

Miokardo perfuzijos normalizavimosi po miokardo revaskulizacijos prognozavimas atliekant širdies radionuklidinius tyrimus su nitratais

Can nitrate-augmented SPET predict myocardial perfusion recovery after surgical treatment of ischaemic cardiomyopathy?

Antanas Mačys¹, Ilona Kulakienė², Šarūnas Kinduris³

¹ *Kauno medicinos universiteto klinikų Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinika, Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas*

² *Kauno medicinos universiteto klinikų Radiologijos klinika, Kaunas*

³ *Kauno medicinos universiteto Biomedicininiių tyrimų institutas, Eivenių g. 4, LT-50009 Kaunas*

El. paštas: antanasmacys@gmail.com

¹ *Kaunas University of Medicine Hospital, Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Eivenių str. 2, LT-50009 Kaunas, Lithuania*

² *Kaunas Medical University Hospital, Clinic of Radiology, Kaunas, Lithuania*

³ *Kaunas University of Medicine, Institute for Biomedical Research, Eivenių str. 4, LT-50009 Kaunas, Lithuania*

E-mail: antanasmacys@gmail.com

Įvadas / tikslas

Miokardo gyvybingumo vertinimas atliekant širdies radionuklidinius tyrimus su nitratais išlieka nevienareikšmis. Šio darbo tikslas buvo įvertinti priešoperacinį gyvybingą miokardą ir prognozuoti miokardo perfuzijos normalizavimąsi po chirurginės revaskulizacijos radionuklidinės kompiuterinės tomografijos (RKT) su nitratais metodu lignoniams, sergantiems pažengusia išemine širdies liga (IŠL).

Ligoniai ir metodai

Dvidešimt dviem lignoniams (19 vyrų, 3 moterys; amžiaus vidurkis $63,5 \pm 8,8$ metai), sergantiems stabiliąja IŠL su sutrikusia kairiojo skilvelio funkcija (vidutinė kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KS IF) $32,7 \pm 11,6\%$, vidutinis sienelių judėjimo indeksas $1,80 \pm 0,54$), buvo atliktas širdies RKT tyrimas su ^{99m}Tc -MIBI ramybėje ir ramybėje su nitratais (0,5 mg nitroglicerino tabletė po liežuviu) prieš vainikinių jungčių suformavimo operaciją (VJSO) bei ramybėje praėjus 3 ir 6 mėnesiams po jos.

Rezultatai

VJSO metu 20 ligonių (90,9%) atlikta visiškoji miokardo revaskulizacija. Operacijoje vienam ligoniui suformuotos vidutiniškai $2,8 \pm 0,9$ distalinės jungtys. Prieš operaciją suminis ramybės rodmuo (SRR) buvo $20,0 \pm 11,3$, o suminis ramybės su nitratais rodmuo (SRnR) – $16,81 \pm 1,1$, raumens sustorėjimas (RS) – $16,1 \pm 8,6$, sienelės judesys (SJ) – $16 \pm 9,1$ bei KS IF – $32,7 \pm 11,6\%$.

Prognozavome, kad po operacijos SRR bus toks pat, kaip ir prieš operaciją nustatytas SRnR, tačiau pooperacinis SRR po 3 mėnesių buvo $14,6 \pm 10,8$, o po 6 mėnesių – $13,9 \pm 11,0$. Taigi, Δ SRR po 3 mėnesių pagerėjo 1,69 karto (Δ SRR $5,4 \pm 7,8$), o po 6 mėnesių – 1,91 karto (Δ SRR $6,1 \pm 6,9$) labiau, negu prognozavome. Norėdami tiksliau prognozuoti pooperacinį miokardo perfuzijos normalizavimąsi, naudojome tiesinės regresijos metodą ir sudarėme tiesinės regresijos lygtį: priešop. SRR = $24,197 - 0,345 \times$ amžius + $0,689 \times$ SRnR (determinacijos koeficientas $R^2 = 0,707$). Pooperaciniu laikotarpiu RS ir SJ statistiškai reikšmingai sumažėjo, t. y. kontrakcija pagerėjo, tiek po 3, tiek po 6 mėnesių (RS – $13,4 \pm 8,3$ ir $13,7 \pm 9,1$; SJ – $13,4 \pm 8,1$ ir $13 \pm 8,7$), tačiau KS IF padidėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas (nuo $32,7 \pm 11,6\%$ iki $34,2 \pm 14,1\%$ ir $35,4 \pm 15,4\%$).

Išvados

Miokardo radionuklidinė kompiuterinė tomografija su nitratais naudojant tiesinės regresijos metodą leidžia tiksliai prognozuoti miokardo perfuzijos normalizavimąsi po chirurginės revaskulizacijos.

Pagrindiniai žodžiai: išeminė širdies liga, vainikinių jungčių suformavimo operacija, radionuklidinė kompiuterinė tomografija

Background /objective

Nitrate-augmented imaging in the evaluation of myocardial viability still remains controversial. The aim of this study was to predict postoperative myocardial perfusion recovery after coronary artery bypass grafting (CABG) using nitrate-enhanced myocardial perfusion SPET in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction.

Patients and methods

Twenty-two patients (19 male, 3 female; mean age 63.5 ± 8.8 years) with ischaemic cardiomyopathy (left ventricular ejection fraction (LVEF) $32.7 \pm 11.6\%$; wall motion index 1.80 ± 0.54) were referred to baseline-nitrate Sestamibi gated-SPET both before CABG and at 3 and 6-month follow-up. Acquisitions were recorded at baseline after rest-injection of 450–550 MBq of Sestamibi and repeated under nitrates (0.5 mg of nitroglycerin sublingually).

Results

Twenty patients (90.9%) had complete myocardial revascularization. The mean number of distal anastomoses was 2.8 ± 0.9 . Preoperative perfusion summed rest score (SRS) was 20.0 ± 11.3 and summed nitrate enhanced rest score (SRnS) was 16.8 ± 11.1 , wall thickening (WT) 16.1 ± 8.6 , wall motion (WM) 16 ± 9.1 and LVEF $32.7 \pm 11.6\%$. Post surgery SRS was expected to be of the same value as SRnS and postoperative perfusion improvement score (Δ SRS) to be 3.2 ± 3.7 . But postoperative SRS proved to be 14.6 ± 10.8 at a 3-month follow-up and 13.9 ± 11.0 at 6-month follow-up. Δ SRS was 1.69 times (Δ SRS 5.4 ± 7.8) at 3-month and 1.91 times (Δ SRS 6.1 ± 6.9) at 6-month follow up higher than predicted. In order to predict postoperative myocardial perfusion recovery more precisely, the method of linear regression was used with the following regression equation: postop. SRS = $24.197 - 0.345 \times$ age + $0.689 \times$ SRnS (coefficient of determination $R^2 = 0.707$).

A significant improvement of regional wall thickening and wall motion were detected at 3 and 6-month follow up (WT = 13.4 ± 8.3 and 13.7 ± 9.1 ; WM = 13.4 ± 8.1 and 13 ± 8.7). But LVEF improvement was not statistically significant (from $32.7 \pm 11.6\%$ to $34.2 \pm 14.1\%$ and $35.4 \pm 15.4\%$).

Conclusion

Nitrate-augmented gated-SPET data combined with a linear regression equation allow a precise prediction of myocardial perfusion recovery after myocardial revascularization.

Key words: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, single-photon emission tomography

Įvadas

Ligoniams, sergantiems išemine širdies liga (IŠL) ir sutrikusia kairiojo skilvelio (KS) funkcija, miokardo chirurginė revaskulizacija gali pagerinti segmentinę ir bendrąją KS funkciją. Funkcija gali pagerėti tik tiems ligoniams, kurie turi grįžtamą miokardo funkcijos sutrikimą – gyvybingą miokardą. Gyvybingam miokardui nustatyti sukurta daug įvairių neinvazinių tyrimo metodų, leidžiančių įvertinti miokardo kontrakcinę funkciją, perfuziją, metabolizmą. Tai echokardioskopija, miokardo radionuklidinė kompiuterinė tomografija (RKT) su talium-201 (^{201}Tl) ir techneciu-99m MIBI ($^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$), magnetinis rezonansas, pozitronų emisijos tomografija (PET). Iš visų čia išvardytų tyrimo metodų PET yra laikomas „auksiniu standartu“ nustatant hibernuojantį miokardą, prognozuojant KS išstūmimo frakcijos (IF) padidėjimą, širdies nepakankamumo požymių sumažėjimą bei išgyvenimo pagerėjimą po revaskulizacijos [1–4]. Atliekant PET, sinchronizuotą su elektrokardiograma (EKG), vieno tyrimo metu galima įvertinti ir KS metabolizmą, ir funkciją [5]. Tačiau PET yra labai brangus tyrimo metodas, be to, PET centro Lietuvoje nėra. Gyvybingas miokardas gali būti sėkmingai vertinamas ir miokardo perfuzijos tyrimu su ^{201}Tl ar $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ bei naudojant nitratus, bet ši nuomonė literatūroje vertinama nevienodai.

Šio darbo tikslas buvo įvertinti priešoperacinį gyvybingą miokardą ir prognozuoti miokardo perfuzijos normalizavimąsi po chirurginės revaskulizacijos radionuklidinės kompiuterinės tomografijos (RKT) su nitratais metodu ligoniams, sergantiems pažengusia išemine širdies liga (IŠL).

Ligoniai ir metodai

Darbe naudoti nuo 2002 m. spalio iki 2004 m. liepos Kauno medicinos universiteto Širdies centro Kardiologijos klinikoje operuoti ir Radiologijos klinikoje Branduolinės medicinos skyriuje tirtų 22 ligonių, sergančių IŠL ir sutrikusia KS funkcija, klinikiniai, operaciniai ir miokardo RKT, sinchronizuotos su EKG, duomenys. Tiriamoji grupė buvo sudaryta iš ligonių, atitikusių šiuos kriterijus: serga stabiliąja krūtinės angina; iš anamnezės – persirgta miokardo infarktas; širdies echoskopijos būdu randami ryškūs KS segmentinės kontrakcijos sutrikimai ir sumažėjusi KS IF (<50%); nėra hemodinamiškai reikšmingos kitų vožtuvų patologijos, išskyrus išeminės kilmės mitralinio vožtuvo nesandarumą; koronarografijos

metu nustatyti smarkūs, chirurgiškai koreguotini vainikinių arterijų ateroskleroziniai susiaurėjimai.

Tirtųjų ligonių grupę sudarė 3 moterys ir 19 vyrų. Ligonų amžiaus vidurkis $63,5 \pm 8,8$ metų. Tirtosios ligonių grupės kai kurie echokardiografiniai žymenys: vidutinis KS galinis diastolinis dydis – $57,1 \pm 9,8$ mm; vidutinis KS sienelių judėjimo indeksas – $2,18 \pm 0,35$; vidutinė KS IF – $28,59 \pm 8,4\%$. Vainikinių jungčių suformavimo operacija (VJSO) ligoniams atlikta įprastine metodika, jungčių suformavimui naudojant vidinę krūtinės arteriją ir didžiąją šlaunies veną.

Kelias dienas prieš VJSO ligoniams buvo atliekami du sinchronizuoti su EKG miokardo RKT tyrimai: vieną dieną – ramybėje, kitą dieną – ramybėje su nitratais. RKT ramybėje atlikta pagal anksčiau aprašytą metodiką [6], o RKT tyrimas ramybėje su nitratais – pagal analogišką metodiką, tačiau jis skyresi tuo, kad 10 minučių prieš radiofarmpreparato $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ sušvirkštimą ligoniui po liežuvio buvo duodama 0,5 mg nitroglicerino tabletė.

Po operacijos praėjus 3 ir 6 mėnesiams patikrinta miokardo perfuzija: buvo atliekamas vienos dienos tyrimas – RKT ramybėje [7]. Tyrimas atliktas taip pat pagal anksčiau aprašytą metodiką [8].

Gauti vaizdai apdoroti specialia „Siemens“ programine įranga, atliekančia tomografines rekonstrukcijas. Rekonstruoti trumposios ašies, ilgosios horizontalios ir ilgosios vertikaliuos ašių pjūviai (scintigrafiniai vaizdai). KS miokardas suskirstytas į 20 segmentų ir analizuota kiekvieno segmento perfuzija (5 balų skalė: 0 – normali perfuzija; 4 – nėra radiofarmpreparato kaupimo), apskaičiuojant suminius miokardo perfuzijos rodmenis, bei kontrakcija (4 balų skalė), įvertinant raumens sustorėjimą (RS) ir sienelių judesį (SJ). Apibrėžus rekonstrukciniuose vaizduose KS ertmę sistolės ir diastolės fazėse, gauti KS galinis diastolinis (KS GDT) ir galinis sistolinis tūriai (KS GST), iš kurių apskaičiuota KS IF.

Rezultatai

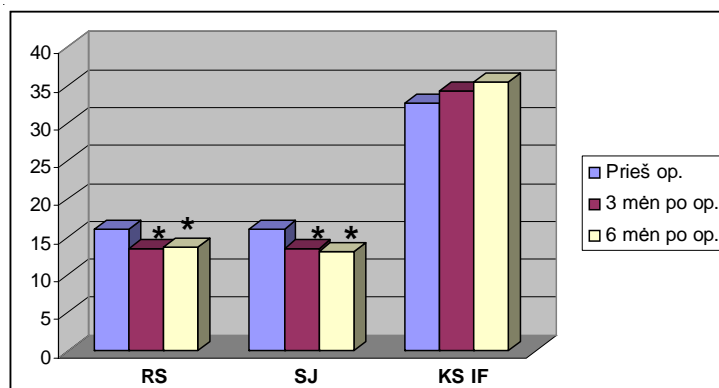
VJSO metu 20 ligonių (90,9%) atlikta visišką miokardo revaskulizacija. Vienam ligoniui suformuotos vidutiniškai $2,8 \pm 0,9$ distalinės jungtys.

Prognozuodami chirurginės miokardo revaskulizacijos rezultatus, palyginome priešoperacinį miokardo perfuzijos suminį ramybės rodmenį (SRR) ir suminį ramybės su nitratais rodmenį (SRnR) su pooperaciniais SRR duomenimis. Prognozavome, kad po operacijos SRR bus toks pat, kaip ir prieš operaciją nustatytas SRnR. Prieš operaciją prognozuotas ir po VJSO nustatytas SRR kitimas pateikiamas lentelėje.

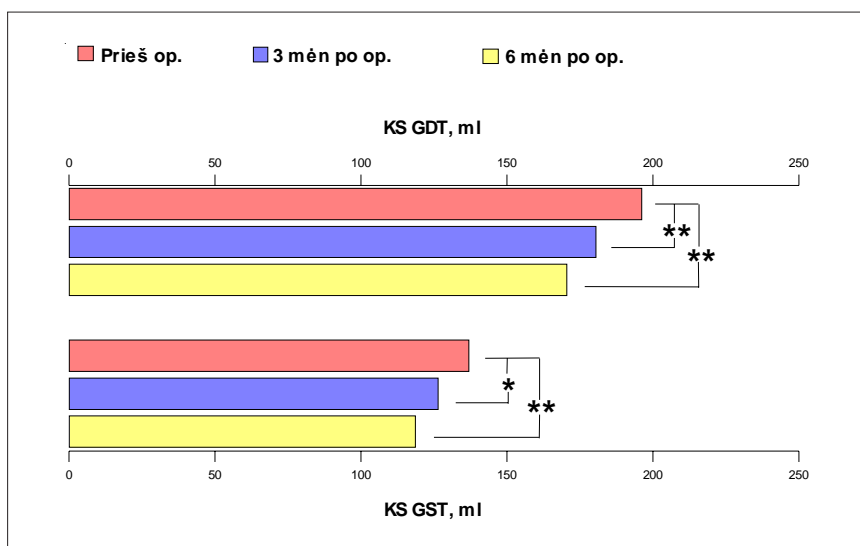
Lentelė. Prieš operaciją prognozuotas ir po revaskulizacijos nustatytas suminio ramybės rodmens kitimas

	SRR	Pagerėjimo rodmuo (Δ SRS)
Prieš operaciją	$19,8 \pm 11,3$	
Prognozuotas kitimas po operacijos	$16,8 \pm 11,1^{***}$	$3,2 \pm 3,7$
Nustatytas kitimas po operacijos praėjus 3 mėn.	$14,4 \pm 10,8^{***}$	$5,4 \pm 7,8$
Nustatytas kitimas po operacijos praėjus 6 mėn.	$13,7 \pm 11,0^{***}$	$6,1 \pm 6,9$

Skirtumas nuo priešoperacinių duomenų – ***p < 0,001



1 pav. Kairiojo skilvelio raumens sustorėjimo, senelės judėjimo ir išstūmimo frakcijos pooperaciniai kitimai (*p < 0,05)



2 pav. Kairiojo skilvelio galinio diastolinio ir galinio sistolinio tūrių pooperaciniai kitimai (*p < 0,05; ** p < 0,01)

Išanalizavus prognozuotą ir faktiškai nustatytą SRR kitimą paaiškėjo, kad pooperacinis miokardo perfuzijos sutrikimas ramybėje (SRR) statistiškai reikšmingai ($p < 0,001$) sumažėjo abiem atvejais, tačiau faktiškai nustatyto pooperacinio SRR reikšmės buvo mažesnės už prognozuotą reikšmę ir po 3, ir po 6 mėnesių, t. y. miokardo perfuzija ramybėje pagerėjo labiau, negu prognozavome.

Suskaičiavus prognozuotą ir faktinį miokardo perfuzijos pagerėjimą – pagerėjimo rodmenį (ΔSRR) bei palyginus gautus skaičius tarpusavyje, paaiškėjo, kad faktiškai miokardo perfuzija ramybėje po 3 mėnesių pagerėjo 1,69 karto, o po 6 mėnesių – 1,91 karto labiau, negu prognozavome.

Norėdami tiksliau prognozuoti pooperacinį miokardo perfuzijos normalizavimąsi, naudojome tiesinės regresijos metodą ir sudarėme tiesinės regresijos lygtį:

priešop. SRR = $24,197 - 0,345 \times \text{amžius} + 0,689 \times \text{SRnR}$;
(determinacijos koeficientas $R^2 = 0,707$).

Priešoperacinės KS miokardo kontrakcinę funkciją apibūdinančių žymenų skaitinės reikšmės buvo tokios: RS – $16,1 \pm 8,6$, SJ – $16 \pm 9,1$ bei KS IF – $32,7 \pm 11,6\%$. Pooperaciniu laikotarpiu RS ir SJ statistiškai reikšmingai sumažėjo, t. y. kontrakcija pagerėjo, tiek po 3 mėn., tiek po 6 mėn. (RS – $13,4 \pm 8,3$ ir $13,7 \pm 9,1$; SJ – $13,4 \pm 8,1$ ir $13 \pm 8,7$), tačiau KS IF padidėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas (nuo $32,7 \pm 11,6\%$ iki $34,2 \pm 14,1\%$ ir $35,4 \pm 15,4\%$) (1 pav.). KS GDT ir KS GST prieš operaciją buvo $196,6 \pm 85,2$ ml ir $137,4 \pm 75,4$ ml. Pooperaciniu laikotarpiu ir KS GDT, ir KS GST statistiškai reikšmingai sumažėjo, t. y. KS dilatacijos regresavo: KS GDT sumažėjo iki $180,9 \pm 75,3$ ml ir $171,0 \pm 75,6$ ml; KS GST – iki $126,9 \pm 69,3$ ml ir $119,1 \pm 70,7$ ml (2 pav.).

Diskusija

Nitratų vartojimas priešoperaciniam miokardo RKT tyrimui suteikė galimybę prognozuoti revaskulizuoto miokardo perfuzijos normalizavimąsi. Nitratai pagerina miokardo kraujotaką per kolaterales ir, esant hibernuojančiam miokardui bei funkcionuojančioms kolateralėms, fiksuotų perfuzijos defektų srityje pagerėja perfuzija. Prognozuodami, kad po operacijos miokardo perfuzija ramybėje bus tokia pat, kaip prieš operaciją vartojant nitratus, mes nustatėme, kad po chirurginės revaskulizacijos miokardo perfuzija ramybėje statistiškai

reikšmingai pagerėjo, kaip ir buvo prognozuota. Tačiau prognozuotas pooperacinis miokardo perfuzijos pagerėjimas nebuvo toks didelis, kaip faktiškai gauti rezultatai. Paaiškėjo, kad miokardo perfuzija ramybėje po 3 mėnesių pagerėjo 1,69 karto, o po 6 – 1,91 karto labiau negu prognozavome. *Li ir kt.* [9] taip pat prieš VJSO tyrinėjo nitratų įtaką atlikdami miokardo RKT su $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, ieškodami gyvybingo miokardo. Tyrimų rezultatai parodė, kad tarp prieš operaciją nustatytos KS miokardo perfuzijos nitratų fone ir pooperacinės perfuzijos ramybėje yra 83% atitikimas. Vadinasi, miokardo RKT ramybėje su nitratais metodu galima prognozuoti sutrikusios miokardo perfuzijos normalizavimosi galimybę, bet ne tikslūs rezultatus. Siekdami tiksliau prognozuoti pooperacinę miokardo perfuziją, pritaikėme tiesinės regresijos metodą ir gavome tiesinės regresijos lygtį, kurioje vienas iš kintamųjų yra būtent miokardo RKT tyrimu ramybėje su nitratais apskaičiuojamas SRnR.

Analizuodami KS kontrakcinės funkcijos kitimus, nustatėme, kad nors segmentinė KS kontrakcinė funkcija pooperaciniu laikotarpiu statistiškai reikšmingai pagerėjo (RS, SJ, KS GDT, KS GST sumažėjo), tačiau bendroji KS kontrakcinė funkcija (KS IF) statistiškai reikšmingai nepagerėjo. *D. S. Lee ir kt.* [10] atlikę tyrimą nustatė, kad po operacijos praėjus 3 mėnesiams KS IF pakito statistiškai reikšmingai nuo $25 \pm 6\%$ iki $34 \pm 11\%$, tačiau *A. F. Schinkel ir kt.* [11], tirdami ligonių grupę, kurios vidutinė KS IF buvo $29 \pm 6\%$, konstatavo, kad po operacijos IF statistiškai reikšmingai nepadidėjo. Jis padarė išvadą, kad pooperaciniai bendros KS funkcijos pokyčiai yra susiję su KS remodeliavimosi procesu: priešoperacinis KS GST daugiau kaip 140 ml mažina pooperacinio KS IF pagerėjimo tikimybę. Mūsų tyrime KS GST vidurkis ($137,4 \pm 75,4$ ml) buvo artimas nurodytai 140 ml ribai, todėl būtent bendros KS kontrakcinės funkcijos padidėjimo mes ir negavome. Kita galima priežastis – galbūt per mažas į mūsų tyrimą įtrauktų ligonių skaičius.

Išvados

Miokardo RKT tyrimu ramybėje su nitratais galima prognozuoti sutrikusios miokardo perfuzijos normalizavimosi po chirurginės revaskulizacijos galimybę, bet ne tikslūs rezultatus. Miokardo RKT su nitratais naudojant tiesinės regresijos metodą leidžia tiksliai prognozuoti miokardo perfuzijos normalizavimąsi.

LITERATŪRA

1. Pennel DJ, Prvulovich E. *Nuclear Cardiology: a Hand Book*. London: Ell PJ, 1995.
2. Cornel JH, Bax JJ, Fioretti PM, Visser FC, Maat AP, Boersma E. Prediction of improvement of ventricular function after revascularisation. 18F-fluorodeoxyglucose single-photon emission computed tomography vs low-dose dobutamine echocardiography. *Eur Heart J* 1997; 18: 941–8.
3. Bianco JA, Wilson MA. Myocardial ischaemia and viability. *Textbook of Nuclear Medicine*. New York: Lippincott-Raven, 1997.
4. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 1465–78.
5. Hatori N, Bengel FM, Mehilli J, Odaka K, Ishii K, Schwaiger M et al. Global and regional function measurements with gated FDG PET in comparison with left ventriculography. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 221–9.
6. Mačys A, Kinduris Š, Dumčius A, Kulakienė I. Estimation of regional myocardial perfusion in early period after coronary artery bypass grafting. *Medicina* 2001; 37(11): 1208–10.
7. Kubo S, Tadamura E. Assessment of the effect of revascularisation early after CABG using ECG-gated perfusion SPECT. *Eur J Nuclear Med* 2000; 28: 230–40.
8. Mačys A, Kinduris Š, Dumčius A, Kulakienė I, Babarskienė R, Linonienė L. Estimation of myocardial perfusion changes after surgical revascularisation with single-photon emission computed tomography. *Medicina* 2002; 38(2): 217–20.
9. Li ST, Liu XJ, Lu ZL, Shi RF, Zhu XD, Chen WQ. Quantitative analysis of technetium 99m 2-methoxyisobutylisotrill single-photon emission computed tomography and isosorbide dinitrate infusion in assessment of myocardial viability before and after revascularisation. *J Nucl Cardiol* 1996; 3(6 Pt 1): 457–63.
10. Lee DS, Cheon GJ, Paeng JC, Kim KB, Chung JK, Lee MC. Criteria for definition of regional function improvement on quantitative post-stress gated myocardial SPET after bypass surgery in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 1078–82.
11. Schinkel AF, Poldermans D, Rizzello V, Vanoverschelde JL, Elhendy A, Boersma E. Why do patients with ischemic cardiomyopathy and a substantial amount of viable myocardium not always recover in function after revascularization? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(2): 385–90.