

.....

Η συμβολή της δοκιμασίας κόπωσης με σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου και στην πρόβλεψη μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων

Η δοκιμασία κόπωσης με σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου αποτελεί καθιερωμένη διαγνωστική μέθοδο στην κλινική πράξη για την ανίχνευση και την παρακολούθηση της «πρόδου» της στεφανιαίας νόσου. Η περιοχική κατανομή της μυοκαρδιακής αιμάτωσης μπορεί να απεικονιστεί με τη χρησιμοποίηση ραδιοφαρμάκων, τα οποία κατανέμονται στα επιμέρους μυοκαρδιακά τμήματα ανάλογα με την τοπική αιματική ροή. Με τη σπινθηρογραφική μελέτη ανιχνεύονται οι αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών ως ανομοιογένεια διάχυσης του ραδιοφαρμάκου κατά τη φάση της κόπωσης (stress). Πρακτικά, η ισχαιμία του μυοκαρδίου ανιχνεύεται στο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης ως ένα αναστρέψιμο έλλειμμα, ένα έλλειμμα δηλαδή το οποίο απεικονίζεται κατά τη φάση της κόπωσης και το οποίο υποστρέφει ή βελτιώνεται στις καθυστερημένες λήψεις ηρεμίας. Σταθερά έλλειμματα, που απεικονίζονται και στις λήψεις ηρεμίας και σε εκείνες μετά από κόπωση, υποδηλώνουν ύπαρξη ουλής στο μυοκάρδιο, απότοκο εμφράγματος. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου σε ό,τι αφορά τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου έχουν υπολογιστεί σε 91% και 89%, αντίστοιχα. Η αυξημένη ευαισθησία των ραδιοϊσοτοπικών τεχνικών έναντι της απλής δοκιμασίας κόπωσης οφείλεται κατά κύριο λόγο στη δυνατότητα ποσοτικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων, που συντελεί στον περιορισμό του υποκειμενικού λάθους. Επιπρόσθετα, η σπινθηρογραφική μελέτη έχει άριστη αρνητική προρρητική αξία και, κατά συνέπεια, παρέχει πολύτιμες πληροφορίες αφορούσες τη διαστρωμάτωση κινδύνου εμφάνισης μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων στο εγγύς μέλλον σε διάφορες κλινικές καταστάσεις, όπως π.χ. σε ασταθή στηθάγχη, εμφραγμα του μυοκαρδίου κ.λπ. Κατά συνέπεια, το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης αποτελεί ιδανική, ως προς τη σχέση κόστος-όφελος, εξέταση για το διαχωρισμό των ασθενών εκείνων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μειζόνων στεφανιαίων συμβαμάτων (αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ασταθή στηθάγχη).

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι σπινθηρογραφικές μελέτες αιμάτωσης του μυοκαρδίου χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη την τελευταία εικοσαετία για την αναίμακτη εκτίμηση ασθενών με ύποπτη ή γνωστή στεφανιαία νόσο. Δεδομένου ότι η στεφανιαία νόσος αποτελεί σήμερα τη σημαντι-

κότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις αναπτυγμένες χώρες, απεικονιστικές τεχνικές όπως το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης (ΣΑ) του μυοκαρδίου είναι πολύτιμες, διότι, εκτός από τη διαγνωστική τους αξία, συμβάλλουν επιπρόσθετα και στη διαστρωμάτωση κινδύνου και στην πρόγνωση των εξεταζομένων.¹

.....

Η.Ι. Ρεντούκας,
Γ.Α. Λάζαρος

.....

Καρδιολογική Κλινική,
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Γ. Γεννηματάς»

Exercise testing with myocardial perfusion imaging as a tool for diagnosis of coronary artery disease and risk stratification for major cardiac events

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

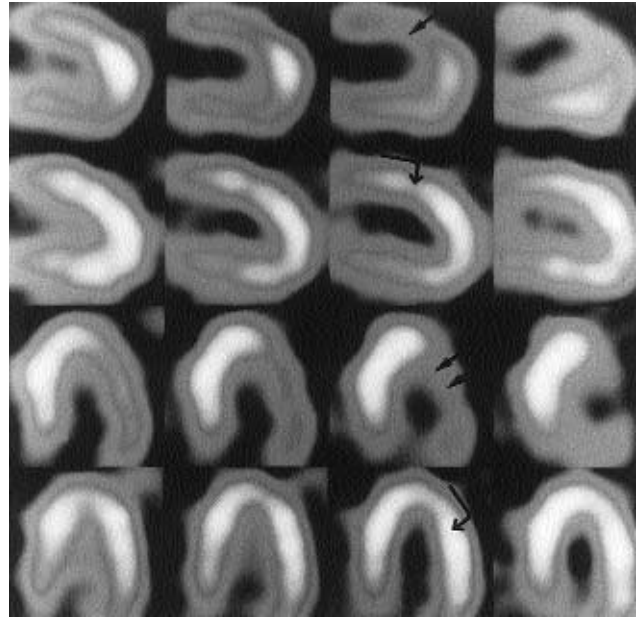
Διαστρωμάτωση κινδύνου
Σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου
Στεφανιαία νόσος

Υποβλήθηκε 4.11.1999
Εγκρίθηκε 3.5.2000

Σήμερα, οι αρχικά απλές τομογραφικές μελέτες (planar) έχουν πλέον αντικατασταθεί από τις αντίστοιχες τομογραφικές (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT), με τις οποίες απεικονίζεται τρισδιάστατα η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το μυοκάρδιο. Το θάλλιο-201 (^{201}Tl) είναι από τα πρώτα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για το ΣΑ, αλλά εξακολουθεί ακόμη και σήμερα να χρησιμοποιείται ευρέως, εκτός από τη μελέτη της αιμάτωσης, και για την ανίχνευση της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου.² Πρόσφατα, όμως, στην κλινική πράξη έχουν χρησιμοποιηθεί για το ΣΑ και άλλες χημικές ενώσεις επισημασμένες με τεχνητό ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), από τις οποίες ευρύτερη εφαρμογή στην κλινική πράξη έχουν βρει το μεθοξυ-ισοβουτυλ-ισονιτρίλιο επισημασμένο με $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (ή εν συντομία sestamibi ή MIBI) και η τετροφωσμίνη (tetrafosmin), με τα οποία επιτυγχάνεται ευκρινέστερη απεικόνιση του μυοκαρδίου. Επιπρόσθετα, με SPECT και ηλεκτροκαρδιογραφικό συντονισμό (που επιτρέπει τη διαίρεση του καρδιακού κύκλου σε ισόχρονα διαστήματα με βάση το έπαρμα R) επιτυγχάνεται, με χορήγηση μίας μόνο δόσης ραδιοφαρμάκου, η ταυτόχρονη εκτίμηση της αιμάτωσης, της λειτουργικότητας και της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου.

2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Το ΣΑ του μυοκαρδίου αποτελεί μια αποτελεσματική και επαναλήψιμη μέθοδο για τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), με κόστος που σαφώς υπερκαλύπτεται από τα αναμενόμενα οφέλη.³ Με τη σπινθηρογραφική δοκιμασία κόπωσης, η ΣΝ αναγνωρίζεται έμμεσα από την ανομοιογένεια αιμάτωσης του μυοκαρδίου συνεπεία αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων των στεφανιαίων αρτηριών (εικόνες 1, 2). Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου για τη διάγνωση της ΣΝ έχουν υπολογιστεί στο 91% και 89%, αντίστοιχα και είναι σαφώς υψηλότερες από εκείνες της απλής δοκιμασίας κόπωσης (68% και 77%, αντίστοιχα).^{4,5} Επιπρόσθετα, με το ΣΑ εντοπίζονται η έκταση και η σοβαρότητα της υποκείμενης στεφανιαίας νόσου, παράμετροι που συνδέονται ισχυρά με τη μελλοντική επίπτωση στεφανιαίων συμβαμάτων.⁶ Η προαναφερθείσα συσχέτιση είναι ισχυρότερη για τη σπινθηρογραφική μελέτη σε σύγκριση με τις διάφορες κλινικές παραμέτρους ή και άλλες, αιματηρές ή μη, διαγνωστικές δοκιμασίες. Επιπλέον, το ΣΑ μπορεί να ανιχνεύσει την ύπαρξη βιώσιμου αλλά «χειμάζοντος» (hibernating) μυοκαρδίου και να συνεισφέρει, κατά συνέπεια, στην επιλογή της θεραπευτικής στρατη-



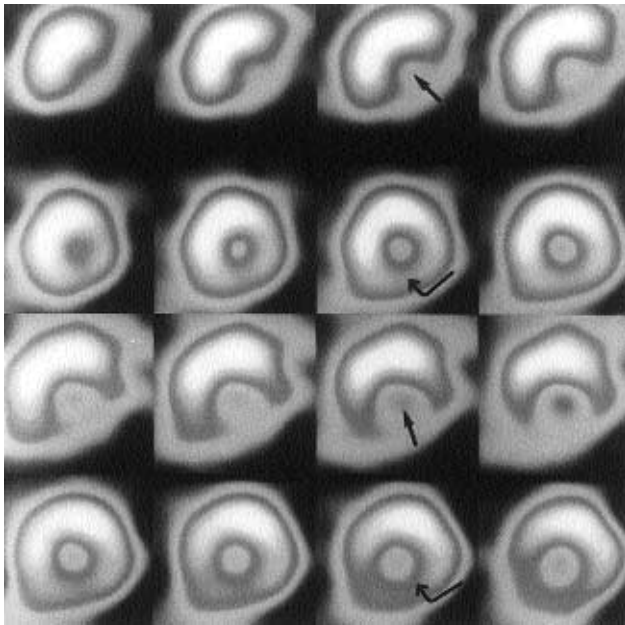
Εικόνα 1. SPECT-οριζόντιος και κάθετος επιμήκης άξονας. Παθολογικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου, στο οποίο διαπιστώνεται έλλειμμα διάχυσης κατά τη φάση της κόπωσης στο πρόσθιο (βέλος) και πλάγιο (δύο βέλη) τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, τα οποία αποκαθίστανται στη φάση ηρεμίας (κυρτό βέλος-αναστρέψιμο έλλειμμα).

Figure 1. SPECT-vertical and horizontal long axis. Abnormal myocardial perfusion imaging disclosing perfusion defects on the exercise images in the anterior (arrow) and lateral (2 arrows) left ventricular wall, which reverses at rest (curved arrow).

γικής σε ασθενείς πάσχοντες από ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια.^{1,2}

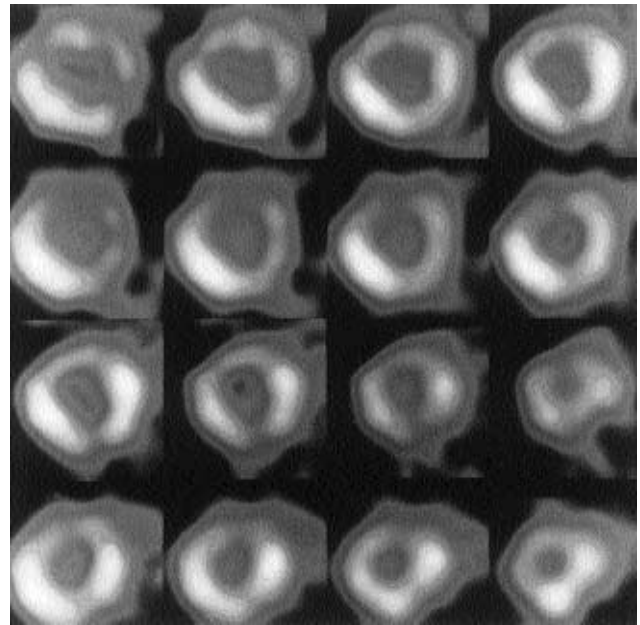
3. ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Το ΣΑ αποτελεί πολύτιμη μέθοδο σε ό,τι αφορά τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε διάφορες κλινικές καταστάσεις, όπως (α) σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με παθολογική δοκιμασία κόπωσης (ΔΚ), (β) στη διερεύνηση ασθενών με «ύποπτη» στεφανιαία νόσο, (γ) σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο και σταθερή στηθάγχη, (δ) μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, (ε) μετά από την κλινική σταθεροποίηση επεισοδίου ασταθούς στηθάγχης, (στ) μετά από επέμβαση επανααιμάτωσης του μυοκαρδίου και (ζ) πριν από μια μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, ειδικότερα σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο. Επισημαίνεται ότι η προρρηπτική ικανότητα μιας μεθόδου δεν συνδέεται αποκλειστικά με τη δυνατότητά της να προβλέψει ένα μελλοντικό καρδιακό «σύμβαμα» (θετική προρρηπτική αξία, positive predictive value), αλλά, παράλληλα, και με την ικανότητα



Εικόνα 2. SPECT-βραχύς άξονας. Έλλειμμα διάχυσης στο κατώτερο-πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας (βέλη), που αποκαθίσταται στην ηρεμία (κυρτά βέλη).

Figure 2. SPECT-short axis. Myocardial perfusion imaging disclosing perfusion defect in the inferolateral left ventricular wall (arrows), which reverses at rest (curved arrows).



Εικόνα 3. SPECT-βραχύς άξονας. Φυσιολογικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου, στο οποίο διαπιστώνεται ομοιογενής διάχυση του ραδιοφαρμάκου στο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας τόσο στην κόπωση όσο και στην ηρεμία.

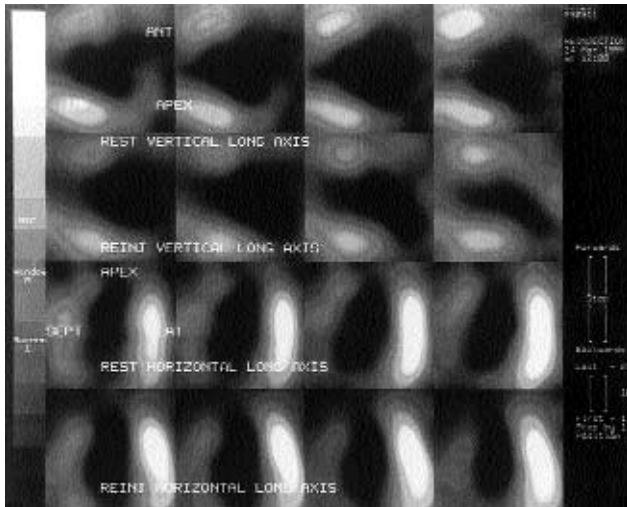
Figure 3. SPECT-short axis. Normal myocardial perfusion imaging, disclosing homogeneous regional myocardial perfusion in both exercise and rest images.

της να προβλέψει την απουσία συμβαμάτων (αρνητική προρρητική αξία, negative predictive value). Στην περίπτωση της ΔΚ με ΣΑ, μετά από μια φυσιολογική μελέτη αιμάτωσης του μυοκαρδίου (εικ. 3) η πιθανότητα μείζονος καρδιακού συμβάματος (έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη και καρδιακός θάνατος) κατά το επόμενο έτος είναι $<1\%$.⁶ Η παραπάνω παρατήρηση αναδεικνύει την άριστη αρνητική προρρητική αξία του ΣΑ και, πρακτικά, στην κλινική πράξη, μια αρνητική σπινθηρογραφική μελέτη καθιστά την περαιτέρω διερεύνηση των ασθενών με στεφανιογραφία μη αναγκαία. Βέβαια, ένα φυσιολογικό ΣΑ δεν αποκλείει την ύπαρξη στεφανιαίας αθηρωμάτωσης, δίνει όμως τη σαφή πληροφορία ότι η νόσος των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών, εφόσον υπάρχει, δεν προκαλεί αιμοδυναμική επιβάρυνση.¹

Αφού έγινε αντιληπτό ότι μια φυσιολογική ΔΚ με ΣΑ εφησυχάζει τον κλινικό σε ό,τι αφορά τα μελλοντικά συμβάματα, μένει να διευκρινιστεί η θετική προρρητική αξία της παθολογικής σπινθηρογραφικής μελέτης. Τα ευρήματα του ΣΑ που συνδέονται με δυσμενή πρόγνωση είναι (α) η παρουσία εκτεταμένης αναστρέψιμης ισχαιμίας, όπως αυτή εκφράζεται από τη διαπίστωση σημαντικών ελλειμμάτων αιμάτωσης του μυοκαρδίου, που αντιστοιχούν σε περιοχές αρδευόμενες από πε-

ρισσότερες της μίας επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες (διευκρινίζεται ότι ο όρος «αναστρέψιμο έλλειμμα» αναφέρεται σε ελλείμματα της αιμάτωσης του μυοκαρδίου που απεικονίζονται με τη σπινθηρογραφική μελέτη μόνο στη φάση της κόπωσης και όχι σε συνθήκες ηρεμίας),⁷ (β) η προκαλούμενη από την άσκηση παροδική διάταση της αριστερής κοιλίας⁸ και (γ) η αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από τους πνεύμονες, η οποία υποδηλώνει αυξημένη πίεση «ενσφηνωσης» στα πνευμονικά τριχοειδή.^{9,10} Γενικά, η παροδική διάταση της αριστερής κοιλίας, καθώς και η πρόσληψη ραδιοφαρμάκου από τους πνεύμονες, υποδηλώνουν έμμεσα δυσλειτουργία (μειωμένη συστολική απόδοση) της αριστερής κοιλίας, η οποία επηρεάζει δυσμενώς την πρόγνωση. Η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας μπορεί επίσης να εκτιμηθεί και άμεσα με SPECT και απεικόνιση με διαδικασία πύλης (gated SPECT) με τη βοήθεια του ηλεκτροκαρδιογραφικού συντονισμού.

Η προγνωστική σημασία των σταθερών (μη αναστρέψιμων) ελλειμμάτων (εικ. 4) παραμένει ασαφής.^{11,12} Φαίνεται όμως ότι η παρουσία σταθερού ελλείμματος, που αντιστοιχεί σε ουλή του μυοκαρδίου συνεπεία εμφράγματος, εφόσον δεν συνοδεύεται από αναστρέψι-



Εικόνα 4. Σταθερό (μη αναστρέψιμο) έλλειμμα στην κορυφή της αριστερής κοιλίας, ενδεικτικό ουλής του μυοκαρδίου συνεπεία εμφράγματος.

Figure 4. Fixed myocardial perfusion imaging defect of the left ventricular apex revealing scar tissue due to infarction.

μη ισχαιμία σε άλλη περιοχή, επηρεάζει δυσμενώς την πρόγνωση μόνον όταν το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας είναι μειωμένο.^{13,14}

Παρότι στην παρούσα ενότητα παρατέθηκαν αρκετά χαρακτηριστικά που μπορούν να συμβάλλουν στην αξιολόγηση και τη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών που πάσχουν από στεφανιαία νόσο, η θετική προγνωστική αξία της ΔΚ με ΣΑ υπολείπεται σαφώς της αρνητικής. Μια πιθανή ερμηνεία του παράδοξου αυτού φαινομένου μπορεί να δοθεί από το παθολογοανατομικό υπόστρωμα του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Συγκεκριμένα, όπως προαναφέρθηκε, με το ΣΑ αναδεικνύονται αιμοδυναμικά σημαντικές αθηρωματικές πλάκες, που συνήθως προκαλούν στένωση μεγαλύτερη του 70% της διαμέτρου του αρτηριακού αυλού, ενώ, ως γνωστό, το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο εισβάλλει, κατά τεκμήριο, μετά από ρήξη αιμοδυναμικά μη σημαντικής αθηρωματικής πλάκας.¹⁵ Ωστόσο, φαίνεται ότι η ισχαιμία που αναδεικνύεται με το ΣΑ αποτελεί μόνο την «κορυφή του παγόβουνου» και ότι στους ασθενείς με αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις συνυπάρχει μεγαλύτερος αριθμός «ασταθών» και, κατά συνέπεια, επιρρεπών σε ρήξη πλακών, σε σύγκριση με εκείνους που δεν έχουν αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις. Συμπεραίνεται ότι, εφόσον επί του παρόντος δεν υπάρχει κάποια μέθοδος που να παρέχει πληροφορίες σχετικές με τη «σταθερότητα» της αθηρωματικής πλάκας, το ΣΑ αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διαστρωμάτωση κινδύνου των στεφανιαίων ασθενών.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

4.1. Εκτίμηση ασυμπτωματικών ασθενών με παθολογική δοκιμασία κόπωσης

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός ατόμων χωρίς σαφές ιστορικό στεφανιαίας νόσου και χωρίς ιστορικό προκάρδιων ενοχλημάτων ενδεικτικών ισχαιμίας, που υποβάλλεται σε ΔΚ για διάφορους λόγους, όπως π.χ. επιβαρημένο κληρονομικό ιστορικό, συνύπαρξη πολλών προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου, για λόγους ασφαλιστικούς κ.λπ. Στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες η ΔΚ αποβαίνει παθολογική, επιβάλλεται το ΣΑ του μυοκαρδίου για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου εκδήλωσης μείζονων στεφανιαίων συμβαμάτων στο εγγύς μέλλον. Το ερώτημα όμως που τίθεται είναι κατά πόσο ένα φυσιολογικό ΣΑ εξασφαλίζει ως προς την απουσία μελλοντικών στεφανιαίων συμβαμάτων, έτσι ώστε να μην κρίνεται απαραίτητος ο καρδιακός καθετηριασμός (ο οποίος επιβάλλεται επί παθολογικού ΣΑ). Στην κλινική πράξη, λαμβανομένης υπόψη της υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας της ΔΚ με ΣΑ, μια φυσιολογική μελέτη φαίνεται να εξασφαλίζει σε ικανό βαθμό τον εξεταζόμενο από τη μελλοντική εκδήλωση μείζονων στεφανιαίων συμβαμάτων. Η υψηλή αρνητική προρρητική ικανότητα της ΔΚ με ΣΑ δεν είναι μόνο θεωρητική, αλλά έχει επιβεβαιωθεί και από σχετικές μελέτες. Σε μια από αυτές, οι Fleg et al μελέτησαν προοπτικά για μέσο διάστημα 4,5 ετών περίπου 407 ασυμπτωματικούς εθελοντές μέσης ηλικίας 60 ετών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε απλή ΔΚ και σε ΔΚ με ΣΑ.¹⁶ Κατά την περίοδο παρακολούθησης, συμβάματα (έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακός θάνατος) παρατηρήθηκαν στο 7% των ασθενών με αμφότερες τις δοκιμασίες αρνητικές, στο 8% εκείνων με μία από τις δύο θετική και στο 48% με αμφότερες τις δοκιμασίες θετικές ($P < 0,001$). Η ετήσια επίπτωση συμβαμάτων ήταν $< 1\%$ στα άτομα με ΔΚ με ΣΑ αρνητική, ανεξάρτητα από την έκβαση της απλής ΔΚ. Επί θετικής ΔΚ με ΣΑ, η ετήσια επίπτωση συμβαμάτων σε κάθε περίπτωση ήταν $> 1\%$.

Για πόσο όμως χρονικό διάστημα εξασφαλίζει ένα φυσιολογικό ΣΑ από εκδήλωση μείζονων καρδιακών συμβαμάτων, λαμβανομένου υπόψη ότι η αθηρωματική πλάκα εξελίσσεται με ρυθμούς που δεν είναι δυνατό να προβλεφθούν; Οι Hachamovich et al διαπίστωσαν επίπτωση καρδιακού θανάτου $< 1\%$ στα επόμενα 2 έτη από ένα φυσιολογικό ΣΑ.¹⁷ Εξαίρεση αποτέλεσαν εκείνοι οι ασθενείς, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε επέμβαση επαναιμάτωσης στο παρελθόν. Γενικά, από την ανασκόπηση της σχετικής με το σχετικό ερώτημα βιβλιογραφίας φαίνεται ότι το ΣΑ πρέπει να επανα-

λαμβάνεται μετά από 2 έτη στα άτομα εκείνα που είναι ελεύθερα προδιαθεσικών παραγόντων για στεφανιαία νόσο. Αντίθετα, σε άτομα τα οποία είναι επιβαρνημένα με πολλούς προδιαθεσικούς παράγοντες ή έχουν υποβληθεί σε επέμβαση επαναιμάτωσης, η ετήσια επανάληψη του ΣΑ φαίνεται να αποτελεί λογική προσέγγιση. Εξυπακούεται ότι η χάραξη οποιασδήποτε θεραπευτικής στρατηγικής προϋποθέτει μια άφοβη, από τεχνική άποψη, σπινθηρογραφική μελέτη, καθώς και τη συνεργασία του πυρηνικού ιατρού με τον καρδιολόγο σε ό,τι αφορά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της.

4.2. Εκτίμηση ασθενών με γνωστή ή ύποπτη στεφανιαία νόσο

Σε ασθενείς με «ύποπτη» στεφανιαία νόσο, τόσο η απλή ΔΚ όσο και η ΔΚ με ΣΑ παρέχουν σημαντικές πληροφορίες. Σε ό,τι αφορά τα άτομα με ενδείξεις, βάσει των υποκειμενικών εννοημάτων, στεφανιαίας νόσου, οι Fagan et al μελέτησαν πληθυσμό 299 ατόμων για μέσο χρονικό διάστημα 4,2 ετών.¹⁸ Η επίπτωση καρδιακών συμβαμάτων ήταν 10% στους ασθενείς με παθολογική ΔΚ με ΣΑ, έναντι 3% σε εκείνους με φυσιολογική ($P < 0,001$), ενώ για την απλή ΔΚ τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 9% έναντι 3% ($P = 0,03$). Τέλος, στους ασθενείς με παθολογική απλή ΔΚ, η επίπτωση καρδιακών συμβαμάτων ήταν 18%, όταν η ΔΚ με ΣΑ ήταν θετική, και 3% όταν ήταν αρνητική ($P = 0,006$). Συγκεκριμένα, η ετήσια επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου και θανάτου ήταν 0,8% όταν και οι δύο δοκιμασίες ήταν φυσιολογικές, 0% όταν η απλή ΔΚ ήταν παθολογική και η ΔΚ με ΣΑ φυσιολογική, 0,7% όταν η απλή ΔΚ ήταν φυσιολογική και η ΔΚ με ΣΑ παθολογική και 4,4% όταν αμφότερες οι δοκιμασίες ήταν παθολογικές. Κατά συνέπεια, επί ενδεικτικών στεφανιαίας νόσου εννοημάτων, μια φυσιολογική ΔΚ με ΣΑ υποδηλώνει εξαιρετικά χαμηλή επίπτωση καρδιακών συμβαμάτων στο εγγύς μέλλον.

Η προγνωστική αξία του ΣΑ ισχύει εξίσου και για τους ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο, όπως καταδείχθηκε, μεταξύ άλλων, και από τους Machecourt et al, οι οποίοι παρακολούθησαν 1926 στεφανιαίους ασθενείς για μέσο χρονικό διάστημα 33 μηνών.¹¹ Από τους ερευνητές βρέθηκε ισχυρή και ευθέως ανάλογη συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των τμημάτων του μυοκαρδίου, στα οποία διαπιστώθηκε με το ΣΑ ισχαιμία κατά τη φάση της κόπωσης, και της καρδιακής θνητότητας. Συνολικά, η ετήσια καρδιαγγειακή θνητότητα των ασθενών με φυσιολογικό και εκείνων με παθολογικό ΣΑ ήταν 0,1% και 1,5%, αντίστοιχα ($P < 0,0001$). Από μεταναλύσεις μελετών επί ασθενών με γνωστή στεφα-

νιαία νόσο, η ετήσια επίπτωση μείζονων καρδιακών συμβαμάτων ανέρχεται στο 0,9%, εφόσον η ΔΚ με ΣΑ είναι φυσιολογική.⁶

4.3. Εκτίμηση ασθενών μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη

Μελέτες που αφορούν την έκβαση των ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν, επειδή επιπλοκές, όπως η εμμένουσα ισχαιμία, οδηγούν σε άμεση επέμβαση επαναιμάτωσης, με συνέπεια να αλλοιώνεται η «φυσική ιστορία» της νόσου των ασθενών στις προαναφερθείσες περιπτώσεις. Επίσης, η καθιέρωση της θρομβολυτικής αγωγής, κατ'αντιστοιχία, αλλοιώνει τη φυσική πορεία της νόσου και, επιπρόσθετα, καθιστά την προέκταση των αποτελεσμάτων των μελετών, που είχαν πραγματοποιηθεί στην προ της θρομβόλυσης εποχή, επισφαλής.

Μετά από αυτή τη σύντομη εισαγωγή θα αναφερθούμε στις αντιπροσωπευτικότερες μελέτες, που έχουν πραγματοποιηθεί επί του αντικειμένου. Σε μια από αυτές, οι Gibson et al μελέτησαν 140 ασθενείς για 15 μήνες, κατά μέσο όρο, μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, με σκοπό να εκτιμήσουν την ικανότητα της απλής ΔΚ, της ΔΚ με ΣΑ και της στεφανιαίας αγγειογραφίας στην πρόβλεψη της μελλοντικής εμφάνισης μείζονων στεφανιαίων συμβαμάτων.¹⁹ Οι ασθενείς, σύμφωνα με τα αποτελέσματα καθεμιάς από τις εξετάσεις, χωρίστηκαν σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου. Στους υψηλού κινδύνου ασθενείς, το ποσοστό των μείζονων καρδιακών συμβαμάτων που προβλέφθηκαν από την απλή ΔΚ ήταν 56%, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για τη ΔΚ με ΣΑ και τη στεφανιογραφία ήταν 94% και 71%. Επιπρόσθετα, η ΔΚ με ΣΑ πέτυχε τον ασφαλέστερο διαχωρισμό των ασθενών σε υποομάδες υψηλού και χαμηλού κινδύνου, δεδομένου ότι στη δεύτερη υποομάδα το ποσοστό συμβαμάτων μετά από 3 έτη ήταν μόλις 1%. Σε μια άλλη μελέτη, οι Bodenheimer et al παρακολούθησαν 896 ασθενείς για μέσο χρονικό διάστημα 23 μηνών μετά από επεισόδιο ασταθούς στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου.¹³ Οι ασθενείς με φυσιολογική ΔΚ με ΣΑ ή σταθερά (μη αναστρέψιμα) ελλείμματα είχαν περίπου 1% καρδιακή θνητότητα μετά από 2 έτη, σε αντίθεση με εκείνους που είχαν αναστρέψιμα ελλείμματα, στους οποίους η ετήσια καρδιακή θνητότητα ήταν 2%. Από την προαναφερθείσα μελέτη προκύπτει ότι η απουσία αναστρέψιμων ελλειμμάτων στο ΣΑ συνδυάζεται με καλύτερη πρόγνωση, ανεξάρτητα από την παρουσία σταθερών ελλειμμάτων (ενδεικτικών μυοκαρδιακής ουλής). Οι Mahmarian et al παρακολούθησαν 146 ασθενείς μετά από έμφραγμα,

μερικοί από τους οποίους είχαν υποβληθεί σε θρομβόλυση, ενώ άλλοι όχι.²⁰ Οι παραπάνω ασθενείς χωρίστηκαν σε υποομάδες υψηλού και χαμηλού κινδύνου για μείζονα καρδιακά συμβάματα, ανάλογα με το ποσοστό αναστρέψιμης ισχαιμίας στη ΔΚ με ΣΑ (αναστρέψιμο έλλειμμα >10% της συνολικής μυοκαρδιακής μάζας για την υποομάδα υψηλού και <10% για αντίστοιχη χαμηλού κινδύνου). Μετά πάροδο 12 μηνών, η επίπτωση συμβαμάτων (θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη ή εγκατάσταση καρδιακής ανεπάρκειας) ήταν 8% στην υποομάδα χαμηλού και 50% στην αντίστοιχη υψηλού κινδύνου.

Τέλος, σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη, οι Brown et al παρακολούθησαν για μέσο διάστημα 33 μηνών 52 ασθενείς μετά από φαρμακευτική σταθεροποίηση ασταθούς στηθάγχης.²¹ Η ετήσια επίπτωση καρδιακού θανάτου ή εμφράγματος ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με αναστρέψιμη ισχαιμία, σε σχέση με εκείνους που είχαν φυσιολογικό ΣΑ (9% και 1%, αντίστοιχα, $P < 0,05$). Είναι αξιοσημείωτο ότι ο ίδιος διαχωρισμός δεν επιτεύχθηκε με την απλή ΔΚ. Πράγματι, η ετήσια επίπτωση μείζονων καρδιακών συμβαμάτων στους ασθενείς με φυσιολογική δοκιμασία κόπωσης και σε εκείνους με παθολογική ήταν παραπλήσια (4% και 6%, αντίστοιχα, $P = ns$).

4.4. Εκτίμηση ασθενών μετά από επεμβάσεις επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου

Σε γενικές γραμμές, μετά από επιτυχή επέμβαση επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου, είτε με διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών είτε με αορτοστεφανιαία παράκαμψη, η απουσία αναστρέψιμης ισχαιμίας στα πλαίσια της ΔΚ με ΣΑ συνεπάγεται επίπτωση μείζονων καρδιακών συμβαμάτων μικρότερη του 1%.⁶ Οι Miller et al ανακοίνωσαν πρόσφατα τα αποτελέσματά τους επί 411 ασθενών που είχαν υποβληθεί σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και στους οποίους είχε πραγματοποιηθεί ΔΚ με ΣΑ εντός 2 ετών από την επέμβαση.²² Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 5,8 έτη. Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου είχε το 46% από αυτούς, ενώ στο 66% είχαν επανεμφανιστεί στηθαγικά ενοχλήματα. Στα 5 έτη, η επίπτωση καρδιακών θανάτων ήταν 8% στους ασθενείς με φυσιολογική ΔΚ με ΣΑ, ενώ σε εκείνους που διαπιστώθηκε εκτεταμένη αναστρέψιμη ισχαιμία το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 28% ($P = 0,004$). Στους ασθενείς με φυσιολογική ΔΚ με ΣΑ, η ετήσια επίπτωση στεφανιαίων συμβαμάτων ήταν 1,6%.

5. ΕΠΑΥΞΗΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΟΥ ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

Η σπινθηρογραφική μελέτη του μυοκαρδίου, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα, προσφέρει σημαντικά στοιχεία σε ό,τι αφορά τα αναμενόμενα καρδιακά συμβάματα στο εγγύς μέλλον. Για την πληρέστερη προσέγγιση των στεφανιαίων ασθενών, όμως, απαιτείται και η συνεκτίμηση πληροφοριών που παρέχονται από το κλινικό ιστορικό και άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες, όπως η απλή ΔΚ και η στεφανιαία αγγειογραφία. Ωστόσο, από διάφορες μελέτες έχει δειχθεί ότι η ΔΚ με ΣΑ προσφέρει επιπρόσθετες πληροφορίες σε κάθε περίπτωση, ανεξάρτητα από το διαγνωστικό έλεγχο που έχει προηγηθεί. Κατά συνέπεια, το ΣΑ αποτελεί εξέταση με δεδομένη επαυξητική αξία (incremental value), η οποία συνεισφέρει τα μέγιστα στο διαχωρισμό των ασθενών σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου για μείζονα καρδιακά συμβάματα. Έτσι, ακόμη και όταν έχει προηγηθεί στεφανιαία αγγειογραφία το ΣΑ παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες, όπως επιβεβαιώθηκε και από τη σχετική μελέτη των Fattah et al.²³ Οι παραπάνω ερευνητές παρακολούθησαν προοπτικά 97 ασθενείς, 52 με νόσο 1 αγγείου, 30 με νόσο 2 αγγείων και 15 με τριαγγειακή στεφανιαία νόσο, οι οποίοι είχαν φυσιολογικό ΣΑ. Η ετήσια επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιακού θανάτου υπολογίστηκε σε 1,1%. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα της στεφανιογραφίας, το ΣΑ μπορεί να προσδιορίσει υποομάδες ασθενών χαμηλού κινδύνου μελλοντικής εμφάνισης μείζονων καρδιακών συμβαμάτων.

Η επαυξητική αξία του ΣΑ έχει επίσης τεκμηριωθεί μετά από σύγκρισή του με συνδυασμούς πληροφοριών που παρέχονται από τη συνεκτίμηση των κλινικών δεδομένων, της ΔΚ και της στεφανιαίας αγγειογραφίας.^{24,25} Σε μια αντιπροσωπευτική από αυτές τις μελέτες, οι Polloch et al παρακολούθησαν προοπτικά για 4,4 έτη 503 ασθενείς, οι οποίοι εκτιμήθηκαν κλινικά και εργαστηριακά λόγω προκάρδιου άλγους.²⁶ Στην ανωτέρω μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα ισχυρότερα προγνωστικά στοιχεία προέκυπταν από εκείνους τους συνδυασμούς εξετάσεων που περιελάμβαναν το ΣΑ. Επίσης, στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι, πάντα σε σχέση με τη διαστρωμάτωση κινδύνου, τα στοιχεία που προέκυπταν από τη στεφανιαία αγγειογραφία παρείχαν ήσσονος σημασίας επιπρόσθετες πληροφορίες, εφόσον είχε προηγηθεί σπινθηρογραφική μελέτη.

ABSTRACT

**Exercise testing with myocardial perfusion imaging as a tool
for diagnosis of coronary artery disease
and risk stratification for major cardiac events**

E.I. RENTOUKAS, G.A. LAZAROS

Department of Cardiology, General Hospital of Athens "G. Genimatas", Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(4):358–365

Exercise testing with myocardial perfusion imaging constitutes an accurate tool for the diagnosis of coronary heart disease which has been in use for more than two decades. The regional distribution of myocardial perfusion can be visualized using radiopharmaceuticals which accumulate in proportion to the myocardial blood flow. A normal scintigraphic imaging shows a homogeneous uptake of the radiopharmaceutical throughout the myocardium, and the term defect is applied to a localized myocardial area with a relative decrease in radiotracer uptake. A defect present on the initial stress images but no longer present, or present to a lesser degree, on the resting images indicates myocardial ischemia. A defect unchanged on exercise and rest images indicates infarction and scar tissue. The contribution of myocardial perfusion imaging to the diagnosis of myocardial ischemia stems from its ability to detect inhomogeneities of perfusion arising from hemodynamically significant coronary stenoses with a sensitivity and specificity of 91% and 89% respectively. The higher sensitivity of myocardial perfusion imaging in comparison to simple exercise stress testing is due mainly to the possibility of quantitative analysis that myocardial perfusion imaging allows, leading to a lesser degree of interobserver variability. In addition, an independent relationship has been established between myocardial perfusion and prognosis (i.e. risk stratification) in a variety of clinical settings. Myocardial perfusion imaging thus constitutes a cost-effective method for identifying patients at high risk for major cardiac events (cardiac death, myocardial infarction and unstable angina).

Key words: Coronary heart disease, Myocardial perfusion imaging, Risk stratification

Βιβλιογραφία

1. WATCHERS FJ, SOUFER R, ZARET BL. Nuclear Cardiology. In: Braunwald E (ed) *Heart Disease*. 5th ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1997:273–316
2. VANOVERSCHELDE JL, WIJNS W, BORGERS M, HEYNDRIKX G, DEPRE C, FLAMENG W ET AL. Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. *Circulation* 1997, 95:1961–1971
3. UNDERWOOD SR, GODMAN B, SALYANI S, OGLE JR, ELL PJ. Economics of myocardial perfusion imaging in Europe, the EMPIRE Study. *Eur Heart J* 1999, 20:157–166
4. MADDAHI J. Myocardial perfusion imaging for the detection and evaluation of coronary artery disease. In: Skorton DJ, Scherbert HR, Wolf GL, Brundage BH (eds) *Cardiac Imaging*. WB Saunders Co, Philadelphia, 1996:971–994
5. GIANROSSI R, DETRANO R, MULVIHILL D, LEHMANN K, DUBACH P, COLOMBO A ET AL. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989, 80:87–98
6. BROWN KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnosis tool comes of age. *Circulation* 1991, 83:363–381
7. LADENHEIM ML, POLLOCK BH, ROZANSKI A, BERMAN DS, STANILOFF HM, FORRESTER JS ET AL. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986, 7:464–471
8. MAZZANTI M, GERMANO G, KIA TH, KAVANAGH PB, ALEXANDERSON E, FRIEDMAN JD ET AL. Identification of severe and extensive coronary artery disease by automatic measurement of transient ischemic dilation of the left ventricle in dual-isotope myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol* 1996, 27:1612–1620
9. MORISE AP. An incremental evaluation of the diagnostic value of thallium single-photon emission computed tomographic imaging and lung/heart ratio concerning both the presence and extent of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1995, 2:238–245
10. SAHA M, FARRAND TF, BROWN KA. Lung uptake of technetium 99m sestamibi: relation to clinical, exercise, hemodynamic, and left ventricular function variables. *J Nucl Cardiol* 1994, 1:52–56
11. MACHECOURT J, LONGERE P, FAGRET D, VANZETTO G, WOLF JE, POLLIDORI C ET AL. Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging according to extent of myocardial defect. Study in 1,926 patients

- ts with follow-up at 33 months. *J Am Coll Cardiol* 1994, 23: 1096-1106
12. LITTLE WC, DOWNES TR, APPLGATE RJ. The underlying coronary lesion in myocardial infarction: implications for coronary angiography. *Clin Cardiol* 1991, 14:868-874
 13. BODENHEIMER MM, WACHERS FJT, SCHWARTZ RG, BROWN M. Prognostic significance of a fixed thallium defect one to six months after onset of acute myocardial infarction or unstable angina. *Am J Cardiol* 1994, 74:1196-1200
 14. GERMANO G, KIAT H, KAVANAGH PB, MORIEL M, MAZZANTI M, SU HT ET AL. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1995, 36:2138-2147
 15. WEBSTER MW, CHESEBRO JH, SMITH HC. Myocardial infarction and coronary artery occlusion. A prospective 5-year angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1990, 15:218A
 16. FLEG JL, GERSTENBLITH G, ZONDERMAN AB, BECKER LC, WEISFELDT ML, COSTA PT ET AL. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation* 1990, 81:428-436
 17. HACHAMOVITCH R. What is the warranty period for a normal scan? Temporal changes in risk in patients with normal exercise sestamibi scan. *Circulation* 1992, 85:237-248
 18. FAGAN LF, SHAW L, KONG BA, CARALIS DG, WIENS RD, CHAITMAN BR. Prognostic value of exercise thallium scintigraphy in patients with good exercise tolerance and a normal or abnormal exercise electrocardiogram and suspected or confirmed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992, 69:607-611
 19. GIBSON RS, WATSON DD, CRADDOCK GB, CRAMPTON RS, KAISER DL, DENNY MJ ET AL. Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction: a prospective study comparing predischARGE exercise thallium-201 scintigraphy and coronary angiography. *Circulation* 1983, 68:321-336
 20. MAHMARIAN JJ, MAHMARIAN AC, MARKS GF, PRATT CM, VERANI MS. Role of adenosine thallium-201 tomography for defining long-term risk in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995, 25:1333-1340
 21. BROWN KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 1991, 17:1053-1057
 22. MILLER TD, CHRISTIAN TF, HODGE DO, MULLAN BP, GIBBONS RJ. Prognostic value of exercise thallium-201 imaging performed within 2 years of coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31:848-854
 23. ABDEL FATTAH A, KAMAL AM, PANCHOLY S, GHODS M, RUSSELL J, CASSELD ET AL. Prognostic implications of normal exercise tomographic thallium images in patients with angiographic evidence of significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994, 74:769-771
 24. BERMAN DS, HACHAMOVITCH R, KIAT H, COHEN I, CABICO JA, WANG PF ET AL. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995, 26:639-647
 25. PANCHOLY SB, FATTAH AA, KAMAL AM, GHODS M, HEO J, ISKANDRIAN AS. Independent and incremental prognostic value of exercise thallium single-photon emission computed tomographic imaging in women. *J Nucl Cardiol* 1995, 2:110-116
 26. POLLOCK SG, ABBOTT RD, BOUCHER CA, BELLER GA, KAUS S. Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease. Validation of models based on these tests. *Circulation* 1992, 85:237-248
- Corresponding author:*
E.I. Rentoukas, 20 G. Afxendiou street, GR-152 36 N. Pendeli, Athens, Greece