained syncope. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; (streszczenie) 1066–1085.