



Procena terapijskog efekta hiperbarične oksigenacije i eritropoetina u lečenju hronične srčane insuficijencije primenom perfuzione scintigrafije miokarda G-SPECT metodom

Evaluation of the therapeutic effect of hyperbaric oxygenation and erythropoietin in the treatment of chronic heart failure using myocardial perfusion scintigraphy G-SPECT

Branislav Baškot*, Miodrag Živković†, Sandra Tepić†, Slobodan Obradović‡

Vojnomedicinska akademija, *Institut za nuklearnu medicinu, †Klinika za urgentnu medicinu, Beograd, Srbija; ‡HBO Medical Center, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod. Najvažniji parametri preživljavanja kod bolesnika sa ishemijskom bolesti srca i/ili infarktom miokarda su veličina ukupne istisne frakcije, veličina volumena leve komore, veličina zone infarkta i prisustvo i veličina rezidualne ishemije srčanog mišića. Jedan od najvažnijih događaja u razvoju nuklearne kardiologije je mogućnost dijagnostičkog slikanja sa upotrebom EKG-a kao „okidača“ dijagnostičkog slikanja (R-zubac) tokom izvođenja dijagnostičke procedure zvane G-SPECT (*gated single-photon emission computed scintigraphy*). G-SPECT daje izuzetno važne dijagnostičke funkcionalne informacije o levoj komori (pokret zida leve komore, „zidno zadebljanje“, volumen šupljine leve komore, kao i istisnu frakciju), te omogućava da se jednom dijagnostičkom procedurom proceni istovremeno perfuzija srčanog mišića kao i njegova funkcija. Studijom G-SPECT pratili smo terapijski efekat kombinovane terapije hiperbaričnom oksigenacijom i eritropoetinom kod bolesnika sa miokardiopatijom dilatativnog tipa. **Prikaz bolesnika.** Prikazan je bolesnik muškog pola, star 70 godina, dugogodišnji srčani bolesnik koji je u više navrata bolnički lečen i ispitivan pod dijagnozom

Cardiomyopathy dilatativa, Arrhythmia absoluta. Bio je bez anginoznih tegoba i prethodnih koronarnih događaja, sa normalnim koronarografskim nalazom. Lečen je medikamentno bez znakova poboljšanja. U terapiju je uvedena hiperbarična oksigenacija (HBO) u kombinaciji sa rekombinantnim eritropoetinom (Rekormon), duboko supkutano. Neposredno pre početka kombinovane terapije urađena je G-SPECT studija sa radioobeleživačem 99m tehnecijumom (99mTc)-MIBI, kojom smo dobili perfuzione i funkcionalne parametre leve komore srčanog mišića. Studija je rađena na ADAC-VERTEX PLUS - EPIC dvoglavo gamma kameri, uz upotrebu kvantifikacionog programa AutoQUANT, kojim se leva komora srčanog mišića „deli“ na 20 segmenata. **Zaključak.** Koristeći dobijene parametre G-SPECT, dokazali smo pozitivan terapijski efekat HBO i eritropoetina kod bolesnika sa dilatativnom miokardiopatijom i apsolutnom aritmijom.

Ključne reči: srce, insuficijencija; elektrokardiografija; tomografija, kompjuterizovana, emisiona, jednofotonska; hiperbarična oksigenacija, eritropoetin; prognoza.

Abstract

Background. The most important predictors of long-term survival in patients with cardiac ischemic disease are left ventricular ejection fraction, left ventricular volumes, infarction size, presence and extent of residual myocardial ischemia. One of the most important recent developments in single photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging is the ability to acquire these studies in conjunction with electrocardiogram (ECG) gating (G-SPECT). The ability to assess radionuclide myocardial perfusion and function with ECG G-SPECT imaging has revolutionized this field of nuclear cardiology. Study

with G-SPECT development algorithms permits to quantify measures of left ventricular (LV) volume, ejection fraction (LVEF) and even regional myocardial wall motion and thickening. The American Society of Nuclear Cardiology (ASNC) in its position paper from March 1999 recommends the routine incorporation of G-SPECT during cardiac perfusion scintigraphy. **Case report.** We presented a 70-year-old male with ischemic heart disease (dilatative, cardiomyopathy and absolute arrhythmia). He was few times hospitally treated by medicamentous therapy with no evidence of improvement. After hospital treatment, we included hyperbaric oxygenation (HBO) and erythropoietin injections. Hyperbaric oxygenation was carried out in a

monoplace hyperbaric chamber, BLK S-303, by a graduated protocol for patients with severe heart insufficiency, totally 15 treatments. Recombinant erythropoietin beta (Recormon^R F. Hoffmann-La Roche) was applied deeply subcutaneously, every second day from 2 000 IU to totally 16 000 IU. Before the therapy G-SPECT study was performed with 99m technetium-MIBI, and we obtained the functional parameters and perfusion of the left ventricle to follow-up the therapy effects. The study was performed by an ADAC-VERTEX PLUS-EPIC two-head gamma camera with dedicated quantitatively algorithm Auto-QUANT. The results of LVEF were 15%, with severity abnormal motion and wall thickening for all segments. Left ventricle end-diastolic volume was 393 ml (normal < 142 ml), and LV end-systolic volume was 334 ml (normal < 65 ml).

Four months after the therapy G-SPECT showed improvement in any parameters; LVEF 25%, with improvement in wall motion (normalized wall motion in the anterior, lateral area, and proximal septum) and wall thickening, LV end-diastolic volume was 390 ml, LV end-systolic volume was 289 ml. **Conclusion.** Using G-SPECT method before and after the therapy with hyperbaric oxygenation and erythropoietine we obtained objective improvement and good therapy effects in the treatment of chronic heart insufficiency.

Key words:

heart failure; electrocardiography; tomography, emission-computed, single photon; hyperbaric oxygenation; erythropoietin; prognosis.

Uvod

Prema nekim procenama, zbog apoptoze i starenja čovek godišnje gubi 38 miliona kardiomiocita, a sa prisutnom hipoksijom miokarda broj se višestruko povećava, što povećava rizik od ranije pojave insuficijencije miokarda. Lečenje hronične insuficijencije počiva na farmakološkom i hirurškom lečenju¹. Upotreba kiseonika pod pritiskom (hiperbarična oksigenacija – HBO) u kompleksnoj terapiji ishemijske bolesti srca i bolesti krvnih sudova nije nova. Prvi izveštaji datiraju iz šesdesetih godina 20. veka, a u bivšem SSSR-u sedamdesetih godina izvršena je serija ispitivanja radi objektivne ocene primene HBO u lečenju hronične ishemijske bolesti srca. Ona su pokazala bitno redukovanje intenziteta i učestalosti ishemijskih tegoba kod 80% bolesnika, poboljšanje podnošenja fizičkog opterećenja, smanjenje smrtnosti^{2,3}. Eritropoetin, kao faktor rasta, značajan je antiapoptozni faktor. Kao faktor rasta primarno deluje na eritrocitopoezu. On je prvi od brojnih faktora rasta, proizveden rekombinantnom tehnologijom i prvi od faktora rasta koji je pre više od dve decenije uveden u kliničku praksu u lečenju anemija⁴⁻⁶.

Mogućnost procene perfuzije miokarda i njegove funkcije, (EKG G-SPECT) (elektrokardiografska tomografija, kompjuterizovana, emisiona, jednofotonska) promenila je ovo polje nuklearne kardiologije. Ovom procedurom, evaluacijom perfuzije i funkcije, dobili smo mogućnost za precizno uspostavljanje dijagnoze, stratifikovanje rizika bolesti, i donošenje kliničke odluke o najboljem lečenju bolesnika. Ova metoda sada je postala rutinski test u dijagnostici i opremi koja nam je na raspolaganju za perfuzionu scintigrafiju miokarda. „Okidač“ za akviziciju G-SPECT je sinhronost sa EKG signalom i korišćenjem specifičnog broja tih intervala između konsektivnih susednih R-zubaca i R-R intervala. Impulsi se nakupljaju tokom svakog takvog intervala i generišu individualnu, sopstvenu sliku^{7,8}. Svaka takva slika potom se rekonstruiše u tomografski set. Korišćenjem dostupnih softverskih programa, došlo se do standardnog slikanja sa osam fremova po jednom kardio ciklusu (R-R intervalu). Kako distribucija radiofarmaka postaje stabilna u miokardu, vremenske i prostorne promene

aktivnosti reflektuju regionalne pokrete srčanog zida i zadebljanja⁸⁻¹⁰. Kvantitativne metode omogućavaju merenje globalne ventrikularne funkcije ejskione frakcije (EF) leve komore i sistolnog i dijasolnog volumena leve komore (ESV i EDV), isto tako dobro kao i regionalne ventrikularne funkcije (pokrete segmenata zida i zadebljanja miokarda)^{9,10}. Preko 95% laboratorija u SAD sada su u tehnološkoj mogućnosti da skupljaju i interpretiraju ventrikularnu funkciju u dodatku sa perfuzijom miokarda. Da bi se maksimizovale vrednosti funkcije neophodan je sistematičan prilaz. Mora se prepoznati da se funkcija leve komore mora interpretirati samo u kontekstu podataka perfuzije, jer perfuzija može imati uticaja na rezultat, te su ova dva seta podataka komplementarna¹¹⁻¹³.

Prikaz bolesnika

Bolesnik muškog pola, star 70 godina, bio je dugogodišnji srčani bolesnik u više navrata bolnički lečen i ispitivan pod dijagnozom *Cardiomyopathia dilatativa, Arrhythmia absoluta*. Bio je bez anginoznih tegoba i prethodnih koronarnih događaja. Kontinuiranim praćenjem EKG bila je prisutna pretkomorska fibrilacija, prisutan QS u D2, D3, AVF, V1, V2, mikro R u V3-V6. Ehokardiografskim praćenjem dobijena je slika sklerotične aorte koja je lako dilatirana u ascedentnom toku. Aortna valvula (AV) sklerotičnih kuspisa bila je očuvane separacije. Leva pretkomora bila je dilatirana. Mitralni aparat bio je degenerativno izmenjen. Registrovana je mitralna regurgitacija (MR) 2-3 plusa. Leva komora bila je dilatirana. Sistolna funkcija bila je izrazito oštećena zbog globalne hipokontraktilnosti (najmanje oštećena kontraktilnost posteriorno). Bila je poremećena dijasolna funkcija. Desno srce bilo je dilatirano. Trikuspidna regurgitacija (TR) iznosila je 2 plusa. Koronarografskim pregledom prikazane su normalne koronarne arterije. Bolesnik je lečen medikamentno, a u terapiju su bili uključeni amjodaron, digoksin i cilazapril bez znakova poboljšanja, a povremeno, u fazama pogoršanja osnovne bolesti, bila je primenjena intravenska terapija furosemidom, digoksinom i aminofilinom.

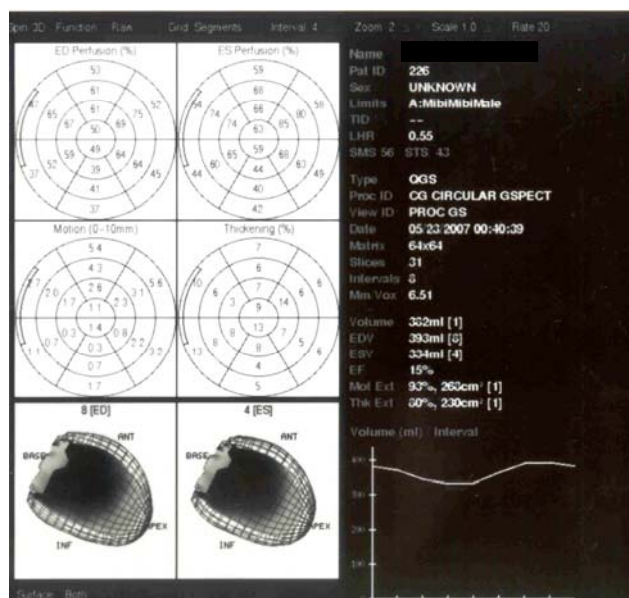
Hiperbarična oksigenacija sprovedena je u jednodomesnoj hiperbaričnoj komori, BLK S-303, po stepenovanom proto-

kolu za teške srčane bolesnike, ukupno 15 tretmana (60 min po tretmanu). Rekombinantni eritropoetinbio je bio uključen svaki drugi dan, a aplikovan je duboko potkožno u dozi od 2 000 IU do ukupno 16 000 IU².

Neposredno pre početka kombinovane terapije urađena je G-SPECT studija sa radioobeleživačem tehnecijum ^{99m} (^{99m}Tc-MIBI), kojom smo dobili na uvid perfuzione i funkcionalne parametre leve komore srčanog mišića. Studija je rađena na ADAC-VERTEX PLUS - EPIC dvoglavo gamma kameri, uz upotrebu kvantifikacionog programa AutoQUANT, koji „deli“ levu komoru srčanog mišića na 20 segmenata.

Referentne vrednosti EDV, ESV i EF po kvantifikacionom programu AutoQUANT za muški pol bile su EDV < 142 ml, ESV < 65 ml, EF > 45%.

Dobili smo sledeće rezultate: EF 15%, EDV 393 ml, a ESV 334 ml. Na „polarnoj“ (kvantifikovanoj) slici segmentne preraspodele aktivnosti jasno se mogao uočiti motilitet svakog pojedinačnog segmenta izražen u mm (0 – 10 mm), gde smo uočili težak poremećaj motiliteta svih segmenata srčanog mišića (slika 1).

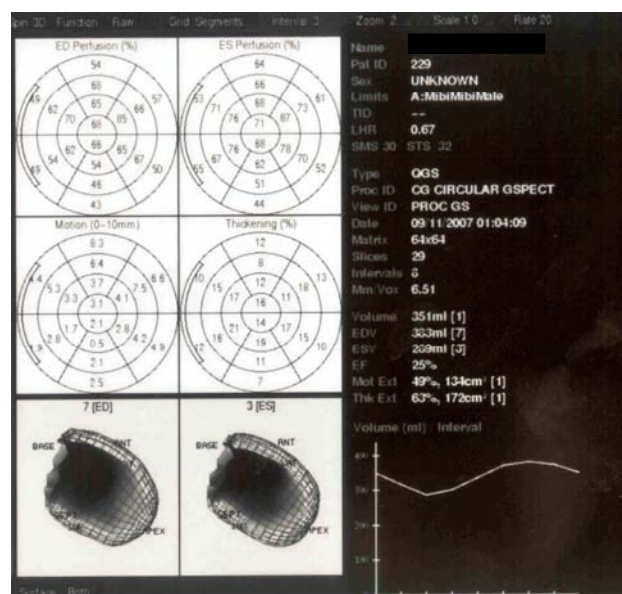


Sl. 1 – Nalaz na kvantifikovanoj slici segmentne preraspodele aktivnosti pre započinjanja terapije

Nalaz perfuzije ukazivao je na izraženu ishemiju inferiornog i inferolateralnog područja, kao i distalnog septuma. Vidljiva ishemija i ostalih segmenata srčanog mišića i scintigrafski nalaz perfuziono imao je elemente koji ukazuju na miokardiopatiju dilatativnog tipa.

Kontrolni dijagnostički pregled G-SPECT u proceni terapijskog efekta kombinovane terapije urađen je nakon četiri meseca pod istim uslovima, kada su dobijeni sledeći parametri: EF 25%, EDV 390 ml, a ESV 289 ml. Na „polarnoj“ (kvantifikovanoj) slici segmentne preraspodele aktivnosti jasno se mogao uočiti motilitet svakog pojedinačnog segmenta izražen u mm (0 – 10 mm), gde je uočena normalizacija motiliteta segmenata anteriornog i lateralnog područja srčanog mišića (slika 2).

Perfuziono, postojao je identičan nalaz u inferiornom i inferolateralnom području, dok je kvantifikaciono poboljšanje perfuzije bilo vidljivo u anteriornom i anterolateralnom području uz vidljivo poboljšanje motiliteta, kao i globalne istisne frakcije.



Sl. 2 – Nalaz na kvantifikovanoj slici segmentne preraspodele aktivnosti na kontrolnom dijagnostičkom pregledu četiri meseca nakon započinjanja terapije

Diskusija

Dosadašnji farmakološki pristup lečenju srčane insuficijencije imao je za cilj da poštedi srčani mišić tako što smanjenjem srčane radnje smanjuje potrebu srčanog mišića za kiseonikom. Primenom kombinovane terapije hiperbarične oksigenacije i eritropoetina dobija se kumulativni efekat dva opšta faktora, rasta sa jedne strane, a s druge povećana je količina kiseonika koja se „nudi“ srčanom mišiću. Ujedno je upotrebom eritropoetina smanjen intenzitet apoptoze ćelija srčanog mišića^{5,6}.

Uvođenjem G-SPECT dobijena je moćna dijagnostička procedura za kvalitativno i kvantitativno poboljšanje dobijenih informacija same perfuzione scintigrafije miokarda (PSM)⁷⁻⁹. Mogućnost dobijanja funkcionalnih podataka poboljšava dijagnostičku vrednost i pojačava prognostičku implikaciju perfuzione scintigrafije^{10-12,14}. U radu Toyama i sar.¹⁵ upotrebljena je G-SPECT u praćenju poboljšanja funkcije srčanog mišića uz upotrebu kombinovane terapije karvedilolom i amjodaronom. Praćeni su parametri EF, EDV i ESV pre i poređeni sa dobijenim parametrima godinu dana nakon primenjene terapije. Uočeno je značajno poboljšanje svih funkcionalnih parametara koji su potpuno u skladu sa poboljšanjem funkcionalne klase bolesnika po New York Heart Association (NYHA) klasifikaciji. Metoda G-SPECT pokazala se izuzetno pouzdanom i kvalitetnom procedurom u praćenju efekta terapije matičnim ćelijama koštane srži kada istovremeno pratimo kako samu perfuziju, tako i funkcional-

ne pokazatelje pojedinih segmenata srčanog mišića, kao i globalnu funkciju. U studiji Reanima¹⁶ uz pomoć G-SPECT dokazano je poboljšanje funkcionalnih parametara kao i perfuzije srčanog mišića uz upotrebu matičnih ćelija koštane srži. Wu i sar.¹⁷ ukazuju da G-SPECT studija može biti od izuzetne pomoći u određivanju bolesnika koji će imati maksimalnu korist od terapije matičnim ćelijama koštane srži.

Zaključak

Klinička upotreba G-SPECT je svrsishodna kako u dijagnostici ishemijske bolesti srca, praćenju neposrednog efekta terapije, tako i u vremenskom praćenju perfuzionog i funkcionalnog poboljšanja srčanog mišića nakon sprovedene terapije.

L I T E R A T U R A

1. *Nedeljković S.* Pathophysiology and clinic of heart insufficiency. In: *Nedeljković S, Kanjuh V, Vuković V*, editors. *Cardiology*. 3th ed. Beograd: DP za izdavačko-trgovinsku delatnost „Beograd“; 2000.
2. *Živković M, Jakovljević V, Mujović MV.* Use of hyperbaric oxygenation in the treatment of ischemic heart diseases. *Acta Biol Med Exp* 2002; 27(2): 41–5.
3. *Dekleva M, Ostojić M.* Use of hyperbaric oxygenation in the treatment of ischemic heart diseases. In: *Nedeljković IS*. editor. *Cardiology*. 3th ed. Beograd: DP za izdavačko-trgovinsku delatnost „Beograd“; 2000.
4. *Manolis AS, Tzeis S, Triantafyllou K, Michaelidis J, Pyrros I, Sakellaris N*, et al. Erythropoietin in heart failure and other cardiovascular diseases: hematopoietic and pleiotropic effects. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5(5): 355–75.
5. *Cohen Solal A, Beauvais F.* Anaemia, cardiac failure and erythropoietin. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98(10): 997–1001. (French)
6. *Živković M, Tepić S, Jakovljević VL, Mujović VM.* The use of combined hyperbaric oxygenation and erythropoietin in the treatment of cardiac insufficiency. *Med Pregl* 2007; 60(1-2): 25–7. (Serbian)
7. *Gary V, Hendel RC.* Basics of ECG-gated SPECT imaging. In: *Heller GV, Hendel RC, Gary V*, editors. *Nuclear Cardiology. Practical Applications*. New York: McGraw-Hill; 2004.
8. *Germano G, Berman DS*, editors. *Clinical gated cardiac SPECT*. 2nd ed. Blackwell/Futura, UK; 2006.
9. *Zaret BL, Beller GA.* *Clinical nuclear cardiology: state of the art and future directions*. 3th ed. London: Elsevier; 2005.
10. *Baškot B.* Nuclear cardiology – myocardial SPECA, determination of culprit lesion. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2006. p. 36–48.
11. *Kapetanopoulos A, Ahlberg AW, Taub CC, Katten DM, Heller GV.* Regional wall-motion abnormalities on post-stress electrocardiographic-gated technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography imaging predict cardiac events. *J Nucl Cardiol* 2007; 14(6): 810–7.
12. *Wijns W, De Bruyne B, Vanhoenacker PK.* What does the clinical cardiologist need from noninvasive cardiac imaging: is it time to adjust practices to meet evolving demands? *J Nucl Cardiol* 2007; 14(3): 366–70.
13. *Sharir T, Kang X, Germano G, Bax JJ, Shaw LJ, Gransar H*, et al. Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: gender-related differences in normal limits and outcomes. *J Nucl Cardiol* 2006; 13(4): 495–506.
14. *Germano G, Kavanagh PB, Slomka PJ, Van Kriekinge SD, Pollard G, Berman DS.* Quantitation in gated perfusion SPECT imaging: the Cedars-Sinai approach. *J Nucl Cardiol* 2007; 14(4): 433–54.
15. *Toyama T, Hoshizaki H, Yoshimura Y, Kasama S, Isobe N, Adachi H*, et al. Combined therapy with carvedilol and amiodarone is more effective in improving cardiac symptoms, function, and sympathetic nerve activity in patients with dilated cardiomyopathy: comparison with carvedilol therapy alone. *J Nucl Cardiol* 2008; 15(1): 57–64.
16. *Obradović S, Rusović S, Balint B, Ristić-Andelković A, Romanović R, Baškot B*, et al. Autologous bone marrow-derived progenitor cell transplantation for myocardial regeneration after acute infarction. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(5): 519–29.
17. *Wu JC.* Can radionuclide imaging predict future response to stem cell therapy? *J Nucl Cardiol* 2008; 15(3): 308–10.

Rad primljen 10. VI 2008.