

УПОРЕДНИ ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ ВИСОКОДОЗНЕ ДОБУТАМИНСКЕ СТРЕС-ЕХОКАРДИОГРАФИЈЕ И ТЕСТА ФИЗИЧКИМ ОПТЕРЕЋЕЊЕМ КОД БОЛЕСНИКА С ИДИОПАТСКОМ ДИЛАТАЦИОНОМ КАРДИОМИОПАТИЈОМ

Петар ОТАШЕВИЋ^{1,2}, Зоран ПОПОВИЋ¹, Аља ВЛАХОВИЋ¹, Александар Н. НЕШКОВИЋ^{1,2}

¹Центар за кардиоваскуларна истраживања „Др Александар Д. Поповић”,
Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд; ²Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Циљ рада је био да се утврди упоредни прогностички значај добутаминске стрес-ехокардиографије и теста физичким оптерећењем код болесника с идиопатском дилатационом кардиомиопатијом. У студију су укључена 63 „узастопна” болесника. Добутаминска стрес-ехокардиографија је рађена у прогресивним нивоима који су трајали по пет минута, с почетном дозом од 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ у минути, која је повећавана на 10, 20, 30 и 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ у минути. Као индекси контрактилне резерве коришћени су индекс покрета зидова леве коморе срца и ејекциона фракција. Тест физичким оптерећењем је рађен помоћу тзв. лежећег бицикла у прогресивним нивоима оптерећења од по 25 W, у трајању од по 120 секунди. Болесници су надгледани током годину дана због појаве комбинованог циљног догађаја који је обухватао кардијалну смрт, парцијалну леву вентрикулектомију и хоспитализацију због инсуфицијенције рада срца. Циљни догађај је забележен код 19 болесника (31%) од 61 болесника, и то кардијална смрт код шест болесника (10%), парцијална лева вентрикулектомија код четири (7%) и хоспитализација због слабости срца код девет болесника (15%). Каплан-Мајерова (*Kaplan-Meier*) крива преживљавања је показала да болеснике, у односу на циљни догађај, најбоље раздваја промена индекса покрета зидова леве коморе узрокована добутаминском (*Log Rank* 25,34, $p < 0,001$), затим промена ејекционе фракције (*Log Rank* 16,83, $p < 0,001$) и дужина толеранције физичког оптерећења (*Log Rank* 13,85, $p = 0,002$). Помоћу Коксовог (*Cox*) хазардног модела идентификована је промена индекса покрета зидова леве коморе као јединог независног предиктора комбинованог циљног догађаја ($p < 0,001$). Добутаминска стрес-ехокардиографија и тест физичким оптерећењем имају место у стратификацији ризика код болесника с идиопатском дилатационом кардиомиопатијом. Изгледа да добутаминска стрес-ехокардиографија има нешто већи прогностички потенцијал у односу на тест физичким оптерећењем.

Кључне речи: дилатациона кардиомиопатија, прогноза, добутаминска стрес-ехокардиографија, тест физичким оптерећењем

УВОД

Уочава се стални пораст броја болесника са слабошћу срца, од којих велики број чине болесници с идиопатском дилатационом кардиомиопатијом [1]. Сходно томе, тачна процена тежине болести и прогнозе ових болесника постају све значајније. Већ дуго се зна да су индекси глобалне систолне функције мерени у стању мировања непогодни за процену тежине болести и да веома слабо корелирају са симптомима, толеранцијом напора и прогнозом [2]. У стручној јавности постоји консензус да функционални и хемодинамски индекси добијени када се болесник подвргне некој врсти оптерећења или фармаколошке интервенције боље одражавају степен оштећења срчаног мишића и прецизније одређују прогнозу болесника са дилатационом кардиомиопатијом [3].

Добутаминска стрес-ехокардиографија је прихваћени метод за процену контрактилне резерве и виталности миокарда код болесника с исхемијском болести срца и систолном дисфункцијом леве коморе [4]. Такође је показано да код болесника с идиопатском дилатационом кардиомиопатијом добутаминска стрес-ехокардиографија може идентификовати болеснике с лошијом прогнозом [5].

Традиционално се сматра да је максимална потрошња кисеоника у оптерећењу најзначајнији прогностички параметар [6]. Међутим, у последње време се појављују индиције да највећа потрошња кисеони-

ка није тако тесно повезана са степеном дисфункције срца, како се раније мислило [7].

ЦИЉ РАДА

Према нашим сазнањима, у литератури не постоји студија која би директно поредила прогностички значај фармаколошког и физичког тестирања ових болесника. Имајући то у виду, желели смо да испитамо какав је упоредни прогностички значај високодозне добутаминске стрес-ехокардиографије и теста физичким оптерећењем код болесника с идиопатском дилатационом кардиомиопатијом.

МЕТОД РАДА

Критеријуми за укључивање у студију

У студију су укључена 63 „узастопна” болесника с идиопатском дилатационом кардиомиопатијом. Дијагноза идиопатске дилатационе кардиомиопатије је постављена на основу налаза ехокардиографом, уз одсуство података о хроничном алкохолизму, малигној артеријској хипертензији, миокардитису, хипертрофичној кардиомиопатији, валвулној болести, изложености токсинима, односно значајној коронарној болести (дефинисана као дијаметар стенозе вели-

ке епикардне артерије $\geq 50\%$). Да би били укључени у студију, код болесника су на налазу ехокардиографом морали да буду испуњени следећи критеријуми: 1) теледијастолни дијаметар леве коморе ≥ 60 mm; 2) ејекциона фракција $\leq 35\%$; 3) одговарајући ехокардиографски прозор, дефинисан као могућност визуелизације најмање 13 од 16 сегмената леве коморе. Сви болесници су дали писани пристанак за укључивање у студију.

Ехокардиографија

Сви прегледи су рађени на ехокардиографском апарату (*Hewlett Packard Sonos 2500, Andover, Massachusetts, USA*), коришћењем сонде од 2,5 MHz, и снимани на видео-траке ради касније анализе. Теледијастолни дијаметар леве коморе је мерен у уздужном парастерналном пресеку коришћењем M-мод ехокардиографије. Мерења волумена леве коморе су рађена у апикалним пресецима четири, односно две шупљине. Волумени леве коморе и ејекциона фракција су израчунавани на основу бипланарног метода сумације дискова (модификовано Симпсоново правило). Сви волумени су нормализовани у односу на телесну површину (која је добијена из таблица на основу телесне тежине и висине) и изражени као индекси.

Добутаминска стрес-ехокардиографија

Добутаминска стрес-ехокардиографија је урађена код свих болесника 24 часа после катетеризације срца, у прогресивним нивоима у трајању од по пет минута. Коришћена је почетна доза добутамина од $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ у минути, која је затим повећавана на $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ у минути, потом на 20, односно 30, и на крају на највећу дозу од $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ у минути. Тест је прекидан пре примене највеће дозе добутамина уколико је испитивани болесник достигао 85% максимално предвиђене фреквенције рада срца за старосну доб или уколико је уочена симптоматска коморска тахикардија или коморска фибрилација.

Контрактилна резерва

Као индекси контрактилности леве коморе коришћени су индекс покрета зида леве коморе и ејекциона фракција. Сви индекси су мерени у основним условима и при највећој дози добутамина. Контрактилна резерва је дефинисана као разлика између вредности ових индекса при примени највеће дозе добутамина и њихових вредности у основним условима.

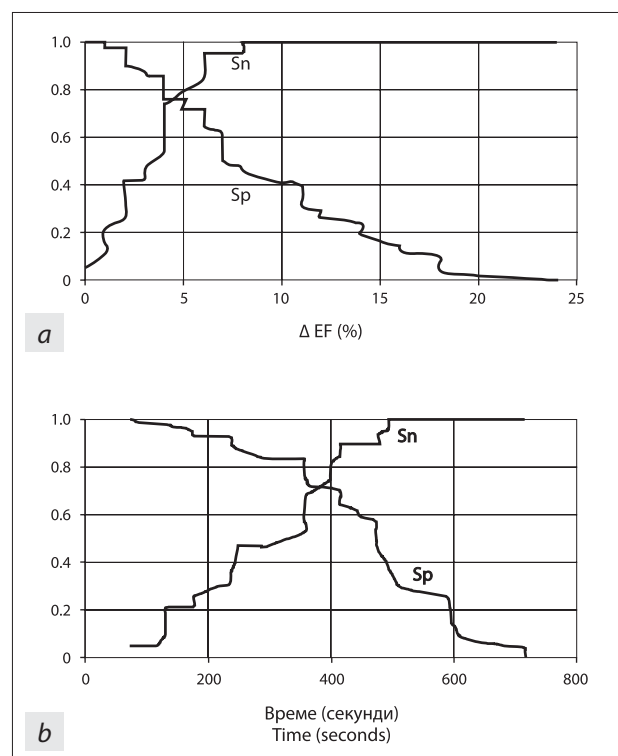
Индекс покрета зида леве коморе

Регионална покретљивости зида леве коморе је анализирана на основу поделе леве коморе на 16 сегмената. Регионална покретљивост је означена као: нормална (1 поен), хипокинезија – значајно смање-

ње покретљивости (2 поена), акинезија – одсуство систолног дебљања зида (3 поена) и дискинезија – парадоксално кретање сегмента зида леве коморе у систоли (4 поена). Збир поена добијен бодовањем појединачних сегмената и подељен са бројем бодованих сегмената означен је као индекс покрета зида леве коморе. Сегменти који се нису добро видели нису бодовани. Резултат на тесту је био негативан уколико је разлика индекса покрета зида леве коморе у основним условима и при највећој дози добутамина била $\geq 0,22$, а позитиван уколико је била $< 0,22$ [8].

Ејекциона фракција

Мерење ејекционе фракције је раније детаљно објашњено. Имајући у виду да прегледом литературе нису нађене студије које би одредиле тачку раздвајања болесника с очуваном контрактилном резервом од болесника с нарушеном контрактилном резервом, на основу наших података смо конструисали тзв. ROC (*receiver-operating characteristics*) криву (Графикон 1a). На овај начин је добијена тачка раздвајања од 4%, што значи да болесници код којих је ток добутаминског стрес-ехокардиографског теста дошло до промене ејекционе фракције за $\geq 4\%$ имају негативан резултат на тесту, а да болесници код којих је промена ејекционе фракције мања од 4% имају позитиван резултат на тесту.



ГРАФИКОН 1. ROC крива за одређивање тачке раздвајања болесника на основу: a) ејекционе фракције; b) дужине толеранције физичког оптерећења.

GRAPH 1. ROC curves for determination of cut-off points for: a) ejection fraction; b) length of exercise stress testing.

Δ – промена; EF – ејекциона фракција; Sn – сензитивност; Sp – специфичност

Δ – change; EF – ejection fraction; Sn – sensitivity; Sp – specificity

Тест физичким оптерећењем

Тест физичким оптерећењем је рађен помоћу тзв. лежећег бицикла, и то 24 часа после добутаминаске стрес-ехокардиографије и 48 часова после катетеризације срца. Тест је почињао оптерећењем од 25 W у трајању од 120 секунди, а настављан је у прогресивним нивоима оптерећења од по 25 W у истом трајању док није постигнуто оптерећење од 150 W или није достигнуто највеће оптерећење које одређени болесник може да издржи. На основу конструисане ROC криве, идентификована је дужина трајања теста од 360 секунди као тачка раздвајања у односу на циљни догађај (Графикон 1b).

Надгледање болесника

Болесници су надгледани годину дана од датума укључивања у студију. Подаци су добијени на основу редовних контролних прегледа и контакта с болесницима, односно њиховим породицама путем телефона. Подаци о једногодишњем праћењу стања постоје за 61 болесника (97%) од 63 испитаника. Стање болесника је праћено у погледу настанка комбинованог циљног догађаја, који је укључивао кардијалну смрт, парцијалну леву вентрикулектомију, односно хоспитализацију због инсуфицијенције рада срца. Парцијална лева вентрикулектомија се сматрала заменом за трансплантацију срца, која се у периоду трајања студије није радилa у нашој земљи.

Терапија по отпусту

Терапију на отпусту је преписао ординирајући лекар. Коришћена је стандардна терапија против инсуфицијенције рада срца. На отпусту болесника из установе, инхибитори АСЕ су били преписани код сва 63 болесника (100%), диуретици код 60 (95,2%), дигиталис код 62 (98,4%), бета-блокери код 10 (16%), орални антикоагуланси код 43 (68,3%) и амиодарон код 34 болесника (54%). Терапија је по потреби коригована током редовних контролних прегледа на шест и дванаест месеци, односно на ванредним контролним прегледима.

Статистичка анализа

Приликом испитивања разлика између две дефинисане групе коришћен је Студентов t -тест за нумеричка обележја и χ^2 -тест за атрибутивна обележја. Сва нумеричка обележја су изражена као средња вредност са стандардном девијацијом ($\bar{X} \pm SD$). У анализи три дефинисане групе или више њих коришћена је параметарска и непараметарска Краскал-Волисова (*Kruskal-Wallis*) анализа варијансе. Коксов (*Cox*) хазардни модел је коришћен за откривање предиктора комбинованог циљног догађаја. Тачке раздвајања болесника за промене у индексу покрета зида леве коморе узроковане добутамином и ејекционој фракцији, као и за толеранцију физичког опте-

рећења утврђене су на основу конструкције ROC крива за дате индексе. Међусобно поређење ваљаности индекса контрактилне резерве и теста физичким оптерећењем у прогностичкој стратификацији болесника вршено је на основу анализе површине испод криве добијене анализом ROC. Криве преживљавања су конструисане коришћењем Каплан-Мајеровог (*Kaplan-Meier*) метода, а статистичка значајност је одређивана методом *Log Rank*.

РЕЗУЛТАТИ

Болесници укључени у студију

Основни демографски, клинички, хемодинамски и ехокардиографски подаци при укључивању болесника у студију приказани су у табели 1. Циљни догађај је дијагностикован код 19 болесника (31%) од 61 болесника, и то кардијална смрт код шест болесника (10%), парцијална лева вентрикулектомија код четири (7%) и хоспитализација због инсуфицијенције рада срца код девет болесника (15%).

ТАБЕЛА 1. Основни демографски, клинички, хемодинамски и ехокардиографски подаци болесника при укључивању у студију.

TABLE 1. Basic demographic, clinical, hemodynamic and echocardiographic data on admission.

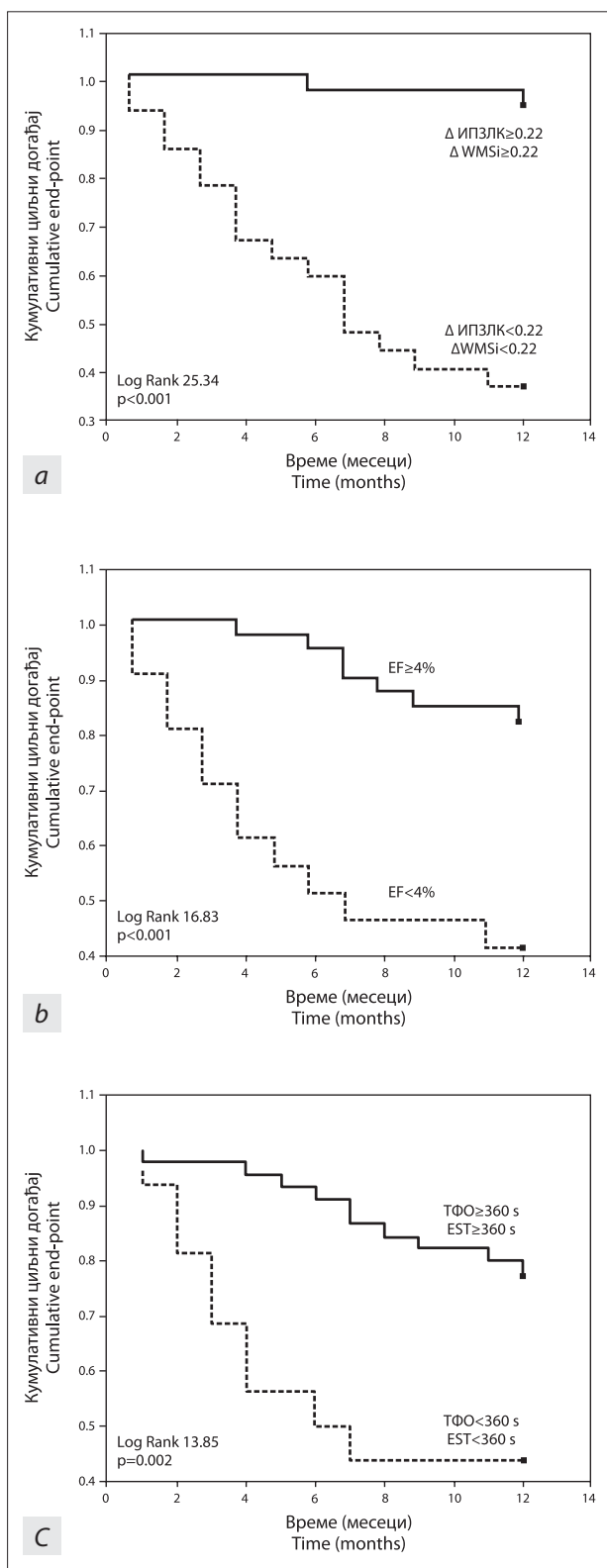
Старост (године) Age (years)	50.1±9.6
Пол (мушки) Sex (male)	55 (63)
NYHA класа III или IV NYHA class III or IV	19 (63)
Атријумска фибрилација Atrial fibrillation	18 (63)
ПКП (mm Hg) PCPW (mm Hg)	16.9±9.9
ТДПЛК (mm Hg) LVEDP (mm Hg)	17.8±9.5
ИТСВ (ml/m ²) ESVi (ml/m ²)	88.5±31.3
ИТДВ (ml/m ²) EDVi (ml/m ²)	107.9±31.1
ЕФ (%) EF (%)	19.2±8.4
ИПЗЛК WMSi	2.51±0.24

NYHA – класа према *New York Heart Association*; ПКП – плућни капиларни притисак; ТДПЛК – теледијастолни притисак у левој комори; ИТСВ – индекс телесистолног волумена; ИТДВ – индекс теледијастолног волумена; ЕФ – ејекциона фракција; ИПЗЛК – индекс покрета зида леве коморе

NYHA – *New York Heart Association* class; PCPW – pulmonary capillary wedge pressure; LVEDP – left ventricular end-diastolic pressure; ESVi – end-systolic volume index; EDVi – end-diastolic volume index; EF – ejection fraction; WMSi – wall motion score index

Добутаминаска стрес-ехокардиографија

Просечна највећа доза добутамина била је 38,6±4,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ у минути. Нежељени ефекти су најчешће били узроковани коморским поремећајима ритма. Код 63 испитаника, појединачне коморске екстрасистоле су забележене код 56 (89%) болесника, куплети код 20 (32%), а коморска тахикардија која се исцрпљује код



ГРАФИКОН 2. Каплан-Мајерова крива преживљавања током једногодишњег периода надгледања у односу на: а) промене у индексу покрета зидова леве коморе изазване добутамином; б) промене у ејекционој фракцији изазване добутамином; с) дужину толерисања физичког оптерећења.

GRAPH 2. Kaplan-Meier event-free survival curves during one-year follow-up for: a) dobutamine-induced change of wall motion score index; b) dobutamine-induced change of ejection fraction; c) length of exercise stress testing.

ИПЗЛК – индекс покрета зидова леве коморе; ТФО – тест физичким оптерећењем

WMSi – wall motion score index; EST – exercise stress testing

шест (9%) болесника. Коморске тахикардије су биле краткотрајне, од три до осам удара у низу, и ни код једног болесника нису забележени знаци хемодинамске нестабилности. Нежељени ефекти у виду мучнине, гађења и осећаја слабости јавили су се код девет болесника (14%) од 63 испитане особе. Ни код једног болесника тест није био прекинут због појаве наведених нежељених ефеката.

Контракtilна резерва

Индекс покрета зидова леве коморе

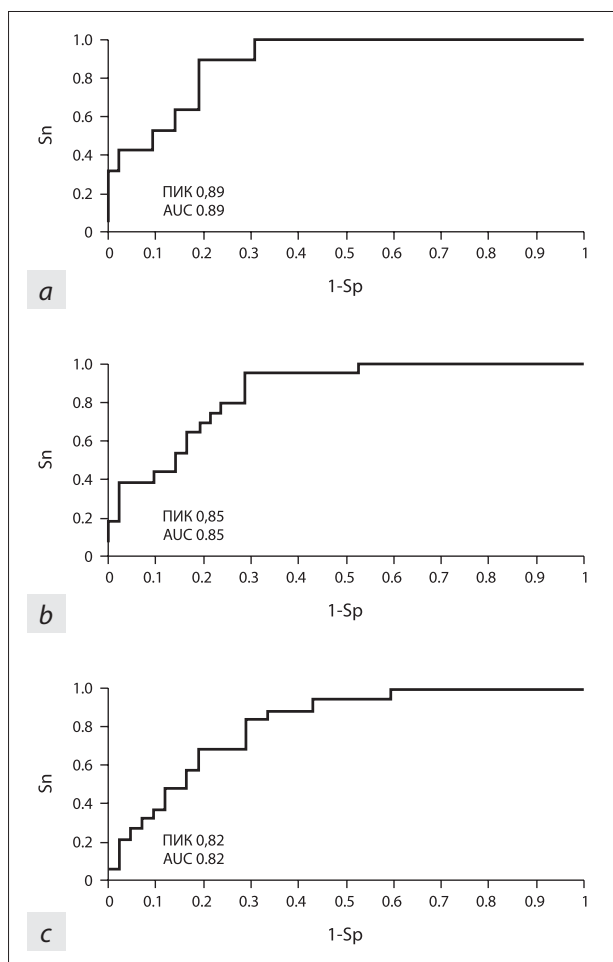
Негативан резултат на тесту забележен је код 36 (57%), а позитиван код 27 болесника (43%) од 63 испитаника. Комбиновани циљни догађај током једногодишњег периода надгледања забележен је код 17 болесника (од свих 27) с позитивним резултатом на тесту (63%) и код само два (од 34) болесника са негативним резултатом на тесту (6%) ($p < 0,001$). Каплан-Мајерова крива преживљавања у односу на позитивност теста приказана је на графикаону 2а. Уочава се да постоји високо значајна разлика у кумулативној једногодишњој инциденцији комбинованог циљног догађаја између ове две групе болесника (*Log Rank* 25,34; $p < 0,001$). На графикаону 3а је приказана анализа ROC ваљаности промене индекса покрета зидова леве коморе узроковане добутамином у односу на предвиђање циљног догађаја. Овом анализом је утврђено да површина испод криве износи 0,89.

Ејекциона фракција

Од 63 испитаника, негативан резултат на тесту забележен је код 41 болесника (65%), а позитиван код 22 (35%). Слично као и претходно испитиваном индексу, комбиновани циљни догађај током једногодишњег периода надгледања утврђен је код 13 (од 22) болесника с позитивним резултатом на тесту (59%), односно код шест (од 38) болесника са негативним резултатом (8%) ($p < 0,001$). Каплан-Мајерова крива преживљавања у односу на позитивност резултата на тесту приказана је на графикаону 2б (*Log Rank* 16,83; $p < 0,001$). На графикаону 3б је приказана анализа ROC ваљаности промене ејекционе фракције леве коморе узроковане добутамином у односу на предвиђање циљног догађаја (површина испод криве је 0,85).

Тест физичким оптерећењем

Тест физичким оптерећењем је трајао, у просеку, 416 ± 148 секунди. Од 63 испитаника, негативан резултат на тесту забележен је код 40 болесника (63%), а позитиван код 23 (37%). Комбиновани циљни догађај је током једногодишњег периода надгледања уочен код 13 (од 23) болесника са позитивним резултатом на тесту (57%), односно код шест (од 38) болесника са негативним резултатом (16%) ($p < 0,01$). Каплан-Мајерова крива преживљавања у односу на позитивност резултата теста приказана је на графикаону 2с (*Log Rank* 13,85; $p = 0,002$). На графикаону 3с је прика-



ГРАФИКОН 3. Анализа ROC ваљаности у односу на комбиновани циљни догађај током једногодишњег праћења: а) промене индекса покрета зидова леве коморе изазване добутамином; б) промене ејекционе фракције изазване добутамином; в) дужине толерирања физичког оптерећења.

GRAPH 3. ROC curves for analysis of validity for combined end-point during one-year follow-up for: a) dobutamine-induced change of wall motion score index; b) dobutamine-induced change of ejection fraction; c) length of exercise stress testing.

ПИК – површина испод криве; AUC – area under the curve

зана анализа ROC ваљаности толеранције физичког оптерећења у односу на предвиђање циљног догађаја (површина испод криве је 0,82).

Упоредни прогностички значај испитиваних индекса

Коксовим хазардним моделом, у који су укључене промене у индексу покрета зидова леве коморе изазване добутамином и ејекционој фракцији, као и толеранција физичког оптерећења, утврђено је да је промена индекса зидова леве коморе једини предиктор комбинованог циљног догађаја током једногодишњег периода надгледања болесника ($p < 0,001$) (Табела 2). Такође, поређењем Каплан-Мајерових крива преживљавања и површина испод ROC криве, лако је видљиво да промена индекса покрета зидова леве коморе најбоље раздваја болеснике у односу на циљни догађај, а да за њом следе промена ејекционе

ТАБЕЛА 2. Коксов регресиони модел за идентификацију предиктора комбинованог циљног догађаја током једногодишњег периода надгледања.

TABLE 2. Cox regression model for identification of predictors of combined end-point during one-year follow-up.

Индекс Variable	p
Δ ИПЗЛК	<0.001
Δ WMSi	<0.001
Тест физичким оптерећењем Exercise testing	0.14
Δ ЕФ	0.88
Δ ЕФ	0.88

Δ – промена; Δ – change

фракције и толеранција физичког оптерећења (Графикони 2а, 2б, 2с и 3а, 3б, 3с). Анализом сензитивности и специфичности појединих индекса у односу на комбиновани циљни догађај, уочено је да промена индекса покрета зидова леве коморе има највећу сензитивност (89%), а да потом следе толеранција физичког оптерећења (68%) и промена ејекционе фракције (68%). Промена ејекционе фракције има највећу специфичност у односу на комбиновани циљни догађај (78%), а затим следе толеранција физичког оптерећења (76%) и промена индекса покрета зидова леве коморе (75%).

ДИСКУСИЈА

Иако се велики број студија бавио проблемом контрактилне резерве миокарда код болесника с инсуфицијенцијом рада срца, за сада нема сагласности аутора око тога који параметар контрактилности леве коморе најбоље одсликава контрактилну резерву. Међутим, не само да је избор индекса у разним студијама био различит, већ су и начини позитивне инотропне стимулације варирали, па је тако негде коришћен тест физичким оптерећењем [9], док је негде коришћен добутамин у ниским [10], односно високим дозама [5]. Заједничко за све ове студије јесте да су показале да је већа контрактилна резерва удружена с блажом формом инсуфицијенције рада срца, односно бољом прогнозом.

Индекс покрета зидова леве коморе

Овај индекс се широко примењује у дијагностици коронарне болести. Такође је показано да се помоћу високодозне добутаминске стрес-ехокардиографије могу успешно разликовати болесници с исхемијском од болесника с идиопатском дилатационом кардиомиопатијом [11].

Упркос великом искуству и веома јасно дефинисаном месту добутаминске стрес-ехокардиографије и индекса покрета зидова леве коморе у дијагностици и терапијском приступу болесницима са коронарном болешћу, њихова улога у процени болесника с идиопатском дилатационом кардиомиопатијом није ни изблиза јасно дефинисана. Сматра се да је физиолошка основа дејства добутамина код болесника с идиопатском дилатационом кардиомиопатијом сли-

чна дејству добутамина код болесника са коронарном болешћу. Наиме, добутамин, дејством на бета рецепторе, олакшава улазак калцијума у миоците и на тај начин утиче на промену контрактилности [12].

Недавно је показано да промена индекса покрета зидова леве коморе узрокована добутамином има велики прогностички значај код болесника с идиопатском дилатационом кардиомиопатијом, који чак превазилази значај промене ејекционе фракције леве коморе [13]. Слично овоме, утврђено је и да промена индекса покретљивости леве коморе узрокована добутамином може бити предиктор спонтаног опоравка систолне функције леве коморе код болесника с новонасталом идиопатском дилатационом кардиомиопатијом [14].

Ови резултати су у складу с нашим запажањима да је код болесника код којих је промена индекса покрета зидова леве коморе узрокована добутамином била $\geq 0,22$ значајно боља прогноза у односу на комбиновани циљни догађај током једногодишњег периода надгледања, те да је промена индекса покрета зидова леве коморе означена као једини независни предиктор лошег исхода.

Ејекциона фракција

Смањење ејекционе фракције је углавном удружено са смањењем контрактилности леве коморе. Међутим, ејекциона фракција није идеалан индекс контрактилности због своје зависности од систолног и дијастолног оптерећења [15], што се посебно односи на стања у којима долази до поремећаја услова пуњења леве коморе.

Дилатациона кардиомиопатија је, свакако, једно од таквих стања, будући да код великог броја болесника с овим обољењем постоји извештан степен функционалне митралне регургитације. Митрална регургитација тешког степена може довести до повећања ејекционе фракције која није у складу са степеном контрактилности леве коморе пошто, с једне стране, доводи до смањења систолног оптерећења јер се део крви враћа у зону ниског притиска у левој преткомори, док, с друге стране, долази до повећања дијастолног оптерећења услед велике количине крви која у дијастоли улази у леву комору [16]. Такође, треба подсетити да је код болесника с инсуфицијенцијом рада срца, због активације неуроендокриних компензационих механизма, често повећано систолно оптерећење [17], што услед неодговарајућег смањења ејекционе фракције може довести до потцењивања контрактилне способности миокарда.

Надаље, показано је да дијастолно оптерећење леве коморе може у великој мери да зависи од интервентрикулне интеракције, која је нарочито изражена код болесника код којих долази до повећања притиска у плућној циркулацији [18]. Ситуацију даље компликује примена добутамина, јер је доказано да добутамин код болесника са блажим степеном инсуфицијенције рада срца смањује систолно оптерећење за 10%, док, с друге стране, повећава систолно оптерећење за 5% код болесника с одмаклом инсуфицијенцијом рада срца [19].

Студија Нагаоке (*Nagaoka*) и сарадника [19] је показала да промена ејекционе фракције током физичког оптерећења за $\geq 4\%$ открива болеснике са мањим морталитетом током периода надгледања од 48 ± 25 месеци. У овој студији су испитивани болесници који су били у *NYHA* класи *I* и *II*. Недавно је потврђено да промена у ејекционој фракцији узрокована добутамином представља веома значајан прогностички параметар када су у питању болесници са дилатационом кардиомиопатијом [20].

Наши резултати такође показују да промена ејекционе фракције узрокована добутамином има велики прогностички значај, али да промена индекса покрета зидова леве коморе ипак боље открива болеснике с лошом прогнозом. Могући разлози леже у чињеници да је ејекциона фракција ипак знатно више зависна од услова пуњења, него што је то случај с индексом покрета зидова леве коморе.

Толеранција физичког оптерећења

Основни методолошки недостатак ове студије је исте чињеница да, због техничких немогућности, нисмо испитивали највећу могућу потрошњу кисеоника, већ смо се ограничили на временско испитивање толеранције прогресивног оптерећења. Међутим, сматрамо да овај методолошки недостатак не компромитује ваљаност овако добијених података, будући да је показано да дужина физичког оптерећења одлично корелира са максималном потрошњом кисеоника ($r=0,81$; $p<0,001$) [21]. Сходно томе, може се с познаношћу тврдити да мања максимална потрошња кисеоника одговара мањој толеранцији физичког напора, те, сходно томе, и краћем времену вежбања.

Популарност највеће могуће потрошње кисеоника као прогностичког фактора заснива се на концепту да је овај индекс превасходно зависан од кардиоваскуларних фактора и да, као такав, верно одсликава функционални статус болесника. Ране студије су заиста показале да постоји тесна веза између највеће потрошње кисеоника и хемодинамског одговора на физичко оптерећење, као и да мала максимална потрошња кисеоника одговара већем степену хемодинамског поремећаја при оптерећењу [22].

Међутим, у последње време велика пажња се посвећује улози скелетних мишића у процени толеранције физичког оптерећења. Потпуно је јасно да код болесника с инсуфицијенцијом рада срца долази до низа промена у структури и метаболизму скелетних мишића, те да главне промене укључују: промену типа миофибрила [23], редукцију лучења ензима Кребсовог циклуса [24], смањење концентрације високоенергетских фосфата [25] и редукцију активности фосфофруктокиназе [26]. Није сасвим разјашњено какве су у, апсолутном смислу, последице ових промена на толеранцију физичког оптерећења, али је јасно да код неких болесника промене у скелетним мишићима снижавају највећу могућу потрошњу кисеоника испод нивоа који би дозволила постојећа кардиоваскуларна резерва [27]. Осим тога, максимална потрошња кисеоника зависи и од старости, пола, мотивације, мишићне масе, степена физичке утренирано-

сти и метаболичког профила болесника. Мултифакторска природа овог индекса објашњава зашто неки болесници могу имати повољну прогнозу упркос малој максималној потрошњи кисеоника [28].

Наши резултати су показали да дужина толеранције физичког оптерећења има значајан прогностички потенцијал, те да у условима када из техничких разлога није могуће одредити највећу могућу потрошњу кисеоника вероватно може представљати валидну алтернативу у стратификацији болесника с идиопатском дилатационом кардиомиопатијом.

Поређење добутаминске стрес-ехокардиографије и теста физичким оптерећењем

Наши подаци показују да оба теста имају велики прогностички значај код болесника с идиопатском дилатационом кардиомиопатијом. Међутим, чини се да директна процена контрактилне резерве леве коморе, као што је то случај код добутаминске стрес-ехокардиографије, има предност у односу на тестирање целокупне кардиоваскуларне резерве, као што је то случај код теста физичким оптерећењем. Разлози за ово нису сасвим јасни, али изгледа да их треба тражити у већем броју међусобно зависних фактора који одређују толеранцију физичког напора.

Тешко је на основу релативно малог броја болесника у нашој студији дати препоруку о алгоритму примене ових тестова у стратификацији ризика код болесника с идиопатском дилатационом кардиомиопатијом. С обзиром на то да су се оба приступа показала валидним, иницијални избор теста треба да зависи од степена локалне експертизе. Ако локални услови дозвољавају извођење оба теста, чини се да директној процени контрактилне резерве помоћу добутаминске стрес-ехокардиографије треба дати предност. Такође, уколико болесник из било ког разлога није у стању да вежба, треба га упутити на добутаминску стрес-ехокардиографију. Исто треба урадити и уколико сумњамо да болесник из неког разлога није довољно мотивисан да достигне највећи могући ниво физичког оптерећења, који би иначе могао да поднесе.

Није јасно да ли би наш приступ имао исти след ако би се уместо дужине вежбања користила максимална потрошња кисеоника као индекс толеранције физичког оптерећења. Међутим, инсистирање на примени овог индекса би значајно поскупело и сузило могућности за примену концепта тестирања целокупне кардиоваскуларне резерве.

ЗАКЉУЧАК

Добутаминска стрес-ехокардиографија и тест физичким оптерећењем омогућавају стратификацију ризика код болесника с идиопатском дилатационом кардиомиопатијом. Међутим, изгледа да добутаминска стрес-ехокардиографија има нешто већи прогностички потенцијал у односу на тест физичким оптерећењем.

ЛИТЕРАТУРА

- Braunwald E. Shattuck lecture – Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337:1360-9.
- Hecht HS, Karahalios SE, Ormiston JA, Shnugg SJ, Hopkins JM, Singh BN. Patterns of exercise response in patients with severe left ventricular dysfunction: radionuclide ejection fraction and hemodynamic cardiac performance evaluation. *Am Heart J* 1983; 104:718-24.
- Mancini D, Eisen H, Kussmaul W. Value of peak oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83:778-86.
- La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversible dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:617-26.
- Mannor A, Schneeweiss A. Prognostic value of noninvasively obtained left ventricular contractile reserve in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:422-28.
- Levine AB, Levine TB. Patient evaluation for cardiac transplantation. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 3:219-28.
- Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 2119-31.
- Pozzoli M, Capomolla S, Cioffi G, et al. Prognostic significance of low-dose dobutamine test in patients with advanced congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(Suppl A):329A.
- Latham RD, Thornton JW, Mulrow JP. Cardiovascular reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy as determined by exercise response during cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 1987; 59:1375-9.
- Dubois-Rende JL, Merlet P, Roudot F, et al. Beta-adrenergic contractile reserve as a predictor of clinical outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992; 124:679-85.
- Sharp SM, Sawada SG, Segar DS, et al. Dobutamine stress echocardiography: detection of coronary artery disease in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:934-9.
- Ellis SG, Wynne J, Braunwald E, et al. Response of reperfusion-salvaged, stunned myocardium to inotropic stimulation. *Am Heart J* 1984; 107:13-9.
- Pratali L, Picano E, Otašević P, et al. Prognostic significance of the dobutamine echocardiography test in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001; 88:1374-8.
- Naqvi TS, Goel RK, Forrester JS, Siegel RJ. Myocardial contractile reserve on dobutamine echocardiography predicts late spontaneous improvement in cardiac function in patients with recent onset idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 34:1537-44.
- Rankin LS, Moos S, Grossman W. Alterations in preload and ejection phase indices of left ventricular performance. *Circulation* 1975; 51:910-9.
- Grossman W. Evaluation of systolic and diastolic function of the myocardium. U: Baim DS, Grossman W, editors. *Cardiac catheterization, angiography and intervention*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p.333-58.
- Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, et al. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure: relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *Am J Med* 1985; 78:455-60.
- Carroll JD, Lang RM, Neumann A, Borow KM, Rajfer SI. The differential effects of positive inotropic and vasodilator therapy in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1986; 74:815-22.
- Nagaoka H, Isobe N, Kubota S, et al. Myocardial contractile reserve as prognostic determinant in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy without overt heart failure. *Chest* 1997; 111:344-50.
- Pinamonti B, Perkan A, DiLenarda A, Gregori D, Sinagra G. Dobutamine echocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:49-61.
- Lapu-Bula R, Robert A, De Kock M, et al. Relation of exercise capacity to left ventricular systolic function and diastolic filling in idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83:728-34.
- Franciosa JA, Zieche S, Willen M. Functional capacity of patients with chronic left ventricular failure. *Am J Med* 1979; 67:460-6.

23. Drexler H, Reide U, Munzel T, Konig H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85:1751-9.
24. Sullivan MJ, Green HJ, Coggan A, et al. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 1990; 81:518-27.
25. Broqvist M, Dahlstrom U, Karlsson E, Larsson J. Muscle energy metabolism in severe chronic congestive heart failure - effect of treatment with enalapril. *Eur Heart J* 1992; 13:1217-24.
26. Ralston MA, Merola AJ, Leier CV. Depressed aerobic enzyme activity of skeletal muscle in severe chronic heart failure. *J Lab Clin Med* 1991; 117:370-2.
27. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1092-102.
28. Pina IL. Optimal candidates for heart transplant: is 14 the magic number? *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:436-7.

HEAD-TO-HEAD COMPARISON OF HIGH-DOSE DOBUTAMINE STRESS-ECHOCARDIOGRAPHY AND EXERCISE TESTING IN PROGNOSTIC STRATIFICATION OF PATIENTS WITH IDIOPATHIC DILATED CARDIOMYOPATHY

Petar OTAŠEVIĆ^{1,2}, Zoran POPOVIĆ¹, Alja VLAHOVIĆ¹, Aleksandar N. NEŠKOVIĆ^{1,2}

¹"Dr Aleksandar D. Popović" Cardiovascular Research Centre, "Dedinje" Cardiovascular Institute, Belgrade;

²University School of Medicine, Belgrade

INTRODUCTION

It is of the utmost importance to make an accurate assessment of prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Both high-dose dobutamine stress-echocardiography and exercise testing have been used for prognostic stratification of these patients.

OBJECTIVE

To make head-to-head comparison of high-dose dobutamine stress-echocardiography and exercise testing in prognostic stratification of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.

METHODS

A total of 63 consecutive patients (55 men, mean age 50.1±9.6 years, mean ejection fraction 19.2±8.4%) with idiopathic dilated cardiomyopathy, left ventricular end-diastolic diameter >60mm, ejection fraction <35%, and adequate echocardiographic window have been studied. Dobutamine stress echocardiography was performed using 5, 10, 20, 30 and 40 mcg/kg/min infusions, in progressive stages lasting 5 minutes each. Wall motion score index and ejection fraction were considered the indices of the left ventricular contractility. Contractile reserve was defined as the difference between the values of these indices obtained at peak dobutamine dose during the test and the baseline values. Exercise testing was performed as supine bicycle ergometry in progressive stages of 25 W lasting 120 seconds each. Patients were followed one year for combined end-point consisting of cardiac death, partial left ventriculectomy and hospitalization for congestive heart failure.

RESULTS

Out of 61, 19 (31%) patients met combined end-point during follow-up [cardiac death in 6/61 (10%), partial left ventriculectomy in 4/61 (7%) and hospitalization for heart failure in 9/61 (15%) patients]. Kaplan-Meier survival analysis demonstrated that dobutamine-induced change of wall motion score index was the best parameter for separation of patients in terms of prognosis during the follow-up (log rank=25.34, p<0.001), followed by change of ejection fraction (log rank=16.83, p<0.001) and duration of exercise testing (log rank 13.85, p=0.002). Cox

model identified dobutamine-induced change of wall motion score index as the only independent predictor (p<0.001) of combined end-point during one-year follow-up.

DISCUSSION

There is a number of studies dealing with the left ventricular contractile indices. These studies are different with respect to studied population, method used to elicit the left ventricular contractile response and the indices of contractile reserve. A number of studies has suggested that the amount of pharmacologically or physically induced change of wall motion score index and ejection fraction can identify patients with dismal prognosis. Peak oxygen consumption is traditionally considered the most accurate prognostic index, but its usefulness has been recently questioned. Our data suggest that high-dose dobutamine stress-echocardiography may be superior to exercise testing for prognostic stratification of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. The reasons for such observation are not clear, but it can be hypothesized that this may be due to multifactorial nature of the exercise tolerance. The most serious potential drawback of methodology is that, because of technical limitations, we did not test peak oxygen consumption in our patients, but since it has been shown that oxygen consumption correlates well with the duration of exercise, we believe that our methodology is valid.

CONCLUSION

Both high-dose dobutamine stress-echocardiography and exercise testing can identify patients with dismal prognosis during one-year follow-up, but it appears that dobutamine stress-echocardiography may yield better prognostic significance.

Key words: dilated cardiomyopathy, prognosis, dobutamine stress-echocardiography, exercise testing

Aleksandar N. NEŠKOVIĆ
 Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“
 Heroja Milana Tepića 1, 11040 Beograd
 Tel: 011 360 1688
 Faks: 011 666 445
 E-mail: neskovic@hotmail.com