

Przydatność testu pochyleniowego w monitorowaniu leczenia

Maria Trusz-Gluza

I Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Terapia sterowana badaniami kontrolnymi, jaka przykładowo znajduje miejsce w leczeniu zaburzeń rytmu (kontrolne badanie elektrofizjologiczne serca lub monitorowanie EKG metodą Holtera), ma także zastosowanie w leczeniu zespołu wazowagalnego. Badaniem wykorzystywanym do tego celu jest powtarzany test pochyleniowy. Aby proponowane badanie pomocnicze mogło być podstawą terapii sterowanej, powinna je cechować wysoka powtarzalność. Nieodzowna jest również dobrze udokumentowana obserwacja odległa, oceniająca skuteczność tak podejmowanego leczenia.

Powtarzalność wyniku testu pochyleniowego waha się w szerokim zakresie 40–100% w zależności od tego, czy jest to ocena krótko- lub długoterminowa, czy wynik testu był dodatni czy ujemny. Jest ona wysoka (85–100%), gdy powtórny test wykonuje się w tej samej dobie oraz gdy jego wynik jest ujemny. Powtarzalność testów przeprowadzanych w odstępach dłuższych jest niższa (67–81%), szczególnie w wypadku wyniku dodatniego (36–92%). Istotne znaczenie ma również rejestrowana różnica w sposobie odpowiedzi — czy dominuje reakcja wazodepresyjna czy kardiodepresyjna [1–5].

Pierwsze publikowane próby terapii sterowanej wynikiem kontrolnego testu pochyleniowego pochodzą z początku lat 90. Strieper i wsp. [6] u 16 chorych w wieku 7–17 lat z rozpoznaniem zespołem wazowagalnym uzyskali wyjściowo dodatni wynik testu pochyleniowego, który uległ konwersji do wyniku ujemnego w czasie podawania fenylefryny u 15 osób. U wszystkich tych chorych stosowano przewlekłe z dobrym rezultatem pseudoefedrynę. Opierając się na podobnym protokole badawczym, Grubb i wsp. [7] ocenili pozytywnie sertalinę — u 17 chorych wstępny test pochyleniowy

był dodatni, lecz w trakcie leczenia sertaliną pozostawał on dodatni tylko u 36% badanych. U chorych z ujemnym wynikiem kontrolnego testu pochyleniowego nie obserwowano objawów w czasie średnio rocznej obserwacji. Opublikowane w 1995 roku, oparte na zasadzie podwójnie ślepej próby, badania Moya i wsp. [8], w których porównywano wyniki testu pochyleniowego w czasie stosowania etylefryny lub placebo wykazały, że konwersja wyniku dodatniego do ujemnego następowała u 50% badanych otrzymujących aktywny lek i u 43% otrzymujących placebo. Do podobnych wniosków doprowadziły badania Morillo i wsp. [9]. Autorzy ci wykonywali test pochyleniowy trzykrotnie — wstępnie, po dożylnym dizopiramidzie lub placebo oraz później w czasie terapii doustnej także dizopiramidem lub placebo. W pierwszym badaniu kontrolnym wynik dodatni utrzymywał się odpowiednio u 80 i 87% badanych, a w czasie leczenia doustnego u 27 i 18% chorych. Wyniki tych doświadczeń sugerują nie tylko negatywną ocenę dizopiramidu, ale również kontroli skuteczności terapii monitorowanej powtarzaną oceną testu pochyleniowego.

Publikacje pochodzące z ostatnich lat wskazują jednak, że leczenie zespołu wazowagalnego lekami β -adrenolitycznymi może być najpewniej kontrolowane za pomocą testu pochyleniowego. Cox i wsp. [10] przeprowadzili badania w licznej 193-osobowej grupie chorych z zespołem wazowagalnym i dodatnim wyjściowo wynikiem testu pochyleniowego. Test ponawiano po dożylnym podaniu propranololu w dawce 0,2 mg/kg i następnie, gdy dochodziło do konwersji wyniku dodatniego na ujemny, stosowano doustnie atenolol, metoprolol lub nadolol, wykonując kolejny test pochyleniowy. Konwersję wyniku testu po dożylnym propranololu stwierdzono u 90% chorych, a poprawa utrzymywała się u 91–100% chorych podczas podawania leku β -adrenolitycznego doustnie. Poprawa kliniczna następowała u 90% chorych — okres obserwacji był stosunkowo długi, wynosił średnio 28 miesięcy. Natale i wsp. [11] posłużyli

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Maria Trusz-Gluza
I Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii
Śl.AK w Katowicach
ul. Ziołowa 47, 40–635 Katowice

się odmiennym modelem badania. U 112 chorych z zespołem wazowagalnym, u których wyjściowy test pochyleniowy był dodatni (u części z nich dopiero po izoproterenolu), badanie ponawiano w czasie infuzji esmololu. Wszyscy badani niezależnie od wyniku próby z esmololem otrzymywali przewlekłe metoprolol. Okazało się, że skuteczność leczenia metoprololem można było przewidywać na podstawie konwersji wyniku testu pochyleniowego pod wpływem esmololu, a także dodatniego wyniku wyjściowego testu pochyleniowego dopiero po podaniu izoproterenolu. Wydaje się, że leczenie zespołu wazowagalnego za pomocą leków β -adrenolitycznych bywa skuteczne w 60–70% przypadków, jeśli jest to dobór empiryczny (oparty na zasadzie prób i błędów). Skuteczność wzrasta do > 90%, gdy jest ono sterowane wynikami kontrolnych testów pochyleniowych [10–13]. W tabeli 1 umieszczono przegląd podstawowych danych z piśmiennictwa, poświęconych roli testu pochyleniowego w doborze terapii farmako-

logicznej u chorych z zespołem wazowagalnym [6, 7, 9–13].

W złośliwej postaci zespołu wazowagalnego coraz częściej stosuje się stałą stymulację serca, szczególnie od czasu wprowadzenia nowoczesnych stymulatorów typu *rate drop response*. Ich skuteczność jest najwyższa u chorych z reakcją kardiodepresyjną, przede wszystkim u osób z reakcją typu 2B wg Suttona, gdy spadek częstości akcji serca wyprzedza spadek ciśnienia tętniczego. Niestety, powtarzalność wyniku testu pochyleniowego w ocenie rodzaju reakcji (kardiodepresyjna, wazodepresyjna, mieszana) jest niezadowalająca. Mimo to uważa się obecnie, że test pochyleniowy pomaga zidentyfikować chorych przewidzianych do stałej stymulacji serca. Badanie jest również przydatne, i takie znajduje zastosowanie, do optymalizacji złożonego procesu programowania stymulatora [14–16].

W tabeli 2 zawarto podsumowanie zalet oraz wad, jakie posiada dobór terapii zespołu wazowagalnego sterowany wynikiem testu pochyleniowego.

Tabela 1

Przegląd publikacji oceniających leczenie zespołu wazowagalnego sterowane wynikami testu pochyleniowego

Oceniany lek	Badanie kontrolowane	Wynik leczenia	Publikacje
Esmolol, metoprolol	nie	+	Sra i wsp., JACC 1992
Propranolol <i>iv</i> , doustne β -bloker	nie	+	Cox i wsp., JACC 1995
Esmolol, metoprolol	tak	+	Natale i wsp., J. Cardiacosc. Electrophysiol. 1996
Metoprolol vs klonidyna	tak	metoprolol +	Biffi i wsp., Heart 1997
Fenylefryna, pseudoefedryna	nie	+	Strieper i wsp., JACC 1993
Sertralina	nie	+	Grubb i wsp., JACC 1994
Dizopiramid vs placebo	tak	–	Morillo i wsp., JACC 1993

Tabela 2

Zalety i wady leczenia zespołu wazowagalnego kontrolowanego wynikiem testu pochyleniowego

Zalety	Wady
Można określić typ reakcji	Ograniczona powtarzalność, głównie wyników dodatnich. Nieznana czułość
Zachęcające obserwacje dotyczące leków β -adrenolitycznych	Mało poznana historia naturalna zespołu wazowagalnego
Dobór parametrów stymulatora	Zbyt mało informacji: kto wymaga leczenia? kto odniesie korzyść?

Podstawową wadą tej metody pozostaje ograniczona powtarzalność [2, 4, 17]. Z tego powodu niektórzy autorzy radzą, aby posługując się tą metodą w praktyce codziennej, dążyć do uzyskania dwóch dodatnich wyników w badaniu wyjściowym. Natomiast badania naukowe oceniające nowe metody lecznicze, jeśli mają wykorzystywać test pochyleniowy, muszą być dobrze kontrolowane.

W opublikowanej w 1996 roku opinii ekspertów, poświęconej testowi pochyleniowemu, wyrażono pogląd, że wskazania do powtarzania testów pochyleniowych do oceny terapii znajdują się w kategoriach wskazań względnych [18]. Pogląd ten może ulec zmianie, gdy uzyskamy dalsze informacje, szczególnie oparte na długoterminowych kontrolowanych próbach klinicznych.

Piśmiennictwo

- Blanc J., Mansourati J., Maheu B., Boughaleb D., Genet L. Reproducibility of a positive passive upright tilt-test at a seven-day interval in patients with syncope. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 469–471.
- Brignole M., Menozzi C., Gianfranchi L., Lolli G., Bottoni N., Oddone D. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 339–342.
- Buitler M., Grogan W., Picone F., Casteen J. Immediate reproducibility of the tilt-table test in adults with unexplained syncope. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 304–307.
- Chen X., Chen M., Remole S., Kabayaski Y., Dunnigan A., Milstein S., Benditt D. Reproducibility of head-up tilt-table testing for eliciting susceptibility to neurally mediated syncope in patients without structural heart disease. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 755–760.
- Fish F., Strasburger J., Benson D. Reproducibility of a symptomatic response to upright tilt in young patients with unexplained syncope. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 605–609.
- Strieper M.J., Campbell R.M. Efficacy of alfa-adrenergic agonist therapy for prevention of pediatric neurocardiogenic syncope. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 594–597.
- Grubb B.P., Samoil D., Kosinski D., Kip K., Brewster P. Use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 490–494.
- Moya A., Permanyer-Miralda G., Sagrista J., Carne X., Ruis T., Mont L., Soler J. Limitations of head-up tilt test evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: Results of a controlled study of etilefrine vs placebo. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 65–69.
- Morillo C., Leitch J., Yee R., Klein G. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopiramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 1843–1848.
- Cox M., Perlman B., Mayor M., Silberstein T., Levin E., Pringle L., Castellanos A., Myerburg R. Acute and long-term β -adrenergic blockade for patients with neurocardiogenic syncope. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 1293–1298.
- Natale A., Newby K.H., Dhala A., Ahhtar M., Sra J.S. Response to β -blockers in patients with neurocardiogenic syncope: how to predict beneficial effects. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1996; 7: 1154–1158.
- Sra J.S., Murthy V.S., Jazayeri M.R., Shen Y.H., Troup P.J., Avitall B. Use of intravenous esmolol to predict efficacy of β -adrenergic blocker therapy in patients with neurocardiogenic syncope. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 402–408.
- Biffi M., Boriani G., Sabbatani P., Bronzetti G., Frabetti L., Zannoli R., Branzi A., Magnani B. Malignant vasovagal syncope: a randomised trial of metoprolol and clonidine. *Heart* 1997; 77: 268–273.
- Gammage M.D. Rate-drop response programming. *PACE* 1997; 20: 841–843.
- Gammage M.D. Tilt testing: a useful screen for rate-drop response. *PACE* 1997; 20: 829–831.
- Sutton R. Vasodepressor syncope. *Herz* 1993; 18: 155–163.
- Morillo C., Klein G., Gersh B. Can serial tilt testing be used to evaluate therapy in neurally mediated syncope? *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 521–525.
- Benditt D.G., Ferguson D.W., Grubb B.P. ACC expert consensus document: Tilt-table testing for assessing syncope. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 263–275.