**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΚΛΙΝΙΚΩΝ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΩΝ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Μελέτη βιωσιμότητας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με πρόσφατο
Q – έμφραγμα μυοκαρδίου και ανασπάσεις του διαστήματος ST στις
σύστοιχες απαγωγές κατά την δοκιμασία κοπώσεως .**

**ΧΡΗΣΤΟΣ ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

ΠΑΤΡΑ 2005

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΚΛΙΝΙΚΩΝ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΩΝ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Μελέτη βιωσιμότητας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με πρόσφατο
Q – έμφραγμα μυοκαρδίου και ανασπάσεις του διαστήματος ST στις
σύστοιχες απαγωγές κατά την δοκιμασία κοπώσεως .**

**ΧΡΗΣΤΟΣ Π. ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

ΠΑΤΡΑ 2005

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Δημήτριος Αλεξόπουλος, Καθηγητής και Διευθυντής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, Μέλος τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής
2. Δημήτριος Δουγένης, Καθηγητής και Διευθυντής Καρδιοχειρουργικής Πανεπιστημίου Πατρών, Μέλος τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής
3. Δημήτριος Αποστολόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών, Επιβλέπων Καθηγητής

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Απόστολος Βαγενάκης, Καθηγητής και Διευθυντής Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών
2. Δημήτριος Αλεξόπουλος, Καθηγητής και Διευθυντής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Πατρών
3. Δημήτριος Δουγένης, Καθηγητής και Διευθυντής Καρδιοχειρουργικής Πανεπιστημίου Πατρών
4. Χαράλαμπος Γώγος, Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών
5. Δημήτριος Σιαμπλής, Αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Πατρών
6. Δημήτριος Αποστολόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών
7. Ευστράτιος Αποστολάκης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής Πανεπιστημίου Πατρών

Τα βασικά συμπεράσματα της παρούσας μελέτης έχουν ήδη δημοσιευθεί στο περιοδικό Journal American College of Cardiology με τίτλο:

Contribution of the ST Elevation/T Wave Normalization in Q-wave Leads During Routine, Pre-discharge Treadmill Exercise Test to Patient Management and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction

A 2.5 Year Follow-up Study

George Hahalis, MD*, Christos Stathopoulos, MD*, Dimitrios Apostolopoulos, MD†, Pavlos Vasilakos, MD†, Dimitrios Alexopoulos, MD, FESC, FACC*, Antonis S. Manolis, MD, FESC, FACC*

*Division of Cardiology and †Department of Nuclear Medicine, Patras University Medical School, Rio, Patras Greece.

JOURNAL AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY Vol. 40, No. 1, 2002 July 3, 2002: 62-70

Στην Ιουλία και στην Μαρίκα,, τις χαρές της ζωής μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την ολοκλήρωση της διατριβής μου ασφαλώς υπάρχουν πολλοί που βοήθησαν και τους οποίους θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά: τον Καθηγητή και πρώην διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής κ^ο Αντώνη Μανώλη, τους επιμελητές και μέλη ΔΕΠ της Καρδιολογικής Κλινικής, τους νοσηλευτές και τους συνειδικευόμενούς μου, που χωρίς την πρακτική τους βοήθεια και κατανόηση δεν θα είχε γίνει κατορθωτή η ολοκλήρωση της μελέτης αυτής.

Ξεχωριστά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής κ^ο Δημήτριο Αποστολόπουλο που παρά τον καθημερινό φόρτο εργασίας εύρισκε τον χρόνο να συμβάλλει στη σωστή διενέργεια και ανάλυση των εξετάσεων που αφορούσαν το τμήμα του.

Ιδιαίτερα όμως οφείλω να τιμήσω δυό ανθρώπους που τους θεωρώ “Δάσκαλους” για μένα:

1^ο) τον κ^ο Γεώργιο Χάχαλη, Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Πάτρας, που με την θέλησή του για επιστημονική πρόοδο και την διάθεση αμέτρητων ωρών πρακτικής βοήθειας, με εισήγαγε στον “θαυμαστό κόσμο” της επιστημονικής έρευνας αλλά και με κράτησε εκεί, όταν οι δυσκολίες ορθώνονταν ανυπέρβλητες.

2^ο) τον κ^ο Δημήτριο Αλεξόπουλο, Καθηγητή Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Πάτρας και Διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής που πέρα από όλα αυτά που του χρωστώ στην εκπαίδευσή μου στην Καρδιολογία, αποτελεί για μένα παράδειγμα επιστημονικής ευφυΐας και ανθρώπινης αξιοπρέπειας.

Αυτή η διατριβή θα ήταν ένα κενό γράμμα εάν στον πυρήνα της δεν υπήρχε η ανάγκη να βοηθηθούν οι άρρωστοί μας με τον πληρέστερο δυνατό τρόπο. Είμαι σίγουρος ότι η συμμετοχή για πολλούς από αυτούς υπήρξε επωφελής για την αποκατάσταση της υγείας τους. Τους ευχαριστώ όλους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (σ. 9)

A. Εισαγωγή (σ. 10)

B. Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου: σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας (σ. 11)

Γ. Η πρόγνωση στην εποχή της επαναιμάτωσης (σ. 11)

Δ. Διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών: ο ρόλος της δοκιμασίας κοπώσεως (σ. 13)

Ε. Δοκιμασία κοπώσεως μετά από πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου (σ. 18)

i) Αντενδείξεις (σ. 17)

ii) Χρόνος διενέργειας (σ. 18)

iii) Χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα (σ. 20)

iv) Ασφάλεια (σ. 20)

v) Χαρακτηριστικά ασθενών (σ. 21)

vi) Δείκτες πρόκλησης ισχαιμίας (σ. 22)

a) Κατάσπαση στο ST-διάστημα (σ. 22)

b) Ανοχή στη κόπωση (σ. 25)

c) Αρτηριακή πίεση (σ. 25)

d) Άλλες παράμετροι (σ. 26)

vii) Φαρμακευτική θεραπεία (σ. 26)

viii) Εκτίμηση του βαθμού δραστηριοποίησης των ασθενών σύμφωνα με τα αποτελέσματα (σ. 27)

ΣΤ. Βιωσιμότητα μυοκαρδίου (σ. 29)

i) Ορισμοί (σ. 29)

ii) Τεχνικές ανίχνευσης (σ. 31)

iii) Ο ρόλος της δοκιμασίας κοπώσεως μετά από πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου στην ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου (σ. 33)

2) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (σ. 35)

A. Υπόθεση (σ. 36)

B. Σκοπός της μελέτης (σ. 39)

Γ. Μέθοδοι (σ. 39)

i) Επιλογή ασθενών – σχεδιασμός μελέτης (σ. 39)

ii) Μετρήσεις - αξιολόγηση των εξεταστικών μεθόδων (σ. 42)

a) Ανάλυση του Ηλεκτροκαρδιογραφήματος (σ. 42)

b) Δυναμική Ηχοκαρδιογραφία με Δοβουταμίνη (σ. 43)

(Dobutamine stress echocardiography - DSE)

c) Σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με θάλλιο 201 (σ. 45)
(²⁰¹Tl-SPECT)

d) Στεφανιαία αγγειογραφία (σ. 48)

iii) Κλινική παρακολούθηση (σ. 49)

iv) Ανάλυση των αποτελεσμάτων (σ. 49)

Δ. Αποτελέσματα (σ. 50)

Ε. Συζήτηση (σ. 55)

ΣΤ. Συμπεράσματα (σ. 62)

Ζ. Παρουσίαση χαρακτηριστικών περιπτώσεων (σ. 63)

Η. Εικόνες – πίνακες (σ. 67)

Θ. Περίληψη (σ. 76)

I. Summary (σ. 78)

Κ. Βιβλιογραφία (σ. 80)

1) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1Α) Εισαγωγή

Σε ασθενείς με Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου (ΟΕΜ), η απόφραξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας οδηγεί σε μη αναστρέψιμη απώλεια μυοκυττάρων στο μυοκαρδιακό τοίχωμα που αιματώνεται από την αρτηρία αυτή. Έγκαιρη επαναιμάτωση με θρομβόλυση ή αγγειοπλαστική, μπορεί να περιορίσει την έκταση της νέκρωσης. Μετά από ΟΕΜ οι ασθενείς αρχικά ταξινομούνται κλινικά σε ομάδες υψηλού, μέτριου και χαμηλού κινδύνου, ως προς την πρόγνωση τους.

Επιπλέον γίνεται χρήση λειτουργικών δοκιμασιών, με σκοπό την αναδιάταξη των ασθενών μετρίου κινδύνου στις ομάδες υψηλού και χαμηλού κινδύνου ώστε να επιλεγούν οι ασθενείς που προσδοκούμε να ωφεληθούν από περαιτέρω επεμβατική διερεύνηση και αντιμετώπιση (στεφανιογραφία, αγγειοπλαστική, αορτοστεφανιαία παράκαμψη).

Η δοκιμασία κοπώσεως αποτελεί την πλέον διαδεδομένη, εύχρηστη και φθηνή μέθοδο προγνωστικής ταξινόμησης των ασθενών μετά από ΟΕΜ, σε ομάδες υψηλού και χαμηλού κινδύνου. Η δυνατότητα της δοκιμασίας κοπώσεως να ανιχνεύει αξιόπιστα την ύπαρξη βιώσιμου μυοκάρδιου μετά από ΟΕΜ, θα διευκολύνει την λήψη σημαντικών θεραπευτικών αποφάσεων, όπως την σύσταση για επαναιμάτωση σε αυτούς τους ασθενείς, με την διενέργεια αγγειοπλαστικής ή αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

Επίσης θα προσφέρει πληρέστερη δυνατότητα διαβάθμισης του κινδύνου (εκτίμηση πρόγνωσης) στους ασθενείς αυτούς.

1B) Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου: σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας

Κάθε χρόνο περίπου οχτακόσιες χιλιάδες άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής υφίστανται ένα οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, και περίπου διακόσιες δεκατρείς χιλιάδες από αυτούς πεθαίνουν. Τουλάχιστον οι μισοί, πεθαίνουν μέσα στην πρώτη ώρα από την έναρξη των συμπτωμάτων και πριν ακόμα προλάβουν να φτάσουν σε ένα τμήμα επειγόντων περιστατικών κάποιου νοσοκομείου ^(1, 2).

Έχει πλέον αναγνωριστεί εδώ και πάνω από τρεις δεκαετίες ότι η πλειοψηφία αυτών των αιφνίδιων καρδιακών θανάτων αποτελεί αποτέλεσμα κακοήθων αρρυθμιών, οι οποίες συχνά θα μπορούσαν να αντιμετωπισθούν εφαρμόζοντας την επείγουσα καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση, την απινίδωση και την προχωρημένη αναζωογόνηση. Πιο πρόσφατα δεδομένα, παίρνοντας υπόψη τη σχέση χρόνου - οφέλους της θρομβολυτικής θεραπείας, δίνουν επιπλέον κίνητρα στο να αναπτυχθούν πιο αποτελεσματικά μέσα για να δοθεί ιατρική βοήθεια στα άτομα που έχουν υποστεί οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Έχει αποδειχθεί ότι η πρώιμη θεραπεία είναι αποτελεσματική στο να μειωθεί το μέγεθος του εμφράγματος, να βελτιωθεί η λειτουργία της αριστερής κοιλίας, και συνεπεία αυτών να μειωθεί η θνητότητα. ^(3 - 5).

1Γ) Η πρόγνωση την εποχή της επαναιμάτωσης

Η πρόγνωση ανάμεσα στους ασθενείς που επιζούν ενός οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου συνεχίζει να βελτιώνεται, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν λάβει θρομβολυτική θεραπεία και επαναγγείωση κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Η θνητότητα στους ασθενείς της μελέτης CAMI ⁽⁶⁾ ένα χρόνο μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο ήταν συνολικά 8.4% και ήταν σημαντικά μικρότερη στο 45% των ασθενών που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία (3.7% θνητότητα) και στο 28% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική των

στεφανιαίων αρτηριών (3% θνητότητα) ή υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (3.7% θνητότητα). Τα δεδομένα από τη μελέτη GUSTO ⁽⁷⁾ αναφέρουν ότι το 57% από τους 41021 ασθενείς που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία δεν είχαν καθόλου επιπλοκές στις τέσσερις ημέρες μετά το έμφραγμα μυοκαρδίου (δηλαδή δεν είχαν υποτροπή ισχαιμίας, επανέμφραγμα, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και δε χρειάστηκαν επεμβατικές μέθοδοι αντιμετώπισης). Η θνητότητα ήταν 1% τον πρώτο μήνα και 3.6% τον πρώτο χρόνο. Υποτροπή ισχαιμίας παρουσιάστηκε στο 7% των ασθενών. Δεδομένα από τη μελέτη GISSI-2 ⁽⁸⁾ αναφέρουν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 70 ετών) που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία, ασπιρίνη (90%), και ενδοφλέβια β - αποκλειστές

(48%) και ήταν ικανοί να υποβληθούν σε δοκιμασία κοπώσεως μέσα στον πρώτο μήνα μετά απο το έμφραγμα μυοκαρδίου, είχαν ευνοϊκή πρόγνωση, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα της δοκιμασίας κοπώσεως: η θνητότητα στους έξι μήνες σε αυτούς τους ασθενείς ήταν εντυπωσιακά χαμηλή (2.3%) αλλά παρέμενε πάντα υψηλότερη από αυτή που είχαν οι ασθενείς με ηλικία < 70 ετών (1%).

Η βελτίωση της θνητότητας του πρώτου έτους σε ασθενείς που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία μπορεί να αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες. Τέτοιοι ασθενείς 1) είναι λιγότερο πιθανό να έχουν σοβαρή στεφανιαία νόσο 3 αγγείων 2) έχουν μικρότερη εμφραγματική περιοχή και 3) συχνότερα υποβάλλονται σε στεφανιογραφία μετά τη δοκιμασία κοπώσεως. Συμπερασματικά, ο πληθυσμός των ασθενών που στις μέρες μας υποβάλλεται σε δοκιμασία κόπωσης πριν την έξοδο από το νοσοκομείο στις κλινικές μελέτες με θρομβολυτική θεραπεία είναι πολύ διαφορετικός από τον πληθυσμό ασθενών που δεν έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία σε παλαιότερες μελέτες. Ετσι, τα λιγότερα καρδιακά συμβάματα που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς μετά την έξοδό τους από το

νοσοκομείο, δεν αποτελούν έκπληξη και μπορεί να μειώνουν την προβλεπτική ακρίβεια της πρώιμης δοκιμασίας κοπώσεως.

Υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις για την ικανότητα της δοκιμασίας κοπώσεως να προβλέπει τον κίνδυνο σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει επαναιμάτωση στη σημερινή εποχή. Αν και η θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς είναι μικρότερη από ότι παλαιότερα στην προθρομβολυτική εποχή, κυρίως λόγω των θεραπευτικών τεχνικών και της επαναιμάτωσης, ο απόλυτος αριθμός καρδιακών συμβαμάτων σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι υψηλότερος απ ό τι σε ασθενείς που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία. Αν και οι διαθέσιμες ενδείξεις είναι περιορισμένες, η δοκιμασία κόπωσης τελικά μπορεί ακόμα να βοηθήσει στην διαστρωμάτωση κινδύνου σε τέτοιους ασθενείς. ⁽⁶⁻⁸⁾.

1Α) Διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών: ο ρόλος της δοκιμασίας κοπώσεως

Η δεκαετία του 1980 κυρίως, χαρακτηρίζεται από μια δραματική αλλαγή στην θεραπεία των ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με κύριο χαρακτηριστικό την ευρεία χρήση της θρομβολυτικής θεραπείας που ξεκίνησε το 1988. Το ίδιο σημαντική υπήρξε η ευρεία χρήση της ασπιρίνης, των β - αδρενεργικών αποκλειστών, της αγγειοδιασταλτικής θεραπείας, της συχνής χρήσης των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, και η πολύ πιο επιθετική χρήση των επεμβάσεων επαναιμάτωσης σε ασθενείς που είχαν κλινικές ενδείξεις φτωχής πρόγνωσης. Είναι το συνολικό αποτέλεσμα όλης αυτής της θεραπευτικής στρατηγικής που χαρακτηρίζει την εποχή μας ως " εποχή της επαναιμάτωσης". Αυτή η εποχή έχει δείξει μια εντυπωσιακή μείωση στην πρώιμη αλλά και στην όψιμη (στον πρώτο χρόνο) θνητότητα των ασθενών που έχουν υποστεί οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, κάτι το οποίο είναι ιδιαίτερα εμφανές σε ασθενείς που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία ή / και επαναιμάτωση κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους ⁽⁵³⁾.

Πολυάριθμες μελέτες δημοσιευμένες ήδη κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1980, ανέφεραν ιδιαίτερα σημαντικές πληροφορίες γύρω από την διαδικασία διαστρωμάτωσης κινδύνου των ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Σημαντική ήταν δε η ανάπτυξη πρακτικών οδηγιών για τον θεραπευτικό χειρισμό αυτών των ασθενών ^(48 - 52).

Στην **Εικόνα 1** βλέπουμε τον αλγόριθμο των πλέον πρόσφατων οδηγιών του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας και της Αμερικανικής Καρδιολογικής εταιρείας για την χρησιμοποίησή της δοκιμασίας κοπώσεως μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Οι ασθενείς που με βάση κλινικά κριτήρια θεωρούνται υψηλού κινδύνου για ισχαιμικά συμβάματα, θα πρέπει να υποβληθούν σε στεφανιογραφία ούτως ώστε να εκτιμηθεί εάν είναι υποψήφιοι για τεχνικές στεφανιαίας επαναιμάτωσης (στρατηγική I). Για τους ασθενείς που η αρχική εκτίμηση είναι ότι βρίσκονται σε χαμηλό κίνδυνο μετά το έμφραγμα, δύο στρατηγικές (II & III) μπορεί να χρησιμοποιηθούν: Στην στρατηγική II, ο ασθενής υποβάλλεται σε δοκιμασία κόπωσης μεταξύ 14ης και 21ης ημέρας μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο. Η δοκιμασία κοπώσεως γίνεται με όριο τα συμπτώματα που μπορεί να αναπτύξει ο ασθενής. [εάν ένας ασθενής βρίσκεται σε θεραπεία με διγοξίνη ή έχει διαταραχές του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας (αποκλεισμό αριστερού σκέλους ή υπερτροφία αριστερής κοιλίας), τότε υποβάλλεται σε εναλλακτική εξέταση απεικόνισης του μυοκαρδίου]. Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας κοπώσεως θα πρέπει να μας δώσουν την πληροφορία για το ποιοί ασθενείς θα υποβληθούν στη συνέχεια σε στεφανιογραφία και πιθανή επαναιμάτωση. Η στρατηγική III, συνίσταται στη διενέργεια υπομεγίστης δοκιμασίας κοπώσεως μεταξύ 5ης και 7ης ημέρας μετά το έμφραγμα μυοκαρδίου. Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας κοπώσεως αξιολογούνται όπως παραπάνω.

Εικόνα 1. Στρατηγικές για την διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών μετά από πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου με την χρήση της δοκιμασίας κόπωσης προ της εξόδου από το νοσοκομείο. GIBBONS ET AL., 2002 ACC/AHA GUIDELINE UPDATE FOR EXERCISE TESTING, Circulation 2002;106:1883-1892

* Κλινικοί δείκτες υψηλού κινδύνου περιλαμβάνουν την εκδήλωση υπότασης, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, υποτροπιάζουσας στηθάγχης και την φυσική αδυναμία να υποβληθεί ο ασθενής σε δοκιμασία κόπωσης

Συπερασματικά, η δοκιμασία κόπωσης που διενεργείται αμέσως προ της εξόδου από το νοσοκομείο των ασθενών που υπέστησαν έμφραγμα μυοκαρδίου, έχει ευρεία χρήση ως μέσο για την πρώιμη ανίχνευση υπολειπομένης ισχαιμίας και την διαστρωμάτωση κινδύνου αυτών των ασθενών ⁽⁴⁰⁾. Η δραματική τροποποίηση των θεραπευτικών στρατηγικών για το έμφραγμα μυοκαρδίου που επήλθε, ιδιαίτερα την δεκαετία του '80, δημιουργεί την ανάγκη να δούμε τον ρόλο της δοκιμασίας κόπωσης υπό το πρίσμα του είδους των ασθενών που υποβάλλονται πλέον σε αυτή. Η τάση για λιγότερες ημέρες νοσηλείας, η ευρεία χρήση θρομβολυτικών παραγόντων και τεχνικών επαναιμάτωσης και η ολοένα αυξανόμενη χρήση β - αδρενεργικών αναστολέων και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης συνεχίζουν να αλλάζουν την κλινική εικόνα των μετεμφραγματιών ασθενών που θα υποβληθούν σε δοκιμασία κόπωσης. ^(78 - 83) Βέβαια δε θα χορηγηθούν σε όλους τους ασθενείς όλες οι προαναφερθείσες θεραπείες. Αυτό δημιουργεί μια ετερογενή ομάδα ασθενών. Οι ερευνητές της μελέτης CAMI (The Canadian Assessment of Myocardial Infarction) ⁽⁷⁹⁾, αναφέρουν ότι μεταξύ των 3178 ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου, το 45% έλαβε θρομβολυτική θεραπεία και το 28% υπεβλήθη σε επαναιμάτωση (20% στεφανιαία αγγειοπλαστική και 8% αορτοστεφανιαία παράκαμψη). Η φαρμακευτική τους δε θεραπεία, περιελάμβανε κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο β - αδρενεργικούς αναστολείς (61%), αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (24%) και ασπιρίνη (86%).

Οι Lavie και συνεργάτες ⁽⁸⁰⁾, σχολιάζοντας την ευρεία χρήση αυτών των θεραπευτικών στρατηγικών, σημειώνουν ότι μεταξύ των μετεμφραγματιών ασθενών που υποβάλλονται σε δοκιμασία κόπωσης, αυξάνει το ποσοστό αυτών με έμφραγμα κατωτέρου τοιχώματος, με Q - έμφραγμα, ενώ οι ασθενείς είναι πιο ηλικιωμένοι και έχουν καλύτερη λειτουργική ικανότητα. Από την άλλη μεριά ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν υποβάλλεται σε

δοκιμασία κόπωσης λόγω αντενδείξεων όπως ασταθής στηθάγχη, μη ρυθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμίες, ύπαρξη ορθοπεδικών, νευρολογικών ή αγγειακών προβλημάτων. Στην μεγαλύτερη έως τώρα σειρά ασθενών στη μελέτη GISSI-2 (the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto Miocardico) ⁽⁸¹⁾, οι ερευνητές αναφέρουν ότι σχεδόν το 40% από τους 10219 ασθενείς της μελέτης δεν είχαν υποβληθεί σε δοκιμασία κόπωσης τις πρώτες 28 ημέρες μετά το έμφραγμα μυοκαρδίου. Από αυτή την πολυκεντρική μελέτη και από άλλες που περιελάμβαναν ασθενείς που έλαβαν ⁽⁸⁴⁾ ή δεν έλαβαν ^(85 - 87) θρομβολυτική θεραπεία προκύπτει ότι ασθενείς που δεν έχουν την φυσική ικανότητα να υποβληθούν σε δοκιμασία κόπωσης έχουν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση από αυτούς που έχουν αυτή την ικανότητα.

Η δοκιμασία κοπώσεως μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου μας δίνει πληροφορίες για 1) την διαστρωμάτωση κινδύνου και την εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών 2) την λειτουργική ικανότητα και τις δραστηριότητες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, συμπεριλαμβανομένου και της εργασίας του και των προγραμμάτων εκπαίδευσης για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και 3) για την εκτίμηση της φαρμακευτικής του θεραπείας και την ανάγκη χρησιμοποίησης άλλων διαγνωστικών ή θεραπευτικών τεχνικών.

1Ei) Αντενδείξεις της δοκιμασίας κόπωσης μετά από OEM

Οι απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις για τη διενέργειά δοκιμασίας κόπωσης σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου παρουσιάζονται αναλυτικά στον **Πίνακα 1**. Σε ασθενείς με αλλοιώσεις στο ΗΚΓ ηρεμίας λόγω αποκλεισμού αριστερού σκέλους, συνδρόμου προδιέγερσης, υπερτροφίας αριστερής κοιλίας ή θεραπείας με διγοξίνη ή σε ασθενείς με σημαντικές διαταραχές του ST - διαστήματος στο ΗΚΓ ηρεμίας (κατάσπαση η ανάσπαση μεγαλύτερες του 1 mm) θα πρέπει να διενεργείται μία εναλλακτική δοκιμασία

απεικόνισης του μυοκαρδίου (με κόπωση ή φαρμακολογική), καθώς η ακρίβεια της απλής δοκιμασίας κοπώσεως στην ανίχνευση προκλητής ισχαιμίας είναι σημαντικά μειωμένη.

1Eii) Χρόνος διενέργειας της δοκιμασίας κόπωσης μετά από OEM

Η δοκιμασία κοπώσεως χαρακτηρίζεται ανάλογα με τον χρόνο μετά το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου στον οποίο διενεργείται και το πρωτόκολλο το οποίο χρησιμοποιείται. Οι ημέρες μετά το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου κατά τις οποίες μπορεί να διενεργηθεί η δοκιμασία κοπώσεως συνεχίζουν να γίνονται λιγότερες όσο πιο λίγες γίνονται οι ημέρες νοσηλείας ενός ανεπίλεκτου εμφράγματος. Στην διεθνή βιβλιογραφία ο χρόνος διενέργειας της δοκιμασίας κοπώσεως μετά το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου κυμαίνεται από τις 5 έως τις 26 ημέρες μετά την έναρξη της πάθησης. ^(84, 87 - 90). Σε 2 ανεξάρτητες μελέτες, οι δοκιμασίες κόπωσης διενεργήθηκαν έως και 3 μέρες μετά το έμφραγμα ⁽⁸²⁾ χωρίς την εμφάνιση σημαντικών επιπλοκών (θάνατος - έμφραγμα - κοιλιακή ταχυκαρδία). Όμως είναι νωρίς ακόμα για να υιοθετηθούν αυτά τα πρωτόκολλα. Οι δοκιμασίες κόπωσης μετά το έμφραγμα μπορεί να διενεργηθούν πρώιμα (14 έως 21 ημέρες), στις έξι εβδομάδες ⁽⁹¹⁾, ή στους έξι μήνες μετά το έμφραγμα ⁽⁹²⁾.

Απόλυτες

- 1) Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (εντός των 2 πρώτων ημερών από την έναρξη)
- 2) Ασταθής στηθάγχη
- 3) Καρδιακές αρρυθμίες που προκαλούν συμπτώματα ή αιμοδυναμική αστάθεια
- 4) Συμπτωματική σημαντική αορτική στένωση
- 5) Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια μη σταθεροποιημένη
- 6) Οξεία πνευμονική εμβολή
- 7) Οξεία περικαρδίτις ή μυοκαρδίτις
- 8) Οξύς διαχωρισμός της αορτής

Σχετικές

- 1) Νόσος στελέχους της αριστερής σταφανιαίας αρτηρίας
- 2) Μέτρια στένωση βαλβίδων
- 3) Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- 4) Σημαντική υπόταση
- 5) Τάχυ αρρυθμίες ή βράδυ αρρυθμίες
- 6) Μυοκαρδιοπάθειες με απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας
- 7) Φυσική ανικανότητα προς άσκηση
- 8) Υψηλού βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Πίνακας 1. Αντενδείξεις για την διενέργεια δοκιμασίας κοπώσεως σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου. Από Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Writing Group. Special Report. Circulation. 1995;91(2):580-615.

1Eiii) Χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα δοκιμασίας κόπωσης μετά από

OEM

Το πρωτόκολλο που θα χρησιμοποιηθεί μπορεί να είναι είτε με κριτήριο την καρδιακή συχνότητα (υπομέγιστη κόπωση) είτε με κριτήριο τα συμπτώματα. Το πρωτόκολλο της υπομέγιστης κόπωσης έχει έναν προαποφασισμένο τελικό στόχο ο οποίος συχνά είναι οι 120 καρδιακοί παλμοί ανά λεπτό, ή η επίτευξη του 70 % της μέγιστης προβλεπόμενης καρδιακής συχνότητας, ή η επίτευξη φορτίου τουλάχιστο 5 METs.⁽⁸⁹⁾ Τα πρωτόκολλα με όριο τα συμπτώματα είναι σχεδιασμένα να διαρκούν έως ότου ο ασθενής παρουσιάσει σημεία ή συμπτώματα που απαιτούν τον τερματισμό της δοκιμασίας (στηθάγχη, κόπωση, μεταβολές του διαστήματος ST > 2 mm, κοιλιακές αρρυθμίες, ή μείωση ≥ 10 mmHg στην συστολική αρτηριακή πίεση από την αρχική πίεση ηρεμίας)⁽⁹³⁾.

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα είναι το τροποποιημένο Bruce, το τροποποιημένο Naughton, και το κλασικό Bruce⁽⁸⁹⁾. Σε ορισμένες μελέτες στις οποίες περιελήφθηκαν ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θρομβολυτική θεραπεία, διενεργήθηκαν πρωτόκολλα με όριο τα συμπτώματα στις 6 - 7 ημέρες μετά το έμφραγμα. Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι τέτοιου είδους πρωτόκολλα ανιχνεύουν τουλάχιστον διπλάσιες περιπτώσεις ασθενών με υπολειπόμενη ισχαιμία απ ότι τα πρωτόκολλα υπομέγιστης κόπωσης και αντιπροσωπεύουν ένα καλύτερο δείκτη της μέγιστης λειτουργικής ικανότητας^(88, 93, 95). Χρειάζονται όμως περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες για να ξεκαθαρίσει το ζήτημα αυτό.

1E.iv) Ασφάλεια της δοκιμασίας κόπωσης μετά από OEM

Η δοκιμασία κόπωσης μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου είναι γενικά ασφαλής. Η επίπτωση θανατηφόρων καρδιακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένου θανατηφόρου

εμφράγματος και ρήξεως μυοκαρδίου, είναι 0.03%, μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου και επιτυχούς καρδιαναπνευστικής αναζωογόνησης είναι 0.09%, και σύμπλοκων αρρυθμιών, περιλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας, είναι 1. 4%. Ο αριθμός των συμβαμάτων αυτών είναι 1. 9 φορές μεγαλύτερος στις δοκιμασίες κοπώσεως με όριο τα συμπτώματα από τις δοκιμασίες υπομέγιστης κόπωσης, αν και ο συνολικός αριθμός θανατηφόρων συμβαμάτων παραμένει εξαιρετικά χαμηλός^(88, 89, 93). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα περισσότερα δεδομένα για την ασφάλεια της δοκιμασίας κοπώσεως που διενεργείται μετά το έμφραγμα αφορούν δοκιμασίες που έχουν γίνει μετά την έβδομη μέρα από την έναρξη του εμφράγματος. Ο αριθμός των ασθενών στους οποίους έχει διενεργηθεί δοκιμασία από την 4 έως 7 ημέρα μετά το έμφραγμα είναι περιορισμένος.

1Εν) Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβάλλονται σε δοκιμασία κόπωσης μετά από OEM

Ο πληθυσμός των ασθενών που στις μέρες μας υποβάλλεται σε δοκιμασία κόπωσης πριν την έξοδο από το νοσοκομείο στις κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν θρομβολυτική θεραπεία, είναι τελείως διαφορετικός από λιγότερο καλά επιλεγμένους ιστορικά πληθυσμούς ασθενών οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε θρομβολυτική θεραπεία. Η πολύ μικρή συχνότητα καρδιακών συμβαμάτων μετά την έξοδο από το νοσοκομείο δεν εκπλήσσει λοιπόν και πιθανώς μειώνει την προγνωστική ακρίβεια της πρώιμης δοκιμασίας κοπώσεως. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ικανότητα της δοκιμασίας κοπώσεως να βοηθά στην διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών που δεν έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία. Αν και η θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς είναι μικρότερη από τους ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε επαναιμάτωση σε παλαιότερες εποχές, κυρίως λόγω της εφαρμογής νέων θεραπευτικών μεθόδων, ο απόλυτος αριθμός συμβαμάτων είναι υψηλότερος από τους ασθενείς που έλαβαν τελικά θρομβολυτική θεραπεία. Αν και τα διαθέσιμα στοιχεία είναι περιορισμένα, η δοκιμασία κόπωσης προφανώς βοηθά σημαντικά

στην διαστρωμάτωση κινδύνου και σε αυτούς τους ασθενείς. Δεδομένα από την μελέτη GUSTO ⁽⁹⁶⁾ και άλλες μεγάλες μελέτες ^(81, 84, 8) θρομβόλυσης, τεκμηριώνουν την άποψη ότι οι ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν τη φυσική ικανότητα να υποβληθούν σε δοκιμασία κόπωσης έχουν χειρότερη πρόγνωση, γεγονός που ήταν γνωστό και από παλαιότερες της θρομβολυτικής εποχής μελέτες. Ακόμα και έτσι, όσοι από αυτούς δεν παρουσίασαν επιπλοκές κατά την αρχική τους νοσηλεία έχουν μικρή πιθανότητα να υποστούν σημαντικές επιπλοκές στη διάρκεια της παρακολούθησής τους, ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα της δοκιμασίας κόπωσης. (*Βλέπε συγκριτικούς Πίνακες 2 - 3*)

1Ενι) Δείκτες πρόκλησης ισχαιμίας κατά την πρώιμη δοκιμασία κόπωσης

a) Κατάσπαση στο ST-διάστημα

Ορισμένες (όχι όμως όλες) παλαιότερες μελέτες στην πρό - θρομβόλυση εποχή, ανέφεραν ότι η πρόκληση κατά τη διάρκεια της πρώιμης μετά από έμφραγμα, δοκιμασίας κόπωσης, ισχαιμικών κατασπάσεων στο διάστημα ST του ΗΚΓ, ήταν προγνωστικός δείκτης καρδιακής θνητότητας^(97 - 99). Στις νεότερες μελέτες υπάρχει ο προφανής περιορισμός του ότι, τέτοιοι ασθενείς υποβάλλονται κατά κανόνα σε επεμβάσεις επαναιμάτωσης, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η προγνωστική αξία της προκλητής κατά τη δοκιμασία κόπωσης ισχαιμίας^(84, 87, 93, 100, 101).

Σε τέτοιους ασθενείς είναι πιο πιθανή η ύπαρξη πολυαγγειακής νόσου^(102 - 104). Στη μελέτη GISSI-2 ⁽⁸¹⁾ αναφέρεται ότι η κατάσπαση $\geq 1\text{mm}$ στο ST-διάστημα του ΗΚΓ κατά τη δοκιμασία κοπώσεως που διενεργείτο στις 28 ημέρες από το έμφραγμα μυοκαρδίου, ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιακής θνητότητας μόνο εάν συνοδευόταν από ταυτόχρονη στηθάγχη, παρά το ότι η θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς ήταν εξαιρετικά

χαμηλή (1.7%). Άλλες μελέτες αναφέρουν ως τέτοιους προγνωστικούς δείκτες την κατάσπαση ≥ 2 mm στο ST-διάστημα του ΗΚΓ κατά τη δοκιμασία κοπώσεως⁽¹⁰⁵⁾, την κατάσπαση στο ST-διάστημα του ΗΚΓ σε πρώιμο στάδιο της δοκιμασίας κοπώσεως ("χαμηλή φόρτιση")^(106, 107), και τέλος την κατάσπαση στο ST-διάστημα του ΗΚΓ μόνο σε ασθενείς που έχουν επαρκώς αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια⁽⁸⁵⁾. Στον **Πίνακα 2** στην μετανάλυση αυτή συγκρίνονται τα δεδομένα από διάφορες μελέτες που χρησιμοποιούν την κατάσπαση στο ST-διάστημα του ΗΚΓ κατά τη δοκιμασία κοπώσεως εντός 6 εβδομάδων από έμφραγμα μυοκαρδίου: το πιο ενδιαφέρον στοιχείο είναι η πολύ χαμηλή (μόλις 8%) θετική προβλεπτική αξία για καρδιακό θάνατο ή επανέμφραγμα στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θρομβόλυση.⁽¹⁰⁸⁾

b) Ανοχή στη κόπωση

Το επίπεδο των μεταβολικών ισοδύναμων (METs) και η διάρκεια της άσκησης, αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου.^(81, 83, 87, 90, 92, 101, 106, 107, 109) Η αδυναμία επίτευξης επιπέδου κόπωσης άνω των 5 METs, συσχετίζεται ξεκάθαρα με χειρότερη πρόγνωση.^(87, 92, 105, 106)

c) Αρτηριακή πίεση

Η αποτυχία να αυξηθεί η συστολική αρτηριακή πίεση κατά τουλάχιστο 10-30 mmHg στη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης έχει αναφερθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιακής θνητότητας σε ασθενείς που υπέστησαν έμφραγμα μυοκαρδίου^(81, 90, 92, 110, 111). Η αδυναμία να διατηρηθεί η συστολική αρτηριακή πίεση σε επίπεδα ≥ 110 mmHg αποτελεί πτωχό προγνωστικό δείκτη σε ασθενείς με Q- έμφραγμα μυοκαρδίου⁽⁸⁷⁾, κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε σε ασθενείς με non Q- έμφραγμα⁽⁸⁵⁾. Στη μελέτη GISSI-2 αναφέρεται ότι σε ασθενείς που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία ο δείκτης του διπλού

γινομένου (αρτηριακή πίεση X καρδιακή συχνότητα) $\leq 21700 \text{ beats} \cdot \text{mmHg} / \text{min}$, ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την θνητότητα στους έξι μήνες μετά το έμφραγμα (σχετικός κίνδυνος 1.71) αν και η συνολική θνητότητα και σε αυτή την ομάδα πληθυσμού ήταν μικρή ⁽⁸¹⁾ .

d) Άλλες παράμετροι : Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι η παρουσία προκλητής ισχαιμίας κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης ήταν παρόμοια σε ασθενείς με Q και non Q- έμφραγμα μυοκαρδίου ^(88, 93, 102, 112 – 115) . Σε άλλη μελέτη αναφέρεται ότι η κατάσπαση στο ST-διάστημα του ΗΚΓ κατά τη δοκιμασία κοπώσεως, αποτελεί δείκτη υψηλού κινδύνου για καρδιακό θάνατο κυρίως σε ασθενείς με non Q- έμφραγμα μυοκαρδίου ⁽¹¹⁶⁾ .

1Ενii) Φαρμακευτική θεραπεία και δοκιμασία κοπώσεως

Η χρήση β-αδρενεργικών αναστολέων μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου έχει αυξηθεί σε σύγκριση με τις προηγούμενες δεκαετίες. Χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της οξείας ισχαιμίας και των αρρυθμιών και για την δράση τους στο να μειώνουν την πρώιμη και όψιμη θνητότητα μετά το έμφραγμα. Έτσι, ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν τέτοιους παράγοντες κατά την στιγμή που υποβάλλονται σε δοκιμασία κόπωσης μετά το έμφραγμα συνεχίζει να αυξάνει ⁽⁸⁰⁾ . Οι β - αναστολείς μειώνουν την εμφάνιση στηθάγχης και ισχαιμικών αλλοιώσεων στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και επιμηκύνουν το χρόνο για την εμφάνιση ισχαιμίας στη δοκιμασία κόπωσης ^(86, 117 – 119) . Αν και τροποποιούν την ισχαιμική απάντηση, 2 μεγάλες μελέτες μακρόχρονης παρακολούθησης αναφέρουν ότι τέτοιοι παράγοντες δεν επεμβαίνουν στη σημασία της μειωμένης λειτουργικής ικανότητας ως δείκτη χειρότερης πρόγνωσης ^(86, 119) . Η χρήση των β - αναστολέων μετά το έμφραγμα μυοκαρδίου πρέπει να συνεχίζεται και κατά την διάρκεια της δοκιμασίας κοπώσεως. Τα συμπεράσματα που μπορεί να εξαχθούν από μια τέτοια δοκιμασία κοπώσεως αφορούν,

κατά πόσο η φαρμακευτική θεραπεία προστατεύει από την εμφάνιση ισχαιμίας και αρρυθμιών, όπως και για το κατά πόσο μπορεί να ελέγχει την καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης.

1Εviii) Εκτίμηση του βαθμού δραστηριοποίησης των ασθενών σύμφωνα με τα αποτελέσματα της δοκιμασίας κοπώσεως

Η δοκιμασία κόπωσης μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου είναι χρήσιμη στον προσδιορισμό των δραστηριοτήτων που με ασφάλεια μπορεί να υποβληθεί ο ασθενής μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο. Στον **Πίνακα 4** ^(46, 388) παρουσιάζεται ο συσχετισμός διαφόρων δραστηριοτήτων των ασθενών ανάλογα με τον αριθμό των μεταβολικών ισοδυνάμων (METs) που έχουν επιτευχθεί στη δοκιμασία κόπωσης πριν την έξοδό τους από το νοσοκομείο. Η επανάληψη της δοκιμασίας κοπώσεως στις 3 έως 6 εβδομάδες μετά το έμφραγμα μυοκαρδίου μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό του χρόνου επιστροφής του ασθενούς στην εργασία του. Οι πληροφορίες αυτές δεν είναι αρκετές σε ποσοστό περίπου 15% των ασθενών των οποίων η εργασία απαιτεί εξαιρετική σωματική ή ψυχολογική καταπόνηση. Εκεί θα απαιτηθούν πιο εξειδικευμένες δοκιμασίες ^(120, 121 - 123). Τέλος σημαντικό ρόλο στη μακροχρόνια ευνοϊκή πρόγνωση αυτών των ασθενών παίζουν τόσο η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου όσο και η συστηματική άσκησή τους. Σε αυτό το σημείο πολύ σημαντικός είναι ο ρόλος της δοκιμασίας κοπώσεως στο να καθορίσει το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας που μπορεί με ασφάλεια να υποβληθεί ο κάθε ασθενής ^(120, 124, 125)

Πίνακας 4. Εκτίμηση ενεργειακών αναγκών για διάφορες δραστηριότητες και η αντιστοιχία τους με τον αριθμό των μεταβολικών ισοδύναμων (METs) που απαιτούνται.

- Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Writing Group. Special Report. Circulation. 1995;91(2):580-615.
- Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). Am J Cardiol. 1989;64:651-4.

1ΣΤ) Βιωσιμότητα μυοκαρδίου

1ΣΤι) Ορισμοί: Μια σημαντική εξέλιξη που έπαιξε καθοριστικό ρόλο στο σχεδιασμό των σύγχρονων στρατηγικών για την διαστρωμάτωση κινδύνου και την ανάλογη αντιμετώπιση των ασθενών μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου, αποτελεί η κατανόηση και η ικανότητα ανίχνευσης της “μυοκαρδιακής βιωσιμότητας”. Περισσότεροι από το 35% των ασθενών με σημαντική συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας μπορεί να βελτιωθούν μετά από επαναγγείωση ⁽¹²⁶⁾. Αυτή η βελτίωση συχνότερα οφείλεται στη φυσιολογία της “μυοκαρδιακής χειμερίας νάρκης”(λαθροβίωση - hibernation)^(33,126), όπου σε συνθήκες χρονίας μείωσης της μυοκαρδιακής αιμάτωσης, παρατηρείται τελικά καταστολή της μυοκαρδιακής συστολικής λειτουργίας.

Από την άλλη μεριά, η φυσιολογία της “μυοκαρδιακής αποπληξίας”(stunning) ^(32, 127) παρατηρείται συχνότερα πρώιμα μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, όπου παρατηρείται καταστολή της μυοκαρδιακής συστολικής λειτουργίας, ανεξάρτητα από το εάν επετεύχθη ικανοποιητική επαναιμάτωση του ασθενούς. Η κατεσταλμένη αυτή συστολική λειτουργία αναμένεται να βελτιωθεί με το χρόνο. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος, η βαρύτητα της αναγνώρισης του “απόπληκτου μυοκαρδίου” στην διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων για ένα ασθενή είναι μικρότερη από αυτή της αναγνώρισης του “χειμάζοντος μυοκαρδίου”, μιάς και στη δεύτερη περίπτωση μπορεί να τροποποιηθούν σημαντικά οι θεραπευτικές παρεμβάσεις (όπως η απόφαση για επιλογή επαναιμάτωσης αντί χρονίας φαρμακευτικής αγωγής) ενώ στη πρώτη όχι. Παρ’όλα αυτά, η ανίχνευση σημαντικής αναστρέψιμης συστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη, όπως και κριτήριο αξιολόγησης της φαρμακευτικής θεραπείας μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου ⁽¹²⁵⁾

Η κλινική σπουδαιότητα της ύπαρξης βιώσιμου μυοκαρδίου είναι λοιπόν προφανής μιάς και ασθενείς με δυσυνεργικά αλλά βιώσιμα μυοκαρδιακά τμήματα της αριστεράς κοιλίας, είτε υπόκεινται σε κίνδυνο ισχαιμικών επιπλοκών είτε παρουσιάζουν βελτίωση της συστολικής τους λειτουργίας και της πρόγνωσης τους ανάλογα ⁽²⁴⁾

1ΣΤii) Τεχνικές ανίχνευσης της μυοκαρδιακής βιωσιμότητας

Αρκετές τεχνικές απεικόνισης έχουν αναπτυχθεί με την φιλοδοξία να μπορούν να “αναδεικνύουν” την βιωσιμότητα του μυοκαρδίου. Αυτές περιλαμβάνουν:

1. Σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με θάλλιο – 201 (²⁰¹Tl-SPECT)
2. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)
3. Δυναμική ηχοκαρδιογραφία με χρήση Δοβουταμίνης (DOBUTAMINE STRESS ECHO - DSE)

Απο αυτές τις μεθόδους, το PET αποτελεί την πιο ευαίσθητη μέθοδο ανίχνευσης της μυοκαρδιακής βιωσιμότητας, αλλά το εξαιρετικό κόστος της την έχει απομακρύνει από την καθ’ ημέρα κλινική πράξη. Τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί ότι η υπερηχογραφική μελέτη της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου μετά από OEM με χορήγηση ενδοφλέβιας δοβουταμίνης (DOBUTAMINE STRESS ECHO - DSE), έχει καλή ευαισθησία και ειδικότητα σε χαμηλή δόση (εως 10 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$) για διαπίστωση βιωσιμότητας και σε υψηλή δόση (εως 40 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min} \pm$ ατροπίνη) για διαπίστωση ισχαιμίας εντός ή εκτός της εμφραγματικής περιοχής ⁽⁴⁶⁾.

Το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με θάλλιο 201 ($^{201}\text{TI-SPECT}$) σε κόπωση και επανακατανομή επίσης έχει χρησιμοποιηθεί για διαπίστωση βιωσιμότητας και ισχαιμίας σε ασθενείς μετά από ΟΕΜ με πολύ καλά αποτελέσματα **Πίνακας 5.** (39, 44, 53)

Οι πληροφορίες που προκύπτουν από αυτές τις δύο εξετάσεις θεωρούνται συμπληρωματικές, μιάς και επικρατεί η άποψη ότι το $^{201}\text{TI-SPECT}$ είναι πιο ευαίσθητο, ενώ η υπερηχογραφική μελέτη με δοβουταμίνη πιο ειδική στη πρόβλεψη βελτίωσης ενός δυσλειτουργούντος, βιώσιμου μυοκαρδιακού τμήματος. Και οι τρεις μέθοδοι όμως απαιτούν ειδικό εξοπλισμό, εξειδικευμένο προσωπικό και το κόστος τους παραμένει υψηλό.

Πίνακας 5. Χρήση σπινθηρογραφικών τεχνικών μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου και σύγκρισή τους με Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και Δυναμική ηχοκαρδιογραφία με χρήση Δοβουταμίνης (DSE) στην ανίχνευση βιωσιμότητας. (Bar Harbor Invitation Meeting 2000.J Nucl Cardiol. 2001 Mar-Apr;8(2):224-316)

1ΣΤiii) Ο ρόλος της δοκιμασίας κοπώσεως μετά από OEM στην ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου

Στους ασθενείς με Q- έμφραγμα μυοκαρδίου, κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κοπώσεως καταγράφονται αρκετά συχνά, ορισμένες διαταραχές του ΗΚΓ όπως: νέα ανάσπαση ή αύξηση προϋπάρχουσας ανάσπασης του ST-διαστήματος και / ή θετικοποίηση προηγουμένως αρνητικών κυμάτων – T, στις Q-απαγωγές του ΗΚΓ. Αυτό παρατηρείται κατά την διάρκεια της δοκιμασίας κοπώσεως ασθενών τόσο με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου ⁽⁴¹⁻⁵³⁾, όσο και παλαιού ⁽¹⁷⁻²¹⁾. Η σημασία αυτών των διαταραχών του ST-διαστήματος παραμένει υπό διερεύνηση. Στην προ - θρομβολυτική εποχή είχε επικρατήσει η άποψη ότι αντανakλούν τη συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κοπώσεως, και δεν συσχετίζονταν με ισχαιμία μυοκαρδίου ^(17,21,40,42,43). Νεώτερες μελέτες όμως δημοσίευσαν δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία αυτές οι ΗΚΓ διαταραχές αποτελούν δείκτες μυοκαρδιακής βιωσιμότητας και μάλιστα δείκτες ανάκαμψης της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, με ή χωρίς προηγούμενη επαναιμάτωση ^(15,18-20, 47,49,50,52,53). Και μάλιστα υπήρξαν μελέτες που θεωρούν ότι η σημασία αυτών των ΗΚΓ διαταραχών είναι πιο σημαντική όταν παρουσιάζεται πρώιμα στη δοκιμασία κοπώσεως (χαμηλή φόρτιση) παρά όψιμα, στο μέγιστο σημείο της κοπώσεως. Παρ' όλα αυτά, εξακολουθούν να δημοσιεύονται μελέτες με δεδομένα και συμπεράσματα τα οποία εκφράζουν σημαντικές αντιρρήσεις για αυτές τις απόψεις ^(46,48,51). Τα διαφορετικά έως τώρα αποτελέσματα μεταξύ των διαφόρων, ακόμα και σύγχρονων, μελετών θα μπορούσαν να ερμηνευθούν στη βάση των διαφορετικών υπο μελέτη ομάδων πληθυσμού ασθενών που η κάθε ερευνητική ομάδα περιέλαβε στην εργασία της. Είναι λοιπόν γνωστό ότι, ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θρομβολυτική θεραπεία παρουσιάζουν υψηλότερα

ποσοστά ανίχνευσης βιώσιμου μυοκαρδίου ⁽²²⁾, όπως επίσης και το ότι η ανίχνευση υπολειπόμενης ισχαιμίας και πολυαγγειακής νόσου είναι πιο πιθανή σε ασθενείς με "παλαιό" έμφραγμα μυοκαρδίου ⁽¹⁷⁻²¹⁾. Ακόμα, οι πολλές επεμβάσεις επαναγγείωσης στους ασθενείς που περιλαμβάνονται σε αυτές τις μελέτες, είναι πιθανόν να τροποποιούν τα αποτελέσματά τους, περιλαμβάνοντας δυσανάλογα υψηλό ποσοστό ισχαιμικών ή / και βιώσιμων μυοκαρδιακών τμημάτων ^(15,21,47,50,52). Είναι αναμενόμενο ότι αυτό θα οδηγούσε σε υψηλή θετική προγνωστική ακρίβεια μιάς δοκιμασίας κόπωσης στην οποία θα καταγράφονταν αυτές οι ΗΚΓ διαταραχές στο να "ανιχνεύσει" βιωσιμότητα και ανάκαμψη της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας και μάλιστα σε σύγκριση με τα αποτελέσματα από ομάδες ασθενών με εξ'αρχής μικρότερη παρουσία μυοκαρδιακής ισχαιμίας ή / και βιωσιμότητας ⁽²³⁾.

2) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2Α) ΥΠΟΘΕΣΗ

Σε ασθενείς με Οξύ Εμφραγμα Μυοκαρδίου (ΟΕΜ), η απόφραξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας οδηγεί σε νέκρωση το μυοκαρδιακό τοίχωμα που αιματώνεται από αυτήν . Εγκαιρη επαναιμάτωση μπορεί να περιορίσει την έκταση της νέκρωσης, καθιστώντας έτσι τμήμα του μυοκαρδιακού αυτού τοιχώματος βιώσιμο. Μετά από ΟΕΜ , τα φαινόμενα της "αποπληξίας" και της "λαθροβίωσης" είναι υπεύθυνα για τη συστολική δυσλειτουργία του βιώσιμου μυοκαρδίου. Η διαπίστωση αιματώσεως, μεταβολικής δραστηριότητας ή συσταλτής εφεδρείας ^(34, 35) (δηλαδή βελτίωσης της συστολικής λειτουργίας ενός δυσυνεργικού μυοκαρδιακού τμήματος μετά ινóτροπη διέγερση) δυσλειτουργούντων μυοκαρδιακών τμημάτων, είναι ενδεικτική βιωσιμότητας των τμημάτων αυτών και πιθανής βελτίωσης της συσταλτικότητάς των, με σημαντική προγνωστική σημασία

Μετά από ΟΕΜ οι ασθενείς αρχικά ταξινομούνται κλινικά σε ομάδες υψηλού, μέτριου και χαμηλού κινδύνου , ως προς την πρόγνωση τους. Επιπλέον , γίνεται χρήση λειτουργικών δοκιμασιών , με σκοπό την αναδιάταξη των ασθενών μετρίου κινδύνου στις ομάδες υψηλού και χαμηλού κινδύνου . Έτσι γίνεται προσπάθεια να επιλεγούν οι ασθενείς που προσδοκούμε να ωφεληθούν από περαιτέρω επεμβατική διερεύνηση και αντιμετώπιση (στεφανιογραφία , αγγειοπλαστική , αορτοστεφανιαία παράκαμψη). Η δοκιμασία κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την ταξινόμηση αυτή. Η μεταβολή του διαστήματος ST είναι βασική παράμετρος αξιολόγησης της δοκιμασίας κοπώσεως ^(36, 37). Η κατάσπαση του ST θεωρείται συνώνυμο ισχαιμίας. Συχνά όμως παρατηρείται ανάσπαση του ST στις Q απαγωγές κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κοπώσεως (έως και 50% των ασθενων) ⁽³⁸⁾. Η έως τώρα έρευνα έχει προτείνει διάφορες ερμηνείες αυτού του

φαινομένου: ισχαιμία, βιωσιμότητα, δυσκινησία του αντίστοιχου μυοκαρδιακού τμήματος ή και συνδυασμό αυτών ⁽⁵²⁾. Ετσι η κλινική σημασία αυτού του συχνού ευρήματος μένει αδιευκρίνιστη ⁽¹⁷⁾

Η διαπίστωση βιώσιμου μυοκαρδίου εντός της εμφραγματικής περιοχής παίζει σπουδαίο ρόλο στη σύσταση για επέμβαση επαναιμάτωσης (αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη) ^(18, 20).

Εάν το απλό ΗΚΓ στη δοκιμασία κόπωσης, μια απλή, ευρέως χρησιμοποιούμενη και οικονομική τεχνική που χρησιμοποιείται για την ανάδειξη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, μπορεί να μας δώσει αξιόπιστες πληροφορίες για την ύπαρξη και την έκταση της βιωσιμότητας μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου, τότε η διαδικασία της απόφασης για τη θεραπευτική στρατηγική που θα ακολουθήσει κάθε ασθενής θα ήταν εξαιρετικά απλούστερη. Τα δεδομένα που υπάρχουν σε αυτό το πεδίο θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο να επανεξεταστούν την εποχή της επαναιμάτωσης.

(**Σχήμα 1**)

2B) Σκοπός της μελέτης

Προοπτικά εξετάσθηκαν ασθενείς με πρώτο, πρόσφατο, ανεπίπλεκτο Q - έμφραγμα μυοκαρδίου. Ο σκοπός της μελέτης ήταν:

- 1) να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση της ύπαρξης μυοκαρδιακής ισχαιμίας και / ή βιωσιμότητας με την ανάπτυξη ανασπάσεων του ST – διαστήματος και / ή θετικοποίησης αρνητικών T – κυμάτων στις Q – απαγωγές του ΗΚΓ, τόσο πρώιμα (χαμηλή φόρτιση) όσο και όψιμα (υψηλή φόρτιση) κατά τη διενέργεια της δοκιμασίας κοπώσεως που υποβάλλονται προ της εξόδου από το νοσοκομείο οι ανωτέρω περιγραφόμενοι ασθενείς.
- 2) Να εκτιμηθεί η προγνωστική αξία αυτών των υπό διερεύνηση ΗΚΓ ευρημάτων.

2Γ) Μέθοδοι

2Γi) Επιλογή ασθενών – σχεδιασμός μελέτης.

Προοπτικά εξετάσθηκαν οι ασθενείς που εισάγοντο στη καρδιολογική κλινική με διάγνωση πρώτο Q – έμφραγμα μυοκαρδίου από τον Αύγουστο 1995 έως τον Σεπτέμβριο 1999, ακολουθώντας τα τυπικά κλινικά, ΗΚΓ και ενζυμικά κριτήρια διάγνωσης του OEM. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια:

- 1) σταθερή κλινική πορεία μετά το έμφραγμα, χωρίς μηχανικές επιπλοκές, υποτροπιάζουσα στηθάγχη, αιμοδυναμική αστάθεια, καρδιακή κάμψη ή σοβαρή αρρυθμία
- 2) ύπαρξη κυμάτων Q διάρκειας ≥ 0.04 sec και δυναμικού $\geq 25\%$ του δυναμικού του κύματος - R σε βάθος, σε ≥ 2 σχετικές μεταξύ τους απαγωγές του ΗΚΓ
- 2) απουσία αποκλεισμού αριστερού σκέλους, υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας, και λήψης φαρμάκων ή ύπαρξη καταστάσεων που είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές στο διάστημα – ST ή / και στο κύμα – T, όπως η λήψη δακτυλίτιδας, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή οι διαταραχές της οξεοβασικής ισοροπίας.
- 3) φυσική ικανότητα να μπορούν να υποβληθούν σε δοκιμασία κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα

- 4) αποδεκτό “ακουστικό παράθυρο” στο υπερηχογράφημα καρδιάς με παράλληλη απουσία αντενδείξεων στη χορήγηση δοβουταμίνης, τα οποία αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για τη διενέργεια της DSE
- 5) γραπτή συγκατάθεση του κάθε ασθενούς που επιθυμούσε την είσοδό του στη μελέτη.

Σε όσους ασθενείς πληρούσαν τα πιο πάνω κριτήρια, διενεργείτο

- 1) Δοκιμασία κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα (ακολουθώντας το τροποποιημένο πρωτόκολλο Bruce) προ της εξόδου από το νοσοκομείο (6 ± 2 ημέρες από την εισαγωγή τους).
- 2) Ακολουθώς διενεργείτο Δυναμική ηχοκαρδιογραφία με χρήση Δοβουταμίνης (DOBUTAMINE STRESS ECHO - DSE), και
- 3) Σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με θάλλιο – ^{201}TI -SPECT) με χρήση δοκιμασίας κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα (με όριο τα συμπτώματα και σύμφωνα με το κλασικό πρωτόκολλο Bruce).
- 4) Τέλος σε κάθε ασθενή διενεργείτο καρδιακός καθετηριασμός και αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών.

Για κάθε ασθενή, σε κάθε διαγνωστική δοκιμασία που διενεργείτο, καταγράφονταν η αρτηριακή πίεση, η καρδιακή συχνότητα, το ΗΚΓ 12 απαγωγών και η παρουσία τυχόν συμπτωμάτων. Κάθε διαγνωστική δοκιμασία αξιολογούνταν από δύο καρδιολόγους που δεν ήταν ενήμεροι των αποτελεσμάτων των υπόλοιπων εξετάσεων. Εάν υπήρχε σημαντική απόκλιση στη διάγνωσή τους, τότε εξητείτο και γνώμη τρίτου καρδιολόγου.

Ορισμένοι ασθενείς μετά την υπομεγίστη δοκιμασία κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα προ της εξόδου από το νοσοκομείο, χαρακτηρίστηκαν ως “υψηλού κινδύνου” με βάση τα εξής κριτήρια:

- 1) ανάπτυξη τυπικής στηθάγχης στο χαμηλό επίπεδο φόρτισης (≤ 6 METs)
- 2) ανάσπαση ≥ 1 mm (≥ 0.1 mV) του διαστήματος – ST σε non Q απαγωγές του ΗΚΓ (≥ 2 mm εάν αφορούσε προκάρδιες απαγωγές)
- 3) κατάσπαση ≥ 1.5 mm στο διάστημα ST του ΗΚΓ που διαρκεί ≥ 2 min στη φάση ανάνηψης

Αυτοί οι ασθενείς υποβάλλονταν σε αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών προ της εξόδου από το νοσοκομείο και, όπου χρειαζόταν, γινόταν άμεσα επαναγγείωση. Έτσι αυτοί οι ασθενείς δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη.

Σε αντίθεση, ασθενείς που στη δοκιμασία κοπώσεως παρουσίαζαν σημαντική ανάσπαση στο διάστημα – ST σε Q - απαγωγές του ΗΚΓ, δε χαρακτηρίζονταν ως “υψηλού κινδύνου”. Επομένως δεν υπήρχε ανάγκη για άμεση αγγειογραφία και επαναγγείωση και έτσι αυτοί οι ασθενείς συμπεριλαμβάνονταν στη μελέτη. Η φαρμακευτική θεραπεία δεν διακόπηκε σε κανένα στάδιο της μελέτης.

Τελικά σημεία για το τερματισμό της κάθε εξέτασης θεωρήθηκαν :

- 1) η επίτευξη $\geq 85\%$ της προβλεπόμενης από τη ηλικία του εξεταζομένου μέγιστης καρδιακής συχνότητας
- 2) η εκδήλωση στηθάγχης ή σημαντικής ισχαιμίας στο ΗΚΓ (κατάσπαση > 3 mm με οριζοντία ή κατιούσα φορά ή ανάσπαση του ST σε non Q απαγωγές)
- 3) η σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης ($\geq 240/120$ mmHg) ή η σημαντική πτώση της (≥ 30 mm Hg).
- 4) η ανάπτυξη σφαιρικής διάτασης της αριστεράς κοιλίας ή η συμμετοχή > 3 τμημάτων της ή η εκδήλωση συμπτωμάτων δυσανεξίας στη δοβουταμίνη, κατά τη διάρκεια της DSE
- 5) η εκδήλωση σοβαρών κοιλιακών αρρυθμιών ή σημαντικής βραδυκαρδίας ή παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής.

Από τον πληθυσμό που ελέγχθηκε (220 ασθενείς), τελικά συμπεριελήφθηκαν στη μελέτη και ολοκλήρωσαν την μακρόχρονη κλινική παρακολούθηση 101 ασθενείς. Αυτοί οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: Ομάδα Stel + στην οποία υπήρξαν νέες ή αυξήθηκαν προϋπάρχουσες ανασπάσεις του διαστήματος ST κατά την διάρκεια της δοκιμασίας κοπώσεως και Ομάδα Stel - χωρίς το εύρημα αυτό. Επίσης μελετήθηκαν οι ασθενείς που στη δοκιμασία κόπωσης παρουσιάζουν θετικοποίηση του κύματος T, (ομάδα TWN +), ή όχι (ομάδα TWN -).

Τέλος έγινε σύγκριση της ομάδας των ασθενών που παρουσιάζουν ή όχι ανασπάσεις του ST – διαστήματος σε Q - απαγωγές του ΗΚΓ ήδη στην ηρεμία. Από τους αρχικούς 220 ασθενείς εξαιρέθηκαν από την μελέτη:

- α) 56 ασθενείς λόγω υποτροπιάζουσας στηθάγχης
- β) 29 ασθενείς που παρουσίασαν σημαντική ισχαιμία κατά τη διάρκεια της υπομεγίστης δοκιμασίας κοπώσεως προ της εξόδου από το νοσοκομείο
- γ) 7 ασθενείς με έμφραγμα κατωτέρου τοιχώματος γιατί δεν εκπληρούνταν τα κριτήρια ύπαρξης Q - απαγωγών του ΗΚΓ
- δ) 11 ασθενείς εξαιτίας λογιστικών προβλημάτων
- ε) 4 ασθενείς λόγω μη συμπλήρωσης του πρωτόκολλου
- ζ) 12 ασθενείς που αρνήθηκαν να δώσουν γραπτή συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη (**Εικόνα 2**).

2Γii) Μετρήσεις - αξιολόγηση των εξεταστικών μεθόδων

α) Ανάλυση του Ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ)

Για τη λήψη του ΗΚΓ 12 απαγωγών σε ηρεμία και κατά την διάρκεια της υπομεγίστης δοκιμασίας κοπώσεως και της δυναμικής ηχοκαρδιογραφικής μελέτης με δοβουταμίνη, χρησιμοποιήθηκε εξοπλισμός Marquette Case 15 με χρήση τεχνικής ανασύνθεσης του ΗΚΓ από τον υπολογιστή (computer-averaging technique). Σε πολλούς ασθενείς κατά την DSE

χρειάστηκε η ελαφρά μετατόπιση της θέσης ορισμένων προκάρδιων απαγωγών με σκοπό την βελτίωση του “ακουστικού παράθυρου”, χωρίς αυτό να τροποποιεί σημαντικά την μορφολογία των επαρμάτων του ΗΚΓ. Οι Q - απαγωγές του ΗΚΓ διαιρέθηκαν σε αυτές που αντιστοιχούν στο πρόσθιο μυοκαρδιακό τοίχωμα και στις υπόλοιπες ⁽⁴⁷⁾.

Οι μετρήσεις του διαστήματος ST του ΗΚΓ έγιναν στο σημείο J point + 80 ms.

Αξιολογήθηκε α) η ανάσπαση ≥ 1 mm (≥ 0.1 mV) στο διάστημα ST του ΗΚΓ (ενώ εάν ήταν ≥ 2 mm θεωρείτο πολύ έντονη). Η αξιολόγηση αφορούσε

- 1) τη μέγιστη ανάσπαση (σε mm) σε μια Q – απαγωγή
- 2) το άθροισμα των ανασπάσεων (σε mm) σε όλες τις Q – απαγωγές
- 3) τη κατάσπαση ≥ 1 mm στο διάστημα ST του ΗΚΓ σε *non* Q απαγωγές.

β) η θετικοποίηση του κύματος T η οποία ορίστηκε όταν αρνητικά κύματα T (≥ -1 mm) στο ΗΚΓ ηρεμίας γίνονταν θετικά ($\geq +2$ mm) στη δοκιμασία κόπωσης (ομάδα TWN +). Κάθε άλλη μεταβολή περιελήφθηκε στην (ομάδα TWN -).

Απαραίτητη προϋπόθεση για την αξιολόγηση αυτών των μεταβολών του ST / T ήταν να υπάρχουν σε ≥ 2 Q – απαγωγές σε σύγκριση με το ΗΚΓ ηρεμίας. Οι αναλύσεις του ΗΚΓ έγιναν τόσο στη χαμηλή (3-4 METs) όσο και στη μέγιστη φόρτιση, τόσο της δοκιμασίας κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα όσο και στη DSE.

b) Δυναμική Ηχοκαρδιογραφία με Δοβουταμίνη (Dobutamine stress echocardiography - DSE)

Οι μελέτες της Δυναμικής Ηχοκαρδιογραφίας διενεργήθηκαν στις 13 ± 5 ημέρες μετά την εκδήλωση του OEM. Η εξέταση γινόταν πάντα υπό σταθερό πρωτόκολλο λήψεων στην ηρεμία και κατά τη διάρκεια χορήγησης δοβουταμίνης σε στάδια διάρκειας 5 min και σε σταδιακά αυξανόμενες δόσεις: 2.5, 5.0, 7.5, 10, 20, 30 και 40 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$. Όταν κρίθηκε απαραίτητο χορηγήθηκε ατροπίνη έτσι ώστε να αυξηθεί η καρδιακή συχνότητα

(26). Τα τελευταία 2 min κάθε σταδίου καταγράφονταν σε βιντεοταινία. Η ανάλυση των εικόνων, η βαθμολόγηση της συσταλτικότητας των μυοκαρδιακών τμημάτων και ο υπολογισμός του δείκτη αποτελέσματος της τοιχωματικής κίνησης [wall motion score index (WMSI)], έγιναν σύμφωνα με την πιο πάνω περιγραφή ^(26,47). Η διαφορά μεταξύ του WMSI ηρεμίας - χαμηλής δόσης δοβουταμίνης (baseline and low dobutamine dose), χαμηλής - υψηλής δόσης δοβουταμίνης (low and peak dobutamine dose), και ηρεμίας - υψηλής δόσης δοβουταμίνης (baseline and peak dobutamine dose) εκφράζουν την έκταση του βιώσιμου μυοκαρδίου, την ύπαρξη ισχαιμίας στα μυοκαρδιακά τμήματα και κυρίως την έκταση της ισχαιμίας στα "μη δυσυνεργικά τμήματα" αντίστοιχα. Τα βιώσιμα δυσυνεργικά τμήματα ορίστηκαν ως εκείνα τα υποκινητικά ή ακινητικά τμήματα που παρουσίασαν βελτιωμένη συσταλτικότητα ≥ 1 βαθμού κατά τη διάρκεια της έγχυσης χαμηλής δόσης δοβουταμίνης (από το αποτέλεσμα 3 στο 2 ή 1 και από το 2 στο 1).

Για κάθε ασθενή, θεωρήθηκε υπαρκτή η συσταλτή εφεδρία, όταν βρέθηκε βιωσιμότητα σε ≥ 2 παρακείμενα τμήματα. Οι ασθενείς με σημαντική βιωσιμότητα ήταν εκείνοι με ≥ 3 βιώσιμα τμήματα. Ομοζωνική και απομακρυσμένη ισχαιμία αναφέρθηκαν όταν βρέθηκε ≥ 1 τμήμα με φυσιολογική συσταλτικότητα στην ηρεμία, να γίνεται δυσυνεργικό κατά τη διάρκεια της έγχυσης δοβουταμίνης, είτε αυτό ήταν στην εμφραγματική είτε στην μη εμφραγματική περιοχή αντίστοιχα. Επιπλέον, αναγνωρίστηκαν τέσσερις ηχοκαρδιογραφικές απαντήσεις των δυσυνεργικών τμημάτων στη έγχυση δοβουταμίνης (26):

- 1) απάντηση ουλής
- 2) συνεχής βελτίωση
- 3) διφασική απάντηση (βελτίωση στη χαμηλή δόση – επιδείνωση στην υψηλή)
- 4) προοδευτική επιδείνωση της συσταλτής λειτουργίας χωρίς προηγούμενη βελτίωση (η οποία θεωρήθηκε ως ισχαιμική απάντηση).

Η συμφωνία (Intra- and interobserver agreement) μεταξύ των ερευνητών για τα υποκινητικά και ακινητικά τμήματα ήταν 0.94 και 0.90, αντίστοιχα για τις μελέτες ηρεμίας, και 0.89 και 0.84 για τις μελέτες στην υψηλή δόση δοβουταμίνης.

c) Σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με θάλλιο 201 (²⁰¹Tl-SPECT)

Οι σπινθηρογραφικές μελέτες του μυοκαρδίου (²⁰¹Tl-SPECT) διενεργήθηκαν στις 15 ± 6 ημέρες μετά την εκδήλωση του OEM. Χρησιμοποιήθηκε μια περιστρεφόμενη γ – κάμερα μεγάλου οπτικού πεδίου (Helix, EL Scint) που έφερε κατευθυντήρα γενικής χρήσης. Η ενεργειακή κορυφή κεντροθετήθηκε στην φωτοκορυφή του ²⁰¹Tl (68-keV) με ένα παράθυρο 20%. Υιοθετήσαμε το πρωτόκολλο κόπωσης – ανακατανομής (stress – redistribution) και ηρεμίας – ανακατανομής (rest – redistribution) σε δύο χωριστές ημέρες ⁽²⁷⁾.

Οι ασθενείς αρχικά υποβάλλονταν σε μέγιστη δοκιμασία κοπώσεως (σύμφωνα με το πρωτόκολλο Bruce) και στη μέγιστη άσκηση εγχύονταν ενδοφλεβίως 100 MBq θάλλιο-201. Οι σπινθηρογραφικές εικόνες άσκησης και ανακατανομής αποκτήθηκαν, αντίστοιχα, 10 έως 15 λεπτά και 3 έως 4 ώρες αργότερα. Σε μια χωριστή ημέρα, μια πρόσθετη ποσότητα 60 MBq θαλλίου – 201, εγχύονταν ενδοφλεβίως και η απεικόνιση ηρεμίας και ανακατανομής (15 λεπτά και 4 ώρες μετά τη χορήγηση του θαλλίου αντίστοιχα) επιτελέστηκε πάλι. Οι αποκτηθείσες εικόνες, ανακατασκευάστηκαν τομογραφικά (φίλτρο Butterworth, power 10, critical frequency 0.39) και επαναπροσανατολίσθηκαν στους τυποποιημένους άξονες (βραχύς, οριζόντιος επιμήκης και κάθετος επιμήκης) για την ερμηνεία και τον προσδιορισμό της ποσότητας της πρόσληψης θαλλίου. Επιπλέον, παρήχθησαν αυτοματοποιημένοι δισδιάστατοι πολικοί χάρτες (computerized two-dimensional polar maps) της τριδιάστατης κατανομής του ραδιοφάρμακου, και χρησιμοποιήθηκε ένα πρότυπο ανάλυσης της πρόσληψης θαλλίου από το μυοκάρδιο, 16

τμημάτων, συγκρίσιμο με αυτό που χρησιμοποιείται στη ηχοκαρδιογραφική ανάλυση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, με στόχο να γίνει πιο αξιόπιστη η άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων. Η δραστηριότητα του θαλλίου - 201 σε κάθε τμήμα του μυοκαρδίου ομαλοποιήθηκε ως προς το τμήμα με την υψηλότερη πρόσληψη. Όλα τα τμήματα βαθμολογήθηκαν ημιποσοτικά χρησιμοποιώντας μια κλίμακα τριών επιπέδων: α) > 75% - 100% β) 50% - 75% γ) < 50% πρόσληψης θαλλίου-201. Βαθμολογήθηκαν τα 3 επίπεδα πρόσληψης του θαλλίου –201 με 1, 2 και 3 αντίστοιχα. Με τη διαίρεση του αθροίσματος των αποτελεσμάτων με 16, παρήχθη ο συνολικός δείκτης αποτελέσματος / τμήματος (score index). Η διαφορά δεικτών αποτελέσματος μεταξύ της άσκησης – ανακατανομής και ειδικότερα μεταξύ άσκησης – ηρεμίας, δείχνει το πόσο ισχαιμικό ή / και βιώσιμο είναι το μυοκάρδιο . Η διαφορά ανακατανομής – ηρεμίας στις 4 ώρες, απεικονίζει κυρίως το ποσό του βιώσιμου ιστού, ενώ η έκταση της ουλής παρουσιάζεται στο συνολικό δείκτη αποτελέσματος τμήματος ηρεμίας.

Για κάθε μεμονωμένο ασθενή, ορίστηκαν:

- 1) η βιωσιμότητα και η σημαντική βιωσιμότητα ως η ύπαρξη ≥ 2 ή 3 δυσυνεργικών τμημάτων, αντίστοιχα, όπως κρίνεται από τις ηχοκαρδιογραφικές εικόνες ηρεμίας, τα οποία προσλαμβάνουν θάλλιο $\geq 50\%$.
- 3) Η ισχαιμία ως η ύπαρξη ≥ 1 τμήματος με φυσιολογική συσταλτικότητα που παρουσιάζει μείωση $\geq 25\%$ της πρόσληψης θαλλίου. (**Σχήμα 2**)

d) Στεφανιαία αγγειογραφία

Η εκλεκτική στεφανιαία αγγειογραφία διενεργήθηκε σε όλους τους ασθενείς 25 ± 7 ημέρες μετά από το OEM, με τη χρησιμοποίηση των καθιερωμένων τεχνικών, σε πολλαπλές λήψεις. Η σοβαρότητα της στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών υπολογίστηκε οπτικά. Σημαντική στεφανιαία νόσος θεωρήθηκε όταν υπήρχε στένωση του αυλού $\geq 70\%$ σε ≥ 1 από τις τρεις κύριες επικαρδιακές αρτηρίες.

Η παράπλευρη κυκλοφορία χαρακτηρίστηκε σύμφωνα με μια ημιποσοτική κλίμακα 4 σημείων, που κυμαίνεται από 0 (κανένα παράπλευρο αγγείο) έως 3 (πλήρης πλήρωση της αποφραγμένης αρτηρίας). Θεωρείτο παρούσα εάν το αποτέλεσμα ήταν ≥ 2 .

2Γiii) Κλινική παρακολούθηση.

Εγινε προοπτική παρακολούθηση σε όλους τους ασθενείς κατά τη διάρκεια των τακτικών επισκέψεων των συμμετεχόντων στη μελέτη ως εξωτερικών ασθενών της καρδιακής κλινικής στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο ή μέσω τηλεφωνικής επαφής με τον ασθενή ή τον οικογενειακό ιατρό του ασθενή

.

Ως τελικά σημεία της παρακολούθησης θεωρήθηκαν

- 1) ο θάνατος από όλες τις αιτίες
- 2) το μη θανατηφόρο OEM
- 3) η επαναγγείωση
- 4) η εισαγωγή σε νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη.

Μόνο το πρώτο γεγονός που καταγράφονταν λήφθηκε υπόψη για κάθε ασθενή.

2Γiv) Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων

Τα συνεχή στοιχεία εκφράσθηκαν ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση (mean value $\pm$ SD) .

Η σύγκριση μεταξύ των συνεχών και κατηγορικών μεταβλητών εκτελέσθηκε, αντίστοιχα, με το unpaired Student *t* test (2-tailed) and chi-squared or Fisher's exact test, όπου αυτό κρίθηκε απαραίτητο.

Η σχέση μεταξύ WMSI ή του αριθμού των τμημάτων με απόκριση "ουλής" και του ύψους της ανάσπασης του ST εξετάστηκαν με την ανάλυση γραμμικής συµµεταβολής (linear regression analysis). Για τη αξιολόγηση της συμφωνίας μεταξύ των μεθόδων, χρησιμοποιήθηκαν kappa statistics. Η πολλών μεταβλητών λογιστική ανάλυση οπισθοδρόμησης (Multivariate logistic regression analysis) χρησιμοποιήθηκε για να προσδιορίσει τους ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες της ανάσπασης του ST στη

ηρεμία και την άσκηση. Η ανάλυση επιβίωσης και η χρονικά εξαρτημένη συσσωρευτική πιθανότητα για τα συνολικά καρδιακά γεγονότα υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τις καμπύλες Kaplan-Meier και οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ασθενών εξετάστηκαν με log-rank chi-squared statistics. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 10,0. Η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο $p < 0.05$.

2Δ) Αποτελέσματα

α) Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης, τα αποτελέσματα των δοκιμασιών κοπώσεως, και τα συμπεράσματα από την στεφανιαία αγγειογραφία.

Σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς δεν έλαβαν θρομβόλυση, και είχαν εντόπιση του εμφράγματος σε περιοχή άλλη του πρόσθιου τοιχώματος. Οι περισσότεροι από αυτούς (97%) ήταν κατηγορία Killip I ή II σε όλη την παραμονή τους στο νοσοκομείο. Επιπλέον, η βατότητα της σχετικής με το έμφραγμα αρτηρίας και η παρουσία πολυαγγειακής νόσου στη στεφανιαία αγγειογραφία ήταν εμφανής σε λιγότερο από τους μισούς από τους ασθενείς της μελέτης. Συνολικά 69 ασθενείς ανέπτυξαν νέα ($n=20$) ή περαιτέρω ($n=49$) ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια της μέγιστης εργομετρικής άσκησης (ομάδα STel +, $n=69$). Αυτοί οι ασθενείς συγκρίθηκαν με εκείνους χωρίς ανάσπαση του ST στην άσκηση (ομάδα STel -, $n=32$) (**Πίνακας 6**). Στην ομάδα (STel -), 13 ασθενείς παρουσίασαν ανάσπαση του ST στην ηρεμία που δεν μεταβλήθηκε κατά τη διάρκεια της άσκησης. Οι δύο ομάδες ήταν παρόμοιες όσον αφορά την ηλικία, το γένος και την ύπαρξη καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, το ποσοστό θρομβολυμένων ασθενών, το ποσοστό ανάπτυξης στηθάγχης στην άσκηση και στη διάρκεια της άσκησης (**Πίνακας 6**). Εντούτοις, οι ασθενείς της ομάδας (STel +) είχαν ένα υψηλότερο ποσοστό προσθίων και πτώ εκτεταμένων εμφραγμάτων, με πτώ υψηλά επίπεδα κινάσης κρεατίνης (CPK), και μια

τάση για χαμηλότερο κλάσμα εξωθήσεως (**Πίνακας 6**). Άλλες αγγειογραφικές παράμετροι δεν διέφεραν μεταξύ των 2 ομάδων.

Αιμοδυναμικά αποτελέσματα και παράμετροι του ΗΚΓ κατά τη δοκιμασία κόπωσης και την DSE δίδονται στον (**Πίνακα 7**). Η μέγιστη επιτευχθείσα καρδιακή συχνότητα το ποσοστό επί τοις % ως προς τη μέγιστη προβλεπόμενη από τη ηλικία του ασθενούς καρδιακή συχνότητα, όπως και το ποσοστό ανασπάσεων του ST στη ηρεμία ήταν υψηλότερα στην ομάδα (STel+) συγκρινόμενα με τους ασθενείς χωρίς ανάσπαση του ST.

Στη DSE, 8 ασθενείς ανέπτυξαν στηθάγχη, 4 ασθενείς είχαν επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, ενώ σε έναν ασθενή εμφανίστηκε βραδύς κομβικός ρυθμός. Τέλος, ένας ασθενής υπέστη επανέμφραγμα μετά από το τέλος μίας κατά τα λοιπά ανεπίπλεκτης DSE κατά την οποία χορηγήθηκε μέγιστη δόση δοβουταμίνης. Αιτία ήταν η απόφραξη μιας σοβαρά στενωμένης δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, με συνέπεια την επιδείνωση του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας, όπως αυτό συγκρίθηκε με τα αγγειογραφικά ευρήματα προ της DSE .

Η σύγκριση των δύο μορφών κόπωσης [υπομεγίστη δοκιμασία κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα (εργομετρική άσκηση) και φαρμακευτική κόπωση με τη χορήγηση δοβουταμίνης] κατέδειξε ότι, η μέγιστη καρδιακή συχνότητα ήταν χαμηλότερη (122 ± 21 έναντι 127 ± 18 bpm., $p < 0.05$) και το διπλό γινόμενο συχνότητας – πίεσης ήταν υψηλότερο (17900 ± 4900 έναντι 16700 ± 4300 beats . mmHg / min., $p = 0.05$) στην εργομετρική άσκηση σε σύγκριση με την DSE. Επιπλέον, περισσότεροι ασθενείς κατά τη διάρκεια DSE απ' ό,τι στην εργομετρική άσκηση παρουσίασαν ανάσπαση του ST (77 έναντι 69 ασθενών, $p < 0.001$), αλλά η μέγιστη ανάσπαση του ST σε μια Q – απαγωγή (2.87 ± 2.01 έναντι 2.80 ± 2.06 mm.), το άθροισμα της ανάσπασης του ST σε όλες τις Q – απαγωγές (7.01 ± 6.01 έναντι 6.89 ± 5.23 mm) και το ποσοστό των ασθενών με σημαντική ανάσπαση του ST (27% εναντίον 29%) δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά ($p = NS$). Υπήρξε μια μέτρια

συμφωνία μεταξύ των δύο μεθόδων σχετικά με την επίπτωση της προκληθείσας ανάσπασης του ST στην άσκηση (76%, kappa=0.412, p=0.001).

b) Σύγκριση δεδομένων από την Ηχοκαρδιογραφική και Σπινθηρογραφική εξέταση των ασθενών της ομάδας (STel +) με τους ασθενείς της ομάδας (STel -).

Οι ασθενείς με ανάσπαση του ST στην εργομετρική άσκηση, είχαν υψηλότερα WMSI στη DSE και υψηλότερα αποτελέσματα στο θάλλιο λόγω της μεγαλύτερης έκτασης ουλώδους ιστού, ενώ ο μέσος αριθμός τμημάτων και η επίπτωση της μυοκαρδιακής βιωσιμότητας ή της ισχαιμίας δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Από αυτή την άποψη, και τα ηχοκαρδιογραφικά και τα σπινθηρογραφικά συμπεράσματα ήταν σε συμφωνία (**Πίνακας 8**). Επιπλέον, περισσότεροι ασθενείς της ομάδας (STel +) είχαν ≥ 3 τμήματα ουλής στη DSE. Ο μέσος αριθμός τμημάτων ανά ασθενή με διφασική απάντηση (**Πίνακας 8**) με συνεχή βελτίωση (0.79 ± 0.96 έναντι 0.78 ± 1.01 , $p = NS$) και με προοδευτική επιδείνωση (0.32 ± 0.5 έναντι 0.41 ± 0.62 , $p = NS$) στη DSE, καθώς επίσης και ο αριθμός ασθενών με σημαντική βιωσιμότητα είτε και στις δύο μεθόδους είτε μόνο στο $^{201}\text{TI-SPECT}$, ήταν παρόμοιοι και στις δύο ομάδες μελέτης.

Επιπλέον, το μέγεθος της προκληθείσας ανάσπασης του ST στην εργομετρική άσκηση δεν σχετιζόταν ούτε με τα WMSI ή τις διαφορές τους, ούτε με τον αριθμό τμημάτων με ουλή είτε στη DSE ή στο $^{201}\text{TI-SPECT}$. Όταν λήφθηκε υπόψη η εμφάνιση ανάσπασης του ST στη χαμηλής φόρτισης άσκηση ($n=44$ ασθενείς), τα κύρια συμπεράσματά μας δεν άλλαξαν. Η συνολική ικανότητα της ανάσπασης του ST στην εργομετρική άσκηση, να ανιχνεύσει με ακρίβεια τη βιωσιμότητα ή τη διφασική απάντηση στη DSE ήταν χαμηλή (**Πίνακας 9**). Αντίθετα, η ανάσπαση του ST αποδείχθηκε ελαφρώς καλύτερη (αν και μέτρια) στον προσδιορισμό των ασθενών με τμήματα ουλής (**Εικόνα 3**).

Με βάση τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης (**Πίνακες 6,7,8**) περιλάβαμε στο λογιστικό πρότυπο τις ακόλουθες μεταβλητές:

- 1) Τη παρουσία πρόσθιου OEM.
- 2) Τη μέγιστη τιμή της κινάσης κρεατίνης (CPK).
- 3) Τη καρδιακή συχνότητα στη μέγιστη άσκηση.
- 4) Το ποσοστό επί τοίς % ως προς τη μέγιστη προβλεπόμενη από τη ηλικία του ασθενούς καρδιακή συχνότητα.
- 5) Τη προϋπάρχουσα ανάσπαση του ST στο ΗΚΓ ηρεμίας.
- 6) το WMSI στην υψηλή δόση δοβουταμίνης στη DSE .
- 7) τον αριθμό των ασθενών με ≥ 3 τμήματα ουλής στη DSE.
- 8) Το αποτέλεσμα του $^{201}\text{TI-SPECT}$ στη μέγιστη άσκηση.
- 9) Το αποτέλεσμα του $^{201}\text{TI-SPECT}$ στις εικόνες ηρεμίας / ανακατανομής.
- 10) Το αποτέλεσμα ανακατανομής του $^{201}\text{TI-SPECT}$ θαλλίου στις 4 ώρες.

Στην πολλών μεταβλητών λογιστική ανάλυση οπισθοδρόμησης, (multivariate logistic regression analysis), η εντόπιση του εμφράγματος στο πρόσθιο τοίχωμα, η παρουσία ≥ 3 τμημάτων με συμπεριφορά ουλής στη DSE, το αποτέλεσμα του $^{201}\text{TI-SPECT}$ στην ηρεμία, η ανάσπαση του ST στο ΗΚΓ ηρεμίας, το ποσοστό επί τοίς % ως προς τη μέγιστη προβλεπόμενη από τη ηλικία του ασθενούς καρδιακή συχνότητα κατά την διάρκεια της εργομετρικής άσκησης, και τα WMSI στη μέγιστη δόση δοβουταμίνης, ήταν **ανεξάρτητοι, θετικοί προβλεπτικοί παράγοντες** της ανάσπασης του ST στο ΗΚΓ στη μέγιστη άσκηση.

(**Πίνακας 10**)

c) Σύγκριση των ασθενών με και χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST στο ΗΚΓ ηρεμίας.

Οι ασθενείς με ανάσπαση του διαστήματος ST στο ΗΚΓ ηρεμίας (n=62) είχαν σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ανάσπαση (n=39), ένα υψηλότερο ποσοστό πρόσθιων OEM (74% έναντι 28%, $p < 0.0001$), υψηλότερο ποσοστό μεγάλης έκτασης εμφραγμάτων [όπως υποδεικνύεται από το πίο υψηλό επίπεδο CPK (2468 ± 1509 έναντι 1608 ± 1016 U/L, $p = 0.001$) και το χαμηλότερο κλάσμα εξλωθησης αριστεράς κοιλίας ($41 \pm 6\%$ έναντι $45 \pm 7\%$, $p < 0.01$)], υψηλότερο WMSI και σε ηρεμία (1.66 ± 0.26 έναντι 1.49 ± 0.26 , $p = 0.008$) και κατά τη διάρκεια της DSE, μεγαλύτερο αποτέλεσμα στο $^{201}\text{TI-SPECT}$ στην ηρεμία / ανακατανομή (1.58 ± 0.25 έναντι 1.39 ± 0.26 , $p < 0.001$) και υψηλότερο μέσο αριθμό τμημάτων ουλής, και στη DSE (3.06 ± 2.18 έναντι 2.10 ± 2.19 , $p = 0.003$) και στο $^{201}\text{TI-SPECT}$ (3.69 ± 2.2 έναντι 2.15 ± 1.81). Στην πολλών μεταβλητών λογιστική ανάλυση οπισθοδρόμησης, (multivariate logistic regression analysis), ο αριθμός τμημάτων ουλής στη DSE προέκυψε ως ανεξάρτητος θετικός προβλεπτικός παράγοντας της ανάσπασης του διαστήματος ST στο ΗΚΓ ηρεμίας. (≥ 2 τμήματα, $p=0.004$ ή ≥ 3 τμήματα, $p=0.003$).

d) Σύγκριση των ασθενών με και χωρίς θετικοποίηση των κυμάτων T (TWN).

Οι ασθενείς που παρουσίαζαν θετικοποίηση των κυμάτων T (TWN) στη μέγιστη εργομετρική άσκηση (n=47) δεν ήταν διαφορετικοί από τους ασθενείς χωρίς TWN (n=54) σε οποιαδήποτε πράμετρο εξετάσθηκε (στοιχεία δεν παρουσιάζονται σε πίνακα). Τα συμπεράσματα ήταν παρόμοια μετά από τη σύγκριση των στοιχείων μεταξύ των ασθενών, με (n=25) και χωρίς TWN στη χαμηλού επιπέδου άσκηση. Η ακρίβεια της TWN για να ανιχνεύσει τη βιωσιμότητα ήταν χαμηλή (**Πίνακας 9**).

e) Κλινική παρακολούθηση

Κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης κλινικής παρακολούθησης, (μέση διάρκεια 31 ± 13 μήνες, από 10 έως 63 μήνες) εμφανίστηκαν συνολικά 43 γεγονότα:

7 θάνατοι, 1 μη θανατηφόρο OEM (“σκληρά συμβάματα”, $n=8$), 26 επεμβάσεις επαναγγείωσης (μία στους πρώτους τρεις μήνες μετά από το αρχικό OEM) και 9 επεισόδια ασταθούς στηθάγχης. Η (**Εικόνα 4**) παρουσιάζει ανάλυση της επιβίωσης και της επιβίωσης ελεύθερης συμβαμάτων των ομάδων των ασθενών. Δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων (STel+) / (STel -) και (TWN+) / (TWN -) όσον αφορά τα “σκληρά συμβάματα”, (8.7% έναντι 6.2% και 8.3% έναντι 7.5%, αντίστοιχα, $p = NS$) και τα συνολικά συμβάματα (41% έναντι 47% και 37.5% έναντι 47%, αντίστοιχα, $p = NS$).

2Ε) Συζήτηση των αποτελεσμάτων

Βρήκαμε σε έναν σχετικά χαμηλού κινδύνου πληθυσμό ασθενών με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου ότι, η προκληθείσα ανάσπαση του ST διαστήματος στις Q απαγωγές του ΗΚΓ, κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης προ της εξόδου από το νοσοκομείο,

συνδέεται με μεγαλύτερης έκτασης εμφράγματα και με την ύπαρξη εκτεταμένου ουλώδους ιστού. Αυτό δεν ισχύει για την θετικοποίηση των κυμάτων T. Τα

αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης δείχνουν ότι, εκτός από την έκταση του ουλώδους ιστού, πρόσθετοι παράγοντες συνδέθηκαν επίσης με την ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης (**Πίνακας 10**). Η ανεξάρτητη συμβολή της εντόπισης του εμφράγματος (πρόσθια – μη πρόσθια) μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι τα πρόσθια εμφράγματα είναι συνήθως μεγαλύτερα και επίσης το πρόσθιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας βρίσκεται εγγύτερα στις προκάρδιες απαγωγές. Επιπλέον, αυτές οι αλλαγές του ST / T ούτε συνδέθηκαν με υψηλότερη συχνότητα μυοκαρδιακής

βιωσιμότητας ή ισχαιμίας, ούτε θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την διαστρωμάτωση κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς.

Επομένως, η συμβολή αυτών των διαταραχών του ST διαστήματος και του κύματος T στις Q – απαγωγές του ΗΚΓ, εμφανίζεται να είναι φτωχή για την περαιτέρω αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. Εν προκειμένω, δύο καθιερωμένες τεχνικές για την ανίχνευση της ισχαιμίας και της βιωσιμότητας χρησιμοποιήθηκαν: και οι δύο ανέδειξαν σύμφωνα αποτελέσματα. Ο σχεδιασμός αυτής της μελέτης απαίτησε ότι όλοι οι ασθενείς που παρουσιάζονταν με Q – έμφραγμα αντιμετωπίζονταν σύμφωνα με τη στερεότυπη κλινική πρακτική. Αυτό περιελάμβανε άμεσο καθετηριασμό και επαναγγείωση όταν ήταν εμφανής σημαντική ισχαιμία είτε κλινικά είτε κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης προ της εξόδου από το νοσοκομείο. Έτσι αυτοί οι ασθενείς δεν συμπεριελήφθηκαν στη μελέτη, κάτι που έγινε με τους υπόλοιπους ασθενείς (**Εικόνα 2**).

Τα αποτελέσματά μας είναι σύμφωνα με μερικές μελέτες^(43, 44, 46, 48, 51), και αντίθετα με άλλες^(45, 47, 49, 50, 52,53).

Μηχανισμοί της ανάσπασης του ST και της θετικοποίησης των κυμάτων T.

Οι μηχανισμοί της ανάσπασης του ST και της θετικοποίησης των κυμάτων T στις σχετιζόμενες με το έμφραγμα απαγωγές, στους ασθενείς με Q – έμφραγμα μυοκαρδίου, είναι ακόμα ανεπαρκώς κατανοητοί. Μπορούν να αναπτυχθούν αυθόρμητα κατά τη διάρκεια σοβαρών στηθαγχικών κρίσεων (π.χ. κατά τη διάρκεια επανεμφράγματος) ή να προκληθούν κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης.

Οι διαταραχές του ST / T θεωρούνται ότι μπορεί να αντανakλούν είτε την υπολοιπόμενη βιωσιμότητα μέσα στη εμφραγματική περιοχή^(15,18,19,45, 47, 52,53) είτε την παθητική διάταση του ουλώδους ιστού⁽¹⁵⁾.

Εντούτοις, η αναφερόμενη ακρίβεια των διαταραχών του ST / T για να ανιχνεύει το βιώσιμο ιστό στη χαμηλής φόρτισης δοκιμασία κόπωσης^(20,45,49) υποδεικνύει ότι πιθανότατα, η βελτιωμένη περιφερειακή συσταλτικότητα μπορεί να συμβάλει στη γένεση αυτών των διαταραχών του ΗΚΓ. Πειραματικά, έχει καταδειχθεί ότι η δυνατότητα ανάσπασης του ST μπορεί να διαβιβαστεί από τη περιεμφραγματική ζώνη μέσω της ουλώδους περιοχής⁽²⁸⁾. Σε μια πρόσφατη κλινική μελέτη⁽²⁹⁾, η υψηλότερη συχνότητα παρουσίας ανάσπασης του ST στη εργομετρική άσκηση, σε πρόσφατα εμφράγματα, συγκρινόμενα με παλαιά, έκανε φανερή την εξάρτηση από το χρόνο της ανίχνευσης υπολοίπομνης μυοκαρδιακής βιωσιμότητας. Αυτή η εύρεση παραπέμπει είτε σε υπεροχή μυοκαρδίου σε “καταπληξία” πρώιμα μετά το έμφραγμα, είτε σε υπεροχή μυοκαρδιακής νέκρωσης όψιμα μετά το έμφραγμα, αντίστοιχα, είτε και τα δύο.

Επιπλέον, η χρονική εξέλιξη των αλλαγών των κυμάτων T, έχει βρεθεί να απεικονίζει την υποκείμενη περιφερική μηχανική λειτουργία του μυοκαρδίου⁽³⁰⁾. Κατά συνέπεια ηλεκτρικοί, μηχανικοί και άγνωστοι παράγοντες ή, η μη ειδική απάντηση του ΗΚΓ, μόνη ή σε διάφορους συνδυασμούς, μπορούν να είναι υπεύθυνοι για τέτοιες διαταραχές του ST / T, και η ανάλογη σημασία τους μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τις κλινικές περιστάσεις.

Προηγούμενες μελέτες.

Ο ρόλος της βιωσιμότητας στη γένεση της ανάσπασης του τμήματος ST / θετικοποίησης του κύματος T κατά τη διάρκεια της άσκησης, αξιολογήθηκε αρχικά από τους Salustri και συνεργάτες⁽⁴⁵⁾ και Margonato και συνεργάτες⁽¹⁸⁾ στο πρόσφατο και επουλωμένο (παλαιό) Q – έμφραγμα μυοκαρδίου, αντίστοιχα. Έκτοτε σε μερικές^(47,49,52,53), αλλά όχι όλες τις μελέτες^(46,48,51), τα αποτελέσματα παρουσιάζουν συσχέτιση μεταξύ αυτών των διαταραχών του ST / T και της ύπαρξης μυοκαρδιακής βιωσιμότητας σε πρόσφατο έμφραγμα.

Η ανάσπαση του ST στη εργομετρική άσκηση βρέθηκε να συσχετίζεται με τη μυοκαρδιακή βιωσιμότητα, με μια ακρίβεια 67%-82% για τον προσδιορισμό της αποκατάστασης της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας ^(47,52). Το ποσοστό επεμβάσεων επαναγγείωσης κυμάνθηκε από 33% ως 100% ^(15,47,52), συνήθως πρώιμα μετά το έμφραγμα. ^(15,47). Αντίθετα, μόνο ένας εκ των των ασθενών μας υπεβλήθη σε επέμβαση επαναγγείωσης εντός των πρώτων τριών μηνών μετά το έμφραγμα. Στα αποτελέσματα άλλων μελετών (που συμπίπτουν με τα δικά μας), η ανάσπαση του ST αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με την έκταση του ουλώδους ιστού ^(46, 48).

Άλλες μελέτες, που εξετάζουν το ρόλο της θετικοποίησης του T – κύματος (TWN) κατά τη διάρκεια της χαμηλής-δόσης DSE ⁽⁴⁵⁾ ή της χαμηλού επιπέδου εργομετρικής άσκησης ⁽⁴⁹⁾, βρήκαν συσχέτιση με την αυθόρμητη αποκατάσταση της μυοκαρδιακής λειτουργίας και την ύπαρξη υπολοιπούμενης βιωσιμότητας, αντίστοιχα. Σε μια άλλη μελέτη ⁽⁵⁰⁾, συμπεριελήφθησαν ασθενείς με πρόσθιο έμφραγμα οι οποίοι παρουσίασαν στηθάγχη στη υπομεγίστη δοκιμασία κόπωσης προ της εξόδου από το νοσοκομείο σε ποσοστό 36%, και στους οποίους το ποσοστό επαναγγείωσης ήταν 47%. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η θετικοποίηση του κύματος T μπορούσε με ακρίβεια να προβλέψει την αποκατάσταση της συστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας.

Αντίθετα, οι de Felice και συνεργάτες ⁽⁵¹⁾ διαπίστωσαν ότι οι προκληθείσες αλλαγές του κύματος T κατά την DSE συνδέονται με την έκταση των ανωμαλιών στη κίνηση των μυοκαρδιακών τμημάτων.

Όσον αφορά την πρόγνωση, οι παλαιότερες αναφορές μελετών κατέδειξαν ότι η οποιαδήποτε μετατόπιση του ST ⁽⁴¹⁾, ή η ανάσπαση του ST μόνο, ή η κατάσπαση του ST ⁽⁴²⁾, συνδέονται με δυσμενή έκβαση, αλλά αυτό δεν ισχύει όσον αφορά την ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια της άσκησης ⁽³¹⁾. Σε μια πρόσφατη μελέτη, η θετικοποίηση του

κύματος T, αλλά όχι η ανάσπαση του ST, προέβλεψε τα καρδιακά συμβάματα με μια ακρίβεια 56% ⁽¹⁶⁾. Τα αποτελέσματά μας είναι σύμφωνα με αυτά που ανακοίνωσαν οι Haines και συνεργάτες ⁽⁴³⁾, στη μελέτη των οποίων περιελήφθησαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει θρομβόλυση. Παρά την εκτεταμένης διάρκειας κλινική παρακολούθηση, και οι δύο μελέτες απέτυχαν να παρουσιάσουν οποιαδήποτε προγνωστική διαφορά μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ανάσπαση του ST κατά τη διάρκεια της άσκησης.

Πιθανή εξήγηση της διαφορετικότητας των αποτελεσμάτων των προηγούμενων μελετών λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της μελέτης της ερευνητικής μας ομάδας

Η μετατόπιση του ST διαστήματος στις Q – απαγωγές του ΗΚΓ, κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης μετά από OEM μπορεί να επηρεαστεί από πολλούς παράγοντες. Οι διαφορετικές εξετάσεις μπορούν να οδηγήσουν σε διαφορετικό ποσοστό εμφάνισης αυτών των ST/T ανωμαλιών, που μπορεί να οφείλονται είτε στην υπομέγιστη εργομετρική άσκηση ⁽⁴³⁾, είτε στη προκληθείσα αύξηση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας στη διάρκεια της DSE ^(16, 44 - 48, 50, 51, 52) είτε και τα δύο. Επιπλέον, ο συνυπολογισμός ασθενών με non Q – έμφραγμα μυοκαρδίου σε μερικές μελέτες ^(41, 44, 50), η προσωρινή διακοπή της αντιστηθαγικής θεραπείας στις περισσότερες μελέτες και η άλλοτε άλλη χρονιότητα των εμφραγμάτων ⁽²⁹⁾ μπορούν επίσης να συνεισφέρουν στη διαφορετικότητα των αποτελεσμάτων. **Εντούτοις, η επιλογή των ασθενών φαίνεται να είναι ο σημαντικότερος λόγος για τις παρατηρηθείσες αποκλίσεις στις μελέτες.** Κατά συνέπεια, η μετά την κάθε μέθοδο (post-test) πιθανότητα των εμφανιζόμενων ST/T διαταραχών κατά την άσκηση να ανιχνεύει τη βιωσιμότητα ή την ισχαιμία, θα είναι είτε χαμηλή είτε υψηλή μεταξύ των ασθενών με τη χαμηλή και υψηλή επικράτηση αυτών των χαρακτηριστικών, αντίστοιχα ⁽²³⁾. Εάν σε μια μελέτη συμπεριλαμβάνονται θρομβολυμένοι

ασθενείς, με τη σχετικά περιορισμένη μυοκαρδιακή νέκρωση και τη σχετικά μεγάλη έκταση μυοκάρδιου σε κίνδυνο, και εάν αυτοί οι ασθενείς υποβάλλονται σε δοκιμασία κόπωσης πολύ πρώιμα μετά από το έμφραγμα (όταν επικρατεί το μυοκάρδιο εν καταπληξία) και η κλινική εικόνα δεν έχει καθοδηγήσει πλήρως την κλινική διαχείριση, τότε η πιθανότητα αυτών των ST/T διαταραχών να ανιχνεύσουν το βιώσιμο ή ισχαιμικό ιστό πρέπει να είναι υψηλή. Ομοίως, οι μελέτες DSE μπορεί να είχαν επηρεασθεί με την εισαγωγή ασθενών ανίκανων να ασκηθούν, μιας γνωστής κατηγορίας ασθενών με την χειρότερη πρόγνωση ⁽¹⁾, ή με τη εισαγωγή ασθενών υψηλού κινδύνου εάν υιοθετήθηκε ένα πρωτόκολο χαμηλής μόνο δόσης δοβουταμίνης στη DSE ⁽⁴⁵⁾.

Αντίθετα, στους ασθενείς με σημαντική μυοκαρδιακή νέκρωση (άρα και με υψηλή πιθανότητα για εύρεση σημαντικής συστολικής δυσλειτουργίας) και σταθερή κλινική πορεία, οι οποίοι δεν αναπτύσσουν σημαντική ισχαιμία στην άσκηση, τέτοιες ST/T διαταραχές στην άσκηση, πρέπει να δείξουν πιθανότερα τη μηχανική καταπόνηση του εμφραγματικού τοιχώματος, δηλ. την "ανευρυσματική απάντηση". ***Τα αποτελέσματά μας είναι σύμφωνα με αυτήν την ερμηνεία.***

Μεταξύ των ασθενών μας, λιγότερο από τα δύο τρίτα ήταν θρομβολυμένοι, ενώ στις προηγούμενες μελέτες το ποσοστό θρομβόλυσης ήταν υψηλότερο ^(44, 46, 49, 50 – 52).

Επιπλέον, η επίπτωση της ανάσπασης του ST στο ΗΚΓ ηρεμίας [που είναι ένας αναγνωρισμένος δείκτης εκτεταμένης μυοκαρδιακής νέκρωσης στις μελέτες με αποτελέσματα παρόμοια με τα δικά μας ^(44,46)] είχε από τα υψηλότερα αναφερόμενα ποσοστά ^(43, 44, 46 – 48, 50, 52). Ο δείκτης WMSI, με υψηλότερες τιμές στην ομάδα (STel +) στις μελέτες που ήταν διαθέσιμος ^(15, 16, 46 – 48, 52,), είχε τις υψηλότερες τιμές στην μελέτη μας όπως και σε άλλες με παρόμοια συμπεράσματα με τα δικά μας ^(46, 48).

Επιπλέον, στους ασθενείς μας η στηθάγχη στη δοκιμασία κόπωσης ήταν πολύ σπάνια, ενώ το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ^(42- 44, 46, 49 - 52), η ύπαρξη βατότητας στη σχετιζόμενη με το έμφραγμα αρτηρίας ^(43, 44, 46, 49 - 53) καθώς επίσης και το ποσοστό επαναγγείωσης ^(47, 50, 52) ήταν από τα χαμηλότερα που αναφέρονται. Επισημαίνεται δε ότι, η ισχαιμία, αν και ανευρίσκετο συχνά μεταξύ των ασθενών μας, ήταν μικρότερης έκτασης έναντι της μυοκαρδιακής νέκρωσης. Η κατανομή της δε, ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων και δεν φάνηκε να συνδέεται με τέτοιες διαταραχές του διαστήματος ST/T ^(44, 47, 48, 51).

Η πολιτική της “επιθετικής” αντιμετώπισης των υψηλού κινδύνου ασθενών αποτελεί μια από τις κύριες διαφορές στην επιλογή των ασθενών, μεταξύ της παρούσας μελέτης και των προγενέστερων. Οι ασθενείς με αυθόρμητη υποτροπή στηθάγχης ή με ανάδειξη σημαντικής ισχαιμίας στη δοκιμασία κόπωσης, φιλτραρίστηκαν από την ομάδα ασθενών της μελέτης μας και σε αυτούς ακολουθήθηκε μια πιο επιθετική – επεμβατική – στρατηγική. Κατά συνέπεια, πιστεύουμε ότι ο πληθυσμός που συμμετείχε στη μελέτη μας, αντιπροσωπεύει πιθανώς τον πραγματικό πληθυσμό ασθενών της συνηθισμένης κλινικής πρακτικής και της επιλογής ασθενών μετά από το έμφραγμα μυοκαρδίου.

Περιορισμοί μελέτης.

Ένας περιορισμός της μελέτης μας είναι η έλλειψη επανεκτίμησης των δεικτών λειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατά την μακρόχρονη κλινική παρακολούθηση. Εως τώρα, η πρόβλεψη λειτουργικής αποκατάστασης του μυοκαρδίου, στους ασθενείς με αυτές τις ανωμαλίες ST/T στο ΗΚΓ, συνδέθηκε κυρίως με την υψηλότερη συχνότητα της βιωσιμότητας στην αρχική εξέταση ^(45, 47, 52). Τα ευρήματά μας, με σημαντικότερο αυτό της εξίσου κατανεμημένης επίπτωσης της βιωσιμότητας στις ομάδες των ασθενών της μελέτης, προτείνουν επομένως ότι η βελτίωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας είναι πολύ απίθανη

στους ασθενείς που αναπτύσσουν ανάρσπαση του ST ή θετικοποίηση του T στην άσκηση. Αντίθετα, φαίνεται ότι αυτοί οι ασθενείς μειονεκτούν ως προς υπόλοιπους, εξαιτίας της ύπαρξης εκτεταμένης μυοκαρδιακής νέκρωσης.

2ΣΤ) Συμπεράσματα και κλινικές επιπτώσεις.

Όταν οι ασθενείς που έχουν υποστεί ένα πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, παρουσιάζουν αυθόρμητη υποτροπή στηθάγχης ή σημαντική ισχαιμία στη δοκιμασία κόπωσης, αντιμετωπίζονται με επιθετική – επεμβατική – στρατηγική. Οι υπόλοιποι ασθενείς προσδιορίζονται ως ομάδα σχετικά χαμηλού κινδύνου. Σε αυτούς τους χαμηλού κινδύνου ασθενείς, σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, η ανάρσπαση του τμήματος ST στις Q – απαγωγές του ΗΚΓ κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης πρό της εξόδου από το νοσοκομείο, συνδέεται με μεγαλύτερης έκτασης εμφράγματα. Επιπλέον, σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, και η ανάρσπαση του τμήματος ST και η θετικοποίηση του κύματος T, αποδεικνύεται ότι έχουν τελικά περιορισμένη χρησιμότητα τόσο στην ανίχνευση μυοκαρδιακής βιωσιμότητας ή ισχαιμίας, όσο και στη προσπάθεια πρόγνωσης αυτών των ασθενών.

22) Χαρακτηριστικές κλινικές περιπτώσεις .

1^η κλινική περίπτωση : Ασθενής, άνδρας ηλικίας 67 ετών εισήχθη στην καρδιολογική μονάδα εντατικής νοσηλείας με διάγνωση οξέως εμφράγματος προσθίου τοιχώματος αριστεράς κοιλίας. Ο ασθενής δεν υπεβλήθη σε θρομβολυτική αγωγή λόγω καθυστερημένης προσέλευσης (> 12 ωρών). Από το ιστορικό του αναγνωρίστηκαν ως θετικοί οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου: κάπνισμα, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία. Η κλινική του πορεία ήταν ανεπíπλεκτη, με μέγιστη τιμή CPK: 1265 και ταξινόμηση κατά KILLIP 1. Αφού πληρούσε τα κριτήρια εισόδου και μετά από γραπτή συγκατάθεση περιελήφθη στη μελέτη. Στη δοκιμασία κόπωσης καταγράφηκαν ανασπάσεις του ST στις Q-απαγωγές V₁-V₄. Υπεβλήθη σε DSE και SPECT – TL²⁰¹ με ευρήματα ουλής στη κορυφή της αριστεράς κοιλίας, βιωσιμότητας στο πρόσθιο-πρόσθιοδιαφραγματικό και κατώτερο τοίχωμα και ισχαιμίας στο οπίσθιοδιαφραγματικό τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας. Υπεβλήθη σε στεφανιογραφία με τα εξής ευρήματα: ολική απόφραξη στη μεσότητα του προσθίου κατιόντος κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας με ΚΕΑΚ 35%. Εγινε επιτυχής διάνοιξη της ολικής απόφραξης του πρόσθιου κατιόντος. Ο ασθενής βρίσκεται έκτοτε σε φαρμακευτική αγωγή, χωρίς υποτροπή ισχαιμίας και σε λειτουργικό στάδιο κατά NYHA class I - ii

2^η κλινική περίπτωση : Ασθενής, άνδρας ηλικίας 68 ετών εισήχθη στην καρδιολογική μονάδα εντατικής νοσηλείας με διάγνωση οξέως εμφράγματος κατωτέρου τοιχώματος αριστεράς κοιλίας. Ο ασθενής υπεβλήθη σε θρομβολυτική αγωγή σε διάστημα < 4 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων του. Από το ιστορικό του αναγνωρίστηκαν ως θετικοί οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου: κάπνισμα, θετικό οικογενειακό ιστορικό, δυσλιπιδαιμία. Η κλινική του πορεία ήταν ανεπíπλεκτη, με μέγιστη τιμή CPK: 1045 και ταξινόμηση κατά KILLIP 2.

Αφού πληρούσε τα κριτήρια εισόδου και μετά από γραπτή συγκατάθεση περιελήφθη στη μελέτη. Στη δοκιμασία κόπωσης καταγράφηκαν ανασπάσεις του ST στις Q-απαγωγές II, III, AVF. Υπεβλήθη σε DSE και SPECT – TL²⁰¹ με ευρήματα περιορισμένης έκτασης ουλή στη κορυφή της αριστεράς κοιλίας και σημαντικής έκτασης βιωσιμότητα στο πρόσθιο τοίχωμα, στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα και στο κατώτερο κορυφαίο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας. Υπεβλήθη σε στεφανιογραφία με τα εξής ευρήματα: ολική απόφραξη στη μεσότητα του προσθίου κατιόντος κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και στένωση 90% στη μεσότητα της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, με KEAK 30%.

Στον ασθενή συνεστήθη επείγουσα αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Με δική του ευθύνη αρνήθηκε και παρέμεινε σε μέγιστη φαρμακευτική αγωγή. Μετά 8 μήνες προσεκομήσθη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του ΠΠΓΝΠ με καρδιακή ανακοπή, συνεπεία κοιλιακής μαρμαρυγής. Η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση ήταν ανεπιτυχής.

2Η) Εικόνες – Πίνακες

Εικόνα 2. σχεδιάγραμμα του συνολικού αριθμού των κατάλληλων ασθενών, αυτών που αποκλείστηκαν για διάφορους λόγους και αυτών που τελικά συμμετείχαν στη μελέτη

Εικόνα 3. Σύγκριση της ακρίβειας (accuracy) με την οποία η ανάσπαση του διαστήματος ST και η θετικοποίηση του κύματος T μπορούν να ανιχνεύσουν μυοκαρδιακή βιωσιμότητα ή ουλή στη DSE

Εικόνα 4. Καμπύλες Kaplan-Meier που δείχνουν την επιβίωση (survival probability) και την επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (event-free survival) στους ασθενείς με (συνεχής γραμμή) και χωρίς (διακεκομμένη γραμμή) ανάσπαση του διαστήματος ST (STel) ή θετικοποίηση του κύματος T (TWN) στη μέγιστη άσκηση κατά την διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης προ της εξόδου από το νοσοκομείο

Πίνακας 6. Κλινικά χαρακτηριστικά, αποτελέσματα της Εργομετρικής άσκησης και ευρήματα από την Στεφανιογραφία των ασθενών της μελέτης.

Variable	All Patients (N=101)	Stel + (n=69)	Stel - (n=32)	p Value
<i>Clinical characteristics</i>				
Age (yrs)	58±11	58±11	56±11	NS
Male gender	91 (90)	61 (88)	30 (94)	NS
Hypertension	39 (39)	25 (36)	14 (44)	NS
Smoking	71 (70)	48 (70)	23 (72)	NS
Hypercholesterolemia	62 (61)	42 (61)	20 (62)	NS
Diabetes mellitus	18 (18)	11(16)	7 (22)	NS
Positive family history	28 (28)	18 (26)	10 (31)	NS
Anterior MI	57 (56)	49 (71)	8 (25)	< 0.001
Thrombolysis	58 (57)	40 (58)	18 (56)	NS
Peak creatine kinase (U/L)	2136±1400	2351±1465	1671±1132	0.013
<i>Results of ergometric exercise</i>				
Angina	4 (4)	3 (4)	1 (3)	NS
Exercise duration (sec)	687±185	686±186	688±197	NS
METs	7.38±2.3	7.47±2.31	7.25±2.5	NS
<i>Coronary angiography</i>				
Ejection fraction (%)	43±7	42±7	45±7	0.062
Patency of the IRA	47 (46)	35 (51)	12 (38)	NS
Mean coronary stenosis of the IRA (%)	91±12	92±10	89±15	NS
Multivessel disease	44 (44)	34 (49)	10 (31)	NS
Collateral circulation to the IRA	28 (28)	20 (29)	8 (25)	NS

Data are presented as mean values ± SD or number (%) of patients.

IRA = infarct-related artery ; METs = metabolic equivalents; MI = myocardial infarction; STel+ = patients with exercise-induced ST elevation; STel- = patients without exercise-induced ST elevation.

Πίνακας 7. Αιμοδυναμικά και Ηλεκτροκαρδιογραφικά δεδομένα των ασθενών με και χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (STel) στη μέγιστη άσκηση κατά την διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης προ της εξόδου από το νοσοκομείο

Variable	STel+	STel-	p Value
<i>Exercise treadmill test (modified Bruce)</i>	<i>(n=69)</i>	<i>(n=32)</i>	
Heart rate at peak exercise (beats.min ⁻¹)	125±20	113±20	0.006
RPP x 100 (beats.mm Hg. min ⁻¹)	183±47	170±54	NS
Maximal, age-predicted heart rate (%)	77±12	69±11	0.002
ST depression in non-Q leads	32 (46)	10 (32)	NS
ST elevation on rest electrocardiogram	49 (71)	13 (41)	0.04
<i>Dobutamine stress echocardiography</i>	<i>(n 77)</i>	<i>(n= 24)</i>	
Maximal administered dosis (µg/kg/min)	38±6	39±3	NS
Peak heart rate (beats.min ⁻¹)	128±17	124±21	NS
RPP x 100 (beats.mm Hg.min ⁻¹)	168±46	174±39	NS
Atropine use	37 (47)	16 (67)	NS
ST depression in non-Q leads	24 (31)	8 (33)	NS

RPP = peak rate-pressure double product.

Πίνακας 8. Ηχοκαρδιογραφικά και Σπινθηρογραφικά δεδομένα των ασθενών με και χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (STel) στη μέγιστη άσκηση κατά την διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης προ της εξόδου από το νοσοκομείο

Variable	STel+ (n=69)	STel- (n=32)	p Value
Dobutamine stress echocardiography			
WMSI, baseline	1.63±0.25	1.52±0.30	0.061
WMSI, low dose	1.54±0.29	1.42±0.31	0.060
WMSI, high dose	1.68±0.28	1.52±0.38	0.019
WMSI, baseline - WMSI, low dose	0.12±0.11	0.12±0.12	NS
WMSI, low dose – WMSI, high dose	0.12±0.12	0.11±0.11	NS
WMSI, baseline – WMSI, high dose	0.15±0.14	0.11±0.15	NS
Viable segments	1.97±1.65	1.81±1.87	NS
Ischemic segments	0.89±1.05	1.37±1.71	NS
Scarred segments	3.40±2.15	2.43±1.99	0.030
Segments with biphasic response	0.85±1.24	0.62±1.56	NS
Patients with viability	58 (40)	47 (15)	NS
Patients with marked viability	10 (15)	3 (9)	NS
Patients with homozonal or remote ischemia,	39 (57)	13 (41)	NS
Patients with viability or ischemia	51 (74)	25 (78)	NS
Patients with ≥ 3 scarred segments	48 (70)	9 (28)	0.049
Thallium-201 SPECT imaging			
TSSI, peak exercise	1.83 ± 0.27	1.70 ± 0.33	0.037
TSSI, redistribution at 4 hours	1.66 ± 0.25	1.52 ± 0.28	0.009
TSSI, rest/redistribution	1.55 ± 0.24	1.39 ± 0.29	0.005
TSSI, peak exercise – TSS, redistribution (4h)	0.18 ± 0.20	0.20 ± 0.21	NS
TSSI, redistribution (4h) – TSSI, rest/redistribution	0.12 ± 0.10	0.13 ± 0.14	NS
TSSI, peak exercise – TSSI, rest/redistribution	0.28 ± 0.19	0.30 ± 0.28	NS
Viable segments	2.07 ± 1.56	2.50 ± 1.95	NS
Ischemic segments	2.10 ± 2.50	1.96 ± 2.42	NS
Scarred segments,	3.13 ± 2.07	1.75 ± 2.27	0.003
Patients with viability	49 (71)	11 (34)	NS
Patients with homozonal or remote ischemia	49 (71)	14 (44)	NS
Patients with viability or ischemia	55 (80)	27 (84)	NS
Patients with ≥ 3 scarred segments	40 (58)	10 (31)	NS

WMSI = wall motion score index; TSSI = total segment score index.
Differences in WMSI and TSSI are presented as positive values.

Πίνακας 9. Ακρίβεια (*accuracy*) (%) της ανάσπασης του διαστήματος ST (STel) και της θετικοποίησης του κύματος T (TWN) στη μέγιστη άσκηση, να ανιχνεύει ασθενείς με Βιωσιμότητα, Ουλή και Διφασική απάντηση

Variable	<i>Viability</i> (DSE)	<i>Scar</i> (DSE)	<i>Viability</i> (Thallium)	<i>Scar</i> (Thallium)	<i>Biphasic</i> <i>response</i> (DSE)
<i>(STel+) - low-level exercise</i>	56	54	50	58	57
<i>(STel+) - peak exercise</i>	56	65	51	66	53
<i>TWN - low-level exercise</i>	46	48	47	50	54
<i>TWN - peak exercise</i>	49	50	49	52	54
<i>(STel+) - rest</i>	45	68*	58	63	42

*p = 0.0005 (versus viability on dobutamine stress echo)

DSE = dobutamine stress echocardiography; TWN = patients with T-wave normalization.

Πίνακας 10. Αποτελέσματα από την πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση για την σημασία της ανάσπασης του διαστήματος ST (STel) στη μέγιστη άσκηση

Variable	Odds ratio	95% CI		p Value
Infarction location (anterior vs. other)	12.59	2.90	54.57	0.001
Stress thallium score*	0.65	0.50	0.89	0.008
At least 3 scarred segments on dobutamine stress echo (yes vs. no)	8.86	1.73	45.21	0.009
Rest thallium score*	1.54	1.11	2.15	0.010
% of maximal, age-predicted heart rate on the treadmill	1.06	1.01	1.12	0.014
Wall motion score index at high dobutamine dose*	1.32	1.01	1.74	0.041
Constant	0.002			0.117

* = per 0.1 unit ; CI = confidence interval.

2Θ) Περίληψη

Μελέτη βιωσιμότητας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με πρόσφατο Q – έμφραγμα μυοκαρδίου οι οποίοι παρουσιάζουν ανασπάσεις του διαστήματος ST στις σύστοιχες απαγωγές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος κατά την δοκιμασία κοπώσεως .

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ερευνηθεί κατά πόσο η ανάσπαση του τμήματος ST και η θετικοποίηση του κύματος T στις Q – απαγωγές του ΗΚΓ κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης πρό της εξόδου από το νοσοκομείο, μπορούν να συνεισφέρουν στη κλινική αντιμετώπιση των ασθενών με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου.

Εισαγωγή: Η κλινική σημασία αυτών των ΗΚΓ ευρημάτων παραμένει αμφισβητούμενη, παρά το γεγονός ότι σε αρκετές μελέτες σχετίζεται με την ύπαρξη μυοκαρδιακής βιωσιμότητας όπως και λειτουργικής αποκατάστασης μετά από επαναγγείωση. Από τη στιγμή που η επιλογή των ασθενών που συμμετέχουν σε κάθε μελέτη μπορεί να εξηγήσει τα διαφορετικά αποτελέσματα, η αξία αυτών των ευρημάτων στη τωρινή εποχή της θρομβόλυσης πρέπει να διευκρινισθεί.

Μέθοδος: Στη μελέτη έλαβαν μέρος 101 ασθενείς, ηλικίας 58 ± 11 έτη, με πρόσφατο, πρώτο, ανεπύπλεκτο Q – έμφραγμα μυοκαρδίου (εκ των οποίων 56% ήταν πρόσθια, 57% θρομβολυμένα με κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας $43 \pm 7\%$). Οι ασθενείς προ της εξόδου από το νοσοκομείο υποβάλλονταν σε υπομεγίστη δοκιμασία κόπωσης. Ακολούθως, σε απουσία σοβαρής ισχαιμίας, διενεργείτο διαδοχικά μελέτη δυναμικής ηχοκαρδιογραφίας με χρήση δοβουταμίνης (DSE), σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με θάλλιο – 201 ($^{201}\text{TI-SPECT}$) και αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με ανάσπαση του τμήματος ST στη μέγιστη κόπωση έχουν μεγαλύτερης έκτασης εμφράγματα (peak CPK 2351 ± 1465 versus 1671 ± 1132 U/L, $p < 0.05$) και περισσότερο επηρεασμένη συστολική λειτουργία με κριτήριο τον αριθμό των

μυοκαρδιακών τμημάτων με συμπεριφορά ουλώδους ιστού τόσο στη δυναμική ηχοκαρδιογραφία με χρήση δοβουταμίνης ($p<0.05$) όσο και στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με θάλλιο – 201 ($p<0.01$). Η επίπτωση βιωσιμότητας και / ή ισχαιμίας δεν διέφερε στις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και στη χαμηλής φόρτισης κόπωση. Η εντόπιση του εμφράγματος στο πρόσθιο τοίχωμα και η παρουσία > 3 τμημάτων με συμπεριφορά ουλής στη DSE ήταν μεταξύ των ανεξάρτητων θετικών προβλεπτικών παραγόντων της ανασπάσης του ST στη μέγιστη άσκηση. Η θετικοποίηση του κύματος T απεδείχθει το ίδιο αναποτελεσματική στη πρόβλεψη βιωσιμότητας και / ή ισχαιμίας. Κατά τη διάρκεια της μακρόχρονης κλινικής παρακολούθησης που ακολούθησε (31+13 μήνες), η συχνότητα των συμβαμάτων ήταν χαμηλή (8 % για θάνατο ή μη θανατηφόρο OEM) και δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων.

Συμπέρασμα: Σε ασθενείς με πρόσφατο Q – έμφραγμα μυοκαρδίου, χωρίς κλινικά και ΗΚΓ κριτήρια σημαντικής υπολειπομένης ισχαιμίας, οι ανασπάσεις του διαστήματος ST κατά την δοκιμασία κοπώσεως εκφράζουν την μεγάλη έκταση του εμφράγματος. Η δυνατότητα αυτών των ST/T μεταβολών του ΗΚΓ να συνεισφέρουν στη ανίχνευση βιωσιμότητας και ισχαιμίας και στη διαστρωμάτωση κινδύνου αυτών των ασθενών , αποδεικνύεται χαμηλή. Τά κλασσικά κλινικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται και σήμερα αποδεικνύονται ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη επιλογή των ασθενών χαμηλού κινδύνου.

2I) Summary

Contribution of the ST Elevation/T Wave Normalization in Q-wave Leads During Routine, Pre-discharge Treadmill Exercise Test to Patient Management and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction

Objectives: The aim of this prospective study was to investigate whether ST segment elevation and T wave normalization in Q-wave leads on pre-discharge exercise electrocardiogram (ECG) can contribute to patient management after recent myocardial infarction (MI)

Background: The clinical relevance of these exercise ECG changes remains controversial despite accumulating evidence of their association with myocardial viability as well as functional recovery after revascularization. Since patient selection may explain the discordant results across the studies, the value of these ST/T abnormalities in the thrombolytic era should be better defined.

Methods: One-hundred one patients, aged 58 ± 11 years, with a recent, first, uncomplicated Q-wave MI (56% anterior, 57% thrombolyzed, ejection fraction $43 \pm 7\%$) underwent pre-discharge, submaximal treadmill testing followed, in the absence of severe ischemia, by dobutamine stress echocardiography, thallium-201 single photon emission computed tomography and coronary angiography.

Results: Patients with, as compared with those without ST elevation at peak exercise had more severe infarctions (peak creatine kinase 2351 ± 1465 versus 1671 ± 1132 U/L, $p < 0.05$) and more extensively impaired left ventricular contractility due to scar tissue as based on the number of segments with scar on echocardiography ($p < 0.05$) or scintigraphy ($p < 0.01$). However, the incidence of myocardial viability and ischemia was not different between the two groups. Results were similar for ST elevation at low level exercise. Anterior infarction location and at least three scarred segments on dobutamine stress echocardiography were

among the independent predictors of ST elevation at peak ergometric exercise. T wave normalization was similarly inaccurate in identifying viability or ischemia. Over long-term follow-up of 31 ± 13 months, the event rate was low (8 % for death or nonfatal MI) and did not differ between groups with or without these exercise-induced ST/T wave changes.

Conclusions: In patients after acute, Q-wave MI without severe ischemia according to clinical and standard ECG criteria, exercise-induced ST elevation is associated with larger infarctions. The contribution of these ST/T changes to identify patients with myocardial viability or ischemia and for risk stratification is poor. In-hospital management of these patients based on routine clinical practice is sufficient for selection of a population with a relatively low long-term risk.

2Κ) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Herlitz J, Blohm M, Hartford M, Hjalmarsson A, Holmberg S, Karlson BW. Delay time in suspected acute myocardial infarction and the importance of its modification. *Clin Cardiol.* 1989;12:370-374.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity and Mortality: Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, Md: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; May 1992.
3. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy: the Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA.* 1993;270:1211-1216.
4. Koren G, Weiss AT, Hasin Y, et al. Prevention of myocardial damage in acute myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase. *N Engl J Med.* 1985;313:1384-1389.
5. Hermens WT, Willems GM, Nijssen KM, Simoons ML. Effect of thrombolytic treatment delay on myocardial infarct size. *Lancet.* 1992;340:1297. Letter. Clearly, delay in treating patients with suspected acute MI is a critical factor in decreasing the overall survival rate.
6. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF, Gardner M, Stewart D, Plante S, Dupuis R, Lauzon C, Ferguson J, Mikes E, Balnozan V, Savard P. Myocardial infarction patients in the 1990s their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(5):1119-1127.
7. Newby LK, Califf RM, Guerci A, Weaver WD, Col J, Horgan JH, Mark DB, Stebbins A, Van de Werf F, Gore JM, Topol EJ. Early discharge in the thrombolytic era: an analysis of criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(3):625-632.
8. Maggioni AP, Turazza FM, Tavazzi L. Risk evaluation using exercise testing in elderly patients after acute myocardial infarction. *Cardiology in the Elderly* 1995;3:88-93.

9. Theroux P, Waters DD, Halphen C, Debaisieux JC, Mizgala HF. Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1979;301:341-345.
10. DeBusk RF, Kraemer HC, Nash E, Berger WE, Lew H. Stepwise risk stratification soon after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1983;52:1161-1166.
11. Krone RJ, Gillespie JA, Weld FM, Miller JP, Moss AJ. Low-level exercise testing after myocardial infarction: usefulness in enhancing clinical risk stratification. *Circulation*. 1985;71:80-89.
12. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:793-800.
13. Ross JJ, Gilpin EA, Madsen EB, et al. A decision scheme for coronary angiography after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1989;79:292-303.
14. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s-their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1119-1127.
15. Mezilis NE, Parthenakis FI, Kanakaraki MK, Marketou ME, Mayrakis HE, Vardas PE. Dobutamine- vs exercise-induced ST segment elevation early after Q wave myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 812-22.
16. Rambaldi R, Bigi R, Desideri A, Curti G, Occhi G. Prognostic usefulness of dobutamine-induced ST-segment elevation and T-wave normalization after uncomplicated acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86: 786-9.
17. Bruce RA, Fischer LD, Pettinger H, et al . ST segment elevation with exercise .A marker for poor ventricular function and poor prognosis . Coronary Artery Surgery Study (CASS) confirmation of Seattle Heart Watch results . *Circulation* 1988 ; 77 : 897-905
18. Margonato A, Ballarotto C, Bonetti F, et al. Assessment of residual tissue viability by exercise testing in recent myocardial infarction: comparison of the electrocardiogram and myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 948-52.

19. Margonato A, Chierchia SL, Xuereb RG, et al. Specificity and sensitivity of exercise-induced ST segment elevation for detection of residual viability: comparison with fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1032-8.
20. Lombardo A, Loperfido F, Pennestri F, et al. Significance of transient ST-T changes during dobutamine testing in Q wave myocardial infarction *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 599-605.
21. Ehrendy A, Cornell JH, Bax JJ, et al. Echocardiographic studies of dobutamine-induced ST-segment elevation before and after coronary artery bypass grafting in patients with old Q-wave myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 48-
22. Bolli R. Myocardial stunning in man. *Circulation* 1992; 86: 1671-91.
23. Diamond GA. Reverend Bayes' silent majority. An alternative factor affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1175-80.
24. Iskander S, Iskandrian AE. Prognostic utility of myocardial viability assessment. *Am J Cardiol* 1999; 83: 696-702.
25. Hoffer EP, Dewe W, Celentano C, Pierard LA. Low-level exercise echocardiography detects contractile reserve and predicts reversible dysfunction after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 989-97.
26. Smart S, Wynsen J, Sagar K. Dobutamine-atropine stress echocardiography for reversible dysfunction during the first week after acute myocardial infarction: Limitations and determinants of accuracy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1669-78.
27. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, Gimple LW. Quantitative planar rest-redistribution ²⁰¹Tl imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary artery bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993; 87: 1630-4
28. Cinca J, Bardaji A, Carreno A, et al. ST segment elevation at the surface of a healed transmural myocardial infarction in pigs. *Circulation* 1995; 91: 1552-9.

29. Fragasso G, Chierchia SL, et al. Time dependence of residual tissue viability after myocardial infarction assessed by [¹⁸F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1993; 72: 131G-9G.
30. Bosimini E, Giannuzzi P, Temporelli P, et al. Electrocardiographic evolutionary changes and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 127-35.
31. Klein J, Froelicher VF, Detrano R, Dubach P, Yen R. Does the rest electrocardiogram after myocardial infarction determine the predictive value of exercise-induced ST depression? A 2 year follow-up study in a veteran population. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 305-11.
- 32 . Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium : prolonged, post-ischemic Ventricular dysfunction . *Circulation* 1982 ; 66 : 1146-9
- 33 . Rahimtoola SH , et al. The hibernating myocardium . *Am . Heart J .* 1989 ;117 : 211-21
- 34 . Pierard LA , De Landsheere CM, Berthe C, et al. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy . *J.Am.Coll.Cardiol* .1990 ; 15 : 1021-31
- 35 . Cigarroa CG, deFillipi CR, Brickner ME, et al . Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation* 1993 ; 88 : 430-36
36. Nacano A . , et al . Reciprocal ST - segment depression associated with exercise induced ST - segment elevation indicates residual viability after myocardial infarction . *J . Am . Coll . Cardiol .* 1999 ; 33 : 620 – 6

37. Schneider CA , et al . Significance of exercise - induced ST - segment elevation and T-wave pseudonormalization for improvement of function in healed Q - wave myocardial infarction. Am . J . Cardiol 1998 ; 82 :148 – 53
38. Bodi V, Sanchis J, Lopez - Merino V, et al . ST - segment elevation on Q-leads at rest and during exercise : relation with myocardial viability and left ventricular remodeling within the first 6 months after infarction. Am . Heart . J 1999 ; 137 : 1107 –
39. Lomboy CT, Schulman DS, Grill HP, et al. Rest-redistribution Thallium 201 scintigraphy to determine myocardial viability early after myocardial infarction . J . Am . Coll .Cardiol . 1995 ; 25 : 210 – 7
40. DeBusk RF. Specialized testing after recent acute myocardial infarction. Ann Intern Med 1989; 110: 470-81.
41. Corbett JR, Dehmer GJ, Lewis SE, et al. The prognostic value of sumaximal exercise testing with radionuclide ventriculography before hospital discharge in patients wit recent myocardial infarction. Circulation 1981; 64: 535-44.
42. Sullivan JD, Davies DW, Sowton E. Submaximal exercise testing early after myocardial infarction. Prognostic importance of exercise induced ST segment elevation. Br Heart J 1984; 52: 147-53.
43. Haines ED, Beller GA, Watson DD, Kaiser DL, Sayre SL, Gibson RS. Exercise-induced ST segment elevation 2 weeks after uncomplicated myocardial infarction: contributing factors and prognostic significance. J Am Coll Cardiol 1987; 9: 996-1003.
44. Coma-Canella I, Del Val Gomez M, Terol I, Rodrigo F, Castro JM. Radionuclide studies in patients with stress-induced ST-segment elevation after acute myocardial infarction. Am Heart J 1994; 128: 459-65.
45. Salustri A, Garyfallidis P, Ehrendy A, et al. T-wave normalization during dobutamine echocardiography for diagnosis of viable myocardium. Am J Cardiol 1995; 75: 505-7.

46. Lanza L, Fetics R, Poli A, Cavalotti C, Grifflni M, Previtali M. Significance of ST-segment elevation during dobutamine-stress echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Eur Heart J* 1996;17: 1008-14.
47. Ehlerdy A, Cornel JH, Roelandt JRTC, et al. Relation between ST segment elevation during dobutamine-atropine stress test and myocardial viability after a recent myocardial infarction. *Heart* 1997; 77: 115-21.
48. Ricci R, Bigi R, Galati A, et al. Dobutamine-induced ST-segment elevation in patients with acute myocardial infarction and the role of myocardial ischemia, viability, and ventricular dysynergy. *Am J Cardiol* 1997; 79: 733-7.
49. Mobilia G, Zanco P, Desideri A, et al. T wave normalization in infarct-related electrocardiographic leads during exercise testing for detection of residual viability. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 75-82.
50. Pizzetti G, Montorfano M, Belotti G, Margonato A, Ballarotto C, Chierchia SL. Exercise-induced T-wave normalization predicts recovery of regional contractile function after anterior myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998; 19: 420-8.
51. De Felice F, Gostoli E, Russo M, et al. Significance of T-wave changes during early dobutamine stress echocardiography in patients with Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 84: 535-9.
52. Pierard LA, Lancellotti P, Kulbertus HE. ST-segment elevation during dobutamine stress testing predicts functional recovery after acute myocardial infarction *Am Heart J* 1999; 137: 500-11.
53. Yamagishi H, Akioka K, Takagi M, et al Exercise four hour redistribution thallium-201 single photon emission computed tomography and exercise induced ST segment elevation in detecting the viable myocardium in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 81: 17-24.
54. Rogers WJ, Babb JD, Baim DS, et al. Selective versus routine predischage coronary arteriography after therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin

and aspirin for acute myocardial infarction: TIMI II Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:1007-1016.

55. Ritchie JL, Cerqueira M, Maynard C, Davis K, Kennedy JW. Ventricular function and infarct size: the Western Washington Intravenous Streptokinase in Myocardial Infarction Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:689-697.

56. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med.* 1985;312:932-936.

57. Chaitman BR, McMahon RP, Terrin M, et al. Impact of treatment strategy on predischARGE exercise test in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Trial. *Am J Cardiol.* 1993;71:131-138.

58. Villella A, Maggioni AP, Villella M, et al. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 data base. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell'Infarto. *Lancet.* 1995;346:523-529.

59. Mark DB, Shaw L, Harrell FE, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1991;325:849-853.

60. Piccalo G, Pirelli S, Massa D, Cipriani M, Sarullo FM, De Vita C. Value of negative predischARGE exercise testing in identifying patients at low risk after acute myocardial infarction treated by systemic thrombolysis. *Am J Cardiol.* 1992;70:31-33.

61. Hamm LF, Crow RS, Stull GA, Hannan P. Safety and characteristics of exercise testing early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1989;63:1193-1197.

62. Juneau M, Colles P, Theroux P, et al. Symptom-limited versus low level exercise testing before hospital discharge after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:927-933.

63. Jain A, Myers GH, Sapin PM, O'Rourke RA. Comparison of symptom-limited and low level exercise tolerance tests early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1816-1820.

64. Gibson RS, Watson DD, Craddock GB, et al. Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction: a prospective study comparing predischARGE exercise thallium-201 scintigraphy and coronary angiography. *Circulation*. 1983;68:321-336.
65. Hung J, Goris ML, Nash E, et al. Comparative value of maximal treadmill testing, exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy and exercise radionuclide ventriculography for distinguishing high- and low-risk patients soon after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1984;53:1221-1227.
66. Abraham RD, Freedman SB, Dunn RF, et al. Prediction of multivessel coronary artery disease and prognosis early after acute myocardial infarction by exercise electrocardiography and thallium-201 myocardial perfusion scanning. *Am J Cardiol*. 1986;58:423-427.
67. Wilson WW, Gibson RS, Nygaard TW, et al. Acute myocardial infarction associated with single vessel coronary artery disease: an analysis of clinical outcome and the prognostic importance of vessel patency and residual ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:223-234.
68. Leppo JA, O'Brien J, Rothendler JA, Getchell JD, Lee VW. Dipyridamole-thallium-201 scintigraphy in the prediction of future cardiac events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984;310:1014-1018.
69. Pirelli S, Inglese E, Suppa M, Corrada E, Campolo L. Dipyridamole-thallium-201 scintigraphy in the early post-infarction period: safety and accuracy in predicting the extent of coronary disease and future recurrence of angina in patients suffering from their first myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1988;9:1324-1331.
70. Younis LT, Byers S, Shaw L, Barth G, Goodgold H, Chaitman BR. Prognostic value of intravenous dipyridamole thallium scintigraphy after an acute myocardial ischemic event. *Am J Cardiol*. 1989;64:161-166.
71. Figueredo V, Cheitlin MD. Risk stratification. In: Julian DG, Braunwald E, eds. *Management of Acute Myocardial Infarction*. London, England: WB Saunders Co Ltd; 1994:361-391.

72. Tilkemeier PL, Guiney TE, LaRaia PJ, Boucher CA. Prognostic value of predischARGE low-level exercise thallium testing after thrombolytic treatment of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66:1203-1207.
73. Hendel RC, Gore JM, Alpert JS, Leppo JA. Prognosis following interventional therapy for acute myocardial infarction: utility of dipyridamole thallium scintigraphy. *Cardiology*. 1991;79:73-80.
74. Miller TD, Gersh BJ, Christian TF, Bailey KR, Gibbons RJ. Limited prognostic value of thallium-201 exercise treadmill testing early after myocardial infarction in patients treated with thrombolysis. *Am Heart J*. 1995;130:259-266.
75. Mahmarian JJ, Mahmarian AC, Marks GF, Pratt CM, Verani MS. Role of adenosine thallium-201 tomography for defining long-term risk in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1333-1340.
76. Cerqueira MD, Maynard C, Ritchie JL, Davis KB, Kennedy JW. Long-term survival in 618 patients from the Western Washington Streptokinase in Myocardial Infarction trials. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1452-1459.
77. Miller TD, Christian TF, Hopfenspirger MR, Hodge DO, Gersh BJ, Gibbons RJ. Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic 99mTc sestamibi imaging predicts subsequent mortality. *Circulation*. 1995;92:334-341.
78. Pitt B. Evaluation of the postinfarct patient. *Circulation*. 1995;91(6):1855-1860.
79. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF, Gardner M, Stewart D, Plante S, Dupuis R, Lauzon C, Ferguson J, Mikes E, Balnozan V, Savard P. Myocardial infarction patients in the 1990s: their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1119-1127.
80. Lavie CJ, Gibbons RJ, Zinsmeister AR, Gersh BJ. Interpreting results of exercise studies after acute myocardial infarction: altered by thrombolytic therapy, coronary angioplasty or bypass. *Am J Cardiol*. 1991;67(2):116-120.

81. Villella A, Maggioni AP, Villella M, Giordano A, Turazza FM, Santoro E, Franzosi MG. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI 2 data base. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell'Infarto. *Lancet*. 1995;346(8974):523 529.
82. Topol EJ, Burek K, O'Neill WW, Kewman DG, Kander NH, Shea MJ, Schork MA, Kirscht J, Juni JE, Pitt B. A randomized controlled trial of hospital discharge three days after myocardial infarction in the era of reperfusion. *N Engl J Med*. 1988;318(17):1083 1088.
83. Volpi A, de Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, Negri E, Sontoro E, Tavazzi L, Tognoni G. Predictors of nonfatal reinfarction in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI 2) Data Base. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(3):608 615.
84. Chaitman BR, McMahon RP, Terrin M, Younis LT, Shaw LJ, Weiner DA, Frederick MM, Knatterud GL, Sopko G, Braunwald E. Impact of treatment strategy on predischage exercise test in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Trial. *Am J Cardiol*. 1993;71(2):131 138.
85. Krone RJ, Dwyer EM, Greenberg H, Miller JP, Gillespie JA. Risk stratification in patients with first non Q wave infarction: limited value of the early low level exercise test after uncomplicated infarcts: the Multicenter Post Infarction Research Group. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(1):31 37.
86. Ronnevik PK, von der Lippe G. Prognostic importance of predischage exercise capacity for long term mortality and non fatal myocardial infarction in patients admitted for suspected acute myocardial infarction and treated with metoprolol. *Eur Heart J*. 1992;13(11):1468 1472.
87. Krone RJ, Gillespie JA, Weld FM, Miller JP, Moss AJ. Low level exercise testing after myocardial infarction: usefulness in enhancing clinical risk stratification. *Circulation*. 1985;71(1):80 89.

88. Juneau M, Colles P, Thérout P, de Guise P, Pelletier G, Lam J, Waters D. Symptom limited versus low level exercise testing before hospital discharge after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(4):927 933.
89. Hamm LF, Crow RS, Stull GA, Hannan P. Safety and characteristics of exercise testing early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1989;63(17):1193 1197.
90. Nielsen JR, Mickley H, Damsgaard EM, Froland A. Predischage maximal exercise test identifies risk for cardiac death in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1990;65(3):149 153.
91. Senaratne MP, Hsu LA, Rossall RE, Kappagoda CT. Exercise testing after myocardial infarction: relative values of the low level predischage and the postdischarge exercise test. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(6):1416 1422
92. Stone PH, Turi ZG, Muller JE, Parker C, Hartwell T, Rutherford JD, Jaffe AS, Raabe DS, Passamani ER, Willerson JT. Prognostic significance of the treadmill exercise test performance 6 months after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(5):1007 1017.
93. Jain A, Myers GH, Sapin PM, O'Rourke RA. Comparison of symptom limited and low level exercise tolerance tests early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(7):1816 1820.
94. Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton Wessler M, Froelicher VF. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(6):1334 1342.
95. Jespersen CM, Hagerup L, Holländer N, Launbjerg J, Linde NC, Steinmetz E. Exercise provoked ST segment depression and prognosis in patients recovering from acute myocardial infarction: significance and pitfalls. *J Intern Med.* 1993;233(1):27 32.
96. Newby LK, Califf RM, Guerci A, Weaver WD, Col J, Horgan JH, Mark DB, Stebbins A, Van de Werf F, Gore JM, Topol EJ. Early discharge in the thrombolytic era: an analysis of criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(3):625 632.

97. Thérout P, Waters DD, Halphen C, Debaisieux JC, Mizgala HF. Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1979;301(7):341 345.
98. DeBusk RF, Haskell W. Symptom limited vs heart rate limited exercise testing soon after myocardial infarction. *Circulation*. 1980;61(4):738 743.
99. Froelicher VF, Perdue S, Pewen W, Risch M. Application of meta analysis using an electronic spread sheet for exercise testing in patients after myocardial infarction. *Am J Med*. 1987;83:1045 1054.
100. Abboud L, Hir J, Eisen I, Markiewicz W. Angina pectoris and ST segment depression during exercise testing early following acute myocardial infarction. *Cardiology*. 1994;84(4 5):268 273.
101. Ciaroni S, Delonca J, Righetti A. Early exercise testing after acute myocardial infarction in the elderly: clinical evaluation and prognostic significance. *Am Heart J*. 1993;126(2):304 311.
102. Miranda CP, Herbert WG, Dubach P, Lehmann KG, Froelicher VF. Post myocardial infarction exercise testing: non Q wave versus Q wave correlation with coronary angiography and long term prognosis. *Circulation*. 1991;84(6):2357 2365.
103. Griffith LS, Varnauskas E, Wallin J, Bjurö T, Ejdeback J. Correlation of coronary arteriography after acute myocardial infarction with predischage limited exercise test response. *Am J Cardiol*. 1988;61(4):201 207.
104. Hamouratidis N, Katsaliakis N, Manoudis F, Lazaridis K, Tselegaridis T, Stravelas V, Simeonidou E, Roussis S. Early exercise test in acute myocardial infarction treated with intravenous streptokinase. *Angiology*. 1991;42(9):696 702.
105. Krone RJ, Miller JP, Gillespie JA, Weld FM. Usefulness of low level exercise testing early after acute myocardial infarction in patients taking beta blocking agents. *Am J Cardiol*. 1987;60(1):23 27.

106. Stevenson R, Umachandran V, Ranjadayalan K, Wilkinson P, Marchant B, Timmis AD. Reassessment of treadmill stress testing for risk stratification in patients with acute myocardial infarction treated by thrombolysis. *Br Heart J*. 1993;70(5):415 420.
107. Kishida H, Hata N, Kanazawa M. Prognostic value of low level exercise testing in patients with myocardial infarction. *Jpn Heart J*. 1989;30(3):275 285.
108. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, Hasselblad V, Califf RM. A meta analysis of predischARGE risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. *Am J Cardiol*. 1996;78(12):1327 1337.
109. Moss AJ, Goldstein RE, Hall WJ, Bigger JT Jr, Fleiss JL, Greenberg H, Bodenheimer M, Krone RJ, Marcus FI, Wackers FJ. Detection and significance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from an acute coronary event: Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *JAMA*. 1993;269(18):2379 2385.
110. Fioretti P, Brower RW, Simoons ML, ten Katen H, Beelen A, Baardman T, Lubsen J, Hugenoltz PG. Relative value of clinical variables, bicycle ergometry, rest radionuclide ventriculography and 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring at discharge to predict 1 year survival after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(1):40 49.
111. Arnold AE, Simoons ML, Detry JM, vonEssen R, Van de Werf F, Deckers JW, Lubsen J, Verstraete M. Prediction of mortality following hospital discharge after thrombolysis for acute myocardial infarction: is there a need for coronary angiography? *Eur Heart J*. 1993;14:306 315.
112. Sia ST, Macdonald PS, Horowitz JD, Goble AJ, Doyle AE. Usefulness of early exercise testing after non Q wave myocardial infarction in predicting prognosis. *Am J Cardiol*. 1986;57(10):738 744.
113. Gibson RS, Beller GA, Gheorghiade M, Nygaard TW, Watson DD, Huey BL, Sayre SL, Kaiser DL. The prevalence and clinical significance of residual myocardial ischemia 2 weeks after uncomplicated non Q wave infarction: a prospective natural history study. *Circulation*. 1986;73(6):1186 1198.

114. Fox JP, Beattie JM, Salih MS, Davies MK, Littler WA, Murray RG. Non Q wave infarction: exercise test characteristics, coronary anatomy, and prognosis. *Br Heart J*. 1990;63(3):151 153.
115. Mickley H, Pless P, Nielson JR, Moller M. Residual myocardial ischaemia in first non Q versus Q wave infarction: maximal exercise testing and ambulatory ST segment monitoring. *Eur Heart J*. 1993;14:18 25.
116. Klein J, Froelicher VF, Detrano R, Dubach P, Yen R. Does the rest electrocardiogram after myocardial infarction determine the predictive value of exercise induced ST depression? A 2 year follow up study in a veteran population. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:305 311.
117. Ades PA, Thomas JD, Hanson JS, Shapiro SM, LaMountain J. Effect of metoprolol on the submaximal stress test performed early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;60(13):963 966.
118. Curtis JL, Houghton JL, Patterson JH, Koch G, Bradley DA, Adams KF Jr. Propranolol therapy alters estimation of potential cardiovascular risk derived from submaximal postinfarction exercise testing. *Am Heart J*. 1991;121(6 Pt 1):1655 1664.
119. Murray DP, Tan LB, Salih M, Weissberg P, Murray RG, Littler WA. Does beta adrenergic blockade influence the prognostic implications of post myocardial infarction exercise testing? *Br Heart J*. 1988;60(6):474 479.
120. Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK, et al. Cardiac Rehabilitation. Clinical Practice Guideline No. 17. Rockville, Md: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. AHCPR Publication No. 96 0672; 1995.
121. Wilke NA, Sheldahl LM, Dougherty SM, Levandoski SG, Tristani FE. Baltimore Therapeutic Equipment work simulator: energy expenditure of work activities in cardiac patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74(4):419 424.
122. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for Cardiac Rehabilitation Programs. Champaign, Ill: Human Kinetics Publications; 1991:68.

123. Sheldahl LM, Wilke NA, Tristani FE. Exercise prescription for return to work. *J Cardiopulm Rehabil.* 1985;5:567-575.
124. Balady GJ, Fletcher BJ, Froelicher ES, Hartley LH, Krauss RM, Oberman A, Pollock ML, Taylor CB. Cardiac rehabilitation programs. Scientific statement. *Circulation.* 1994;90:1602-1610.
125. Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation.* 1993;87:1-20.
126. Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation.* 1985;72(suppl V):V-123-V-135.
127. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation.* 1982;66:1146-1149.