



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

**Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Ιατρικής**

ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», 1^η Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική
Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Τσιούφης
ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής & PET/CT
Διευθυντής: Ιωάννης Δατσέρης

**Η Ρεγαδενοσόνη (Regadenoson) ως
Φαρμακολογικός Παράγοντας Κόπωσης για τη
Σπινθηρογραφική Απεικόνιση της Αιμάτωσης του Μυοκαρδίου
σε Ασθενείς, Υποψήφιους για
Ενδιάμεσου έως Υψηλού Κινδύνου Μη-Καρδιακή Επέμβαση:
Συγκριτική Μελέτη με Διπυριδαμόλη**

Πέτρος Ζ. Σταύρου
Πυρηνικός Ιατρός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2022



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Ιατρικής

ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», 1^η Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική
Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Τσιούφης
ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής & PET/CT
Διευθυντής: Ιωάννης Δατσέρης

**Η Ρεγαδενοσόνη (Regadenoson) ως
Φαρμακολογικός Παράγοντας Κόπωσης για τη
Σπινθηρογραφική Απεικόνιση της Αιμάτωσης του Μυοκαρδίου
σε Ασθενείς, Υποψήφιους για
Ενδιάμεσου έως Υψηλού Κινδύνου Μη-Καρδιακή Επέμβαση:
Συγκριτική Μελέτη με Διπυριδαμόλη**

Πέτρος Ζ. Σταύρου
Πυρηνικός Ιατρός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2022

Ημερομηνία Αιτήσεως Υποψηφίου:

10 Φεβρουαρίου 2017

Ημερομηνία Ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

2 Μαΐου 2017

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Καθηγητής Αντώνης Μανώλης - Επιβλέπων

Καθηγητής Κωνσταντίνος Πάντος - Μέλος

Αναπληρωτής Καθηγητής Ιορδάνης Μουρούζης - Μέλος

Ημερομηνία Ορισμού Θέματος

11 Ιουλίου 2017

Ημερομηνία Καταθέσεως Διδακτορικής Διατριβής:

25 Ιουλίου 2022

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ:

Καθηγητής Γεράσιμος Σιάσος

Ημερομηνία Ορισμού Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

27 Ιουλίου 2022

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

Καθηγητής Αντώνης Μανώλης

Καθηγητής Κωνσταντίνος Πάντος

Καθηγητής Κωνσταντίνος Τσιούφης

Καθηγητής Κωνσταντίνος Π. Τούτουζας

Καθηγήτρια Σοφία Χατζηϊωάννου

Καθηγήτρια Κωνσταντίνα Αγγέλη

Αναπληρωτής Καθηγητής Ιορδάνης Μουρούζης

Βαθμός:

Άριστα

ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

"Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον Ιατρό και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην πανάκεια και σ' όλους τους Θεούς επικαλούμενος τη μαρτυρία τους, να τηρήσω πιστά κατά τη δύναμη και την κρίση μου αυτό τον όρκο και το συμβόλαιό μου αυτό.

Να θεωρώ αυτόν που μου δίδαξε αυτή την τέχνη ίσο με τους γονείς μου και να μοιραστώ μαζί μου τα υπάρχοντά μου και τα χρήματά μου αν έχει ανάγκη φροντίδας.

Να θεωρώ τους απογόνους του ίσους με τ' αδέρφια μου και να τους διάξω την τέχνη αυτή αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς αμοιβή και συμβόλαιο και να μεταδώσω με παραγγελίες, οδηγίες και συμβουλές όλη την υπόλοιπη γνώση μου και στα παιδιά μου και στα παιδιά εκείνου με δίδαξε και στους άλλους μαθητές που έχουν κάνει γραπτή συμφωνία μαζί μου και σ' αυτούς που έχουν ορκισθεί στον ιατρικό νόμο και σε κανέναν άλλο και να θεραπεύω τους πάσχοντες κατά τη δύναμή μου και την κρίση μου χωρίς ποτέ, εκουσίως, να τους βλάψω ή να τους αδικήσω. Και να μη δώσω ποτέ σε κανένα, έστω κι αν μου το ζητήσει, θανατηφόρο φάρμακο, ούτε να δώσω ποτέ τέτοια συμβουλή. Ομοίως να μη δώσω ποτέ σε γυναίκα φάρμακο για ν' αποβάλει. Να διατηρήσω δε τη ζωή μου και την τέχνη μου καθαρή και αγνή. Και να μη χειρουργήσω πάσχοντες από λίθους αλλά ν' αφήσω την πράξη αυτή για τους ειδικούς. Και σ' όποια σπίτια κι αν μπω, να μπω για την ωφέλεια των πασχόντων αποφεύγοντας κάθε εκούσια αδικία και βλάβη και κάθε γενετήσια πράξη και με γυναίκες και με άνδρες, ελεύθερους και δούλους. Και ό,τι δω ή ακούσω κατά την άσκηση του επαγγέλματός μου, ή κι εκτός, για τη ζωή των ανθρώπων, που δεν πρέπει ποτέ να κοινοποιηθεί, να σιωπήσω και να το τηρήσω μυστικό. Αν τον όρκο μου αυτό τηρήσω πιστά και δεν τον αθετήσω, είτε ν' απολαύσω για πάντα την εκτίμηση όλων των ανθρώπων για τη ζωή μου και για την τέχνη μου, αν όμως παραβώ και αθετήσω τον όρκο μου να υποστώ τα αντίθετα από αυτά".

*Στους γονείς μου, Ζώη και Μαρίνα,
για την ατελείωτη αγάπη και εμπιστοσύνη τους
και τη στήριξή τους σε κάθε μου βήμα*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή Καρδιολογίας κ. Αντώνη Μανώλη για την καθοδήγηση, αλλά και την προτροπή και στήριξή του σε κάθε δυσκολία που αντιμετώπισα. Επίσης θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και στον καθηγητή Φαρμακολογίας κ. Κωνσταντίνο Πάντο και στον αναπληρωτή καθηγητή Φαρμακολογίας κ. Ιορδάνη Μουρούζη, μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για τη συμβολή τους καθ' όλη τη διάρκεια του συγκεκριμένου πονήματος.

Η παρούσα διατριβή βασίστηκε στην έμπνευση του δασκάλου μου και διευθυντή του τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής και PET/CT του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» κ. Ιωάννη Δατσέρη. Τον ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, αλλά και για την καθοδήγησή του σε όλα τα χρόνια της ειδικότητας και της περαιτέρω συνεργασίας μας.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα την Καρδιολόγο κα. Καλή Πολυτάρχου, με την οποία συνεργαστήκαμε για την τέλεση και αξιολόγηση των φαρμακευτικών κοπώσεων, καθώς και τη φίλη και δασκάλα μου, Πυρηνική Ιατρό, κα. Χαρίκλεια Γιαννοπούλου για την αξιοσημείωτη συμβολή της στη διεκπεραίωση του συγκεκριμένου πονήματος.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους τους συνεργάτες μου στο τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και ιδιαίτερα στις νοσηλεύτριες του τμήματος, κα. Στέλλα Παπαδημητρίου και την αείμνηστη Σταυρούλα Βλάχου, οι οποίες στάθηκαν δίπλα μου και συνεργάστηκαν μαζί μου άψογα κατά την περίοδο συλλογής των περιστατικών.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω την κα. Χαρά Τζαβάρα για την εμπειριστατωμένη στατιστική ανάλυση των συλλεχθέντων δεδομένων, ώστε να διασφαλιστεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης μελέτης, καθώς και τον φίλο και αναπληρωτή καθηγητή του τμήματος Πολιτικών Μηχανικών ΠΑΔΑ κ. Νικόλαο Κουρνιατή για τις σημαντικές συμβουλές του.

Τέλος ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω στον άνθρωπο, στον οποίο χρωστάω τις βάσεις της ερευνητικής και επιστημονικής μου καριέρας, τον καθηγητή Ορθοπεδικής στο Πανεπιστήμιο του Leeds κ. Παναγιώτη Γιαννούδη.

A. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	7
B. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	10
Γ. ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....	19
Δ. ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	21
E. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	23
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	24
Κεφάλαιο 2: Δοκιμασίες Κοπώσεως.....	25
2.1 Ηλεκτροκαρδιογραφική Δοκιμασία Κοπώσεως με Άσκηση.....	26
2.1.1 Προετοιμασία Ασθενούς και Διαδικασία Μεθόδου.....	26
2.1.2 Φυσική Κόπωση.....	27
2.1.3 Φαρμακευτική Κόπωση με Δοβουταμίνη.....	30
2.1.4 Διαγνωστική Ακρίβεια.....	32
2.1.5 Περιορισμοί.....	33
2.2 Δυναμικό Ηχοκαρδιογράφημα.....	33
2.2.1 Διαγνωστική Ακρίβεια και Προγνωστική Αξία.....	34
2.2.2 Περιορισμοί.....	34
2.3 Σπινθηρογράφημα Αιμάτωσης Μυοκαρδίου.....	34
2.3.1 Ραδιοφάρμακα Επισημασμένα με Τεχνητό 99m.....	35
2.3.2 Πρωτόκολλα Απεικόνισης Sestamibi/Τετροφοσμίνης.....	36
2.3.3 Gated SPECT.....	39
2.3.4 Διαγνωστική Ακρίβεια και Προγνωστική Αξία.....	40
2.3.5 Περιορισμοί.....	41
Κεφάλαιο 3: Ενδείξεις Σπινθηρογραφήματος Αιμάτωσης Μυοκαρδίου.....	48
3.1 Υποψία Στεφανιαίας Νόσου.....	48

3.1.1	Συμπτωματικοί Ασθενείς	49
3.1.2	Ασυμπτωματικοί Ασθενείς	51
3.2	Παρακολούθηση Ασθενών με Σταθερή Στεφανιαία Νόσο	52
3.3	Προεγχειρητικός Έλεγχος	53
3.4	Μελέτη Βιωσιμότητας	54
Κεφάλαιο 4:	Φαρμακευτική Κόπωση με Χρήση Αγγειοδιαστολέων	56
4.1	Αδενοσίνη	57
4.2	Διπυριδαμόλη.....	58
4.3	Ρεγαδενοσόνη.....	59
4.4	Αντενδείξεις.....	60
4.5	Ανεπιθύμητες Ενέργειες.....	62
4.6	Αντιμετώπιση Ανεπιθύμητων Ενεργειών.....	64
4.7	Προετοιμασία Ασθενούς.....	65
4.8	Πρωτόκολλα.....	66
4.9	Ενδείξεις πρώιμης διακοπής.....	67
ΣΤ.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....		69
Κεφάλαιο 1:	Περίληψη (Abstract)	70
1.1	Ελληνικά.....	70
1.2	Αγγλικά.....	71
Κεφάλαιο 2:	Εισαγωγή	73
Κεφάλαιο 3:	Ασθενείς και Μέθοδοι	75
3.1	Στόχοι Μελέτης.....	75
3.2	Τύπος Μελέτης.....	75
3.3	Μέθοδος Τυχαιοποίησης.....	75
3.4	Κριτήρια Ένταξης	76
3.5	Κριτήρια Αποκλεισμού	76
3.6	Πρωτόκολλο Μελέτης.....	77

3.7 Στατιστική Ανάλυση.....	80
Κεφάλαιο 4: Αποτελέσματα.....	81
4.1 Πολυμεταβλητές Αναλύσεις.....	93
Κεφάλαιο 5: Συζήτηση.....	98
Κεφάλαιο 6: Συμπέρασμα.....	102
Z. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	103

B. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΒΑΣΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 1994 Απολυτήριο Λυκείου, Εκπαιδευτήρια Δούκα, Αθήνα
- 2010 Πτυχίο Ιατρικής (Laurea in Medicina e Chirurgia), Πανεπιστήμιο της Μπολόνια (Università degli studi di Bologna), Μπολόνια, Ιταλία

ΑΔΕΙΕΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

- 11/2011 Άδεια Ασκήσεως Επαγγέλματος Ιατρού στο Ηνωμένο Βασίλειο (UK License to Practice Medicine)
- 9/2011 Άδεια Ασκήσεως Επαγγέλματος Ιατρού στην Ελλάδα
- 7/2011 Άδεια Ασκήσεως Επαγγέλματος Ιατρού στην Ιταλία (Diploma di Abilitazione all'Esercizio della Professione di Medico-Chirurgo)

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 5/2020 – Πλήρης Ευρωπαϊκή Πιστοποίηση στην Πυρηνική Καρδιολογία
5/2025 των EACVI/EANM
- 4/2017 – Υποψήφιος διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Εθνικού και
Σήμερα Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών – Θέμα: Η Ρεγαδενοσόνη (Regadenoson) ως Φαρμακολογικός Παράγοντας Κόπωσης για τη Σπινθηρογραφική Απεικόνιση της Αιμάτωσης του Μυοκαρδίου σε Ασθενείς, Υποψήφιους για Ενδιάμεσου έως Υψηλού Κινδύνου Μη-Καρδιακή Επέμβαση: Συγκριτική Μελέτη με Διπυριδαμόλη
- 5/2018 Απόκτηση τίτλου ειδικότητας Πυρηνικού Ιατρού

ΕΓΓΡΑΦΕΣ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΣΥΛΛΟΓΟΥΣ

- 4/11/2011 – General Medical Council, UK
31/12/2013
- 19/9/2011 – Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών
Σήμερα

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

6/2020 - Σήμερα	ΓΝΑ “Ο Ευαγγελισμός”, Αθήνα, Ελλάδα Επικουρικός Ιατρός, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και PET/CT
5/2018 – 5/2020	ΓΝΑ “Ο Ευαγγελισμός”, Αθήνα, Ελλάδα Παρατασιακός Ειδικευόμενος στην Πυρηνική Ιατρική με τίτλο ειδικότητας, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και PET/CT
7/2017 – 4/2018	ΓΝΑ “Ο Ευαγγελισμός”, Αθήνα, Ελλάδα Παρατασιακός Ειδικευόμενος στην Πυρηνική Ιατρική άνευ τίτλου ειδικότητας, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και PET/CT
7/2012 – 7/2017	ΓΝΑ “Ο Ευαγγελισμός”, Αθήνα, Ελλάδα Ειδικευόμενος στην Πυρηνική Ιατρική, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και PET/CT
12/2011 – 7/2012	Leeds General Infirmary, Leeds, Ηνωμένο Βασίλειο Ερευνητικό «fellowship» στο Ακαδημαϊκό τμήμα Τραύματος και Ορθοπαιδικής Χειρουργικής

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΑΞΙΟΛΟΓΗΜΕΝΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (8)

1. **Stavrou PZ**, Polytarchou K, Giannopoulou C, Pantos K, Mourouzis I, Datseris I, Manolis AS. Safety and tolerability of regadenoson compared with dipyridamole in myocardial perfusion imaging in patients scheduled to undergo medium to high-risk noncardiac surgery: a randomized controlled study. *Nucl Med Commun*. 2022 Mar 1. 43(3):256-264.
2. Kanakaris NK, Ciriello V, **Stavrou PZ**, West, RM, Giannoudis PV. Deep infection following reconstruction of pelvic fractures: prevalence, characteristics, and predisposing risk factors. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2021 Mar 8. doi: 10.1007/s00068-021-01618-y. Epub ahead of print.
3. Pianou NK, **Stavrou PZ**, Vlontzou E, Rondogianni P, Exarhos DN, Datseris IE. More advantages in detecting bone and soft tissue metastases from prostate cancer using 18F-PSMA PET/CT. *Hell J Nucl Med*. 2019 Jan-Apr;22(1):6-9.
4. Papachristou M, Kastis G, **Stavrou P**, Xanthopoulos S, Furenlid L, Datseris I, et al. Radiolabeled methotrexate as a diagnostic agent of inflammatory target sites: A proof-of-concept study. *Mol Med Rep*. 2018 Feb;17(2):2442-2448.
5. **Stavrou PZ**, Ciriello V, Theocharakis S, Gudipati S, Tosounidis TH, Kanakaris NK, Giannoudis PV. Prevalence and risk factors for re-interventions following reamed intramedullary tibia nailing. *Injury*. 2016;47(Suppl 7):S49-S52.

6. **Stavrou PZ**, Papachristou M, Persakis E, Kouvelis K, Datseris IE. Residual activities of 99mTc-labelled radiopharmaceuticals in routine nuclear medicine practice. Nucl Med Commun. 2016;37(6):658-663.
7. Gudipati S, Fragkakis EM, Ciriello V, Harrison SJ, **Stavrou PZ**, Kanakaris NK, West RM, Giannoudis PV. A cohort study on the incidence and outcome of pulmonary embolism in trauma and orthopedic patients. BMC Med 2014;12:39.
8. Ciriello V, Gudipati S, **Stavrou PZ**, Kanakaris NK, Bellamy MC, Giannoudis P V. Biomarkers predicting sepsis in polytrauma patients: Current evidence. Injury 2013;44:1680–1692.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΜΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΜΕΝΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (2)

1. Manolis AS., Manolis AA, **Stavrou PZ**. False Negative Myocardial Perfusion Imaging: Regular Exercise Tolerance Test Coming to the Rescue. Rhythmos. 2021;16(3):62-64
2. Manolis AS, Bei E, **Stavrou PZ**. Successful Percutaneous Coronary Intervention in Tandem Coronary Lesions with Subtotal and Chronic Total Occlusion. Rhythm 2018;14(1):10-12.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΔΙΕΘΝΩΝ ΒΙΒΛΙΩΝ ΤΟΜΕΑ ΥΓΕΙΑΣ (1)

1. European Surgical Orthopaedics and Traumatology. Springer Berlin Heidelberg, 2014.
 - Stavrou ZP, **Stavrou PZ**. Management of Synovial Disorders. 301-318.
 - Giannoudis PV, **Stavrou PZ**, Papakostidis C. Nailing of Femoral Shaft Fractures. 2677-2698.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (8)

1. **Stavrou PZ**, Polytarchou K, Giannopoulou C, Pantos K, Mourouzis I, Datseris I, Manolis AS. Safety And Tolerability Of Regadenoson In Myocardial Perfusion Imaging. A Randomized Controlled Study With Dipyridamole Of Patients Referred For Pre-Operative Evaluation. – **Αναρτημένη Ανακοίνωση** 102-05. American Society of Nuclear Cardiology (ASNC) 2019 Annual Congress.
2. **Stavrou PZ**, Polytarchou K, Giannopoulou C, Pantos K, Mourouzis I, Papachristou M, Datseris I, Manolis AS. Safety And Tolerability Of Regadenoson Pharmacological Stress For Pre-operative Evaluation Of Patients Scheduled To Undergo Medium To High-risk Non-cardiac Surgery: A Randomized Controlled Study With Dipyridamole / Preliminary Results – **Αναρτημένη Ανακοίνωση** EP-0181. European Association of Nuclear Medicine (EANM) 2018 Annual Congress.

3. **Stavrou PZ**, Priftakis D, Kouvelis K, Papachristou M, Datseris IE. Minimising residual activities in daily 18F-FDG administrations. Preliminary results – **Αναρτημένη Ανακοίνωση** EP-0220. European Association of Nuclear Medicine (EANM) 2017 Annual Congress.
4. **Stavrou PZ**, Papachristou M, Persakis E, Kouvelis K, Datseris IE. Residual activities of Commonly Used 99mTc-Labelled Radiopharmaceuticals – **Προφορική Ανακοίνωση (Ομιλητής)** Ο 31. Balkan Congress of Nuclear Medicine (BCNM) 2016
5. **Stavrou PZ**, Giannopoulou C, Persakis E, Kouvelis K, Papachristou M, Vlontzou E, Datseris I. The diagnostic use of a 2 day protocol in Somatostatin Receptor Scintigraphy using 99mTc-HYNIC-TOC. Preliminary Results – **Αναρτημένη Ανακοίνωση** P670. European Association of Nuclear Medicine (EANM) 2015 Annual Congress.
6. **Stavrou PZ**, Persakis E, Kouvelis K, Papachristou M, Datseris I. Residual activities in commonly used radiopharmaceuticals – **Αναρτημένη Ανακοίνωση** P258. European Association of Nuclear Medicine (EANM) 2014 Annual Congress.
7. **Stavrou PZ**, Theocharakis S, Gudipati S, Ciriello V, Tosounidis T, Kanakaris NK, Giannoudis PV. Prevalence and Risk Factors of Reinterventions following Reamed Intramedullary Tibia Nailing – **Προφορική Ανακοίνωση (Ομιλητής)** Paper 594. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2013 Annual Congress.
8. Ciriello V, Gudipati S, **Stavrou PZ**, Kanakaris NK, Giannoudis PV. Pelvic Infection After Trauma: Prevalence, Pathogenicity and Outcomes – **Προφορική Ανακοίνωση** Paper 385. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2013 Annual Congress.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΜΗ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (2)

1. **Σταύρου ΠΖ**, Πολυτάρχου Κ, Πάντος Κ, Μουρούζης Ι, Παπαχρήστου Μ, Δατσέρης Ι, Μανώλης ΑΣ. ΑΝΕΣΗ ΚΑΙ ΑΝΟΧΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ ΜΕ ΡΕΓΑΔΕΝΟΣΟΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥΣ ΓΙΑ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΩΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ. ΠΡΟΚΑΤΑΡΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – Αναρτημένη Ανακοίνωση PP125. 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής 2018
2. **Σταύρου ΠΖ**, Πολυτάρχου Κ, Πριφτάκης Δ, Κουβέλης Κ, Παπαχρήστου Μ, Δατσέρης Ι. ΕΛΑΧΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΙΚΩΝ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΩΝ [18F]FDG ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΗΝ ΚΑΘ'ΗΜΕΡΙΝΗ ΠΡΑΞΗ – Αναρτημένη Ανακοίνωση PP126. 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής 2018

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (2)

- 20/6/2016 **Stavrou PZ**, Papachristou M, Persakis E, Kouvelis K, Datseris IE. Residual activities of Commonly Used 99mTc-Labelled Radiopharmaceuticals – **Προφορική Ανακοίνωση (Ομιλητής)** O 31. Balkan Congress of Nuclear Medicine (BCNM) 2016
- 22/3/2013 **Stavrou PZ**, Theocharakis S, Gudipati S, Ciriello V, Tosounidis T, Kanakaris NK, Giannoudis PV. Prevalence and Risk Factors of Reinterventions following Reamed Intramedullary Tibia Nailing – **Προφορική Ανακοίνωση (Ομιλητής)** Paper 594. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2013 Annual Congress.

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΜΗ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (7)

- 13/5/2022 The 2nd Athens HaB Symposium – Καρδιονευρολογία «Αλληλεπιδράσεις Καρδιάς και Εγκεφάλου», Virtual. Ομιλητής – Σπινθηρογράφημα MIBG
- 11/6/2021 The Athens HaB Symposium – Καρδιονευρολογία «Αλληλεπιδράσεις Καρδιάς και Εγκεφάλου», Virtual. Ομιλητής – Νευροαπεικόνιση MIBG
- 4/6/2021 26ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός», ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα. Ομιλητής. Τεχνικές Απεικόνισης Καρδιάς στην Κλινική Πράξη: Πότε και Γιατί. Σπινθηρογράφημα
- 28/11/2020 Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Πυρηνικής Ιατρικής & Μοριακής Απεικόνισης (ΕΕΠΙ&ΜΑ) – Παρουσίαση Ενδιαφερόντων Περιστατικών, Virtual, Ομιλητής – Περιστατικό Καρδιακής Σαρκοείδωσης
- 7/2/2020 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας, Ξενοδοχείο Limneon, Καστοριά. Ομιλητής. Αρχαιοθήτηση και Παρακολούθηση Κεφαλαλγικών Ασθενών – Πρόγραμμα Ηλεκτρονικής Αρχαιοθήτησης
- 30/3/2019 Ημερίδα Πυρηνικής Καρδιολογίας, Ξενοδοχείο Golden Age, Αθήνα. Ομιλητής – Ενδιαφέροντα Περιστατικά - Περιστατικό 3
- 20/10/2017 Νέες Θεραπείες στην Ημικρανία, Ξενοδοχείο Domotel Xenia, Βόλος. Ομιλητής – Εκπαιδευτικά Σεμινάρια – Πρόγραμμα Καταχώρησης Ασθενών

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ/ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ

4-8/4/2022	27 ^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης του ΓΝΑ. «Ο Ευαγγελισμός» (36 CME)
8/4/2022	ESMIT – Next in the Pipeline of Theranostics, Virtual (1 CME)
18/3/2022	ESMIT – Spotlight on Focus Meeting 2022, Virtual (1 CME)
20-23/10/2021	Διεθνές Συνέδριο: European Association of Nuclear Medicine Annual Meeting 2021 (EANM 21), Virtual (40,5 CME): <ul style="list-style-type: none">• Παρακολούθηση συνεδρίου (24 CME)• 16,5 ώρες σε CME sessions (16,5 CME)
14-16/10/2021	Συνέδριο: 2 ^ο Masterclass Ογκολογίας, Larissa Imperial Hotel, Λάρισα, Υβριδική παρακολούθηση (18 CME)
8-9/10/2021	Συνέδριο: 5 ^ο Πολυεπιστημονικό Συνέδριο για τον Καρκίνο της Κεφαλής και του Τραχήλου, Ιασώ, Αθήνα, Υβριδική Παρακολούθηση (15 CME)
29/9/2021	Ημερίδα: Πυρηνική Νευρολογία, Από τις Κινητικές Διαταραχές στην Άνοια, Atheneum Grand Hotel, Αθήνα, Υβριδική Παρακολούθηση
25/9/2021	ASNC Webinar: Boston Transthyretin Cardiac Amyloidosis (3 AMA PRA Category 1 Credits)
23/9/2021	EACVI Webinar: Multimodality imaging for the assessment of patients with pulmonary arterial hypertension (1 CME)
22/12/2020	Webinar: Quantification Hands-On Workshop (DATQUANT) – Ioflupane (123I) – 20 years of DaT-SPECT Imaging
28/11/2020	Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Πυρηνικής Ιατρικής & Μοριακής Απεικόνισης (ΕΕΠΙ&ΜΑ) – Παρουσίαση Ενδιαφερόντων Περιστατικών, Virtual (7 CME)
22-30/10/2020	Διεθνές Συνέδριο: European Association of Nuclear Medicine Annual Meeting 2020 (EANM 20), Virtual (44 CME): <ul style="list-style-type: none">• Παρακολούθηση συνεδρίου (31 CME)• 12 ώρες σε CME sessions (12 CME)• Mid-Congress Symposium – Detecting Cardiac Amyloidosis – Increasing Role of Nuclear Medicine παρακολούθηση (2 CME)
22/9/2020	Webinar: Clinical Value of Nuclear Cardiology in Coronary Artery Disease – Advances in Pharmacologic Stress Test
19/9/2020	Ημερίδα: «Η Πυρηνική Ιατρική στον Καρδιολογικό Ασθενή»

- 12-15/9/2019 Διεθνές Συνέδριο: American Society of Nuclear Cardiology (ASNC) Annual Meeting 2019, Σικάγο, ΗΠΑ (**28,5 AMA PRA Category 1 Credits**)
- 17-19/5/2019 Εκπαιδευτικό Σεμινάριο: ESMIT Spring School 2019, Ναντ, Γαλλία (**21 CME**):
- Multiple Myeloma Track 1 (10 CME)
 - Neurology Track – Circle 2 (11 CME)
- 15-17/2/2019 Εκπαιδευτικό Σεμινάριο: ESMIT Winter School 2019, Λισαβόνα, Πορτογαλία (**21 CME**):
- Cardiovascular Track – Circle 1 (10 CME)
 - Thyroid Track – Circle 2 (11 CME)
- 13-17/10/2018 Διεθνές Συνέδριο: European Association of Nuclear Medicine Annual Meeting 2018 (EANM 18), Dusseldorf, Γερμανία (**33 CME**)
- Παρακολούθησης συνεδρίου (30 CME)
 - 3 ώρες σε CME sessions (3 CME)
- 7-9/9/2018 Εκπαιδευτικό Σεμινάριο: ESMIT Autumn School 2018, Βελιγράδι, Σερβία (**22 CME**).
- Cardiovascular Track Circle 1 (11 CME)
 - Cardiovascular Track Circle 2 (11 CME)
- 14-17/6/2018 Συνέδριο: 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Ηράκλειο, Κρήτη (**25 CME**)

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ/ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ

- 4/3/2018 Ημερίδα: Ημερίδα Καρκίνου Προστάτη, Αθήνα (**4 CME**)
- 3-4/12/2017 Συμπόσιο: 2ο Συμπόσιο Πυρηνικής Καρδιολογίας. Αθήνα (**12 CME**)
- 12-13/12/2016 Διεθνές Συνέδριο: 2nd European Congress of Imaging Infections and Inflammation, Ρώμη, Ιταλία (**11 CME**)
- 17-20/6/2016 Διεθνές Συνέδριο: 5th Balkan and 13th National Congress of Nuclear Medicine, Θεσσαλονίκη (**18 CME**)
- 21-22/5/2016 Μαθήματα Ειδικότητας: Κύκλος Μαθημάτων Ειδικευμένων Πυρηνικής Ιατρικής 2015-2016, Αθήνα (**10 CME**)
- 20/2/2016 Ημερίδα: Highlights από τα Διεθνή Συνέδρια (SNM, EANM), Αθήνα (**4 CME**)

- 11-13/12/2015 Μαθήματα Ειδικότητας: Κύκλος Μαθημάτων Ειδικευομένων Πυρηνικής Ιατρικής της Ελληνικής Εταιρείας Πυρηνικής Ιατρικής και Μοριακής Απεικόνισης (ΕΕΠΙ&ΜΑ) με θέμα «Ιατρική Φυσική και Οργανολογία, Ακτινοπροστασία, In vitro, Οστεοπυκνoμετρία, Business plan, Μυοσκελετικό Σύστημα», Αθήνα (**12 CME**)
- 7-8/11/2015 Συμπόσιο: Διήμερο Συμπόσιο Πυρηνικής Καρδιολογίας, Λάρισα (**8 CME**)
- 6-7/6/2015 Μαθήματα Ειδικότητας: 4ος Κύκλος Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης της Ελληνικής Εταιρείας Πυρηνικής Ιατρικής και Μοριακής Απεικόνισης (ΕΕΠΙ&ΜΑ), Αθήνα (**9 CME**)
- 18-22/10/2014 Διεθνές Συνέδριο: European Association of Nuclear Medicine Annual Meeting 2014 (EANM 14), Gothenburg, Σουηδία (**29 CME**):
- Παρακολούθηση συνεδρίου (21 CME)
 - 4 CME sessions (8 CME)
- 30/5-1/6/2014 Συνέδριο: 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Ιωάννινα (**12 CME**)
- 19-23/3/2013 Διεθνές Συνέδριο: American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) 2013 Annual Meeting, Chicago, ΗΠΑ (**29,5 AMA PRA Category 1 Credits**)

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ

Λειτουργικά Συστήματα	Γνώσεις και εμπειρία με τα Microsoft Windows και το Apple MacOS
Επεξεργασία Κειμένου	Microsoft Word 2010 Specialist (Ημερομηνία Πιστοποίησης 23/3/2012) Γνώσεις και εμπειρία με το Apple Pages
Παρουσιάσεις	Microsoft PowerPoint 2010 Specialist (Certificate date 30/3/2012) Γνώσεις και εμπειρία με το Apple Keynote
Μορφοποίηση δεδομένων	Microsoft Excel 2010 Specialist (Certificate date 23/3/2012) Γνώσεις και εμπειρία με το Apple Numbers
Ανάπτυξη βάσεων δεδομένων	Γνώσεις και εμπειρία ανάπτυξης βάσεων δεδομένων με το λογισμικό Filemaker Pro

ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά

Πολύ καλή γνώση

- IELTS (1996)
- TOEFL (1996)
- Cambridge First Certificate (1991)

Ιταλικά

Άριστη γνώση

- Απόφοιτος Ιταλικού Πανεπιστημίου (2010)
- Celi 3 (1996)

Γ. ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

ADP = Adenosine Diphosphate

ALARA = As Low as Reasonably Achievable

ASNC = American Society of Nuclear Cardiology

ATP = Adenosine Triphosphate

AUC = Appropriate Use Criteria

BMI = Body Mass Index

bpm = Beats Per Minute

CABG = Coronary Artery Bypass Graft

CMR = Cardiovascular Magnetic Resonance

CFR = Coronary Flow Reserve

CZT = Cadmium Zinc Telluride

CTA = Computed Tomography Angiography

EANM = European Association of Nuclear Medicine

EMA = European Medicines Agency

EACTS = European Association of Cardio-Thoracic Surgery

ESA = European Society of Anaesthesiology

ESC = European Society of Cardiology

FDA = Food and Drug Administration

FFR = Fractional Flow Reserve

LBBB = Left Bundle Branch Block

LDL = Low Density Lipoprotein

MET = Metabolic Equivalent

MPR = Myocardial Perfusion Reserve

OR = Odds Ratio

PCI = Percutaneous Coronary Intervention

PET = Positron Emission Tomography

PTP = Pre-Test Probability

RCT = Randomized Controlled Trial

SPC = Summary of Product Characteristics

SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography

Stress-Echo = Stress Echocardiography

SD = Standard Deviation

Tc-99m = Technetium 99m

TIA = Transient Ischemic Attack

TID = Transient Ischemic Dilation

TI-201 = Thallium 201

WPW = Wolff-Parkinson-White

ΑΕΕ = Αγγειακό Εγκεφαλικό
Επεισόδιο

ΑΠ = Αρτηριακή Πίεση

ΓΝΑ = Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

ΔΑΠ = Διαστολική Αρτηριακή Πίεση

ΔΕ = Διάστημα Εμπιστοσύνης

ΗΚΓ = Ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΗΠΑ = Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

ΚΑ = Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΚΜ = Κολπική Μαρμαρυγή

ΚΣ = Καρδιακή Συχνότητα

ΣΑΠ = Συστολική Αρτηριακή Πίεση

ΣΝ = Στεφανιαία Νόσος

ΧΑΠ = Χρόνια Αποφρακτική
Πνευμονοπάθεια

ΧΝΑ = Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια

Δ. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε στο τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής & PET/CT του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών (ΓΝΑ) «Ο Ευαγγελισμός», το οποίο διέθετε τον τεχνικό και φαρμακευτικό εξοπλισμό για την πραγματοποίηση των φαρμακευτικών κοπώσεων και των σπινθηρογραφημάτων αιμάτωσης μυοκαρδίου, σε συνεργασία με την 1^η Πανεπιστημιακή Κλινική του ΓΝΑ «Ιπποκράτειο».

Πρόκειται για τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT – Randomized Controlled Trial) 200 διαδοχικών ασθενών με προγραμματισμένο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου στα πλαίσια προεγχειρητικού ελέγχου μη-καρδιακής επέμβασης, ενδιάμεσου έως υψηλού κινδύνου. Η ομάδα μελέτης αποτελείται από 100 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε φαρμακευτική κόπωση με ρεγαδενοσόνη, τον νεότερο διαθέσιμο αγγειοδιαστολέα και εκλεκτικό ανάλογο της αδενοσίνης για τους A2A υποδοχείς, και η ομάδα ελέγχου αποτελείται από 100 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε διπυριδαμόλη, ο παλαιότερος εγκεκριμένος και χαμηλού κόστους αγγειοδιαστολέας.

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τη συμμετοχή τους στην μελέτη και τους κινδύνους και παρενέργειες της φαρμακευτικής κόπωσης και υποβλήθηκαν στη δοκιμασία κατόπιν ενυπόγραφης συγκατάθεσης για την κόπωση και τη χρήση των ανώνυμων στοιχείων για την έρευνα.

Δεδομένου ότι οι συγκριτικές μελέτες ρεγαδενοσόνης-διπυριδαμόλης είναι περιορισμένες, αλλά και της σημαντικής διαφοράς κόστους μεταξύ των δύο αγγειοδιαστολέων, η παρούσα προοπτική μελέτη αποτελεί μια προσπάθεια ελέγχου της ασφάλειας και ανοχής των δυο φαρμάκων.

Η διατριβή χωρίζεται σε δύο μέρη, το γενικό και το ειδικό. Στο γενικό μέρος αρχικά γίνεται αναφορά στις τρεις συμβατικές και χαμηλού κόστους μεθόδους αξιολόγησης της δοκιμασίας κόπωσης, δηλαδή την ηλεκτροκαρδιογραφική, την υπερηχογραφική και τέλος τη σπινθηρογραφική, με έμφαση στη μεθοδολογία, την προγνωστική και διαγνωστική αξία, αλλά και τους περιορισμούς της κάθε μεθόδου. Στο επόμενο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι ενδείξεις του σπινθηρογραφήματος

αιμάτωσης μυοκαρδίου, σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές και αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες, και στο τελευταίο κεφάλαιο αναπτύσσονται οι τρεις διαθέσιμοι αγγειοδιαστολείς για φαρμακευτική κόπωση, δηλαδή η αδενοσίνη, η διπυριδαμόλη και η ρεγαδενοσόνη, με έμφαση στον μηχανισμό δράσης, στις αντενδείξεις, στις ανεπιθύμητες ενέργειες και την αντιμετώπισή τους, καθώς και στα πρωτόκολλα χορήγησής τους.

Στο ειδικό μέρος αρχικά παρουσιάζονται το πρωτόκολλο της μελέτης και συγκεκριμένα οι στόχοι, η μέθοδος τυχαιοποίησης, τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των ασθενών, καθώς και η μέθοδος που ακολουθήθηκε για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων. Εν συνεχεία αφού αναπτυχθούν εκτενώς τα αποτελέσματα της μελέτης, ακολουθεί συζήτηση για την περαιτέρω ερμηνεία και συσχέτιση των αποτελεσμάτων με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, αλλά και για τους περιορισμούς της μελέτης. Η διατριβή ολοκληρώνεται με τα συμπεράσματα της μελέτης.

Ε. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Το 1964 οι Carr κ.ά. κατάφεραν να απεικονίσουν για πρώτη φορά την αιμάτωση του μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας στον άνθρωπο σε ηρεμία με τη χρήση Κέσιου 131, αναδεικνύοντας τόσο τη φυσιολογική αιμάτωση μέσω της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου, όσο και τις περιοχές εμφράγματος, οι οποίες απεικονίζονταν ως «ψυχρές» περιοχές (1). Μερικά χρόνια αργότερα και συγκεκριμένα το 1973, οι Zaret κ.ά. παρουσίασαν για πρώτη φορά τη δυνατότητα ανάδειξης περιοχών ισχαιμίας, μέσω επίπεδης απεικόνισης της καθήλωσης του Καλίου 43 στα τοιχώματα της αριστεράς κοιλίας μετά από φυσική κόπωση και σε συνθήκες ηρεμίας. Ως ισχαιμικές όρισαν περιοχές που απεικονίζονταν ως «ψυχρές» κατά τις σπινθηρογραφικές λήψεις κόπωσης και «θερμές» κατά τις λήψεις ηρεμίας (2). Χρειάστηκαν περίπου δύο δεκαετίες για τη μετάβαση από την επίπεδη στην τομογραφική απεικόνιση και την εισαγωγή του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης μυοκαρδίου στα τέλη της δεκαετίας του 80' στην καθημερινή κλινική πράξη (3).

Έκτοτε, αν και οι βασικές αρχές της τεχνικής παραμένουν αμετάβλητες, πραγματοποιούνται συνεχώς βελτιώσεις τόσο στο λογισμικό, τον εξοπλισμό, τα φάρμακα, αλλά και τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται (3). Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου είναι μια από τις κύριες διαθέσιμες μεθόδους αξιολόγησης του αποτελέσματος της δοκιμασίας κόπωσης (4), πέραν του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και του υπερηχογραφήματος, με εφαρμογή στην εκτίμηση και παρακολούθηση ασθενών με υποψία ή γνωστή Στεφανιαία Νόσο (ΣΝ) (5,6). Επιπλέον έχει σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στα πλαίσια του προεγχειρητικού ελέγχου (7). Παρότι η μέθοδος εκλογής για την κόπωση είναι η φυσική σε κυλιόμενο τάπητα ή εργομετρικό ποδήλατο (8), σε περιπτώσεις που ο ασθενής δεν είναι σε θέση να ασκηθεί επαρκώς (5), η κόπωση πραγματοποιείται φαρμακευτικά με τη χορήγηση κατάλληλων στεφανιαίων αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων, όπως η διπυριδαμόλη, η αδενοσίνη και η νεότερη ρεγαδενοσόνη, ή θετικών ινότροπων φαρμάκων (δοβουταμίνη) (9,10).

Κεφάλαιο 2: Δοκιμασίες Κοπώσεως

Η βασική αρχή των διαφόρων διαθέσιμων δοκιμασιών κοπώσεως είναι η αύξηση του καρδιακού έργου και των απαιτήσεων σε οξυγόνο με στόχο τη λειτουργική αξιολόγηση του αποτελέσματος και την ανίχνευση πιθανής ισχαιμίας. Σε περιπτώσεις που η φυσική κόπωση δεν προβλέπεται να είναι επαρκής, υπάρχει δυνατότητα φαρμακευτικής κόπωσης με χρήση αγγειοδιαστολέων, οι οποίοι δύνανται να αποκαλύψουν την αδυναμία των στενωτικών στεφανιαίων αρτηριών να αυξήσουν σε ανάλογο βαθμό με τα φυσιολογικά αγγεία την αιματική ροή, οδηγώντας σε σχετικές διαφορές στην αιμάτωση του μυοκαρδίου (11).

Στόχος της φυσικής ή της φαρμακευτικής κόπωσης με δοβουταμίνη είναι η επίτευξη τουλάχιστον του 85% της μέγιστης προβλεπόμενης καρδιακής συχνότητας για την ηλικία του ασθενούς (220 καρδιακοί παλμοί ανά λεπτό μείον την ηλικία του ασθενούς) και η αύξηση του καρδιακού έργου λόγω των απαιτήσεων σε οξυγόνο και αίμα. Στόχος της φαρμακευτικής κόπωσης με αγγειοδιαστολείς είναι η αύξηση της αιματικής ροής σε τέτοιο βαθμό ώστε να δοκιμαστεί ο μηχανισμός της στεφανιαίας εφεδρείας (8). Ως στεφανιαία εφεδρεία ορίζεται το κλάσμα της αιματικής ροής σε συνθήκες υπεραιμίας προς την αιματική ροή σε συνθήκες ηρεμίας (12).

Η αξιολόγηση του αποτελέσματος της κόπωσης, μπορεί να γίνει είτε με τις συμβατικές μεθόδους, χαμηλού κόστους και ευρείας διαθεσιμότητας, όπως το ηλεκτροκαρδιογράφημα, το υπερηχογράφημα και το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου, είτε με τις νεότερες, υψηλής διαγνωστικής ακρίβειας, αλλά υψηλού κόστους και περιορισμένης διαθεσιμότητας, όπως η καρδιαγγειακή απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (cardiovascular magnetic resonance – CMR) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography – PET). Η κάθε μέθοδος έχει τα δικά της προτερήματα και μειονεκτήματα (4,11). Ακόμα και στις μέρες της σταδιακής διάδοσης νεότερων μεθόδων μη επεμβατικής ανατομικής αξιολόγησης των στεφανιαίων αγγείων, όπως η υπολογιστική τομογραφική αγγειογραφία (CTA), η χρήση των δοκιμασιών κόπωσης (λειτουργικών μεθόδων αξιολόγησης) φαίνεται να έχει παρόμοια διαγνωστική και προγνωστική αξία σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης PROMISE (13).

2.1 Ηλεκτροκαρδιογραφική Δοκιμασία Κοπώσεως με Άσκηση

Η ηλεκτροκαρδιογραφική δοκιμασία κοπώσεως με άσκηση είναι η πιο διαδεδομένη και απλή μέθοδος για την αξιολόγηση της θωρακαλγίας και της υποψίας ΣΝ. Η δοκιμασία θεωρείται θετική σε περιπτώσεις κατασπάσεων του τμήματος ST, τουλάχιστον 1 mm, με οριζόντια ή κατιούσα φορά. Επίσης, ανασπάσεις του τμήματος ST άνω του 1 mm είναι ιδιαίτερα ενδεικτικές σημαντικής ισχαιμίας (4).

Πέραν των μεταβολών του τμήματος ST, ο προσδιορισμός της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς είναι ο δεύτερος σημαντικότερος προγνωστικός παράγον της ηλεκτροκαρδιογραφικής δοκιμασίας κόπωσης (14) και μετράται σε μεταβολικά ισοδύναμα (Metabolic Equivalents - MET) με το 1 MET να προσδιορίζει τον βασικό μεταβολικό ρυθμό ίσο με την κατανάλωση όγκου οξυγόνου 3.5ml/kg/min (15). Οι διάφορες δοκιμασίες κόπωσης αποτελούν μια αντικειμενική αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς. Οι μεταβολικές απαιτήσεις του οργανισμού κατά την ηρεμία ισοδυναμούν με 1 MET, η ανάβαση ενός ορόφου ισοδυναμεί με 4 MET (16), ενώ αθλήματα, όπως η κολύμβηση δύνανται να ξεπεράσουν και τα 10 MET (15).

Άλλοι αξιοσημείωτοι προγνωστικοί παράγοντες κατά την εξέταση είναι η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά την κόπωση, η ανεπαρκής χρονότροπος ανταπόκριση ($\leq 80\%$ της μέγιστης προβλεπόμενης καρδιακής συχνότητας για την ηλικία του ασθενούς ή $\leq 62\%$ σε ασθενείς υπό αγωγή με βήτα αποκλειστές), η καθυστερημένη επαναφορά της καρδιακής συχνότητας μετά το πέρας της δοκιμασίας (recovery) και η εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών κατά το recovery (17).

2.1.1 Προετοιμασία Ασθενούς και Διαδικασία Μεθόδου

Η κόπωση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα ή σε εργομετρικό ποδήλατο, είτε, σε περιπτώσεις αδυναμίας άσκησης, φαρμακευτικά μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης δοβουταμίνης.

Ο ασθενής θα πρέπει να είναι νηστικός για τουλάχιστον 3 ώρες πριν την εξέταση. Η λήψη βήτα αποκλειστών από τον ασθενή μειώνει τόσο τον ρυθμό αύξησης της καρδιακής συχνότητας, όσο και τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα (18). Για τον λόγο αυτόν και ειδικά στην περίπτωση της δοβουταμίνης, συνιστάται η διακοπή λήψης βήτα αποκλειστών για 4-5 χρόνους ημίσειας ζωής, λόγω της ανταγωνιστικής χρονότροπου

δράσης των συγκεκριμένων φαρμάκων (9,10,19). Πριν την έναρξη της εξέτασης θα πρέπει να πραγματοποιείται ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών σε ύπτια θέση καθώς και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας, πέραν της παρακολούθησης του ηλεκτροκαρδιογραφήματος για τυχόν μεταβολές, θα πρέπει να γίνονται μετρήσεις και της αρτηριακής πίεσης ανά τακτά διαστήματα.

2.1.2 Φυσική Κόπωση

Το σύνηθες πρωτόκολλο άσκησης είναι το τυπικό πρωτόκολλο Bruce. Στον κυλιόμενο τάπητα αποτελείται από τρίλεπτα στάδια, βαθμιαία αυξανόμενης ταχύτητας και βαθμού κλίσης. Το αρχικό στάδιο πραγματοποιείται σε ταχύτητα 1,7 mils/h και βαθμό κλίσης 10% και υπολογίζεται στα 5 MET (**Πίνακας Ε.1**) (15,20,21). Όπως έχει ήδη αναφερθεί, στόχος της φυσικής κόπωσης είναι η επίτευξη τουλάχιστον του 85% της μέγιστης προβλεπόμενης καρδιακής συχνότητας για την ηλικία του ασθενούς (220 καρδιακοί παλμοί ανά λεπτό μείον την ηλικία του ασθενούς). Εναλλακτικά μπορεί να εφαρμοστεί το διπλό γινόμενο (καρδιακή συχνότητα x συστολική αρτηριακή πίεση). Οι τιμές >25000 mmHg/min υποδεικνύουν καλή και οι τιμές >30000 mmHg/min εξαιρετική ανταπόκριση στην κόπωση (10).

Στάδια	Συνολικός Χρόνος	Ταχύτητα (mils/h)	Βαθμός Κλίσης (%)	MET
1	3 min	1,7	10	5
2	6 min	2,5	12	7
3	9 min	3,4	14	9
4	12 min	4,2	16	13
5	15 min	5	18	16
6	18 min	5,5	20	17

Πίνακας Ε.1. Πρωτόκολλο BRUCE

Σε περιπτώσεις ηλικιωμένων ατόμων ή ασθενών με περιορισμένη ικανότητα άσκησης, υπάρχει δυνατότητα χρήσης του τροποποιημένου πρωτοκόλλου Bruce, το

οποίο διαφέρει από το τυπικό στην προσθήκη 2 τρίλεπτων σταδίων προθέρμανσης, ταχύτητας 1,7 mils/h και βαθμού κλίσης 0% και 5% αντίστοιχα (**Πίνακας Ε.2**) (15,21). Τόσο το τυπικό όσο και το τροποποιημένο πρωτόκολλο Bruce είναι ισοδύναμα για την ανάδειξη πιθανής ισχαιμίας (22).

Στάδια	Συνολικός Χρόνος	Ταχύτητα (mils/h)	Βαθμός Κλίσης (%)	MET
1	3 min	1,7	0	2
2	6 min	1,7	5	3
3	9 min	1,7	10	5
4	12 min	2,5	12	7
5	15 min	3,4	14	9
6	18 min	4,2	16	13
7	21 min	5	18	16

Πίνακας Ε.2. Τροποποιημένο πρωτόκολλο BRUCE

Εναλλακτικά η κόπωση μπορεί να πραγματοποιηθεί με εργομετρικό ποδήλατο. Στην περίπτωση αυτή, η δοκιμασία αποτελείται από στάδια 2-3 λεπτών βαθμιαία αυξανόμενης αντίστασης με την αρχική στα 25 watt (**Πίνακας Ε.3**) (19).

Στάδια	Συνολικός Χρόνος	Αντίσταση (Watts)	MET
1	2 min	25	2,4
2	4 min	50	3,7
3	6 min	75	4,9
4	8 min	100	6,1
5	10 min	125	7,3
6	12 min	150	8,6
7	14 min	175	9,8
8	18 min	200	11

Πίνακας Ε.3. Πρωτόκολλο κόπωσης με εργομετρικό ποδήλατο.

Αντενδείξεις Φυσικής Κόπωσης

Οι απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις προκύπτουν από τη συσχέτιση του κινδύνου με τα οφέλη που προκύπτουν από τη δοκιμασία (18). Σχετική αντένδειξη θεωρείται η οποιαδήποτε κλινική περίπτωση στην οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί η δοκιμασία, αλλά με προσοχή, ενώ απόλυτες αντενδείξεις θεωρούνται κλινικές καταστάσεις στις οποίες δεν πρέπει να εκτελείται η δοκιμασία (23).

Απόλυτες (9,18)

- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, εντός 48 ωρών από τη δοκιμασία
- Ασταθής στηθάγχη
- Αρρυθμιστη καρδιακή αρρυθμία η οποία προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια
- Αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση με συστολική > 200 mmHg ή διαστολική > 110 mmHg
- Συμπτωματική αορτική στένωση σοβαρού βαθμού
- Αρρυθμιστη καρδιακή ανεπάρκεια
- Οξεία πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
- Οξεία μυοκαρδίτιδα ή περικαρδίτιδα

- Οξύς αορτικός διαχωρισμός
- Πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΣΧΕΤΙΚΕΣ (9,18)

- Γνωστή στένωση στελέχους
- Μέτρια ή σοβαρή αορτική στένωση, χωρίς συμπτώματα
- Σημαντικές ταχυαρρυθμίες ή βραδυαρρυθμίες
- 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός
- Υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια
- Νοητική ή σωματική αναπηρία
- Αρρυθμιστες ιατρικές παθήσεις, όπως αναιμία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπερθυρεοειδισμός και άλλα.

2.1.3 Φαρμακευτική Κόπωση με Δοβουταμίνη

Μια άλλη επιλογή κόπωσης είναι η φαρμακευτική με δοβουταμίνη, η οποία συνιστάται σε ασθενείς που δεν προβλέπεται η φυσική κόπωση να είναι επαρκής. Η δοβουταμίνη είναι ένα συμπαθητικομιμητικό φάρμακο το οποίο δρα στους α₁, β₁ και β₂ υποδοχείς, επιτυγχάνοντας θετική χρονότροπη και ινότροπη απάντηση του μυοκαρδίου (24,25), καθώς και αύξηση της αρτηριακής πίεσης με έμμεσο αποτέλεσμα της στεφανιαία αγγειοδιαστολή (9, 10).

Η δράση της δοβουταμίνης είναι ανάλογη της δόσολογίας της. Το πρωτόκολλο ενδοφλέβιας έγχυσης της δοβουταμίνης με στόχο τη φαρμακευτική κόπωση αποτελείται από τρίλεπτα στάδια. Αρχικά η δοβουταμίνη χορηγείται σε ρυθμό έγχυσης στα 5 ή 10 μg/kg/min με αύξηση του ρυθμού έγχυσης ανά τρίλεπτο στα 10, 20, 30 και 40 μg/kg/min σύμφωνα με τον **Πίνακα Ε.4**. Αντίστοιχα με τη φυσική κόπωση επιθυμητή είναι η επίτευξη τουλάχιστον του 85% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας για την ηλικία του ασθενούς (9, 10, 19). Η χρήση ατροπίνης στο στάδιο των 20 ή 30 μg/kg/min δύναται να βοηθήσει στην επίτευξη του 85% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας για την ηλικία του ασθενούς νωρίτερα και με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικά όταν δεν προβλέπεται η κόπωση να είναι επαρκής (19).

Στάδια	Συνολικός Χρόνος	Ρυθμός Έγχυσης
1	3 min	5 μg/kg/min
2	6 min	10 μg/kg/min
3	9 min	20 μg/kg/min
4	12 min	30 μg/kg/min
5	15 min	40 μg/kg/min

Πίνακας Ε.4. Πρωτόκολλο κόπωσης με δοβουταμίνη.

Κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά το πρωτόκολλο χορήγησης της δοβουταμίνης είναι θωρακαλγία (31%), αίσθημα παλμών (29%), κεφαλαλγία (14%), έξαψη (14%), δύσπνοια (14%) και υπερκοιλιακές ή κοιλιακές αρρυθμίες (8-10%). Επίσης κατασπάσεις του τμήματος ST παρατηρούνται στο 1/3 των ασθενών περίπου (9).

Σε περίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως σοβαρή υπέρταση (> 220/110 mmHg), σημαντική καρδιακή αρρυθμία, θωρακαλγία με κατασπάσεις του τμήματος ST > 2 mm, ενδέχεται να χρειαστεί ενδοφλέβια χορήγηση βήτα αποκλειστών βραχείας δράσης για την αντιμετώπιση τους (9, 10, 19).

Αντενδείξεις Κόπωσης με Δοβουταμίνη

Οι αντενδείξεις της κόπωσης με δοβουταμίνη είναι παρόμοιες με αυτές της φυσικής κόπωσης με μόνη επιπλέον αντένδειξη ασθενείς που δεν έχουν διακόψει για εύλογο χρονικό διάστημα τη λήψη βήτα αποκλειστών (για τουλάχιστον 3-4 χρόνους ημίσιας ζωής) (10).

Κριτήρια Πρώιμης Διακοπής Δοκιμασίας Κόπωσης

Η πρώιμη διακοπή της δοκιμασίας αποτελεί μια σημαντική απόφαση κατά την εποπτεία της εξέτασης, η οποία θα πρέπει να βασίζεται σε συγκεκριμένες ενδείξεις. Αυτές μπορεί να είναι είτε απόλυτες είτε σχετικές (18):

Απόλυτες Ενδείξεις (18)

- Ανασπάσεις του τμήματος S-T ($1 > \text{mm}$) σε απαγωγές χωρίς κύματα Q στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας, ενδεικτικά παλαιού εμφράγματος (εκτός των απαγωγών aVR, aVL και V1)
- Πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης $> 10 \text{ mmHg}$, παρά την αύξηση του καρδιακού έργου, σε συνδυασμό με άλλες ενδείξεις ισχαιμίας
- Μέτρια ή σοβαρή στηθάγχη
- Συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως αταξία, ζάλη, προσυγκοπτικό επεισόδιο)
- Εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία ή άλλου είδους αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένων δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό.
- Τεχνικές δυσκολίες στην εποπτεία του ηλεκτροκαρδιογραφήματος ή της αρτηριακής πίεσης.
- Έκκληση του ασθενούς για διακοπή της δοκιμασίας

Σχετικές Ενδείξεις (18)

- Κατασπάσεις $> 2 \text{ mm}$ με οριζόντια ή κατιούσα φορά
- Πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης $> 10 \text{ mmHg}$, παρά την αύξηση του καρδιακού έργου, χωρίς, όμως, άλλες ενδείξεις ισχαιμίας
- Επιδεινούμενο στηθαγχικό άλγος
- Κόπωση, δύσπνοια, συριγμός, διαλείπουσα χωλότητα
- Σοβαρού βαθμού υπερτασική αντίδραση ($> 230/115 \text{ mmHg}$)
- Άλλου είδους αρρυθμία πέραν της εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας

2.1.4 Διαγνωστική Ακρίβεια

Η ευαισθησία και η ειδικότητα ορίζουν την ικανότητα μιας δοκιμασίας να διακρίνει μεταξύ νοσούντων και υγείων ατόμων. Ως ευαισθησία ορίζεται το ποσοστό των ατόμων που νοσούν και έχουν θετικό τεστ, ενώ η ειδικότητα εκφράζει το ποσοστό των υγείων ατόμων που έχουν αρνητικό τεστ (18). Σύμφωνα με τα στοιχεία μιας μετα-ανάλυσης 24.074 ασθενών από 147 μελέτες, η θετική ηλεκτροκαρδιογραφική δοκιμασία κοπώσεως με κατασπάσεις του τμήματος ST τουλάχιστον 1 mm έχει ευαισθησία που ανέρχεται στο 68% και ειδικότητα στο 77% για την ανάδειξη στεφανιαίας νόσου (26).

2.1.5 Περιορισμοί

Η ηλεκτροκαρδιογραφική δοκιμασία κόπωσης δε θα πρέπει να πραγματοποιείται σε περιπτώσεις μη ερμηνεύσιμου ηλεκτροκαρδιογραφήματος ηρεμίας, όπως πλήρης αποκλεισμός αριστερού σκέλους (LBBB), βηματοδοτικός ρυθμός, σύνδρομο προδιέγερσης (WPW, Wolff-Parkinson-White), λήψη digoxin, λήψη βήτα αποκλειστή ή κατασπάσεις ≥ 1 mm του τμήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας, λόγω μειωμένης ειδικότητας και αυξημένης πιθανότητας ψευδός θετικού αποτελέσματος (4,18,27). Εναλλακτικά, σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε φαρμακευτική αγγειοδιαστολή σε συνδυασμό με απεικονιστικές μεθόδους.

2.2 Δυναμικό Ηχοκαρδιογράφημα

Το δυναμικό ηχοκαρδιογράφημα (Stress-Echo) είναι μια δοκιμασία κόπωσης που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση τυχόν ισχαιμίας, μέσω της υπερηχογραφικής απεικόνισης, ύστερα από φυσική ή φαρμακευτική κόπωση. Η ισχαιμία για το Stress-Echo είναι η ανάδειξη νέων ή η επιδείνωση προϋπαρχόντων περιοχικών διαταραχών κινητικότητας των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας, η οποία γενικά συσχετίζεται με στένωση των στεφανιαίων αγγείων στην αντίστοιχη περιοχή αιμάτωσης. Η μέθοδος ενδείκνυται για τη διάγνωση της ΣΝ σε περιπτώσεις αντένδειξης ή μη διαγνωστικής ηλεκτροκαρδιογραφικής δοκιμασίας κόπωσης (4).

Πριν την έναρξη της κόπωσης θα πρέπει να προηγηθεί βασική μελέτη σε συνθήκες ηρεμίας, για την εκτίμηση της περιοχικής και συνολικής λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας, των καρδιακών βαλβίδων, του μεγέθους των κοιλοτήτων και του πάχους των τοιχωμάτων. Οι συνήθεις προβολές για την εκτίμηση της κινητικότητας και της πάχυνσης των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας είναι η παραστερνική κατά τον επιμήκη και βραχύ άξονα και η κορυφαία τεσσάρων και δύο κοιλοτήτων (19).

Η κόπωση που ακολουθεί μπορεί να είναι είτε φυσική σε κυλιόμενο τάπητα ή εργομετρικό ποδήλατο είτε φαρμακευτική με ενδοφλέβια χορήγηση δοβουταμίνης ή αγγειοδιαστολέων. Σε κάθε περίπτωση είναι πολύ σημαντικό να μη μεσολαβεί διάστημα μεγαλύτερο των 1-2 λεπτών από την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου κόπωσης στη διενέργεια του δυναμικού υπερηχογραφήματος, για την αποφυγή αποκατάστασης τυχόν διαταραχών κινητικότητας.

Η δοκιμασία βασίζεται στην οπτική εκτίμηση της κινητικότητας και πάχυνσης των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας και την περιγραφή είτε περιοχών βιώσιμου μυοκαρδίου, το οποίο μπορεί να είναι φυσιολογικό ή ισχαιμικό, είτε περιοχών ουλής. Το φυσιολογικό μυοκάρδιο παρουσιάζει φυσιολογική κινητικότητα κατά την ηρεμία και φυσιολογική κινητικότητα ή υπερκινητικότητα κατά την κόπωση με αύξηση του κλάσματος εξώθησης. Το ισχαιμικό μυοκάρδιο εμφανίζει φυσιολογική κινητικότητα κατά την ηρεμία και υποκινησία, δυσκινησία ή ακινησία κατά την κόπωση, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από μείωση του κλάσματος εξώθησης ή/και διάταση της αριστεράς κοιλίας. Η περιοχές ουλής χαρακτηρίζονται από διατήρηση των διαταραχών κινητικότητας τόσο στην κόπωση όσο και στην ηρεμία (4).

2.2.1 Διαγνωστική Ακρίβεια και Προγνωστική Αξία

Το δυναμικό υπερηχογράφημα, σύμφωνα με μία μέτα-ανάλυση του 2007 (13), έχει ευαισθησία της τάξεως του 79% και ειδικότητα της τάξεως του 84%. Συγκεκριμένα ανάλογα το είδος της κόπωσης, είτε αυτή είναι φυσική είτε φαρμακευτική με αδενοσίνη, διπυριδαμόλη ή δοβουταμίνη, οι αντίστοιχες ευαισθησίες ανέρχονται στο 83%, 79%, 72% και 81% και οι αντίστοιχες ειδικότητες στο 84%, 92%, 95% και 84%. Έχει επίσης υψηλή αρνητική προγνωστική αξία της τάξεως του 96,8%, με ετήσια πιθανότητα καρδιακών επεισοδίων 1,03% για αρνητική μελέτη (28).

2.2.2 Περιορισμοί

Το δυναμικό υπερηχογράφημα, όπως και οποιαδήποτε απεικονιστική μέθοδος, υπόκειται στην υποκειμενικότητα και την εμπειρία του απεικονιστή. Επιπλέον, σε παχύσαρκους ή εμφυσηματικούς ασθενείς, ενδέχεται το ακουστικό παράθυρο να μην είναι ικανοποιητικό για την αξιόπιστη αξιολόγηση της μελέτης. Τέλος το δυναμικό υπερηχογράφημα ενδέχεται να μην αναδείξει περιορισμένη ισχαιμία, οφειλόμενη σε μικρές στενώσεις ή σε στενώσεις των άπω αγγειακών καταλήξεων (4).

2.3 Σπινθηρογράφημα Αιμάτωσης Μυοκαρδίου

Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου είναι μία σημαντική και ευρέως διαδεδομένη τεχνική απεικόνισης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με τη χρήση της τεχνολογίας SPECT (υπολογιστική τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου – single photon emission computer tomography) (4). Η απεικόνιση της αιμάτωσης των τοιχωμάτων του μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας απαιτεί την ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοφαρμάκου και βασίζεται στην περιοχική διαφορική καθήλωσή του, τόσο σε

κόπωση, όσο και σε ηρεμία στοχεύοντας στην ανάδειξη πιθανής ισχαιμίας ή ουλής (12). Όπως και με τις υπόλοιπες δοκιμασίες, η κόπωση μπορεί να είναι είτε φυσική, είτε φαρμακευτική με ενδοφλέβια χορήγηση αγγειοδιαστολέων ή θετικών ινóτροπων (9,10).

Προαπαιτούμενα για την επίτευξη της σπινθηρογραφικής απεικόνισης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου είναι μια σειρά διαδοχικών φαινομένων (12):

- Πρώτον, το ραδιοφάρμακο θα πρέπει να φθάσει στο μυοκάρδιο.
- Δεύτερον, θα πρέπει να υπάρχουν βιώσιμα, μεταβολικά ενεργά κύτταρα προκειμένου να προσλάβουν το ραδιοφάρμακο.
- Τέλος, μια σημαντική ποσότητα ραδιοφαρμάκου θα πρέπει να παραμείνει μέσα στο κύτταρο για να επιτρέψει την απεικόνιση.

Το τομογραφικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης αποτελεί ένα είδος χαρτογράφησης της επικαρδιακής αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Σε περίπτωση μειωμένης περιοχικής αιμάτωσης, ως αποτέλεσμα αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης ή απώλειας κυτταρικής βιωσιμότητας λόγω εμφράγματος, στις σπινθηρογραφικές εικόνες παρατηρείται ελαττωμένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου (ψυχρή περιοχή) (12). Αν το έλλειμμα πρόσληψης είναι σταθερό τόσο στις λήψεις κοπώσεως, όσο και στις λήψεις ηρεμίας, η σπινθηρογραφική εικόνα είναι συμβατή με ουλή (μη βιώσιμο μυοκάρδιο). Αντιθέτως όταν στις λήψεις κοπώσεως απεικονίζεται περιοχή μειωμένης πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου με φυσιολογική στις λήψεις ηρεμίας (αναστρέψιμο έλλειμμα), τότε η απεικόνιση είναι συμβατή με ισχαιμία (4).

2.3.1 Ραδιοφάρμακα Επισημασμένα με Τεχνητίο 99m

Στις μέρες μας τα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται για το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου είναι το Sestamibi και η Τετροφοσμίνη. Το Sestamibi (Cadiolite) έλαβε έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) 1990 (29) και η Τετροφοσμίνη το 1996 (30). Τα εν λόγω φάρμακα επισημαίνονται με Τεχνητίο-99m (Tc-99m) και έχουν πια αντικαταστήσει το Θάλλιο-201 (Tl-201), το οποίο ήταν διαθέσιμο από τη δεκαετία του 70' (12). Υπερτερούν του Tl-201 λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής, ίσου με 6 ώρες (έναντι 73 ωρών), επιτρέποντας χαμηλότερη ακτινοβόληση του εξεταζόμενου (περίπου 0,3 mSv ανά mCi, έναντι 4,4 mSv ανά mCi για το Tl-201), αλλά και λόγω των φωτονίων που

εκπέμπουν, ενέργειας 140 KeV, τα οποία είναι ιδανικά για τη σπινθηρογραφική απεικόνιση (12).

Τα δύο λιπόφιλα φάρμακα έχουν παρόμοιους μηχανισμούς δράσης και κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης, προσλαμβάνονται από την καρδιά ανάλογα με την αιματική ροή και διαχέονται παθητικά, μέσω της κυτταρικής μεμβράνης του μυοκαρδίου. Το θετικά φορτισμένα λιπόφιλα μόρια έλκονται από τα αρνητικά φορτισμένα μιτοχόνδρια, όπου και παραμένουν παγιδευμένα, επιτρέποντας την απεικόνιση ακόμα και μερικές ώρες μετά τη χορήγηση (12).

Η επανακατανομή τους είναι πρακτικά αμελητέα, σε αντίθεση με το Tl-201, λόγος για τον οποίο απαιτούνται δυο διαφορετικές χορηγήσεις ραδιοφαρμάκου, μία μετά την κόπωση και μία σε συνθήκες ηρεμίας. Απεκκρίνονται δια της ηπατοχολικής οδού και, εν μέρη, μέσω των νεφρών, με την Τετροφοσμίνη να έχει ελαφρώς πιο γρήγορη απέκκριση από το Sestamibi (10). Είναι αυτή η ηπατοχολική απέκκριση, η οποία αποτελεί και ένα από τα σημαντικότερα μειονεκτήματα των ραδιοφαρμάκων επισημασμένων με Tc-99m, αφού η υποδιαφραγματική ενεργότητα του ραδιοφαρμάκου ενδέχεται να οδηγήσει, είτε σε ψευδώς μειωμένη πρόσληψη, είτε σε απόκρυψη κάποιου πραγματικού ελλείμματος πρόσληψης από το παρακείμενο κατώτερο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας (31).

2.3.2 Πρωτόκολλα Απεικόνισης Sestamibi/Τετροφοσμίνης

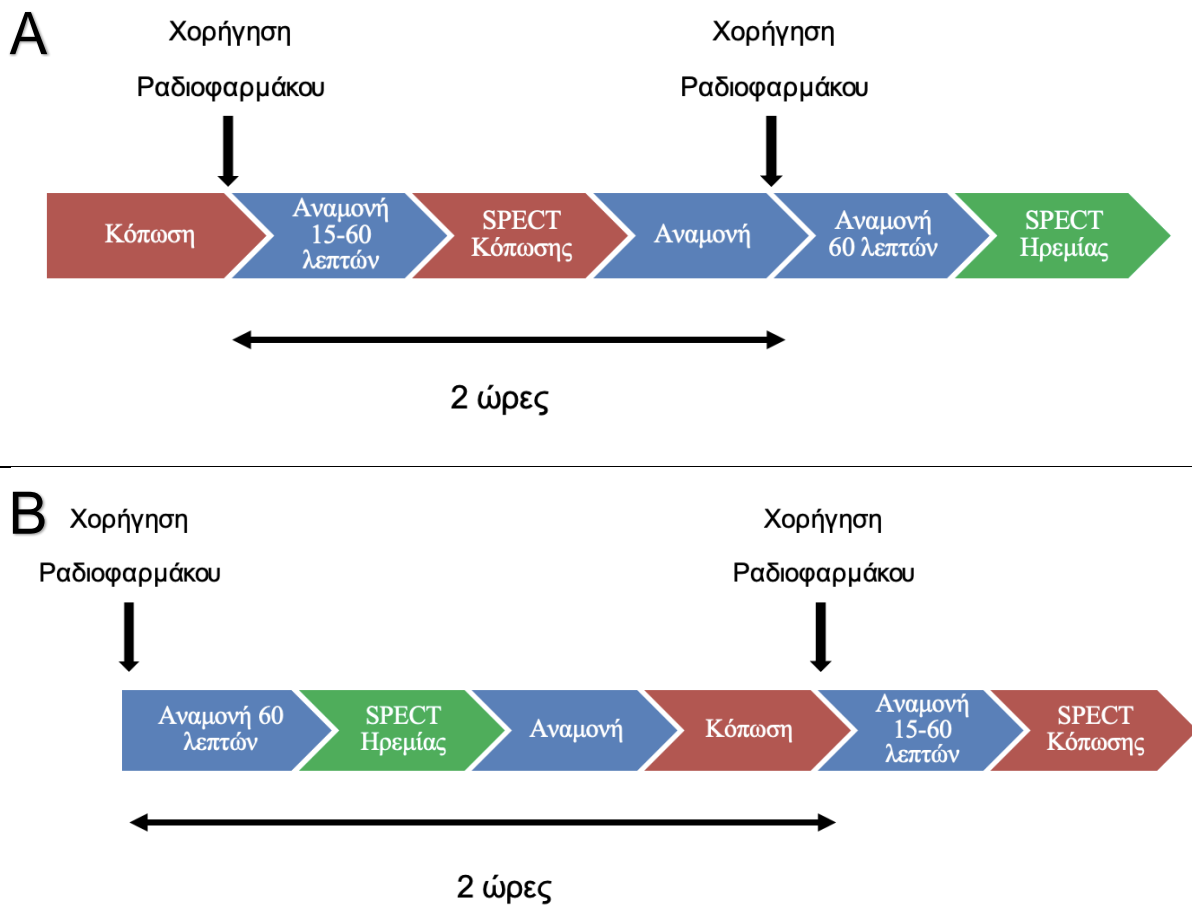
Για τη SPECT απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου υπάρχει μια σειρά διαφορετικών πρωτοκόλλων που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για τα ραδιοφάρμακα επισημασμένα με Tc-99m. Το κάθε πρωτόκολλο έχει τα δικά του πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και η επιλογή του θα πρέπει να βασίζεται στον προγραμματισμό του εργαστηρίου, στις ανάγκες του ασθενή, αλλά και στο κλινικό σενάριο υπό διερεύνηση.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της American Association of Nuclear Cardiology (ASNC) (9) η ελάχιστη αναμονή από τη χορήγηση του Tc-99m Sestamibi μέχρι την εκτέλεση του σπινθηρογραφήματος θα πρέπει να είναι 15 έως 20 λεπτά για τη φυσική κόπωση, 45 έως 60 λεπτά για τη λήψη ηρεμίας και 60 λεπτά σε περίπτωση φαρμακευτικής κόπωσης. Αντίστοιχα για την Τετροφοσμίνη οι χρόνοι αναμονής μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου είναι 10 έως 15 λεπτά για τη φυσική κόπωση, 30 έως 45 λεπτά για τη λήψη ηρεμίας και 45 λεπτά για τη φαρμακευτική κόπωση. Επειδή

η επανακατανομή με το Sestamibi και την Τετροφοσμίνη είναι ελάχιστη, η απεικόνιση μπορεί να καθυστερήσει έως και 2 ώρες από τη χορήγηση εφόσον χρειάζεται.

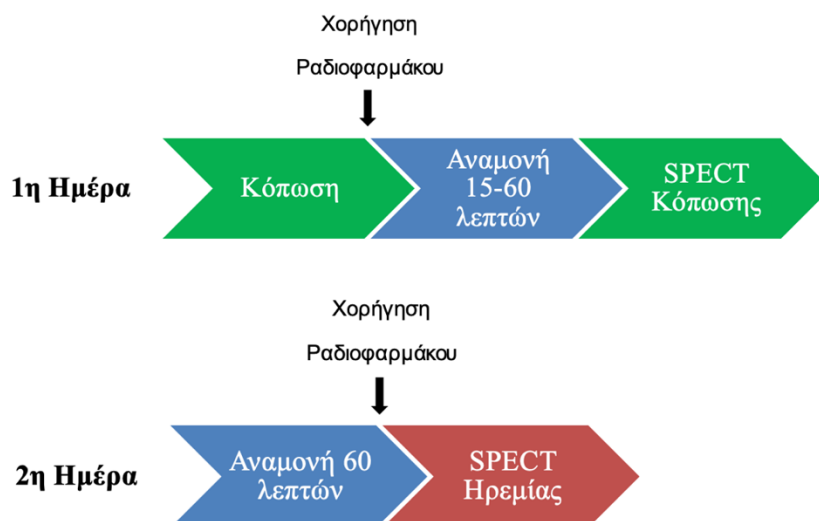
Για πολλούς ασθενείς, η απεικόνιση 2 ημερών δεν είναι πρακτική και για αυτόν τον λόγο το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου πραγματοποιείται συνήθως χρησιμοποιώντας πρωτόκολλο 1 ημέρας (**Εικόνα E.1**). Αυτό απαιτεί χαμηλότερη ενεργότητα ραδιοφαρμάκου για την πρώτη χορήγηση (8-12 mCi) και υψηλότερη για τη δεύτερη (περίπου τα τρία τέταρτα της συνολικής ενεργότητας για την εξέταση). Σύμφωνα με το αρχικά προτεινόμενο πρωτόκολλο του 1990 απαιτείται μια αναμονή 2 ωρών μεταξύ των δύο χορηγήσεων, ώστε να αποφευχθεί το φαινόμενο «shine-through», δηλαδή να εμπλακεί η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από την πρώτη χορήγηση στην απεικόνιση μετά τη δεύτερη χορήγηση. Ωστόσο, η απλή αύξηση της ενεργότητας της δεύτερης χορήγησης παρέχει την ίδια αναλογία πυκνότητας κρούσεων που επιτυγχάνεται αφήνοντας την πρώτη δόση να διασπαστεί (20% σε 2 ώρες). Μια αναλογία ενεργοτήτων 3:1 με καθυστέρηση 2 ωρών και αναλογία 3,5 προς 4:1 χωρίς καθυστέρηση παρέχει παρόμοια αποτελέσματα (9).

Το πρωτόκολλο 1 ημέρας κόπωσης-ηρεμίας (stress-rest) (**Εικόνα E.1A**) επιτρέπει την αποφυγή της λήψης ηρεμίας (stress-only) σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς (32) με φυσιολογικό σπινθηρογράφημα κόπωσης, μειώνοντας σημαντικά την ακτινοβόληση του εξεταζόμενου (33). Από την άλλη το πρωτόκολλο ηρεμίας-κόπωσης (rest-stress) (**Εικόνα E.1B**) επιτρέπει την πιθανή ανάδειξη παροδικής ισχαιμικής διάτασης σε όλους τους ασθενείς, ενώ η συνολική διάρκεια του πρωτόκολλου μπορεί να είναι ελαφρώς μειωμένη, ειδικά στην περίπτωση φυσική κόπωσης όπου η ελάχιστη αναμονή για τη σπινθηρογραφική λήψη κόπωσης είναι 15 λεπτά. Σε κάθε περίπτωση, το σημαντικότερο μειονέκτημα παραμένει η αδυναμία τέλεσης stress-only πρωτόκολλων (34).



Εικόνα Ε.1. Πρωτόκολλο 1 ημέρας. **Α)** Κόπωσης – Ηρεμίας **Β)** Ηρεμίας-Κόπωσης

Ιδανικά, οι σπινθηρογραφικές λήψεις κοπώσεως και ηρεμίας με ραδιοφάρμακα επισημασμένα με Tc-99m θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε δύο ξεχωριστές ημέρες, ώστε να αποφεύγεται το ενδεχόμενο παρερμηνείας του δεύτερου σπινθηρογραφήματος, λόγω υπολειπόμενης ενεργότητας («shine-through») από την πρώτη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου στη δεύτερη. Τα πρωτόκολλα 2 ημερών (**Εικόνα Ε.2**) επιτρέπουν τη χορήγηση των χαμηλότερα δυνατών ενεργοτήτων και στις δύο χορηγήσεις του ραδιοφαρμάκου (34). Σε παχύσαρκους ασθενείς (π.χ. BMI >35) ή σε γυναίκες ασθενείς όπου αναμένεται σημαντική εξασθένηση λόγω του μαστού, μια χαμηλή δόση ραδιοφαρμάκου μπορεί να οδηγήσει σε μη βέλτιστες εικόνες. Οι ενεργότητες σε αυτές τις περιπτώσεις μπορούν να τροποποιηθούν στα 18 έως 30 mCi, τόσο στην κόπωση όσο και στην ηρεμία (9).



Εικόνα Ε.2. Πρωτόκολλα 2 ημερών

2.3.3 Gated SPECT

Πέραν της απλής τομογραφικής λήψης SPECT (ungated SPECT), υπάρχει δυνατότητα συγχρονισμού της τομογραφίας με το διάστημα R-R του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (gated SPECT), μέσω της τοποθέτησης των απαγωγών των άκρων. Η μέθοδος επιτυγχάνει δυναμικές λήψεις στοχεύοντας στην απόκτηση κλινικά σημαντικών πληροφοριών, γύρω από τη λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας, ανεξάρτητων από εκείνων που προέρχονται από τα δεδομένα της αιμάτωσης (35). Πιο συγκεκριμένα μέσω της gated SPECT επιτυγχάνεται:

- Η εκτίμηση του τελεδιαστολικού και του τελεσυστολικού όγκου της αριστεράς κοιλίας, ώστε να είναι δυνατός ο υπολογισμός του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (35), αλλά και η καλύτερη ανάδειξη τυχόν παροδικής ισχαιμικής διάτασης (transient ischemic dilation - TID), ή οποία έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας κλινικά χρήσιμος δείκτης σοβαρής στεφανιαίας νόσου (36–38).
- Η οπτική, αλλά και ποσοτική εκτίμηση της κινητικότητας των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας, μέσω της αξιολόγησης των συσπάσεων του ενδοκαρδιακού τοιχώματος κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (35).
- Η ανάδειξη της συστολικής πάχυνσης των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας, η οποία αποτελεί ένδειξη βιώσιμου μυοκαρδίου και επιτρέπει την καλύτερη διαφορική διάγνωση μεταξύ ουλής ή σφάλματος εξασθένησης

(attenuation artefact) στην περίπτωση των μόνιμων ελλειμάτων πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου (35,39).

2.3.4 Διαγνωστική Ακρίβεια και Προγνωστική Αξία

Σύμφωνα με μια μέτα-ανάλυση του 2012 (40), η οποία έθετε ως μέθοδο αναφοράς την ανάδειξη στενώσεων άνω του 50% στην επεμβατική στεφανιαία αγγειογραφία, η ευαισθησία του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης μυοκαρδίου, στο επίπεδο του ασθενούς, ανέρχεται στο 88%, ενώ η ειδικότητα στο 61%, ενώ στο επίπεδο των αγγείων οι αντίστοιχες τιμές είναι 69% και 79% (Πίνακας Γ5). Ανάλογα το είδος της κόπωσης, είτε αυτή είναι φυσική είτε φαρμακευτική με αδενοσίνη, διπυριδαμόλη ή δοβουταμίνη, οι αντίστοιχες ευαισθησίες ανέρχονται στο 90%, 91%, 85% και 83% και οι αντίστοιχες ειδικότητες στο 59%, 78%, 72% και 74%. Όταν οι μελέτες περιλάμβαναν ασθενείς με νόσο τριών αγγείων σε υψηλό ποσοστό ($\geq 18\%$ των ασθενών), η ειδικότητα του σπινθηρογραφήματος ήταν σημαντικά χαμηλότερη (47% έναντι 75%), ενώ η ευαισθησία παρέμενε σε υψηλά επίπεδα (91% έναντι 86%).

Σύμφωνα με μία νεότερη μέτα-ανάλυση του 2014 (41), η οποία έθετε ως μέθοδο αναφοράς την επεμβατική στεφανιαία αγγειογραφία με υπολογισμό της κλασματικής εφεδρείας ροής (fractional flow reserve – FFR), η ευαισθησία και η ειδικότητα του σπινθηρογραφήματος, ανά ασθενή, ανέρχεται στο 74% και 79% αντίστοιχα, ενώ ανά αγγείο η ευαισθησία είναι της τάξεως του 61% και η ειδικότητα 84% (Πίνακας Ε.5).

Σε κάθε περίπτωση το αρνητικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου έχει αρνητική προγνωστική αξία της τάξεως του 99%, η οποία μεταφράζεται σε 0,58% πιθανότητα ετήσιων καρδιακών επεισοδίων σε ασθενείς με αρνητικό σπινθηρογράφημα αντίστοιχη με αυτή του γενικού πληθυσμού (28), ενώ η πιθανότητα καρδιακών επεισοδίων σε ασθενείς με παθολογικό σπινθηρογράφημα είναι ως και 12 φορές υψηλότερη (7,4% έναντι 0,6%). Επιπλέον η ανάδειξη μόνιμων ελλειμάτων συμβατών με ουλή είναι πιο συχνά προγνωστικός παράγων θανάσιμων καρδιακών επεισοδίων, έναντι των αναστρέψιμων ελλειμμάτων συμβατών με ισχαιμία (42).

	Ευαισθησία (95% ΔΕ)	Ειδικότητα (95% ΔΕ)
Μέθοδος αναφοράς Στεφανιαία Αγγειογραφία (40)		
Ανά Ασθενή	88% (88-89%)	61% (59-62%)
Ανά Αγγείο	69% (68-70%)	79% (78-80%)
Μέθοδος αναφοράς Στεφανιαία Αγγειογραφία με υπολογισμό της FFR (41)		
Ανά Ασθενή	74% (67-79%)	79% (74-83%)
Ανά Αγγείο	61% (56-66%)	84% (81-87%)

Πίνακας Ε.5. Ευαισθησίες και Ειδικότητες Σπινθηρογραφήματος Αιμάτωσης Μυοκαρδίου (40,41).

FFR = κλασματική εφεδρεία ροής, ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης

2.3.5 Περιορισμοί

Ακτινοβολία

Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου, όπως και κάθε άλλη εξέταση πυρηνικής ιατρικής, προϋποθέτει την έκθεση του ασθενούς σε ακτινοβολία. Δεδομένου ότι ο κίνδυνος της έκθεσης σε ακτινοβολία είναι στοχαστικός και δεν υπάρχει ασφαλές κατώτερο όριο, όλες οι χορηγήσεις ραδιοφαρμάκων θα πρέπει να είναι οι χαμηλότερα εφικτές, με αλλά λόγια να βασίζονται στην αρχή ALARA (As Low as Reasonably Achievable) (43). Η ακτινοβόληση του ασθενούς εξαρτάται από το είδος του ραδιοφαρμάκου, θάλλιο ή ραδιοφάρμακα επισημασμένα με τεχνητό, και είναι ανάλογη της συνολικής ενεργότητας που θα χορηγηθεί κατά τη μελέτη. Η συνολική ενεργότητα εξαρτάται από διάφορους παράγοντες:

- Το είδος της κάμερας, Anger-SPECT ή CZT-SPECT, με τις έτερες νεότερες κάμερες να υπερέχουν, λόγω της σημαντικά υψηλότερης ευαισθησίας φωτονίων, ως και πέντε φορές υψηλότερη, επιτρέποντας τη χορήγηση χαμηλότερης ενεργότητας ραδιοφαρμάκου με αντίστοιχα χαμηλότερη ακτινοβόληση του ασθενούς (44,45)
- Το σωματότυπο του ασθενούς, με την ενεργότητα να προσαρμόζεται αναλόγως του δείκτη σωματικής μάζας (body mass index – BMI), ειδικά

σε παχύσαρκους ασθενείς, ώστε να διασφαλίζεται η ποιότητα των σπινθηρογραφικών λήψεων (9,46)

- Το είδος του πρωτόκολλου, μιας ή δύο ημερών, με το πρώτο να επιφέρει υψηλότερη ακτινοβολήση του ασθενούς, λόγω της τριπλάσιας ενεργότητας που χορηγείται κατά τη δεύτερη λήψη (9,10).
- Την αποφυγή της λήψης ηρεμίας σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς (32) με φυσιολογικό σπινθηρογράφημα κόπωσης, μειώνοντας σημαντικά την ακτινοβολήση του εξεταζόμενου, ειδικά στα πρωτόκολλα μιας ημέρας (33).

Σφάλματα Εξασθένησης (Attenuation Artifacts)

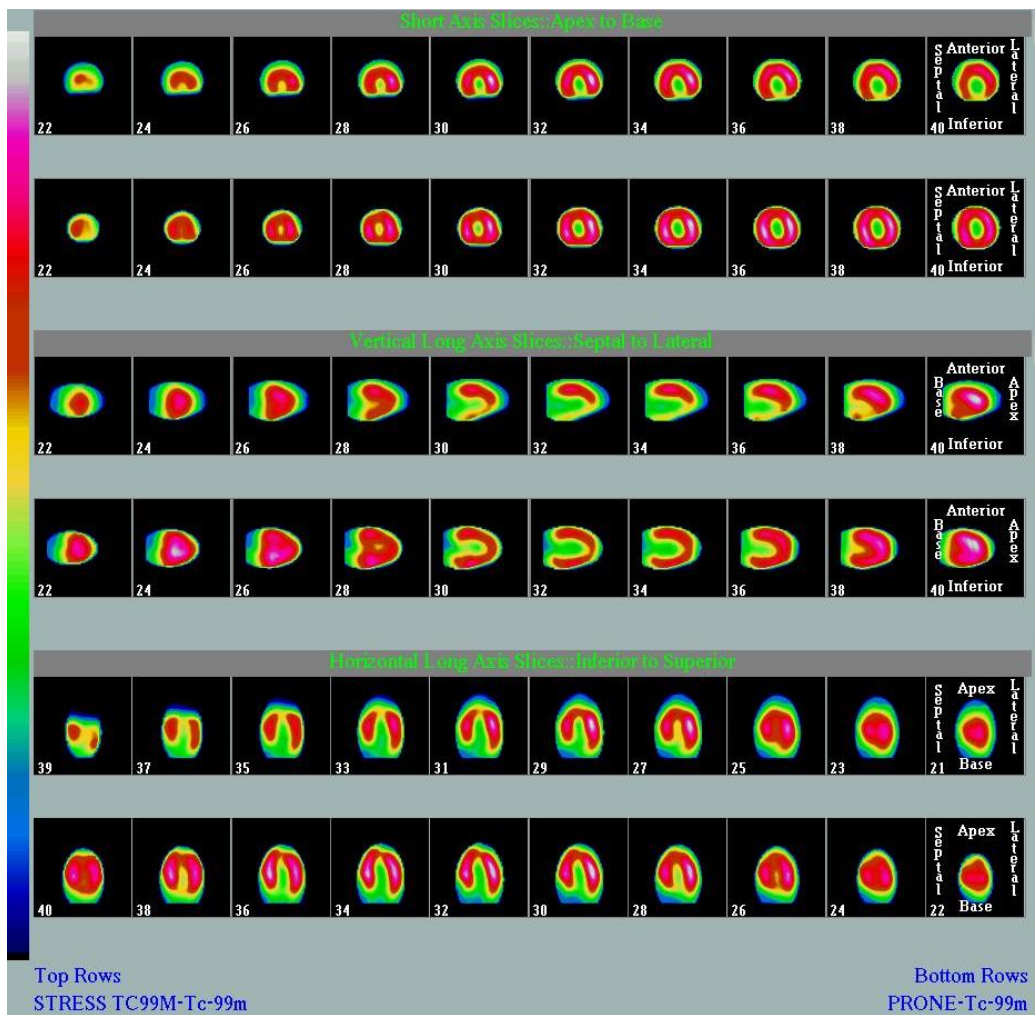
Η εξασθένηση των φωτονίων από το σώμα του ασθενούς είναι υπεύθυνη για ένα από τα πιο συνήθη σφάλματα (artifacts) του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Ένα ιδιαίτερα αυξημένο BMI έχει ως αποτέλεσμα ελαττωμένο αριθμό κρούσεων, γεγονός που προκαλεί μια πιο θορυβώδη εικόνα και ως εκ τούτου λιγότερο διαγνωστική. Αυτό μπορεί να μετριαστεί με την προσαρμογή της ενεργότητας του ραδιοφαρμάκου με βάση το σωματικό βάρος (9,46).

Ακόμα πιο προβληματική, ωστόσο, είναι η εστιακή εξασθένηση. Συνήθως οφείλεται στο διάφραγμα και στους μαστούς στις γυναίκες. Ήδη από την εποχή της επίπεδης απεικόνισης, είχαν παρατηρηθεί, ειδικά στην πλάγια λήψη, ελλείμματα αιμάτωσης στο κατώτερο τοίχωμα σε υγιείς εξεταζόμενους, τα οποία οφείλονταν σε απορρόφηση της ακτινοβολίας των φωτονίων χαμηλής ενέργειας από το αριστερό ημιδιάφραγμα (47). Ανάλογα ελλείμματα, λόγω των υπερκείμενων μαστών στις γυναίκες, ανέδειξαν πρώτοι οι Stolzenberg και Kaminsky (48), τα οποία εμφανίζονται συνήθως στην κορυφή και στο πρόσθιο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας (49). Είναι σημαντικό να εκτιμάται το μέγεθος και η πυκνότητα των μαστών, μέσω της αξιολόγησης των ανεπεξέργαστης τομογραφίας και σε περίπτωση σφάλματος εξασθένησης να επαναλαμβάνεται η τομογραφία μετά από ανύψωση του μαστού (31).

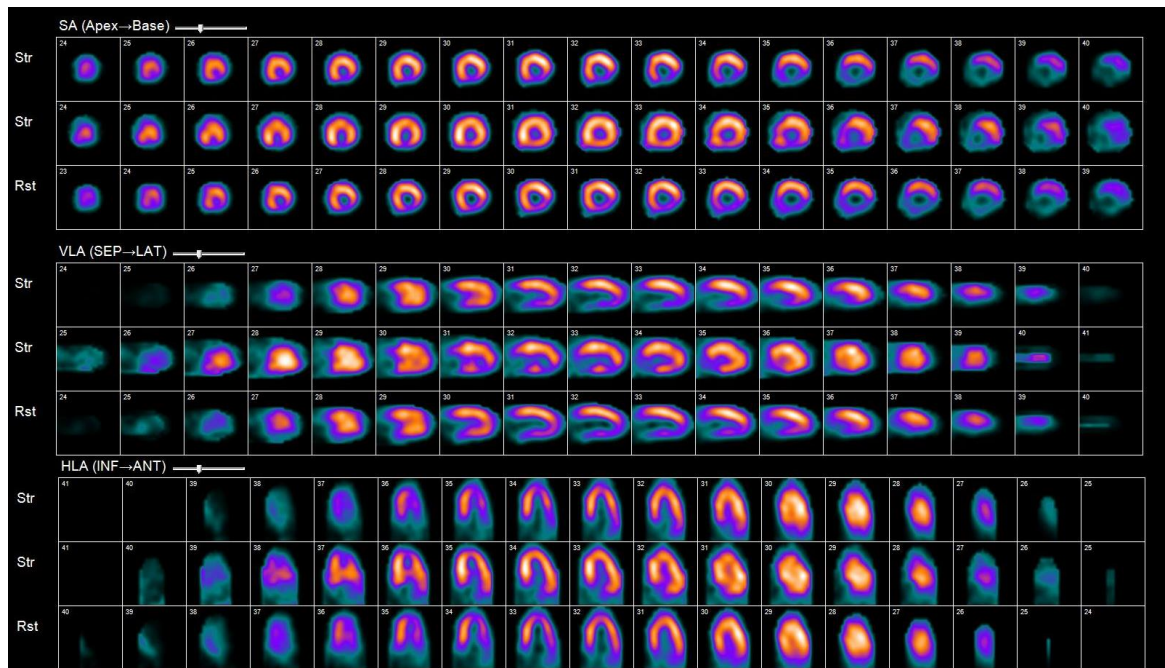
Οι νεότερες κάμερες SPECT/CT επιτυγχάνουν, μέσω της χρήσης της υπολογιστικής τομογραφίας χαμηλής δόσης, διόρθωση της εξασθένησης (attenuation correction) για την ανάδειξη των ψευδών ελλειμμάτων αιμάτωσης (31), Στην

περίπτωση, όμως, της απλής SPECT τεχνολογίας τα σφάλματα εξασθένησης μπορούν να αντιμετωπιστούν με δύο τρόπους:

- **Την τομογραφική λήψη με τον εξεταζόμενο σε πρηνή θέση.** Από τη δεκαετία του 70 είχε παρατηρηθεί ότι η τοποθέτηση του εξεταζόμενου σε δεξιά πλάγια θέση και η επανάληψη της αριστεράς πλάγιας επίπεδης λήψης είναι ικανή να αποκαλύψει σφάλματα εξασθένησης στο κατώτερο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας, λόγω της μεταβολής των συσχετισμών μεταξύ καρδιάς και αριστερού ημιδιαφράγματος (50). Παρότι η ίδια μέθοδος δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη SPECT απεικόνιση, ερευνητές από τη Γαλλία (51) και τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) (52) πρότειναν ως λύση την τομογραφική λήψη με τον ασθενή σε πρηνή θέση. Κατά την πρηνή απεικόνιση, η καρδιά μετατοπίζεται ελαφρώς προς τα πάνω, ενώ το διάφραγμα ωθείται προς τα κάτω, αυξάνοντας την απόσταση μεταξύ του διαφράγματος και του κατωτέρου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (53). Η μέθοδος είναι ικανή να αποκαλύψει σφάλματα εξασθένησης τόσο στο κατώτερο (παραδείγματα είναι οι **Εικόνες E.3 και E.4**), αλλά και στο πρόσθιο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας βελτιώνοντας την ειδικότητα της SPECT απεικόνισης (54). Επιπλέον, οι αρνητικές εξετάσεις, ύστερα από συνδυασμένη χρήση υπτίας και πρηνής λήψης, έχουν αντίστοιχα χαμηλά ποσοστά ετήσιων καρδιακών επεισοδίων με τις αρνητικές εξετάσεις με εκτέλεση μόνο της υπτίας λήψης (55).

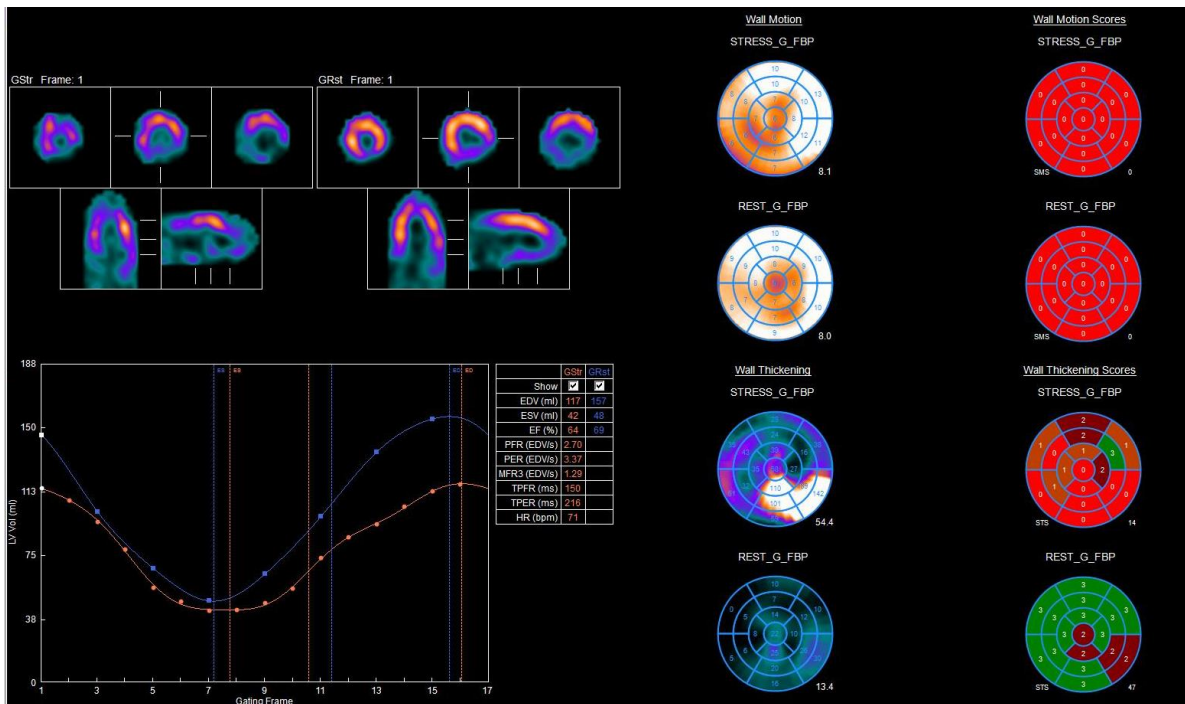


Εικόνα Ε.3. Σπινθηρογράφημα Αιμάτωσης Μυοκαρδίου με λήψεις σε ύπτια και πρηνή θέση. Στις λήψεις σε ύπτια θέση (πάνω σειρές) τόσο στον βραχύ άξονα (short axis) όσο και στον κάθετο επιμήκη άξονα (vertical long axis) αναγνωρίζεται ελαττωμένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το κατώτερο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας, η οποία βελτιώνεται κατά τη λήψη σε πρηνή θέση.



Εικόνα Ε.4. Στην παρούσα μελέτη παρατηρείται ελαττωμένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το κατώτερο και το κατώτερο-πλάγιο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας κατά τη λήψη κόπωσης σε ύπτια θέση. Κατά τη λήψη κοπώσεως σε πρηνή θέση παρατηρείται μερική βελτίωση της πρόσληψης, ιδίως στα μέσα και βασικά τμήματα του κατωτέρου και κατωτέρου-πλάγιου τοιχώματος, θέτοντας υπόνοια σφάλματος εξασθένησης. Κατά τη λήψη ηρεμίας σε ύπτια θέση δεν παρατηρείται περαιτέρω βελτίωση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου.

- **Την gated SPECT.** Η gated SPECT μέσω της αξιολόγησης της λειτουργικότητας ή/και της ανάδειξης συστολικής πάχυνσης των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας μπορεί να θέσει υπόνοια σφάλματος εξασθένησης. Ένα σταθερό έλλειμμα αιμάτωσης σε τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας με φυσιολογικής κινητικότητα είναι συμβατό με σφάλμα εξασθένησης. Επιπλέον η ανάδειξη συστολικής πάχυνσης του τοιχώματος, η οποία στην Gated SPECT απεικονίζεται ως πιο «λαμπρό» τοίχωμα κατά τη συστολή (**Εικόνα Ε.5**), λόγω του φαινομένου του μερικού όγκου (partial volume effect), ενισχύει περαιτέρω τη διάγνωση σφάλματος εξασθένησης (35,39).



Εικόνα Ε.5. Κατά την επεξεργασία των Gated SPECT τομογραφιών της ίδιας εξέτασης με την εικόνα Ε.4, παρατηρείται φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλία με απουσία διαταραχών κινητικότητας, αλλά και εικόνα συστολικής πάχυνσης στο κατώτερο και το κατώτερο-πλάγιο τοίχωμα, καθ'υπεροχήν στην τομογραφία κόπωσης. Το γεγονός αυτό ενισχύει την υπόνοια σφάλματος εξασθένησης, όχι μόνο για τα μέσα και βασικά τμήματα του κατωτέρου και του κατωτέρου-πλαγίου τοιχώματος, αλλά και για το κορυφαίο τμήμα του κατωτέρου.

Ισορροπημένη Ισχαιμία (Balanced Ischemia)

Εάν υπάρχει μειωμένη αιμάτωση σε όλα τα τοιχώματα του μυοκαρδίου, λόγω στεφανιαίας νόσου τριών αγγείων ή στελέχους, οι βλάβες μπορεί να μην αναγνωριστούν, ιδιαίτερα εάν η μείωση είναι παρόμοιου μεγέθους σε όλα τα τοιχώματα του μυοκαρδίου (η λεγόμενη "ισορροπημένη ισχαιμία") (31). Η Gated SPECT, μέσω του υπολογισμού του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (35), αλλά και της ανάδειξης τυχόν παροδικής ισχαιμικής διάτασης μπορεί να αποκαλύψει εμμέσως την ισορροπημένη ισχαιμία σε μια αρνητική εξέταση (36–38). Καλύτερη λύση υπόσχονται οι νεότερες CZT-SPECT κάμερες, οι οποίες παρέχουν τη δυνατότητα εκτίμησης της εφεδρείας αιμάτωσης του μυοκαρδίου (myocardial perfusion reserve –

MPR), η οποία είναι ανάλογη της στεφανιαίας εφεδρείας (coronary flow reserve - CFR), δηλαδή του κλάσματος της αιματικής ροής σε κατάσταση υπεραιμίας (Q_{max}) προς την αιματική ροή σε κατάσταση ηρεμίας (Q_{rest}). Υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ του MPR και της έκτασης και της σοβαρότητας της στεφανιαίας νόσου. Η συνολική MPR σχετίζεται σημαντικά με την έκταση της ΣΝ όσον αφορά τον αριθμό των αποφραγμένων αγγείων και είναι σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με νόσο των 3 αγγείων σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς νόσο 3 αγγείων (56,57).

Κεφάλαιο 3: Ενδείξεις Σπινθηρογραφήματος Αιμάτωσης Μυοκαρδίου

Σε μια προσπάθεια να βελτιστοποιηθεί από τη μια η χρήση του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου και από την άλλη να ελαχιστοποιηθούν οι άσκοπες διαγνωστικές δαπάνες στις ΗΠΑ, δημοσιεύθηκαν το 2005, για πρώτη φορά, τα Κριτήρια Κατάλληλης Χρήσης του Σπινθηρογραφήματος Αιμάτωσης Μυοκαρδίου (Appropriate Use Criteria – AUC) (58) με την πρώτη αναθεώρηση τους 4 χρόνια μετά (59). Οι συγγραφείς όρισαν ως κατάλληλη απεικονιστική μέθοδο για μια συγκεκριμένη ένδειξη, για την οποία η μελέτη θεωρείται αποδεκτή και λογική επιλογή, τη μελέτη της οποίας η αναμενόμενη πρόσθετη πληροφορία, σε συνδυασμό με την κλινική κρίση, υπερβαίνει σημαντικά τις αναμενόμενες αρνητικές επιπτώσεις (59).

Λίγα χρόνια αργότερα τα κριτήρια διευρύνθηκαν ώστε να εμπεριέχουν και τις λοιπές καρδιαγγειακές μεθόδους για την ανάδειξη σταθερής ΣΝ (27), όπως το τεστ κοπώσεως, η μαγνητική τομογραφία καρδιάς και το δυναμικό ηχοκαρδιογράφημα. Ως σταθερή ΣΝ ορίζονται επεισόδια διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ των απαιτήσεων και της παροχής αίματος (ισχαιμία) ή οξυγόνου (υποξία) στο μυοκάρδιο, τα οποία συχνά προκαλούνται κατά την άσκηση ή ύστερα από ψυχολογικό ή άλλου είδους stress. Αυτά τα επεισόδια ισχαιμίας ή υποξίας συχνά συνοδεύονται από παροδικό οπισθοστερνικό άλγος (στηθάγχη) (5).

Ανάλογα με τα Αμερικάνικα Κριτήρια Κατάλληλης Χρήσης, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας, η European Society of Cardiology (ESC) έχει εκδώσει μια σειρά από κατευθυντήριες οδηγίες τόσο για τη σταθερή ΣΝ (5), όσο και για μια σειρά από άλλα κλινικά σενάρια, στα οποία η χρήση του σπινθηρογραφήματος κρίνεται σημαντική (6,7,60). Παρά την απουσία κοινών κατευθυντήριων οδηγιών από τις δύο εταιρείες, οι ποικίλες ενδείξεις του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης μυοκαρδίου είναι παρόμοιες μεταξύ των διαφόρων δημοσιεύσεων.

3.1 Υποψία Στεφανιαίας Νόσου

Η κύρια ένδειξη του σπινθηρογραφήματος παραμένει η υποψία ΣΝ. Σύμφωνα με τις οδηγίες της ESC, η μη επεμβατική ανίχνευση της ΣΝ απαιτεί αρχικά την κλινική αξιολόγηση της πιθανότητας της εν λόγω διάγνωσης πριν τη μελέτη, τη λεγόμενη Pre-Test Probability (PTP) (5). Καθοριστικοί παράγοντες για τον υπολογισμό της PTP είναι η ηλικία, το φύλο, αλλά και το είδος του συμπτώματος του ασθενούς (τυπική στηθάγχη, άτυπη στηθάγχη ή μη στηθαγχικό άλγος) (61).

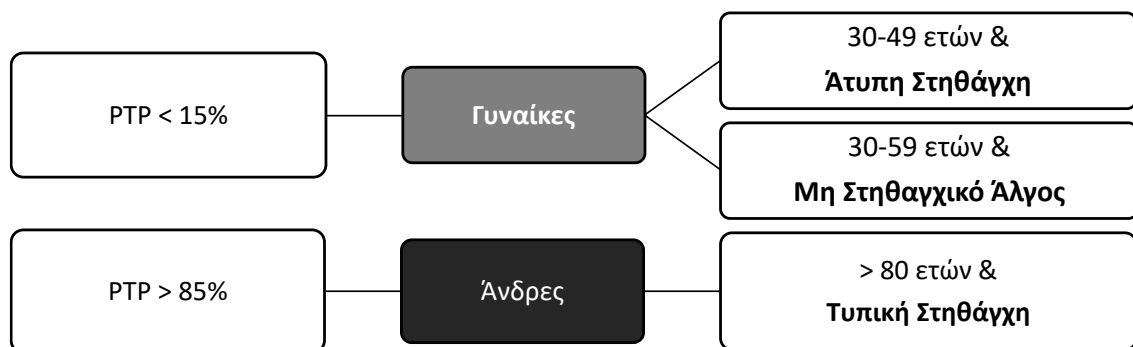
3.1.1 Συμπτωματικοί Ασθενείς

Ως τυπική στηθάγχη ορίζεται το θωρακικό άλγος ή ενόχλημα το οποίο έχει τα παρακάτω τρία χαρακτηριστικά:

- 1) οπισθοστερνική θέση
- 2) προκαλείται κατά την προσπάθεια ή το συναισθηματικό stress
- 3) υφίεται κατά την ηρεμία ή μετά τη χορήγηση νιτρογλυκερίνης.

Άτυπο θωρακικό άλγος ή πιθανή στηθάγχη ονομάζεται το θωρακικό άλγος ή ενόχλημα που έχει δύο από τα χαρακτηριστικά της τυπικής στηθάγχης. Στην περίπτωση που το θωρακικό άλγος ή ενόχλημα διαθέτει μόνο ένα ή κανένα από τα χαρακτηριστικά της τυπικής στηθάγχης, τότε ονομάζεται μη στηθαγχικό άλγος (62).

Οι συγγραφείς των Ευρωπαϊκών οδηγιών για τη διαχείριση των ασθενών με υποψία ΣΝ (5) συστήνουν την αποφυγή μη επεμβατικών εξετάσεων για την ανίχνευση της εν λόγω νόσου σε συμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλή PTP < 15%, όπως γυναίκες ηλικίας 30-49 με άτυπα θωρακικά άλγη ή γυναίκες ηλικίας 30-59 ετών με μη στηθαγχικό ενόχλημα, και υψηλή PTP > 85%, δηλαδή άνδρες ηλικίας άνω των 80 ετών με τυπική στηθάγχη (**Εικόνα Ε.6**).

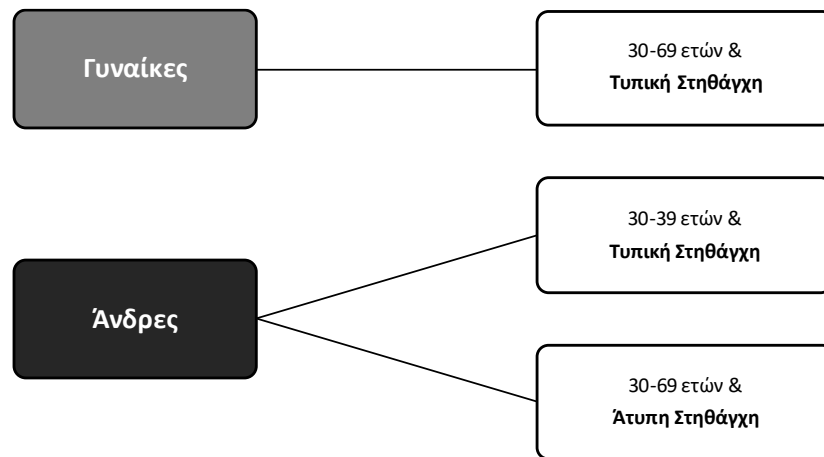


Εικόνα Ε.6. Αντενδείξεις του Σπινθηρογραφήματος Αιμάτωσης Μυοκαρδίου σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες (5)

Το σκεπτικό των ανωτέρω επιλογών βασίζεται στο γεγονός ότι, κατά μέσο όρο, οι μη επεμβατικές μελέτες για την ανίχνευση της ΣΝ έχουν ευαισθησία και ειδικότητα της τάξεως του 85%. Αν υποθέσουμε ότι ασθενείς με PTP < 15% είναι όλοι υγιείς και αυτοί με PTP > 85% είναι όλοι πάσχοντες τότε η αποφυγή της πραγματοποίησης οποιασδήποτε μη επεμβατικής μελέτης σε αυτές τις κατηγορίες ασθενών θα αποφέρει

λιγότερα ψευδή αποτελέσματα. Καταλήγοντας, η χρήση του σπινθηρογραφήματος σύμφωνα με τις οδηγίες της ESC έχει ένδειξη σε συμπτωματικούς ασθενείς στις εξής περιπτώσεις:

1) όταν η PTP είναι 66-85% (**Εικόνα Ε.7**)



Εικόνα Ε.7. Ασθενείς με PTP 66-85% έχουν ένδειξη για Σπινθηρογράφημα Αιμάτωσης Μυοκαρδίου σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες (5)

2) όταν η PTP είναι 15-65%, αλλά καλό είναι να προηγείται τεστ κοπώσεως (**Εικόνα Ε.8**)

3) όταν το κλάσμα εξώθησης < 50% και οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν τυπική στηθάγχη



Εικόνα Ε.8. Ασθενείς με PTP 15-65% έχουν ένδειξη για Σπινθηρογράφημα Αιμάτωσης Μυοκαρδίου σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες, αλλά καλό είναι να προηγείται Τεστ Κοπώσεως (5)

Οι συγγραφείς των Αμερικάνικων κριτηρίων κατάλληλης χρήσης για την ανίχνευση και την εκτίμηση του κινδύνου της σταθερής ισχαιμικής καρδιακής νόσου (27), θεωρούν ότι το σπινθηρογράφημα είναι σπάνια κατάλληλο σε συμπτωματικούς ασθενείς με PTP < 10% (άνδρες ηλικίας έως 39 και γυναίκες έως 59 ετών με μη στηθαγχικό ενόχλημα καθώς και γυναίκες έως 49 ετών με άτυπη στηθάγχη), που δύνανται να κάνουν φυσική κόπωση και έχουν διαγνωστικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, Θεωρείται, αντιθέτως, κατάλληλο όταν:

- η PTP είναι άνω του 10%
- η PTP είναι κάτω του 10%, αλλά το ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας είναι μη ερμηνεύσιμο (κατασπάσεις του τμήματος S-T \geq 0,1 mV, LBBB, βηματοδοτικός ρυθμός, σύνδρομο Wolff-Parkinson-White ή λήψη δακτυλίτιδας) και δεν επιτρέπει την αξιολόγηση των μεταβολών κατά την κόπωση ή ο ασθενής δε δύναται να υποβληθεί σε φυσική κόπωση.

3.1.2 Ασυμπτωματικοί Ασθενείς

Σε μια προσπάθεια μείωσης των θανάτων καρδιακής φύσεως στον γενικό πληθυσμό ενηλίκων, έχουν δημοσιευθεί και τακτικά αναθεωρηθεί διάφοροι αλγόριθμοι για τον υπολογισμό του καρδιοαγγειακού κινδύνου, όπως ο Framingham (63), SCORE (64) και οι πρόσφατες αναθεωρήσεις SCORE2 (65) και SCORE2-OP (66), PROCAM (67) και άλλοι. Ο υπολογισμός βασίζεται στη χρήση διαφόρων παραγόντων καρδιακού κινδύνου, όπως η ηλικία, το φύλο, τα επίπεδα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL), η αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης. Σε περιπτώσεις όπου δεν είναι ξεκάθαρη η κατάταξη του καρδιοαγγειακού κινδύνου, η χρήση κατάλληλων εξετάσεων, όπως η μέτρηση του ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία (Calcium Score), ενδέχεται να μεταβάλει την αρχική εκτίμηση (68). Σε κάθε περίπτωση, η χρήση απεικονιστικών μεθόδων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, όπως το σπινθηρογράφημα, ενδείκνυται μόνο σε πολύ συγκεκριμένες περιπτώσεις.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC (5) η χρήση του Σπινθηρογραφήματος Αιμάτωσης Μυοκαρδίου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με υποψία στεφανιαίας νόσου έχει ένδειξη όταν αφορά:

- διαβητικούς ασθενείς
- ενήλικες με σοβαρό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου

- ή ασθενείς οι οποίοι κρίνονται υψηλού κινδύνου βάση προηγούμενων εξετάσεων, όπως ασθενείς με Calcium Score > 400.

Τα Αμερικάνικα Κριτήρια Κατάλληλης Χρήσης (27) από την πλευρά τους, συστήνουν τη χρήση του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης μυοκαρδίου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς:

- ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου, όταν το ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας είναι μη ερμηνεύσιμο ή ο ασθενής δε δύναται να υποβληθεί σε φυσική κόπωση
- υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

3.2 Παρακολούθηση Ασθενών με Σταθερή Στεφανιαία Νόσο

Οι ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικοί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ο Ευρωπαϊκός Σύλλογος Αναισθησιολογίας (European Society of Anaesthesiology - ESA) θεωρεί χρήσιμη τη διενέργεια απεικονιστικών δοκιμασιών κόπωσης, όπως το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου, μετά τη λήξη της περιόδου, για την οποία η προηγούμενη εξέταση θεωρείται έγκυρη (5). Σύμφωνα με τις νεότερες οδηγίες του ESA και του Ευρωπαϊκού Συλλόγου Κάρδιο-Θώρακο Χειρουργικής (European Association of Cardio-Thoracic Surgery – EACTS) η εν λόγω περίοδος ανέρχεται σε τουλάχιστον 6 μήνες μετά από επέμβαση επαναγγείωσης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, 1 χρόνο μετά από στεφανιαία διαδερμική επέμβαση (percutaneous coronary intervention – PCI) ή 5 χρόνια μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (coronary artery bypass graft – CABG) (6). Ανάλογες είναι και οι συστάσεις των Αμερικάνικων κριτηρίων κατάλληλης χρήσης για την ανίχνευση και την εκτίμηση του κινδύνου σταθερής ισχαιμικής καρδιακής νόσου (27).

Σε περίπτωση νεοεμφανιζόμενων ή υποτροπιάζόντων συμπτωμάτων, τόσο οι αμερικάνικες, όσο και οι ευρωπαϊκές οδηγίες συστήνουν τη διενέργεια απεικονιστικών δοκιμασιών κόπωσης σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση επαναγγείωσης (PCI ή CABG), υπό την προϋπόθεση ότι θεωρούνται αιμοδυναμικά σταθεροί (5,6,27).

Τέλος, μια άλλη ένδειξη του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης μυοκαρδίου σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο είναι η λειτουργική εκτίμηση περιοχών, οι οποίες αιματώνονται από αγγεία με ενδιάμεσες στενώσεις (5). Ωστόσο η μέτρηση της FFR

κατά την εκτέλεση της στεφανιογραφίας είναι ικανή να καθοδηγήσει την απόφαση επαναγγείωσης για τιμές $<0,80$, χωρίς τη διενέργεια σπινθηρογραφήματος (5,6).

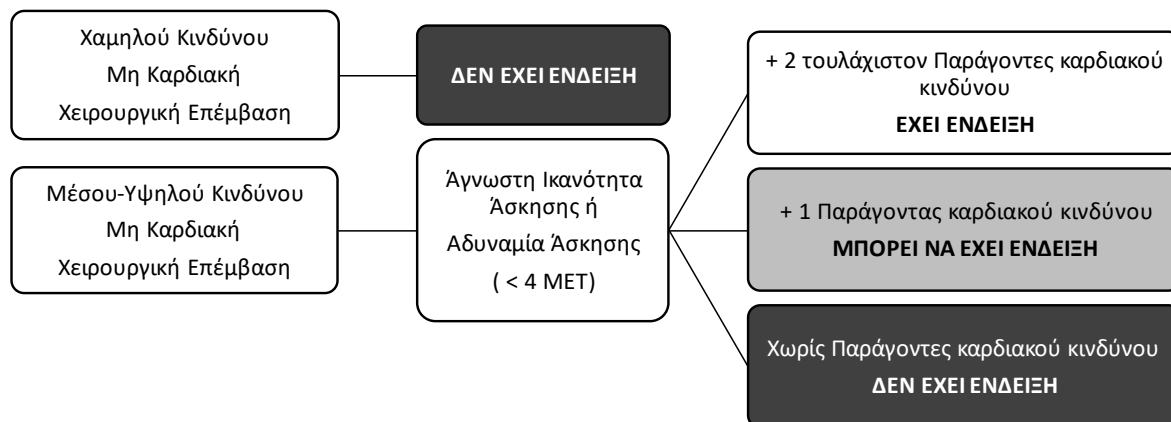
3.3 Προεγχειρητικός Έλεγχος

Ο προεγχειρητικός έλεγχος μη καρδιακών επεμβάσεων αποτελεί μια άλλη από τις συνήθεις ενδείξεις του σπινθηρογραφήματος. Σύμφωνα με το μοντέλο των Glance κ.ά. (69) οι μη καρδιακές επεμβάσεις διαχωρίζονται σε χαμηλού ($<1\%$), ενδιάμεσου (1-5%) και υψηλού κινδύνου ($>5\%$), αναλόγως των ποσοστών καρδιακών επεισοδίων (καρδιακού θανάτου ή οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου) εντός τριανταημέρου από την ημερομηνία των χειρουργικών πράξεων.

Οι καρδιακές επιπλοκές μετά από μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται είτε με το είδος της χειρουργικής επέμβασης και τις συνθήκες υπό τις οποίες λαμβάνει χώρα είτε με τον ίδιο τον ασθενή. Οι χειρουργικοί παράγοντες εξαρτώνται από τον επείγοντα ή όχι χαρακτήρα της επέμβασης, την επεμβατικότητα (ανοιχτή, λαπαροσκοπική/θωρακοσκοπική επέμβαση), τον τύπο και τη διάρκεια της, τις μεταβολές της θερμοκρασίας του σώματος, την απώλεια αίματος και άλλα. Οι παράγοντες καρδιακού κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή σύμφωνα με τον αναθεωρημένο δείκτη καρδιακού κινδύνου κατά τους Lee κ.ά. (70) είναι οι εξής:

- Στεφανιαία νόσος
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Αγγειακό εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο
- Νεφρική ανεπάρκεια (τιμές κρεατινίνης ορού $> 2,0$ mg/dl)
- Ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης

Η πλειονότητα των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο μπορούν να υποβληθούν σε επεμβάσεις χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου, χωρίς την ανάγκη περαιτέρω απεικονιστικού ελέγχου, πέραν του ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών. Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου με φαρμακευτική κόπωση και οι υπόλοιπες απεικονιστικές μέθοδοι για την ανάδειξη ισχαιμίας έχουν ένδειξη σε περιπτώσεις ασθενών με περιορισμένη (< 4 MET) ή άγνωστη ικανότητα άσκησης και τουλάχιστον ένα παράγοντα καρδιακού κινδύνου, οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση τουλάχιστον μέσου κινδύνου (**Εικόνα Ε.9**) (7).



Εικόνα Ε.9. Ενδείξεις και αντενδείξεις του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης μυοκαρδίου στα πλαίσια προεγχειρητικού ελέγχου.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μέτα-ανάλυσης 1179 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειακή επέμβαση και σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου με διπυριδαμόλη κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο, ισχαιμία έκτασης <20% του μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας δε μεταβάλλει σε σημαντικό βαθμό τον κίνδυνο καρδιακών επιπλοκών (71).

3.4 Μελέτη Βιωσιμότητας

Η καρδιακή ανεπάρκεια ασθενών, οι οποίοι εμφανίζουν διαταραχές κινητικότητας των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας ή επηρεασμένη συστολική λειτουργία, ενδέχεται να οφείλεται σε απόπληκτο ή χειμάζον μυοκάρδιο (6). Μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης ή παροδικά επεισόδια ισχαιμίας, το μυοκάρδιο είναι μεν βιώσιμο, αλλά απόπληκτο, παρουσιάζοντας συστολική και βιοχημική παροδική δυσλειτουργία, η οποία ενδέχεται να επανέλθει μετά από ημέρες ή εβδομάδες χωρίς την ανάγκη επαναγγείωσης. Στην περίπτωση, όμως, του χειμάζοντος μυοκαρδίου, οι επεμβάσεις επαναγγείωσης ενδέχεται να αναστρέψουν τη συμπτωματολογία, μιας και εξ ορισμού αποτελεί βιώσιμο μυοκάρδιο το οποίο, λόγω κάποιας αγγειακής στένωσης υποαιματώνεται, σε βαθμό που να μην είναι δυνατή η φυσιολογική του συστολική λειτουργία (72). Η αξιολόγηση της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου είναι ικανή να αποκαλύψει το απόπληκτο ή χειμάζον μυοκάρδιο και μπορεί να επιτευχθεί με διάφορες απεικονιστικές μεθόδους, συμπεριλαμβανομένου και του

σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης μυοκαρδίου, χωρίς όμως την ανάγκη διενέργειας κόπωσης (6,73).

Κεφάλαιο 4: Φαρμακευτική Κόπωση με Χρήση Αγγειοδιαστολέων

Η φυσική κόπωση υπερέχει έναντι της φαρμακευτικής, δεδομένου ότι μπορεί να αναπαραγάγει τη συμπτωματολογία και να εκτιμήσει τη λειτουργική ικανότητα του ασθενούς παρέχοντας σημαντικές κλινικές και προγνωστικές πληροφορίες. Ωστόσο, όταν οι ασθενείς δεν είναι σε θέση να επιτύχουν τον επιθυμητό στόχο, δηλαδή τουλάχιστον το 85% της μέγιστης προβλεπόμενης καρδιακής συχνότητας για την ηλικία του ασθενούς (220 καρδιακοί παλμοί ανά λεπτό μείον την ηλικία του ασθενούς), η δοκιμασία χάνει μέρος της διαγνωστικής και προγνωστικής της αξίας, λόγω μείωσης της ευαισθησίας της. Επιπλέον, ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες δεν είναι σε θέση να ασκηθεί. Αυτός είναι πιθανότατα ο κύριος παράγοντας μείωσης κατά 23% των ποσοστών των ηλεκτροκαρδιογραφικών δοκιμασιών κόπωσης την περίοδο 2006-2009 σε σύγκριση με την περίοδο 1991-1995 (9,10,74).

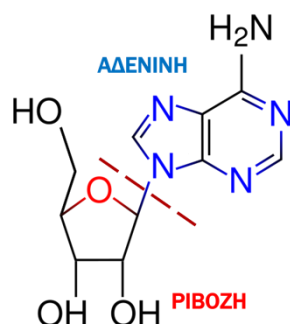
Η φαρμακευτική κόπωση με χρήση αγγειοδιαστολέων ενδείκνυται όταν ο εξεταζόμενος δε δύναται να ασκηθεί ή δεν προβλέπεται να επιτύχει την επιθυμητή καρδιακή συχνότητα, όπως για παράδειγμα στους ηλικιωμένους ασθενείς, αλλά και σε περιπτώσεις αντένδειξης της φυσικής κόπωσης, όπως η παρουσία αποκλεισμού αριστερού σκέλους ή βηματοδοτικού ρυθμού, το σύνδρομο προδιέγερσης WPW, η ανεπαρκής διακοπή της αγωγής με βήτα αποκλειστή και άλλα (4,18,27,75). Στην παρούσα τα τρία διαθέσιμα σκευάσματα για φαρμακευτική αγγειοδιαστολή είναι η αδενοσίνη, η διπυριδαμόλη και η ρεγαδενοσόνη.

Οι αγγειοδιαστολείς αυξάνουν τη στεφανιαία αιματική ροή κατά 3 έως 5 φορές στα φυσιολογικά αγγεία. Επειδή, όμως, οι στεφανιαίες αρτηρίες με σημαντικές στενώσεις δεν μπορούν να ανταποκριθούν στον ίδιο βαθμό με τα φυσιολογικά αγγεία, η φαρμακευτική κόπωση έχει ως αποτέλεσμα την ανάδειξη περιοχών σχετικής υποαιμάτωσης στο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου, εύρημα ανάλογο της ισχαιμίας που προκαλείται κατά τη φυσική κόπωση. Στην πραγματικότητα, η φαρμακευτική κόπωση δεν αποτελεί μια δοκιμασία ανάδειξης ισχαιμίας, επειδή δεν αυξάνεται το καρδιακό έργο, αλλά μια δοκιμασία των αντοχών της στεφανιαίας εφεδρείας (12). Συγκριτικές μελέτες έχουν δείξει παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια μεταξύ φυσικής και τη φαρμακευτικής κόπωσης. Πιο συγκεκριμένα από τη μελέτη των Jaarsma κ.ά. (40) προκύπτει ότι η ευαισθησία και ειδικότητα του σπινθηρογραφήματος με αδενοσίνη ανέρχεται στο 91% και 78%, με διπυριδαμόλη στο 85% και 72%, με

κυλιόμενο τάπητα στο 90% και 59% και με εργομετρικό ποδήλατο στο 84% και 69% αντίστοιχα.

4.1 Αδενοσίνη

Η αδενοσίνη είναι μια μικρή, ετεροκυκλική ένωση, η οποία αποτελείται από μια βάση αδενίνης που έχει προσκολληθεί σε ένα μόριο ριβόζης (**Εικόνα Ε.10**). Παράγεται ενδογενώς στους λείους μυς του μυοκαρδίου και στο αγγειακό ενδοθήλιο ή προέρχεται από την εξωκυτταρική αποφωσφορυλίωση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) (8). Η ενδοκυτταρική αδενοσίνη παράγεται από τον άμεσο πρόδρομό της, τη μονοφωσφορική 5'-αδενοσίνη (5'-AMP), μέσω της δράσης του ενζύμου 5'-νουκλεοτιδάση. Η αδενοσίνη μπορεί επίσης να μεταφερθεί στον εξωκυττάριο χώρο μέσω συγκεκριμένων αμφίδρομων νουκλεοσιδικών μεταφορέων. Οι αναστολείς αυτών των μεταφορέων, όπως η διπυριδαμόλη, αυξάνουν τη συγκέντρωση της αδενοσίνης στον εξωκυττάριο χώρο και είναι χρήσιμοι κλινικά είτε στη θεραπεία ορισμένων καρδιαγγειακών επιπλοκών (76), είτε ως παράγοντες φαρμακευτικής κόπωσης.



Εικόνα Ε.10. Βιοχημική δομή της αδενοσίνης

Η αδενοσίνη δρα σε τέσσερις γνωστούς υποδοχείς (A1, A2a, A2b και A3) συζευγμένους με G πρωτεΐνες διαφόρων υποτύπων, οι οποίοι εκφράζονται τόσο στο ενδοθήλιο όσο και στις λείες μυϊκές ίνες. Όταν συνδέεται στους υποδοχείς A2 προκαλεί αύξηση της δράσης της αδενυλικής κυκλάσης και συνεπώς της παραγωγής ενδοκυτταρικής κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP), μέσω της διέγερσης των Gs πρωτεϊνών, οδηγώντας σε στεφανιαία και περιφερική αγγειοδιαστολή. Αντιθέτως όταν συνδέεται με τους A1 και A3 υποδοχείς, προκαλεί αναστολή της

δράσης της αδενυλικής κυκλάσης, μέσω διέγερσης των Gi και Go πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα τη συστολή των λείων μυϊκών ινών (76–78).

Δεδομένου ότι οι υποδοχείς της αδενοσίνης είναι πανταχού παρόντες και ενεργοποιούνται σε διαφορετικά επίπεδα ενδογενών της συγκεντρώσεων, οι δράσεις της είναι ποικίλες και σε πολλά όργανα και συστήματα, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς, του νευρικού συστήματος, των πνευμόνων, του γαστρεντερικού συστήματος, των νεφρών και των αναπαραγωγικών οργάνων, καθώς και στα κύτταρα του αίματος, τα λιποκύτταρα και το ανοσοποιητικό σύστημα (79).

Στην καρδιά, η αδενοσίνη προκαλεί άμεση αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αρτηριδίων, μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων A_{2A}, με αποτέλεσμα την αύξηση κατά 3 ως 5 φορές της αιματικής ροής. Αντιθέτως η ενεργοποίηση των λοιπών υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως (9):

- Κολποκοιλιακό αποκλεισμό (A₁ υποδοχείς)
- Περιφερική αγγειοδιαστολή (A_{2B} υποδοχείς)
- Βρογχόσπασμο (A_{2B} και A₃ υποδοχείς)

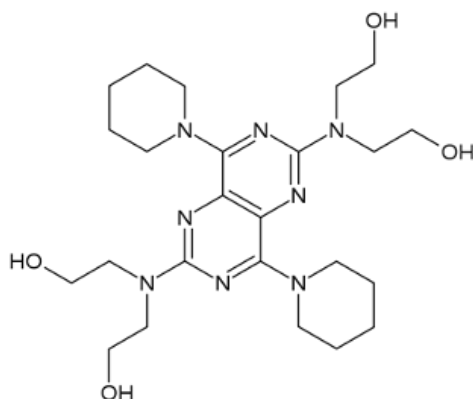
Μετά την ενεργοποίηση των υποδοχέων της, η αδενοσίνη εισέρχεται στα ενδοθηλιακά και ερυθρά αιμοσφαίρια με έναν διευκολυνόμενο μηχανισμό μεταφοράς, όπου απενεργοποιείται ταχέως, λόγος για τον οποίο έχει ένα πολύ βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής, της τάξεως των 10 δευτερολέπτων (8).

4.2 Διπυριδαμόλη

Η διπυριδαμόλη (**Εικόνα Ε.11**) είναι ο παλαιότερος αγγειοδιαστολέας εγκεκριμένος από τον FDA από το 1990 (80). Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 30-45 λεπτά και προκαλεί έμμεσα αγγειοδιαστολή και υπεραιμία, αναστέλλοντας την κυτταρική επαναπρόσληψη και απαμίνωση της αδενοσίνης, τριπλασιάζοντας ή τετραπλασιάζοντας τα επίπεδα της στην κυκλοφορία (81). Η αδενοσίνη με τη σειρά της συνδέεται με τους αντίστοιχους κυτταρικούς υποδοχείς και η ενεργοποίηση των A_{2A} υποδοχέων προκαλεί στεφανιαία αγγειοδιαστολή και την τετραπλάσια έως και επταπλάσια αύξηση της ροής του αίματος, ή οποία διαρκεί περισσότερο από 50 λεπτά. Δεδομένου ότι η δέσμευση της αδενοσίνης δεν είναι εκλεκτική όσον αφορά τους υποδοχείς, είναι προφανές ότι η διπυριδαμόλη διατηρεί όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες της αδενοσίνης, λόγω σύνδεσης με τους A₁ (κολποκοιλιακό αποκλεισμό),

τους A2B (περιφερική αγγειοδιαστολή και βρογχόσπασμο) και τους A3 υποδοχείς (βρογχόσπασμο) (9,74,81).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η διπυριδαμόλη προκαλεί σημαντικότερη μείωση της στεφανιαίας αγγειακής αντίστασης παρά της συστηματικής αντίστασης, υποδεικνύοντας ότι η διπυριδαμόλη είναι ένας εκλεκτικός στεφανιαίος αγγειοδιαστολέας. Ωστόσο, ο βαθμός διαστολής των μεγάλων επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων είναι μικρότερος από αυτόν που παρατηρείται μετά τη χορήγηση νιτρογλυκερίνης. Η κύρια δράση της διπυριδαμόλης, όπως και των λοιπών αγγειοδιαστολέων, είναι στα μικρά στεφανιαία αγγεία αντίστασης. Η συνιστώμενη δόση για ενδοφλέβια χορήγηση είναι 0.142 mg/kg/min για 4 λεπτά (συνολική δόση 0,56 mg/kg) (82).



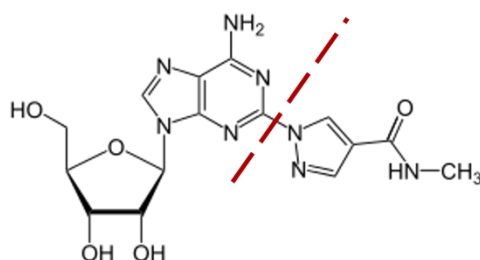
Εικόνα E.11. Βιοχημική δομή της διπυριδαμόλης

4.3 Ρεγαδενοσόνη

Η ρεγαδενοσόνη (regadenoson) είναι ο πρώτος εγκεκριμένος από τον FDA εκλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων A2A της αδενοσίνης, ο οποίος χρησιμοποιείται κατά την απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου (έγκριση του FDA το 2008) (83), ενώ από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency – EMA) εγκρίθηκε το 2010. Ως παράγωγο της αδενοσίνης (**Εικόνα E.12**) έχει χαμηλή συγγένεια για τους υποδοχείς A2A της αδενοσίνης (σταθερά διάστασης $K_i \approx 1,1$ - $1,7$ $\mu\text{mol/l}$) για τον A2A, με τουλάχιστον 10 φορές χαμηλότερη συγγένεια για τους A1 υποδοχείς αδενοσίνης ($K_i > 16,5$ $\mu\text{mol/l}$) και πολύ χαμηλή ως και καμία συγγένεια για

τους A2B και A3 υποδοχείς αδενοσίνης (84). Η συγγένεια εκφράζεται από τη σταθερά διάστασης (K_i), η οποία είναι ίση με τον λόγο του ποσοστού διάστασης του φαρμάκου προς το ποσοστό συσχέτισης του φαρμάκου με τον υποδοχέα.

ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ



Εικόνα Ε.12. Η εκλεκτική δράση της ρεγαδενοσόνης, οφείλεται στο ότι είναι ένα 2-[N-1-(4-N-μεθυλοκαρβοξυαμιδοπυραζολυλ) παράγωγο της αδενοσίνης.

Η συνιστώμενη δόση της ρεγαδενοσόνης είναι 400mg ανεξαρτήτως σωματικού βάρους. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της ρεγαδενοσόνης, ίση με 13,6ng/mL, έχει παρατηρηθεί 1–4 λεπτά μετά τη χορήγηση της bolus δόσης των 400mg και συμπίπτει με την έναρξη της φαρμακοδυναμικής της δράσης. Η ημίσεια ζωή αυτής της αρχικής φάσης διαρκεί περίπου 2-4 λεπτά. Ακολουθεί μια ενδιάμεση φάση, με ημίσεια ζωή διάρκειας 30 λεπτών περίπου, η οποία συμπίπτει με την απώλεια της φαρμακοδυναμικής της δράσης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής απεκκριτικής φάσης είναι ίσος με 2 ώρες (9,85,86).

Σύμφωνα με τη συγκριτική μελέτη των Brana κ.ά. η ρεγαδενοσόνη έχει παρόμοιες επιδόσεις με τη διπυριδαμόλη για την επίτευξη της μέγιστης στεφανιαίας αγγειοδιαστολής (87).

4.4 Αντενδείξεις

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της European Association of Nuclear Medicine (EANM) του 2015 για το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου (10) απόλυτες αντενδείξεις για τη χρήση αγγειοδιαστολέων κατά τη φαρμακευτική κόπωση αποτελούν:

- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένης της ασταθούς στηθάγχης, έως ότου ο ασθενής να κρίνεται σταθερός για τουλάχιστον 48 ώρες και ο κλινικά εκτιμώμενος κίνδυνος να θεωρείται αποδεκτός από τον καρδιολόγο
- Οξεία πνευμονική εμβολή
- Σοβαρή πνευμονική υπέρταση
- Οξύς αορτικός διαχωρισμός
- Συμπτωματική αορτική στένωση
- Υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια
- Ανεξέλεγκτες καρδιακές αρρυθμίες, οι οποίες προκαλούν συμπτώματα ή αιμοδυναμική αστάθεια
- Οξεία μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα
- Ενεργή ενδοκαρδίτιδα
- Άνω του πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός ή νόσος του φλεβόκομβου, επί απουσίας βηματοδότη
- Σοβαρού βαθμού χρόνια αποφρακτική (ιδίως βρογχοσπαστική) πνευμονοπάθεια
- Συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg
- Εγκεφαλική ισχαιμία

Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν:

- Βρογχικό άσθμα ή ΧΑΠ ως και μετρίου βαθμού για την περίπτωση της αδενοσίνης και της διπυριδαμόλης
- Σοβαρή φλεβοκομβική βραδυκαρδία (καρδιακή συχνότητα < 40 bpm)
- Σοβαρές αθηρωματικές αλλοιώσεις εξωκρανιακής αρτηρίας
- Χρήση διπυριδαμόλης κατά τη διάρκεια των τελευταίων 24 h (για να αποφευχθεί η πιθανή ενίσχυση της δράσης του φαρμάκου)

Παρόμοιες αντενδείξεις με μικρές διαφοροποιήσεις και στις αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες της ASNC του 2016 (9). Πιο συγκεκριμένα απόλυτες αντενδείξεις για τη χρήση αγγειοδιαστολέων αποτελούν:

- Ασθενείς με βρογχοσπαστική πνευμονική νόσο, όπως ΧΑΠ ή βρογχικό άσθμα παρουσία συριγμού κατά την ακρόαση

- Άνω του πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός ή νόσος του φλεβόκομβου, επί απουσίας βηματοδότη
- Νόσος του φλεβοκόμβου ή συμπτωματική βραδυκαρδία, επί απουσίας βηματοδότη
- Συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg
- Ανεξέλεγκτη υπέρταση με συστολική αρτηριακή πίεση > 200mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση >110 mmHg
- Γνωστή υπερευαισθησία στον αγγειοδιαστολέα που θα χορηγηθεί.
- Χρήση διπυριδαμόλης φαρμάκων που περιέχουν διπυριδαμόλη τις τελευταίες 48 ώρες.
- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένης της ασταθούς στηθάγχης ή πραγματοποίηση της εξέτασης 2-4 μέρες μετά οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Στις ίδιες οδηγίες ως σχετικές αντενδείξεις αναφέρονται:

- Σοβαρή φλεβοκομβική βραδυκαρδία (καρδιακή συχνότητα < 40 bpm)
- Mobitz τύπου I δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός (Wenckebach)
- Σοβαρή αορτική στένωση
- Λήψη προϊόντων που περιέχουν καφεΐνη ή άλλες μεθυλξανθίνες (όπως καφές, τσάι) εντός 12ωρου πριν την εξέταση.
- Ιστορικό επιληπτικών κρίσεων.

4.5 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χρήση των αγγειοδιαστολέων είναι σπάνιες. Οι Lette κ.ά. μελέτησαν τη διπυριδαμόλη σε περισσότερους από 73000 ασθενείς και ανέδειξαν παρόμοια χαμηλά ποσοστά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη φυσική κόπωση με 7 καρδιακούς θανάτους, 13 μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου, 6 σημαντικές αρρυθμίες και 10 παροδικά εγκεφαλικά ισχαιμικά επεισόδια ή εγκεφαλικά επεισόδια (88). Οι Rai κ.ά. πραγματοποίησαν συνολικά 703 σπινθηρογραφήματα αιμάτωσης μυοκαρδίου (360 με ρεγαδενοσόνη, 199 με διπυριδαμόλη, 74 με αδενοσίνη, 9 με δοβουταμίνη και 61 με φυσική κόπωση) σε ασθενείς με θετική τροπονίνη εντός 7 ημερών από την εξέταση. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εντός 24 ωρών από την εξέταση όπως θάνατος, μη

θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, νεοδιάγνωση η επιδείνωση γνωστής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εγκεφαλικό επεισόδιο, κοιλιακές αρρυθμίες, κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμός, δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός ήταν σπάνιες, σε ποσοστό μεταξύ 1-1,4% για τις κοπώσεις με χρήση αγγειοδιαστολέων (89).

Ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές κατά τη χρήση των αγγειοδιαστολέων. Συγκεκριμένα για τη διπυριδαμόλη έχουν παρατηρηθεί: θωρακαλγία (20%), κεφαλαλγία (12%), ζάλη (12%), κοιλιακές έκτακτες συστολές (5%), ναυτία (5%), υπόταση (5%) και έξαψη (3%). Σπάνια είναι η ανάδειξη κολποκοιλιακού αποκλεισμού (2%) ενώ μεταβολές του τμήματος ST και του κύματος T παρατηρούνται σε ποσοστό της τάξεως του 8% (9). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ADVANCE τα ποσοστά ήπιων ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που κοπώθηκαν με αδενοσίνη ή ρεγαδενοσόνη ήταν ως εξής: έξαψη (24% με αδενοσίνη έναντι 17% με ρεγαδενοσόνη), δύσπνοια (18% έναντι 25%), κεφαλαλγία (16% έναντι 29%), θωρακαλγία (13% έναντι 8%), στηθάγχη (8% και στις δύο περιπτώσεις), ναυτία (4% έναντι 6%), ζάλη (3% έναντι 7%) και κοιλιακή δυσφορία (2% έναντι 6%) (90). Κολποκοιλιακός αποκλεισμός σε ασθενείς που κοπώθηκαν με αδενοσίνη έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό της τάξεως του 8% (3% στην περίπτωση της ρεγαδενοσόνης). Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού είναι μόνο 4% (0,1% για την περίπτωση της ρεγαδενοσόνης), και αυτή του πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού είναι μικρότερη από 1%.

Προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες έχουν σαφώς τεκμηριώσει την ασφάλεια χρήσης ρεγαδενοσόνης σε ασθενείς με ήπιου ως μετρίου βαθμού βρογχικό άσθμα και μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ (91–93). Παρότι συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση ρεγαδενοσόνης στους συγκεκριμένους ασθενείς, δεν αντενδείκνυται από τις κατευθυντήριες οδηγίες και αποτελεί τον αγγειοδιαστολέα εκλογής στη συγκεκριμένη περίπτωση (9, 10).

Μια λιγότερο συχνή αλλά σημαντική παρενέργεια της ρεγαδενοσόνης είναι η εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Η ακριβής συχνότητά τους είναι άγνωστη το ίδιο και ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός (10,85). Θεωρείται ότι η ρεγαδενοσόνη μπορεί να μειώσει το κατώφλι (threshold) εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων λόγω της δέσμευσής της από τους A2A υποδοχείς της αδενοσίνης του κεντρικού νευρικού

συστήματος (94). Σπάνιες περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων έχουν αναφερθεί και στην περίπτωση της αδενοσίνης (95) και της διπυριδαμόλης (88), λόγος για τον οποίο η ASNC θεωρεί σχετική αντένδειξη τη χρήση οποιουδήποτε από τους τρεις αγγειοδιαστολείς σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων (9).

4.6 Αντιμετώπιση Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Η αμινοφυλλίνη είναι ένας μη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αδενοσίνης, η οποία χρησιμοποιείται συχνά για την αντιμετώπιση των επίμονων ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση των αγγειοδιαστολέων (96). Χορηγείται σε βραδεία ενδοφλέβια έγχυση 50 έως 250 mg διάρκειας 1 λεπτού, τουλάχιστον 1-2 λεπτά μετά την έγχυση του ραδιοϊχνηθέτη. Ο συγκεκριμένος χρόνος αναμονής δε φαίνεται να επηρεάζει την αξιοπιστία της μελέτης (9,10). Πράγματι, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης της δοκιμής ASSUAGE (97) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου με ρεγαδενοσόνη, η ενδοφλέβια χορήγηση 75mg αμινοφυλλίνης, 90 δευτερόλεπτα μετά την ένεση του ραδιοϊσοτόπου, δε φαίνεται να επηρεάζει την ανίχνευση περιοχών υποαιμάτωσης στα τοιχώματα της αριστεράς κοιλίας. Επιπλέον η χρήση αμινοφυλλίνης δε φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένα καρδιακά επεισόδια λόγω τυχόν απουσίας ανάδειξης ισχαιμίας του μυοκαρδίου (98). Μελέτες έχουν επισημάνει ότι η ενδοφλέβια χορήγηση αμινοφυλλίνης, αλλά και η per os χορήγησης καφεΐνης (99) μετά την ολοκλήρωση της φαρμακευτικής κόπωσης και ανεξαρτήτως συμπτωματολογίας βελτιώνει σημαντικά τα συμπτώματα και ενισχύει την ικανοποίηση των ασθενών (97,100).

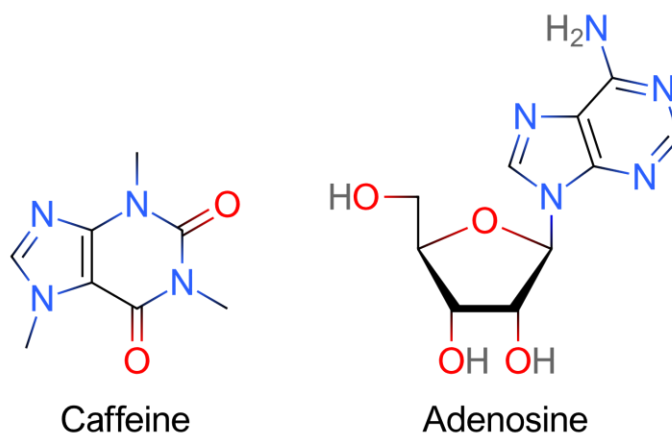
Ασθενείς που εμφανίζουν βρογχόσπασμο μετά τη χορήγηση αγγειοδιαστολέων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια χορήγηση αμινοφυλλίνης και χρήση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων. Εμφάνιση εμμενουσών ταχυαρρυθμιών, όπως φλεβοκομβική ταχυκαρδία ή κολπική μαρμαρυγή θα πρέπει και αυτές αρχικά να αντιμετωπίζονται με χορήγηση αμινοφυλλίνης ή/και χορήγηση βήτα αποκλειστών (101).

Σε περίπτωση εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων μετά τη χορήγηση αγγειοδιαστολέων δε θα πρέπει να χορηγείται αμινοφυλλίνη για την αντιμετώπισή τους (102). Η αμινοφυλλίνη και οι άλλες μεθυλξανθίνες θεωρείται ότι αυξάνουν το κατώφλι (threshold) εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων, όπως και οι αγγειοδιαστολείς, με κίνδυνο παράτασης και επιδείνωσής τους. Η ενδοφλέβια χορήγηση βενζοδιαζεπινών,

όπως διαζεπάμης ή λοραζεπάμης, συνιστάται για την αντιμετώπιση των συγκεκριμένων επιπλοκών (101).

4.7 Προετοιμασία Ασθενούς

Οι εξεταζόμενοι θα πρέπει να είναι νηστικοί για τουλάχιστον 3 ώρες πριν την εξέταση. Επιπλέον θα πρέπει για τουλάχιστον 12 ώρες πριν την εξέταση να αποφύγουν την κατανάλωση προϊόντων που περιέχουν καφεΐνη (**Εικόνα E.13**) ή άλλες μεθυλξανθίνες (9,10), όπως η θεοβρομίνη και η θεοφυλλίνη, συστατικά της σοκολάτας και του τσαγιού αντίστοιχα, δεδομένου ότι είναι δομικά ανάλογα της αδενίνης και ως εκ τούτου δρουν ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αδενοσίνης (103),



Εικόνα E.13. Δομικές αναλογίες καφεΐνης - αδενοσίνης

Η διπυριδαμόλη ή οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή που περιέχει διπυριδαμόλη θα πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 24 ώρες. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της EANM θα πρέπει επίσης να διακόπτεται η αγωγή με νιτρώδη φάρμακα για 3-5 χρόνου ημίσειας ζωής, ενώ συνιστάται η διακοπή των αναστολέων διαύλων ασβεστίου και των βήτα αποκλειστών για ανάλογο χρονικό διάστημα (10), μιας και έχει αναφερθεί μείωση της διαγνωστικής ακρίβειας της φαρμακευτικής κόπωσης σε ασθενείς υπό αγωγή (9).

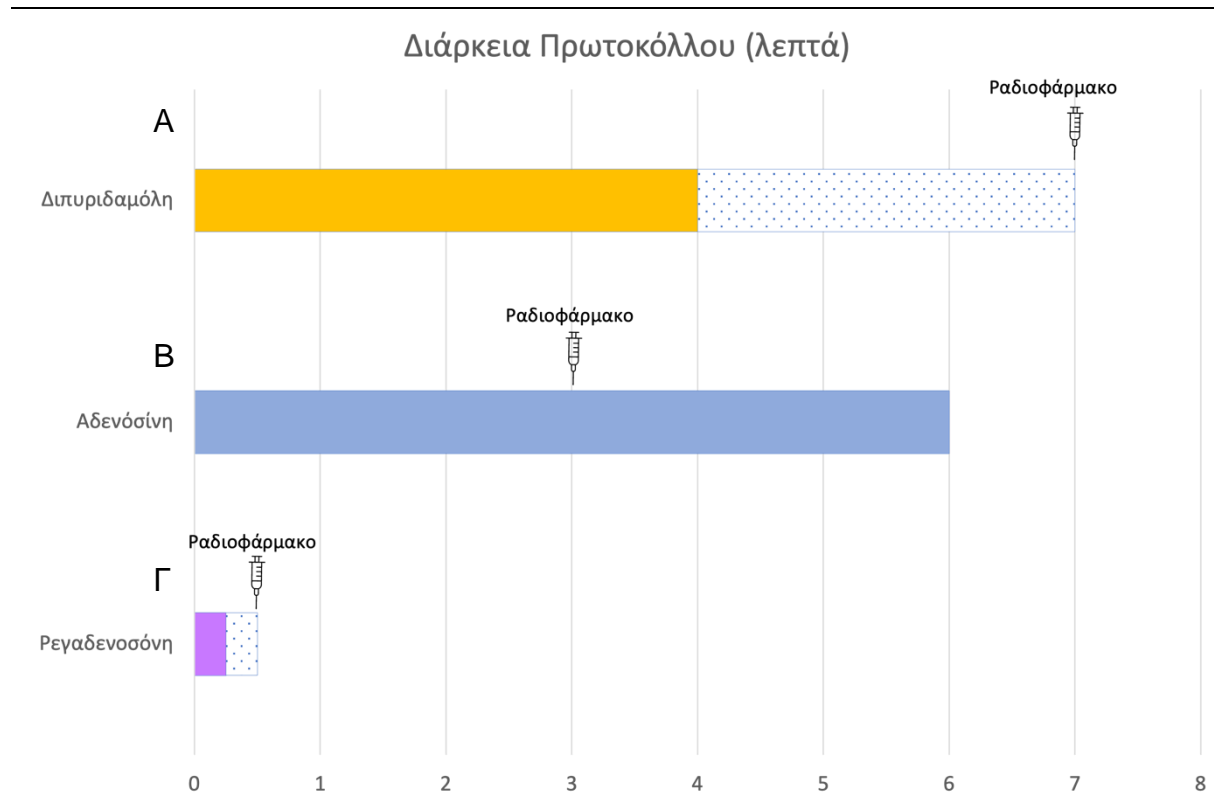
4.8 Πρωτόκολλα

Για το πρωτόκολλο της αδενοσίνης (**Εικόνα Ε.14Β**) απαιτείται αντλία. Η έγχυση θα πρέπει να πραγματοποιείται με ρυθμό 140 µg/kg/min για 3 λεπτά ακολουθούμενη από τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου. Η έγχυση θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλα 3 λεπτά. Για ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών (π.χ. οριακή υπόταση, ελεγχόμενο βρογχικό άσθμα), η έγχυση αδενοσίνης μπορεί να ξεκινήσει σε χαμηλότερη δόση (70 έως 110 µg/kg/min). Εάν αυτή η δόση είναι καλά ανεκτή για 1 λεπτό, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να αυξηθεί στα 140 µg/kg/min και θα πρέπει να συνεχιστεί για 4 λεπτά. Ο ραδιοϊχνηθέτης θα πρέπει να ενίεται 1 λεπτό μετά την έναρξη της δόσης των 140 µg/kg/min. Σε περίπτωση επιλογής σύντομου πρωτόκολλου διάρκειας 4 λεπτών, ο ραδιοϊχνηθέτης ενίεται μετά από 2 λεπτά και συνεχίζεται η έγχυση της αδενοσίνης για 2 λεπτά μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου. Είναι σημαντικό να μη διακόπτεται η έγχυση της αδενοσίνης κατά τη διάρκεια της χορήγησης του ραδιοϊχνηθέτη (9). Το πρωτόκολλο δύναται να συνδυαστεί με χαμηλού βαθμού άσκηση.

Η διπυριδαμόλη χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 0,56 mg/kg για 4 λεπτά (**Εικόνα Ε.14Α**). Η σωστή δόση με βάση το βάρος για τους παχύσαρκους και νοσηρά παχύσαρκους ασθενείς είναι ασαφής. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ASNC ως ανώτατο όριο θεωρείται η δόση για σωματικό βάρος 125 κιλών η αλλιώς τα 70 mg. Η έγχυση των 4 λεπτών δεν απαιτεί αντλία. Η χορήγηση του ραδιοϊχνηθέτη πραγματοποιείται 3 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης της διπυριδαμόλης, οπότε και αναμένεται η μέγιστη στεφανιαία αγγειοδιαστολή (9). Η συνολική διάρκεια του πρωτοκόλλου είναι 7 λεπτά και εφόσον είναι επιθυμητό μπορεί να συνδυάζεται με χαμηλού βαθμού άσκηση.

Η ρεγαδενοσόνη χορηγείται ως bolus ενδοφλέβια έγχυση 0,4 mg για 10 δευτερόλεπτα, ακολουθούμενη από 5 ml φυσιολογικού ορού, την έγχυση του ραδιοϊχνηθέτη 10-20 sec μετά και εν συνεχεία άλλα 5 ml φυσιολογικού ορού (**Εικόνα Ε.14Γ**). Ολόκληρο το πρωτόκολλο διαρκεί λιγότερο από 1 λεπτό και δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης όπως με άλλους αγγειοδιασταλείς (104). Και το πρωτόκολλο της ρεγαδενοσόνης μπορεί να συνδυαστεί με άσκηση, η οποία θα πρέπει να ξεκινά 1,5 λεπτό πριν της χορήγησης της ρεγαδενοσόνης και να συνεχίζεται για 2 λεπτά μετά τη χορήγησή της (9). Θα πρέπει να υπάρχουν κατάλληλες βρογχοδιασταλτικές θεραπείες και μέτρα ανάνηψης, ειδικά για τις περιπτώσεις ασθενών με γνωστή ή

πιθανολογούμενη βρογχοσπαστική νόσο, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ή βρογχικό άσθμα (85).



Εικόνα Ε.14. Διαφορές διάρκειας πρωτοκόλλων φαρμακευτικής κόπωσης με χρήση αγγειοδιαστολέων. **A)** Η διπυριδαμόλη χορηγείται σε συνεχή έγχυση διάρκειας 4 λεπτών με τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου να πραγματοποιείται 3 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. **B)** Η αδενοσίνη χορηγείται σε συνεχή έγχυση διάρκειας 6 λεπτών με τη βοήθεια αντλίας, ενώ στο 3 λεπτό της έγχυσης πραγματοποιείται η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου. **Γ)** Η ρεγαδενοσόνη χορηγείται ως bolus ενδοφλέβια έγχυση για 10 δευτερόλεπτα, ακολουθούμενη από την έγχυση του ραδιοϊχθυθέτη 10-20 sec μετά.

4.9 Ενδείξεις πρώιμης διακοπής

Τα πρωτόκολλα χορήγησης των αγγειοδιαστολέων θα πρέπει να διακόπτονται πρώιμα σύμφωνα με τις οδηγίες των EANM (10) στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Σοβαρή υπόταση με συστολική αρτηριακή πίεση <80 mmHg
- Εμμένων δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός
- Συριγγμός

- Σοβαρή θωρακαλγία.

Η ASNC (9) συνιστά διακοπή της δοκιμασίας και στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Άλλες σημαντικές αρρυθμίες των προαναφερθέντων περιπτώσεων κολποκοιλιακού αποκλεισμού
- Στηθάγχη συνοδευόμενη από κατασπάσεις του τμήματος ST μεγαλύτερες των 2 mm
- Ενδείξεις υποαιμάτωσης, όπως ωχρότητα, κυάνωση.
- Τεχνικά προβλήματα με τον εξοπλισμό παρακολούθησης της δοκιμασίας
- Επιθυμία του εξεταζόμενου για διακοπή της δοκιμασίας

ΣΤ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Περίληψη (Abstract)

1.1 Ελληνικά

Εισαγωγή: Η διπυριδαμόλη είναι ο παλαιότερος εγκεκριμένος στεφανιαίος αγγειοδιαστολέας από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), που χρησιμοποιείται για τη φαρμακευτική κόπωση στα πλαίσια του σπινθηρογράφηματος αιμάτωσης μυοκαρδίου. Προκαλεί έμμεσα αγγειοδιαστολή, αυξάνοντας τα επίπεδα της αδενοσίνης στην κυκλοφορία. Η ρεγαδενοσόνη, από την άλλη, είναι ο πρώτος εγκεκριμένος από τον FDA εκλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων A_{2A} της αδενοσίνης, υπεύθυνους για τη στεφανιαία αγγειοδιαστολή. Τα κύρια πλεονεκτήματά της είναι το απλοποιημένο και σύντομο πρωτόκολλό της, καθώς και η δυνατότητα ασφαλούς χορήγησης της σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια μέτριας σοβαρότητας. Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο την ανεύρεση τυχόν πλεονεκτημάτων της ρεγαδενοσόνης, όσον αφορά τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενέργειων και την ανοχή του φαρμάκου, έναντι της διπυριδαμόλης.

Μέθοδοι: Πρόκειται για τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη 200 ασθενών με προγραμματισμένη μη καρδιοχειρουργική επέμβαση μεσαίου έως υψηλού κινδύνου, εκ των οποίων 100 υποβλήθηκαν σε φαρμακευτική κόπωση με ρεγαδενοσόνη (ομάδα μελέτης) και υπόλοιποι κοπώθηκαν με διπυριδαμόλη (ομάδα ελέγχου).

Αποτελέσματα: Το ποσοστό των παρενεργειών ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης σε σύγκριση με την ομάδα της διπυριδαμόλης (53% έναντι 36%, $p=0,023$), αν και η διάρκεια των περισσότερων ήταν μικρότερη στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης. Η δύσπνοια ($p<0,001$) και οι γαστρεντερικές διαταραχές ($p=0,001$) ήταν σημαντικά πιο συχνές στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης. Η χορήγηση αμινοφυλλίνης σε ασθενείς που ανέπτυξαν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες ($p>0,05$). Κατόπιν πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης η διαφορά στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, στο σύνολό τους, μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν πλέον σημαντική (λόγος σχετικών πιθανοτήτων = 1,96, 95% διάστημα εμπιστοσύνης = 0,88-3,25. $p=0,11$).

Συμπέρασμα: Στο δείγμα της μελέτης μας, το οποίο αποτελούταν από εξεταζόμενους, που είχαν προγραμματισμένο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου στα πλαίσια προεγχειρητικού ελέγχου, οι δύο αγγειοδιαστολείς, δεν είχαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα των ήπιων ανεπιθύμητων ενεργειών και της

χορήγησης αμινοφυλλίνης, με τη ρεγαδενοσόνη, όμως, να διατηρεί το πλεονέκτημα της ταχύτερης αποδρομής των συμπτωμάτων. Ωστόσο, η διπυριδαμόλη παραμένει μια χαμηλού κόστους και καλά ανεκτή εναλλακτική λύση φαρμακευτικής αγγειοδιαστολής.

1.2 Αγγλικά

Introduction: Dipyridamole is the oldest coronary vasodilator approved by the Food and Drug Administration (FDA), used for pharmacologic stress during myocardial perfusion scintigraphy. It indirectly causes vasodilation by increasing circulating adenosine levels. Regadenoson, on the other hand, is the first FDA-approved selective agonist for A_{2A} adenosine receptors, responsible for coronary vasodilation. Its main benefits are its simplified and brief protocol, along with the ability to be administered safely in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease of moderate severity. The present study aims to identify any potential benefits of regadenoson, regarding the frequency of adverse reactions and its tolerability, over dipyridamole.

Methods: This is a randomized controlled study of 200 patients scheduled for medium to high-risk non-cardiac surgery, of which 100 have been stressed with regadenoson (study group) and the rest with dipyridamole (control group).

Results: A greater proportion of adverse reactions was recorded in the regadenoson group as compared to the dipyridamole group (53% vs. 36%), although the duration of most was shorter in the regadenoson group. Dyspnea ($p < 0,001$) and gastrointestinal disturbances ($p = 0,001$) were significantly more frequent in the regadenoson group. The use of aminophylline in patients who presented any adverse reactions was similar in the two groups ($p > 0,05$). After multiple logistic regression analysis, differences in the frequency of adverse reactions, taken as a whole, between the two groups were no longer significant (odds ratio = 1,96, 95% confidence interval = 0,88-3,25). $p = 0,11$).

Conclusion: In our group of patients scheduled for myocardial perfusion imaging for preoperative assessment, the two agents, regadenoson and dipyridamole, had no significant differences in the frequency of mild adverse reactions and aminophylline administration, with regadenoson also having the advantage of faster

symptom resolution. Nevertheless, dipyridamole can still be considered as a low-cost and safe alternative.

Κεφάλαιο 2: Εισαγωγή

Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου είναι μια κοινή εξέταση πυρηνικής ιατρικής που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό ή την παρακολούθηση της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) (5, 12). Ο κατάλληλος ραδιοϊχνηθέτης για την εξέταση εγχέεται σε συνθήκες υπεραιμίας του μυοκαρδίου (φάση κόπωσης) (8) και εφόσον είναι απαραίτητο και κατά την ηρεμία (φάση ηρεμίας) (32–34, 43, 105). Η υπεραιμία μπορεί να επιτευχθεί είτε με φυσική κόπωση, η οποία αποτελεί και τη μέθοδο εκλογής (8), είτε φαρμακευτικά, όταν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να ασκηθεί επαρκώς (5), με τη χορήγηση κατάλληλων στεφανιαίων αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων (π.χ. διπυριδαμόλη ή αδενοσίνη) ή θετικών ινóτροπων φαρμάκων (δοβουταμίνη) (9, 10).

Η διπυριδαμόλη είναι ο παλαιότερος αγγειοδιαστολέας εγκεκριμένος από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) από το 1990 (80). Χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 0,56 mg/kg για 4 λεπτά και ακολουθεί η έγχυση του ραδιοϊχνηθέτη 3 λεπτά αργότερα, οπότε και αναμένεται η μέγιστη στεφανιαία αγγειοδιαστολή (9). Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 30-45 λεπτά και προκαλεί έμμεσα αγγειοδιαστολή, αναστέλλοντας την κυτταρική επαναπρόσληψη και απαμίνωση της αδενοσίνης. Η υπεραιμία επιτυγχάνεται μέσω τριπλασιασμού ή τετραπλασιασμού των επιπέδων της αδενοσίνης στην κυκλοφορία, η οποία με τη σειρά της συνδέεται με τους αντίστοιχους κυτταρικούς υποδοχείς (81). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων αδενοσίνης A2A έχει ως αποτέλεσμα τη στεφανιαία αγγειοδιαστολή και την τετραπλάσια έως και επταπλάσια αύξηση της ροής του αίματος, ή οποία διαρκεί περισσότερο από 50 λεπτά. Δεδομένου ότι η δέσμευση της αδενοσίνης δεν είναι εκλεκτική όσον αφορά τους υποδοχείς, είναι προφανές ότι η διπυριδαμόλη διατηρεί όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες της αδενοσίνης, λόγω σύνδεσης με τους A1 (κολποκοιλιακό αποκλεισμό), τους A2B (περιφερική αγγειοδιαστολή και βρογχόσπασμο) και τους A3 υποδοχείς (βρογχόσπασμο) (9, 74, 81).

Η ρεγαδενοσόνη (regadenoson) είναι ο πρώτος εγκεκριμένος από τον FDA εκλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων A2A της αδενοσίνης, ο οποίος χρησιμοποιείται κατά την απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου (έγκριση του FDA το 2008) (83). Έχει χαμηλή συγγένεια για τους υποδοχείς A2A, προκαλώντας ταχεία έναρξη και μικρής διάρκειας δράση. Η ρεγαδενοσόνη χορηγείται ως bolus ενδοφλέβια έγχυση 0,4 mg για 10 δευτερόλεπτα, ακολουθούμενη από 5 ml φυσιολογικού ορού, την έγχυση του ραδιοϊχνηθέτη και άλλα 5 ml φυσιολογικού ορού (9). Ολόκληρο το πρωτόκολλο

διαρκεί ~ 1 λεπτό και δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης όπως με άλλους αγγειοδιαστολείς (104). Αυτό το απλοποιημένο και σύντομο πρωτόκολλο μαζί με την ικανότητά της ρεγαδενοσόνης να χορηγείται με ασφάλεια σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα (91) ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια μέτριας σοβαρότητας (93), λόγω της εκλεκτικής της δράσης, είναι τα κύρια πλεονεκτήματά της. Ένα μειονέκτημα της ρεγαδενοσόνης είναι η υψηλότερη τιμή της σε σύγκριση με το χαμηλό κόστος της διπυριδαμόλης (9).

Μια από τις σημαντικότερες ενδείξεις του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης μυοκαρδίου είναι ο προεγχειρητικός έλεγχος ασθενών προγραμματισμένων για ενδιάμεσου ως υψηλού κινδύνου μη καρδιακή επέμβαση (7). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς, συχνά δε δύνανται να ασκηθούν επαρκώς ώστε να υποβληθούν σε φυσική κόπωση και καταλήγουν να κοπώνονται φαρμακευτικά με ενδοφλέβια χορήγηση αγγειοδιαστολέων. Δεδομένου ότι οι συγκριτικές μελέτες ρεγαδενοσόνης-διπυριδαμόλης είναι περιορισμένες (106–108), αλλά και της σημαντικής διαφοράς κόστους μεταξύ των δύο αγγειοδιαστολέων, η παρούσα προοπτική μελέτη αποτελεί μια προσπάθεια ελέγχου της ασφάλειας και ανοχής των δυο φαρμάκων σε ασθενείς προγραμματισμένους για σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου με την ανωτέρω ένδειξη

Κεφάλαιο 3: Ασθενείς και Μέθοδοι

3.1 Στόχοι Μελέτης

Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν ο έλεγχος της ασφάλειας των δύο αγγειοδιαστολέων, ρεγαδενοσόνης και διπυριδαμόλης, μέσω της σύγκρισης της συχνότητας και του είδους των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που είχαν προγραμματισμένο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου στα πλαίσια προεγχειρητικού ελέγχου.

Ένας δευτερεύων στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ανοχής των δύο αγγειοδιαστολέων μέσω της συχνότητας χορήγησης αμινοφυλλίνης, αφού σε όλους τους ασθενείς δόθηκε η επιλογή της αμινοφυλλίνης σε περίπτωση επίμονων ή ενοχλητικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

3.2 Τύπος Μελέτης

Πρόκειται για τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT – Randomized Controlled Trial), όπου η ομάδα μελέτης αποτελείται από 100 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε φαρμακευτική κόπωση με ρεγαδενοσόνη και η ομάδα ελέγχου αποτελείται από 100 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε διπυριδαμόλη κατά τη διάρκεια της κόπωσης.

3.3 Μέθοδος Τυχαιοποίησης

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ίσες ομάδες, 100 ασθενών που κοπώθηκαν με ρεγαδενοσόνη (ομάδα μελέτης) και 100 ασθενών που κοπώθηκαν με διπυριδαμόλη (ομάδα ελέγχου). Η τυχαιοποίηση των δύο ομάδων επιτεύχθηκε με τη δημιουργία ενός υπολογιστικού φύλλου excel 200 κελιών, από το 1 ως το 200, τα οποία αντιστοιχίστηκαν σε 200 διαδοχικούς ασθενείς κατάλληλους για τη μελέτη ακολουθώντας τη χρονολογική σειρά των προγραμματισμένων ραντεβού τους. Μέσω της χρήσης της εντολής «rand», ορίστηκε ένας δεκαδικός αριθμός, μεταξύ 0 και 1, για κάθε έναν από τους 200 διαδοχικούς ασθενείς. Στη συνέχεια υπολογίστηκε η διάμεσος των 200 τυχαιοποιημένων αριθμών και όσες τιμές ήταν μεγαλύτερες της διαμέσου ανατέθηκαν στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης και οι υπόλοιπες στην ομάδα της διπυριδαμόλης.

3.4 Κριτήρια Ένταξης

Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια ένταξης ώστε να συμπεριληφθούν στη μελέτη:

- Ήταν ηλικίας άνω των 35 ετών, ανεξαρτήτως φύλου
- Είχαν γνωστή στεφανιαία νόσο (ΣΝ) ή τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για ΣΝ, όπως αρσενικό φύλο, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, οικογενειακό ιστορικό ΣΝ, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή κολπική μαρμαρυγή (109).
- Ήταν υποψήφιοι για ενδιάμεσου έως υψηλού κινδύνου μη-καρδιακή επέμβαση, σύμφωνα με τα κριτήρια κινδύνου των European Society of Cardiology (ESC) / European Society of Anaesthesiology (ESA) για μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (7).
- Η επίτευξη του 85% της μέγιστης αναμενόμενης καρδιακής συχνότητας για την ηλικία του ασθενούς μέσω φυσικής κόπωσης θεωρούταν μη εφικτή.
- Συναίνεσαν ενυπόγραφα τόσο για τη δοκιμασία κόπωσης όσο και για την ανώνυμη χρήση των συλλεχθέντων πληροφοριών κατά τη λήψη του ιστορικού και κατά τη διάρκεια της εξέτασης.

3.5 Κριτήρια Αποκλεισμού

Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούσαν οποιαδήποτε απόλυτη ή σχετική αντένδειξη για τη φαρμακευτική κόπωση με χρήση αγγειοδιαστολέων σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της European Association of Nuclear Medicine (EANM) του 2015 (10) και της ASNC του 2016 (9) για το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου. Συγκεκριμένα περιλαμβάνουν:

- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένης της ασταθούς στηθάγχης, έως ότου ο ασθενής να κρίνεται σταθερός για τουλάχιστον 48 ώρες και ο κλινικά εκτιμώμενος κίνδυνος να θεωρείται αποδεκτός από τον καρδιολόγο
- Οξεία πνευμονική εμβολή
- Σοβαρή πνευμονική υπέρταση
- Οξύς αορτικός διαχωρισμός

- Ανεξέλεγκτες καρδιακές αρρυθμίες, οι οποίες προκαλούν συμπτώματα ή αιμοδυναμική αστάθεια
- Οξεία μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα
- Ενεργή ενδοκαρδίτιδα
- Ασθενείς με βρογχοσπαστική πνευμονική νόσο, όπως ΧΑΠ ή βρογχικό άσθμα παρουσία συριγμού κατά την ακρόαση
- Άνω του πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός ή νόσος του φλεβόκομβου, επί απουσίας βηματοδότη
- Συμπτωματική αορτική στένωση και υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια
- Συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg
- Εγκεφαλική ισχαιμία
- Σοβαρή φλεβοκομβική βραδυκαρδία (καρδιακή συχνότητα < 40 χτύπων/min)
- Σοβαρές αθηρωματικές αλλοιώσεις εξωκρανιακής αρτηρίας
- Χρήση της διπυριδαμόλης κατά τη διάρκεια των τελευταίων 24 h (για να αποφευχθεί η πιθανή ενίσχυση της δράσης του φαρμάκου)
- Ιστορικό επιληπτικών κρίσεων

3.6 Πρωτόκολλο Μελέτης

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου. Ο κάθε ασθενής υπέγραψε ένα έντυπο γραπτής συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια του καθημερινού προγράμματος του τμήματος. Όλες οι χορηγήσεις, τόσο του αγγειοδιαστολέα, όσο και του ραδιοφαρμάκου πραγματοποιήθηκαν από έναν πυρηνικό ιατρό. Για την έναρξη της κόπωσης, ήταν απαραίτητη η καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) ηρεμίας (baseline) καθώς και η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Υπεύθυνος για την αξιολόγηση των ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων ήταν ένας καρδιολόγος.

Όλοι οι ασθενείς της ομάδας μελέτης χορηγήθηκαν με 0.4mg ρεγαδενοσόνης σε βραδεία bolus ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 sec, ακολουθούμενη από 10 ml φυσιολογικού ορού, bolus 296-370 MBq Sestamibi 20 sec αργότερα και εκ νέου 10 ml φυσιολογικού ορού. Παράλληλα γινόταν καταγραφή του ΗΚΓ και μέτρηση της

αρτηριακής πίεσης, τόσο στο πρώτο, όσο και στο τρίτο λεπτό μετά τη χορήγηση της ρεγαδενοσόνης.

Η χορήγηση της διπυριδαμόλης στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου απαιτούσε συνεχή έγχυση, διάρκειας 4 λεπτών, με ρυθμό 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Στο τρίτο λεπτό μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης της διπυριδαμόλης πραγματοποιούταν η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου και συγκεκριμένα 296-370 MBq Sestamibi, ακολουθούμενη από 10 ml φυσιολογικού ορού. Αντίστοιχα, η καταγραφή του ΗΚΓ και η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιούταν στο πρώτο και το τρίτο λεπτά μετά τον τερματισμό της έγχυσης της διπυριδαμόλης.

Από όλους τους ασθενείς ζητήθηκε να αναφέρουν τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια ή μετά τη χορήγηση του αγγειοδιαστολέα και τους δόθηκε η επιλογή της αμινοφυλλίνης ως μέσο για την αντιμετώπιση και ταχεία αποδρομή τυχόν επίμονων ή ενοχλητικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Για την καρδιακή απεικόνιση με γάμα κάμερα πραγματοποιήθηκε πρωτόκολλο μιας ημέρας stress-rest/stress-only. Αρχικά με τον ασθενή σε ύπτια θέση πραγματοποιούταν τομογραφική λήψη SPECT (single-photon emission computed tomography) 30 λεπτά μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου κόπωσης. Σε περίπτωση ομοιογενούς πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου, χωρίς ελλείμματα αιμάτωσης, η εξέταση θεωρούνταν αρνητική και ο ασθενής αποδεσμευόταν από το τμήμα. Σε αντίθετη περίπτωση ακολούθησε νέα SPECT τομογραφία κοπώσεως, με τον ασθενή σε πρηνή θέση, προκειμένου να αποκαλυφθούν τυχόν σφάλματα λόγω εξασθένησης της ακτινοβολίας. Εάν παρέμεναν παθολογικά ευρήματα και στη δεύτερη τομογραφία τότε ακολουθούσε επαναχορήγηση του ασθενούς με 888–1110 MBq Sestamibi, ενδοφλεβίως, στις 2 ώρες από την πρώτη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου και αφού μεσολαβούσε 1 ώρα αναμονής ακολουθούσε η SPECT τομογραφία ηρεμίας.

Η συλλογή των δεδομένων των διακοσίων διαδοχικών εξετάσεων που ικανοποιούσαν το κριτήριο ένταξης της μελέτης, πραγματοποιήθηκε μεταξύ Ιανουαρίου 2017 και Μαΐου 2019. Όλα τα συλλεχθέντα στοιχεία των εξεταζόμενων καταχωρούνταν σε ηλεκτρονικό φάκελο ασθενούς σε μια πρότυπη βάση δεδομένων αναπτυγμένη στο λογισμικό Filemaker Pro Advanced (έκδοση 17) και κατάλληλα προσαρμοσμένη στις ανάγκες της μελέτης. Πέραν των δημογραφικών στοιχείων, καταγράφονταν οι περιεγχειρητικοί παράγοντες καρδιακού κινδύνου, μεταξύ των

οποίων γνωστή στεφανιαία νόσος ή στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (ΤΙΑ) και σακχαρώδης διαβήτης (7). Άλλα δεδομένα που συλλέγονταν κατά τη λήψη του ιστορικού ήταν η παρουσία διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI) ή αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), συμπτώματα όπως τυπική ή άτυπη στηθάγχη, δύσπνοια προσπαθείας, γνωστές αρρυθμίες, κάπνισμα, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου καθώς και η φαρμακευτική αγωγή του εξεταζόμενου.

Κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής κόπωσης, αλλά και καθ' όλη την παραμονή του εξεταζόμενου στο τμήμα, σημειωνόταν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενεργεία μαζί με τον χρόνο εμφάνισής της, τη διάρκειά της και τη χρήση ή όχι αμινοφυλλίνης για την αποδρομή επίμονων ή ενοχλητικών συμπτωμάτων. Η διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών καταγραφόταν μόνο στην περίπτωση που δε γινόταν χρήση αμινοφυλλίνης. Ο καρδιολόγος ήταν υπεύθυνος για την καταγραφή των μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης και των διαφόρων ηλεκτροκαρδιογραφικών παραμέτρων, όπως η καρδιακή συχνότητα σε χτύπους ανά λεπτό (bpm) και η διάρκεια των διαστημάτων PR, QRS και QTc (ms) πριν την έναρξη της φαρμακευτικής κόπωσης (βασική μελέτη - baseline), στο 1^ο λεπτό and 3 λεπτό μετά την ολοκλήρωση έγχυσης του αγγειοδιαστολέα. Οποιαδήποτε άλλη αλλοίωση στο ΗΚΓ, από την έναρξη μέχρι και την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου της φαρμακευτικής κόπωσης, καταγραφόταν από τον καρδιολόγο.

3.7 Στατιστική Ανάλυση

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's χ^2 test ή το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ή το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Για τη σύγκριση μεταξύ των μετρήσεων της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ), της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ), της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ), του επάρματος QRS και των διαστημάτων PR και QTc στο ΗΚΓ χρησιμοποιήθηκε το paired t-test. Προκειμένου να ελεγχθούν οι διαφορές στις παρενέργειες μεταξύ των ομάδων έχοντας λάβει υπόψη φύλο, ηλικία, BMI, κάπνισμα, παράγοντες καρδιακού κινδύνου, την ύπαρξη δύσπνοιας προσπάθειας, ιστορικού οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, CABG, PCI, κολπικής μαρμαρυγής (KM), υπερλιπιδαιμίας και υπέρτασης έγινε ανάλυση λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) και προέκυψαν λόγοι σχετικών πιθανοτήτων (Odds ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

Κεφάλαιο 4: Αποτελέσματα

Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 200 ασθενείς με μέση ηλικία τα 70,6 έτη (SD=9,5 έτη), οι μισοί εκ των οποίων κοπώθηκαν με διπυριδαμόλη και οι άλλοι μισοί με ρεγαδενοσόνη. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών δίνονται στον **Πίνακα ΣΤ.1**, ανάλογα με το είδος φαρμακευτικής κόπωσης.

	Διπυριδαμόλη (N=100, 50%) N (%)	Ρεγαδενοσόνη (N=100, 50%) N (%)	p
Φύλο			
Γυναίκες	24 (24,0)	31 (31,0)	0,171+
Άνδρες	76 (76,0)	69 (69,0)	
Ηλικία, μέση τιμή (SD)	70,1 (10,3)	71,1 (8,7)	0,496‡
Κάπνισμα			
Όχι	46 (46,0)	37 (37,0)	0,196+
Ναι	54 (54,0)	63 (63,0)	
Packyears, μέση τιμή (SD)	46,7 (29,7)	52,1 (29,9)	0,352‡
BMI, μέση τιμή (SD)	28,2 (4,9)	28,2 (4,9)	0,929‡
BMI			
Λιποβαρείς	2 (2,1)	2 (2,0)	1,000++
Φυσιολογικοί	26 (26,8)	26 (26,3)	
Υπέρβαροι	35 (36,1)	35 (35,4)	
Παχύσαρκοι	34 (35,1)	36 (36,4)	

Πίνακας ΣΤ.1. Δημογραφικά Στοιχεία Ασθενών

‡Student's t-test +Pearson's χ^2 test ++Fisher's exact test. BMI = δείκτης σωματικής μάζας

Η πλειονότητα και των δύο ομάδων ήταν άνδρες με τα ποσοστά να είναι 76% για την ομάδα της διπυριδαμόλης και 69,0% για την ομάδα της ρεγαδενοσόνης. Η μέση ηλικία των ασθενών της ομάδας της διπυριδαμόλης ήταν 70,1 έτη (SD=10,3 έτη) και των ασθενών της ομάδας της ρεγαδενοσόνης ήταν 71,1 έτη (SD=8,7 έτη). Τα ποσοστά καπνιστών ήταν 54% και 63% για τις ομάδες διπυριδαμόλης και ρεγαδενοσόνης αντίστοιχα. Το μέσο BMI και στις δύο ομάδες ήταν 28,2 (SD=4,9). Επιπροσθέτως, το 35,1% των ασθενών της ομάδας της διπυριδαμόλης ήταν παχύσαρκοι (BMI>30), όπως και το 36,4% των ασθενών της ομάδας της ρεγαδενοσόνης. Τα παραπάνω στοιχεία ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες.

Τα κλινικά στοιχεία από το ιστορικό των ασθενών δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας ΣΤ.2), ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

	Διπυριδαμόλη (N=100, 50%) N (%)	Ρεγαδενοσόνη (N=100, 50%) N (%)	p
Έμφραγμα	28 (28,0)	19 (19,0)	0,133+
CABG	6 (6,0)	12 (12,0)	0,138+
PCI	23 (23,0)	17 (17,0)	0,289+
Άτυπα θωρακικά άλγη	8 (8,0)	4 (4,0)	0,234+
Δύσπνοια προσπάθειας	10 (10,0)	28 (28,0)	0,001+
KM	16 (16,0)	18 (18,0)	0,707+
LBBB	7 (7,0)	4 (4,0)	0,352+
Υπερλιπιδαιμία	62 (62,0)	55 (55,0)	0,315+
Υπέρταση	70 (70,0)	75 (76,5)	0,299+
Κληρονομικότητα	12 (12,1)	11 (11,1)	1,000+
Στηθάγχη προσπάθειας	3 (3,0)	8 (8,0)	0,121+
Γνωστή στεφανιαία νόσος	38 (38,0)	26 (26,0)	0,069+
Διαβήτης	39 (39,0)	29 (29,3)	0,149+
AEE	6 (6,0)	3 (3,0)	0,498++
XNA	0 (0,0)	1 (1,0)	1,000++
KA	0 (0,0)	2 (2,0)	0,497++
Παράγοντες καρδιακού κινδύνου	68 (68,0)	51 (51,0)	0,014+
Αν ναι πόσοι:			
1	51 (75,0)	35 (68,6)	0,592++
2	16 (23,5)	14 (27,5)	
3	1 (1,5)	2 (3,9)	

Πίνακας ΣΤ.2. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών ανά ομάδα κόπωσης.

+Pearson's χ^2 test ++Fisher's exact test. CABG = αορτοστεφανιαία παράκαμψη, PCI = διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, KM = κολπική μαρμαρυγή, LBBB = αποκλεισμός αριστερού σκέλους, AEE = αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, XNA = χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, KA = καρδιακή ανεπάρκεια

Το ποσοστό δύσπνοιας προσπάθειας ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης σε σχέση με την ομάδα της διπυριδαμόλης (28,0% έναντι 10,0%). Το 51% των ασθενών της ομάδας της ρεγαδενοσόνης είχαν τουλάχιστον ένα παράγοντα καρδιακού κινδύνου, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό της ομάδας της διπυριδαμόλης ήταν σημαντικά υψηλότερο και ίσο με 68% (p=0,014). Ωστόσο ο αριθμός παραγόντων δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Οι παρενέργειες που παρουσίασαν οι ασθενείς ανά ομάδα δίνονται στον **Πίνακα ΣΤ.3** που ακολουθεί.

	Διπυριδαμόλη (N=100, 50%) N (%)		Ρεγαδενοσόνη (N=100, 50%) N (%)		p
Παρενέργειες	36 (36,0)		53 (53,0)		0,023+
Άλγος	29 (29,0)		27 (27,0)		0,753+
Λεπτό έναρξης πόνου, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	3,4 (2,6)	3 (2 – 4)	1,4 (0,9)	1 (1 – 2)	<0,001‡‡
Πόνος διάρκεια (min), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	7,6 (5,4)	5 (4 – 15)	2,9 (2,1)	2 (1 – 4)	<0,001‡‡
Εντόπιση άλγους					
Θώρακας	4 (4,0)		5 (5,0)		-
Θώρακας, Κοιλιά	0 (0,0)		1 (1,0)		
Κεφάλι	21 (21,0)		12 (12,0)		
Κεφάλι, Θώρακας	2 (2,0)		0 (0,0)		
Κεφάλι, Λαιμός, Θώρακας	0 (0,0)		1 (1,0)		
Κοιλιά	2 (2,0)		7 (7,0)		
Λαιμός, Θώρακας	0 (0,0)		1 (1,0)		
Κεφαλαλγία	23 (23,0)		13 (13,0)		0,066+
Θωρακαλγία	6 (6,0)		8 (8,0)		0,579+
Έξαψη	9 (9,0)		16 (16,0)		0,134+
Λεπτό έναρξης έξαψης, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	2,8 (1,6)	3 (1 – 4)	1,1 (0,5)	1 (1 – 1)	0,002‡‡
Διάρκεια έξαψης (min), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	5,2 (5,5)	3 (3 – 3)	2,7 (1,3)	2 (2 – 4)	0,360‡‡
Ζάλη	11 (11,0)		8 (8,0)		0,469+
Λεπτό έναρξης ζάλης, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	3 (1,8)	3 (1 – 4)	2,7 (1,3)	3 (1 – 4)	0,671‡‡
Διάρκεια ζάλης, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	7,6 (5)	5 (4 – 12,5)	3,7 (3,3)	2,5 (2 – 4)	0,043‡‡
Δύσπνοια	0 (0,0)		15 (15,0)		<0,001+
Λεπτό έναρξης δύσπνοιας, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	-	-	1,2 (0,8)	1 (1 – 1)	-
Διάρκεια δύσπνοιας (min), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	-	-	2,2 (1,1)	2 (1 – 3)	-
Εμετός	1 (1,0)		9 (9,0)		0,009+
Λεπτό έναρξης εμετού, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	3 (-)	3 (3 – 3)	1,4 (0,7)	1 (1 – 2)	
Διάρκεια εμετού (min), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)			3 (1,4)	3 (2 – 4)	-
Γαστρεντερικές διαταραχές	6 (6,0)		23 (23,0)		0,001+

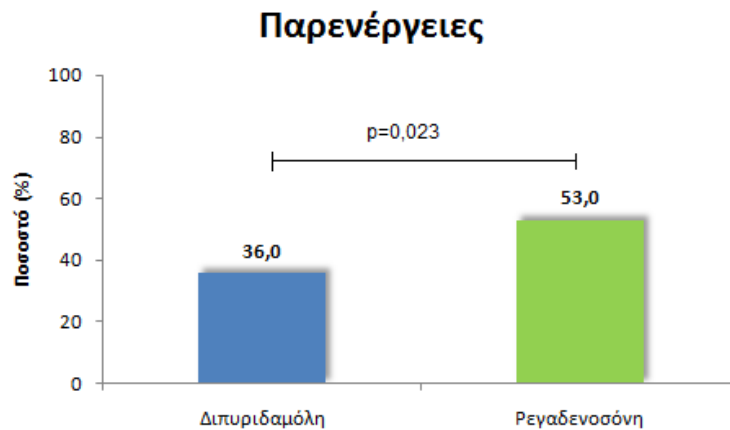
Πίνακας ΣΤ.3. Παρενέργειες ανά ομάδα

‡‡Mann-Whitney test +Pearson's χ^2 test **Fisher's exact test

Το ποσοστό των παρενεργειών ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης σε σύγκριση με την ομάδα της διπυριδαμόλης (53% έναντι 36%, $p=0,023$). Αν και το ποσοστό εμφάνισης οποιουδήποτε είδους άλγους ήταν παρόμοιο στις δύο ομάδες, ο χρόνος εμφάνισης ήταν μικρότερος στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης όπως και η διάρκεια του. Κεφαλαλγία και θωρακαλγία ήταν τα κύρια είδη άλγους με παρόμοια ποσοστά στις δύο ομάδες. Το ποσοστό έξαψης ήταν ανάλογα στις δύο ομάδες, ενώ ο χρόνος εμφάνισης του συμπτώματος ήταν μικρότερος στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης. Επιπροσθέτως, αν και τα ποσοστά ζάλης ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες, η διάρκεια της ήταν μικρότερη στην ομάδα της

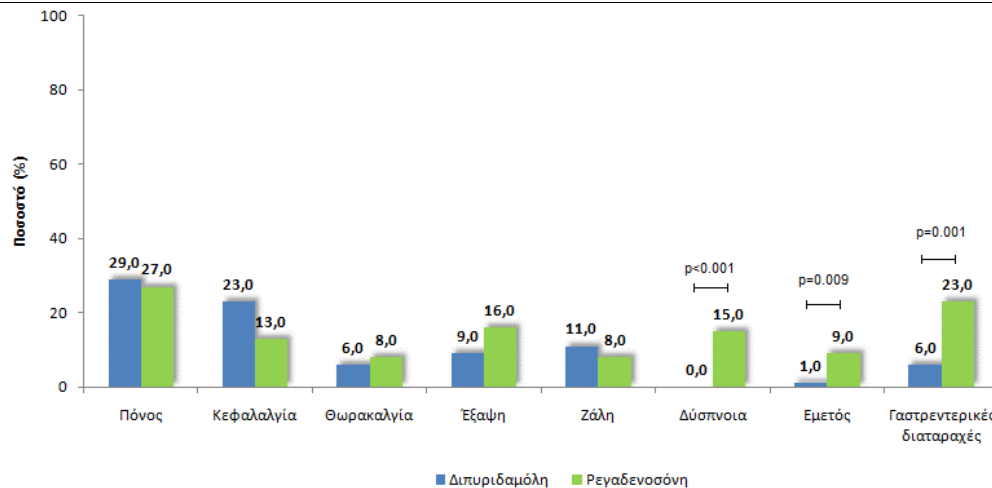
ρεγαδενοσόνης. Τέλος, τα ποσοστά δύσπνοιας και γαστρεντερικών διαταραχών ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης.

Το ποσοστό παρενεργειών ανά ομάδα δίνεται στο **Γράφημα ΣΤ.1** που ακολουθεί.



Γράφημα ΣΤ.1. Ποσοστά παρενεργειών μεταξύ των ομάδων της διπυριδαμόλης και ρεγαδενοσόνης.

Τα είδη παρενεργειών ανά ομάδα δίνονται στο **Γράφημα ΣΤ.2** που ακολουθεί.



Γράφημα ΣΤ.2. Είδη κυριότερων παρενεργειών ανά ομάδα.

Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις που παρουσίασαν οι ασθενείς στα ΗΚΓ κοπώσεως ανά ομάδα, δίνονται στον **Πίνακα ΣΤ.4**.

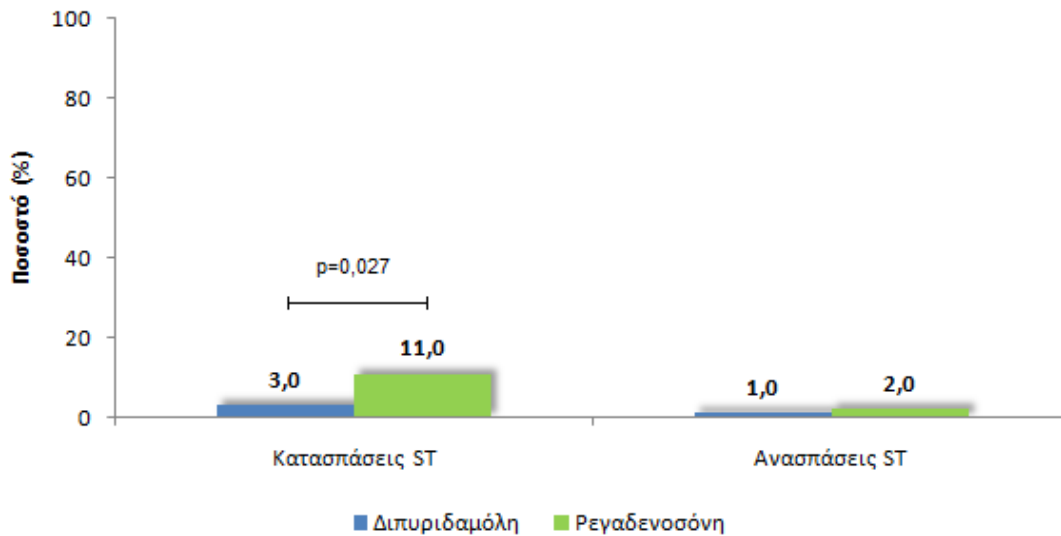
	Διπυριδαμόλη (N=100, 50%)		Ρεγαδενοσόνη (N=100, 50%)		p
	N (%)		N (%)		
Κατασπάσεις του τμήματος ST	3 (3,0)		11 (11,0)		0,027+
Εύρος (mm), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	1,8 (1,3)	2 (0,5 – 3)	1 (1,1)	0,5 (0,5 – 1)	0,267±±
Χρόνος αποκατάστασης (λεπτά), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	8,5 (2,1)	8,5 (7 – 10)	3,6 (1,9)	4 (2 – 5)	0,039±±
Ανασπάσεις του τμήματος ST	1 (1,0)		2 (2,0)		1,000+
Εύρος (mm), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	2 (-)	2 (2 – 2)	0,5 (0)	0,5 (0,5 – 0,5)	0,157±±
Χρόνος αποκατάστασης (λεπτά), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	10 (-)	10 (10 – 10)	2 (-)	2 (2 – 2)	0,317±±
Μεταβολές κύματος T	3 (3,0)		12 (12,0)		0,016+
I	0 (0,0)		1 (1,0)		1,000++
II	0 (0,0)		2 (2,0)		0,497++
III	0 (0,0)		2 (2,0)		0,497++
AVL	0 (0,0)		1 (1,0)		1,000++
AVF	0 (0,0)		2 (2,0)		0,497++
V1	0 (0,0)		1 (1,0)		1,000++
V2	0 (0,0)		5 (5,0)		0,059++
V3	1 (1,0)		11 (11,0)		0,003+
V4	3 (3,0)		11 (11,0)		0,027+
V5	3 (3,0)		9 (9,0)		0,074+
V6	3 (3,0)		9 (9,0)		0,074+
Είδος μεταβολών κύματος T					
Αρνητικοποίηση	0 (0,0)		7 (7,0)		-
Επιπεδωση	2 (2,0)		2 (2,0)		
Θετικοποίηση	1 (1,0)		1 (1,0)		
Χρόνος αποκατάστασης μεταβολών κύματος T, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)	4 (-)	4 (4 – 4)	3,7 (1,9)	4 (2 – 5)	1,000±±
Κολποκοιλιακός αποκλεισμός					
Όχι	96 (96)		100 (100)		0,121++
Πρώτου βαθμού	4 (4)		0 (0)		

Πίνακας ΣΤ.4. Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις στα ΗΚΓ κοπώσεως ανά ομάδα

±±Mann-Whitney test *Pearson's χ^2 test **Fisher's exact test

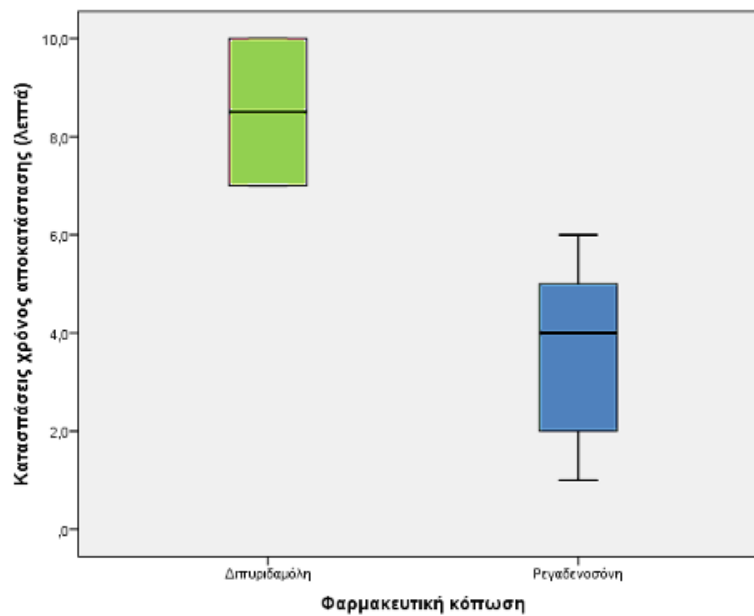
Το ποσοστό κατασπάσεων του τμήματος ST στα ΗΚΓ κοπώσεως ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης (11% έναντι 3% στην ομάδα της διπυριδαμόλης, $p=0,027$), αλλά οι κατασπάσεις $>0,5$ mm ήταν περιορισμένες και στις δύο ομάδες (4% στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης και 2% στην ομάδα της διπυριδαμόλης). Το ποσοστό ανασπάσεων του τμήματος ST στα ΗΚΓ κοπώσεως ήταν χαμηλά και στις ομάδες χωρίς σημαντικές διαφορές (2% στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης και 1% στην ομάδα της διπυριδαμόλης). Το ποσοστό μεταβολών του κύματος T στα ΗΚΓ κοπώσεως ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης, (12% έναντι 3% στην ομάδα της διπυριδαμόλης).

Τα ποσοστά εμφάνισης κατασπάσεων και ανασπάσεων του τμήματος ST στα ΗΚΓ κόπωσης ανά ομάδα δίνονται στο **Γράφημα ΣΤ.3** που ακολουθεί.



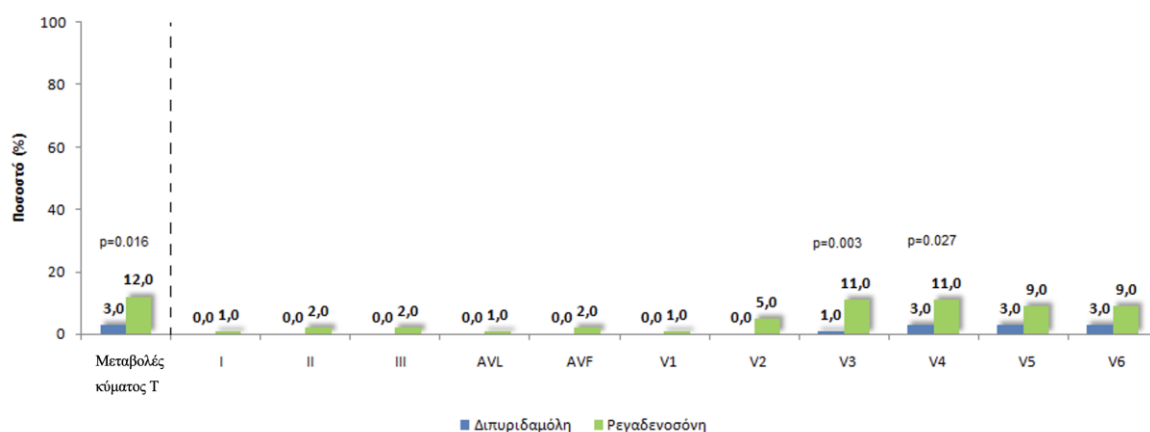
Γράφημα ΣΤ.3. Ποσοστά κατασπάσεων και ανασπάσεων του τμήματος ST στο ΗΚΓ κοπώσεως ανά ομάδα.

Ο χρόνος αποκατάστασης των κατασπάσεων του τμήματος ST δίνεται στο Γράφημα ΣΤ.4, ανά ομάδα.



Γράφημα ΣΤ.4. Χρόνος αποκατάστασης κατασπάσεων του τμήματος ST ανά ομάδα.

Τα ποσοστά μεταβολών του κύματος T ανά απαγωγή στα ΗΚΓ κοπώσεως κάθε ομάδας δίνονται στο **Γράφημα ΣΤ.5** που ακολουθεί.



Γράφημα ΣΤ.5. Ποσοστά μεταβολών του κύματος T ανά απαγωγή και ομάδα κόπωσης.

Οι τιμές της αρτηριακής πίεσης κατά την ηρεμία και μετά την κόπωση δίνονται στον **Πίνακα ΣΤ.5**, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

	Διπυριδαμόλη (N=100, 50%) Μέση τιμή (SD)	Ρεγαδενοσόνη (N=100, 50%) Μέση τιμή (SD)	p
ΣΑΠ ηρεμίας	136,6 (21,5)	137,9 (19,9)	0,644
ΣΑΠ μετά από κόπωση	122,4 (19,3)	123,4 (21,3)	0,478
ΔΑΠ ηρεμίας	71 (10,8)	72,1 (11,2)	0,746
ΔΑΠ μετά από κόπωση	63,9 (10,4)	65,9 (11,8)	0,211
Χρόνος Αποκατάστασης ΑΠ	4,5 (0,7)	2,5 (1,4)	0,069

Πίνακας ΣΤ.5. Μεταβολές αρτηριακής πίεσης στις δύο ομάδες

‡ Student's t-test, ΣΑΠ = Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ = Διαστολική Αρτηριακή, ΑΠ = Αρτηριακή Πίεση

Οι τιμές της ΣΑΠ και της ΔΑΠ ήταν παρόμοιες στις δύο ομάδες τόσο κατά την ηρεμία όσο και μετά από την κόπωση. Και στις δύο ομάδες οι τιμές μετά την κόπωση τόσο της ΣΑΠ όσο και της ΔΑΠ ήταν σημαντικά χαμηλότερες ($p < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις). Ο χρόνος αποκατάστασης της αρτηριακής πίεσης έτεινε να είναι υψηλότερος στην ομάδα της διπυριδαμόλης, σε σύγκριση με αυτόν της ομάδας της ρεγαδενοσόνης.

Οι τιμές της καρδιακής συχνότητας των ασθενών δίνονται στον **Πίνακα ΣΤ.6**.

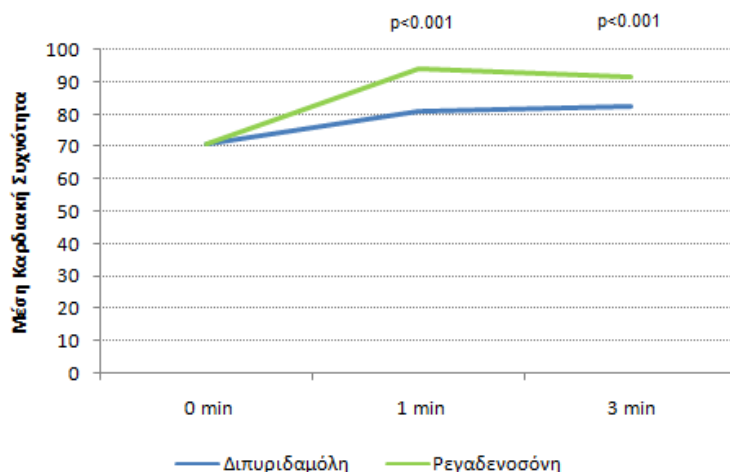
	Διπυριδαμόλη (N=100, 50%) Μέση τιμή (SD)	Ρεγαδενοσόνη (N=100, 50%) Μέση τιμή (SD)	p‡
ΚΣ πριν την κόπωση	70,6 (15,1)	70,7 (14,6)	0,932
ΚΣ στο 1ο min μετά την κόπωση	81 (15,3)	94,2 (16,2)	<0,001
ΚΣ στο 3ο min μετά την κόπωση	82,5 (15,3)	91,6 (15,5)	<0,001
Μέγιστη ΚΣ	84,1 (15,9)	97,4 (16,9)	<0,001
Απόλυτη αύξηση ΚΣ (bpm)	13,6 (9,1)	26,6 (11,7)	<0,001
Ποσοστό μεταβολής ΚΣ (%)	20,5 (15,2)	39,7 (19,3)	<0,001

Πίνακας ΣΤ.6 Τιμές καρδιακής συχνότητας ανά ομάδα

‡Student's t-test, ΚΣ = Καρδιακή Συχνότητα

Αρχικά η καρδιακή συχνότητα ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Στο 1 και στα 3 λεπτά οι τιμές ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης. Ομοίως, η μέγιστη τιμή της καρδιακής συχνότητας ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης. Η απόλυτη αύξηση και το ποσοστό μεταβολής της καρδιακής συχνότητας ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης.

Οι μεταβολές της καρδιακής συχνότητας ανά ομάδα δίνονται στο **Γράφημα ΣΤ.6**.



Γράφημα ΣΤ.6. Μεταβολές της καρδιακής συχνότητας ανά ομάδα.

Στην ομάδα της διπυριδαμόλης, υπήρξε σημαντική αύξηση της καρδιακής συχνότητας στο 1^ο λεπτό ($p < 0,001$), ενώ από το 1^ο στο 3^ο δεν υπήρξε σημαντική

μεταβολή ($p=0,059$). Αναλόγως και στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης, υπήρξε σημαντική αύξηση της καρδιακής συχνότητας στο 1^ο λεπτό ($p<0,001$), όμως, από το 1^ο στο 3^ο υπήρξε σημαντική μείωση ($p=0,016$). Και στις δύο ομάδες, από την αρχή μέχρι το 3^ο λεπτό υπήρξε σημαντική αύξηση της καρδιακής συχνότητας ($p<0,001$).

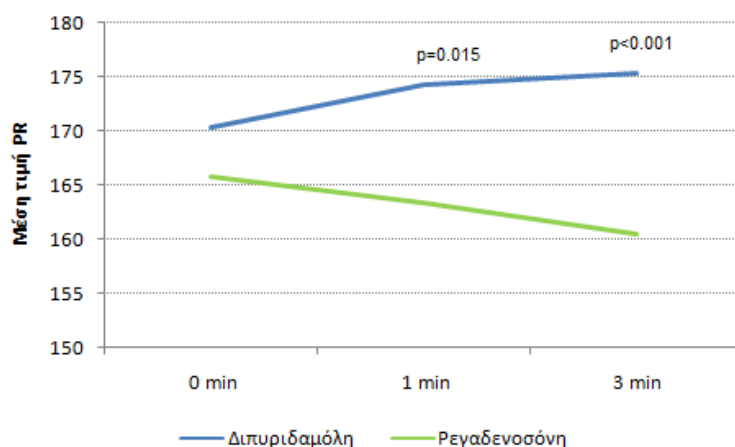
Η διάρκεια του διαστήματος PR στα ΗΚΓ ανά ομάδα δίνεται στον **Πίνακα ΣΤ.7**.

	Διπυριδαμόλη (N=100, 50%) Μέση τιμή (SD)	Ρεγαδενοσόνη (N=100, 50%) Μέση τιμή (SD)	p‡
Διάστημα PR πριν την κόπωση (ms)	170,4 (30,3)	165,8 (24,8)	0,300
Διάστημα PR στο 1 ^ο min μετά την κόπωση (ms)	174,3 (25,9)	163,4 (27,5)	0,015
Διάστημα PR στο 3 ^ο min μετά την κόπωση (ms)	175,4 (27,6)	160,5 (22,2)	<0,001

Πίνακας ΣΤ.7. Διάρκεια του διαστήματος PR ανά ομάδα.

‡Student's t-test

Οι μεταβολές του διαστήματος PR ανά ομάδα δίνονται στο **Γράφημα ΣΤ.7**.



Γράφημα ΣΤ.7. Μεταβολές του διαστήματος PR ανά ομάδα.

Αρχικά η μέση διάρκεια του διαστήματος PR ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Στην ομάδα της διπυριδαμόλης, υπήρξε σημαντική αύξηση του διαστήματος PR στο 1^ο λεπτό ($p=0,009$). Από το 1^ο στο 3^ο δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή ($p=0,260$). Συνολικά από την αρχή μέχρι το 3^ο λεπτό υπήρξε σημαντική διεύρυνση του διαστήματος PR ($p=0,001$). Στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης, από την άλλη, δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή του PR στο 1^ο λεπτό ($p=0,202$) ούτε και από το 1^ο στο 3^ο λεπτό ($p=0,641$). Συνολικά από την αρχή μέχρι το 3^ο λεπτό υπήρξε σημαντική βράχυνση του διαστήματος PR ($p=0,050$). Ουδείς ασθενής από την ομάδα της ρεγαδενοσόνης (0%) παρουσίασε διαταραχή αγωγής, ενώ στην ομάδα της

διπυριδαμόλης τέσσερις ασθενείς (4%) εμφάνισαν πρώτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό ($p=0.121$).

Η διάρκεια του επάρματος QRS (Πίνακας ΣΤ.8) ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες σε όλες τις μετρήσεις. Επίσης, σε καμία από τις δύο ομάδες δε σημειώθηκε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ των μετρήσεων.

	Διπυριδαμόλη (N=100, 50%) Μέση τιμή (SD)	Ρεγαδενοσόνη (N=100, 50%) Μέση τιμή (SD)	p‡
Διάστημα QRS πριν την κόπωση (ms)	104,8 (24,7)	100,5 (19,8)	0,195
Διάστημα QRS στο 1ο min μετά την κόπωση (ms)	105 (24,4)	99,9 (20,1)	0,125
Διάστημα QRS στο 3ο min μετά την κόπωση (ms)	105,1 (25,5)	101 (20,3)	0,232

Πίνακας ΣΤ.8. Διάρκεια επάρματος QRS ανά ομάδα.

‡Student's t-test

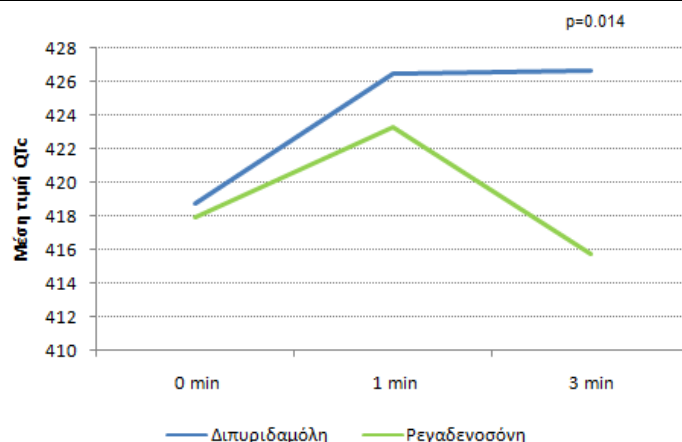
Η διάρκεια του διαστήματος QTc (Πίνακας ΣΤ.9) ήταν παρόμοιο στις δύο ομάδες τόσο αρχικά όσο και στο 1^ο λεπτό. Στο 3^ο λεπτό, στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης το QTc ήταν σημαντικά βραχύτερο σε σύγκριση με την ομάδα της διπυριδαμόλης. Επίσης, σε καμία από τις δύο ομάδες δε σημειώθηκε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ των μετρήσεων.

	Διπυριδαμόλη (N=100, 50%) Μέση τιμή (SD)	Ρεγαδενοσόνη (N=100, 50%) Μέση τιμή (SD)	p‡
Διάστημα QTc πριν την κόπωση (ms)	418,7 (28,2)	417,9 (28,1)	0,845
Διάστημα QTc στο 1ο min μετά την κόπωση (ms)	426,5 (30,6)	423,3 (33,6)	0,504
Διάστημα QTc στο 3ο min μετά την κόπωση (ms)	426,7 (31,1)	415,7 (29,4)	0,014

Πίνακας ΣΤ.9. Διάρκεια QTc ανά ομάδα

‡Student's t-test

Οι μεταβολές του διαστήματος QTc ανά ομάδα δίνονται στο **Γράφημα ΣΤ.8**.



Γράφημα ΣΤ.8. Μεταβολές του διαστήματος QTc ανά ομάδα.

Στην ομάδα της διπυριδαμόλης, υπήρξε σημαντική αύξηση της διάρκειας του διαστήματος QTc στο 1^ο λεπτό ($p=0,009$). Από το 1^ο στο 3^ο δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή ($p=0,691$). Συνολικά από την αρχή μέχρι το 3^ο λεπτό υπήρξε σημαντική διεύρυνση του διαστήματος QTc ($p<0,001$).

Στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης, δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή του QTc στο 1^ο λεπτό ($p=0,115$) αλλά από το 1^ο στο 3^ο λεπτό σημειώθηκε σημαντική μείωση ($p=0,024$). Συνολικά από την αρχή μέχρι το 3^ο λεπτό δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή του QTc ($p=0,417$).

Τα ποσοστά χορήγησης αμινοφυλλίνης στο σύνολο του δείγματος δίνονται στον **Πίνακα ΣΤ.10**, ανά ομάδα.

	Διπυριδαμόλη (N=100, 50%) N (%)	Ρεγαδενοσόνη (N=100, 50%) N (%)	p
Χορήγηση αμινοφυλλίνης	11 (11,1)	12 (12,0)	0,845+
Αιτία χορήγησης			
Ανεπιθύμητες ενέργειες	6 (6,0)	9 (9,0)	-
Ανεπιθύμητες ενέργειες και ΗΚΓ αλλοιώσεις	2 (2,0)	2 (2,0)	
ΗΚΓ αλλοιώσεις	3 (3,0)	1 (1,0)	

Πίνακας ΣΤ.10. Χορήγηση αμινοφυλλίνης στο σύνολο του δείγματος

+Pearson's χ^2 test

Το 12% των ασθενών της ομάδας της ρεγαδενοσόνης χρειάστηκε τη χορήγηση αμινοφυλλίνης, όπως και το 11% των ασθενών της ομάδας της διπυριδαμόλης, χωρίς να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους.

Τα ποσοστά χορήγησης αμινοφυλλίνης στους ασθενείς που εμφάνισαν κάποια παρενέργεια δίνονται στον **Πίνακα ΣΤ.11**, ανά ομάδα.

	Διπυριδαμόλη (N=36) N (%)	Ρεγαδενοσόνη (N=53) N (%)	p
Χορήγηση αμινοφυλλίνης	10 (27,8)	12 (22,6)	0,581+
Αιτία χορήγησης			
Ανεπιθύμητες ενέργειες	6 (16,7)	9 (17,0)	-
Ανεπιθύμητες ενέργειες και ΗΚΓ αλλοιώσεις	2 (5,6)	2 (3,8)	
ΗΚΓ αλλοιώσεις	3 (5,6)	1 (1,9)	

Πίνακας ΣΤ.11. Χορήγηση αμινοφυλλίνης στους ασθενείς που εμφάνισαν κάποια παρενέργεια

+Pearson's χ^2 test

Το 22,6% των ασθενών της ομάδας της ρεγαδενοσόνης που είχε κάποια παρενέργεια έλαβε αμινοφυλλίνη ενδοφλεβίως, όπως και το 27,8% των αντίστοιχων ασθενών της ομάδας της διπυριδαμόλης, χωρίς να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους.

Το αποτέλεσμα του σπινθηρογραφήματος των ασθενών ανά ομάδα δίνεται στον **Πίνακα ΣΤ.12**.

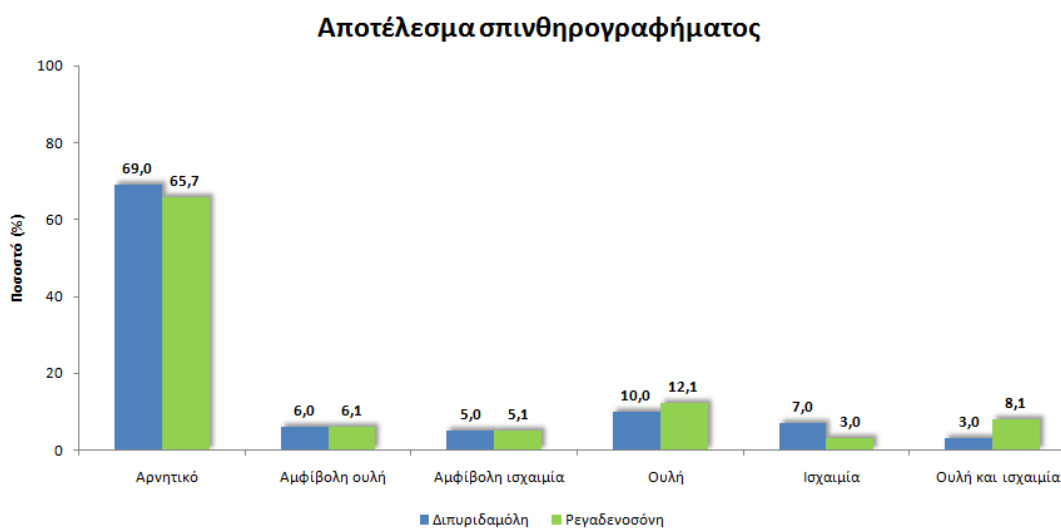
	Διπυριδαμόλη (N=100, 50%) N (%)	Ρεγαδενοσόνη (N=100, 50%) N (%)	p
Αρνητικό	69 (69,0)	65 (65,7)	0,525+
Αμφίβολη ουλή	6 (6,0)	6 (6,1)	
Αμφίβολη ισχαιμία	5 (5,0)	5 (5,1)	
Ουλή	10 (10,0)	12 (12,1)	
Ισχαιμία	7 (7,0)	3 (3,0)	
Ουλή και ισχαιμία	3 (3,0)	8 (8,1)	

Πίνακας ΣΤ.12. Αποτελέσματα σπινθηρογραφήματος ανά ομάδα

+Pearson's χ^2 test

Η πλειονότητα και των δύο ομάδων είχε αρνητικό σπινθηρογράφημα, με τα ποσοστά να είναι 69,0% για την ομάδα της διπυριδαμόλης και 65,7% για την ομάδα της ρεγαδενοσόνης. Το 10,0% των ασθενών στην ομάδα της διπυριδαμόλης και το 12,1% στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης εμφάνισαν μόνιμο έλλειμα στο σπινθηρογράφημα συμβατό με ουλή, το 7,0% των ασθενών στην ομάδα της διπυριδαμόλης και το 3,0% στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης είχαν αναστρέψιμο έλλειμα συμβατό με ισχαιμία και το 3,0% των ασθενών στην ομάδα της διπυριδαμόλης και το 8,1% στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης είχαν ευρήματα ισχαιμίας και ουλής στο σπινθηρογράφημα.

Το αποτέλεσμα του σπινθηρογραφήματος των ασθενών ανά ομάδα δίνεται στο **Γράφημα ΣΤ.9**.



Γράφημα ΣΤ.9. Αποτέλεσμα σπινθηρογραφήματος ανά ομάδα.

4.1 Πολυμεταβλητές Αναλύσεις

Προκειμένου να ελεγχθούν κατά πόσο οι διαφορές στις παρενέργειες των ασθενών μεταξύ των ομάδων διαφοροποιούνται αν ληφθούν υπόψη το φύλο, η ηλικία, το BMI, το αν κάπνιζαν, οι παράγοντες καρδιακού κινδύνου και τα διάφορα κλινικά στοιχεία από το ιστορικό τους (δύσπνοια προσπάθειας, ιστορικό οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, CABG, PCI, ΚΜ, υπερλιπιδαιμία και υπέρταση), έγιναν πολυπαραγοντικές λογαριθμιστικές παλινδρομήσεις έχοντας σαν εξαρτημένες μεταβλητές την ύπαρξη διάφορων παρενεργειών. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων δίνονται ακολούθως στον **Πίνακα ΣΤ.13**.

	OR (95% ΔΕ) ⁺	p
<i>Άλλος οποιασδήποτε εντόπισης</i>		
Φαρμακευτική κόπωση		
Διπυριδαμόλη (αναφορά)		
Ρεγαδενοσόνη	0,71 (0,35 – 1,44)	0,342
<i>Κεφαλαλγία</i>		
Φαρμακευτική κόπωση		
Διπυριδαμόλη (αναφορά)		
Ρεγαδενοσόνη	0,50 (0,24 – 1,07)	0,075
<i>Θωρακαλγία</i>		
Φαρμακευτική κόπωση		
Διπυριδαμόλη (αναφορά)		
Ρεγαδενοσόνη	1,22 (0,34 – 4,31)	0,764
<i>Έξαψη</i>		
Φαρμακευτική κόπωση		
Διπυριδαμόλη (αναφορά)		
Ρεγαδενοσόνη	2,24 (0,84 – 6,01)	0,109
<i>Ζάλη</i>		
Φαρμακευτική κόπωση		
Διπυριδαμόλη (αναφορά)		
Ρεγαδενοσόνη	0,66 (0,22 – 1,99)	0,457
<i>Δύσπνοια</i>		
Φαρμακευτική κόπωση		
Διπυριδαμόλη (αναφορά)		
Ρεγαδενοσόνη	-	- ⁺⁺
<i>Εμετός</i>		
Φαρμακευτική κόπωση		
Διπυριδαμόλη (αναφορά)		
Ρεγαδενοσόνη	10,07 (1,10 – 91,91)	0,041
<i>Γαστρεντερικές διαταραχές</i>		
Φαρμακευτική κόπωση		
Διπυριδαμόλη (αναφορά)		
Ρεγαδενοσόνη	7,26 (2,31 – 22,78)	0,001

Πίνακας ΣΤ.13. Πολυπαραγοντικές λογαριθμιστικές παλινδρομήσεις έχοντας σαν εξαρτημένες μεταβλητές την ύπαρξη διάφορων παρενεργειών + λόγος σχετικών πιθανοτήτων (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) λαμβάνοντας υπόψη φύλο, ηλικία, BMI, κάπνισμα, πλήθος παραγόντων καρδιακού κινδύνου και στοιχείων από ιστορικό ++δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής

Βρέθηκε ότι:

- Η πιθανότητα εμετού ήταν 10,07 φορές μεγαλύτερη στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης.
- Η πιθανότητα γαστρεντερικών διαταραχών ήταν 7,26 φορές μεγαλύτερη στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης.

Από την ίδια ανάλυση έχοντας σαν εξαρτημένες μεταβλητές την ύπαρξη διαφόρων ΗΚΓ αλλοιώσεων βρέθηκαν τα αποτελέσματα που δίνονται στον **Πίνακα ΣΤ.14**.

	OR (95% ΔΕ)+	p
<i>Κατασπάσεις του τμήματος ST</i>		
Φαρμακευτική κόπωση		
Διπυριδαμόλη (αναφορά)		
Ρεγαδενοσόνη	4,43 (1,01 – 19,54)	0,049
<i>Ανασπάσεις του τμήματος ST</i>		
Φαρμακευτική κόπωση		
Διπυριδαμόλη (αναφορά)		
Ρεγαδενοσόνη	0,74 (0,02 – 22,46)	0,863
<i>Μεταβολές του κύματος T</i>		
Φαρμακευτική κόπωση		
Διπυριδαμόλη (αναφορά)		
Ρεγαδενοσόνη	6,51 (1,59 – 26,74)	0,009
<i>Κολποκοιλιακός αποκλεισμός</i>		
Φαρμακευτική κόπωση		
Διπυριδαμόλη (αναφορά)		
Ρεγαδενοσόνη	-	+++

Πίνακας ΣΤ.14. Πολυπαραγοντικές λογαριθμιστικές παλινδρομήσεις έχοντας σαν εξαρτημένες μεταβλητές την ύπαρξη ΗΚΓ αλλοιώσεων +λόγος σχετικών πιθανοτήτων (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) λαμβάνοντας υπόψη φύλο, ηλικία, BMI, κάπνισμα, πλήθος παραγόντων καρδιακού κινδύνου και στοιχείων από ιστορικό ++δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής

Βρέθηκε ότι:

- Η πιθανότητα κατασπάσεων του τμήματος ST ήταν 4,43 φορές μεγαλύτερη στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης.
- Η πιθανότητα μεταβολών του κύματος T ήταν 6,51 φορές μεγαλύτερη στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης.

Για τη συνολική ύπαρξη παρενεργειών έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση με ανεξάρτητες μεταβλητές την ομάδα, το φύλο, την ηλικία, το BMI, το αν κάπνιζαν, τους παράγοντες καρδιακού κινδύνου και στοιχεία από το ιστορικό τους, τα αποτελέσματα της οποίας δίνονται στον **Πίνακα ΣΤ.15**.

	OR (95% ΔΕ)+	p
Φαρμακευτική κόπωση		
Διπυριδαμόλη (αναφορά)		
Ρεγαδενοσόνη	1,69 (0,88 – 3,25)	0,114
Φύλο		
Γυναίκες (αναφορά)		
Άντρες	0,44 (0,21 – 0,94)	0,033
Ηλικία	0,95 (0,92 – 0,99)	0,018
Κάπνισμα		
Όχι (αναφορά)		
Ναι	0,53 (0,26 – 1,06)	0,074
BMI	1,07 (1,00 – 1,15)	0,057
Παράγοντες καρδιακού κινδύνου	0,85 (0,58 – 1,24)	0,383
Δύσπνοια προσπάθειας		
Όχι (αναφορά)		
Ναι	1,77 (0,77 – 4,07)	0,182
Έμφραγμα		
Όχι (αναφορά)		
Ναι	0,95 (0,33 – 2,75)	0,924
CABG		
Όχι (αναφορά)		
Ναι	4,85 (1,24 – 18,98)	0,023
PCI		
Όχι (αναφορά)		
Ναι	1,80 (0,65 – 4,97)	0,255
KM		
Όχι (αναφορά)		
Ναι	0,88 (0,37 – 2,11)	0,779
Υπερλιπιδαιμία		
Όχι (αναφορά)		
Ναι	1,08 (0,54 – 2,17)	0,830
Υπέρταση		
Όχι (αναφορά)		
Ναι	1,24 (0,59 – 2,62)	0,574

Πίνακας ΣΤ.15. Πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση για την ύπαρξη παρενεργειών με διάφορες ανεξάρτητες μεταβλητές
+λόγος σχετικών πιθανοτήτων (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης). BMI = δείκτης σωματικής μάζας, CABG = αορτοστεφανιαία παράκαμψη, PCI = διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, KM = κολπική μαρμαρυγή

Το φύλο, η ηλικία και το αν είχαν υποβληθεί σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη παρενεργειών. Συγκεκριμένα:

- Οι άντρες είχαν κατά 56% μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών σε σύγκριση με τις γυναίκες.
- Όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών.
- Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε CABG είχαν 4,85 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε bypass.

Κεφάλαιο 5: Συζήτηση

Από τα πρώτα χρόνια έγκρισής της από τον FDA, η ρεγαδενοσόνη αποτελεί τον κυρίαρχο αγγειοδιαστολέα στην αγορά των ΗΠΑ και σύμφωνα με την πυρηνική καταμέτρηση MedAxiom (MedAxiom nuclear survey) για χάρη της Αμερικανικής Εταιρείας Πυρηνικής Καρδιολογίας (ASNC), η χρήση της ρεγαδενοσόνης το 2013 έφθασε το 83,8% (έναντι 10,3% για τη διπυριδαμόλη) (110). Παρ' όλα αυτά, η διπυριδαμόλη παραμένει η φθηνότερη εναλλακτική λύση αγγειοδιαστολέα που χρησιμοποιείται στα πρωτόκολλα φαρμακευτικής κόπωσης για την απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με την ανοχή της ρεγαδενοσόνης, την έχουν συγκρίνει με την αδενοσίνη, με τη μελέτη ADVANCE από τους Iskandrian κ.ά., (90) να αποτελεί τη σχετική μελέτη ορόσημο. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, τόσο οι ασθενείς που κοπώθηκαν με ρεγαδενοσόνη, όσο και αυτοί που κοπώθηκαν με αδενοσίνη παρουσίασαν παρόμοιες ήπιες παρενέργειες με εξαιρέσεις την κεφαλαλγία και τη γαστρεντερική δυσφορία, οι οποίες ήταν πιο συχνές στη ομάδα της ρεγαδενοσόνης. Οι γαστρεντερικές διαταραχές ήταν σημαντικά συχνότερες και στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης της μελέτης μας σε σχέση με αυτήν της διπυριδαμόλης (23% έναντι 6%, $p=0,001$). Τα δύο πιο συχνά συμπτώματα στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης της μελέτης ADVANCE ήταν η κεφαλαλγία (29%) και η δύσπνοια (27%) Η δύσπνοια ήταν επίσης παρούσα στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης της μελέτης μας (15%), αλλά ήταν εντελώς απύσχα στην ομάδα της διπυριδαμόλης, μολονότι υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν το σύμπτωμα της δύσπνοιας σε χαμηλά ποσοστά σε ασθενείς που κοπώθηκαν με διπυριδαμόλη (107,111).

Οι συγκριτικές μελέτες της ρεγαδενοσόνης με τη διπυριδαμόλη, σε αντίθεση με αυτές με την αδενοσίνη, είναι περιορισμένες. Σε μια αναδρομική μελέτη από τους Amer et al (107) 568 ασθενών, εκ των οποίων οι μισοί κοπώθηκαν με ρεγαδενοσόνη και οι υπόλοιποι με διπυριδαμόλη, αναφέρεται ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σημαντικά περισσότεροι στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης (84,9% έναντι 56,7%; $p<0,001$) χωρίς σημαντικές διαφορές στη χορήγηση αμινοφυλλίνης μεταξύ των δύο ομάδων ($p>0,05$). Παρότι αρχικά τα ευρήματα της μελέτης μας, σχετικά με τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, ήταν παρόμοια (53% για την ομάδα της ρεγαδενοσόνης έναντι 36%; $p = 0,023$), κατόπιν ανάλυσης πολλαπλών λογαριθμιστικών παλινδρομήσεων έχοντας ως ανεξάρτητη μεταβλητή τις δύο ομάδες, οι διαφορές στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στο σύνολό τους, μεταξύ

των δύο ομάδων, δεν ήταν πλέον σημαντικές (OR = 1,96; 95% ΔΕ, 0,88–3,25; p = 0,114). Όλες οι καταγεγραμμένες ανεπιθύμητες ενέργειες της μελέτης μας ήταν ήπιες φύσης και κανένας ασθενής δε χρειάστηκε κάποια ιδιαίτερη θεραπευτική παρέμβαση για τα επίμονα και ενοχλητικά συμπτώματα, πέραν από την ενδοφλέβια χορήγηση αμινοφυλλίνης, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων (p>0,05). Σύμφωνα με τους Amer κ.ά. (107) τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα για τη ρεγαδενοσόνη ήταν η δύσπνοια (52,5%) η κεφαλαλγία (12,7%) και οι γαστρεντερικές διαταραχές (8,1%) Οι γαστρεντερικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας και του εμετού) ήταν το πιο συχνό σύμπτωμα στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης της μελέτης μας (23%), ακολουθούμενη από την έξαψη (16%).

Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη των Assaad κ.ά. (112), οι οποίοι μελέτησαν την ανταπόκριση της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB) μετά από χορήγηση ρεγαδενοσόνης έναντι διπυριδαμόλης, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που κοπώθηκαν με ρεγαδενοσόνη είχαν σημαντικά υψηλότερη μέση ανταπόκριση καρδιακής συχνότητας (40,75% έναντι 24,61% σε ασθενείς με διπυριδαμόλη, p<0,01), αν και οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εν λόγω αύξηση της καρδιακής συχνότητας δε φαίνεται να έχει κάποια κλινική σημασία. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτη μας, η οποία περιελάμβανε μόνο ένα μικρό αριθμό ασθενών με LBBB. Είναι αξιοσημείωτο επίσης, ότι η ρεγαδενοσόνη σχετιζόταν με μείωση της μέσης διάρκειας του διαστήματος PR στο ΗΚΓ σε αντίθεση με μια μέση παράταση του εν λόγω διαστήματος μετά τη χορήγηση διπυριδαμόλης (p<0,010), ωστόσο, είναι γνωστό ότι η παράταση του διαστήματος PR δε συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας ή νοσηρότητας (113) και συνεπώς δεν είναι κλινικά σημαντική.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της αναδρομικής μελέτης των Azemi κ.ά. (114), 622 ασθενών, χωρίς ιστορικό ΣΝ, εκ των οποίων το 89% υποβλήθηκε σε σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου με διπυριδαμόλη και οι υπόλοιποι με αδενοσίνη, κατασπάσεις του τμήματος ST ≥ 1 mm στο ΗΚΓ κοπώσεως έχουν διαγνωστική αξία, μόνο όταν συνοδεύονται από παθολογικό σπινθηρογράφημα. Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη >7000 εξεταζόμενων που υποβλήθηκαν σε σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου με ρεγαδενοσόνη, οι Doukky κ.ά. (115), κατέληξαν ότι κατασπάσεις του τμήματος ST $\geq 0,5$ mm στο ΗΚΓ κοπώσεως με ρεγαδενοσόνη έχουν προγνωστική αξία για δυσμενή καρδιακά επεισόδια (θάνατο ή

οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) ανεξαρτήτως αποτελέσματος του σπινθηρογραφήματος. Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας, κατασπάσεις του τμήματος ST $\geq 0,5$ mm στα ΗΚΓ κοπώσεως ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης (11% έναντι 3% στην ομάδα της διπυριδαμόλης, $p=0,027$) και παρέμειναν σημαντικά υψηλές και κατόπιν λογαριθμιστικής παλινδρόμησης με την πιθανότητα εμφάνισής τους να υπολογίζεται 4,43 φορές μεγαλύτερη στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης.. Οι κατασπάσεις ≥ 1 mm ήταν περιορισμένες και στις δύο ομάδες (4% στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης και 2% στην ομάδα της διπυριδαμόλης) με 1 ασθενή από κάθε ομάδα να έχει σπινθηρογράφημα συμβατό με ισχαιμία και οι υπόλοιποι αρνητικό. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το ποσοστό μεταβολών του κύματος T στα ΗΚΓ κοπώσεως ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της ρεγαδενοσόνης, (12% έναντι 3% στην ομάδα της διπυριδαμόλης) με 6,51 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισής τους κατόπιν λογαριθμιστικής παλινδρόμησης. Παρότι δεν έχει μελετηθεί εκτενώς η προγνωστική ή διαγνωστική αξία των εν λόγω μεταβολών, σε μια αναφορά 5 περιστατικών από τον Tung R (116) επισημαίνεται η πιθανή τους σημασία, δεδομένου ότι 3 εκ των 5 ασθενών που παρουσίαζαν αναστροφή του κύματος T σε πολλαπλές απαγωγές του ΗΚΓ κοπώσεως και αρνητικό σπινθηρογράφημα, διαγνώστηκαν τελικά με ΣΝ κατόπιν στεφανιογραφίας.

Μια πρόσφατη μελέτη από τους Κατσίκη κ.ά. (117) απέδειξε την ανεξάρτητη σύνδεση του φύλου με τη διαφορική απάντηση της ρεγαδενοσόνης, όσον αφορά τις συνολικές παρενέργειες και την ανταπόκριση της καρδιακής συχνότητας. Ομοίως, μια πολυκεντρική μελέτη από τους Lette κ.ά. (88) με πάνω από 70000 συμμετέχοντες και θέμα την ασφάλεια της διπυριδαμόλης, έδειξε ότι το γυναικείο φύλο και η ηλικία κάτω των 70 ετών ήταν προγνωστικοί παράγοντες για τη θωρακαλγία και άλλες ήπιες μη καρδιακές παρενέργειες. Οι ανωτέρω παρατηρήσεις συνάδουν με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, σύμφωνα με τα οποία το γυναικείο φύλο και η μικρότερη ηλικία σχετίζονται και τα δύο με υψηλότερες πιθανότητες ανεπιθύμητων ενεργειών, ανεξαρτήτως ποιος από τους δύο αγγειοδιαστολείς χρησιμοποιηθεί.

Υπάρχουν διάφοροι περιορισμοί στη μελέτη μας. Η συλλογή δεδομένων πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια του καθημερινού και βεβαρυμμένου προγράμματος του τμήματος, χωρίς να είναι δυνατή καμία τροποποίηση των πρωτοκόλλων φαρμακευτικής κόπωσης, ώστε να παραμείνουν τυφλοί, ως προς τη χορήγηση του αγγειοδιαστολέα, τόσο οι ερευνητές, όσο και οι ασθενείς. Παρότι οι δύο

ομάδες τυχαιοποιήθηκαν, είχαν παρόμοια δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά και ήταν ισάριθμες, αποτελούνταν από διαφορετικούς ασθενείς. Για τον λόγο αυτό, δεν υπήρχε δυνατότητα συγκριτικής μελέτης της ποιότητας και του αποτελέσματος της εικόνας κόπωσης μεταξύ των δύο αγγειοδιαστολέων στον ίδιο ασθενή. Ομοίως, ήταν αδύνατο να αξιολογηθεί η προτίμηση των ασθενών μεταξύ των δύο πρωτοκόλλων, επειδή οι ασθενείς δεν είχαν τρόπο να τα συγκρίνουν. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι το σύντομο πρωτόκολλο της ρεγαδενοσόνης, διάρκειας μικρότερης του λεπτού, το οποίο δεν απαιτεί προσαρμογή της δόσης στο σωματικό βάρος του ασθενούς, είναι το απλούστερο και ταχύτερο από τα τρία πρωτόκολλα φαρμακευτικής κόπωσης με αγγειοδιαστολέα. Ωστόσο, ακόμη και το πρωτόκολλο χορήγησης της διπυριδαμόλης, συνολικής διάρκειας 7 λεπτών, με την προσαρμοσμένη δόση στο σωματικό βάρος του εξεταζόμενου, παραμένει ιδιαίτερα απλό στην εκτέλεσή του. Από την άλλη, ενώ η διπυριδαμόλη φαίνεται να ήταν παρόμοια ασφαλής με τη ρεγαδενοσόνη, η διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγησή της ήταν σημαντικά μεγαλύτερη. Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει την ανωτερότητα της ρεγαδενοσόνης για χρήση σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα (91) ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (93) είτε σε περιπτώσεις υπομέγιστης φυσική κόπωσης για τη μεταβολή της σε φαρμακευτική (118,119).

Ένα σημαντικό μειονέκτημα της ρεγαδενοσόνης είναι η υψηλότερη τιμή της σε σχέση με το χαμηλό κόστος της διπυριδαμόλης. Σύμφωνα με τις μέσες τιμές πώλησης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, όπως αυτές καταγράφονται στο Medicare Plan B για το τέταρτο τρίμηνο του 2020 (<https://www.cms.gov/medicare/medicare-part-b-drug-average-sales-price/2020-asp-drug-pricing-files>), η μία δόση ρεγαδενοσόνης (4 μονάδες των 0,1mg) κοστολογείται στα \$236,76, όταν η δόση διπυριδαμόλης για εξεταζόμενο 75kg (4,2 μονάδες των 10mg) έχει κόστος \$14,1, ενώ για εξεταζόμενο 125kg (7 μονάδες των 10 mg), δόση η οποία θεωρείται η μέγιστη της διπυριδαμόλης, έχει τιμή στα \$23,5, περίπου 1/10 του κόστους της ρεγαδενοσόνης. Παρότι η ανάλυση κόστους-οφέλους δεν ήταν ο σκοπός αυτής της μελέτης, η μεγάλη διαφορά μεταξύ των τιμών των δύο φαρμάκων παραμένει ένα σημαντικό πλεονέκτημα της διπυριδαμόλης, το οποίο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επιλογή του αγγειοδιαστολέα για χρήση στα πρωτόκολλα φαρμακευτικής κόπωσης.

Κεφάλαιο 6: Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, στο δείγμα της μελέτης μας, το οποίο αποτελούταν από εξεταζόμενους, που είχαν προγραμματισμένο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου στα πλαίσια προεγχειρητικού ελέγχου, οι δύο αγγειοδιαστολείς, ρεγαδενοσόνη και διπυριδαμόλη, δεν είχαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα και το είδος των ήπιων ανεπιθύμητων ενεργειών και της χορήγησης αμινοφυλλίνης, με τη ρεγαδενοσόνη, όμως, να διατηρεί το πλεονέκτημα της ταχύτερης αποδρομής των συμπτωμάτων. Ωστόσο, η διπυριδαμόλη παραμένει μια χαμηλού κόστους και καλά ανεκτή εναλλακτική λύση φαρμακευτικής αγγειοδιαστολής.

Z. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Carr EA, Gleason G, Shaw J, Krontz B. The direct diagnosis of myocardial infarction by photoscanning after administration of cesium-131. *American Heart Journal*. 1964;68:627-636.
2. Zaret BL, Strauss HW, Martin ND, Wells HP, Flamm MD. Noninvasive Regional Myocardial Perfusion with Radioactive Potassium: Study of Patients at Rest, with Exercise and during Angina Pectoris. *The New England Journal of Medicine*. 1973;288:809-812.
3. Notghi A, Low CS. Myocardial perfusion scintigraphy: Past, present and future. *British Journal of Radiology*. 2011;84:Σ229-Σ236.
4. Matta M, Harb SC, Cremer P, Hachamovitch R, Ayoub C. Stress testing and noninvasive coronary imaging: What's the best test for my patient? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2021;88:502-515.
5. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2013;34:2949-3003.
6. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40:87-165.
7. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesth. *European Heart Journal*. 2014;35:2383-2431.
8. Heller G, Hendel R. Exercise and Pharmacologic Stress Testing. In: *Nuclear Cardiology: Practical Applications*. Third Edition. McGraw-Hill Education; 2018:103-120.

9. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016;23:606-639.
10. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;42:1929-1940.
11. Arbab-Zadeh A. Stress testing and non-invasive coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease: Time for a new paradigm. *Heart International*. 2012;7:4-13.
12. O'Malley J, Ziessman HA. Cardiovascular System. In: *Nuclear Medicine and Molecular Imaging: The Requisites*. Fifth Edition. Elsevier; 2021:441-478.
13. Heijenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MGM. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: A meta-analysis of diagnostic performance. *American Heart Journal*. 2007;154:415-423.
14. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3:772-779.
15. Jetté Sidney MK, BLUMCHENT G. Metabolic Equivalent (METs) in Exercise Testing, Exercise Prescription, and Evaluation of Functional Capacity Introduction Metabolic Equivalent of Activities. *Clin Cardiol*. 1990;13:555-565.
16. Reilly CS. Can we accurately assess an individual's perioperative risk? *British Journal of Anaesthesia*. 2008;101:747-749.
17. Kligfield P, Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing: Beyond the ST segment. *Circulation*. 2006;114:2070-2082.
18. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2013;128:873-934.

19. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33:1-41.e8.
20. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer UD. Fundamentals of clinical cardiology Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *American Heart Journal*. 1973;85:546-562.
21. Kokkinos P, Kaminsky LA, Arena R, Zhang J, Myers J. New Generalized Equation for Predicting Maximal Oxygen Uptake (from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database). *American Journal of Cardiology*. 2017;120:688-692.
22. McInnis KJ, Balady GJ, Weiner DA, Ryan TJ. Comparison of Ischemic and Physiologic Responses During Exercise Tests in Men Using the Standard and Modified Bruce Protocols. *American Journal of Cardiology*. 1992;69:84-89.
23. Mann A, Williams J. Considerations for stress testing performed in conjunction with myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2020;48:114-121.
24. Majerus TC, Dasta JF, Bauman JL, Danziger LH, Ruffolo RR. Therapeutic Reviews Dobutamine: Ten Years Later. *Pharmacotherapy*. 1989;9:245-259.
25. Ruffolo RR. Review: The pharmacology of dobutamine. *American Journal of the Medical Sciences*. 1987;294:244-248.
26. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: A meta-analysis of 22 years of research. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1989;32:173-206.
27. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease. *Journal of Cardiac Failure*. 2014;20:65-90.

28. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The Prognostic Value of Normal Exercise Myocardial Perfusion Imaging and Exercise Echocardiography. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:227-237.
29. Cardiolite, New Drug Application (NDA): 019785. Drugs@FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=19785>.
30. Myoview, New Drug Application (NDA): 020372. Drugs@FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020372>.
31. Burrell S, MacDonald A. Artifacts and pitfalls in myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2006;34:193-211.
32. Rouhani S, al Shahrani A, Hossain A, et al. A Clinical Tool to Identify Candidates for Stress-First Myocardial Perfusion Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13:2193-2202.
33. Hendel RC, Crawford MJ. Stress-Only SPECT Myocardial Perfusion Imaging for All? *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13:2203-2205.
34. DePuey EG, Mahmarian JJ, Miller TD, et al. Patient-centered imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2012;19:185-215.
35. Cullom SJ, Case JA, Bateman TM. Electrocardiographically gated myocardial perfusion SPECT: Technical principles and quality control considerations. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1998;5:418-25.
36. Heston TF, Sigg DM. Quantifying Transient Ischemic Dilation Using Gated SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46:1990 LP - 1996.
37. Alama M, Labos C, Emery H, et al. Diagnostic and prognostic significance of transient ischemic dilation (TID) in myocardial perfusion imaging: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017;25:724-737.
38. Xu Y, Arsanjani R, Clond M, et al. Transient ischemic dilation for coronary artery disease in quantitative analysis of same-day sestamibi myocardial perfusion SPECT. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2012;19:465-473.

39. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *Journal of Nuclear Medicine*. 1995;36:952-955.
40. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1719-1728.
41. Takx RAP, Blomberg BA, Aidi H el, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014;9:e002666.
42. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:57-62.
43. Oruc V, Hage FG. Low-dose stress-only myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2020;27:558-561.
44. Baumgarten R, Cerci RJ, de Nadai Costa A, et al. Radiation exposure after myocardial perfusion imaging with Cadmium-Zinc-Telluride camera versus conventional camera. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021;28:992-999.
45. Esteves FP, Raggi P, Folks RD, et al. Novel solid-state-detector dedicated cardiac camera for fast myocardial perfusion imaging: Multicenter comparison with standard dual detector cameras. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2009;16:927-934.
46. Oddstig J, Hindorf C, Hedeer F, et al. The radiation dose to overweighted patients undergoing myocardial perfusion SPECT can be significantly reduced: validation of a linear weight-adjusted activity administration protocol. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017;24:1912-1921.
47. Gordon DG, Pfisterer M, Williams R, Walaski S, Ashburn W. The effect of diaphragmatic attenuation on 201Tl images. *Clinical Nuclear Medicine*. 1979;4:150-151.

48. Stolzenberg J, Kaminsky J. Overlying breast as cause of false-positive thallium scans. *Clinical Nuclear Medicine*. 1978;3:229.
49. Garver PR, Wasnich RD, Shibuya AM, Yeh F. Appearance of breast attenuation artifacts with thallium myocardial SPECT imaging. *Clinical Nuclear Medicine*. 1985;10:694-696.
50. Johnstone DE, Wackers Th. FJ, Berger HJ. Effect of patient positioning on left lateral thallium-201 myocardial images. *Journal of Nuclear Medicine*. 1979;20:183-188.
51. Esquerre JP, Coca FJ, Martinez SJ, Guiraud RF. Prone decubitus: A solution to inferior wall attenuation in thallium-201 myocardial tomography. *Journal of Nuclear Medicine*. 1989;30:398-401.
52. Segall GM, Davis MJ. Prone versus supine thallium myocardial SPECT: A method to decrease artifactual inferior wall defects. *Journal of Nuclear Medicine*. 1989;30:548-555.
53. Singh B, Bateman TM, Case JA, Heller G. Attenuation artifact, attenuation correction, and the future of myocardial perfusion SPECT. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007;14:153-164.
54. Stathaki M, Koukouraki S, Papadaki E, Tsaroucha A, Karkavitsas N. The Benefits of Prone SPECT Myocardial Perfusion Imaging in Reducing Both Artifact Defects and Patient Radiation Exposure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015;105:345-352.
55. Hayes SW, de Lorenzo A, Hachamovitch R, et al. Prognostic implications of combined prone and supine acquisitions in patients with equivocal or abnormal supine myocardial perfusion SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003;44:1633-1640.
56. Henrique de Souza AC do A, Gonçalves BKD, Tedeschi A, de Souza Leão Lima R. Quantification of coronary flow reserve with czt gamma camera in the evaluation of multivessel coronary disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;111:635-637.

57. Bouallègue F ben, Roubille F, Lattuca B, et al. SPECT myocardial perfusion reserve in patients with multivessel coronary disease: Correlation with angiographic findings and invasive fractional flow reserve measurements. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56:1712-1717.
58. Brindis RG, Douglas PS, Hendel RC, et al. ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI): A report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1587-1605.
59. Hendel RC, Berman DS, di Carli MF, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2201-2229.
60. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2015;36:2793-2867l.
61. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary-Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 1979;300.
62. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1:574-575.
63. Fowkes G, Fowkes FGR, Murray GD, et al. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2008;300:197-208.
64. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *European Heart Journal*. 2003;24:987-1003.
65. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal*. 2021;42:2439-2454.

66. SCORE2-OP risk prediction algorithms: Estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *European Heart Journal*. 2021;42:2455-2467.
67. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation*. 2002;310-315.
68. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42:3227-3337.
69. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, et al. The surgical mortality probability model: Derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Annals of Surgery*. 2012;255:696-702.
70. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation*. 1999;1043-1049.
71. Etchells E, Meade M, Tomlinson G, Cook D. Semiquantitative dipyridamole myocardial stress perfusion imaging for cardiac risk assessment before noncardiac vascular surgery: A metaanalysis. *Journal of Vascular Surgery*. 2002;36:534-540.
72. Kloner RA. Stunned and Hibernating Myocardium: Where Are We Nearly 4 Decades Later? *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015502.
73. Schinkel AFL, Bax JJ, Poldermans D. Clinical assessment of myocardial hibernation. *Heart*. 2005;91:111-117.
74. Saab R, Hage FG. Vasodilator stress agents for myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017;24:429-433.
75. Cerqueira Manuel D. Pharmacologic stress versus maximal-exercise stress for perfusion imaging: Which, when, and why? Drugs or Sweat? *Journal of Nuclear Cardiology*. 1996;3:S10-S14.

76. Sheth S, Brito R, Mukherjea D, Rybak LP, Ramkumar V. Adenosine receptors: Expression, function and regulation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15:2024-2052.
77. Sato A, Terata K, Miura H, et al. Mechanism of vasodilation to adenosine in coronary arterioles from patients with heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:1633-1640.
78. Zoghbi GJ, Iskandrian AE. Selective adenosine agonists and myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2012;19:126-141.
79. Reiss AB, Grossfeld D, Kasselman LJ, et al. Adenosine and the Cardiovascular System Compliance with Ethical Standards Conflicts of Interest. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19:449-464.
80. IV Persantine, New Drug Application (NDA): 019817. Drugs@FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=019817>.
81. Leppo JA. Dipyridamole myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. 1994;35:730-733.
82. Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, Segal BL, Auerbach N. Dipyridamole cardiac imaging. *American Heart Journal*. 1988;115:425-431.
83. al Jaroudi W, Iskandrian AE. Regadenoson: A New Myocardial Stress Agent. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1123-1130.
84. Garnock-Jones KP, Curran MP. Regadenoson. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:65-71.
85. GE Healthcare. Rapiscan (SPC). Available online at: <https://www.ema.europa.eu/>.
86. al Jaroudi W, Iskandrian AE. Regadenoson: A New Myocardial Stress Agent. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1123-1130.

87. Brana Q, Thibault F, Courtehoux M, et al. Regadenoson versus dipyridamole: Evaluation of stress myocardial blood flow response on a CZT-SPECT camera. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022;29:113-122.
88. Lette J, Tatum JL, Fraser S, et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: The Multicenter Dipyridamole Safety Study. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1995;2:3-17.
89. Rai M, Ahlberg AW, Marwell J, et al. Safety of vasodilator stress myocardial perfusion imaging in patients with elevated cardiac biomarkers. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017;24:724-734.
90. Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, et al. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: Results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007;14:645-658.
91. Leaker BR, O'Connor B, Hansel TT, et al. Safety of regadenoson, an adenosine A2A receptor agonist for myocardial perfusion imaging, in mild asthma and moderate asthma patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Nucl Cardiol*. 2008;15:329-336.
92. Prenner BM, Bukofzer S, Behm S, Feaheny K, McNutt BE. A randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the safety and tolerability of regadenoson in subjects with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2012;19:681-692.
93. Thomas GS, Tammelin BR, Schiffman GL, et al. Safety of regadenoson, a selective adenosine A2A agonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (RegCOPD trial). *J Nucl Cardiol*. 2008;15:319-28.
94. Fukuda M, Suzuki Y, Hino H, Morimoto T, Ishii E. Activation of central adenosine A2A receptors lowers the seizure threshold of hyperthermia-induced seizure in childhood rats. *Seizure*. 2011;20:156-159.

95. Webster DP, Daar AA. Prolonged bradycardia and seizures following intravenous adenosine for supraventricular tachycardia. *American Journal of Emergency Medicine*. 1993;11:192-194.
96. Daya HA, Hage FG. Effect of aminophylline administration on the diagnostic yield of vasodilator myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017;24:1579-1582.
97. Doukky R, Demori RM, Jain S, Kiriakos R, Mwansa V, Calvin JE. Attenuation of the side effect profile of regadenoson: A randomized double-blinded placebo-controlled study with aminophylline in patients undergoing myocardial perfusion imaging. "the ASSUAGE trial." *Journal of Nuclear Cardiology*. 2012;19:448-457.
98. Fughhi I, Campagnoli T, Ali A, Doukky R. Impact of a regimented aminophylline administration protocol on the burden of regadenoson-induced ischemia detected by SPECT myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017;24:1571-1578.
99. Elsadany M, Stringer B, Bote J, et al. Buccal caffeine strips for reversal of adverse symptoms of vasodilator stress. *Journal of Nuclear Cardiology*. July 2022:[epub ahead of print].
100. Doran JA, Sajjad W, Schneider MD, Gupta R, Mackin ML, Schwartz RG. Aminophylline and caffeine for reversal of adverse symptoms associated with regadenoson SPECT MPI. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017;24:1062-1070.
101. Dilsizian V, Gewirtz H, Paivanas N, et al. Serious and potentially life threatening complications of cardiac stress testing: Physiological mechanisms and management strategies. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2015;22:1198-1213.
102. Abidov A, Dilsizian V, Doukky R, et al. Aminophylline shortage and current recommendations for reversal of vasodilator stress: An ASNC information statement endorsed by SCMR. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019;26:1007-1014.
103. Martínez-Pinilla E, Oñatibia-Astibia A, Franco R. The relevance of theobromine for the beneficial effects of cocoa consumption. *Frontiers in Pharmacology*. 2015;6:[eCollection 2015].

104. Johnson SG, Peters S. Advances in pharmacologic stress agents: focus on regadenoson. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2010;38:163-171.
105. Duvall WL, Wijetunga MN, Klein TM, et al. The prognosis of a normal stress-only Tc-99m myocardial perfusion imaging study. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2010;17:370-377.
106. Levine MG, Ahlberg AW, Mann A, et al. Comparison of exercise, dipyridamole, adenosine, and dobutamine stress with the use of Tc-99m tetrofosmin tomographic imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1999;6:389-396.
107. Amer KA, Hurren JR, Edwin SB, Cohen G. Regadenoson versus Dipyridamole: A Comparison of the Frequency of Adverse Events in Patients Undergoing Myocardial Perfusion Imaging. *Pharmacotherapy*. 2017;37:657-661.
108. Bravo PE, Pozios I, Pinheiro A, et al. Comparison and Effectiveness of Regadenoson Versus Dipyridamole on Stress Electrocardiographic Changes During Positron Emission Tomography Evaluation of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110:1033-1039.
109. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: Assessment, prognosis, and treatment. *Coronary Artery Disease*. 2014;25:713-724.
110. Cardiology N, Survey T. 2013 American Society of Nuclear Cardiology / MedAxiom Nuclear Survey. *J Nucl Cardiol*. 2014;21:5-88.
111. Meyers AM, Topham L, Ballow J, Totah D, Wilke R. Adverse reactions to dipyridamole in patients undergoing stress/rest cardiac perfusion testing. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2002;30:21-24.
112. Assaad M, Berry A, Palanisamy J, Fenner J, Zughuib M. Differential effect of regadenoson versus dipyridamole on heart rate in patients with left bundle branch block: How does it affect the results of pharmacological nuclear stress testing? *JRSM Cardiovascular Disease*. 2019;8:[eCollection 2019 Jan-Dec].
113. Aro AL, Anttonen O, Kerola T, et al. Prognostic significance of prolonged PR interval in the general population. *European Heart Journal*. 2014;35:123-129.

114. Azemi T, Rai M, Parwani P, et al. Electrocardiographic changes during vasodilator SPECT myocardial perfusion imaging: Does it affect diagnosis or prognosis? *Journal of Nuclear Cardiology*. 2012;19:84-91.
115. Doukky R, Nigatu A, Khan R, et al. Prognostic significance of ischemic electrocardiographic changes with regadenoson stress myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2020;27:1521-1532.
116. Tung RT. KANSAS JOURNAL of M E D I C I N E Significance of New, Isolated T-wave Inversion in Multiple Electrocardiogram Leads with Regadenoson Injection in Patients with Normal Myocardial Perfusion Imaging: An Observational Report of 5 Consecutive Cases. *Kans J Med*. 2019;12:80-82.
117. Katsikis A, Kyrozi E, Manira V, et al. Gender-related differences in side-effects and hemodynamic response to regadenoson in patients undergoing SPECT myocardial perfusion imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2019;46:2590-2600.
118. Yang H, Faust E, Gao E, et al. Evaluating the use of pharmacological stress agents during single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging tests after inadequate exercise stress test. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022;29:1788-1795.
119. Partington SL, Lanka V, Hainer J, et al. Safety and feasibility of regadenoson use for suboptimal heart rate response during symptom-limited standard Bruce exercise stress test. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2012;19:970-978.