

Farmakologická zátěž regadenosonem při konvenčním i dynamickém SPECT myokardu

Milan Kamínek^{1,2}, Vladimír Kincl², Martin Havel^{1,3}

¹Klinika nukleární medicíny, LF UP a Fakultní nemocnice Olomouc

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Brno

³Klinika nukleární medicíny, LF Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava

Regadenoson je selektivního A_{2A} adenosin umožňující farmakologicky zatížit pacienty, u nichž by fyzická zátěž byla nemožná nebo jen velmi obtížná. Jsou prezentovány dvě kazuistiky demonstrující výhody tohoto preparátu. V prvním případě jsme se u 77letého muže po aortokoronárním bypassu nejprve pokoušeli o fyzickou zátěž, která byla pro nedostatečný vzestup tepové frekvence ihned změněna na zátěž farmakologickou. Během pokračující nižší úrovně fyzické zátěže byl aplikován regadenoson. Jednofotonová emisní tomografie (SPECT) zobrazila rozsáhlou ischemii laterální stěny a koronarografie následně prokázala uzavěr žilního štěpu na ramus circumflexus. Druhá kazuistika demonstruje současný pokrok technologie SPECT. Na moderních multidetektorových kadmium zinek telluridových (Cadmium Zinc Telluride, CZT) kamerách lze nahrávat dynamicky a kvantifikovat koronární průtokovou rezervu (coronary flow reserve, CFR), což může pomoci při identifikaci nemoci více koronárních tepen nebo mikrovaskulární ischemie. CFR se stanovuje jako poměr myokardiálního průtoku po vazodilataci navozené farmakologickou zátěží a v klidu. 50letý diabetik má na konvenčním SPECT myokardu normální pozátěžovou perfuzi i funkci levé komory. Dynamický SPECT prokázal normální hodnoty myokardiálního krevního průtoku (myocardial blood flow, MBF) i normální $CFR \geq 2$. Během 18 měsíců sledování jsme u něj nezaznamenali kardiální příhodu.

Klíčová slova: regadenoson, SPECT myokardu, dynamický SPECT, MBF, CFR.

Pharmacological stress test using regadenoson in conventional and dynamic cardiac SPECT

Regadenoson as a selective A_{2A} adenosine enables pharmacological stress when exercise stress techniques would be impossible or very difficult. We present two case reports demonstrating its advantages. In case 1, we initially attempted to induce stress using physical exercise in a 77-year-old male patient after coronary artery bypass graft. Due to inadequate heart rate increase, the stress was promptly converted to pharmacological stress using regadenoson in combination with a low level of exercise. Single-photon emission computed tomography (SPECT) showed extensive ischaemia of the lateral wall. Coronary angiography subsequently revealed vein graft occlusion at the left circumflex artery. Case 2 demonstrates recent advances in SPECT technology. Modern multidetector Cadmium Zinc Telluride (CZT) cameras enable dynamic acquisition and quantification of coronary flow reserve (CFR). It can be helpful in identifying multivessel disease or microvascular ischaemia. CFR is calculated as the ratio between myocardial blood flow during stress vasodilator hyperaemia and flow at rest. In a 50-year-old diabetic patient, a conventional cardiac SPECT showed normal post-stress left ventricular perfusion and function.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog. 2024;23(1):33-36

<https://doi.org/10.36290/kar.2024.001>

Článek přijat redakcí: 9. 10. 2023

Článek přijat po přepracování: 9. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 14. 2. 2024

prof. MUDr. Milan Kamínek, Ph.D.

milan.kaminek@fnol.cz

Dynamic SPECT showed normal myocardial blood flow (MBF) and normal $CFR \geq 2$. During 18 months of follow-up, no cardiac event was observed in this patient.

Key words: regadenoson, cardiac SPECT, dynamic SPECT, MBF, CFR.

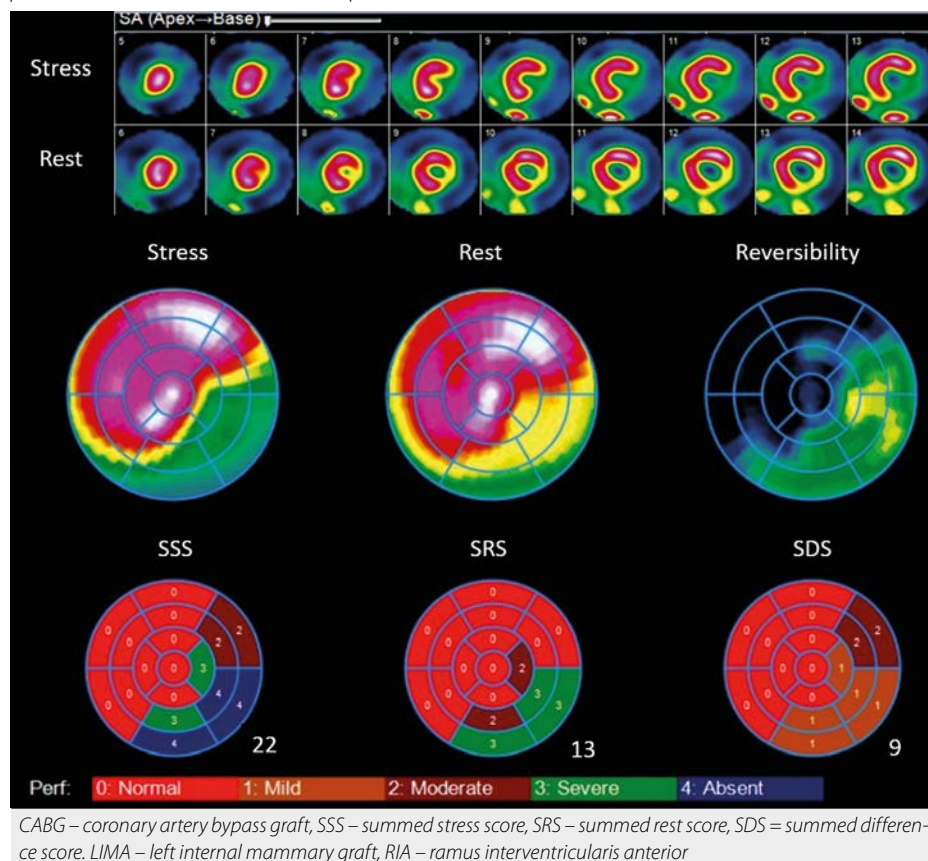
Zobrazování zátěžové myokardiální perfuze je jednofotonovou emisní tomografií (SPECT) se v uplynulých letech stalo rutinní součástí vyšetřovacích algoritmů u nemocných se suspektní nebo známou nemocí koronárních tepen. Význam tohoto zobrazování se odrazil v doporučených postupech – v určitých situacích by měla být revaskularizace indikována při průkazu abnormální frakční průtokové rezervy nebo ischemie nejméně v rozsahu 10 % z levé komory (1, 2).

Pro úspěšnost zátěžových testů je klíčovou volba adekvátní zátěžové techniky. V případě neschopnosti splnit kritéria fyzické zátěže je možno použít látky s přímým vazodilatačním účinkem (regadenoson, adenosin a dipyridamol) nebo dobutamin (3). V současnosti se jeví jako nejvhodnější selektivní A_{2A} adenosin – regadenoson. V tomto sdělení prezentujeme dvě kazuistiky dokumentující výhody využití tohoto preparátu.

Kazuistika 1

77letý muž podstoupil před dvěma roky pro syndrom anginy pectoris a koronarograficky významné postižení distálního kmene a proximálního ramus interventricularis anterior (RIA) a ramus circumflexus (RCx) chirurgické řešení. Byl proveden dvojnásobný aortokoronární bypass (CABG) pomocí štěpu z levé vnitřní mamární tepny (LIMA) na RIA a venózního štěpu na RCx. Nyní byly při spiroergometrii zjištěny grafické změny na EKG, proto byl odeslán na zátěžový SPECT. Nejprve jsme se pokoušeli o fyzickou zátěž, po třech minutách zátěže jsme však zaznamenali jen minimální vzestup tepové frekvence ze 79 na 90/min. Proto bylo rozhodnuto tuto zátěž ihned změnit na farmakologickou. Pacient pokračoval pouze v nízké úrovni fyzické zátěže, za zhruba 1 minutu byla podána pomalou intravenózní aplikací injekce regadenosonu. Po aplikaci regadenosonu (10 sec bolus + proplach fyziologickým roztokem) následovala vlastní aplikace radiofarmaka ($Tc-99m$ sestamibi, aktivita 2 MBq/kg váhy), poté pacient pokračoval v nízké úrovni zátěže ještě 1 minutu. Pacient

Obr. 1. Na tomografických řezech u 77letého muže po CABG je patrný zátěží navozený rozsáhlý parciálně reverzibilní defekt myokardiální perfuze v oblasti bočné stěny. Kvantitativní analýza perfuze na polárních mapách prokazuje 13 % ischemického myokardu ($SDS = 9$). Následně provedená koronarografie prokázala patentní LIMA-RIA a uzávěr žilního štěpu na ramus circumflexus



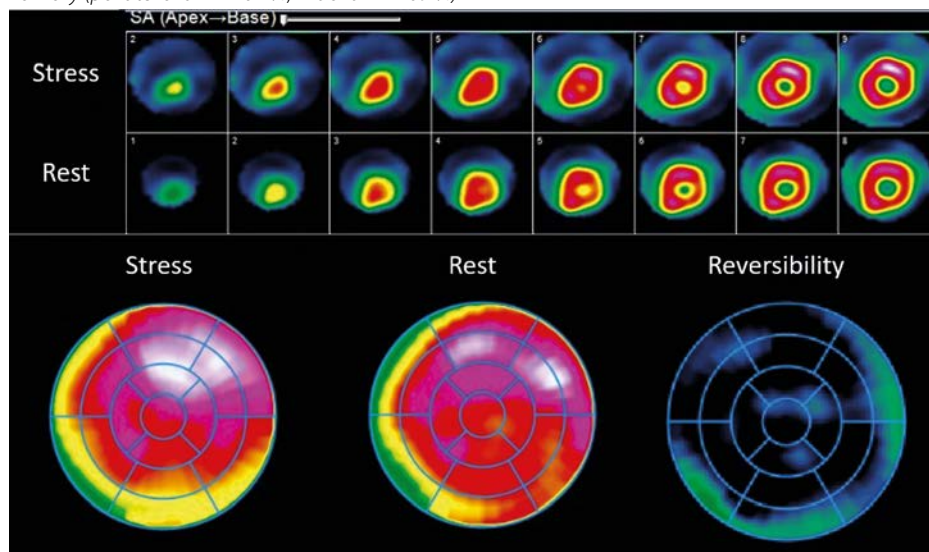
byl po celou dobu zátěže bez významnějších klinických obtíží a nebyly zaznamenány signifikantní změny na 12svodovém EKG. Za 2 hodiny poté byla aplikace radiofarmaka za klidových podmínek (6 MBq/kg). Data byla nahrávána na CZT (Cadmium Zinc Telluride) kameře GE Discovery 530c. Pro kvantifikaci perfuze a funkce levé komory byl použit program 4DM (www.inviasolutions.com). Jednofotonová emisní tomografie (SPECT) zobrazila rozsáhlou ischemii laterální stěny (Obr. 1). Následně provedená koronarografie prokázala uzávěr žilního štěpu na RCx, což odpovídá zobrazené ischemii laterální stěny, zatímco arteriální štěp LIMA-RIA byl průchodný.

Kazuistika 2

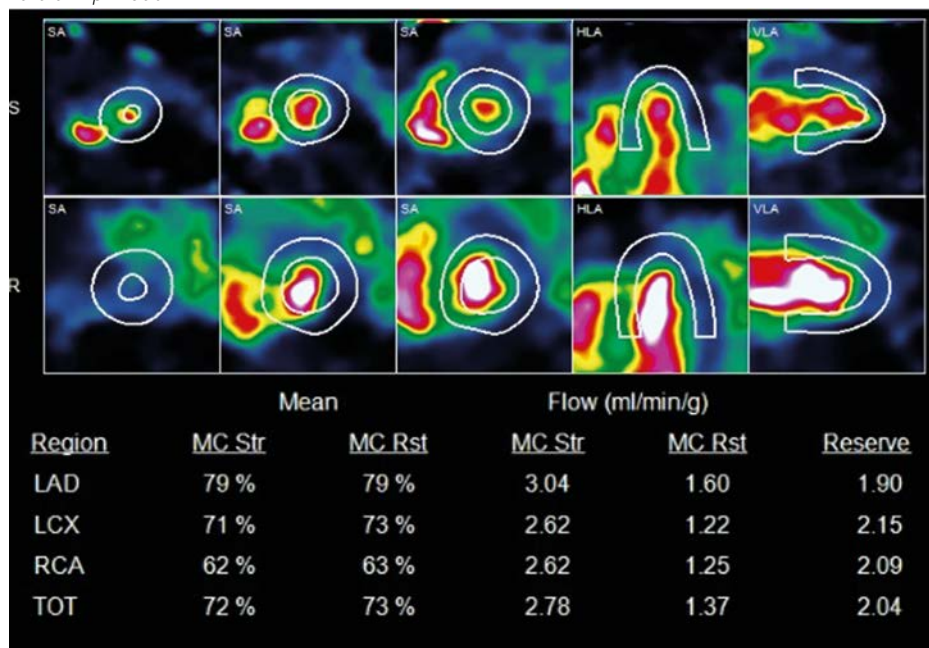
48letý diabetik byl odeslán na zátěžový SPECT pro námahovou dušnost a tlaky na hrudi, na EKG kompletní blok pravého Tawarova

raménka (RBBB). U diabetických pacientů nelze vyloučit riziko difúzního postižení všech tří tepen, což může ovlivnit výsledek SPECT, kdy vidíme pouze relativní perfuzi. Pomoci může v některých případech kombinace SPECT a CT kalciové skóre (3, 4). Některá zúžení v koronárním řečišti však nemusí být kalcifikovaná. Využili jsme proto nové možnosti nahrávání dat dynamicky, kdy lze kvantifikovat přímo průtoky v ml/min/g tkáně a koronární průtokovou rezervu (coronary flow reserve, CFR). CFR se stanovuje jako poměr myokardiálního průtoku po vazodilataci navozené farmakologickou zátěží a průtoku v klidu. Po aplikaci minimální aktivity radiofarmaka (37 MBq $Tc-99m$ sestamibi) jsme nejprve zaměřili pozici myokardu. Následovala klidová dynamická studie – bolusová aplikace 3 MBq/kg radiofarmaka pomocí stíněného injektoru (rychlost 1 ml/sec), data strádána v list modu. Druhý den byla po za-

Obr. 2A. 48letý diabetik s námažovou dušností. Konvenční SPECT zobrazuje normální perfuzi levé komory (pozátěžová EF = 64 %, klidová EF = 59 %)



Obr. 2C. Dynamický SPECT prokazuje normální hodnoty průtoků (Flow) v ml/min/g tkáně i normální rezervu koronárního průtoku (Reserve) ≥ 2 . Během 18 měsíců sledování jsme u něj nezaznamenali žádnou kardiální příhodu



měření myokardu vytvořena regadenosonem vazodilatace, bezprostředně poté jsme pomocí injektoru aplikovali stejnou rychlostí stejnou aktivitu radiofarmaka. Data byla nahrávána na CZT kameře GE Discovery 530c, pro kvantifikaci průtoků a CFR byl použit program 4DM Reserve (www.inviasolutions.com).

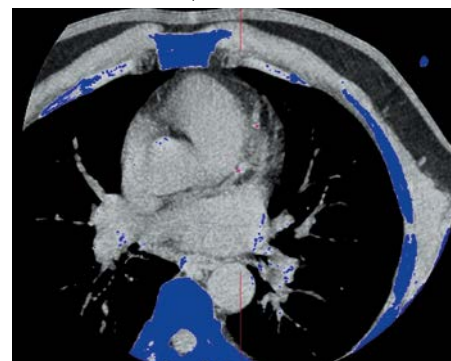
Pomocí konvenčního SPECT jsme zobrazili normální pozátěžovou perfuzi levé komory (Obr. 2A). Pacient měl rovněž normální funkci levé komory. CT kalciové skóre prokázalo jen minimální kalcifikace v povodí RIA (Obr. 2C). Definitivní potvrzení normálního nálezu ukázal dynamický SPECT – zjistili jsme normální hod-

noty myokardiálního krevního průtoku (MBF) v klidu i po zátěži i normální rezervu koronárního průtoku (CFR) ≥ 2 (Obr. 2B). Během 18 měsíců sledování jsme u tohoto pacienta následně nezaznamenali žádnou kardiální příhodu.

Diskuze

Regadenoson je první komerčně dostupný selektivní A_{2A} agonista adenosinových receptorů s povolením pro radionuklidové zobrazování perfuze myokardu u dospělých pacientů. Jeho výhodou je selektivní ovlivnění adenosinového A_{2A} receptoru v koronárním řečišti, bez významnějšího ovlivnění A_1 recep-

Obr. 2B. Nevelké kalcifikace v povodí ramus interventricularis anterior, koronární kalciové skóre = 25



toru v AV uzlu (neovlivňuje tedy významně AV převod), A_{2B} v periferních tepnách (bez nebezpečí hypotenze) a A_3 v bronších (nižší riziko bronchokonstrikce). Zatímco adenosin, dipyridamol nebo dobutamin se používají jako infuze v koncentraci vypočtenou podle váhy, nespornou výhodou regadenosonu je velmi rychlá a snadná jednorázová intravenózní aplikace v jednotné koncentraci (0,4 mg/5 ml) v průběhu 10 sec. Tato snadná aplikace umožňuje velmi rychlé převedení fyzické zátěže na farmakologickou. Pokud vidíme, že pacient má nízkou toleranci fyzické zátěže nebo nedostatečný vzestup tepové frekvence, tuto zátěž neukončujeme, ale pacient v ní pokračuje na nižší úrovni, pomocí regadenosonu vytvoříme vazodilataci a aplikujeme radiofarmakum. Takto jsme postupovali v kazuistice 1.

Kombinace nízké úrovně fyzické zátěže a regadenosonu je prospěšná pro minimalizaci vedlejších účinků z vazodilatace a používáme ji vždy i u těch pacientů, u nichž je již dopředu zřejmé, že adekvátní fyzická zátěž nebude možná (3). Pacienti v tomto případě leží na lehátku a cca 3 min zvedají nohy, v průběhu této zátěže je aplikován regadenoson. Zajímavé je vysvětlení, proč je regadenoson podáván pro všechny pacienty jednotně ve stejné koncentraci 0,4 mg/5 ml, kterou není třeba upravovat podle váhy pacienta. V lidském těle je totiž limitovaný malý počet adenosinových A_{2A} receptorů, který se s narůstající hmotností pacienta úměrně nezvyšuje. Tyto receptory jsou regadenosonem obsazeny bezprostředně po aplikaci, proto je nutné podávat jej rychle jako 10sekundový bolus. Po obsazení těchto receptorů však již další podaná koncentrace této látky metabolicky účinná není (5). Účinnost regadenosonu byla ověřena řadou klinických studií.

Druhá kazuistika ukazuje další pokrok v technologii zobrazování – možnost dynamického nahrávání SPECT. Již řadu let je standardem pro kvantifikaci MBF a CFR dynamická pozitronová emisní tomografie (PET) (7, 8). CFR se stanovuje jako poměr MBF po zátěži a v klidu. Za normální rezervu se obvykle považuje $CFR \geq 2$. Tato kvantifikace umožňuje lépe posoudit nemoc než pouze relativní perfuze. CZT kamery představují významný pokrok v technologii SPECT, mimo jiné umožňují výrazné snížení radiační zátěže (9, 10). Další jejich významnou výhodou je právě možnost dynamického SPECT nahrávání. Vyhodnocovací programy vyvinuté původně pro PET byly konvertovány a validovány pro SPECT na CZT kamerách (11, 12, 13). I když je technicky možné použít pro vazodilataci u dynamického SPECT i dipyridamol nebo neselektivní adenosin, použití regadenosonu je jednoznačně metodou volby pro svoji jednoduchou aplikaci. Dynamický SPECT tedy

přináší další upřesnění zejména při podezření na možné difuzní postižení koronárního řečiště (diabetici, ledvinné selhání apod.) a rovněž při podezření na mikrovaskulární postižení.

V našem pilotním souboru 44 pacientů vyšetřených pomocí dynamického SPECT jsme sledovali výskyt kardiálních příhod (srdeční smrt, infarkt myokardu, obtíže vyžadující revaskularizaci a srdeční selhání s redukcí revaskularizací) (14). U 11 nemocných s kardiální příhodou byly klidové průtoky srovnatelné s jedinci bez kardiální příhody (rest MBF 1,24 vs. 1,23 ml/min/g), ale po zátěži byly průtoky i její rezerva signifikantně nižší (stress MBF 1,82 vs. 2,73 ml/min/g, CFR 1,48 vs. 2,40). Jako cut-off pro predikci kardiální příhody pro stress MBF se jeví hodnota nižší než 2,35 ml/min/g se sensitivitou 91 % a specifitou 67 %. Na obr. 2B vidíme u našeho 48letého diabetického pacienta normální hodnotu klidového myokardiálního průtoku 1,37 ml/min/g, dostatečný nárůst průtoku po

zátěži na 2,78 ml/min/g, a dostatečná je i rezerva ($CFR = 2,04$). Kvantifikace průtoků je citlivější než konvenční SPECT, kdy ve skupině 11 pacientů s kardiálními příhodami jsme detekovali pomocí relativní perfuze ischemii u 6 pacientů (54 %), zatímco abnormální CFR a/nebo stress MBF byly u 10 (91 %). Pacient v druhé kazuistice má ale dobrou jak relativní perfuzi (Obr. 2A), tak absolutní kvantifikaci myokardiálních průtoků (2B), a současně má i jen nevelké kalcifikace v koronárním řečišti a celkové koronární kalciové skóre = 25 (Obr. 2C). Nález se tedy pojí s velmi dobrou prognózou a během 18 měsíců sledování jsme u něj nezaznamenali žádnou kardiální příhodu. Nicméně podle dřívějších dlouhodobých studií u diabetických pacientů může mít vzhledem k možné rychlé akcelaraci aterosklerotických změn i tato nyní velmi dobrá prognóza pouze omezenou platnost a po dvou letech by bylo vhodné zvážit zopakování zátěžového testu (15).

LITERATURA

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
3. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1929-1940.
4. Havel M, Koranda P, Kincl V, et al. Additional Value of the Coronary Artery Calcium Score in Patients for whom Myocardial Perfusion Imaging is Challenging. *Kardiolog Pol.* 2019;11;77:458-464.
5. Lieu HD, Shryock JC, von Mering GO, et al. Rapsican, a selective A2A adenosine receptor agonist, causes dose-dependent increases in coronary blood flow velocity in humans. *J Nucl Cardiol.* 2007;14:514-520.
6. Mahmarian JJ, Cerqueira MD, Iskandrian AE, et al. Regadenoson induces comparable left ventricular perfusion defects

- as adenosine: a quantitative analysis from the ADVANCE MPI 2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:959-68.
7. Johnson NP, Gould KL, Di Carli MF, et al. Invasive FFR and Noninvasive CFR in the Evaluation of Ischemia: What Is the Future? *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2772-2788.
8. Schindler TH, Schellert HR, Quercioli A, et al. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:623-40.
9. Kincl V, Kamínek M, Vašina J, et al. Feasibility of ultra low-dose thallium stress-redistribution protocol including prone imaging in obese patients using CZT camera. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2016;32:1463-1469.
10. Hyafil F, Gimelli A, Slart R, et al. EANM procedural guidelines for myocardial perfusion scintigraphy using cardiac-centered gamma cameras. *Eur J Hybrid Imaging*. 2019;3:11.
11. Agostini D, Roule V, Nganoa C, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suscep-

- ted coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1079-1090.
12. Nkoulou R, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, et al. Absolute Myocardial Blood Flow and Flow Reserve Assessed by Gated SPECT with Cadmium-Zinc-Telluride Detectors Using 99mTc-Tetrofosmin: Head-to-Head Comparison with 13N-Ammonia PET. *J Nucl Med*. 2016;57:1887-1892.
13. Giubbini R, Bertoli M, Durmo R, et al. Comparison between N13NH3-PET and 99mTc-Tetrofosmin-CZT SPECT in the evaluation of absolute myocardial blood flow and flow reserve. *J Nucl Cardiol.* 2021;28:1906-1918.
14. Havel M, Kamínek M, Klegova A, et al. Prognostic Value of Myocardial Blood Flow and Coronary Flow Reserve on Dynamic Myocardial SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(Suppl 1):S605-S606.
15. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, et al. Impact of Diabetes on the Risk Stratification Using Stress Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Symptoms Suggestive of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2002;105:32-40.