

616.12-005.4-072.7

## PRÍNOS FARMAKOLOGICKÉHO FUNKČNÉHO TESTU S POUŽITÍM DIPYRIDAMOLU V KLINICKEJ PRAXI\*

Mjr. MUDr. Marian SNINČÁK, MUDr. Anton LACKO, plk. doc. MUDr. Josef KVĚTENSKÝ,  
CSc., pplk. MUDr. Dušan BESTVINA, pplk. MUDr. Štefan ŠKULTÉTY  
Vnútorné oddelenie Vojenskej nemocnice SNP, Ružomberok  
(náčelník: plk. doc. MUDr. Josef Květenský, CSc.)  
Oddelenie telovýchovného lekárstva Vojenskej nemocnice SNP, Ružomberok  
(náčelník: pplk. MUDr. Štefan Škultéty)

Koronárne srdcové ochorenie a jeho komplikácie je dnes najčastejším ochorením dospelých mužov. Potrebu včasnej diagnózy tohoto ochorenia naliehavo zdôrazňujú publikované výsledky epidemiologických výskumov, ktoré súčasne ukazujú vzostup výskytu ischemickej choroby srdca (ICHS) v priemyslových štátoch. Pre nás ako príslušníkov armády je závažné zistenie, že vzostup sa v posledných rokoch pozoruje i v mladších populáciách.

Otázka dnešných diagnostických metód poznávania ICHS sa tak stáva dôležitým problémom zdravotníctva. Včasné potvrdenie diagnózy umožní započatie včasnej liečby a tým môže zabrániť náhlym vážnym komplikáciám (včítane náhlej smrti).

Z celkového počtu nemocných, u ktorých každý rok vyslovíme podozrenie na ICHS, len nepatrná časť má možnosť podrobiť sa vyšetreniu na superšpecializovanom kardiologickom pracovisku súdobými invazívnymi metodikami.

Postavenie kardiológa v okresnej nemocnici je tak často obťažné. Stretáva sa s rôznymi formami a štádiami ICHS, pritom však nemá dispozíciu žiadne 100% významné vyšetrenie, potvrdzujúce alebo vylučujúce diagnózu a rozsah ochorenia. V popredí jeho záujmu zostávajú metódy neinvazívne. Tieto majú obyčajne nižšiu citlivosť a špecifickosť, ale zasa môžu byť vykonávané prakticky všade a u každého chorého. Jedným z týchto vyšetrení je tzv. dipyridamolový test (D-test).

### Princíp

Experimentálne a klinické štúdie ukázali, že dipyridamol pri ICHS, podobne ako aj niektoré iné vazodilatátory, spôsobuje rozdielny prietok krvi v koronárnom riečišti a zväčšuje poruchy prekrvenia v zónach zásobovaných poškodenými cievami [16]. Bolusovým podaním dipyridamolu vnútrožilne rýchlo navodený koronardi-

\* Práca bola prednesená na 3. celoštátnych dňoch mladých internistov. Košice, 6.—7. decembra 1984.

latačný účinok vedie za prítomnosti hemodynamicky významnej stenózy koronárnej artérie k redistribúcii koronárneho prietoku. Krv tečie prevažne do dilatovaného riečišťa, odkláňa sa od pasáže pod stenózou; v tejto oblasti je potom indukovaná ischémia (coronary steal effect). Túto vlastnosť využíva diagnostický test na rozpoznanie koronárnej nedostatočnosti, ktorý navrhol Tauchert et al. [14].

### Súbor vyšetrených a metóda

Validita D-testu v diagnostickom procese ICHS bola sledovaná u 44 osôb po absolvovaní základného interného vyšetrenia na základe indikačných kritérií uvedených v tabuľke (tab. 1). Z pôvodne širšie uvažovaného súboru boli

Tab. 1

Indikácie dipyridamolového funkčného farmakologického testu

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Podozrenie na ICHS<br>Klinický syndróm námahovej anginy pectoris pri negatívnom kludovom štandardnom elektrokardiograme.<br>Nešpecifické zmeny v oboch fázach repolarizácie na EKG krivke a neurčité prekordálne senzácie.<br>(Zvlášť v prípadoch, keď nie je možné vykonať z rôznych príčin záťažový test.) |
| 2. Kombinácia D-testu a ergometrického vyšetrenia významne zvyšuje záchytnosť koronárnej insuficiencie a uľahčuje indikáciu ku koronarografickému vyšetreniu.                                                                                                                                                   |

vylúčené osoby v zmysle odporúčaných kontraindikácií [7, 15], navyše však i pacienti s anamnestickým údajom o prekonanej cievnej mozgovej príhode (tab. 2). Vlastný súbor tvorilo 17

Tab. 2

Kontraindikácie D-testu

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| 1. Akútne koronárne príhody do 3 mesiacov po ich prekonaní       |
| 2. Kongestívne mechanické kardiálne zlyhávajúce                  |
| 3. Kardiomyopatie                                                |
| 4. Poruchy AV a intraventrikulárnej kondukcie, závažné dysrytmie |
| 5. Stavy po náhlych cievnych mozgových príhodách                 |

mužov a 27 žien vo veku od 30—57 rokov s priemerným vekom 54 rokov.

Minimálne 12 hodín pred vyšetrením sme v medikácii vynechali nitráty, betalytiká, Ca-blokátory, podobne ako pred ergometrickým

vyšetrením. Vyšetované osoby oboch skupín boli poučené o nutnosti nepiť čaj, čiernu kávu, nepoužívať analgetických mixtúr a liekov obsahujúcich xantínové deriváty.

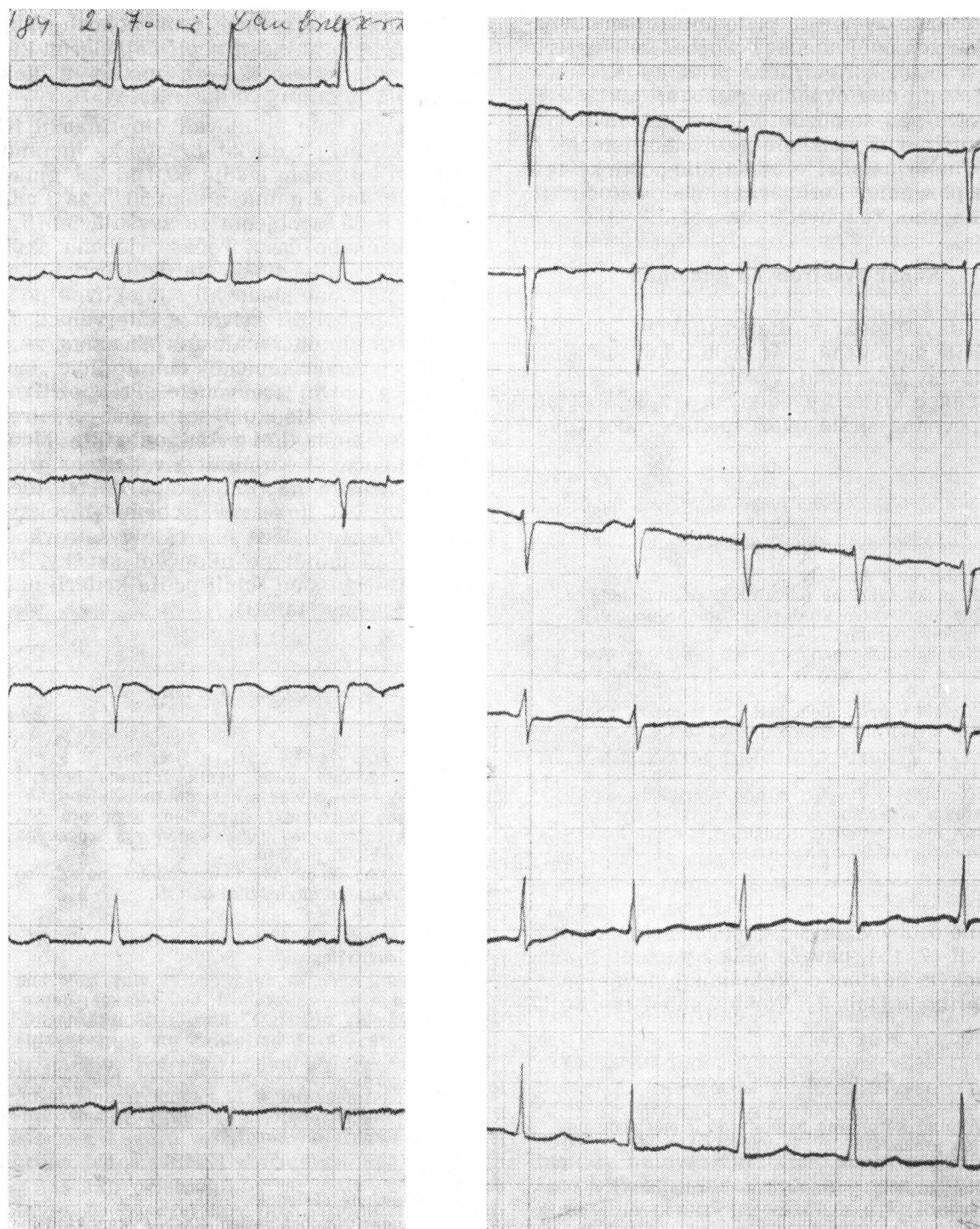
Pri D-teste sme aplikovali dipyridamol (Curantyl VEB inj.) v dávke 0,75 mg/kg hmotnosti v nosnom infúznom médiu 50,0 ml 5% glukózy i. v. v priebehu 8 minút, z toho 50 % za 3 minúty, ďalších 50 % objemu za zvyšujúcich 5 minút aplikačného času. Počas priebehu skúšky na jednotke intenzívnej starostlivosti interného oddelenia sme sledovali subjektívne pocity, zaznamenávali EKG krivku v intervaloch 0, 3, 6, 8, 12, 15 minút rýchlosťou 25 mm/s za jej priebežnej osciloskopicko monitorácie, merania TK, pulzovej frekvencie. Pri pozitívnom i negatívnom výsledku D-testu sme vyšetrenie ukončili podaním 0,24 g Aminophyllinu Medexport i. v. počas 2—3 minút a v ďalšom priebehu monitorovali na osciloskope do odoznenia klinických EKG prejavov ischémie myokardu. Pri negatívnom náleze sme ešte vyšetrovaného sledovali 15 minút po ukončení skúšky. Hodnotenie D-testu sme robili podľa kritérií nasledujúcej schémy (tab. 3).

Tab. 3

Hodnotenie D-testu

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Pozitívny nález:<br>— buď samostatný vznik zníženia bodu J o 1 mm a viac s horizontálnou alebo šikmo zostupnou depresiou segmentu ST, trvajúcou asi 0,08 s, aspoň v 3 srdcových cykloch po sebe;<br>— alebo kombinácia uvedeného nálezu so vznikom anginózne bolesti.                                                                                 |
| 2. Sporný nález:<br>— objavenie sa negatívnej T vlny izolovane v hrudných zvodoch bez súčasnej depresie ST segmentu (novo vzniknutá negatívita T a väčšia ako 2 mm je suspektná z koronárnej insuficiencie);<br>— atypická bolesť na hrudníku, progredujúca intenzitou k 12 minúte trvania testu, junkčná depresia J bodu s pomaly vzostupným úsekom ST. |
| 3. Negatívny výsledok:<br>— neprítomnosť zmien EKG a stenokardií;<br>— neurčité senzácie v prekordiu, odoznievajúce ešte pred ukončením testu aminophyllinom, spojené s depresiou J bodu a vzostupom úseku ST.                                                                                                                                           |

Ergometrické vyšetrenie sme vykonali v rámci obligátnych referenčných vyšetrení pre posúdenie významu dipyridamolového vyšetrenia pre diagnostiku ICHS formou dózovaného stupňovitého zaťaženia po 50 W do dosiahnutia submaximálnej srdcovej frekvencie pre vek. Za kritéria pozitivity pracovného testu sme považovali konvenčné princípy skupiny riešiteľov výskumnej úlohy (9).



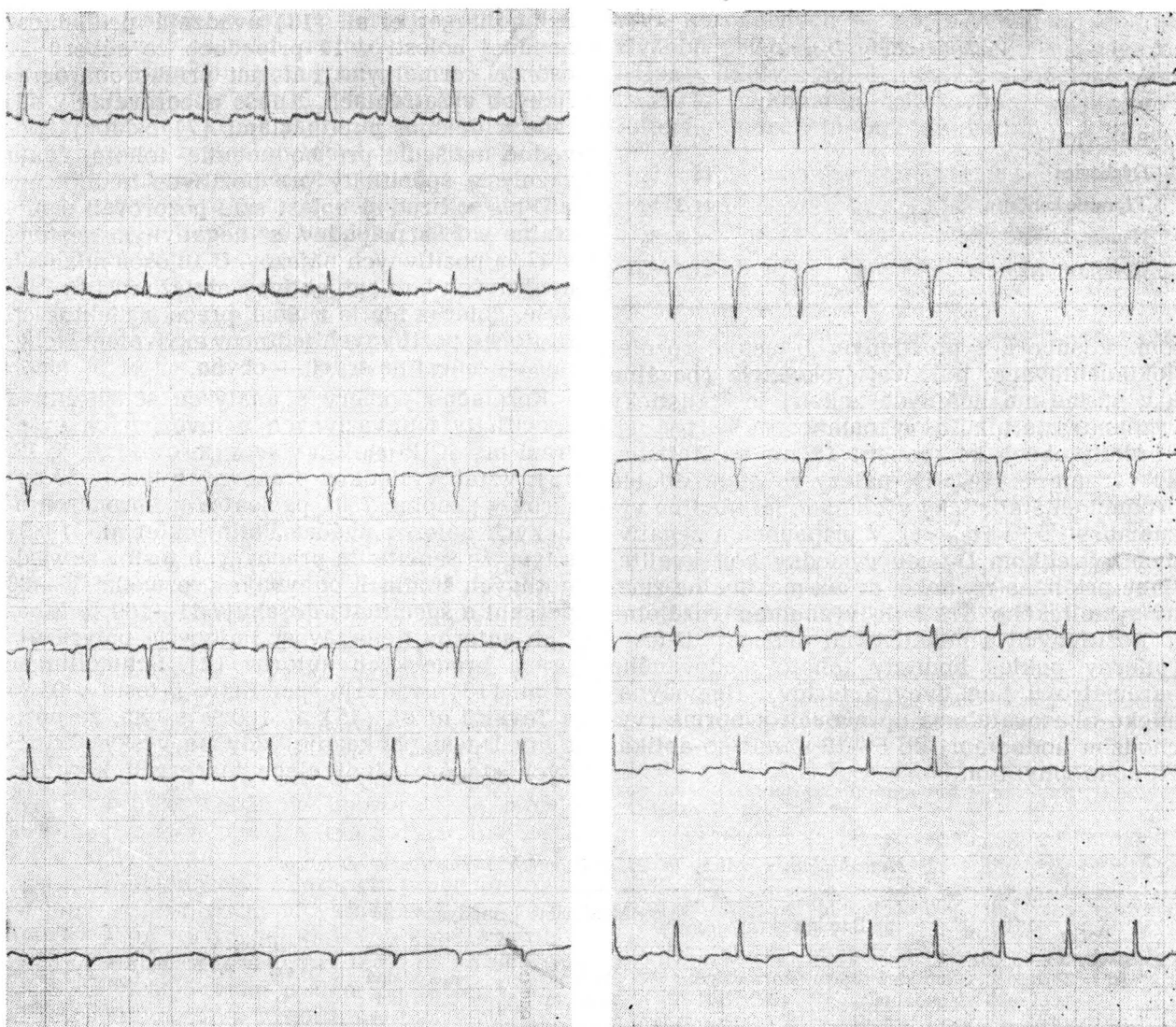
Obr. 1. Ekg nálež na kludovom 12-zvodovom zázname s obrazom nešpecifických zmien v repolarizačnej fáze. Pacient D. A., 48-ročný. Rizikové faktory: obezita, porucha metabolizmu lipidov, hypertenzia.

Tab. 4

Súbor vyšetrených a výsledky

| Počet pacientov | Vek<br>Ø | Pohlavie |    | D-test |   |    | Ergometria |    |
|-----------------|----------|----------|----|--------|---|----|------------|----|
|                 |          | M        | Ž  | +      | ± | —  | +          | —  |
| 44              | 54       | 17       | 27 | 21     | 6 | 17 | 25         | 19 |

Pozn.: + pozitívny výsledok ± hraničný nález — negatívny nález



Obr. 2. Ekg záznam v 8 minúte aplikácie dipyridamolu. Prítomné horizontálne a descendentné depresie ST segmentu v zvodoch I, II, a VL, V 4–6.

### Výsledky

D-test bol vykonaný v predstavenom súbore s nasledujúcimi výsledkami (tab. 4, 5).

Tab. 5

Korelácia medzi D-testom a ergometrickými nálezmi

| D-test | Počet pacientov | Ergometria |    |
|--------|-----------------|------------|----|
|        |                 | +          | —  |
| +      | 21              | 21         | 0  |
| ±      | 6               | 2          | 4  |
| —      | 17              | 2          | 15 |

Pozitívny D-test sme konštatovali u 21 zo 44 pacientov, 25 vyšetrených malo pozitívny ergo-

metrický test. V skupine chorých s typickou anamnézou námahovej anginy pectoris mali všetci pozitívny D-test i ergometrické vyšetrenie. V kategórii 38 sledovaných osôb s neurčitými opresiami na hrudníku (respektíve s nálezom nešpecifických zmien v repolarizačnej fáze na EKG krivke) bol D-test pozitívny v 15 prípadoch, pozitívny ergometrický nález sme preukázali 19 vyšetrovaným.

Po podaní dipyridamolu sa vyskytla mierna až závažná hrudná bolesť v 47 % pozitívnych D-testov, podobné klinické prejavy sme mohli pozorovať v 7 % prípadov negatívnych testov. Počas D-testu EKG zmeny sa objavovali individuálne v 6.—12. minúte, hrudná bolesť v 3.—12. minúte. Uvedené prejavy ustupovali k bazálnym stavom do 15, eventuálne 6 minút po aplikácii aminophyllinu.

Hemodynamické zmeny so známami arteriálnej dilatácie boli pozorované v skupine pozitívnych i negatívnych testov s dipyridamo-

Vedľajšie účinky D-testu

|                     |        |
|---------------------|--------|
| Pocity tepla        | 27,2 % |
| Bolesti hlavy       | 50 %   |
| Dýchavica           | 15 %   |
| Trpnutie končatín   | 11,3 % |
| Nauzea, závrate     | 6,8 %  |
| Opresie v prekordiu | 29,5 % |

lom. V súbore s pozitívnym D-testom rozdiel dokumentovanej pulzovej frekvencie (bazálne a v pásme maximálnych zmien) je štatisticky významný na hladine významnosti 1 % ( $t_{0,01} < t$ ). Rozdiely oboch komponent TK nie sú štatisticky významné ( $t_{0,05} > t$ ), nálezy rozdielu double product sú štatisticky významné na hladine významnosti 5 % ( $t_{0,05} < t$ ). V prípadoch s negatívnym výsledkom D-testu výsledky boli kvalitatívne približne rovnaké, avšak maximálne zmeny systolického TK boli významne rozdielne u pozitívnych a negatívnych náleзов D-testu (mierny pokles hodnoty tohoto sledovaného parametru u negatívnych testov). Hemodynamické ukazovatele sa upravovali k norme (východným hodnotám) do 5–10 minút po aplikácii aminophyllinu.

Tab. 6

Schmollinger et al. (13) uvádzajú prítomnosť hrudnej bolesti v 11 prípadoch zo súboru 21 osôb s normálnymi nálezmami pri koronarografických vyšetreniach. I naše pozorovania v súlade s ďalšími publikáciami (7) oslabujú pôvodné nadšenie pre hodnotenie tohoto údaju v zmysle špecificity pre pozitívne hodnotenie v D-teste; hrudnú bolesť sme pozorovali samostatne v 7 % prípadov s negatívnym testom, v 47 % pozitívnych náleзов. U 10 osôb mladých a zdravých boli subjektívne obtiaže v 11 %. Navyše, doteraz nie je známe, prečo u niektorých skutočne pozitívnych jedincov ekvivalent ischémie — bolesť na srdci — chýba.

Korelačné pomery s analýzou senzitivity a špecificity neinvazívnych a invazívnych vyšetrení pre ICHS riešilo viac autorov (1, 3, 5, 13, 15). Vzťah výsledkov pracovných testov 33 autorov v skupine 7501 pacientov a koronarografických náleзов uvádza Philbrick et al. (1980) s tým, že senzitivita pracovných testov sa v jednotlivých štúdiách pohybuje v rozmedzí 35–88 percent a špecificita dosahuje 41–100 %. Z našich autorov tieto závery najnovšie potvrdzuje práca hradeckých autorov (2). Schmollinger et al. (13) uvádzajú špecificitu D-testu v 95 % a Tavazzi et al. (15) až 100 % s tým, že pozitívny D-test poukazuje vždy na výskyt kritických stenóz jednej alebo viacerých koronár-

Tab. 7

Hemodynamické nálezy u 21 vyšetrených s pozitívnym D-testom

| Počet pacientov (n = 21) | Bazálne         |                     | Maximálne hemodynamické zmeny |                     | F-test<br>$F_{0,05} = 2,12$ | T-test<br>$t_{0,05} = 2,08$<br>$t_{0,01} = 2,84$ |
|--------------------------|-----------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|
|                          | stredná hodnota | smerodajná odchýlka | stredná hodnota               | smerodajná odchýlka |                             |                                                  |
| TF                       | 75,52           | 10,48               | 90,71                         | 20,82               | 3,94                        | 2,91                                             |
| TK-systolický            | 127,38          | 17,79               | 137,62                        | 26,63               | 2,24                        | 1,43                                             |
| KT-diastolický           | 79,04           | 5,39                | 81,43                         | 7,93                | 2,16                        | 1,11                                             |
| Dvojitý produkt          | 9719,52         | 248,46              | 12620,95                      | 4015,78             | 2,61                        | 2,75                                             |

TF tepová frekvencia

TK krvný tlak

s smerodajná odchýlka

x stredná (priemerná) hodnota

 $F_{0,05}$  kritická hodnota F-testu pri 5% hladine významnosti $t_{0,05}$ ,  $t_{0,01}$  kritické hodnoty t-testu pre 5%, resp. 1% hladinu významnosti

## Rozprava

### Diagnostické poznámky

Za znak pozitivity D-testu sa v literatúre považuje nielen zníženie ST úseku, ale i vznik anginóznej bolesti. Tavazzi et al. (15) uvádzajú objavenie sa hrudnej bolesti po podaní dipyridamolu v 77 % pozitívnych testov, v 32 % negatívnych testov a v 25 % zdravých osôb.

ných tepien. Senzitivita je však podľa nich nižšia ako u záťažového vyšetrenia — 44 % až 74 percent s možnosťou zvýšenia kombináciou vyšetrenia s rádionuklidovou scintigrafiou (1) alebo záťažovým testom. Na základe porovnania výsledkov pracovného testu (referenčná metóda) sme vypočítali senzitivitu (84 %) a špecificitu (100 %) pre potvrdenie alebo vylúčenie ICHS nami sledovanými neinvazívnymi metódami; naše terajšie výsledky v obraze vy-

šetrenia D-testu dosahujú hornej hranice výšky nálezov citovaných autorov. Pre zvýšenie citlivosti a špecificity ergometrického vyšetrenia navrhli Bonoris et al. [4] meranie veľkosti kmitu vlny R v klude a pri záťaži submaximálneho tempa; zvýšenie vlny R pri práci hodnotia ako známku ischémie. Následné práce [2, 12, 17] však dávajú za pravdu kritikom uvedeného názoru, sami sme uvedený parameter nevyhodnocovali.

Z našich nálezov a korelácie vyplýva, že ak je D-test pozitívny, nie je diagnosticky nutná doplňujúca ergometria. V prípade negatívneho testu je treba ho doplniť senzitivnejšou ergometriou.

### Klinický význam

Výsledky našej práce, v súlade s literárnymi údajmi, upozorňujú, že D-test je treba považovať za prínos v diagnostike ICHS, za neinvazívnu pracovnú metódu prispievajúcu k detekcii doteraz latentnej ICHS s predpokladanou kritickou stenózou jednej alebo viacerých koronárnych tepien, s vysokou špecificitou. Je pre kliniku doplňujúcou metódou, zužujúcou indikáciu k náročnejším invazívnym vyšetreniam. Jeho diagnostická cena mu dovoľuje zaujať dôležité miesto v palete diagnostických vyšetrení, pretože umožňuje upozorniť na možnú prítomnosť ischémie i v niektorých limitných situáciách (nemožnosť vykonania záťažového testu pre obmedzenú toleranciu práce alebo neschopnosť absolvovať bicyklovú záťaž — telesné chyby, pri artrózach dolných končatín, obliterujúcu aterosklerózu predkolení, katary dýchacích ciest), zvlášť u žien. Znamená pre vyšetřovaného všetky výhody neinvazívneho prístupu s možnosťou rýchleho ukončenia testu, prístrojovú nenáročnosť, jednoduchosť vyšetrenia. Pre detailnejšie vyhodnotenie je ale treba pozorovanie väčších súborov a posúdenie korelácie ku koronografickým vyšetreniam.

D-test doporučujeme ako pomocnú metódu v niektorých prípadoch, kedy nemožno použiť ergometriu pri diagnostike ICHS na vnútorných oddeleniach VN.

### Súhrn

Práca oboznamuje s metodikou funkčného testu s použitím dipyridamolu, jeho postavením medzi niektorými diagnostickými vyšetreniami, zameranými na detekciu ICHS v praxi internistu. D-test bol vykonaný 44 osobám s priemerným vekom 54 rokov. U 25 osôb bolo výťažné ergometrické vyšetrenie, D-test bol pozitívny u 21 vyšetrených.

Výsledky ukazujú na prínos tejto skúšky v diagnostickom procese ICHS s predpokladanými kritickými zúženiami jednej alebo viacerých

rých koronárnych tepien, s výhodami neinvazívneho prístupu, môžu upozorniť na závažný nález v niektorých limitných situáciách (nemožnosť vykonania záťažového vyšetrenia). Autori odporúčajú test do rutínnej klinickej praxe.

### Literatúra

1. ANDO, J. et al.: Conditions for „Coronary Steal“ Caused by Coronary Vasodilatation in Man. *Jap. Heart J.*, 23, 1982, č. 1, s. 79—95.
2. BARTÁK, K. et al.: Ischemická nemoc srdeční a výsledek pracovního testu. *Čas. Lék. čes.*, 123, 1984, č. 8, s. 216—221.
3. BLAZEK, G. et al.: Vergleichende Untersuchungen über Koronarmorphologie und Ergebnisse des Dipyridamoltests. *Z. Kardiologie*, 68, 1979, č. 4, s. 220—225.
4. BONORIS, P. E. et al.: Evaluation of R Wave Amplitude Changes versus ST — segment Depression in Stress Testing. *Circulation*, 57, 1978, č. 5, s. 904 až 910.
5. BROWN, B. G. et al.: Intravenous Dipyridamole Combined With Isometric Handgrip for Near Maximal Acute Increase In Coronary Flow in Patients With Coronary Artery Disease. *Amer. J. Cardiol.*, 48, 1981, s. 1077—1085.
6. CHIARIELLO, M. et al.: Comparison between the effects of nitroprusside and nitroglycerin on ischemic injury during acute myocardial infarction. *Circulation*, 54, 1976, s. 766—773.
7. CHYNORADSKÁ, E. et al.: Skúsenosti s dipyridamolovým testom pri diagnostike ICHS. *Vnitr. Lék.*, 30, 1984, č. 1, s. 31—37.
8. ELLESTAD, M. H.: Can Stress Testing Predict the Severity of Coronary Disease? *Chest*, 69, 1976, č. 6, s. 708—710.
9. FABIÁN, J. et al.: Metodika záťažového vyšetřenia. *Kardio*, 1978, IV/3, s. 49.
10. GOLDMAN, S. - TSELOS, S. - COHN, K.: Marked Depth ST-Segment Depression During Treadmill Exercise Testing. *Chest*, 69, 1976, č. 6, s. 729—733.
11. PHILBRICK, J. T. - HORWITZ, R. I. - FEINSTEIN, A. R.: Methodologic Problems of Exercise Testing for Coronary Artery Disease: Groups, Analysis and Bias. *Amer. J. Cardiol.*, 46, 1980, č. 11, s. 807—812.
12. RENGO, F. - De-CAPRIO, L. - CUOMO, S.: Il comportamento dell'onda R durante sforzo nelsogetto anziano. *G. Geront.*, 28, 1980, č. 9, s. 597—602.
13. SCHMOLLINGER, R. et al.: Die Aussagerkraft des Dipyridamoltests für Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit. *Wien. klin. Wschr.*, 91, 1979, č. 13, s. 460—464.
14. TAUCHERT, M. et al.: Ein neuer pharmakologischer Test zur Diagnose der Koronarinsuffizienz. *Dtsch. Med. Wschr.*, 101, 1976, č. 2, s. 35—43.
15. TAVAZZI, L. et al.: Dipyridamole Test in Angina Pectoris: Diagnostic Value and Pathophysiological Implications. *Cardiology*, 69, 1982, s. 34—41.
16. WALTIER, D. C. - GROSS, G. J. - BROOKS, H. L.: Coronary Steal-Induced Increase In Myocardial Infarct Size After Pharmacologic Coronary Vasodilatation. *Amer. J. Cardiol.*, 46, 1980, s. 83—90.
17. WAGNER, S. - COHN, K. - SELZER, A.: Unreliability of Exercise- Induced R- Wave Changes as indexes of Coronary Artery Disease. *Amer. J. Cardiol.*, 44, 1979, č. 12, s. 1241—1246.

Kľúčové slová: Ischemická choroba srdca; Farmakologická diagnostika.