



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Miloš Lj Stević

**KVALITATIVNA I SEMIKVANTITATIVNA ANALIZA
PERFUZIONE SCINTIGRAFIJE MIOKARDA U
DIJAGNOSTICI, PROCENI TEŽINE I LEČENJU
KORONARNE BOLESTI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2015.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Miloš Lj Stević

**QUALITATIVE AND SEMIQUANTITATIVE
ANALYSIS OF MYOCARDIAL PERFUSION
SCINTIGRAPHY IN DIAGNOSTICS,
SEVERITY ESTIMATION AND TREATMENT OF
CORONARY HEART DISEASE**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2015.

Mentor :

Prof. dr Marina Vlajković, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Komisija:

Prof. dr Goran Koraćević, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet – predsednik komisije

Prof. dr Marina Vlajković, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet – član komisije

Prof. dr Slobodan Ilić, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet – član komisije

Prof. dr Milena Rajić, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet – član komisije

Prof. dr Milovan Matović, Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet – član komisije

Datum odbrane: _____

KVALITATIVNA I SEMIKVANTITATIVNA ANALIZA PERFUZONE SCINTIGRAFIJE MIOKARDA U DIJAGNOSTICI, PROCENI TEŽINE I LEČENJU KORONARNE BOLESTI

Rezime

Uvod

Koronarna bolest zauzima prvo mesto po morbiditetu i mortalitetu u svetskim razmerama. Kako su ovom bolešću sve više pogođeni mlađi ljudi, naročito u nerazvijenim i zemljama u razvoju, sve su veći naponi usmereni ka preveniranju, ranom otkrivanju i lečenju koronarne bolesti. Prevencija pojave koronarne bolesti usmerena je ka modifikaciji faktora rizika kao što su gojaznost, fizička neaktivnost, dijabetes i pušenje duvana, čija je uloga u etiopatogenezi ovog oboljenja nedvosmisleno dokazana. Sa druge strane, u dijagnostici koronarne bolesti, sve više učestvuju različite vizualizacione metode medicinske dijagnostike, dok su perkutane invanzivne intervencije sve više okrenute ka terapiji, u smislu otklanjanja uzroka ishemijske bolesti miokarda nastale zbog stenoza ili okludiranja koronarnih arterija. Perfuziona scintigrafija miokarda jednofotonskom emisijom tomografijom (SPECT MPI) je nuklearna medicinska neinvanzivna dijagnostička metoda kojom je moguće sagledati postojanje ishemijskih promena na miokardu leve srčane komore, nastalih kao posledica postojanja stenoz ili okluzije koronarnih arterija, kako kod pacijenata sa izraženom simptomatologijom, tako i kod asimptomatskih pacijenata sa postojećim faktorima rizika.

Cilj rada

Cilj istraživanja bio je procena dijagnostičke tačnosti perfuzione scintigrafije miokarda jednofotonskom emisijom tomografijom (SPECT MPI), u ranoj detekciji, proceni težine i lečenju koronarne bolesti kod četiri grupe pacijenata: pacijenata suspektnih na postojanje ishemijske bolesti srca, u umerenom riziku za postojanje, ali bez ranije detektovane koronarne bolesti; pacijenata koji imaju diabetes mellitus tip-II, nalaze se u umerenom riziku za postojanje ishemijske bolesti srca, bez ranije detektovane koronarne bolesti; pacijenata kod kojih su u prethodnoj terapiji upotrebljene nehirurške metode lečenja koronarne bolesti; i kod pacijenata kod kojih su u prethodnoj terapiji upotrebljene hirurške metode lečenja koronarne bolesti.

Pacijenti i metodologija

U studiju su uključivani pacijenti sa umerenim rizikom za postojanje koronarne bolesti po pretest verovatnoći koja je izračunavana preko Djukovog kliničkog zbira. Ukupno je pregledano 394 pacijenta, 215 muškaraca i 179 žena, prosečne starosti $59,4 \pm 9,9$ godina, podeljenih u sledeće grupe: pacijenti sa umerenim rizikom za postojanje ishemije miokarda, bez ranije detektovane koronarne bolesti (AP grupa, 258 pacijenata); pacijenti koji boluju od diabetes mellitusa tip-II, sa umerenim rizikom za postojanje ishemije miokarda, ali bez ranije detektovane koronarne bolesti (DM grupa, 57 pacijenata); pacijenti kojima je ranije urađena nehirurška metoda lečenja koronarne bolesti (PCI grupa, 52 pacijenta); pacijenti kojima je u ranijem periodu urađena hirurška metoda lečenja koronarne bolesti (BP grupa, 27 pacijenata). Svim pacijentima urađena je perfuzionna scintigrafija miokarda jednofotonskom emisijom tomografijom po dvodnevnom protokolu, na dvodetektorskoj gama kameri. Prvog dana je urađena studija sa aplikacijom radiofarmaka neposredno nakon prestanka testa fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci, dok je drugog dana učinjena studija u mirovanju. Kod pacijenata kod kojih su evidentirani perfuzioni defekti na stres studiji, prilikom izvođenja studije u mirovanju, 5 minuta pre aplikacije radiofarmaka, prethodila je dijagnostička aplikacija koronarnog dilatatora u cilju procene vijabilnosti ishemijom pogođenog miokarda. Aplikacija dilatatora je učinjena sublingvalno. Dobijeni scintomogrami kvalitativno su procenjivani u smislu postojanja perfuzionih defekata, čije je prisustvo predstavljalo patološki nalaz. Kvantitativni parametri, sumirani skor u stresu, sumirani skor u restu, sumirani skor razlike, endijastolna i endsistolna zapremina leve srčane komore, ejekciona frakcija leve komore, tranzitorna ishemijska dilatacije leve srčane komore, šematski prikaz zona irigacije koronarnih arterija i procenat miokarda zahvaćenog perfuzionim defektom, određivani su pomoću 4DMSPECT softverskog paketa za kvantifikaciju. Koronarografija je urađena kod 128 ispitanika, i to kod 30 od 258 iz AP grupe, kod 27 od 57 iz DM grupe, kod 49 od 52 ispitanika iz PCI grupe kao i kod 22 od 27 ispitanika BP grupe. Koronarografski nalazi podeljeni su na tri kategorije: stenoza koronarne arterije do 29%, stenoza od 30% do 69% i stenoza preko 70%. Poređenje nalaza rađeno je statističkom obradom podataka u programskom paketu IBM® SPSS® Statistics 20. Vrednosti su prikazivane kao srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija ili kao pojedinačne vrednosti. Za testiranje značajnosti razlika srednjih vrednosti nezavisnih uzoraka korišćena je metoda analize varijanse (ANOVA). Za testiranje razlika srednjih vrednosti istih grupa u ponovljenom merenju je korišćen Studentov parni t-test. Za testiranje razlika proporcija je korišćen Pearsonov χ^2 test.

U odnosu na koronarografske nalaze, izračunavana je senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost i dijagnostička tačnost SPECT MPI nalaza.

Rezultati

Poređenjem rezultata perfuzione scintigrafije miokarda sa koronarografskim nalazom, pod uslovom da je za patološki rezultat smatran stepen stenozе koronarne arterije od 70%, dobijene su sledeće vrednosti parametara dijagnostičke tačnosti: senzitivnost 89%, specifičnost 42%, pozitivna prediktivna vrednost 86%, negativna prediktivna vrednost 50% i ukupna dijagnostička tačnost 74%. Korelacijom koronarografskih nalaza sa SPECT MPI metodom, pod uslovom da se u poređenje uključi stepen stenozе koronarne arterije od 30% do 69%, za sve četiri grupe pacijenata, dobijena je senzitivnost SPECT MPI od 91%, specifičnost 100%, pozitivna prediktivna vrednost 100%, negativna prediktivna vrednost 50% i ukupna dijagnostička tačnost metode 91%.

Diskusija

Prisustvo reverzibilnih perfuzionih defekata koji označavaju postojanje ishemije miokarda, koji su otkriveni kod pacijenata kod kojih nije uočeno postojanje specifične anginozne simptomatologije, odgovaralo je postojanju „neme“ ishemije miokarda. Tip ishemije miokarda koja egzistira bez prisutne simptomatologije, javlja se, kako u opštoj populaciji, tako i u specifičnim populacijama pacijenata, kao što su oni koji boluju od dijabetesa. Detekcija fiksnih perfuzionih defekata u istim grupama pacijenata, odgovarala je literaturnim podacima o postojanju klinički “nemog”, fibrozno izmenjenog miokarda leve srčane komore. Dobijanje perfuzionih defekata na perfuzionoj scintigrafiji miokarda kod pacijenata koji su na koronarografijama imali detektovane anatomske nesigifikantne stenozе koronarnih arterija, objašnjava se postojanjem hemodinamske sigifikantnosti ovakvih stenozа. Poređenjem rezultata perfuzione scintigrafije miokarda sa postojanjem ili odsustvom stenozе na koronarografijama, kada je kao dijagnostički parametar za procenu sigifikantnosti stenozе određivana vrednost od preko 70%, dobijeni su nešto niži parametri dijagnostičke tačnosti nuklearno medicinske metode. Međutim, poređenjem rezultata dobijenih perfuzionom scintigrafijom miokarda sa rezultatima koronarografije kada je kao dijagnostički parametar uzet podatak o prisustvu stenozе od 30% do 69%, detektovana je visoka specifičnost, senzitivnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost i ukupna dijagnostička tačnost nuklearno medicinske dijagnostike koronarne bolesti.

Zaključak

Rezultati upućuju na veliki značaj perfuzione scintigrafije miokarda u detekciji ishemije miokarda u grupi pacijenata sa umerenim rizikom za postojanje koronarne bolesti. Perfuziona scintigrafija miokarda se pokazala značajnom u otkrivanju “nemih” infarkta miokarda u istoj grupi pacijenata. Nuklearno medicinska metoda se pokazala kao pouzdani dijagnostički alat u otkrivanju ishemije miokarda kod pacijenata koji boluju od dijabetes mellitusa. Ovakvi rezultati perfuzione scintigrafije miokarda kod pacijenata sa dijabetesom bez ranije dijagnostikovane koronarne bolesti, u velikoj meri pomažu planiranju strategije kako u pogledu dodatne dijagnostike, tako i u pogledu planiranja terapijskog pristupa. SPECT MPI se pokazala pouzdanom metodom u smislu izbora pacijenata iz PCI grupe za ponovljenu invanzivnu dijagnostičko-terapijsku nehiruršku metodu u cilju lečenja novonastale ishemije miokarda. U isto vreme, SPECT MPI pokazuje svoj značaj u proceni izbora pacijenata koji ne bi imali koristi od ponovljene PCI, čime se izbegava nepotrebno upućivanje pacijenata na invanzivne dijagnostičko-terapijske procedure. SPECT MPI procedura, svojom visokom senzitivnošću i specifičnošću, ima veliki značaj u proceni i izboru pacijenata sa ishemijom nakon BP procedura u planiranju invanzivne dijagnostike i terapije u cilju lečenja novonastale ishemije miokarda. Korelacijom SPECT MPI studija sa koronarografskim nalazom dobijena je visoka senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost, odnosno visoka sveukupna tačnost procedure u AP, DM, PCI i BP grupama pacijenata. Uzevši u obzir sve navedeno, nameće se zaključak, da SPECT MPI ima veliki značaj u detektovanju ishemijske bolesti srca u svim ispitivanim grupama pacijenata, odnosno da predstavlja značajan dijagnostički alat kako u proceni težine, tako i u planiranju terapijskog pristupa pacijentima sa ishemijskom bolešću srca.

Ključne reči: Perfuziona scintigrafija miokarda, Kvalitativna analiza, Semikvantitativna analiza, Koronarna bolest.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Nuklearna medicina

UDK broj: B 145

QUALITATIVE AND SEMIQUANTITATIVE ANALYSIS OF MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHY IN DIAGNOSTICS, SEVERITY ESTIMATION AND TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE

Summary

Introduction

Coronary heart disease takes the first place in morbidity and mortality worldwide. As this disease increasingly affects younger people, especially in underdeveloped and developing countries, great efforts are being made aimed at prevention, early detection and treatment of coronary artery disease (CAD). Prevention of coronary heart disease is aimed at modifying risk factors such as obesity, physical inactivity, diabetes, and smoking tobacco, the role of which in the pathogenesis of this disease has unequivocally been proven. On the other hand, the diagnosis of coronary artery disease increasingly involves different methods of imaging in medical diagnostics, while percutaneous interventions are more oriented towards the therapy in terms of eliminating the causes of myocardial ischemia due to stenosis or occlusion of the coronary arteries. Myocardial perfusion scintigraphy with single photon emission tomography is non-invasive nuclear medicine diagnostic method by means of which it is possible to determine the possible existence of ischemic changes in the myocardium of the left ventricle, resulting from the existence of stenosis or occlusion of the coronary arteries in patients with existing symptoms, and in asymptomatic patients with existing risk factors.

Aim

The aim of this study was to estimate diagnostic accuracy of myocardial perfusion scintigraphy with single photon emission tomography in early detection of coronary artery disease in four groups of patients: the patients suspected of the existence of ischemic heart disease at moderate risk of existence of coronary artery disease without previous history; the patients suffering from diabetes mellitus at moderate risk of existence of ischemic heart disease without previous history of coronary artery disease; the patients who underwent non-surgical methods of treatment of coronary artery disease by means of transluminal percutaneous approach; and the patients who underwent surgical method of treatment of coronary artery disease.

Patients and methodology

The study included patients with a moderate risk of coronary artery disease assessed by pretest probability calculated by means of the Duke Clinical Score's. The total number of examined patients was 394, 215 men and 179 women, mean age 59.4 ± 9.9 years who were divided into the following groups: patients with moderate risk of the existence of myocardial ischemia, without previously detected coronary artery disease (AP group, 258 patients); patients suffering from diabetes mellitus with moderate risk of myocardial ischemia, without previously detected coronary heart disease (DM group, 57 patients); patients who previously underwent non-surgical method of treatment of coronary artery disease (PCI group, 52 patients) and patients who underwent surgical method of treatment of coronary artery disease (BP group, 27 patients). All patients underwent myocardial perfusion scintigraphy with single photon emission tomography (SPECT MPI) made by two-day protocol. SPECT MPI was performed on double headed gamma camera. On the first day of the study application of radiopharmaceuticals was done immediately after the termination of exercise treadmill testing, while on the second day the study was done at resting state. In patients with perfusion defects recorded on stress study application of radiopharmaceuticals was preceded by a diagnostic application of coronary dilators at the rest study, in order to assess the viability of the affected myocardial ischemia. Application of dilators was made sublingually. Scintomograms obtained with SPECT MPI studies were evaluated qualitatively in terms of the existence of perfusion defects, which was a pathological finding. Quantitative parameters (summed score in stress, summed score at rest, summed difference score, diastolic and systolic volumes of the left ventricle, left ventricular ejection fraction, transient ischemic dilation of the left ventricle, schematic view of coronary artery irrigation zone, the percentage of affected myocardial perfusion defect) were determined by 4DMSPECT software package for quantification. Coronary angiography was performed in 128 patients, in 30 of 258 from the AP group, in 27 of 57 from DM groups, in 49 of 52 patients from the PCI group and in 22 of 27 subjects BP group. Finding on coronary angiography was categorized in group with stenosis under 30%, stenosis between 30% and 69%, and stenosis over 70% of coronary artery. Comparison of findings was done using statistical analysis software package, IBM® SPSS® Statistics 20. Values are shown as mean $\pm$ standard deviation or as individual values. For testing the significance of differences in mean values of independent samples, method of analysis of variance (ANOVA) was used. To test the differences in mean values of the same group in the repeated measurement Student paired t-test was used. To test the difference

between proportions Pearson X2 test was used. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and diagnostic accuracy of SPECT MPI findings were calculated in relation to coronary angiography

Results

By comparing SPECT MPI with coronary angiographic findings under presumption that the level of stenosis of coronary artery of 70% was considered abnormal, the following results were obtained: 89% sensitivity, 42% specificity, 86% positive predictive value, 50% negative predictive value and 74 overall diagnostic accuracy. Correlation of findings obtained on coronarography with SPECT MPI method, with stenosis of coronary arteries obtained in coronarograms of 30% to 69%, for all four groups of patients showed 91% sensitivity of SPECT MPI, 100% specificity, 100% positive predictive value, 50% negative predictive value and 91% of overall diagnostic accuracy of the method.

Discussion

Reversible perfusion defects that indicate the existence of myocardial ischemia, which were found in patients without the existence of the specific anginal symptoms, coincided with the detection of "silent" myocardial ischemia. Type of myocardial ischemia that exists without symptomatology, occurs in the general population, and in specific populations of the patients such as those suffering from diabetes. The result corresponding to the facts found in the literature about the existence of "silent" myocardial ischemia was detected in our study. Detection of fixed perfusion defects correlated with the existence of clinically "silent" fibrotic altered myocardium, recognised in the literature. Getting perfusion defects on myocardial perfusion scintigraphy in patients in which we had detected anatomically insignificant stenosis of the coronary arteries, explains precisely the existence of hemodynamic significance of stenosis. Comparing the results of myocardial perfusion scintigraphy with the existence or absence of stenosis in coronary angiography, when as a diagnostic tool for assessing the significance of stenosis was value of over 70%, the resulting parameters of diagnostic accuracy of nuclear medicine method was slightly lower. However, comparing the results obtained with myocardial perfusion scintigraphy with the results of coronary angiography, when presence of coronary artery stenosis of 30% to 69% was encountered, high sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, and overall diagnostic accuracy of nuclear medicine method was achieved in diagnosis of coronary artery disease.

Conclusion

The results provide information about great importance of SPECT MPI in detection of myocardial ischemia in the group of patients with intermediate risk of coronary artery disease. SPECT MPI has proven to be significant in detecting "silent" myocardial infarction in the same group of patients. In addition, it has turned out to be a reliable diagnostic tool in the detection of ischemia, in asymptomatic patients suffering from diabetes mellitus. The results of SPECT MPI studies in patients with DM without previous detection of coronary disease are extremely useful for strategy plan both in terms of additional diagnostics and adequate therapeutic approach. SPECT MPI has shown to be a reliable method in terms of selection of PCI patients for repeated invasive diagnostic and therapeutic non-surgical method of treatment of newly developed myocardial ischemia. At the same time, SPECT MPI shows its importance in assessing the selection of patients who would not benefit from the repeated PCI, whereby invasive diagnostic and therapeutic procedures are avoided. High sensitivity of SPECT MPI procedures is of great importance in the evaluation and selection of patients with ischemia after BP procedures in planning invasive diagnostics and therapy for the treatment of newly developed myocardial ischemia. Correlation of SPECT MPI studies and coronarography showed high sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, as well as high overall accuracy of the procedure in AP, DM, PCI and BP groups of patients. This result suggests that SPECT MPI is of great importance in detecting ischemic heart disease in all groups of patients, and that it is an important diagnostic tool in the evaluation and planning of the therapeutic approach in patients with CAD.

Keywords: Myocardial perfusion scintigraphy, Qualitative analysis, Semiquantitative analysis, Coronary artery disease.

Scientific field: Medicine

Special scientific field: Nuclear medicine

UDC number: B 145

Sadržaj:

	Strana
Rezime	4
Summary	8
1. UVOD	15
1.1. Ishemijska bolest srca	15
1.1.1. Anatomija i fiziologija koronarne cirkulacije	15
1.1.2. Regulacija srčanog krvnog protoka	18
1.1.3. Epidemiologija ishemijske bolesti srca	20
1.1.4. Klasifikacija ishemijske bolesti srca	21
1.1.5. Patofiziologija ishemijske bolesti srca	21
1.2. Ateroskleroza	23
1.2.1. Oštećenje endotela	24
1.2.2. Histopatologija aterosklerotske lezije	25
1.2.3. Oksidativni stres – Uloga LDL	26
1.2.4. Hipoteza inflamacije – infekcije	27
1.2.5. Kalcifikacija koronarnih arterija	29
1.2.6. Patoanatomija aterosklerotskog plaka i vaskularno remodelovanje	30
1.2.7. Tromboza koronarnih arterija	32
1.2.8. Patofiziologija rupture aterosklerotskog plaka	33
1.3. Ishemijsko oštećenje kardiomiocita	35
1.3.1. Influks jona kalcijuma u oštećenju mitohondrija	37
1.3.2. Neurohumoralne promene u oštećenju srčanog mišića	41
1.3.3. Ćelijske promene na kardiomiocitima izazvane ishemijom	41
1.4. Ishemija miokarda	43

1.4.1. Kolateralni koronarni krvotok	45
1.4.2. Posledice ishemije	46
1.4.3. Ošamućeni i hibernirajući miokard	47
1.5. Metode za ispitivanje ishemijske bolesti srca	49
1.5.1. Laboratorijski testovi	49
1.5.2. EKG	49
1.5.3. Ehokardiografija	50
1.5.4. Kompjuterizovana tomografija srca	51
1.5.5. Magnetna rezonanca	51
1.5.6. Angiografija koronarnih arterija	51
1.5.7. SPECT perfuziona scintigrafija miokarda	53
1.5.8. Ergometrijski stres testovi	57
1.5.9. Pozitronska emisiona tomografija	66
1.6. Terapija ishemijske bolesti srca	67
2. CILJ RADA	69
3. METODOLOGIJA	70
3.1. Ispitanici	70
3.1.1. Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju	70
3.2. Pretest verovatnoća i klinički skor predikcije IBS	71
3.3. Test fizičkim opterećenjem	74
3.4. SPECT MPI	77
3.4.1. Priprema pacijenata i akvizicija	77
3.4.2. Radiofarmak	79
3.4.3. Obrada nalaza	80
3.4.4. Kvalitativna interpretacija	80

3.4.5. Semikvantitativna analiza	81
3.5. <i>Koronarna angiografija</i>	87
3.6. <i>Statistička obrada podataka</i>	89
4. REZULTATI	90
4.1. <i>Demografske karakteristike ispitanika</i>	90
4.2. <i>Pretest verovatnoća i klinički skor za postojanje koronarne bolesti</i>	94
4.3. <i>Test fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci</i>	95
4.4. <i>Perfuziona scintigrafija miokarda – kvalitativna procena</i>	101
4.5. <i>Perfuziona scintigrafija miokarda – semikvantitativna analiza</i>	105
4.6. <i>Koronarografija</i>	127
4.7. <i>Prikazi slučajeva</i>	144
5. DISKUSIJA	151
6. ZAKLJUČAK	199
7. LITERATURA	204
Prilog A - Lista skraćenica	231
Biografija autora	233
Izjave autora	234

1. UVOD

1.1. Ishemijska bolest srca

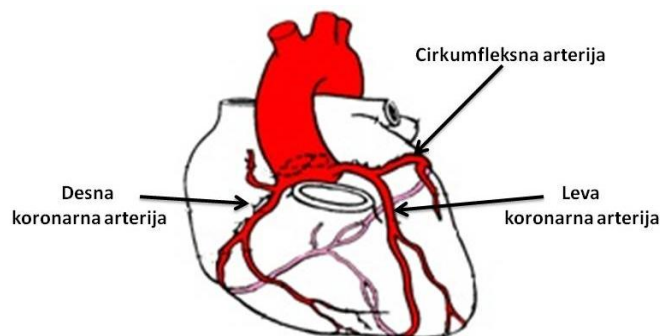
Jedna trećina ukupnog mortaliteta u muškoj, odnosno jedna četvrtina u ženskoj populaciji u Srbiji pripada ishemijskoj bolesti srca (IBS). Takvim procentima ovo oboljenje zauzima prvo mesto po mortalitetu, kako kod nas tako i u svetu.¹ Rano otkrivanje i pravilan pristup u lečenju ove bolesti spada u jedan od najodgovornijih zadataka lekara, upravo zbog toga što ovo oboljenje napada radno sposobno stanovništvo, te osim medicinskog ima i ogroman socioekonomski značaj.

Koronarna bolest (KB) ili koronarna insuficijencija (KI) su sinonimi za ishemijsku bolest srca. Neadekvatno snabdevanje dela srčanog mišića kiseonikom rezultira pojavom ishemije pogođenog segmenta, te je prethodni naziv u stvari i najprikladniji, jer prva dva u stvari ukazuju na mesto dešavanja patološkog procesa, a ne na proces “per se”. Uzroci pojave ishemijske bolesti su različiti. Najčešći među njima je aterosklerotska promena u nekoj od srčanih arterija. U isto vreme ne može se zanemariti uzrokovanoost izazvana drugim patološkim stanjima kao što su embolijska opstrukcija ili opstrukcija izazvana arteritisom. Vazospazam, hipotenzivna stanja, bolesti aortnih zalistaka ili abnormalno ishodište koronarnih arterija, kao posledica kongenitalnih anomalija takođe mogu biti uzrok pojave umanjenog snabdevanja srčanog mišića kiseonikom i posledične pojave ishemijske bolesti srca.

1.1.1. Anatomija i fiziologija koronarna cirkulacije

Trikuspidna aortna valvula sastoji se iz desnog i levog koronarnog i posteriornog, nekoronarnog kuspisa. Iznad pomenutih koronarnih kuspisa nalaze se anatomska proširenja aorte, nazvana koronarni Valsalvini sinusi koji predstavljaju ishodišta koronarnih arterija.² Levi Valsalvin koronarni sinus predstavlja ishodište leve koronarne arterije (LCA). Anteriorno položeni desni koronarni Valsalvin sinus polazno je mesto desne koronarne arterije (RCA). Leva koronarna arterija se odmah po svom nastanku deli na prednju descedentnu (LAD) i cirkumfleksnu (LCX) koronarnu arteriju (Slika 1). U 15 % slučajeva, između LAD i LCX rađa se treća grana LAD poznata kao ramus intermedius koja se ponaša kao dijagonalna grana LCX (Slika 1). Po nastanku LAD putuje kroz prednji interventrikularni usek do vrha srca. Prednja leva descedentna koronarna arterija irigira interventrikularni

septum i anterolateralni zid leve komore, svojim dijagonalnim granama. Prva dijagonalna grana koja se odvaja od LAD predstavlja granicu proksimalnog i srednjeg segmenta LAD.



Slika 1. Koronarne arterije

Cirkumfleksna koronarna arterija se nalazi u useku između leve pretkomore i leve komore. Daje svoje takozvane marginalne grane, koje omogućavaju perfuziju lateralnog zida leve komore. Marginalne grane LCX se u većini ljudi slepo završavaju. Međutim kod oko 10% pacijenata postoji takozvana leva dominantna cirkulacija gde marginalne grane LCX dostavljaju krv posteriornoj descendentnoj arteriji (PDA), čime u stvari LCX irigira inferiorni zid leve komore.

Desna koronarna arterija, po svom nastanku putuje kroz desni atriventrikularni usek, između desne pretkomore i desne komore, ka inferiornim partijama interventrikularnog septuma. U 50% do 60% pacijenata, prva grana RCA je mala konusna grana koja irigira desnu komoru, dok u 20 do 30% pacijenata ova grana izlazi direktno iz aorte. Druga grana RCA u 60% pacijenata irigira sinus, dok u 40% pacijenata irigacija sinusa potiče od LCX. Dijagonalne grane perfundiraju anteriorni zid desne komore, dok marginalne grane RCA vrše irigaciju inferiornog zida desne komore. RCA takođe daje grane za perfuziju atriventrikularnog čvora i u 60% pacijenata daju irigaciju za PDA odnosno perfuziju inferiornog zida leve komore i inferiornih partija interventrikularnog septuma. Ovakav način irigacije zovemo dominantnom desnom cirkulacijom.³ Koronarne arterije po svom nastanku putuju subepikardno, dajući svojim tokom grane koje vertikalno penetriraju miokard, vršeći njegovu irigaciju. Između glavnih koronarnih arterija postoje anastomoze koje u slučaju zdravih koronarnih arterija nemaju funkcionalni značaj. Anastomoze postaju funkcionalno značajne u slučajevima, kad jedan od delova miokarda bude pogođen ishemijskim promenama, omogućavajući dovoljno snabdevanje kiseonikom, u stanju mirovanja pacijenta.⁴

Protok krvi kroz koronarne arterije je u direktnoj proporciji sa arterijskim krvnim pritiskom a obrnuto je proporcionalan rezistenciji koja postoji u koronarnim arterijama i arteriolama. Jedna od specifičnih odlika koronarne cirkulacije je da se odvija uglavnom u dijastoli. To se dešava zbog kontrakcija miokarda koje u sistoli povećavaju rezistenciju koronarnih krvnih sudova, zaustavljajući protok krvi kroz koronarne arterije. Varijacije same anatomske građe koronarnih arterija su velike i može se reći da svaka individua ima svoj jedinstveni koronarni aparat. U isto vreme, raznolikost dijametra lumena koronarnih arterija je parametar koji zavisi od uzrasta, pola i drugih faktora, te i ova anatomska varijabla pokazuje veoma široki varijetet od od pacijenta do pacijenta.⁵ Glavna stabla koronarnih arterija kod odraslih sastoje se iz tri osnovna dela:

1. *Tunica adventitia*

- Vezivno tkivo
- Lamina elastica externa

2. *Tunica media*

- Glatko mišićne ćelije

3. *Tunica intima*

- Endotel
- Lamina elastica interna

Tunika adventitia, sačinjena je je od mreže vezivnog tkiva koje sa godinama povećava svoju gustinu. Unutrašnji deo tunike adventitiae koji se naziva lamina elastica externa sastavljena je uglavnom od elastičnih vlakana. Elastična vlakna ovog dela spoljne tunike koronarnih arterija imaju cirkularan raspored u odnosu na pravac pružanja arterije. Tunika media se sastoji, većim delom, od cirkularno raspoređenih glatkomišićnih ćelija. Između ovih glatkomišićnih ćelija, uočava se postojanje elastičnih vlakana koja se zgušnjavaju približavanjem ka lumenu koronarne arterije. Prelaz između tunike medije i tunike intime, označen je slojem organizovanog elastičnog veziva koje se naziva unutrašnjom elastičnom laminom. Ka samom lumenu koronarne arterije nalazi se sloj endotelnih ćelija. Upravo je tunika intima podložna promenama koje mogu u kasnijim stadijumima voditi u pojavu aterosklerotske izmenjenosti arterija. Sa starenjem dolazi do raslojavanja unutrašnje elastične

lamine na dva dela, od kojih je onaj ka endotelu sastavljen više od fibroelastičnih elemenata, a onaj ka tunika medija ima i fibromuskularne elemente. Pojava pukotina na unutrašnjoj lamini dešava se sa starenjem. Ove pukotine predstavljaju prva predilekciona mesta za nastanak budućih ateromatoznih promena i na kraju pojave ateroskleroze. Kapilari kojima se završavaju koronarne arterije na poprečnom preseku pokazuju da su sačinjeni od endotelnih ćelija, koje su u vezi sa pericitima, za koje se smatra da imaju ulogu u neurohumoralno kontrolisanoj kontrakciji kapilara. Endotelne ćelije u kapilarima su okružene samo bazalnom laminom. Uloga endotelnih ćelija kapilara se ne svodi samo na njihovu propustljivost za kiseonik, već i za mnoge druge funkcije, kao što su humoralna regulacija agregacije trombocita preko Von Willebrandovog faktora⁶, ili učešće u inflamatornim procesima u sadejstvu sa makrofagima.

1.1.2. Regulacija srčanog krvnog protoka

Protok krvi kroz srčani mišić regulisan je kako sistemskim, tako i lokalnim kontrolnim mehanizmima koji čine veoma složeni sistem regulacije čiji je cilj održavanje metaboličkih potreba kardiomiocita.

Lokalni mehanizmi kojima srčani mišić kontroliše krvni protok, podrazumevaju sadejstvo činilaca koji potiču od samih krvnih sudova, (miogeni i endotelni faktori) i tkivnih faktora koji uglavnom potiču od metaboličkih potreba samih kardiomiocita. Endotelni faktori kojima se lokalno reguliše krvni protok kroz srčani mišić čine azotni oksid (NO) i prostaciklin (PGI₂) kao vazodilatatorne supstance.⁷

Endotelin (ET-1) je peptidni vazokonstriktor koji potiče iz endotela, sastavljen je od 21 aminokiseline, i sekretuje se pod dejstvom angiotenzina II i antidiuretičnog hormona. Produkcija ET-1, inhibirana je od strane NO, PGI₂ i atrijalnog natriuretičnog peptida (ANP).⁸ Uprošćeno gledano, autoregulacija krvnog protoka kroz svaki organ, pa i kroz srce može se predstaviti kao odnos pritiska, protoka i otpora, formulom:

$$F = \frac{Pa - Pv}{R}$$

gde je F-protok, Pa-arterijski krvni pritisak, Pv-venski krvni pritisak i R-otpor. Protok krvi kroz koronarne arterije je takav da se preuzimanje kiseonika vrši u dijastoli. Potrošnja

kiseonika od strane srčanog mišića je najveća u poređenju sa ostalim velikim organima⁹ (Tabela 1).

Tabela 1. Potrošnja kiseonika na 100 g tkiva u različitim organima.

ORGAN	POTROŠNJA KISEONIKA (ml/min/100g tkiva)
Srce u miru	8
Srce u značajnom naporu	70
Mozak	3
Bubreg	5
Koža	0,2
Skeletni mišić u mirovanju	1
Skeletni mišić u značajnoj aktivnosti	50

Ovakvu potrošnju kiseonika je lako objasniti, ako se ukratko osvrnemo na metabolizam srčanih ćelija. Kardiomiociti, kao i sve ostale ćelije u organizmu, koriste adenosin tri fosfat (ATP), kao primarni izvor energije za Na/K ATP zavisnu pumpu, odnosno za kontrakciju i relaksaciju sarkomera. Za procese kontrakcije i relaksacije sarkomera je neophodan kalcijum čija se regulacija obavlja preko ATP-zavisnog transportnog mehanizma. Nivo ćelijskog ATP-a u kardiomiocitima zavisi od njegove potrošnje i proizvodnje. U isto vreme, kardiomiociti imaju veoma mali kapacitet za anaerobnu produkciju ATP-a, tako da nivo ATP u srčano mišićnim ćelijama, uglavnom zavisi od aerobne produkcije. U slučaju umanjenog snabdevanja kardiomiocita kiseonikom, doći će do sledstvenog pada nivoa ATP.¹⁰ Srčane ćelije koriste različite substrate za produkciju ATP-a, od čega preko 60% potiče iz masnih kiselina i samo 30% iz ugljenih hidrata. U slučajevima nedostatka masnih kiselina, srce može celokupne nivoe ATP-a proizvoditi iz glukoze, ili laktata u slučaju napornog fizičkog vežbanja. Kod postojanja umanjenog snabdevanja kiseonikom kardiomiociti mogu koristiti glikogen za produkciju energije, međutim, zbog oskudnih depoa glikogena, i istovremeno poremećenih ekstrakoronarnih izvora snabdevanja substratima za produkciju ATP-a, u slučajevima nastanka hipoksije dolazi do značajne potrošnje nivoa ATP-a u kardiomiocitima. Ovakav metabolizam srčanih ćelija zahteva povećanje koronarnog krvnog protoka u uslovima povećanog napora. Tada se javlja

takozvana *aktivna hiperemija* čiji je stepen proporcionalan povećanju zahteva za kiseonikom i nivou sekrecije regulatornih vazoaktivnih materija.¹¹

Kratki periodi ishemije koji se mogu javiti u srčanom mišiću, u slučajevima kada lokalni adaptivni mehanizmi u kratkom vremenskom periodu nisu u stanju da odgovore na povećane zahteve za kiseonikom izazivaju pojavu *reaktivne hiperemije*. Ovakav se mehanizam povećanja krvnog protoka kroz srčani mišić javlja nakon kratkotrajne okluzije koronarnog arterijskog krvnog suda. Praktično, postojanje tkivne hipoksije izaziva sintezu vazoaktivnih materija, što za rezultat ima pojavu vazodilatacije arteriola. Supstanca koja igra ključnu ulogu u mehanizmu reaktivne hiperemije srčanog mišića je adenozin. Dilatacija arterijskih krvnih sudova distalno od mesta kratkotrajne okluzije snižava rezistentnost u krvnom koritu, čime dolazi do posledičnog povećanja krvnog protoka.

1.1.3. Epidemiologija ishemijske bolesti srca

Krajem dvadesetog veka ishemijska bolest srca dostiže epidemijske razmere u svetu, pa i u Srbiji. Zemlje koje pripadaju grupi razvijenih, su početkom dvadesetog veka zabeležile pad mortaliteta od ovog obolenja, dok se sa druge strane mortalitet vezan za ishemijsku bolest srca u nerazvijenim i zemljama u razvoju drastično povećao. Ukupno gledano, ishemijska bolest srca i dalje zauzima prvo mesto po morbiditetu i mortalitetu.¹² Različite epidemiološke studije pokazale su postojanje visoke korelacije između pojave ishemijskih patoloških stanja miokarda i individualnih karakteristika pacijenata, tako da je zahvaljujući tome razvijen *koncept faktora rizika* za nastanak ishemijske bolesti srca.¹³ Među mnogobrojnim faktorima rizika čije postojanje može uticati na nastanak ili brži razvoj ishemijske bolesti srca, razlikujemo faktore na koje ne možemo uticati, (starost, muški pol, genetske osobine) i faktore na koje možemo uticati (niske vrednosti HDL, gojaznost, pušenje, hipertenzija, dijabetes melitus tip II (DMT-II), fizička neaktivnost, način ishrane).

Pomenuti faktori ne učestvuju prostim zbirom u povećanju rizika od nastanka ishemijske bolesti srca.¹⁴ Na primer, pušenje je udruženo sa tri do pet puta većim rizikom, dok pušenje i hiperholesterolemija udruženi, povećavaju rizik za nastanak IBS, četrnaest do šesnaest puta.¹⁵ Pad mortaliteta od ishemijske bolesti srca u razvijenim zemljama objašnjava se uglavnom redukcijom faktora rizika na koje se može uticati, veoma unapređenom dijagnostikom i posledičnim ranim otkrivanjem poremećaja, odnosno znatno poboljšanom medikamentoznom, a naročito invanzivnom terapijom.^{16,17}

1.1.4. Klasifikacija ishemijske bolesti srca

Jedan od najčešćih načina za klasifikovanje ishemijske bolesti srca je preko kliničkih manifestacija ove bolesti.

Kliničke manifestacije ishemijske bolesti srca:

- a. Sa bolovima
 - Stabilna angina pectoris
 - Varijantna angina pectoris
 - Nestabilna angina pectoris
 - Infarkt miokarda
- b. Bez bolova
 - Asimptomatska ishemija
 - Srčana insuficijencija
- c. Poremećaji srčanog ritma
- d. Iznenadna srčana smrt

Iako nema pravila u odnosu na vrstu i prisustvo pojedinih simptoma kod ishemijske bolesti srca, kod većine pacijenata vodeći simptom je anginozni bol. Uvek treba uzeti u obzir mogućnost postojanja ishemijske bolesti srca bez kliničkih simptoma.¹⁸

1.1.5. Patofiziologija ishemijske bolesti srca

Normalna srčana frekvenca u mirovanju omogućava potpunu ekstrakciju kiseonika od strane kardiomiocita iz krvi koronarnih arterija, tako da ekstrakciju kiseonika u uslovima povećanih zahteva za kiseonikom nije moguće povećati. Zdravo srce, shodno ovakvom mehanizmu ekstrakcije kiseonika, kompenzuje povećane zahteve jednostavnim povećanjem koronarnog protoka. Nemogućnost povećanja koronarnog protoka iz bilo kog razloga, vodiće u ishemiju.¹⁹ Ukratko, ishemija je posledica poremećene ravnoteže u snabdevanju srčanog mišića kiseonikom i njegovih trenutnih potreba. Činioci koji imaju ulogu u određivanju potreba miokarda za kiseonikom su srčana frekvenca, sistolna arterijska tenzija, kontraktilnost miokarda i tenzija samog srčanog mišića. Povećani fizički napor, izlaganje hladnoći, emocionalni stres, ili ukatko, sva ona stanja koja dovode do tahikardije,

hipertenzije, povećane kontraktilnosti ili povećanja tenzije zidova miokarda, dovode posledično do povećanih zahteva srčanog mišića za kiseonikom.

Poremećaj protoka kroz koronarne arterije može se javiti zbog smanjenja lumena izazvanog vazospazmom. Ovakav krvni sud, uglavnom je bez aterosklerotičnih promena, a osnovna karakteristika ishemije koja se javlja zbog spazma koronarnih arterija, je što se sama ishemija, najčešće praćena pojavom anginoznog bola, javlja pri različitim nivoima fizičkog napora i u različitim stanjima.²⁰ Ovakav poremećaj naziva se **primarnom ishemijom miokarda**.

Postojanje aterosklerotskih promena u jednoj ili više koronarnih arterija, dovodi do suženja lumena krvnog suda na mestu postojanja aterosklerotskog plaka. Ovakav krvni sud, takođe, u stanjima povećanog zahteva za kiseonikom, neće biti u stanju da isporuči veću količinu krvi, te će se usled toga opet javiti ishemija miokardnog područja kojeg ovakva koronarna arterija irigira. Karakteristika ovakve ishemije miokarda je ta, da se ona javlja uvek na istom nivou opterećenja i naziva se **sekundarnom ishemijom miokarda**.

Najčešći oblik srčane ishemije je **mešovita ishemija miokarda**. Ovakav vid ishemije miokarda ispoljava se u različitim stanjima, različitim nivoima opterećenja, ili u mirovanju. Objašnjenje za ovakav vid ishemije je to da aterosklerotska lezija ne zahvata koncentrični segment arterije, već je pozicionirana ekscentrično. Ovakvom lezijom pogođen krvni sud, u segmentu koji nije pogođen arterosklerozom, ima očuvanu kontraktilnost i samim tim i mogućnost javljanja vazospazma, čak i u stanju mirovanja. Pojava vazospazma u delovima arterije koja je ekscentrično zahvaćena arterosklerozom dovešće do smanjenja, već umanjenog lumena krvnog suda i samim tim do disbalansa u snabdevanju kiseonikom i posledične ishemije u irigacionom području ovakvog krvnog suda.²¹

Osnovna lezija patološkog procesa koji dovodi do sužavanja lumena krvnog suda je aterosklerotska promena. Ateroskleroza izaziva patološko gomilanje lipida u zidu koronarne arterije, dok nakon ovog inicijalnog procesa dolazi do limfocitne infiltracije, vaskularne inflamacije, formiranja „plaka“ i posledičnog debljanja zida krvnog suda. Direktna posledica ovakve lezije je umanjen dijametar koronarne arterije i posledično umanjen krvni protok kroz sud pogođen aterosklerotskom promenom.

U ranim fazama nastajanja aterosklerotske promene, pre nego što su promene patoanatomski vidljive, dolazi do veoma suptilnih promena u endotelu koronarnih arterija

tako da on postaje disfunkcionalan. Bez fiziološke funkcije endotelnih ćelija i njihove mogućnosti da produkuju vazoaktivne dilatatorne agense, dolazi do poremećaja krvnog protoka, poremećaja relaksacije usled vazospazma, a sam proces se završava formiranjem krvnih ugrušaka koji mogu delimično ili potpuno okludirati arteriju.

1.2. Ateroskleroza

Patofiziološki proces koji vodi u intramuralno stvaranje plaka započinje u detinjstvu. Istorijski gledano, više je teorija uzelo učešće u objašnjavanju patofiziološkog procesa koji na kraju dovodi do morfofunkcijskog poremećaja koronarne arterije.

Teorija enkrustacije predložena je od strane Rokitanskog (Karl Freiherr von Rokitsky) 1851. godine.²² Ova teorija podrazumevala je da proces započinje u intimi koronarnog arterijskog krvnog suda, depozicijom tromba. Kasnija organizacija tromba podrazumevala je fibroblastnu infiltraciju trombotične mase, odnosno sekundarno taloženje lipida u leziji.

Rudolf Ludwig Karl Virchow je u okviru lipidne teorije iz 1856 godine pokušao da objasni lipidnu transudaciju u intimi krvnog suda kao i interakciju transudovnih lipida sa intra i ekstraćelijskim komponentama u patogenezi intimalne proliferacije i aterosklerotskih promena. Virhof, tada, aterosklerozi opisuje kao endarteritis deformans.²³

Hipoteza nastanka ateroskleroze predložena od strane Rosa i Glomseta navodi oštećenje endotela kao inicijalni korak u procesu formiranja plaka. Ova je hipoteza zasnovana na tome da eksces holesterola u eksperimentalnim životinjama izaziva oštećenje endotela. Ovako oštećeni endotel ima povećanu permeabilnost, što dozvoljava adheziju trombocita, penetraciju monocita kroz endotelne ćelije i kao rezultat, proliferaciju i migraciju glatko mišićnih ćelija.²⁴

Još jedna od teorija kojom je moguće objasniti nastanak aterosklerotske promene je Hipoteza inflamacije. U objašnjenju ove hipoteze ključnu ulogu u aterosklerozi imaju makrofagi, koji pod uticajem kolonijalnog faktora rasta preuzimaju eksces lipida. Kolonijalni faktor rasta produkuju stromalne ćelije koronarnih arterija, koji sa svoje strane privlači monocite u subendotelni prostor. Tamo monociti podležu modifikaciji i pretvaraju se u makrofage. Makrofagi svojim preuzimanjem i daljim metabolisanjem lipida produkuju peroksidazne produkte koji imaju dalje učešće u oštećenju zidova arterija.

Jedna od modifikacija teorije odgovora na povredu endotela podrazumeva postojanje tri različite vrste oštećenja endotela²⁵, koje se mogu klasifikovati na sledeći način:

- Tip I endotelnog oštećenja – funkcijsko oštećenje endotela sa minimalnom promenom strukture (povećana lipoproteinska permeabilnost i adhezija bele loze)
- Tip II endotelnog oštećenja – disrupcija endotela sa minimalnom trombozom
- Tip III endotelnog oštećenja – disrupcija endotela, sa oštećenjem medije koje može da dovede do ekstenzivne tromboze

Disfunkcijski ili oštećeni endotel predstavlja inicijalno mesto za početak nastanka arterioskleroze upravo zbog mnogobrojnih funkcija kojima kontroliše različite mehanizme preko kojih održava normalnim krvni protok kroz koronarne sudove. Funkcije endotela se mogu navesti kao:

1. Pružanje netrombogene intraluminalne površine krvnog suda – produkcija veoma potentnog dilatatora i inhibitora agregacije trombocita, prostaglandina (prostaciklina), odnosno prekrivenost njegove površine heparan sulfatom
2. Lučenje moćnog vazodilatatora – tiolizirana forma azot oksida (EDRF) čija je ključna uloga u održavanju arterijske homeostaze
3. Lučenje fibrolitičkih agenasa – plazminogen i von Willebrandov faktor
4. Lučenje različitih citokina i adhezionih molekula
5. Lučenje različitih vazoaktivnih supstanci – Angiotenzin, endotelin serotonin koji imaju ulogu u vazokonstrikciji

Pregledom ovih funkcija endotela i supstanci koje on aktivno luči jasno je da endotel ima veliku, ako ne i jednu od najvažnijih uloga u održanju vaskularnog tonusa koronarnih arterija, aktivaciji trombocita, regulisanju agregacije monocita i inflamacije, regulaciji metabolizma lipida, formiranju tromba i u regulaciji ćelijskog rasta i remodelovanju koronarnih krvnih sudova.

1.2.1. Oštećenje endotela

Endotelna povreda ili oštećenje endotela se pojavljuje kao krucijalan događaj u inicijaciji aterosklerotske lezije.²⁶ Sam mehanizam nastanka oštećenja još uvek nije u potpunosti jasan. Zna se da postoje mnogobrojni faktori koji svojim postojanjem utiču na

nastanak početnih ateroma i još bolje, čijim se isključivanjem inicijalne lezije krvnih sudova ili zaustavljaju na zatečenom nivou ili se čak smanjuju. Mnoga klinička stanja dovode do pojave oštećenja endotela. Oštećenje endotela uočavamo kod pacijenata kod kojih beležimo postojanje dislipidemije, hipertenzije, dijabetesa, kod starijih pacijenata, kod onih koji su izloženi nikotinu, odnosno kod onih koji su izloženi produktima različitih infekata, kao što je slučaj kod postojanja infekcije sa *Chlamydia trachomatis* ili *Helicobacter pylori*.²⁷ U skladu sa pomenutom teorijom faktora rizika, oštećenje endotela može biti lokalizovano ili generalizovano, prolazno ili perzistirajuće, a ogleda se u:

- Povećanoj permeabilnosti endotela za lipoproteine
- Opadanju produkcije azot oksida
- Povećanoj migraciji i adheziji leukocita
- Dominiranju protrombotičnih procesa
- Stimulaciji vaskularnog rasta
- Oslobađanju vazoaktivnih supstanci

1.2.2. Histopatologija aterosklerotske lezije

Aterosklerotska lezija pokazuje različite znake molekularno ćelijske ekspresije. Jedan od najprihvaćenijih načina klasifikovanja aterosklerotske lezije je po nomenklaturi koju je dao Sary.²⁸ Klasifikacija preko Sary sistema podrazumeva postojanje osam vrsta aterosklerotskih lezija poredanih po ekstenzivnosti.²⁹

Sary I - Lezija pokazuje veći afinitet za subendotelnu infiltraciju polimorfonuklearima i monocitima

Sary II – Subendotelni makrofagi počinju da preuzimaju velike količine LDL

Sary III – Makrofagi postaju penušave ćelije

Sary IV – Započinje eksudacija lipida i stvaranje lipidnog jezgra

Sary V – Migracija fibroblasta i glatkomišićnih ćelija, sa formiranjem fibroateroma fibroznom kapom i lipidnim jezgrom

Sary VI – Ruptura fibrozne kape sa posledičnom trombozom

Sary VII – Fibrokalifikacija Sary VI

Sary VIII – Pretežno kolageno izmenjena Sary VI

Sary VII i VIII predstavljaju stabilne aterosklerotične lezije.

Razvoj aterosklerotske lezije od Sary I do Sary VI kod nekih pacijenata traje od 10 do 15 godina. Kompleksnost samog mehanizma nastanka je verovatno jedno od objašnjenja za ovako dugačak period geneze lezije.

1.2.3. Oksidativni stres – Uloga lipoproteina male gustine (LDL)

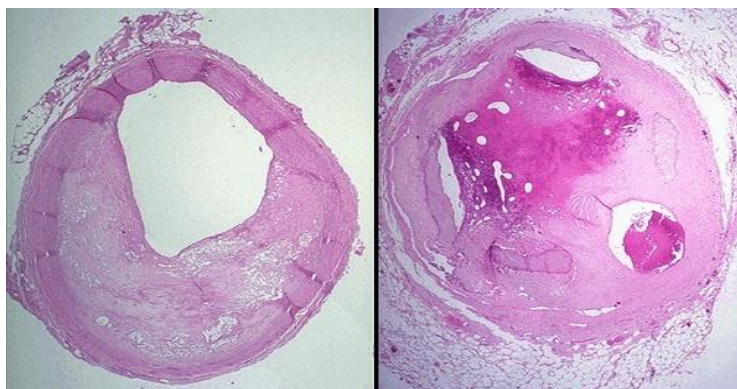
Jedan od najodgovornijih molekula u formiranju aterosklerotske lezije je lipoprotein male gustine (Low Density Lipoprotein – LDL).³⁰ LDL je jedna od frakcija holesterolskog krvnog pula. Čelije endotela imaju sposobnost da procesom oksidacije niskog nivoa modifikuju molekule LDL. Ovako izmenjeni molekuli lipoproteina male gustine ulaze u subendotelni prostor, prethodno vezani za svoje receptore i tu stimulišu čelije krvnih sudova da produkuju citokine. Citokini sa svoje strane mobilišu monocyte, koji vrše dalju oksidaciju LDL. Ovako modifikovani molekuli LDL imaju veliki afinitet za receptore smeštene na površini makrofaga, koji dalje ingestijom LDL doživljavaju svoju transformaciju u penušave čelije. Oksidovani LDL je veoma aterogena supstanca i kao takav odgovoran je za niz promena koje na kraju dovode do formiranja zrele ateroskleroze koronarnih arterija.³¹ Oksidovani LDL ima uticaj na nastanak lezija preko više različitih faktora. Prvi mehanizam je donekle objašnjen preko stimulacije makrofaga da kao čelije sakupljači uzimaju sve ono što je strano tkivu u kome se nalaze, pa i oksidovani LDL. Makrofagi svojim lipoksigenazama dalje oksidišu LDL i intraćelijskim gomilanjem produkata ovakve modifikacije masti, postaju penušave čelije.

Subendotelno pozicionirani LDL stimuliše čelije endotela da luče molekule koji promovišu adheziju leukocita, da luče faktore rasta, citokine koji sa svoje strane izazivaju proliferaciju glatkomišićnih ćelija, degradaciju kolagena i trombozu.

LDL suprimira sintezu azot oksida, odnosno stimuliše produkciju superoksida i vodonik peroksida, čime sprečava jedan od najvažnijih mehanizama lokalne kontrole koronarnog protoka u smislu već pomenute aktivne i reaktivne hiperemije (sprečavanje endotelom izazvane dilatacije).

Alteracija odgovora glatkomišićnih ćelija od strane LDL i njihovo prorastanje iz medije u intimu, danas je široko prihvaćeno kao uslov bez koga ne dolazi do stvaranja aterosklerotske lezije.

Ovakav razvoj događaja neizbežno vodi u stvaranje aterosklerotske promene koja ima tendenciju smanjenja lumena koronarne arterije, do okludiranja (Slika 2).



Slika 2. Stenoza i okluzija koronarne arterije aterosklerotskim plakom.

Još jedan od dokaza da LDL igra ključnu ulogu u nastanku patološkog stanja kojim se bavimo, je to da se antitela na oksidovani LDL u velikoj meri vezuju za površinu aterosklerotskog plaka, odnosno da kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda postoji ekscesna cirkulacija imunoaktivnog oksidovanog LDL u odnosu na kontrolnu grupu. Oksidacija LDL od strane ćelija endotela naziva se oksidativnim stresom i kao takva je danas široko prihvaćena kao inicijalna promena u nastanku ateroskleroze koronarnih arterija.

1.2.4. Inflamacije i infekcija

Hipoteza inflamacije, za nastanak ateroskleroze inicijalno optužuje monocite-makrofage i inflamatorni odgovor organizma.³² Mehanizmi kojima bi inflamatorni odgovor organizma mogao da utiče na nastanak, starenje, rupturu i organizaciju ateromatoznog plaka u poslednje vreme su predmet različitih istraživanja. Ako razmotrimo inflamatorni odgovor organizma uviđa se da bilo lokalno, bilo udaljeno, ovakvi procesi u organizmu imaju kao rezultat produkciju proinflamatornih citokina, kao što su interleukin 1B (IL-1B) ili tumorski nekroza faktor alfa (TNF- α). Ovakve supstance izazivaju svojim prisustvom produkciju adhezionih molekula, prokoagulanata, interleukina 6 (IL-6) i interleukina 27 (IL-27).³³ Povećane vrednosti IL-6 na jetru deluju tako što se povećava sinteza reaktanata akutne faze

kao što je ce reaktivni protein (CRP). CRP se sa svoje strane pokazao kao veoma validan prognostički faktor za nastanak akutnog infarkta miokarda. Upotreba niskih doza aspirina i redukcija nivoa CRP umanjila je rizik od nastanka akutnog infarkta miokarda (AIM) u grupi pacijenata sa najvišim nivoima CRP, odnosno pokazalo se da pacijenti posle revaskularizacije sa visokim nivoima CRP imaju mnogo goru prognozu i ishod u odnosu na pacijente sa niskim nivoima CRP-a.^{34,35}

U određenoj grupi pacijenata jednostavno nije moguće objasniti nastanak ateroskleroze postojanjem dislipidemije, zloupotrebe duvana, dijabetesa ili hipertenzije. Potraga za faktorom koji je izazvao pojavu aterosklerotskih promena kod pacijenata kod kojih prethodno nabrojanih činilaca nema, usmerena je činjenicom da postoji sve više pokazatelja da je ateroskleroza inflamatorna bolest. U tom svetlu, tragalo se za infektivnim agensom koji bi mogao biti identifikovan kao izazivač inflamatornog odgovara i posledičnu pojavu koronarne bolesti. Izolovanje samih infekata u ateromatoznim plakovima ili pozitivna serologija ukazali su na eventualnu povezanost *C. Pneumoniae*, *H. Pylori*, Citomegalovirusa i Herpes simplex virusa sa nastankom aterosklerotskih promena na koronarnim arterijama. Do sada najveću korelaciju između pojave aterosklerotskih plakova i postojanja infektivnog agensa, bilo u početnim, bilo u zrelim aterosklerotskim promenama, pokazao je *C. Pneumoniae*. On je pronađen u 70% do 100% uzoraka sa aterosklerotskih lezija dobijenih, bilo autopsijama bilo endarterektomijama.^{36,37} Uzročni mehanizam ovog infektivnog agensa objašnjava se i neposrednim lokalnim dejstvom na endotel, glatko mišićne ćelije i makrofage, odnosno sistemskim dejstvom preko citokina ili stimulacijom koagulacije.

Obe hipoteze proveravane su trajalima. Aplikacija medikamenata koji bi suprimirali osnovne procese za koje se sumnja da izazivaju aterosklerotske promene, nažalost, nije dala prave rezultate. Tako je u trajalima koji su podrazumevali aplikaciju antioksidanasa u cilju suprimiranja oksidativnog stresa, pacijentima aplikovan vitamin E, vitamin C ili beta karoten. Signifikantna razlika postignuta je u četiri od šest studija sa vitaminom E. Upotreba vitamina C ili beta karotena nije podrazumevala signifikantnu razliku u pojavi IBS ili AIM u kontrolnoj i ispitivanoj grupi. Aplikovanjem antimikrobnih lekova u pacijenata sa visokim titrom antitela na *C. Pneumoniae*, takođe nije postignuta signifikantna razlika u pojavi IBS ili AMI u odnosu na grupu koja je primala placebo.³⁷

Ovakvi rezultati su možda razočaravajući, ali oni ni u kom slučaju ne umanjuju važnost činjenice da je oksidisani LDL faktor koga uvek ima u ateromatoznoj promeni, odnosno da je u velikoj većini pacijenata u istim takvim lezijama prisutan *C. Pneumoniae*.

1.2.5. Kalcifikacija koronarnih arterija

Proces kalcifikacije koronarnih arterija, zajedno sa aterosklerotskim promenama značajno doprinosi pojavi koronarnog morbiditeta. Kalcifikacija koronarnog krvnog suda na mestu formiranja aterosklerotskog plaka, može uticati na njegovu rupturu. Sa druge strane, kalcifikacija bilo koronarnog krvnog suda, bilo aorte ili aortnih zalistaka može značajno uticati na pojavu komorbiditeta, odnosno na ishod lečenja koronarne bolesti, bilo nakon dilatacije i stentovanja, bilo nakon by-pass hirurgije.³⁸

Jedna od karakteristika kalcifikacije arterijskih krvnih sudova je to, da se ona javlja uglavnom u isto vreme i na koronarnim i na perifernim arterijama. Različite studije pokazale su da je proces kalcifikacije aktivan i regulisan proces i da se ni u kom slučaju ne svodi na pasivnu kristalizaciju. Takođe se došlo do zaključka da proces kalcifikacije aterosklerotskog plaka i kalcifikacije kostiju imaju veliku sličnost. Dalje, sam izgled kalcifikata koji se javlja u aterosklerotskom plaku ima gotovo istu građu kao početni kalcifikati koštanog matriksa. Kalcifikati koji se javljaju u aterosklerotskim plakovima imaju isti period pojave u smislu životnog doba, a to je druga decenija, kada se inače javljaju i početne masne pruge na endotelu arterija. Po mestu javljanja, opisana kalcifikacija je usmerena na intimu koronarnog krvnog suda.

Kalcifikacija koja se javlja u mediji krvnog suda, potpuno je nezavisna od intimalne i nije povezana sa aterosklerozom. Ova vrsta kalcifikacije arterijskih krvnih sudova nije povezana sa inflamacijom, odnosno javlja se u odsustvu deponovanja lipida. Postojanje kalcifikata tunike medije, sreće se u inače zdravih pacijenata starijeg uzrasta (Menckeborgova skleroza), odnosno kod onih boluju od dijabetes melitusa ili krajnjih stadijuma renalne slabosti.³⁹ Izgled kalcifikata u mediji arterija je linearan i oni se protežu uglavnom zajedno sa elastičnom laminom.

Na proces kalcifikacije mogu uticati kako komponente koje potiču iz glatkomišićnih ćelija, kao što su apoptotična telašca, a inače i same glatkomišićne ćelije mogu dobiti karaktersitike koštanih ćelija što je dokazano u kulturama tkiva. Zloupotreba vitamina D,

kalcijuma ili varfarina može indukovati pojavu ili pojačati već postojeći proces kalcifikacije zidova arterijskih krvnih sudova.^{40,41}

1.2.6. Patoanatomija aterosklerotskog plaka i vaskularno remodelovanje

Za lumen arterijskih krvnih sudova se u početku mislilo da pripada nepromenljivoj kategoriji. To bi posledično značilo da povećanje (rast) aterosklerotskog plaka neminovno vodi u smanjenje poprečnog preseka lumena koronarne arterije.⁴²

Međutim, sada se zna da čak i u fiziološkim događanjima može doći do promene poprečnog preseka krvnih sudova arterijskog tipa, u smislu povećanja dijametra. Dokaz za to su zatvaranje duktus arteriozusa, odnosno pojava kolateralnog arterijskog krvotoka.

Mehanizam kojim arterijski krvni sud održava dijametar svog lumena, povećavanjem ili smanjivanjem intime ili medije, naziva se remodelovanje. Ovakvo adaptivno delovanje pojedinih elemenata zida koronarnih arterija sreće se uglavnom u početnim fazama javljanja aterosklerotskih plakova. Adaptivni proces ima svoja ograničenja. Nastavak rasta aterosklerotskog plaka na kraju, po iscrpljivanju mogućnosti remodelovanja, neminovno vodi u suženje lumena krvnog suda, odnosno u poremećaj krvnog protoka u smislu njegovog smanjivanja.⁴³

Razlikuju se dva načina remodelovanja koronarnih arterija. Jedan od njih podrazumeva da zid krvnog suda na mestu pojave aterosklerotskog plaka započinje sa izbočivanjem put spolja, čime praktično čuva dijametar lumena intaktnim. Sam proces se naziva **pozitivnim remodelovanjem, ili remodelovanjem put spolja** (Slika 3). Ovakvim remodelovanjem, postiže se da plak praktično ne ulazi u inicijalni dijametar lumena, sve dok ne postigne negde oko 40% dijametra. Čak i tada, ovakav plak ne utiče na hemodinamske sposobnosti segmenta krvnog suda u kome se javio, dok ne postigne 70% inicijalnog lumena krvnog suda. Ovakav poremećaj krvnog suda se ne može otkriti inicijalnim dijagnostičkim procedurama, upravo zbog toga što ne daje signifikantne poremećaje protoka. Pozitivno remodelovanje moguće je vizualizovati intraluminalnim ultrazvučnim pregledom, a početna saznanja o ovakvim odbrambenim mehanizmima koronarnih krvnih sudova stečena su na nekropsijama. Pozitivno remodelovanje je moguće vizualizaciono sagledati novijim modalitetima medicinske vizualizacione dijagnostike.⁴⁴



Slika 3. Pozitivno remodelovanje koronarne arterije.

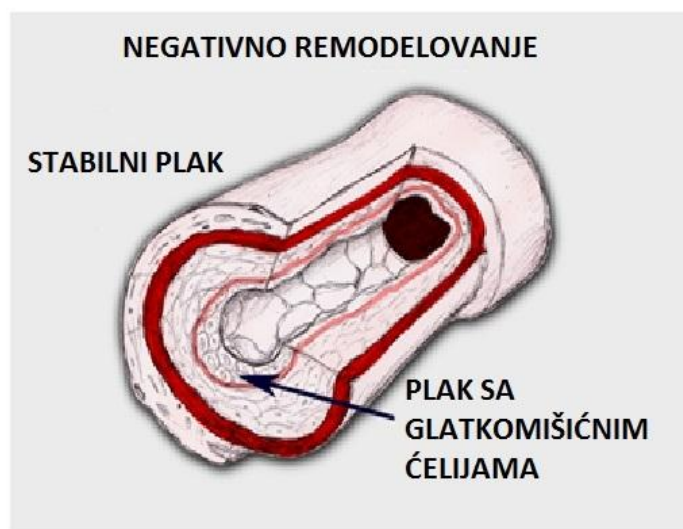
Mehanizam pozitivnog remodelovanja u tesnoj je vezi sa patofiziološkim dešavanjima koja prate pojavu aterosklerotskog plaka. U normalnim arterijama, pojava pozitivnog remodelovanja dešava se kao odgovor na promene protoka, rastezanje zida krvnog suda, odnosno na dejstvo humoralnih faktora, a sve u cilju očuvanja normalne tenzije arterijskog zida.⁴⁵

Tesna je povezanost između pojave pozitivnog remodelovanja i lučenja azotnog oksida od strane endotela. U isto vreme, značajan učinak na pojavu pozitivnog remodelovanja imaju i matriksne metaloproteinaze, enzimi koje luče inflamatorne ćelije, a čije je prisustvo nađeno u tkivnim uzorcima aneurizmatski izmenjenog zida arterijskih krvnih sudova. Pojava pozitivnog remodelovanja je čest odbrambeni mehanizam kronarnih arterija, dok se retko sreće u drugim arterijskim aparatima, kao što su na primer arterije donjih ekstremiteta. Plakovi koji se nalaze u pozitivno remodelovanim segmentima koronarnih arterija su uglavnom nestabilni i imaju izraženiju tendenciju izazivanja akutnog koronarnog sindroma, no što mogu da izazovu anginu pectoris. Nestabilni, ili vulnerabilni plakovi mogu egzistirati godinama.

Pozitivno remodelovanje može biti suprimirano od strane faktora rizika kao što su pušenje ili dijabetes. Primećeno je da različiti segmenti istog arterijskog suda mogu imati različit potencijal remodelovanja.

Manji broj aterosklerotskih promena pokazuje znake remodelovanja **ka unutra**, odnosno, znake **negativnog remodelovanja** (Slika 4). U ovakvim lezijama ne postoji dilatiranje zida krvnog suda put spolja. Intraluminalnim ultrazvučnim pregledima, ovakva

vrsta lezija pronađena je u 15% pacijenata sa stabilnom anginom pectoris.⁴⁶ Negativno remodelovanje, često se javlja nakon učinjene perkutane koronarne intervencije (PCI). Odgovor koronarne arterije posle učinjene PCI je u stvari bifazičan, gde se u periodu koji usledi odmah nakon intervencije, javlja pozitivno remodelovanje, da bi nakon određenog perioda vremena, lumen krvnog suda na mestu učinjene PCI bio značajno smanjen na osnovu negativnog remodelovanja.⁴⁷ Pojedine studije učinjene na pacijentima nakon PCI a koji su razvili signifikantnu restenozu, dokazano je da je 73% lezija u smislu restenoze izazvano negativnim remodelovanjem, a samo 27% proliferacijom intime na mestu PCI.



Slika 4. Negativno remodelovanje koronarne arterije.

Sa druge strane utvrđeno je da koronarne arterije u kojih je prisutna lezija u smislu pozitivnog remodelovanja imaju bolji ishod revaskularizacije nakon učinjene kateterizacije, nego one koje su pogođene negativnim remodelovanjem.⁴⁸

1.2.7. Tromboza koronarnih arterija

Veoma važan ako ne i najvažniji faktor u tranziciji stabilnog u nestabilni koronarni sindrom, odnosno u pojavi AIM, je tromboza koronarnih arterija. Fatalan ishod akutnog infarkta miokarda je u 70% do 80% praćen trombozom koronarnih arterija.⁴⁹ Veliki broj pacijenata kod kojih klinička prezentacija odgovara postojanju nestabilnog koronarnog sindroma, pokazuju u svojim laboratorjiskim analizama parametre koji odgovaraju postojanju aktuelnog trombotičnog procesa. Kod pacijenata sa nestabilnim sindromom uobičajen je nalaz povišenog d-dimera, protrombinskog faktora 1 i 2, odnosno, fibrinopeptida A. Sa druge

strane dokazano je uspešna upotreba atikoagulantne terapije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, odnosno akutnim infarktom miokarda.⁵⁰

Takođe, veoma je uspešno preveniranje tranzicije stabilne u nestabilnu IBS putem oralne primene aspirina. Ovo dokazuje krucijalan značaj tromboze koronarnih arterija, odnosno, značaj sprečavanja nastanka nestabilnog aterosklerotskog plaka i posledične tromboze.

Ruptura aterosklerotskog plaka dešava se u najvećem broju slučajeva u graničnom području između aterosklerotske lezije i zdravog krvnog suda. Ukratko, disrupcija fibrozne kape aterosklerotske lezije i kontakt visoko trombogene lipidne srži ateroma i krvi, predstavlja okidač u stvaranju intrakoronarnog tromba. Shodno tome, plakovi sa tanjom fibroznom kapsulom i bogatim lipidnim centralnim delom, nazivaju se nestabilni plakovi. Nestabilni plakovi obično po svojoj veličini i stepenu obstrukcije krvnog suda spadaju u one manje opstruktivne. Dokazano je da disrupcija aterosklerotskog plaka ne izaziva sama po sebi kliničke manifestacije nestabilne koronarne bolesti. Posledični rast aterosklerotske naslage zbog postojanja tromboze, takođe ne mora samostalno da izazove kliničke manifestacije. Pokazao se veoma važnim sastav srži aterosklerotske naslage, koji biva izložen eventualnim trombogenim faktorima. Pojedini plakovi imaju srž sačinjenu pretežno od lipidne komponente, dok pojedini disrupcijom fibrozne kape izlažu unutrašnjost pretežno sačinjenu od glatkomišićnih proliferisanih ćelija. Kod mnogih pacijenata koji su umrli od iznenadne srčane smrti, odnosno akutnog infakta miokarda nije autopsijom utvrđeno postojanje tromboze koronarnih arterija.⁵¹ Nakon erozije fibrozne kape aterosklerotske naslage, nekoliko je faktora koji svojim prisustvom modifikuju eventualni trombotski odgovor.

1. Karakter i veličina srži aterosklerotskog plaka koji je izložen krvnoj struji
2. Lokalni poremećaj laminarnog protoka krvi
3. Dubina oštećenja zida koronarnog krvnog suda
4. Poremećaj ravnoteže endogenih prokoagulatnih i antikoagulatnih faktora

1.2.8. Patofiziologija rupture aterosklerotskog plaka

Organizovana i uznapredovala aterosklerotska lezija sastoji se iz glatkomišićnih ćelija intime, makrofaga i T-limfocita, odnosno iz intra i ekstraćelijskih lipida. Iz ovakve histološke građe, jasno je da stabilnost aterosklerotskog plaka zavisi od ravnoteže između

glatkomišićnih ćelija i ćelija zapaljenja. Glatkomišićne ćelije poreklom iz intime koronarne arterije jedine su koje imaju sposobnost sintetisanja kolagena I i III, a ruptura plaka upravo zavisi od njegove veličine, kvaliteta i kvantiteta kolagena u fibroznoj kapi, količine i kvaliteta lipida u samom jezgru, odnosno od ekstenzivnosti zapaljenja u fibroznom pokrivaču plaka. Karakteristike nestabilnog, odnosno plaka koji je podložan rupturi bile bi:

1. Veliko lipidno jezgro
2. Povećani broj makrofaga
3. Velika aktivnost matriksnih metaloproteinaza
4. Mali broj glatkomišićnih ćelija
5. Povećana apoptoza glatkomišićnih ćelija
6. Tanka i fragilna fibrozna kapa

Distribucija stresa, koga trpi zid krvnog suda koji je pogođen aterosklerotskom lezijom, je takav da se najveće opterećenje nalazi upravo na graničnom delu između ateroma i zdravog zida koronarne arterije. Ovakvoj raspodeli stresa, doprinose, kako prisustvo same lezije, čime se menja konfiguracija zida krvnog suda i umanjuje lumen, tako i postojanje oštećenja unutrašnjosti zida zbog prisustva malih hematomskih polja. Granično područje aterosklerotske lezije bogato je prisustvom T-limfocita i glatkomišićnih ćelija, dok se u lipidnom jezgru najčešće sreće postojanje makrofaga, uglavnom već transformisanih u penušave ćelije. Glatkomišićne ćelije ne predstavljaju same po sebi faktor stabilnosti plaka, već svojim kolagenim produktima, imaju veliki uticaj na konzistentnost fibrozne kape plaka i samim tim na njegovu stabilnost.

Primećeno je da kod pacijenata sa nestabilnom IBS, plakovi imaju veću ekstenzivnost i veće lipidno jezgro, da postoji uglavnom pozitivno remodelovanje, dok kod pacijenata sa stabilnom IBS, srećemo fibrozne i kalcifikovane lezije sa više prisutnim negativnim remodelovanjem koronarnih arterija.^{52,53}

Prisustvo matriksnih metaloproteinaza (MMP) u ekscesu u aterosklerotskoj promeni ima za rezultat povećanu degradaciju kolagena, proteoglikana, elastina i fibronektina, što posledično umanjuje izdržljivost i konzistenciju fibrozne kape. Iz pomenutog seta enzima izdvajaju se četiri: MMP1 (intersticijska kolagenaza), MMP2 (gelatinaza A), MMP3 (stromelizin), MMP9 (gelatinaza B).

Citokini, tumor nekrotizirajući faktor alfa i interleukin 1 svojim prisustvom znatno ubrzavaju produkciju MMP. Ovakav mehanizam, u potpunosti odgovara rezultatu kojim se snižavanjem nivoa lipida kod pacijenata sa nestabilnom koronarnom bolešću, postiže njena stabilizacija.

1.3. Ishemijsko oštećenje kardiomiocita

Srčani mišić izgrađen je od kardiomiocita, visoko specijalizovanih poprečno prugastih mišićnih vlakana, međusobno spojenih u sincicijum. Funkcija srčanog mišića, u smislu njegove kontraktilnosti i održanja osnovne funkcije efektivne krvne pumpe, zavisi od miokarda, zalistaka, sprovodnog aparata srca i koronarne cirkulacije. Gruba podela miokardnog sincicijuma na atrijalne i ventrikularne kardiomiocite, zasnovana je uglavnom na njihovoj trodimenzionalnoj prostornoj organizaciji, ali donekle i na građi samih srčanomišićnih ćelija. Kardiomiociti srčanih komora, raspoređeni su cirkumferentno sa spiralnom orijentacijom.⁵⁴ U toku sistole dolazi do njihovog kontrahovanja, dok im diastola predstavlja relaksacioni period. Kardiomiociti pretkomora su generalno manjih dimenzija u odnosu na svoje ventrikularne pandane, imaju više nasumični prostorni raspored i mikroskopskim izgledom se donekle razlikuju od ventrikularnih kardiomiocita. Sincicijalna građa miokarda ostvarena je preko postojanja interkalarnih diskova koji povezuju pojedinačne mišićne ćelije u mrežu, čime je omogućena sinhronost kontrakcija srčanog mišića u celini.⁵⁵ Mehanizam kontrakcije kardiomiocita je veoma složen proces koji ukratko može biti predstavljen na sledeći način. Stimulacija kardiomiocita ima za rezultat otvaranje natrijumskih kanala na površini ćelijske membrane (sarkoleme), čime je omogućen ulazak jona natrijuma duž razlike u elektrohemijском gradijentu, ka unutrašnjosti ćelija. Ovakav fluks natrijum jona, dovodi do skoka akcionog potencijala kardiomiocita. Ova, takozvana nulta faza, nastavlja se takozvanom fazom platoa, koju karakteriše relativna nepromenjenost membranskog potencijala zbog toka kalcijumovih jona ka unutrašnjosti, odnosno izlaska jona kalijuma kroz specijalizovane kalijum jonske kanale. Repolarizacija se javlja u momentu kada tok jona kalcijuma biva zaustavljen, uz postojanje očuvanog protoka jona kalijuma put spolja. Povećanje koncentracije jona natrijuma i kalcijuma u unutrašnjosti srčanomišićne ćelije, ima za rezultat oslobađanje velikog broja kalcijumovih jona od strane sarkoplazmatskog retikuluma kroz specijalizovane kalcijum oslobađajuće kanale. Ovako oslobođen kalcijum vezuje se za molekule troponina i tropomiozina, što sa svoje strane

omogućava interakciju aktina i miozina preko njihovih unakrsnih veza, čime je omogućena kontrakcija srčanomišićne ćelije.⁵⁶

Proces relaksacije kardiomiocita nije još uvek u potpunosti razjašnjen, ali je definitivno vezan za povratak jona kalcijuma u sarkoplazmatski retikulum preko specijalizovanih molekula, među kojim razlikujemo Ca^{2+} - ATP-azu i fosfolamban.⁵⁷ Proces preuzimanja jona kalcijuma iz citoplazme je energetski zahtevan proces i zavisi od adenozin tri fosfata (ATP).

U svakom slučaju, kontrakcije kardiomiocita su proces koji stoji u direktnoj vezi sa sposobnošću ćelije da produkuje velike količine energije, što se sa svoje strane svodi na produkciju ATP. Ishemijsko oštećenje kardiomiocita usled poremećaja protoka kroz koronarne krvne sudove, svodi se upravo na depleciju ATP i posledično smanjenje nivoa ATP u ćeliji. Glavni put proizvodnje ATP u srčanomišićnim ćelijama je proces oksidativne fosforilacije adenozin difosfata putem redukcije kiseonika. Ovaj se proces odvija u mitohondrijama, preko specijalizovanog elektronskog transfera. Oksidativni stres prisutan u ishemijskom oštećenju, pogađa upravo mitohondrije. U nedostatku kiseonika i nutrijenata, zbog poremećenog, umanjenog ili potpunog nedostatka dotoka krvi do kardiomiocita, dolazi do oštećenja mitohondrija, posledično umanjene ili prekinute sinteze ATP i pada njegove koncentracije u citoplazmi. Neka druga tkiva, produkciju ATP zasnivaju na alternativnim mehanizmima, kao što je glikolitički mehanizam produkcije ATP ili iz glukoze koja je dostupna u telesnim tečnostima ili glikolizom glikogena. Ovakav alternativni put produkcije ATP javlja se i u kardiomiocitima, ali samo u slučaju nedostatka kiseonika. Mitohondrije su dakle, ključno mesto reagovanja ćelija na ishemijsko ili bilo kakvo drugo oštećenje, te kao takve imaju glavnu ulogu u mehanizmu ćelijske povrede ili ćelijske smrti.⁵⁸ Poremećaj funkcije mitohondrija dešava se na dva osnovna načina.

Bilo da je oštećenje izazvano oksidativnim stresom, bilo drastičnim povećanjem intraćelijskog kalcijuma, bilo peroksidacijom lipida, prvi mehanizam kojim organele zadužene za produkciju energije reaguju je pojava visoko provodljivih kanala u njihovoj membrani. Ovi kanali se nazivaju tranzicione pore mitohondrijalne permeabilnosti.⁵⁹ Njihova pojava utiče na gubitak membranskog potencijala mitohondrija, čime se remeti proces oksidativne fosforilacije, a samim tim dolazi i do posledičnog snižavanja nivoa intraćelijskog ATP neophodnog za mehanizam kontrakcije kardiomiocita.

Drugi mehanizam odgovora mitohondrija na negativnu noksu, je aktivacija apoptotičnih patofizioloških mehanizama preko jedinjenja koja se nalaze u prostoru između spoljašnje i unutrašnje membrane mitohondrija. Povećanje permeabilnosti spoljašnje mitohondrijalne membrane, dovodi do oslobađanja citohroma C ili takozvanih kaspaza⁶⁰, induktora sinteze apoptotičnih enzima, koji u krajnjoj liniji dovode do pokretanja procesa apoptoze, odnosno apoptotične ćelijske smrti. Apoptoza je proces kojim organizam uklanja ireverzibilno oštećene ćelije, putem njihove takozvane programirane smrti. Da li će preovladati proces ćelijske smrti koji vodi direktno u nekrozu ili će mehanizam biti ostvaren preko procesa apoptoze, zavisi upravo od ekstenzivnosti oštećenja mitohondrija.

1.3.1. Influks jona kalcijuma u oštećenju mitohondrija

Saznanje da smanjenje nivoa intraćelijskog kalcijuma u stvari rezultuje smanjenjem dejstva negativne nokse (ishemije) na oštećenje ćelija⁶¹ ukazuje da su kalcijumski kanali veoma važan medijator u nastajanju ćelijskog oštećenja ili smrti. Intraćelijska koncentracija jona kalcijuma je veoma niska u odnosu na nivo jona kalcijuma koje nalazimo u ekstraćelijskim tečnostima. Veći deo intraćelijskog kalcijuma se nalazi „zarobljen“ u endoplazmatskom retikulumu i u mitohondrijama. Mehanizmi kojima dolazi do povećanja intraćelijskog kalcijuma, upravo deluju tako što prvo oštećenjem membrane mitohondrija i endoplazmatskog retikuluma dolazi do povećanja nivoa intraćelijskog kalcijuma, a kasnije zbog posledičnog oštećenja plazma membrane dolazi i do povećanog infliksa jona kalcijuma iz ekstraćelijske sredine.⁶² Ovakav, ishemijom izazvan eksces jona kalcijuma, dovodi do aktivacije različitih enzima (proteaze, fosfolipaze, endonukleaze i atp-aze), usled čijeg se ubrzanog i pojačanog dejstva deteriorišu plazma membrana, molekuli intraćelijskog citoskeleta i genetski materijal ćelije, zbog čega dolazi do pada intraćelijske koncentracije ATP-a. Praktično, nivo ishemije određuje nivo intraćelijskog kalcijuma, a samim tim i pojavu ili neposredne nekroze i ćelijske smrti ili pojavu ireverzibilnog oštećenja u smislu programirane apoptotične ćelijske degradacije.⁶³

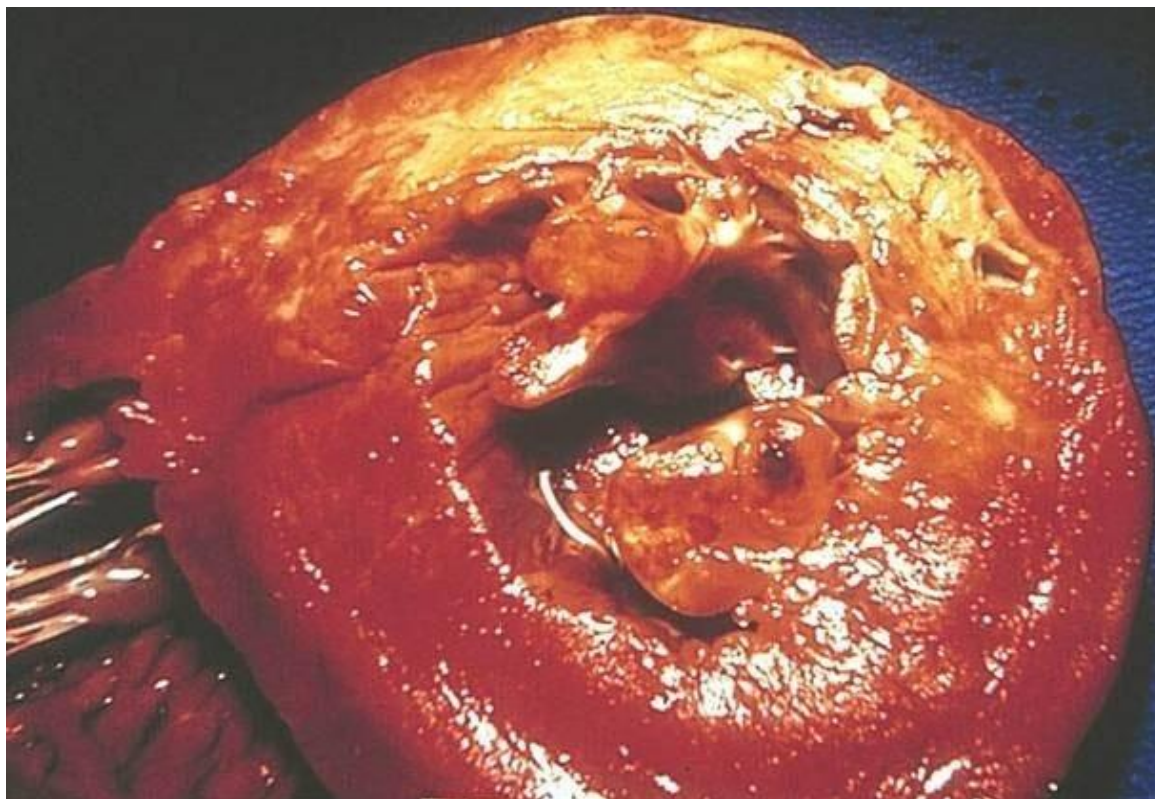
Kao rezime, nameće se zaključak da prekid dotoka krvi, dovodi do trenutnog prekida oksidativnog metabolizma, pada produkcije energetskih fosfata i akumulacije potencijalno toksičnih jedinjenja kao što je mlečna kiselina. Kako metabolizam kardiomiocita zavisi uglavnom od dotoka kiseonika, poremećaj koji je izazvan prekidom krvotoka u koronarnoj arteriji može dovesti do prekida funkcije u smislu kontraktilnosti kardiomiocita u roku od nekoliko desetina sekundi. Ovakav scenario može dovesti do otkazivanja srčane funkcije

mnogo pre same smrti kardiomiocita. I ako se javljaju u prvim minutima od nastanka okluzije koronarne arterije, odnosno od nastanka ishemije, promene kao što su relaksacija miofibrila, oticanje mitohondrija i samih kardiomiocita, odnosno deplecija glikogena, ove su promene potencijalno reverzibilne. Produženo trajanje teške ishemije miokarda (protok krvi umanjen na 10 % ili manje od normalnog), dovodi do strukturalnih promena na kardiomiocitima koje spadaju u ireverzibilne. Čak, potpuni prekid dotoka krvi do određenog miokardnog područja, dovešće do promena na kardiomiocitima koje vode u nekrozu, tek nakon 20-30 minuta od samog nastanka (Tabela 2).⁶³

Tabela 2. Približno vreme pojave ćelijskog poremećaja u odnosu na nastanak ishemije kardiomiocita.

Poremećaj	Vreme nastanka u odnosu na pojavu ishemije
Deplecija ATP	Sekunde
Gubitak kontraktilnosti	Manje od 2 minuta
Redukcija ATP na 50% od normalnog	10 minuta
Redukcija ATP na 10% od normalnog	40 minuta
Irevezibilno oštećenje ćelija	20-40 minuta
Mikrovaskularno oštećenje	Više od 1. sata

Oblasti miokarda koje irigiraju koronarne arterije koje mogu potencijalno umanjiti dotok krvi na 10% ili manje od normalnog, nazivaju se *rizičnim miokardom*. Opisano kašnjenje pojave ireverzibilnih miokardnih oštećenja, u odnosu na pojavu ishemije, daje sasvim dovoljno vremena za eventualnu intervenciju u smislu reperfuzije i očuvanja velikih oblasti rizičnog miokarda. Makroskopski, svetlosno mikroskopski i elektronmikroskopski nalaz na miokardu koji je pogođen potpunim prestankom dotoka krvi razlikuju se u različitim vremenskim periodima u odnosu na nastanak ishemije, te su za razvoj karakteristične slike infarkta potrebni dani (Slika 5).



Slika 5. Infarkt miokarda-anteriorni zid leve komore

Zavisnost izmedju izgleda patoanatomskih i histopatoloških promena i reverzibilnosti oštećenja u funkciji vremena data je u Tabeli 3.

Tabela 3. Morfološke promene tokom vremena u akutnom infarktu

Vreme	Makroskopski	Svetlosni mikroskop	Elektronski mikroskop
Reverzibilna oštećenja			
0–½ sata	Nema ih	Nema ih	Relaksacija miofibrila; gubitak glikogena; oticanje mitohondrija
Ireverzibilna oštećenja			
½–4 sata	Nema ih	Uobičajeno ih nema; talasast izgled vlakana po obodu	Gubitak kontinuiteta sarkoleme; amorfní denzitet mitohondrija
4–12 sati	Tamna išaranost (ponekad)	Rana koagulaciona nekroza; edem; hemoragija	
12–24 sati	Tamna išaranost	Aktuelna koagulaciona nekroza; piknotična jedra; hipereozinofilija miocita; marginalna traksta nekroza; rani neutrofilni infiltrat	
1–3 dana	Promena boje sa žućkastim centrom	Koagulaciona nekroza, sa gubitkom jedara i pruga; brza intersticijalna infiltracija neutrofilima	
3–7 dana	Hiperemična granica; centralno žuto razmekšanje	Početak dezintegracije mrtvih miofibrila, umirući neutrofili; rana fagocitoza od strane makrofaga po obodu	
7–10 dana	Maksimalna žuta prebojenost i razmekšanje, sa udubljenim crvenim marginama	Razvijena fagocitoza; početak formiranja fibrovaskularne granulacije	
10–14 dana	Granica infarkta je crvenosiva i udubljena	Granulacija tkiva, pojava novih krvnih sudova i depozicije kolagena	
2–8 nedelja	Sivo-beli ožiljak, progredira od granice ka centru	Povećana depozicija kolagena, samnjenje celularnosti	
>2 meseca	Zreli ožiljak	Gusto kolageno tkivo	

1.3.2. Neurohumoralne promene u oštećenju srčanog mišića

Povećano lučenje endogenih neurohormona i citokina predstavlja neurohumoralni odgovor organizma na ishemijsko oštećenje srca. Povećanje aktivnosti adrenergičkog sistema, odnosno, renin angiotenzin sistema, inicijalno čuva perfuziju vitalnih organa. Međutim održanje ovakvog povišenog nivoa opisanih sistema, može voditi u progresivno propadanje srčane funkcije. U samom nastanku ishemijske lezije i njenom početnom stadijumu, simpatički nervni sistem pokazuje pojačanu aktivnost, gde kao rezultat vidimo povećano stvaranje norepinefrina i posledično povećanje kako srčane frekvence, tako i srčane kontraktilnosti. Ovakvim se mehanizmom srčani „output“ održava na fiziološkom nivou. Nastavak porasta aktivnosti simpatikusa u krajnjoj instanci ima za rezultat pogoršanje srčane funkcije i samim tim i pogoršanje već postojeće ishemijske lezije. Pogoršanje perfuzije se u ovom slučaju javlja kao rezultat povećanog i „preload-a“ i povećanog „afterload-a“, a samo prisustvo povećane simpatičke neurohumoralne aktivnosti ima svoj neposredni uticaj na kardiomiocyte. Umanjena perfuzija bubrega sa svoje strane dovodi do aktivacije renin-angiotenzin-aldosteron mehanizma. Vazokonstrikcija, u ovom slučaju nastala na eferentnim arteriolama glomerula, omogućava održanje glomerulske filtracije na fiziološkom nivou i pored inicijalnog pada stepena perfundovanosti koji je nastao zbog inicijalne miokardne ishemijske lezije. Održavanje visoke aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sistema u kasnijim stadijumima dovodi do generalizovane vazokonstrikcije, povećanja afterload-a i samim tim do započinjanja „začaranog kruga“ koji kao krajnji rezultat ima pad srčanog output-a i samim tim pad glomerulske filtracije. Osim ovog, veoma moćnog vazokonstriktivnog renalnog mehanizma, hipofiza luči vazopresin kao odgovor na nastanak hipoperfundovanosti, te se i ovaj potentni vazokonstrikcioni agens uključuje u dalju deterioraciju poremećaja nastalog inicijalnom ishemijskom lezijom. Dve glavne grupe citokina, koje se luče kao odgovor na nastalu ishemijsku leziju, su tumor nekrotizirajući faktor i interleukini.⁶⁴ Obe grupe ovih jedinjenja smatraju se odgovornim za nastanak hipertrofije kardiomiocita, odnosno jedan su od faktora koji započinje i/ili znatno utiče na proces apoptoze.

1.3.3. Ćelijske promene na kardiomiocitima izazvane ishemijom

Veoma kompleksne promene pogađaju srčano mišićne ćelije napadnute ishemijskom lezijom. Promene se ogledaju kako u morfološkim tako i u bihemijskim procesima ishemijskih kardiomiocita. Jedan od glavnih biohemijskih faktora koji utiču na kontraktilnost

srčanomišićnih ćelija je isporuka Ca^{2+} jona kontraktilnom aparatu kardiomiocita, tako i njegovo preuzimanje od strane sarkoplazmatskog retikuluma.⁶⁵ Oba ova procesa su u ishemičnom lezijom pogođenim kardiomiocitima veoma usporeni. Pokazalo se da u ovakvim kardiomiocitima postoji umanjena koncentracija mesendžer ribonukleinske kiseline (mRNA) za Ca oslobađajuće kanale, odnosno umanjena koncentracija mRNA za fosfolamban i Ca ATP-azu sarkoplazmatskog retikuluma.⁶⁶ U srčanomišićnim ćelijama ishemijskog srca takođe je primećeno da postoji lako uvećan broj alfa1 adrenergičkih receptora koji imaju ulogu u hipertrofiji ovih ćelija, a da je sa druge strane primetna desenzibilizacija beta adrenergičkih receptora (najverovatnije zbog povećane i stalne aktivnosti simpatikusa), što dalje vodi u umanjenu kontraktilnost. Miociti srca ne proliferišu. Jednom kada dostignu adultni oblik, srčano mišićne ćelije gube sposobnost deobe i stvaranja novih ešalona ćelija. Upravo zbog toga, pod dejstvom hemodinamskog stresa, TNF, angiotenzina II i norepinefrina ovakve ćelije pokazuju hipertrofiju, sa sintezom proteina koja u krajnjoj meri pokazuje povećan broj sarkomera i reekspresiju fetalnih i neonatalnih formi miozina i troponina. Ovako izmenjeni kardiomiociti, osim promene svoje veličine, zbog prisustva neonatalnih formi kontraktilnih molekula i umanjene sinteze ATP imaju nepravilnu i umanjenu kontraktilnost.

Kontinuirani hemodinamski stres rezultuje promenom veličine i oblika srca (leve komore) pod dejstvom različitih neurohumoralnih faktora kao što su faktori rasta i diferencijacije.⁶⁷ Ova promena udružena sa srčanom slabošću, naziva se remodelovanjem. Nekoliko različitih tkivnih procesa smatramo značajnim medijatorima u nastanku remodelovanja. Prvi od njih je pojava takozvane programirane ćelijske smrti – apoptoze. Apoptotične ćelije za razliku od onih koje su podlegle procesu nekroze, u početku samo smanjuju svoj volumen, bez pokazatelja koji bi ukazivali na gubljenje kontinuiteta ćelijske membrane. Kasnije, sa napredovanjem procesa apoptoze, ovakve ćelije konačno umiru, ostavljajući praznine u miokardu. Apoptoza je fiziološki proces u onim organima koji imaju sposobnost dalje proliferacije. U miokardu koji takvu osobinu nema, dolazi do toga da zbog stvaranja praznina u miokardu, preostali kardiomiociti trpe još veći hemodinamski stres, pod uticajem TNF ulaze u dalju hipertrofiju⁶⁸, čime inicijalni proces apoptoze biva prenet i na ostale kardiomiocite. Ovako postavljen mehanizam, uvodi miokard u „začarani krug“ koji se karakteriše sve većim brojem disfunkcionalnih kardiomiocita koji ulaze u proces apoptoze, inicirajući sve veći hemodinamski stres.

Drugi mehanizam koji dovodi do još izraženije disfunkcije miokarda je pojava intersticijalnog deponovanja kolagena u miokardu. Na ovaj proces veliki uticaj ima povećano oslobađanje endotelina, kao odgovor na sve veći broj mrtvih kardiomiocita. Deponovanje kolagena u intersticijumu dovodi do smanjenja elasticiteta komore i do pomeranja dijastolne, pritisak-zapremina krive, u levo.

Treći mehanizam je dilatacija komore. Jedno od objašnjenja za pojavu dilatacije je aktivacija kolagenaza usled čega mreža novostvorenog kolagena dozvoljava takozvano „klizanje“ kardiomiocita.

Dakle, osim toga što komora u završnim fazama remodelovanja ima loptasti oblik, u njenim se zidovima nalazi veliki broj kardiomiocita sa poremećenom ili značajno umanjenom kontraktilnom funkcijom.

Već je pomenuto da su veoma različiti modaliteti kojima se ishemijska bolest srca klinički ispoljava.

1.4. Ishemija miokarda

Uočava se potreba, da se ishemijska miokarda, kao stanje u kome postoji udružen nedostatak kiseonika sa poremećenim eliminisanjem metabolita iz srčanog mišića, sa posledičnim postojanjem poremećene perfuzije, razlikuje od stanja u kojima postoji poremećaj snabdevanja kiseonikom, bez poremećene perfuzije srčanog mišića, a to su hipoksija i anoksija. Održanje perfuzije miokarda sa postojanjem umanjenog snabdevanja srčanog mišića kiseonikom naziva se hipoksijom, dok se odsustvo snabdevanja kiseonikom u ovakvim stanju naziva anoksijom. Kliničke manifestacije anoksije i hipoksije uglavnom eksprimiraju efekte ishemijske, ali je u nekim slučajevima moguće odvojiti postojanje samo hipoksijsko-anoksijskih promena, bez postojanja poremećene perfuzije miokarda. Takva klinička stanja su: Cor pulmonale, anemija, asfiksija ili trovanje ugljen monoksidom. U pomenutim kliničkim stanjima postoji hipoksijsko anoksijska noksa na miokardu uz održanu eliminaciju metabolita, te ih kao takve razlikujemo od ishemijske lezije srčanog mišića.

Postojanje narušene ravnoteže u snabdevanju miokarda kiseonikom i njegovih aktuelnih potreba za istim, može dovesti do različitih manifestacija. Pojava anginozne nelagode, promena na ST segmentu EKG-a, poremećaja regionalne ili globalne

kontraktilnosti, odnosno smanjeno preuzimanje radiofarmaka od strane miokarda tokom perfuzione scintigrafije.

Stanje poremećaja ravnoteže u potrebama i snabdevanju miokarda kiseonikom, u tahikardiji, emocionalnoj indukciji ili opterećenju, a na terenu postojeće opstrukcije koronarnog krvnog suda, naziva se ishemijom „on demand“, odnosno ishemijom „na zahtev“. Ovakva vrsta ishemijskog poremećaja, odgovorna je za pojavu epizoda hronične stabilne angine pectoris.⁶⁹ Sa druge strane razlikujemo „supply“, odnosno, snabdevajuću ishemiju, koja predstavlja direktnu posledicu redukcije dopremanja kiseonika usled pojave povećanog vaskularnog tonusa ili agregacije trombocita. Infarkt miokarda i većina opisanih epizoda nestabilne angine pectoris su upravo posledica snabdevajuće ishemije miokarda.⁷⁰ Elevacija gradijenta pritiska kroz stenotičnu leziju je direktan uzrok pojave ishemijskih poremećaja na miokardu. Dipiridamol i adenozin, farmakološki dilatatori, povećavaju transstenotski gradijent pritiska i protoka. Potpuna dilatacija subendokardnih arteriola, odnosno značajno umanjeње koronarne subendokardne rezistencije, dovodi do potpune zavisnosti perfundovanja srčanog mišića od pritiska. Pojava „koronarne krađe“ je direktna posledica redistribucije koronarnog protoka od dilatiranih subendokardnih ka subepikardnim koronarnim sudovima, što je u stvari rezultat porasta transstenotskog gradijenta i pada pritiska distalno od stenozе. Pad pritiska u aorti takođe dovodi do smanjenja subendokardnog krvnog protoka. Promena transstenotskog gradijenta se takođe javlja u fizičkoj aktivnosti. Potrebe miokarda u fizičkom naporu rastu, a srazmerno sa potrebama dolazi do pada u poststenotskom pritisku, što opet dovodi do redistribucije od subendokardne ka subepikardnoj cirkulaciji. U nekim slučajevima, dešava se da pad intraluminalnog pritiska postane dovoljno suficijentan da dovede do pojave kolabiranja krvnog suda pogođenog stenozom, što pogoršava stepen stenozе.

Ako se osvrnemo na dijametar stenozе koronarnog krvnog suda u patogenezi ishemije miokarda, uočavamo da ovaj parametar ima krucijalni značaj. Pad transstenotskog gradijenta obrnuto je proporcionalan četvrtom stepenu minimalnog dijametra lumena koronarnog krvnog suda.⁷¹ Shodno tome, veoma mala promena u dijametru krvnog suda koja se dešava kao posledica poremećene vazomotorne funkcije, može da uzrokuje signifikantne hemodinamske promene.

Postojanje aterosklerotskog plaka takođe je jedan od veoma značajnih parametara koji dovode do pojave različitih stepena ishemijskih poremećaja. Obim i značaj poremećaja

hemodinamike kao posledice postojanja plaka, direktno su povezani sa morfološkom građom aterosklerotske promene, njenom geometrijom, stepenom suženja i dužinom promene.

1.4.1. Kolateralni koronarni krvotok

Pojava kliničkih manifestacija koronarne bolesti, u velikoj meri zavisi od postojanja kolateralnog koronarnog krvotoka.^{72,73}

Različitim studijama^{73,74} dokazano je da se kolateralni koronarni krvotok u slučaju postojanja hronične koronarne bolesti, ne javlja kod svih pacijenata. Odnosno, pojava kolateralnog krvotoka je limitirana na relativno mali broj bolesnika.

Mikrovaskularne konekcije postoje u miokardu i zdravih i individua kod kojih je koronarna bolest srca razvijena. Pojava kolateralnog koronarnog krvnog protoka je praktično pretvaranje ovakvih konekcija u funkcionalno potentne sprovodne arterijske srčane krvne sudove.⁷⁴ Anatomski gledano, proces kolateralizacije odvija se na intramuralnim arterijskim sudovima dijametra od 20µm do 100µm, dok se na nivou subepikarda nailazi i na krvne sudove nešto većeg dijametra.⁷⁵ Kolaterale nastale od intramuralnih krvnih sudova pokazuju mehanizam dilatacije zavisen od endotelnog mehanizma. Reaguju na dilatatore kao što su azotni oksid ili prostaciklini, što dokazuje endotelno zavisni mehanizam dilatacije.^{76,77} Čak i veoma dobro razvijena kolateralna koronarna arterijska cirkulacija omogućava limitiran protok krvi kroz miokard. Ovakva količina protoka je kod većine ispitanih pacijenata suficijentna samo za stanja hibernirajućeg miokarda, dok je za stanja normalnih potreba odnosno za stanja povećanih potreba miokarda za kiseonikom ovakva količina arterijskog koronarnog krvnog protoka insuficijentna.⁷⁸ Koronarografske i metode angioplastike koronarnih krvnih sudova omogućavaju merenje dolaznog krvnog pritiska u partijama distalno od stenoze, odnosno u regionima miokarda koji se snabdeva krvlju putem kolateralnog arterijskog krvotoka. Ovakve studije pokazale su da je poststenotični pritisak, onaj koji potiče od kolaterala kod samo šestine pacijenata prelazio 30 mmHg.⁷⁹ Ovakvi rezultati potvrđuju saznanje o tome da je ovakav pritisak u kolateralnim krvnim sudovima, dovoljan samo za stanja sa smanjenim potrebama miokarda za kiseonikom. U isto vreme, ispitivanja na pacijentima sa hroničnom koronarnom bolešću, pokazala su da se kolateralni krvotok razvija kod malog broja pacijenata, odnosno, da dvotrećinska većina pacijenata ne razvija arterijske kolaterale, koje bi eventualno bile suficijentne da preveniraju pojavu ishemije u okluziji irigirajućeg koronarnog krvnog suda za dati region miokarda.⁸⁰ U svakom slučaju, pojava kolateralnog koronarnog krvotoka nije dovoljna u većini slučajeva da

obezbedi prevenciju pojave ishemije, ali je sa druge strane ovaj mehanizam umnogome odgovoran za umanjenje posledica ishemijske lezije miokarda. Očuvanje vijabilnog miokarda u smislu prezervacije funkcije u postojanju ishemijske koronarne bolesti, verovatno je direktno proporcionalno postojanju uspostavljenog potentnog kolateralnog arterijskog krvnog protoka.⁸¹

1.4.2. Posledice ishemije

Oksigene rezerve ne postoje u srčanom mišiću. Zbog toga je neposredna posledica postojanja ishemijske nokse, rapidni pad parcijalnog pritiska kiseonika u srčanom mišiću. Energetske potrebe miokarda u takvim slučajevima znatno prevazilaze dotok, usled čega dolazi do gubitka osnovne funkcije kardiomiocita, odnosno poremećaja kontraktilnosti zidova leve srčane komore. U zavisnosti od veličine regiona zahvaćenog ishemijom, dolazi do regionalnog ili globalnog poremećaja funkcije leve komore i to kako dijasolnih, tako i sistolnih parametara. Globalni pad funkcije leve komore, dovodi do redukcije udarnog volumena, kardijalnog outputa i ejekcije frakcije, dok u isto vreme dolazi do porasta ventrikularnog enddiasolnog volumena i pritiska. U slučaju regionalnog gubitka ili umanjena funkcije, očuvanje globalne funkcije leve komore nadoknađuju zdravi delovi miokarda. Kada zahvaćeni region prelazi veličinu od 20-25% dolazi do kliničkih manifestacija poremećene funkcije miokarda leve komore. Veća zahvaćenost zidova levog srca, u iznosu koji prelazi 40% miokarda sa poremećenom funkcijom, dovodi do pojave ozbiljnog zastojnog poremećaja i neretko se završava pojavom kardiogenog šoka.⁸² Odmah nakon okludiranja irigirajućeg arterijskog krvnog suda, kolateralni krvotok u meri u kojoj je razvijen pokušava da preuzme dopremanje krvi u regione koji se nalaze distalno od mesta okluzije. Potrebe miokarda za kiseonikom su najveće u subendokardnim regionima, a protok krvi distalno od mesta okluzije je najniži upravo u subendokardnom regionu. Posledica ovakve raspodele protoka i potreba je da do primarnog propadanja kardiomiocita u okluziji dolazi upravo u subendokardu. Ovakav mehanizam pogođenosti subendokardnih kardiomiocita, dešava se nakon 15-20 minuta nakon pojave okluzije. Kasnije, region afektiranih kardiomiocita počinje da se širi put epikarda, napredujući transmuralno. Brzina napredovanja, odnosno širenja regiona nekroze zavisi od postojanja kolateralnog krvotoka, odnosno od stepena i težine okluzije koronarnog krvnog suda⁸³ i biće sporija i manjeg obima u slučaju lakše okluzije i/ili dobro razvijenog kolateralnog krvotoka. Sa druge strane, mali broj kolaterala ili njihova mala potentnost, jača ishemija, postojanje pojačanih potreba miokarda za kiseonikom u stanjima kao što su tahikardija ili febrilnost, odnosno u postojanju

hipertenzije i kardiogenog šoka, transmuralno napredovanje nekroze biće ubrzano.⁸⁴ Shodno rečenom, u pogledu sprečavanja daljeg napredovanja nekroze, od esencijalnog je značaja pravilno reagovanje u smislu pokušaja reperfuzije miokarda. Prepoznavanje mehanizama, veličine i težine nastale nekroze treba da bude osnovna smernica u izboru aplikacije metoda za reperfuziju, bilo da je u pitanju upotreba trombolitičke terapije, bilo da se radi o terapijskom koronarografskom pristupu u smislu angioplastike. Neželjeni efekti terapije u uznapređevaloj nekrozi, umesto da dovedu do zaustavljanja daljeg propadanja kardiomiocita, mogu dovesti do pogoršanja, u smislu ubrzanja nekroze, pojave “no reflow” fenomena, odnosno do pojave hemoragije, naročito pri upotrebi trombolitičke terapije.^{85,86}

1.4.3. Ošamućeni i hibernirajući miokard

Delovanje ishemijske nokse na miokard leve komore dovodi do pojave nekroze kardiomiocita u afektiranom regionu. Ovo se dešava onda kada je ishemija takvog intenziteta, odnosno kada odbrambeni mehanizmi miokarda leve komore, kao što je kolateralna cirkulacija, nisu suficijentni da spreče nastanak ireverzibilnog propadanja srčano mišićnih ćelija. Smatralo se da se nakon delovanja ishemijskog poremećaja, onaj deo miokarda koji nije zahvaćen nekrozom veoma brzo, tačnije neposredno nakon prestanka delovanja ishemije, vraća u svoju normalnu funkciju.⁸⁷ Kasnijim sagledavanjem poremećaja, odnosno oporavka funkcije miokarda nakon delovanja ishemije, pokazalo se da oporavak funkcije nije ni u kom slučaju neposredan i brz nakon prestanka delovanja ishemijskog uzroka. Postepen i vremenski zavisani oporavak kontraktiliteta miokarda leve komore je nazvan pojavom ošamućenog, „stunning“ miokarda.⁸⁸ Ovakav postepen oporavak funkcije javljao se bez obzira na učinjenu terapijsku metodu koja je imala za cilj obustavljanje postojanja uzroka za nastanak ishemije.⁸⁹ Pojava ošamućenog miokarda može biti izazvana globalnom ili regionalnom ishemijom srčanog mišića, može se javiti čak i u stresom izazvanoj ishemiji ili usled postojanja koronarnog spazma.⁹⁰ Kod pacijenata kod kojih se razvio infarkt miokarda, regioni ošamućenog miokarda obično se nalaze uz same granice infarktne lezije⁹¹, bez obzira na to da li je pacijentu aplikovana trombolitička terapija.

Poremećaj funkcije ošamućenog miokarda ogleda se kako u poremećenim sistolnim, tako i u poremećenim dijastolnim parametrima bilo regionalne, bilo globalne funkcije leve komore. Ošamućeni kardiomiociti prisutniji su u subendokardnim regionima ishemijom zahvaćenog miokarda leve komore, što je i logično, obzirom na veće zahteve za kiseonikom upravo u ovom regionu.⁹² Za razliku od ošamućenog miokarda, koji se javlja nakon delovanja

tranzitorne, ali ozbiljne epizode ishemije, pojava poremećaja kontraktilne funkcije miokarda koja se javlja nakon ekstenzivne hronične ishemije, naziva se pojavom hibernirajućeg miokarda.⁹³ Oba procesa, odnosno pojava kako ošamućenog miokarda, tako i pojava hibernacije mogu egzistirati kod istog pacijenta. Od esencijalnog je značaja prepoznati postojanje ova dva entiteta i razlikovati ih od ireverzibilne nekrotične promene miokarda, kako bi se pacijentu pomoglo eventualnom reperfuzijom miokarda i oporavkom funkcije u vijabilnim, ošamućenim, ili hibernacijom pogođenim regionima miokarda.⁹⁴

1.5. Metode za ispitivanje ishemijske bolesti srca

1.5.1. Laboratorijski testovi

Postoji baterija testova kojim se upotrebljavaju za određivanje postojanja rizika za nastanak koronarne bolesti, odnosno postoje laboratorijski testovi kojima je moguće potvrditi sumnju na postojanje razvijene ishemije i/ili infarkta miokarda.⁹⁵ Testovi kojima je moguće odrediti postojanje rizika od nastanka koronarne bolesti su:

- Lipoprotein a – Lp A, (poželjno < 30 mg/dL)
- Apolipoprotein A1 - Apo A1 (poželjno veće od 123 mg/dL)
- Apolipoprotein B – ApoB (<100 mg/dL za one sa niskim ili intermedijernim rizikom za nastanak koronarne bolesti; < 80 mg/dL za osobe sa visokim rizikom za nastanak koronarne bolesti)
- Fibrinogen (<300 mg/dL)
- N-terminalni-pro-B-tip Natriuretičnog Peptida - NT-proBNP (< 125 pg/mL)
- LDL-asocirani PLA2 – PLAC (<200 ng/mL nizak rizik; od 200 do 235 ng/mL umereni rizik; >235 ng/mL visoki relativni rizik za nastanak koronarne bolesti)
- Urin Albumin/Kreatinin odnos – (Ualb/Cr > 30 mg/g spada u povećan rizik od nastanka koronarne bolesti zbog diabetesne nefropatije; >300 mg/g predstavlja kliničku nefropatiju)
- Ukupni holesterol – TC (75-169 mg/dL za mlađe od dvadeset godina; 100-199 mg/dL za starije od 20 godina)
- Lipoprotein visoke gustine (High Density Lipoprotein) - HDL (> 40mg/dL)
- Lipoprotein niske gustine (Low Density Lipoprotein) – LDL (< 70 mg/dL za pacijente kod kojih već postoji koronarna bolest ili se nalaze u veoma visokom riziku za nastanak

koronarne bolest; < 100 mg/dL za pacijente sa visokim rizikom; < 130 mg/dL za pacijente u niskom riziku za nastanak koronarne bolesti)

- Trigliceridi (TG) (< 150 mg/dl)

Postoje čak i razvijeni algoritmi koji prema vrednostima ovih biogenih supstanci mogu da posluže za izračunavanje rizika od nastanka koronarne bolesti.⁹⁶ Laboratorijski testovi kojima je moguće potvrditi postojanje ishemije miokarda, odnosno nastanak infarkta miokarda su:

- Troponin sa svojim frakcijama Troponin – L (TnL) i troponin T (TnT)
- Kreatin kinaza miokardna frakcija – (CK-MB)
- Mioglobin

Povećanje ova tri markera u prvim satima nastanka simptoma infarkta miokarda sa velikom sigurnošću dokazuje postojanje nastale ishemije miokarda.^{97,98}

Optimalno uzimanje krvi za detekciju markera za infarkt miokarda dato je u Tabeli 4.

Tabela 4. Vreme uzimanja krvi za analizu markera postojanja infarkta miokarda u odnosu na nastanak simptomatologije

Vreme analiza	3-4 h	6-9 h	12-24 h	>24 h	
CK-MB; mioglobin	X	X	X		
CK-MB, TnL, TnT	X	X	X	X samo kod pacijenata sa visokim rizikom	
Kasni pokazatelji (TnL, TnT)					X

CK-MB – Miokardna frakcija kreatin kinaze; TnL – Troponin L; TnT – Troponin T.

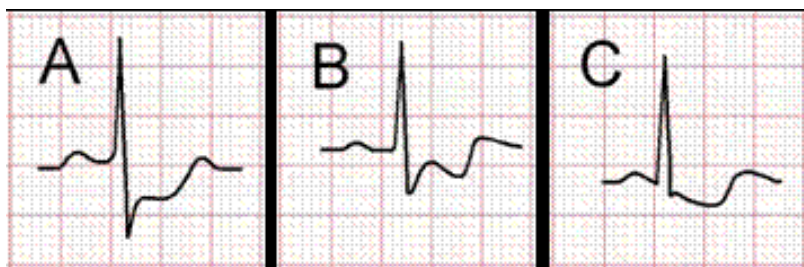
1.5.2. EKG

Elektrokardiogram je jedan od veoma važnih neinvanzivnih dijagnostičkih alata kojim je moguće otkriti postojanje ishemije miokarda i nastanak posledičnog infarkta miokarda. Na osnovu promena koje nastaju na grafiku elektrokardiograma moguće je doneti zaključak o tome da li se radi o akutnom poremećaju koronarnog krvotoka, odnosno, da li se radi o hroničnoj leziji koronarnog krvnog suda.⁹⁹ Razlikujemo testiranja u miru, odnosno, testiranje

pacijenta kada različitim stres testovima izazivamo veće potrebe miokarda za kiseonikom, a samim tim i pojavu ishemijskih promena u delovima miokarda koje irigira koronarna arterija pogođena stenotskom ili aterosklerotskom lezijom. Stres testovi koji se najčešće koriste su:

1. Testovi fizičkim opterećenjem (Stres test na pokretnoj traci – po Brusovom protokolu, ili stres test na ergo biciklu)
2. Farmakološki stres testovi – podrazumevaju upotrebu različitih farmakoloških supstanci koje utiču na rad srca, bilo da se radi o pozitivnim inotropnim agensima (Dobutaminski stres test), ili koronarnim dilatatorima (Dipiridamolski stres test).

Najčešći i najuobičajeniji znak postojanja ishemije miokarda na stres EKG testiranju je pojava ST depresije veće od 1mm u regionima miokarda sa lošim irigacijom (Slika 6).



Slika 6. Depresija ST segmenta na testu fizičkim opterećenjem. A – Ushodna ST depresija; B – Ushodna ST depresija sa inverzijom T talasa; C - Nishodna ST depresija.

1.5.3. Ehokardiografija

Ultrazvučni pregled srca, predstavlja neinvanzivnu metodu, dostupnu praktično u svim većim centrima koji se bave kardiologijom. Ultrazvučnim pregledom moguće je sagledati kako funkcionisanje, tako i morfologiju srčanih šupljina i zidova. Veoma često se bazični ultrazvučni pregled kombinuje sa Kolor Dopler (Collor Doppler) efektom čime je moguće sticanje uvida u protoke krvi kroz srčane šupljine. Od posebnog interesa za otkrivanje ishemijskih regiona miokarda je korišćenje ultrazvučnog pregleda sa farmakološkim stres testom. Najčešće korišćeni farmakološki agens za stres eho kardiografiju je dobutamin. Dobutamin spada u sintetske kateholamine, stimuliše beta-1 i beta-2 receptore, a kao krajnji rezultat javlja se povećanje srčane frekvence, povećanje krvnog pritiska i pojačana kontraktilnost miokarda. Maksimalna doza dobutamina je 40 $\mu\text{g/Kg/min}$.¹⁰⁰ Dokaz postojanja ishemijske promene na miokardu tokom dobutaminskog stres eho pregleda srca, predstavlja pojava poremećaja kontraktilnosti zidova miokarda.¹⁰¹

1.5.4. Kompjuterizovana tomografija (CT)

Korišćenjem novih radioloških uređaja sa mogućnošću transsekcionalnih preseka kroz miokard i krvne sudove koji ga irigiraju, moguće je steći uvid u postojanje aterosklerotskog plaka u nekoj od koronarnih arterija, odnosno u veličinu samog plaka i veličinu i signifikantnost postojeće eventualne stenoze. Mogućnost obrade dobijenih preseka omogućava formiranje i trodimenzionalnih slika. Metoda je neinvanzivna, ali isporučuje značajnu dozu radijacije pacijentu. Trenutna tehnološka razvijenost CT skenera isporučuje oko 100 mS po jednoj učinjenoj proceduri kompjuterizovane koronarne angiokardiografije.¹⁰² Kako je kompjuterizovanim tomografijom srca moguće detektovati postojanje kalcijuma u aterosklerotskim naslagama u koronarnim arterijama, razvijena je još jedna od metoda predikcije koje se dobija izračunavanjem Ca skora, tokom CT. Količina kalcijuma u aterosklerotskim naslagama direktno je povezana sa stepenom rizika od nastanka koronarne bolesti.¹⁰³

1.5.5. Magnetna rezonanca (MR)

Magnetna rezonanca predstavlja neinvanzivni modalitet medicinske vizualizacije, bez korišćenja jonizujućeg zračenja. Upravo zbog toga, jedna je od testova koji izazivaju veliko interesovanje. Magnetnom rezonancom moguće je dobiti slike u sinematik modu, na kojima je moguće analizirati pokretljivost miokarda, a samim tim steći uvid u njegovu funkcionalnost, odnosno u vijabilnost ishemijskih pogođenih regiona.¹⁰⁴ Korišćenjem kontrasta, kao što je gadolinijum, moguća je vizualizacija koronarnih krvnih sudova, odnosno detekcija u njima eventualno postojećih stenoza, izazvanih aterosklerotskim plakovima. U isto vreme, moguće je kombinovati ispitivanje srca magnetnom rezonancom sa farmakološkim stresom, niskim dozama dobutamina, čime se stiče uvid u postojanje vijabilnog miokarda u regionima srca pogođenim ishemijskim poremećajima.¹⁰⁵

1.5.6. Perkutana angiografija koronarnih arterija (PTCA)

Koronarografija predstavlja jedan od načina vizualizacije koronarnih krvnih sudova, nakon kateterom aplikovanog radiopaknog kontrasta. U morfološkom smislu, ova metoda predstavlja zlatni standard za procenu postojanja stenoza i njihove težine na koronarnim arterijskim krvnim sudovima.^{106, 107} Indikacije za PTCA su:

- Stabilna angina sa visokim rizikom na neinvanzivnim testovima
- Stabilna angina koja ne dogovora adekvatno na terapiju

- Nestabilna angina koja postoji uprkos adekvatnoj terapiji
- Akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom
- Infarkt miokarda bez ST elevacije
- Pojava angine nakon revaskularizacije miokarda
- Preoperativna evaluacija u pacijenata u kojih neinvanzivne tehnike pokazuju visoki rizik
- Kongestivna srčana slabost
- Valvularna bolest u pacijenata u kojih postoji potreba za evaluacijom konkomitantne koronarne bolesti
- Kongenitalne bolesti srca

Metoda podrazumeva adekvatnu pripremu pacijenta koja se sprovodi rutinski, u cilju izbegavanja pojave neželjenih efekata vezanih za sprovođenje koronarografije. Ne postoje apsolutne kontraindikacije za izvođenje koronarne agniografije. Relativne kontraindikacije predstavljaju zbir kliničkih stanja i entiteta:

- Pacijenti koji nisu u stanju da potpišu pristanak za izvođenje metode
- Aktivno krvarenje
- Koagulopatije
- Hipertenzija (T.A. >160/90)
- Teški elektrolitni disbalans u smislu postojanja hiper ili hipokalijemije
- Intoksikacija digitalisom
- Teška anemija ili trombocitopenija
- Dekompenzovana kongestivna srčana slabost
- Alergija na kontrast
- Aktivna infekcija

Izvođenje metode podrazumeva venski pristup, korišćenjem različitih katetera čiji izbor zavisi od procene lekara koji izvodi procedure i aktuelnog stanja pacijenta. Razlikujemo dva osnovna vaskularna pristupa:

1. Retrogradni brahijalni pristup sa korišćenjem ili Sones-ove ili perkutane tehnike po Seldinger-u.^{108, 109}
2. Retrogradni femoralni pristup korišćenjem Seldinger-ove tehnike.^{110, 111}

3. Retrogradni radijalni pristup
4. Anterogradna perkutana transmiodkardna punkcija leve komore

Vaskularnim pristupom dolazi se do mesta aortnog sinusa, odakle je ubrizgavanjem kontrasta moguće vizualizovati koronarne krvne sudove. Različite projekcije omogućavaju sagledavanje različitih koronarnih arterija. Inicijalna snimanja se vrše u prednjoj desnoj projekciji na 20°, odnosno u kaudalnoj projekciji na 20°. Ovom projekcijom se inicijalno mogu vizualizovati LM, LAD, LCX, i RCA. Inicijalno snimanje, praćeno je obično sa još tri snimka u sledećim projekcijama: drugi snimak u anterio posteriornoj projekciji na 5°, odnosno kranijalnoj na 30° (sagledavanje LAD) zatim sledi projekcija prednja leva kosa na 35° i kranijalna na 30° (vizualizacija dijagonale LAD) i poslednja, takozvana “spider” projekcija prednja leva na 40° i kaudalna na 30° (sagledavanje proksimalnog dela LAD, LCX i ramus intermedius, ako postoji).¹¹² Otkrivanjem morfološki signifikantnih lezija inicijalna, dijagnostička koronarografija može biti nastavljena konsektivnom terapijskom procedurom, odnosno balon dilatacijom i stentovanjem otkrivene stenotske lezije.¹¹³ Koronarna angiografija je superiorna metoda koja omogućava morfološko sagledavanje koronarnih krvnih sudova, međutim, njena se insuficijentnost ogleda upravo u nemogućnosti procene funkcijskog statusa miokarda u zoni irigacije stenotski izmenjene koronarne arterije. Upravo zbog toga se nameće potreba za kombinovanjem SPECT perfuzione scintigrafije miokarda sa ovom metodom, čime se dobija potpuni uvid u morfofunkcijski status miokarda.¹¹⁴ PTCA i danas predstavlja zlatni standard za procenu postojanja stenoze koronarnih arterija, ali je u isto vreme invanzivna dijagnostička metoda i isporučuje pacijentu određenu dozu jonizujućeg zračenja, koja iznosi od 5,6mSv do 13mSv.¹¹⁵ Prednost PTCA se ogleda u tome da ona u isto vreme može da posluži i kao dijagnostička i kao terapijska intervencija. Mogućnost otkrivanja stenoze koronarne arterije, balon dilatacija i ugradnja stenta u jednoj proceduri održava ovu metodu na prvom mestu po dijagnostičkoj specifičnosti i terapijskom značaju u tretmanu koronarne bolesti.¹¹⁶

1.5.7. Perfuziona scintigrafija miokarda jednofotonskom emisionom tomografijom (SPECT MPI)

Perfuziona scintigrafija miokarda koristi se u evaluaciji pacijenata kod kojih treba dijagnostikovati, ili je već dijagnostikovana koronarna bolest. Tokom godina, metoda je ispitivana u smislu njenih mogućnosti da pruži validnu informaciju o stanju mikrocirkulacije

srčanog mišića, odnosno o ventrikularnoj funkciji. U kombinaciji sa EKG gejtovanjem, danas predstavlja nezaobilaznu metodu u proceni perfuzije i funkcije miokarda leve komore.¹¹⁷

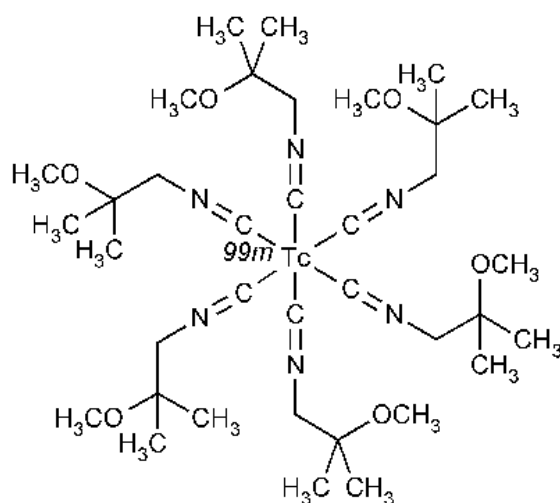
SPECT MPI zasniva se na aplikaciji radiofarmaka koji biva preuzet od strane srčanog mišića. Emisija gama fotona iz radiofarmaka, omogućava detekciju pomoću scintilacionog detektora, u kome se gama foton pretvara u fotone svetlosti. Ovako nastale svretlosne fotone, nemoguće je detektovati, pa se oni pretvaraju u električne impulse, pri čemu je količina električne energije dobijena ovakvim konvertovanjem, proporcionalna energiji gama fotona koji je stigao do detektora. Idealni uslovi bi podrazumevali da je količina struje jednaka energiji gama fotona sa prihvatljivim gubitkom od 15-20%. Pozicioniranje mesta udara gama fotona na detektoru vrši se elektronskim putem, pri čemu svako od mesta udara gama fotona dobija svoje vrednosti na XY koordinatnom sistemu. Energetska komponenta pozicioniranja gama fotona služi da odbaci sve one koji imaju energiju van predefinisano opsega od $\pm 10\%$ - 15% od predviđenog energetskog prozora za dati radiofarmak. Ovakvim prostorno energetskim pozicioniranjem dobija se signal koji se akumulira u kompjuterski formiranoj mreži, a na osnovu podataka iz nje, moguće je dobiti generisanu sliku organa koji je preuzeo određeni, za njega predviđeni radiofarmak.¹¹⁸ Osnovna postavka SPECT MPI, odnosno procena perfuzije srčanog mišića ovom metodom, bazira se na pretpostavci da će perfuzija miokarda biti manja u regionima koje irigira sužena koronarna arterija u odnosu na one u kojima se perfuzija ostvaruje preko koronarnih arterija koje su potentne, a sve ovo u uslovima veštačke ili fiziološke hiperemije.¹¹⁹ Studije sa Dipiridamolom pokazale su progresivni pad hiperemije u onim regijama koje irigiraju krvni sudovi koji su afektirani stenozom većom od 50%. Praktično, stres testovi koji se koriste u detekciji stenozе koronarne arterije, neće biti senzitivni sve dok sama stenozа ne postane hemodinamski signifikantna.

Radiofarmaci koji se koriste u perfuzionoj scintigrafiji miokarda su: ^{201}Tl Talijum hlorid (^{201}Tl) i Tehnecijum^{99m} ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) SESTAMIBI ili TETROFOSMIN. Ovi radiofarmaci imaju osobinu da se akumuliraju u miokardu proporcionalno regionalnom krvnom protoku.

Talijum ^{201}Tl je produkt ciklotronske proizvodnje. Poluživot talijuma je 73 sata a njegovi gama fotoni imaju energiju sa dva osnovna energetska pika i to 68-80keV i 167 keV. Ovakve karakteristike fotona ^{201}Tl , uslovljavaju da njegova maksimalna aplikovana doza bude od 3 do 4 mCi. Preuzimanje talijuma od strane kardiomiocita je linearno krvnom protoku, sve do velikih vrednosti protoka ($>3\text{ ml/min/g}$). Ponašanje talijuma o srčanomišićnoj ćeliji je identično ponašanju natrijuma. Talijum se kao i natrijum ne vezuje u

kardiomiocitima, zbog čega kasnije dolazi do njegove redistribucije, u kojoj talijum prati isti elektrohemijski gradijent kao i natrijum. Poznavajući ovakve osobine talijuma, logično je da ovaj radiofarmak, zahvaljujući pomenutoj linearnoj ekstrakciji pri velikim vrednostima protoka može odlično da posluži za detekciju regionalnog poremećaja protoka kroz koronarne krvne sudove, gde će logično manja količina radiofarmaka biti ekstrahovana u regijama koje irigira stenotična koronarna arterija, odnosno u regijama sa posledično umanjenim krvnim protokom. Sa druge strane, sposobnost redistribucije proporcionalno elektrohemijском gradijentu, postavlja talijum na mesto radiofarmaka kojim je moguće odrediti postojanje regiona sa ishemijskim ali vijabilnim miokardom. Inicijalna ekstrahovana aktivnost talijuma od strane miokarda biva eliminisana iz miokarda u periodu od 5-8 sati za 50%.¹²⁰ Procena vijabilnosti se upravo zasniva na različitoj brzini ispiranja iz fiziološki očuvanog i ishemijskom pogođenog ali vijabilnog miokarda.

Metastabilni Tehnecijum 99 (^{99m}Tc) je radioizotop koji se dobija raspadom 99 molibdena (⁹⁹Mo) iz molibden-tehnecijum generatora, sa poluživotom od 6 sati. Energija gama fotona tehnecijuma je 140keV, što ga čini gotovo idealnim za in vivo nuklearno medicinsku dijagnostiku. Za perfuzionu scintigrafiju, tehnecijum se obično vezuje za sestamibi ili za tetrofosmin. (Slike 7 i 8).

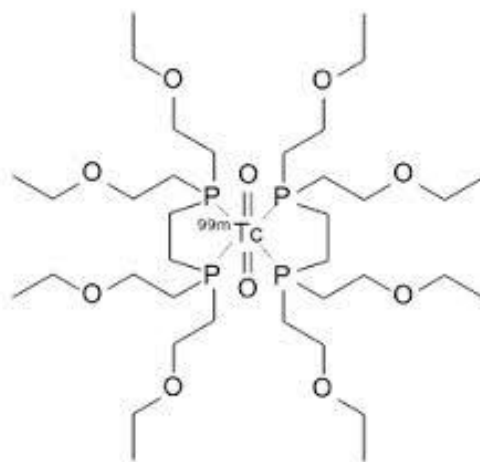


Slika 7. Hemijska formula Sestamibi.

Sestamibi, ili kako je još poznatiji pod skraćenicom, MIBI, pripada grupi izonitrilnih jedinjenja. Injicira se u rastvoru kao monovalentni katjon i kao takav se vezuje u mitohondrijama. Intraćelijski vezan, u veoma maloj meri podleže ispiranju. Njegov linearni odnos između inicirane doze po gramu mišićnog tkiva i protoka krvi je perzistentan, sve do

maksimalnih vrednosti protoka, pri maksimalnom ergometrijskom opterećenju (2-2,5 ml/min/g).^{121, 122}

Tetrofosmin se vezuje na gotovo isti način kao i MIBI, ostaje vezan u mitohondrijama, ali je njegova frakcija ekstrakcije nešto niža u odnosu na MIBI.¹²³



Slika 8. Hemijska formula Tetrofosmina.

Ako posmatramo preuzimanje sva tri nabrojana radiofarmaka od strane miokarda, po gramu srčanomišićnog tkiva, najveći stepen ekstrakcije ima ^{201}Tl . Odnos između ekstrahovane količine radioaktivnosti i date doze radiofarmaka za ^{201}Tl iznosi oko 85%, dok za tehnećijumske agense, bilo da se radi o sestamibi ili tetrofosminu, ovaj odnos iznosi 65%.¹²⁴ Sa porastom koronarnog protoka, dolazi do progresivnog pada ekstrakcije radiofarmaka po gramu srčano mišićnog tkiva. Kako se povećanje protoka dešava pri upotrebi fizičkog testa opterećenja, odnosno pri upotrebi farmakoloških stresora kao što su adenozin i dipiridamol (4ml/min/g)¹²⁵, gde progresivni pad ekstrakcije naročito pogađa tehnećijumske agense, to znači, da će za detekciju blagih stenoza, uputnije biti korišćenje ^{201}Tl .¹²⁶

Sa druge strane, zbog gotovo idealnih osobina tehnećijuma, kao i zbog toga što se i MIBI i tetrofosmin vezuju u mitohondrijama, bez redistribucije, njihova upotreba je mnogo komfornija, jer ne zahteva akvizicioni protokol koji podrazumeva snimanje neposredno nakon prestanka testa opterećenja.¹²⁷

Kada je pacijentu postavljena dijagnoza koja podrazumeva postojanje stenotičnog koronarnog krvnog suda, odnosno kod onih pacijenata u kojih se sumnja na postojanje

ovakvih morfofunkcionalnih lezija na koronarnim arterijama, SPECT perfuziona scintigrafija miokarda ima za cilj da omogući detekciju tako nastale ishemije, odnosno da omogući procenu rizika za nastanak infarkta miokarda. Praktično je cilj da se proceni perfundovanost miokarda u uslovima pojačane fizičke aktivnosti, a samim tim i povećanim zahtevima za oksigenacijom srčanog mišića. Shodno ovakvoj postavci, logično je da pacijent u toku stres testa treba da dostigne adekvatan nivo opterećenja srčanog mišića. Postoje dva osnovna načina opterećivanja pacijenata, koji se sprovode neposredno pre injiciranja doze radiofarmaka. To su ergometrijsko, odnosno farmakološko opterećenje.

1.5.8. Testovi fizičkim opterećenjem

Tipovi testova fizičkim opterećenjem mogu se podeliti na izometrijske, izotonične i rezistivne. Svaki od ovih testova izazivaju stres odgovor kardiovaskularnog sistema.^{128, 129}

Izometrijska mišićna aktivnost predstavlja angažovanje mišića bez kretanja i u pogledu reakcije srčanog mišića, više podiže pritisak nego volumen protoka. Srčani output nije povećan kao što je to slučaj u izotoničnom vežbanju, jer postoji otpor u aktivnim grupama mišića, koji u velikoj meri limitira protok krvi. Izotonično vežbanje možemo definisati kao aktivnost mišića koje rezultira kretanjem. Ovakvo vežbanje rezultira povećanjem zapremine punjenja leve komore, koje je proporcionalno veličini aktivirane mišićne mase i intenzitetu vežbanja. Rezistivno vežbanje predstavlja kombinaciju izometrijskog i izotoničnog fizičkog vežbanja, a klasičan primer ovakve fizičke aktivnosti nalazimo u dizanju tegova.¹³⁰ Ako se kratko osvrnemo na fiziologiju fizičkog vežbanja, uočavamo da se u uspravnom položaju pacijenta pri početnim stadijumima vežbanja, srčani output povećava povećanjem udarnog volumena i srčane frekvencije. U kasnijim fazama vežbanja, srčani output se povećava uglavnom na račun povećanja srčane frekvence. Kod zdravih individua, submaksimalno opterećenje se postiže u periodu koji se meri minutima, a nakon toga se srčani output, srčana frekvencija, arterijski pritisak i plućna ventilacija održavaju na relativno konstantnim nivoima. Simpatički nervni sistem svojom stimulacijom izaziva vazokonstrikciju u svim vaskularnim koritima, osim u aktivnim grupama mišića, cerebralnom i kardiovaskularnom koritu. Preuzimanje kiseonika od strane aktivnih grupa mišića raste, kao i sistolni krvni pritisak i srčana frekvencija, dok dijastolni pritisak ostaje uglavnom nepromenjen ili čak dolazi do njegovog neznatnog pada. Srčani output u ovim slučajevima raste čak do 6 puta kod zdravih osoba. Plućno vaskularno korito zdravih osoba može da se prilagodi ovakvom povećanju srčanog outputa, bez signifikantnog povećanja plućnog

pritiska. Nakon prestanka vežbanja opisani hemodinamski odgovor na fizičko vežbanje se vraća na svoje bazične vrednosti kod zdravih ljudi, dok kod ljudi sa patološkim stanjima na kardiovaskularnom aparatu ovaj povratak na bazične vrednosti nakon prestanka vežbanja može da bude usporen.

Maksimalno preuzimanje kiseonika (VO_2) predstavlja maksimalnu količinu kiseonika koju organizam može da preuzme iz udahnutog vazduha tokom vežbanja koje podrazumeva uključivanje velike mase skeletnih mišića.¹³¹ Ovaj se parametar smatra najboljim za procenu potentnosti kardiovaskularnog aparata. Jedan od najprihvaćenijih načina za izražavanje maksimalnog preuzimanja kiseonika, je preko metaboličkih ekvivalenata, gde je jedan metabolički ekvivalent (MET), približno jednak zapremini od 3,5 ml kiseonika po kilogramu telesne mase u minutu. Maksimalni VO_2 u velikoj meri zavisi od starosti pacijenta, pola, utreniranosti, naslednih faktora, odnosno od stanja kardiovaskularnog aparata. Vrhunac VO_2 javlja se između 15 i 30 godine starosti, da bi vremenom počeo da opada (Tabela 5).

Tabela 5. Normalne vrednosti maksimalnog preuzimanja kiseonika u različitim starosnim grupama. Vrednosti su izražene kao srednja vrednost $\pm$ SD. $MET = 3.5 \text{ mL O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

Starost (godine)	Muškarci	Žene
20–29		
$\text{VO}_2 \text{ (ml O}_2 \text{ x kg}^{-1} \text{ x min}^{-1}\text{)}$	43 $\pm$ 7,2	36 $\pm$ 6,9
METa	12	10
30–39		
$\text{VO}_2 \text{ (ml O}_2 \text{ x kg}^{-1} \text{ x min}^{-1}\text{)}$	42 $\pm$ 7,0	34 $\pm$ 6,2
METa	12	10
40–49		
$\text{VO}_2 \text{ (ml O}_2 \text{ x kg}^{-1} \text{ x min}^{-1}\text{)}$	40 $\pm$ 7,2	32 $\pm$ 6,2
METa	11	9
50–59		
$\text{VO}_2 \text{ (ml O}_2 \text{ x kg}^{-1} \text{ x min}^{-1}\text{)}$	36 $\pm$ 7,1	29 $\pm$ 5,4
METa	10	8
60–69		
$\text{VO}_2 \text{ (ml O}_2 \text{ x kg}^{-1} \text{ x min}^{-1}\text{)}$	33 $\pm$ 7,3	27 $\pm$ 4,7
METa	9	8
70–79		
$\text{VO}_2 \text{ (ml O}_2 \text{ x kg}^{-1} \text{ x min}^{-1}\text{)}$	29 $\pm$ 7,3	27 $\pm$ 5,8
METa	8	8

VO_2 – Maksimalno preuzimanje kiseonika; MET – Metabolički ekvivalenti

Kod muškaraca u tridesetim godinama sa uobičajenom fizičkom utreniranošću, VO_2 uzima vrednosti od oko 12 METa, dok na primer kod utreniranih vrhunskih sportista ove vrednosti mogu biti od 18 do 24 METa. Smatra se da po dekadi starosti ovaj parametar opada za 8-10% od maksimalnih vrednosti za datu individuu.¹³² Nešto niže vrednosti maksimalnog preuzimanja kiseonika kod žena, objašnjavaju se manjom mišićnom masom, nižim nivoom hemoglobina, manjom ukupnom zapreminom krvi i manjim srčanim outputom.

Miokardni VO_2 je bez kateterizacije praktično nemoguće proceniti. Postoji određivanje miokardnog VO_2 preko takozvanog stresa zida srčanog mišića leve komore¹³², koji u stvari predstavlja produkt pritiska i zapremine leve komore, podeljenog sa debljanjem

zida leve komore, kontraktilnošću i srčanom frekvencom. U pogledu prepoznavanja pojave ishemije srčanog mišića, treba napomenuti da se pojava nedovoljnog snabdevanja miokarda kiseonikom javlja gotovo na istim proizvodima srčane frekvence i pritiska i da je to upravo parametar koji treba pratiti. Jednako opterećenje neće uvek izazvati istu srčanu frekvencu i pritisak, kao odgovor na test fizičkim opterećenjem. Povećanje srčane frekvence pri fizičkom opterećenju javlja se kao rezultat opadanja vagalne nervne aktivnosti, a direktna posledica ubrzanja pulsa je praktično povećanje krvnog protoka kroz sistemsku cirkulaciju i sam srčani mišić. Tokom dinamskog opterećenja, srčana frekvencija raste linearno i zajedno sa stepenom opterećenja i VO_2 . Sa godinama dolazi do opadanja srednje vrednosti maksimalne srčane frekvence.¹³³ Izometrijsko i rezistivno vežbanje u manjoj meri povećava srčanu frekvencu u odnosu na testove fizičkim opterećenjem koji podrazumevaju upotrebu izotoničnog mišićnog rada. Od faktora koji potiču od strane organizma a koji utiču na veće ili umanjeno povećanje srčane frekvence u toku izometrijskog vežbanja, pominje se dugotrajni boravak u krevetu, pojava gubljenja opšte kondicije organizma, funkcija sinusnog nodusa, opšte stanje organizma i uticaj okoline. Krvni pritisak takođe podleže promenama tokom fizičkog vežbanja. Sistolni arterijski krvni pritisak uobičajeno raste tokom dinamičkog – izometrijskog vežbanja i to kao posledica porasta srčanog outputa. Sa druge strane, dijastolni pritisak ne pokazuje porast, ostaje isti, ili je čak umanjen, tokom testova fizičkog opterećenja. Nakon postizanja maksimalnog ili submaksimalnog opterećenja, povećane vrednosti sistolnog krvnog pritiska se vraćaju na normalne, već u toku nekoliko minuta nakon prestanka testa, dok u periodu nakon odmora, sistolni krvni pritisak čak ostaje na nešto nižem nivou u odnosu na vrednosti koje su izmerene pre početka testa fizičkim opterećenjem.¹³⁴ U slučaju naglog prekida testa fizičkim opterećenjem kod nekih ispitanika, inače zdravih, može doći do naglog pada sistolnog krvnog pritiska usled venske staze. Ovakva reakcija organizma u stvari predstavlja povećanje perifernog otpora koji se javlja kao težnja organizma da umani posledice umanjenog srčanog outputa koji je nastao usled naglog prekida fizičke aktivnosti.

Priprema za test fizičkim opterećenjem podrazumeva nekoliko osnovnih premisa. U sklopu adekvatne pripreme pacijenta, treba ukinuti uzimanje pojedinih grupa lekova (beta blokera) u trajanju od 24 do 36 sati. Dvanaest sati pre izvođenja testa fizičkim opterećenjem, pacijent treba da miruje, odnosno da ne bude izložen fizičkom naporu. Pušenje duvana treba da bude obustavljeno najmanje tri sata pre početka testa opterećenja. Pre samog izvođenja testa, potrebno je učiniti kratak fizički pregled pacijenta, odnosno imati uvid u potpunu

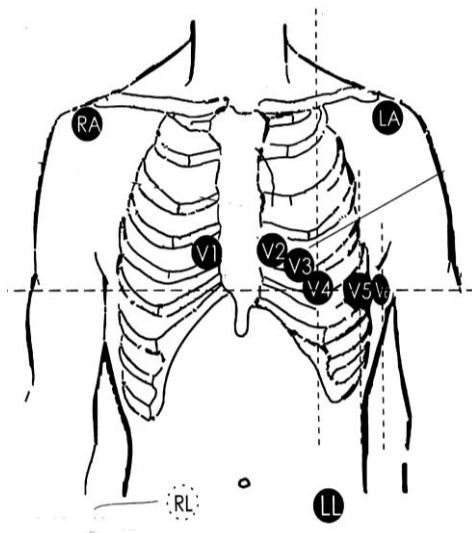
medicinsku dokumentaciju, u cilju isključenja postojanja kontraindikacija za izvođenje testa, koje su date u Tabeli 6.

Tabela 6. Apsolutne i relativne kontraindikacije za izvođenje testa fizičkim opterećenjem

APSOLUTNE KONTRAINDIKACIJE	RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE
Akutni infarkt miokarda (u okviru 2 dana)	LAD koronarna stenoza ili njen ekvivalent
Visoko rizična nestabilna angina	Umerena stenotička valvularna bolest srca
Nekontrolisane srčane aritmije	Poremećaj elektrolita
Aktivni endokarditis	Tahiaritmije ili bradiaritmije
Simptomatska, teška aortna stenoza	Atrijalna fibrilacija sa nekontrolisanom ventrikularnom frekvencom
Dekompenzovana simptomatska srčana slabost	Hipertrofična kardiomiopatija
Akutna plućna tromboembolija ili infarkt pluća	Mentalni poremećaji koji vode u nemogućnost kooperacije
Nekardiološki poremećaji koji mogu da onemoguće pravilno testiranje ili koji mogu da se pogoršaju testom (Infekcija, bubrežna slabost, tireotoksikoza)	AV blok visokog stepena
Akutni miokarditis ili perikarditis	
Fizički nedostaci koji mogu da utiču na sigurno i adekvatno vežbanje	
Nemogućnost da se dobije pristanak pacijenta	

Pre izvođenja testa, potrebno je uraditi standardni 12 kanalni EKG i izmeriti vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska u stojećem položaju, kako bi ovakvim načinom merenja stekli uvid u postojanje eventualnih vazomotornih abnormalnosti, odnosno postojanje ST depresije u mirovanju.

Postavljanje elektroda kao za klasični 12 kanalni EKG je u slučaju izvođenja testa fizičkim opterećenjem je nemoguće, zato se koristi modifikovano postavljanje elektroda (Slika 9).



Slika 9. Modifikacija postavljanja elektroda 12 kanalnog EKG za izvođenje testa fizičkim opterećenjem.

Samo izvođenje testa po različitim protokolima može biti izvedeno ili na ergo biciklu ili na pokretnoj traci. Opremljenost laboratorije u principu uslovljava i način izvođenja testa. Ergobicikl, odnosno pokretna traka za hodanje su dva osnovna tipa opreme.¹³⁵ I jedan i drugi uređaj omogućavaju suficijentan način testiranja, ali u isto vreme, svaki od ovih uređaja ima svoje nedostatke.

Ergobicikl se kalibriše ili u kilopondima (Kp) ili u vatima (W) gde je opterećenje u vatima izraženo kao odnos u kilopondmetrima u minuti

$$1 \text{ W} \approx 6 \text{ Kpm/min}$$

Kako pri opterećenju ergobiciklom ne postoji izometrijsko mišićno angažovanje, moguće je konvertovati opterećenje u vatima u preuzimanje kiseonika u mililitrima u minuti. Metaboličke ekvivalente kasnije dobijamo iz VO₂ i to deljenjem VO₂ sa prizvodom (telesna masa u Kg) x 3,5. Koeficijent 3,5 je prihvaćena vrednost i izražava se u mililitrima kiseonika po kilogramu telesne mase u minutu i odnosi se na stanje mirovanja. Prednosti ergobicikla su u tome što je jeftiniji, zauzima manje mesta, njegovom upotrebom gotovo da se isključuje pomeranje gornjeg dela tela pri vežbanju, čime je omogućeno lakše merenje krvnog pritiska i

beleženje EKG-a. Rezistivno vežbanje je gotovo u potpunosti izbegnuto, ako se vodi računa o tome da pacijent ne steže oslonce za ruke prilikom vežbanja. Nedostaci su u tome, što je ergobicikl za one pacijente koji nemaju naviku okretanja pedala, vežba koja im je teška, odnosno zbog toga što se često javlja malaksalost u mišićima nogu.

Pokretna traka je uređaj koji zahteva nešto više prostora, mora da bude tačno kalibrisan i da omogućava kako promene brzine, tako i promene stepena opterećenja. Rezistivno opterećenje telesne muskulature se izbegava time što se pacijentu daju uputstva da ne steže oslonce za ruke na pokretnoj traci.

Test opterećenja izveden fizičkim vežbanjem, predstavlja sam po sebi, senzitivan, specifičan i za pacijenta siguran test, kako za detekciju, tako i za prognozu detektovane koronarne bolesti.^{136, 137}

Kliničko testiranje fizičkim opterećenjem podrazumeva upotrebu različitih protokola, od kojih svaki u stvari predstavlja zbir početnog inicijalnog zagrevanja skeletne muskulature, a zatim progresivno, neprekidno opterećenje. Opterećenje se sprovodi tačno određenim stepenom i tačno određenim vremenskim intervalima za svaki od protokola.

Za bicikl ergometrijski test uobičajeno je da se test započinje na opterećenju od 10 ili 25W i da se opterećenje povećava za dodatnih 25W na svaka dva do tri minuta. U slučaju da pacijent ne može da testiranje izvrši pomoću rada nogu, test se zamenjuje tzv ručnim ergo testom, gde je inicijalno opterećenje niže nego za klasičan ergo bicikl test, a povećanja stepena opterećenja između nivoa opterećenja su manja.^{138, 139}

Postoji nekoliko različitih stres testova fizičkim opterećenjem, koji podrazumevaju upotrebu pokretne trake. Jedan od najkorišćenijih je protokol po Brusu „Bruce“^{140, 141} (Tabela 7).

Tabela 7. Standardni protokol po Brusu, sa korišćenjem pokretne trake.¹⁴¹

Nivo	Trajanje u minutima	Stepen nagiba trake (%)	Brzina trake (km/h)	MET
1	3	10	2.7	5
2	6	12	4.0	7
3	9	14	5.4	10
4	12	16	6.7	13
5	15	18	8.0	15
6	18	20	8.8	18
7	21	22	9.6	20

U okviru protokola po Brusu, razlikujemo stepene opterećenja koji se menjaju na svaka tri minuta, sve do postizanja maksimalnog ili submaksimalnog opterećenja za datog pacijenta. Postoje modifikacije ovog protokola koje se svode praktično na upotrebu manjeg stepena opterećenja. Ovakvi se protokoli koriste za starije pacijente, odnosno pacijente koji nisu u stanju da podnesu klasične nivoe Brusovog testa. Praktično se prva dva stepena opterećenja u modifikovanom Brusovom testu, svode na brzinu kretanja trake od 2,7 km/h na 0 stepeni nagiba, odnosno na 5 stepeni nagiba, te je tako treći stepen modifikovanog protokola po Brusu, jednak prvom stepenu standardnog protokola. Trajanje testa po Brusovom protokolu određuje se najčešće postizanjem maksimalne srčane frekvence (MSF) za datu starost pacijenta. Izračunavanje ovog parametra se u najvećem broju slučajeva vrši preko formule:

$$\text{MSF} = 220 - \text{godine pacijenta}$$

Ova najjednostavnija formula ima svoje nedostatke, kao što je to, što se u obzir ne uzimaju varijacije srčane frekvence vezane za godine pacijenta. Prevazilaženje problema izračunavanja ciljane ili maksimalne srčane frekvence moguće je uraditi na par načina. Jedan od njih je takozvani *Karvonenov* metod¹⁴², kojim je moguće izračunati ciljnu srčanu frekvencu za datog pacijenta, korišćenjem MSF, srčane frekvence u mirovanju (RSF) i ciljno opterećenje u opsegu od 50% do 85%. Po ovom metodu, ciljna srčana frekvencija (THR) se izračunava na sledeći način:

$$\text{THR} = ((\text{MSF} - \text{RSF}) \times \% \text{ intenziteta opterećenja}) + \text{RSF}$$

Prekid testa se vrši u idealnim slučajevima dostizanjem 85% ciljane srčane frekvence, ili trajanjem testa koji podrazumeva četvrti stepen po standardnom Brusovom protokolu, odnosno trajanje od 12 minuta.

Osim ovakvog pristupa, moguć je i pristup koji za izračunavanje srčane frekvence koristi sledeću formulu:

$$\text{THR} = (209 - 0,7 \times \text{godine pacijenta})$$

Ovakvom formulom izračunata maksimalna srčana frekvencija na prijemčiviji način uzima u obzir godine pacijenta, a u isto vreme izbegava se razlika u polu i utreniranosti pacijenata¹⁴³.

Osim protokola po Brusu, u upotrebi su i takozvani Ramp test, odnosno test šestominutnog hodanja. Ramp test se započinje na traci sa veoma malom brzinom i nagibom od 0°. Nagib se progresivno povećava u intervalima koji treba da budu između 10 i 60 sekundi, sa povećanjem stepena opterećenja koje se izračunava na osnovu procenjenog funkcionalnog kapaciteta pacijenta. Test se deli na onoliko intervala koliko je dovoljno da celo trajanje testa bude između 6 i 12 minuta. Ovakva vrsta testa može često da dovede do potcenjenosti ili precenjenosti mogućnosti pacijenta, odnosno u krajnjem ishodu do prelaženja granice izdržljivosti pacijenta ili do suboptimalnog opterećenja. Sa druge strane, ovakva vrsta testiranja, pogotovo u trajanju od 9 minuta veoma tačno određuje vrednost MET.¹⁴⁴ Test šestominutnog hodanja se upotrebljava kod pacijenata kod kojih je verifikovana slabost leve komore. Uobičajeno je da se pacijent ostavi da svojim tempom hoda kroz hodnik određene dužine u trajanju od 6 minuta, gde se na kraju tog perioda može da zabeleži eventualna promena na EKG-u. Ovakva vrsta testa se ne upotrebljava za SPECT perfuzionu scintigrafiju miokarda, te se ovde pominje samo u akademskom smislu.¹⁴⁵ Testove fizičkim opterećenjem treba da sprovode samo iskusne ekipe, koje su edukovane da prepoznaju različite nuspojave, koje se prilikom izvođenja ovakvih testova mogu javiti.¹⁴⁶ Test fizičkim opterećenjem se smatra veoma sigurnom metodom sa malo neželjenih pojava tokom testiranja, ali se one ipak javljaju. Najteže neželjene pojave tokom testa fizičkog opterećenja su akutni infarkt miokarda, iznenadna srčana smrt, odnosno pojava malignih aritmija.¹⁴⁷ Prilikom izvođenja stres perfuzione scintigrafije miokarda, a u slučaju korišćenja testa fizičkim opterećenjem, osnovna ideja je da se radiofarmak aplikuje u momentima maksimalnog ili submaksimalnog opterećenja, odnosno u momentima kada je postignuta maksimalna potreba miokarda za kiseonikom. Postojanje perfuzionih defekata u stresu, odnosno njihovo odsustvo u rest studiji istog pacijenta sugerise postojanje ishemije miokarda.

Sa druge strane postojanje fiksnih perfuzionih defekata, odnosno onih koji postoje i u stres i u rest studiji ukazuje na postojanje nevijabilnog tkiva, odnosno infarkta ili ožiljno izmenjenog miokarda u regionima bez perfuzije.

Farmakološki stres testovi u SPECT perfuzionoj scintigrafiji miokarda podrazumevaju primenu uglavnom dilatatora koronarnih arterija, kao što su dipiridamol i adenozin. Karakteristika ovih farmakoloških agenasa je da oni ne izazivaju pojavu klasične ishemije miokarda, već heterogenost perfuzije u zavisnosti od potentnosti irigirajućih koronarnih arterija. Na terenu veoma uznapredovale koronarne arterijske bolesti, ovi agensi mogu preko “fenomena krađe” u nekim slučajevima izazvati pojavu prave ishemije miokarda.¹⁴⁸

Alternativa koronarnim dilatatorima je korišćenje pozitivnog inotropnog farmakološkog agensa, dobutamina. Ovaj preparat se koristi kod pacijenata koji imaju verifikovanu hroničnu obstruktivnu bolest pluća, odnosno bronhijalnu astmu. Dobutamin kao potentan kateholaminski stimulator indukuje hiperemiju, koja je ipak niža nego ona koja se postiže fizičkim naporom.¹⁴⁹ Poređenjem tačnosti SPECT perfuzione scintigrafije miokarda koja je izvedena fizičkim stresom sa onom koja je izvedena farmakološkim stres testiranjem pacijenata, dolazi se do zaključka da oba načina imaju sličnu dijagnostičku tačnost, no prednost se daje TFO testiranju zbog veće sličnosti sa fiziološkim opterećenjem.¹⁵⁰ SPECT MPI smatra se dijagnostičkom tehnikom koja u velikoj meri pomaže u dijagnostici postojanja hronične koronarne bolesti, postavljanjem indikacija za eventualnu, bilo dijagnostičku, bilo terapijsku koronarnu angiokardiografiju, u smislu postojanja sumnje na kardiološki događaj u budućnosti, bilo u pogledu postojanja vijabilnog miokarda u regionima koji su pogođeni posledicama insuficijentne perfuzije miokarda. Globalno, pacijenti sa negativnom SPECT perfuzionom scintigrafijom nemaju potrebe da budu podvrgnuti dodatnim dijagnostičko terapijskim metodama, odnosno opisana dijagnostička procedura ima veoma visoku negativnu prediktivnu vrednost.^{151, 152}

1.5.9. Pozitronska emisiona tomografija (PET)

Pozitronska emisiona tomografija je dijagnostički modalitet, koji se može iskoristiti u različitim indikacionim područjima, u zavisnosti od radiofarmaka koji se upotrebljava. Tako se za procenu perfundovanosti miokarda koriste 82 Rubidijum (⁸²Ru) i 13 Azotom obeleženi amonijum joni (¹³N), dok se za procenu vijabilnosti miokarda pogođenog ishemijom koristi 18 Fluorom (¹⁸F) obeležena fluordezoksiglukoza (¹⁸FDG).¹⁵³

Rubidijum (^{82}Rb) i azot (^{13}N) daju izuzetne podatke o perfundovanosti srčanog mišića i pokazuju dobru korelaciju sa eventualnim postojanjem stenoze koronarnih arterija otkrivenih koronarnom angiografijom. Interpretabilnost dobijenih preseka na PET studijama sa ovim radiofarmacima je veoma dobra.

Procena vijabilnosti miokarda u regionima u kojima postoji umanjena ili odsutna perfuzija postiže se studijama u kojima se koristi ^{18}FDG . Dezoksiglukoza obeležena ^{18}F ima osobinu da ulazi u metabolički aktivne kardiomiocite i tamo se razlaže do nivoa glukoze 6 fosfata u kom obliku ostaje u srčanomišićnim ćelijama. ^{18}FDG se ne ekstrahuje u kardiomiocitima u kojima ne postoji metabolička aktivnost. Prema tome, ^{18}FDG -PET je metoda kojom je moguće otkriti postojanje hibernirajućeg ili ošamućenog miokarda u regionima u kojima postoji poremećaj ili odsustvo perfuzije miokarda.¹⁵⁴

1.6. Terapija ishemijske bolesti srca

U terapijskom pristupu koronarne bolesti razlikujemo nekoliko osnovnih pristupa:

1. Tretman modifikacije faktora rizika u dnevnom ponašanju pacijenata
2. Farmakološki tretman koronarne bolesti
3. Revaskularizacija ishemijskog miokarda

Modifikacija faktora rizika podrazumeva više različitih mera, koje se sprovode u cilju maksimalnog eliminisanja faktora koji mogu da utiču na pojavu, odnosno napredovanje postojeće koronarne bolesti. Prestanak pušenja, modifikacija načina ishrane, dnevna fizička aktivnost, korekcija telesne težine, i drugi opisani faktori predstavljaju neizostavan pristup kako u sprečavanju pojave, tako i u sprečavanju napredovanja postojeće koronarne bolesti.¹⁵⁵

Farmakološki tretman koronarne bolesti sprovodi se prema dva osnovna cilja koja treba postići:

- a. Kupiranje akutnog anginoznog bola u kome se koriste gotove farmakološke formule prepata nitroglicerina
- b. Sprečavanje pojave kardiovaskularnih događaja, gde podrazumevamo
 - Redukciju progresije plakova
 - Stabilizaciju aterosklerotskih plakova redukcijom inflamacije
 - Preveniranje tromboze

Pregled široke farmakološke baterije za lečenje koronarne bolesti je razrađivan u radovima različitih autora¹⁵⁶, a sumarizovanje ovih saznanja nalazi se u preporukama Evropskih udruženja kardiologa.¹⁵⁷

Nivo saznanja je podeljen na kategorije na sledeći način: Kategorija A – Podaci dobijeni iz mnogobrojnih randomizovanih trajala ili iz metaanaliza; B – Podaci dobijeni iz jednog randomizovanog trajala, ili iz velikih nerandomizovanih studija; C – Konsenzus mišljenja eksperata ili podaci dobijeni iz malih studija, retrospektivnih studija ili registara.

Preporuke udruženja iz Sjedinjenih Američkih Država se poklapaju sa Evropskim vodičima.¹⁵⁸

Revaskularizacija miokarda se takođe prema preporukama strukovnih udruženja sprovodi na dva osnovna načina:

1. Perkutanom transluminalnom koronarnom angioplastikom (PTCA-PCI)
2. Koronarno arterijskom By-pass Graft hirurgijom (CABG-BP)

Revaskularizacija miokarda perkutanim intervencijama u današnje vreme, sa poboljšanom metodologijom, tehnološkim olakšanjima i dostupnošću novih stentova, predstavlja sigurnu i rutinsku proceduru, kod pacijenata čija anatomija koronarnih arterija dozvoljava ovakav terapijski pristup. Poslednjih godina, mortalitet kod perkutanih procedura je snižen i iznosi <0,5%.¹⁵⁹

Anatomska nemogućnost sprovođenja PTCA procedura ostavlja CABG kao metodu izbora za revaskularizaciju. Izbor tipova graftova, odnosno tehnološkog pristupa u smislu „on pump“ ili „of pump“ tehnika tokom sprovođenja same procedure ostavljena je kao izbor lekarima koji proceduru sprovode i tehničko tehnološkoj opremljenosti centara u kome se CABG sprovodi.¹⁶⁰

2. CILJ RADA

Perfuziona scintigrafija miokarda emisionom tomografijom pojedinačnim fotonima je neinvanzivna vizualizaciona metoda kojom dobijamo trodimenzionalni prikaz perfuzije miokarda, a gejtovanjem pomoću EKG-a u isto vreme dobijamo funkcionalnu procenu perfuzionih slika. Ovakve parametre primenjujemo u dijagnostici i proceni prognoze kod oboljenja koronarnih krvnih sudova i oštećenje srčanog mišića nakon infarkta miokarda.

S toga je cilj ovog rada:

1. Procena senzitivnosti, specifičnosti, tačnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti SPECT MPI u detekciji ishemijske bolesti srca kod pacijenata suspektnih na postojanje ishemijske bolesti srca, bez verifikovane koronarne bolesti
2. Procena senzitivnosti, specifičnosti, tačnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti SPECT MPI kod pacijenata sa Diabetes mellitusom tip II, suspektnih na postojanje ishemijske bolesti srca, bez verifikovane koronarne bolesti.
3. Procena senzitivnosti, specifičnosti, tačnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti SPECT MPI u detekciji ishemijske bolesti srca kod pacijenata kod kojih je urađena PCI i implantiran stent.
4. Procena senzitivnosti i specifičnosti SPECT MPI u detekciji ožiljnih promena i prisustva ishemijskih lezija kod pacijenata nakon urađene „by-pass“ procedure.

3. METODOLOGIJA

Perfuziona scintigrafija miokarda je urađena u Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra u Nišu, a EKG test fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci i koronarografija na Klinici za kardiologiju i vaskularne bolesti Kliničkog centra u Nišu, u periodu od 2010 - 2014 godine.

Svim pacijentima je urađena SPECT MPI sa testom fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci.

Koronarografija je urađena kod 30 pacijenata iz grupe sa anginom pectoris, kod 27 pacijenata iz grupe sa dijabetes melitusom, kod 40 pacijenata iz grupe nakon koronarografske implantacije stenta i kod 22 pacijenta iz grupe nakon "by-pass" procedure i to u intervalu do 30 dana nakon scintigrafske studije.

3.1. Pacijenti

Prospektivnom studijom, u periodu od septembra 2010. godine, do septembra 2014. godine obuhvaćeno je 394 ispitanika, 215 muškaraca i 179 žena. Ispitanici su podeljeni na sledeće grupe:

- Grupa pacijenata suspektnih na postojanje ishemijske bolesti srca, bez verifikovane koronarne bolesti (AP) – 258 pacijenata
- Grupa pacijenata sa Diabetes mellitusom tip II, suspektnih na postojanje ishemijske bolesti srca, bez verifikovane koronarne bolesti (DM) – 57 pacijenata
- Grupa pacijenata kojima je urađena PCI i ugrađen stent (PCI) – 52 pacijenta
- Grupa pacijenata kojima je urađena „by-pass“ intervencija (BP) – 27 pacijenata

3.1.1. Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju:

1. U studiju su uključivani pacijenti oba pola, starosti preko 18 godina sa prisutnim faktorima rizika (pušenje duvana, povišen arterijski krvni pritisak, hiperholesterolemija, konzumiranje alkohola, nasledna sklonost), suspektnih na postojanje ishemijske bolesti srca, bez verifikovane koronarne bolesti.^{158,159}

2. Pacijenti kod kojih je dijagnostikovao tip 2 Diabetes mellitusa, bez izražene simptomatologije i bez prethodno verifikovane koronarne bolesti.¹⁶⁰ Dijagnoza Diabetes mellitusa podrazumevala je:

a. Nivo glukoze u krvi u gladovanju (Fasting plasma glucose (FBP), jednak ili veći od 7 mmol/l.¹⁶⁰

b. Nivo glukoze u krvi jednak ili veći od 11,1 mmol/l nakon urađenog oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT) koji podrazumeva merenje nivoa glukoze u krvi, dva sata nakon oralne aplikacije 75 grama glukoze. Pacijenti sa DM su bili bez izraženih kliničkih znakova ili simptoma za postojanje koronarne bolesti.¹⁵⁸

3. Pacijenti kojima je urađena PCI prilikom koje je nađena značajna stenoza neke od koronarnih arterija i jednovremeno urađena balon dilatacija i ugradnja stenta, ili je nakon dijagnostičke PCI urađena terapijska, sa balon dilatacijom i ugradnjom stenta na mestu otkrivene stenozе.^{161,162}

4. Pacijenti kojima je nakon dijagnostikovanja postojanja koronarne bolesti sprovedeno hirurško lečenje, koje je podrazumevalo ugradnju vaskularnih graftova u cilju premošćavanja stenozе jedne ili više koronarnih arterija.^{163,164}

3.2. Pretest verovatnoća i klinički skor predikcije IBS

Za svakog od pacijenata iz AP i DM grupe, je izračunavana pretest verovatnoća za postojanje koronarne bolesti po Djuku, preko Djukovog kliničkog zbira, “Duke Clinical Score” (DCS)¹⁶⁵⁻¹⁶⁷, odnosno test verovatnoća preko Djukovog zbira na pokretnoj traci “Duke Treadmill Score” (DTS)^{166,167}, nakon završetka testa fizičkim opterećenjem. Djukova pretest verovatnoća za izračunavanje rizika od postojanja značajne stenozе koronarnih arterija podrazumevala je upotrebu algoritma u koji se unose sledeći parametri: godine i pol pacijenta, podaci o postojanju i karakteru bolova u grudima (da li je izazvan fizičkom aktivnošću, kratko trajanje bola od 2-15 minuta, da li bol nestaje na primenu koronarnog dilatatora, da li je lokalizacija bola iza grudne kosti, da li bol iradi u vilicu, vrat ili levu ruku, odnosno da li postoje neki drugi razlozi za pojavu bola u grudima) (Tabela 8).

Tabela 8. Djukov klinički zbir za izračunavanje pretest verovatnoće za postojanje koronarne bolesti^{166,167}

Detalji o pacijentu	Uneti godine i pol
Godine	(Broj)
Pol	0-M, 1-Ž
Klasifikacija bola u grudima	Uneti karakteristike bola
Izazvan fizičkom aktivnošću	0-Ne, 1-Da
Kratko trajanje od 2 do 15 min	0-Ne, 1-Da
Prolazi na Ntg ili u odmoru	0-Ne, 1-Da
Bol je retrosternalni	0-Ne, 1-Da
Bol iradira u vrat, donju vilicu ili levu ruku	0-Ne, 1-Da
Odsustvo drugih razloga za postojanje bola	0-Ne, 1-Da
Karakterizacija bola	Ne postoji/neanginozni/anginozni
Verovatnoća za značajnu koronarnu bolest (%)	ACC/AHA

Drugi deo algoritma podrazumevao je podatke o faktorima rizika: pušenje duvana u proteklih 5 godina, postojanje hiperholesterolemije, dijabetesa, ranijeg infarkta miokarda, Q zubaca na EKG-u, odnosno postojanje promena na ST segmentu na EKG-u u mirovanju.

Na osnovu unetih podataka iz pretest algoritma dobija se informacija o karakteru bola koji pacijent ima, sa kategorizacijom između pravog anginoznog bola, odnosno bola koji može imati drugo poreklo. Iz drugog dela algoritma dobija se informacija o verovatnoći za postojanje signifikantne stenozе koronarne arterije u procentima, odnosno, na kraju se iz algoritma dobija podatak o tome da li se preporučuje testiranje fizičkim opterećenjem (Tabela 9).

Tabela 9. Djukov klinički zbir za izračunavanje pretest verovatnoće za postojanje koronarne bolesti i opravdanosti indikovanja testa fizičkim opterećenjem^{166,167}

Faktori rizika	Uneti kliničke podatke
Pušenje u poslednjih pet godina	0-Ne, 1-Da
Holesterol mmol/l	mmol/l
Diabetes	0-Ne, 1-Da
Postojanje ranijeg i.M.	0-Ne, 1-Da
EKG Q zubac	0-Ne, 1-Da
EKG ST promene u mirovanju	0-Ne, 1-Da
Verovatnoća za značajnu koronarnu bolest (%) Duke	
TFO nije potreban/TFO potreban/	

Verovatnoća za postojanje signifikantne koronarne bolesti izračunava se preko formule^{166, 167}:

$$1/(1+e^{-x})$$

Gde je e – osnova prirodnog logaritma, $x = A_1Y_1+A_2Y_2+...A_nY_n + B$, Y-karakteristike, A-karakteristikama odgovarajući koeficijent logističke regresije, B-faktor intercepcije, u ovom slučaju -7,376.

Osnovne karakteristike sa koeficijentima date su u tabeli 10.

Tabela 10. Osnovne kliničke karakteristike i odgovarajući koeficijenti logističke regresije za izračunavanje pretest verovatnoće za postojanje koronarne bolesti preko Djukovog kliničkog zbira^{166,167}

KARAKTERISTIKE (Y)	KOEFICIJENTI (A)
Starost pacijenta	0.1126
Pol (0 = muški, 1 = ženski)	-0.328
Godište – pol interakcija	-0.0301
Tipična angina ako je prisutna	2.581
Atipična angina ako je prisutna	0.976
Raniji infarkt miokarda (1 ako ga ima)	1.093
EKG Q talas (1 ako ga ima)	1.213
Podatak o infarktu i Q talas interakcija	0.741
Pušenje (1 ako postoji)	2.596
Hiperlipidemija (1 ako postoji)	1.845
Diabetes mellitus (1 ako postoji)	0.694
Promene ST – t segmenta (1 ako postoje)	0.637
Starost – pušenje interakcija	-0.0404
Starost – hiperlipidemija interakcija	-0.0251
Pol – pušenje interakcija	0.5

Djukov klinički zbir je izračunavan u procentima a kategorisan je kroz granične vrednosti.^{166,167} Donja granična vrednost, ispod 25% kategorisana je kao niska pretest verovatnoća za IBS, vrednosti od 25% do 75% smatrane su umerenom verovatnoćom za postojanje IBS a vrednosti Djukovog kliničkog zbira preko 75% smatrane su visokom verovatnoćom za postojanje IBS.

3.3. Test fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci - TFO

Test fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci je rađen korišćenjem protokola po Brusu.^{140,141} Podrazumeva se postojanje nivoa opterećenja koji se od početka testa povećavaju na svaka tri minuta trajanja (Tabela 11).

Tabela 11. Nivoi testa opterećenja protokolom po Brusu^{140,141}

Nivo	Trajanje u minutima	Stepen nagiba trake (%)	Brzina trake (km/h)	MET
1	3	10	2,7	5
2	6	12	4,0	7
3	9	14	5,4	10
4	12	16	6,7	13
5	15	18	8,0	15
6	18	20	8,8	18
7	21	22	9,6	20

Nivo opterećenja je kvantifikovan metaboličkim ekvivalentima. Jedan MET se definiše kao potrebna količina kiseonika u mirovanju koja iznosi 3,5 ml/kg/min.^{131,132} Trajanje testa određeno je postizanjem ciljane srčane frekvencije koja je iznosila 85% maksimalne predviđene srčane frekvence, za svakog pacijenta ponaosob. Izračunavanje ciljane srčane frekvence je urađeno po Karvonenovoj metodi.¹⁴² Test je prekidano nakon postizanja ciljane srčane frekvencije, odnosno pri pojavi simptoma i znakova koji uslovljavaju prekid testa fizičkim opterećenjem. Prevremeni prekid testa fizičkim opterećenjem je uzrokovan ili nemogućnošću pacijenata da nastave testiranje usled pojave zamora, vrtoglavice ili mučnine, odnosno pojavom znakova za prekidanje testiranja na EKG-u. Znaci za prekidanje testa fizičkim opterećenjem odnosno pokazatelji da je TFO pozitivan za postojanje IBS bili su : horizontalna ili descedentna ST depresija ≥ 1 mm, ST elevacija, pojava negativnog T, pad krvnog pritiska ili pojava srčanih aritmija.^{168, 169}

Normalan nalaz na testu fizičkim opterećenjem (85% i više od predviđene srčane frekvencije za datog pacijenta, fiziološki porast arterijskog krvnog pritiska, bez ST-T dinamike, ili pojave aritmija) podrazumeva nisku verovatnoću za postojanje koronarne bolesti, odnosno ishemije.¹³⁵

Patološki nalaz na testu fizičkim opterećenjem (horizontalna ili descedentna ST depresija ≥ 1 mm, ST elevacija tokom ili nakon prestanka testa fizičkim opterećenjem, pojava negativnog T, pad krvnog pritiska ili pojava srčanih aritmija ili anginoznih bolova) podrazumeva umerenu ili visoku verovatnoću za postojanje koronarne bolesti.¹³⁵

Test verovatnoća za postojanje koronarne bolesti nakon prestanka testa fizičkim opterećenjem izračunavana je preko DTS algoritma^{170,171}, gde se preko ukupnog vremena trajanja testa, pojave i veličine dinamike ST segmenta, odnosno preko pojave i karaktera anginoznog bola tokom trajanja testa, dobija podatak o verovatnoći za postojanje signifikantne stenozе koronarnih arterija u procentima, odnosno procena rizika sa kategorizacijom u niski, umereni ili visoki rizik za postojanje koronarne bolesti. (Tabela 12).

Tabela 12. DTS za procenu verovatnoće za postojanje signifikantne koronarne bolesti, kategorizaciju rizika i opravdanost indikovanja koronarne angiografije^{170,171}

Varijable TFO za izračunavanje DTS	
Vreme trajanja TFO	minuti
Maksimalna ST devijacija	mm
Angina skor tokom TFO	0-bez, 1-Ne limitira, 2-Limitira
Duke Treadmill Score	
Verovatnoća za signifikantnu CHD	(%)
Kategorizacija rizika	Nizak/Umeren/Visok
Angiografija	Neindikovana/Indikovana

DTS se može matematički izraziti i kao:

$$\text{DTS} = \text{Trajanje TFO} - (5 \times \text{STDmax}) - (4 \times \text{angina indeks})^{170}$$

Trajanje TFO se izražava u minutima; STD (maksimalna ST devijacija u milimetrima); Angina indeks (0 = bez bolova, 1 = nelimitirajući bol, 2 = limitirajući bol). Kategorizacija rezultata DTS preko koje je izvršena stratifikacija rizika za postojanje koronarne bolesti, urađena je preko tri kategorije rizika za postojanje IBS^{170,171}, gde su vrednosti DTS $\geq +5$, označavale nizak rizik za postojanje stenozе koronarne arterije; vrednosti DTS od -10 do +4 označavale su umereni rizik za postojanje stenozе koronarne

arterije; vrednost $DTS \leq -11$ označavala je visoki rizik za postojanje stenoze koronarne arterije.

3.4. SPECT MPI

Perfuziona scintigrafija miokarda je urađena po dvodnevnom protokolu¹⁷², na dvodetektorskoj gama kameri (E-cam, Siemens, Nemačka) opremljenoj visokorezolutivnim (Hi-Res) kolimatorima. Prvog dana je urađena studija sa aplikacijom radiofarmaka neposredno nakon prestanka testa fizičkim opterećenjem, dok je drugog dana učinjena studija u mirovanju. Kod pacijenata kod kojih su evidentirani perfuzioni defekti na stres studiji, prilikom izvođenja studije u mirovanju, 5 minuta pre aplikacije radiofarmaka, prethodila je dijagnostička aplikacija koronarnog dilatatora (Nitrolingual-Spray, G. Pohl-Boskamp GmbH & Co, KG, Kieler Strasse 11, Hohenlockstedt, Nemačka) u dozi od 0,4 do 0,8 mg, u cilju procene vijabilnosti ishemijom pogođenog miokarda.^{173, 174} Aplikacija dilatatora je učinjena sublingvalno.

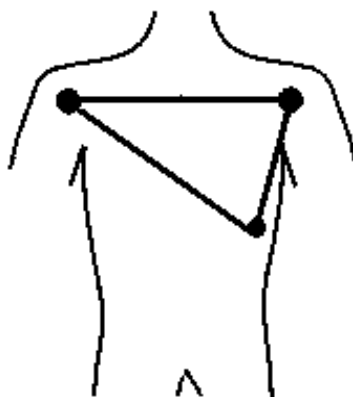
3.4.1. Priprema pacijenata i akvizicija

Prilikom zakazivanja scintigrafskog ispitivanja, pacijentima je uručivano pisano uputstvo za pripremu u kome se savetuje obustavljanje lekova iz grupe beta blokatora, blokatora Ca kanala, nitrata, dipiridamola i digoksina pre izvođenja testa fizičkim opterećenjem, odnosno prestanak konzumiranja kafe, izostavljanje doručka (osim kod pacijenata u DM grupi) i prestanak pušenja duvana, dva sata pre izvođenja testa.^{158,172}

Pacijentima je plasiran intravenski pristup standardnih dimenzija 18-20 BWG do završetka SPECT MPI.

Nakon aplikacije radiofarmaka, pacijentima je naloženo da popiju 100 ml mleka ili da pojedu 20 g čokolade (osim kod pacijenata u DM grupi) u cilju smanjivanja intestinalne i hepatične radioaktivnosti radiofarmaka.

Stres i rest studije su izvođene 30 do 45 minuta nakon aplikacije radiofarmaka. Svakom pacijentu su pre izvođenja studije, postavljene EKG elektrode u LA, RA i LL odvođe (Slika 10), kako bi bilo omogućeno gejtovanje studije R zubcem EKG-a.



**Slika 10. Postavljanje EKG elektroda u RA, LA i LL odvode u cilju omogućavanja
gejtovanja scintigrafske studije.**

U toku snimanja, pacijenti su bili u ležećem položaju, sa rukama iznad glave, oslonjenim na standardni kardiološki oslonac. Grudni koš pacijenta je pozicioniran ispod detektora gama kamere. Detektori gama kamere su rekonfigurisani u položaj od 90° jedan u odnosu na drugi. Akvizicija je sprovedena u 32 projekcije po detektoru (ukupno 64), svaka u trajanju od 20 sekundi. Detektori su se kretali po orbiti koja prati oblik tela pacijenta. Luk akvizicione orbite zauzimao je položaje od 45° do -135° (ukupno 180°). Svaki R-R interval zabeleženih srčanih ciklusa je kompjuterski podeljen u 16 intervala¹⁷² (Slika 11).



Slika 11. Položaj pacijenta, konfiguracija gama kamere i EKG gejtovanje tokom akvizicije SPECT MPI studija.

3.4.2. Radiofarmak

Korišćen je sestamibi¹⁷² {tetrakis (2-metoksi izobutil izonitril) bakar 1 tetrafluoroborat} (STAMICIS® Iba Molecular, Francuska). Radiofarmak je rekonstruisan eluatom ^{99m}Tc pertehnetata dobijenim eluiranjem Molibden-Tehnecijum generatora (⁹⁹Mo/^{99m}Tc generator, Institut za nuklearne nauke, Vinča, Srbija) po postupku navedenom od strane proizvođača. Bočica sa radiofarmakom je postavljana u olovni zaštitni kontejner a zatim je dodavano 1 do 3 ml svežeg eluata ^{99m}Tc u dozi od 5,5 GBq. Bez vađenja igle, vrši se aspiracija vazduha iznad rastvora u zapremini prethodno dodatog eluata, da bi se održao atmosferski pritisak u bočici. Bočica se zatim vadi iz kontejnera i postavlja u vodeno kupatilo, gde se vrši inkubacija na 100°C u trajanju od 10 minuta. Rastvor se nakon inkubacije, a pre prve aplikacije hladi na sobnoj temperaturi, najmanje 15 minuta. Obeleženi

rastvor je stabilan za upotrebu 10 sati nakon obeležavanja, a svakom pacijentu je aplikovana doza od 555 do 740 MBq.

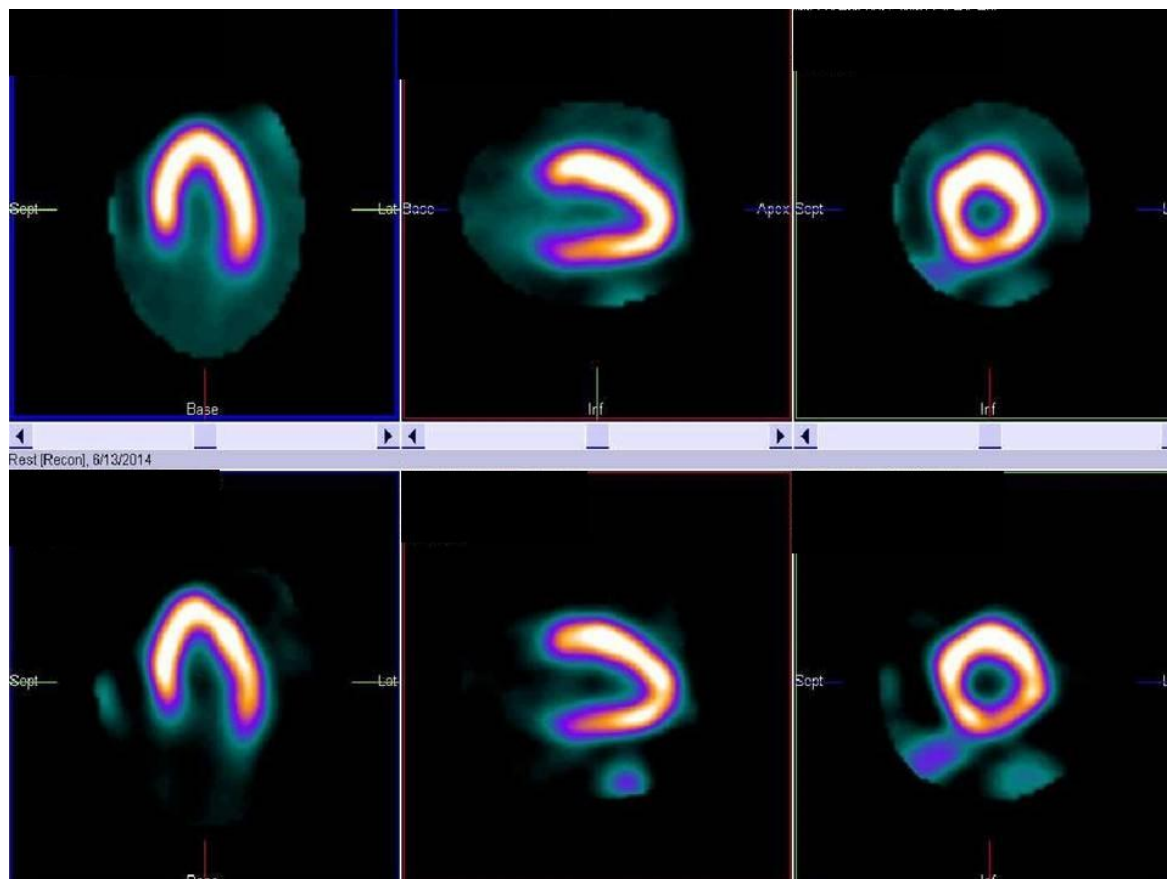
3.4.3. Obrada nalaza

Reorijentacija leve srčane komore i rekonstrukcija tomograma kroz miokard leve komore je urađena po sagitalnoj, transverzalnoj i koronalnoj osi. Za rekonstrukciju tomograma korišćena je iterativna metoda sa 10 iteracija i 2 subseta (*Ordered Subset Expectation Maximization*, OSEM 2D)^{172,175}, čime su dobijeni preseki kroz miokard leve srčane komore veličine 3,3 milimetara po pikselu (mm/Px). Svaka studija je obrađena softverskim kvantifikacionim paketom (4DMSPECT, INVIA, LLC, University of Michigan, USA). Interpretacija nalaza urađena je kvalitativnom i semikvantitativnom analizom.

3.4.4. Kvalitativna interpretacija

Nalazi perfuzione scintigrafije miokarda su kategorisani u dve kategorije u odnosu na distribuciju radiofarmaka u miokardu leve srčane komore. Kategorija normalnih nalaza podrazumevala je homogenu distribuciju radiofarmaka, bez scintigrafski detektabilnih perfuzionih defekata. Patološki nalaz na SPECT MPI studijama podrazumevao je postojanje perfuzionih defekata u miokardu leve srčane komore^{114,172}.

1. Normalan nalaz – revnomerna distribucija radiofarmaka u svim sagledanim regionima i presecima (Slika 12).
2. Postojanje perfuzionog defekta – prisustvo jednog ili više regiona sa redukovanom akumulacijom radiofarmaka za 50% ili manje od najveće zabeležene aktivnost radiofarmaka u miokardu za datu studiju.



Slika 12. Normalan nalaz SPECT MPI.

U odnosu na prisustvo perfuzionih defekata na stres i rest studijama, nalazi su interpretirani kao¹⁷²:

1. Reverzibilni perfuzioni defekt (ishemija miokarda) – prisustvo defekta na stres studiji i odsustvo defekta, odnosno oporavak perfuzije na rest scintigrafskoj studiji.
2. Fiksni perfuzioni defekt (infarkt miokarda) – prisustvo perfuzionog defekta na stres i na rest studiji, u istom regionu miokarda.
3. Mešoviti perfuzioni defekt – prisustvo reverzibilnih i fiksnih perfuzionih defekata u miokardu leve srčane komore.

3.4.5. Semikvantitativna analiza

Korišćenjem 4DMSPECT softverskog paketa kreirana je polarna mapa, spajanjem 4 preseka od apeksa leve srčane komore, ka njenoj bazi, sa ukupno 17 regiona.^{176,177} Detektovanjem broja impulsa koji potiču od radiofarmaka vezanog u miokardu leve srčane komore u svakom od navedenih regiona omogućena je aproksimacija vezivanja radiofarmaka

u miokardu na njegov dotok, odnosno perfuziju miokarda (Slika 13). Korišćenjem baze podataka normalnih nalaza, koja se formira pomoću 4DMSPECT kompjuterskog programa, a koja sadrži podatke o broju impulsa u svakom od regiona normalno perfundovanog miokarda leve srčane komore, vrši se poređenje aktuelnog nalaza i njegovo eventualno odstupanje od normalnog nalaza. Kvantifikacija je izvršena skaliranjem u 5 nivoa, gde 0 označava normalnu perfuziju, 1 - dvosmislen nalaz, 2 - umanjenu perfuziju, 3 – izrazito umanjena perfuzija i 4 – perfuzioni defekt¹⁷⁷. Normalnom perfuzijom smatra se ona koja se po broju sakupljenih impulsa na SPECT MPI studiji razlikuje manje od 2 standardne devijacije od normalnog nalaza. Razlika od 3 standardne devijacije kategoriše se kao dvosmislen nalaz, razlika od 4 standardne devijacije smatra se umanjenom perfuzijom, dok se razlika od 5 standardnih devijacija u odnosu na normalan nalaz smatra postojanjem izrazito umanjene perfuzije. Odsutnom perfuzijom ili perfuzionim defektom se smatra onaj nalaz koji se razlikuje za 6 SD od normalnih vrednosti.¹⁷⁷

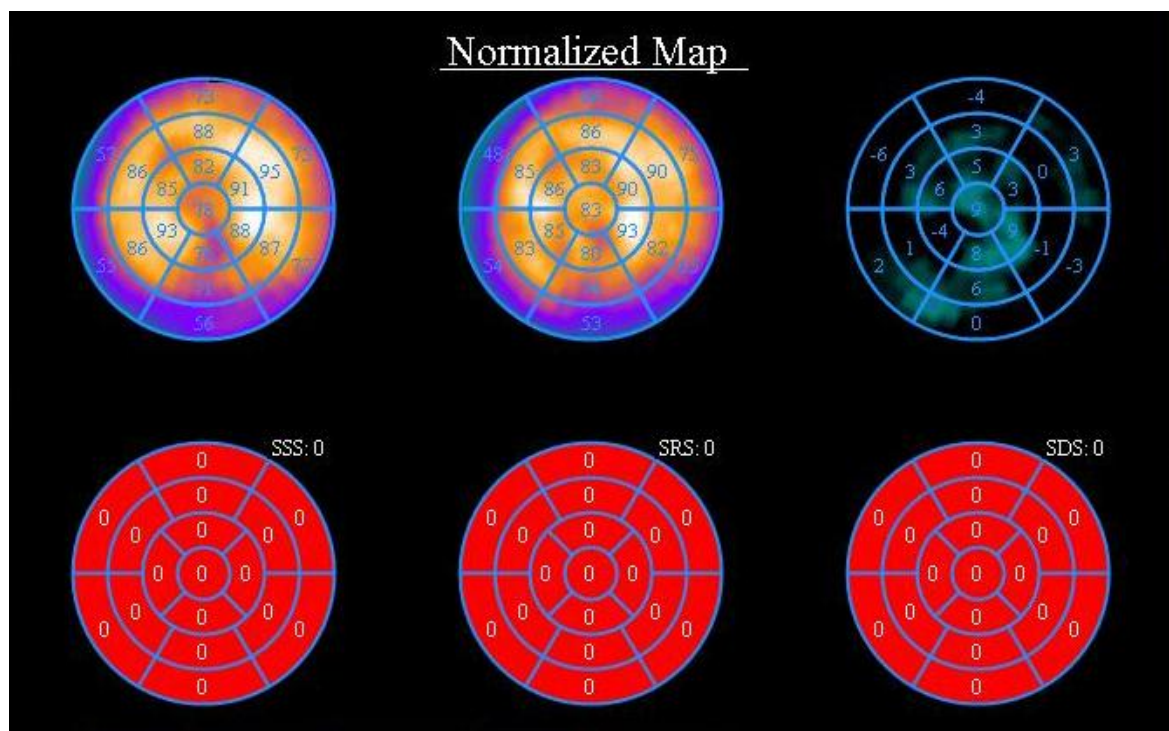
Zbrajanjem ocena iz svakog od regiona ponaosob, dobijaju se vrednosti – sumirani skor u stresu „summed stress score“ (SSS) za studiju koja je učinjena nakon aplikacije radiofarmaka neposredno nakon prestanka testa fizičkim opterećenjem, odnosno, sumirani skor u restu „summed rest score“ (SRS) za studiju koja je učinjena nakon aplikacije radiofarmaka u mirovanju. Razlika u perfuziji miokarda između stres i rest studije izražavana je preko sumiranog skora razlike “summed difference score” (SDS).

Analizirani su semikvantitativni parametri stepena ishemije:

Sumirani skor u stresu – gde vrednosti od 0 do 4 označavaju normalan nalaz, od 4 do 8 označava umeren poremećaj perfuzije, dok vrednosti preko 9 označavaju težak poremećaj perfuzije.¹⁷⁸⁻¹⁸¹

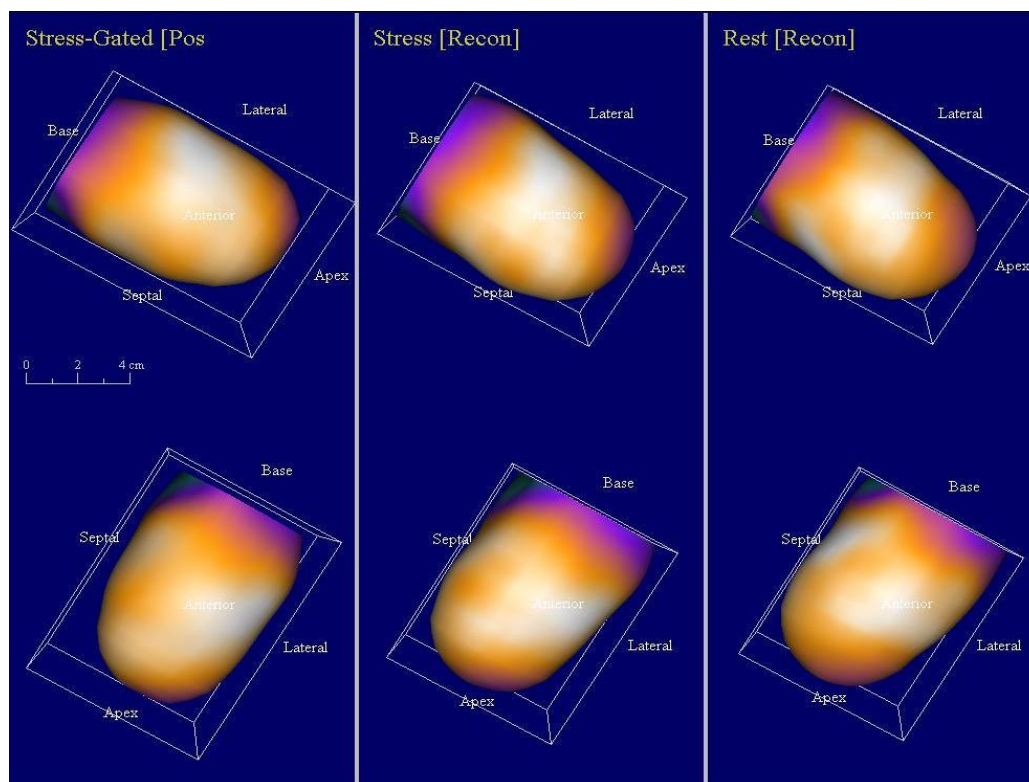
Sumirani skor u restu – za ocenjivanje postojanja perfuzionih defekata na studiji u mirovanju

Sumirani skor razlike stress i rest studije – za procenu postojanja reverzibilnosti perfuzionog defekta. Rezultat SDS za sve pacijente podeljen je u dve kategorije: $SDS = 1 - 4$ što označava lak stepen ishemije i $SDS > 5$ koji označava teži stepen ishemije.¹⁷⁸⁻¹⁸¹



**Slika 13. Normalan nalaz kvantifikacije perfuzione scintigrafije miokarda,
SSS – 0; SRS – 0; SDS – 0.**

Korišćenje R zubca EKG kao okidača za sakupljanje podataka tokom scintigrafskih studija omogućilo je dobijanje podataka o ponašanju miokarda leve srčane komore tokom svakog od zabeleženih srčanih ciklusa tokom stres, odnosno, tokom rest studije. Deljenjem svakog srčanog ciklusa na 16 jednakih vremenskih intervala omogućeno je dobijanje podataka o vremenu postizanja enddiastole leve srčane komore, vremenu postizanja endsistole leve srčane komore, odnosno o pokretljivosti zidova leve srčane komore tokom zabeleženih srčanih ciklusa. Na osnovu svih zabeleženih srčanih ciklusa i sabiranjem podataka iz svakog vremenskog intervala svakog od njih dobijeni su podaci o prosečnom, reprezentativnom srčanom ciklusu¹⁷², koji je moguće prezentovati 3D prikazom. Zbog lakše manipulacije scintigrafskim prikazima perfuzije miokarda leve srčane komore, skaliranje perfuzije se vrši kolorisanom kategorizacijom, gde tople boje predstavljaju urednu perfuziju, a hladne poremećaj perfuzije (Slika 14).



Slika 14. Trodimenzionalni prikaz pokretljivosti zidova sa kolorisanim predstavljanjem perfuzije miokarda leve srčane komore.

Gejtovanje SPECT MPI studija i dobijanje funkcijskih podataka iz reprezentativnog srčanog ciklusa omogućava izračunavanje semikvantitativnih parametara leve srčane komore.^{182, 183}

Za svakog od pregledanih pacijenata izračunavani su sledeći funkcijski semikvantitativni parametri leve srčane komore:

- Enddiastolna i endsistolna zapremine leve srčane komore
- Ejekciona frakcija leve komore (EF)
- Tranzitorna ishemijska dilatacije leve srčane komore (TID)
- Šematski prikaz zona irigacije miokarda leve komore
- Procenat miokarda zahvaćenog perfuzionim defektom

Određivanjem momenta endsistole i enddiastole i poređenjem dobijenih vrednosti gejtovanih SPECT MPI studija sa bazom podataka iz 4DMSPECT programa dobijaju se vrednosti endijastolnog i endsistolnog volumena leve srčane komore, kako za stres, tako i za studiju u mirovanju. Na osnovu ovih podataka, izračunava se ejekciona frakcija leve srčane komore, za stres i rest studiju, preko formule:

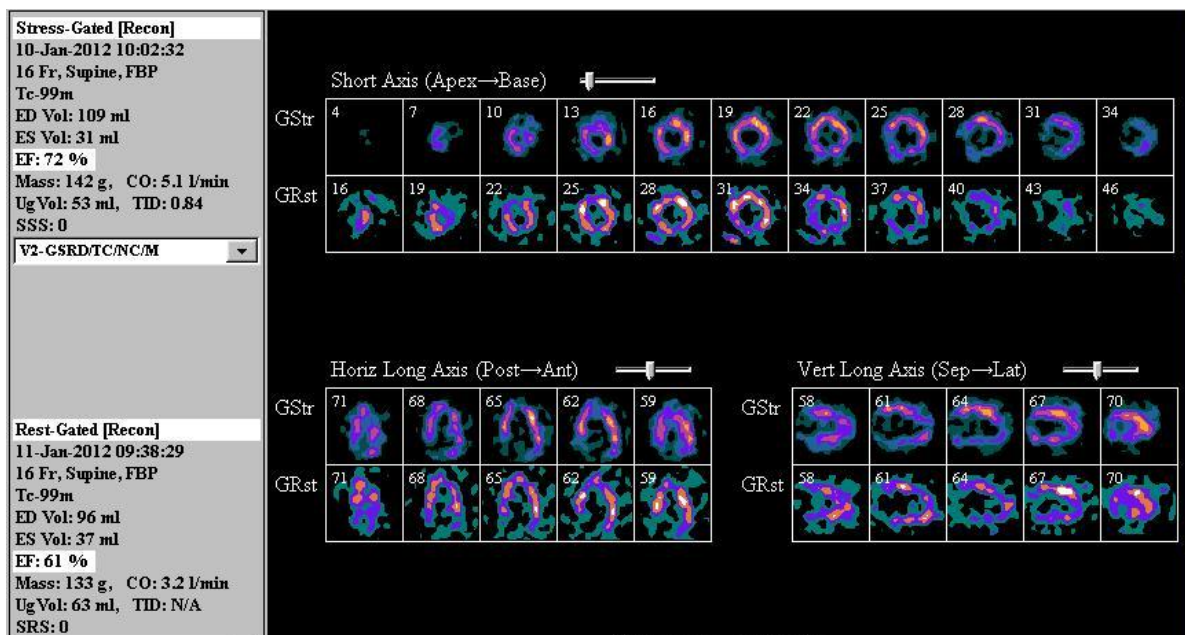
$$EF=(ED-ES)/ED \times 100$$

Gde je EF – ejekciona frakcija leve srčane komore, ED – enddiastolna zapremina leve srčane komore, ES – endsistolna zapremina leve srčane komore. Dobijene vrednosti EF kategorisane su kao normalan nalaz, za vrednosti $EF \geq 50\%$, dok su se patološkim vrednostima smatrale vrednosti $EF < 50\%$.

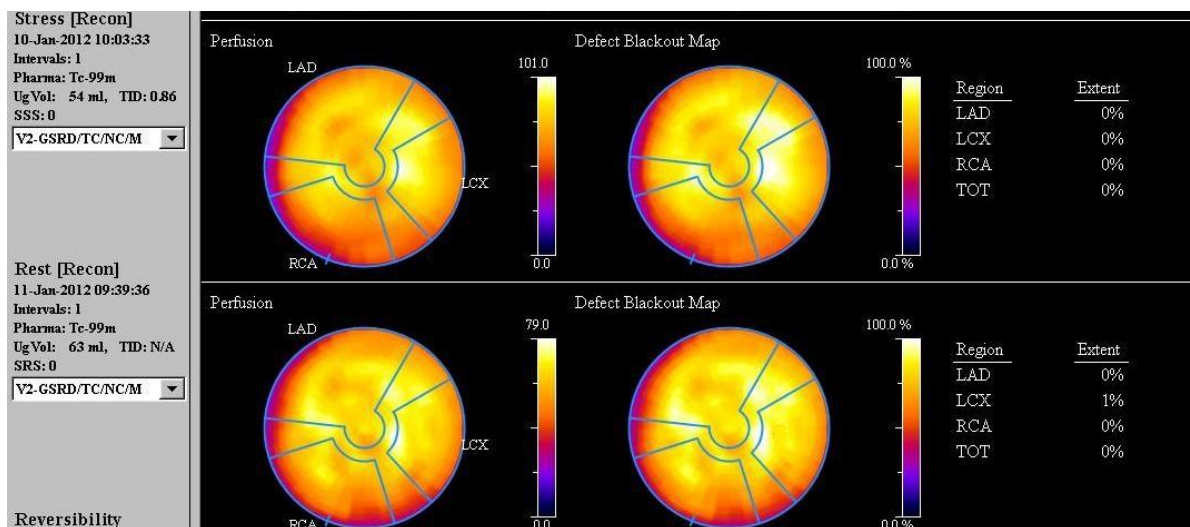
Tranzitorna ishemijska dilatacija leve srčane komore izračunavana je preko odnosa dijametra leve srčane komore na stres studijama u odnosu na dijametar leve srčane komore na rest studijama, Dijametar je upoređivan na koronalnim presecima kroz miokard leve srčane komore. Povećani dijametar leve srčane komore u stresu u odnosu na dijametar leve srčane komore na studijama u mirovanju smatrao se signifikantnim kada su vrednosti TID bile veće od 1,19.¹⁸⁴ Izračunavanje vrednosti TID automatizovano je rađeno za sve pacijente korišćenjem 4DMSPECT programa.

Baza podataka 4DMSPECT softverskog paketa omogućila je pozicioniranje perfuzionog defekta dobijenog na SPECT MPI studijama po pretpostavljenim zonama irigacije koronarnih arterija, na zonu irigacije LAD, zonu irigacije RCA, zonu irigacije LCX koronarne arterije, odnosno zone irigacije koje su zahvaćene dvema susednim koronarnim arterijama na LAD-RCA, LAD-LCX i RCA-LCX.^{181, 182}

Veličina perfuzionog defekta u odnosu na celokupnu veličinu miokarda leve srčane komore procenjivana je po koronalnim presecima kroz miokard, korišćenjem 4DMSPECT softverskog paketa i izražavana je u procentima. Kategorizacija dobijenih rezultata učinjena je tako da su vrednosti 1% - 10% kategorisane kao nizak stepen zahvaćenosti, vrednosti 11% - 20% kao umeren stepen zahvaćenosti, dok su vrednosti preko 21% smatrane teškim stepenom zahvaćenosti miokarda leve srčane komore (Slike 15 i 16).



Slika 15. Normalan nalaz R zubcem gejtovane perfuzione scintigrafije miokarda sa podacima o endsistolnom volumenu, enddiastolnom volumenu i ejekcionoj frakciji leve srčane komore. EEFLV u stresu 72% i EFLV u restu 61%.



Slika 16. Normalan nalaz kvantifikacije perfuzione scintigrafije miokarda leve srčane komore. TID 0,86; Zahvaćenost miokarda perfuzionim defektom iznosi 0%, kako u pogledu globalne zahvaćenosti, tako i u zonama irigacije svake od koronarnih arterija pojedinačno.

3.5. Koronarna angiografija

Koronarna angiografija je urađena u angio salama Klinike za kardiologiju i vaskularne bolesti Kliničkog centra u Nišu, na aparatima (Axiom Artis, Siemens, Nemačka) po protokolu za ovu dijagnostičku proceduru.¹⁸⁵ Primenjen je retrogradni femoralni pristup po Seldinger-u^{162,185}. Aplikovanje kontrastnog sredstva rađeno je ručnim multikanalnim sistemom u količini od 4 cm³/s. Kanuliranje leve glavne koronarne arterije vrši se kateterima u levoj anteriornoj projekciji od 30 stepeni, kad se sagledava i desna koronarna arterija.

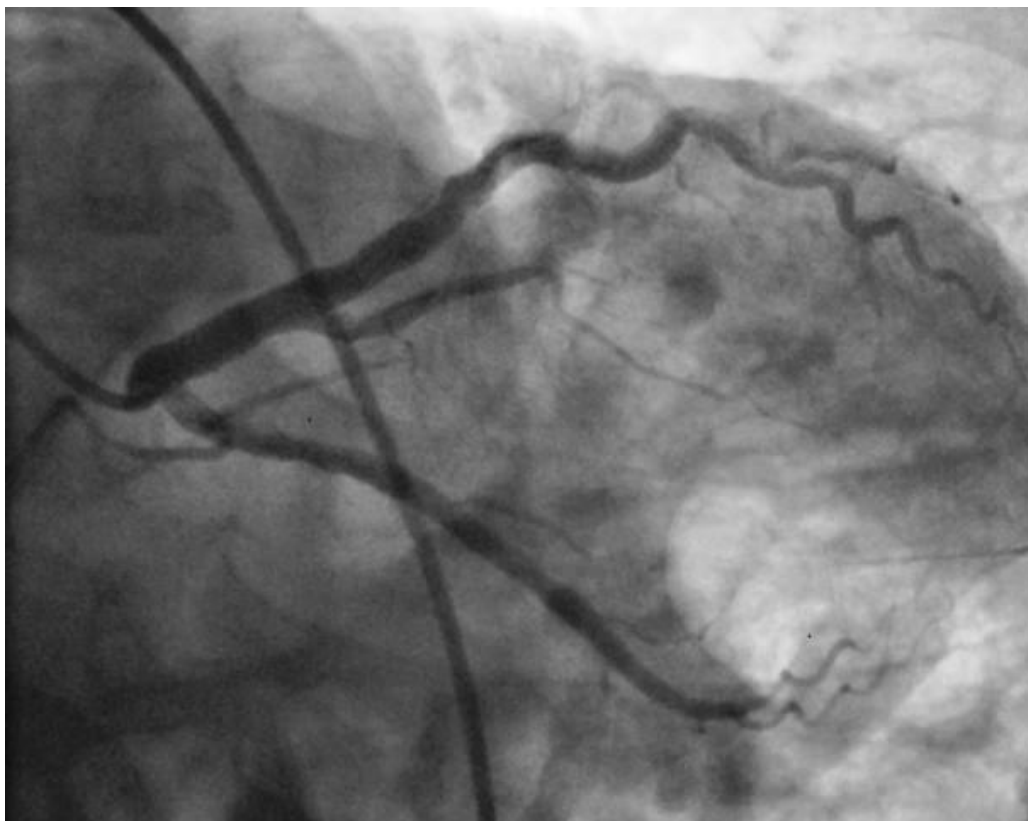
Inicijalni angiogram se vrši pod uglom od 20 stepeni u desnoj prednjoj kosoj i uglom od 20 u kaudalnoj projekciji, gde sagledavamo celu LCA, LAD proksimalni deo LCX kao i kolaterale RCA.

Drugi angiogram je rađen u anteroposteriornj 5 stepeni i kranijalnoj od 30 stepeni, gde se prikazuju proksimalni, središnji i distalni segment LAD.

Treći angiogram je rađen u levoj prednjoj kosoj projekciji na 35 stepeni i kranijalnoj na 30 stepeni, gde sagledavamo tok LAD i njene odnose sa dijagonalnim arterijama.

Četvrti angiogram se rađen u prednjoj levoj projekciji na 40 stepeni i kaudalnoj na 30 stepeni "spyder view", gde stičemo uvid u stanje proksimalnog segmenta LAD, ramus intermedius-a ako postoji i u čitav tok LCX.¹⁸⁶

Lokalizacija stenoze izvršena je po položaju njenog proksimalnog segmenta. Težina stenoze procenjivana je vizuelno, odnosno digitalizovanim merenjem. Pri digitalizovanoj metodi, upotrebljavan je procenat suženja stenoze kao merilo njene težine. Procenat stenoze je izračunavan kao količnik dijametra stenotičnog krvnog suda i dijametra referentnog zdravog krvnog suda. Gradiranjem dobijenih rezultata sa koronarografije, dobijene su kategorije: stenoza do 29%, stenoza od 30% do 69% i stenoza preko 70%.¹⁶² (Slika 17).



Slika 17. Perkutana koronarna angiografija. Normalan nalaz - koronarne arterije bez stenoze.

3.6. Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka je vršena u programskom paketu IBM® SPSS® Statistics 20. Vrednosti su prikazivane kao srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija ili kao pojedinačne vrednosti. Za testiranje značajnosti razlika srednjih vrednosti nezavisnih uzoraka korišćena je metoda analize varijanse (ANOVA). Za testiranje razlika srednjih vrednosti istih grupa u ponovljenom merenju je korišćen Studentov parni t-test. Za testiranje razlika proporcija je korišćen Pearsonov χ^2 test.

Značajnim su smatrane razlike na nivou rizika greške od najviše 5% za odbacivanje nulte hipoteze.

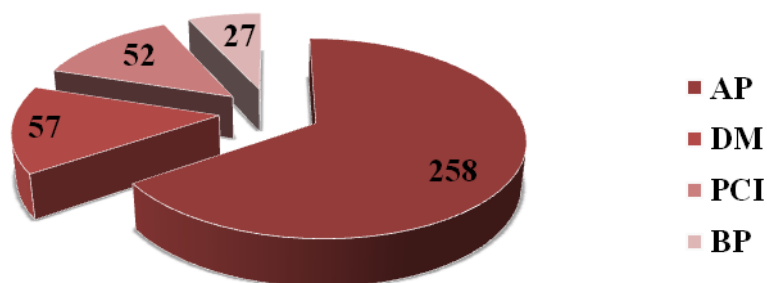
Senzitivnost (SE) testa je određivana kao odnos stvarno pozitivnih sa zbirom stvarno pozitivnih i lažno negativnih nalaza. Specifičnost (SP) je izračunavana kao odnos stvarno negativnih sa zbirom stvarno negativnih i lažno pozitivnih nalaza. Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) testa je dobijena kao odnos stvarno pozitivnih sa zbirom stvarno pozitivnih i lažno pozitivnih nalaza, dok je negativna prediktivna vrednost (NPV) testa određivana kao odnos stvarno negativnih sa zbirom stvarno negativnih i lažno negativnih nalaza. Pouzdanost (ACC) testa je izračunavana kao odnos zbira stvarno pozitivnih i stvarno negativnih sa zbirom stvarno pozitivnih i negativnih i lažno pozitivnih i negativnih nalaza.

4. REZULTATI

4.1. Demografske karakteristike ispitanika

Perfuziona scintigrafija miokarda je urađena kod ukupno 394 ispitanika, 215 muškaraca i 179 žena. Nije nađena značajna razlika u distribuciji polova ($\chi^2=3,289$, $p<0,07$).

Grupe ispitanika kod kojih je rađen SPECT MPI, formirane u odnosu na prethodnu dijagnozu su prikazane na Grafikonu 1. Najveći broj ispitanika (grupa AP) kod kojih je rađen SPECT MPI su bili pacijenti sa suspektnom ishemijskom bolešću srca, ali bez prethodno dijagnostikovane IBS (65,5%). U grupi pacijenata sa dijabetesom (grupa DM) je bilo 57 ispitanika (14,5%), u grupi pacijenata nakon perkutane koronarne intervencije (PCI grupa) je bilo 52 ispitanika (13,2%) i u grupi kod koje je rađena “by pass” intervencija (BP grupa) je bilo 27 ispitanika (6,9%).



Grafikon 1. Grupe i broj ispitanika kod kojih je rađen SPECT MPI.

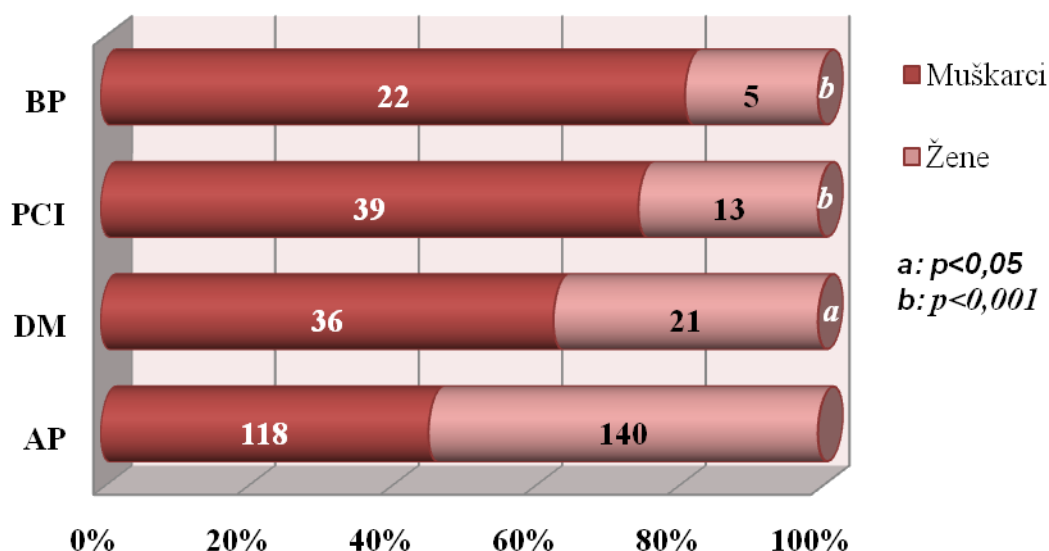
AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti;

DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija;

BP –by-pass hirurška procedura;

Distribucija ispitanika po polu unutar ispitivanih grupa je prikazana na Grafikonu 2. U grupi ispitanika sa anginoznim tipom bola u grudima sugestivnim za prisustvo ishemijske bolesti srca je bilo više žena (140, 54%) nego muškaraca (118, 46%) ali bez statističke značajnosti ($\chi^2=1,876$, $p<0,171$).

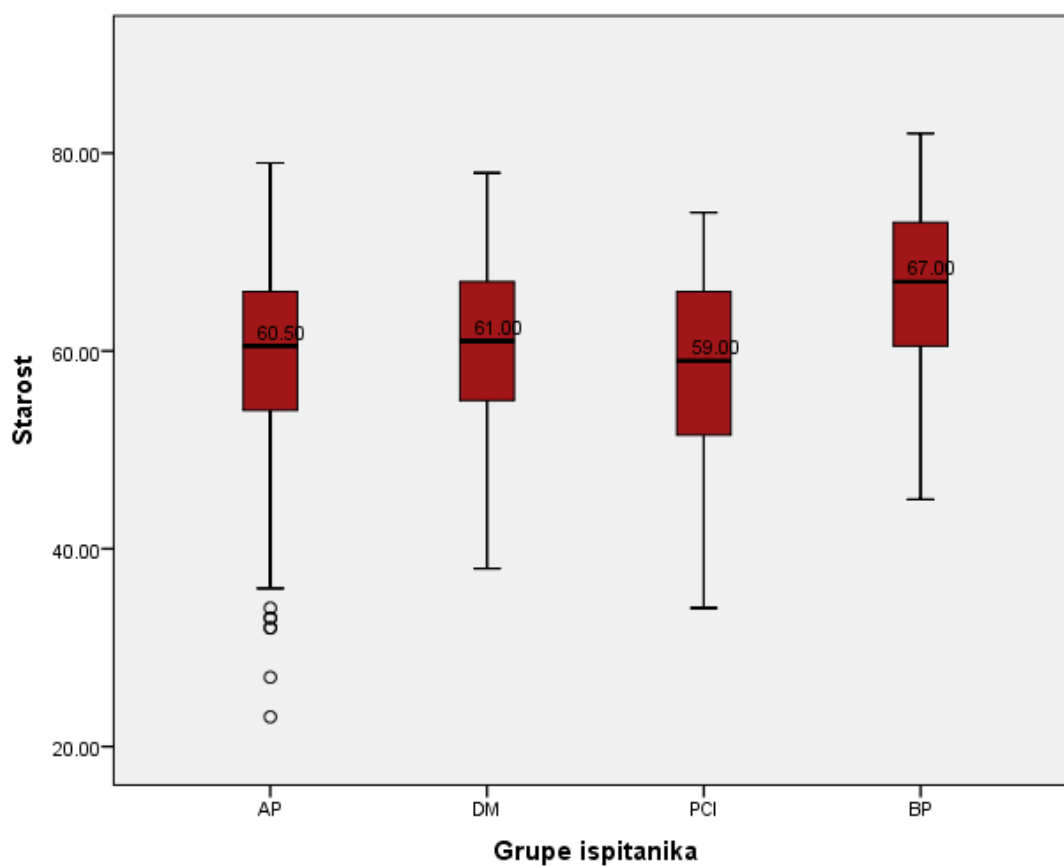
U ostalim grupama ispitanika je bilo značajno više muškaraca nego žena, pa je tako u DM grupi bilo 36 (63%) muškaraca ($\chi^2=3,947$, $p<0,05$) u odnosu na 21 (37%) ženu, u grupi PCI 39 (75%) muškaraca u odnosu na 13 (25%) žena ($\chi^2=13,00$, $p<0,001$) i u grupi BP je bilo 22 muškarca (82%) u odnosu na 5 (18%) žena ($\chi^2=10,704$, $p<0,001$).



Grafikon 2. Zastupljenost pola u grupama ispitanika kod kojih je rađen MPI SPECT:

AP- suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti,
DM-diabetes mellitus tip II, PCI-sa ugrađenim perkutanim stentom,
BP-nakon by-pass procedure.

Na Grafikonu 3 je prikazana prosečna starost u grupama ispitanika kod kojih je rađena SPECT MPI. Prosečna starost svih ispitanika je bila $59,4 \pm 9,9$ god. (rang 23-82 god.). Starost ispitanika u grupi AP je bila $59,0 \pm 10,1$ god. (rang 23-79 god.), u grupi DM $60,2 \pm 8,5$ god. (rang 38-78 god.) i u grupi PCI $57,5 \pm 9,8$ god. (rang 34-74 god.). Pacijenti grupe BP su bili značajno veće prosečne starosti od $65,2 \pm 9,5$ god. (rang 45-82 god.) u odnosu na grupu AP ($p<0,01$) kao i u odnosu na starost u grupi PCI ($p<0,006$).



Grafikon 3. Starosna struktura u grupama ispitanika kod kojih je rađen MPI SPECT:

AP- suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti,

DM-diabetes mellitus tip II, PCI-sa ugrađenim perkutanim stentom,

BP-nakon by-pass procedure.

Na Tabeli 13 su prikazane demografske karakteristike u grupama ispitanika kod kojih je rađena SPECT MPI. Analizirana je učestalost pojedinih simptoma kao i faktora rizika.

Zamaranje je bilo vodeći simptom kod svih ispitanika ($X^2=165,264$; $p<0,001$) kao i u grupama AP ($X^2=125,791$; $p<0,001$) i DM ($X^2=15,474$; $p<0,001$) dok su u grupama PCI i BP podjednaku učestalost imali kako bol u grudima ($X^2=23,115$; $p<0,001$), tako i zamaranje ($X^2=10,667$; $p<0,005$).

Prisustvo faktora rizika, hiperholesterolemije kao i povišenog krvnog pritiska je takođe bilo u značajnoj meri prisutni u ispitivanim grupama ($p<0,001$).

Pušenje duvana, konzumiranje alkohola kao i nasledna sklonost su manjim procentom bili zastupljeni među faktorima rizika.

Tabela 13. Demografske karakteristike ispitanika.

		Grupe ispitanika				Ukupno
		AP	DM	PCI	BP	
Simptomi	<i>Nema</i>	11	7	1	1	20
	<i>Zamaranje</i>	158 ^a	32 ^a	25 ^b	13 ^b	228
	<i>Bol u grudima</i>	89	17	26 ^a	13 ^a	145
Pušenje duvana	<i>Ne</i>	155	38	32	16	241
	<i>Do 20 cigareta</i>	99	16	20	10	145
	<i>Preko 20 cigareta</i>	4	3	0	1	8
Povišen krvni pritisak	<i>Da</i>	171 ^a	40 ^a	29	19 ^a	259
	<i>Ne</i>	87	17	23	8	135
Hiperolesterolemija	<i>Da</i>	157 ^a	36 ^a	37 ^a	19 ^a	249
	<i>Ne</i>	101	21	15	8	145
Konzumiranje alkohola	<i>Ne</i>	213	52	44	23	332
	<i>Umereno</i>	45	5	8	4	62
Nasledna sklonost	<i>Da</i>	89	24	32	7	152
	<i>Ne</i>	93	16	9	11	129
	<i>Nepoznata</i>	76	17	11	9	113

^a $p<0,001$; ^b $p<0,005$; AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

4.2. Pretest verovatnoća i klinički skor predikcije koronarne bolesti

Klinički skor predikcije IBS rađen je u programskom paketu po ACC/AHA/ACP-ASIM¹⁵⁸ protokolu, preko Djukovog testa¹⁶⁶, odnosno izračunavanjem Djukovog kliničkog zbira. Predikcija se odnosila samo na pacijente bez prethodno verifikovane IBS tj. na pacijente iz AP i DM grupa. Skor predikcije je baziran na analizi starosti i pola pacijenta, klasifikaciji retrosternalnog bola, i prisustvu rizik faktora. Skor u procentima je dat kroz granične vrednosti, gde je donja granična vrednost ispod 25% (niska pretest verovatnoća za IBS) a gornja granična vrednost preko 75% (visoka verovatnoća za IBS).

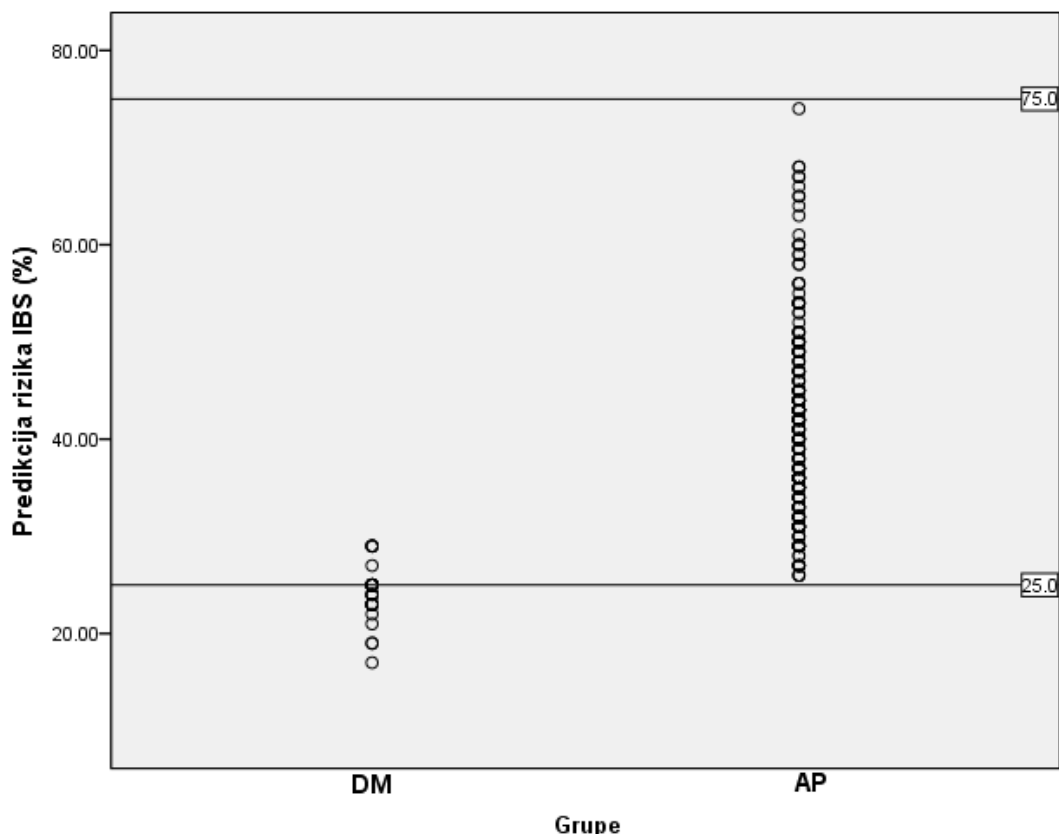
Na Tabeli 14 su prikazane srednje vrednosti verovatnoće za prisustvo ishemijske bolesti srca u grupama AP i DM dobijene po ACC/AHA/ACP-ASIM protokolu¹⁵⁸. Nije bilo značajne razlike srednjih vrednosti verovatnoće za IBS između grupa AP i DM ($F = 1,675$, $p < 0,197$).

Tabela 14. Pretest verovatnoća za koronarnu bolest srca.

Grupe	Broj	Verovatnoća IBS	Minimum	Maksimum
AP	258	39,6±10,3	25.00	74.00
DM	57	37,7±9,7	17.00	67.00
Ukupno	315	39.2±9,2	17.00	74.00

AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II;

Pojedinačna distribucija vrednosti pretest verovatnoće za IBS unutar ispitivanih grupa je prikazana na Grafikonu 4. U grupi AP su sve dobijene pojedinačne vrednosti bile unutar umerene verovatnoće za IBS od 25-75%, dok su u grupi DM 7 ispitanika imala vrednost ispod 25% (niska verovatnoća za IBS).

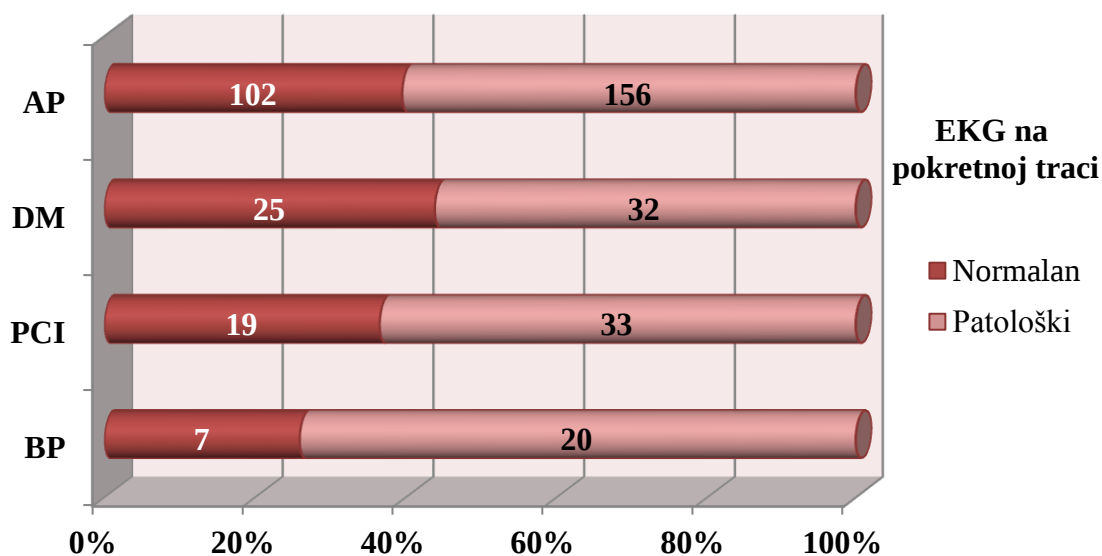


Grafikon 4. Distribucija pretest verovatnoće unutar graničnih vrednosti.

4.3. Test fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci (TFO)

Kod svih pacijenata je urađen stres test fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci, nakon adekvatne pripreme koja je podrazumevala isključivanje beta blokatora, antagonista kalcijumskih kanala i nitrata. Kod svih ispitanika je test završen nakon postizanja 85% vrednosti srčane frekvence.

Dobijen je normalan nalaz na testu opterećenja kod 153 ispitanika (39%) dok je kod ostalih 241 nalaz bio patološki (Tabela 15). Najčešći patološki nalaz na EKG testu prisutan kod 216 ispitanika (55%) je bila depresija ST segmenta, dok su ostali nalazi svrstani u patološke, bili zastupljeni u znatno manjem procentu (6%) i to: elevacija ST (3 ispitanika), negativno T (8 ispitanika), negativno T i depresija ST (2 ispitanika), blok leve grane Hisovog snopa (11 ispitanika) i pojava ventrikularnih ekstrasistola (1 ispitanik).



Grafikon 5. Distribucija normalnih i patoloških nalaza EKG testa tokom fizičkog opterećenja unutar ispitivanih grupa.

AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

Na Grafikonu 5 je prikazana distribucija normalnih i patoloških nalaza EKG testa tokom fizičkog opterećenja na pokretnoj traci, a na Tabeli 15 tipovi patološkog nalaza na EKG testu unutar ispitivanih grupa. U odnosu na broj ispitanika sa normalnim nalazom stres testa, dobijen je značajno najveći procenat u grupi AP ($\chi^2=16,720$, $p<0,001$).

U grupi ispitanika sa suspektnom IBS bez prethodno dokumentovane bolesti koronarnih krvnih sudove je dobijeno 40% normalnih nalaza na EKG testu fizičkim opterećenjem, dok je od patološkog nalaza dominirala pojava depresije ST segmenta koja je bila zastupljena kod 135/156 patoloških EKG nalaza (87%). U grupi DM je 44% ispitanika imalo normalan EKG nalaz dok je kod ostalih nađena ST depresija, osim kod jednog sa negativnim T talasom. Kod 37% ispitanika PCI grupe je nalaz EKG stres testa bio normalan dok je kod ostalih (30/33) takođe dominirao nalaz ST depresije a samo kod 3 ispitanika su detektovane druge patološke EKG promene na testu fizičkim opterećenjem. Uredan EKG nalaz je detektovan samo kod 7/27 ispitanika BP grupe, dok je kod 74% ispitanika detektovana pojava ST depresije.

Na Tabeli 15 su prikazani EKG nalazi dobijeni na testu fizičkim opterećenjem unutar ispitivanih grupa.

Tabela 15. Nalaz EKG tokom testa fizičkog opterećenja na pokretnoj traci u ispitivanim grupama.

EKG NALAZ	GRUPE				UKUPNO
	AP	DM	PCI	BP	
Uredan	102	25	19	7	153
ST depresija	135	31	30	20	216
ST elevacija	2	1	0	0	3
Negativno T	7	0	1	0	8
Negativno T i ST depresija	1	0	1	0	2
Blok leve grane Hisovog snopa	10	0	1	0	11
Ventrikularne ekstrasistole	1	0	0	0	1
Ukupno	258	57	52	27	394

AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti;

DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija;

BP – by-pass hirurška procedura.

Na Tabeli 16 su prikazane vrednosti metaboličkog ekvivalenta postignutog tokom testa opterećenja u ispitivanim grupama u odnosu na nalaz EKG testa. Srednje vrednosti MET kod ispitanika sa urednim i patološkim EKG nalazom se nisu značajno razlikovale ($F=1,305$, $p<0,254$), odnosno srednja vrednost se nalazila u približno istim granicama intervala poverenja što pokazuje da vrednost MET tokom testa ne može da ukaže na rezultat i ishod samog EKG testa. Vrednosti MET dobijene u ispitivanim grupama se takođe nisu značajno razlikovale kod pacijenata sa normalnim i patološkim nalazom EKG testa.

Tabela 16. Vrednosti metaboličkog ekvivalenta u ispitivanim grupama tokom testa fizičkim opterećenjem u odnosu na nalaz EKG.

GRUPE	Metabolički ekvivalent tokom fizičkog opterećenja						Σ
	Broj	Uredan EKG		Broj	Patološki EKG		
		Srednja vrednost/Rang	95% CI		Srednja vrednost/Rang	95% CI	
AP	102	6,5±1,6(3-9)	6,2-6,9	156	6,9±1,8(3-10)	6,6-7,2	258
DM	25	6,8±2,0(4-10)	5,9-7,6	32	6,1±1,8(3-9)	5,5-6,8	57
PCI	19	6,5±1,5(4-9)	5,8-7,3	33	6,4±1,7(4-10)	5,8-7,0	52
BP	7	5,5±1,9(4-8)	3,7-7,4	20	7,2±1,8(4-10)	6,3-8,1	27
Ukupno	153	6,5±1,7(3-10)	6,2-6,8	216	6,7±1,8(3-10)	6,5-7,0	394

AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti;

DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija;

BP – by-pass hirurška procedura;

Na Tabeli 17 su prikazane vrednosti stvarno pozitivnih, stvarno negativnih, lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza na TFO testu u smislu detekcije IBS, u odnosu na rezultate dobijene koronarografijom koja se smatra referentnom metodom. Analizom rezultata dobijeno je da je od 128 ispitanika, kod 68 obema metodama dobijen pozitivan, a kod 12 negativan nalaz. Od ukupno 14 lažno pozitivnih nalaza, 7 (50%) je bilo u grupi ispitanika suspektnih na ishemijsku bolest srca i 5 u grupi sa DM, dok su u grupama PCI i BP detektovana samo 2 odnosno ni jedan Lp nalaz.

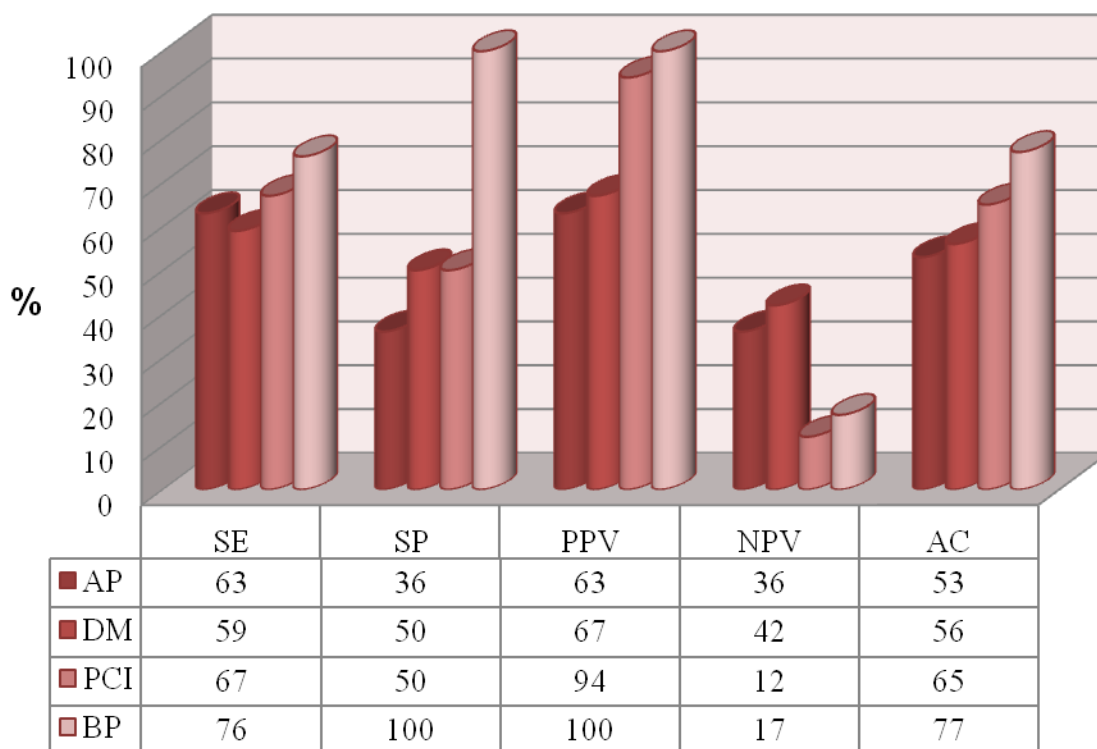
Lažno negativnih nalaza je bilo najviše u grupi PCI (15/34), 7 u grupi AP i DM i 5 u grupi BP.

Tabela 17. Nalazi testa fizičkim opterećenjem unutar ispitivanih grupa u odnosu na nalaz koronarografije.

TFO nalaz	GRUPE				Ukupno
	AP	DM	PCI	BP	
Sp	12(40,03%)	10(13,3%)	30(61,2%)	16(72,7%)	68(53,1%)
Sn	4(13,3%)	5(18,5%)	2(4,1%)	1(4,5%)	12(9,4%)
Lp	7(23,3%)	5(18,5%)	2(4,1%)	0(0%)	14(10,9%)
Ln	7(23,3%)	7(25,9%)	15(30,6%)	5(22,7%)	34(26,6%)
Ukupno	30(100,0%)	27(100,0%)	49(100,0%)	22(100,0%)	128(100,0%)

Sp: stvarno pozitivan nalaz, Sn: stvarno negativan nalaz, Lp: lažno pozitivan nalaz, Ln: lažno negativan nalaz. AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

Analiza dijagnostičke pouzdanosti TFO u odnosu na koronarografiju kao referentnu metodu unutar ispitivanih grupa prikazana je na Grafikonu 6. U AP grupi pacijenata je nađena senzitivnost od 63%, specifičnost od 36%, pozitivna prediktivna vrednost od 63%, negativna prediktivna vrednost od 36% i ukupna tačnost od 53%. U grupi pacijenata sa DM senzitivnost je bila 59%, specifičnost od 50%, pozitivna prediktivna vrednost od 67%, negativna prediktivna vrednost od 42% i ukupna tačnost od 56%. U grupi pacijenata sa PCI je senzitivnost bila 67%, specifičnost 50%, pozitivna prediktivna vrednost 94%, negativna prediktivna vrednost 12% i ukupna tačnost 65%. U BP grupi pacijenata test fizičkim opterećenjem je imao senzitivnost od 76%, specifičnost od 100%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 100%, negativnu prediktivnu vrednost od 17% i ukupnu tačnost od 77%.



Grafikon 6. Dijagnostički pouzdanost testa fizičkim opterećenjem u ispitivanim grupama pacijenata u odnosu na koronarografiju.

SE – senzitivnost; SP – Specifičnost; PPV – pozitivna prediktivna vrednost; NPV – negativna prediktivna vrednost; ACC – ukupna dijagnostička tačnost.

Na Tabeli 18 je prikazan nalaz stratifikacije rizika koronarne bolesti pomoću “Duke treadmill score” (DTS) u grupama AP i DM izveden iz formule koja analizira varijable vezane za pojavu anginoznog bola tokom testa kao promene na EKG-u. Značajno najveći procenat ispitanika je pripadao srednje-rizičnoj grupi za IBS (86%) dok je manji procenat ispitanika pripadao nisko-rizičnoj (11,4%) i visoko-rizičnoj grupi za prisustvo koronarne bolesti (2,5%).

Tabela 18. Stratifikacija rizika za koronarnu bolest prema “Duke treadmill score” algoritmu.

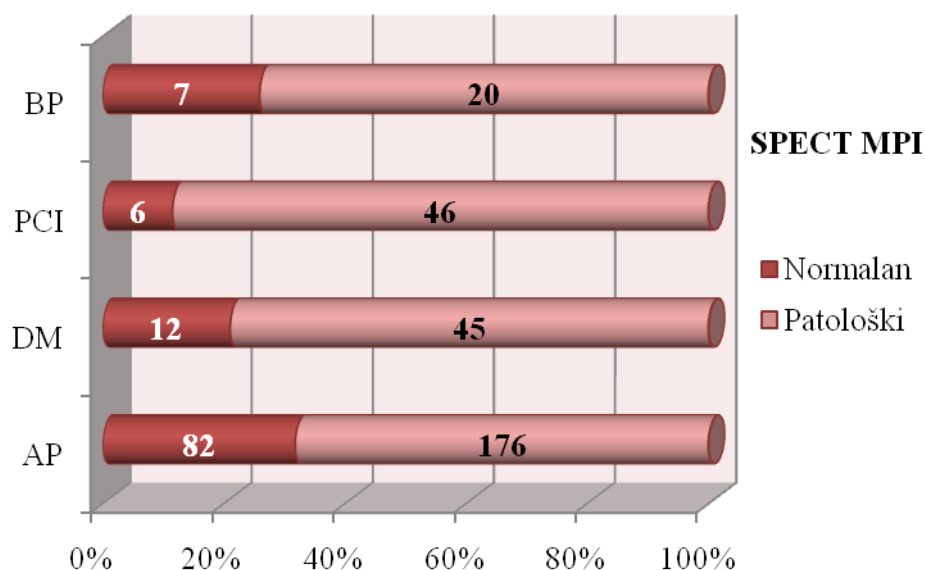
Stratifikacija rizika-DTS	GRUPE		Ukupno
	AP	DM	
Nizak rizik (>5)	29(11,2%)	7(12,3%)	36(11,4%)
Srednji rizik (-10 do +4)	221(85,7%)	50(87,7%)	271(86,0%)
Visok rizik (< -11)	8(3,1%)	0(0,0%)	8(2,5%)
Ukupno	258(100,0%)	57(100,0%)	315(100,0%)

AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti;

DM – diabetes mellitus tip II.

4.4.Perfuziona scintigrafija miokarda-kvalitativna analiza

Na Grafikonu 7 su prikazani dobijeni nalazi SPECT MPI u ispitivanim grupama. Nalaz kategorisan kao patološki je detektovan kod 287, dok je normalan SPECT MPI detektovan kod 107 od 394 ispitanika (27%). Učešće muškaraca u patološkom nalazu je bilo signifikantno veće, pa je patološki SPECT MPI detektovan kod 172 muškarca i 115 žena ($\chi^2=11,321$, $p<0,001$). Patološki nalaz testa je bio prisutan kod 176 od 258 ispitanika (68%) AP grupe, 45 od 57 (79%) DM grupe, 46 od 52 (89%) PCI grupe i 20 od 27 (74%) BP grupe. Učestalost patološkog nalaza u grupama ispitanika je bila značajno veća u odnosu na dobijeni normalan nalaz ($\chi^2=10,298$, $p<0,01$).



Grafikon 7. Distribucija patoloških i normalnih nalaza SPECT MPI.

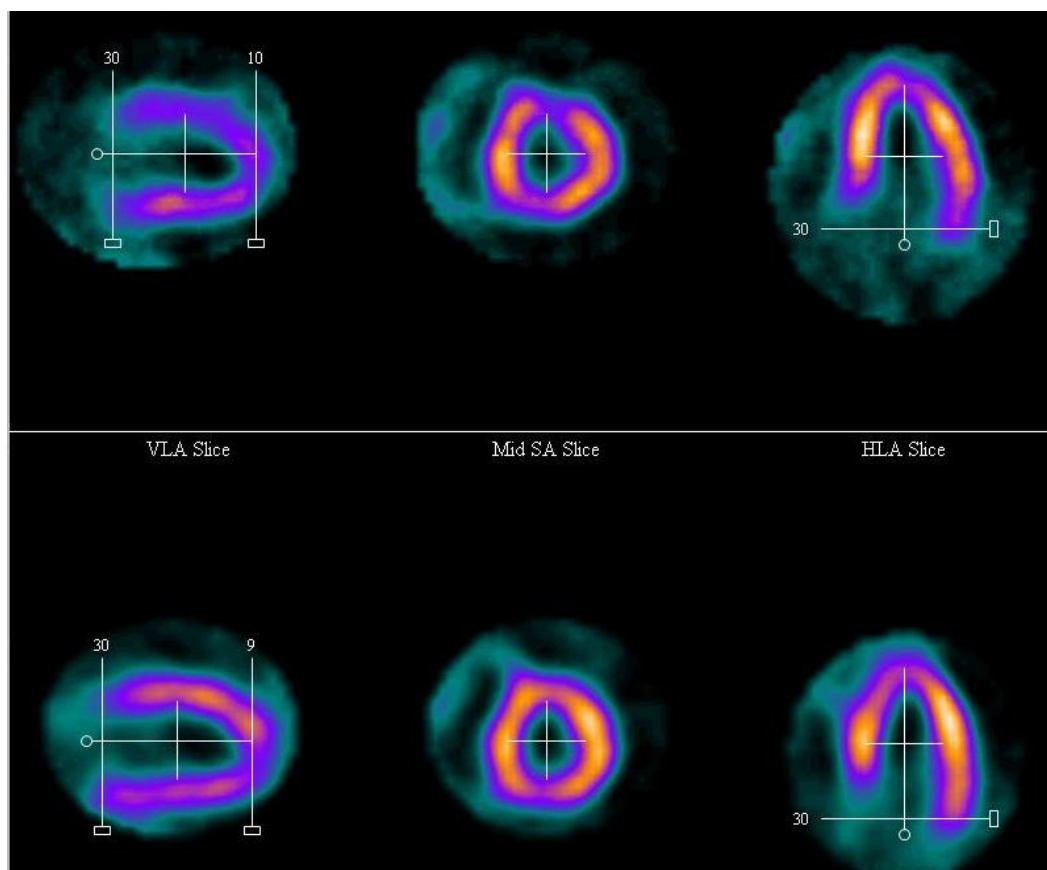
AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

Karakteristike patoloških nalaza SPECT MPI unutar ispitivanih grupa dobijene kvalitativnom analizom su prikazane na Tabeli 19. Najučestaliji je bio nalaz reverzibilnog defekta perfuzije ($\chi^2=58,402$, $p<0,001$) koji je detektovan kod 174 od 287 patoloških nalaza SPECT MPI (60%) dok je učešće mešovitih nalaza bilo 5% i fiksnih defekata 35% unutar ispitivanih grupa (Slike 18 i 19).

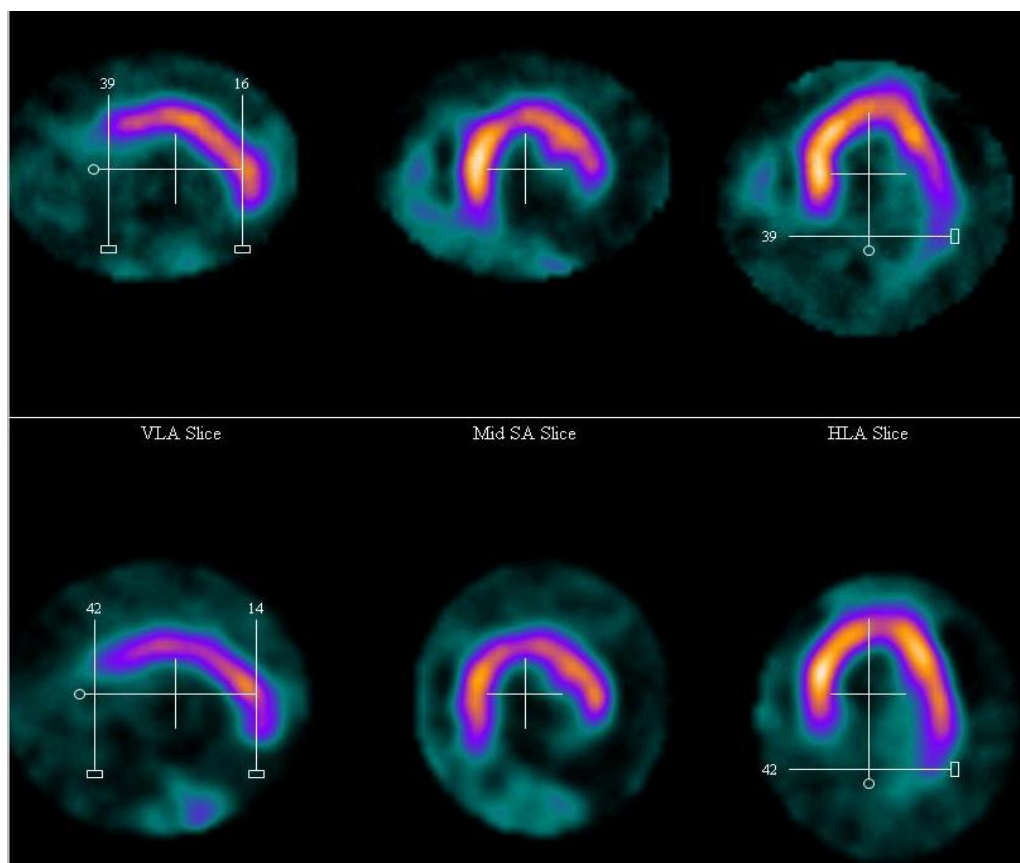
Tabela 19. Karakteristike patoloških nalaza SPECT MPI.

GRUPE	Patološki SPECT MPI			Ukupno
	Fiksni defekt	Mešoviti defekt	Reverzibilni defekt	
AP	32 (18%)	13 (7%)	131(75%)	176
DM	21 (47%)	2 (4%)	22 (49%)	45
PCI	34 (74%)	-	12 (26%)	46
BP	10 (50%)	1 (5%)	9 (45%)	20
Ukupno	97 (34%)	16 (6%)	174 (60%)	287

^a $p<0,001$; AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.



Slika 18. Pacijentkinja SZ, ženskog pola, 70 godina starosti, AP grupa pacijenata. Reverzibilni perfuzioni defekt anteriornog zida leve srčane komore.



Slika 19. Pacijent MT, muškog pola, 60 godina starosti, AP grupa pacijenata. Fiksni perfuzioni defekt inferiornog zida leve srčane komore.

4.5. Perfuziona scintigrafija miokarda-semikvantitativna analiza

Na Tabeli 20 je prikazan procenat ishemije miokarda detektovan na SPECT MPI skenu. Značajno najveća učestalost je detektovana za nalaz umerenog procenta ishemije leve komore (11-20%) koja je detektovana u 118 (41%) ispitanika ($X^2=119,815$; $p<0,001$), dok je nizak stepen (1-10%) detektovan kod 60 (21%) a težak stepen ishemije (preko 21%) kod 109 (28%) ispitanika.

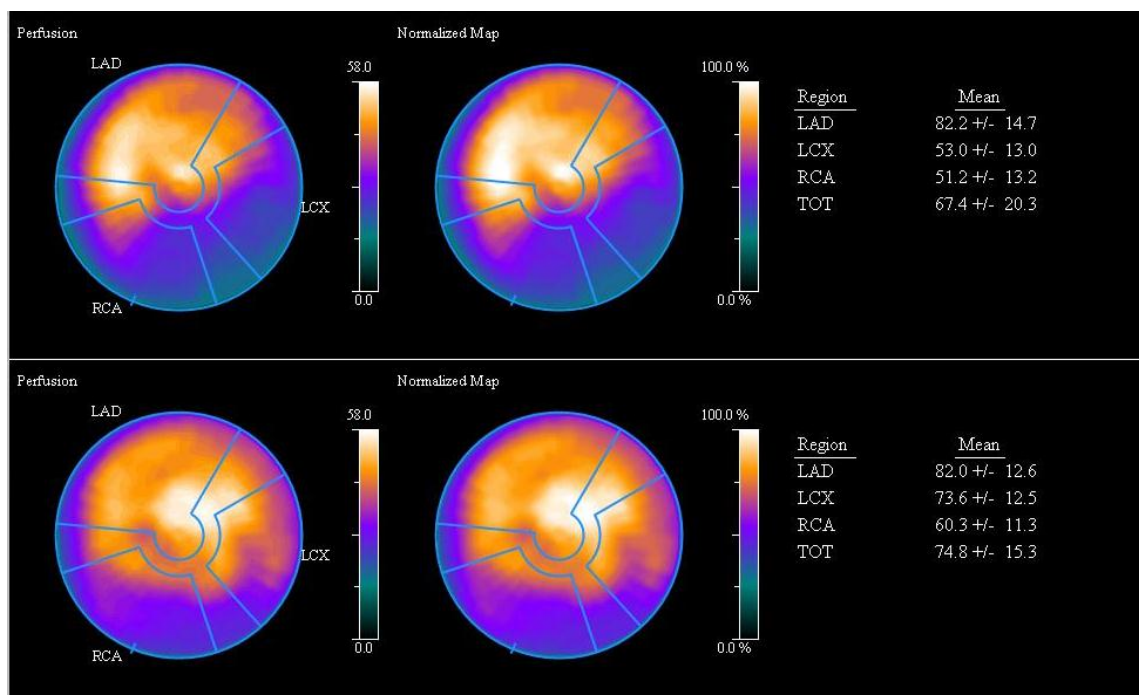
Tabela 20. Veličina ishemije na SPECT MPI nalazu u ispitivanim grupama.

GRUPE	Procenat ishemije miokarda			Ukupno
	Nizak (1-10%)	Umeren (11- 20%)	Težak (preko 21%)	
AP	40	80 ^a	56	176
DM	10	16	19	45
PCI	8	14	24 ^b	46
BP	2	8	10	20
Ukupno	60	118	109	287

^a $p<0,001$; ^b $p<0,01$; AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

Umereni procenat ishemije miokarda leve komore je bio značajno najčešće zastupljen nalaz u grupi AP ($X^2=13,818$; $p<0,001$) dok je u grupi PCI najčešće bio zastupljen nalaz teške ishemije ($X^2=8,5$; $p<0,01$). U grupama DM i BP je učestalost teškog perfuzionog defekta od preko 21% površine miokarda bio najfrekventniji nalaz, ali bez dostizanja statističke značajnosti.

Testirajući učestalost ishemije miokarda leve komore izražene u procentima zahvaćenosti miokarda leve komore prema tipu nalaza, dobijena je statistički značajno najveća učestalost reverzibilnog perfuzionog defekta sa umerenim stepenom ishemije miokarda u grupi AP ($X^2=19,585$, $p<0,001$) (Slika 20).



Slika 20, Pacijent MD, muškog pola, 48 godina starosti, AP grupa pacijenata. Reverzibilni perfuzioni defekt lateralnog zida sa umerenom zahvaćenošću miokarda (20% u stresu, 15% u restu).

U ostalim ispitivanim grupama nije bilo značajne razlike učestalosti između nalaza niske, umerene ili teške ishemijske u odnosu na nalaz fiksnog, mešovitog ili reverzibilnog perfuzionog defekta (Tabela 21).

Tabela 21. Stepen ekstenzivnosti ishemije u odnosu na tip patološkog nalaza dobijen SPECT MPI u ispitivanim grupama.

GRUPA			Tip SPECT MPI patološkog nalaza			Ukupno
			Fiksni	Reverzibilni	Mesoviti	
AP	Stepen ishemije	Nizak	0	38	2	40
		Umeren	13	60 ^a	7	80
		Tezak	19	33	4	56
DM	Stepen ishemije	Nizak	4	6	0	10
		Umeren	6	9	1	16
		Tezak	11	7	1	19
PCI	Stepen ishemije	Nizak	4	4	-	8
		Umeren	10	4	-	14
		Tezak	20	4	-	24
BP	Stepen ishemije	Nizak	2	0	0	2
		Umeren	4	3	1	8
		Tezak	4	6	0	10
Ukupno			97	174	16	287

^a $p<0,001$; AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI –perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

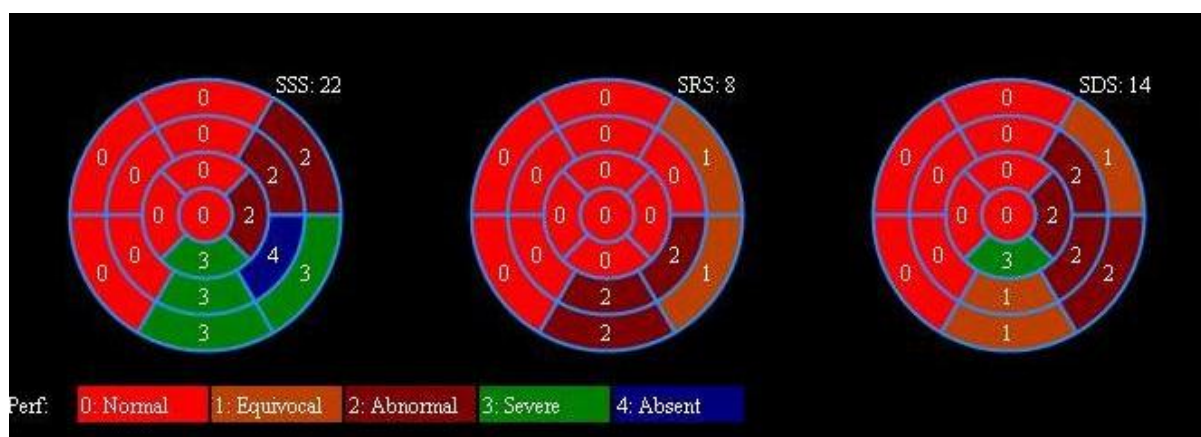
Analiza ranga sumiranog skora u stresu prema tipu patološkog nalaza dobijenog u ispitivanim grupama je prikazan na Tabeli 22. Najveća učestalost je detektovana za vrednosti SSS preko 9 ($\chi^2=169,893$, $p<0,001$) kod 247 ispitanika, dok je kod 40 ispitanika vrednost bila u opsegu 5-9. Kod 107 ispitanika je vrednost SSS iznosila 0-4, što je smatrano normalnim nalazom.

Tabela 22. Sumirani skor u stresu u odnosu na tip patološkog nalaza dobijen SPECT MPI u ispitivanim grupama.

GRUPA	SSS	Tip SPECT MPI patološkog nalaza			Ukupno
		Fiksni	Reverzibilni	Mešoviti	
AP	5-8	0	29	0	29
	preko 9	32	102 ^a	13	147
DM	5-8	2	3	0	5
	preko 9	19	19	2	40
PCI	5-8	2	2	0	4
	preko 9	32	10	0	42
BP	5-8	2	0	0	2
	preko 9	8	9	1	18
Ukupno	5-8	6	34	0	40
	preko 9	91	140	16	247
	Total	97	174	16	287

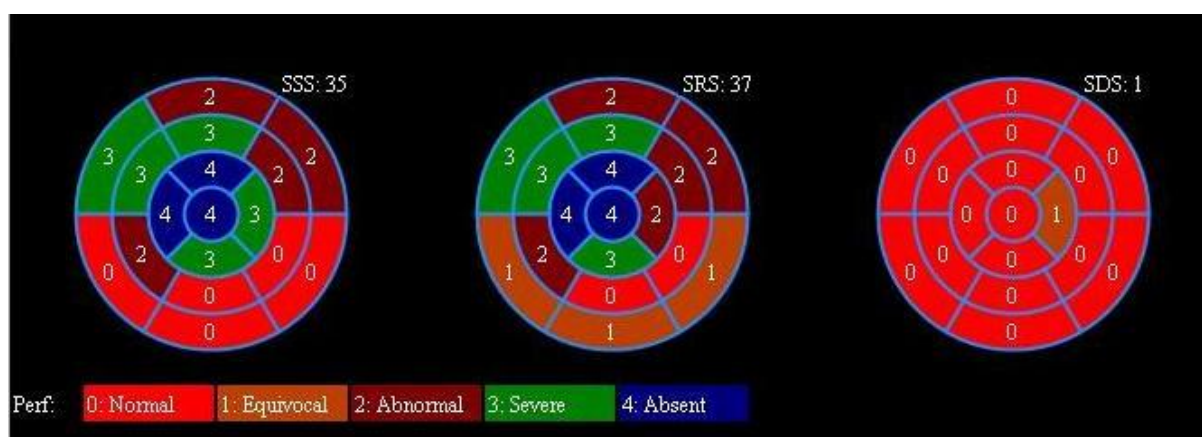
^a $p < 0,05$; AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

Analizirajući rang vrednosti SSS unutar ispitivanih grupa dobijena je značajno veća učestalost nalaza SSS vrednosti više od 9 u grupi AP, i to kod 102 od 131 ispitanika sa reverzibilnom ishemijom ($\chi^2=11,927$, $p < 0,05$) (slika 21).

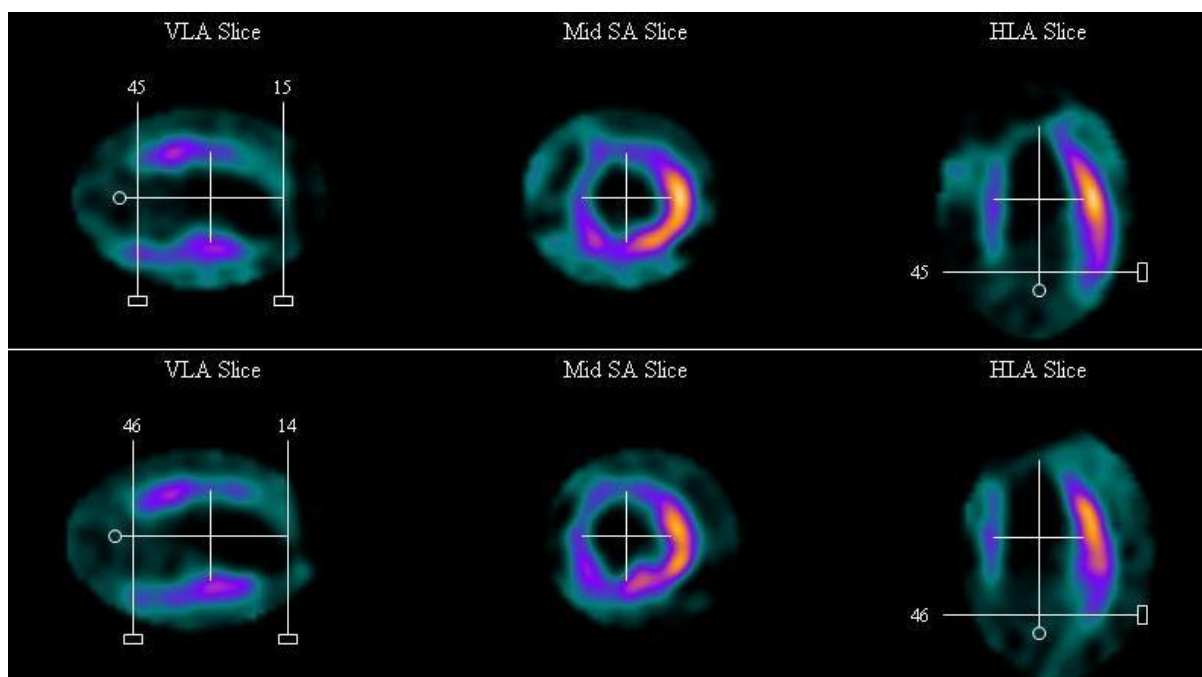


Slika 21. Pacijent MT, 48 godina starosti, muškog pola, AP grupa pacijenata. SSS=22 pri postojanju reverzibilne ishemije inferolateralnog segmenta miokarda leve srčane komore.

Vrednost viša od 9 je bila prisutna kod 32 sa fiksnim i 13 ispitanika sa mešovitim nalazom u istoj grupi. Kod 29 ispitanika AP grupe sa reverzibilnom ishemijom je SSS vrednost bila u rangi 5-8. U grupi DM je vrednost SSS preko 9 detektovana kod 40 ispitanika, i to kod 19 sa fiksnim i reverzibilnim perfuzionim defektom i kod 2 sa mešovitim, bez statistički značajne razlike učestalosti nalaza. U grupi PCI je dominantan nalaz bila vrednost SSS preko 9 kod 32 ispitanika sa fiksnim i 10 sa reverzibilnim defektom perfuzije, ali bez dostizanja statističke značajnosti. Vrednost SSS preko 9 je najzastupljenija i u BP grupi, i to kod 8 ispitanika sa fiksnim, 9 sa reverzibilnim i 1 sa mešovitim defektom perfuzije (slike 22 i 23).



Slika 22. Pacijent SG, 45 godina starosti, muškog pola, BP grupa pacijenata. SSS=45



Slika 23. Pacijent SG, 45 godina starosti, muškog pola, BP grupa pacijenata. Fiksni perfuzioni defekt apikoseptalnog segmenta miokarda leve srčane komore.

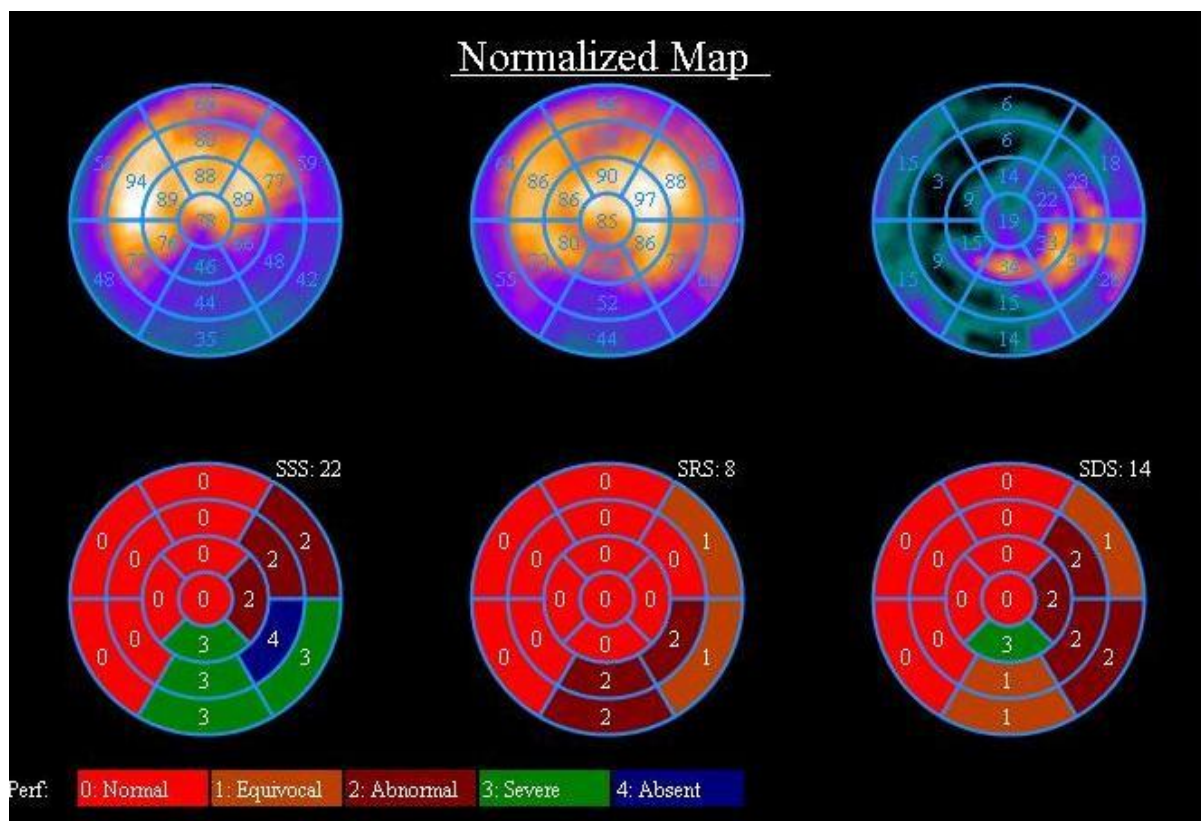
Na Tabeli 23 je prikazan nalaz sumiranog skora razlike u ispitivanim grupama u odnosu na tip patološkog nalaza dobijenog kvalitativnom interpretacijom SPECT MPI. Ukupno, bilo je značajno više nalaza SDS 0-4 (153 ispitanika) u odnosu na nalaz SDS preko 5 (134 ispitanika) ($\chi^2=133,358$, $p<0,001$).

Tabela 23. Sumirani skor razlike u odnosu na tip patološkog nalaza dobijen SPECT MPI u ispitivanim grupama.

GRUPA	SDS	Tip SPECT MPI patološkog nalaza			Ukupno
		Fiksni	Reverzibilni	Mešoviti	
AP	0-4	32	42	9	83
	preko 5	0	89 ^a	4	93
DM	0-4	21	3	0	24
	preko 5	0	19 ^a	2	21
PCI	0-4	34 ^a	2	0	36
	preko 5	0	10	0	10
BP	0-4	10	0	0	10
	preko 5	0	9	1	10
Ukupno	0-4	97	47	9	153 ^a
	preko 5	0	127	7	134
	Ukupno	97	174	16	287

^a $p<0,001$; AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

Analiza ranga SDS pokazuje značajno veću učestalost vrednosti SDS preko 5 u grupi AP, i to kod 89 od 131 ispitanika sa reverzibilnom ishemijom (Slika 24), ($\chi^2=50,380$, $p<0,001$) kao i kod 4 sa mešovitim tipom ishemije.



Slika 24. Pacijent MT, 48 godina starosti, muškog pola, AP grupa pacijenata. SSS=22, SRS=8, SDS=14. Reverzibilna ishemija inferolateralnog segmenta miokarda leve srčane komore.

U grupi DM je bilo značajno najviše nalaza (21 od 24) SDS 0-4 kod ispitanika sa fiksnim defektom perfuzije ($\chi^2=36,590$, $p<0,001$), dok je kod 3 ispitanika SDS 0-4 bilo u grupi sa reverzibilnom defektom. U grupi PCI je značajno najveću učestalost SDS 0-4 bila u grupi sa fiksnim defektom ($\chi^2=36,204$, $p<0,001$) kod 34 od 36 ispitanika. U grupi BP je SDS 0-4 bila najčešća vrednost kod 10 ispitanika sa fiksnim defektom perfuzije, bez dostizanja statističke značajnosti. Vrednost preko 5 detektovana je kod 9 sa reverzibilnim i kod jednog sa mešovitim nalazom defektna perfuzije u grupi BP.

Na Tabeli 24 su prikazani rezultati određivanja ejekcione frakcije dobijene tokom SPECT MPI u fazi stresa i u mirovanju u ispitivanim grupama. Vrednosti EF se nisu značajno razlikovale u ispitivanim grupama na SPECT MPI nakon fizičkog opterećenja i u studiji koja je rađena u mirovanju. U grupi BP je vrednost EF u mirovanju bila nešto niža od vrednosti EF dobijene tokom faze stresa, ali bez dostizanja statističke značajnosti. Analizom vrednosti EF kod svih ispitanika nije nađena statistički značajna razlika vrednosti EF na SPECT MPI tokom faze stresa i resta ($t = -0,629$, $p=0,530$).

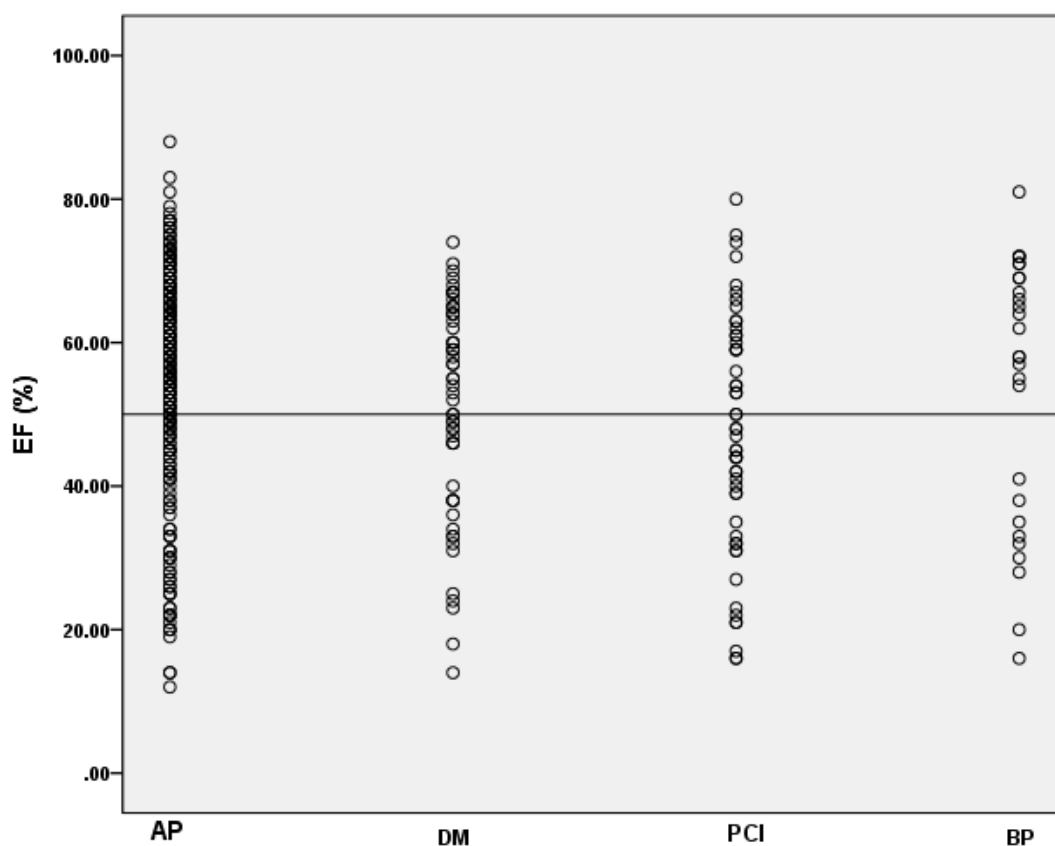
Srednja vrednost EF je bila iznad 50% kod ispitanika svih grupa osim kod grupe PCI kod koje su dobijene snižene vrednosti EF na SPECT MPI, i to kako u stresu, tako i u restu ($47,0 \pm 16,6$ i $47,7 \pm 16,3$).

Tabela 24. Vrednosti ejeckione frakcije leve komore dobijene tokom stres testa i tokom mirovanja na SPECT MPI

GRUPA		Ejeksiona frakcija leve komore		p
		%	t	
AP	Stres	$55,2 \pm 15,4$	-1,058	0,291
	Rest	$56,0 \pm 14,6$		
DM	Stres	$51,4 \pm 14,8$	0,128	0,899
	Rest	$51,2 \pm 15,4$		
PCI	Stres	$47,0 \pm 16,6$	-0,432	0,667
	Rest	$47,7 \pm 16,3$		
BP	Stres	$53,9 \pm 18,5$	1,477	0,152
	Rest	$50,8 \pm 18,9$		
Ukupno	Stres	$53,5 \pm 15,9$	-0,629	0,530
	Rest	$53,8 \pm 15,5$		

AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

Analiziranjem pojedinačnih vrednosti ejeckione frakcije dobijenih u ispitivanim grupama tokom SPECT MPI nađena je snižena vrednost ($EF < 50\%$) kod 134 ispitanika (Grafikon 8). U grupi AP je bilo 74 (29%), u grupi DM 23 (40%), u grupi PCI 28 (54%) i u grupi BP 9 (33%) ispitanika sa sniženim vrednostima EF ispod donje granice normalnih vrednosti od 50%.



Grafikon 8. Analiza pojedinačnih vrednosti EF dobijene tokom SPECT MPI u ispitivanim grupama.

AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

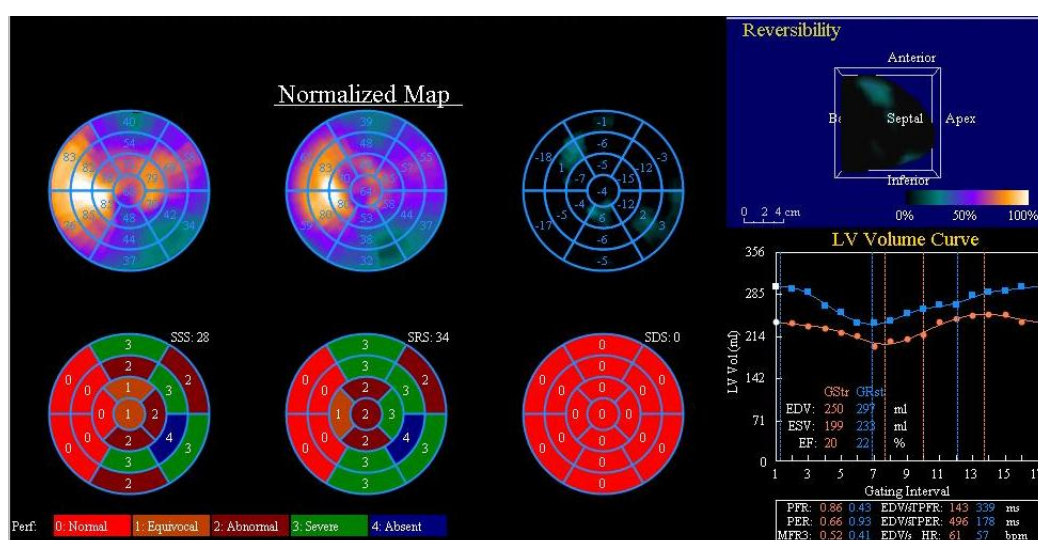
Na Tabeli 25 su prikazane vrednosti EF dobijene SPECT MPI unutar ispitivanih grupa prema tipu dobijenog patološkog nalaza.

Tabela 25. Vrednosti ejekcione frakcije leve komore dobijene tokom SPECT MPI prema tipu patološkog nalaza.

GRUPA	EF (%)	Tip SPECT MPI patološkog nalaza				F	p
		Fiksni	Reverzibilni	Mešoviti	Ukupno		
AP	Stres	46,0±16,1	54,1±14,9	55,6±13,8	52,8±15,3	3,919	0,05
	Rest	45,5±15,3	55,8±13,1	50,0±22,4	53,5±14,9	7,087	0,001
DM	Stres	47,8±14,5	51,5±16,9	43,0±16,9	49,4±15,4	0,477	0,624
	Rest	47,7±14,5	50,3±17,2	50,5±21,9	49,1±15,8	0,142	0,868
PCI	Stres	44,1±14,4	45,6±19,8	-	44,5±15,8	0,083	0,774
	Rest	43,0±15,0	50,4±14,9	-	44,9±15,3	2,098	0,155
BP	Stres	51,8±20,9	56,2±19,5	57,0	54,0±19,3	0,124	0,884
	Rest	47,5±20,6	52,4±19,4	55,0	55,0	0,175	0,841

AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

U grupi AP je dobijena značajno snižena vrednost EF i to kako u stresu tako i tokom rest SPECT MPI kod nalaza fiksnog perfuzionog defekta u odnosu na nalaze EF dobijene za reverzibilne i mešovite defekte (F 3,919, $p < 0,05$). Dobijena srednja vrednost EF za fiksni defekt je bila ispod donje granice normalnih vrednosti, iako je vrednost EF za čitavu grupu AP bila u granicama normalnih vrednosti (Slika 25).



Slika 25. Pacijent ST, 58 godina starosti, muškog pola, AP grupa pacijenata. Fiksni perfuzioni defekt anteriornog zida leve srčane komore. EF=20%

U grupi DM je dobijena snižena srednja vrednost EF tokom stres i rest SPECT MPI, na račun sniženih vrednosti za fiksne i mešovite perfuzione defekte, koje su bile ispod normalne granice od 50%. Vrednosti EF su bile u granicama normalnih vrednosti iznad 50% kod ispitanika DM grupe sa reverzibilnim perfuzionim defektima.

U grupi ispitanika PCI su dobijene srednje vrednosti EF na SPECT MPI bile snižene ispod donje granice od 50% unutar čitave grupe, ali i kod ispitanika sa fiksnim i reverzibilnim perfuzionim defektom. Nije bilo značajne razlike srednjih vrednosti EF dobijenih tokom stress i rest studije za fiksne i reverzibilne perfuzione defekte.

U grupi BP nije bilo značajne razlike srednjih vrednosti EF u odnosu na tip defekta ali su vrednosti dobijene u rest studiji kod fiksnog perfuzionog defekta bila snižena u odnosu a normalnu donju granicu EF. Sve vrednosti EF dobijene tokom rest SPECT MPI su bile nešto niže u odnosu na EF tokom stres studije ali bez dostizanja statističke značajnosti.

Na Tabeli 26 su prikazane vrednosti TID dobijene tokom stress SPECT MPI u ispitivanim grupama prema tipu dobijenog patološkog nalaza.

Tabela 26. Vrednosti TID leve komore dobijene tokom SPECT MPI prema tipu patološkog nalaza.

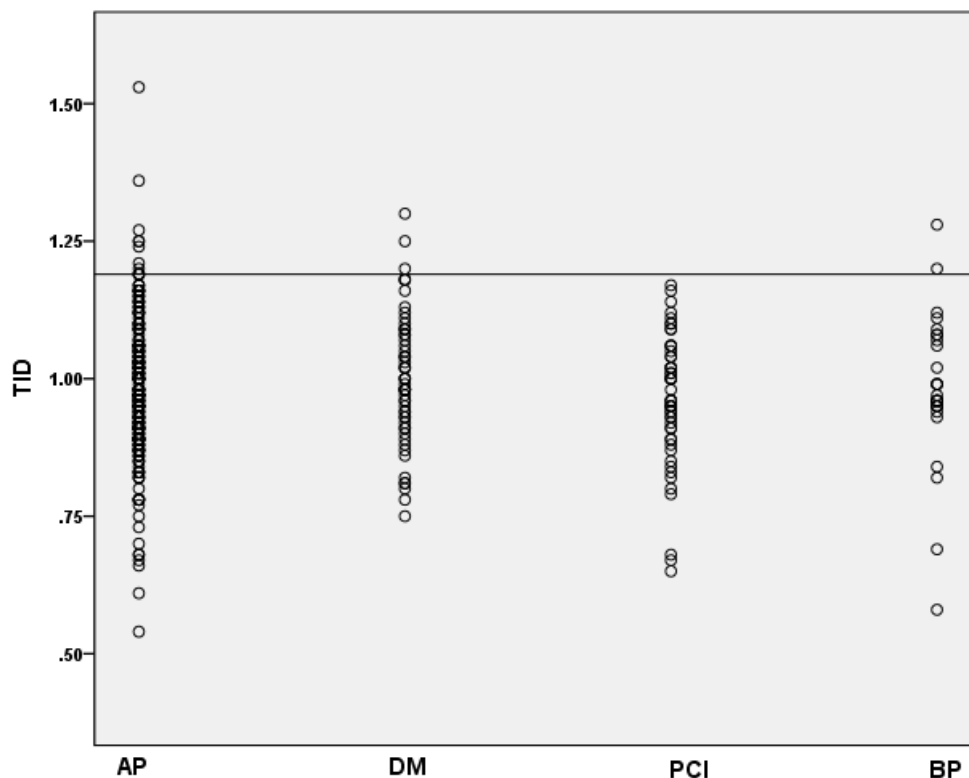
GRUPA		Tip SPECT MPI patološkog nalaza				F	p
		Fiksni	Reverzibilni	Mesoviti	Ukupno		
AP	TID	1,0 ±0,9	0,98±0,13	0,95±0,17	0,98±0,13	0,829	0,438
DM	TID	0,94±0,09	1,05±0,10	1,15±0,14^{a,b}	1,00±0,12	8,391	0,001
PCI	TID	0,93±0,13	0,97±0,07	-	0,95±0,12	0,347	0,559
BP	TID	0,93±0,16	1,05±0,16	1,20	1,05±0,15	2,542	0,108

^a: prema "fiksni"- $p < 0,05$; ^b: prema "reverzibilni"- $p < 0,01$; AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

Vrednosti tranzitorne ishemijske dilatacije se nisu značajno razlikovale u grupama AP, PCI i BP između pacijenata sa različitim tipovima perfuzionog defekata. U grupi DM je

dobijena značajno viša vrednost TID kod mešovitog nalaza perfuzionog defekta $1,15 \pm 0,14$ i to u odnosu na vrednost kod reverzibilnog ($p < 0,01$) i kod fiksnog perfuzionog defekta ($p < 0,05$).

Analizom pojedinačnih vrednosti TID unutar ispitivanih grupa je dobijena vrednost viša od 1,19 kod 8 ispitanika grupe AP, 3 ispitanika grupe DM, i 2 ispitanika grupe BP (Grafikon 9) Kod ispitanika grupe PCI su vrednosti TID bile ispod granične vrednosti od 1,19.



Grafikon 9. Analiza pojedinačnih vrednosti TID dobijene tokom SPECT MPI u ispitivanim grupama.

AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

Teritorije koronarnih arterija prema tipu patološkog nalaza na miokardu leve komore dobijene na polarnim mapama SPECT MPI su prikazane na Tabelama 27-30 za svaku od ispitivanih grupa.

Na Tabeli 27 je prikazan nalaz teritorije snabdevanja koronarnih arterija miokarda leve komore u odnosu na tip dobijenog patološkog nalaza u grupi AP dobijen na SPECT MPI.

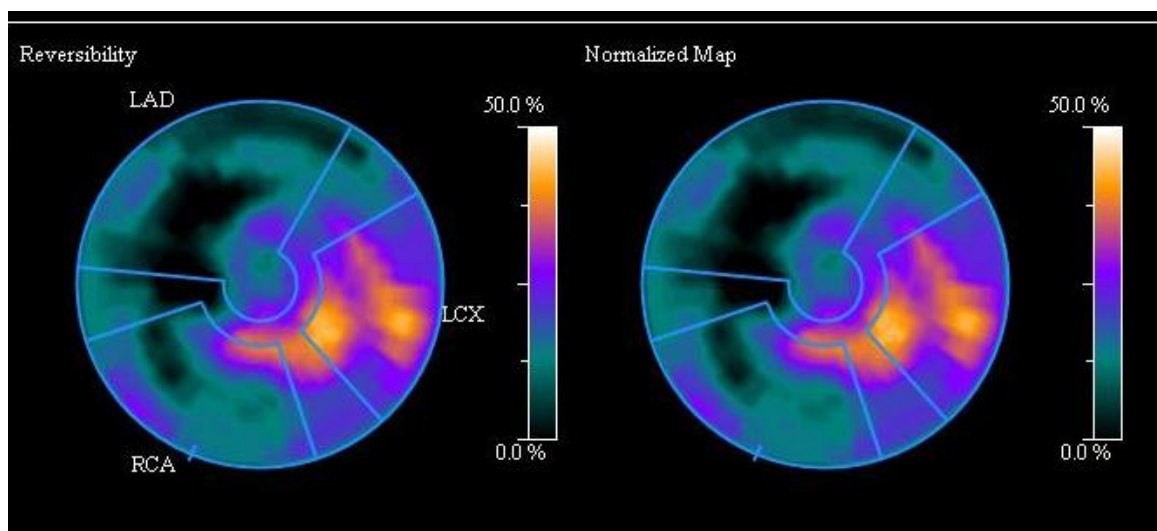
Tabela 27. Teritorija koronarnih arterija leve komore u odnosu na tip patološkog nalaza na SPECT MPI u grupi sa suspektnom ishemijskom bolešću miokarda.

	Tip patološkog nalaza			Ukupno
	Fiksni	Reverzibilni	Mešoviti	
LAD	8 (25,0%)	43(32,8%)	2(15,4%)	53(30,1%)
LCX	0 (0,0%)	10(7,6%)	0(0,0%)	10(5,7%)
RCA	10(31,2%)	34(26,0%)	7(53,8%)	51(29,0%)
LAD LCX	2(6,2%)	8(6,1%)	1(7,7%)	11(6,2%)
LAD RCA	12(37,5%)	33(25,2%)	3(23,1%)	48(27,3%)
RCA LCX	0(0,0%)	3(2,3%)	0(0,0%)	3(1,7%)
Ukupno	32(100,0%)	131(100,0%)	13 (100,0%)	176(100,0%)

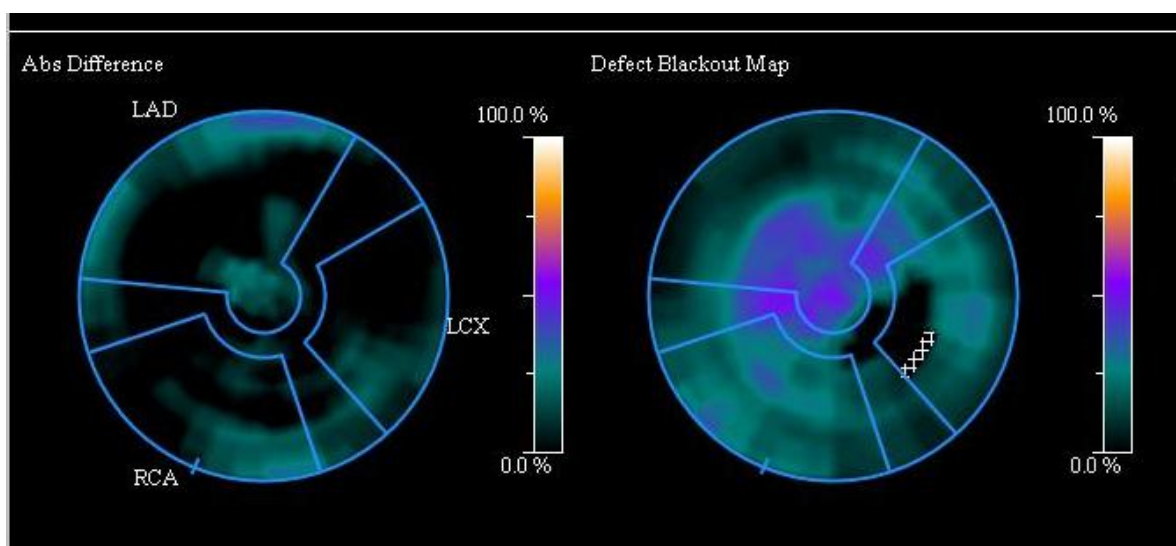
LAD – Prednja leva descedentna koronarna arterija; RCA – Desna koronarna arterija;

LCX – Cirkumfleksna koronarna arterija.

Najveći broj patoloških nalaza je bio na levoj komori u regijama irigacije LAD (30,1%) zatim RCA (29%) kao i u regijama LAD i RCA (27%). Testiranjem proporcija nije nađena značajna učestalost zahvaćenosti teritorija pojedinih krvnih sudova u odnosu na tip patološkog nalaza na SPECT MPI ($\chi^2=10,811$, $p<0,372$) (slike 26 i 27).



Slika 26. Pacijent MD, 48 godina starosti, muškog pola, AP grupa pacijenata. Reverzibilni perfuzioni defekt miokarda leve srčane komore u regionu irigacije LCX.



Slika 27. Pacijent ST, 58 godina starosti, muškog pola, AP grupa pacijenata. Fiksni perfuzioni defekt miokarda leve srčane komore u regionu irigacije LCX.

Na Tabeli 28 je prikazan nalaz teritorije irigacije koronarnih arterija miokarda leve komore u odnosu na tip dobijenog patološkog nalaza SPECT MPI u grupi DM.

Tabela 28. Teritorija koronarnih arterija leve komore u odnosu na tip patološkog nalaza na SPECT MPI u grupi sa dijabetes mellitusom.

	Reverzibilnost			Ukupno
	Fiksni	Reverzibilni	Mešoviti	
LAD	7(33,3%)	11(50,0%)	0(0,0%)	18(40,0%)
LCX	0(0,0%)	1(4,5%)	0(0,0%)	1(2,2%)
RCA	8(38,1%)	6(27,3%)	1(50,0%)	15(33,3%)
LAD RCA	5(23,8%)	4(18,2%)	0(0,0%)	9(20,0%)
RCA LCX	1(4,8%)	0(0,0%)	1(50,0%)	2(4,4%)
Ukupno	21(100,0%)	22(100,0%)	2(100,0%)	45(100,0%)

LAD – prednja leva descedentna koronarna arterija; RCA – desna koronarna arterija;

LCX – cirkumfleksna koronarna arterija.

Najveći broj patoloških nalaza je bio na levoj komori u regijama irigacije LAD (40 %) zatim RCA (33,3%) kao i u regijama LAD i RCA (20%), Testiranjem proporcija nije nađena značajna učestalost zahvaćenosti teritorija pojedinih krvnih sudova u odnosu na tip patološkog nalaza na SPECT MPI ($\chi^2=14,091$, $p<0,079$).

Na Tabeli 29 je prikazan nalaz teritorije snabdevanja koronarnih arterija miokarda leve komore u odnosu na tip dobijenog patološkog nalaza SPECT MPI u grupi ispitanika nakon perkutane koronarne intervencije.

Tabela 29. Teritorija koronarnih arterija leve komore u odnosu na tip patološkog nalaza na SPECT MPI u grupi nakon perkutane koronarne intervencije.

	Reverzibilnost		Ukupno
	Fiksni	Reverzibilni	
LAD	1(2.9%)	4(33.3%)	5(0.9%)
LCX	1(2.9%)	0(0.0%)	1(2.2%)
RCA	12(35.3%)	5(41.7%)	17(37.0%)
LAD LCX	4(11.8%)	0(0.0%)	4(8.7%)
LAD RCA	14(41.2%)	2(16.7%)	16(34.8%)
RCA LCX	2(5.9%)	1(8.3%)	3(6.5%)
Ukupno	34(100.0%)	12(100.0%)	46(100.0%)

LAD – prednja leva descendentna koronarna arterija; RCA – desna koronarna arterija;

LCX – cirkumfleksna koronarna arterija.

U grupi ispitanika nakon perkutane koronarne intervencije je nađen najveći broj patoloških nalaza na levoj komori u regijama vaskularizacije RCA (37 %) zatim LAD i RCA (34,8%). Testiranjem proporcija nije nađena značajna učestalost zahvaćenosti teritorija pojedinih krvnih sudova u odnosu na tip patološkog nalaza na SPECT MPI ($\chi^2=11,013$, $p<0,051$).

Na Tabeli 30 je prikazan nalaz teritorije vaskularizacije koronarnih arterija miokarda leve komore u odnosu na tip dobijenog patološkog nalaza SPECT MPI u grupi ispitanika nakon “by-pass” operacije.

Tabela 30. Teritorija koronarnih arterija leve komore u odnosu na tip patološkog nalaza na SPECT MPI u grupi nakon “by pass” operacije.

	Reverzibilnost			Ukupno
	Fiksni	Reverzibilni	Mešoviti	
LAD	1(10.0%)	2(22.2%)	0(0.0%)	3(15.0%)
LCX	2(20.0%)	1(11.1%)	0(0.0%)	3(15.0%)
RCA	3(30.0%)	5(55.6%)	0(0.0%)	8(40.0%)
LAD LCX	1(10.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(5.0%)
LAD RCA	2(20.0%)	1(11.1%)	0(0.0%)	3(15.0%)
RCA LCX	1(10.0%)	0(0.0%)	1(100.0%)	2(10.0%)
Ukupno	10(100.0%)	9(100.0%)	1(100.0%)	20(100.0%)

LAD – prednja leva descendentna koronarna arterija; RCA – desna koronarna arterija;

LCX – cirkumfleksna koronarna arterija.

U grupi ispitanika nakon “by-pass” operacije je nađen najveći broj patoloških nalaza na levoj komori u regijama vaskularizacije RCA (40 %), zatim LAD (15%) i LCX (15%). Testiranjem proporcija nije nađena značajna učestalost zahvaćenosti teritorija pojedinih krvnih sudova u odnosu na tip patološkog nalaza na SPECT MPI ($\chi^2=12,639$, $p<0,245$).

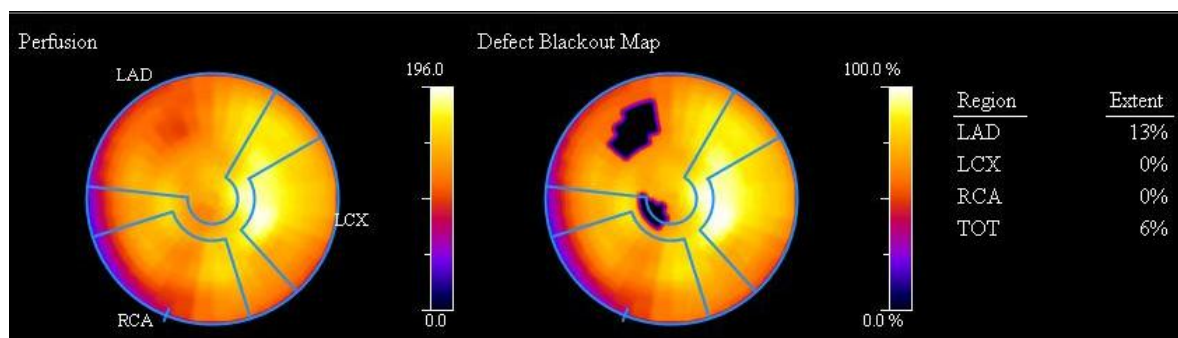
Na Tabeli 31 su prikazani nalazi procentualne zahvaćenosti miokarda leve komore u odnosu na teritoriju vaskularizacije dobijene SPECT MPI kod ispitanika AP grupe.

Tabela 31. Teritorija koronarnih arterija leve komore u odnosu na procenat ishemije na SPECT MPI u AP grupi.

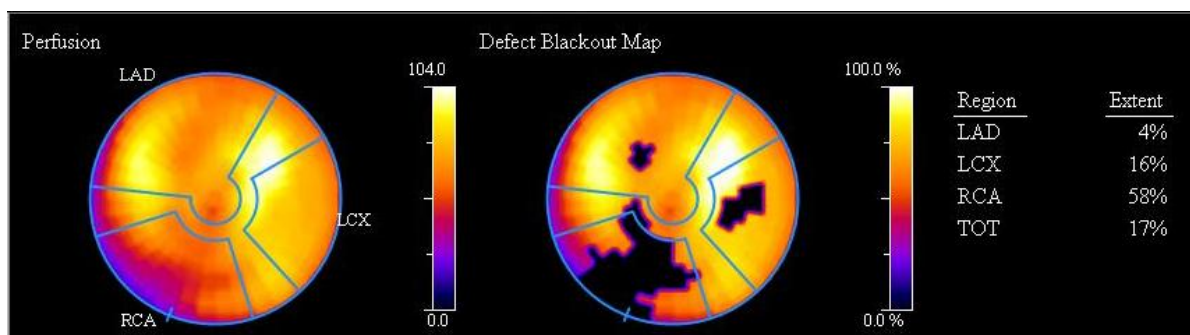
	Procenat ishemije miokarda leve komore			Ukupno
	Nizak 0-10%	Umeren 11– 20%	Težak 21– 30%	
LAD	17(42,5%)^a	26(32,5%)	10(17,9%)	53(30,1%)
LCX	5(12,5%)	5(6,2%)	0(0,0%)	10(5,7%)
RCA	9(22,5%)	27(33,8%)^a	15(26,8%)	51(29,0%)
LAD LCX	2(5,0%)	3(3,8%)	6(10,7%)	11(6,2%)
LAD RCA	78(17,5%)	18(22,5%)	23(41,1%)^a	48(27,3%)
RCA LCX	0(0,0%)	1(1,2%)	2(3,6%)	3(1,7%)
Ukupno	40(100,0%)	80(100,0%)	56(100,0%)	176(100,0%)

^a: $p < 0,005$; LAD – prednja leva descedentna koronarna arterija; RCA – desna koronarna arterija; LCX – cirkumfleksna koronarna arterija.

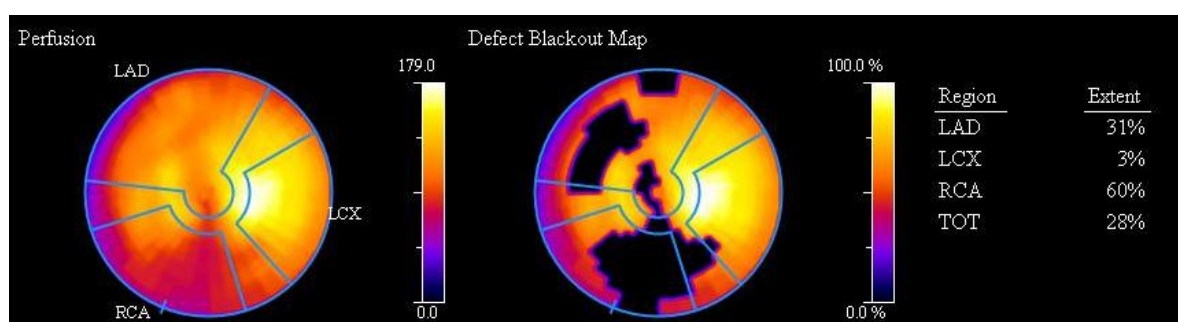
Signifikantno najveću učestalost imao je nalaz niskog stepena ishemije na LAD, umerenog stepena ishemije na RCA kao i težak oblik ishemije na LAD i RCA ($\chi^2=23,372$, $p < 0,005$) kod ispitanika sa suspektom ishemijskom bolešću bez dokazane bolesti koronarnih krvnih sudova (Slike 28, 29, 30).



Slika 28. Pacijentkinja JZ, 57 godina starosti, ženskog pola, AP grupa pacijenata. Niski stepen ishemije miokarda leve srčane komore (6%) u regionu irigacije LAD.



Slika 29. Pacijent PM, 65 godina starosti, muškog pola, AP grupa pacijenata. Umereni stepen ishemije (17%) u regionu irigacije RCA.



Slika 30. Pacijent LD, 33 godine starosti, muškog pola, AP grupa pacijenata. Težak stepen ishemije miokarda leve srčane komore (28%) u regionu irigacije LAD-RCA.

Na Tabeli 32 su prikazani nalazi procentualne zahvaćenosti miokarda leve komore u odnosu na teritoriju vaskularizacije dobijene na SPECT MPI kod ispitanika DM grupe.

Tabela 32. Teritorija koronarnih arterija leve komore u odnosu na procenat ishemije na SPECT MPI u DM grupi.

	Procenat ishemije miokarda leve komore			Ukupno
	Nizak 0-10%	Umeren 11- 20%	Težak 21-30%	
LAD	6(60,0%)	6(37,5%)	6(31,6%)	18(40,0%)
LCX	0(0,0%)	0(0,0%)	1(5,3%)	1(2,2%)
RCA	3(30,0%)	6(37,5%)	6(31,6%)	15(33,3%)
LAD RCA	1(10,0%)	4(25,0%)	4(21,1%)	9(20,0%)
RCA LCX	0(0,0%)	0(0,0%)	2(10,5%)	2(4,4%)
Ukupno	10(100,0%)	16(100,0%)	19(100,0%)	45(100,0%)

LAD – prednja leva descedentna koronarna arterija; RCA – desna koronarna arterija;

LCX – cirkumfleksna koronarna arterija.

Kod ispitanika sa dijabetes mellitusom je najčešći bio nalaz niskog procenta ishemije u teritoriji leve komore vaskularizovane od strane LAD, umerenog stepena ishemije u teritoriji LAD i RCA i teškog stepena ishemije u regiji vaskularizacije LAD, ali bez dostizanja statističke značajnosti ($\chi^2=6,312$, $p<0,612$).

Na Tabeli 33 su prikazani nalazi procentualne zahvaćenosti miokarda leve komore u odnosu na teritoriju vaskularizacije dobijene SPECT MPI kod ispitanika nakon perkutane koronarne intervencije.

Tabela 33. Teritorija koronarnih arterija leve komore u odnosu na procenat ishemije na SPECT MPI u PCI grupi.

	Procenat ishemije miokarda leve komore			Ukupno
	Nizak 0-10%	Umeren 11- 20%	Težak 21-30%	
LAD	0(0.0%)	3(21.4%)	2(8.3%)	5(10.9%)
LCX	1(12.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)
RCA	4(50.0%)	4(28.6%)	9(37.5%)	17(37.0%)
LAD LCX	0(0.0%)	1(7.1%)	3(12.5%)	4(8.7%)
LAD RCA	2(25.0%)	4(28.6%)	10(41.7%)	16(34.8%)
RCA LCX	1(12.5%)	2(14.3%)	0(0.0%)	3(6.5%)
Ukupno	8(100.0%)	14(100.0%)	24(100.0%)	46(100.0%)

*LAD – prednja leva descedentna koronarna arterija; RCA – desna koronarna arterija;
LCX – cirkumfleksna koronarna arterija.*

Kod ispitanika kod kojih je rađen SPECT MPI nakon perkutane koronarne intervencije je najčešći bio nalaz niskog procenta ishemije u teritoriji leve komore vaskularizovane od strane RCA, umerenog stepena ishemije u teritoriji LAD i RCA i teškog stepena ishemije u regiji vaskularizacije LAD i RCA, ali bez dostizanja statističke značajnosti ($\chi^2=12,968$, $p<0,225$).

Na Tabeli 34 su prikazani nalazi procentualne zahvaćenosti miokarda leve komore u odnosu na teritoriju vaskularizacije dobijene SPECT MPI kod ispitanika nakon “by-pass” operacije.

Tabela 34. Teritorija koronarnih arterija leve komore u odnosu na procenat ishemije na SPECT MPI u BP grupi.

	Procenat ishemije miokarda leve komore			Ukupno
	Nizak 0-10%	Umeren 11- 20%	Težak 21-30%	
LAD	1(50.0%)	1(12.5%)	1(10.0%)	3(15.0%)
LCX	0(0.0%)	2(25.0%)	1(10.0%)	3(15.0%)
RCA	1(50.0%)	1(12.5%)	6(60.0%)	8(40.0%)
LAD LCX	0(0.0%)	0(0.0%)	1(10.0%)	1(5.0%)
LAD RCA	0(0.0%)	2(25.0%)	1(10.0%)	3(15.0%)
RCA LCX	0(0.0%)	2(25.0%)	0(0.0%)	2(10.0%)
Ukupno	2(100.0%)	8(100.0%)	10(100.0%)	20(100.0%)

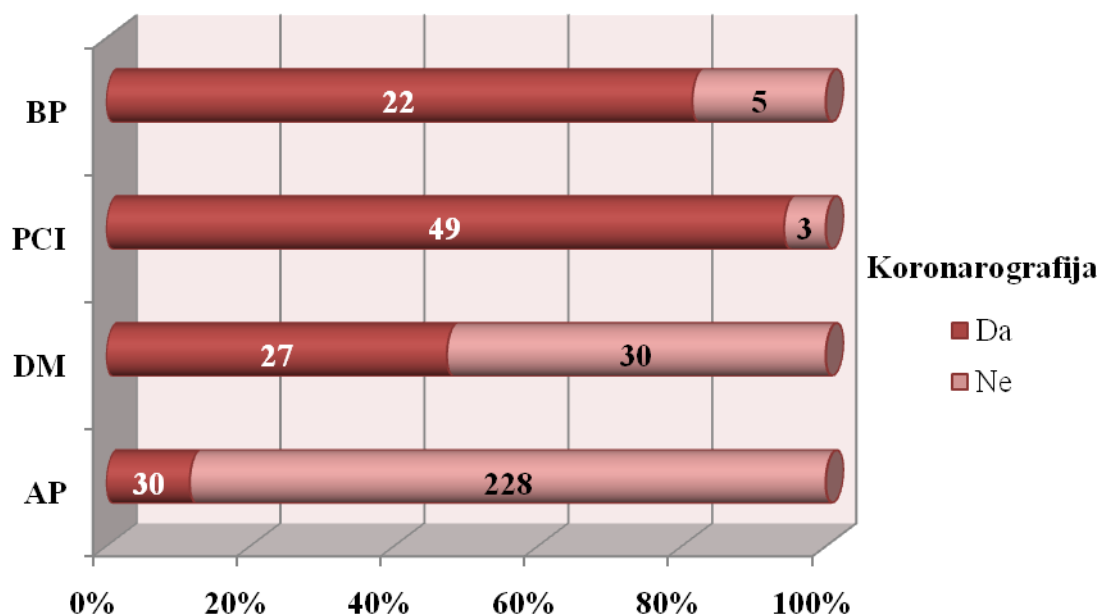
LAD – prednja leva descendentna koronarna arterija; RCA – desna koronarna arterija;

LCX – cirkumfleksna koronarna arterija.

Kod ispitanika kod kojih je rađen SPECT MPI nakon “by pass” operacije je najčešći bio nalaz teškog procenta ishemije u teritoriji leve komore vaskularizovane od strane RCA, ali bez dostizanja statističke značajnosti ($\chi^2=10,396$, $p<0,406$).

4.6. Koronarografija

Na Grafikonu 10 je prikazan broj pacijenata unutar grupa kod kojih je rađena koronarografija.



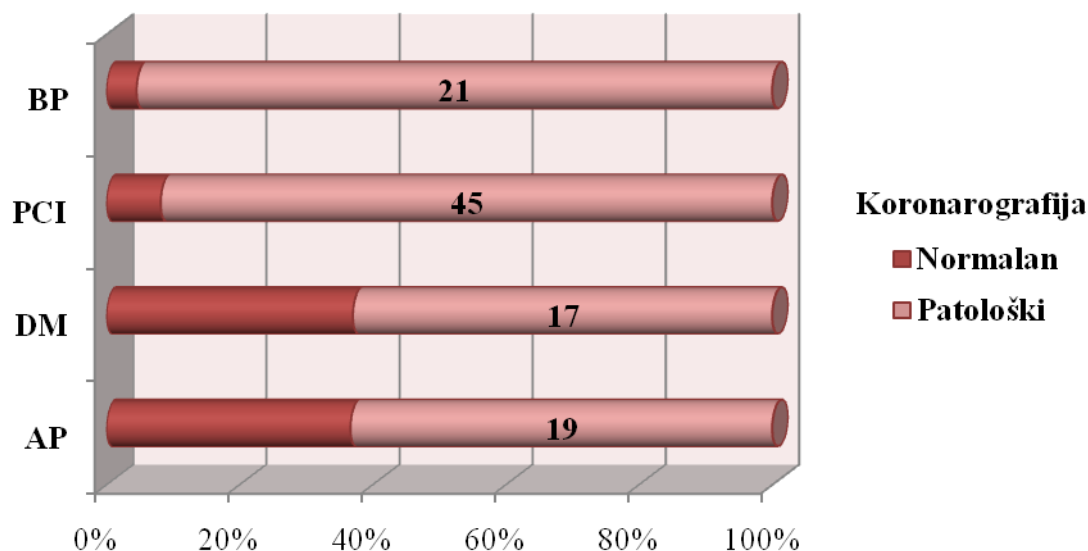
Grafikon 10. Koronarografija u grupama ispitanika kod kojih je rađen SPECT MPI.

AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

Koronarografija je urađena kod 128 ispitanika, i to kod 30 od 258 iz AP grupe, kod 27 od 57 iz DM grupe, kod 49 od 52 ispitanika iz PCI grupe kao i kod 22 od 27 ispitanika BP grupe.

Distribucija patoloških i normalnih nalaza koronarografije unutar ispitivanih grupa je prikazana na Grafikonu 11. Patološkim su su uzimani u obzir samo nalazi stenozе lumena koronarne arterije preko 70%.

Ukupno je bilo 102 patološka nalaza kod 128 ispitanika kod kojih je rađena koronarografija. U grupi AP je bilo 19, u grupi DM 17, u grupi PCI 45 i u grupi BP 21 patološki nalaz koronarografije.



Grafikon 11. Distribucija patoloških i normalnih nalaza koronarografije u ispitanika kod kojih je rađen SPECT MPI.

AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

Na Tabeli 35 su prikazani nalazi procenta stenoze i lokalizacija koronarne arterije dobijena koronarografijom kod 128 ispitanika. U grupi sa jednosudovnom i dvosudovnom bolešću koronarnih arterija najveću učestalost je imao nalaz stenoze preko 70% lumena arterije, detektovan kod 55 od 93 ispitanika sa jednosudovnom i kod 21 od 35 ispitanika sa dvosudovnom bolešću (58% i 60%). Kod 16 ispitanika sa jednosudovnom bolešću je detektovana insignifikantna stenoza sa stenozom lumena do 29%, dok je kod 22 detektovana stenoza 30-69%. Četrdeset procenata ispitanika sa dvosudovnom bolešću je imala stenozu manju od 30-69% lumena.

Tabela 35. Procenat stenozе i lokalizacija koronarne arterije dobijene koronarografijom.

Broj koronarnih arterija	Koronarna arterija	Procenat stenozе			Ukupno
		Do 29%	30-69%	Preko 70%	
1	LAD	11	11	28	50
	RCA	5	11	20	36
	LCX	0	0	2	2
	LCA	0	0	3	3
	graft	0	0	2	2
	Ukupno	16	22	55	93
2	LAD i RCA	0	10	10	20
	LAD i RCx	0	4	4	8
	LCA i RCA	0	0	2	2
	LAD i LCX	0	0	5	5
	Ukupno	0	14	21	35
Ukupno	LAD	11	11	29	51
	RCA	5	11	20	36
	LCX	0	0	2	2
	LCA	0	0	3	3
	LAD i RCA	0	10	10	20
	LAD i RCx	0	4	4	8
	LCA i RCA	0	0	2	2
	LAD i LCX	0	0	5	5
	graft	0	0	2	2
	Ukupno	16	36	76	128

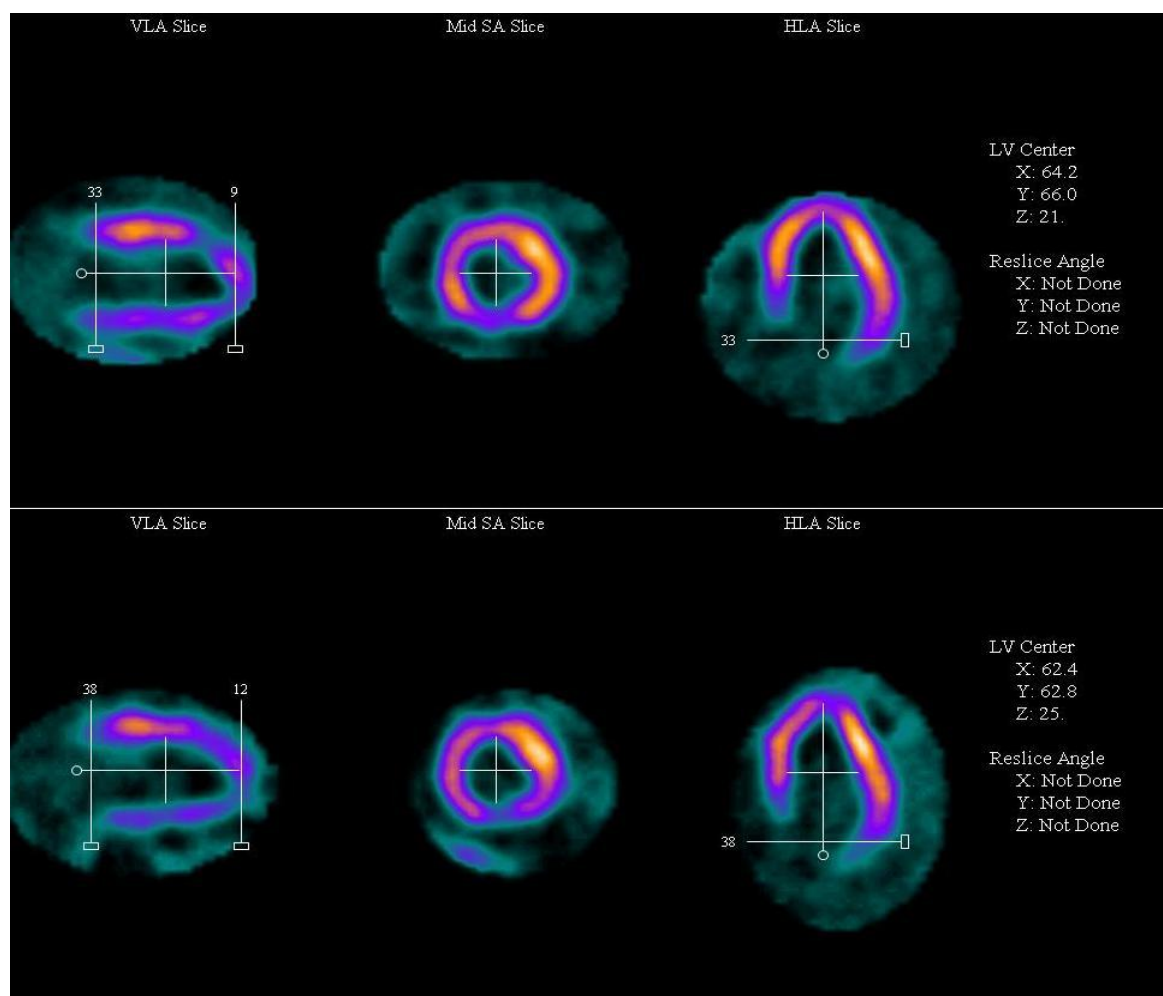
LCA – glavno stablo leve koronarne arterije; LAD – prednja leva descedentna koronarna arterija; RCA – desna koronarna arterija; RCx – desna marginalna grana; LCX – cirkumfleksna koronarna arterija.

Na Tabeli 36 je prikazana komparacija nalaza SPECT MPI i koronarografije kod 128 ispitanika. Nalazi koronarografije su smatrani pozitivnim ukoliko je lumen koronarne arterije bio sužen za više od 70%.

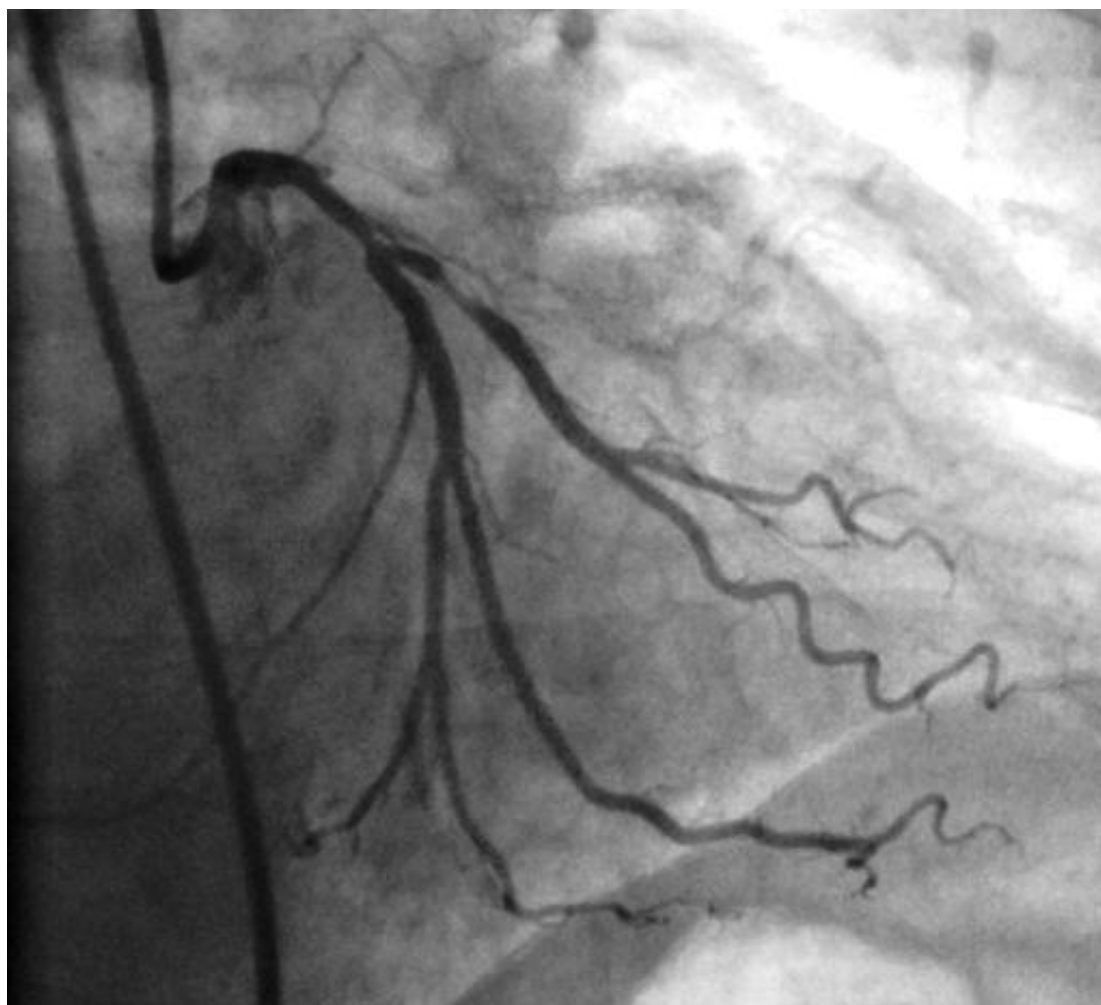
Tabela 36. Komparacija nalaza dobijenih koronarografijom i SPECT MPI.

Koronarografija	SPECTMPI		Ukupno
	Normalan	Patološki	
Normalan	11	15	26
	42.3%	57.7%	100.0%
Patoloski	11	91	102
	10.8%	89.2%	100.0%
Ukupno	22	106	128
	17.2%	82.8%	100.0%

Normalan nalaz je dobijen obema metodama kod 11(8%) ispitanika a patološki kod 91 (71%) . Na Slici 31 je prikazan stvarno pozitivan SPECT MPI nalaz reverzibilnog perfuzionog defekta na prednjem zidu kao i nalaz koronarografije (Slika 32) koji pokazuje stenozu LAD veću od 75%.



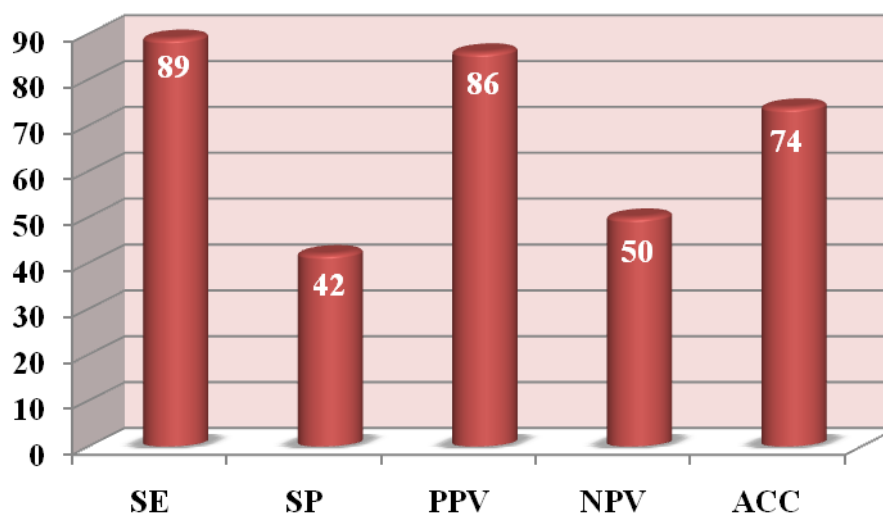
Slika 31. Pacijentkinja DD, 48 godina starosti, ženskog pola, AP grupa pacijenata.
Reverzibilni perfuzioni defekt anteriornog zida leve srčane komore.



Slika 32. Pacijentkinja DD, 48 godina starosti, ženskog pola, AP grupa pacijenata (prikazana na Slici 31). Stenoza LAD 75% na koronarografskom nalazu.

Metodom SPECT MPI je dobijeno 15 lažno pozitivnih nalaza u slučajevima kada je nalaz na koronarnoj arteriji smatran patološkim kod stenozе preko 70%, i 11 lažno negativnih nalaza.

Na Grafikonu 12 su prikazani nalazi senzitivnosti, specifičnosti, negativne i pozitivne prediktivne vrednosti metode SPECT MPI, kao i dijagnostička pouzdanost u ispitivanoj podgrupi ispitanika kod kojih su rađene obe metode, kada je dijagnostički kriterijum za patološki nalaz prisustvo suženja na koronarnoj arteriji veći od 70%. Dobijena je niža SP od 42% i niska NPV od 50% zbog visokog broja lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza. Senzitivnost od 89% kao i PPV od 86% su bile zadovoljavajuće.



Grafikon 12. Dijagnostički pokazatelji pouzdanosti metode SPECT MPI.

SE – Senzitivnost; SP – Specifičnost; PPV – Pozitivna prediktivna vrednost; NPV – Negativna prediktivna vrednost; ACC – Dijagnostička tačnost

Analiza dobijenih nalaza SPECT MPI u odnosu na koronarografiju kao referentnu metodu prema grupama ispitanika prikazana je na Tabeli 37. Od ukupno 15 lažno pozitivnih nalaza 7 (47%) je bilo u grupi ispitanika sa diabetes mellitusom i 5 u grupi sa suspektnom ishemijskom bolešću srca dok su u grupama PCI i BP detektovana samo 2 odnosno 1 Lp nalaz.

Lažno negativnih nalaza je bilo najviše u grupi BP (64%), u grupi PCI 3 i jedan u grupi DM.

Tabela 37. Nalazi SPECT MPI unutar ispitivanih grupa u odnosu na nalaz koronarografije.

SPECT MPI nalaz	GRUPE				Ukupno
	AP	DM	PCI	BP	
Sp	19(63,3%)	16(59,3%)	42(85,7%)	14(63,6%)	91(71,1%)
Sn	6(20,0%)	3(11,1%)	2(4,1%)	-	11(8,6%)
Lp	5(16,7%)	7(25,9%)	2(4,1%)	1(4,5%)	15(11,7%)
Ln	0(0,0%)	1(3,7%)	3(6,1%)	7(31,8%)	11(8,6%)
Ukupno	30(100,0%)	27(100,0%)	49(100,0%)	22(100,0%)	128(100,0%)

Sp: stvarno pozitivan nalaz, Sn: stvarno negativan nalaz, Lp: lažno pozitivan nalaz, Ln: lažno negativan nalaz. AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

Analiza lažno pozitivnih nalaza u ispitivanim grupama prema tipu i lokalizaciji promena na SPECT MPI je prikazana na Tabeli 38. Svih 5 Lp nalaza u grupi AP su bili reverzibilni perfuzioni defekti od kojih po 2 na prednjem i donjem zidu, i jedan na anteroseptalnom zidu leve komore. Stvarno negativnih nalaza u BP grupi pacijenata nije bilo, dok je u ovoj grupi registrovano 7 Ln i 1 Lp nalaz.

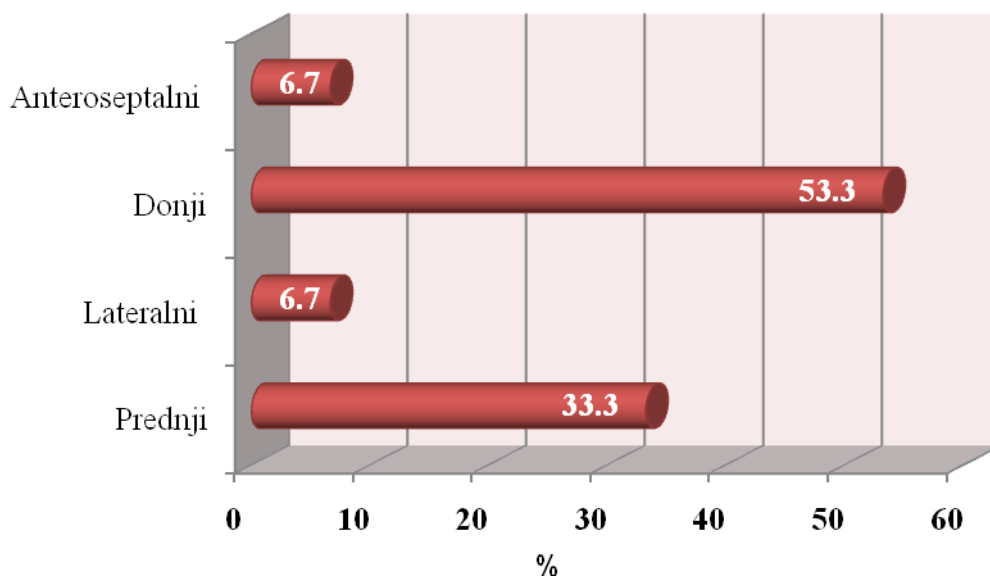
Tabela 38. Analiza lažno pozitivnih nalaza u ispitivanim grupama prema tipu i lokalizaciji patoloških promena na SPECT MPI.

GRUPE	Lokalizacija nalaza na SPECT MPI	Tip nalaza SPECT MPI		Ukupno
		Fiksni	Reverzibilni	
AP	Anteriorni		2	2
	Inferiorni		2	2
	Anteroseptalni		1	1
	<i>Ukupno</i>		5	5
DM	Anteriorni	1	2	3
	Inferiorni	2	2	4
	<i>Ukupno</i>	3	4	7
PCI	Inferiorni	2		2
	Total	2		2
BP	Lateralni	1		1
	<i>Ukupno</i>	1		1
Ukupno	Anteriorni	1	4	5
	Lateralni	1	0	1
	Inferiorni	4	4	8
	Anteroseptalni	0	1	1
	<i>Ukupno</i>	6	9	15

AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI –perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

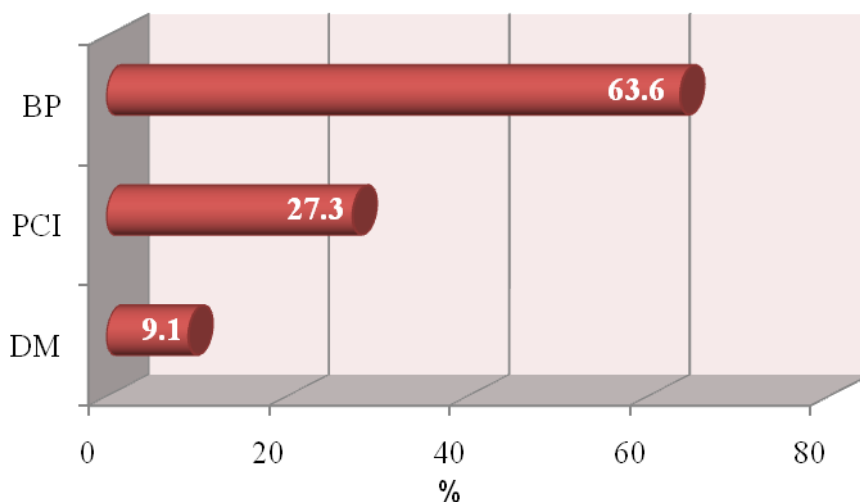
Od 7 Lp nalaza u grupi DM, 4 su bili fiksni a 3 reverzibilni perfuzioni defekti od kojih su 3 lokalizovana na anteriornom i 4 na donjem zidu leve komore. U grupi PCI i BP su sva 3 Lp nalaza interpretirana kao fiksni perfuzioni defekt donjeg zida leve komore.

Na Grafikonu 13 je prikazana učestalost Lp nalaza SPECT MPI u odnosu na lokalizaciju patološke promene na zidu leve komore. Najveći procenat Lp nalaza (8/15, 53,3%) je lokalizovan na donjem zidu, i manji procenat na prednjem (5/15, 33,3%).



Grafikon 13. Zastupljenost lažno pozitivnih nalaza SPECT MPI u odnosu na lokalizaciju patološkog nalaza.

Na Grafikonu 14 je prikazana zastupljenost lažno negativnih nalaza prema grupama ispitanika. Najveći broj Ln nalaza SPECT MPI je bio u grupi BP (7/11, 63,6%) a zatim u PCI grupi (3/11, 27,3%). U grupi DM je bio 1 Ln nalaz dok u grupi AP nije bilo lažno negativnih nalaza.

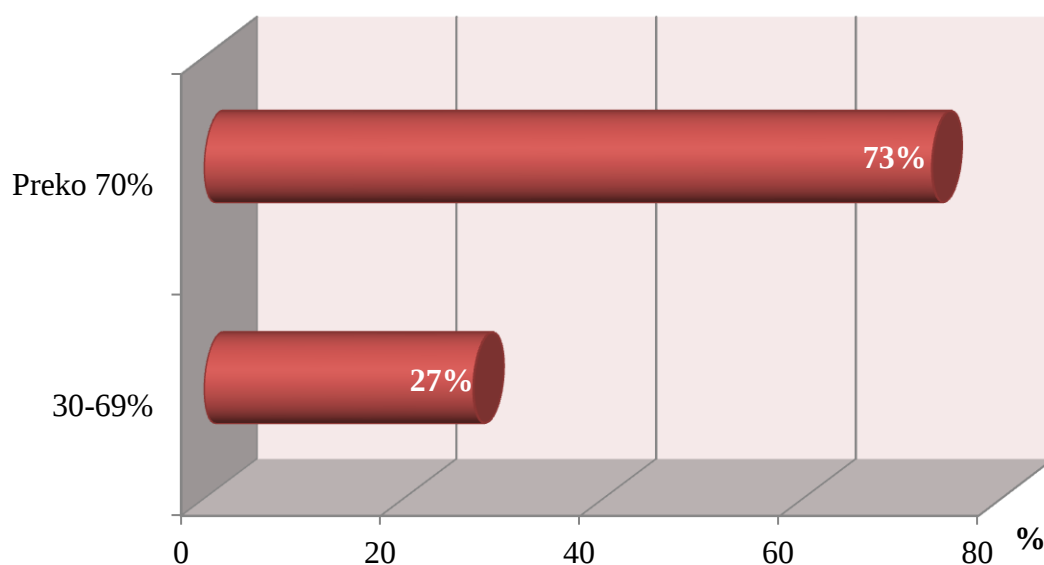


Grafikon 14. Zastupljenost lažno negativnih nalaza SPECT MPI u odnosu na grupe ispitanika.

DM – diabetes mellitus; PCI – perkutana koronarna intervencija;

BP – by-pass hirurška procedura;

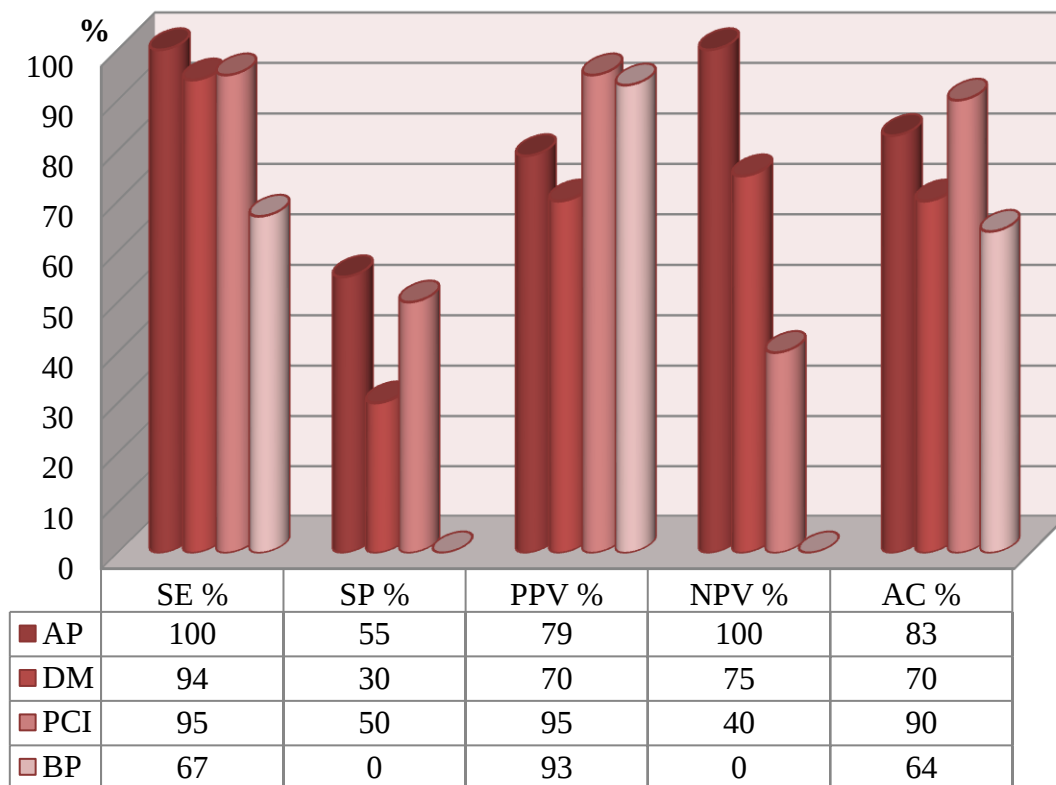
Na Grafikonu 15 je prikazan stepen stenozе koronarne arterije kod lažno negativnih nalaza SPECT MPI.



Grafikon 15. Procenat lažno negativnih nalaza SPECT MPI u odnosu na stepen stenozе koronarne arterije.

Stenoza koronarne arterije od preko 70% je detektovana kod većine (8 od 11) lažno negativnih nalaza (73%) dok je samo kod 3 ispitanika stepen stenozе bio 30-69%.

Parametri dijagnostičke pozdanosti SPECT MPI kada je dijagnostički kriterijum stepen stenozе koronarne arterije veći od 70% u ispitivanim grupama su prikazani na Grafikonu 16.



Grafikon 16. Parametri dijagnostičke pouzdanosti u ispitivanim grupama.

AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura.

U AP grupi pacijenata SPECT MPI imala je senzitivnost od 100%, specifičnost od 55%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 79%, negativnu prediktivnu vrednost od 100% i ukupnu tačnost od 83%. U grupi pacijenta sa DM, SPECT MPI imala je senzitivnost od 94%, specifičnost od 30%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 70%, negativnu prediktivnu vrednost od 75% i ukupnu tačnost od 70%. U grupi pacijenata sa PCI, SPECT MPI pokazala je senzitivnost od 95%, specifičnost od 50%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 95%, negativnu prediktivnu vrednost od 40% i ukupnu tačnost od 90%. U BP grupi pacijenata SPECT MPI pokazala je senzitivnost od 67%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 93% i ukupnu tačnost od 64%. Specifičnost i negativna prediktivna vrednost nisu određene, jer u ovoj grupi nije bilo stvarno negativnih nalaza.

Analiza lažno pozitivnih nalaza na SPECT MPI u odnosu na stepen stenozе koronarnih arterija detektovanih koronarografijom su prikazane na Tabeli 39.

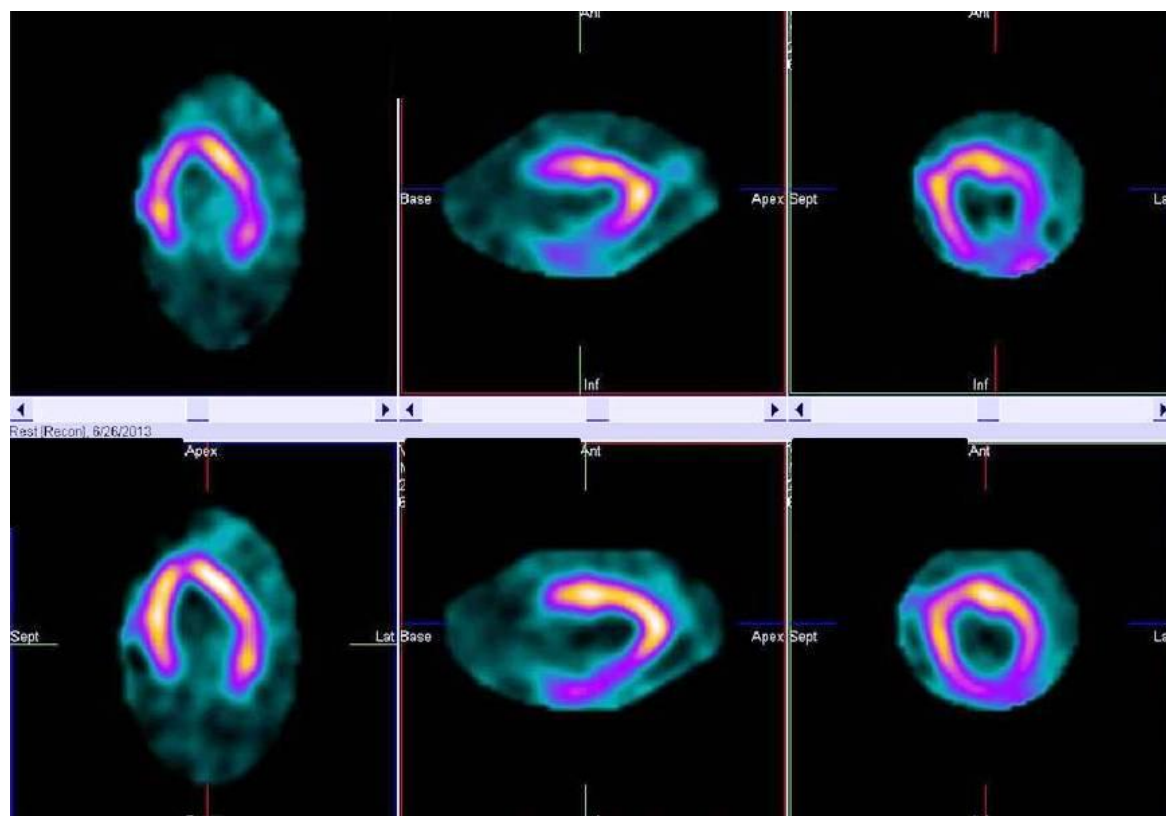
Tabela 39. Lažno pozitivni nalaz na SPECT MPI u odnosu na stepen stenozе koronarnih arterija

GRUPE	Procenat stenozе				Ukupno
	LAD 30-69%	RCA 30-69%	LAD i RCA 30-69%	LCX 30-69%	
AP	3	1	1		5
DM	3	3	-	1	7
PCI		2	-	-	2
BP	1	-	-	-	1

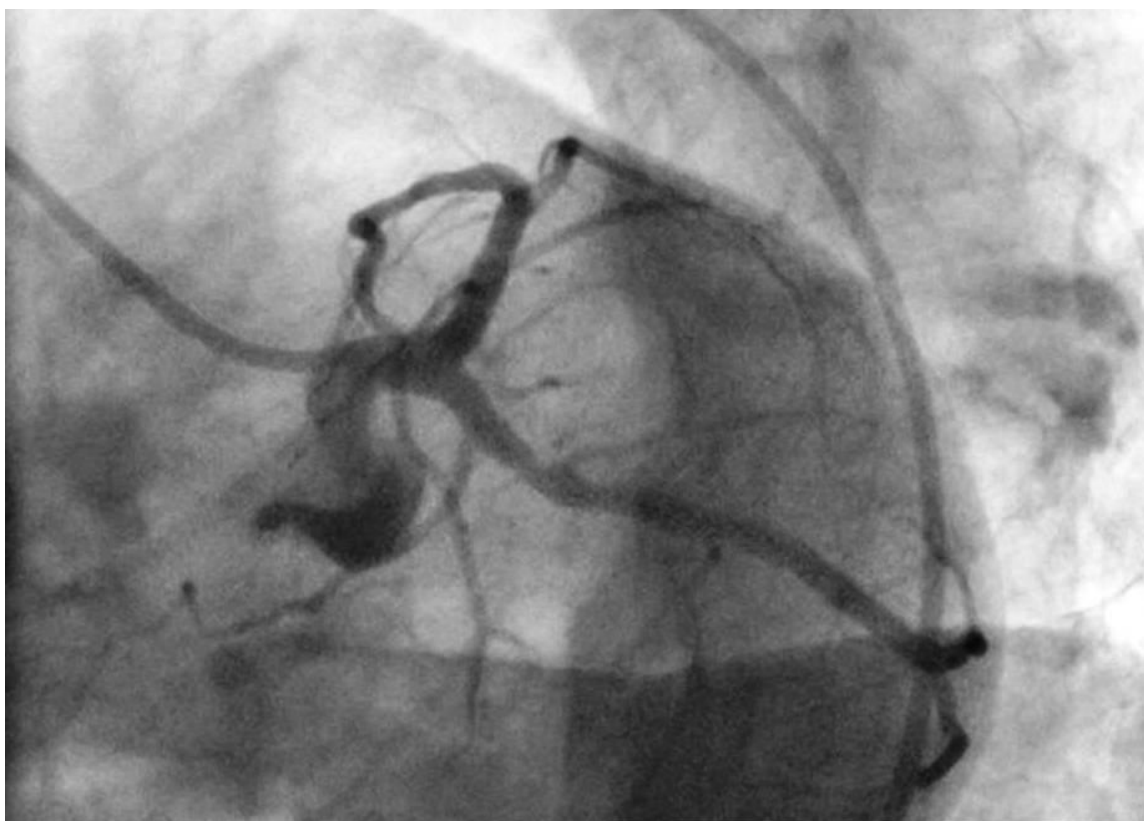
AP – suspektna ishemijska bolest srca bez prethodno dokazane koronarne bolesti; DM – diabetes mellitus tip II; PCI – perkutana koronarna intervencija; BP – by-pass hirurška procedura; LAD – prednja leva descendna koronarna arterija; RCA – desna koronarna arterija; LCX – cirkumfleksna koronarna arterija.

Na nalazu koronarografije koje su detektovane metodom SPECT MPI kao pozitivne je dobijen određeni stepen stenozе koronarnih arterija manji od 70% i to: u grupi AP 3 na LAD, 1 na RCA i 1 na LAD i RCA. U grupi DM je detektovano po 3 nalaza stenozе manje od 50% na LAD i RCA, i 1 na LCX. U grupi PCI je nađena stenozа ispod 70% na RCA a u grupi BP stenozа na LAD.

Nalaz stenozе koronarnih arterija određenog stepena bi mogao uticati da nalaz SPECT MPI bude razmatran kao stvarno pozitivan umesto lažno pozitivnog sobzirom na činjenicu da SPECT MPI detektuje promene na kardiomiocitima koji mogu oslikati određene ishemijske promene i pri nižem stepenu stenozе (Slike 33 i 34).



Slika 33. Pacijent MM, 42 godine starosti, muškog pola, AP grupa pacijenata. Reverzibilni perfuzioni defekt inferiornog i lateralnog zida leve srčane komore. Pozitivan nalaz.



Slika 34. Pacijent MM, 42 godine starosti, muškog pola, AP grupa pacijenata (prikazan na Slici 33). Stenoza RCA 30-69%.

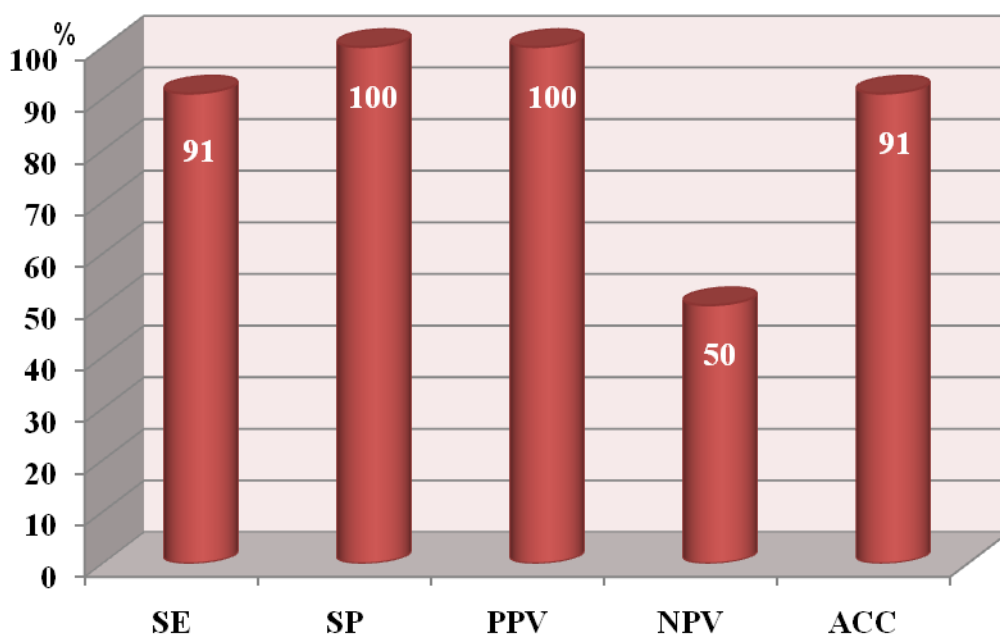
Na Tabeli 40 i Grafikonu 17 je prikazan nalaz dijagnostičke pouzdanosti kada se uzme u obzir da je patološki nalaz koronarografije bio nalaz stenoze od 30%-69% lumena koronarnih arterija.

Tabela 40. Analiza nalaza SPECT MPI u odnosu na stepen stenoze od 30%-69% koronarnih arterija

Koronarografija	SPECTMPI		Ukupno
	Normalan	Patološki	
Normalan	11	0	11
	100%	0%	100.0%
Patoloski	11	106	117
	9,4%	90,6%	100.0%
Ukupno	22	106	128
	17.2%	82.8%	100.0%

Normalan nalaz je dobijen obema metodama kod 11(8%) ispitanika a patološki kod 106 (83%). Metodom SPECT MPI nije dobijen ni jedan lažno pozitivan nalaz u slučajevima kada je bilo koji stepen stenozе koronarne arterije smatran patološkim, i 11 lažno negativnih nalaza.

Na Grafikonu 17, prikazana je senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost, negativna prediktivna vrednost i ukupna tačnost SPECT MPI metode u poređenju sa koronarnom angiografijom u slučajevima kada je na koronarogramima detektovana stenozа koja se nalazila kako u grupi anatomske signifikantnih, tako i u grupi koja podrazumeva stenozе od 30% do 69% koje se mogu smatrati hemodinamski signifikantnim.

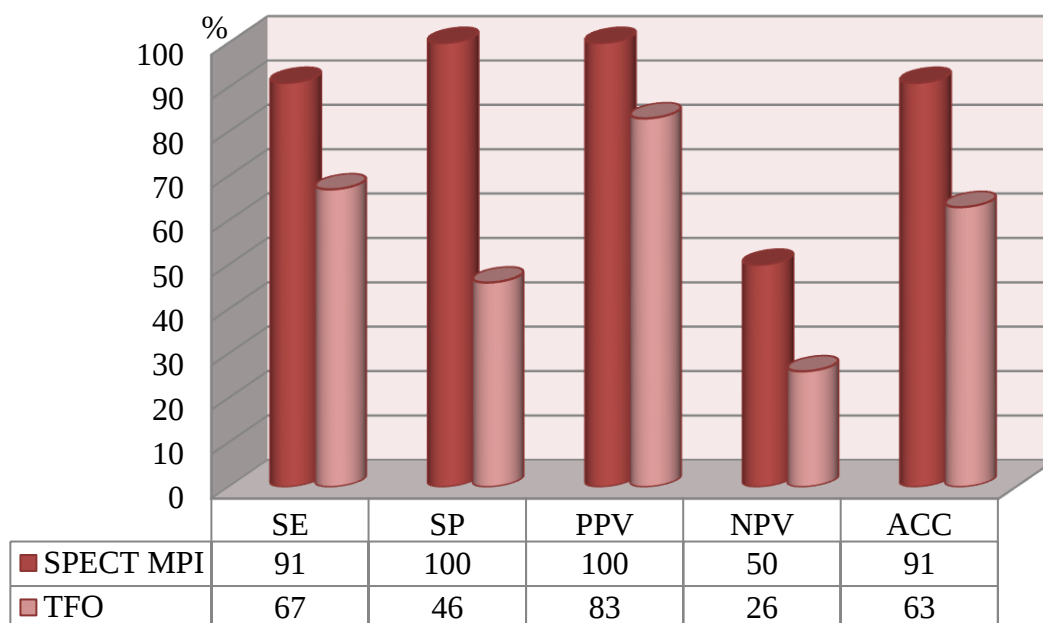


Grafikon 17. Dijagnostički pokazatelji pouzdanosti metode SPECT MPI.

SE – senzitivnost; SP – specifičnost; PPV – pozitivna prediktivna vrednost; NPV – negativna prediktivna vrednost; ACC – ukupna tačnost

Komparacijom SPECT MPI nalaza sa koronarogramima uzimajući u obzir postojanje stepena stenozе koronarne arterije od 30%-69%, dobijena je senzitivnost SPECT MPI od 91%, specifičnost 100%, pozitivna prediktivna vrednost 100%, negativna prediktivna vrednost 50% i ukupna tačnost metode 91%.

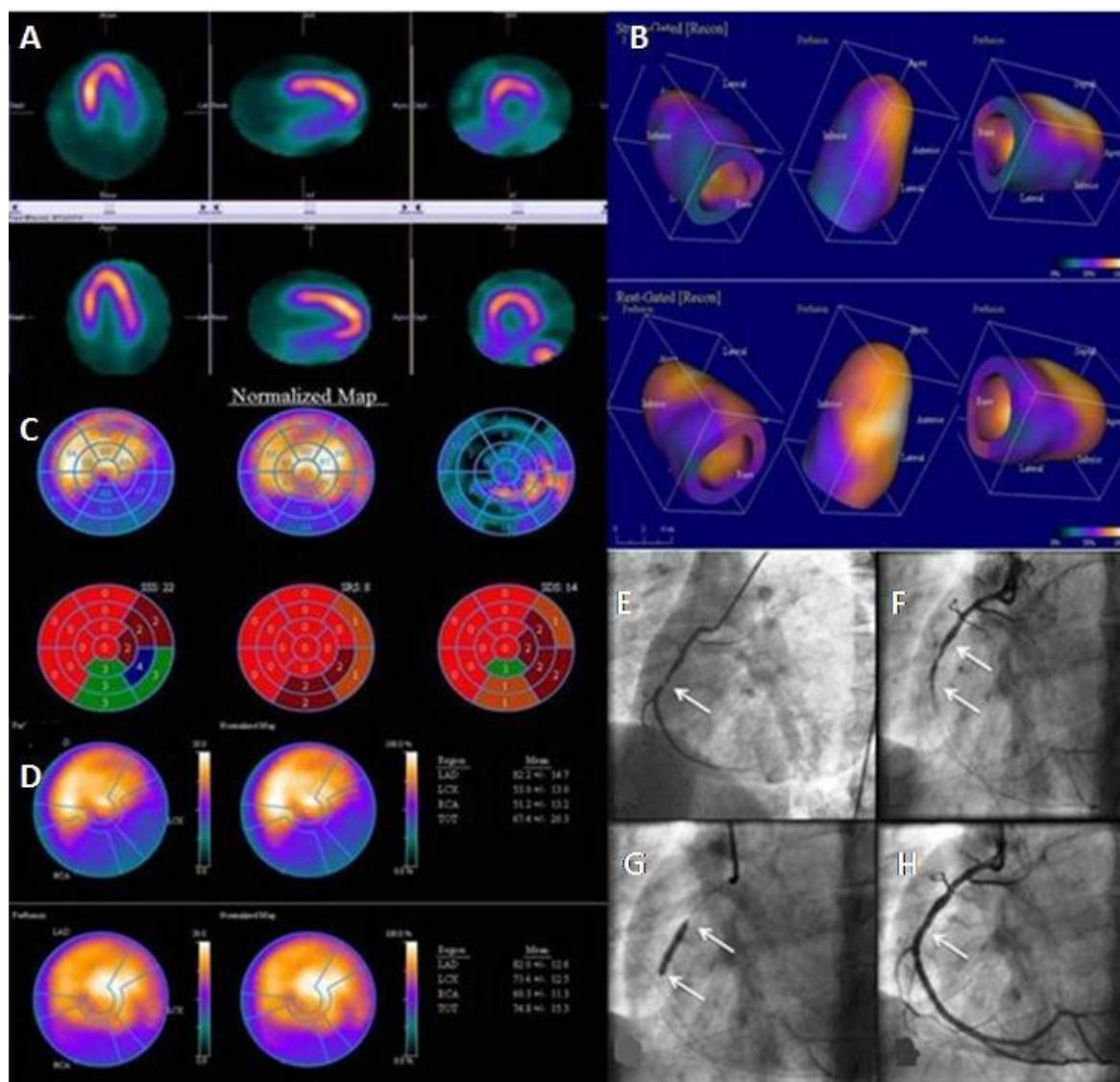
Na Grafikonu 18 je prikazano poređenje senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i dijagnostičke tačnosti SPECT MPI metode i testa fizičkim opterećenjem kada je TFO posmatran kao samostalni dijagnostički test.



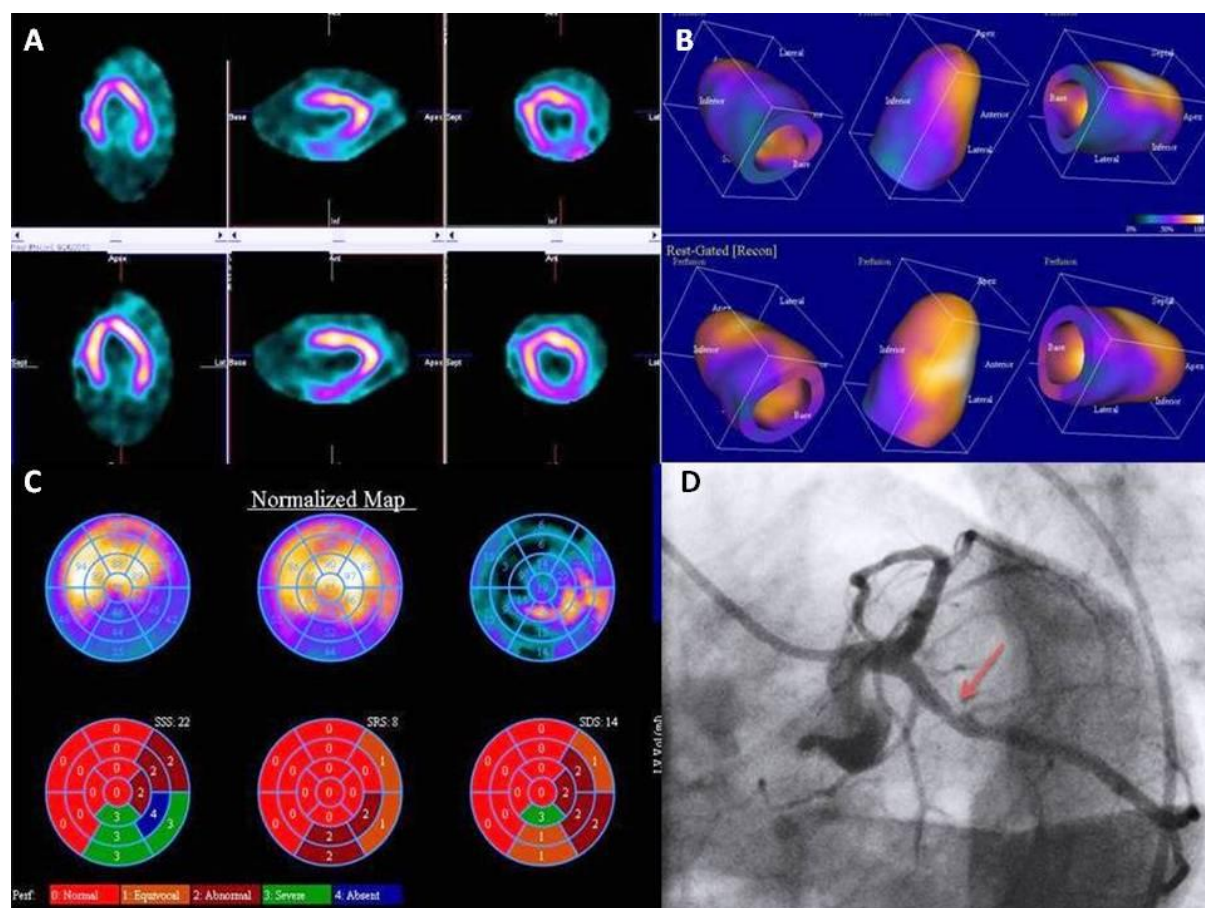
Grafikon 18. Poređenje senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i ukupne dijagnostičke tačnosti SPECT MPI i TFO.

Perfuziona scintigrafija pokazala je veću senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost, odnosno ukupnu dijagnostičku tačnost u pogledu detekcije IBS, u odnosu na TFO kada se on posmatra kao samostalan dijagnostički test.

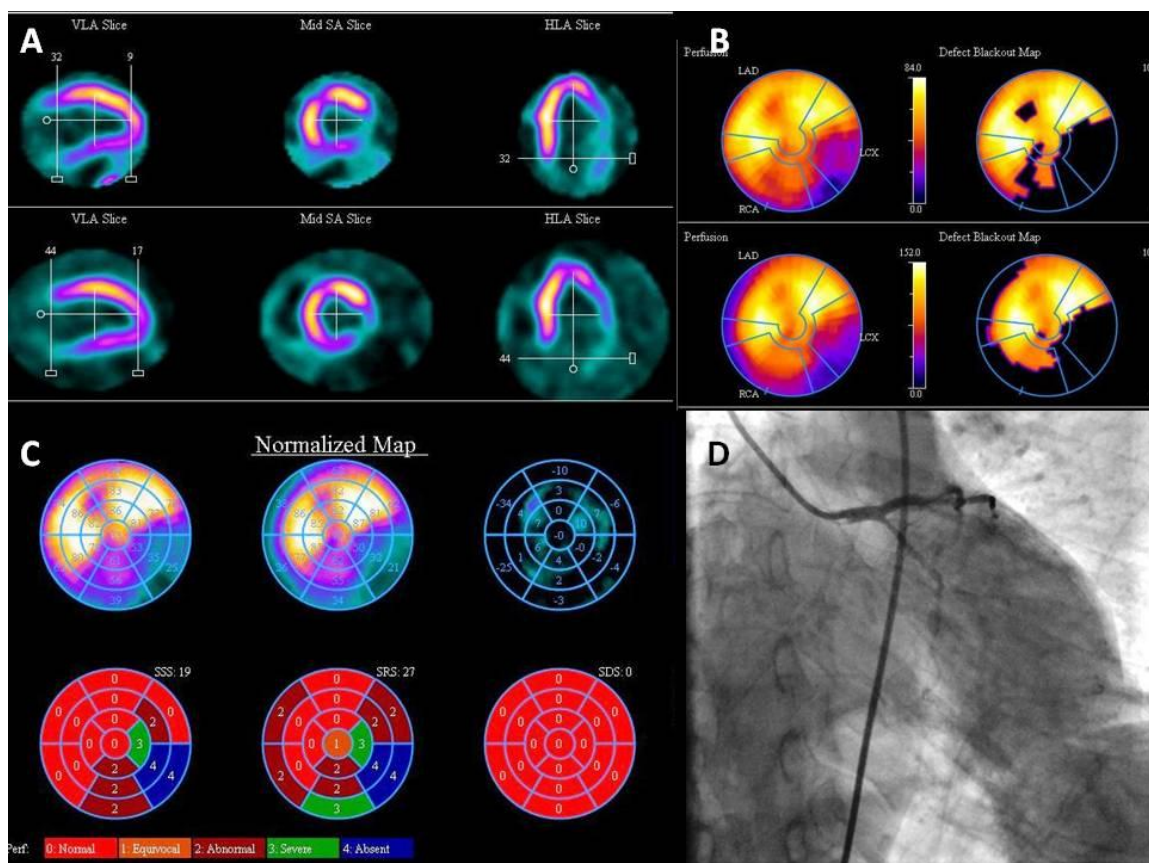
4.7. PRIKAZI SLUČAJEVA



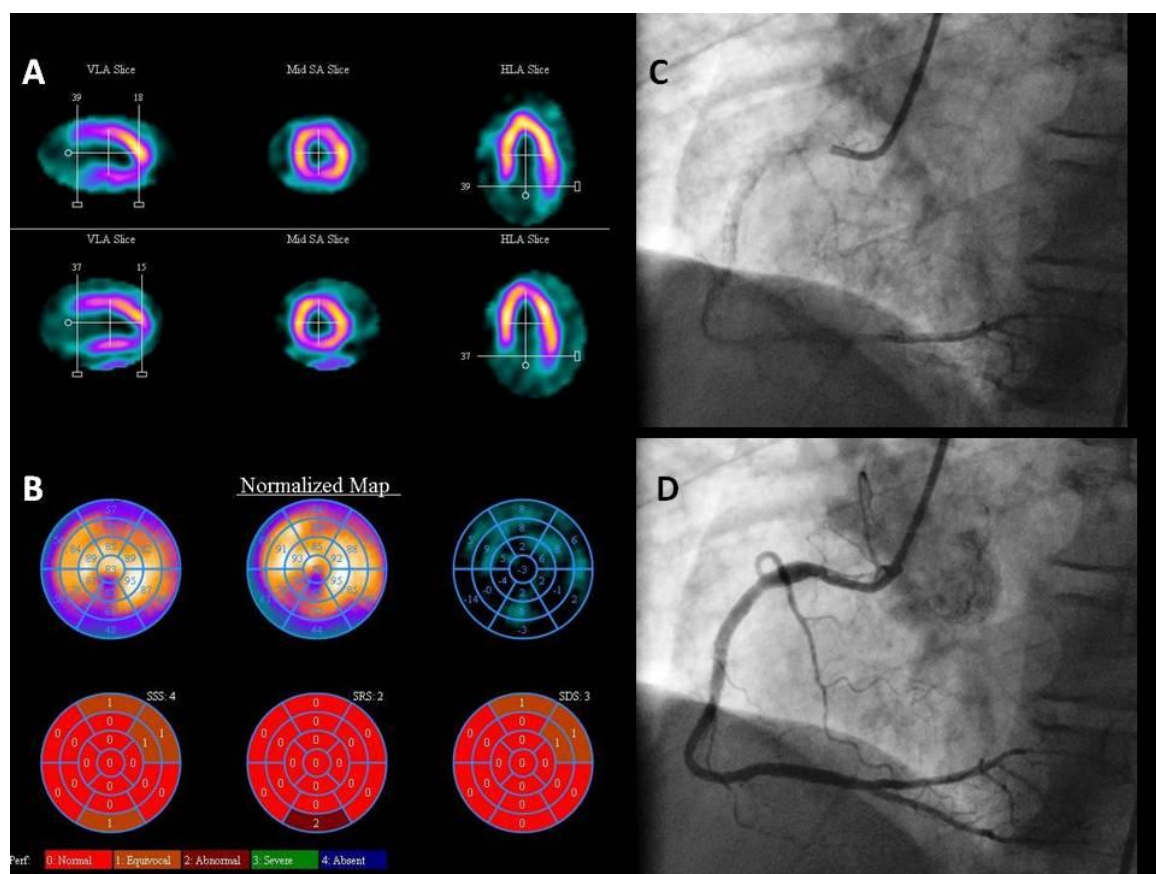
Slika 35. Mešoviti perfuzioni defekt. Pacijent MD, muškog pola, 48 godina starosti. Grupa AP. A- Reverzibilni perfuzioni defekt lateralnog zida, fiksni perfuzioni defekt inferiornog zida leve srčane komore. B- 3D prikaz oporavka perfuzije miokarda leve srčane komore. C- SSS – 22; SRS – 8; SDS – 14. D- Oporavak perfuzije u zoni irigacije RCA. E, F, G, H- Koronarografija i balon dilatacija RCA, stenozna veća od 70%.



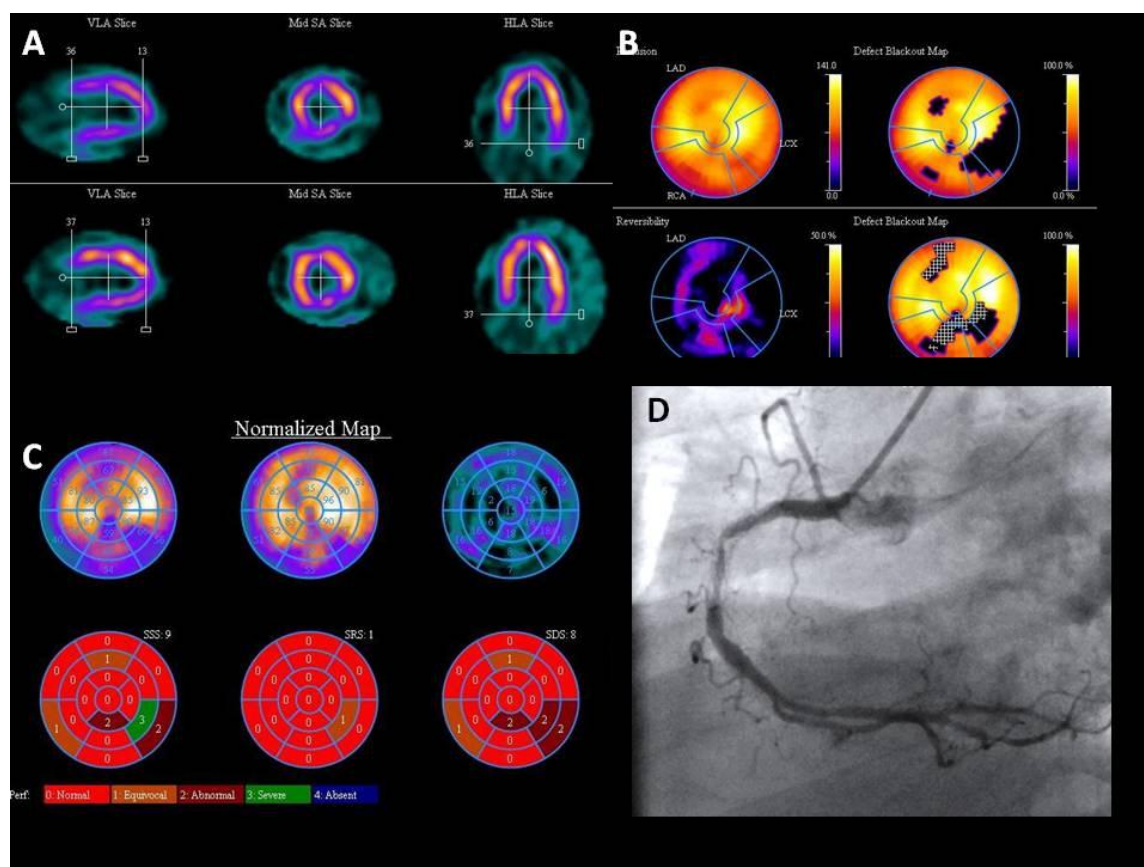
Slika 36. Reverzibilni perfuzioni defekt . Pacijent MM, muškog pola, 42 godine starosti. Grupa AP. A-Revezibilni perfuzioni defekt inferiornog zida leve srčane komore. B- 3D prikaz oporavka perfuzije inferiornog zida leve srčane komore.; C- SSS=22; SRS=8; SDS=14; D- Koronarografija – stenoza RCA 30-69%



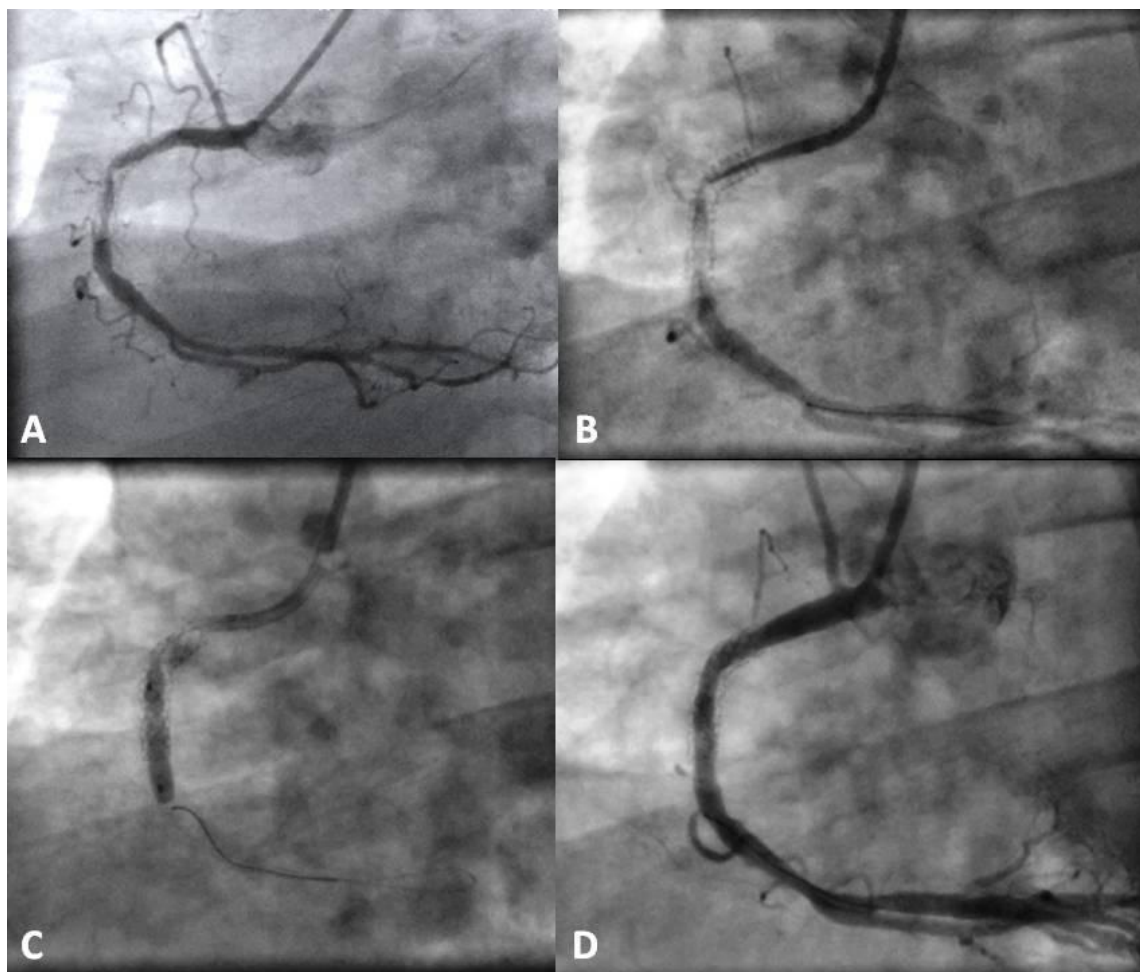
Slika 37. Fiksni perfuzioni defekt. Pacijent AD, muškog pola. Grupa DM. A- Fiksni perfuzioni defekt lateralnog zida leve srčane komore. B- Defekt u zoni irigacije LCX. C- SSS – 19; SRS – 27; SDS – 0; D- Koronarografija – okludirana LCX.



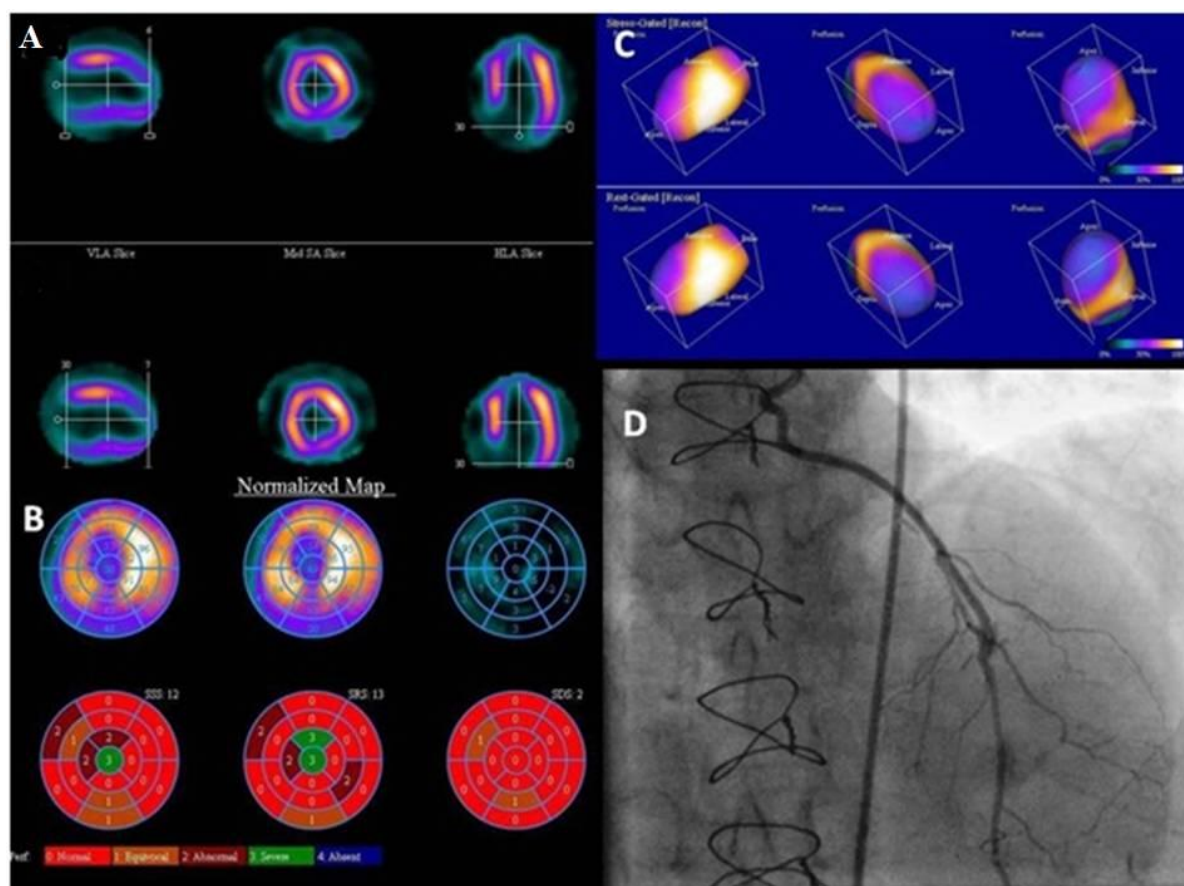
Slika 38. Normalan nalaz. Pacijent BB, muškog pola, 65 godina starosti. Grupa PCI. A- Normalna perfuzija SPECT MPI. B- Kvantifikacija SSS – 4; SRS – 2; SDS – 3. C- Stanje nakon PTCA i implantacije stenta u RCA. D- Koronarografija – Normalan nalaz RCA.



Slika 39. Reverzibilni perfuzioni defekt. Pacijent ŽZ, muškog pola, 54 godine starosti. Grupa nakon PCI. “In stent” stenoza RCA. A- Reverzibilni defekt inferiornog zida. B- Zona irigacije RCA (LCX). C- SSS- 9; SRS – 1; SDS – 8. D- Koronarografija – “In stent” stenoza RCA.



Slika 40. Koronarografija – “In stent” stenoza. Pacijent ŽŽ, muškog pola, 54 godine starosti (prikazan na Slici 39). Grupa PCI. A i B-Koronarografija.”In stent” stenoza RCA. C-Dilatacija. D- Uredan nalaz RCA



Slika 41. Fiksni perfuzioni defekt. Infarkt miokarda. Pacijent KM, muškog pola, 68 godina starosti. Grupa BP. A- Fiksni perfuzioni defekt anteroapikalnog segmenta miokarda leve srčane komore. B- SSS – 12; SRS – 13; SDS 2. C- 3D prikaz fiksnog perfuzionog defekta. D- Koronarografija – BP uredan nalaz.

5. DISKUSIJA

Demografske karakteristike ispitanika i faktori rizika

Našim istraživanjem obuhvaćeno je ukupno 394 pacijenata, 215 muškaraca i 179 žena. Najveći broj pacijenata je pripadao AP grupi ispitanika kod kojih je postojala sumnja na postojanje ishemijske bolesti srca, bez ranije dijagnostikovane bolesti koronarnih krvnih sudova. U ovoj grupi pacijenata bilo je ukupno 258 ispitanika, od kojih je 140 (54%) bilo ženskog pola. U ostalim grupama pacijenata, broj muškaraca bio je veći. Tako je u DM grupi pacijenata bilo 63% ispitanika muškog pola. U PCI grupi procenat muškaraca iznosio je 75%, dok je u BP grupi procenat ispitanika muškog pola iznosio 82%.

Posmatrajući sve grupe pacijenata zajedno, nije uočena statistički značajna razlika u distribuciji polova. Veći broj pacijentkinja u AP grupi pacijenata, takođe nije dao statistički značajnu razliku u broju žena u odnosu na broj muških ispitanika.

Nalaz gotovo podjednake zastupljenosti polova dobijen u našoj studiji je u skladu sa rezultatima koje su dobili Hemingway i saradnici.¹⁸⁷ U pomenutoj studiji utvrđeno je da ne postoje statistički značajne razlike u incidenci stabilne angine pectoris između muškaraca i žena. Gledano na 100 ispitanika opšte populacije, angina pectoris se javlja kod 2,3% muškaraca i 1,89% žena sa odnosom muškarci/žene 1.07 (95%, interval poverenja, 1.06-1.09).

Nasuprot grupi ispitanika suspektih za prisustvo IBS bez prethodno dokazane koronarne bolesti, u kojoj je bio zastupljeniji ženski pol, u ostalim grupama je broj muškaraca u odnosu na broj žena bio značajno veći. Analiza uticaja pola na simptomatologiju angine pectoris pa tako i u na ukupnu incidencu IBS je komplikovana činjenicom da žene razvijaju IBS u starijem životnom dobu od muškaraca, pa je teško razlikovati razlike u simptomima usled polne različitosti od simptoma usled starenja i pratećeg komorbiditeta. Takođe, nije dovoljno razjašnjeno da li eventualne razlike u simptomima predstavljaju varijacije simptoma iste bolesti ili žene razvijaju poseban oblik vaskulopatija usled strukturnih i funkcionalnih razlika koronarne cirkulacije među polovima.¹⁸⁷

Signifikantno veći broj muškaraca u DM grupi pacijenata može se objasniti podatkom da mnogi zdravstveni radnici, kada su u pitanju pacijentkinje sa anginoznim tegobama, zanemaruju postojanje faktora rizika kao što je dijabetes, te zbog takvog pristupa, bol u grudima u ovoj populaciji pacijentkinja smatraju lakšim poremećajem. Ovakav pristup često rezultira smanjenim brojem pacijentkinja koje bivaju podvrgnute daljem ispitivanju uzroka anginoznih tegoba.

U studiji koju su sproveli Bugiardini i Bairey¹⁸⁸, utvrđeno je su pacijenti sa normalnim, ili anatomske nesignifikantnim stenozama koronarnih arterija, ali sa postojanjem anginoznih bolova, uglavnom žene. Takođe je utvrđeno da prognoza u smislu pojave koronarnih događaja kod ovakvih pacijentkinja nije najbolja kao što se to ranije smatralo. U opisanoj studiji zaključuje se da dosadašnji pristup kod osoba ženskog pola sa anginoznim bolovima i normalnim koronarografskim nalazom nije ispravan, pa se preporučuje posebna pažnja na prisustvo bola u grudima kod žena. Polna zastupljenost u grupama pacijenata nakon perkutane koronarne intervencije i nakon by-pass hirurške intervencije u našem radu je pokazala dominantno veći udeo muškaraca u ovim grupama. Ovakav nalaz odgovara trendu zastupljenosti polova među pacijentima koji bivaju podvrgnuti invanzivnim nehirurškim ili hirurškim metodama revaskularizacije miokarda.¹⁸⁹ Tako je u meta-analizi Heer i saradnika¹⁸⁹ koja obuhvata period od 2004-2009 godine i preko milion ispitanika sa IBS, samo trećina (34.6 %) , urađenih perkutanih koronarnih intervencija ili by-pass procedura bila u ženskoj populaciji, dok je značajna većina urađena kod muškaraca.

Posmatrajući ukupan broj pacijenata uključenih u studiju, prosečna starost u našoj studiji je iznosila 59,4±9,9 god. Naš najmlađi pacijent imao je 23 godine, a najstariji 82. Najveća prosečna starost pacijenata u odnosu na ostale grupe pacijenata uočena je u BP grupi. Prosečna starost ispitanika u našem radu, kako za ukupnu populaciju tako i za posebne grupe ispitanika pruža uvid u najčešći životni period pojave simptoma IBS. Dobijena prosečna starost pojave simptoma IBS u našem radu u svim grupama pacijenata je u skladu sa literaturnim podacima koji govore o tome da kod žena incidenca IBS raste sa godinama starosti, dok se kod muškaraca vrhunac javljanja angine pectoris i IBS javlja u periodu između 55 i 65 godina starosti.¹⁹⁰

U okviru našeg istraživanja analizirano je prisustvo pojedinih simptoma, odnosno faktora rizika u ispitivanoj populaciji pacijenata. U istraživanju prisustva ili odsustva simptoma, od pacijenata su uzimani podaci vezani za zamaranje i bol u grudima. Obrađeni

faktori rizika u svim grupama pacijenata obuhvatali su pušenje duvana, povišen krvni pritisak, postojanje povišenih vrednosti holesterola, konzumiranje alkohola i postojanje nasledne sklonosti.

Od ukupno 394 ispitanika u našoj studiji samo njih 20 nije imalo simptome koji se povezuju sa IBS, dok je ostalih 95% ispitanika navelo postojanje karakteristične simptomatologije. Dominantni simptom u našoj grupi je bilo zamaranje koje je navelo čak 58% ispitanika dok je bol u grudima bio prisutan kod ostalih 37% ispitanika. Poremećaj miokarda u smislu postojanja ishemijskih promena najčešće uslovljava pojavu tipičnog anginoznog bola. Međutim, u velikom broju slučajeva, ishemijske promene na srcu nisu praćene postojanjem ove uobičajene anginozne simptomatologije¹⁸. Veliki broj pacijenata kod kojih su otkrivene ishemijske promene miokarda usled postojanja stenoza koronarnih arterija, kao vodeći simptom navode izraženo postojanje zamaranja.¹⁹¹ Ovaj simptom koji se u našoj studiji javlja kao najzastupljeniji u svim grupama pacijenata, istraživan je u studiji koju potpisuju Nakanishi R i saradnici.¹⁹¹ U ovoj studiji ispitivani su pacijenti koji su kao simptomatologiju navodili postojanje bola u grudima i/ili zamaranje. Dijagnostika kod ovakvih pacijenata bila je usmerena ka detekciji opstruktivne koronarne bolesti, koja je urađena neinvanzivnom CT metodom. Utvrđeno je da su pacijenti koji imaju i bol u grudima i zamaranje pokazali veću stopu postojanja opstruktivne koronarne bolesti, dok su pacijenti koji su kao simptom navodili samo postojanje zamaranja, osim povećane stope otkrivanja stenoza koronarnih arterija, pokazivali postojanje aterosklerotskih plakova u proksimalnijim segmentima koronarnih arterija. U ovakvom svetlu, zamaranje, koje se u našoj studiji pokazalo kao vodeći simptom u svim grupama pacijenata, daje opravdanje za upotrebu naknadnih dijagnostičkih metoda u smislu detekcije poremećaja arterijskog koronarnog krvotoka, naročito kod pacijenata kod kojih postoji i druga simptomatologija ili prisustvo faktora rizika za postojanje stenoza koronarnih arterija.

Analizirano je i učešće ostalih faktora rizika u grupama ispitanika naše studije. Nađeno je da su nepušači bili zastupljeniji od pušača, a od onih koji su uživaoci pušenja duvana samo osmoro od 153 navodi konzumiranje više od 20 cigareta dnevno. Slično je dobijeno i u odnosu na konzumiranje alkohola u ispitivanim grupama. Najveći procenat ispitanika, njih 84% je negiralo konzumiranje alkoholnih napitaka dok je samo 16% navelo konzumiranje umerenih količina.

Sa druge strane, povišen krvni pritisak kao faktor rizika za IBS je bio prisutan kod značajne većine ispitanika i to kako u čitavoj populaciji, tako i u grupama ispitanika. Jedino u grupi PCI nije nađen statistički značajno veći procenat ispitanika sa povišenim krvnim pritiskom u odnosu na one koji imaju normalan krvni pritisak. Takođe, značajno veći procenat ispitanika u svim grupama je u biohemijskoj analizi krvi pokazao hiperholesterolemiju.

Što se tiče nasledne sklonosti, nije bilo dominantne zastupljenosti, pa je hereditet navelo 39%, negiralo 33% dok 28% ispitanika nije imalo saznanja o porodičnoj opterećenosti za IBS.

Uočena korelacija između pojave ishemijske bolesti srca i individualnih karakteristika pacijenata, odnosno prisustvo ili odsustvo faktora rizika, usloвила je nastanak koncepta teorije faktora rizika za ishemijsku bolest srca.¹³ Prisustvo faktora rizika kao što su povećane vrednosti holesterola i povišen krvni pritisak kod istog pacijenta, ne učestvuje u povećanju opasnosti od nastanka IBS prostim zbirom. Tako je pušenje duvana udruženo sa tri do pet puta povećanim rizikom za nastanak IBS, dok pušenje duvana i povećane vrednosti holesterola prisutni kod istog pacijenta, povećavaju rizik za nastanak koronarne bolesti za četrnaest do šesnaest puta.¹⁵ U sprečavanju i lečenju eventualno već postojeće IBS, najveća važnost se pridaje uklanjanju ili redukciji faktora rizika na koje možemo uticati, a od kojih su hiperholesterolemija i povišeni krvni pritisak, u našoj populaciji pacijenata bili prisutni.

Upravo se redukcijom ili uklanjanjem postojanja faktora rizika, jednim delom objašnjava pad mortaliteta od koronarne bolesti u razvijenim zemljama.¹⁷

Hiperholesterolemija, muški pol i povišeni krvni pritisak predstavljaju vodeće faktore rizika za pojavu ishemijske bolesti srca u BARI 2D studiji¹⁹², u kojoj se najveća pažnja posvećuje upravo regulaciji povišenog krvnog pritiska i hiperholesterolemije u cilju kako preveniranja pojave, tako i lečenja već postojeće IBS.

U studiji koju su sprovedli Yang H. i autori¹⁹³, povišeni krvni pritisak je posmatran kao pojedinačni faktor rizika za nastanak srčane slabosti. Arterijska hipertenzija u ovoj studiji zazima visoko mesto među faktorima rizika koje je moguće iskoristiti za kliničku predikciju nastanka IBS. U ovom istraživanju obrađeno je ukupno 456850 pacijenata u 15 različitih opservacionih eksperimenata sa posmatranih 27 kliničkih faktora. U ovoj studiji je

hipertenzija bila najznačajnija nezavisna prediktor varijabla za nastanak koronarnog događaja, retroaktivnom analizom ispitanika sa detektovanom koronarnom bolešću. Na drugom mestu po značaju za nastanak koronarnog događaja je bilo prisustvo diabetes mellitusa. Na trećem mestu po nezavisnoj povezanosti akutnog srčanog događaja sa faktorima rizika pozicionirane su godine starosti pacijenata.

Dobijeni rezultati, u pogledu ispitivanja simptomatologije i prisustva faktora rizika, u populaciji pacijenata koja je obrađena u našem istraživanju, daju opravdanje za upotrebu dodatnih dijagnostičkih testova u cilju detekcije IBS.

Pretest verovatnoća za postojanje IBS

Odabir i racionalna primena dijagnostičkih metoda za detekciju IBS je predmet permanentnog razmatranja kliničara koji se bave koronarnom bolešću. Klinički testovi kojima je moguće dokazati postojanje stenoza koronarnih arterija i posledične ishemije miokarda, bilo da pripadaju grupi invanzivnih, bilo da spadaju u neinvanzivne metode, nose sa sobom određeni stepen rizika za remećenje zdravlja pacijenata. Upravo zbog toga, od krucijalne važnosti je primena odgovarajuće vrste kliničkog dijagnostičkog testa u odgovarajućoj grupi pacijenata. Izračunavanje stepena verovatnoće za postojanje koronarne bolesti olakšava odluku o primeni odgovarajuće dijagnostičke procedure za detekciju IBS. Pristupom koji podrazumeva poznavanje podataka o stepenu verovatnoće za postojanje stenoza koronarnih arterija, omogućava se izbegavanje neopravdane upotrebe određenih testova kod pacijenata kojima testiranje nije potrebno, dok se sa druge strane opravdava upotreba ovakvih testiranja kod pacijenata koji od njih mogu imati korist.

Izračunavanje pretest verovatnoće za postojanje stenoza koronarnih arterija, predstavlja značajan dijagnostički alat koji u velikoj meri smanjuje, a kod određenog broja pacijenata isključuje dilemu o upotrebi, bilo invanzivnih, bilo neinvanzivnih testova, za detekciju koronarne bolesti.

U našem istraživanju, pretest verovatnoća za postojanje koronarne bolesti je izračunavana korišćenjem Djukovog testa¹⁶⁵⁻¹⁶⁷, odnosno izračunavanjem Djukovog kliničkog zbira.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Korišćenje ove metode podrazumevalo je sakupljanje podataka vezanih za godine i pol pacijenta, odnosno podataka o postojanju i karakteru bolova u grudima (da li je izazvan fizičkom aktivnošću, kratko trajanje bola od 2-15 minuta, da li bol nestaje na

primenu koronarnog dilatatora, da li je lokalizacija bola iza grudne kosti, da li bol iradira u vilicu, vrat ili levu ruku, odnosno da li postoje neki drugi razlozi za pojavu bola u grudima). Drugi deo algoritma za izračunavanje pretest verovatnoće podrazumevao je dobijanje podataka o postojanju faktora rizika: pušenje duvana u proteklih 5 godina, postojanje hiperholesterolemije, dijabetesa i promena na EKG-u mirovanju koji bi govorili u prilog postojanja infarkta miokarda u ranijem periodu ili postojanju ishemijskih promena u mirovanju pacijenta.

Ovakav pristup izračunavanja verovatnoće za postojanje IBS primenjiv je samo kod pacijenata kod kojih nije ranije dijagnostikovano postojanje poremećaja protoka u koronarnim arterijama. U našem istraživanju, to su bile AP i DM grupe pacijenata. Klinički skor je za ove pacijente izračunavan u procentima a kategorisan je kroz granične vrednosti date u ACC/AHA/ACP-ASIM protokolu.¹⁵⁸ Donja granična vrednost, ispod 25% kategorisana je kao niska pretest verovatnoća za postojanje IBS, vrednosti od 25% do 75% smatrane su umerenom verovatnoćom za postojanje IBS a vrednosti Djukovog kliničkog zbira preko 75% smatrane su visokom verovatnoćom za postojanje IBS.

U grupi AP su sve dobijene pojedinačne vrednosti bile unutar umerene verovatnoće za IBS od 25-75%, dok je u DM grupi 7 ispitanika imalo vrednost ispod 25% (niska verovatnoća za IBS), dok su svi ostali pacijenti DM grupe imali umerenu pretest verovatnoću. Nije uočena signifikantna razlika u dobijenim srednjim vrednostima pretest verovatnoće za postojanje IBS između AP i DM grupe pacijenata ($F = 1,675$, $p < 0,197$).

Razmatranje opravdanosti korišćenja algoritma koji smo opisali, i upotrebe njime dobijene verovatnoće u proceni indikovanosti daljih kliničkih testova za detekciju IBS, najlakše je preko analize pojedinih njegovih komponenti i literaturnim dokazima o njihovoj povezanosti sa postojanjem IBS.

Djukov algoritam u izračunavanju pretest verovatnoće koristi i prisustvo i karakterizaciju bola kod pacijenata kod kojih se sumnja na postojanje IBS, odnosno kategorizaciju eventualno prisutnog bola kao pravi anginozni bol, ili bol koji može biti posledica druge etiologije. Karakterizacija prisutnog bola u grudima u anginozni je od velikog značaja za pravilan izbor dijagnostičkih metoda kojima se pacijent podvrgava u cilju optimalne dijagnostike i pravovremenog lečenja.¹⁹⁶

Asimptomatski pacijenti ili pacijenti sa umerenom anginoznom simptomatologijom, uz prisustvo faktora rizika, predstavljaju onaj deo populacije koji može imati najveću korist od određivanja pretest verovatnoće, odnosno određivanja potrebe za upotrebom dodatnih kliničkih testova za detekciju koronarne bolesti.

Ishemijska bolest srca nastaje u slučaju postojanja signifikantne stenozе jedne ili više koronarnih arterija. Anatomski signifikantnom stenozom, smatra se ona koja redukuje dijametar koronarne arterije za 70% u odnosu na intaktni dijametar koronarne arterije. Stenoze koje su lokalizovane na glavnom stablu leve koronarne arterije smatraju se signifikantnim ako redukuju lumen za 50%. Pacijenti sa ovakvim redukovanjem lumena koronarne arterije uglavnom imaju hronične anginozne tegobe. Zanimljiv je međutim podatak da većinu akutnih koronarnih sindroma izazivaju stenoze koje su reda veličine 50% od inicijalnog dijametra koronarne arterije¹⁸⁸. Ovakvi pacijenti su velikim delom bez značajnih simptoma, te kao takvi za razliku od onih sa hroničnim anginoznim tegobama, ne predstavljaju na prvi pogled ciljnu populaciju za neinvanzivna ili invanzivna ispitivanja u cilju detekcije koronarne bolesti.

U literaturi je navedeno mnogo dokaza da asimptomatski pacijenti, ili pacijenti sa umerenom simptomatologijom za IBS, uz postojanje faktora rizika (što ih zajedno svrstava u grupu sa umerenom pretest verovatnoćom za IBS) mogu imati koristi od dijagnostičkih procedura kojima se detektuje koronarna bolest srca. Pacijenti koji imaju umereno uzraženu simptomatologiju i faktore rizika kao što su muški pol i godine starosti koje odgovaraju vrhuncu pojave IBS predstavljaju populaciju koja se nalazi u većini slučajeva u umerenom riziku od pojave koronarne bolesti. U studiji koju sprovode Lloyd-Jones D i saradnici¹⁹⁴, u pogledu mortaliteta procenjenog u toku 2006. godine, oko 2300 stanovnika Sjedinjenih Američkih Država dnevno umre od posledica IBS. U pogledu starosti pacijenata, primećeno je velika učestalost starijih od 65 godina u ukupnom broju umrlih od IBS. Klinička evaluacija pacijenata, kod kojih postoji sumnja na postojanje IBS, usled prisustva faktora rizika je neophodna, pre no što se pacijenti podvrgnu daljem dijagnostičkom testiranju.^{195,196} Upravo je ova populacija ona iz koje se najvećim delom selektuju pacijenti sa umerenom verovatnoćom za postojanje IBS. Pretvaranje kliničke sumnje u pretest verovatnoću kod ovakvih pacijenata olakšava dalji dijagnostički pristup, u smislu izbora testa za detekciju koronarne bolesti.

Potvrdu o primeni algoritma koji je u našem radu korišćen za izračunavanje pretest verovatnoće kod pacijenata sa umerenom ili bez simptomatologije sa prisutnim faktorima rizika, nalazimo u razmatranju uticaja dijabetesa, jednog od najvažnijih faktora rizika za nastanak IBS. Pacijenti koji boluju od dijabetes melitusa tip II, u velikom broju slučajeva pripadaju onom delu pacijenata sa IBS bez izražene simptomatologije. Sa druge strane sama činjenica da boluju od dijabetesa, ovim pacijentima u mnogome povećava rizik za nastanak ishemijskih promena na miokardu.

Veliki deo svetske populacije boluje od dijabetesa. Smatra se da je preko dve stotine miliona stanovnika svetske populacije pogođeno ovom bolešću, dok projekcije za 2030. godinu govore o broju od preko tri stotine šezdeset i šest miliona ili 4,4% svetske populacije koja će biti pogođena dijabetesom.¹⁹⁷ U Srbiji od dijabetesa boluje preko šest stotina hiljada ljudi od kog broja veliku većinu čine oni kod kojih je dijagnostikovao tip II ove bolesti (preko 95%).¹⁹⁸ Povezanost koronarne bolesti i dijabetes melitusa tip II je velika, kako u pogledu izraženog faktora rizika za nastanak koronarne bolesti¹⁹⁷, tako i prema specifičnoj stopi mortaliteta. Najveća stopa mortaliteta od bolesti koronarnih krvnih sudova je upravo kod pacijenata koji imaju dijagnostikovao tip II šećerne bolesti.¹⁹⁹

Prema Framingamovoj studiji²⁰⁰, rizik od kardiovaskularnog mortaliteta u pacijenata koji boluju od tipa II šećerne bolesti je tri puta veći. Osvrtom na epidemiološku studiju koju su sprovedi Yang i saradnici¹⁹³, dobijaju se podaci da je u 2006. godini preko sedamnaest miliona stanovnika SAD imalo dijagnostikovao diabetes mellitus, i da je dodatnih šest miliona imalo nedijagnostikovanu šećernu bolest. Dijagnostikovao diabetes mellitus u ovakvom broju daje 7,7% ukupne populacije. Studija takođe ističe da 29% ukupne populacije u SAD ima povišene vrednosti šećera u krvi u bazalnim uslovima. Ovakvi epidemiološki pokazatelji masovnosti DMT-II kao jednog od veoma važnih faktora rizika za nastanak IBS, ističe značaj primene kliničkog algoritma i za izračunavanje pretest verovatnoće za postojanje koronarne bolesti u ovoj grupi ispitanika, koji je primenjen i na ispitanicima u našoj studiji a sa ciljem identifikovanja pacijenata kojima je pravovremeno lečenje neophodno.

U faktore rizika, koji predstavljaju dodatne parametre za izračunavanje pretest verovatnoće po Duke-ovom kliničkom skor, spadaju podaci o ranijem infarktu miokarda. Ovi parametri se dobijaju iz karakterističnih promena EKG-a koji se izvodi u mirovanju.

Postojanje promena na EKG-u u mirovanju, kao što su postojanje Q zupca, odnosno postojanje ST-T dinamike u mirovanju, u velikoj meri povećava verovatnoću za postojanje IBS u odnosu na eventualno normalan EKG nalaz. U prospektivnoj studiji koja je obuhvatila 3031 pacijenta u okviru pan-evropskog ispitivanja sprovedenog u 156 kardioloških klinika²⁰¹, utvrđeno je da se pacijenti kod kojih postoji komorbiditet kao što je diabetes mellitus, odnosno kod kojih su evidentirane promene na EKG-u u mirovanju, nalaze u višem riziku za nastanak kardioloških događaja u periodu od godinu dana nakon obavljene opservacije. Takođe je utvrđeno da se na osnovu jednostavnih, opservacionih metoda može napraviti razlika između pacijenata koji se nalaze u niskom, odnosno u visokom riziku za nastanak kardioloških događaja.

U studiji koju su sproveli Daly C. i saradnici²⁰², isitivano je ukupno 682 pacijenta u okviru TIBET studije. Nakon praćenja koje je prosečno trajalo 2 godine, utvrđeno je da se pacijenti koji su imali verifikovane promene na EKG-u u mirovanju, nalaze u grupi sa povećanim rizikom za nastanak kardioloških događaja u budućnosti. Promene na EKG-u u mirovanju pokazale su se kao vodeći prediktivni faktor u pogledu preživljavanja, u studiji koja je sprovedena na 1870 kardioloških pacijenata a koju su sproveli Hammermeister i saradnici.²⁰³

Nakon izračunavanja pretest verovatnoće za postojanje IBS, kliničarima predstoji odluka o upotrebi drugih dijagnostičkih modaliteta za eventualno dokazivanje postojanja IBS, odnosno odluka o tome da stanje pacijenta ne zahteva dalje testiranje. U slučajevima da je pretest verovatnoća takva da pacijenti spadaju u grupu sa niskim rizikom za postojanje IBS, ne savetuje se upotreba dodatnih dijagnostičkih testova¹⁵⁸ (najčešće je to EKG stres test). U ovakvim slučajevima je verovatnoća za dobijanje lažno pozitivnog rezultata na TFO veća od verovatnoće za dobijanje stvarno pozitivnog nalaza. Sa druge strane, u slučajevima kada postoji visoka pretest verovatnoća za postojanje IBS, dobijanje negativnog rezultata u smislu ishemijskih poremećaja na TFO, ima veliku šansu da pripadne grupi lažno negativnih rezultata.

Odluka o primeni testa fizičkim opterećenjem nakon upotrebe algoritama za izračunavanje pretest verovatnoće za postojanje IBS na kraju leži na kliničaru u odnosu na individualnu procenu tačnosti dobijene vrednosti pretest verovatnoće, koja može u nekim slučajevima biti potcenjena ili precenjena.^{204 – 206}

Zbog svega navedenog, grupa pacijenata sa umerenom pretest verovatnoćom za postojanje IBS, dobijenom Djukovim kliničkim zbirom, predstavlja ciljnu grupu za sprovođenje daljeg dijagnostičkog testiranja¹⁵⁸. Treba napomenuti da ovakav pristup odgovara postojanju ishemijske bolesti koja je izazvana stenozom koronarnih arterija i da se ne odnosi na slučajeve ishemije koja je izazvana postojanjem mikrovaskularnih poremećaja.

U našem istraživanju, AP grupa pacijenata u potpunosti je pozicionirana kao grupa sa umerenom verovatnoćom za postojanje IBS, što je u potpunosti opravdalo njihovo dodatno kliničko testiranje. Pacijenti iz DM grupe pacijenata su u većini pozicionirani u umerenu verovatnoću za postojanje IBS. Mali broj pacijenata iz DM grupe je imao nisku pretest verovatnoću za postojanje IBS, ali je činjenica da boluju od dijabetesa, opravdala korišćenje kliničkih testova za dijagnostikovanje eventualnog postojanja koronarne bolesti.

Test fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci

Test fizičkim opterećenjem je u našem istraživanju urađen svim pacijentima, korišćenjem standardnog protokola po Brusu^{140,141}. Opterećenje koje su pacijenti postizali na TFO kvantifikovano je metaboličkim ekvivalentima^{131,132}, a ciljna srčana frekvenca određivana je metodom po Karvonenu.¹⁴² Test je prekidan nakon postizanja ciljne srčane frekvence, odnosno, pre toga ako je postojala potreba za prekidom testiranja. Indikacije za prekid testa fizičkim opterećenjem je inače pojava ST-T dinamike na EKG-u, bloka leve grane Hissovog snopa, pojava srčanih aritmija, odnosno nemogućnost pacijenta da nastavi test zbog individualnih razloga (zamora, vrtoglavice, nesvestice...). Kod ispitanika naše studije nije bilo slučajeva prekida testa fizičkim opterećenjem, odnosno u studiju su uključeni samo ispitanici kod kojih je TFO završen nakon postizanja maksimalne srčane frekvencije.

Analizom nalaza TFO kod ispitanika naše studije dobijeno je da su 153 ispitanika (39%) imali normalan nalaz dok je kod ostalih 241 (61%) nalaz bio patološki. Depresija ST segmenta je bila najčešći patološki nalaz na EKG testu, i to prisutan kod 55% ukupnog procenta patoloških nalaza, dok su ostali nalazi svrstani u patološke, bili zastupljeni u znatno manjem procentu (6%). Tako su kod malog broja ispitanika detektovane pojave elevacije ST segmenta, negativan T talas, negativan T talas sa depresijom ST segmenta, blok leve grane Hissovog snopa i pojava ventrikularnih ekstrasistola.

U grupi ispitanika sa suspektnom IBS bez prethodno dokumentovane bolesti koronarnih krvnih sudove je dobijeno 40% normalnih nalaza na EKG testu fizičkim opterećenjem, dok je od patološkog nalaza dominirala pojava depresije ST segmenta koja je bila zastupljena kod 87% patoloških EKG nalaza. Analizirajući nalaze TFO u ostalim grupama ispitanika, nađeno je da 44% ispitanika grupe DM, 37% ispitanika PCI grupe imaju normalan nalaz testa. Kod ostalih pacijenata ovih grupa je dominantan patološki nalaz bio depresija ST segmenta. Uredan EKG nalaz je detektovan samo kod 7/27 ispitanika BP grupe, dok je kod 74% ispitanika detektovana pojava ST depresije.

Analizirali smo vrednost MET-a dobijene tokom testa fizičkim opterećenjem kako u normalnim, tako i u patološkim nalazima TFO u svim grupama pacijenata.

Srednje vrednosti MET kod ispitanika sa urednim i patološkim EKG nalazom se nisu značajno razlikovale ($F=1,305$, $p<0,254$), odnosno srednja vrednost se nalazila u približno istim granicama intervala poverenja što pokazuje da vrednost MET tokom testa ne može da ukaže na rezultat i ishod samog EKG testa. Vrednosti MET dobijene u ispitivanim grupama se takođe nisu značajno razlikovale kod pacijenata sa normalnim i patološkim nalazom EKG testa.

Test fizičkim opterećenjem je iskorišćen za izračunavanje „Duke Treadmill Scor” u cilju dalje stratifikacije pregledanih pacijenata u smislu postojanja verovatnoće za IBS. Ovakvom vrstom stratifikacije obuhvaćeni su samo pacijenti kod kojih u prethodnom periodu nije detektovano postojanje IBS, odnosno to su bile grupe pacijenata sa AP i DM. Stratifikacijom u grupu sa niskim rizikom za postojanje IBS koja je podrazumevala vrednosti DTS manje od 5, dobili smo 11,2% pacijenata iz AP grupe i 12,3% pacijenata iz DM grupe. U srednjem riziku, sa vrednostima DTS od -10 do 4, dobili smo 85,7% pacijenata iz AP grupe, odnosno 87,7% pacijenata iz DM grupe. U visokom riziku, sa vrednostima DTS manjim od -11, našlo se 3,1% pacijenata iz AP grupe i 0% pacijenata iz DM grupe.

Poređenjem rezultata koji je dobijen na TFO, sa nalazom koji smo dobili koronarografijom kod 128 ispitanika, dobijeno je da je kod 68 obema metodama dobijen pozitivan, a kod 12 negativan nalaz. Od ukupno 14 lažno pozitivnih nalaza, 7 (50%) je bilo u grupi ispitanika suspektnih na ishemijsku bolest srca i 5 u grupi sa DM, dok su u grupama PCI i BP detektovana samo 2 odnosno ni jedan LP nalaz. Lažno negativnih nalaza je bilo najviše u grupi PCI (15/34), 7 u grupi AP i DM i 5 u grupi BP. Analizom dobijenih podataka

iz poređenja koronarografskih nalaza sa rezultatima koji su dobijeni na TFO dobili smo dijagnostičku pouzdanosti TFO u odnosu na koronarografiju kao referentnu metodu unutar ispitivanih grupa. U AP grupi pacijenata je nađena senzitivnost od 63%, specifičnost od 36%, pozitivna prediktivna vrednost od 63%, negativna prediktivna vrednost od 36% i ukupna tačnost od 53%. U grupi pacijenata sa DM senzitivnost je bila 59%, specifičnost od 50%, pozitivna prediktivna vrednost od 67%, negativna prediktivna vrednost od 42% i ukupna tačnost od 56%. U grupi pacijenata sa PCI je senzitivnost bila 67%, specifičnost 50%, pozitivna prediktivna vrednost 94%, negativna prediktivna vrednost 12% i ukupna tačnost 65%. U BP grupi pacijenata test fizičkim opterećenjem je imao senzitivnost od 76%, specifičnost od 100%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 100%, negativnu prediktivnu vrednost od 17% i ukupnu tačnost od 77%.

Iako test fizičkim opterećenjem nesumnjivo predstavlja značajan neinvazivan dijagnostički alat za detekciju IBS, literaturni podaci velikog broja studija ukazuju na relativno ograničeni značaj ove metode kao samostalnog testa za dijagnostiku IBS. Rezultati dobijeni na ispitanicima naše studije komparacijom TFO i nalaza koronarografije ukazuju na relativno nisku senzitivnost i specifičnost testa TFO u detekciji IBS.²⁰⁷ Ovi rezultati potvrđuju da nalaze TFO treba kritički sagledati, posebno nakon dobijanja negativnih rezultata, zbog relativno velikog udela lažno negativnih nalaza. U studiji San Romana i autora su ispitivane prednosti i nedostaci TFO u odnosu na dipiridamol ehokardiografiju, dobutamin ehokardiografiju kao i MPI tokom farmakološkog dobutaminskog stress testa kod 102 ispitanika sa bolom u grudima bez prethodno verifikovane stenoze koronarnih arterija. Nađena je najveća senzitivnost od 87% za metodu MPI, dok je specifičnost bila 70%. Nešto niže vrednosti senzitivnosti u detekciji IBS su bile za dipiridamol i dobutamin ehokardiografiju (81% i 78%), mada su ove metode imale veću specifičnost u odnosu na MPI koja je iznosila 94% za dipiridamol, odnosno 88% za dobutamin ehokardiografiju u detekciji IBS. Međutim senzitivnost TFO je bila najniža iznoseći 66% što je saglasno rezultatima dobijenim u našoj studiji dobijenim za grupu AP kod koje je detektovana senzitivnost od 63%.

Jedan od mogućih razloga za dobijanje niske senzitivnosti i specifičnosti TFO može bude činjenica da 85% maksimalne srčane frekvencije nije dovoljan nivo za izazivanje pojave artefijelno indukovane ishemije miokarda. U studiji Pinkstaffa i saradnika²⁰⁸, ukupno je pregledano 238 pacijenata suspektih na postojanje IBS. Svim pacijentima je urađen TFO sa

prekidanjem testiranja na 85% maksimalne srčane frekvence. U isto vreme, pacijentima je rađena gasna analiza izdahnutog vazduha, čime je bilo omogućeno tačno izračunavanje preuzimanja kiseonika od strane miokarda. TFO je iskorišćen kao test opterećenja za aplikaciju i sprovođenje SPECT MPI studije u stresu. Dobijeni rezultati sugerisali su da klasičan pristup prekidanja TFO na 85% MSF nije dovoljno suficijentan da izazove maksimalnu potrošnju kiseonika od strane miokarda i samim tim nije u stanju, da na arteficijelan način izazove pojavu ishemije.

Test fizičkim opterećenjem kao jedan od bazičnih neinvazivnih testova za ispitivanje eventualnog postojanja ishemije miokarda kod pacijenata koji boluju od DMT-II u velikom broju pacijenata može da bude inkonkluzivan. Ovakav rezultat testa fizičkim opterećenjem kod pacijenata sa DMT-II objašnjava se time što je specifičnost nalaza u smislu postojanja depresije ST segmenta redukovana zbog povećanja mase leve srčane komore, poremećaja u sprovodljivosti u miokardu leve srčane komore, odnosno zbog eventualnog postojanja neprimećene (asimptomatske) ishemije miokarda leve srčane komore.

Kod pacijenata koji boluju od DMT-II u slučajevima kada je test fizičkim opterećenjem nemoguće dovesti do nivoa maksimalnog opterećenja, odnosno kada je test fizičkim opterećenjem inkonkluzivan u smislu njegovog korišćenja kao samostalnog testa, metode izbora za detekciju IBS su drugi neinvazivni dijagnostički modaliteti, gde spada SPECT MPI scintigrafija.²⁰⁹

U meta-analizi Banerjee i saradnika²¹⁰, TFO se nije pokazao pouzdanim u detekciji koronarne bolesti. U ovoj studiji, tačnost rezultata u detekciji IBS varira u odnosu na godine, pol i kliničke karakteristike pacijenata. Pokazalo se da je TFO kao samostalan test pouzdaniji u smislu isključivanja postojanja IBS nego u njenom dokazivanju.

Potrošnja energije od strane miokarda u testiranju fizičkim opterećenjem, kvantifikovana preko METs-a nije se pokazala signifikantnom ni u smislu njene prediktivne vrednosti u proceni verovatnoće nastanka kardioloških događaja u periodu nakon urađenog TFO. U studiji koju sprovode Raposeiras-Roubin i saradnici²¹¹, ukupno je pregledano 1460 pacijenata korišćenjem SPECT MPI studija sa stres testom fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci. Nakon SPECT MPI studije, pacijenti su praćeni do pojave akutnog koronarnog sindroma, srčane smrti ili do pojave srčane slabosti. Ishemijske EKG promene uočene su na TFO kod 18,5% pacijenata, dok je 24,7% pacijenata imalo pozitivan nalaz na

SPECT MPI studijama u smislu postojanja perfuzionih defekata. Postojala je diskrepanca između TFO i SPECT MPI nalaza kod 471 pacijenta (32,2%). Tokom perioda praćenja pacijenata, koji je iznosio od 14 do 39,6 meseci, 224 pacijenta (15,3%) imalo je neki kardiološki događaj. TFO se pokazao manje pouzdanim prediktorom za nastanak kardioloških događaja u odnosu na SPECT MPI studije. Pacijenti sa EKG promenama na TFO imali su rizik od nastanka kardioloških događaja 1,5 puta veći u odnosu na pacijente koji su imali uredan EKG. Sa druge strane, pacijenti sa pozitivnim SPECT MPI nalazom bili su u 10,5 puta većem riziku za nastanak kardioloških događaja u periodu nakon izvođenja testa.

Prediktivna vrednost DTS može umnogome olakšati dalju detekciju postojanja IBS. U studiji koju sprovode Mark i saradnici²¹², ukupno je pregledano 2842 pacijenta sa bolovima u grudima. Svim pacijentima je urađen test fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci i kod svih pacijenata izračunavan je DTS. Dobijene vrednosti DTS su iskorišćene za procenu postojanja rizika od nastanka kardiološkog događaja, a zatim su pacijenti podvrgnuti periodu praćenja koji je iznosio 5 godina. Utvrđeno je da su pacijenti sa visokim rizikom za nastanak kardioloških događaja ($DTS < -11$) imali stopu petogodišnjeg preživljavanja od 67%, dok su oni sa niskim rizikom za nastanak kardioloških događaja ($DTS > 7$) imali stopu petogodišnjeg preživljavanja od 93%. DTS se može u ovakvom svetlu iskoristiti, kako za procenu aktuelnog rizika od nastanka IBS, tako i kao prediktivni faktor za nastanak kardioloških događaja u budućnosti.

U našoj studiji, posmatrali smo test fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci kao samostalan dijagnostički modalitet, a ne samo kao deo testiranja u okviru SPECT MPI studija koji nam je služio za izazivanje arteficijelne ishemije miokarda. Dijagnostička tačnost TFO u smislu njegovog korišćenja kao samostalne dijagnostičke metode u smislu detekcije IBS, se u našem istraživanju nije pokazala visokom. Ovakav rezultat u potpunosti opravdava korišćenje SPECT MPI metodologije za detekciju IBS u ispitivanim grupama pacijenata.

Perfuziona scintigrafija miokarda

Donošenje odluke o upotrebi dijagnostičkih testova nakon uspostavljene sumnje, odnosno dobijene pretest verovatnoće za postojanje IBS, zavisi od parametara koji podrazumevaju korist i eventualnu štetu za samog pacijenta koji treba da bude podvrgnut testiranju, odnosno od senzitivnosti i specifičnosti pojedinih metoda za otkrivanje IBS.

Provokacija povećanja potreba miokarda za kiseonikom, odnosno indukcija dilatacije koronarnih arterija i posledične heterogenosti u koronarnom protoku krvi predstavljaju osnov za izvođenje funkcijskih testova, u koje spada SPECT MPI. Izbor stres testa koji se izvodi u okviru SPECT MPI studija je od velikog značaja, upravo zbog toga što primena suboptimalnog stres testa jednostavno neće izazvati indukciju ishemije miokarda, a samim tim će senzitivnost, specifičnost i tačnost promenjenog funkcionalnog dijagnostičkog modaliteta biti poremećena.

Procena senzitivnosti i specifičnosti određene funkcijske dijagnostičke metode za detekciju IBS predstavlja jedan od najčešće korišćenih parametara za izbor metode kojom će se eventualno detektovati postojanje IBS kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na njeno postojanje.

Senzitivnost nekog neinvanzivnog testa se može izraziti preko postojanja pozitivnog nalaza na datom testu uz postojanje koronarografski dokazane IBS. Specifičnost funkcijskih neinvanzivnih testova ogleda se u postojanju negativnog rezultata na funkcijskom testiranju uz nepostojanje IBS na angiografskom pregledu.

Pozitivna prediktivna vrednost funkcijskih testova se može izraziti frekvencom kojom pacijenti sa pozitivnim funkcijskim testovima zaista imaju angiografski dokazivu IBS, dok se negativnom prediktivnom vrednošću izražava frekvencija pacijenata sa negativnim funkcijskim testovima koji zaista nemaju angiografski dokazivu IBS.

Pretest verovatnoća za postojanje IBS, praktično predstavlja jedan od veoma važnih parametara za izbor pravog funkcijskog testa za detekciju IBS.²¹³ Pacijenti sa umerenom verovatnoćom su ciljna grupa za izvođenje SPECT MPI studija sa korišćenjem testa fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci.²¹⁴

Kod pacijenata sa visokom pretest verovatnoćom, dobijanje pozitivnog rezultata na funkcijskom ispitivanju može se smatrati samo potvrdom postojanja IBS. Dobijanje negativnog rezultata funkcijskog testa za detekciju IBS kod pacijenata sa visokom pretest verovatnoćom u najvećem broju slučajeva neće isključiti sumnju na postojanje IBS. Čak, negativan nalaz na funkcionalnom ispitivanju kod pacijenata sa visokom pretest verovatnoćom, može u velikom broju slučajeva da bude kontraproduktivan, u smislu skretanja dijagnostičkog fokusa sa osnovne bolesti. Nasuprot, pacijenti sa niskom pretest

verovatnoćom za postojanje IBS neće imati koristi od funkcionalnog testiranja.¹⁵⁸ Potvrdu prethodnih tvrdnji nalazimo u studiji Melina i saradnika²¹⁵, u kojoj je ispitivana populacija od 135 žena. Kod svake ispitanice je procenjena pretest i posttest verovatnoća za postojanje IBS, a zatim je kod svake pacijentkinje urađena scintigrafija srca sa talijumom i koronarografija. Utvrđeno je da je poštovanjem niske pretest verovatnoće moglo biti izbegnuto podvrgavanje pacijentkinja kako scintigrafskim pregledima, tako i dijagnostičkoj koronarografiji, bez značajnog gubljenja dijagnostičke tačnosti u pogledu postojanja IBS.

Negativan nalaz na funkcionalnom ispitivanju će kod pacijenata sa niskom pretest verovatnoćom praktično biti samo potvrda prethodnog isključenja postojanja IBS, dok će pozitivan nalaz na funkcionalnom ispitivanju imati veći stepen verovatnoće da pripada grupi lažno pozitivnih nalaza.

U velikoj multicentričnoj retrospektivnoj meta-analizi populacije ispitanika kod kojih je rađena analiza nalaza koronarografija, istaknut je podjednak značaj kako stratifikacije rizika pre testa, tako i poboljšavanja pouzdanosti neinvazivnih dijagnostičkih procedura kojima se može dijagnostikovati IBS i selektovati grupa pacijenta za invazivnu dijagnostiku.²¹⁶

Osim senzitivnosti, specifičnosti i ukupne dijagnostičke tačnosti, mora se voditi računa i o potencijalnim negativnim dejstvima svake funkcionalne dijagnostičke procedure, kako bi se za svakog pacijenta izabrala prava i svrsishodna dijagnostička metoda. Testiranje pacijenata fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci nosi sa sobom mali, ali definitivno postojeći rizik od razvoja akutnog infarkta miokarda, te je to još jedan od parametara o kome se mora voditi računa prilikom izbora funkcionalnog dijagnostičkog modaliteta za detekciju IBS.

Korišćenje funkcionalnih dijagnostičkih modaliteta koji podrazumevaju upotrebu jonizujućeg zračenja nosi dodatni rizik od zračenja. U odluci o primeni ovakvih metoda u koje spada i SPECT MPI, treba pažljivo doneti odluku na bazi procene potencijalnih opasnosti od primene testa i dijagnostičke koristi, za svakog od pacijenata ponaosob. Posebnu kategoriju čine mlađi pacijenti kod kojih je pretest verovatnoća izražena niskom kategorijom rizika, jer bi negativan rezultat mogao biti samo potvrda odsustva IBS ili bi pozitivan rezultat sa velikom verovatnoćom bio lažno pozitivan. Stoga kod ove populacija pacijenata treba biti obazriv pri izboru dijagnostičke procedure bazirane na jonizujućem zračenju zbog veće

osetljivosti na zračenje i povećanog projektovanog rizika od nastanka kancera izazvanog jonizujućim zračenjem.²¹⁷

Poslednjih godina je učinjen veliki napredak u razvoju instrumentacije za dijagnostičke modalitete koji koriste jonizujuće zračenje što je dovelo do značajnog smanjenja efektivnih doza zračenja. Novije generacije SPECT gama kamera su unapredile i SPECT MPI smanjenjem efektivne doze zračenja i vremena skeniranja. U studiji koju sprovode Sharir i saradnici²¹⁸, utvrđeno je da korišćenjem novijih tehnološki naprednijih SPECT gama kamera dobijamo smanjenje vremena potrebnog za izvođenje SPECT MPI studija, odnosno smanjenje upotrebljenih doza zračenja, bez značajnog gubitka tačnosti sprovedenih procedura u pogledu dijagnostikovanja poremećaja perfuzije miokarda leve srčane komore.

Ograničenost SPECT MPI metode koja podrazumeva korišćenje nekog modaliteta testiranja fizičkim opterećenjem, kao što su test na pokretnoj traci ili ergo biciklu, ogleda se u nemogućnosti nekih pacijenata da izvedu ovaj test usled različitih ograničenja u kretanju. Ali u slučajevima kada pacijenti mogu da budu podvrgnuti testiranju fizičkim opterećenjem, metoda ima svoju veliku opravdanost i prednost u odnosu na farmakološke stress testove.²¹⁹ Šta više, činjenica da pacijenti mogu da podnesu maksimalni ili submaksimalni nivo opterećenja na testiranju fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci sama po sebi predstavlja određenu vrstu prediktivnog faktora za postojanje i/ili težinu IBS.

U studiji koju sprovode Gulati M. i saradnici²²⁰, TFO uz korišćenje normograma za predviđenu srčanu frekvencu, odnosno predviđen nivo opterećenja za uzrast i pol pacijenata može biti iskorišćen kao nezavisni prediktivni faktor, kako za postojanja IBS, tako i za korišćenje ovakve vrste testiranja u smislu predikcije stope preživljavanja u budućnosti.

U svetlu prethodno navedenih činjenica, a uzimajući u obzir demografske karakteristike pacijenata koji su uključeni u naše istraživanje, SPECT MPI je bila opravdan izbor funkcionalnog testiranja za detekciju IBS. Potvrdu za ovakvu tvrdnju nalazimo u rezultatima pretest verovatnoće dobijene za sve grupe ispitivanih pacijenata, gde su naši pacijenti, velikom većinom spadali u kategoriju sa umerenom pretest verovatnoćom za postojanje IBS. Naši ispitanici su bili u mogućnosti da podnesu ekscesivan fizički napor, što je bio neophodan uslov za adekvatno opterećenje fizičkim testiranjem na pokretnoj traci.

Prema preporukama ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS vodiča za izbor funkcionalnog testiranja pacijenata u cilju detekcije IBS, SPECT MPI sa testom fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci pripada kategoriji Ib.¹⁵⁸ Po ovom vodiču, SPECT MPI studije se preporučuju kod pacijenata sa umerenom pretest verovatnoćom za postojanje IBS, sa neinterpretativnim ili normalnim EKG-om u mirovanju, najmanje srednje visokim stepenom fizičkog funkcionisanja i odsustvom otežavajućih faktora tj. komorbiditeta za izvođenje TFO.

Kvalitativna procena SPECT MPI nalaza

U našoj studiji, perfuzionu scintigrafiju miokarda po dvodnevnom protokolu¹⁷², urađena je kod svih pacijenata.

Kvalitativnom analizom rezultata dobijenih SPECT MPI studijama, patološki nalaz je detektovan kod 287 od 394 pacijenata, dok je normalnu perfuziju miokarda leve srčane komore na scintitomogramima imalo 107 pacijenata.

Uočen je signifikantno veći broj muškaraca među pacijentima koji su na SPECT MPI studijama imali patološki nalaz. Ovakva distribucija patoloških nalaza se opravdava činjenicom da je našim istraživanjem inače, bio obuhvaćen veći broj muškaraca nego žena.

U svim grupama pacijenata, patološki nalaz na SPECT MPI studijama imao je veću učestalost u odnosu na normalnu perfuziju miokarda leve srčane komore ($\chi^2=10,298$, $p<0,01$). Prisustvo perfuzionih defekata nađeno je kod 176 od 258 ispitanika (68%) AP grupe, 45 od 57 (79%) DM grupe, 46 od 52 (89%) PCI grupe i 20 od 27 (74%) BP grupe.

Analizom dobijenih rezultata SPECT MPI studija, dobijeno je da je najučestaliji patološki nalaz bio postojanje reverzibilnog defekta perfuzije ($\chi^2=58,402$, $p<0,001$) koji je detektovan kod 174 od 287 patoloških nalaza SPECT MPI (60%) dok je učešće mešovitih nalaza bilo 5% i fiksnih defekata 35% unutar ispitivanih grupa.

Reverzibilni perfuzioni defekt koji označava prisustvo ishemije miokarda leve srčane komore samo tokom stress testa, detektovan je u najvećem broju kod pacijenata suspektnih na postojanje IBS, bez prethodno verifikovane koronarne bolesti, odnosno u DM grupi pacijenata. PCI i BP grupa je u većini pacijenata dala rezultat postojanja fiksnih perfuzionih defekata.

Postojanje perfuzionih defekata na scintitomogramima dobijenim na SPECT MPI studijama predstavlja posledicu postojanja dva osnovna poremećaja. Perfuzioni defekt će postojati u slučaju umanjenog dotoka radiofarmaka do regiona miokarda u kome se perfuzioni defekt javio, dok je drugi razlog za postojanje defekta nedostatak mesta vezivanja radiofarmaka u kardiomiocitima, a to su mitohondrije.

Umanjeni dotok radiofarmaka do miokarda leve srčane komore je posledica suženja koronarne arterije u uslovima fiziološke ili veštački indukovane hiperemije.¹¹⁹ Praktično će manje potentna, odnosno koronarna arterija koja je pod stenozom isporučiti manju količinu krvi, a samim tim i manju količinu radiofarmaka u uslovima pojačanog napora, odnosno pojačanih potreba miokarda za krvlju i kiseonikom. U arteficialnim uslovima, povećanje potreba miokarda za kiseonikom se u slučaju primene SPECT MPI ispitivanja izaziva primenom stres testova, što je u našoj studiji učinjeno testom fizičkog opterećenja na pokretnoj traci.

Smanjenje broja mitohondrija, ili njihov potpun nestanak se sreće u ishemijski alterisanom miokardu. Nekrotično ili fibrozno izmenjeno tkivo infarktom, ili ožiljkom pogođenog miokarda, neće fiksirati MIBI na SPECT MPI studijama, što će rezultovati postojanjem perfuzionih defekata u regionima miokarda sa ovakvim patohistološkim alterisanjem.

Pojava reverzibilnih perfuzionih defekata, odnosno oporavak perfuzije u mirovanju u regionima u kojima su na stres studijama registrovani perfuzioni defekti, posledica je postojanja stenotičnih arterija koje u stanju mirovanja isporučuju dovoljnu količinu krvi i radiofarmaka afektiranim regionima. Stenoza koronarne arterije, mora da bude hemodinamski signifikantna da bi izazvala poremećaj perfuzije miokarda koji se detektuje kao postojanje perfuzionog defekta. Procenat stenoze krvnog suda koji će biti signifikantan u smislu pojave perfuzionog defekta nije samostalan faktor koji će dati poremećaj perfuzije. Sun i saradnici su u svojoj studiji²²¹ kod 143 pacijenta sa intermedijarnim stenozama koronarnih arterija analizirali frakcionalnu rezervu protoka (FFR). Procena hemodinamske signifikatnosti stenoze vršena je tako što je graničnom vrednošću FFR koja izaziva ishemiju miokarda u regionu irigacije stenotične koronarne arterije smatrana vrednost $<0,8$. Vrednost FFR koja dovodi do pojave ishemije miokarda pronađena je u 34% intermedijarnih (manjih od 70%) stenoza koronarnih arterija, koje se patoanatomski nisu smatrale signifikantnim na urađenim koronarogramima.

Reverzibilni perfuzioni defekti po svojim scintigrafskim karakteristikama označavaju postojanje ishemije miokarda pa su u našoj studiji bili očekivani nalaz kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na postojanje IBS. Pacijenti AP i DM grupe su na osnovu demografskih karakteristika i prisustva faktora rizika spadali u kategoriji umerenog rizika za postojanje IBS, te je nalaz postojanja perfuzionih defekata, koji odgovaraju ishemiji srčanog mišića očekivan.

Sa druge strane, nalaz fiksnog perfuzionog defekta, koji po svojim scintigrafskim karakteristikama odgovara postojanju infarkta, ili ožiljno izmenjenog miokarda u grupama pacijenata AP i DM, kod kojih nije ranije postavljena dijagnoza koronarne bolesti, može biti na prvi pogled iznenađujući nalaz.

Entitet “neme” ishemije miokarda poznat je u literaturi²²² i možemo ga objasniti kao postojanje objektivnih pokazatelja postojanja ishemije miokarda kod pacijenata kod kojih ne postoji izražena simptomatologija vezana za IBS. Kod ovakvih pacijenata moguće je sprovesti test fizičkim opterećenjem bez postojanja simptoma, međutim sa postojanjem tipične ishemijske dinamike ST-T segmenta EKG-a ili sa postojanjem perfuzionih defekata na stress SPECT MPI studijama.

Guterman DD²²², u svom revijskom prikazu daje podatke o tridesetogodišnjem praćenju 5127 pacijenata, gde je utvrđeno da je neprepoznati infarkt miokarda, odnosno infarkt miokarda koji u svojoj genezi nije dao karakterističnu simptomatologiju, nađen u 28% muškaraca, odnosno 35% žena. Praktično, ovakvi pacijenti svoje prvo kliničko prezentovanje imaju kao akutni infarkt miokarda, odnosno kao iznenadnu srčanu smrt, bez prethodnog detektovanja karakterističnog anginoznog bola, koji bi klinički upozorio na postojanje ishemije miokarda. Ovakva klinička prezentacija odgovara postojanju “tihe” (“neme”), ishemije miokarda, odnosno, klinički nemog infarkta miokarda. U istom radu opisuje se praćenje postojanja ishemije miokarda EKG monitorom kod 30 pacijenata, gde je primećeno da su epizode ST depresije bile mnogo češće bez izražene anginozne simptomatologije i da su epizode ishemije bez bolova imale mnogo duže trajanje u odnosu na ST depresiju na EKG-u koja je bila praćena anginoznim bolom.

Patofiziološki mehanizmi nastanka “tihe” ishemije miokarda objašnjavaju se poremećajima u ravnoteži između potreba miokarda i snabdevanja miokarda krvlju i kiseonikom. U mnogim studijama uočena je povećana srčana frekvenca koja je prethodila

pojavi detektabilnih ishemijskih promena²²². Skok krvnog pritiska takođe je primećen u periodima pre detekcije ishemijskih promena i to u vremenu koje se meri minutima.²²⁴

U patofiziološkim mehanizmima nastanka “tihe” ishemije miokarda ne učestvuje samo faktor povećanih potreba miokarda za kiseonikom, već je u pitanju udruženost više faktora koji determinišu kako potrebe, tako i poremećeno snabdevanje miokarda krvlju, preko afektiranih koronarnih arterija. Polovina pacijenata koji boluju od stabilne ishemijske bolesti srca pokazali su na kontinuiranom EKG monitoring epizode postojanja ST dinamike bez simptomatologije koja odgovara postojanju klinički “neme” ishemije miokarda, a ista takva je i situacija sa pacijentima koji boluju od nestabilne koronarne bolesti.^{225, 226}

“Tihu” ishemiju miokarda srećemo kod pacijenata kod kojih nije dijagnostikovana IBS, ali imaju izražene faktore rizika koji ih svrstavaju u umerenu ka višoj pretest verovatnoći za postojanje IBS. Pacijenti sa povišenim krvnim pritiskom, koji je u našoj studiji bio jedan od signifikatno povećanih faktora rizika, imaju i povećanu učestalost pojave ST dinamike (ST depresije), kako na kontinuiranom EKG monitoring, tako i na stress EKG-u, pa se stoga nalaz fiksni ili mešoviti perfuzionih defekata na SPECT MPI u našoj studiji može smatrati očekivanim.

U studiji koju su sprovedi Stramba-Badiale i saradnici.²²⁷ ukupno je pregledano 414 pacijenata sa povišenim krvnim pritiskom, deset dana nakon prestanka uzimanja antihipertenzivne terapije. Procena postojanja “neme” ishemije miokarda urađena je korišćenjem TFO i EKG holter monitoringa u trajanju od 48 sati. Od ukupno 411 pacijenata pregledanih TFO testiranjem kod 6,1% ispitanika je nađena ST depresija koja je označavala postojanje ishemije miokarda. Kod ovih pacijenata, sve uočene epizode ishemije miokarda na EKG-u nisu bile praćene postojanjem simptomatologije. Od ukupnog broja pacijenata, njih 396 je prošlo testiranje EKG holter monitorom. Kod 10,9% pregledanih pacijenata tokom nošenja holter EKG-a primećena je bar jedna epizoda ST depresije. Ukupni rezultati studije pokazuju da je 15% pacijenata sa umerenom hipertenzijom imalo epizode ST depresije koja odgovara ishemiji miokarda. Većina opisanih ST depresija bila je asimptomatska i nije bila povezana sa visinom hipertenzije, u smislu njene gradacije na umerenu ili izraženu.

Osim pacijenata sa izraženim faktorima rizika, “tihu” ishemiju srećemo i u naizgled potpuno zdravoj populaciji. U studiji koju je sproveo Fleg²²⁸, pregledano je ukupno 407 zdravih ispitanika koji su participirali u Baltimorskoj longitudinalnoj studiji o starenju,

(Baltimore Longitudinal Study of Aging.). Participantima je urađen TFO na pokretnoj traci i perfuziona scintigrafija sa 201 Tl. Ukupno 66 ispitanika (16%) je imalo nalaze na EKG-u pozitivne na postojanje ishemijskih promena, dok je na scintigramima ukupno 55 ispitanika (16%) imalo perfuzione defekte.

Pacijenti koji boluju od DMT-II takođe imaju povećanu prevalencu javljanja “tihe” ishemije miokarda. U studiji iz 1997 godine²²⁹ ispitano je ukupno 925 pacijenata, 333 žena i 592 muškarca, koji boluju od DMT-II i imaju izražene faktore rizika za postojanje IBS, ali bez prethodno evidentirane koronarne bolesti. Pacijenti su podvrgnuti stress EKG testu na pokretnoj traci. Kod ukupno 112 pacijenata (12,1%) uočeno je postojanje ST depresije na testu fizičkim opterećenjem. Pacijenti sa ST depresijom na testu fizičkim opterećenjem podvrgnuti su perfuzionoju scintigrafiji miokarda sa 201Tl. Na scintigrafskim studijama je kod 59 pacijenata (6,4%) uočeno postojanje perfuzionih defekata.

U istraživanju koje su sprovedi Cosson i autori 2003 godine²³⁰, pregledano je 362 pacijenta koji boluju od DMT-II i ne pokazuju simptomatologiju vezanu za postojanje IBS. Svi pacijenti imali su bar još jedan od faktora rizika za postojanje IBS i normalne EKG nalaze u mirovanju. Urađena je SPECT MPI funkcionalna dijagnostika u cilju detekcije IBS. Postojanje perfuzionih defekata smatralo se potvrdom postojanja IBS. Od pregledanih pacijenata, 121 je imao perfuzione defekte koji su ukazivali na postojanje IBS. Svim pacijentima sa IBS urađena je koronarografija i na koronarografskom pregledu kod ukupno 44 pacijenata pronađena je stenoza koronarnih arterija.

Studija koju sprovode Zellweger i autori²³¹ navodi na zaključak da je stepen ekstenzivnosti detektovane tihe ishemije u asimptomatskih pacijenata važniji od samog postojanja ili isključenja postojanja ishemije. Utvrđeno je da ako je stepen zahvaćenosti miokarda kod asimptomatskih pacijenata $\geq 7,5\%$, rizik za nastanak kardiološkog događaja se višestruko povećava. Kao glavni faktori za predikciju postojanja “tihe” ishemije miokarda kod asimptomatskih pacijenata, u ovoj studiji se navode: muški pol, starost, DMT-II i hipertenzija.

Literaturni podaci govore u prilog tome da je metoda izbora za detekciju IBS kod pacijenata sa DMT-II, SPECT MPI scintigrafija.²³²

Promene u endotelnoj funkciji krvnih sudova, kako preko pojačane sklonosti za pojavu penušavih ćelija u endotelu²³³ tako i preko medijatorskih kaskada koje izazivaju pojačanu agregaciju trombocita i povećanu nestabilnost aterosklerotskog plaka, dovode do povećanog rizika od nastanka koronarne bolesti.²³⁴ Poremećaj endotelnih i glatkomišićnih ćelija koji kao neposrednu posledicu ima poremećaj protokom indukovane dilatacije nalazi se kako u perifernim krvnim sudovima, tako i u koronarnim arterijama pacijenata koji boluju od DMT-II.^{235, 236}

Postoji konsenzus da asimptomatski pacijenti sa DMT-II, bez promena na EKG u mirovanju, mogu imati koristi od dodatnih ispitivanja, kao što su test fizičkim opterećenjem, odnosno SPECT MPI sa fizičkim testom opterećenja.²³⁷

Rezultati TFO, kao samostalnog testa za detekciju IBS, kod pacijenata koji boluju od DMT-II, mogu biti inkonkluzivni. Ovakav rezultat testa fizičkim opterećenjem kod pacijenata sa DMT-II objašnjava se time, što je specifičnost nalaza u smislu postojanja depresije ST segmenta redukovana kod pacijenata sa DMT-II i to zbog povećanja mase leve srčane komore, poremećaja u sprovodljivosti u miokardu leve srčane komore, odnosno zbog eventualnog postojanja “nemog” (asimptomatskog) infarkta miokarda leve srčane komore. Prema izloženom, kombinacija SPECT MPI sa TFO predstavlja poželjnu alternativu kod pacijenata sa DMT-II.²³⁸

Rezultati dobijeni našim istraživanjem su u skladu sa navodima u literature u odnosu na nalaze fiksnih perfuzionih defekata kod pacijenata AP i DM grupe, kod kojih nije bilo izražene simptomatologije. Tako nalaz reverzibilnih i fiksnih perfuzionih defekata u grupama sa suspektom IBS bez prethodno verifikovane bolesti koronarnih krvnih sudova i u grupi sa diabetes mellitusom tip II ukazuje na prisustvo “neme” ishemije odnosno infarkta miokarda.

Termin “tihi”, ili klinički “nemi” infarkt miokarda je više opskuran u odnosu na termin “tihe” ishemije miokarda. Postojanje infarktacije miokarda bez karakteristične simptomatologije pronađene na incidentnom EKG-u sreće se u karakterističnim grupama pacijenata, koji imaju poremećaje percepcije bola ili poremećaje kondukcije nervnih impulsa za bol. Ta populacija je opisana među pacijentima koji boluju od DMT-II.^{239, 240}

Postojanje neprepoznatog “nemog” infarkta miokarda uočeno je u opštoj populaciji sa prevalencom koja je visoko povezana sa starošću pacijenata. Najmanji broj klinički “nemog”

infarkta miokarda detektovan je u mlađoj populaciji, dok se sa povećanjem broja godina uočava i veća prevalenca infarkta miokarda. U studiji koju su sproveli Lampe i autori na 7735 ispitanika starosti od 40 do 59 godina ukupno je detektovano 135 neprepoznatih infarkta miokarda, što daje prevalencu od 1,7%.²⁴¹

Ispitivanjem starije populacije, prevalenca “tihog” infarkta miokarda raste. U studiji sprovedenoj od strane Sheifer i saradnika²⁴², na ispitanicima prosečne starosti od 67 do 93 godine, od ukupno 5888 ispitanika “tihi” infarkt miokarda detektovan je kod ukupno 201 pacijenta, odnosno kod 22,3%. Ovakav rezultat ukazuje na značajnu prisutnost “nemog” infarkta miokarda kod pacijenata koji nemaju izraženu simptomatologiju, ali pripadaju populaciji starijih.

Osim u opštoj, “tihi” infarkt miokarda pronalazimo i u specifičnim delovima populacije, kao što su pacijenti koji imaju faktore rizika za postojanje IBS. Različite studije sprovedene u Evropi i SAD pokazale su incidencu ove forme infarkta miokarda kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom koja se kretala od 0,6‰ do 7,2‰.^{243, 244}

Detektovanje “tihog” infarkta miokarda u populaciji pacijenata sa dijabetes melitusom, nalazimo u FIELD studiji²⁴⁵. Ovaj rad je podrazumevao 9795 pacijenata sa dijabetes mellitusom tip II, kojima je rutinski rađen EKG u mirovanju na početku studije, nakon dve godine od početka studije, odnosno na kraju opservacionog perioda od 5 godina. Dijagnoza “nemog” infarkta miokarda zasnovana je na postojanju Q zubca na EKG-u, odnosno na postojanju eleviranih nivoa srčanih enzima na laboratorijskim testovima. Ukupan broj “nemih” infarkta miokarda u ovoj studiji iznosio je 36,8% svih zabeleženih infarkta miokarda u pregledanoj grupi pacijenata.

U studiji koju su sproveli De Lucca i autori²⁴⁶, korišćenjem SPECT MPI sa fizičkim stres testom, broj pacijenata sa neprepoznatim infarktom miokarda, odnosno broj pacijenata sa “tihom” ishemijskom miokarda bio je signifikantno veći nego u grupi pacijenata koji su bolovali od DMT-II. U grupi asimptomatskih pacijenata sa DMT-II, otkriveno je 18% pacijenata sa infarktom miokarda koji pre toga nije bio prepoznat, u odnosu na 7% pacijenata u grupi pacijenata koji nisu bolovali od DMT-II ($p < 0.001$). Ishemija miokarda u grupi asimptomatskih pacijenata je registrovana u 33% pacijenata sa DMT-II, dok je u grupi bez DMT-II procenat pacijenata sa ishemijskom miokarda iznosio 15% ($p < 0.001$). Ovakav rezultat ukazuje na značajno veću prevalencu u detektovanju kako klinički “nemog” IM, tako i “tihe”

ishemije miokarda kod pacijenata sa DMT-II korišćenjem SPECT perfuzione scintigrafije miokarda.

Ako se ispitivanja SPECT MPI uz korišćenje testa fizičkim opterećenjem upotrebe na populaciji pacijenata sa DMT-II koji se nalaze u visokom riziku, odnosno na one koji uz DMT-II imaju detektovane komplikacije DMT-II ali bez evidencije ili simptomatologije vezane za IBS, procenat detekcije kako do tada neprepoznatog infarkta miokarda, tako i postojanja “tihe” ishemije miokarda postaje veći. Studija koju su sprovedi Tsujimoto i autori²⁴⁷, pokazuje da je pri ispitivanju asimptomatskih pacijenata sa DMT-II koji su prošli scintigrafsku evaluaciju i koronarnu angiografiju, kod 53% pacijenata detektovana “tiha”, odnosno asimptomatska IBS. U opisanim i slično dizajniranim studijama, moguće je detektovati pacijente sa poremećajima na stress EKG testu, odnosno sa postojanjem perfuzionih defekata na SPECT MPI studijama kod kojih se na CAG ne može uočiti postojanje signifikantne stenoze koronarnih arterija. Ovakvi nalazi se mogu smatrati lažno pozitivnim, ali u isto vreme, postojanje ovakvih rezultata u pacijenata sa DMT-II moguće je objasniti postojanjem poremećaja koronarne mikrocirkulacije.²⁴⁸

Od 1741 pacijenta sa DMT-II obrađenih u studiji Rajagopalana i autora, 57% je pokazalo prisustvo poremećaja perfuzije na SPECT MPI scintigrafiji. Predeterminante za izvođenje scintigrafije miokarda u ovoj grupi pacijenata bili su: muški pol, godine starosti i upotreba insulina.²⁴⁹

Manja prevalenca “tihe” ishemije miokarda pronađena je u DIAD (Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics) studiji, gde je od 1123 pacijenata kod 22% detektovano prisustvo poremećaja perfuzije miokarda leve srčane komore. Kao prediktori u ovoj studiji korišćeni su muški pol i trajanje DMT-II.²⁵⁰

Razmatranjem rezultata dobijenih SPECT MPI studijama u našem istraživanju, odnosno poređenjem dobijenih rezultata sa podacima iz aktuelne literature, dobijene fiksne perfuzione defekte kod pacijenata iz AP i DM grupe, objašnjavamo postojanjem klinički nemog, ili neprepoznatog infarkta miokarda, ili postojanjem fibrozno izmenjenog miokarda usled postojanja komorbiditeta kao što je DMT-II.

Semikvantitativna analiza SPECT MPI nalaza

Ekstenzivnost detektovane ishemije miokarda procenjivana je preko procenta miokarda leve srčane komore zahvaćenog perfuzionim defektom. U AP grupi pacijenata, najveći broj perfuzionih defekata pripao je umerenom stepenu zahvaćenosti, u DM grupi najveći broj pacijenata imao je teški stepen zahvaćenosti miokarda leve komore, što je bio slučaj i sa pacijentima PCI i BP grupe.

Komparacijom tipa detektovanih promena sa ekstenzivnošću ishemije miokarda procenjenom na osnovu procenta zahvaćenosti miokarda perfuzionim defektom, dobijena je statistički značajna učestalost reverzibilnog perfuzionog defekta sa umerenim stepenom ishemije miokarda u AP grupi pacijenata ($\chi^2=19,585$, $p<0,001$).

Nizak stepen ekstenzivnosti ishemije pronađen je u 38 pacijenata sa reverzibilnim i kod 2 pacijenta sa mešovitim perfuzionim defektom. Umeren stepen ekstenzivnosti ishemije nađen je kod 13 pacijenata sa fiksnim perfuzionim defektom, odnosno, kod 60 pacijenata sa reverzibilnim perfuzionim defektom i 7 pacijenata sa mešovitim perfuzionim defektom. Težak stepen ekstenzivnosti ishemije nađen je kod 19 pacijenata sa fiksnim perfuzionim defektom, 6 pacijenata sa reverzibilnim perfuzionim defektom i 4 pacijenta sa mešovitim perfuzionim defektom.

U ostalim grupama pacijenata, komparacija ekstenzivnosti ishemije, merenog procentom zahvaćenosti miokarda leve srčane komore i nalaza tipa perfuzionog defekta, nije pokazala signifikantne razlike u učestalosti fiksnog, reverzibilnog ili mešovitog perfuzionog defekta.

Procena ekstenzivnosti ishemije miokarda kod pacijenata koji nemaju izraženu simptomatologiju može predstavljati veoma važan parametar za odluku o eventualnom podvrgavanju pacijenata invanzivnim nehirurškim metodama dijagnostike.

U studiji potpisanoj od strane Zellwegera²³¹, koja se bavila detekcijom klinički “neme” ishemije miokarda, utvrđeno je da je stepen ekstenzivnosti veoma važan parametar u kalkulaciji rizika asimptomatskih pacijenata. Ovom studijom je utvrđeno da postojanje stepena zahvaćenosti miokarda $\geq 7,5\%$, dovodo do višestrukog povećanja rizika za nastanak kardioloških događaja.

Ekstenzivnost ishemije kod pacijenata AP grupe pacijenata u našoj studiji, povezan sa postojanjem reverzibilnih perfuzionih defekata, opravdava dijagnostički put koji podrazumeva upućivanje ovakvih pacijenata na koronarografiju. Semikvantifikaciona procena ekstenzivnosti postojeće ishemije predstavlja dodatni dijagnostički alat koji u velikoj meri može olakšati odluku o daljoj kardiološkoj dijagnostici kod pacijenata koji nemaju izraženu simptomatologiju.

Semikvantitativna analiza SPECT MPI studija podrazumevala je izračunavanje sumiranog skora u stresu, sumiranog skora u restu, odnosno sumiranog skora razlike. SSS predstavlja meru težine detektovane ishemije SPECT MPI studijama. Postojanje teškog poremećaja perfuzije koje je određeno postojanjem SSS sa vrednostima preko 9, detektovano je kod 102 pacijenta u AP grupi koji su kvalitativnom analizom pokazali prisustvo reverzibilnih perfuzionih defekata, odnosno postojanje ishemije miokarda leve srčane komore. Kod pacijenata DM grupe, težak stepen ishemije sa vrednostima SSS preko 9 detektovan je kod 40 ispitanika. U PCI grupi, težak poremećaj perfuzije imalo je četrdesetdvoje pacijenata, a u BP grupi, vrednost SSS preko 9 imalo je 18 pacijenata.

Analiza ranga SDS u ovom istraživanju pokazuje značajno veću učestalost vrednosti SDS od preko 5 u grupi AP, i to kod 89 od 131 ispitanika sa reverzibilnom ishemijom ($\chi^2=50,380$, $p<0,001$) kao i kod 4 sa mešovitim tipom ishemije. U grupi DM je bilo značajno najviše nalaza (21 od 24) SDS 0-4 kod ispitanika sa fiksnim defektom perfuzije ($\chi^2=36,590$, $p<0,001$), dok je kod 3 ispitanika SDS 0-4 bilo u grupi sa reverzibilnom defektom. U grupi PCI je značajno najveću učestalost SDS 0-4 bila u grupi sa fiksnim defektom ($\chi^2=36,204$, $p<0,001$) kod 34 od 36 ispitanika. U grupi BP je vrednost SDS 0-4 bila prisutna kod 10 ispitanika sa fiksnim defektom dok je vrednost preko 5 nađena kod 9 pacijenata sa reverzibilnim i kod jednog sa mešovitim nalazom defektna perfuzije. Ukupno, bilo je značajno više nalaza SDS 0-4 (153 ispitanika) u odnosu na nalaz SDS preko 5 (134 ispitanika) ($\chi^2=133,358$, $p<0,001$).

Kvantifikovanje težine poremećaja perfuzije kod pacijenata kod kojih se sumnja na postojanje IBS, ali im u prethodnom periodu nije detektovana koronarna bolest, ima ulogu u proceni rizika za nastanak kardioloških događaja u periodu nakon funkcionalne dijagnostike. Pacijenti sa teškim poremećajem perfuzije, nalaze se u većem riziku za nastanak klinički manifestne ishemije miokarda, odnosno u većem su riziku za nastanak infarkta miokarda.²⁵¹ U pogledu praktične primene, kvantifikacija težine perfuzije preko SSS parametra, ima svoj

značaj u odluci o upućivanju pacijenata na invanzivne dijagnostičke ili terapijske procedure, kojima bi se sprečio nastanak kardioloških događaja.

Sumirani skor razlike predstavlja oporavak perfuzije uočen na SPECT MPI u mirovanju i pod dejstvom koronarnog dilatatora, u odnosu na rezultat kvantifikacije dobijen na studiji koja je rađena pod opterećenjem. Kao takav, dokaz je postojanja vijabilnog miokarda u regionima u kojima je na stres studiji detektovano prisustvo poremećaja perfuzije. Oporavak perfuzije govori o očuvanosti funkcijski potentnog miokarda, odnosno, daje podatak da je perfuzioni defekt koji je eventualno detektovan na stres studiji posledica postojanja stenozе koronarne arterije i posledičnog umanjenog dotoka krvi (radiofarmaka) do regiona u kome je perfuzioni defekt registrovan.¹¹⁹ Detektovanje vrednosti SDS preko 5 kod pacijenata kod kojih se sumnja na postojanje IBS, bez prethodo dijagnostikovane koronarne bolesti, govori u prilog postojanja hemodinamski signifikantne stenozе koronarne arterije koja irigira region miokarda u kome je registrovan perfuzioni defekt, odnosno oporavak perfuzije na SPECT MPI studiji u mirovanju. Ovakav nalaz u našem istraživanju, kod AP i DM grupe pacijenata ukazivao je na opravdanost upućivanja ovakvih pacijenata na perkutanu koronarnu angiografiju.

Pacijenti kod kojih je u periodu pre izvođenja SPECT MPI studije urađena nehirurška ili hirurška intervencija revaskularizacije miokarda leve srčane komore, takođe mogu imati korist od određivanja semikvantitativne procene težine eventualne ishemije, odnosno semikvantitativne procene oporavka perfuzije. Pristup proceni prognostičkog značaja SPECT MPI studija preko SSS i SDS parametara dao je podatke da SSS i SDS mogu da se iskoriste kao prediktorni faktori za procenu pojave restenoziranja koronarnih arterija u periodu koji je duži od šest meseci nakon PCI.

U radu Zhang i autora²⁵² ispitivana je grupa pacijenata kod kojih je PTCA urađena 38 ± 27 meseci pre kontole. Prema rezultatima dobijenim na SPECT MPI studijama, pacijenti su podeljeni u grupu sa normalnim nalazom ($SSS=0$), grupu sa ireverzibilnim perfuzionim defektima ($SDS < 3$ i $SRS > 1$), odnosno na pacijente sa reverzibilnim perfuzionim defektima ($SDS \geq 3$). Tokom perioda praćenja, kardiološki događaji podeljeni su na teške, gde je spadala srčana smrt i infarkti miokarda, dok je potreba za eventualnom ponovnom PTCA procedurom smatrana lakšim kardiološkim događajem. Dobijeni rezultati ukazali su na pojavu teških kardioloških događaja na godišnjem nivou u signifikantno većem procentu u grupi pacijenata sa reverzibilnim perfuzionim defektima od 3,9%, nego u grupi pacijenata sa normalnom

perfuzijom miokarda leve srčane komore od 0,2% ($X^2=7,71$; $p<0,01$). Lakši kardiološki događaji takođe su se javili u većem procentu u grupi sa reverzibilnim perfuzionim defektima (10,7%), nego u grupi sa ireverzibilnim perfuzionim defektima (2,5%; $X^2=17,69$; $p<0,001$), kao i u odnosu na grupu sa normalnom perfuzijom (1,5; $X^2=33,89$; $p<0,001$).

U studiji dizajniranoj od strane Zellweger i autora²⁵³ prognostički značaj SPECT MPI studija učinjen je preko izračunavanja SDS. Period praćenja pacijenata iznosio je $4,1\pm 0,3$ godine. Pacijenti su podeljeni prema SDS scoring sistemu na $SDS=0$; $SDS=1-4$; $SDS>4$. Kritičnim kardiološkim događajima smatrana je pojava srčane smrti, infarkta miokarda ili pojava potrebe za ciljanom revaskularizacijom koronarne arterije. Procentualno, pojava kritičnih kardioloških događaja bila je najmanja u grupi sa $SDS=0$ (17%), $SDS=1-4$ (29%) i u grupi $SDS>4$ (69%). Praktično se SDS može na osnovu ovakvih rezultata smatrati nezavisnim prediktornim faktorom za pojavu kritičnih kardioloških događaja u dugoročnoj prognozi pacijenata nakon učinjene PTCA.

Nezavisni prognostički značaj SSS i SDS ispitivali su i Georgoulis i autori.²⁵⁴ Studija je bila dizajnirana tako da je SPECT MPI učinjena šest meseci nakon PTCA. Period praćenja nakon PTCA je iznosio 8,3 godine ($SD = 2.9$). Kardiološki događaji podeljeni su u teške gde su svrstani srčana smrt i infarkt miokarda, dok je u lakšim kardiološkim događajem smatrana potreba za kasnom revaskularizacijom. Teški kardiološki događaji uočeni su u 13% pacijenata, dok su lakši kardiološki događaji nađeni u 24,4% pacijenata. Cox-ova regresiona analiza pokazala je nezavisnu povezanost SSS i SDS sa pojavom teških kardioloških događaja. Klinički znaci eventualne pojave ishemijskih promena u pacijenata koji su prethodno podvrgnuti PTCA revaskularizaciji ne bi trebalo da budu od presudnog značaja za eventualna ispitivanja u smislu pojave restenoziranja koronarnih arterija. Utvrđeno je da pacijenti kod kojih ne postoji anginozni bol, ne spadaju u grupu sa niskim rizikom za ponovnu pojavu ishemijskih promena, ili za pojavu eventualne restenoze ili “in stent stenoze”.²⁵⁵ U praćenju pacijenata nakon PTCA intervencije SPECT MPI ima značajno mesto, naročito u periodu od tri do šest meseci nakon PTCA. Primenom SPECT MPI studija moguće je izvršiti kategorizaciju pacijenata u one sa perfuzionim rezultatima niskog ili umerenog rizika koji mogu biti konzervativno tretirani, odnosno u one sa visoko rizičnim rezultatima SPECT MPI studija kod kojih bi koronarna angiografija bila indikovana.²⁵⁶

Dobijanje rezultata SDS sa vrednostima preko 5 u PCI i BP grupama pacijenata u našem istraživanju bilo je od značaja za donošenje odluke o eventualnim indikacijama za

PTCA ili CABG procedurama kod ovakvih pacijenata. U isto vreme, semikvantitativna analiza je predstavljala značajnu pomoć u donošenju definitivnog zaključka o karakteru perfuzionog defekta dobijenog kvalitativnom procenom scintitomograma SPECT MPI studija.

Gejtovanje SPECT MPI studija omogućava primenu različitih komercijalnih softverskih paketa za kvantifikaciju. U našem istraživanju je korišćen već navedeni (4DMSPECT, INVIA, LLC, University of Michigan, USA)¹⁷⁷, koji nam je omogućio izračunavanje ejekcione frakcije leve srčane komore u stresu i mirovanju.

Srednje vrednosti ejekcione frakcije leve srčane komore nakon testa fizičkim opterećenjem dobijene po obrađenim grupama pacijenata iznosile su u procentima: U AP grupi pacijenata $EF=55,2\%\pm 15,4\%$; u DM grupi $EF=51,4\%\pm 14,8\%$; u PCI grupi $EF=47,0\%\pm 16,6\%$ i u BP grupi $EF=53,9\%\pm 18,5\%$.

Vrednosti ejekcione frakcije leve srčane komore na SPECT MPI studijama u mirovanju iznosile su u AP grupi $EF=56,0\%\pm 14,6\%$, u DM grupi $EF=51,2\%\pm 15,4\%$; u PCI grupi $EF=47,7\%\pm 16,3\%$; i u BP grupi $EF=50,8\%\pm 18,9\%$;

Komparacijom vrednosti ejekcione frakcije leve srčane komore na SPECT MPI studijama nakon testa fizičkim opterećenjem nisu se značajno razlikovale od onih koje su dobijene na SPECT MPI studijama koje su urađene u mirovanju. Analizom vrednosti EF kod svih ispitanika nije nađena statistički značajna razlika vrednosti EF na SPECT MPI tokom faze stresa u odnosu na studiju koja je rađena u mirovanju ($t -0,629$, $p<0,530$).

Snižene vrednosti ejekcione frakcije leve komore u odnosu na fiziološki opseg detektovane su u PCI grupi pacijenata, kako u SPECT MPI studijama koje su urađene nakon testa fizičkim opterećenjem na pokretnoj traci, tako i na SPECT MPI studijama u mirovanju.

Analiziranjem pojedinačnih vrednosti ejekcione frakcije na SPECT MPI dobijenih u ispitivanim grupama nađena je snižena vrednost ispod 50% kod 134 ispitanika. U grupi AP je bilo 74 (29%), u grupi DM 23 (40%), u grupi PCI 28 (54%) i u grupi BP 9 (33%) ispitanika sa sniženim vrednostima EF ispod donje granice normalnih vrednosti od 50%.

Daljom analizom pojedinačnih vrednosti ejekcionih frakcija kod pacijenata kod kojih je na SPECT MPI studijama detektovano postojanje perfuzionih defekata u odnosu na tip

perfuzionog defekta u ispitivanim grupama ukazao je na značajno nižu EF kod nalaza fiksnog perfuzionog defekta tj “nemog” infarkta u odnosu na nalaz reverzibilnog i mešovito perfuzionog defekta. Tako, u grupi AP je dobijena značajno snižena vrednost EF i to kako u stresu od $46,0\% \pm 16,1\%$ tako i tokom resta od $45,5\% \pm 15,3\%$ kod nalaza fiksnog perfuzionog defekta. Dobijena srednja vrednost EF za fiksni defekt je bila ispod donje granice normalnih vrednosti, iako je vrednost EF za čitavu grupu AP bila u granicama normalnih vrednosti. Srednje vrednosti za nalaza EF dobijene za reverzibilne, (stress EF= $54,1\% \pm 14,9\%$; rest EF= $55,8\% \pm 13,1\%$) i mešovite defekte (stress EF= $55,6\% \pm 13,8\%$; rest EF= $50,0\% \pm 22,4\%$) su bile iznad granice od 50% koja se smatrala normalnim nalazom .

U grupi DM je dobijena normalna srednja vrednost EF tokom stres i rest SPECT MPI, ali su vrednosti za fiksni (stress EF= $47,8\% \pm 14,5\%$; rest EF= $47,7\% \pm 14,5\%$) i mešoviti perfuzioni defekt u stresu (stress EF= $43,0\% \pm 16,9\%$;) bile ispod normalne granice od 50%.

U grupi ispitanika PCI su dobijene srednje vrednosti SPECT MPI EF bile snižene ispod donje granice od 50% unutar čitave grupe ali i kod ispitanika sa fiksnim (stress EF= $44,1\% \pm 14,4\%$; rest EF= $43,0\% \pm 15,0\%$) i reverzibilnim perfuzionim defektom u stresu (stress EF= $45,6\% \pm 19,8\%$). U grupi BP nije bilo značajne razlike srednjih vrednosti EF u odnosu na tip defekta ali je vrednost dobijena u restu kod fiksnog perfuzionog defekta bila snižena (rest EF= $47,5\% \pm 20,6\%$) u odnosu na normalnu donju granicu EF.

Fiksni perfuzioni defekti odgovaraju postojanju fibrozno izmenjenog miokarda, te je dobijena snižena vrednost EF kod pacijenata sa ovakvim SPECT MPI nalazom ukazuje na sniženu kontraktilnost miokarda leve srčane komore.

Snižena ejekciona frakcija kod ovakvih pacijenata predstavlja negativan prognostički znak, u smislu pojave srčane insuficijencije, odnosno u smislu pojave novih kardioloških događaja u budućnosti što je opisano u studiji koju sprovode Sharir i autori.²⁵⁷ U ovoj studiji je ispitano 1680 pacijenata kojima je učinjena SPECT MPI scintigrafija. Za optimalne vrednosti ejekcione frakcije izabrana je EF=45%, te su vrednosti manje od ove smatrane sniženim, a vrednosti veće ili jednake pomenutoj smatrane su normalnim. Praćenjem pacijenata nakon urađenih SPECT MPI studija u trajanju od 569 ± 106 dana uočeno je da su pacijenti sa normalnom ejekcionom frakcijom leve srčane komore imali stopu mortaliteta manju od 1% godišnje, bez obzira na težinu detektovanih perfuzionih defekata. Pacijenti sa

sniženom ejekcionom frakcijom imali su stopu mortaliteta od 9,2% godišnje, čak i u slučajevima kada su na SPECT MPI studijama imali lake do umerene perfuzione defekte.

Snižena ejekciona frakcija leve srčane komore kod pacijenata sa fiksnim defektima može predstavljati postojanje ošamućenog miokarda u okolini postojećeg infarkta miokarda, što pokazuje istraživanje koje su sproveli Hashimoto i saradnici.²⁵⁸ U pomenutom istraživanju SPECT MPI studije rađene su kod 14 pacijenata bez stenozе koronarnih arterija, odnosno kod 33 pacijenta sa stenozom koronarnih arterija. Analizirana je vrednost ejekcione frakcije u stress studijama upredo sa prisustvom ishemijskih segmenata miokarda leve srčane komore. Uočena je visoka korelacija amplitude pada EF sa težinom ishemijskih defekata. Segmenti miokarda koji su pokazivali postojanje teških reverzibilnih perfuzionih defekata pokazali su i pad ejekcione frakcije u stres studijama, te su označeni kao regioni ošamućenog miokarda usled dejstva hipoksemijske nokse.

Slični rezultati opisani su i u istraživanju koje su sproveli Johnson i saradnici²⁵⁹ kod 81 pacijenta u dvodnevnom SPECT MPI protokolu. Kod 20 pacijenata detektovani su fiksni perfuzioni defekti, dok je kod 61 pacijenta detektovano prisustvo reverzibilnih perfuzionih defekata. Kod 36% pacijenata koji su na SPECT MPI studijama imali reverzibilne perfuzione detektovan je pad ejekcione frakcije od 5% u odnosu na studije koje su rađene u mirovanju.

U istraživanju koje su sproveli Acampa i autori²⁶⁰ u okviru IDIS (Impact of Inducible Ischemia by Stress SPECT) trajala²⁶¹, obrađen je čitav spektar semikvantitativnih parametara dobijenih SPECT MPI studijama. Studija je urađena kod pacijenata koji boluju od dijabetes melitusa. Utvrđeno je da najveći pojedinačni prognostički značaj za eventualnu pojavu infarkta miokarda ili iznenadne srčane smrti kod pacijenata sa DMT-II ima ejekciona frakcija leve srčane komore. Infarkt miokarda se u ovoj studiji najčešće javljao kod pacijenata koji su imali ejekcionu frakciju leve komore nižu od 45% na SPECT MPI studiji u mirovanju i u isto vreme imali detektovano prisustvo perfuzionih defekata.

U našoj studiji je pad ejekcione frakcije ispod 50% kod pacijenata kod kojih je na SPECT MPI studijama detektovano postojanje reverzibilnih perfuzionih defekata, predstavljao dijagnostički alarm koji ukazuje na potrebu upotrebe invanzivnih dijagnostičko-terapijskih postupaka. Postojanje reverzibilnog defekta smatrano je postojanjem ishemiје kod pacijenata kod kojih prethodno nije detektovana koronarne bolest, te je kod takvih pacijenata u daljem postupku dijagnostike indikovana koronarna angiografija. Kod pacijenata iz PCI i

BP grupa, pad ejekcione frakcije uz postojanje reverzibilnog perfuzionog defekta bio je takođe znak koji je upućivao na razmatranje ponovne upotrebe invanzivnih dijagnostičko terapijskih procedura.

Sa druge strane, pad ejekcione frakcije ispod normalnih vrednosti na SPECT MPI studijama kod pacijenata sa fiksnim perfuzionim defektima tj sa infarktom miokarda, usmeravao je ka eventualnoj modifikaciji farmakološke terapije kod ovakvih pacijenata u cilju poboljšanja funkcije leve srčane komore.

Tranzitorna ishemijska dilatacija leve srčane komore u našem istraživanju određivana je iz gejtovanih SPECT MPI studija korišćenjem komercijalnih softvera. Dobijene vrednosti TID komparirane su sa tipom perfuzionih defekata koji su evidentirani na SPECT MPI studijama. U AP grupi pacijenata, vrednost TID kod pacijenata sa fiksnim perfuzionim defektima iznosila je $1,0 \pm 0,9$, kod pacijenata sa reverzibilnim perfuzionim defektom $0,98 \pm 0,13$, kod pacijenata sa mešovitim perfuzionim defektom $0,95 \pm 0,17$. U DM grupi pacijenata TID je uzimala vrednosti od $0,94 \pm 0,09$ kod pacijenata sa fiksnim perfuzionim defektom, $1,05 \pm 0,10$ kod pacijenata sa reverzibilnim perfuzionim defektom i $1,15 \pm 0,14$ kod pacijenata sa mešovitim perfuzionim defektom. U PCI grupi, vrednost TID je bila $0,93 \pm 0,13$ kod pacijenata sa fiksnim perfuzionim defektom, $0,97 \pm 0,07$ kod pacijenata sa reverzibilnim perfuzionim defektom. BP grupa je pokazala vrednost TID od $0,93 \pm 0,16$ kod pacijenata sa fiksnim perfuzionim defektom, $1,05 \pm 0,16$ kod pacijenata sa reverzibilnim perfuzionim defektom i $1,20$ kod jednog pacijenta sa mešovitim perfuzionim defektom.

Vrednosti tranzitorne ishemijske dilatacije se nisu značajno razlikovale u grupama AP, PCI i BP između pacijenata sa različitim tipovima SPECT MPI perfuzionog defekata. U grupi DM je dobijena značajno viša vrednost TID kod mešovitog nalaza perfuzionog defekta $1,15 \pm 0,14$ i to u odnosu na vrednost kod reverzibilnog ($p < 0,01$) i kod fiksnog perfuzionog defekta ($p < 0,05$).

Dobijena vrednost TID u DM grupi pacijenata sa mešovitim perfuzionim defektima može se objasniti postojanjem poremećaja mikrocirkulacije i posledične umanjene funkcije leve srčane komore.²⁶²

Kod pacijenata sa DMT-II usled opsežnih metaboličkih poremećaja dolazi do konsekventnog poremećaja morfologije i funkcije miokarda leve srčane komore. Uobičajen

nalaz na miokardu leve srčane komore kod pacijenata sa DMT-II i posledičnom kardiomiopatijom, predstavljen je dilatantnim fenotipom, ekscentričnim remodelovanjem i degradacijom sistolne funkcije leve srčane komore. Primećeno je u poslednje vreme da postoji i tzv restriktivni fenotip dijabetske kardiomiopatije. U svakom slučaju, kardiomiociti pacijenata koji boluju od dijabetesa, obavljaju svoju funkciju u uslovima postojanja hiperglikemije, hiperinsulinemije i izražene lipotoksičnosti, što kao krajnju posledicu ima nastanak kardiomiopatije, bilo dilatantnog, bilo restriktivnog fenotipa.²⁶³

Detektovanje povećanih vrednosti TID na SPECT MPI studijama olakšava donošenje zaključka o postojanju dilatantnih promena leve srčane komore, o kojima se inicijalni podaci dobijaju kvalitativnom analizom SPECT MPI studijama dobijenih scintitomograma. Utvrđivanje postojanja TID kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na postojanje IBS uz eventualno postojanje perfuzionih defekata bilo reverzibilnog, bilo mešovitog tipa, ukazuje na potrebu upotrebe koronarne angiografije u cilju detekcije stenoza koronarnih arterija. Negativan rezultat koronarografskog ispitivanja ukazuje na potrebu agresivnijeg farmakološkog tretmana ovakvih pacijenata, u cilju poboljšanja mikrovaskularnog protoka, odnosno poboljšanja funkcionisanja leve srčane komore. Porast vrednosti TID u našoj studiji, uočen u DM grupi pacijenata bio je znak koji je ukazivao kako na potrebu dalje dijagnostike, u smislu upotrebe invanzivnih kardioloških metoda, tako i na korigovanje farmakološkog tretmana kod ovih pacijenata. Korekcija terapije podrazumevala je optimalnu regulaciju glikemije, odnosno korigovanje farmakološkog tretmana koronarnog komorbiditeta.

Kvantifikacija SPECT MPI studija omogućila je sagledavanje lokalizacije perfuzionih defekata po teritoriji irigacije koronarnih arterija.

Tako je u AP grupi pacijenata najveći broj patoloških nalaza bio u regijama irigacije LAD (30,1%) zatim RCA (29%) kao i u regijama LAD i RCA (27%). U DM grupi najveći broj patoloških nalaza je bio na levoj komori u regijama irigacije LAD (40 %) zatim RCA (33,3%) kao i u regijama LAD i RCA (20%). U PCI grupi ispitanika nakon perkutane koronarne intervencije je nađen najveći broj patoloških nalaza na levoj komori u regijama vaskularizacije RCA (37 %) zatim LAD i RCA (34,8%). U grupi ispitanika nakon "by-pass" operacije je nađen najveći broj patoloških nalaza na levoj komori u regijama vaskularizacije RCA (40 %) zatim LAD (15%) i LCX (15%). Testiranjem proporcija nije nađena značajna učestalost zahvaćenosti teritorija pojedinih krvnih sudova u odnosu na tip patološkog nalaza na SPECT MPI studijama.

Ovakav rezultat govori o podjednakoj pogođenosti koronarnih arterija stenozama, koje kao rezultat imaju nastanak hipoperfundovanosti miokarda, odnosno IBS. Nije uočena predominacija afektiranosti pojedinih koronarnih arterija niti u jednoj grupi ispitanika.

Dalje je u našem istraživanju upoređena teritorija irigacije afektirane koronarne arterije sa procentom ishemije miokarda leve srčane komore. Tako je u AP grupi pacijenata dobijeno da je signifikantno najveću učestalost imao nalaz niskog stepena ishemije na LAD, umerenog stepena ishemije na RCA kao i težak oblik ishemije na LAD i RCA ($\chi^2=23,372$, $p<0,005$).

Kod ispitanika sa dijabetes mellitusom je najčešći bio nalaz niskog procenta ishemije u teritoriji leve komore vaskularizovane od strane LAD, umerenog stepena ishemije u teritoriji LAD i RCA i teškog stepena ishemije u regiji vaskularizacije LAD. Kod ispitanika kod kojih je rađen SPECT MPI nakon perkutane koronarne intervencije je najčešći bio nalaz niskog procenta ishemije u teritoriji leve komore vaskularizovane od strane RCA, umerenog stepena ishemije u teritoriji LAD i RCA i teškog stepena ishemije u regiji vaskularizacije LAD i RCA. Kod ispitanika kod kojih je rađen SPECT MPI nakon “by-pass” operacije je najčešći bio nalaz teškog procenta ishemije u teritoriji leve komore vaskularizovane od strane RCA. Kod pacijenata DM, PCI i BP grupe nije uočena statistička značajnost u upoređivanju proporcija javljanja stenoza na pojedinim koronarnim arterijama u odnosu na procenat zahvaćenosti miokarda.

Rezultat dobijen našim istraživanjem u pogledu javljanja stenoza na pojedinim koronarnim arterijama, odnosno u pogledu ekstenzivnosti ishemije miokarda izazvane afektiranošću određene koronarne arterije, odgovara činjenici da ne postoji anatomski dominantna koronarna arterija u kojoj će se javiti stenoza. Isto tako, ne može se povezati ekstenzivnost ishemije miokarda sa javljanjem stenoza u određenim koronarnim arterijama. Praktično, svaka od tri ispitivane koronarne arterije može biti pogođena stenozom, odnosno, svaka koronarna arterija može dati sve tri kategorije (nisku, umerenu i visoku), ekstenzivnosti ishemije miokarda.

Potvrdu ovakvog rezultata nalazimo i u literturnim podacima. Tako je u studiji koju sprovode Mahmarian i saradnici²⁶⁴ u kojoj je ukupno pregledano 158 pacijenata SPECT MPI metodom i PCI intervencijom utvrđena jednosudovna koronarna bolest. Nije uočena značajna korelacija između veličine perfuzionog defekta i anatomske lokalizacije pojedinih koronarnih

arterija, odnosno između procenta zahvaćenog miokarda u odnosu na koronarnu arteriju koja je izazvala ishemiju.

Sa druge strane dokaz da afektiranost pojedinih koronarnih arterija nema uticaj na ishod PCI intervencija nalazimo u studiji koju potpisuje Alidoosti M²⁶⁵ gde je PCI procedurama podvrgnuto ukupno 1737 pacijenata. Iz istraživanja su isključeni pacijenti sa dvosudovnom i trosudovnom bolešću. Ukupno je bilo sprovedeno 408 pacijenata sa PCI na proksimalnom segmentu LAD, 133 pacijenata sa PCI koja je urađena na LCX ili RCA i 244 pacijenta kojima je PCI učinjena na distalnim partijama LAD. Nije uočena signifikantna razlika u ishodu intervencije kako u pogledu različitih koronarnih arterija, tako ni u pogledu stentovanja proksimalnog u odnosu na distalne partije LAD.

Koronarografija

Koronarografsko ispitivanje omogućava uvid u anatomiju koronarnih arterija, procenu postojanja stenoze koronarnog krvnog suda, karakter stenoze koronarnog krvnog suda, procenu postojanja kolateralnog krvotoka, odnosno procenu protoka krvi kroz miokard leve srčane komore. Uprkos postojanju savremenijih neinvanzivnih tehnika za procenu pomenutih anatomskih, patoanatomskih i morfološko-funkcionalnih karakteristika koronarnih krvnih sudova kao što je koronarografija pomoću CT dijagnostike, koronarografsko ispitivanje ostaje "zlatni standard".¹⁶²

Klinički posmatrano, postoje dva osnovna cilja koji opravdavaju koronarnu angiografiju kod pacijenata a to su procena rizika od smrti i budućih koronarnih događaja kod pacijenata preko utvrđivanja prisustva i karaktera obstruktivne koronarne bolesti i procena izvodljivosti perkutane ili hirurške izvodljivosti revaskularizacije miokarda.

Preporuke su da koronarna angiografija bude izvedena kod pacijenata kojima je neinvanzivnim dijagnostičkim metodama utvrđeno postojanje intermedijerne ili visoke verovatnoće za postojanje IBS. Opravdanost koronarografija kod ovakvih pacijenata ima Ic klasu¹⁵⁸, sa napomenom da se ovakva kategorizacija opravdanosti metode odnosi samo na posmatranje angiografije kao dijagnostičke metode. U pogledu dijagnostičkih metoda, trend je postavljen ka upotrebi neinvanzivnih dijagnostičkih metoda, dok se invanzivna metodologija usmerava ka terapijskim procedurama. Opravdanost koronarografije se menja kada su u pitanju pacijenti koji imaju jasne kliničke znake za postojanje akutne srčane

slabosti, ili imaju životno ugrožavajuće aritmije. Tada je opravdanost koronarne angiografije kao inicijalne dijagnostičke metode u kategoriji Ia.

Koronarografska podela IBS prema broju zahvaćenih velikih koronarnih krvnih sudova je učinjena tako da razlikujemo jednosudovnu, dvosudovnu i trosudovnu koronarnu bolest.²⁶⁶

Koronarografija je u našoj studiji urađena kod 128 ispitanika, i to kod 30 od 258 iz AP grupe, kod 27 od 57 iz DM grupe, kod 49 od 52 ispitanika iz PCI grupe kao i kod 22 od 27 ispitanika BP grupe. Ukupno je bilo 102 patološka nalaza kod 128 ispitanika kod kojih je rađena koronarografija. U grupi AP je bilo 19, u grupi DM 17, u grupi PCI 45 i u grupi BP 21 patoloških nalaza koronarografije. Patološkim nalazom smatrana je stenoza koronarne arterije veća od 70% inicijalnog lumena zahvaćenog segmenta krvnog suda, odnosno veća od 50% na LAD.

U grupi sa jednosudovnom i dvosudovnom bolešću koronarnih arterija najveću učestalost je imao nalaz stenoze preko 70% lumena arterije, detektovan kod 55 od 93 ispitanika sa jednosudovnom i kod 21 od 35 ispitanika sa dvosudovnom bolešću (58% i 60%). Kod 16 ispitanika sa jednosudovnom bolešću je detektovana insignifikantna stenoza do 29% suženja lumena, dok je kod 22 detektovana stenoza do 30-69%. Četrdeset procenata ispitanika sa dvosudovnom bolešću je imalo stenozu manju od 50%.

Uprkos tome što je koronarografija prepoznata kao “zlatni standard”, to ne znači da ova dijagnostička metoda nema svoje limitiranosti. Jedan od nedostataka koronarografskih nalaza krije se u tehničkom kvalitetu koronarograma dobijenih ovom metodologijom. Tehnički loš kvalitet koronarograma može otežati interpretaciju do te mere da utiče na tačnost metode ili čak do dobijanja inkonkluzivnih rezultata. U studiji koju su sprovedi Leape i saradnici²⁶⁷, re-evaluirano je 308 koronarografskih nalaza kod pacijenata koji su u ranijem periodu bili podvrgnuti PTCA ili CABG terapijskim pristupima. Ispitivanje ovih koronarograma urađeno je od strane tri iskusna lekara, a rezultati tog ponovnog čitanja koronarograma upoređeni su sa inicijalnim. Tehnički nedostaci koronarograma nađeni su u 52% pregledanih studija. Panel tumačenje koronarograma pokazalo je manji procenat signifikantnosti koronarne bolesti za 16%, manju težinu stenoza 43% i manju proširenost IBS za 23%. Klasifikacija preporuke za CABG izmenjena je od kategorije potrebna/odgovarajuća u nesigurna/neodgovarajuća u 17% do 33% pregledanih pacijenata.

Sa druge strane, ova metoda pokazuje veliko interobserversko neslaganje. Slaganje između različitih interpretatora koronarograma se kreće od 51% do 70% u zavisnosti od tipa koronarograma.¹⁶³

Angiografska metodologija spada u anatomske procedure za procenu stanja koronarnih arterija. Postojanje stenoze koja ne spada u patološke nalaze (manja od 70%) ne dozvoljava procenu njene hemodinamske signifikantnosti. Procena hemodinamske signifikantnosti eventualnog koronarografskog nalaza koji ne spada u kategoriju patoloških nalaza moguća je samo primenom tehnika kao što je frakcionalna rezerva protoka. U studiji koju su sprovedi Nakazato i saradnici²⁶⁸, ispitano je 58 pacijenata sa intermedijernim stepenom stenoze od 30%-69%. Svim pacijentima je urađena koronarografija, odnosno FFR. Vrednosti $FFR \leq 0,80$ smatrane su patološkim u smislu izazivanja hemodinamski signifikatnog poremećaja za nastanak IBS. Dvadesetdve lezije od ukupno 58 ispitanih (38%) pokazale su se kao hemodinamski signifikantne u smislu izazivanja ishemije. Ovakav pristup, odnosno procena FFR u velikoj meri menja signifikantnost lezija u odnosu na rezultat kad se procenat stenoze procenjuje kao pojedinačni parametar.

Koronarografskom metodom nije moguće sagledati samu strukturu aterosklerotskog plaka u koronarnoj arteriji. Postojanje vulnerabilnog aterosklerotskog plaka, sa tankom fibroznom kapom, velikim lipidnim jezgrom i povećanim sadržajem makrofaga, nemoguće je detektovati koronarografskom metodom. Poređenjem prethodnih koronarografskih nalaza, kod pacijenata koji su imali nestabilnu anginu pectoris ili infarkt miokarda, uočeno je da su lezije koje su izazvale aktuelni koronarni događaj na prethodnim koronarogramima okarakterisane kao nesignifikantne, sa zahvatanjem lumena, često manjim od 50%. U koronarografskom pogledu, ove lezije su bile “neme“ u smislu izazivanja koronarnog događaja.²⁶⁹

Ukupan dijagnostički značaj SPECT MPI

SPECT perfuziona scintigrafija miokarda pokazala se kao veoma značajno dijagnostičko sredstvo u detekciji postojanja poremećaja koronarne cirkulacije. Različitim studijama i meta-analizama utvrđena je visoka senzitivnost i specifičnost SPECT MPI u otkrivanju IBS.²⁷⁰

Visoka senzitivnost SPECT MPI od 95% nakon kombinovanih stres testova fizičkim opterećenjem dokazana je u studiji Dondija i saradnika²⁷¹. Kao dokaz postojanja koronarne bolesti korišćena je nalaz koronarne angiografije, sa stenozom koronarne arterije $\geq 50\%$. Senzitivnost SPECT MPI studija u pogledu otkrivanja koronarne bolesti u komparaciji sa koronarnom angiografijom gde je kao signifikantni limit određeno postojanje stenozе koronarne arterije $\geq 70\%$ iznosila je 92%.

Meta-analiza različitih studija u kojima je vršena komparacija nalaza dobijenih na SPECT MPI studijama sa opterećenjem i nalaza dobijenih koronarnom angiografijom dala je zbirne rezultate koji govore o srednjoj pulovanoj senzitivnosti za detektovanje koronarne bolesti od 0,861 (0,812-0,910), dok je pulovana specifičnost SPECT MPI studija iznosila 0,821 (0,748-0,895).^{272,273}

Dijagnostička vrednost SPECT MPI studija se ogleda i u njihovoj prediktivnoj vrednosti za eventualni nastanak koronarnog događaja u budućnosti. Pacijenti sa detektovanim perfuzionim defektima na scintigrafskim studijama su u kategoriji sa većim rizikom za pojavu koronarne bolesti, odnosno infarkta miokarda i/ili iznenadne srčane smrti, u odnosu na pacijente kod kojih je SPECT MPI studija pokazala urednu perfuziju miokarda leve srčane komore. Prema studiji koju su sprovedi Boyne i saradnici²⁷⁴, pacijenti koji su na SPECT MPI studijama imali detektovane perfuzione defekte, imali su veći procenat pojave kardioloških događanja godišnje u odnosu na grupu u kojoj perfuzioni defekti nisu vizualizovani. Pacijenti sa normalnom perfuzijom imali su 0,8% kardioloških događaja godišnje, dok su oni sa patološkom perfuzijom imali 5,4% kardioloških događaja za godinu dana. Ovom studijom, dobijena negativna prediktivna vrednost SPECT MPI studija iznosila je 98,7%. U nekim studijama, negativna prediktivna vrednost SPECT MPI ispitivanja dostiže čak i 100%.²⁷⁵

U metaanalizi studija sa ukupno 8008 pregledanih pacijenata²⁷⁶ pod sumnjom na postojanje koronarne bolesti, nakon učinjenog SPECT MPI ispitivanja, odnosno nakon perioda praćenja čija je srednja vrednost iznosila 36,1 meseci, zbirna negativna prediktivna vrednost perfuzione scintigrafije miokarda iznosila je 98.8% (od 98.5% do 99.0%). Ukupan procenat pojave kardioloških događaja u grupi pacijenata sa urednom perfuzijom miokarda leve srčane komore iznosio je 1.21% (0.98%–1.48%), odnosno 0,45% kardioloških događaja na godišnjem nivou. Ovi podaci se odnose na različite modalitete SPECT MPI sa upotrebom različitih radiofarmaka. Istim radom ispitivano je i više studija koje su podrazumevale

upotrebu SPECT MPI kombinovane stres testom koji je podrazumevao upotrebu testa fizičkim opterećenjem, odnosno upotrebu ^{99m}Tc -MIBI za ispitivanje perfuzije miokarda leve srčane komore. Od ukupno 1802 pacijenta, 65% su bili muškarci, 35% žene, srednje vrednosti od 58 godina starosti sa ukupnim srednjim vremenom praćenja od 32 meseca nakon SPECT MPI. Pojava potrebe za revaskularizacijom, odnosno pojava nestabilne AP kod pacijenata kojima su na SPECT MPI detektovani perfuzioni defekti, iznosila je 1.28% (0.81%–1.92%), dok je negativna prediktivna vrednost perfuzione scintigrafije miokarda iznosila 98.7% (98.1%–99.2%). Rezultati dobijeni ovom studijom govore da je godišnje u grupi pacijenata sa urednom perfuzijom miokarda leve srčane komore bilo samo 0.34% kardioloških događaja.

Prognostički značaj postojanja perfuzionih defekata na SPECT MPI kod pacijenata sa DMT-II još uvek nije dovoljno obrađen, mada postoje studije u kojima je potvrđeno da postojanje perfuzionih defekata na SPECT MPI podiže rizik od nastanka koronarnog događaja kod dijabetičara za tri do osam puta u odnosu na pacijente koji imaju normalnu perfuziju miokarda leve srčane komore.¹⁵⁸

Karakter perfuzionih defekata u pacijenata kod kojih nije postavljena dijagnoza IBS takođe može uticati na procenu rizika nastanka koronarnog događaja u budućnosti. Postojanje reverzibilnih perfuzionih defekata ima bolji prognostički značaj od postojanja fiksni perfuzionih defekata, čak i u slučajevima kada na koronarnoj angiografiji nisu detektovane signifikantne stenozе koronarnih arterija.

Studija koju su objavili Elhendy i autori²⁷⁷ obuhvatila je 327 pacijenata sa perfuzionim defektima na SPECT MPI studijama, koji u ranijem periodu nisu imali detektovanu ishemijsku bolst miokarda. Nakon SPECT MPI ispitivanja, određen je period praćenja koji je bio ograničen smrću pacijenata iz bilo kog razloga ili pojavom teškog kardiološkog događaja, kao što je infarkt miokarda. Ova studija je pokazala da je veći procenat godišnjeg mortaliteta uočen kod pacijenata koji su imali fiksne perfuzione defekte (4,4%) u odnosu na one sa reverzibilnim perfuzionim defektima (2,7%) $p<0,01$.

Nakon eventualnog utvrđivanja postojanja koronarne bolesti, odnosno nakon primenjene terapijske intervencije kao što je perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA), pacijenti i dalje ostaju u grupi sa većim rizikom, odnosno sa većim mortalitetom u odnosu na opštu populaciju. Objašnjenje za visoku stopu mortaliteta u grupi

pacijenata kod kojih je urađena PTCA objašnjava se visokom stopom pojave restenoza. Period koji je prethodio implantaciji stentova, odnosno period u kome je kao terapijska mera činjena samo koronarna angioplastika, karakteriše se veoma visokom pojavom restenoza koronarnih arterija. U pojedinim studijama, stopa restenoza u periodu pre no što je implantacija stentova ušla u rutinsku upotrebu, iznosila je od 20% do čak 60%.²⁷⁸ U ovakvim studijama, utvrđeno je da je SPECT MPI imala veliku senzitivnost u otkrivanju restenoza. Detekcija restenoziranih arterija na SPECT MPI studijama indikovala je potrebu za ponovnom invanzivnom hirurškom ili nehirurškom terapijom u smislu revaskularizacije.

U današnje vreme, implantacijom stentova posebno sa premedikacijom kojima se u većoj meri sprečava pojava restenoze koronarnih arterija, stopa komplikacija u smislu pojave koronarne bolesti nakon PTCA zbog restenoza, smanjena je na ispod 10%.²⁷⁹

Opisana visoka negativna prediktivna vrednost SPECT MPI perfuzionih studija postavlja ovu metodu na mesto metode izbora za ispitivanje pacijenata koji su prošli terapijsku intervenciju u vidu PTCA. Pojava restenoza u revaskularizovanim, prethodno okludiranim koronarnim krvnim sudovima je veća no u dilatiranim subokludiranim ili samo stenotičnim koronarnim arterijama.²⁸⁰

Koronarna angiografija je metoda izbora za detekciju restenoze koronarnih arterija ali invanzivnost ove metode predstavlja značajano ograničenje, naročito za pacijente koji su već bili podvrgnuti perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici. Uobičajeno vreme pojave restenoze, kao komplikacije nakon PTCA je tri do pet meseci nakon urađene revaskularizacije. Smatra se da je pojava simptomatologije u smislu anginoznih bolova koji ukazuju na koronarnu bolest u periodu koji je duži od navedenog, najverovatnije posledica nove koronarne lezije.²⁸¹ U ovakvom svetlu, vreme primene SPECT MPI dijagnostike u odnosu na PTCA je od krucijalnog značaja. Period neposredno nakon PTCA koji se meri danima (24-48h) može da pokaže postojanje perfuzionih defekata u regionima miokarda koji su uspešno revaskularizovani, zbog postojanja uobičajene disfunkcije endotelne ćelije koronarnih arterija nakon PTCA.²⁸² Perfuzioni defekti koji se u ovakvim slučajevima detektuju na SPECT MPI studijama neće odražavati uobičajeno postojanje stenoze koja je hemodinamski značajna, odnosno stenoze koja iznosi preko 50%, a u većini slučajeva i preko 70% inicijalnog lumena koronarne arterije²⁸³, već će razlog za postojanje perfuzionih defekata biti prethodno opisana endotelna disfunkcija, nastala kao posledica angioplastike.

Pojava perfuzionih defekata na SPECT MPI studijama u periodu manjem od dva meseca nakon PTCA mogu imati prognostički značaj u smislu procene pojave restenoze u koronarnim arterijama podvrgnutim revaskularizaciji. Veća stopa pojave restenoza kod pacijenata koji su na ranim SPECT MPI studijama pokazali postojanje perfuzionih defekata opisana je u studiji Rodes-Cabau i autora.²⁸⁴ Prediktivna vrednost postojanja perfuzionih defekata SPECT MPI studijama rano nakon učinjene PTCA u smislu predviđanja pojave restenoza na mestima revaskularizacije koronarnih arterija postoji u radu Kim i autora²⁸⁵ gde je utvrđena korelacija između postojanja perfuzionih defekata reverzibilnog tipa na SPECT MPI studijama i kasnije pojave restenoze koronarnih arterija. Primećeno je da je u 47% pacijenata koji su imali reverzibilne perfuzione defekte na post-PTCA perfuzionim scintigramima došlo do razvoja restenoze u kasnijem periodu. Binarna regresiona analiza je u istom radu pokazala da je postojanje perfuzionih defekata kod ovih pacijenata bilo prediktor nastanka restenoze. U ispitivanju pacijenata nakon PTCA a u cilju otkrivanja pojave restenoze, moguće je osim SPECT MPI studija koristiti i druge neinvanzivne medicinske testove, kao što su EKG test fizičkim opterećenjem, odnosno stress ehokardiografski pregled.

Meta-analiza studija koje su sprovedene od 1975 do 2000. godine je pokazala nisku senzitivnost od 46% i umerenu specifičnost od 77% za TFO u eventualnoj detekciji restenoza koronarnih arterija nakon PTCA. Stres ehokardiografija je pokazala senzitivnost od 63% i specifičnost od 78%, dok su SPECT MPI studije pokazale najvišu senzitivnost 87% i specifičnost od 78%.²⁸⁶

Pacijenti koji na SPECT MPI studijama nakon PTCA pokazuju oporavak perfuzije u odnosu na studiju koja je urađena pre PTCA, mogu razviti restenozu revaskularizovane koronarne arterije, ali se angiografskim ispitivanjem pokazalo da ovakvi pacijenti razvijaju restenozu koja nije onog dijametra koji je postojao pre PTCA. Dijametar restenozirane koronarne arterije je pokazivao manji stepen stenoze u odnosu na onu koja je zahtevala dilataciju i stentovanje.²⁸⁷

Perfuziona scintigrafija miokarda može biti od koristi za predikciju pojave restenoze u slučajevima tzv “in stent stenoze” (ISS) odnosno u pojavi restenoze nakon PTCA koja je urađena nakon stenoziranja CABG grafta. U ispitivanju ISS pojava fiksnog ili reverzibilnog perfuzionog defekta u regionu irigacije stentovane koronarne arterije smatra se znakom postojanja eventualne ISS. Ovakvim ispitivanjem postignuta je senzitivnost scintigrafske

metode od 95%, odnosno specifičnost od 73%. Pozitivna prediktivna vrednost iznosila je 88% a negativna prediktivna vrednost 89% u pogledu postojanja “in stent stenoza”.²⁸⁸

Uobičajeni period u kome se očekuje restenoziranje koronarne arterije je šest meseci nakon PTCA. Prethodno sagledane studije pokazuju veliki značaj SPECT MPI studija u ovom vremenskom okviru u pogledu njihovog prognostičkog značaja za procenu pojave restenoza. Prognostički značaj perfuzione scintigrafije za procenu pojave restenoza kod pacijenata kod kojih je PTCA urađena u periodu od preko šest meseci, odnosno, dugoročni prognostički značaj SPECT MPI studija bio je predmet istraživanja više autora. U studiji koju su sprovedi Gruentzig i autori²⁸⁹ ukupno je praćeno 169 pacijenata nakon urađene perkutane angioplastike, u trajanju od 5 do 8 godina. U prvih šest meseci, restenoza koronarne arterije javila se u 30% pacijenata. U još šestoro pacijenata restenoza se javila u sledećih 5 do 7 godina. Pacijenti koji su razvili restenoze, imali su u većini slučajeva detektovane perfuzione defekte na SPECT MPI studijama.

U studiji de Feytera i saradnika²⁹⁰ utvrđena je pojava reokluzije koronarne arterije kod 4.3% to 8.3% pacijenata nakon koronarne angioplastike. U istraživanju koje su sprovedi Serruys PW i saradnici²⁹¹, PTCA je urađena kod 117 pacijenata. Ugrađeni su čelični koronarni stentovi i to 94 stenta u koronarne arterije, dok je 23 stenta implantirano u vena safena koronarne „by-pass“ graftove. Koronarni angiogrami su rađeni neposredno nakon implantacije stenta, odnosno u cilju postterapijskog praćenja pacijenata u periodu od $5,7 \pm 4,4$ meseca. Koronarni angiogrami u praćenju pacijenata urađeni su kod ukupno 95 pacijenata kod kojih je implantirano ukupno 105 stentova. Svi koronarogrami su analizirani kompjuter-asistiranim programom za procenu koronarnih angiograma. Kompletna okluzija se javila u 27 stentova kod 25 pacijenata (24%). Dvadeset jedna okluzija detektovana je u prvih 14 dana nakon implantacije stenta. Signifikantna restenoza koja je karakterisana smanjenjem lumena za 0,72mm u minimalnom luminalnom dijametri, javila se u ukupno u 32%. U obe pomenute studije, SPECT MPI je kod većine pacijenata koji su razvili restenozu, pokazao postojanje perfuzionih defekata u periodu nakon učinjene revaskularizacije.

Evaluacija pacijenata nakon otvorene hirurške metode revaskularizacije miokarda je poseban entitet, u smislu kako procene metode kojom je potrebno pratiti pacijente, tako i u smislu procene vremena koje treba da prođe od CABG do dijagnostičke metode kojom procenjujemo eventualni rizik od pojave restenoza. Stenoza arterijskog grafta je parameter od koga zavisi dugoročno poboljšanje stanja pacijenata nakon CABG. Hronološki, najveća

incidenca pojave stenoza i/ili okluzije arterijskog grafta javlja se u periodu od 5 do 8 godina nakon hirurške revaskularizacije miokarda, što je istaknuto u istraživanju Fitzgibbona i saradnika.²⁹² U ovoj studiji, ukupno je praćeno 222 pacijenta sa kod kojih je ugrađeno 741 venski koronarni graft. Postterapijsko praćanje pacijenata vršeno je u periodu od prosečno 9,6 godina. Stanje graftova praćeno je koronarnom angiografijom. Okluzija graftova javljala se u ranom praćenju u 8% (nakon godinu dana), da bi procenat okludiranih graftova rastao progresivno u narednom periodu. Procenat okluzije grafta nakon 5 godina iznosio je 20%, nakon 10 godina 45% da bi u periodu od 11,5 godina nakon operacije bio veći od 45%. Na kraju perioda praćenja nakon operacije, samo je 17% graftova bilo očuvanog lumena i bez stenoza. Ovakvi podaci ukazuju na to, da je optimalan period za izvođenje funkcionalnih testova u cilju detekcije stenoze graftova, pet godina nakon CABG intervencije, u slučaju da pacijenti nemaju izraženu simptomatologiju vezanu za IBS.

Pojava simptomatologije u vidu anginoznih bolova se većim delom poklapa sa pomenutim vremenskim periodom, ali niska senzitivnost od 60% i specifičnost od 20% za pojavu bolova u smislu detekcije okluzije ili stenoze grafta ima nizak dijagnostički značaj.²⁹³

U studiji Zellwegera i autora²⁹⁴, učinjen je pokušaj da se definiše prognostički značaj SPECT MPI u predikciji srčane smrti u pacijenata nakon CABG, mogućnosti SPECT MPI metoda za procenu rizika u ovakvih pacijenata, kao i značaja SPECT MPI studija u donošenju odluke o eventualnoj primeni koronarne angiografije kod pacijenata nakon CABG. Zaključak ove studije je da su SPECT MPI studije visoko prediktivne u pogledu srčane smrti u pacijenata nakon CABG. U pogledu hronologije, preporučuje se da simtomatski pacijenti budu evaluirani SPECT MPI scintigrafijom i pre isteka od pet godina nakon CABG, odnosno, da asimptomatski pacijenti treba da budu scintigrafski pregledani pet godina nakon CABG. Kao poseban prediktor izdvaja se kvantifikacija ishemije preko SDS, gde su pacijenti bez ishemijskih promena ili sa umerenom ishemijom na SPECT MPI studijama ($SDS \leq 6$), u grupi sa niskim rizikom za pojavu srčane smrti. Pacijenti iz ove grupe mogu biti konzervativno praćeni. Oni pacijenti kod kojih je ishemija izraženija ($SDS > 6$), mogu imati koristi od eventualne koronarne angiografije.

Potvrda da pojava simptomatologije kod pacijenata koji su u prethodnom periodu podvrgnuti revaskularizaciji miokarda nema prognostički značaj, nalazi se i u studiji koju su sprovedi Elhendy A. i autori²⁵⁵ u kojoj je utvrđeno da ne postoji razlika u pojavi srčane smrti i

infarkta miokarda u grupi pacijenata sa izraženom simptomatologijom (8,6%) u odnosu na grupu asimptomatskih pacijenata nakon CABG (8,7%). Dalje, u istoj studiji, utvrđena je veća prevalenca srčane smrti i infarkta miokarda u grupi pacijenata koji su na SPECT MPI studijama pokazali prisustvo reverzibilnih perfuzionih defekata (19%) u odnosu na (4%) u grupi bez perfuzionih defekata. Pacijenti sa perfuzionim defektima na perfuzionoj scintigrafiji miokarda nalaze se u grupi sa višim rizikom za pojavu teških kardioloških događaja, kao što su srčana smrt i infarkt miokarda, dok se pacijenti sa normalnom perfuzijom miokarda leve srčane komore nalaze u grupi sa niskim rizikom za pojavu opisanih komplikacija nakon CABG.

U našoj studiji je urađena komparacija nalaza dobijenih na SPECT MPI studijama sa nalazom “zlatnog standarda” koji je dobijen koronarografijom. Komparacija je vršena u dva nivoa. U prvom slučaju je signifikantnom smatrana stenoza koronarne arterije od preko 70%, dok je u drugom slučaju signifikantnom smatran nalaz suženja od 30-69% kao i preko 70%. Normalnim tj insignifikantnim nalazom koronarografije je smatrano suženje do 30% lumena koronarne arterije. Studija dizajnirana na sličan način kao i naše istraživanje publikovana je u časopisu New England Journal of Medicine u 2010 godini obuhvatajući analizu velike grupe ispitanika, njih skoro četiri stotine hiljada, iz 663 bolnice u Americi kod kojih je rađena koronarografija a kod kojih prethodno nije dijagnostikovana koronarna bolest. Nalazi koronarografije su retrospektivno komparirani sa nalazima demografskih karakteristika, prisustvom rizik faktora i nalazima neinvazivnih testova.²¹⁶ U ovom radu je kao i u našem istraživanju primenjen model testiranja senzitivnosti uzimajući relevantnim suženje koronarne arterije ispod 70% procenata, tj normalnim nalazom je smatran stepen suženja od 20% stenoze lumena koronarne arterije.²¹⁶

U prvom slučaju testiranja senzitivnosti metode SPECT MPI, patološkim nalazom je smatrana vrednost stenoze koronarne arterije na koronarografiji od preko 70%. Normalan nalaz je dobijen obema metodama kod 11(8%) ispitanika a patološki kod 91 (71%). Gledano po grupama, u AP grupi dobijeno je 19(63,3%) stvarno pozitivnih, 6(20,0%) stvarno negativnih, 5(16,7%) lažno pozitivnih i 0(0,0%) lažno negativnih nalaza u odnosu na koronarografiju. U DM grupi pacijenata dobijeno je 16(59,3%) stvarno pozitivnih, 3(11,1%) stvarno negativnih, 7(25,9%) lažno pozitivnih i 1(3,7%) lažno negativnih u odnosu na rezultate dobijene na koronarografiji. PCI grupa pacijenata pokazala je postojanje 42(85,7%) stvarno pozitivnih, 2(4,1%) stvarno negativnih, 2(4,1%) lažno pozitivnih i 3(6,1%) lažno

negativnih u odnosu na rezultate sa koronarografije. U BP grupi pacijenata dobijeni su sledeći rezultati komparacije SPECT MPI studija i koronarografije: 14(63,6%) stvarno pozitivnih, 0(0,0%) stvarno negativnih, 1(4,5%) lažno pozitivnih i 7(31,8%) lažno negativnih, uz napomenu da nijedan od ispitanika nije imao lažno negativan nalaz.

Metodom SPECT MPI je dobijeno 15 lažno pozitivnih nalaza u slučajevima kada je nalaz na koronarnoj arteriji smatran patološkim u slučaju postojanja stenoze preko 70%, i 11 lažno negativnih nalaza.

Od ukupno 15 lažno pozitivnih nalaza 7 (47%) je bilo u grupi ispitanika sa diabetes mellitusom i 5 u grupi sa suspektnom ishemijskom bolešću srca dok su u grupama PCI i BP detektovana samo 2 odnosno 1 Lp nalaz.

Analiza lažno pozitivnih nalaza u ispitivanim grupama prema tipu i lokalizaciji promena na SPECT MPI dala je sledeće podatke: Svih 5 Lp nalaza u grupi AP su bili reverzibilni perfuzioni defekti od kojih po 2 na prednjem i donjem zidu, i jedan na anteroseptalnom zidu leve komore. Od 7 Lp nalaza u grupi DM, 4 su bili fiksni a 3 reverzibilni perfuzionini defekti od kojih su 3 lokalizovana na anteriornom i 4 na donjem zidu leve komore. U grupi PCI i BP su sva 3 Lp nalaza interpretirana kao fiksni perfuzioni defekt donjeg zida leve komore.

Procentima izražena lokalizacija lažno pozitivnih nalaza daje podatke da je ukupno posmatrano za sve grupe pregledanih pacijenata, na anteroseptalnom zidu leve srčane komore uočeno 6,7% lažno pozitivnih rezultata, na lateralnom zidu 6,7%, na anteriornom zidu 33,3% i na inferiornom zidu 53,3%.

U našem istraživanju, najveći procenat Lp nalaza (8/15, 53,3%) je lokalizovan na donjem zidu leve srčane komore i manji procenat na prednjem (5/15, 33,3%). Scintigrafska evaluacija inferiornog zida leve srčane komore je kod nekih pacijenata otežana. Pojava artefakata u vidu perfuzionih defekata može se pojaviti zbog efekta respiratornih pokreta dijafragmalnog zida na detektovanje rasporeda radiofarmaka u inferiornom zidu leve srčane komore.²⁷⁰

Sa druge strane, aktivnost radiofarmaka u intestinumu, odnosno u zidu želuca može maskirati normalnu distribuciju ^{99m}Tc MIBI u inferiornom zidu leve srčane komore,

naročito kod pacijenata koji su u prethodnom periodu u terapijske svrhe uzimali blokatore protonske pumpe.²⁹⁵

Komparacijom SPECT MPI rezultata sa koronarografijom, najveći broj Ln nalaza SPECT MPI je bio u grupi BP (7/11, 63,6%) a zatim u PCI grupi (3/11, 27,3%). U grupi DM je bio 1 Ln nalaz dok u grupi AP nije bilo lažno negativnih nalaza.

U našem istraživanju dobijena je ukupna visoka senzitivnost 89%, pozitivna prediktivna vrednost 86% i tačnost 74%, SPECT MPI studija, u poređenju sa koronarnom angiografijom, u slučaju kada je patološkim nalazom na koronarografiji smatrana stenoza preko 70%.

Neočekivano niske vrednosti specifičnosti 42% negativne prediktivne vrednosti 50%, mogu se objasniti relativno malim brojem učinjenih koronarografija i SPECT MPI studija, tj malim uzorkom za testiranje kao i većim brojem lažno pozitivnih rezultata SPECT MPI.

U prilog objašnjenju relativno niske specifičnosti SPECT PMI govore podaci o tome da je od ukupno 15 lažno pozitivnih nalaza 7 (47%) je bilo u grupi ispitanika sa diabetes mellitusom i 5 u grupi sa suspektnom ishemijskom bolešću srca dok su u grupama PCI i BP detektovana samo 2 odnosno 1 Lp nalaz.

U DM grupi pacijenata Lp nalazi SPECT MPI studija mogu se objasniti specifičnim promenama na krvnim sudovima koji odgovaraju mikrovaskularnim poremećajima²⁴⁷, a ne poremećajima u glavnim stablima koronarnih arterija. Ipak, postojanje perfuzionih defekata kod pacijenata sa DMT-II bez detekcije stenoza na koronarnim arterijama ima svoju ulogu u stratifikaciji rizika u ovoj grupi pacijenata.²⁹⁶ Objašnjenje za eventualno postojanje lažno pozitivnih perfuzionih defekata kod pacijenata sa DMT-II je postojanje “neme ishemije” i “nemih infarkta miokarda” o čemu je već ranije bilo reči.

U cilju izbegavanja atenuacije gama fotona u ovoj studiji koristili smo iskustva drugih autora²⁹⁷, uz upotrebu per os uzimanja mleka u zapremini od 100 ml po pacijentu, ili 20 g čokolade, kako bismo umanjili količinu radioaktivnosti u crevima. Kod pacijenata u DM grupi, nismo mogli da izvedemo ovaj manevar zbog osnovne bolesti, odnosno zbog nemogućnosti pacijenata da nakon aplikacije jutarnje terapije i uzimanja predefinisano obroka, naknadno uzimaju hranu. Kod ovih pacijenata, prisutnost radiofarmaka u

intestinalnom traktu je bila takva da je mogla da onemogući ispravnu interpretaciju perfuzije inferiornog zida leve srčane komore, u smislu detektovanja perfuzionih defekata.

Uzevši u obzir već navedene podatke o tehničkim nedostacima koronarografije^{267,268}, odnosno činjenice da u našim grupama pacijenata nije rađena FFR metoda za procenu hemodinamske signifikatnosti detektovanih stenoza, u drugom stepenu testiranja senzitivnosti smo uporedili rezultate SPECT MPI studija sa rezultatima koronarografije uzevši kao značajnu stenozu koronarnih arterija od 30% - 69%.

Ovakvim pristupom dobijen je normalan nalaz obema metodama kod 11(8%) ispitanika a patološki kod 106 (83%). Metodom SPECT MPI nije dobijen ni jedan lažno pozitivan nalaz u slučajevima kada je bilo koji stepen stenozе koronarne arterije iznad 30% suženja smatran patološkim, i 11 lažno negativnih nalaza.

Komparacijom SPECT MPI rezultata sa koronarografskim nalazom koji je podrazumevao postojanje stenotične koronarne arterije iznad 30% suženja lumena dobijena je senzitivnost SPECT MPI 91%, specifičnost 100%, pozitivna prediktivna vrednost 100% negativna prediktivna vrednost 50% i ukupna tačnost metode 91%.

Dobijeni rezultati u drugom nivou testiranja senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne vrednosti, odnosno, ukupne tačnosti SPECT MPI metode u skladu su sa rezultatima dobijenim u drugim studijama, posebno u delu hemodinamskog značaja stepena stenozе koronarne arterije.²¹⁶

Komparacijom dobijene senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i ukupne dijagnostičke tačnosti SPECT MPI studija, sa istim parametrima TFO kao samostalnog testa za detekciju IBS u odnosu na koronarografiju, dobijena je veća ukupna dijagnostička tačnost SPECT MPI metode.

Ovakvi rezultati ističu veliki značaj SPECT MPI u detekciji, proceni težine i planiranju terapijskog pristupa u grupama pacijenata ispitivanim u našem istraživanju.

6. ZAKLJUČAK

Bolest koronarnih krvnih sudova je često srčano oboljenje i vodeći uzrok smrtnosti širom sveta. Noviji epidemioški podaci ukazuju na porast mortaliteta u zemljama u razvoju, posebno u mlađoj populacionoj grupi. Ove činjenice su intenzivirale napore usmerene ka prevenciji, ranoj detekciji i lečenju koronarne bolesti srca. Novija saznanja o etiopatogenezi koronarne bolesti i uticaju modifikujućih faktora rizika (dijabetes, gojaznost, pušenje duvana, hiperholesterolemija) su u mnogome uticale na promociju zdravih stilova života sa ciljem prevencije nastanka ishemijske bolesti srca. Istovremeno su unapređivane različite imidžing metode u cilju rane detekcije koronarne bolesti srca a perkutane koronarne intervencije, savremenija grupa ne-hirurških intervencija je postala standard u lečenju okludiranih koronarnih arterija.

U korak sa vremenom i zahtevima savremenog sveta, nuklearna medicina je u oblasti rane dijagnostike ishemijske bolesti srca razvila veliki broj radiofarmaka obeleženih gama i pozitronskim emiterima koji sa unapređenom instrumentacijom, posebno na hibridnim aparatima SPECT/CT i PET/CT omogućavaju preciznu kvantifikaciju protoka krvi, vijabilnosti kardiomiocita, utrošak kiseonika i drugih metaboličkih procesa.

I pored toga, perfuzionu scintigrafiju miokarda tehnikom emisije kompjuterizovane tomografije pojedinačnim fotonima i danas predstavlja najčešće korišćenu metodu u nuklearnoj kardiologiji, prvenstveno zbog toga što je dostupna i neinvazivna.

S toga su ciljevi ovog rada postavljeni radi procene značaja kvalitativne i semikvantitativne analize perfuzije miokarda leve komore metodom perfuzione scintigrafije emisijom tomografijom pojedinačnim fotonima u ranoj detekciji koronarne bolesti i to kod:

- srednje rizične grupe ispitanika suspektnih na ishemijsku bolest miokarda bez dokazane bolesti koronarnih krvnih sudova (grupa AP)
- srednje rizične grupe ispitanika sa diabetes mellitusom bez dokazane bolesti koronarnih krvnih sudova (grupa DM)

- ispitanika kod kojih su rađene ne-hirurške metode lečenja okluzije koronarnih krvnih sudova (grupa PCI)
- ispitanika kod kojih su rađene hirurške procedure lečenja okluzije koronarnih krvnih sudova (grupa BP)

Perfuziona scintigrafija miokarda je urađena kod ukupno 394 ispitanika, 215 muškaraca i 179 žena koji su u odnosu na simptomatologiju i klinički status svrstani u sledeće grupe: AP (258 ispitanika), DM (57 ispitanika), PCI (52 ispitanika) i BP (27 ispitanika). Dobijeni rezultati kvalitativne i semikvantitativne procene perfuzione scintigrafije miokarda pomoću jednofotonske emisije tomografije daju osnov za donošenje sledećih zaključaka:

1. Patološki nalaz SPECT MPI je detektovan kod visokog procenta ispitanika srednje rizične grupe kod kojih prethodno nije dokazana bolest koronarnih krvnih sudova, i to kod 68% ispitanika AP grupe i 79% ispitanika DM grupe. Procenat patološkog nalaza je veći u grupama nakon lečenja okluzije koronarnih arterija, i to kod 89% PCI grupe i 74% BP grupe. Najučestaliji nalaz je bio reverzibilni perfuzioni defekt sa umerenim stepenom ishemije miokada leve komore. Učestalost patološkog nalaza je bila izraženija kod muškaraca nego kod žena.

2. U srednje rizičnoj grupi ispitanika sa suspektnom ishemijskom bolešću srca bez prethodno dokumenovane bolesti koronarnih krvnih sudova je detektovana visoka učestalost reverzibilne ishemije miokarda, najčešće sa umerenim stepenom zahvaćenosti miokarda i očuvanom ejekcionom frakcijom leve komore. Najčešća lokalizacija ishemije je zahvatala teritoriju leve koronarne arterije u 43%, i desne koronarne arterije u 34% ispitanika. Ovakav nalaz ukazuje na veliki značaj SPECT MPI u korelaciji sa koronarografijom pri selekciji pacijenata sa reverzibilnim defektom perfuzije za koronarografiju i potencijalnu primenu ne-hirurških metoda lečenja koronarne bolesti. Kod manjeg procenta ispitanika bez ranije dokumentovane bolesti koronarnih arterija, detektovan je nalaz fiksnih i mešoviti defekata perfuzije, umerenog i teškog stepena ishemije, tj dokazano je prisustvo ožiljno izmenjenog miokarda leve komore sa zahvatanjem površine miokarda većim od 10%, sniženom vrednošću ejekcione frakcije leve komore, a u nekim slučajevima i sa tranzitornom ishemijskom dilatacijom. Najčešća lokalizacija lezija zahvatala je regiju irigacije dve

koronarne arterije, leve i desne, i to kod 38% ispitanika. Ovakav nalaz potvrđuje veliki značaj SPECT MPI u detekciji "nemih" ožiljaka miokarda, kod srednje rizične grupe pacijenata radi njihove dalje dijagnostičke obrade i donošenja odluke o daljem lečenju.

3. Patološki nalaz, odnosno postojanje perfuzionih defekata, detektovano je kod 79% ispitanika sa dijabetesom. Od ukupnog broja patoloških nalaza, 47% je bilo predstavljeno fiksnim perfuzionim defekta, 49% reverzibilnim perfuzionim defektom, dok je 4% patoloških nalaza bilo predstavljeno mešovitim perfuzionim defektima. Najučestaliji nalaz na polarnim mapama leve komore, detektovan kod 42% ispitanika ove grupe je visoki procenat zahvaćenosti miokarda od preko 21%, sa opsežnom ekstenzivnošću ishemije, odnosno, sa vrednošću sumiranog skora u stresu preko 9. Vrednost ejekcione frakcije dobijene kod dijabetičara sa reverzibilnim defektom perfuzije je bila u granicama normalnih vrednosti dok je kod ispitanika sa fiksnim i mešovitim perfuzionim defektom ova vrednost bila snižena ispod 50% . Kod nekih ispitanika sa ovim nalazom je registrovana tranzitorna ishemijska dilatacija leve komore. Kod nalaza fiksnih defekata tj. prisustva klinički „nemog“ ožiljno izmenjenog miokarda, najčešće je bila zahvaćena teritorija leve koronarne arterije (40%) i desne koronarne arterije (33%). SPECT MPI se pokazala kao pouzdani dijagnostički alat u otkrivanju kako „neme“ ishemije miokarda, tako i klinički „nemog“ ožiljno izmenjenog miokarda kod pacijenata koji boluju od dijabetes mellitusa. Ovakvi rezultati SPECT MPI studija kod pacijenata sa DMT-II bez ranije dijagnostikovane IBS u velikoj meri pomažu planiranju strategije kako u pogledu dodatne dijagnostike, tako i u pogledu planiranja terapijskog pristupa.

4. U grupi pacijenata koji su u prethodnom periodu podvrgnuti invanzivnim nehirurškim terapijskim procedurama u cilju lečenja IBS, SPECT MPI metodom detektovano je ukupno 89% patoloških nalaza, od kojih je 74% pripadalo fiksnim perfuzionim defektima, a 26% reverzibilnim perfuzionim defektima. Najveći broj pacijenata u ovoj grupi (52%) pokazao je visok stepen teškog poremećaja perfuzije miokarda, bilo da se radilo o postojanju infarkta miokarda, bilo da je u pitanju bila ishemija miokarda. Ovakav procenat ishemijom zahvaćenog miokarda u PCI grupi pacijenata potvrdila je i kvantifikacija SPECT MPI studija koja je pokazala vrednosti SSS preko 9 kako kod pacijenata sa fiksnim, tako i kod pacijenata sa reverzibilnim perfuzionim defektima. Kod 54% pacijenata u PCI grupi registrovana je

snižena ejekciona frakcija leve srčane komore kod oba tipa perfuzionih defekata, bez značajne razlike kod postojanja fiksnih u odnosu na reverzibilne perfuzione defekte, dok su se vrednosti TID u ovoj grupi pacijenata kretale u okvirima fiziološkog opsega. Irigaciona područja koronarnih arterija regiona miokarda zahvaćenog perfuzionim defektima odgovarala su u najvećem procentu desnoj koronarnoj arteriji, odnosno kombinaciji regiona irigacije leve prednje descedentne i desne koronarne arterije. U isto vreme u zonama irigacije RCA odnosno LAD-RCA u PCI grupi pacijenata detektovani su teški stepeni procenta zahvaćenosti miokarda leve srčane komore. Registrovana je visoka korelacija između nalaza na SPECT MPI studijama i nalaza stenoze na koronarnim arterijama detektovanih koronarnografijama. Ovakav rezultat čini SPECT MPI pouzdanom metodom u smislu izbora pacijenata iz PCI grupe za ponovljenu invanzivnu dijagnostičko terapijsku nehiruršku metodu u cilju lečenja novonastale ishemije miokarda. U isto vreme, SPECT MPI pokazuje svoj značaj u proceni izbora pacijenata koji ne bi imali koristi od ponovljene PCI, čime se izbegava nepotrebno upućivanje pacijenata na invanzivne dijagnostičko-terapijske procedure.

5. U grupi pacijenata kojima je u prethodnom periodu sprovedeno hirurško lečenje stenoza koronarnih arterija SPECT MPI je pokazala postojanje 74% patoloških nalaza. Detektovano je 50% fiksnih perfuzionih defekata, 45% reverzibilnih i 5% mešovityh perfuzionih defekata. U 50% pacijenata ove grupe, zahvaćenost miokarda pripadala je teškom stepenu, sa preko 21% ukupne okupiranosti miokarda leve srčane komore perfuzionim defektom. Kod pacijenata sa detektovanim ishemijskim promenama, težak stepen ishemije uočen je kod 66% ispitanika. Kvantifikacijom dobijeni SSS u ovoj grupi pacijenata pokazao je vrednosti preko 5 u 66% pacijenata sa reverzibilnim perfuzionim defektima. Vrednosti ejekcione frakcije leve srčane komore u mirovanju bile su snižene kod pacijenata kojima su na SPECT MPI studijama detektovani fiksni perfuzioni defekti. Kod 10% pacijenata detektovana je povećana vrednost TID. Nije uočena značajna učestalost zahvaćenosti teritorija irigacije miokarda leve srčane komore pojedinim koronarnim arterijama, dok je težak stepen proecntualne zahvaćenosti perfuzionim defektom uočen u zoni irigacije desne koronarne arterije. U odnosu na koronarografsko ispitivanje, odnosno postojanje stenoze koronarne arterije preko 70%, nalaz SPECT MPI je pokazala postojanje lažno pozitivnog nalaza u 4,5% pacijenata. U svetlu ovih podataka nameće se zaključak da SPECT MPI procedura, svojom visokom senzitivnošću ima veliki značaj u proceni i izboru pacijenata sa

ishemijom nakon BP procedura u planiranju invanzivne dijagnostike i terapije u cilju lečenja novonastale ishemije miokarda.

6. Sa metodološkog aspekta, naša studija je jedina u Srbiji koja je podrazumevala upotrebu testa fizičkim opterećenjem za izvođenje stres perfuzione scintigrafije miokarda, dok po broju pacijenata koji pripadaju populaciji sa umerenim rizikom za postojanje koronarne bolesti, bez njenog prethodnog detektovanja, zauzima visoko mesto i u širim razmerama. Korelacijom SPECT MPI studija sa koronarografskim nalazom dobijena je visoka senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost, odnosno visoka sveukupna tačnost procedure u AP, DM, PCI i BP grupama pacijenata. Senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivne vrednost i ukupna dijagnostička tačnost SPECT MPI bila je značajno veća u odnosu na TFO u pogledu detekcije IBS. Ovakav rezultat nameće zaključak da SPECT MPI ima veliki značaj u detektovanju ishemijske bolesti srca u svim ispitivanim grupama pacijenata, odnosno da predstavlja značajan dijagnostički alat kako u proceni težine, tako i u planiranju terapijskog pristupa kod pacijenata sa IBS.

7. LITERATURA

1. Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J* 2004;148:7-15.
2. Yates MT, Zamvar V. Anatomy of coronary arteries. In: Lanzer P. ed. *Panvascular medicine*. Berlin - Heidelberg: Springer – Verlag; 2014:1-5.
3. Vilallonga R. Anatomical variations of the coronary arteries: the most frequent variations. *Eur J Anat* 2003;7:29-41.
4. Snell RS. ed. *Clinical anatomy by regions*. 9th Edition. Baltimore-Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
5. Dodge JT Jr, Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation* 1992;86:232-246.
6. Stocksclaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 2014;25:206-216.
7. Klabunde RE. ed. *Cardiovascular physiology concepts*, 2nd Edition. Baltimore-Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
8. Kawanabe Y, Nauli SM. Endothelin. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:195-203.
9. Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross J. Myocardial oxygen consumption : The quest for its determinants and some clinical fallout of the heart : Newer concepts of its multifactoral determination oxygen consumption. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:0–3.
10. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: Implications beyond ATP production. *Circ Res* 2013;113:709-724.
11. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008;88:1009-1086.
12. WHO. *World health statistics 2009*. Geneva: World Health Organization; 2009e.
13. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics: 2008 update. *Circulation* 2008;117:25-146.
14. Goldman L, Phillips KA, Coxson P, Goldman PA, Williams L, Hunink MG, et al. The effect of risk factor reductions between 1981 and 1990 on coronary heart disease incidence, prevalence, mortality and cost. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1012-1017.

15. Weisz G, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, et al. Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction—The smoker's paradox revisited. *Am Heart J* 2005;150:358-364.
16. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in mortality from coronary heart disease in the United States between 1980 and 2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388-2398.
17. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 2004;109:1101-1107.
18. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949.
19. Crossman DC. The pathophysiology of myocardial ischaemia. *Heart* 2004;90:576-580.
20. Hung M-J. Current advances in the understanding of coronary vasospasm. *World J Cardiol* 2010;2:34-42.
21. Hung MJ, Hu P, Hung MY. Coronary Artery Spasm: review and update. *Int J Med Sci* 2014;11:1161-1171.
22. Davies MK, Hollman A. Stamps in cardiology. Karl Freiherr von Rokitansky (1804–78), *Heart* 1997;78:425.
23. Marschall SR. Principles of molecular cardiology. In: Morrow DA, ed. *Cardiovascular biomarkers – pathophysiology and disease management*. Humana press inc; 2005;191
24. Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol* 1977; 86:675–684.
25. Ross R, Fuster V. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1996:441-62.
26. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elízaga J, Lerman A, Fernández-Avilés F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:3175-3181.
27. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: Life style intervention. *Biomed Res Int* 2014;2014:801896.

28. Stary H. Phase of clinically important lesions. In: Stary H, ed. Atlas of atherosclerosis: progression and regression. 2nd ed. New York: The Parthenon Publishing Group Inc, 2003;25–31.
29. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355-1374.
30. Huang H, Ma R, Liu D, Liu C, Ma Y, Mai W, et al. Oxidized low-density lipoprotein cholesterol and the ratio in the diagnosis and evaluation of therapeutic effect in patients with coronary artery disease. *Dis Markers* 2012;33:295–302.
31. Uchida Y, Maezawa Y, Uchida Y, Hiruta N, Shimoyama E, Kawai S. Localization of oxidized low-density lipoprotein and its relation to plaque morphology in human coronary artery. *PLoS ONE* 2013;8:e55188.
32. Yayan J. Emerging families of biomarkers for coronary artery disease: inflammatory mediators. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:435-456.
33. Jin W, Zhao Y, Yan W, Cao L, Zhang W, Wang M, et al. Elevated circulating interleukin-27 in patients with coronary artery disease is associated with dendritic cells, oxidized low-density lipoprotein, and severity of coronary artery stenosis. *Mediators Inflamm* 2012;2012:1–11.
34. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143.
35. Wallentin L, Husted S, Kontny F, Swahn E. Long-term low-molecular-weight heparin (Fragmin) and/or early revascularization during instability in coronary artery disease (the FRISC II Study). *Am J Cardiol* 1997;80:61-63.
36. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendal MA, Kaski JC, Camm AJ. Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:404-407.
37. Gurfinkel E, Bozovic G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomized trial of roxithromycin in non Q wave coronary syndromes, ROXIS Pilot Study, ROXIS Study Group. *Lancet* 1997; 350:404-407.
38. Stanford W, Thompson BH, Weiss RM. Coronary artery calcification: clinical significance and current methods of detection. *Am J Roentgenol* 1993;161:1139-1146.

39. Couri CE, da Silva GA, Martinez JA, Pereira Fde A, de Paula FJ. Mönckeberg's sclerosis – is the artery the only target of calcification? *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:34.
40. Hossein-Nezhad A, Eshaghi SM, Maghbooli Z, Mirzaei K, Shirzad M, Curletto B, et al. The role of vitamin D deficiency and vitamin D receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease. *Biomed Res Int* 2014;2014:304250.
41. Reis JP, von Mühlen D, Michos ED, Miller ER 3rd, Appel LJ, Araneta MR et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;207:585-590.
42. Waters SL, Alastruey J, Beard DA, Bovendeerd PH, Davies PF, Jayaraman G, et al. Theoretical models for coronary vascular biomechanics: progress & challenges. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;104:49-76.
43. Yang F, Dong A, Mueller P, Caicedo J, Sutton AM, Odetunde J, et al. Coronary artery remodeling in a model of left ventricular pressure overload is influenced by platelets and inflammatory cells. *PLoS One* 2012;7:e40196.
44. Miao C, Chen S, Macedo R, Lai S, Liu K, Li D, et al. Positive remodeling of the coronary arteries detected by magnetic resonance imaging in an asymptomatic population. MESA (Multi-ethnic study of atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1708–1715.
45. Dangas G, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Kornowski R, Pichard AD, et al. Preintervention arterial remodeling as an independent predictor of target-lesion revascularization after nonstent coronary intervention. *Circulation* 1999;99:3149-3154.
46. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Kim YH, Lee JW, Song JM, et al. Intravascular ultrasound assessment of patterns of arterial remodeling in the absence of significant reference segment plaque burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:806–810.
47. De Groot P, Veldhuizen RW. Human coronary artery remodeling, beginning and end of the atherosclerotic process. *PLoS ONE* 2006;1:e91.
48. Dangas G, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Kornowski R, Pichard AD, et al., Preintervention arterial remodeling as an independent predictor of target lesion revascularization after nonstent coronary intervention. An analysis of 777 lesions with intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1999;99:3149-3154.

49. Ambrose JA, Weinrauch M. Thrombosis in ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1996; 156:1382-1394.
50. ASSENT-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-613.
51. Burke AP, Farb A, Malkolm GT, Lyiang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factor and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-1282.
52. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound, Novel pathophysiological insights and current clinical application. *Circulation* 2001;103:604-616.
53. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:939-943.
54. Page E. Cardiac gap junctions. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE, eds. *The Heart and Cardiovascular System*. New York, NY: Raven Press Ltd; 1992:1003–1048.
55. Sjostrand FS, Andersson-Cedergren E. Intercalated disks of heart muscle. In: Bourne GH, ed. *The Structure and Function of Heart Muscle*. New York, NY: Academic Press; 1960;1:421–445.
56. Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF. Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle: a model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circ Res* 1988;62:811–832.
57. Glaves JP, Trieber CA, Ceholski DK, Stokes DL, Young HS. Phosphorylation and mutation of phospholamban alter physical interactions with the sarcoplasmic reticulum calcium pump. *J Mol Biol* 2011;405:707-723.
58. Turrell HE, Thaitirarot C, Crumbie H, Rodrigo G. Remote ischemic preconditioning of cardiomyocytes inhibits the mitochondrial permeability transition pore independently of reduced calcium-loading or sarc KATP channel activation. *Physiol Rep* 2014;2: e12231.
59. Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore: a mystery solved? *Front Physiol* 2013;4:95.
60. Lavrik IN, Golks A, Krammer PH. Caspases: pharmacological manipulation of cell death. *J Clin Invest* 2005; 115:2665-2672.

61. Dong Z, Saikumar P, Weinberg JM, Venkatachalam MA. Calcium in cell injury and death. *Annu Rev Pathol* 2006;1:405-434.
62. Piper HM, Abdallah Y, Schäfer C. The first minutes of reperfusion: A window of opportunity for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004;61:365-371.
63. Piper HM, Meuter K, Schafer C. Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 2003;75:644-648.
64. Hattori T. Effect of mechanical assist devices for ischemic myocardial damage-cardiomyocyte apoptosis and TNFalpha. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003;9:233-240.
65. Frank KF, Bolck B, Erdmann E, Schwinger RH. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase modulates cardiac contraction and relaxation. *Cardiovasc Res* 2003;57:20-27.
66. Frank K, Kranias EG. Phospholamban and cardiac contractility. *Ann Med* 2000;32:572-578.
67. Bao MW, Zhang XJ, Li L, Cai Z, Liu X, Wan N, et al. Cardioprotective role of growth/differentiation factor 1 in post-infarction left ventricular remodelling and dysfunction. *J Pathol* 2015; In print. doi:10.1002/path.4523.
68. Euler G. Good and bad sides of TGFβ-signaling in myocardial infarction. *Front Physiol* 2015;6:1-8.
69. Patterson B, Fields AV, Shannon RP. New insights into myocardial glucose metabolism: surviving under stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:424-430.
70. Krohn KA, Link JM, Mason RP. Molecular imaging of hypoxia. *J Nucl Med* 2008;49:129-148.
71. Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Dynamic mechanisms in human coronary stenosis. *Circulation* 1984;70:917-922.
72. Schwarz F, Flameng W, Ensslen R, Sesto M, Thormann J. Effect of coronary collaterals on left ventricular function at rest and during stress. *Am Heart J* 1978;95:570-577.
73. Billinger M, Kloos P, Eberli FR, Windecker S, Mier B, Seiler C. Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow-up study in 403 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1545-1550.
74. Buschmann I, Schaper W. The pathophysiology of the collateral circulation (arteriogenesis). *J Pathol* 2000;190:338-342.

75. Schaper W, Sharma HS, Quinkler W, Markert T, Wunsch M, Schaper J. Molecular biologic concepts of coronary anastomoses. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:513-518.
76. Frank MW, Harris KR, Ahlin KA, Klocke FJ. Endothelium-derived relaxing factor (nitric oxide) has a tonic vasodilating action on coronary collateral vessels. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:658-663.
77. Altman JD, Dulas D, Pavsek T, Bache RJ. Effect of cyclooxygenase blockade on blood flow through well developed coronary collateral vessels. *Circ Res* 1992;70:1091-1098.
78. Heusch G, Schulz R. Hibernating myocardium: new answers, still more questions! *Circ Res* 2002;91:863-865.
79. Seiler C, Fleisch M, Grarchemani A, Meier B. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1272-1279.
80. Pohl T, Seiler C, Billinger M, Herren E, Wustmann K, Mehta H, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1872-1878.
81. Patterson B, Fields AV, Shannon RP. New insights into myocardial glucose metabolism: surviving under stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:424-430.
82. Basso C, Thiene G. The pathophysiology of myocardial reperfusion: a pathologist's perspective. *Heart* 2006;92:1559-1562.
83. Naka Y, Stern DM, Pinsky DJ. The pathophysiology of myocardial ischemia, necrosis, and reperfusion. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ. eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:807-818.
84. Ganz W, Watanabe I, Kanamasa K, Yano J, Han DS, Fishbein MC. Does reperfusion extend necrosis? A study in a single territory of myocardial ischemia - half reperfused and half not reperfused. *Circulation* 1990;82:1020-1033.
85. Forman MB, Virmani R, Puett DW. Mechanisms and therapy of myocardial reperfusion injury. *Circulation* 1990;81:69-78.
86. Hearse DJ, Bolli R. Reperfusion-induced injury: manifestations, mechanisms and clinical relevance. *Cardiovasc Res* 1992;26:101-108.
87. Tennant R, Wiggers CJ. The effect of coronary occlusion on myocardial contractions. *Am J Physiol* 1935;112:351-361.
88. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-1149.

89. Ellis SG, Henschke CI, Sandor T, Wynne J, Braunwald E, Kloner RA. Time course of functional and biochemical recovery of myocardium salvaged by reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1047-1055.
90. Fournier C, Boujon B, Hebert JL, Zamani K, Grimon G, Blondeau M. Stunned myocardium following coronary spasm. *Am Heart J* 1991;121:593-595.
91. Patel B, Kloner RA, Przyklenk K, Braunwald E. Postischemic myocardial “stunning”: A clinically relevant phenomenon. *Ann Intern Med* 1988;108:626-628.
92. Bolli R, Patel BS, Hartley CJ, Thornby JI, Jeroudi MO, Roberts R. Nonuniform transmural recovery of contractile function in the “stunned” myocardium. *Am J Physiol* 1989;257:375-385.
93. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008;117:103-114.
94. Slart RH, Bax JJ, van Veldhuisen DJ, van der Wall EE, Dierckx RA, Jager PL. Imaging techniques in nuclear cardiology for the assessment of myocardial viability. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006;22:63-80.
95. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-2567.
96. Lubrano V, Balzan S. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease . *World J Exp Med* 2015;5:21-32.
97. Collinson P, Gaze D, Thokala P, Goodacre S. Randomised assessment of treatment using panel assay of cardiac markers - contemporary biomarker evaluation (RATPAC CBE). *Health Technol Assess* 2013;17:1-122.
98. Diercks DB, Mumma BE, Frank Peacock W, Hollander JE, Safdar B, Mahler SA, et al. Incremental value of objective cardiac testing in addition to physician impression and serial contemporary troponin measurements in women. *Acad Emerg Med* 2013;20:265-270.
99. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, Josephson M, Gorgels A, Mirvis DM, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part VI: acute ischemia/infarction: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1003-1011.

100. Santiago P, Vacek JL, Rosamond TL. Dobutamine stress echocardiography: clinical utility and predictive value at various infusion rates. *Am Heart J* 1994;128: 804-808.
101. Salustri A, Fioretti PM, Pozzoli MM, McNeill AJ, Roelandt JR. Dobutamine stress echocardiography: its role in the diagnosis of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1992;13:70-77.
102. Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation Dose in Computed Tomography of the Heart. *Circulation* 2003;107:917-922.
103. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–832.
104. Kühl HP, Beek AM, van der Weerd AP, Hofman MB, Visser CA, Lammertsma AA, et al. Myocardial viability in chronic ischemic heart disease: comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1341-1348.
105. Wellnhofer E, Olariu A, Klein C, Gräfe M, Wahl A, Fleck E, Nagel E. et al Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to scar quantification for the prediction of functional recovery. *Circulation* 2004;109:2172-2174.
106. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: a report of the American college of cardiology/ American heart association task force on practice guidelines (Committee on coronary angiography). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1756–1824.
107. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA Guideline update for the management of patients with unstable angina and non ST segment myocardial infarction – Summary article: *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366–1374.
108. Braunwald E. Cardiology: the past, the present, and the future. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2031–2041.
109. Conti RC. Coronary arteriography. *Circulation* 1977;55:227-237.
110. Ryan TJ. The coronary angiogram and its seminal contributions to cardiovascular medicine over five decades. *Circulation* 2002;106:752–756.
111. Abrams HL. History of Cardiac Radiology. *Am J Radiol* 1996;167:431–438.
112. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 1999;99:2345-2357.
113. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496–501.
 114. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to revise the 1995 guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging). *Circulation* 2003;108:1404-1418.
 115. Betsou S, Efsthopoulos EP, Katritsis D, Faulkner K, Panayiotakis G. Patient radiation doses during cardiac catheterization procedures. *Br J Radiol* 1998;71:634-639.
 116. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The task force on myocardial revascularization of the European society of cardiology (ESC) and the European association for cardio-thoracic surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European association of percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-2619.
 117. Anagnostopoulos C, Harbinson M, Kelion A, Kundley K, Loong C, Notghi A, et al. Procedure guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging *Heart* 2004;90:1–10.
 118. Bashir A, Gropler RJ. Translation of myocardial metabolic imaging concepts into the clinics. *Cardiol Clin* 2009;27:291-310.
 119. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87-94.
 120. Nielsen AP, Morris KG, Murdock BS, Brno FP, Cobb FR. Linear relationship between the distribution of thallium-201 and blood flow in ischemic and non ischemic myocardium during exercise. *Circulation* 1980;61:797-801.

121. Sinusas AJ, Bergin JD, Edwards NC, Watson DD, Ruiz M, Makuch RW, et al. Redistribution of 99mTc-sestamibi and 201Tl in the presence of a severe coronary artery stenosis. *Circulation* 1994;89:2332-2341.
122. Krivokapich J, Smith GT, Huang SC, Hoffman EJ, Ratib O, Phelps ME, et al. 13N-ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteers. Quantification of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography. *Circulation* 1989;80:1328-1337.
123. Dahlberg ST, Leppo JA. Myocardial kinetics of radiolabeled perfusion agents: basis for perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 1994;1:189-197.
124. Hurwitz GA, Blais M, Powe JE, Champagne CL. Stress injection protocols for myocardial scintigraphy with 99mTc-sestamibi compared with 201Tl: implications of early post-stress kinetics. *Nucl Med Commun* 1996;17:400-409.
125. Chan SY, Brunken RC, Czernin J, Porenta G, Kuhle W, Krivokapich J, et al. Comparison of maximal myocardial blood flow during adenosine infusion with that of intravenous dipyridamole in normal men. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:979-985.
126. Udelson JE. Choosing a thallium-201 or technetium 99m sestamibi imaging protocol. *J Nucl Cardiol* 1994;1:99-108.
127. Mahmarian JJ, Shaw LJ, Filipchuk NG, Dakik HA, Iskander SS, Ruddy TD, et al. A multinational study to establish the value of early adenosine technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in identifying a low risk group for early hospital discharge after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2448-2457.
128. Rowell LB, ed. *Human Circulation: Regulation During Physical Stress*. New York: Oxford University Press; 1986.
129. MacDougall J. Blood pressure responses to resistive static and dynamic exercise. In: Fletcher G, ed. *Cardiovascular Response to Exercise*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co, Inc; 1994:155–173.
130. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training : A statement for healthcare professionals from the American heart association. *Circulation* 2001;104:1694-1740.
131. Cohn JN, ed. Quantitative exercise testing for the cardiac patient: the value of monitoring gas exchange: introduction. *Circulation* 1987;76:1-58.
132. Cohen-Solal A, Zannad F, Kayanakis JG, Gueret P, Aupetit JF, Kolsky H. Multicentre study of the determination of peak oxygen uptake and ventilatory threshold during bicycle exercise in chronic heart failure: comparison of graphical methods,

- interobserver variability and influence of the exercise protocol: the VO2 French Study Group. *Eur Heart J* 1991;12:1055–1063.
133. Londeree BR, Moeschberger ML. Influence of age and other factors on maximal heart rate. *J Cardiac Rehabil* 1984;4:44–49.
 134. McHam SA, Marwick TH, Pashkow FJ, Lauer MS. Delayed systolic blood pressure recovery after graded exercise: an independent correlate of angiographic coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:754–759.
 135. Pina IL, Balady GJ, Hanson P, Labovitz AJ, Madonna DW, Myers J, et al. Guidelines for clinical exercise testing laboratories: a statement for healthcare professionals from the Committee on exercise and cardiac rehabilitation, American heart association. *Circulation* 1995;91:912–921.
 136. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, Arnsdorf MF, Merz CN, Lauer MS, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med* 2005;353:468–475.
 137. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793–801.
 138. Franklin BA. Exercise testing, training and arm ergometry. *Sports Med* 1985;2:100–119.
 139. Balady GJ, Weiner DA, McCabe CH, Ryan TJ. Value of arm exercise testing in detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985;55:37–39.
 140. Bruce AR, Lovejoy FW Jr., Pearson R, Paul N. Yu G, Brothers G, et al. Normal respiratory and circulatory pathways of adaptation in exercise. *J Clin Invest* 1949;28:1423–1430.
 141. Bruce AR, Lovejoy FW Jr., Pearson R, Paul N. Yu G, Brothers G, et al. Variability of respiratory and circulatory performance during standardized exercise. *J Clin Invest* 1949; 28:1431–1438.
 142. Karvonen MJ, Kental E, Mustala O. The effects of training on heart rate a longitudinal study. *Ann Med Exp Fenn* 1957;35:307–315.
 143. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:153–156.
 144. Kaminsky LA, Whaley MH. Evaluation of a new standardized ramp protocol: the BSU/Bruce Ramp protocol. *J Cardiopulm Rehabil* 1998;18:438–444.

145. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction: SOLVD Investigators. *JAMA* 1993;270:1702–1707.
146. Rodgers GP, Ayanian JZ, Balady G, Beasley JW, Brown KA, Gervino EV, et al. American college of cardiology/American heart association clinical competence statement on stress testing: a report of the American college of cardiology/American heart association/American college of physicians/American Society of internal medicine task force on clinical competence. *Circulation* 2000;102:1726-1738.
147. Gordon NF, Kohl HW. Exercise testing and sudden cardiac death. *J Cardiopulm Rehabil* 1993;13:381–386.
148. Takeishi Y, Chiba J, Abe S, Yamaki M, Tomoike H. Adenosine-induced heterogeneous perfusion accompanies myocardial ischemia in the presence of advanced coronary artery disease. *Am Heart J* 1994;127:1262-1268.
149. Cerqueira MD. Pharmacologic stress versus maximal exercise stress for perfusion imaging: which, when, and why? *J Nucl Cardiol* 1996;3:10-14.
150. Iskandrian AS. State of the art for pharmacologic stress imaging. In: Zaret BL, Beller G. eds. *Nuclear cardiology: state of the art and future directions*. (2nd ed.) St. Louis, MO: Mosby; 1998:312-330.
151. Gibbons RS. American society of nuclear cardiology project on myocardial perfusion imaging: measuring outcomes in response to emerging guidelines. *J Nucl Cardiol* 1996;3:436-442.
152. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single- photon emission computed tomographic technetium- 99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:57-62.
153. Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, Marcassa C, Bengel FM, Kaufmann PA, et al. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European society of cardiac radiology (ESCR) and the European council of nuclear cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:201–212.
154. Machac J. General considerations for performing PET and integrated PET/CT in Di Carli MF, Lipton MJ, eds. *Cardiac PET and PET/CT imaging*. New York: Springer Verlag; 2007.
155. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on

- cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
156. Henderson RA, O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012;98:500–507.
157. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task force on the management of stable coronary artery disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
158. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*; 2012;60:44–164.
159. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:50-103.
160. Standards of medical care in diabetes – 2012. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2012; 35:11-63.
161. Singh M, Gersh BJ, Lennon RJ, Ting HH, Holmes DR Jr., Doyle BJ, et al. Outcomes of a system-wide protocol for elective and nonelective coronary angioplasty at sites without on-site surgery: the MayoClinic experience. *Mayo Clin Proc* 2009;84:501–508.
162. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/ SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines and the society for cardiovascular angiography and interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:44 –122.
163. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European society of cardiology (ESC) and the european Association for cardio-thoracic surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-2619.

164. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:123–210.
165. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, et al. ACC/AHA/ACP-A SIM Chronic Stable Angina Guidelines. *JACC* 1999;33:2092-197.
166. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for CAD. *Ann Int Med* 1993;118:81-90.
167. Diamond GA, Forester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *NEJM* 1979;300:1350-1358.
168. Sabharwal NK, Stoykova B, Taneja AK, Lahiri A. A randomized trial of exercise treadmill ECG versus stress SPECT myocardial perfusion imaging as an initial diagnostic strategy in stable patients with chest pain and suspected CAD: cost analysis. *J Nucl Cardiol* 2007;14:174–186.
169. Pinkstaff S, Peberdy MA, Kontos MC, Finucane S, Arena R. Quantifying exertion level during exercise stress testing using percentage of age-predicted maximal heart rate, rate pressure product, and perceived exertion. *Mayo Clin Proc* 2010;85:1095–1100.
170. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, Kesler KL, DeLong ER, Harrell FE, et al. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. *Circulation* 1998;98:1622-1630.
171. Shaw LJ, Hachamovitch R, Peterson ED, Lewin HC, Iskandrian AE, Miller DD, et al. Using an outcomes-based approach to identify candidates for risk stratification after exercise treadmill testing. *J Gen Intern Med* 1999;14:1–9.
172. Hesse B, Tägil K, Cuocolo A, Anagnostopoulos A, Bardiés M, Bax J, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:855–897.
173. Kula M, Tutuş A, Unal S, Topsakal R, Ergin A Technetium-99m-tetrofosmin imaging with incremental nitroglycerin infusion to detect severely ischaemic but viable myocardium: a comparative study with thallium-201. *Nucl Med Commun* 2003;24:987-994.
174. Niyaz K, Niaz K, Zaman MU, Kamal S, Usmani S, Habib S, Hashmi H, Hussain SW. Assessment of viable myocardium by nitrate augmented 99mTc MIBI myocardial perfusion imaging. *J Pak Med Assoc* 2007;57:83-87.

175. Brambilla M, Cannillo B, Dominiotto M, Leva L, Secco C, Inglese E. Characterization of ordered-subsets expectation maximization with 3D post-reconstruction Gauss filtering and comparison with filtered backprojection in 99mTc SPECT. *Annals of Nuclear Medicine* 2005;2:75–82.
176. Berman DS, Abidov A, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Sciammarella MG, et al. Prognostic validation of a 17-segment score derived from a 20-segment score for myocardial perfusion SPECT interpretation. *J Nucl Cardiol* 2004;11:414-423.
177. Ficaro EP, Lee BC, Kritzman JN, Corbett JR: Corridor4DM: The Michigan method for quantitative nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 2007;14:455-465.
178. Germano G, Kavanagh PB, Waechter P, Areeda J, Van Kriekinge S, Sharir T, et al. A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT. I: technical principles and reproducibility. *J Nucl Med* 2000;41:712-719.
179. Lewin H, Sharir T, Germano G, Kavanagh P, Lai S, Friedman J, Kang X, Berman D. Reproducibility of dual isotope myocardial perfusion SPECT using a new quantitative perfusion SPECT (QPS) approach. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:483.
180. Sharir T, Germano G, Kavanagh P, Areeda J, Lewin H, Friedman J, et al. A novel method for quantitative analysis of myocardial perfusion SPECT: validation and diagnostic yield. *J Nucl Med* 1998;39:103.
181. Ather S, Iqbal F, Gulotta J, Aljaroudi W, Heo J, Iskandrian AE, et al. Comparison of three commercially available softwares for measuring left ventricular perfusion and function by gated SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2014;21:673–681.
182. Schaefer WM, Kaiser HJ, Kuehl H, Koch KC, Nowak B, Buell U. Quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from 16- and rebinned 8-frame gated 99mTc-tetrofosmin SPECT. Comparison of 4D-MSPECT and QGS. *Nuklear Medizin* 2007; 46:22–28.
183. Stegger L, Lipke CS, Kies P, Nowak B, Schober O, Buell U, et al. Quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from gated 99mTc-MIBI SPECT: validation of an elastic surface model approach in comparison to cardiac magnetic resonance imaging, 4D-MSPECT and QGS. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:900–909.
184. Yuan Xu , Arsanjani R , Clond M, Hyun M, Lemley M, Fish M , et al. Transient ischemic dilation for coronary artery disease in quantitative analysis of same-day sestamibi myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2012;19:465-473.

185. Spellberg RD, Ungar I. The Percutaneous Femoral Artery Approach to Selective Coronary Arteriography. *Circulation* 1967;36:730-733.
186. Di Mario C, Sutaria N. Coronary angiography in the angioplasty era: Projection with a meaning. *Heart* 2005;91:968–976.
187. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimäki I, et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA* 2006;295:1404 –1411.
188. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477-484.
189. Heer T, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck KH, et al. Gender differences in therapeutic recommendation after diagnostic coronary angiography: insights from the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology. *Clin Res Cardiol* 2015; In print.
190. National heart, lung, and blood Institute. 2012. Incidence and prevalence: 2006 chart book on cardiovascular and lung diseases. Bethesda, MD: National institutes of health. 2006. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/06_ip_chtbk.pdf.
191. Nakanishi R, Rana JS, Rozanski A, Cheng VY, Gransar H, Thomson LE, Miranda-Peats R, et al. Relationship of dyspnea vs. typical angina to coronary artery disease severity, burden, composition and location on coronary CT angiography. *Atherosclerosis*. 2013;230:61-66.
192. Magee MF, Tamis-Holland JE, Lu J, Bittner VA, Brooks MM, Lopes N, Jacobs AK. Sex, prescribing practices and guideline recommended, blood pressure, and LDL cholesterol targets at baseline in the BARI 2D trial. *Int J Endocrinol* 2015;2015:610239.
193. Yang H, Negishi K, Otahal P, Marwick TH. Clinical prediction of incident heart failure risk: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2015;2:e000222.
194. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American heart association. *Circulation* 2010;121:46–215.
195. Kumamaru KK, Arai T, Morita H, Sekine T, Takamura K, Takase S, et al. Overestimation of pretest probability of coronary artery disease by Duke clinical score in patients undergoing coronary CT angiography in a Japanese population. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014;8:198-204.
196. Pepine CJ, Balaban RS, Bonow RO, Diamond GA, Johnson BD, Johnson PA, et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions:

- report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2–4, 2002: Section 1: diagnosis of stable ischemia and ischemic heart disease. *Circulation* 2004;109:44–46.
197. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
198. Sicree R, Shaw JE, Zimmet PZ. The Global Burden of diabetes. In: Gan D, ed. *Diabetes Atlas*. 4th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2003.
199. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004;292:2495-2499.
200. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009; 119: 1728-1735.
201. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, et al. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262–267.
202. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K, et al. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:532– 40.
203. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979;59:421–430.
204. Sox HC Jr, Hickam DH, Marton KI, Moses L, Skeff KM, Sox CH, et al. Using the patient's history to estimate the probability of coronary artery disease: a comparison of primary care and referral practices. *Am J Med* 1990;89:7–14.
205. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation* 1981;64:360–367.
206. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part i: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:4 –20.

207. San Roman JA, Vilacosta I, Castillo JA, Rollan MJ, Hernandez M, Peral V. Selection of the optimal stress test for the diagnosis of coronary artery disease. *Heart* 1998;80:370-376.
208. Pinkstaff S, Peberdy MA, Kontos MC, Finucane S, Arena R. Quantifying exertion level during exercise stress testing using percentage of age-predicted maximal heart rate, rate pressure product, and perceived exertion. *Mayo Clin Proc* 2010;85:1095–1100.
209. Julien J. Cardiac complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1997;11:123-130.
210. Banerjee A, Newman DR, Van den Bruel A, Heneghan C. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Pract* 2012;66:477-492.
211. Raposeiras-Roubin S, Garrido-Pumar M, Pubul-Nunez V, Pena-Gil C, Argibay-Vazquez S, Agra-Bermejo RM, et al. Discrepancy between stress electrocardiographic changes and nuclear myocardial perfusion defects in the prognostic assessment of patients with chest pain. *Rev Port Cardiol* 2013;32:761–768.
212. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987;106:793–800.
213. Douglas PS. Is noninvasive testing for coronary artery disease accurate? *Circulation* 1997;95:299–302.
214. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;280:913–920.
215. Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ, Robert A, De Coster P, Brasseur LA, et al. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 1985;71:535–542.
216. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-895.
217. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007;298:317–323.
218. Sharir T, Slomka PJ, Hayes SW, DiCarli MF, Ziffer JA, Martin WH, et al. Multicenter trial of high-speed versus conventional single-photon emission computed tomography

- imaging: quantitative results of myocardial perfusion and left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1965–1974.
219. Sharir T, Slomka PJ, Hayes SW, DiCarli MF, Ziffer JA, Martin WH, et al. Clinical value, cost effectiveness, and safety of myocardial perfusion scintigraphy: a position statement. *Eur Heart J* 2008;29:557–563.
220. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, Arnsdorf MF, Merz CN, Lauer MS, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med* 2005;353:468–475.
221. Sun LJ, Wang GS, Cui M, Guo LJ, Zhang YZ, Zhang FC et al. Factors influencing the functional significance in intermediate coronary stenosis. *J Geriatr Cardiol* 2015;12:107-112.
222. Gutterman DD. Silent myocardial ischemia. *Circ J* 2009;73:785–797.
223. Panza JA, Diodati JG, Callahan TS, Epstein SE, Quyyumi AA. Role of increases in heart rate in determining the occurrence and frequency of myocardial ischemia during daily life in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1092–1098.
224. Deedwania PC, Nelson JR. Pathophysiology of silent myocardial ischemia during daily life. Hemodynamic evaluation by simultaneous electrocardiographic and blood pressure monitoring. *Circulation* 1990;82:1296 –1304.
225. Pepine CJ, Geller NL, Knatterud GL, Bourassa MG, Chaitman BR, Davies RF, et al. The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: design of a randomized clinical trial, baseline data and implications for a long-term outcome trial. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1–10.
226. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986;314:1214-1219.
227. Stramba-Badiale M, Bonazzi O, Casadei G, Dal Palù C, Magnani B, Zanchetti A. Prevalence of episodes of ST-segment depression among mild-to-moderate hypertensive patients in northern Italy: the Cardioscreening Study. *J Hypertens* 1998;16:681–688.
228. Fleg JL. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia in apparently healthy subjects. *Am J Cardiol* 1992;69:14–18.

229. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997;79:134–139.
230. Cosson E, Guimfack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P. Are silent coronary stenoses predictable in diabetic patients and predictive of cardiovascular events? *Diabetes Metab* 2003;29:470–476.
231. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, et al. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2009;16:193-200.
232. Khafaji HA, Suwaidi JM. Atypical presentation of acute and chronic coronary artery disease in diabetics. *World J Cardiol* 2014;6:802-813.
233. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002;287:2570-2581.
234. Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H, Bulnes-Enriquez I, Jimenez X, Hernandez G, et al. Coronary vasomotor abnormalities in insulin resistant individuals. *Ann Intern Med* 2004;140:700-708.
235. Nguyen MT, Pham I, Valensi P, Rousseau H, Vicaud E, Laguillier-Morizot C, et al. Flow-mediated-paradoxical vasoconstriction is independently associated with asymptomatic myocardial ischemia and coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:20.
236. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type II diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1476-1485.
237. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, Miller TD, Frye RL, Hodge DO, Gibbons RJ. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112:311–316
238. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation* 1997;96:345–354.
239. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263-1277.

240. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004;25:543-550.
241. Lampe FC, Whincup PH, Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M, Ebrahim S. The natural history of prevalent ischaemic heart disease in middle-aged men. *Eur Heart J* 2000;21:1052-1062.
242. Sheifer SE, Gersh BJ, Yanez ND, 3rd, Ades PA, Burke GL, et al. Prevalence, predisposing factors, and prognosis of clinically unrecognized myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:119-126.
243. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial blood pressure lowering arm (ASCOTBPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
244. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991;17:579—588.
245. Burgess DC, Hunt D, Li L, Zannino D, Williamson E, Davis TM, Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* 2010;31:92-99.
246. DeLuca AJ, Kaplan S, Aronow WS, Rasham Sandhu MD, Abid Butt MD, et al. Comparison of prevalence of unrecognized myocardial infarction and of silent myocardial ischemia detected by a treadmill exercise. *Am J Cardiol* 2006;98:1045-1046.
247. Tsujimoto T, Kajio H, Takahashi Y, Kishimoto M, Noto H, Yamamoto-Honda R, et al. Asymptomatic coronary heart disease in patients with type 2 diabetes with vascular complications: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2011;1:e000139.
248. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356:830–840.
249. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:43-49.

250. Wackers FJ, Young LH, Inzuchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: The DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-1961.
251. Yoda S, Nakanishi K, Tano A, Hori Y, Suzuki Y, Matsumoto N. Usefulness of automated assessment of nuclear cardiology for prediction of major cardiac events in Japanese patients with known or suspected coronary artery disease: comparison with conventional visual assessment in a large-scale prognostic study. *J Cardiol* 2014;64:395-400.
252. Zhang X, Liu X, He ZX, Shi R, Yang M, Gao R, et al. Long-term prognostic value of exercise ^{99m}Tc-MIBI SPET myocardial perfusion imaging in patients after percutaneous coronary intervention. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:655–662.
253. Zellweger MJ, Weinbacher M, Zutter AW, Jeger RV, Mueller-Brand J, Kaiser C, et al. Long-term outcome of patients with silent versus symptomatic ischaemia six months after percutaneous coronary intervention and stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:33–40.
254. Georgoulas P, Demakopoulos N, Tzavara C, Giannakou S, Valotassiou V, Tsougos I, et al. Long-term prognostic value of Tc-99m tetrofosmin myocardial gated-SPECT imaging in asymptomatic patients after percutaneous coronary intervention. *Clin Nucl Med* 2008;33:743–747.
255. Elhendy A, Schinkel AF, van Domburg RT, Bax JJ, Valkema R, Poldermans D. Risk stratification of patients after myocardial revascularization by stress Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion tomography. *J Nucl Cardiol* 2003;10:615–622.
256. Georgoulas P, Valotassiou V, Tsougos i, Demakopoulos N. Myocardial Perfusion SPECT Imaging in Patients after Percutaneous Coronary Intervention. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:98-103.
257. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC, et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 1999;100:1035–1042.
258. Hashimoto J, Kubo A, Iwasaki R, Iwanaga S, Mitamura H, Ogawa S, et al. Gated single-photon emission tomography imaging protocol to evaluate myocardial stunning after exercise. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1541–1546.
259. Johnson LL, Verdesca SA, Aude WY, Xavier RC, Nott LT, Campanella MW, et al. Postischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall

- motion on post-stress gated sestamibi tomograms. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1641-1648.
260. Acampa W, Petretta M, Daniele S, Del Prete G, Assante R, Zampella E, et al. Incremental prognostic value of stress myocardial perfusion imaging in asymptomatic diabetic patients. *Atherosclerosis* 2013;227:307-312.
261. Acampa W, Petretta M, Evangelista L, Daniele S, Xhoxhi E, De Rimini ML, et al. Myocardial perfusion imaging and risk classification for coronary heart disease in diabetic patients. The IDIS study: A prospective, multicentre trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:387-395.
262. Nesto RW, Watson FS, Kowalchuk GJ, Zarich SW, Hill T, Lewis SM, et al. Silent myocardial ischemia and infarction in diabetics with peripheral vascular disease: assessment by dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *Am Heart J* 1990;120:1073-1077.
263. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;ehv134. In print.
264. Mahmarian JJ, Pratt CM, Boyce TM, Verani MS. The variable extent of jeopardized myocardium in patients with single vessel coronary artery disease: quantification by thallium-201 single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:355-362.
265. Alidoosti M, Salarifar M, Zeinali AM, Kassaian SE, Dehkordi MR. Comparison of outcomes of percutaneous coronary intervention on proximal versus non-proximal left anterior descending coronary artery, proximal left circumflex, and proximal right coronary artery: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2007;7:7.
266. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Quality of life in patients randomly assigned to treatment groups. *Circulation* 1983;68:951-960.
267. Leape LL, Park RE, Bashore TM, Harrison JK, Davidson CJ, Brook RH. Effect of variability in the interpretation of coronary angiograms on the appropriateness of use of coronary revascularization procedures. *Am Heart J* 2000;139:106-113.
268. Nakazato R, Shalev A, Doh JH, Koo BK, Gransar H, Gomez MJ. Aggregate plaque volume by coronary computed tomography angiography is superior and incremental to luminal narrowing for diagnosis of ischemic lesions of intermediate stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:460-467.

269. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56–62.
270. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. Endorsed by the American College of Emergency Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2201-2229.
271. Dondi M, Fagioli G, Salgarello M, Zoboli S, Nanni C, Cidda C. Myocardial SPECT: what do we gain from attenuation correction (and when)? *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:181-187.
272. Banzo I, Pena FJ, Allende RH, Quirce R, Carril JM. Prospective clinical comparison of noncorrected and attenuation- and scatter-corrected myocardial perfusion SPECT in patients with suspicion of coronary artery disease. *Nucl Med Commun* 2003;24:995-1002.
273. Health Quality Ontario. Single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2010;10:1-64.
274. Boyne TS, Koplan BA, Parsons WJ, Smith WH, Watson DD, Beller GA. Predicting adverse outcome with exercise SPECT technetium- 99m sestamibi imaging in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79:270–274.
275. Chatziioannou SN, Moore WH, Ford PV, et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging in patients with high exercise tolerance. *Circulation* 1999;99:867-872.
276. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The Prognostic Value of Normal Exercise Myocardial Perfusion Imaging and Exercise Echocardiography A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:227–237.
277. Elhendy A, Schinkel AF, van Domburg RT, Bax JJ, Poldermans D. Prognostic significance of fixed perfusion abnormalities on stress technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients without known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:1165-1170.

278. Gruentzig AR, King SB, Schlumpf M, Siegenthaler W. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience. *N Engl J Med* 1987;316:1127–1132.
279. Dehmer GJ, Smith KJ. Drug-eluting coronary artery stents. *Am Fam Physician* 2009;80:245–251.
280. Violaris AG, Melkert R, Serruys PW. Long-term luminal renarrowing after successful elective coronary angioplasty of total occlusions. A quantitative angiographic analysis. *Circulation* 1995;91:2140–2150.
281. Suresh CG, Grant SC, Henderson RA, Bennett DH. Late symptom recurrence after successful coronary angioplasty: angiographic outcome. *Int J Cardiol* 1993;42:257–262.
282. Jaffe R, Haim SB, Karkabi B, et al. Myocardial perfusion abnormalities early (12-24 h) after coronary stenting or balloon angioplasty: Implications regarding pathophysiology and late clinical outcome. *Cardiology* 2002;98:60–66.
283. Mintz GS. Remodeling and Restenosis: Observations from Serial Intravascular Ultrasound Studies. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000;2:316–325.
284. Rodés-Cabau J, Candell-Riera J, Domingo E, Castell-Conesa J, Anívarro i, Angel J, et al. Frequency and clinical significance of myocardial ischemia detected early after coronary stent implantation. *J Nucl Med* 2001;42:1768–1772.
285. Kim DW, Park SA, Kim CG, Lee C, Oh SK, Jeong JW. Reversible defects on myocardial perfusion imaging early after coronary stent implantation: a predictor of late restenosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:503–510.
286. Garzon PP, Eisenberg MJ. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2001;17:41–48.
287. Georgoulas P, Demakopoulos N, Kontos A, Xaplanteris P, Thomadakis K, Mortzos G, et al. Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging before and six months after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Nucl Med* 1998;23:678–682.
288. Milavetz JJ, Miller JD, Hodge DO, Holmes DR, Gibbons RJ. Accuracy of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with stents in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 1998;82:857–861.
289. Gruentzig AR, King SB, 3rd, Schlumpf M, Siegenthaler W. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The early Zurich experience. *N Engl J Med* 1987;316:1127–1132.

290. de Feyter PJ, de Jaegere PP, Serruys PW. Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J* 1994;127:643-651.
291. Serruys PW¹, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med* 1991;324:13-17.
292. Fitzgibbon G.M, Leach A.J, Kafka H.P, Keon W.J. Coronary bypass graft fate: long-term angiographic study *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1075–1080.
293. Greenberg BH, Hart R, Botvinick EH, et al. Thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy to evaluate patients after coronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 1978;42:167–176.
294. Zellweger MJ, Lewin HC, Lai S, Dubois EA, Friedman JD, Germano G, et al. When to stress patients after coronary artery bypass surgery? Risk stratification in patients early and late post-CABG using stress myocardial perfusion SPECT: implications of appropriate clinical strategies. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:144-152.
295. Javadi H, Jallalat S, Semnani S, Mogharrabi M, Nabipour I, Tabib SM, The association of increased stomach wall radiotracer uptake with prolonged use of omeprazole capsules on myocardial perfusion imaging (MPI) using 99mTc-sestamibi SPECT. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2013;16:91-94.
296. Ghatak A, Padala S, Katten DM, Polk DM, Heller GV. Risk stratification among diabetic patients undergoing stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2013;20:529-538.
297. van Dongen AJ, van Rijk PP. Minimizing liver, bowel, and gastric activity in myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000;41:1315–1317.

Prilog A - Lista skraćenica

- AIM – Akutni infarkt miokarda
- ANP – Atrijalni natriuretični peptid
- AP - grupa pacijenata sa anginom pectoris
- ATP – Adenozin tri fosfat
- BP – Grupa pacijenata nakon urađene bypass graft hirurške intervencije
- CABG – Koronarno arterijska Bypass graft hirurgija
- CK-MB - Kreatin kinaza miokardna frakcija
- CRP – C reaktivni protein
- CT – Kompjuterizovana tomografija
- DCS – Djukov klinički zbir pretest verovatnoće za postojanje IBS
- DM – Grupa asimptomatskih pacijenata sa dijabetes melitusom
- DTS – Djukov zbir na pokretnoj traci za postojanje IBS
- EDRF – Tiolizirana forma azot oksida
- EF – Ejekciona frakcija leve srčane komore
- ET- 1 – Endotelin
- FBP – Nivo glukoze u krvi u gladovanju
- HDL – Lipoprotein velike gustine
- IBS – Ishemijska bolest srca
- IL – 1B – Interleukin 1B
- IL27 – Interleukin 27
- IL6 – Interleukin 6
- KB – Koronarna bolest
- LAD – Prednja leva descedentna koronarna arterija
- LCA – Leva koronarna arterija
- LCX – Leva cirkumfleksna koronarna arterija
- LDL – Lipoprotein male gustine
- MET – Metabolički ekvivalent
- MIBI - Sestamibi {tetrakis (2-metoksi izobutil izonitril) bakar 1 tetrafluoroborat}
- MMP – matriksne metaloproteinaze
- MMP1 – Intersticijska kolagenaza
- MMP2 – Gelatinaza A
- MMP3 – Stromelizin

- MMP9 – Gelatinaza B
- MR – Magnetna rezonanca
- mRNA – Mesendžer ribonukleinska kiselina
- MSF – Maksimalna srčana frekvencija
- OGTT – Oralni glukoza tolerancija test
- PCI – Grupa pacijenata kojima je urađena perkutana intervencija i ugrađen stent
- PDA – Posteriorna descedentna koronarna arterija
- PET – Pozitronska emisiona tomografija
- PGI₂ – Prostaciklin
- PTCA – Perkutana koronarna angiografija
- PTCA – Perkutana transluminalna koronarna angioplastika
- RCA – Desna koronarna arterija
- RCx – Desna marginalna grana desne koronarne arterije
- RI – Ramus intermedius
- RSF – Srčana frekvencija u mirovanju
- SDS – Zbirni skor razlike
- SPECT MPI – Perfuziona scintigrafija miokarda jednofotonskom emisionom tomografijom
- SRS – Zbirni skor u restu
- SSS – Zbirni skor u stresu
- TFO – Test fizičkim opterećenjem
- THR – Ciljna srčana frekvencija
- TID – Tranzitorna ishemijska dilatacija leve srčane komore u stresu
- TNF- α - Tumor nekroza faktor alfa
- TnL - Troponin – L
- TnT - troponin T

Biografija autora

Miloš Stević rođen je 16.08.1970. u Nišu. U Nišu je završio osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet u Nišu upisao je 1992. godine, a diplomirao 1999. godine sa prosečnom ocenom 8,97 (osamdevedesetsedam) i ocenom 10 (deset) na diplomskom ispitu.

Specijalizaciju iz nuklearne medicine upisao je 2001. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a specijalistički ispit položio sa odličnom ocenom 2005.

Od 2001. Godine radi u Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra u Nišu, prvo kao lekar na specijalizaciji, a od 2005. godine kao lekar specijalista nuklearne medicine. Nakon završene specijalizacije učestvuje na više regionalnih kurseva i škola vezanih za nuklearnu kardiologiju u organizaciji Evropskog udruženja nuklearne medicine (EANM) i Međunarodne agencije za atomsku energiju (IAEA). Stečena znanja iz nuklearne kardiologije implementira u svakodnevnu praksu, što rezultira uvođenjem novih metodologija i znanja u dijagnostiku kardioloških pacijenata.

Od 2007. Godine je student Akademskih doktorskih studija na Medicinskom fakultetu u Nišu. Ispite na akademskim doktorskim studijama položio je sa prosečnom ocenom 9,91.

Od 2007. Godine, na inicijativu šefa predmeta Nuklearna medicina, odnosno katedre za Onkologiju, Radiologiju i Nuklearnu medicinu, biva uključen u proces sprovođenja praktične nastave na predmetu Nuklearna medicina.

Od 2008. godine aktivno učestvuje u organizaciji i sprovođenju programa kontinuirane medicinske edukacije u organizaciji Kliničkog Centra u Nišu i Medicinskog fakulteta u Nišu.

U dosadašnjem periodu, pojavljuje se kao autor/koautor u četrdesetjednom objavljenom naučnom radu. Aktivno je učestvovao na nacionalnim kongresima nuklearne medicine u organizaciji Udruženja nuklearne medicine Srbije.



Универзитет у Нишу

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

Квалитативна и семиквантитативна анализа перфузионе сцинтиграфије
миокарда у дијагностици, процени тежине и лечењу коронарне болести

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 01.06.2015.

Аутор дисертације: Милош Стевић

Потпис аутора дисертације:



Универзитет у Нишу

**ИЗЈАВА О ИСЛОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Име и презиме аутора: Милош Стевић

Наслов дисертације: Квалитативна и семиквантитативна анализа перфузионе
сцинтиграфије миокарда у дијагностици процени тежине и лечењу коронарне болести

Ментор: Проф. Др Марина Влајковић

Изјављујем да је штампани облик моје докторске дисертације истоветан
електронском облику, који сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум
Универзитета у Нишу.

У Нишу, 01.06.2015.

Потпис аутора дисертације:



Универзитет у Нишу

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

Квалитативна и семиквантитативна анализа перфузионе сцинтиграфије миокарда у дијагностици процени тежине и лечењу коронарне болести

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; опис лиценци дат је у Упутству).

У Нишу, 01.06.2015.

Аутор дисертације: Милош Стевић

Потпис аутора дисертације: