

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Srđan B. Aleksandrić

**Značaj konvencionalne i dijastolne
frakcione rezerve protoka
nakon intravenske aplikacije adenzina i
dobutamina u proceni funkcionalne
značajnosti miokardnog mosta**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY

Srđan B. Aleksandrić

**Comparison of conventional and diastolic
fractional flow reserve after adenosine and
dobutamine infusions for the functional
assessment of myocardial bridging**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2018

MENTOR

Dr Branko Beleslin, vanredni profesor
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije

ČLANOVI KOMISIJE

Dr Milan Nedeljković, redovni profesor

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije

Dr Ana Djordjević-Dikić, vanredni profesor

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije

Dr Miloje Tomašević, vanredni profesor

Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu
Klinika za kardiologiju, Klinički centar Kragujevac

Datum odbrane doktorske disertacije

Najiskrenije se zahvaljujem:

Profesoru dr Branku Beleslinu, zato što ste mi na ovom putu bili mentor i prijatelj, što me nikada niste sputavali, što ste me usmeravali i učili, što mi nikada niste nametali svoju volju, što ste me pustili da postavljam nove granice i uz Vašu bezuslovnu podršku nađem svoj put.

Članovima komisije,

profesorki dr Ani Đorđević-Dikić, na velikom trudu, podršci, savetima, razumevanju i strpljenju u radu sa mnom, bez nje i njenog nesebičnog zalaganja ovaj rad ne bi ni postojao,

profesoru dr Milanu Nedeljkoviću na razumevanju, prijateljskoj i moralnoj podršci pri izradi ove doktorske disertacije, i

profesoru dr Miloju Tomaševiću na pedagoškim, stručnim i prijateljskim savetima i moralnoj podršci pri izradi ove doktorske disertacije.

Akademiku profesoru emeritusu dr Miodragu Ostojiću, rukovodiocu projekta pod nazivom: “Akutni koronarni sindrom: istraživanje vulnerabilnosti (plaka, krvi i miokarda), optimalno lečenje i određivanje prognostičkih faktora” (broj projekta III 41022), u okviru koga je izvedeno istraživanje o miokardnim mostovima. Ovaj projekat finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Vlade Republike Srbije.

Profesoru dr Goranu Stankoviću, dopisnom članu Srpske akademije nauka i umetnosti, direktoru Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, na velikom razumevanju, prijateljskoj i moralnoj podršci pri izradi ove doktorske disertacije.

Mojim dragim kolegama iz Sale za kateterizaciju srca Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, **ass dr Milanu Dobriću**, **profesoru dr Vladanu Vukčeviću**, **profesoru dr Siniši Stojkoviću**, **docentu dr Dejanu Orliću**, **Docentu dr Jovici Šaponjskom**, **dr sci med Miodragu Dikiću**, i **ass dr Miloradu Tešiću** na podršci i pomoći u izradi ovog rada.

Profesorki dr Jeleni Stepanović, **ass dr Vojislavu Gigi**, i svom osoblju Kabineta za ergometriju Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, na velikom trudu, strpljenju i pomoći u izradi ovog rada.

Rendgen tehničarima i medicinskim tehničarima i medicinskim sestrama iz Sale za kateterizaciju srca Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, na saradnji, predusretljivosti, velikom trudu i strpljenju tokom izrade ove doktorske disertacije.

Mr sci med Dr Gordani Draganić, dr sci med Zorici Petrašinović i svom osoblju Dnevne bolnice Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, koji su mi obezbedili i omogućili dostupnost svim podacima relevantnim za izradu ove doktorske disertacije.

Profesoru dr Milanu Petroviću, mr sci med Olgi Petrović i svom osoblju Kabineta za ehokardiografiju Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, na saradnji, strpljenju i pomoći u izradi ovog rada.

Mom dragom prijatelju **mr sci el. Ljubomiru Dujakoviću** (St. Jude Medical) na velikoj podršci, strpljenju, trudu i posvećenosti u neposrednoj analizi invazivnih funkcionalnih parametara.

Mom dragom prijatelju **docentu dr Ivanu Soldatoviću sa Instituta za statistiku i informatiku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu**, na nesebičnoj pomoći u istraživačkom procesu i statističkoj obradi podataka.

Rad posvećujem sinu **Nikoli** i supruzi **Marijani** koja je uvek i često na svoju štetu podržavala moje ambicije, što je svaki moj uspeh doživljavala kao svoj, i koja mi je u najtežim trenucima života svojom ljubavlju i nesebičnom podrškom davala snage i podstreka da nastavim dalje...

REZIME

UVOD: Miokardni most (MM) predstavlja urođenu anomaliju toka epikardijalne koronarne arterije čija je osnovna karakteristika sistolna kompresija njenog intramiokardnog segmenta sa manjim ili većim stepenom dinamskog suženja lumena koje "nestaje" tokom dijastole. Imajući u vidu da MM predstavlja dinamičnu, tranzitornu stenozu koja zavisi od jačine ekstravaskularne kompresije intramiokardnog segmenta arterije, nekoliko autora sugerisalo je da je za procenu njegove funkcionalne značajnosti neophodna inotropna stimulacija miokarda koja se najbolje postiže intravenskim davanjem dobutamina. Pokazano je da se vazodilatatorni test za procenu koronarne rezerve protoka (CFR) i frakcione rezerve protoka (FFR) može izvoditi i primenom visokih doza dobutamina intravenski ($>20 \mu\text{g/kg/min}$) za koje je utvrđeno da imaju isti efekat na mikrocirkulaciju kao i adenzin, delujući direktno na β_2 -adrenergičke receptore u intramiokardnim arteriolama. Escaned i sar. su prvi pokazali da se funkcionalna značajnost MM može postići samo merenjem d-FFR nakon inotropne stimulacije dobutaminom i isključivanjem sistolne komponente srčanog ciklusa za koju je utvrđeno da ima značajan i negativan uticaj na vrednost konvencionalne FFR. Značaj d-FFR za procenu funkcionalne značajnosti MM je utoliko veći ako se ima u vidu da su novija istraživanja pokazala da klinički simptomi i objektivni znaci miokardne ishemije kod bolesnika sa ovom anomalijom koronarne arterije značajno koreliraju sa maksimalnim stepenom redukcije lumena intramiokardnog segmenta arterije u dijastoli, a ne sa maksimalnim stepenom njegove sistolne kompresije. Međutim, u dosadašnjoj literaturi nema podataka o dijagnostičkom i prognostičkom značaju konvencionalne i d-FFR dobijene primenom adenzinskog i dobutaminskog testa kod bolesnika sa izolovanim MM.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA: Primarni cilj ove studije je da se utvrdi dijagnostički značaj konvencionalne i d-FFR dobijene nakon iv. aplikacije adenzina ($140 \mu\text{g/kg/min}$) i iv. aplikacije dobutamina ($10-50 \mu\text{g/kg/min}$) u proceni funkcionalne značajnosti MM. Cilj je i da se utvrdi od kojih angiografskih parametara zavisi funkcionalna značajnost MM i vrednosti invazivnih funkcionalnih parametara dobijenih primenom adenzinskog i dobutaminskog testa (konvencionalna i d-FFR).

METODOLOGIJA: Ovo je prospektivna studija u koju je uključeno 60 simptomatskih i asimptomatskih bolesnika (45 muškaraca i 15 žena, prosečnih godina starosti 57 ± 9 godina) sa MM na levoj prednjoj descendentnoj koronarnoj arteriji (LAD) čiji je stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije bio $\geq 50\%$ dijametra stenozе nakon

intrakoronarnog davanja nitroglicerina. Svi bolesnici su najpre ispitivani u pogledu postojanja kliničkih simptoma ishemije miokarda (tipična ili atipična stabilna angina pektoris, poremećaji srčanog ritma i/ili nespecifični simptomi (slabost, malaksalost), nestabilna angina pektoris, akutni infarkt miokarda sa ili bez elevacije ST segmenta). Potom su svim bolesnicima uradjeni: ehokardiografski pregled srca; treadmill stres-ehokardiografski (SEHO) test; dijagnostička koronarna angiografija standardnom procedurom uz istovremeno merenje konvencionalne FFR nakon iv. aplikacije adenzina (ADO: 140 µg/kg/min) i iv. aplikacije dobutamina (DOB: 10-50 µg/kg/min) u segmentu LAD distalno od MM. Postproceduralno su mereni: d-FFR dobijena primenom adenzinskog i dobutaminskog testa, koja je definisana kao količnik između srednjeg intrakoronarnog krvnog pritiska distalno od MM i srednjeg aortnog krvnog pritiska dobijenih tokom dijastole u uslovima maksimalne hiperemije indukovane adenzinom i dobutaminom; i angiografski parametri (dužina intramiokardnog segmenta arterije, minimalni luminalni dijametar [MLD], procenat dijametra stenoze [DS], procenat area stenoze [AS], referentni dijametar [RD]) putem kvantitativne koronarne angiografije (QCA), u nivou MM, kao i proksimalno i distalno od njega, u svim fazama srčanog ciklusa, u bazalnim uslovima (BL), 1 minut nakon intrakoronarnog davanja 200 µg nitroglicerina (NTG), i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax).

REZULTATI: U ukupnoj ispitivanoj populaciji, "simptomatski" MM je imalo 50 bolesnika (83,3%), a "asimptomatski" MM 10 bolesnika (16,7%). Trideset i osam bolesnika (76%) je imalo tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične i atipične), dok je 12 bolesnika (24%) imalo akutni koronarni sindrom (AKS). Devetnaest bolesnika (19/60=31,7%) je imalo pozitivan SEHO test za ishemiju miokarda, i ovaj test je bio pozitivan isključivo u grupi simptomatskih bolesnika sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris. U svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon ic. davanja NTG i nakon iv. davanja DOBmax), procenat DS intramiokardnog segmenta arterije u ranoj dijastoli je bio značajno manji od procenta DS MM u sistoli (BL: 37,17±9,79 vs. 48,69±11,53%, p<0,001; NTG: 47,66±9,23 vs. 63,59±10,46%; p<0,001; DOBmax: 52,86±12,80 vs. 76,56±12,14%, p<0,001), ali i značajno veći u odnosu na procenat DS MM u sredini (BL: 37,17±9,79 vs. 29,63±8,73%, p<0,001; NTG: 47,66±9,23 vs. 34,15±9,45%, p<0,001; DOBmax: 52,86±12,80 vs. 39,20±10,07%, p<0,001), i kraju dijastole (BL: 37,17±9,79 vs. 26,93±8,65%, p<0,001; NTG: 47,66±9,23 vs. 30,95±9,03%, p<0,001; DOBmax: 52,86±12,80 vs. 35,90±9,93%, p<0,001). Iako je procenat DS MM u sredini dijastole bio značajno veći u odnosu na procenat DS MM na kraju dijastole u svim uslovima merenja (BL: 29,63±8,73 vs. 26,93±8,65%, p<0,001; NTG: 34,15±9,45 vs. 30,95±9,03%, p<0,001; DOBmax: 39,20±10,07 vs. 35,90±9,93%,

$p < 0,001$), stvarna razlika između njihovih srednjih vrednosti je bila veoma mala i iznosila je 2,95-3,3%. U grupi SEHO pozitivnih bolesnika, procenat DS MM DOBmax je bio značajno veći u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na procenat DS MM NTG (sistola: $82,53 \pm 12,48$ vs. $66,21 \pm 12,68\%$, $p < 0,001$; rana dijastola: $65,58 \pm 10,89$ vs. $53,26 \pm 10,72\%$, $p < 0,001$; sredina dijastole: $49,42 \pm 7,07$ vs. $41,05 \pm 7,72\%$, $p < 0,001$; kasna dijastola: $46,16 \pm 6,42$ vs. $38,32 \pm 7,43\%$, $p < 0,001$) i procenat DS MM BL (sistola: $82,53 \pm 12,48$ vs. $49,63 \pm 11,05\%$, $p < 0,001$; rana dijastola: $65,58 \pm 10,89$ vs. $40,00 \pm 9,99\%$, $p < 0,001$; sredina dijastole: $49,42 \pm 7,07$ vs. $32,79 \pm 8,34\%$, $p < 0,001$; kasna dijastola: $46,16 \pm 6,42$ vs. $30,11 \pm 7,57\%$, $p < 0,001$). U grupi SEHO negativnih bolesnika, procenat DS MM DOBmax je bio značajno veći samo u sistoli u odnosu na procenat DS MM NTG ($73,72 \pm 11,03$ vs. $62,35 \pm 9,14\%$, $p < 0,001$) i procenat DS MM BL ($73,72 \pm 11,03$ vs. $48,25 \pm 11,86\%$, $p < 0,001$); u ranoj dijastoli je bio značajno veći u odnosu na procenat DS MM BL ($46,83 \pm 8,52$ vs. $35,83 \pm 9,52\%$, $p < 0,001$), ali ne i u odnosu na procenat DS MM NTG ($46,83 \pm 8,52$ vs. $45,00 \pm 7,15\%$, $p = 0,549$); i u sredini i na kraju dijastole je bio značajno veći u odnosu na procenat DS MM NTG i procenat DS MM BL (sredina dijastole: $34,35 \pm 7,26$ vs. $30,88 \pm 8,43\%$, $p = 0,015$; $34,35 \pm 7,26$ vs. $28,13 \pm 8,06\%$, $p < 0,001$; kasna dijastola: $31,03 \pm 7,21$ vs. $27,45 \pm 7,53\%$, $p = 0,005$; $31,03 \pm 7,21$ vs. $25,42 \pm 8,80\%$, $p < 0,001$). Međutim, uprkos statističkoj značajnosti, ukupna stvarna razlika u svim uslovima merenja između srednjih vrednosti procenta DS MM izmerenim u sredini i na kraju dijastole je bila mala i iznosila je 5,61-6,22%. ROC analiza je pokazala da granične vrednosti MLD MM DOBmax $\leq 1,06$ mm u ranoj dijastoli, procenta DS MM DOBmax $\geq 55\%$ u ranoj dijastoli i procenta DS MM DOBmax $\geq 38\%$ na kraju dijastole imaju najveću senzitivnost i specifičnost za otkrivanje bolesnika sa MM koji imaju ishemiju miokarda na SEHO testu (MLD MM DOBmax u ranoj dijastoli: AUC 0,933; 95%CI: 0,866-1,000; $p < 0,001$; senzitivnost 84%, specifičnost 90%; procenat DS MM DOBmax u ranoj dijastoli: AUC 0,931; 95%CI: 0,868-0,993; $p < 0,001$; senzitivnost 90%, specifičnost 85%; procenat DS MM DOBmax na kraju dijastole: AUC 0,952; 95%CI: 0,901-1,000; $p < 0,001$; senzitivnost 100%, specifičnost 83%).

Izvodljivost adenozijskog testa za procenu FFR je iznosila 93,3% (56/60), dok je izvodljivost dobutaminskog testa iznosila 100% (60/60). Konvencionalna FFR je bila značajno manja nakon iv. aplikacije ADO u odnosu na FFR u bazalnim uslovima ($0,84 \pm 0,04$ vs. $0,92 \pm 0,03$, $p < 0,001$), kao i nakon iv. aplikacije DOBmax u odnosu na FFR u bazalnim uslovima ($0,84 \pm 0,06$ vs. $0,92 \pm 0,03$, $p < 0,001$), ali nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti FFR ADO i FFR DOBmax ($0,84 \pm 0,04$ vs. $0,84 \pm 0,06$, $p = 0,852$). Dijastolna-FFR je bila značajno manja nakon iv. aplikacije ADO u odnosu na d-FFR u

bazalnim uslovima ($0,79 \pm 0,08$ vs. $0,89 \pm 0,04$, $p < 0,001$), kao i nakon iv. aplikacije DOBmax u odnosu na d-FFR u bazalnim uslovima ($0,76 \pm 0,08$ vs. $0,89 \pm 0,04$, $p < 0,001$), ali je i d-FFR DOBmax bila značajno manja u odnosu na d-FFR ADO ($0,76 \pm 0,08$ vs. $0,79 \pm 0,08$, $p = 0,018$). Konvencionalna FFR dobijena primenom adenozienskog i dobutaminskog testa se nije značajno razlikovala u odnosu na rezultate SEHO testa (FFR ADO: $0,84 \pm 0,04$ vs. $0,83 \pm 0,06$, $p = 0,396$; FFR DOBmax: $0,83 \pm 0,08$ vs. $0,84 \pm 0,04$, $p = 0,584$). Dijastolna-FFR DOBmax je bila značajno manja u grupi SEHO pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu SEHO negativnih ($0,70 \pm 0,07$ vs. $0,79 \pm 0,06$, $p < 0,001$), ali ne i d-FFR ADO ($0,79 \pm 0,07$ vs. $0,78 \pm 0,09$, $p = 0,613$). ROC analiza je pokazala da granična vrednost d-FFR DOBmax $\leq 0,76$ ima najveću senzitivnost (95%), specifičnost (95%), pozitivnu prediktivnu vrednost (90%) i negativnu prediktivnu vrednost (98%) za otkrivanje bolesnika sa MM koji imaju ishemiju miokarda na SEHO testu (AUC 0,927; 95%CI: 0,833-1,000; $p < 0,001$). Ukupna dijagnostička vrednost testa je iznosila 95%. Utvđeno je odlično slaganje između 2 dijagnostička testa u proceni ishemije miokarda koji su predstavljeni kao dihotomne kategorijske varijable: d-FFR DOBmax (0 = $> 0,76$; 1 = $\leq 0,76$) i rezultata SEHO testa (0 = nema ishemije; 1 = ima ishemije) - kappa vrednost 0,886, $p < 0,001$. Multivarijatna linearna regresiona analiza je pokazala da je najvažniji nezavisni prediktor vrednosti d-FFR DOBmax bio procenat DS MM DOBmax u ranoj dijastoli (nestandardizovani koeficijent B: -0,003; 95%CI: -0,004--0,001; beta koeficijent: -0,412; R^2 : 0,243; $p = 0,007$). Ako ishemiju miokarda prikažemo kroz vrednost d-FFR DOBmax i predstavimo je kao dihotomnu kategorijsku varijablu (0 = $> 0,76$; 1 = $\leq 0,76$), ROC analizom dobijamo iste granične vrednosti MLD MM DOBmax $\leq 1,06$ mm u ranoj dijastoli i procenta DS MM DOBmax $\geq 55\%$ u ranoj dijastoli koje najbolje diskriminišu bolesnike sa MM sa i bez ishemije miokarda prema vrednostima d-FFR DOBmax, sa nešto manjom senzitivnošću i praktično istom specifičnošću u odnosu na diskriminaciju bolesnika sa i bez ishemije miokarda prema rezultatima SEHO testa (MLD MM DOBmax u ranoj dijastoli: AUC 0,876; 95%CI: 0,778-0,974; $p < 0,001$; senzitivnost 75%, specifičnost 87%; procenat DS MM DOBmax u ranoj dijastoli: AUC 0,898; 95%CI: 0,807-0,989; $p < 0,001$; senzitivnost 85%, specifičnost 85%). Nezavisni prediktori ishemije miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa MM bili su d-FFR DOBmax (OR 0,807; 95%CI: 0,666-0,978; $p = 0,028$), MLD MM DOBmax u ranoj dijastoli (OR 0,916; 95%CI: 0,867-0,967; $p = 0,001$), procenat DS MM DOBmax u ranoj dijastoli (OR 1,247; 95%CI: 1,005-1,548; $p = 0,045$), i procenat DS MM DOBmax na kraju dijastole (OR 1,362; 95%CI: 1,075-1,725; $p = 0,011$).

ZAKLJUČCI: U ovoj studiji pokazano je da značajna dekompresija intramiokardnog segmenta arterije nastaje tek u sredini, a ne na početku dijastole. I drugo, pokazano je da je dekompresija arterije u nivou MM istovremeno i nepotpuna, i da praktično dostiže svoj maksimum upravo u sredini dijastole. Dekompresija intramiokardnog segmenta arterije je dakle istovremeno usporena i nepotpuna, i ovaj fenomen se naziva “kasna dijastolna relaksacija” intramiokardnog segmenta arterije, i danas se smatra glavnim hemodinamskim poremećajem kod MM. U ovoj studiji je pokazano da stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije ne utiče na pojavu na pojavu kliničkih simptoma i ishemije miokarda kod bolesnika sa MM. Najvažniji nezavisni prediktori ishemije miokarda na SEHO testu su bili MLD MM DOBmax u ranoj dijastoli $\leq 1,06$ mm i procenat DS MM DOBmax $\geq 55\%$ u ranoj dijastoli, kao i procenat DS MM DOBmax na kraju dijastole $\geq 38\%$. U ovoj studiji je prvi put pokazano da se kod bolesnika sa MM koji imaju objektivno dokazanu ishemiju miokarda, ova anomalija koronarne arterije pri inotropnoj i hronotropnoj stimulaciji dobutaminom ponaša kao fiksna koronarna stenoza zbog značajno oštećene dekompresije intramiokardnog segmenta arterije, koja se pogoršava sa ubrzanjem srčane frekvencije i skraćenjem dijastole. Ovim smo pokazali da uloga dobutamina u proceni funkcionalne značajnosti MM nije u povećavanju ekstravaskularne kompresije intramiokardnog segmenta arterije kako se to do sada mislilo, već da dobutamin ima glavnu ulogu u ispitivanju načina dekompresije arterije u nivou MM tokom povećanih metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom u uslovima povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema (fizički ili emotivni stres). Ovo je prva studija koja je pokazala da je d-FFR dobijena primenom dobutaminskog testa, a ne primenom adenzina, bolja u predikciji ishemije miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa izolovanim MM. Dijastolna-FFR DOBmax $\leq 0,76$ je bila jedan od nezavisnih prediktora ishemije miokarda kod ovih bolesnika. Ova granična vrednost d-FFR DOBmax za procenu funkcionalne značajnosti MM je ista kao i granična vrednost d-FFR ADO za procenu funkcionalne značajnosti fiksne koronarne stenozе. To znači da je ishemija miokarda univerzalan fenomen, bez obzira o kom se tipu koronarne lezije radi (fiksna stenoza, MM, ili koronarna ektazija). U ovoj studiji je pokazano da stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije ne utiče na vrednost konvencionalne i d-FFR dobijene primenom adenzinskog i dobutaminskog testa kod bolesnika sa MM. Ovo je prva studija koja je pokazala da su MLD MM DOBmax i procenat DS MM DOBmax izmereni u fazi rane dijastole bili jedini nezavisni prediktori vrednosti d-FFR DOBmax. Isto tako, najvažniji nezavisni prediktori ishemijske vrednosti d-FFR DOBmax ($\leq 0,76$) su bili MLD MM DOBmax $\leq 1,06$ mm u ranoj dijastoli i procenat DS MM DOBmax $\geq 55\%$ u ranoj

dijastoli. Ovim smo pokazali da na smanjenje d-FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa kod bolesnika sa MM, osim maksimalno postignute hiperemije, utiče i način dekompresije intramiokardnog segmenta arterije. U ovoj studiji pokazano je da nijedan klinički, angiografski i funkcionalni parametar nije uticao na pojavu akutne ishemije miokarda kod bolesnika sa MM, što znači da u tom procesu učestvuju neki drugi mehanizmi.

Ključne reči: miokardni most; miokardna ishemija; stres-ehokardiografski test; frakciona rezerva protoka; dijastolna frakciona rezereva protoka, adenozin; dobutamin; kvantitativna koronarna angiografija.

Naučna oblast: Interna medicina

Uža naučna oblast: Kardiologija

UDK broj: _____

SUMMARY

BACKGROUND: Myocardial bridging (MB) is a congenital anomaly characterized by systolic compression of the intramyocardial arterial segment with delay early diastolic artery relaxation and reduction of vessel luminal diameter in diastole. Previous studies suggest that adequate invasive hemodynamic assessment of MB should include inotropic stimulation with dobutamine because its dynamic nature depends on the degree of extravascular coronary compression. It has been shown that high doses of dobutamine infusion ($>20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) have the same vasodilatory effect on the microcirculation as well as adenosine regardless of whether ischemia is present, directly mediated by β_2 -adrenergic receptors in the intramyocardial arterioles contributing to a decrease in myocardial resistance and an increase in myocardial blood flow. Study by Escaned and al. showed that the functional assessment of MB should include d-FFR measurement after inotropic stimulation with dobutamine, and with simultaneous exclusion of the significant and negative influence of systolic negative pressure gradient across the MB on the conventional FFR value. The significance of d-FFR for the functional assessment of MB is even greater if one takes into account that recent studies have shown that the clinical symptoms and objective signs of myocardial ischemia in patients with this coronary artery anomaly had a significant correlation with maximal diastolic luminal diameter reduction, but not with maximal systolic luminal diameter reduction of the intramyocardial arterial segment. Yet, there are no data in the current literature about diagnostic and prognostic significance of both conventional and d-FFR obtained during adenosine and dobutamine infusions in patients with isolated MB.

OBJECTIVES: The primary goal of this study was to evaluate hemodynamic relevance of MB by conventional and d-FFR measurements with vasodilative and inotropic challenge, in the context of exercise stress-induced myocardial ischemia. This study also evaluated the relationship between stress-induced wall motion abnormalities, physiologic and morphologic features of MB.

METHODS: The present study is a prospective study which included 60 symptomatic and asymptomatic patients (45 males and 15 females, mean age 57 ± 9 years) with angiographic evidence of isolated MB on the left anterior descending artery (LAD) and significant systolic compression of intramyocardial arterial segment ($\geq 50\%$ diameter stenosis obtained by quantitative coronary angiography and after i.v. administration of nitroglycerin). All patients were evaluated for clinical symptoms defined as stable angina (typical or atypical), non-

specific symptoms (palpitations, fatigue), unstable angina, and acute coronary syndrome with or without ST elevation. Resting two-dimensional echocardiography, treadmill-exercise stress-echocardiography (ExSE) and standard diagnostic coronary angiography with simultaneous evaluation of conventional FFR in the distal segment of LAD during both adenosine (ADO: 140 µg/kg/min) and dobutamine infusions (DOB: 10-50 µg/kg/min), were performed in all patients. Diastolic-FFR after both adenosine and dobutamine infusion was analyzed off-line, and calculated as the ratio of mean intracoronary pressure distal to the MB and mean aortic pressure, both measured during diastolic phase of cardiac cycle. Additionally, a detailed frame-by-frame quantitative coronary angiography analysis of the MB-length, interpolated reference diameter, minimal luminal diameter (MLD), percent diameter stenosis (DS), and area stenosis (AS) at the most severe site of the MB, during cardiac cycle at following time points: at end systole, early-, mid-, and end-diastole, were performed. All angiographic images were obtained at baseline, at least 1 min after intracoronary administration of 200 µg of nitroglycerin (NTG) and at the end of dobutamine infusion (DOBmax).

RESULTS: In overall study population, a "symptomatic" MB had 50 patients (83,3%) and "asymptomatic" MB 10 patients (16,7%). Thirty-eight patients (76%) presented with stable angina (typical and atypical), while 12 patients (24%) presented with acute coronary syndrome (ACS). Nineteen patients (19/60 = 31,7%) had a positive ExSE for myocardial ischemia, and this test was positive exclusively in the group of symptomatic MB-patients who presented with stable angina. In all measurement conditions (at baseline, after ic. administration of NTG, and after iv. infusion of DOBmax), the percent DS of intramiocardial arterial segment at early-diastole was significantly lower than the percent DS MB during systole (BL: 37,17±9,79 vs. 48,69±11,53%, $p<0,001$; NTG: 47,66±9,23 vs. 63,59±10,46%; $p<0,001$; DOBmax: 52,86±12,80 vs. 76,56±12,14%, $p<0,001$, respectively), but also significantly higher than the percent DS MB at mid-diastole (BL: 37,17±9,79 vs. 29,63±8,73%, $p<0,001$; NTG: 47,66±9,23 vs. 34,15±9,45%, $p<0,001$; DOBmax: 52,86±12,80 vs. 39,20±10,07%, $p<0,001$, respectively), and the percent DS MB at end-diastole (BL: 37,17±9,79 vs. 26,93±8,65%, $p<0,001$; NTG: 47,66±9,23 vs. 30,95±9,03%, $p<0,001$; DOBmax: 52,86±12,80 vs. 35,90±9,93%, $p<0,001$, respectively). Although the percent DS MB at mid-diastole was significantly higher than the percent DS MB at end-diastole in all measurement conditions (BL: 29,63±8,73 vs. 26,93±8,65%, $p<0,001$; NTG: 34,15±9,45 vs. 30,95±9,03%, $p<0,001$; DOBmax: 39,20±10,07 vs. 35,90±9,93%, $p<0,001$, respectively), actual difference between their mean values was very small and amounted

between 2,95 and 3,3%. In the ExSE-positive group of MB-patients, the percent DS MB DOBmax was significantly higher in all phases of the cardiac cycle compared to the percent DS MB NTG (end-systole: $82,53 \pm 12,48$ vs. $66,21 \pm 12,68\%$, $p < 0,001$; early-diastole: $65,58 \pm 10,89$ vs. $53,26 \pm 10,72\%$, $p < 0,001$; mid-diastole: $49,42 \pm 7,07$ vs. $41,05 \pm 7,72\%$, $p < 0,001$; end-diastole: $46,16 \pm 6,42$ vs. $38,32 \pm 7,43\%$, $p < 0,001$, respectively) and the percent DS MB BL (end-systole: $82,53 \pm 12,48$ vs. $49,63 \pm 11,05\%$, $p < 0,001$; early-diastole: $65,58 \pm 10,89$ vs. $40,00 \pm 9,99\%$, $p < 0,001$; mid-diastole: $49,42 \pm 7,07$ vs. $32,79 \pm 8,34\%$, $p < 0,001$; end-diastole: $46,16 \pm 6,42$ vs. $30,11 \pm 7,57\%$, $p < 0,001$, respectively). In the ExSE-negative group of MB-patients, the percent DS MB DOBmax was significantly higher during systole compared to the percent DS MB NTG ($73,72 \pm 11,03$ vs. $62,35 \pm 9,14\%$, $p < 0,001$) and the percent DS MB BL ($73,72 \pm 11,03$ vs. $48,25 \pm 11,86\%$, $p < 0,001$); at early-diastole was significantly higher than the percent DS MB BL ($46,83 \pm 8,52$ vs. $35,83 \pm 9,52\%$, $p < 0,001$), but not compared to the percent DS MB NTG ($46,83 \pm 8,52$ vs. $45,00 \pm 7,15\%$, $p = 0,549$); and at mid- and end-diastole was significantly higher compared to the percent DS MB NTG and percent DS MB BL (mid-diastole: $34,35 \pm 7,26$ vs. $30,88 \pm 8,43\%$, $p = 0,015$; $34,35 \pm 7,26$ vs. $28,13 \pm 8,06\%$, $p < 0,001$; end-diastole: $31,03 \pm 7,21$ vs. $27,45 \pm 7,53\%$, $p = 0,005$; $31,03 \pm 7,21$ vs. $25,42 \pm 8,80\%$, $p < 0,001$, respectively). However, despite statistical significance in this group of MB-patients, the total actual difference in all measurement conditions between the mean values of the percent DS MB measured at mid- and end-diastole was small and amounted between 5,61 and 6,22%. ROC analysis showed that the cut-off values of MLD MB DOBmax $\leq 1,06$ mm at early-diastole, the percent DS MB DOBmax $\geq 55\%$ at early-diastole and the percent DS MB $\geq 38\%$ at end-diastole have the highest sensitivity and specificity for the detection of MB-patients who have myocardial ischemia on ExSE (MLD MB DOBmax at early-diastole: AUC 0,933; 95%CI: 0,866-1,000; $p < 0,001$; sensitivity 84%, specificity 90%; percent DS MB DOBmax at early-diastole: AUC 0,931; 95%CI: 0,868-0,993; $p < 0,001$; sensitivity 90%, specificity 85%; percent DS MB DOBmax at end-diastole: AUC 0,952; 95%CI: 0,901-1,000; $p < 0,001$; sensitivity 100%, specificity 83%, respectively).

Feasibility for determining FFR during ADO was 56/60 (93,3%) and during DOB was 60/60 (100%), respectively. Conventional FFR was significantly lower after ADO compared to FFR at baseline ($0,84 \pm 0,04$ vs. $0,92 \pm 0,03$, $p < 0,001$), as well as after DOBmax ($0,84 \pm 0,06$ vs. $0,92 \pm 0,03$, $p < 0,001$), but there was no significant difference between FFR ADO and FFR DOBmax ($0,84 \pm 0,04$ vs. $0,84 \pm 0,06$, $p = 0,852$). Diastolic-FFR was significantly lower after ADO compared to d-FFR at baseline ($0,79 \pm 0,08$ vs. $0,89 \pm 0,04$, $p < 0,001$), as well as after DOBmax ($0,76 \pm 0,08$ vs. $0,89 \pm 0,04$, $p < 0,001$), but d-FFR DOBmax was also significantly

lower than d-FFR ADO ($0,76 \pm 0,08$ vs. $0,79 \pm 0,08$, $p=0,018$). Conventional FFR during ADO and DOBmax did not differ significantly in relation to the ExSE results (FFR ADO: $0,84 \pm 0,04$ vs. $0,83 \pm 0,06$, $p=0,396$; FFR DOBmax: $0,83 \pm 0,08$ vs. $0,84 \pm 0,04$, $p=0,584$, respectively). Diastolic-FFR DOBmax was significantly lower in the ExSE-positive group of MB-patients compared to the Ex-SE-negative group ($0,70 \pm 0,07$ vs. $0,79 \pm 0,06$, $p<0,001$) but not d-FFR ADO ($0,79 \pm 0,07$ vs. $0,78 \pm 0,09$, $p=0,613$). ROC analysis identifies the optimal d-FFR DOBmax cut-off 0,76 (AUC 0,927; 95%CI: 0,833-1,000; $p<0,001$) with a sensitivity and specificity of 95%, positive predictive value of 90%, and negative predictive value of 98%, for detection of MB-patients who have myocardial ischaemia on the ExSE. The overall diagnostic value of the test was 95%. The classification agreement between dichotomized values of two categorical variables (d-FFR DOBmax: 0 = $>0,76$; 1 = $\leq 0,76$; ExSE results: 0 = without stress-induced myocardial ischemia, 1 = with stress-induced myocardial ischemia) was high (kappa value = 0,886, $p<0,001$). Multivariate linear regression analysis showed that the most important independent predictor of d-FFR DOBmax values was the percent DS MB DOBmax at early-diastole (non-standardized coefficient B: 0,003; 95%CI: -0,004--0,001; beta coefficient: -0,412; R^2 : 0,243; $p=0,007$). If myocardial ischemia is represented by the d-FFR DOBmax value which is presented as a dichotomous categorical variable (0 = $>0,76$; 1 = $\leq 0,76$), ROC analysis yields the same cut-off values of MLD MB DOBmax $\leq 1,06$ mm at early-diastole and the percent DS MB DOBmax $\geq 55\%$ at early-diastole that best discriminates MB-patients with and without myocardial ischemia according to the values of d-FFR DOBmax, with the less sensitivity and the same specificity compared to discrimination of MB-patients with and without myocardial ischemia according to ExSE results (MLD MB DOBmax at early-diastolic: AUC 0,876; 95%CI: 0,778-0,974; $p<0,001$; sensitivity 75%, specificity 87%; percent DS MB DOBmax at early-diastole: AUC 0,898; 95%CI: 0,807-0,989; $p<0,001$; $p<0,001$; sensitivity 85%, specificity 85%, respectively). Multivariate logistic regression analysis showed that the independent predictors of myocardial ischemia in ExSE in MB-patients were d-FFR DOBmax (OR 0,807; 95%CI: 0,666-0,978; $p=0,028$), MLD MB DOBmax at early-diastole (OR 0,916; 95%CI: 0,867-0,967; $p=0,001$), the percent DS MB DOBmax at early-diastole (OR 1,247; 95%CI: 1,005-1,548; $p=0,045$), and the percent DS MB DOBmax at end-diastole (OR 1,362; 95%CI: 1,075-1,725; $p=0,011$).

CONCLUSIONS: This study demonstrated that the significant decompression of intramyocardial arterial segment occurs at mid-, but not at early-diastole. Additionally, it was demonstrated that the MB decompression is incomplete at the same time, and that practically reaches its maximum at mid-diastole. Hence, the MB decompression is slow and incomplete, and this phenomenon is known as "delay early diastolic artery relaxation", which is considered as the main hemodynamic disorder of MB. This study showed that the systolic compression of the intramyocardial arterial segment does not affect the appearance of clinical symptoms and myocardial ischaemia. The most important independent predictors of myocardial ischemia on ExSE were MLD MB DOBmax at early-diastole $\leq 1,06$ mm and the percent DS MB DOBmax $\geq 55\%$ at early-diastole, as well as the percent DS MB DOBmax $\geq 38\%$ at end-diastole. This is the first study showing that MB in patients who have documented myocardial ischaemia on non-invasive provocation test acts as a fixed coronary stenosis during inotropic and chronotropic stimulation with dobutamine, due to significant impaired of the MB decompression, which is exacerbated by the acceleration of the heart rate and the shortening of diastole. Thus, we have shown that the major role of dobutamine in the functional assessment of MB is not to increase extravascular MB compression as previously thought, but rather to evaluate the intramyocardial arterial decompression during increased myocardial oxygen consumption in conditions with increased activity of the sympathetic autonomic nervous system (physical and/or emotional stress). Furthermore, this is the first study showing that d-FFR during inotropic stimulation with high-doses of dobutamine, in comparison to vasodilation with adenosine, provides a more reliable functional significance of MB correspondent to ExSE in MB-patients. Diastolic-FFR DOBmax $\leq 0,76$ was one of the independent predictors of myocardial ischemia in these patients. This cut-off value of d-FFR during DOBmax in the functional assessment of MB is the same as the cut-off value of d-FFR during ADO in the functional assessment of fixed coronary. That means that previously well established criteria for myocardial ischemia on invasive and non-invasive stress test are unique, regardless of the type of coronary lesion (fixed coronary stenosis, myocardial bridging or coronary ectasia). This is also the first study showing that the MB systolic compression does not affect the value of both conventional and d-FFR after ADO and DOBmax in MB-patients. MLD MB DOBmax and the percent MB DOBmax measured at early-diastole were the only independent predictors of d-FFR DOBmax values. Similarly, the most important independent predictors of the ischemic value of d-FFR DOBmax ($\leq 0,76$) were MLD MM DOBmax $\leq 1,06$ mm at early-diastole and the percent DS MB DOBmax $\geq 55\%$ at early-diastole. Thus, we have shown that the reduction of d-FFR during dobutamine

infusion in MB-patients is affected not only by the maximal achieved hyperaemia, but also by the impaired decompression of the intramyocardial arterial segment. In this study, any clinical, angiographic and functional parameters were not related to the occurrence of acute myocardial ischemia in MB-patients, which means that other mechanisms are involved in this condition.

Key words: myocardial bridging; myocardial ischemia; stress-echocardiography test; fractional flow reserve; diastolic fractional flow reserve; adenosine; dobutamine; quantitative coronary angiography.

Scientific field: Internal medicine

Field of academic expertise: Cardiology

UDK number: _____

SADRŽAJ:

1. UVOD

1.1.	Anatomija koronarnih arterija	1
1.2.	Definicija miokardnog mosta	3
1.3.	Morfologija i klasifikacija miokardnog mosta	4
1.4.	Patofiziološki aspekti miokardnog mosta	8
1.4.1.	Miokardni most i miokardna ishemija	10
1.4.2.	Miokardni most i ateroskleroza	14
1.5.	Klinička prezentacija miokardnog mosta	16
1.6.	Dijagnostika miokardnog mosta	17
1.6.1.	Koronarna angiografija i intravaskularni ultrazvuk	17
1.6.2.	Regulacija koronarnog protoka i koronarna rezerva protoka (CFR)	18
1.6.3.	Procena koronarnog protoka i koronarne rezerve protoka	22
1.6.4.	Frakciona rezerva protoka (FFR). Definicija	24
1.6.5.	Frakciona rezerva protoka (FFR). Eksperimentalne osnove i merenje	26
1.6.6.	Frakciona rezerva protoka (FFR). Karakteristike i odnos prema neinvazivnim testovima za provokaciju miokardne ishemije	28
1.6.7.	Evaluacija koronarne rezerve protoka (CFR) i indeksa mikrovaskularne rezistencije (IMR)	30
1.7.	Racionalna osnova ispitivanja i radna hipoteza	32
2.	CILJ RADA	36

3. METODOLOGIJA

3.1.	Studirana populacija i dizajn studije	38
3.2.	Klinički simptomi ishemije miokarda i klinička prezentacija kod bolesnika sa miokardnim mostom	40
3.3.	Stres-ehokardiografski test i ehokardiografska analiza	42

3.4.	Invazivno merenje konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka, koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije	43
3.4.1.	Invazivno merenje konvencionalne frakcione rezerve protoka, koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije nakon intravenskog davanja adenzina	43
3.4.2.	Invazivno merenje konvencionalne frakcione rezerve protoka nakon intravenskog davanja dobutamina	46
3.4.3.	Merenje dijastolne frakcione rezerve protoka nakon intravenskog davanja adenzina i dobutamina	49
3.5.	Angiografska analiza	50
3.6.	Statistička analiza	52

4. REZULTATI

4.1.	Ispitivana populacija. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa miokardnim mostom na koronarnim arterijama	54
4.2.	Poređenje demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika sa miokardnim mostom	57
4.3.	Poređenje demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika sa miokardnim mostom sa rezultatima stres-ehokardiografskog testa	64
4.4.	Kvantitativna koronarna angiografija i angio-anatomske karakteristike miokardnih mostova u ispitivanoj populaciji	67
4.4.1.	Angiografske karakteristike miokardnih mostova u bazalnim uslovima u ispitivanoj populaciji	67
4.4.2.	Efekat nitroglicerina na angiografske karakteristike miokardnih mostova u ispitivanoj populaciji. Poredjenje sa angiografskim karakteristikama miokardnih mostova u bazalnim uslovima	71
4.4.3.	Efekat dobutamina na angiografske karakteristike miokardnih mostova u ispitivanoj populaciji. Poredjenje sa angiografskim karakteristikama miokardnih mostova u bazalnim uslovima i nakon davanja nitroglicerina	80

4.5.	Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim putem kvantitativne koronarne angiografije sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika uključenih u studiju	96
4.5.1.	Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim u bazalnim uslovima sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika uključenih u studiju	96
4.5.2.	Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim nakon intrakoronarnog davanja nitroglicerina sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika uključenih u studiju	105
4.5.3.	Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim nakon intravenskog davanja dobutamina sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika uključenih u studiju	114
4.6.	Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim putem kvantitativne koronarne angiografije sa rezultatima stres-ehokardiografskog testa	124
4.6.1.	Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim u bazalnim uslovima u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa	124
4.6.2.	Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim nakon intrakoronarnog davanja nitroglicerina u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa	129
4.6.3.	Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim nakon intravenskog davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa	135
4.6.4.	Ispitivanje interakcije između rezultata stres-ehokardiografskog testa i promena angiografskih parametara tokom celom srčanog ciklusa nakon davanja nitroglicerina i dobutamina kod podgrupa bolesnika sa miokardnim mostom sa i bez ishemijske miokarda u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa	140
4.6.4.1.	Efekat nitroglicerina i dobutamina na angiografske karakteristike miokardnih mostova kod bolesnika bez ishemijske miokarda na stres-ehokardiografskom testu	141
4.6.4.2.	Efekat nitroglicerina i dobutamina na angiografske karakteristike miokardnih mostova kod bolesnika sa ishemijskom miokarda na stres-ehokardiografskom testu	156

4.7.	Procena konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka nakon iv. davanja adenzina (140 µg/kg/min) i iv. davanja dobutamina (10-50 µg/kg/min) u ispitivanoj populaciji	170
4.7.1.	Izvodljivost merenja konvencionalne frakcione rezerve protoka nakon iv. davanja adenzina (140 µg/kg/min) i iv. davanja dobutamina. Efekti adenzina i dobutamina na sistemske i koronarne hemodinamske parametre	170
4.7.2.	Vrednosti konvencionalne frakcione rezerve protoka nakon iv. aplikacije adenzina (140 µg/kg/min) i iv. aplikacije dobutamina (10-50 µg/kg/min) u ispitivanoj populaciji. Uticaj sistemskih i koronarnih hemodinamskih parametara na frakcionu rezervu protoka	181
4.7.3.	Vrednosti dijastolne frakcione rezerve protoka nakon iv. aplikacije adenzina (140 µg/kg/min) i iv. aplikacije dobutamina (10-50 µg/kg/min) u ispitivanoj populaciji. Uticaj sistemskih i koronarnih hemodinamskih parametara na dijastolnu frakcionu rezervu protoka	187
4.7.4.	Efekat usisavanja i “overshooting” efekat tokom izvodjenja dobutaminskog testa za procenu frakcione rezerve protoka kod bolesnika sa miokardnim mostom	199
4.8.	Vrednosti koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije dobijene metodom termodilucije nakon iv. aplikacije adenzina (140 µg/kg/min) u ispitivanoj populaciji	207
4.9.	Poređenje vrednosti konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka nakon iv. aplikacije adenzina (140 µg/kg/min) i dobutamina (10-50 µg/kg/min) sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika sa miokardnim mostom	208
4.10.	Poređenje vrednosti koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika sa miokardnim mostom	212
4.11.	Poređenje vrednosti konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka nakon iv. aplikacije adenzina (140 µg/kg/min) i dobutamina (10-50 µg/kg/min) sa rezultatima stres-ehokardiografskog testa	213
4.12.	Poređenje vrednosti koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije sa rezultatima stres-ehokardiografskog testa	233

4.13. Poređenje vrednosti konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka nakon iv. aplikacije adenzina (140 µg/kg/min) i dobutamina (10-50 µg/kg/min) sa angiografskim parametrima miokardnih mostova dobijenim putem kvantitativne koronarne angiografije	233
4.14. Poređenje vrednosti koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije sa angiografskim parametrima miokardnih mostova dobijenim putem kvantitativne koronarne angiografije	238
4.15. Prediktori klinički manifestnog ("simptomatskog") miokardnog mosta	240
4.16. Prediktori funkcionalno značajnog (ishemijskog) miokardnog mosta	245
5. DISKUSIJA	248
6. ZAKLJUČCI	316
7. LITERATURA	325

LISTA SKRAĆENICA:

GS LKA - glavno stablo leve koronarne arterije

LAD - leva prednja descedenta koronarna arterija

Cx - cirkumfleksna koronarna arterija

RCA - desna koronarna arterija

PDA - zadnja descedentna koronarna arterija

PLA - posterolateralna grana

IVS - interventrikularni septum

MM - miokardni most

IBS - ishemijska bolest srca

SAP - stabilna angina pectoris

AKS - akutni koronarni sindrom

LK - leva komora

DK - desna komora

EFLK - ejekciona frakcija leve komore

SEHO - stres-ehokardiografski test

NTG - nitroglicerina

ADO - adenzin

DOB - dobutamin

DOBmax - maksimalna doza dobutamina

ATR - atropin

HR - srčana frekvencija

STA - sistolni arterijski krvni pritisak

DTA - dijastolni arterijski krvni pritisak

RPP - dvostruki proizvod

FFR - frakciona rezerva protoka

d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka

CFR - koronarna rezerva protoka

IMR - indeks mikrovaskularne rezistencije

Pa - srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa

Pv - srednji centralni venski krvni pritisak

Pd - srednji arterijski krvni pritisak u distalnom delu koronarne arterije (distalni intrakoronarni intrakoronarni pritisak) izmeren tokom celog srčanog ciklusa

d-Pa - srednji aortni krvni pritisak izmeren u dijastoli

d-Pd - srednji arterijski krvni pritisak u distalnom delu koronarne arterije (distalni intrakoronarni pritisak) izmeren u dijastoli

PCI - perkutana koronarna intervencija

CABG - aorto-koronarna bypass operacija

IVUS - intravaskularni ultrazvuk

OCT - optička koherentna tomografija

CCTA - kompjuterizovana tomografska koronarna angiografija

QCA - kvantitativna koronarna angiografija

MLD - minimalni luminalni dijametar

RD - referentni dijametar

DS - dijametar stenoze

AS - area stenoze

L - dužina

EKG - elektrokardiogram

1. UVOD

1.1. Anatomija koronarnih arterija

Arterijski sistem srca čoveka se sastoji od velikih arterijskih krvnih sudova koje kliničari nazivaju koronarnim arterijama i predstavljaju širi skup od koronarnih arterija anatomia iz aktuelne Nomina Anatomica. Dijametar ovih sudova iznosi nekoliko milimetara i oni se kao drvo granaju na male arterije i arteriole čiji je dijametar manji od 400 μm . U njih se ubrajaju glavno stablo leve koronarne arterije (GS LKA ili *a. coronaria sinistra*), leva prednja descendenta koronarna arterija (LAD odnosno *r. interventricularis anterior*) i njene bočne grane (dijagonalne i septalne), cirkumfleksna koronarna arterija (Cx odnosno *r. circumflexus*) sa svojim bočnim granama (optuzne ili marginalne), kao i desna koronarna arterija (RCA ili *a. coronaria dextra*) sa svoje dve završne grane – posterodescendentnom (PDA ili *r. interventricularis posterior*) i posterolateralnom granom (PLA ili *r. posterolateralis*)¹⁻³. Velike koronarne arterije čoveka, slično nekim drugim primatima, imaju najčešće subepikardijalni tok, odnosno nalaze se ispod tankog visceralnog lista srčane maramice (*epicardium*) u tkz. subepikardijalnom prostoru i normalno ne zalaze u miokard¹⁻³. Zato se nazivaju i epikardijalne koronarne arterije. Izuzetak od ovog pravila predstavljaju brojne prednje i zadnje septalne grane koje polaze od LAD i PDA koja je najčešće završna grana RCA ili, ređe, Cx što zavisi od tipa koronarne dominacije³⁻⁵. Ove septalne grane normalno prodiru kroz interventrikularni septum (IVS), zbog čega se još nazivaju i intramuralne grane ili perforatori, i imaju ulogu u njegovoj vaskularizaciji. Iako lokalizovane intramuralno unutar IVS, lumen septalnih grana se ne menja tokom srčanog ciklusa. Međutim, njihov lumen može biti komprimovan i okludiran u toku sistole, naročito u onim oboljenjima koja dovode do hipertrofije zida leve komore i IVS, kao što su aortna stenoza, arterijska hipertenzija i hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija³.

Srce čoveka pripada tipu B srca sisara koja se, u odnosu na položaj koronarnih arterija i njihov odnos sa miokardnim vlaknima, mogu podeliti na tri tipa¹⁻⁶:

Tip A. Kod ovog tipa koronarne arterije su lokalizovane unutar miokarda odnosno imaju intramiokardni tok. Ovaj tip srca postoji kod pacova, zamorčeta i hrčka.

Tip B. Kod ovog tipa koronarne arterije su lokalizovane u subepikardijalnom prostoru i ponekad mogu da zalaze u miokard. Ovaj tip srca postoji kod čoveka i nekih drugih primata kao što su majmuni (*Cercopithecus*, *Macaca fascicularis*), pas, mačka ili ovca^{1,2}.

Tip C. Kod ovog tipa koronarne arterije su lokalizovane u subepikardijalnom prostoru i gotovo nikada ne zalaze u miokard. Ovaj tip srca postoji kod konja i krave.

Epikardijalne koronarne arterije se vide na koronarnoj angiografiji i na njima može doći do stvaranja aterosklerotskog suženja (stenoze) koja dovodi do miokardne ishemije i različitih oblika ishemijske bolesti srca. Ove arterije, u normalnim uslovima, ne daju značajan otpor koronarnom protoku i služe uglavnom za dopremanje krvi u arterio-kapilarnu mrežu, pa se nazivaju i provodni krvni sudovi.

Arteriole su najmanji sprovodni krvni sudovi čiji je dijametar manji od 400 μm i okruženi su glatkim mišićnim ćelijama. Intramiokardne arteriole predstavljaju rezistentni deo koronarne cirkulacije, odnosno mikrocirkulaciju, i nazivaju se rezistentni krvni sudovi. Ovaj deo koronarne cirkulacije je odgovaran za obezbeđivanje potreba miokarda za kiseonikom, odnosno veličina koronarnog protoka je primarno regulisana rezistencijom intramiokardnih arteriola⁷⁻⁹. Na koronarnoj angiografiji ovaj deo koronarne cirkulacije se ne vidi jasno, a prikazuje se kao »četkast« prikaz kontrasta. Mikrocirkulacija se može podeliti na 2 dela: a) proksimalni deo sa prearteriolarnim krvnim sudovima veličine 400-100 μm , čiji je tonus regulisan i kontrolisan koronarnim protokom, pritiskom punjenja i miogenim tonusom, a modulisan autonomnim nervnim sistemom i endotelnom funkcijom, i b) distalni deo koji se sastoji od arteriola manjih od 100 μm , koji je pod uticajem prvenstveno perfuzionog pritiska i metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom¹⁰.

Kapilarna mreža nema granajuću, već mrežastu strukturu, sa veličinom od oko 5 μm ¹¹⁻¹². Miociti se nalaze unutar kapilarne mreže i povezani su sa zidom kapilara preko kolagena. Međutim, kapilarna mreža je takođe rastegljiva i nalazi se pod uticajem pritiska punjenja, kao i kontraktilnog stanja okolnih miocita. Gustina kapilarne mreže je oko 3500/mm² ¹³⁻¹⁴. Razmak između kapilara je oko 17 μm , dok je normalan dijametar miocita oko 18 μm - svaki miocit je praktično okružen kapilarima, i ova anatomska veza govori u prilog intenzivne funkcionalne veze¹⁵.

Dominantnost koronarne cirkulacije zavisi od toga koja koronarna arterija dospeva do mesta na donjoj strani srca (*facies diaphragmatica*) gde se koronarni žleb (*s. coronarius*) ukršta sa zadnjim međukomornim žlebom (*s. interventricularis posterior*), tkz. *crux cordis*, i daje PDA⁴. Prema Schlesinger-u postoje tri osnovna tipa koronarne dominacije:

1. **Desni tip koronarne dominacije.** Ovo je najčešći tip dominacije (više od 50% slučajeva) kod koga je dominantna RCA. U ovom slučaju, i PDA i PLA polaze od RCA, a RCA vaskularizuje ceo zid desne komore i papilarne mišiće, zadnju polovinu interventrikularnog septuma (IVS) i donji zid leve komore.
2. **Levi tip koronarne dominacije.** U 12-20% slučajeva, Cx, umesto RCA, dospeva do *crux cordis-a* i daje PDA, tako da je leva koronarna arterija dominantna. U ovom slučaju, leva koronarna arterija vaskularizuje praktično celo srce.
3. **Uravnoteženi, simetrični ili balansirani tip koronarne dominacije (kodominantnost).** U 4-30% slučajeva, i RCA i Cx dospevaju do *crux cordis-a* i daju grane koje se paralelno pružaju kroz zadnji međukomorni žleb (*s. interventricularis posterior*) ka vrhu srca.

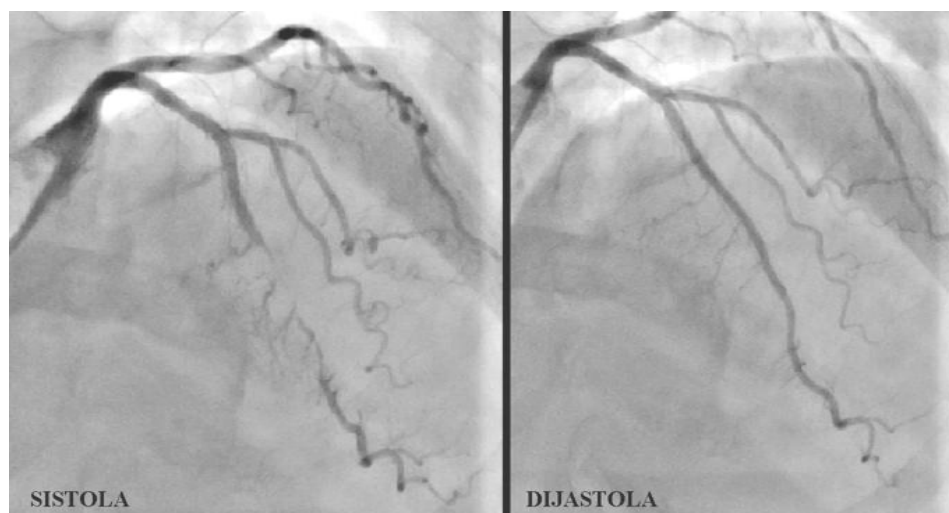
Bez obzira na tip koronarne dominacije, leva koronarna arterija uvek vaskularizuje najveći deo srca (levu pretkomoru, skoro ceo zid leve komore i IVS), tako da predstavlja funkcionalno značajniji arterijski krvni sud srca³⁻⁵.

1.2. Definicija miokardnog mosta

Ponekad, kraći ili duži segment epikardijalne koronarne arterije ili njene grane može biti prepokriven i/ili obavijen tanjim ili debljim slojem miokardnih vlakana, odnosno moglo bi se reći da koronarna arterija na svom putu može da „ponire” u miokard i da se potom „vrati“ u subepikardijum. Mišićna vlakna koja prepokrivaju koronarnu arteriju nazivaju se miokardni most („myocardial bridge“ anglosaksonskih autora), dok se intramiokardni segment koronarne arterije danas najčešće naziva tunelovana arterija („tunneled artery“)^{3,16-20}.

Miokardni most definisan je kao urođena anomalija toka epikardijalne koronarne arterije čija je osnovna karakteristika sistolna kompresija njenog intramiokardnog segmenta sa manjim ili većim stepenom funkcionalnog (dinamskog) suženja lumena^{3,17-20}. Prvi opis MM na autopsiji dao je Reyman (1737.), a potom i Black (1805.), dok je prva detaljna post-mortem analiza ove anomalije dokumentovana od strane Geiringera (1951.)^{17-18,21-24}. Prvi tipičan angiografski nalaz – „milking effect“ ili fenomen davljenja – opisali su Porstmann i Iwig 1960. godine²⁵.

Ovaj fenomen je posledica kompresije intramiokardnog segmenta koronarne arterije sa dinamskim suženjem njenog lumena tokom sistole koja „nestaje“ tokom dijastole (Slika 1.1.)^{5,17-18,21,25}.



Slika 1.1. Sistolna kompresija intramiokardnog dela leve prednje descendentne koronarne arterije (LAD) u njenom medijalnom segmentu sa dinamskim suženjem lumena arterije koje “nestaje“ u dijastoli.

1.3. Morfologija i klasifikacija miokardnog mosta

Miokardni most je najčešće lokalizovan u medijalnom segmentu LAD, i češće se javlja kod levog tipa koronarne dominacije^{3,17-18,26-28}. Na osnovu brojnih studija (Tabela 1.1.), utvrđeno je da je učestalost MM na koronarnim angiografijama veoma mala (0,5%-12%), za razliku od one ustanovljene na autopsijama (4,7%-86%) i studijama sa kompjuterizovanom tomografijom koronarnih arterija (5,7%-58%)^{17-20,26-42}. Jedan od razloga je svakako taj da se na angiografijama MM uočava samo na LAD, dok se na autopsijama i CTCA MM otkriva i na drugim koronarnim arterijama^{3,17-20,26-42}. Danas se smatra da na angiografsko prikazivanje MM najviše utiču lokalizacija MM, položaj intramiokardnog segmenta LAD u odnosu na IVS i prednji zid desne komore, i način premošćavanja koronarne arterije od strane miokardnih vlakana¹⁷⁻²⁰.

LOKALIZACIJA MIOKARDNOG MOSTA. Desna koronarna arterija i Cx se nalaze u *s. coronarius-u*, pa miokardna vlakna koja ih eventualno prekrivaju potiču od miokarda pretkomora koja nemaju veliku kontraktilnu snagu da bi izazvali angiografski vidljivu sistolnu kompresiju arterije. Stoga se MM na RCA i Cx ne prikazuju na koronarnim angiogramima. Njihov nalaz na ovim arterijama je slučajan nalaz na autopsijama, i prema nekim autorima predstavlja poseban entitet koji se naziva miokardna omča ili miokardna petlja („myocardial loop“ anglosaksonskih autora)^{6,18,27}. Sa druge strane, LAD i PDA se

nalaze u prednjem ili zadnjem međukomornom žlebu (*s. interventricularis anterior et posterior*), te miokardna vlakna koja ih prekrivaju potiču od miokarda komora koja imaju veliku kontraktilnu snagu i mogu da izazovu sistolnu kompresiju arterije.

Tabela 1.1. Učestalost miokardnog mosta (MM) na autopsiji, koronarnoj angiografiji, i kompjuterizovano tomografskoj koronarnoj angiografiji (CTCA).

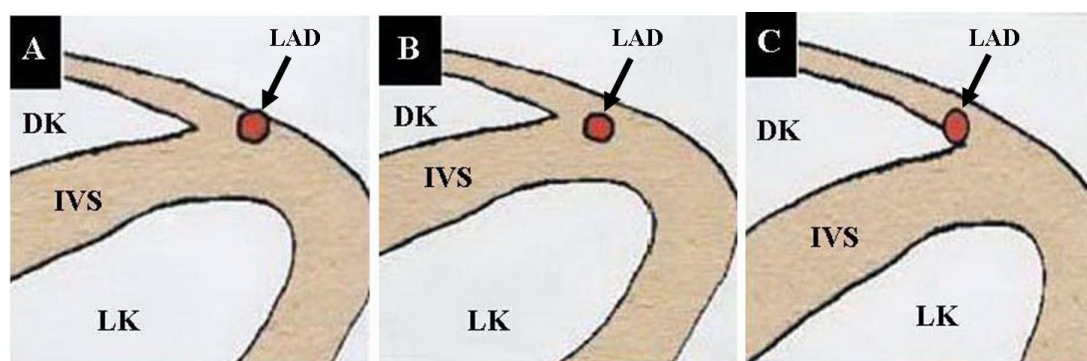
Autopsija (autor)	Uzorak (n)	MM (%)	MM na LAD (%)
Geiringer E ²⁴	100	23	LAD 100%
Edwards et al. ⁴³	276	5	Na svim KA, LAD 87%
Polacek P et al. ⁴⁴	70	86	Na svim KA, LAD 60%
Giampalmo et al. ⁴⁵	560	7	Na svim KA, LAD 95%
Lee and Wu ⁴⁶	108	58	LAD 100%
Penther et al. ⁴⁷	187	18	LAD 100%
Risse and Weiler ⁴⁸	1056	26	Na svim KA, LAD 88%
Ferreira et al. ⁴⁹	90	56	Na svim KA
Baptista and DiDio ⁵⁰	82	54	Na svim KA, LAD 35%
Ortale et al. ⁵¹	37	56	LAD (7% MM na koronarnim venama)
Teofilovski et al. ³⁸	575	4,7	LAD 100%
Nikolic et al. ³⁹	80	36,3	Na svim KA, LAD 53,4%
Kosinski and Grzybiak ⁵²	100	41	Na svim KA
Koronarna angiografija (autor)	Uzorak (n)	MM (%)	MM na LAD (%)
Noble et al. ²⁹	5250	0,5	Svi pacijenti, LAD 100%
Binet et al. ⁵³	700	0,7	Svi pacijenti, LAD 100%
Ishimori et al. ⁵⁴	313	1,6	Svi pacijenti, LAD 100%
Greenspan et al. ³¹	1600	0,9	Svi pacijenti, LAD 100%
Rossi et al. ³²	1146	4,5	Svi pacijenti, LAD 100%
Voß et al. ⁵⁵	848	2,5	Svi pacijenti, LAD 100%
Kramer et al. ³⁵	658	12	Svi pacijenti, LAD 100%
Angelini et al. ⁵⁶	1100	4,5	Svi pacijenti, LAD 100%
Garcia et al. ⁵⁷	936	4,9	Svi pacijenti, LAD 100%
Wymore et al. ⁵⁸	64	33	Pacijenti kojima je transplantirano srce
Somanath et al. ⁵⁹	1500	1,1	Svi pacijenti, LAD 100%
Gallet et al. ⁶⁰	1920	1,0	Svi pacijenti, LAD 100%
Diefenbach et al. ⁶¹	1780	3,5	Svi pacijenti, LAD 100%
Juilliere et al. ⁶²	7467	0,8	Svi pacijenti, LAD 100%
Harikrishnan et al. ⁶³	3200	0,6	Svi pacijenti, LAD 100%
CTCA (autor)	Uzorak (n)	MM (%)	MM na LAD (%)
Ko et al. ⁶⁴	401	5,7	Svi pacijenti, LAD 100%
Kawawa et al. ⁶⁵	148	15,8	Na svim KA, LAD 91%
Konen et al. ⁶⁶	118	30,5	Na svim KA, LAD 94%
Leschke et al. ⁶⁷	150	28,7	Na svim KA, LAD 98%
Jodocy et al. ⁶⁸	221	23	Svi pacijenti, LAD 100%
La Grutta et al. ⁶⁹	277	30	Na svim KA, LAD 85%
Kim et al. ⁷⁰	300	58	Svi pacijenti, LAD 100%
Lubarsky et al. ⁷¹	245	44	Svi pacijenti, LAD 100%
Cademartiri et al. ⁷²	543	4,9	Svi pacijenti, LAD 100%
Zeina et al. ⁷³	300	26	Na svim KA, LAD 91%
Atar et al. ⁷⁴	169	7	Na svim KA, LAD 68,5%
Lazoura et al. ⁷⁵	875	21	Svi pacijenti, LAD 100%

MM – miokardni most, LAD – leva prednja descendentna koronarna arterija, KA – koronarna arterija;

CTCA - kompjuterizovano tomografska koronarna angiografija.

SAVREMENA KLASIFIKACIJA MIOKARDNOG MOSTA. Ova anatomska klasifikacija MM odnosi se na LAD kao arterije kod koje je ova anomalija najčešće prisutna i sa mogućim kliničkim manifestacijama⁶⁶. Glavnu ulogu u određivanju anatomskog tipa MM ima kompjuterizovano tomografska koronarna angiografija (CTCA)⁶⁶. Postoje tri anatomska tipa MM koji su definisani prema dubini intramiokardnog segmenta LAD i njegovoj lokalizaciji u odnosu na IVS i prednji zid desne komore:

- a. **Površni (superficialni) tip MM.** Kod ovog tipa MM intramiokardni segment LAD nalazi se u međukomorskom žlebu, dok miokardna vlakna uglavnom perpendikularno premošćavaju arteriju sa njene gornje strane, te retko dovode do njene sistolne kompresije. Ovaj tip MM je obično asimptomatski (Slika 1.2.A)^{18,27,43,49,53,66,76}.
- b. **Duboki (intramuralni) tip MM.** Kod ovog tipa MM intramiokardni segment LAD je lokalizovan ispod međukomorskog žleba, u dubljim slojevima IVS. Longitudinalna miokardna vlakna koja polaze od vrha desne komore i usmerena su ka IVS, premošćavaju arteriju poprečno, koso ili spiralno, a nekada je obaviju i celom njenom cirkumferencijom. Zbog načina premošćavanja intramiokardnog segmenta LAD, dolazi do značajne sistolne kompresije i uvijanja arterije sa posledičnom ishemijom miokarda (Slika 1.2.B)^{18,27,43,49,66,76}.
- c. **Intrakavitarni tip (desni ventrikularni) tip MM.** Ranije se smatrao podtipom dubokog tipa MM, a prema savremenoj klasifikaciji izdvojen je kao poseban tip. Kod ovog tipa MM intramiokardni segment LAD je lokalizovan duboko ispod međukomorskog žleba i prolazi kroz prednji zid desne komore u neposrednoj blizini IVS, a ponekad može da prolazi i kroz njenu šupljinu (Slika 1.2.C)^{49,66,76}.



Slika 1.2. Klasifikacija miokardnog mosta (MM) (shematski prikaz transverznog preseka srca na kompjuterizovanoj tomografskoj koronarnoj angiografiji, CTCA): A. Površni (superficialni) tip MM; B. Duboki (intramuralni) tip MM; C. Intrakavitarni (desni ventrikularni) tip MM. MM - miokardni most, LAD - leva prednja descendentna koronarna arterija, LK - leva komora, DK – desna komora, IVS – interventrikularni septum. Modifikovano prema Konen E, et al. J Am Coll Cardiol 2007;49(5):587-593.⁶⁶

Vidimo da što je MM dublje lokalizovan unutar IVS, on se sve više priblažava prednjem zidu desne komore kroz koji može da prolazi, ali nekada može i da prolazi kroz samu šupljinu desne komore. Sa kliničkog aspekta, površni tip MM je klinički nem i asimptomatski, i ne zahteva dalje ispitivanje u pogledu njegove funkcionalne značajnosti¹⁹.

Ostali faktori koji utiču na angiografsko prikazivanje MM su: debljina MM, dužina intramiokardnog segmenta koronarne arterije, kontraktilna sposobnost miokarda, prisustvo ili odsustvo masnog i/ili vezivnog tkiva oko MM, tonus zida koronarnog arterijskog suda i postojanje opstrukcije koronarne arterije proksimalno od MM koja prouzrokuje smanjenje koronarnog protoka i pad intrakoronarnog pritiska distalno od MM¹⁷.

1.4. Patofiziološki aspekti miokardnog mosta

Dugo se smatralo da MM predstavlja samo anatomska varijaciju koronarne arterije, s obzirom da, u najvećem broju objavljenih radova, njegovo prisustvo nije bilo povezano sa postojanjem bilo kakvih kliničkih simptoma i/ili znakova ishemije miokarda. Međutim, u poslednjih 20-tak godina objavljeno je više radova u kojima je MM lokalizovan na LAD bio uzrok različitih oblika miokardne ishemije, te se postavilo pitanje da li je MM samo anatomska varijacija koronarne arterije^{6,17-21,31-33}. Iako se radi o urođenoj anomaliji toka koronarne arterije, primećeno je da su se kliničke manifestacije ishemijske bolesti srca (IBS) kod bolesnika sa izolovanim MM na LAD (bez pridružene aterosklerotske bolesti koronarnih arterija) javljale tek posle četvrte ili pete decenije života.

Morales i sar. su proučavali MM na LAD kod 39 autopsijskih slučajeva kod kojih nisu otkrivena druga srčana oboljenja kao što su koronarna bolest, valvularne mane, kardiomiopatije ili kongenitalne srčane anomalije⁷⁶. U 22 slučaja nađene su makroskopske i/ili mikroskopske patohistološke promene u onom delu miokarda koji vaskularizuje LAD sa MM (intersticijalna fibroza, ožiljna fibroza, „contraction-band nekroza“ ili fokalna fibroza). U svim ovim slučajevima, postojao je duboki tip MM na LAD što je ukazivalo na to da ovaj tip MM nije samo anatomska varijacija koronarne arterije, već i anomalija. U prilog tome ide i podatak da je 13 od 22 analizirana srca poticalo od osoba koje su umrle iznenadnom smrću, pri čemu je 6 osoba umrlo tokom fizičkog napora.

Pitanje kliničke značajnosti MM stvaralo je brojne kontroverze s obzirom na to da je do pred kraj XX veka koronarna angiografija bila jedina dijagnostička metoda za otkrivanje ove anomalije. Međutim, treba istaći da koronarna angiografija ima niz nedostataka.

Koronarni angiogram, predstavlja dvodimenzionalnu sliku anatomije koronarnih arterija uz postojanje relativno visokog procenta inter- i intra-personalne varijabilnosti u njegovom vizuelnom očitavanju⁷⁷. Drugo, koronarna angiografija ne može pouzdano da proceni patofiziološki značaj suženja lumena koronarne arterije, uključujući i koronarno suženje u nivou MM⁷⁸. Naime, pokazano je da su prognoza i kvalitet života koronarnih bolesnika bolje povezani sa funkcionalnim značajem koronarnog suženja nego sa angio-anatomskom slikom na koronarnom angiogramu⁷⁸. Takođe, pokazano je da je kod bolesnika sa angiografski značajnim suženjem lumena koronarne arterije, ishod bolesti bolje povezan sa obimom miokardne ishemije, a ne sa angiografskim stepenom koronarne stenozе⁷⁹⁻⁸⁰.

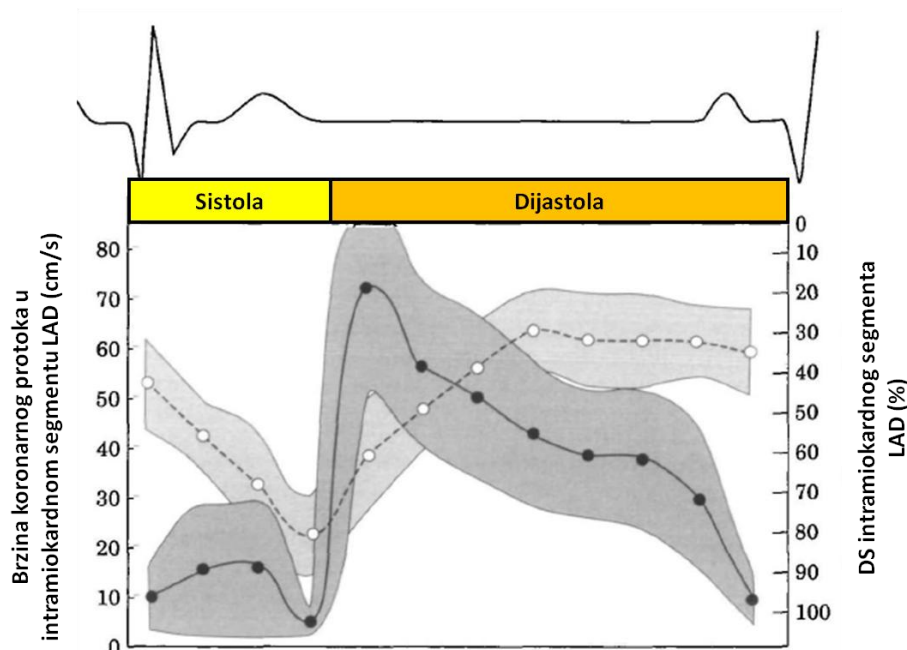
Naime, ranije se smatralo da na pojavu kliničkih simptoma i objektivnih znakova miokardne ishemije kod bolesnika sa izolovanim MM na LAD najviše utiče stepen sistolne kompresije njenog intramiokardnog segmenta, pa čak i da bolesnici sa značajnim stepenom sistolne kompresije arterije imaju isti morbiditet i mortalitet kao i bolesnici sa fiksnom koronarnom stenozom¹⁷⁻¹⁸. Međutim, ni u jednoj studiji do sada nije utvrđena značajna korelacija između stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije sa jedne strane, i kliničkih simptoma i objektivno dokazane miokardne ishemije sa druge. Diskrepanca između simptoma i znakova miokardne ishemije i angiografskog nalaza bila je posledica nerazumevanja morfoloških karakteristika MM i patofizioloških mehanizama koronarnog protoka kroz intramiokardni segment LAD, kao i proksimalno i distalno od njega. Primenom novih invazivnih i neinvazivnih dijagnostičkih metoda u kardiologiji, kao što su kvantitativna koronarna angiografija (QCA), intravaskularni ultrazvuk (IVUS), optička koherentna tomografija (OCT), intrakoronarni Doppler, merenje frakcione rezerve protoka (FFR) putem merenja intrakoronarnog pritiska, merenje koronarne rezerve protoka (CFR) i indeksa miokardne rezistencije (IMR) putem termodilucije, potom merenje CFR transtorakalnom Doppler ehokardiografijom, kao i komjuterizovana tomografija koronarnih arterija (CTCA), došlo se do novih saznanja o morfološkim karakteristikama ove anomalije i patofiziološkim aspektima koronarnog protoka kroz arteriju sa MM.

Brojne studije pokazale su da MM na LAD može da prouzrokuje IBS, i to putem dva različita mehanizma^{17-21,28}. Jedan mehanizam je direktna sistolna kompresija intramiokardnog segmenta LAD sa njenom usporenom i nepotpunom relaksacijom (dekompresijom) tokom dijastole koja dovodi do smanjenja koronarne rezerve protoka i posledične miokardne hipoperfuzije. Drugi mehanizam je razvoj aterosklerotskog procesa u onom segmentu LAD koji se nalazi proksimalno od MM.

1.4.1. Miokardni most i miokardna ishemija

U početku se smatralo da na pojavu kliničke prezentacije IBS kod bolesnika sa izolovanim MM na LAD najviše utiče stepen sistolne kompresije njenog intramiokardnog segmenta. Međutim, ni u jednoj studiji do sada nije utvrđena značajna korelacija između stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije sa jedne strane, i kliničkih simptoma i objektivno dokazane miokardne ishemije sa druge. Diskrepanca između kliničkih simptoma i objektivnih znakova ishemije miokarda sa jedne strane, i angiografskog nalaza sa druge, bila je posledica nerazumevanja morfoloških karakteristika MM i patofizioloških mehanizama koronarnog protoka kroz intramiokardni segment LAD, kao i proksimalno i distalno od njega.

Brojne angiografske studije sa IVUS-om i QCA-om su pokazale da kompresija intramiokardnog segmenta LAD koja počinje u sistoli u značajnoj meri perzistira i tokom rane dijastole, odnosno da značajnija dekompresija arterije u nivou MM počinje u sredini, a ne na početku dijastole (Slika 1.3.)⁸¹⁻⁸⁸. I drugo, pokazano je da je dekompresija intramiokardnog segmenta LAD istovremeno i nepotpuna, odnosno da kompresija arterije u nivou MM u izvesnom stepenu postoji i u sredini i na kraju dijastole (mid-to-late diastole) (Slika 1.3.)⁸¹⁻⁸⁸. Dakle, dekompresija intramiokardnog segmenta LAD je istovremeno usporena i nepotpuna, i ovaj fenomen se danas naziva „kasna dijastolna relaksacija“ intramiokardnog segmenta koronarne arterije („delay early diastolic artery relaxation“), i danas se smatra glavnim hemodinamskim poremećaje kod MM⁸¹⁻⁸⁸. Kvantitativnom koronarnom angiografijom utvrđeno je da je srednja vrednost maksimalne sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bila 71%, dok je srednja vrednost kompresije intramiokardnog segmenta koronarne arterije u sredini i na kraju dijastole bila 35%, a da je 12% bolesnika imalo suženje lumena arterije u nivou MM >50% u sredini i na kraju dijastole^{81,83}. Studije sa IVUS-om pokazale su i da je sistolna kompresija LAD po pravilu ekscentrična, a da MM ima karakterističan izgled polumeseca („half-moon“ sign) – vidi se kao anehogena promena polumesečastog oblika koja se nalazi između epikardijalnog tkiva i intramiokardnog segmenta LAD koji okružuje (Slika 1.6.)^{81,85-86}.

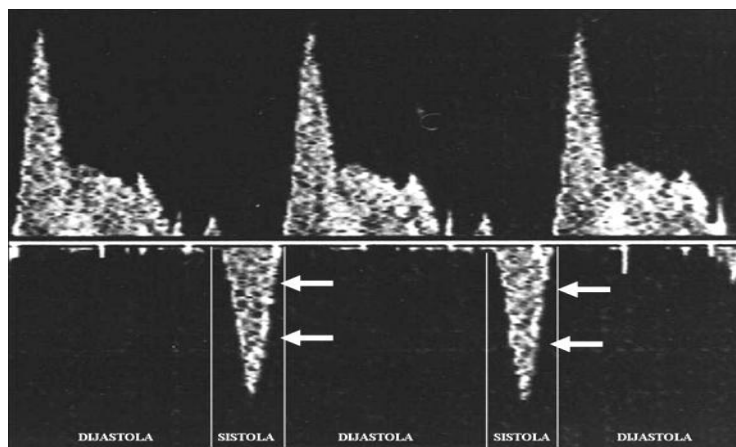


Slika 1.3. Shematski prikaz promene dijametra stenozе (DS) intramiokardnog segmenta leve prednje descendente koronarne arterije (LAD) izmerene kvantitativnom koronarnom angiografijom (QCA) tokom celog srčanog ciklusa (zeleni kružići i crvene strelice). Na slici je prikazana i kriva brzine dijastolnog protoka krvi u intramiokardnom segmentu LAD tokom celog srčanog ciklusa (crni kružići). Uočava se da je u fazi rane dijastole, kada i dalje perzistira značajna kompresija intramiokardnog segmenta LAD, koronarni protok najveći. LAD - leva prednja descendenta koronarna arterija. Modifikovano prema Schwarz ER, et al. Eur Heart J 1997;18:434-442.⁸³

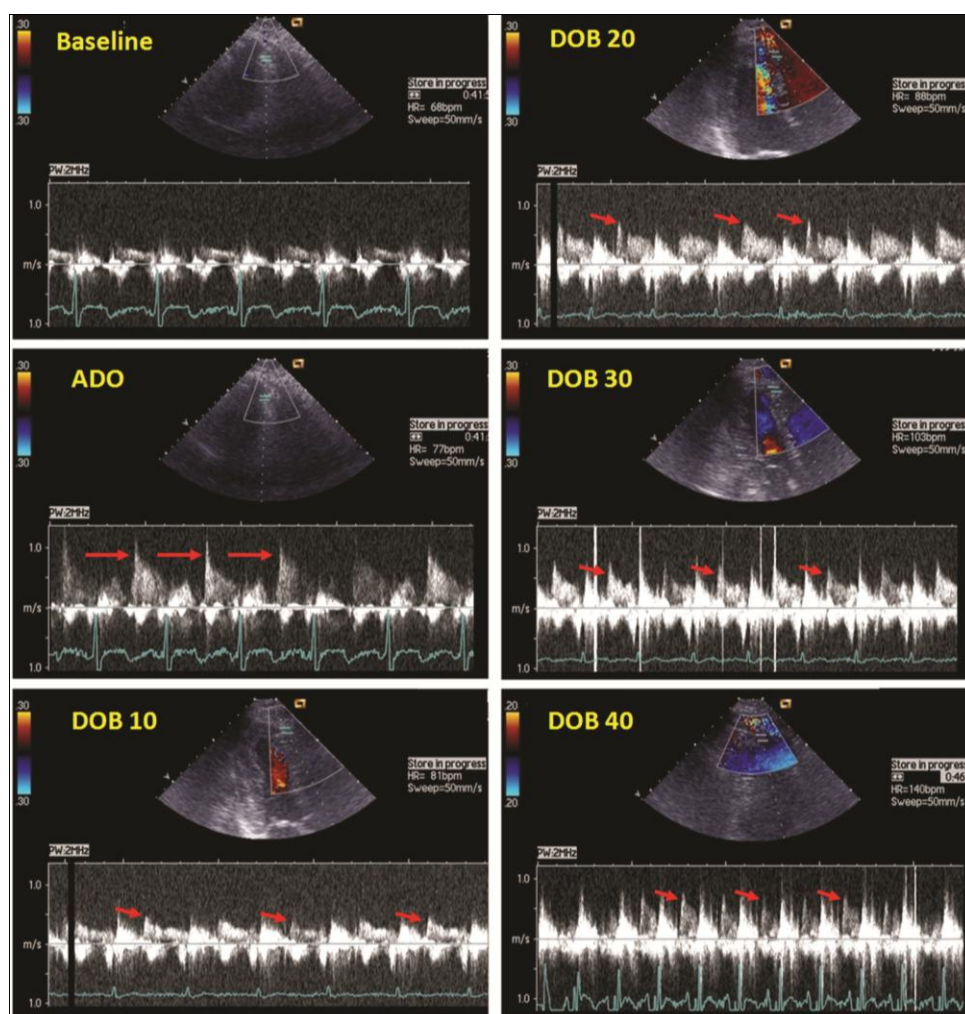
Studije sa intrakoronarnom Doppler žicom i transtorakalnom Doppler ehokardiografijom pokazale su da u intramiokardnom segmentu LAD postoji poremećaj koronarnog protoka sa smanjenom brzinom ili potpunim odsustvom anterogradnog protoka krvi, u sistoli i karakterističnim izgledom krive brzine dijastolnog protoka krvi - dijastolni „finger tip“ ili „spike and dome“ fenomen (Slika 1.4., i Slika 1.5)^{81-83,86-88}. Ovaj fenomen karakteriše brza akceleracija i potom brza deceleracija protoka krvi u ranoj dijastoli, kao i „plato“ brzine protoka krvi u sredini i na kraju dijastole^{81-83,86-88}. Kod normalne i zdrave koronarne arterije, zbog naglog smanjenja rezistencije na nivou mikrocirkulacije u fazi rane dijastole, dolazi do stvaranja perfuzionog gradijenta pritiska (koronarni perfuzioni pritisak) koji predstavlja razliku između srednjeg dijastolnog pritiska u aorti i srednjeg centralnog venskog krvnog pritiska. Zbog stvaranja perfuzionog gradijenta pritiska u dijastoli dolazi do dijastolnog ubrzanja protoka krvi koji normalno dostiže svoj maksimum u sredini dijastole. Međutim, kod postojanja MM, zbog usporene dekompresije intramiokardnog segmenta LAD i povećanog otpora u nivou MM naročito u fazi rane dijastole, dolazi do naglog ubrzanja

koronarnog protoka koje dostiže svoj maksimum upravo u ranoj dijastoli. Potom, ukoliko je dekompresija u sredini i na kraju dijastole relativno očuvana, smanjuje se otpor u nivou MM, te dolazi do naglog pada brzine protoka sve do određenog stabilnog nivoa („plato“ brzine protoka) koji postoji u sredini i na kraju dijastole, kada je lumen intramiokardnog segmenta arterije praktično konstantan (Slika 1.4., i Slika 1.5)^{81-83,86-88}. Međutim, ukoliko je dekompresija intramiokardnog segmenta LAD značajno oštećena, što je naročito izraženo pri fizičkom naporu i ubrzanoj srčanoj frekvenciji usled skraćanja dijastole, može doći do značajnog smanjenja dijastolnog protoka krvi u segmentu arterije distalno od MM, što prouzrokuje smanjenje perfuzije miokarda, naročito njegovog subendokardnog sloja, i posledične ishemije^{19,89-90}.

Merenjem koronarne rezerve protoka (CFR) intrakoronarnom Doppler žicom nakon intrakoronarnog davanja adenzina ili tokom atrijalnog pejsinga, utvrđeno je da je on značajno veći u segmentu LAD proksimalno od MM u odnosu na distalni segment, kao i da je značajno manji od normalne vrednosti (<3,0) u segmentu LAD distalno od MM^{81-83,86}. Kvalitativnom analizom Doppler krive brzine protoka uočeno je i postojanje retrogradnog toka krvi proksimalno od MM tokom sistole koje nastaje kao posledica potiskivanja krvi kompresijom premošćujućih miokardnih vlakana na intramiokardni segment LAD (Slika 1.4.)^{81-83,86}.



Slika 1.4. Intrakoronarni Doppler: karakterističan izgled krive brzine dijastolnog protoka krvi u intramiokardnom segmentu leve prednje descendentne koronarne arterije (LAD) i distalno od nje: brza akceleracija i potom brza deceleracija protoka u ranoj dijastoli, kao i plato brzine protoka u sredini i na kraju dijastole („finger tip“ ili „spike and dome“ fenomen). Strelicama je označen retrogradni tok krvi u segment LAD proksimalno od miokardnog mosta (MM) tokom sistole. MM - miokardni most; LAD - leva prednja descendentna koronarna arterija. Modifikovano prema Ge J, et al. Eur Heart J 1999;20;1707–1716.⁸⁶



Slika 1.5. Procena koronarne rezerve protoka (CFR) transtorakalnom Doppler ehokardiografijom (TTDE). Crvenim strelicama je označen „finger tip“ fenomen: karakterističan izgled krive brzine dijastolnog protoka krvi u segmentu leve prednje descendentne koronarne arterije (LAD) distalno od miokardnog mosta (MM): brza akceleracija i potom brza deceleracija protoka u ranoj dijastoli, kao i plato brzine protoka u sredini i na kraju dijastole („finger tip“ ili „spike and dome“ fenomen). ADO - nakon iv. aplikacije adenozina; DOB - nakon iv. aplikacije dobutamina (10-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Aleksandric S, et al. Int J Cardiol 2016;225:37–45.⁸⁷

Dakle, glavni hemodinamski poremećaji kod MM na LAD su:

1. kasna dijastolna relaksacija intramiokardnog segmenta koronarne arterije sa perzistentnom redukcijom lumena u sredini i na kraju dijastole;
2. brza akceleracija i potom brza deceleracija protoka u ranoj dijastoli sa platoom brzine protoka u sredini i na kraju dijastole (dijastolni „finger tip“ fenomen);
3. smanjen CFR u segmentu LAD distalno od MM;
4. pojava retrogradnog toka krvi proksimalno od MM u sistoli.

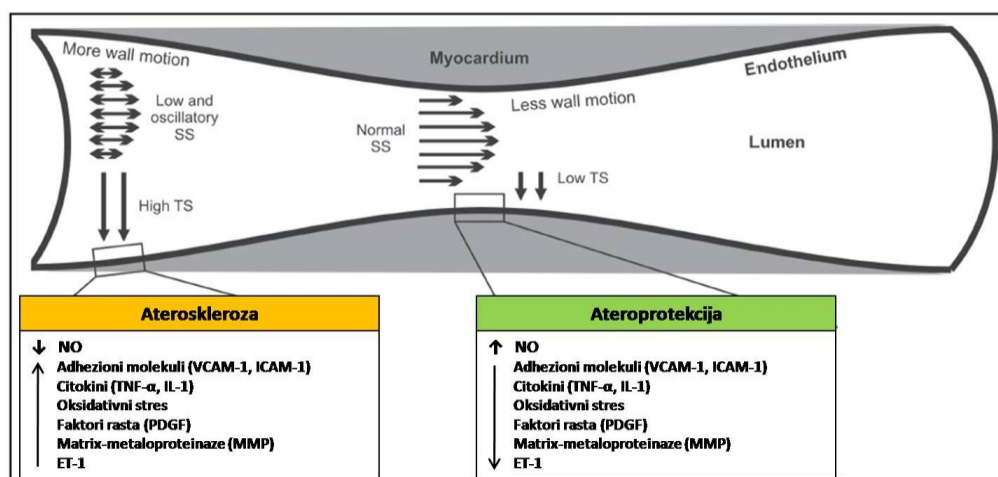
Prva tri hemodinamska poremećaja javljaju se u fazi rane i srednje dijastole, odnosno u fazi srčanog ciklusa kada su koronarni protok i miokardna perfuzija najveći. Takođe, treba imati u vidu da se koronarni protok uglavnom odvija u dijastoli (80-85%), a samo manjim delom u sistoli (15-20%), što naročito važi za LAD. Ni u jednoj studiji do sada nije utvrđena značajna korelacija između stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD i kliničke prezentacije IBS kod bolesnika sa izolovanim MM. Zato se sa pravom postavilo pitanje da li klinička simptomatologija kod bolesnika sa izolovanim MM korelira i u kojoj meri sa stepenom redukcije lumena intramiokardnog segmenta LAD u dijastoli. Schwarz i sar. su analizirali do sada najveću grupu bolesnika, njih 157, sa angiografski otkrivenim izolovanim MM u medijalnom segmentu LAD u pogledu postojanja simptoma i/ili znakova miokardne ishemije, objektivnih znakova ishemije stres-ehokardiografskim testom i izmenjene intrakoronarne hemodinamike (QCA, CFR i brzine koronarnog protoka merenog pomoću intrakoronarne Doppler žice)⁹¹. Oni su pokazali da klinički simptomi i objektivni znaci miokardne ishemije kod ovih bolesnika značajno koreliraju sa maksimalnim stepenom redukcije lumena intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole ($r=0,95$, $p<0,001$), a ne sa maksimalnim stepenom njegove sistolne kompresije ($r=0,32$, $p=0,63$)⁹¹.

1.4.2. Miokardni most i ateroskleroza

Približno polovina bolesnika sa otkrivenim MM u medijalnom segmentu LAD ima i pridruženu aterosklerotsku bolest koronarnih arterija^{27,29,92}. Brojne patohistološke, angiografske i kompjuterizovano-tomografske (MDCT-multi-detector computer tomography) studije pokazale su da je predilekciono mesto za nastanak ateroskleroze segment LAD proksimalno od MM, dok su intramiokardni i distalni segment LAD uglavnom zaštićeni od aterosklerotskog procesa^{17-20,24,27-28,37,93-101}. Tačan mehanizam nastanka ateroskleroze u proksimalnom segmentu LAD još uvek nije dovoljno poznat. Ipak, novija istraživanja upućuju na zaključak da dominantnu ulogu u ovom procesu ima poremećena hemodinamika i fiziologija koronarnog protoka koja doprinosi stvaranju zone niskog shear stresa proksimalno od MM, a koji je odgovoran za formiranje i razvoj aterosklerotskog plaka^{17-19,28,102-103}. Dokazano je da tokom sistole dolazi do retrogradnog toka krvi proksimalno od MM što prouzrokuje pojavu bidirekcionog i nelaminarnog (turbulentnog) protoka sa razvojem niskog i oscilatornog shear stresa (Slika 1.6.)^{17-21,28,82,85,104}. U intramiokardnom segmentu LAD, kao i distalno od njega, koronarni protok ostaje unidirekciono, a shear stres normalan ili čak visok

koji deluje protektivno na endotelnu funkciju (Slika 1.6.)^{17-21,28,82,85,104}. Nizak i oscilatorni shear stres sa malom prosečnom vrednošću ($<1,5 \text{ N/m}^2$) dovodi do povećane produkcije proaterogenih vazoaktivnih supstanci, kao što su endotelni azot-oksidi sintetaza (eNOS), endothelin-1 (ET-1) i angiotenzin-konvertujući enzim (ACE), što pogoduje formiranju i razvoju aterosklerotskog plaka^{17-20,104-106}. Sa druge strane, shear stres sa prosečnom vrednošću između $1,5 \text{ N/m}^2$ i $7,0 \text{ N/m}^2$ povećava produkciju azot-oksida (NO) u endotelnim ćelijama i smanjuje produkciju proaterogenih supstanci^{17-20, 104-106}.

Ovoj teoriji idu u prilog i patohistološke studije u kojima je utvrđeno da se endotelne ćelije u nivou MM razlikuju po obliku i rasporedu u odnosu na endotelne ćelije proksimalno od MM^{18,28,107-110}. Endotelne ćelije u nivou MM su vretenastog oblika, orijentisane spiralno celom dužinom intramiokardnog segmenta LAD što ukazuje da je intima pod uticajem visokog shear stresa, dok su endotelne ćelije proksimalno od MM zaravnjene, poligonalne i polimorfne čime se potvrđuje postojanje niskog shear stresa u segmentu LAD proksimalno od MM^{18,28,107-110}.



Slika 1.6. Zahvaljujući unidirekcionom koronarnom protoku, u intramiokardnom segmentu leve prednje descedentne koronarne arterije (LAD) postoji nizak tenzioni stres (TS) i normalan ili visok shear stres (SS) koji deluju ateroprotektivno. Suprotno, zbog retrogradnog toka krvi proksimalno od miokardnog mosta (MM) u sistoli dolazi do pojave bidirekcionog i nelaminarnog (turbulentnog) protoka krvi sa razvojem visokog TS i niskog SS koji pogoduju razvoju ateroskleroze. TS - tenzioni stres; SS - shear stres; ET-1 – endothelin-1; ICAM-1 – intercelularni adhezioni molekul-1; IL-1 – interleukin-1; MMP – matrix-metaloproteinaza; NO – azot-monoksid; PDGF – trombocitni faktor rasta; TNF-α – tumor nekrotični faktor-alfa; VCAM-1 – vaskularni ćeliski adhezioni molekul-1. Modifikovano prema Chatzizisis Y, et al. Can J Cardiology 2009;25:219–222.¹⁰⁴

Intima intramiokardnog segmenta LAD je značajno tanja u odnosu na segment LAD proksimalno i distalno od MM (66,3 vs. 406,6 μm) i ne sadrži masne ćelije i modifikovani (sintetički) tip glatkih mišićnih ćelija koji ima ulogu u sintezi kolagenih i elastičnih vlakana u procesu ateroskleroze^{17-18,110-113}. Prisustvo fiziološkog (kontraktilnog) tipa i odsustvo modifikovanog (sintetičkog) tipa glatkih mišićnih ćelija u intimi intramiokardnog segmenta LAD ukazuje na negativnu korelaciju između MM i ateroskleroze¹⁷.

1.5. Klinička prezentacija miokardnog mosta

Miokardni most je najčešće asimptomatski. Međutim, utvrđeno je da MM na LAD može biti uzrok različitih oblika IBS (stabilna angina pectoris, akutni koronarni sindrom bez elevacije ST segmenta, akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta), prolazne disfunkcije leve komore, poremećaja srčanog ritma, pa čak i iznenadne srčane smrti^{6,17-21,29-31}. Schwarz i sar. podelili su simptomatske bolesnike sa izolovanim MM na LAD na tri tipa⁹¹:

Tip A: predstavljaju bolesnici kod kojih je MM slučajno otkriven na invazivnoj koronarnoj angiografiji ili CTCA, i koji nemaju dokumentovanu ishemiju miokarda niti poremećaj hemodinamike koronarnog protoka kroz arteriju sa MM. Ovi bolesnici ne zahtevaju terapiju.

Tip B: predstavljaju bolesnici sa MM koji imaju dokumentovanu ishemiju miokarda u zoni vaskularizacije arterije sa ovom anomalijom. Ovi bolesnici zahtevaju medikamentnu terapiju koja podrazumeva primenu beta-blokatora ili kalcijumskih antagonista, ukoliko su beta-blokatori kontraindikovani (hronična obstruktivna bolest pluća, bradikardija, AV-blok, srčana insuficijencija, pojačana hipoglikemija u pacijenata sa juvenilnim dijabetesom melitusom).

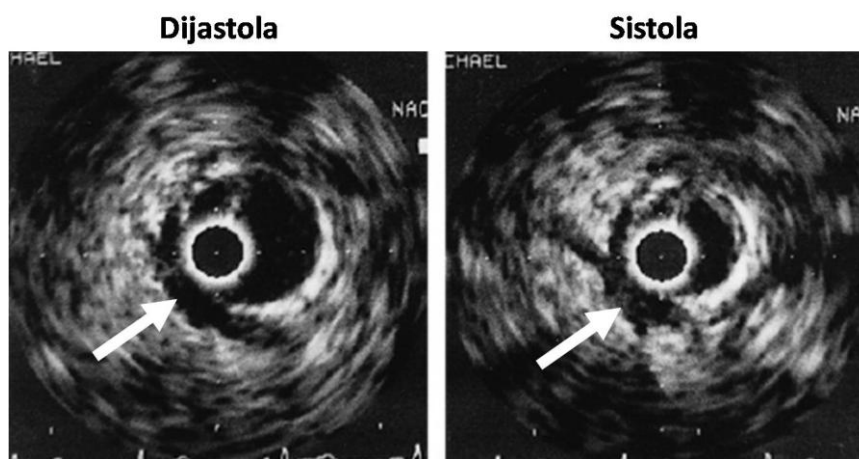
Tip C: predstavljaju bolesnici sa MM kod kojih postoji poremećaj hemodinamike koronarnog protoka kroz arteriju sa MM bez obzira na prisustvo ili odsustvo objektivno dokazane ishemije miokarda. I kod ovih bolesnika lekovi prvog izbora su beta-blokatora zato što ovi lekovi imaju negativno hronotropno i inotropno dejstvo, te produžavaju dijastolu i smanjuju stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD i tako poboljšavaju hemodinamiku koronarnog protoka kroz arteriju sa MM. Ukoliko su beta-blokatori kontraindikovani, preporučuje se primena kalcijumskih antagonista.

1.6. Dijagnostika miokardnog mosta

1.6.1. Koronarna angiografija i intravaskularni ultrazvuk

Koronarna angiografija i CTCA danas predstavljaju zlatni standard za otkrivanje MM u medijalnom segmentu LAD. Tipičan angiografski nalaz karakteriše sistolna kompresija intramiokardnog segmenta koronarne arterije sa funkcionalnim suženjem njenog lumena koja nestaje tokom dijastole – fenomen davljenja ili „milking effect“ (Slika 1.1)^{6,17,22,25}. Intrakoronarno davanje nitroglicerina u dozi od 200 µg povećava senzitivnost koronarne angiografije za otkrivanje MM¹¹⁴⁻¹¹⁵. Postoje dve teorije koje objašnjavaju ovaj fenomen. Hongo i sar. pokazali su da nitroglicerina značajno povećava procenat dijametra stenoze (%DS) u nivou MM u sistoli (25% vs. 65%, p=0,01), i to ne samo kao posledica vazodilatacije lumena LAD proksimalno i distalno od MM, već i usled dodatnog smanjenja minimalnog lumen dijametra (MLD) u nivou MM u sistoli (1,0 vs. 0,7, p=0,01)¹¹⁴. Oni su pretpostavili da nitroglicerina ima dvojako dejstvo: a) povećava komplijansu zida koronarne arterije relaksacijom glatke muskulature medije i b) deluje pozitivno inotropno na miokard zbog pada arterijskog krvnog pritiska, te usled spoljne kompresije intramiokardnog segmenta LAD u sistoli dolazi do dodatnog suženja lumena arterije. Herrmann i sar. su takođe potvrdili da nitroglicerina značajno povećava %DS u nivou MM u sistoli (30,8% vs 43,5%, p<0,05), ali su umesto smanjenja, primetili umerenu vazodilataciju i blago povećanje MLD¹¹⁵. Oni su pretpostavili da je povećanje %DS u nivou MM u sistoli posledica vazodilatacije LAD proksimalno i distalno od MM i limitirajućeg dejstva premošćujućih miokardnih vlakana koji sprečavaju značajniju vazodilataciju intramiokardnog segmenta LAD. Takođe, u istoj studiji, Herrmann i sar. su dokazali da u nivou MM postoji i poremećaj vazodilatacije zavisne od endotela tako što su nakon intrakoronarnog ubrizgavanja acetilholina u dozi od 10⁻⁶-10⁻⁴ mol/L primetili da kod 90% bolesnika sa MM dolazi do paradoksalne vazokonstrikcije LAD, kako u sistoli tako i u dijastoli¹¹⁵. Vazokonstrikcija je bila značajno veća u nivou MM u odnosu na segmente LAD proksimalno i distalno od MM. Poznato je da acetilholin vezivanjem sa muskarinske holinergičke receptore stimuliše oslobađanje vazodilatatornih supstanci iz endotela kao što je EDRF (endothelium-derived relaxing faktor, NO)¹¹⁶. Paradoksalna vazokonstrikcija koronarne arterije pod uticajem acetilholina ukazuje na poremećaj vaskularnog odgovora i oštećenu vazodilatatornu funkciju endotela u nivou MM¹¹⁵⁻¹¹⁶.

Studije sa intravaskularnim ultrazvukom (IVUS) pokazale su i da je sistolna kompresija LAD po pravilu ekscentrična a da MM ima karakterističan izgled polumeseća („half-moon“ sign) – vidi se kao anehogena promena polumesečastog oblika koja se nalazi između epikardijalnog tkiva i intramiokardnog segmenta LAD koji okružuje (Slika 1.7.)^{81,85-86}. Ge i sar. pokazali su da je IVUS senzitivniji od koronarne angiografije za otkrivanje MM na LAD i da se karakterističan znak polumeseća javlja u svim slučajevima (62/62; 100%), bez obzira da li je MM prikazan na inicijalnoj koronarografiji⁸⁵. U istoj studiji otkriveno je i postojanje aterosklerotskog plaka u segmentu LAD proksimalno od MM kod gotovo svih bolesnika koji su podvrgnuti IVUS ispitivanju (61/62; 98%), čak i u slučajevima kada plak nije viđen na koronarnoj angiografiji⁸⁵.



Slika 1.7. Intravaskularni ultrazvuk (IVUS): miokardni most (MM) ima karakterističan izgled polumeseća („half-moon“ sign) – strelica označava anehogenu promenu polumesečastog oblika koja se nalazi između epikardijalnog tkiva i intramiokardnog segmenta leve prednje descendente koronarne arterije (LAD). Ovaj znak prisutan je tokom celog srčanog ciklusa. Modifikovano prema Ge J, et al. Eur Heart J 1999;20:1707–1716.⁸⁶

1.6.2. Regulacija koronarnog protoka i koronarna rezerva protoka (CFR)

Za razliku od svih drugih organa, protok krvi kroz koronarne arterije (koronarni protok) se odvija predominantno tokom faze dijastole (80-85%), a samo manjim delom tokom faze sistole (15-20%), što naročito važi za LAD. Pri maksimalnoj vazodilataciji, dolazi do porasta koronarnog protoka i u jednoj i drugoj fazi srčanog ciklusa, s tim da je povećanje u dijastoli srazmerno veće. Dijastolni koronarni protok je poremećen kada se brzina dijastolne

relaksacije leve komore smanjuje, što se dešava kod miokardne ishemije¹¹⁷. Obrnut je slučaj sa koronarnom venskim protokom, koji je veliki tokom sistole, a mali tokom dijastole¹¹⁸⁻¹¹⁹.

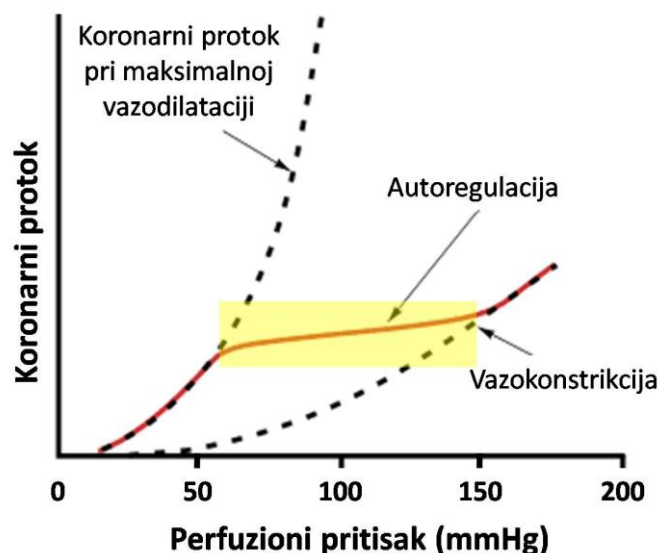
Povećane metaboličke potrebe miokarda nije moguće nadoknaditi putem povećane ekstrakcije kiseonika iz arterijske krvi kao što je to moguće u drugim organima (npr. u skeletnim mišićima koeficijent utilizacije kiseonika pri maksimalnom naporu iznosi 80-90%, dok je u miru oko 25%), jer je u srcu kiseonik već maksimalno iskorišćen u normalnim uslovima (koeficijent utilizacije kiseonika u srcu iznosi oko 70%)¹²⁰. Zadovoljenje metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom ostvaruje se stoga u najvećoj meri povećanjem koronarnog protoka, a veličina koronarnog protoka najviše zavisi od vaskularnog otpora (rezistencije) intramiokardnih arteriola čiji je dijametar manji od 150 μm (autoregulatorne arteriole), jer se njihovim sužavanjem odnosno smanjivanjem njihovog poprečnog preseka, vaskularni otpor povećava sa četvrtim stepenom (Poazijeov zakon)¹²¹⁻¹²².

Veličina koronarnog protoka je u stvari direktno proporcionalan koronarnom perfuzionom pritisku (razlika između srednjeg aortnog i srednjeg centralnog venskog krvnog pritiska, Pa-Pv), a obrnuto proporcionalna vaskularnom otporu koji stvaraju intramiokardne arteriole:

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

gde je F veličina koronarni protok, Pa i Pv srednji aortni i srednji centralni venski krvni pritisak, a R vaskularni otpor intramiokardnih arteriola.

U normalnim uslovima koronarni protok se menja u zavisnosti od metaboličkih potreba miokarda, odnosno od njegovih potreba za kiseonikom. Metaboličke promene miokarda su glavni stimulus za veće ili manje promene mikrovaskularne rezistencije, koja se postiže vazodilatacijom ili vazokonstrikcijom intramiokardnih arteriola. Ako metaboličke potrebe miokarda rastu, dolazi do vazodilatacije arteriola i kapilara, što dovodi do smanjenja otpora na nivou mikrocirkulacije i povećanje perfuzije miokarda. I obrnuto, ako se metaboličke potrebe miokarda smanjuju, dolazi do vazokonstrikcije arteriola i kapilara, čime se povećava otpor na nivou mikrocirkulacije i smanjuje perfuzija miokarda. Na ovaj način se koronarni protok održava relativno konstantnim sa promenama perfuzionog pritiska, i ovaj fenomen se naziva autoregulacija. Autoregulacija je prisutna u rasponu aortnog pritiska od 50 do 150 mmHg gde je svako povećanje perfuzionog pritiska uravnoteženo povećanjem vaskularnog otpora arteriola i vice versa (Slika 1.8.)^{7-9,121-123}.

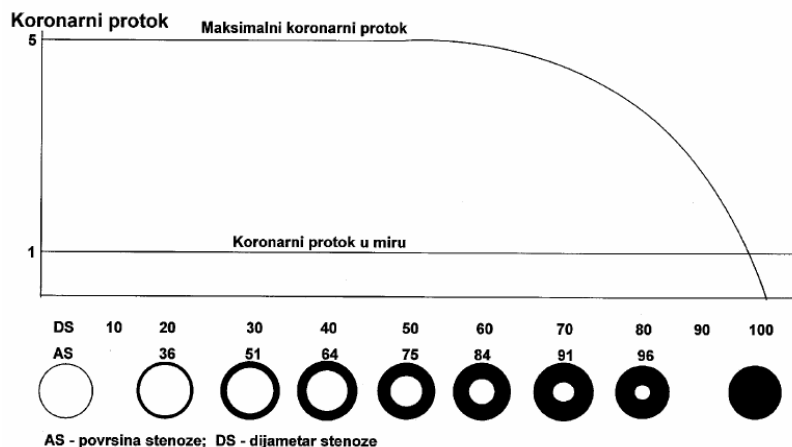


Slika 1.8. Autoregulacija održava koronarni protok relativno konstantnim uprkos velikim varijacijama koronarnog perfuzionog pritiska. Kada pritisak padne ispod 50 mmHg u prisustvu značajne koronarne stenozе, autoregulacija se gubi, tako da sa daljim padom perfuzionog pritiska pada i koronarni protok (circulus vitiosus). Kada je pritisak iznad 150 mmHg gubi se kompenzatorna vazokonstrikcija arteriola i dolazi do veoma povećanog koronarnog protoka.

S obzirom da je mikrovaskularna rezistencija mnogo veća u odnosu na epikardijalnu vaskularnu rezistenciju, stenozа epikardijalne koronarne arterije mora značajno da sužava njen lumen da bi dostigla nivo mikrovaskularne rezistencije u odgovarajućoj vaskularnoj zoni miokarda u stanju mirovanja. To je i razlog zašto nema znakova miokardne ishemije i zašto je koronarna bolest tako dugo klinički nema. Međutim, kada suženje koronarne arterije postane veće od 50% njenog dijametра, odnosno veće od 75% površine poprečnog preseka njenog lumena, putem autoregulacije dolazi do kompenzatorne vazodilatacije arteriola i smanjenja vaskularnog otpora na nivou mikrocirkulacije kako bi se održao normalan protok krvi u miru. Poststenotični pritisak u koronarnoj arteriji opada i javlja se gradijent pritiska preko stenozе. Kada su arteriole maksimalno dilatirane, miokardna perfuzija postaje zavisna od pritiska u koronarnoj arteriji distalno od mesta opstrukcije. Povećana potreba miokarda za kiseonikom koje se javlja pri fizičkom naporu, emotivnom stresu ili tahikardiji, kao i poremećaj vazodilatacije zavisne od endotela i patološki vazospazam u nivou stenozе, mogu poremetiti ravnotežu između metaboličkih potreba miokarda i koronarnog protoka i tako ubrzati nastanak ishemije miokarda^{7-9,121-123}.

Koronarna rezerva definisana je kao sposobnost koronarne cirkulacije da se dilatira kako bi se povećao koronarni protok u cilju zadovoljenja povećanih metaboličkih potreba

miokarda za kiseonikom¹²⁴⁻¹²⁵. Normalno srce je u stanju da poveća koronarni protok 4 do 5 puta u odnosu na protok u stanju mirovanja, zavisno od njegovih metaboličkih potreba. Odnos između maksimalnog i bazalnog koronarnog protoka u miru neophodnog da zadovolji metaboličke potrebe miokarda za kiseonikom predstavlja koronarnu rezervu protoka (CFR)⁷⁻⁹. Koncept CFR-a, kao funkcionalnog parametra, uveden je i definisan od strane Lance Gould-a, kao odnos između maksimalno postignutog koronarnog protoka (izazvanim privremenom okluzijom arterije, fizičkim ili farmakološkim stresom) i koronarnog protoka u miru (Slika 1.9.)¹²⁶⁻¹²⁸. Brojne studije pokazale su da vrednost CFR-a manja od 2,0 ili 2,1 predstavlja odličnu graničnu (cut-off) vrednost za neinvazivnu procenu funkcionalne značajnosti koronarne stenozе (senzitivnost 90%, specifičnost 93%)¹²⁸⁻¹³⁵. Takođe, CFR može biti smanjena i u odsustvu stenozе na epikardnoj koronarnoj arteriji, i to u slučajevima kada postoje promene u mikrovaskularnoj cirkulaciji uslovljene postojanjem endotelne disfunkcije, npr. kod arterijske hipertenzije sa i bez hipertrofije leve komore, dijabetesa, hiperholesterolemije, pušenja, dilatativne i hipertrofične kardiomiopatije, sindroma X i kod postojanja vitalnog (vijabilnog) i nekrotičnog tkiva. Ipak, pokazano je da su koronarna stenozа $\geq 70\%$ DS ($p < 0,0001$) i dijabetes ($p = 0,03$) najjači prediktori smanjenog CFR-a (< 2)¹²⁸.

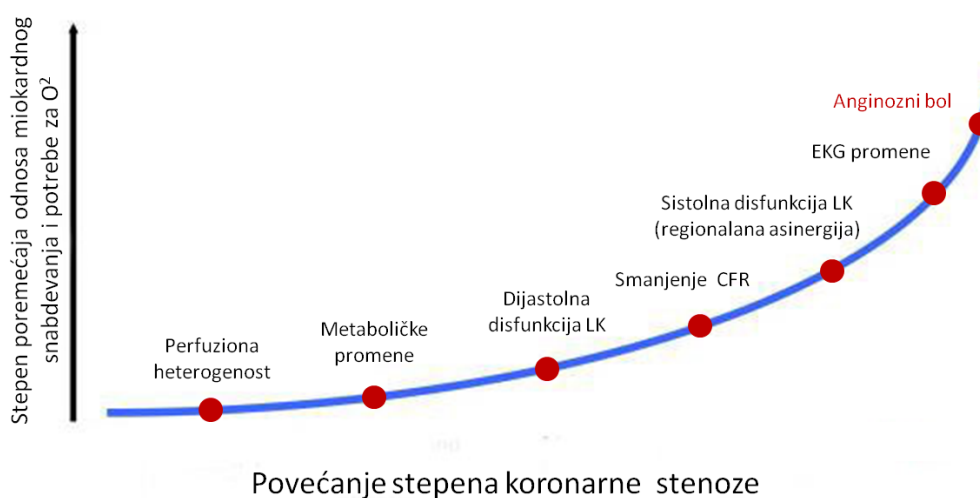


Slika 1.9. Koronarni protok pri maksimalnoj vazodilataciji i koronarna stenozа izražena kao procenat suženja dijametra lumena arterije (dijametar stenozе, DS) i procenat suženja površine poprečnog preseka lumena arterije (area stenozе, AS). Na slici se vidi da koronarna stenozа od 0% do 40% DS ne utiče na koronarnu rezervu protoka (hemodinamski nema stenozа); koronarna stenozа od 50% do 70% DS smanjuje koronarnu rezervu protoka, ali ipak ne dostiže kritični prag koji je potreban za izazivanje ishemije miokarda pri izvođenju testova za provokaciju ishemije (klinički nema stenozа); koronarna stenozа od 70% do 90% DS smanjuje koronarnu rezervu protoka ispod 2 i dovodi do ishemije miokarda pri izvođenju testova za provokaciju ishemije (klinički značajna stenozа); tesna koronarna stenozа koja sužava lumen arterije preko 90% DS dovodi do značajne redukcije koronarnog protoka i u miru, dok je CFR smanjena na 1 ili ispod 1. Modifikovano po Gould LK: Coronary Artery Stenosis. Elsevier 1991.¹²⁸

1.6.3. Procena koronarnog protoka i koronarne rezerve protoka (CFR)

Kada nastane ishemija miokarda, promene se javljaju sledećim redosledom koje se mogu prikazati na krivi klasične ishemijske kaskade događaja (Slika 1.10.)¹²⁴:

1. perfuziona heterogenost kao prva manifestacija ishemije srca, naročito između subendokardnog i subepikardnog sloja miokarda,
2. metaboličke promene u ishemičnim miocitima (anaerobni metabolizam, nagomilavanja kiselih produkata-laktata, smanjenje intracelularnog pH),
3. dijastolna disfunkcija leve komore – poremećaj dijastolne relaksacije, odnosno usporena relaksacija leve komore tokom dijastole,
4. smanjenje koronarne rezerve prokoka (CFR),
5. regionalna sistolna disinergija zida leve komore, odnosno poremećaj kontraktilne funkcije ishemičnog dela miokarda (jednog ili više segmenata) tokom sistole, i može biti u vidu hipokinezije, akinezije ili diskinezije, elektrokardiografske promene, i
6. anginozni bol



Slika 1.10. Shematski prikaz klasične ishemijske kaskade događaja izazvane koronarnom stenozom. LK – leva komora; CFR – koronarna rezerva protoka; EKG – elektrokardiografija; O² - kiseonik.

Eksponencijalni tip krive ishemijske kaskade događaja pokazuje da vreme do pojave prve manifestacije ishemije može biti dosta dugo, ali da posle toga sledi brza pojava ostalih markera miokardne ishemije. Ovakav izgled krive ishemijske kaskade ukazuje na to da se stres-ehokardiografskim (SEHO) testom može mnogo ranije identifikovati miokardna ishemija putem vizualizacije poremećaja segmentne pokretljivosti zidova leve komore,

mного pre pojave EKG promena i anginoznog bola provociranih ishemijom (Slika 1.10.)¹²⁴. SEHO test ima veću senzitivnost i specifičnost u odnosu na stresnu elektrokardiografiju (test fizičkim opterećenjem), s obzirom na činjenicu da se ehokardiografski pri mnogo manjem zahtevu miokarda za kiseonikom identifikuje miokardna ishemija i da samo ishemija izaziva poremećaj u segmentnoj pokretljivosti, dok na pojavu depresije ST segmenta u opterećenju mogu uticati i druga stanja kao što su poremećaji na nivou koronarne mikrocirkulacije, endotelna disfunkcija, hipertenzivna reakcija na napor itd. (Tabela 1.2.)¹³⁶⁻¹³⁷.

Tabela 1.2. Senzitivnost i specifičnost treadmill i farmakoloških stres-ehokardiografskih (SEHO) testova u detekciji koronarne bolesti.

	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)
Test fizičkim opterećenjem	45-50	85-90
Treadmill SEHO test	80-85	80-88
Dobutaminski SEHO test	79-83	82-86
Vazodilatatorski (adenozin, dipiridamol) SEHO test	72-79	92-95

SEHO - stres-ehokardiografski test. Modifikovano prema Montalescot G, et al. ESC Guidelines on the Management of Stable Coronary Artery Disease. Eur Heart J 2013;34:2949–3003.¹³⁶

Kriva ishemijske kaskade događaja pokazuje da se smanjenje CFR-a javlja pre poremećaja sistolne pokretljivosti zidova leve komore (Slika 10.), a brojne studije su pokazale da se regionalni ispadi kinetike javljaju pri vrednostima CFR-a manjim od 2,0 ili 2,1^{124,128-135}. Koronarna rezerva protoka se danas smatra dopunskom i komplementarnom metodom SEHO testu u proceni funkcionalne značajnosti koronarne stenoze jer povećava senzitivnost SEHO testa na 93%, dok je specifičnost i dalje visoka 80,6%¹³⁸⁻¹³⁹.

Do pre dvadesetak godina ispitivanja koronarnog protoka i CFR su vršena uglavnom u kateterizacionoj laboratoriji i pomoću nuklearnih metoda ispitivanja, kao i putem transezofagealne ehokardiografije. Sve ove metode imaju svoje prednosti kao i mane, koje su prikazane u Tabeli 1.3.

Tabela 1.3. Metode za procenu koronarne rezerve protoka (CFR): prednosti i mane.

	Merenje protoka	Zračenje	Cena	Dostupnost	Dijagnostička tačnost
PET	apsolutni	++	Veoma visoka	-	+++
Intrakoronarni Doppler	relativni	++	Visoka	-/+	+++
TEE Doppler	relativni	-	Niska	+	++(+)
TTDE Doppler	relativni	-	Veoma niska	+++	++(+)

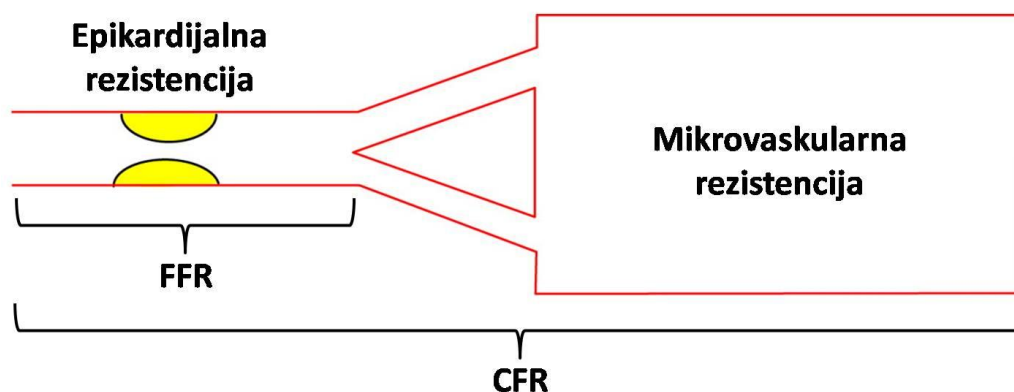
PET - pozitronska emisiona tomografija; TEE - transezofagealna ehokardiografija; TTDE - transtorakalna Doppler ehokardiografija. Modifikovano prema Picano E. Stress Echocardiography 6th Ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015. Ljubaznošću Prof. dr Ane Đorđević-Dikić.

U novije vreme, pokazano je da se vazodilatatorni test za procenu CFR-a može izvoditi i primenom visokih doza dobutamina intravenski (≥ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) za koje je utvrđeno da imaju isti efekat na mikrocirkulaciju kao i adenzin, delujući preko β_2 -adrenergičkih receptora^{87,140-144}. Primećeno je da je za adekvatnu procenu CFR-a primenom dobutamina neophodno povećanje srčane frekvencije za najmanje 50 otkucaja u minuti u odnosu na bazalnu vrednost ili da srčana frekvencija dostigne najmanje 75% od predviđene maksimalne za datu životnu dob¹⁴⁵.

1.6.4. Frakciona rezerva protoka (FFR). Definicija.

Procena CFR-a invazivnim i neinvazivnim metodama ima nekoliko ograničenja¹⁴⁶⁻¹⁵³. Prvo, s obzirom da CFR predstavlja odnos između maksimalnog i bazalnog koronarnog protoka, smanjen CFR može značiti ili smanjen maksimalni ili povećan bazalni protok, ili kombinaciju jednog i drugog. Drugo, pokazano je da fiziološke promene srčane frekvencije, arterijskog krvnog pritiska, kao i kontarktilnosti miokarda utiču na varijacije bazalnog koronarnog protoka¹⁴⁶⁻¹⁵³. Treće, patološke situacije kao što su abnormalni miokardni metabolizam, abnormalna senzitivnost prema vazoaktivnim supstancama, prethodni infarkt miokarda, valvularne bolesti, hipertrofija miokarda, dilatativna i hipertrofična kardiomiopatija, vaskulitisi, pušenje, dijabetes, hiperholesterolemija, hipertenzivna bolest srca, i sindrom X, utiču na mikrocirkulaciju i dovode do smanjenja CFR-a i u odsustvu

epikardijalne lezije¹⁵⁴. Jedan od najvećih nedostataka metode merenja CFR-a je upravo činjenica da ovim merenjem ne možemo odvojiti postojanje makrovaskularne od mikrovaskularne bolesti¹⁵⁵. Ono što je od suštinskog konceptualnog značaja, a što je i slikovito predstavljeno na Slici 1.11. je da CFR nije specifična za leziju, s obzirom da predstavlja i epikardijalnu i mikrovaskularnu rezistenciju. Koronarna rezerva protoka je, u suštini, funkcionalni parametar koji predstavlja kombinovani efekat mikrovaskularne rezistencije i rezistencije na nivou epikardijalnog segmenta koronarne arterije uslovljene postojanjem stenozе (Slika 1.11.). Iz ovoga proizilazi da je Međutim, u prisustvu koronarne stenozе nivo opterećenja na kom se javlja miokardna ishemija je direktno povezana sa maksimalno dostignutom koronarnim protokom, još uvek mogućim u prisustvu stenozе. Na taj način, niti bazalni koronarni protok, niti CFR, već maksimalno dostignut koronarni protok najbolje određuje funkcionalni kapacitet bolesnika.



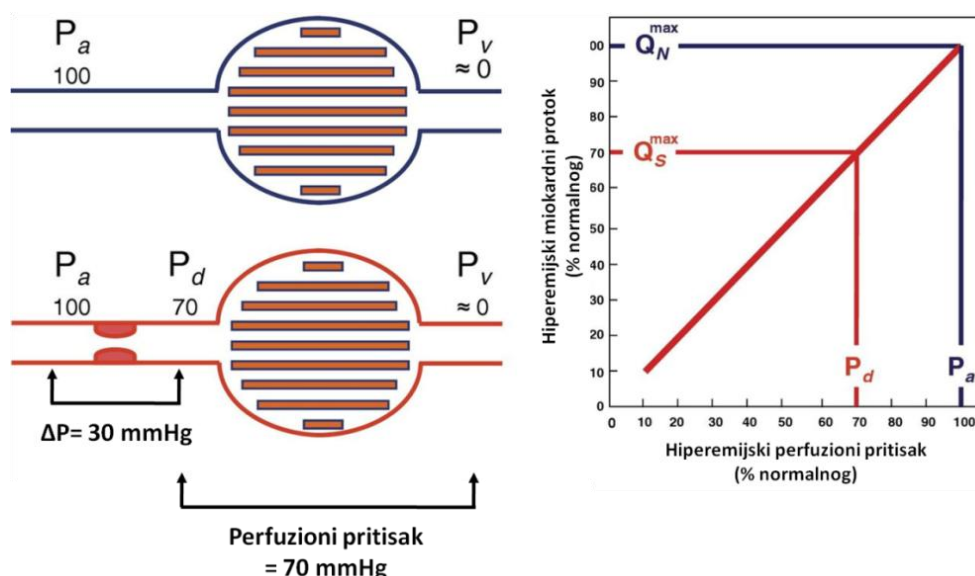
Slika 1.11. Shematski prikaz frakcione rezerve protoka (FFR) i koronarne rezerve protoka (CFR) u prisustvu stenozе u epikardijalnom segmentu koronarne arterije (epikardijalna rezistencija) i mikrovaskularne rezistencije.

Uzimajući u obzir sva ograničenja CFR-a, 90-tih godina prošlog veka uveden je koncept frakcione rezerve protoka (FFR) od strane Nico Pijls-a i Bernard de Bruyne-a, koji se bazira samo na maksimalnoj koronarnoj perfuziji, putem merenja intrakoronarnog pritiska¹⁴⁶⁻¹⁵³. Naime, tolerancija na opterećenje kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću je određena maksimalno dostignutim miokardnim koronarnim protokom. Odnosno, u prisustvu stenozе nivo opterećenja na kom se javlja miokardna ishemija je direktno povezana sa maksimalno dostignutom koronarnim protokom, još uvek mogućim u prisustvu stenozе. Na taj način, niti bazalni koronarni protok, niti koronarna rezerva protoka, već maksimalno dostignut koronarni protok najbolje određuje funkcionalni kapacitet pacijenta. Sa druge strane, predstavljanje koronarnog protoka u apsolutnim vrednostima, nema smisla, zato što je protok zavistan od veličine zone koju ishranjuje, koja ne samo da je nepoznata, već se

razlikuje među pacijentima i koronarnim arterijama. Stoga je uveden koncept frakcione rezerve protoka (FFR) koji u suštini stavlja u odnos maksimalno postignuti protok distalno od koronarne stenozе sa maksimalno normalnim protokom proksimalno od stenozе u istoj koronarnoj arteriji¹⁴⁶⁻¹⁵³. U suštini, FFR je funkcionalni parametar koji izražava maksimalni koronarni protok u prisustvu stenozе kao frakciju normalnog protoka, odnosno predstavlja odnos maksimalno postignutog koronarnog protoka za određenu distribucionu zonu miokarda u prisustvu stenozе i normalnog maksimalnog protoka za istu distribucionu zonu u hipotetičkoj situaciji da je koronarna arterija potpuno normalna, odnosno bez stenozе¹⁴⁶⁻¹⁵³. Tako se FFR definiše kao odnos maksimalno postignutog protoka za određeno distribuciono polje u prisustvu stenozе i normalnog maksimalnog protoka za isto distribuciono polje u hipotetičkoj situaciji da je koronarna arterija potpuno normalna, odnosno bez stenozе. Drugim rečima, FFR izražava maksimalni protok u prisustvu stenozе kao frakciju normalnog protoka, ili maksimalnu frakciju protoka koja je još uvek moguća u prisustvu stenozе.

1.6.5. Frakciona rezerva protoka (FFR). Eksperimentalne osnove i merenje.

Frakciona rezerva protoka (FFR) se meri pod uslovima maksimalne vazodilatacije (što korespondira maksimalnoj koronarnoj i miokardnoj hiperemiji) koja se postiže intrakoronarnim ili intravenskim ubrizgavanjem adenzina^{150-153,157}. Pokazano je, kako u eksperimentalnim uslovima, tako i na ljudima, da je u fiziološkom opsegu aortnih pritisaka, odnos između miokardnog protoka i pritiska punjenja linearan u uslovima maksimalne mikrovaskularne vazodilatacije (maksimalna hiperemija), odnosno da je odnos između protoka jednak odnosu njihovog pritiska punjenja (perfuzioni pritisak) (Slika 1.12.)^{121-127,156}. Samo u ovoj situaciji se može pretpostaviti da je rezistencija u vaskularnom koritu minimalna i nezavisna od epikardijalne koronarne stenozе¹⁵⁶. To znači da FFR predstavlja odnos između perfuzionog pritiska distalno od stenozе (Pd) i aortnog pritiska (Pa) u uslovima maksimalne hiperemije^{121-127,150-153,156}. Aortni pritisak (Pa) se dobija putem koronarnog ili »guiding« katetera, a distalni perfuzioni pritisak (Pd) preko »high fidelity« senzora za merenje pritiska koji je plasiran na standardnu 0.014 inča koronarnu žicu.



Slika 1.12. Kada nema stenozе na epikardijalnoj koronarnoj arteriji (plave linije), perfuzijski pritisak (P_a) odgovara normalnom (100%) miokardnom protoku krvi. U prisustvu stenozе na epikardijalnoj koronarnoj arteriji (crvene linije), postoji gradijent pritiska u nivou stenozе (u ovom slućaju 30 mmHg), pa će perfuzijski pritisak umesto 100 mmHg iznositi 70 mmHg (P_d). S obzirom da je u uslovima maksimalne hiperemije odnos izmedju perfuzionog pritiska i miokardnog protoka krvi linearan, to znaći da miokardni protok iznosi 70% normalnog miokardnog protoka krvi. Na slici desno, uoćava se da je u uslovima maksimalne hiperemije, odnos izmedju 2 pritiska (P_d/P_a) i 2 miokardna protoka krvi (Q_s/Q_n) linearan. P_v - srednji centralni venski pritisak. Modifikovano prema Pijls N, et al. J Am Coll Cardiol 2012;59:1045-1057.¹⁵⁶

Matematićko izvođenje koncepta FFR je sledeće¹⁴⁶⁻¹⁴⁷:

FFR = max miokardni protok u prisustvu stenozе / normalni max miokardni protok,

odnosno,

$$\text{FFR} = Q_s / Q_n.$$

S obzirom da je:

$$Q_n = (P_a - P_v) / R,$$

gde je Q_n normalni maksimalni miokardni protok, R rezistencija pod uslovima maksimalne vazodilatacije, a P_a i P_v srednji aortni i srednji centralni venski krvni pritisak, a da je maksimalni miokardni protok u prisustvu stenozе:

$$Q_s = (P_d - P_v) / R,$$

gde P_d predstavlja distalni perfuzioni pritisak u koronarnoj arteriji, onda je (obzirom da je miokardno vaskularno korito maksimalno dilatirano, njegova rezistancija je minimalna i konstantna):

$$FFR_{myo} = (P_d - P_v) / (P_a - P_v),$$

gde P_a , P_d i P_v predstavljaju srednji aortni, distalni koronarni i centralni venski pritisak pod uslovima maksimalne vazodilatacije. S obzirom da je centralni venski pritisak blizak 0, ova jednačina se dalje pojednostavljuje:

$$FFR_{myo} = P_d / P_a,$$

gde FFR praktično predstavlja odnos između distalnog perfuzionog pritiska i aortnog pritiska pod uslovima maksimalne hiperemije. Praktično aortni pritisak se dobija putem koronarnog ili »guiding« katetera, a distalni perfuzioni pritisak preko »high fidelity« senzora za merenje pritiska koji je plasiran na standardnu 0.014 inča koronarnu žicu. Iz prethodnih jednačina jasno je da je normalna vrednost FFR-a jednaka 1.0 ili 100%.

1.6.6. Frakciona rezerva protoka (FFR). Karakteristike i odnos prema neinvazivnim testovima za provokaciju miokardne ishemije.

Brojne studije pokazale su da FFR ima visoku korelaciju sa neinvazivnim pokazateljima miokardne ishemije tokom testa fizičkim opterećenjem^{150,157}, dobutamin stres-ehokardiografskog testa¹⁵⁸ i TI-SPECT scintigrafije¹⁵², kao i kombinacijom ovih metoda¹⁵² (Tabela 1.4.).

Frakciona rezerva protoka (FFR) predstavlja parametar funkcionalnog i fiziološkog značaja koronarne stenoze i ima jedinstvene karakteristike:

- specifična je za svaku pojedinačnu leziju na koronarnoj arteriji koja se ispituje,
- ne zavisi od bazalnog koronarnog protoka, niti od hemodinamskih uslova (srčana frekvencija, arterijski krvni pritisak, kontraktilnost miokarda),

- ima normalnu vrednost od 1,0 ili 100% za svakog bolesnika, svaku koronarnu arteriju i svako miokardno vaskularno korito,
- vrednost od 0,75 ili 75% razdvaja funkcionalno neznačajne od funkcionalno značajnih lezija sa dijagnostičkom tačnošću od 95%, ali u praktičnom smislu je dalje proširena na tzv. sivu zonu od 0,75 do 0,80,
 - uzima u obzir i doprinos kolateralne cirkulacije na miokardnu perfuziju, i
 - može se primeniti kod jednosudovne i višesudovne bolesti, i nema potrebe poređenja sa normalnim arterijama.

Tabela 1.4. Uporedan pregled rezultata neinvazivnih testova sa graničnim vrednostima frakcione rezerve protoka (FFR).

Autor	Broj bolesnika	Neinvazivni stres test	Granična vrednost FFR-a	Korelacija
De Bruyne et al. Circulation 1995 ¹⁵⁷	60	TFO	0,72	87%
Pijls et al. Circulation 1995 ¹⁵⁰	60	TFO	0,74	98%
Bartunek et al. J Am Coll Cardiol 1996 ¹⁵⁸	75	Dobutamin SEHO	0,75	95%
Pijls et al. N Engl J Med 1996 ¹⁵²	45	TFO, dobutamin SEHO i SPECT	0,75	93%

TFO - test fizičkim opterećenjem; SEHO - stres-ehokardiografski test; SPECT – single photon emission tomography; FFR - frakciona rezerva protoka. Ljubaznošću Prof. dr Branka Beleslina.

Korelacijom FFR za merenje fiziološkog značaja koronarnog suženja sa pomenutim neinvazivnim testovima za provokaciju ishemije, dobijene su referentne vrednosti FFR koje koreliraju sa pojavom miokardne ishemije ($FFR < 0,75$), i vrednosti kod kojih nema miokardne ishemije ($FFR 0,75-1,00$), s tim da se vrednost od 0,75 uzima kao referentna vrednost, ali u praktičnom i kliničkom smislu je dalje proširena na tzv. sivu zonu od 0,75 do 0,80.

1.6.7. Evaluacija koronarne rezerve protoka (CFR) i indeksa mikrovaskularne rezistencije (IMR)

I pored toga što FFR i CFR imaju različite karakteristike (zavisnost od hemodinamskih uslova, specifičnost za leziju, referentne vrednosti, itd.) one nam daju komplementarne informacije o koronarnoj cirkulaciji. Odnosno, FFR nam pruža informacije o značajnosti koronarne lezije, dok CFR uzima u obzir značajnost i koronarne lezije i stanja mikrovaskularne cirkulacije. Takva prepoznata komplementarnost metoda je dovela do toga da se razvije metoda koja ima mogućnost da istovremeno meri i FFR, merenjem koronarnog pritiska, i CFR. Odnosno, sa tehničke strane, merenje FFR je obogaćeno i istovremenim merenjem CFR putem termodilucije (postavljanjem termosenzora 3 cm od vrha žice) tako da je sada moguće istovremeno dobiti i parametar CFR, što kod pacijenata sa istovremenim oštećenjem ili sumnjom na oštećenje mikrocirkulacije ima veliki i komplementaran značaj. Matematički (a praktično davanjem nekoliko kubnih santimetara hladnog fiziološkog rastvora), primenom principa termodilucije, srednje tranzitno vreme (T_m) je obrnuto proporcionalno vrednosti koronarnog protoka (Q):

$$Q = 1 / T_m$$

Koronarna rezerva protoka, dobijena ovom metodom termodilucije, predstavlja odnos između srednjih tranzitnih vremena tokom vazodilatacije i u miru¹⁵⁹⁻¹⁶¹:

$$CFR = Q_{max} / Q_{baz},$$

Zamenom prethodnih jednačina dobijamo da je:

$$CFR = T_m_{baz} / T_m_{hyper},$$

gde je T_m_{baz} i T_m_{hyper} , srednje tranzitno vreme u bazalnim uslovima i pod uslovima maksimalne hiperemije.

Na taj način, tokom jednog akta plasiranja koronarne žice vodiča koja na vrhu ima i senzor za merenje pritiska i senzor za merenje temperature, u miru i pod uslovima maksimalne vazodilatacije dobijaju se 2 fiziološka indeksa koja nam daju komplementarne

informacije o doprinosu i epikardijalne koronarne lezije i mikrovaskularne rezistencije na vrednost miokardnog protoka. Pokazana je odlična korelacija ove metode sa poznatim načinom merenja CFR putem intrakoronarne Doppler žice ($r=0,79$, $p<0,001$)¹⁶⁰, dok u eksperimentalnim uslovima CFR dobijena putem metode termodilucije je pokazala još bolju korelaciju sa apsolutno merenim koronarnim protokom ($r>0,95$)¹⁵⁹. Referentne vrednosti CFR-a metodom termodilucije su, analogno prethodno pokazanoj visokoj korelaciji, iste kao i za CFR dobijenom merenjem sa intrakoronarnom Doppler žicom.

Metoda merenja koronarne rezerve protoka metodom termodilucije sa merenjem tranzitnog vremena je dovela do matematičke i praktične mogućnosti da se meri miokardna rezistencija koja se izvodi iz sledećih jednačina:

$$Q = (P_d - P_v) / R,$$

onda je,

$$R = (P_d - P_v) / Q.$$

Ako je $Q = 1 / T_{mn}$, a P_v blisko nuli, onda je

$$R = T_{m \text{ hyper}} \times P_d,$$

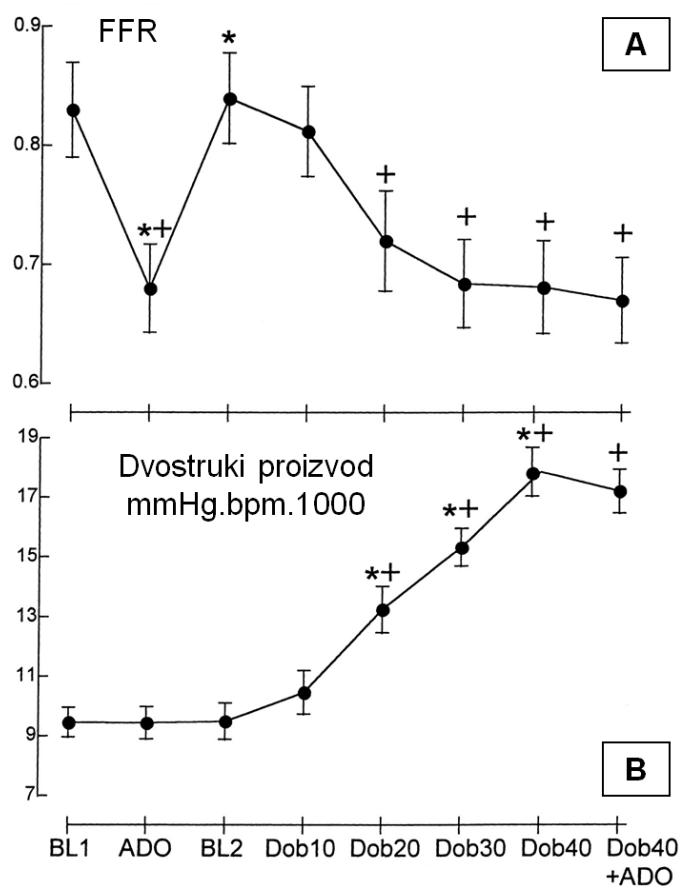
gde je T_{mn} srednje tranzitno vreme pod uslovima maksimalne vazodilatacije, P_d distalni perfuzioni pritisak u koronarnoj arteriji, a R predstavlja zapravo indeks mikrovaskularne rezistencije (IMR) kao novi fiziološki parametar za procenu stanja mikrocirkulacije¹⁶²⁻¹⁶³. Studije su pokazale da $IMR \leq 25$ ukazuje na očuvanu funkciju mikrocirkulacije, dok $IMR \geq 30$ ukazuju na postojanje mikrovaskularne disfunkcije¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Na ovaj način je sa konceptualne strane zaokruženo ispitivanje koronarne cirkulacije, gde FFR ispituje značajnost koronarne lezije, CFR značajnost i koronarne lezije i mikrocirkulacije, a IMR stanje mikrocirkulacije.

1.7. Racionalna osnova ispitivanja i radna hipoteza

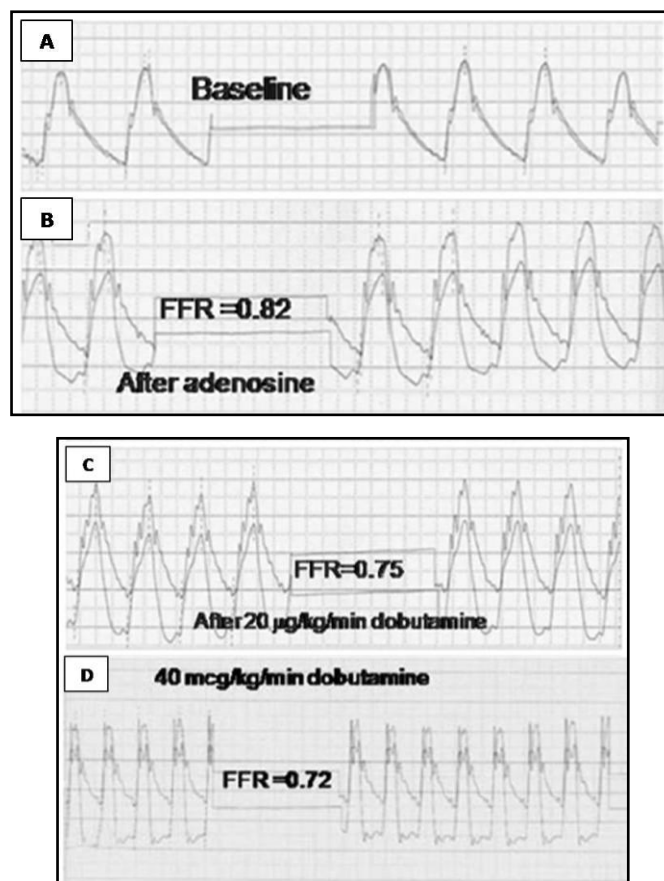
Danas se kao zlatni standard za merenje CFR i FFR u proceni funkcionalne značajnosti fiksne koronarne stenozе koristi adenzinski test zbog toga što je adenzin najpotentniji koronarni vazodilatator koji prevashodno deluje na intramiokardne arteriole čime značajno smanjuje mikrovaskularnu rezistenciju^{124,152}. U novije vreme, pokazano je da se vazodilatatorni test za procenu CFR i FFR može izvoditi i primenom visokih doza dobutamina intravenski (>20 µg/kg/min) za koje je utvrđeno da imaju isti efekat na mikrocirkulaciju kao i adenzin, delujući direktno na β2-adrenergičke receptore u intramiokardnim arteriolama^{140-144,167-172}. Objavljeno je nekoliko studija koje su pokazali da je kod bolesnika sa jednosudovnom koronarnom bolešću procena CFR i FFR tokom iv. aplikacije dobutamina (>20 µg/kg/min) jednako dobro izvodljiva kao i nakon iv. aplikacije adenozina, ali i da CFR i FFR dobijene primenom visokih doza dobutamina ima veću senzitivnost i specifičnost za otkrivanje miokardne ishemije u odnosu na niske doze ovog leka^{140-144,167-172}. Samo par studija do sada je poredilo adenzinski i dobutaminski test u proceni CFR i FFR i to kod bolesnika sa jednosudovnom koronarnom bolešću na LAD i one su pokazale da nema razlike u njihovim vrednostima nakon iv. aplikacije visokih doza dobutamina i adenozina, naročito kod bolesnika koji su imali dokumentovanu ishemiju miokarda^{143-144,168-170}. Zbog svoje visoke senzitivnosti i specifičnosti u otkrivanju funkcionalno značajne fiksne koronarne stenozе, dobutaminski test danas predstavlja značajnu alternativu u proceni CFR i FFR, naročito kod bolesnika kod kojih postoje kontraindikacije za primenu adenozina (hronična obstruktivna bolest pluća, bronhijalna astma, bradikardija, AV blok II i III stepena, itd.)^{140-144,167-172}.

Zbog brojnih prednosti, velike nade u proceni funkcionalne značajnosti MM polagane su otkrićem FFR, ali su rezultati bili prilično kontradiktorni. Ni u jednom slučaju primenom konvencionalnog FFR-a nije utvrđena funkcionalna značajnost MM na LAD (>0,8)¹⁷³⁻¹⁷⁴. Iako konvencionalna FFR ima visoku senzitivnost i specifičnost za otkrivanje funkcionalno značajne fiksne koronarne stenozе, pokazano je da ovaj funkcionalni parametar nije validan u proceni funkcionalne značajnosti MM^{152,173-174}. Imajući u vidu da MM predstavlja dinamičnu, tranzitornu stenozu koja zavisi od jačine ekstravaskularne kompresije intramiokardnog segmenta arterije, nekoliko autora sugerisalo je da je za procenu njegove funkcionalne značajnosti neophodna inotropna stimulacija miokarda koja se najbolje postiže intravenskim davanjem dobutamina¹⁷³⁻¹⁷⁴.

Bartunek i sar. su ispitivali efekte visokih doza dobutamina ($>20 \mu\text{g/kg/min}$) na morfološke i fiziološke karakteristike fiksne koronarne stenozе¹⁴⁴. Oni su pokazali da dobutamin ne utiče na referentni dijametar koronarne arterije niti na minimalni luminalni dijametar fiksne stenozе, kao i da nema značajne razlike u vrednostima FFR nakon iv. aplikacije adenzina i visokih doza dobutamina (Slika 1.13.A)¹⁴⁴. Oni su takođe dokazali da dobutamin u dozi većoj od $20 \mu\text{g/kg/min}$ ima isti efekat na mikrocirkulaciju kao i adenzin, a da se sa daljim povećanjem doze dobutamina do $40 \mu\text{g/kg/min}$ ubrzava samo srčana frekvenca i povećava dvostruki proizvod (Slika 1.13.B)¹⁴⁴. Ipak, velika razlika između vrednosti konvencionalne FFR dobijene nakon iv. aplikacije visokih doza dobutamina ($>20 \mu\text{g/kg/min}$) i iv. aplikacije adenzina ($140 \mu\text{g/kg/min}$) primećena je kod bolesnika sa izolovanim MM na LAD („FFR paradox“) (Slika 1.14.)¹⁷³⁻¹⁷⁴.



Slika 1.13. A. Frakciona rezerva protoka (FFR), i B. dvostruki proizvod kod jednosudovne koronarne bolesti u miru, nakon iv. aplikacije adenzina ($140 \mu\text{g/kg/min}$) i nakon iv. aplikacije dobutamina ($10-40 \mu\text{g/kg/min}$). Frakciona rezerva protoka se značajno smanjuje do doze dobutamina od $20 \mu\text{g/kg/min}$, ali ne i pri većim dozama dobutamina uprkos progresivnom povećanju dvostrukog proizvoda. FFR - frakciona rezerva protoka; BL1 - u bazalnim uslovima, pre davanja adenzina; BL2 - u bazalnim uslovima, pre davanja dobutamina; ADO - adenzin; DOB - dobutamin ($10-40 \mu\text{g/kg/min}$). Modifikovano prema Bartunek J, et al. Circulation 1999;100:243-249.¹⁴⁴



Slika 1.14. Frakciona rezerva protoka (FFR). A. FFR u miru, pre iv. aplikacije adenzina; B. FFR nakon iv. aplikacije adenzina (140 µg/kg/min); C. FFR nakon iv. aplikacije dobutamina (20 µg/kg/min); D. FFR nakon iv. aplikacije dobutamina (40 µg/kg/min); Uočava se razlika u vrednostima konvencionalnog FFR-a nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije visokih doza dobutamina (“FFR paradox”). FFR - frakciona rezerva protoka. Modifikovano prema Haakem A, et al. Catheter Cardiovasc Interv 2010;75:229-236.¹⁷⁴

Escaned i sar. su prvi poredili vrednosti konvencionalne i dijastolne FFR-a nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije dobutamina u dozama od 5, 10, 15 i 20 µg/kg/min kod 12 bolesnika sa izolovanim MM na LAD koji su imali pozitivan test opterećenja i/ili elektrokardiografske promene koje su ukazivale na ishemiju miokarda u zoni vaskularizacije LAD¹⁷³. Dijastolna FFR (d-FFR) definisan je kao odnos između srednjih vrednosti Pd i Pa dobijenih tokom dijastole u uslovima maksimalne hiperemije ($d\text{-FFR} = d\text{-Pd}/d\text{-Pa}$)¹⁷⁵. Oni su pokazali da: 1. da konvencionalna FFR dobijen primenom adenzinskog i dobutaminskog testa nije validna u proceni funkcionalne značajnosti MM, 2. da se funkcionalna značajnost MM može postići samo nakon inotropne stimulacije dobutaminom, i 3. da je neophodna procena d-FFR nakon inotropne stimulacije dobutaminom koja se postiže isključivanjem sistolne komponente srčanog ciklusa¹⁷³. Međutim, ova studija je imala nekoliko velikih nedostataka: 1. studija je radjena na malom broju pacijenata (ukupno 12); 2. kao zlatni

standard za procenu ishemije miokarda korišćena je stresna elektrokardiografija; i 3. korišćene su samo doze dobutamina do 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Ranije je već dokazano da d-FFR nakon iv. aplikacije adenzina za datu graničnu vrednost 0,76 ima veću senzitivnost i istu specifičnost za otkrivanje funkcionalno značajne fiksne koronarne stenozе u odnosu na konvencionalni FFR za datu graničnu vrednost 0,75 (Sn: 96% vs. 83%; Sp: 100% vs. 100%)¹⁷⁵. Značaj d-FFR za procenu funkcionalne značajnosti MM je utoliko veći ako se ima u vidu da su novija istraživanja pokazala da klinički simptomi i objektivni znaci miokardne ishemije kod bolesnika sa ovom anomalijom koronarne arterije značajno koreliraju sa maksimalnim stepenom redukcije lumena intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole, a ne sa maksimalnim stepenom njegove sistolne kompresije⁹¹.

Međutim, u dosadašnjoj literaturi nema podataka o dijagnostičkom i prognostičkom značaju konvencionalne i dijastolne FFR-a dobijene primenom adenzinskog i dobutaminskog testa kod bolesnika sa izolovanim MM.

Naša radna hipoteza je da će procena d-FFR nakon intravenske primene visokih doza dobutamina ($>20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) imati veći dijagnostički značaj u proceni funkcionalne značajnosti MM u odnosu na konvencionalnu FFR i d-FFR nakon primene adenzina. Takođe, pretpostavljamo i da će d-FFR u segmentu koronarne arterije distalno od MM nakon intravenske primene visokih doza dobutamina ($>20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) značajno korelirati sa maksimalnim stepenom redukcije lumena intramiokardnog segmenta LAD u sredini i/ili na kraju dijastole, a ne sa maksimalnim stepenom njegove sistolne kompresije.

2. CILJ RADA

Ciljevi ovoga rada, koji pripada kliničko-eksperimentalnom tipu gde su bolesnici sami sebi kontrola, su da se ispita dijagnostički značaj invazivnih funkcionalnih parametara (konvencionalne i dijastolne frakcije rezerve protoka, kao i koronarne rezerve protoke) kod bolesnika sa izolovanim miokardnim mostom putem:

1. utvrđivanja angiografskih parametara miokardnih mostova dobijenim putem kvantitativne koronarne angiografije (dužina intramiokardnog segmenta koronarne arterije, minimalni luminalni dijametar, procenat dijametra stenozе, procenat poprečnog preseka lumena (area) stenozе), u svim fazama srčanog ciklusa (faza sistole, faza rane-, srednje- i kasne-dijastole), u bazalnim uslovima, 1 minut nakon intrakoronarnog davanja nitroglicerina i nakon intravenskog davanja maksimalne doze dobutamina,
2. poredjenja angiografskih parametara miokardnih mostova dobijenim putem kvantitativne koronarne angiografije, u svim fazama srčanog ciklusa, u bazalnim uslovima, 1 minut nakon intrakoronarnog davanja nitroglicerina i nakon intravenskog davanja maksimalne doze dobutamina, sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika,
3. poredjenja angiografskih parametara miokardnih mostova dobijenim putem kvantitativne koronarne angiografije, u svim fazama srčanog ciklusa, u bazalnim uslovima, 1 minut nakon intrakoronarnog davanja nitroglicerina i nakon intravenskog davanja maksimalne doze dobutamina, sa rezultatima stres-ehokardiografskog testa,
4. utvrđivanja izvodljivosti (feasibility) merenja i vrednosti konvencionalne i dijastolne frakcije rezerve protoka u segmentu koronarne arterije (LAD) distalno od miokardnog mosta u uslovima maksimalne vazodilatacije primenom adenzina intravenski u dozi od 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, kao i primenom dobutamina intravenski u dozama od 10, 20, 30, 40 i 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, kao i vrednosti koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije, u istom segmentu koronarne arterije nakon intravenske primene adenzina (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$),

5. poređenja vrednosti konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka u segmentu koronarne arterije (LAD) distalno od miokardnog mosta nakon intravenske primene adenzina (140 µg/kg/min) i maksimalne doze dobutamina,
6. poređenja vrednosti konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka nakon intravenske aplikacije adenzina i maksimalne doze dobutamina, kao i vrednosti koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije, sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika sa miokardnim mostom,
7. poređenja vrednosti konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka nakon intravenske primene adenzina (140 µg/kg/min) i maksimalne doze dobutamina, kao i vrednosti koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije, sa rezultatima stres-ehokardiografskog testa,
8. poređenja vrednosti konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka nakon intravenske primene adenzina i maksimalne doze dobutamina, kao i vrednosti koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije, sa angiografskim karakteristikama miokardnih mostova dobijenim putem kvantitativne koronarne angiografije, u svim fazama srčanog ciklusa, u bazalnim uslovima, 1 minut nakon intrakoronarnog davanja nitroglicerina i nakon intravenskog davanja maksimalne doze dobutamina.

3. METODOLOGIJA

3.1. Studirana populacija i dizajn studije

Ovo je prospektivna studija koja je sprovedena u periodu od januara 2011. do juna 2017. godine na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. U studiju su uključeni simptomatski i asimptomatski bolesnici kojima je na koronarnoj angiografiji otkriveno postojanje izolovanog miokardnog mosta (MM) čiji je stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije bio jednak ili veći od 50% dijametra stenozе nakon intrakoronarnog davanja nitroglicerina (Tabela 3.1.).

Tabela 3.1. Uključujući i isključujući kriterijumi za učesće u studiji.

Uključujući kriterijumi	Isključujući kriterijumi
1. Simptomatski i asimptomatski bolesnici sa izolovanim MM čiji je stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije $\geq 50\%$ DS nakon intrakoronarnog davanja nitroglicerina	1. Asimptomatski MM sa $< 50\%$ DS 2. Bolesnici < 18 godina 3. Prisustvo aterosklerotske bolesti koronarnih arterija 4. Prethodni infarkt miokarda 5. Prethodna primarna ili elektivna PCI LAD 6. Prethodni aorto-koronarni bypass (CABG) 7. Urođene i stečene srčane mane 8. Srčana insuficijencija (EFLK $\leq 40\%$) 9. Hipertrofija leve komore 10. Kardiomiopatija (hipertrofična, dilatativna, ili restriktivna) 11. Neregulisana arterijska hipertenzija 12. Atrijalna fibrilacija (paroksizmalna, perzistentna, ili permanentna) 13. Bubrežna insuficijencija (akutna ili hronična)

MM - miokardni most; DS – dijametar stenozе; EFLK – eejkciona frakcija leve komore; PCI - perkutana koronarna intervencija; LAD - leva prednja descendentna koronarna arterija; CABG - aorto-koronarni bypass (premoščavanje).

Ova studija je deo projekta Akademika profesora dr Miodraga Ostojića i pod pokroviteljstvom Ministarstva nauke, prosvete i tehnološkog razvoja pod nazivom: "Akutni koronarni sindrom: istraživanje vulnerabilnosti (plaka, krvi i miokarda), optimalno lečenje i određivanje prognostičkih faktora" (broj projekta: III 41022). Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije. Nakon upoznavanja sa dizajnom, ciljevima i trajanjem studije, dijagnostičkim procedurama koje će se izvoditi i mogućim koristima i rizicima, svi bolesnici su potpisali Informisani pristanak za učešće u studiji u dva primerka, od kojih je jedan primerak ostao kod bolesnika, a drugi je zadržan od strane istraživačkog tima.

S obzirom na postavljene ciljeve rada, ispitivanje dijagnostičke vrednosti invazivnih funkcionalnih parametara (konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka, kao i koronarne rezerve protoke) kod bolesnika sa izolovanim MM, dizajn studije kod bolesnika koji su ispunili osnovne kriterijume za uključivanje u studiju je bio sledeći:

1. ispitivanje postojanja kliničkih simptoma ishemijske miokarda (tipična ili atipična stabilna angina pectoris, poremećaji srčanog ritma i/ili nespecifični simptomi (slabost, malaksalost), nestabilna angina pectoris, akutni infarkt miokarda sa ili bez elevacije ST segmenta);
2. ehokardiografski pregled srca sa procenom sistolne i dijastolne funkcije leve komore kako bi se utvrdilo da li postoje neki isključujući kriterijumi za učešće u studiji;
3. ispitivanje postojanja objektivnih znakova ishemijske miokarda treadmill stres-ehokardiografskim testom po maksimalnom Bruce protokolu;
4. merenje angiografskih parametara (dužina intramiokardnog segmenta LAD, minimalni lumen dijametar, procenat dijametara stenoze, procenat area-e stenoze, referentni dijametar) primenom kvantitativne koronarne angiografije, u nivou MM, kao i proksimalno i distalno od njega, u svim fazama srčanog ciklusa, u bazalnim uslovima, 1 minut nakon intrakoronarnog ubrizgavanja 200 µg nitroglicerina, i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina;
5. invazivna procena konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka u segmentu LAD distalno od MM pomoću specijalne koronarne žice 0,14 inča za merenje intrakoronarnog pritiska - CERTUS Pressure Wire (St. J. Medical, Abbott Vascular, Plymouth, Minnesota) nakon intravenske aplikacije adenozina (140 µg/kg/min) i intravenske aplikacije dobutamina (10-50 µg/kg/min);

6. invazivna procena koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije metodom termodilucije u segmentu LAD distalno od MM nakon intravenske aplikacije adenozina (140 µg/kg/min).

Svi antianginalni lekovi (beta-blokatori, kalcijumski-antagonisti, dugodelujući nitrati, ranolazin, trimetazidin), kao i kafa, čaj, pušenje, koka-kola, sokovi, čokolada i voće su obustavljeni 36-48 sati pre ispitivanja.

3.2. Klinički simptomi ishemije miokarda i klinička prezentacija kod bolesnika sa miokardnim mostom

Svim bolesnicima je rađena dijagnostička koronarna angiografija standardnom procedurom zbog postojanja kliničkih simptoma i/ili objektivnih znakova miokardne ishemije. Bolesnici su prethodno ispitani u pogledu postojanja kliničkih simptoma ishemijske bolesti srca, kao što su: tipični i atipični anginozni bolovi, osećaj nedostatka vazduha i/ili gušenje, i poremećaji srčanog ritma.

1. Stabilna angina pectoris (SAP) definisana je u skladu sa važećim preporukama Evropskog udruženja kardiologa¹⁷⁶ kao pojava bola iza grudne kosti u vidu stezanja, pritiska, redje žarenja ili paljenja, sa ili bez propagacije, koji se javlja pri manjem ili većem fizičkom naporu ili emotivnom stresu. Bol je kratkotrajan, traje 1-20 minuta i prolazi spontano nakon prestanka napora ili nakon sublingvalne primene nitroglicerina. Prema ovim preporukama, stabilna angina pectoris je klasifikovana na:

a. **tipičnu SAP** - ukoliko postoje sva 3 kriterijuma:

- tipičan restrosternalni bol u vidu stezanja ili pritiska, nekada praćen osećajem nedostatka vazuda ili gušenjem;
- bol je provociran fizičkim naporom ili emotivnim stresom;
- prolazi spontano 1-20 minuta nakon prestanka napora ili nakon sublingvalne primene nitroglicerina.

b. **atipičnu SAP** - ukoliko postoje 2 od 3 gore pomenuta kriterijuma;

c. **Neanginalni bol u grudima** - ukoliko postoji 1 od 3 gore pomenutih kriterijuma.

Kriterijum za postojanje objektivnih znakova ishemije miokarda kod bolesnika sa SAP bio je pozitivan stres-ehokardiografski test za ishemiju miokarda u zoni vaskularizacije LAD sa MM.

2. Akutni oblici ishemije miokarda definisani su prema kliničkoj slici, promenama na elektrokardiogramu (EKG) u vidu dinamičnih promena ST segmenta i/ili T talasa ili novonastalog bloka leve grane, zatim vrednostima kardiospecifičnih enzima, na prvom mestu troponina T i I (markeri nekroze miokarda), a u skladu sa važećim preporukama Evropskog udruženja kardiologa¹⁷⁷⁻¹⁸⁰. Takodje, prethodno su isključeni drugi uzroci ovih promena kao što su: aterosklerotska bolest koronarnih arterija i akutna okluzivna ili neokluzivna tromboza LAD sa MM, potom miokarditis, perikarditis, akutna plućna tromboembolija, disekcija ushodne aorte, Takotsubo kardiomiopatija, Brugada sindrom, sindrom rane repolarizacije, itd¹⁷⁷⁻¹⁸⁰. Prema evropskim preporukama¹⁷⁷⁻¹⁷⁸, definisana su tri oblika akutne ishemije miokarda:
 - a. **Nestabilna angina pectoris (NAP),**
 - b. **Akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI, non-ST elevation myocardial infarction),**
 - c. **Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI, ST elevation myocardial infarction).**
3. Konvencionalni faktori rizika (nasledje, pušenje, hipertenzija, dijabetes, hiperholesterolemija su definisani u skladu sa važećim preporukama Evropskog udruženja kardiologa¹⁸¹.
4. Analizirani su i osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika, kao što su: pol, starost, indeks telesne mase (BMI) i ejekciona frakcija leve komore (EFLK).

3.3. Stres-ehokardiografski test i ehokardiografska analiza

Stres-ehokardiografski test je izvođen u Kabinetu za ergometriju i funkcionalno ispitivanje, Klinike za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije, na pokretnoj traci (engl. treadmill) ili na ergobiciklu u sedećem ili ležećem položaju, po maksimalnom Bruce protokolu prema kome je test podeljen na četiri stadijuma od kojih svaki traje po 3 minuta (ukupno 12 minuta). Sa svakim narednim stadijumom postepeno je povećavan nivo fizičkog opterećenja čime se povećavala kontraktilnost miokarda, zidni stres i srčana frekvencija što je za posledicu imalo povećanje metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom. Test se izvodio do postizanja submaksimalne frekvence (SMF) koja je iznosila 85% maksimalne frekvencije srca predviđene za određenu životnu dob bolesnika, a izračunava se prema formuli:

$$\text{SMF} = 0,85 * (220 - \text{godine života bolesnika})$$

Tokom izvođenja stres-ehokardiografskog testa rađen je dvodimenzionalni (2-D) ehokardiografski pregled (ImagePoint, HP, Agilent) segmentne pokretljivosti zidova leve komore u levom lateralnom ležećem položaju, a snimci su napravljeni u miru i na kraju testa, ili u slučaju prevremenog prekida testa. Kod svakog pacijenta rađeni su standardni ehokardiografski preseki: parasternalni presek kratke i duge osovine, kao i apikalni presek sa evaluacijom 2, 4 i 5 srčanih šupljina. Stres-ehokardiografski test je interpretiran posle testa. Svi ehokardiografski nalazi su interpretirani od strane kardiologa koji nije bio upoznat sa rezultatima ostalih ispitivanja. Za potrebe analize segmentne pokretljivosti leve komore, leva komora je podeljena na 16 segmenata. Segmentna pokretljivost je računata na osnovu preporuka Američkog društva za ehokardiografiju¹⁸² kao: normalna, hipokinetična, akinetična i diskinetična. Stres-ehokardiografski test je smatran pozitivnim za miokardnu ishemiju ako je došlo do pojave nove ili pogoršanja prethodno postojeće abnormalne sistolne pokretljivosti miokarda u najmanje dva susedna segmenta zida leve komore i/ili smanjenja sistolnog debljanja miokarda u najmanje 2 susedna segmenta zida leve komore. Samo ehokardiografski kriterijumi su smatrani relevantnim za ocenjivanje pozitivnosti ili negativnosti testa. Za potrebe ehokardiografske analize, kod svih pacijenata je računata ejskciona frakcija po Simpson-ovoj metodi.

Tokom izvođenja stres-ehokardiografskog testa kod svih bolesnika praćeni su dvanaestokanalni EKG, srčana frekvencija, arterijski krvni pritisak i subjektivno stanje bolesnika (bol u grudima, nedostatak vazduha, zamor, malaksalost, vrtoglavica).

Dvanaestokanalni EKG i srčana frekvencija su monitorski praćeni i snimani na početku, na kraju svakog stadijuma, i na kraju testa. Arterijski krvni pritisak je meren i beležen na početku, na kraju svakog stadijuma i na kraju testa. Takođe, u slučaju prevremenog prekida testa, dvanaestokanalni EKG, srčana frekvencija i arterijski krvni pritisak su snimani, mereni i beleženi. EKG promene su smatrane dijagnostičke za miokardnu ishemiju ako je došlo do pojave horizontalne, nishodne ili sporo-ushodne ST depresija ≥ 1 mm u dva ili više konsekutivna odvoda, 0,08 sekundi iza J tačke. Takođe, elevacija ST segmenta ≥ 1 mm u dva ili više konsekutivna odvoda, 0,08 sekundi iza J tačke smatrana je kao dokaz miokardne ishemije. Brzo-ushodna ST depresija nije smatrana kao dokaz miokardne ishemije.

Kriterijumi za prekid testa bili su predviđena submaksimalna srčana frekvencija za pol i godine pacijenta, izražen i tipičan bol u grudima, razvoj ST depresije ≥ 1 mm u dva ili više konsekutivna odvoda, 0,08 sekundi iza J tačke, sistolna hipotenzija (smanjenje sistolnog arterijskog krvnog pritiska za 20 mmHg) ili hipertenzija (povećane sistolnog arterijskog krvnog pritiska preko 220 mmHg i/ili dijastolnog arterijskog krvnog pritiska preko 120 mmHg), pojava učestalih i kompleksnih ventrikularnih ili supraventrikularnih aritmija, pojava nesrčanih razloga za prekid testa ili subjektivne tegobe koje onemogućavaju dalje izvođenje testa.

3.4. Invazivno merenje konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka, koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije

3.4.1. Invazivno merenje konvencionalne frakcione rezerve protoka, koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije nakon intravenskog davanja adenzina

Kateterizacija srca i koronarna angiografija kod svih bolesnika za izolovanim miokardnim mostom je rađena u Sali za kateterizaciju srca, Klinike za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije. Kod svih bolesnika je plasiran intraarterijski uvodnik veličine 6F ili 7F, a potom i odgovarajući kateter vodič veličine 6F ili 7F. Najpre su učinjeni dijagnostički angiogrami odgovarajuće koronarne arterije. Potom su ciljano učinjeni angiogrami za LAD na kojoj je otkriveno postojanje izolovanog MM, u PA položaju sa kranijalnom angulacijom

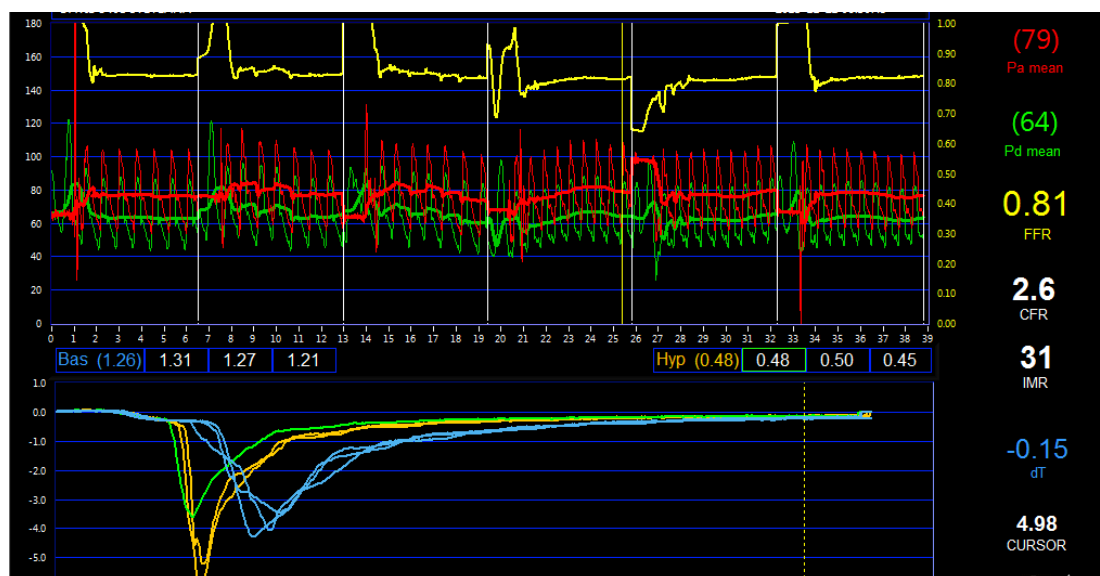
(PA kranijal) i desnom kosom položaju sa kranijalnom angulacijom (RAO kranijal). Posle intravenskog davanja nefrakcionisanog heparina (70IU x telesna težina) i intrakoronarnog davanja 200 µg nitroglicerina, pristupljeno je merenju frakcione rezerve protoka. Kroz kateter vodič je plasirana specijalna koronarna žica 0.014 inča koja na 3 cm od vrha ima senzor za merenje pritiska i temperature - CERTUS Pressure Wire (St. J. Medical, Abbott Vascular, Plymouth, Minnesota) - koja je prethodno proprana kroz svoju košuljicu i kalibrisana na nulti pritisak. Koronarna žica je preko konektora povezana sa kućištem sa monitorom, na kome se dobija krivulja arterijskog krvnog pritiska u koronarnoj arteriji, kao i krivulja arterijskog krvnog pritiska u kateteru vodiču koji odgovara aortnom pritisku. Tako se na monitoru simultano dobija i grafički i numerički simultani prikaz aortnog i intrakoronarnog pritiska sa automatski izvedenim srednjim pritiscima. Potom je urađena ekvilizacija arterijskog krvnog pritiska koji se dobija plasiranjem koronarne žice tako da se senzor žice poklapa sa vrhom katetera vodiča. Zatim je koronarna žica plasirana u distalni segment koronarne arterije (LAD), tako da se senzor nalazi oko 3 cm iza MM.

Vrednosti srednjeg aortnog krvnog pritiska (Pa) i srednjeg intrakoronarnog krvnog pritiska distalno od MM (Pd) dobijenih tokom celog srčanog ciklusa, kao i vrednosti konvencionalne frakcione rezerve protoka najpre su zabeležene u bazalnim uslovima. Potom je vršeno istovremeno merenje Pa i Pd, konvencionalne frakcione rezerve protoka (FFR), koronarne rezerve protoka (CFR) i indeksa mikrovaskularne rezistencije (IMR) nakon intravenske aplikacije adenzina u dozi od 140 µg/kg/min (Slika 3.1.). Sistem je podešen na opciju za merenje koronarne rezerve protoka putem termodilucije, a potom je sukcesivno u 3 navrata davano po 4 ccm hladnog fiziološkog rastvora u bolusu intrakoronarno; prvo, u bazalnim uslovima, a potom ponovo posle intravenske primene navedene doze adenzina. U gornjem delu monitora prikazane su vrednosti Pa i Pd sa automatskim računanjem konvencionalne frakcione rezerve protoka kao najmanjeg količnika između Pd i Pa tokom merenja. U donjem delu monitora prikazane su termodilucione krivulje za merenje koronarne rezerve protoka. Automatski je izračunato srednje tranzitno vreme u bazalnim uslovima i u uslovima maksimalne vazodilatacije intramiokardnih arteriola (maksimalna hiperemija), dok je koronarna rezerva protoka automatski izračunata kao količnik srednjeg tranzitnog vremena u miru i srednjeg tranzitnog vremena tokom maksimalne hiperemije. Vrednosti Pd i srednjeg tranzitnog vremena tokom maksimalne hiperemije su korišćeni u kasnijoj analizi za računanje indeksa mikrovaskularne rezistencije, kao proizvoda ova 2 parametra.

Tokom izvođenja adenzinskog testa kod svih bolesnika praćeni su dvanaestokanalni EKG, srčana frekvencija, arterijski krvni pritisak i subjektivno stanje bolesnika (bol u

grudima, nedostatak vazduha, zamor, malaksalost, vrtoglavica). Dvanaestokanalni EKG, srčana frekvencija i arterijski krvni pritisak su monitorski praćeni i snimani u bazalnim uslovima i nakon intravenske aplikacije adenzina (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Takođe, u slučaju prevremenog prekida testa, dvanaestokanalni EKG, srčana frekvencija i arterijski krvni pritisak su snimani, mereni i beleženi. EKG promene su smatrane dijagnostičke za miokardnu ishemiju ako je došlo do pojave horizontalne, nishodne ili sporo-ushodne ST depresija ≥ 1 mm u dva ili više konsektivna odvoda, 0,08 sekundi iza J tačke. Takođe, elevacija ST segmenta ≥ 1 mm u dva ili više konsektivna odvoda, 0,08 sekundi iza J tačke smatrana je kao dokaz miokardne ishemije. Brzo-ushodna ST depresija nije smatrana kao dokaz miokardne ishemije.

Sve vrednosti srednjeg aortnog krvnog pritiska (Pa), srednjeg intrakoronarnog krvnog pritiska distalno od MM (Pd) i konvencionalne frakcije rezerve protoka (FFR) dobijene nakon iv. davanja adenzina, potom vrednosti srednjeg tranzitnog vremena u miru (Bas), srednjeg tranzitnog vremena tokom maksimalne hiperemije (Hyp) i vrednosti koronarne rezerve protoka (CFR), kao i vrednosti indeksa mirkovaskularne rezistencije (IMR) su snimljene najpre na internu memoriju sistema, a potom i na spoljašnji poseban program za pohranjivanje i naknadnu analizu rezultata (RadiAnalyzer, St. J. Medical, Abbott Vascular, Upsala, Sweden).



Slika 3.1. Prikaz ekrana monitora sa vrednostima srednjeg aortnog krvnog pritiska (Pa mean) i srednjeg intrakoronarnog krvnog pritiska distalno od MM (Pd mean) izmerenih tokom celog srčanog ciklusa, vrednosti konvencionalne frakcione rezerve protoka ($FFR = Pd\ mean / Pa\ mean$), vrednosti srednjeg tranzitnog vremena u miru (Bas) i srednjeg tranzitnog vremena tokom maksimalne hiperemije (Hyp), vrednosti koronarne rezerve protoka ($CFR = Bas / Hyp$), i vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije ($IMR = Hyp * Pd\ mean$), nakon iv. davanja adenzina ($140\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). U gornjem delu ekrana prikazane su krive faznih i srednjih vrednosti Pa i Pd iz kojih se dobija vrednost konvencionalne FFR, a u donjem delu ekrana nalaze se termodilucione krive sa vrednostima srednjeg tranzitnog vremena u miru i nakon iv. davanja adenzina ($140\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) iz kojih se dobija vrednost CFR.

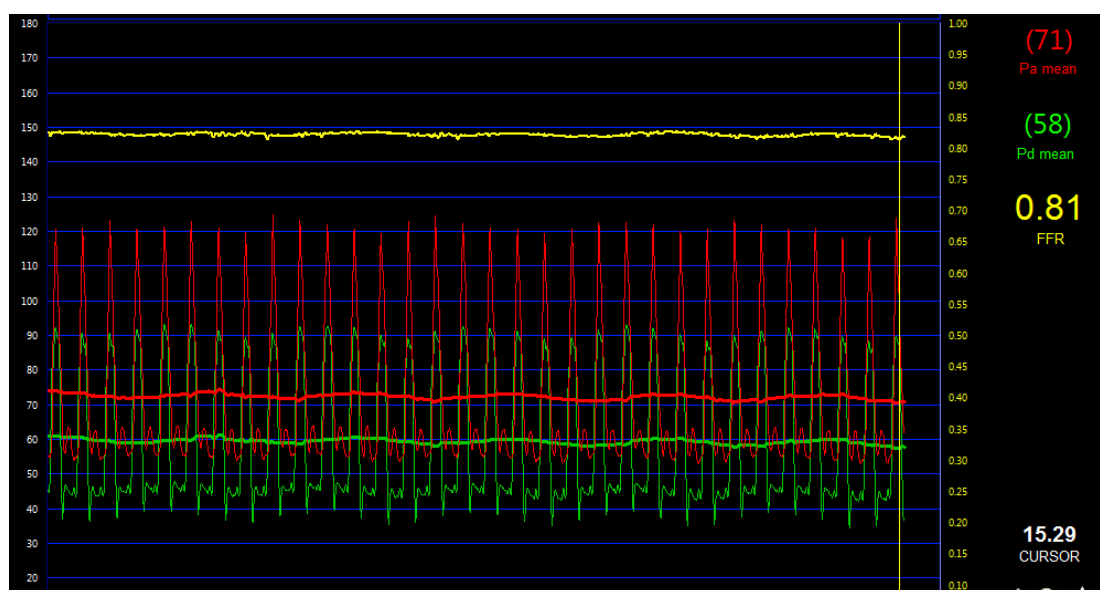
3.4.2. Invazivno merenje konvencionalne frakcione rezerve protoka nakon intravenskog davanja dobutamina

Potom je vršeno merenje srednjeg aortnog krvnog pritiska (Pa) i srednjeg intrakoronarnog krvnog pritiska distalno od MM (Pd) dobijenih tokom celog srčanog ciklusa, i frakcione rezerve protoka nakon intravenske aplikacije dobutamina u dozama od 10, 20, 30, 40 i $50\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, u intervalima od 3 minuta^{124,183}. Frakciona rezerva protoka je dobijena kao najmanji količnik između Pd i Pa izmerenih nakon intravenskog davanja svake doze dobutamina ($10\text{-}50\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) (Slika 3.2).

Forte i sar. su pokazali da je za adekvatnu procenu koronarne rezerve protoka transtorakalnom Doppler ehokardiografijom u distalnom segment LAD tokom iv. aplikacije dobutamina neophodno zadovoljenje jednog od dva kriterijuma: 1. povećanje srčane frekvencije za najmanje 50 otkucaja u minuti u odnosu na njenu bazalnu vrednost ($\Delta HR \geq 50\ \text{otkucaja}/\text{min}$) ili 2. da povećanje srčane frekvencije dostigne najmanje 75% od

predviđene maksimalne srčane frekvencije za datu životnu dob ($\text{sigma HR} \geq 75\%$ od predviđene maksimalne HR)¹⁴⁵. S obzirom da je u uslovima maksimalne hiperemije, kada je miokardna rezistencija minimalna i konstatna, koronarni protok direktno proporcionalan perfuzionom pritisku, osnovni cilj tokom izvođenja dobutaminskog testa bio je da povećanje srčane frekvencije iznosi najmanje 50 otkucaja u minuti u odnosu na njenu bazalnu vrednost ($\text{delta HR} \geq 50$ otkucaja/min) ili najmanje 75% od predviđene maksimalne srčane frekvencije za datu životnu dob ($\text{sigma HR} \geq 75\%$ od predviđene maksimalne HR). Kod onih bolesnika koji nisu dostigli adekvatnu srčanu frekvenciju dodavan je i atropin u obliku intravenskog bolusa u dozama od po 0,5 mg (maksimalno 2 mg). Sa svakim povećanjem doze dobutamina postepeno se povećavala kontraktilnost miokarda i srčana frekvencija što je za posledicu imalo povećanje metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom. Test se izvodio do postizanja submaksimalne frekvence (SMF) koja je iznosila 85% maksimalne frekvencije srca predviđene za određenu životnu dob bolesnika, a izračunava se prema formuli:

$$\text{SMF} = 0,85 * (220 - \text{godine života bolesnika})$$



Slika 3.2. Prikaz ekrana monitora sa vrednostima srednjeg aortnog krvnog pritiska (Pa mean) i srednjeg intrakoronarnog krvnog pritiska distalno od MM (Pd mean) izmerenih tokom celog srčanog ciklusa, i konvencionalne frakcije rezerve protoka ($\text{FFR} = \text{Pd mean} / \text{Pa mean}$), nakon iv. davanja dobutamina (10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Tokom izvođenja dobutaminskog testa kod svih bolesnika praćeni su dvanaestokanalni EKG, srčana frekvencija, arterijski krvni pritisak i subjektivno stanje bolesnika (bol u grudima, nedostatak vazduha, zamor, malaksalost, vrtoglavica). Dvanaestokanalni EKG, srčana frekvencija i arterijski krvni pritisak su monitorski praćeni i snimani u bazalnim uslovima i nakon svake doze dobutamina (10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Takođe, u slučaju prevremenog prekida testa, dvanaestokanalni EKG, srčana frekvencija i arterijski krvni pritisak su snimani, mereni i beleženi. EKG promene su smatrane dijagnostičke za miokardnu ishemiju ako je došlo do pojave horizontalne, nishodne ili sporo-ushodne ST depresija ≥ 1 mm u dva ili više konsektivna odvoda, 0,08 sekundi iza J tačke. Takođe, elevacija ST segmenta ≥ 1 mm u dva ili više konsektivna odvoda, 0,08 sekundi iza J tačke smatrana je kao dokaz miokardne ishemije. Brzo-ushodna ST depresija nije smatrana kao dokaz miokardne ishemije.

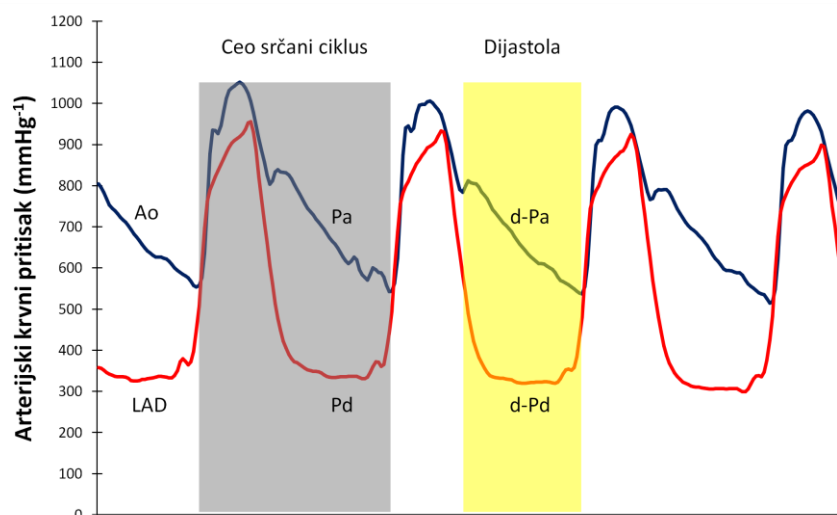
Kriterijumi za prekid testa bili su predviđena submaksimalna srčana frekvencija za pol i godine pacijenta, izražen i tipičan bol u grudima, razvoj ST depresije ≥ 1 mm u dva ili više konsektivna odvoda, 0,08 sekundi iza J tačke, sistolna hipotenzija (smanjenje sistolnog arterijskog krvnog pritiska za 20 mmHg) ili hipertenzija (povećane sistolnog arterijskog krvnog pritiska preko 220 mmHg i/ili dijastolnog arterijskog krvnog pritiska preko 120 mmHg), pojava učestalih i kompleksnih ventrikularnih ili supraventrikularnih aritmija, pojava nesrčanih razloga za prekid testa ili subjektivne tegobe koje onemogućavaju dalje izvođenje testa^{124,183}. Za slučaj neželjenih reakcija na dobutamin, kao i nakon dobutaminskog testa, kod svih bolesnika je kao antidot davan metoprolol (25-50 mg) intravenski^{124,183}.

Sve vrednosti srednjeg aortnog krvnog pritiska (Pa), srednjeg intrakoronarnog krvnog pritiska distalno od MM (Pd) i konvencionalne frakcije rezerve protoka (FFR) dobijene nakon iv. davanja dobutamina (10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) su snimljene najpre na internu memoriju sistema, a potom i na spoljašnji poseban program za pohranjivanje i naknadnu analizu rezultata (RadiAnalyzer, St. J. Medical, Abbott Vascular, Upsala, Sweden).

Na kraju testa, proverena je ispravnost merenja konvencionalne FFR tako što je senzor za merenje pritiska koji se nalazi na 3 cm od vrha specijalne koronarne žice CERTUS Pressure Wire (St. J. Medical, Abbott Vascular, Plymouth, Minnesota) postavljen blizu vrha katetera vodiča, a potom su zabeležene vrednosti konvencionalne FFR. Merenje FFR je smatrano ispravnim ako je vrednost konvencionalne FFR iznosilo $1,0 \pm 0,02$. Ukoliko je odstupanje konvencionalne FFR bilo veće ili manje od 0,02 u odnosu na referentnu vrednost 1,0, ceo postupak merenja konvencionalne FFR nakon iv. aplikacije adenotina i dobutamina je ponovljen.

3.4.3. Merenje dijastolne frakcione rezerve protoka nakon intravenskog davanja adenozina i dobutamina

Vrednosti srednjeg aortnog krvnog pritiska u dijastoli (d-Pa) i srednjeg intrakoronarnog krvnog pritiska distalno od MM u dijastoli (d-Pd) dobijene u bazalnim uslovima, nakon iv. davanja adenozina (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) i dobutamina (10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), izračunate su postproceduralno tako što su podaci iz RadiAnalyzer (RadiAnalyzer, St. J. Medical, Abbott Vascular, Upsala, Sweden) prvo eksportovani u Ekselovu bazu podataka, a potom je matematičkim modelom srčani ciklus razdvojen na sistolu i dijastolu u svim navedenim fazama merenja (Slika 3.3). Dijastola je definisana prema krivi aortnog krvnog pritiska kao period od početka dikrotnog zupca (koji nastaje u trenutku zatvaranja semilunarnih zalistaka aortne valvule) do najmanje izmerene vrednosti aortnog krvnog pritiska (u trenutku zatvaranja atrio-ventrikularnih zalistaka mitralne valvule). Svi pritisci dobijeni u dijastoli (d-Pa i d-Pd) su izmereni kao srednja vrednost u 3 uzastopna srčana ciklusa. Dijastolna FFR dobijena je kao količnik između srednjih vrednosti d-Pd i d-Pa izmerenih tokom dijastole u bazalnim uslovima, kao i u uslovima maksimalne hiperemije postignute nakon iv. davanja adenozina (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) i dobutamina (10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Takođe, postproceduralno su u Excelovoj bazi podataka matematičkim modelom izračunati ukupni, sistolni i dijastolni gradijent pritiska, u bazalnim uslovima, nakon iv. davanja adenozina (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) i dobutamina (10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Sistolni gradijent pritiska u nivou MM je definisan kao razlika između srednje vrednosti aortnog krvnog pritiska u sistoli (s-Pa) i srednje vrednosti intrakoronarnog krvnog pritiska distalno od MM (s-Pd) u sistoli. Dijastolni gradijent pritiska u nivou MM je definisan kao razlika između srednje vrednosti aortnog krvnog pritiska u dijastoli (d-Pa) i srednje vrednosti intrakoronarnog krvnog pritiska distalno od MM u dijastoli (d-Pd).



Slika 3.3. Shema merenja konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka (d-FFR) u segmentu leve prednje descendente koronarne arterije (LAD) distalno od miokardnog mosta (MM). Dijastola je definisana prema krivi aortnog krvnog pritiska kao period od početka dikrotnog zupca (koji nastaje u trenutku zatvaranja semilunarnih zalistaka aortne valvule) do najmanje izmerene vrednosti aortnog krvnog pritiska (trenutak zatvaranja atrio-ventrikularnih zalistaka mitralne valvule). Dijastolna-FFR dobijena je kao količnik između srednjih vrednosti d-Pd i d-Pa izmerenih tokom dijastole u 3 uzastopna srčana ciklusa ($d\text{-FFR} = d\text{-Pd} / d\text{-Pa}$), u bazalnim uslovima, kao i u uslovima maksimalne hiperemije postignute nakon iv. davanja adenozina ($140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) i dobutamina ($10\text{-}50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). MM - miokardni most; Ao - aorta; LAD - leva prednja descendenta koronarna arterija; Pa - srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; Pd – srednji intrakoronarni krvni pritisak distalno od MM izmeren tokom celog srčanog ciklusa; d-Pa - srednji aortni krvni pritisak izmeren u dijastoli; d-Pd - srednji intrakoronarni krvni pritisak distalno od MM izmeren u dijastoli.

3.5. Angiografska analiza

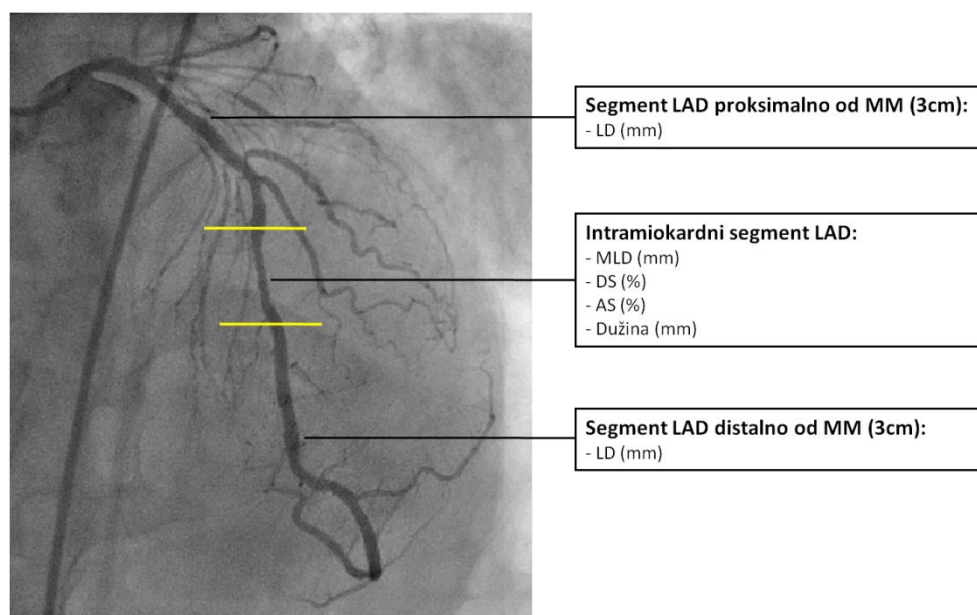
Kateterizacija srca i koronarna angiografija kod svih bolesnika za izolovanim MM je rađena u Sali za kateterizaciju srca, Klinike za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije. Kod svih bolesnika je plasiran intraarterijski uvodnik veličine 6F ili 7F, a potom i odgovarajući kateter vodič veličine 6F ili 7F. Ciljani dijagnostički koronarni angiogrami učinjeni su za LAD na kojoj je otkriveno postojanje izolovanog MM, u PA položaju sa kranijalnom angulacijom (PA kranijal) i desnom kosom položaju sa kranijalnom angulacijom (RAO kranijal), u bazalnim uslovima, nakon intrakoronarnog davanja $200 \mu\text{g}$ nitroglicerina i nakon intravenskog davanja maksimalne doze dobutamina. Svi koronarni angiogrami su snimani, a potom analizirani putem kvantitativne koronarne angiografije preko posebnog internog Siemens-ovog programa (Quantcor QCA) za kvantitativnu koronarnu angiografiju.

Posle kalibracije katetera vodiča, pristupljeno je definisanju segmenta koji se analizira pozicioniranjem proksimalne i distalne tačke duž koronarne arterije. Putem kvantitativne koronarne angiografije dobijene su vrednosti referentnog dijametra (RD), minimalnog luminalnog dijametra (MLD), procenta dijametra stenozе (DS), procenta poprečnog preseka lumena (area) stenozе (AS) i dužine intramiokardnog segmenta LAD (L). Referentni dijametar definisan je kao interpolacija između referentnih dijametara normalnog (zdravog) proksimalnog i distalnog segmenta koronarne arterije. Minimalni luminalni dijametar (MLD) i procenat dijametra (DS) i area stenozе (AS) na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta koronarne arterije procenjivani su automatski od strane kompjuterskog programa Quantcor QCA. Dužina intramiokardnog segmenta koronarne arterije je merena u sistoli i definisana je kao rastojanje od njegove proksimalne do distalne ivice koje su takođe određivane automatski od strane kompjuterskog programa Quantcor QCA i korigovane manuelno ukoliko je bilo potrebno.

Merenja su prvo uradjena u bazalnim uslovima, u sledećim fazama srčanog ciklusa⁸²:

1. kraj sistole, odnosno na temenu T talasa na EKG-u,
2. početak dijastole (izovolumetrijska relaksacija), odnosno na kraju T talasa na EKG-u,
3. sredina dijastole (dijastaza), odnosno na početku P talasa na EKG-u, i
4. kraj dijastole (atrijalna kontrakcija), odnosno na početku QRS kompleksa na EKG-u.

Merenja su potom ponovljena i na snimcima načinjenim u potpuno istim projekcijama i u istim fazama srčanog ciklusa 1 minut nakon intrakoronarnog davanja 200 µg nitroglicerina i nakon intravenskog davanja maksimalne doze dobutamina, uz pozicioniranje kursora za merenje minimalnog luminalnog dijametra na potpuno isto mesto kao što je bilo za merenje u bazalnim uslovima (Slika 3.4.). Angiografski značajna sistolna kompresija intramiokardnog segmenta LAD definisana je sa stenozom $\geq 50\%$ dijametra stenozе. Reproductivnost kvalitativnog merenje je prethodno demonstrirana i saopštena¹⁸⁴.



Slika 3.4. Leva prednja descendentna koronarna arterija (LAD) sa segmentima na kojima su vršena odgovarajuća merenja putem kvantitativne koronarne angiografije. MM – miokardni most; MLD – minimalni luminalni dijametar; DS – dijametar stenozе; AS – area stenozе, LD – luminalni dijametar.

3.6. Statistička analiza

Veličina potrebnog uzorka je izračunata na osnovu statističkog izračunavanja dovoljnog broja jedinica posmatranja («sample size calculation») na osnovu pretpostavke da će nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamine postojati razlika u srednjim vrednostima između konvencionalne i dijastolne frakcije rezerve protoka od 0,1:

$SD \text{ razlike} = \text{opseg}/4 = 1/4 = 0,25$ (ocena populacione standardne devijacije)

$E = 0,1$ (pretpostavljena razlika između konvencionalne i dijastolne frakcije rezerve protoka nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamine)

$\Delta = E/SD = 0,1/0,25 = 0,40$

$\text{Alfa} = 0,05$ (2-p dvosmerno testiranje)

$1\text{-beta} = 0,80$ (80% moć studije)

$n = 50$ ispitanika

Svi podaci su unešeni u specijalno kreiranu bazu podataka u programu Excel, a potom su obrađeni u programu za statističku analizu podataka (IBM SPSS Statistics, verzija 25). Za ispitivanje veza između kategorijskih varijabli korišćen je Pearson-ov Hi-kvadrat test nezavisnosti ili Fisher-ov test tačne verovatnoće. Kontinuirane (numeričke) varijable su

predstavljene kao srednja vrednost \pm standardna devijacija. U statističkoj analizi su najpre korišćene metode deskriptivne statistike, a potom i testiranje normalnosti raspodele Kolmogorov-Smirnov-im testom svih ispitivanih kontinuiranih varijabli. Ukoliko je zadovoljena pretpostavka o normalnosti raspodele dobijenih vrednosti ispitivanih kontinuiranih varijabli, za statističku analizu podataka korišćeni su parametarski testovi (Student t-test za vezane (uparene) i nevezane (nezavisne) uzorke, analiza varijanse različitih grupa sa naknadnim testovima u zavisnosti od veličine uzorka i homogenosti varijanse (Tukey HSD, Gabriel, Dunnett, Games-Howell testovi), analiza varijanse ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške, kombinovana analiza varijanse (mixed-ANOVA), i linearni mešoviti (mixed) model. Ukoliko nije zadovoljena pretpostavka o normalnosti raspodele dobijenih vrednosti ispitivanih kontinuiranih varijabli, za statističku analizu podataka korišćeni su neparametarski testovi (Wilcoxon test ekvivalentnih parova, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis H test i Friedman test sa naknadnim merenjima uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške).

Bland-Altman-ov dijagram rasturanja je korišćen za analizu slaganja između izmerenih vrednosti konvencionalne frakcione rezerve protoka dobijene nakon iv. aplikacije adenzina i maksimalne doze dobutamina, kao i između dijastolne frakcione rezerve protoka dobijene primenom oba testa¹⁸⁵. Utvrđivanje povezanosti između neinvazivnih i invazivnih hemodinamskih, funkcionalnih, angiografskih i kliničkih varijabli je rađeno Pearson-ovom korelacijom. Varijable za koje je Pearson-ovom korelacijom pokazano da su značajno povezane sa kontinuiranim neinvazivnim i invazivnim hemodinamskim, funkcionalnim i angiografskim varijablama, dodatno su testirane putem univarijatne, a potom i multivarijatne linearne regresione analize. Za utvrđivanje dijagnostičkog značaja, varijable koje su se pokazale značajnim Hi-kvadrat testom nezavisnosti, Fisher-ov testom tačne verovatnoće, Student-ovim t-testom za nevezane (nezavisne) uzorke ili analizom varijanse različitih grupa sa naknadnim testovima, testirane su putem univarijatne, a potom i multivarijatne logističke regresione analize.

Za definisanje graničnih vrednosti koji diferenciraju dijagnostički značaj pojedinih zavisnih kontinuiranih varijabli rađene su ROC (receiver operating characteristic) krive, uz određivanje graničnih («cut-off») tačaka koje su definisane najvećim vrednostima senzitivnosti i specifičnosti. Za definisanje senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i dijagnostičke tačnosti korišćene su standardne formule. Statistička značajnost je postavljena na $p < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Ispitivana populacija. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa miokardnim mostom na koronarnim arterijama.

Tokom trajanja studije, u Sali za kateterizaciju srca Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, kod 214 bolesnika otkriveno je postojanje miokardnog mosta (MM). Kod svih bolesnika postojao je jedan MM koji je uvek bio lokalizovan u medijalnom segmentu LAD. Od ukupno 214 bolesnika sa MM, njih 131 (61%) je imalo izolovan MM na LAD, a od tog broja 17 bolesnika je potpuno odbilo učešće u studiji, 17 bolesnika je odbilo invazivna ispitivanja, dok je 37 bolesnika imalo asimptomatski MM sa angiografski neznačajnom sistolnom kompresijom intramiokardnog segmenta LAD (<50% dijametra stenozе).

U studiju je uključeno 60 bolesnika (45 muškaraca i 15 žena, prosečnih godina starosti 57 ± 9 godina, raspon 36-77 godina) koji su imali izolovan MM na LAD čiji je stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije bio $\geq 50\%$ dijametra stenozе (DS) nakon intrakoronarnog (ic.) davanja 200 μg nitroglicerina (Ntg), i koji su prihvatili učešće u neinvasivnom i invazivnom ispitivanju. Ostali bolesnici sa MM nisu uključeni u studiju zbog postojanja isključujućih kriterijuma navedenih u Tabeli 4.1.

Tabela 4.1. Bolesnici koji nisu uključeni u studiju.

Bolesnici koji su isključeni iz studije	
Isključujući kriterijumi	N
Aterosklerotska bolest koronarnih arterija (jednosudovna ili višesudovna)	30
Prethodni infarkt miokarda	12
Prethodna primarna ili elektivna PCI LAD	10
Prethodni aorto-koronarni bypass (CABG)	4
Dilatativna kardiomiopatija (EFLK <40%)	9
Atrijalna fibrilacija	6
Aortna i/ili mitralna mana	5
Hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija	1
Hronična bubrežna insuficijencija i dijaliza	1
Hronična plućna tromboembolija i hronična plućna hipertenzija	1
Šlog	1
Akutni abdomen (perforacija ulkusa želuca)	1
Parkinsonova bolest i nemogućnost hodanja	1
Sklerodermija	1
Potpuno odbili učešće u studiji	17
Odbili invazivna ispitivanja u studiji	17
Asimptomatski miokardni most <50% DS	37
Ukupno	154

DS – dijametar stenozе; EFLK – eјekciona frakcija leve komore; PCI - perkutana koronarna intervencija;

LAD - leva prednja descendentna koronarna arterija.

Distribucija faktora rizika, zajedno sa demografskim i kliničkim podacima data je u Tabeli 4.2.

Tabela 4.2. Demografske, kliničke i angiografske karakteristike bolesnika sa MM uključenih u studiju.

Demografske i kliničke karakteristike u ispitivanoj populaciji (N=60)	A.S. \pm SD / N (%)
Starost \pm SD, godine	57 \pm 9
BMI \pm SD, kg/m ²	27,74 \pm 4,42
Pol (muški), n (%)	45 (75,0%)
Hipertenzija, n (%)	51 (85,0%)
Diabetes mellitus, n (%)	8 (13,3%)
Pušenje, n (%)	29 (48,3%)
Nasleđe, n (%)	33 (55,0%)
Hiperlipoproteinemija, n (%)	48 (80,0%)
EFLK \pm SD, %	64,74 \pm 7,77
Pozitivan SEHO test, n (%)	19 (31,7%)
Simptomatski MM, n (%)	50 (83,3%)
Stabilna angina pectoris (tipična), n (%)	18 (30,0%)
Stabilna angina pectoris (atipična), n (%)	20 (33,3%)
Nestabilna angina pectoris , n (%)	6 (10,0%)
NSTEMI, n (%)	2 (3,3%)
STEMI anteriornog/anterolateralnog zida, n (%)	4 (6,7%)
Prehodna elektivna PCI RCA i/ili Cx, n (%)	14 (23,3%)
Tip koronarne dominacije	
Desni tip, n (%)	46 (76,6%)
Levi tip, n (%)	7 (11,7%)
Kodominantnost, n (%)	7 (11,7%)

MM - miokardni most; BMI – indeks telesne mase; EFLK - e젝ciona frakcija leve koronarne arterije; SEHO - strešehokardiografski test; MM - miokardni most; NSTEMI – akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta; STEMI - akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta; PCI - perkutana koronarna intervencija; RCA - desna koronarna arterija; Cx - leva cirkumfleksna koronarna arterija. N - broj bolesnika; AS - aritmetička sredina; SD - standardna devijacija.

4.2. Poređenje demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika sa miokardnim mostom

Bolesnici sa MM koji su se žalili na tipične ili atipične anginozne tegobe, ili su imali bilo koji oblik akutne ishemije miokarda (nestabilnu anginu pektoris, akutni infarkt miokarda sa ili bez elevacije ST segmenta), svrstani su u grupu bolesnika sa »simptomatskim« MM. U ukupnoj ispitivanoj populaciji, "simptomatski" MM je imalo 50 bolesnika (83,3%), a "asimptomatski" MM 10 bolesnika (16,7%) (Tabela 4.3). Utvrđeno je da je grupa bolesnika sa "simptomatskim" MM bila značajno mlađe životne dobi u odnosu na grupu asimptomatskih (56 ± 9 vs. 62 ± 5 , $p=0,021$). Takođe, kod svih 10 asimptomatskih bolesnika, MM na LAD je otkriven slučajno tokom izvodjenja elektivne PCI na RCA i/ili Cx. Kod ovih bolesnika prosečan stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD je iznosio $59\pm 6\%$ (raspon 51-68%) nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a, dok je prosečna ejeckiona frakcija leve komore (EFLK) iznosila $63\pm 6\%$ (raspon 55-75%). Kod ovih asimptomatskih bolesnika, ehokardiografski nalaz je ukazao na očuvanu sistolnu funkciju leve komore (LK) bez postojanja segmentih ispada kinetike LK u miru, dok je stres-ehokardiografski (SEHO) test bio negativan za ishemiju miokarda u zoni vaskularizacije LAD sa MM, tako da su ovi bolesnici predstavljali kontrolnu grupu.

Kliničke simptome po tipu tipične stabilne angine pektoris imalo je 18 bolesnika (30%), dok je atipične anginozne tegobe imalo 20 bolesnika (33,3%) (Tabela 4.2.). Kliničke simptome po tipu nestabilne angine pektoris imalo je 6 bolesnika (10%), akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) 2 bolesnika (3,3%) i akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI) 4 bolesnika (6,7%) (Tabela 4.2.).

U ukupnoj ispitivanoj populaciji (Tabela 4.2), desni tip koronarne dominacije bio je prisutan kod 46 bolesnika (76,6%), levi tip dominacije kod 7 bolesnika (11,7%), dok je kodominantnost bila prisutna kod 7 bolesnika (11,7%).

Od 50 simptomatskih bolesnika sa MM, njih 38 ($38/50=76\%$) je imalo tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične anginozne tegobe 18 bolesnika [36%]; atipične anginozne tegobe 20 [40%]) (Tabela 4.3.). Dvanaest bolesnika ($12/50=24\%$) je imalo akutni oblik ishemijske bolesti srca (nestabilnu anginu pektoris 6 bolesnika (12%); akutni infarkt bez elevacije ST segmenta 2 bolesnika (4%); akutni infarkt sa elevacijom ST segmenta 4 bolesnika (8%)) (Tabela 4.3.). U Tabeli 4.3. pokazano je da su "simptomatski" MM značajno

čешće imali bolesnici sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične i atipične).

Tabela 4.3. Demografske, kliničke i angiografske karakteristike bolesnika sa MM uključenih u studiju u odnosu na pojavu kliničkih simptoma.

Promenljive	Simptomatski MM		Rezultat testiranja
	ne (n=10)	da (n=50)	
Starost \pm SD, godine	62 \pm 5	56 \pm 9	t=2,375 ; p=0,021 ^a
BMI \pm SD, kg/m ²	26,65 \pm 3,05	27,96 \pm 4,64	t=-0,857 ; p=0,395 ^a
Pol (muški/ženski), n (%)	9 (90,0) / 1 (10)	36 (72,0) / 14 (28,0,4)	X ² =1,440 ; p=0,426 ^b
Hipertenzija, n (%)	8 (80,0)	43 (86,0)	X ² =0,235 ; p=0,637 ^b
Diabetes mellitus, n (%)	2 (20,0)	6 (12,0)	X ² =0,462 ; p=0,610 ^b
Pušenje, n (%)	6 (60,0)	23 (46,0)	X ² =0,654 ; p=0,500 ^b
Nasleđe, n (%)	7 (70,0)	26 (52,0)	X ² =1,091 ; p=0,488 ^b
Hiperlipoproteinemija, n (%)	1 (90,0)	39 (78,0)	X ² =0,750 ; p=0,670 ^b
EFLK \pm SD, %	63,00 \pm 6,15	65,19 \pm 7,83	t=-0,830 ; p=0,410 ^a
Stabilna angina pektoris (tipična), n (%)	0 (0,0)	18 (36)	p=0,025 ^c
Stabilna angina pektoris (atipična), n (%)	0 (0,0)	20 (40)	p=0,023 ^c
Stabilna angina pektoris (tipična i atipična), n(%)	0 (0,0)	38 (76%)	p<0,001 ^c
Nestabilna angina pektoris (NAP), n (%)	0 (0,0)	6 (12,0)	p=0,577 ^c
NSTEMI, n (%)	0 (0,0)	2 (4,0)	p=0,692 ^c
STEMI anteriornog/anterolateralnog zida, n (%)	0 (0,0)	4 (100,0)	p=0,598 ^c
Akutni koronarni sindrom (NAP, NSTEMI, STEMI), n (%)	0 (0,0)	12 (100,0)	p=0,188 ^c
Prethodna elektivna PCI RCA i/ili Cx, n (%)	10 (100,0)	4 (8,0)	p<0,001 ^c
Tip koronarne dominacije			
Desni tip, n (%)	17 (70,0)	39 (78,0)	
Levi tip, n (%)	1 (10,0)	6 (12,0)	X ² =0,812; p=0,830 ^b
Kodominantnost, n (%)	2 (20,0)	5 (10,0)	

MM - miokardni most, BMI – indeks telesne mase, EFLK - e젝ciona frakcija leve komore; NAP - nestabilna angina pektoris; NSTEMI - akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta; STEMI - akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta; PCI - perkutana koronarna intervencija; RCA - desna koronarna arterija; Cx - leva cirkumfleksna koronarna arterija. ^aT-test nezavisnih uzoraka; ^bPearson-ov Hi-kvadrat test nezavisnosti; ^cFisher-ov test tačne verovatnoće.

Svi bolesnici su potom podeljeni u tri grupe: 1. grupa bolesnika sa simptomatskim MM, 2. grupa bolesnika sa simptomatskim MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris, i 3. grupa bolesnika sa simptomatskim MM koja je imala akutni koronarni sindrom (AKS) sa ili bez elevacije ST segmenta. Ove tri grupe su se međusobno značajno razlikovale po polu ($X^2=9,188$; $p=0,008$), odnosno utvrđeno je da su osobe ženskog pola značajno češće imale AKS sa ili bez elevacije ST segmenta, dok su osobe muškog pola češće imali asimptomatski MM ili su imale tegobe po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris (Tabela 4.4.). Takodje, asimptomatski bolesnici sa MM su značajno češće imali elektivnu PCI na RCA i/ili Cx u odnosu na ostale 2 grupe bolesnika ($p<0,001$), ali nijedan od njih nije imao AKS zbog postojanja MM na LAD (Tabela 4.4). Bolesnici sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris ili AKS su bili nešto mlađe životne dobi u odnosu na grupu asimptomatskih bolesnika (56 ± 9 vs. 56 ± 9 vs. 62 ± 5 , $p=0,071$), ali statistička značajnost nije dostignuta.

Bolesnici sa MM koji su imali anginozne tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične) nisu se značajno razlikovali u odnosu na ostale bolesnika sa MM u pogledu demografskih i kliničkih karakteristika, izuzev što je kod ovih bolesnika značajno ređe radjena elektivna PCA RCA i/ili Cx (Tabela 4.5.). To je i razumljivo, s obzirom da je 10 od 14 bolesnika sa prethodnom elektivnom PCI RCA i/ili Cx svrstano u grupu asimptomatskih bolesnika sa MM (kontrola grupa), odnosno ovi bolesnici nisu imali kliničke simptome niti objektivne znake ishemije miokarda.

Bolesnici sa MM koji su imali AKS sa ili bez elevacije ST segmenta su značajno češće bile osobe ženskog pola ($X^2=5,000$; $p=0,025$), ali kod nijednog od ovih bolesnika nije radjena elektivna PCA RCA i/ili Cx (Tabela 4.6.). Ovi bolesnici nisu se značajno razlikovali u pogledu drugih demografskih i kliničkih karakteristika u odnosu na ostale bolesnika sa MM (Tabela 4.6.).

Tabela 4.4. Demografske, kliničke i angiografske karakteristike bolesnika sa MM uključenih u studiju u odnosu na njihovu kliničku prezentaciju.

Promenljive	Asimptomatski MM	Simptomatski MM - SAP	Simptomatski MM - AKS	Rezultat testiranja
	n = 10	n = 38	n = 12	
Starost \pm SD, godine	62 \pm 5	56 \pm 9	56 \pm 9	F=2,773 ; p=0,071 ^a
BMI \pm SD, kg/m ²	26,65 \pm 3,05	27,97 \pm 5,03	27,95 \pm 3,29	F=0,361 ; p=0,699 ^a
Pol (muški/ženski), n (%)	9 (90) / 1 (10)	31 (81,6) / 7 (18,4)	5 (41,7) / 7 (58,3)	X ² =9,188 ; p=0,008 ^b
Hipertenzija, n (%)	8 (80)	31 (81,6)	12 (100)	p=0,223 ^c
Diabetes mellitus, n (%)	2 (20)	6 (15,8)	0 (0,0)	p=0,306 ^c
Pušenje, n (%)	6 (60)	19 (50)	4 (33,3)	X ² =1,669 ; p=0,434 ^b
Nasleđe, n (%)	7 (70)	21 (55,3)	5 (41,7)	X ² =1,772 ; p=0,412 ^b
Hiperlipoproteinemija, n (%)	9 (90)	29 (76,3)	10 (83,3)	X ² =1,031; p=0,659 ^b
EFLK \pm SD, %	63,00 \pm 6,15	54,17 \pm 7,15	67,83 \pm 10,20	F=1,311 ; p=0,278 ^a
Prethodna elektivna PCI RCA i/ili Cx, n (%)	10 (100)	4 (10,5)	0 (0,0)	p<0,001 ^c
Tip koronarne dominacije				
Desni tip, n (%)	7 (70)	29 (76,3)	10 (83,3)	
Levi tip, n (%)	1 (10)	5 (13,2)	1 (8,3)	p=0,935 ^c
Kodominantnost, n (%)	2 (20)	4 (10,5)	1 (8,3)	

Asimptomatski MM - grupa bolesnika sa MM koji nisu imali kliničke simptome i objektivne znake ishemijske miokardije; Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta; MM - miokardni most, BMI – indeks telesne mase, AKS – akutni koronarni sindrom; EFLK - ejectionna frakcija leve komore; PCI - perkutana koronarna intervencija; RCA - desna koronarna arterija; Cx - leva cirkumfleksna koronarna arterija; ^aJednofaktorska ANOVA različitih grupa sa naknadnim testovima;

^bPearson-ov Hi-kvadrat test nezavisnosti; ^cFisher-ov test tačne verovatnoće.

Tabela 4.5. Demografske, kliničke i angiografske karakteristike bolesnika sa MM uključenih u studiju u odnosu na pojavu tegoba po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične).

Promenljive	Simptomatski MM - SAP		Rezultat testiranja
	ne (n=22)	da (n=38)	
Starost \pm SD, godine	59 \pm 8	56 \pm 9	t=1,300 ; p=0,199 ^a
BMI \pm SD, kg/m ²	27,36 \pm 3,18	27,97 \pm 5,03	t=-0,512 ; p=0,611 ^a
Pol (muški/ženski), n (%)	14 (63,6) / 8 (36,4)	31 (81,6) / 7 (18,4)	X ² =2,392 ; p=0,215 ^b
Hipertenzija, n (%)	20 (90,9)	31 (81,6)	X ² =0,951 ; p=0,464 ^b
Diabetes mellitus, n (%)	2 (9,1)	6 (15,8)	X ² =0,541 ; p=0,698 ^b
Pušenje, n (%)	10 (45,5)	19 (50,0)	X ² =0,115 ; p=0,734 ^b
Nasleđe, n (%)	12 (54,5)	21 (55,3)	X ² =0,003 ; p=0,957 ^b
Hiperlipoproteinemija, n (%)	19 (86,4)	29 (76,3)	X ² =0,879 ; p=0,507 ^b
EFLK \pm SD, %	65,64 \pm 8,76	64,17 \pm 7,15	t=0,690 ; p=0,493 ^a
Prethodna elektivna PCI RCA i/ili Cx, n (%)	10 (45,5)	4 (10,5)	X ² =9,502 ; p=0,002 ^b
Tip koronarne dominacije			
Desni tip, n (%)	17 (77,3)	29 (76,3)	
Levi tip, n (%)	2 (9,1)	5 (13,2)	X ² =0,315 ; p=0,914 ^b
Kodominantnost, n (%)	3 (13,6)	4 (10,5)	

Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; MM - miokardni most, BMI – indeks telesne mase, EFLK - e젝ciona frakcija leve komore; PCI - perkutana koronarna intervencija; RCA - desna koronarna arterija; Cx - leva cirkumfleksna koronarna arterija. ^aT-test nezavisnih uzoraka; ^bPearson-ov Hi-kvadrat test nezavisnosti.

Tabela 4.6. Demografske, kliničke i angiografske karakteristike bolesnika sa MM uključenih u studiju u odnosu na pojavu akutnog koronarnog sindroma.

Promenljive	Simptomatski MM - AKS		Rezultat testiranja
	ne (n=48)	da (n=12)	
Starost \pm SD, godine	57 \pm 9	55 \pm 9	t=0,949 ; p=0,346 ^a
BMI \pm SD, kg/m ²	27,56 \pm 4,73	28,48 \pm 2,91	t=-0,644 ; p=0,522 ^a
Pol (muški/ženski), n (%)	39 (81,3) / 9 (18,7)	6 (50,0) / 6 (50,0)	X ² =5,000 ; p=0,025 ^b
Hipertenzija, n (%)	39 (81,3)	12 (100,0)	X ² =2,647 ; p=0,182 ^b
Diabetes mellitus, n (%)	8 (16,7)	0 (0,0)	p=0,338 ^c
Pušenje, n (%)	25 (52,1)	4 (33,3)	X ² =1,352 ; p=0,245 ^b
Nasleđe, n (%)	28 (58,3)	5 (41,7)	X ² =1,077 ; p=0,299 ^b
Hiperlipoproteinemija, n (%)	38 (79,2)	10 (83,3)	X ² =0,104 ; p=0,747 ^b
EFLK \pm SD, %	64,18 \pm 6,93	66,83 \pm 10,44	t=-1,054 ; p=0,297 ^a
Prethodna elektivna PCI RCA i/ili Cx, n (%)	14 (29,2)	0 (0,0)	p=0,033 ^c
Tip koronarne dominacije			
Desni tip, n (%)	37 (77,1)	9 (75,0)	
Levi tip, n (%)	6 (12,5)	1 (8,3)	X ² =0,470 ; p=0,791 ^b
Kodominantnost, n (%)	5 (10,4)	2 (16,7)	

Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta; MM - miokardni most, BMI – indeks telesne mase, AKS – akutni koronarni sindrom; EFLK - e젝ciona frakcija leve komore; PCI - perkutana koronarna intervencija; RCA - desna koronarna arterija; Cx - leva cirkumfleksna koronarna arterija; ^aT-test nezavisnih uzoraka; ^bPearson-ov Hi-kvadrat test nezavisnosti; ^cFisher-ov test tačne verovatnoće.

4.3. Poređenje demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika sa miokardnim mostom sa rezultatima stres-ehokardiografskog testa

Svim bolesnicima urađen je treadmill stres-ehokardiografski (SEHO) test po maksimalnom Bruce protokolu. Od 50 bolesnika koji su se žalili na različite tegobe (»simptomatski« MM), njih 19 (19/50=38%) je imalo ehokardiografski pozitivan SEHO test za ishemiju miokarda, odnosno u naporu su uočeni ispadi kinetike u zoni vaskularizacije LAD na kojoj je otkriveno postojanje MM (medjalni i distalni segment interventrikularnog septuma i/ili prednjeg zida, i vrh leve komore). Od ovih 19 bolesnika, 7 bolesnika (7/19=36,8%) je pri naporu imalo i promene na EKG-u u vidu depresije ST segmenta ≥ 1.0 mm (5 bolesnika), VES bigeminiju uz VES parove (1 bolesnik), i pseudonormalizaciju T talasa (1 bolesnik) (Tabela 4.7.). Sedam bolesnika (7/19=36,8%) je imalo i bol u grudima pri naporu, dok je 12 bolesnika (12/19=63,2%) negiralo pojavu kliničkih simptoma ishemije tokom izvođenja SEHO testa (Tabela 4.7.).

U Tabeli 4.7. pokazana je učestalost pojave bola u grudima i ishemijskih promena na EKG-u tokom izvođenja SEHO testa kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

Tabela 4.7. Učestalost pojave bola u grudima i ishemijskih promena na EKG-u tokom izvođenja stres-ehokardiografskog testa kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

Promenljiva	SEHO – (n = 41)	SEHO + (n = 19)	Rezultat merenja
Bol u grudima, n (%)	9 (22,0)	7 (36,8)	$X^2=1,472$; $p=0,225^a$
Ishemijske promene ST segmenta i/ili T talasa na EKG-u, n (%)	1 (2,4)	7 (36,8)	$X^2=13,298$; $p=0,001^a$

SEHO- - grupa bolesnika sa miokardnim mostom bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu; SEHO+ - grupa bolesnika sa miokardnim mostom sa ishemijom miokarda na stres-ehokardiografskom testu; MM - miokardni most; EKG - elektrokardiografija. ^aPearson-ov Hi-kvadrat test nezavisnosti.

U Tabeli 4.8. i Tabeli 4.9. uočava se da su pozitivan SEHO test sa ishemiju miokarda imali isključivo bolesnici sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris, bilo tipične (11/19=57,9%) ili atipične (8/19=42,1%). Nijedan bolesnik sa MM koji je imao bilo koji akutni oblik ishemije miokarda nije imao objektivno dokazanu miokardnu ishemiju na SEHO testu (Tabela 4.8. i Tabela 4.9.). Utvrđeno je da na pojavu ishemije miokarda na

SEHO testu značajno utiče prisustvo simptoma ishemijske bolesti srca ("simptomatski" MM: $X^2=5,561$; $p=0,023$), naročito prisustvo tipičnih anginoznih tegoba u stabilnoj angini pektoris ($X^2=10,303$; $p=0,001$) (Tabeli 4.8.). Iako je još 8 bolesnika sa atipičnim anginoznim tegobama imalo simptome ishemijske bolesti srca, nije utvrđen značajan uticaj ovog tipa stabilne angine pektoris na pojavu ishemiju miokarda na SEHO testu, jer je i 12 bolesnika sa istim ili sličnim tegobama imalo negativan SEHO test za miokardnu ishemiju (42,1% vs. 29,3%; $X^2=0,963$; $p=0,326$) (Tabela 4.8.).

U odnosu na rezultate SEHO testa, životna dob bolesnika, indeks telesne mase (BMI), pol, EFLK i konvencionalni faktori rizika za ishemijsku bolest srca nisu se značajno razlikovali između dve ispitivane grupe bolesnika (Tabela 4.8.).

Tabela 4.8. Demografske, kliničke i angiografske karakteristike bolesnika sa MM uključenih u studiju u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa.

Promenljiva	SEHO – (n = 41)	SEHO + (n = 19)	Rezultat merenja
Starost ± SD, godine	56 ± 8	59 ± 10	t=-1,400 p=0,167 ^a
BMI ± SD, kg/m ²	27,40 ± 3,67	28,48 ± 5,77	t=-0,880 p=0,382 ^a
Pol (muški/ženski), n (%)	30 (73,2) / 11 (26,8)	15 (78,9) / 4 (21,1)	X ² =0,231 p=0,755 ^b
Hipertenzija, n (%)	37 (90,2)	14 (73,7)	X ² =2,792 p=0,126 ^b
Diabetes mellitus, n (%)	6 (14,6)	2 (10,5)	X ² =0,190 p=0,716 ^b
Pušenje, n (%)	18 (43,9)	11 (57,9)	X ² =1,018 p=0,313 ^b
Nasleđe, n (%)	24 (58,5)	9 (47,4)	X ² =0,654 p=0,419 ^b
Hiperlipoproteinemija, n (%)	34 (82,9)	14 (73,7)	X ² =0,693 p=0,493 ^b
EFLK ± SD, %	65,49 ± 7,98	63,11 ± 7,23	t=1,075 p=0,287 ^a
Simptomatski MM, n (%)	31 (75,6)	19 (100)	X ² =5,561 p=0,023 ^b
Stabilna angina pectoris (tipična), n (%)	7 (17,1)	11 (57,9)	X ² =10,303 p=0,001 ^b
Stabilna angina pectoris (atipična), n (%)	12 (29,3)	8 (42,1)	X ² =0,963 p=0,326 ^b
Stabilna angina pectoris (tipična i atipična), n (%)	19 (46,3)	19 (100,0)	X ² =16,098 p<0,001 ^b
Nestabilna angina pectoris, n (%)	6 (14,6)	0 (0,0)	p=0,163 ^c
NSTEMI, n (%)	2 (4,9)	0 (0,0)	p=0,560 ^c
STEMI anteriornog/anterolateralnog zida, n (%)	4 (9,8)	0 (0,0)	p=0,297 ^c
Akutni koronarni sindrom (NAP, NSTEMI, STEMI), n (%)	12 (29,3)	0 (0,0)	p=0,012 ^c
Prehodna elektivna PCI RCA i/ili Cx, n (%)	12 (29,3)	2 (10,5)	X ² =2,549 p=0,189 ^b
Tip koronarne dominacije			
Desni tip, n (%)	32 (78,0)	14 (73,7)	X ² =0,468 p=0,890 ^b
Levi tip, n (%)	5 (12,2)	2 (10,5)	
Kodominantnost, n (%)	4 (9,8)	3 (15,8)	

SEHO- - grupa bolesnika sa miokardnim mostom bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu; SEHO+ - grupa bolesnika sa miokardnim mostom sa ishemijom miokarda na stres-ehokardiografskom testu; MM - miokardni most; BMI – indeks telesne mase; EFLK - ejectiona frakcija leve komore; NSTEMI – akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta; STEMI - akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta; PCI - perkutana koronarna intervencija; RCA - desna koronarna arterija; Cx - leva cirkumfleksna koronarna arterija.

^aT-test nezavisnih uzoraka; ^bPearson-ov Hi-kvadrat test nezavisnosti; ^cFisher-ov test tačne verovatnoće.

Tabela 4.9. Stres-ehokardiografski test kod bolesnika sa MM uključenih u studiju u odnosu na predefinisane grupe bolesnika prema kliničkoj prezentaciji.

Klinička prezentacija	SEHO – (n = 41)	SEHO + (n = 19)	Rezultat merenja
Asimptomatski MM, n (%)	10 (24,4)	0 (0)	X ² =16,098 p<0,001 ^a
Simptomatski MM - SAP, n (%)	19 (46,3)	19 (100)	
Simptomatski MM - AKS, n (%)	12 (29,3)	0 (0)	

Asimptomatski MM - grupa bolesnika sa MM koji nisu imali kliničke simptome i objektivne znake ishemije miokarda; Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta; SEHO- - grupa bolesnika sa miokardnim mostom bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu; SEHO+ - grupa bolesnika sa miokardnim mostom sa ishemijom miokarda na stres-ehokardiografskom testu; MM - miokardni most. ^aPearson-ov Hi-kvadrat test nezavisnosti.

4.4. Kvantitativna koronarna angiografija i angio-anatomske karakteristike miokardnih mostova u ispitivanoj populaciji.

4.4.1. Angiografske karakteristike miokardnih mostova u bazalnim uslovima u ispitivanoj populaciji

Kod svih bolesnika postojao je jedan miokardni most (MM) koji je uvek bio lokalizovan u medijalnom segmentu LAD. Nije uočeno postojanje MM na drugim koronarnim arterijama. Primećeno je da je sistolna kompresija intramiokardnog segmenta LAD po pravilu asimetrična.

U Tabeli 4.10. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja referentnog dijametra (RD) LAD, dužine MM, kao i srednje vrednosti minimalnog luminalnog dijametra (MLD), procenta dijametra stenozе (DS) i procenta area stenozе (AS) na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije, u bazalnim uslovima i u različitim fazama srčanog ciklusa.

Prosečna dužina intramiokardnog segmenta LAD izmerena u sistoli u bazalnim uslovima iznosila je 19,93±7,73 mm.

Tabela 4.10. Angiografski parametri izmereni kvantitativnom koronarnom angiografijom (QCA) u bazalnim uslovima i u svim fazama srčanog ciklusa kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

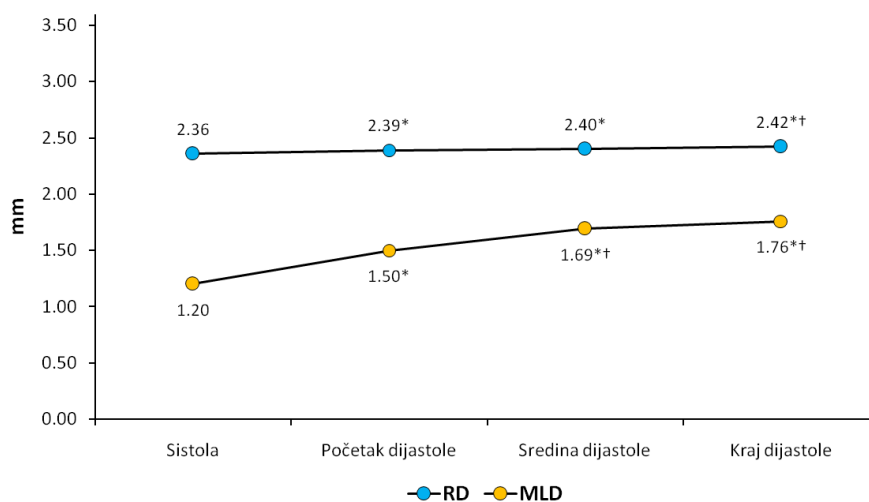
Angiografski parametri	Sistola	Početak dijastole	Sredina dijastole	Kraj dijastole	Rezultat merenja
Referentni dijametar \pm SD, mm	2,36 \pm 0,40	2,39 \pm 0,40*	2,40 \pm 0,40*	2,42 \pm 0,40*†	F=8,801 p<0,001 ^a
Minimalni luminalni dijametar \pm SD, mm	1,20 \pm 0,30	1,50 \pm 0,31*	1,69 \pm 0,34*†	1,76 \pm 0,35*†	F=65,111 p<0,001 ^a
Dijametar stenozе \pm SD, %	48,69 \pm 11,53	37,17 \pm 9,79*	29,63 \pm 8,73*†	26,93 \pm 8,65*†	F=77,030 p<0,001 ^a
Area stenozе \pm SD, %	72,26 \pm 11,01	59,55 \pm 12,22*	49,50 \pm 12,30*†	46,17 \pm 12,66*†	F=77,962 p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola) \pm SD, mm	19,93 \pm 7,73	-	-	-	-

MM - miokardni most. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. *p<0,05 vs. sistola; †p<0,05 vs. prethodna vrednost.

U bazalnim uslovima, RD LAD je bio najmanji u sistoli (2,36 \pm 0,40 mm), a najveći na kraju dijastole (2,42 \pm 0,40 mm). Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja sa Bonferroni-jevom korekcijom utvrđena je statistički značajna razlika između srednjih vrednosti RD LAD u bazalnim uslovima dobijenih merenjem u sistoli, na početku, u sredini i na kraju dijastole (Vilksov lambda=0,68, F(3,56)=8,801, p<0,001, parcijalno eta kvadrat=0,320) (Tabela 4.10.). Medjutim, prilično visoke vrednosti Vilksovog pokazatelja lambda i niske vrednosti ukupnog F pokazatelja za RD LAD ukazuju da je, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti RD LAD u bazalnim uslovima i u različitim fazama srčanog ciklusa bila veoma mala, odnosno ukupna razlika između RD LAD u sistoli i RD LAD na kraju dijastole je iznosila svega 0,06 mm (60 mikrona), što se najbolje ilustruje na Slici 4.1.

U bazalnim uslovima, MLD na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD je bio najmanji u sistoli (1,20 \pm 0,30 mm), a najveći na kraju dijastole (1,76 \pm 0,35 mm) (Tabela 4.11.) Takođe, MLD intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli je iznosio 1,50 \pm 0,31 mm i bio je značajno veći od MLD u sistoli (p<0,001), ali i značajno manji u odnosu na MLD u sredini (1,50 \pm 0,31 vs. 1,69 \pm 0,34 mm, p<0,001) i kraju dijastole (1,50 \pm 0,31 vs. 1,76 \pm 0,35 mm, p<0,001) (Tabela 4.10., Slika 4.1., i Slika 4.2.A).

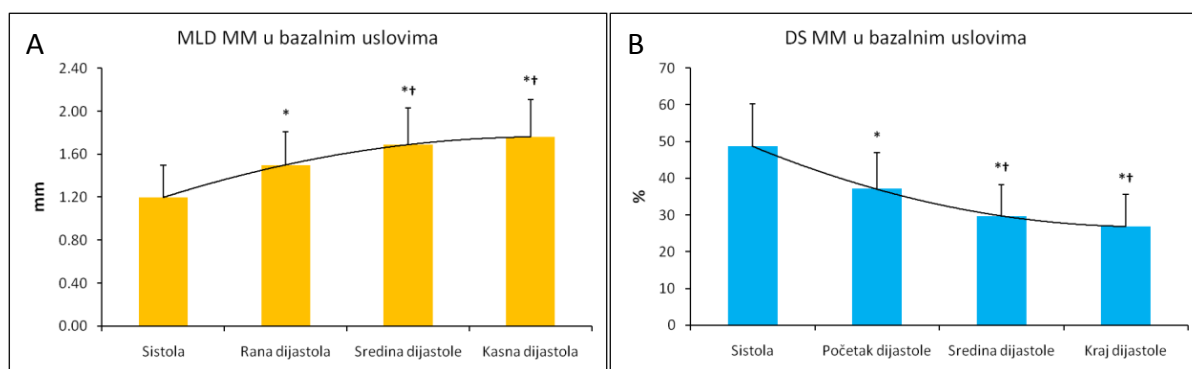
Takodje, i MLD intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole bio je značajno manji u odnosu na MLD na kraju dijastole ($1,69\pm 0,34$ vs. $1,76\pm 0,35$ mm, $p<0,001$), ali uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti MLD na kraju dijastole i MLD u sredini dijastole je bila veoma mala i iznosila je svega 0,07 mm (70 mikrona) (Tabela 4.10., Slika 4.1., i Slika 4.2.A). Stvarne razlike između MLD u ostalim fazama srčanog ciklusa su bile mnogo veće: razlika između MLD u sredini dijastole i MLD na početku dijastole je iznosila 0,19 mm (190 mikrona), a razlika između MLD na početku dijastole i MLD u sistolu je iznosila 0,30 mm (300 mikrona). Na Slici 4.1. uočava se da su promene MLD na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bile izraženije i dinamičnije u odnosu na RD LAD, što je i logično, s obzirom da MM predstavlja dinamičnu tranzitornu stenozu intramiokardnog segmenta arterije koja se javlja tokom sistole a “nestaje” tokom dijastole, dok je vrednost RD LAD bila praktično konstantna jer ovaj angiografski parametar predstavlja interpolaciju između referentnih dijametara normalnog proksimalnog i distalnog segmenta koronarne arterije koji nemaju intramiokardni tok i čiji lumen ne zavisi od ekstravaskularne kompresije arterije miokardom.



Slika 4.1. Linijski dijagram promene referentnog dijametara (RD) LAD i minimalnog luminalnog dijametara (MLD) na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD tokom celog srčanog ciklusa u bazalnim uslovima. LAD - leva prednja descendentna koronarna arterija. * $p<0,05$ vs. sistola; † $p<0,05$ vs. prethodna vrednost.

I procenat DS se tokom srčanog ciklusa menjao na sličan način. Procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD je bio najveći u sistoli ($48,69\pm 11,53\%$), a najmanji na kraju dijastole ($26,93\pm 8,65\%$) (Tabela 4.10.). Takođe, procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli je iznosio $37,17\pm 9,79\%$ i bio je

značajno manji od procenta DS u sistoli ($p < 0,001$), ali i značajno veći u odnosu na procenat DS u sredini ($37,17 \pm 9,79$ vs. $29,63 \pm 8,73\%$, $p < 0,001$) i kraju dijastole ($37,17 \pm 9,79$ vs. $26,93 \pm 8,65\%$, $p < 0,001$) (Tabela 4.10., i Slika 4.2.B). I procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole je bio značajno veći od procenta DS na kraju dijastole ($29,63 \pm 8,73$ vs. $26,93 \pm 8,65\%$, $p < 0,001$), ali uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između njihovih srednjih vrednosti je bila veoma mala i iznosila je svega 2,95% (Tabela 4.10., i Slika 4.2.B). Stvarne razlike između procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u ostalim fazama srčanog ciklusa su bile mnogo veće: razlika između procenta DS na početku dijastole i procenta DS u sredini dijastole je iznosila 7,54%, a razlika između procenta DS u sistoli i procenta DS na početku dijastole je iznosila 11,52%.



Slika 4.2. Stubičasti dijagrami. A. Minimalni luminalni dijametari (MLD), i B. procenat dijametara stenozе (DS), na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD (MM) u funkciji srčanog ciklusa u bazalnim uslovima. LAD - leva prednja descendenta koronarna arterija; MM - miokardni most. * $p < 0,05$ vs. sistola; † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost.

I procenat area stenozе (AS) se tokom srčanog ciklusa menjao na isti način kao i procenat DS (Tabela 4.11.), što je i logično jer se procenat DS i procenat AS izračunavaju na osnovu istih formula koje se automatski generišu u programu za kvantitativnu koronarnu angiografiju (Quantcor QCA, Siemens) na osnovu izmerenih vrednosti RD LAD i MLD, s tom razlikom da se u formuli za procenat AS odnos MLD/RD diže na kvadrat, kako je to pokazano u narednim formulama. Procenat DS se izračunava prema formuli:

$$\text{procenat DS} = (1 - [\text{MLD}/\text{RD}]) * 100$$

dok se procenat AS izračunava prema formuli:

$$\text{procenat AS} = (1 - [\text{MLD}/\text{RD}]^2) * 100$$

Prema tome, procenat AS je zavistan od procenta DS, a korelacija između ove dve konituirane promenjive u našoj studiji iznosila je preko 0,900 (raspon 0,970-0,995). Zbog toga su se promene procenta AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD u bazalnim uslovima odvijale na identičan način kao i promene procenta DS (Tabela 4.10.).

4.4.2. Efekat nitroglicerina na angiografske karakteristike miokardnih mostova u ispitivanoj populaciji. Poredjenje sa angiografskim karakteristikama miokardnih mostova u bazalnim uslovima

U Tabeli 4.11. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja RD LAD, dužine MM, kao i srednje vrednosti MLD, procenta DS i procenta AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije, 1 minut nakon intrakoronarnog (ic.) davanja 200 µg nitroglicerina (Ntg) i u različitim fazama srčanog ciklusa.

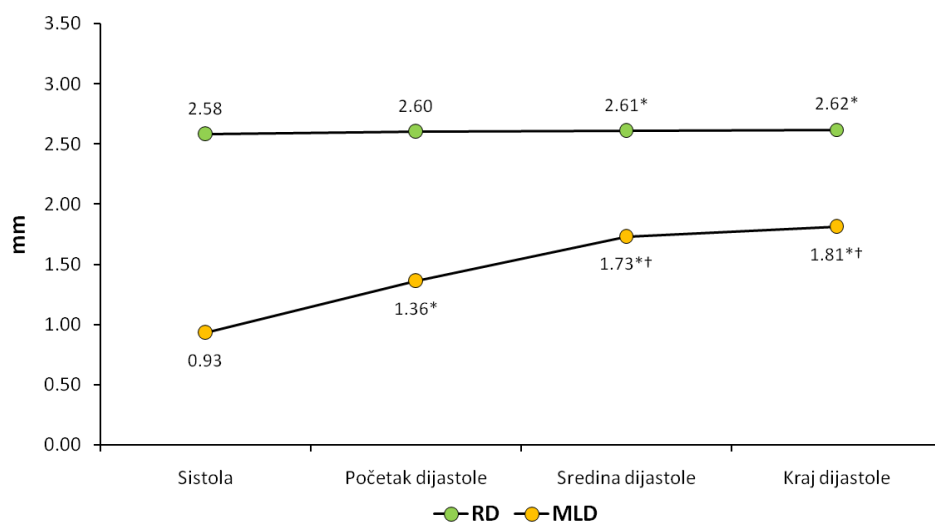
Prosečna dužina intramiokardnog segmenta LAD izmerena u sistoli nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a je iznosila 23,43±8,01 mm.

Tabela 4.11. Angiografski parametri izmereni kvantitativnom koronarnom angiografijom (QCA) nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina i u svim fazama srčanog ciklusa kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

Angiografski parametri	Sistola	Početak dijastole	Sredina dijastole	Kraj dijastole	Rezultat merenja
Referentni dijametar ± SD, mm	2,58 ± 0,40	2,60 ± 0,40	2,61 ± 0,40*	2,62 ± 0,40*	F=5,252 p=0,003 ^a
Minimalni luminalni dijametar ± SD, mm	0,93 ± 0,32	1,36 ± 0,32*	1,73 ± 0,39*†	1,81 ± 0,40*†	F=129,361 p<0,001 ^a
Dijametar stenozе ± SD, %	63,59 ± 10,46	47,66 ± 9,23*	34,15 ± 9,45*†	30,95 ± 9,03*†	F=172,963 p<0,001 ^a
Area stenozе ± SD, %	85,82 ± 6,58	71,76 ± 9,09*	55,57 ± 12,24*†	51,52 ± 12,61*†	F=156,366 p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola) ± SD, mm	23,43±8,01	-	-	-	-

MM - miokardni most. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. *p<0,05 vs. sistola; †p<0,05 vs. prethodna vrednost.

Nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a, RD LAD je bio najmanji u sistoli (2,58 \pm 0,40 mm), a najveći na kraju dijastole (2,62 \pm 0,40 mm). Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja sa Bonferroni-jevom korekcijom utvrđena je statistički značajna razlika između srednjih vrednosti RD nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a dobijenih merenjem u sistoli, na početku, u sredini i na kraju dijastole (Vilksov lambda=0,78, F(3,56)=8,801, p=0,003, parcijalno eta kvadrat=0,220) (Tabela 4.11.). Međutim, visoke vrednosti Vilksovog pokazatelja lambda i niske vrednosti ukupnog F pokazatelja za RD LAD ukazuju da je, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti RD LAD nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a i u različitim fazama srčanog ciklusa bila veoma mala, odnosno ukupna razlika između RD LAD u sistoli i RD LAD na kraju dijastole je iznosila svega 0,04 mm (40 mikrona), što se najbolje ilustruje na Slici 4.3.



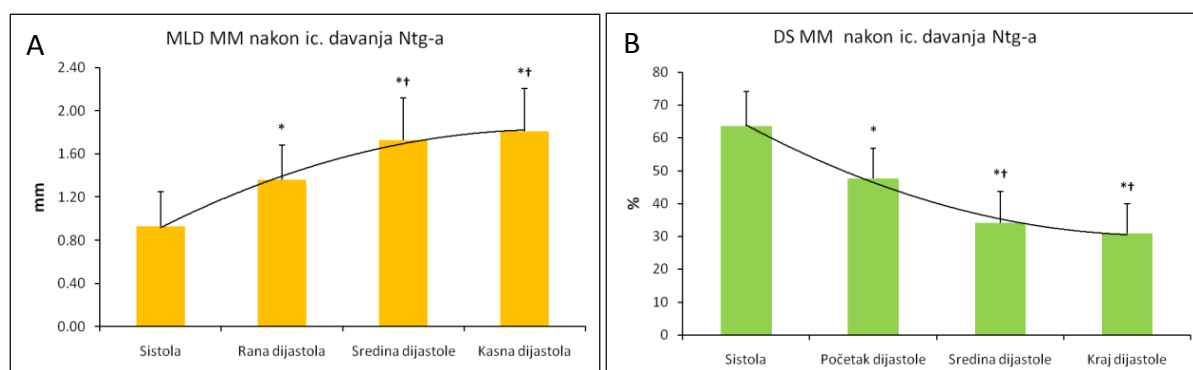
Slika 4.3. Linijski dijagram promene referentnog dijametara (RD) LAD i minimalnog luminalnog dijametara (MLD) na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD tokom celog srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina (Ntg). LAD - leva prednja descendenta koronarna arterija. *p<0,05 vs. sistola; †p<0,05 vs. prethodna vrednost.

Nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a, MLD i procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD su se tokom srčanog ciklusa menjali na isti način kao i u bazalnim uslovima (Tabela 4.11., i Slika 4.4.A i B). Minimalni luminalni dijametar (MLD) na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD je bio najmanji u sistoli (0,93 \pm 0,32 mm), a najveći na kraju dijastole (1,81 \pm 0,40 mm) (Tabela 4.11.) Takođe, MLD intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli je iznosio 1,36 \pm 0,32 mm i bio je značajno veći od MLD u sistoli (p<0,001), ali i značajno manji u

odnosu na MLD u sredini ($1,36 \pm 0,32$ vs. $1,73 \pm 0,39$ mm, $p < 0,001$) i kraju dijastole ($1,36 \pm 0,32$ vs. $1,81 \pm 0,40$ mm, $p < 0,001$) (Tabela 4.11., Slika 4.3. i Slika 4.4.A). Takođe, i MLD intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole bio je značajno manji u odnosu na MLD na kraju dijastole ($1,73 \pm 0,39$ vs. $1,81 \pm 0,40$ mm, $p < 0,001$), ali uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti MLD na kraju dijastole i MLD u sredini dijastole je bila veoma mala i iznosila je svega 0,08 mm (80 mikrona) (Tabela 4.11., Slika 4.3. i Slika 4.4.A). Stvarne razlike između MLD u ostalim fazama srčanog ciklusa su bile mnogo veće: razlika između MLD u sredini dijastole i MLD na početku dijastole je iznosila 0,37 mm (370 mikrona), a razlika između MLD na početku dijastole i MLD u sistolu je iznosila 0,43 mm (430 mikrona).

Procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD je nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a bio najveći u sistoli ($63,59 \pm 10,46\%$), a najmanji na kraju dijastole ($30,95 \pm 9,03\%$) (Tabela 4.11.). Takođe, procenat DS intramiokardnog segmenta LAD je u značajnoj meri postojao i tokom rane dijastole ($47,66 \pm 9,23\%$), ali je bio značajno manji od procenta DS u sistoli ($p < 0,001$), i značajno veći u odnosu na procenat DS u sredini ($47,66 \pm 9,23$ vs. $34,15 \pm 9,45\%$, $p < 0,001$) i kraju dijastole ($47,66 \pm 9,23$ vs. $30,95 \pm 9,03\%$, $p < 0,001$) (Tabela 4.11, i Slika 4.4.B). I procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole je bio značajno veći od procenta DS na kraju dijastole ($34,15 \pm 9,45$ vs. $30,95 \pm 9,03\%$, $p < 0,001$), ali uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između njihovih srednjih vrednosti je bila veoma mala i iznosila je svega 3,2% (Tabela 4.11., i Slika 4.4.B). Stvarne razlike između procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u ostalim fazama srčanog ciklusa su bile mnogo veće: razlika između procenta DS na početku dijastole i procenta DS u sredini dijastole je iznosila 13,51%, a razlika između procenta DS u sistoli i procenta DS na početku dijastole je iznosila 15,93%.

Na Slici 4.4.B jasno se uočava da, nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a, kompresija intramiokardnog segmenta LAD koja počinje u sistoli, u značajnoj meri perzistira i tokom rane dijastole, ali i da izvestan procenat DS unutar MM postoji i u sredini i na kraju dijastole.



Slika 4.4. Stubičasti dijagrami. A. Minimalni luminalni dijametar (MLD), i B. procenat dijametra stenozе (DS), na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD (MM) u funkciji srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina (Ntg). LAD - leva prednja descendenta koronarna arterija; MM - miokardni most. * $p < 0,05$ vs. sistola; † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost.

Nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a, i procenat AS se tokom srčanog ciklusa menjao na isti način kao i procenat DS (Tabela 4.11.), što je i logično jer se procenat DS i procenat AS izračunavaju na osnovu istih formula koje se automatski generišu u programu za kvantitativnu koronarnu angiografiju (Quantcor QCA, Siemens) na osnovu izmerenih vrednosti RD LAD i MLD, s tom razlikom da se u formuli za procenat AS odnos MLD/RD diže na kvadrat, kako je to pokazano u poglavlju 4.4.1. Prema tome, procenat AS je zavistan od procenta DS, a korelacija između ove dve konitnuirane promenljive u našoj studiji je iznosila preko 0,900 (raspon 0,966-0,994). Zbog toga su se promene procenta AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD nakon ic. davanja Ntg-a odvijale na identičan način kao i promene procenta DS (Tabela 4.11.).

U Tabeli 4.12. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja RD LAD, dužine MM, kao i srednje vrednosti MLD, procenta DS i procenta AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije u različitim fazama srčanog ciklusa, pre i nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a.

Utvrđeno je da je RD LAD nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a bio značajno veći u odnosu na RD LAD u bazalnim uslovima, i to u svim fazama srčanog ciklusa u kojima su vršena merenja (Tabela 4.12.). Takođe, RD LAD se pre i nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a nije realno razlikovao u različitim fazama srčanog ciklusa (stvarna razlika između srednjih vrednosti RD LAD u sistoli i RD LAD na kraju dijastole je iznosila 0,06 mm u bazalnim uslovima i 0,04 mm nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a), što znači da je vrednost RD LAD bila praktično konstantna. S obzirom da RD LAD predstavlja interpolaciju između dijametara normalnog proksimalnog i distalnog segmenta koronarne arterije koji nemaju intramiokardni

tok i čiji lumen ne zavisi od ekstravaskularne kompresije arterije miokardom, dolazimo do zaključka da ic. dat Ntg dovodi do vazodilatacije LAD u segmentima koji se nalaze proksimalno i distalno od MM, i da je ova vazodilatacija nezavisna od faze srčanog ciklusa.

Nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a, u fazi sistole, utvrđeno je sledeće (Tabela 4.12.):

- da je MLD na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a u odnosu na MLD u bazalnim uslovima ($0,93 \pm 0,32$ vs. $1,20 \pm 0,30$ mm, $p < 0,001$) (Slika 4.5.A i B);
- da je procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD značajno veći nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima ($63,59 \pm 10,46$ vs. $48,69 \pm 11,53\%$, $p < 0,001$) (Slika 4.5.C i D);
- da je procenat AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD značajno veći nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a u odnosu na procenat AS u bazalnim uslovima ($85,82 \pm 6,58$ vs. $72,26 \pm 11,01\%$, $p < 0,001$);
- da je dužina intramiokardnog segmenta LAD, koja je merena samo u sistoli, značajno veća nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a u odnosu na njegovu dužinu u bazalnim uslovima ($23,43 \pm 8,02$ vs. $19,93 \pm 7,73$ mm, $p < 0,001$). Ipak, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između njihovih srednjih vrednosti je bila veoma mala i iznosila je 3,5 mm.

Nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a, u fazi rane dijastole (izovolumetrijska relaksacija), utvrđeno je sledeće (Tabela 4.12.):

- da je MLD na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a u odnosu na MLD u bazalnim uslovima ($1,36 \pm 0,32$ vs. $1,50 \pm 0,31$ mm, $p < 0,001$) (Slika 4.5.A i B);
- da je procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima ($47,66 \pm 9,23$ vs. $37,17 \pm 9,79\%$, $p < 0,001$) (Slika 4.5.C i D);
- da je procenat AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a u odnosu na procenat AS u bazalnim uslovima ($71,76 \pm 9,09$ vs. $59,55 \pm 12,22\%$, $p < 0,001$).

Nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a, u sredini dijastole (dijastaza), utvrđeno je sledeće (Tabela 4.12.):

- da nema razlike u MLD na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD pre i nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a ($1,73 \pm 0,39$ vs. $1,69 \pm 0,34$ mm, $p=0,103$) (Slika 4.5.A i B);
- da je procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima ($34,15 \pm 9,45$ vs. $29,63 \pm 8,73\%$, $p<0,001$). Ipak, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između njihovih srednjih vrednosti je bila veoma mala i iznosila je 4,52% (Slika 4.5.C i D).
- da je procenat AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a u odnosu na procenat AS u bazalnim uslovima ($55,57 \pm 12,24$ vs. $49,50 \pm 12,30\%$, $p<0,001$). Ipak, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između njihovih srednjih vrednosti je bila veoma mala i iznosila je 6,07%.

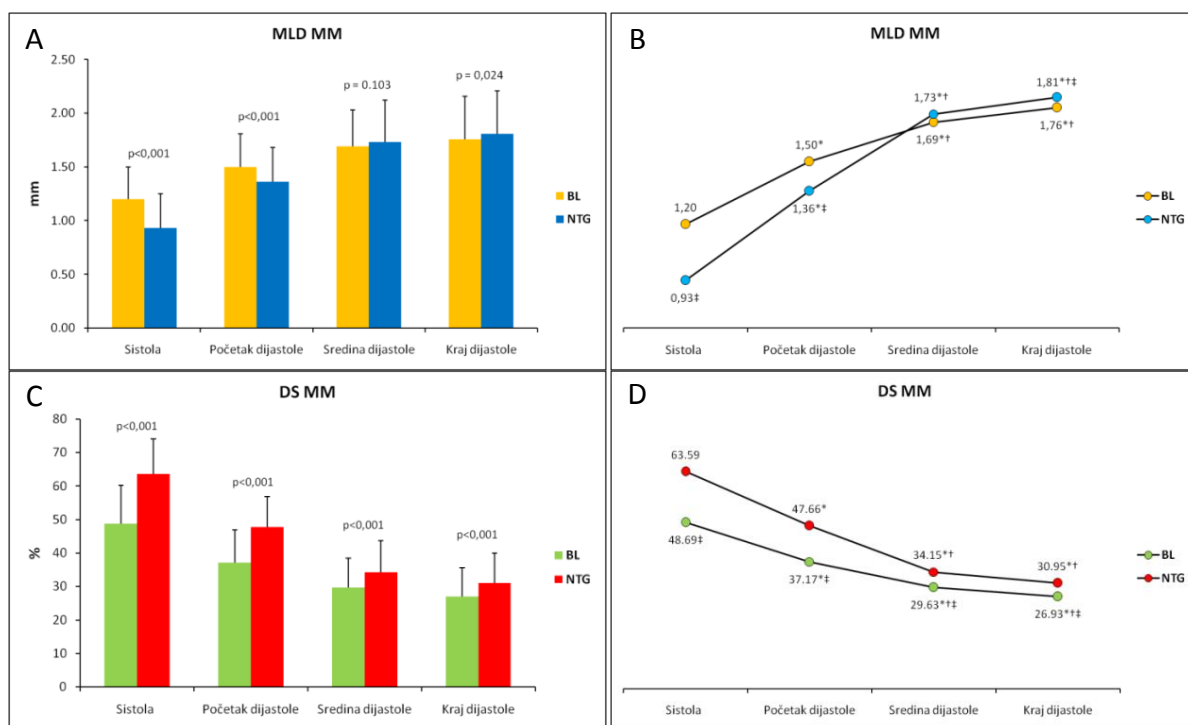
Nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a, u fazi kasne dijastole (atrijalna kontrakcija), utvrđeno je sledeće (Tabela 4.12.):

- da je MLD na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a u odnosu na MLD u bazalnim uslovima ($1,81 \pm 0,40$ vs. $1,76 \pm 0,40$ mm, $p<0,024$). Ipak, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između njihovih srednjih vrednosti je bila veoma mala i iznosila je 0,05 mm (50 mikrona) (Slika 4.5.A i B).
- da je procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima ($30,95 \pm 9,03$ vs. $26,93 \pm 8,65\%$, $p<0,001$). Ipak, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između njihovih srednjih vrednosti je bila veoma mala i iznosila je 4,02% (Slika 4.5.C i D).
- da je procenat AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a u odnosu na procenat AS u bazalnim uslovima ($51,52 \pm 12,61$ vs. $46,17 \pm 12,66\%$, $p<0,001$). Ipak, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između njihovih srednjih vrednosti je bila veoma mala i iznosila je 5,35%.

Tabela 4.12. Efekti nitroglicerina na angiografske karakteristike MM u različitim fazama srčanog ciklusa u odnosu na bazalne uslove kod bolesnika uključenih u studiju.

Angiografski parametri	BL	NTG	Rezultat merenja
Referentni dijametar \pm SD, mm			
Sistola	2,36 \pm 0,40	2,58 \pm 0,40	t=-12,246 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	2,39 \pm 0,40*	2,60 \pm 0,40	t=-11,732 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	2,40 \pm 0,40*	2,61 \pm 0,40*	t=-10,700 ; p<0,001 ^a
Kraj dijastole	2,42 \pm 0,40*†	2,62 \pm 0,40*	t=-12,542 ; p<0,001 ^a
Minimalni_luminalni dijametar + SD, mm			
Sistola	1,20 \pm 0,30	0,93 \pm 0,32	t=1,003 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	1,50 \pm 0,31*	1,36 \pm 0,32*	t=6,722 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	1,69 \pm 0,34*†	1,73 \pm 0,39*†	t=-1,656 ; p=0,103 ^a
Kraj dijastole	1,76 \pm 0,40*†	1,81 \pm 0,40*†	t=-2,316 ; p=0,024 ^a
Dijametar stenozе \pm SD, mm			
Sistola	48,69 \pm 11,53	63,59 \pm 10,46	t=-14,419 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	37,17 \pm 9,79*	47,66 \pm 9,23*	t=-11,832 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	29,63 \pm 8,73*†	34,15 \pm 9,45*†	t=-5,126 ; p<0,001 ^a
Kraj dijastole	26,93 \pm 8,65*†	30,95 \pm 9,03*†	t=-4,760 ; p<0,001 ^a
Area stenozе \pm SD, mm			
Sistola	72,26 \pm 11,01	85,82 \pm 6,58	t=-12,709 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	59, 55 \pm 12,22*	71,76 \pm 9,09*	t=-11,334 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	49,50 \pm 12,30*†	55,57 \pm 12,24*†	t=-5,014 ; p<0,001 ^a
Kraj dijastole	46,17 \pm 12,66*†	51,52 \pm 12,61*†	t=-4,493 ; p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola) \pm SD, mm	19,93 \pm 7,73	23,43 \pm 8,02	t=-6,984 ; p<0,001 ^a

BL - bazalni uslovi; NTG - nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina; MM - miokardni most. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aT-test vezanih uzoraka. *p<0,05 vs. sistola; †p<0,05 vs. prethodna vrednost.



Slika. 4.5. Stubičasti i linijski dijagrami: A. i B. poređenje minimalnog luminalnog dijametara (MLD), i C. i D. poređenje procenta dijametra stenoziranja (DS) na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije (MM) izmerenih kvantitativnom koronarnom angiografijom (QCA) u različitim fazama srčanog ciklusa, u bazalnim uslovima (BL) i 1 minut nakon intrakoronarnog davanja 200 µg nitroglicerina (NTG). MM - miokardni most. * $p < 0.05$ vs. sistola; † $p < 0.05$ vs. prethodna vrednost; ‡ $p < 0.05$ vs. bazalni uslovi (BL).

Neparametarskim Friedman-ovim testom sa naknadnim pojedinačnim Wilcoxon-ovim testovima ekvivalentnih parova uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške (ukupno 3 testa, alfa greška: $0,5/3 = 0,17$) analizirane su promene (Δ , delta) RD LAD, MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa pre i nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a (Tabela 4.13.).

Utvrđeno je da nije postojala značajna razlika u promenama RD LAD nakon davanja Ntg-a u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na bazalne uslove (Slika 4.6.A).

Utvrđeno je da je nakon davanja Ntg-a, smanjenje MLD intramiokardnog segmenta LAD u sistoli bilo značajno veće od smanjenja MLD u ranoj dijastoli ($p < 0,001$); da je smanjenje MLD intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli bilo značajno veće od smanjenja MLD u sredini dijastole ($p < 0,001$); i da nije postojala značajna razlika između promena MLD u sredini i na kraju dijastole ($p = 0,433$) (Slika 4.6.A).

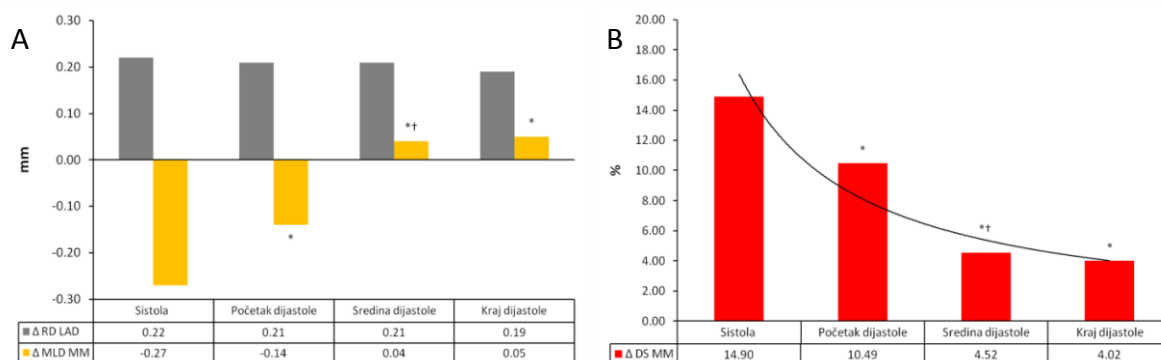
Utvrđeno je da je nakon davanja Ntg-a, povećanje procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli bilo značajno veće od smanjenja MLD u ranoj dijastoli ($p < 0,001$); da

je povećanje procenta DS MLD intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli bilo značajno veće od povećanja DS u sredini dijastole ($p<0,001$); i da je povećanje procenta DS u sredini dijastole bilo značajno veće od povećanja procenta DS na kraju dijastole ($p<0,001$) (Slika 4.6.B). Međutim, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između povećanja procenta DS u sredini i na kraju dijastole je bila veoma mala, i iznosila je svega 1% (mediana) ili 0,50% (aritmetička sredina).

Tabela 4.13. Promene (Δ , delta) RD LAD, MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina u odnosu na bazalne uslove.

	Sistola	Početak dijastole	Sredina dijastole	Kraj dijastole	Rezultat merenja
Promene (Δ) RD LAD \pm IR, mm	0,18 \pm 0,21	0,18 \pm 0,16	0,18 \pm 0,17	0,18 \pm 0,15	$p=0,643^a$
Promene (Δ) MLD MM \pm IR, mm	-0,23 \pm 0,23	-0,10 \pm 0,16*	0,02 \pm 0,28*†	0,03 \pm 0,25*	$p<0,001^a$
Promene (Δ) DS MM \pm IR, %	13,00 \pm 13,00	10,00 \pm 9,00*	5,00 \pm 8,00*†	4,00 \pm 7,00*	$p<0,001^a$

RD - referentni dijametar; MLD - minimalni luminalni dijametar; DS - dijametar stenozе; MM - miokardni most; LAD - leva prednja descendentna koronarna arterija. U tabeli su prikazane njihove medijane i interkvartilni razmaci (IR). ^aNeparametarski Friedman-ov test sa naknadnim pojedinačnim Wilcoxon-ovim testovima ekvivalentnih parova uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. * $p<0,05$ vs. sistola; † $p<0,05$ vs. prethodna vrednost.



Slika 4.6. Stubičasti dijagrami. A. Promene referentnog dijametra LAD (Δ RD LAD) i minimalnog luminalnog dijametra (Δ MLD), i B. promene dijametra stenozе (Δ DS), na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije (MM), u različitim fazama srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina (NTG) u odnosu na bazalne uslove (BL); MM - miokardni most. U grafikonima su date njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. * $p<0,05$ vs. sistola; † $p<0,05$ vs. prethodna vrednost.

Glavni nalazi su sledeći:

1. utvrđeno je da je nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a RD LAD bio značajno veći u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na RD LAD u bazalnim uslovima, što je posledica njegovog vazodilatatornog dejstva na koronarnu arteriju (Tabela 4.12.). Takođe, RD LAD je tokom celog srčanog ciklusa imao približno istu (konstantnu) vrednost, odnosno vazodilatacija LAD u segmentima koji se nalaze proksimalno i distalno od MM je bila nezavisna od faze srčanog ciklusa (Slika 4.3. i Slika 4.6.A).
2. utvrđeno je da je nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a MLD na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji u sistoli i na početku dijastole, dok je u sredini i na kraju dijastole bio praktično isti u odnosu na MLD u bazalnim uslovima (Slika 4.5.A i B, i Slika 4.6.A);
3. utvrđeno je da su nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a procenat DS i procenat AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bili značajno veći u sistoli i na početku dijastole, dok je u sredini i na kraju dijastole bio umereno veći u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima (Slika 4.5.C i D, i Slika 4.6.B);
4. Dužina intramiokardnog segmenta LAD merena u sistoli je bila umereno veća nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a u odnosu na njegovu dužinu u bazalnim uslovima (Tabela 4.12.).

4.4.3. Efekat dobutamina na angiografske karakteristike miokardnih mostova u ispitivanoj populaciji. Poredjenje sa angiografskim karakteristikama miokardnih mostova u bazalnim uslovima i nakon davanja nitroglicerina

U Tabeli 4.14. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja RD LAD, dužine MM, kao i srednje vrednosti MLD, procenta DS i procenta AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije, nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, u različitim fazama srčanog ciklusa.

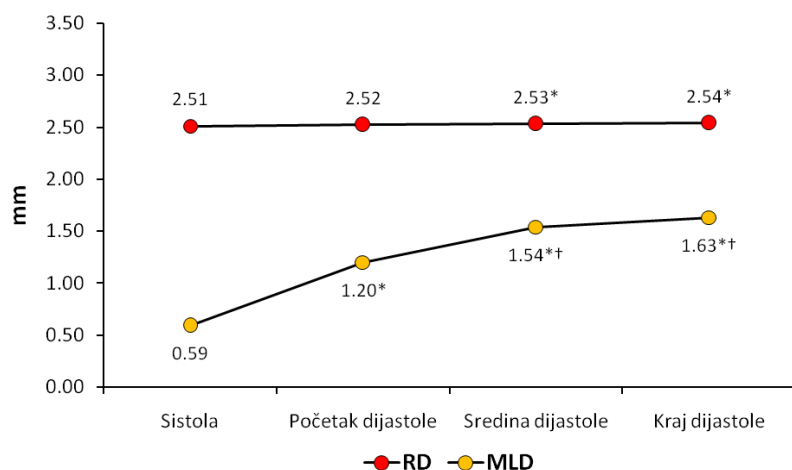
Prosečna dužina intramiokardnog segmenta LAD izmerena u sistoli nakon iv. davanja 200 µg maksimalne doze dobutamina je iznosila $26,26 \pm 8,56$ mm.

Tabela 4.14. Angiografski parametri izmereni kvantitativnom koronarnom angiografijom (QCA) nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u svim fazama srčanog ciklusa kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

Angiografski parametri	Sistola	Početak dijastole	Sredina dijastole	Kraj dijastole	Rezultat merenja
Referentni dijametar \pm SD, mm	2,51 \pm 0,37	2,52 \pm 0,37	2,53 \pm 0,37*	2,54 \pm 0,37*	F=10,116 p=0,001 ^a
Minimalni luminalni dijametar \pm SD, mm	0,59 \pm 0,33	1,20 \pm 0,38*	1,54 \pm 0,36*†	1,63 \pm 0,37*†	F=203,778 p<0,001 ^a
Dijametar stenozе \pm SD, %	76,56 \pm 12,14	52,86 \pm 12,80*	39,20 \pm 10,07*†	35,90 \pm 9,93*†	F=235,359 p<0,001 ^a
Area stenozе \pm SD, %	93,05 \pm 5,46	75,79 \pm 11,42*	62,03 \pm 12,09*†	57,90 \pm 12,58*†	F=186,276 p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola) \pm SD, mm	26,26 \pm 8,56	-	-	-	-

MM - miokardni most. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. *p<0,05 vs. sistola; †p<0,05 vs. prethodna vrednost.

Nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, RD LAD je bio najmanji u sistoli (2,51 \pm 0,37 mm), a najveći na kraju dijastole (2,54 \pm 0,37 mm). Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja sa Bonferroni-jevom korekcijom utvrđena je statistički značajna razlika između srednjih vrednosti RD nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina dobijenih merenjem u sistoli, na početku, u sredini i na kraju dijastole (Vilksov lambda=0,65, F(3,56)=10,116, p<0,001), parcijalno eta kvadrat=0,350) (Tabela 4.14.). Medjutim, visoke vrednosti Vilksovog pokazatelja lambda i niske vrednosti ukupnog F pokazatelja za RD LAD ukazuju da je, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti RD LAD nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina i u različitim fazama srčanog ciklusa bila veoma mala, odnosno ukupna razlika između RD LAD u sistoli i RD LAD na kraju dijastole je iznosila svega 0,03 mm (30 mikrona), što se najbolje ilustruje na Slici 4.7.

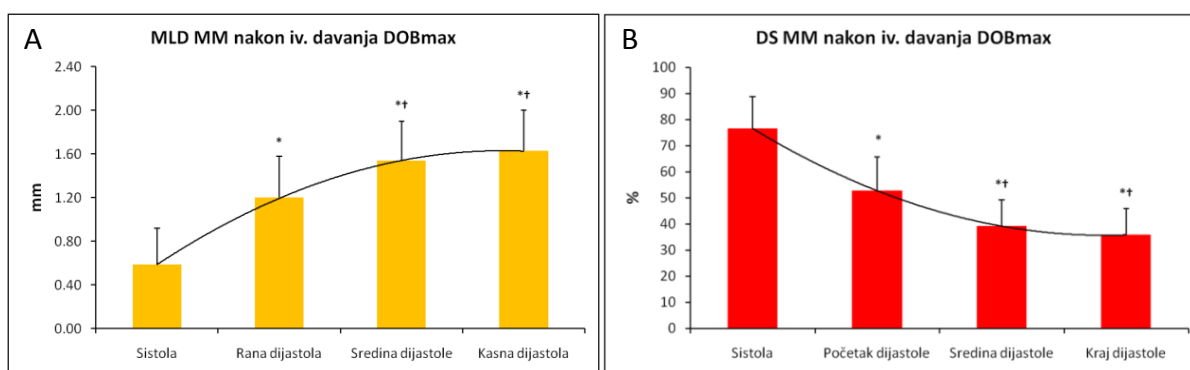


Slika 4.7. Linijski dijagram promene referentnog dijametara (RD) LAD i minimalnog luminalnog dijametara (MLD) na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD tokom celog srčanog nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina i/ili atropina. LAD - leva prednja descendentna koronarna arterija. * $p < 0,05$ vs. sistola; † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost.

Nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, MLD i procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD su se tokom srčanog ciklusa menjali na isti način kao i u bazalnim uslovima i nakon ic. davanja Ntg-a (Tabela 4.14., i Slika 4.8.A i B). Minimalni luminalni dijametara (MLD) na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD je bio najmanji u sistoli ($0,59 \pm 0,33$ mm), a najveći na kraju dijastole ($1,63 \pm 0,37$ mm) (Tabela 4.15.) Takođe, MLD intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli je iznosio $1,20 \pm 0,38$ mm i bio je značajno veći od MLD u sistoli ($p < 0,001$), ali i značajno manji u odnosu na MLD u sredini ($1,20 \pm 0,38$ vs. $1,54 \pm 0,36$ mm, $p < 0,001$) i kraju dijastole ($1,20 \pm 0,38$ vs. $1,63 \pm 0,37$ mm, $p < 0,001$) (Tabela 4.14., i Slika 4.8.A). Takođe, i MLD intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole bio je značajno manji u odnosu na MLD na kraju dijastole ($1,54 \pm 0,36$ vs. $1,63 \pm 0,37$ mm, $p < 0,001$). Stvarna razlika između srednjih vrednosti MLD na kraju dijastole i MLD u sredini dijastole je bila mala i iznosila je 0,09 mm (90 mikrona) (Tabela 4.14., i Slika 4.8.A). Stvarne razlike između MLD u ostalim fazama srčanog ciklusa su bile mnogo veće: razlika između MLD u sredini dijastole i MLD na početku dijastole je iznosila 0,34 mm (340 mikrona), a razlika između MLD na početku dijastole i MLD u sistolu je iznosila 0,61 mm (610 mikrona).

Nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD je bio najveći u sistoli ($76,56 \pm 12,14\%$), a najmanji na kraju dijastole ($35,90 \pm 9,93\%$) (Tabela 4.14.). Takođe, procenat DS intramiokardnog segmenta LAD je u značajnoj meri postojao i tokom rane dijastole ($52,86 \pm 12,80\%$), ali je bio značajno manji od procenta DS u sistoli ($p < 0,001$), i značajno veći u odnosu na procenat DS u sredini ($52,86 \pm 12,80$ vs. $39,20 \pm 10,07\%$, $p < 0,001$) i kraju dijastole ($52,86 \pm 12,80$ vs. $35,90 \pm 9,93\%$, $p < 0,001$) (Tabela 4.14., i Slika 4.8.B). I procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole je bio značajno veći od procenta DS na kraju dijastole ($39,20 \pm 10,07$ vs. $35,90 \pm 9,93\%$, $p < 0,001$), ali uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između njihovih srednjih vrednosti je bila veoma mala i iznosila je svega 3,3% (Tabela 4.14., i Slika 4.8.B). Stvarne razlike između procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u ostalim fazama srčanog ciklusa su bile mnogo veće: razlika između procenta DS na početku dijastole i procenta DS u sredini dijastole je iznosila 13,66%, a razlika između procenta DS u sistoli i procenta DS na početku dijastole je iznosila 23,7%.

Na Slici 4.8.B jasno se uočava da, nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, kompresija intramiokardnog segmenta LAD koja počinje u sistoli, u značajnoj meri perzistira i tokom rane dijastole, ali i da izvestan procenat DS unutar MM postoji i u sredini i na kraju dijastole.



Slika 4.8. Stubičasti dijagrami. A. Minimalni luminalni dijametetar (MLD), i B. procenat dijametreta stenozе (DS), na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD (MM) u funkciji srčanog ciklusa nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina i/ili atropina (DOBmax). LAD - leva prednja descendenta koronarna arterija; MM - miokardni most. * $p < 0,05$ vs. sistola; † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost.

Nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, i procenat AS se tokom srčanog ciklusa menjao na isti način kao i procenat DS (Tabela 4.14.), kako je to objašnjeno u poglavlju 4.4.1. Korelacija između ove dve konituirane promenjive u našoj studiji je iznosila preko 0,900 (raspon 0,937-0,992). Zbog toga su se promene procenta AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina odvijale na identičan način kao i promene procenta DS (Tabela 4.14.).

U Tabeli 4.15. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja RD LAD, dužine MM, kao i srednje vrednosti MLD, procenta DS i procenta AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije u različitim fazama srčanog ciklusa, nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na angiografske karakteristike MM dobijenim u bazalnim uslovima i nakon ic. davanja 200 mcg Ntg-a.

Utvrđeno je da je RD LAD nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina bio značajno veći u odnosu na RD LAD u bazalnim uslovima ($p < 0,001$) i značajno manji u odnosu na RD LAD nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a, i to u svim fazama srčanog ciklusa u kojima su vršena merenja (Tabela 4.15.). Takođe, RD LAD se nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina nije realno razlikovao u različitim fazama srčanog ciklusa (stvarna razlika između srednjih vrednosti RD LAD u sistoli i RD LAD na kraju dijastole je iznosila 0,03 mm [30 mikrona]), što znači da je vrednost RD LAD bila praktično konstantna, isto kao što je to bio slučaj i u prethodna dva merenja.

Tabela 4.15. Efekti dobutamina na angiografske parametre MM u različitim fazama srčanog ciklusa u odnosu na angiografske karakteristike MM dobijenim u bazalnim uslovima i nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a kod bolesnika uključenih u studiju.

Angiografski parametri	BL	NTG	DOBmax	Rezultat merenja
Referentni dijametar ± SD, mm				
Sistola	2,36 ± 0,40	2,58 ± 0,40*	2,51 ± 0,37*†	F=80,751 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	2,39 ± 0,40	2,60 ± 0,40*	2,52 ± 0,37*†	F=63,591 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	2,40 ± 0,40	2,61 ± 0,40*	2,53 ± 0,37*†	F=60,847 ; p<0,001 ^a
Kraj dijastole	2,42 ± 0,40	2,62 ± 0,40*	2,54 ± 0,37*†	F=62,732 ; p<0,001 ^a
Minimalni_luminalni dijametar + SD, mm				
Sistola	1,20 ± 0,30	0,93 ± 0,32*	0,59 ± 0,32*†	F=220,544 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	1,50 ± 0,31	1,36 ± 0,32*	1,20 ± 0,38*†	F=48,884 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	1,69 ± 0,34	1,73 ± 0,39	1,54 ± 0,36*†	F=31,472 ; p<0,001 ^a
Kraj dijastole	1,76 ± 0,40	1,81 ± 0,40	1,63 ± 0,37*†	F=31,354 ; p<0,001 ^a
Dijametar stenozе ± SD, mm				
Sistola	48,69 ± 11,53	63,59 ± 10,46*	76,56 ± 12,14*†	F=256,966 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	37,17 ± 9,79	47,66 ± 9,23*	52,86 ± 12,80*†	F=86,935 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	29,63 ± 8,73	34,15 ± 9,45*	39,20 ± 10,07*†	F=48,101 ; p<0,001 ^a
Kraj dijastole	26,93 ± 8,65	30,95 ± 9,03*	35,90 ± 9,93*†	F=46,149 ; p<0,001 ^a
Area stenozе ± SD, mm				
Sistola	72,26 ± 11,01	85,82 ± 6,58*	93,05 ± 5,46*†	F=215,647 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	59,55 ± 12,22	71,76 ± 9,09*	75,69 ± 11,42*†	F=89,266 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	49,50 ± 12,30	55,57 ± 12,24*	62,03 ± 12,09*†	F=48,576 ; p<0,001 ^a
Kraj dijastole	46,17 ± 12,66	51,52 ± 12,61*	57,90 ± 12,58*†	F=43,647 ; p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola) ± SD, mm	19,93 ± 7,73	23,43 ± 8,02*	26,27 ± 8,56*†	F=46,386 ; p<0,001 ^a

BL - bazalni uslovi; NTG - nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina; DOBmax - nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina; MM - miokardni most. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. *p<0,05 vs. bazalni uslovi (BL); †p<0,05 vs. nitroglicerina (NTG).

Nakon iv. davanja davanja maksimalne doze dobutamina, u fazi sistole, utvrđeno je sledeće (Tabela 4.15.):

- da je MLD na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na MLD nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a ($0,59 \pm 0,32$ vs. $0,93 \pm 0,32$ mm, $p < 0,001$), i MLD u bazalnim uslovima ($0,59 \pm 0,32$ vs. $1,20 \pm 0,30$ mm, $p < 0,001$). Takodje, i MLD intramiokardnog segmenta LAD je u sistoli bio značajno manji nakon davanja Ntg-a u odnosu na MLD u bazalnim uslovima ($0,93 \pm 0,32$ vs. $1,20 \pm 0,30$ mm, $p < 0,001$). Minimalni luminalni dijametar intramiokardnog segmenta LAD u sistoli je nakon davanja dobutamina bio manji za 0.61 mm, dok je MLD nakon davanja Ntg-a bio manji za 0.27 mm, u odnosu na MLD u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin 2.2 puta više smanjivao MLD intramiokardnog segmenta LAD u sistoli u odnosu na Ntg (Slika 4.9.A i B);
- da je procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD značajno veći nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na procenat DS nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a ($76,56 \pm 12,14$ vs. $63,59 \pm 10,46\%$, $p < 0,001$), i procenat DS u bazalnim uslovima ($76,56 \pm 12,14$ vs. $48,69 \pm 11,53\%$, $p < 0,001$). Takodje, i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD je u sistoli bio značajno veći nakon davanja Ntg-a u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima ($63,59 \pm 10,46$ vs. $48,69 \pm 11,53\%$, $p < 0,001$). Procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli je nakon davanja dobutamina bio veći za 27,86%, dok je procenat DS nakon davanja Ntg-a bio veći za 14,90%, u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin 1,9 puta više povećavao procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli u odnosu na Ntg (Slika 4.9.C i D);
- da je procenat AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD značajno veći nakon iv. davanja davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na procenat AS nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a ($93,05 \pm 5,46$ vs. $85,82 \pm 6,58\%$, $p < 0,001$), i procenat AS u bazalnim uslovima ($93,05 \pm 5,46$ vs. $72,26 \pm 11,01\%$, $p < 0,001$). Takodje, i procenat AS intramiokardnog segmenta LAD je u sistoli bio značajno veći nakon davanja Ntg-a u odnosu na procenat AS u bazalnim uslovima ($85,82 \pm 6,58$ vs. $72,26 \pm 11,01\%$, $p < 0,001$). Procenat AS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli je nakon davanja dobutamina bio veći za 20,79%, dok je procenat AS nakon davanja Ntg-a bio veći za 13,60%, u odnosu na procenat AS u

bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin 1,6 puta više povećavao procenat AS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli u odnosu na Ntg;

- da je dužina intramiokardnog segmenta LAD, koja je merena samo u sistoli, značajno veća nakon iv. davanja davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na njegovu dužinu izmerenu nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a ($26,27 \pm 8,56$ vs. $23,43 \pm 8,02$ mm, $p < 0,001$), i u bazalnim uslovima ($26,27 \pm 8,56$ vs. $19,93 \pm 7,73$ mm, $p < 0,001$). Takodje, i dužina intramiokardnog segmenta LAD je u sistoli bila značajno veća nakon davanja Ntg-a u odnosu na procenat dužinu u bazalnim uslvoma ($23,43 \pm 8,02$ vs. $19,93 \pm 7,73$ mm, $p < 0,001$). Stvarna razlika između srednjih vrednosti dužine intramiokardnog segmenta LAD nakon davanja dobutamina i Ntg-a je iznosila je 2,84 mm, a između dužine intramiokardnog segmenta LAD nakon davanja dobutamina i bazalnih uslova je iznosila 6,34 mm.

Nakon iv. davanja davanja maksimalne doze dobutamina, u fazi rane dijastole (izovolumetrijska relaksacija), utvrđeno je sledeće (Tabela 4.15.):

- da je MLD na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji nakon davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na MLD nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a ($1,20 \pm 0,38$ vs. $1,36 \pm 0,32$ mm, $p < 0,001$), i MLD u bazalnim uslovima ($1,20 \pm 0,38$ vs. $1,50 \pm 0,31$ mm, $p < 0,001$). Takodje, i MLD intramiokardnog segmenta LAD je u ranoj dijastoli bio značajno manji nakon davanja Ntg-a u odnosu na MLD u bazalnim uslovima ($1,36 \pm 0,32$ vs. $1,50 \pm 0,31$ mm, $p < 0,001$). Minimalni luminalni dijametar intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli je nakon davanja dobutamina bio manji za 0,29 mm, dok je MLD nakon davanja Ntg-a bio manji za 0.14 mm, u odnosu na MLD u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin 2,1 puta više smanjivao MLD intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli u odnosu na Ntg (Slika 4.9.A i B);
- da je procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon davanja davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na procenat DS nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a ($52,86 \pm 12,80$ vs. $47,66 \pm 9,23\%$, $p < 0,001$), i procenat DS u bazalnim uslovima ($52,86 \pm 12,80$ vs. $37,17 \pm 9,79\%$, $p < 0,001$). Takodje, i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD je u ranoj dijastoli bio značajno veći nakon davanja Ntg-a u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima ($47,66 \pm 9,23$ vs. $37,17 \pm 9,79\%$, $p < 0,001$). Procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli je nakon davanja dobutamina bio

veći za 15,69%, dok je procenat DS nakon davanja Ntg-a bio veći za 10,49%, u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin 1,5 puta više povećavao procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli u odnosu na Ntg (Slika 4.9.C i D);

- da je procenat AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na procenat AS nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a i procenat AS u bazalnim uslovima ($75,69 \pm 11,42$ vs. $71,76 \pm 9,09$ vs. $59,55 \pm 12,22\%$, $p < 0,001$). Procenat AS intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli je nakon davanja dobutamina bio veći za 16,40%, dok je procenat AS nakon davanja Ntg-a bio veći za 12,21%, u odnosu na procenat AS u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin 1,3 puta više povećavao procenat AS intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli u odnosu na Ntg.

Nakon iv. davanja davanja maksimalne doze dobutamina, u sredini dijastole (dijastaza), utvrđeno je sledeće (Tabela 4.15.):

- da je MLD na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na MLD nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a ($1,54 \pm 0,36$ vs. $1,73 \pm 0,39$ mm, $p < 0,001$), i MLD u bazalnim uslovima ($1,54 \pm 0,36$ vs. $1,69 \pm 0,34$ mm, $p < 0,001$) (Slika 4.9.A). Medjutim, nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima MLD intramiokardnog segmenta LAD u bazalnim uslovima i nakon davanja Ntg-a ($1,69 \pm 0,34$ vs. $1,73 \pm 0,39$ mm, $p = 0,309$). Minimalni luminalni dijametar intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole je nakon davanja dobutamina bio manji za 0,15 mm, dok je MLD nakon davanja Ntg-a bio veći za 0,04 mm, u odnosu na MLD u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin skoro 4 puta više smanjivao MLD intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole u odnosu na Ntg (Slika 4.9.A i B);
- da je procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon iv. davanja davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na procenat DS nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a ($39,20 \pm 10,07$ vs. $34,15 \pm 9,45\%$, $p < 0,001$), i procenat DS u bazalnim uslovima ($39,20 \pm 10,07$ vs. $29,63 \pm 8,73\%$, $p < 0,001$). Takodje, i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD je u sredini dijastole je bio značajno veći nakon davanja Ntg-a u odnosu na procenat DS u

bazalnim uslovima ($34,15 \pm 9,45$ vs. $29,63 \pm 8,73\%$, $p < 0,001$). Procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole je nakon davanja dobutamina bio veći za 9,58%, dok je procenat DS nakon davanja Ntg-a bio veći za 4,52%, u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin 2,1 puta više povećavao procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole u odnosu na Ntg (Slika 4.9.C i D);

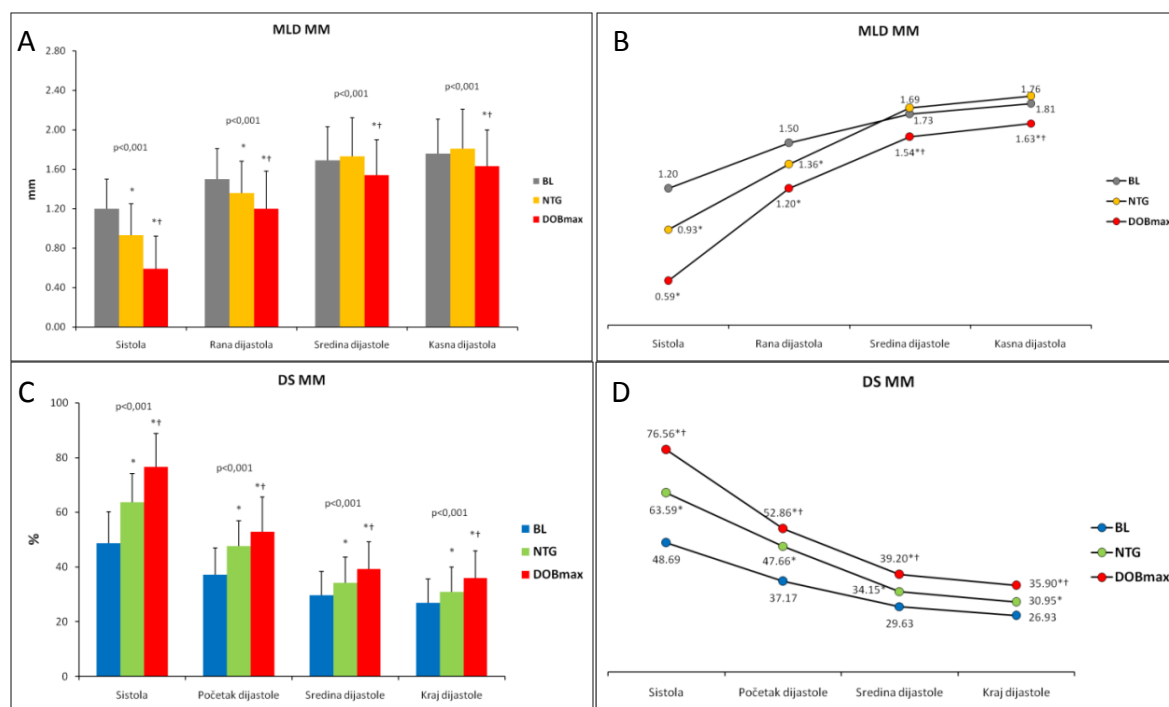
- da je procenat AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon iv. davanja davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na procenat AS nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a ($62,03 \pm 12,09$ vs. $55,57 \pm 12,24\%$, $p < 0,001$), i procenat AS u bazalnim uslovima ($62,03 \pm 12,09$ vs. $49,50 \pm 12,30\%$, $p < 0,001$). Takodje, i procenat AS intramiokardnog segmenta LAD je u sredini dijastole bio značajno veći nakon davanja Ntg-a u odnosu na procenat AS u bazalnim uslovima ($55,57 \pm 12,24$ vs. $49,50 \pm 12,30\%$, $p < 0,001$). Procenat AS intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole je nakon davanja dobutamina bio veći za 12,53%, dok je procenat AS nakon davanja Ntg-a bio veći za 6,07%, u odnosu na procenat AS u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin 2 puta više povećavao procenat AS intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole u odnosu na Ntg.

Nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, u fazi kasne dijastole (atrijalna kontrakcija), utvrđeno je sledeće (Tabela 4.15.):

- da je MLD na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji nakon davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na MLD nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a ($1,63 \pm 0,37$ vs. $1,81 \pm 0,40$ mm, $p < 0,001$), i MLD u bazalnim uslovima ($1,63 \pm 0,37$ vs. $1,76 \pm 0,40$ mm, $p < 0,001$). Medjutim, nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima MLD intramiokardnog segmenta LAD u bazalnim uslovima i nakon davanja Ntg-a ($1,76 \pm 0,40$ vs. $1,81 \pm 0,40$ mm, $p = 0,072$). Minimalni luminalni dijаметar intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole je nakon davanja dobutamina bio manji za 0,13 mm, dok je MLD nakon davanja Ntg-a bio veći za 0,05 mm, u odnosu na MLD u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin skoro 4 puta više smanjivao MLD intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole u odnosu na Ntg (Slika 4.9.A i B);
- da je procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na procenat DS nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a ($35,90 \pm 9,93$ vs.

30,95±9,03%, $p<0,001$), i procenat DS u bazalnim uslovima (35,90±9,93 vs. 26,93±8,65%, $p<0,001$). Takodje, i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD je na kraju dijastole je bio značajno veći nakon davanja Ntg-a u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima (30,95±9,03 vs. 26,93±8,65%, $p<0,001$). Procenat DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole je nakon davanja dobutamina bio veći za 8,97%, dok je procenat DS nakon davanja Ntg-a bio veći za 4,02%, u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin 2,2 puta više povećavao procenat DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole u odnosu na Ntg (Slika 4.9.C i D);

- da je procenat AS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na procenat AS nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a (57,90±12,58 vs. 51,52±12,61%, $p<0,001$), i procenat AS u bazalnim uslovima (57,90±12,58 vs. 46,17±12,66%, $p<0,001$). Takodje, i procenat AS intramiokardnog segmenta LAD je na kraju dijastole je bio značajno veći nakon davanja Ntg-a u odnosu na procenat AS u bazalnim uslovima (51,52±12,61 vs. 46,17±12,66%, $p<0,001$). Procenat AS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole je nakon davanja dobutamina bio veći za 11,73%, dok je procenat AS nakon davanja Ntg-a bio veći za 5,35%, u odnosu na procenat AS u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin za čak 2,2 puta više povećavao procenat AS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole u odnosu na Ntg.



Slika. 4.9. Stubičasti i linijski dijagrami: A. i B. poređenje minimalnog luminalnog dijametra (MLD) i C. i D. poređenje procenta dijametra stenozije (DS) na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije (MM) izmerenih kvantitativnom koronarnom angiografijom (QCA) u različitim fazama srčanog ciklusa, u bazalnim uslovima (BL), 1 minut nakon intrakoronarnog davanja 200 µg nitroglicerina (NTG) i nakon intravenskog davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax). MM - miokardni most. * $p < 0,05$ vs. bazalni uslovi (BL); † $p < 0,05$ vs. nitroglicerina (NTG).

Neparametarskim Friedman-ovim testom sa naknadnim pojedinačnim Wilcoxon-ovim testovima ekvivalentnih parova uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške (ukupno 3 testa, alfa greška: $0,5/3 = 0,017$) analizirane su promene (Δ , delta) RD LAD, MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (Tabela 4.16.).

Utvrđeno je da nije postojala značajna razlika u promenama RD LAD nakon davanja dobutamina u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na bazalne uslove.

Utvrđeno je da je nakon davanja maksimalne doze dobutamina, smanjenje MLD intramiokardnog segmenta LAD u sistoli bilo značajno veće od smanjenja MLD u ranoj dijastoli ($p < 0,001$); da je smanjenje MLD intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli bilo značajno veće od smanjenja MLD u sredini dijastole ($p < 0,001$); i da je smanjenje MLD u sredini dijastole bilo značajno veće u odnosu na MLD na kraju dijastole ($p = 0,001$) (Slika 4.10.A). Međutim, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između MLD u sredini i

na kraju dijastole je bila veoma mala, i iznosila je svega 0,02 mm (mediana) ili 0,01 mm (aritmetička sredina).

Utvrđeno je da je nakon davanja maksimalne doze dobutamina, povećanje procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli bilo značajno veće od povećanje procenta DS u ranoj dijastoli ($p < 0,001$); da je povećanje procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli bilo značajno veće od povećanje procenta DS u sredini dijastole ($p < 0,001$); i da je povećanje procenta DS u sredini dijastole bilo značajno veće od povećanje procenta DS na kraju dijastole. ($p < 0,001$) (Slika 4.10.B). Međutim, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između povećanja procenta DS u sredini i na kraju dijastole je bila veoma mala, i iznosila je svega 1% (mediana) ili 0,61% (aritmetička sredina).

Tabela 4.16. Promene (Δ , delta) RD LAD, MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na bazalne uslove.

	Sistola	Početak dijastole	Sredina dijastole	Kraj dijastole	Rezultat merenja
Promene (Δ) RD LAD \pm IR, mm	0,12 \pm 0,20	0,10 \pm 0,17	0,12 \pm 0,17	0,10 \pm 0,18	$p=0,399^a$
Promene (Δ) MLD MM \pm IR, mm	-0,56 \pm 0,31	-0,29 \pm 0,37*	0,12 \pm 0,28*†	0,10 \pm 0,28*†	$p < 0,001^a$
Promene (Δ) DS MM \pm IR, %	26,00 \pm 16,00	14,00 \pm 18,00*	9,00 \pm 12,00*†	8,00 \pm 14,00*†	$p < 0,001^a$

RD - referentni dijametar; MLD - minimalni luminalni dijametar; DS - dijametar stenozе; MM - miokardni most; LAD - leva prednja descendentna koronarna arterija. U tabeli su prikazane njihove medijane i interkvartilni razmaci (IR). ^aNeparametarski Friedman-ov test sa naknadnim pojedinačnim Wilcoxon-ovim testovima ekvivalentnih parova uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. * $p < 0,05$ vs. sistola; † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost.

U Tabeli 4.17. prikazane su medijane i interkvartilni razmaci za promene (Δ , delta) RD LAD, MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina.

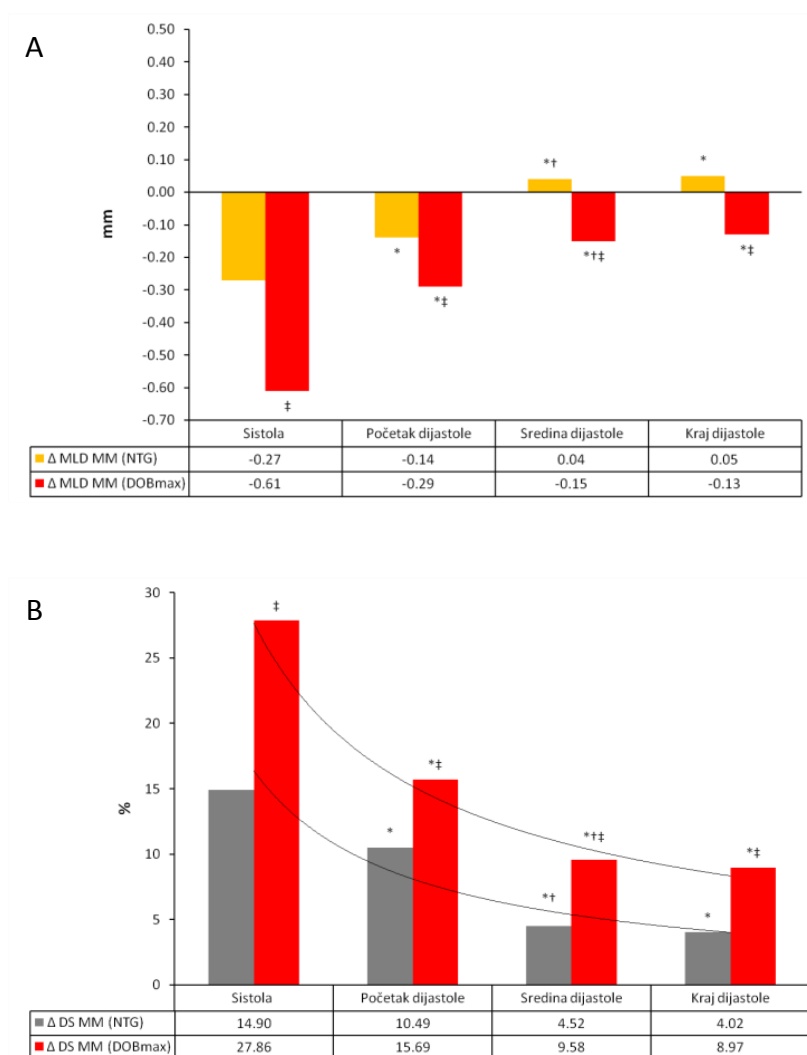
Utvrđeno je da su promene RD LAD bile značajno veće nakon davanja Ntg-a u odnosu na promene RD LAD nakon davanja maksimalne doze dobutamina u svim fazama srčanog ciklusa, ali i da su ove promene RD LAD tokom celog srčanog ciklusa bile konstantne (Tabela 4.17.).

Sa druge strane, utvrđeno je da su promene MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD bile značajno veće nakon davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na promene ovih angiografskih parametara nakon davanja Ntg-a (Tabela 4.18. i Slika 10.A i B).

Tabela 4.17. Promene (Δ , delta) RD LAD, MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina (NTG) i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax) u odnosu na bazalne uslove.

	NTG	DOBmax	Rezultat merenja
Promene (Δ) RD LAD \pm IR, mm			
Sistola	0,18 \pm 0,21	0,12 \pm 0,20	Z=-4,036 ; p<0,001 ^a
Rana dijastola	0,18 \pm 0,16	0,10 \pm 0,17	Z=-4,411 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	0,18 \pm 0,17	0,12 \pm 0,17	Z=-4,540 ; p<0,001 ^a
Kasna dijastola	0,18 \pm 0,15	0,10 \pm 0,18	Z=-4,624 ; p<0,001 ^a
Promene (Δ) MLD MM \pm IR, mm			
Sistola	-0,23 \pm 0,23	0,56 \pm 0,31	Z=-6,454 ; p<0,001 ^a
Rana dijastola	-0,10 \pm 0,16	-0,29 \pm 0,37	Z=-4,236 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	0,02 \pm 0,28	0,12 \pm 0,28	Z=-5,625 ; p<0,001 ^a
Kasna dijastola	0,03 \pm 0,25	0,10 \pm 0,28	Z=-5,825 ; p<0,001 ^a
Promene (Δ) DS MM \pm IR, %			
Sistola	13,00 \pm 13,00	26,00 \pm 16,00	Z=-6,627 ; p<0,001 ^a
Rana dijastola	10,00 \pm 9,00	14,00 \pm 18,00	Z=-3,832 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	5,00 \pm 8,00	9,00 \pm 12,00	Z=-4,614 ; p<0,001 ^a
Kasna dijastola	4,00 \pm 7,00	8,00 \pm 14,00	Z=-4,882 ; p<0,001 ^a

NTG - nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina; DOBmax - nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina; RD - referentni dijametar; MLD - minimalni luminalni dijametar; DS - dijametar stenozе; MM - miokardni most; LAD - leva prednja descendenta koronarna arterija. U tabeli su prikazane njihove medijane i interkvartilni razmaci (IR).^a Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova.



Slika 4.10. Stubičasti dijagrami. A. Promene minimalnog luminalnog dijametra (Δ MLD), i B. promene dijametra stenozе (Δ DS), na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije (MM), u različitim fazama srčanog ciklusa nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax) i nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina (NTG) u odnosu na bazalne uslove (BL). MM - miokardni most. U grafikonima su date njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. * $p < 0,05$ vs. sistola; † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost; ‡ $p < 0,05$ vs. nitroglicerina (NTG).

Glavni nalazi su sledeći:

1. utvrđeno je da je nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina RD LAD bio značajno veći u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na RD LAD u bazalnim uslovima, ali i značajno manji u odnosu na RD LAD nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a (Tabela 4.15.). Takodje, RD LAD je tokom celog srčanog ciklusa imao približno istu (konstantnu) vrednost, kao što je to bio slučaj i u bazalnim uslovima i nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a (Slika 4.7.).

2. utvrđeno je da je nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina MLD na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na MLD nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a i MLD u bazalnim uslovima, naročito u fazi sistole i rane dijastole (Slika 4.9.A i B). Za razliku od Ntg-a, kod koga je MLD u sredini i na kraju dijastole bio isti u odnosu na MLD u bazalnim uslovima, dobutamin je značajno smanjivao MLD u ovim fazama srčanog ciklusa u odnosu na MLD nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a i MLD u bazalnim uslovima (Slika 4.9.A i B, i Slika 4.10.A).
3. utvrđeno je da je nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na procenat DS nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a i procenat DS u bazalnim uslovima, naročito u fazi sistole i rane dijastole (Slika 4.9.C i D). Procenat DS u sredini i na kraju dijastole je bio naročito veći u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima, dok je bio umereno veći u odnosu na procenat DS nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a (Slika 4.9.C i D, i Slika 4.10.B).
4. Dužina intramiokardnog segmenta LAD merena u sistoli je bila značajno veća nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na njegovu dužinu nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a i dužinu u bazalnim uslovima (Tabela 4.14.). Ipak, dužina intramiokardnog segmenta LAD je realno bila umereno veća u odnosu na dužinu MM u bazalnim uslovima (za 6,34 mm), dok je u odnosu na dužinu MM nakon davanja Ntg-a bila neznatno veća (za 2,84 mm).

4.5. Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim putem kvantitativne koronarne angiografije sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika uključenih u studiju

4.5.1. Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim u bazalnim uslovima sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika uključenih u studiju

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja ispitivana je interakcija između postojanja kliničkih simptoma i promena vrednosti angiografskih parametara tokom celog srčanog ciklusa u bazalnim uslovima. Utvrđeno je da u bazalnim uslovima nije bilo značajne interakcije između postojanja kliničkih simptoma i promena vrednosti RD LAD ($F=0,661$, $p=0,579$), MLD intramiokardnog segmenta arterije ($F=1,921$, $p=0,137$), procenta DS ($F=1,637$, $p=0,191$), i procenta AS ($F=2,090$, $p=0,112$). Potom je uradjeno testiranje međugrupnih razlika za svaku fazu srčanog ciklusa posebno sa Bonferroni-jevom korekcijom (Tabela 4.18).

U Tabeli 4.18. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja angiografskih parametara MM izmerenih QCA-om u različitim fazama srčanog ciklusa i u bazalnim uslovima, u odnosu na pojavu kliničkih simptoma kod bolesnika uključenih u studiju.

U bazalnim uslovima, utvrđeno je da su RD LAD i MLD intramiokardnog segmenta LAD bili značajno manji u svim fazama srčanog ciklusa u grupi simptomatskih bolesnika sa MM u odnosu na grupu asimptomatskih (Tabela 4.18). Medjutim, nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima procenta DS i AS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa između grupe simptomatskih bolesnika sa MM i grupe asimptomatskih bolesnika (Tabela 4.18). To je i logično, s obzirom da se procenat DS i procenat AS izvode iz izmerenih vrednosti RD arterije i MLD na osnovu formule date u poglavlju 4.4.1.

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja ispitivana je interakcija između različitih oblika ishemijske bolesti srca i promena vrednosti angiografskih parametara tokom celog srčanog ciklusa u bazalnim uslovima. Utvrđeno je da u bazalnim uslovima nije bilo značajne interakcije između različitih oblika ishemijske bolesti srca i promena vrednosti RD LAD ($F=0,576$, $p=0,748$), MLD intramiokardnog segmenta arterije

($F=0,940$, $p=0,470$), procenta DS ($F=0,848$, $p=0,536$), i procenta AS ($F=1,139$, $p=0,345$). Potom je urađeno testiranje međugrupnih razlika za svaku fazu srčanog ciklusa posebno Bonferroni-jevom korekcijom (Tabela 4.19).

U Tabeli 4.19. pokazano je da nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti RD LAD, dužine MM i procenta DS i AS intramiokardnog segmenta arterije u različitim fazama srčanog ciklusa u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika. Ipak, postojala je značajna razlika između srednjih vrednosti MLD intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika (sistola: $p=0,033$; rana dijastola: $p=0,042$; sredina dijastole: $p=0,028$; kasna dijastola: $p=0,009$). Naknadnim poređenjem predefinisanih grupa bolesnika utvrđeno je da je MLD intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa bio značajno manji u grupi bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične) u odnosu na grupu bolesnika sa asimptomatskim MM (sistola: $p=0,026$; rana dijastola: $p=0,037$; sredina dijastole: $p=0,023$; kasna dijastola: $p=0,007$), ali ne i u odnosu na grupu bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali AKS (sistola: $p=0,635$; rana dijastola: $p=0,527$; sredina dijastole: $p=0,560$; kasna dijastola: $p=0,535$) (Slika 4.11.A). Međutim, nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima MLD intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa između grupe bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali AKS i grupe asimptomatskih bolesnika (sistola: $p=0,316$; rana dijastola: $p=0,453$; sredina dijastole: $p=0,342$; kasna dijastola: $p=0,202$) (Slika 4.11.A).

Tabela 4.18. Angiografski parametri MM izmereni kvantitativnom koronarnom angiografijom u bazalnim uslovima i u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na pojavu kliničkih simptoma kod bolesnika uključenih u studiju.

Angiografski parametri	Simptomatski MM		Rezultat testiranja
	ne (n=10)	da (n=50)	
Referentni dijametar ± SD, mm			
Sistola	2,61 ± 0,38	2,31 ± 0,38	p=0,026 ^a
Početak dijastole	2,62 ± 0,39	2,34 ± 0,39	p=0,044 ^a
Sredina dijastole	2,64 ± 0,40	2,35 ± 0,39	p=0,034 ^a
Kraj dijastole	2,65 ± 0,40	2,38 ± 0,39	p=0,048 ^a
Minimalni luminalni dijametar ± SD, mm			
Sistola	1,41 ± 0,13	1,16 ± 0,31	p=0,014 ^a
Početak dijastole	1,70 ± 0,30	1,46 ± 0,30	p=0,022 ^a
Sredina dijastole	1,93 ± 0,29	1,64 ± 0,33	p=0,013 ^a
Kraj dijastole	2,05 ± 0,30	1,71 ± 0,33	p=0,004 ^a
Dijametar stenozе ± SD, mm			
Sistola	45,00 ± 8,88	49,45 ± 11,93	p=0,270 ^a
Početak dijastole	34,40 ± 12,00	37,73 ± 9,32	p=0,331 ^a
Sredina dijastole	26,40 ± 12,38	30,29 ± 7,79	p=0,361 ^a
Kraj dijastole	22,00 ± 11,47	27,94 ± 7,72	p=0,146 ^a
Area stenozе ± SD, mm			
Sistola	69,08 ± 10,96	72,91 ± 11,02	p=0,320 ^a
Početak dijastole	55,62 ± 16,30	60,35 ± 11,26	p=0,269 ^a
Sredina dijastole	44,09 ± 18,44	50,61 ± 10,57	p=0,304 ^a
Kraj dijastole	37,98 ± 17,85	47,84 ± 10,83	p=0,122 ^a
Dužina MM (sistola)	19,56 ± 7,27	20,01 ± 7,89	p=0,870 ^a

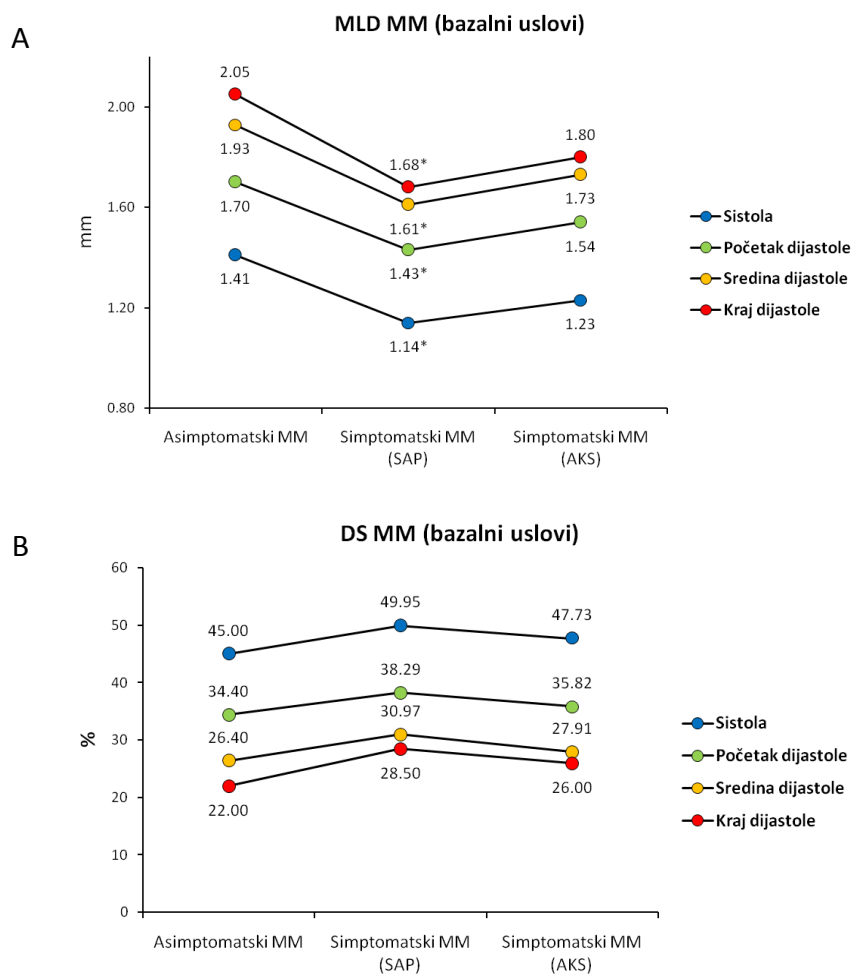
MM - miokardni most. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska ANOVA ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške.

U Tabeli 4.19. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja angiografskih parametara MM izmerenih QCA-om u različitim fazama srčanog ciklusa i u bazalnim uslovima pomoću, u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika uključenih u studiju.

Tabela 4.19. Angiografski parametri MM izmereni kvantitativnom koronarnom angiografijom u bazalnim uslovima i u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika uključenih u studiju.

Angiografski parametri	Asimptomatski	Simptomatski	Simptomatski	Rezultat testiranja
	MM	MM - SAP	MM - AKS	
	n = 10	n = 38	n = 12	
Referentni dijametar ± SD, mm				
Sistola	2,61 ± 0,38	2,29 ± 0,38	2,36 ± 0,40	p=0,077 ^a
Početak dijastole	2,62 ± 0,39	2,33 ± 0,39	2,40 ± 0,39	p=0,117 ^a
Sredina dijastole	2,64 ± 0,40	2,34 ± 0,39	2,39 ± 0,40	p=0,100 ^a
Kraj dijastole	2,65 ± 0,40	2,36 ± 0,39	2,44 ± 0,38	p=0,119 ^a
Minimalni luminalni dijametar ± SD, mm				
Sistola	1,41 ± 0,13	1,14 ± 0,25*	1,23 ± 0,47	p=0,033 ^a
Početak dijastole	1,70 ± 0,30	1,43 ± 0,30*	1,54 ± 0,31	p=0,042 ^a
Sredina dijastole	1,93 ± 0,29	1,61 ± 0,33*	1,73 ± 0,32	p=0,028 ^a
Kraj dijastole	2,05 ± 0,30	1,68 ± 0,33*	1,80 ± 0,34	p=0,009 ^a
Dijametar stenozе ± SD, mm				
Sistola	45,00 ± 8,88	49,95 ± 10,28	47,73 ± 16,98	p=0,468 ^a
Početak dijastole	34,40 ± 12,00	38,29 ± 10,07	35,82 ± 6,05	p=0,478 ^a
Sredina dijastole	26,40 ± 12,38	30,97 ± 7,98	27,91 ± 6,89	p=0,263 ^a
Kraj dijastole	22,00 ± 11,47	28,50 ± 7,94	26,00 ± 6,88	p=0,097 ^a
Area stenozе ± SD, mm				
Sistola	69,08 ± 10,96	73,72 ± 9,96	70,13 ± 14,30	p=0,391 ^a
Početak dijastole	55,62 ± 16,30	60,88 ± 112,06	58,50 ± 8,08	p=0,464 ^a
Sredina dijastole	44,09 ± 18,43	51,50 ± 10,78	47,54 ± 9,63	p=0,203 ^a
Kraj dijastole	37,98 ± 17,85	48,47 ± 11,31	45,66 ± 9,08	p=0,063 ^a
Dužina MM (sistola)	19,56 ± 7,28	19,80 ± 7,48	20,72 ± 9,56	p=0,930 ^a

Asimptomatski MM - grupa bolesnika sa MM koji nisu imali kliničke simptome i objektivne znake ishemije miokarda; Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta; MM - miokardni most, MLD - minimalni luminalni dijametar; DS - dijametar stenozе, AS - area stenozе. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska ANOVA ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. *p<0,05 vs. asimptomatski MM.



Slika 4.11. Linijski dijagrami. A. Minimalni luminalni dijametetar (MLD), i B, procenat dijametara stenozе (DS) intramiokardnog segmenta arterije u različitim fazama srčanog ciklusa i u bazalnim uslovima u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika sa miokardnim mostom (MM). Asimptomatski MM - grupa bolesnika sa MM koji nisu imali kliničke simptome i objektivne znake ishemiје miokarda; Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta. * $<0,05$ vs. asimptomatski MM.

Univariјatna logistička regresiona analiza je pokazala da su MLD intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa, kao i procenat AS na kraju dijastole, bili značajno povezani sa pojavom kliničkih simptoma kod bolesnika uključenih u studiju (Tabela 4.20.). Međutim, multivariјatna logistička regresiona analiza nije radjena zbog velike međusobne zavisnosti, odnosno multikolinearnosti između svih izmerenih angiografskih parametara. Univariјatnom analizom pokazano je da su MLD intramiokardnog segmenta LAD u sredini i na kraju dijastole imali najjaču povezanost sa pojavom kliničkih simptoma (Tabela 4.20.).

Tabela 4.20. Univarijatna logistička regresiona analiza uticaja angiografskih parametara MM izmerenih u bazalnim uslovima u predikciji kliničkih simptoma kod bolesnika uključenih u studiju.

Univarijatna analiza	OR (95%CI for OR)	p vrednost	R ²	p vrednost HL testa
MLD MM (sistola)	0,025 (0,001-0,550)	0,023	0,156	0,125
MLD MM (rana dijastola)	0,071 (0,007-0,768)	0,029	0,142	0,846
MLD MM (sredina dijastole)	0,063 (0,006-0,648)	0,020	0,169	0,816
MLD MM (kasna dijastola)	0,052 (0,006-0,480)	0,009	0,213	0,448
%DS MM (sistola)	1,039 (0,972 -1,111)	0,263	0,038	0,516
%DS MM (rana dijastola)	1,037 (0,964-1,116)	0,326	0,028	0,080
%DS MM (sredina dijastole)	1,056 (0,971-1,148)	0,203	0,048	0,159
%DS MM (kasna dijastola)	1,089 (0,997-1,189)	0,058	0,111	0,530
%AS MM (sistola)	1,031 (0,971-1,095)	0,317	0,028	0,535
%AS MM (rana dijastola)	1,032 (0,976-1,090)	0,268	0,035	0,086
%AS MM (sredina dijastole)	1,044 (0,987-1,106)	0,135	0,065	0,123
%AS MM (kasna dijastola)	1,064 (1,004-1,129)	0,037	0,135	0,672
Dužina MM	1,008 (0,922-1,102)	0,868	0,001	0,331

Zavisna varijabla: klinički simptomi kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM). MLD - minimalni luminalni dijametar; MM - miokardni most; %DS - procenat dijametara stenozе; %AS - procenat area stenozе. OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL - Hosmer and Lemeshow test.

Tabela 4.21. ROC analiza. Dijagnostička vrednost minimalnog luminalnog dijametara (MLD) u sredini i na kraju dijastole, u bazalnim uslovima, u diferencijaciji bolesnika koji su imali "simptomatski" MM.

Varijable	AUC	SE	p vrednost	95% CI		Granična vrednost	Sn (%)	Sp (%)
				Donja granica	Gornja granica			
MLD MM (sredina dijastole)	0,752	0,083	0,013	0,589	0,916	1,58 mm	50 %	50 %
MLD MM (kasna dijastola)	0,776	0,082	0,006	0,615	0,936	1,85 mm	71 %	90 %

MLD - minimalni luminalni dijametar; MM - miokardni most; LAD - leva prednja desdenetna koronarna arterija. AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; CI - interval poverenja; Sn - senzitivnost; Sp - specifičnost.

Radi poređenja, vrednosti izmerenog MLD u sredini i na kraju dijastole su unesene u ROC analizu i predstavljene su (numerički) njihove dijagnostičke vrednosti u diferencijaciji bolesnika koji su imali "simptomatski" MM na LAD (Tabela 4.21.).

Granična (cut-off) vrednost MLD intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje "simptomatskog" MM na LAD je bila 1,58 mm, sa senzitivnošću od 50% i specifičnošću od 50%. Granična vrednost MLD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje "simptomatskog" MM na LAD je bila 1,85 mm, sa senzitivnošću od 71% i specifičnošću od 90%. Iz ove analize je jasno da je MLD manji od 1,85 mm na kraju dijastole, a ne MLD u sredini dijastole, bio bolji u diferencijaciji bolesnika koji su imali "simptomatski" MM na LAD.

Potom su uradjene dve nezavisne univarijatne logističke regresione analize: jedna za predikciju stabilne angine pektorisa (tipične i atipične), i druga za predikciju AKS (Tabela 4.22.). Ove analize su pokazale da nijedan angiografski parametar izmeren u bazalnim uslovima nije bio povezan sa pojavom AKS, ali je MLD intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa bio značajno povezan sa pojavom stabilne angine pektorisa. Multivarijatna logistička regresiona analiza takodje nije radjena zbog velike međusobne zavisnosti, odnosno multikolinearnosti između svih izmerenih angiografskih parametara. Univarijatnom analizom pokazano je da su MLD intramiokardnog segmenta LAD u sredini i na kraju dijastole imali najjaču povezanost sa pojavom tegoba po tipu stabilne angie pektorisa (Tabela 4.22.).

Radi poređenja, vrednosti izmerenog MLD u sredini i na kraju dijastole su unesene u ROC analizu i predstavljene su (numerički) njihove dijagnostičke vrednosti u diferencijaciji bolesnika sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektorisa (Tabela 4.23.).

Granična (cut-off) vrednost MLD intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za diskriminaciju bolesnika sa MM sa i bez tegoba po tipu stabilne angine pektorisa je bila 1,73 mm, sa senzitivnošću od 74% i specifičnošću od 71%. Granična vrednost MLD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za diskriminaciju bolesnika sa MM sa i bez tegoba po tipu stabilne angine pektorisa je bila 1,83 mm, sa senzitivnošću od 76% i specifičnošću od 76%. Iz ove analize je jasno da je MLD manji od 1,80 mm na kraju dijastole, a ne MLD u sredini dijastole, bio bolji u diferencijaciji bolesnika koji su imali tegobe po stabilne angine pektorisa.

Tabela 4.23. ROC analiza. Dijagnostička vrednost minimalnog luminalnog dijametra (MLD) u sredini i na kraju dijastole, u bazalnim uslovima, u diferencijaciji bolesnika koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris.

Varijable	AUC	SE	p vrednost	95% CI		Granična vrednost	Sn (%)	Sp (%)
				Donja granica	Gornja granica			
MLD MM (sredina dijastole)	0,683	0,076	0,021	0,534	0,832	1,73 mm	74 %	71 %
MLD MM (kasna dijastola)	0,697	0,075	0,013	0,549	0,845	1,80 mm	76 %	76 %

MLD - minimalni luminalni dijametar; MM - miokardni most; LAD - leva prednja desdenetna koronarna arterija. AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; CI - interval poverenja; Sn - senzitivnost; Sp - specifičnost.

Tabela 4.22. Dve univarijatne (binarne) logističke regresione analize uticaja angiografskih parametara MM izmerenih u bazalnim uslovima u predikciji tegoba po tipu stabilne angine pektoris i predikciji tegoba po tipu akutnog koronarnog sindroma kod bolesnika uključenih u studiju.

Univarijatna analiza	Simptomatski MM - SAP ^a				Simptomatski MM - AKS ^b			
	OR (95%CI for OR)	p	R ²	p vrednost HL testa	OR (95%CI for OR)	p	R ²	p vrednost HL testa
MLD MM (sistola)	0,095 (0,010-0,859)	0,036	0,117	0,547	1,456 (0,164-12,906)	0,736	0,003	0,449
MLD MM (rana dijastola)	0,126 (0,019-0,840)	0,032	0,113	0,515	0,267 (0,019-15,937)	0,487	0,013	0,869
MLD MM (sredina dijastole)	0,139 (0,024-0,797)	0,027	0,120	0,454	1,749 (0,262-11,692)	0,564	0,009	0,272
MLD MM (kasna dijastola)	0,125 (0,023-0,673)	0,015	0,143	0,059	0,125 (0,023-0,673)	0,586	0,008	0,334
%DS MM (sistola)	1,029 (0,978 -1,083)	0,266	0,031	0,295	0,991 (0,936 -1,049)	0,749	0,003	0,200
%DS MM (rana dijastola)	1,035 (0,977-1,096)	0,239	0,033	0,787	0,975 (0,912-1,043)	0,465	0,014	0,740
%DS MM (sredina dijastole)	1,055 (0,987-1,128)	0,117	0,061	0,884	0,964 (0,894-1,040)	0,344	0,024	0,742
%DS MM (kasna dijastola)	1,065 (0,996-1,140)	0,067	0,083	0,657	0,974 (0,905-1,050)	0,495	0,012	0,707
%AS MM (sistola)	1,035 (0,984-1,089)	0,178	0,044	0,463	0,980 (0,926-1,038)	0,495	0,012	0,486
%AS MM (rana dijastola)	1,026 (0,981-1,073)	0,261	0,030	0,704	0,986 (0,937-1,039)	0,603	0,007	0,454
%AS MM (sredina dijastole)	1,040 (0,992-1,090)	0,101	0,066	0,752	0,979 (0,929-1,031)	0,413	0,018	0,348
%AS MM (kasna dijastola)	1,064 (1,004-1,129)	0,037	0,082	0,684	0,989 (0,941-1,039)	0,655	0,005	0,315
Dužina MM	1,044 (0,997-1,092)	0,068	0,001	0,508	0,949 (0,854-1,055)	0,334	0,026	0,751

^aZavisna varijabla: stabilna angina pektoris (tipična i atipična); ^bzavisna varijabla: akutni koronarni sindrom. MLD - minimalni luminalni dijametar; MM - miokardni most; %DS - procenat dijametra stenoze; %AS - procenat area stenoze. OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL - Hosmer and Lemeshow test.

4.5.2. Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim nakon intrakoronarnog davanja nitroglicerina sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika uključenih u studiju

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja ispitivana je interakcija između postojanja kliničkih simptoma i promena vrednosti angiografskih parametara tokom celog srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a. Utvrđeno je da nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a nije bilo značajne interakcije između postojanja kliničkih simptoma i promena vrednosti RD LAD ($F=0,546$, $p=0,653$), MLD intramiokardnog segmenta arterije ($F=0,986$, $p=0,406$), procenta DS ($F=0,382$, $p=0,766$), i procenta AS ($F=2,016$, $p=0,122$). Potom je uradjeno testiranje medjugrupnih razlika za svaku fazu srčanog ciklusa posebno sa Bonferroni-jevom korekcijom (Tabela 4.24.).

U Tabeli 4.24. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja angiografskih parametara MM izmerenih QCA-om u različitim fazama srčanog ciklusa nakon intrakoronarnog davanja 200 µg Ntg-a, u odnosu na pojavu kliničkih simptoma kod bolesnika uključenih u studiju.

Nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a, utvrđeno je da se RD LAD i dužina MM nisu značajno razlikovali između dve ispitivane grupe bolesnika (Tabela 4.24.). Minimalni luminalni dijаметar intramiokardnog segmenta LAD je bio značajno manji u svim fazama srčanog ciklusa u grupi simptomatskih bolesnika sa MM u odnosu na grupu asimptomatskih (Tabela 4.24). Procentat DS i AS intramiokardnog segmenta LAD u fazi srednje i kasne dijastole su bili značajno veći u grupi simptomatskih bolesnika sa MM u odnosu na grupu asimptomatskih, ali ne i u fazi sistole i rane dijastole (Tabela 4.24).

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja ispitivana je interakcija između različitih oblika ishemijske bolesti srca i promena vrednosti angiografskih parametara tokom celog srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a. Utvrđeno je da nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a nije bilo značajne interakcije između različitih oblika ishemijske bolesti srca i promena vrednosti RD LAD ($F=0,790$, $p=0,579$), MLD intramiokardnog segmenta arterije ($F=0,625$, $p=0,710$), procenta DS ($F=0,285$, $p=0,943$), i procenta AS ($F=1,041$, $p=0,403$). Potom je uradjeno testiranje medjugrupnih razlika za svaku fazu srčanog ciklusa posebno sa Bonferroni-jevom korekcijom (Tabela 4.25).

U Tabeli 4.25. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja angiografskih parametara MM izmerenih QCA-om u različitim fazama srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a, u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika uključenih u studiju.

Tabela 4.24. Angiografski parametri MM izmereni kvantitativnom koronarnom angiografijom nakon intrakoronarnog davanja 200 µg nitroglicerina u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na pojavu kliničkih simptoma kod bolesnika uključenih u studiju.

Angiografski parametri	Simptomatski MM		Rezultat testiranja
	ne (n=10)	da (n=50)	
Referentni dijametar ± SD, mm			
Sistola	2,77 ± 0,41	2,54 ± 0,38	p=0,093 ^a
Početak dijastole	2,76 ± 0,41	2,56 ± 0,40	p=0,150 ^a
Sredina dijastole	2,78 ± 0,42	2,57 ± 0,40	p=0,137 ^a
Kraj dijastole	2,79 ± 0,42	2,58 ± 0,39	p=0,137 ^a
Minimalni luminalni dijametar ± SD, mm			
Sistola	1,12 ± 0,16	0,89 ± 0,34	p=0,002 ^a
Početak dijastole	1,57 ± 0,29	1,32 ± 0,31	p=0,020 ^a
Sredina dijastole	2,00 ± 0,36	1,67 ± 0,37	p=0,013 ^a
Kraj dijastole	2,12 ± 0,36	1,75 ± 0,38	p=0,007 ^a
Dijametar stenozе ± SD, mm			
Sistola	58,90 ± 5,78	64,55 ± 10,97	p=0,120 ^a
Početak dijastole	43,00 ± 7,63	48,61 ± 9,30	p=0,080 ^a
Sredina dijastole	27,70 ± 9,96	35,47 ± 8,88	p=0,016 ^a
Kraj dijastole	24,00 ± 9,04	32,37 ± 8,43	p=0,006 ^a
Area stenozе ± SD, mm			
Sistola	82,90 ± 4,59	86,42 ± 6,80	p=0,125 ^a
Početak dijastole	66,99 ± 8,90	72,73 ± 8,91	p=0,069 ^a
Sredina dijastole	47,05 ± 13,20	57,31 ± 11,40	p=0,014 ^a
Kraj dijastole	41,21 ± 13,35	53,62 ± 11,50	p=0,004 ^a
Dužina MM (sistola)	23,14 ± 8,96	23,49 ± 7,91	p=0,901 ^a

MM - miokardni most. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja.

^aJednofaktorska ANOVA ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške.

Tabela 4.25. Angiografski parametri MM izmereni kvantitativnom koronarnom angiografijom nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika uključenih u studiju.

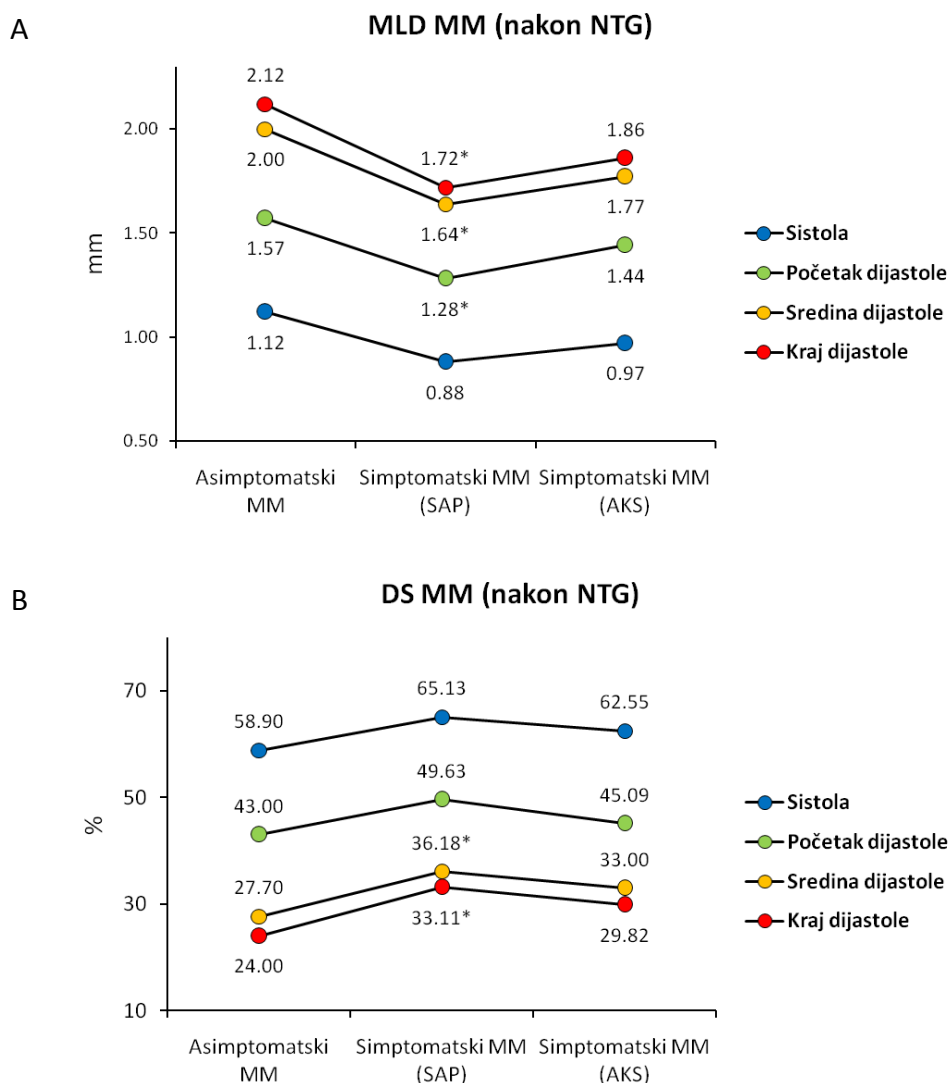
Angiografski parametri	Asimptomatski	Simptomatski	Simptomatski	Rezultat testiranja
	MM	MM - SAP	MM - AKS	
	n = 10	n = 38	n = 12	
Referentni dijametar ± SD, mm				
Sistola	2,77 ± 0,41	2,53 ± 0,38	2,58 ± 0,42	p=0,226 ^a
Početak dijastole	2,76 ± 0,41	2,54 ± 0,38	2,63 ± 0,45	p=0,287 ^a
Sredina dijastole	2,78 ± 0,42	2,55 ± 0,38	2,65 ± 0,44	p=0,256 ^a
Kraj dijastole	2,78 ± 0,42	2,56 ± 0,38	2,66 ± 0,42	p=0,256 ^a
Minimalni luminalni dijametar ± SD, mm				
Sistola	1,12 ± 0,16	0,88 ± 0,33	0,97 ± 0,36	p=0,075 ^a
Početak dijastole	1,57 ± 0,29	1,28 ± 0,31*	1,44 ± 0,26	p=0,020 ^a
Sredina dijastole	2,00 ± 0,36	1,64 ± 0,39*	1,77 ± 0,29	p=0,028 ^a
Kraj dijastole	2,12 ± 0,36	1,72 ± 0,40*	1,86 ± 0,31	p=0,015 ^a
Dijametar stenozе ± SD, mm				
Sistola	58,90 ± 5,78	65,13 ± 10,63	62,55 ± 12,40	p=0,232 ^a
Početak dijastole	43,00 ± 7,63	49,63 ± 9,98	45,09 ± 5,39	p=0,075 ^a
Sredina dijastole	27,70 ± 9,96	36,18 ± 9,44*	33,00 ± 6,34	p=0,034 ^a
Kraj dijastole	24,00 ± 9,04	33,11 ± 9,03*	29,82 ± 5,47	p=0,014 ^a
Area stenozе ± SD, mm				
Sistola	82,90 ± 4,59	86,95 ± 6,77	84,58 ± 6,88	p=0,177 ^a
Početak dijastole	66,99 ± 8,90	73,65 ± 9,44	69,55 ± 6,07	p=0,079 ^a
Sredina dijastole	47,05 ± 13,20	58,16 ± 12,00*	54,37 ± 8,87	p=0,033 ^a
Kraj dijastole	41,21 ± 13,35	54,56 ± 12,27*	50,39 ± 7,88	p=0,009 ^a
Dužina MM (sistola)	23,14 ± 8,96	23,63 ± 7,71	23,01 ± 8,94	p=0,968 ^a

Asimptomatski MM - grupa bolesnika sa MM koji nisu imali kliničke simptome i objektivne znake ishemije miokarda; Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta; MM - miokardni most, MLD - minimalni luminalni dijametar; DS - dijametar stenozе; AS area stenozе. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska ANOVA ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. *p<0,05 vs. asimptomatski MM.

U Tabeli 4.25. pokazano je da nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti RD LAD i dužine MM u različitim fazama srčanog ciklusa u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika. Sa druge strane, postojala je značajna razlika između srednjih vrednosti MLD intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika, osim u sistoli (sistola: $p=0,075$; rana dijastola: $p=0,020$; sredina dijastole: $p=0,028$; kasna dijastola: $p=0,015$). Naknadnim poređenjem predefinisanih grupa bolesnika uočeno je da je MLD intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama dijastole bio značajno manji u grupi bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične) u odnosu na grupu bolesnika sa asimptomatskim MM (rana dijastola: $p=0,024$; sredina dijastole: $p=0,023$; kasna dijastola: $p=0,012$), ali ne i u odnosu na grupu bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali AKS (rana dijastola: $p=0,264$; sredina dijastole: $p=0,552$; kasna dijastola: $p=0,503$) (Slika 4.12.A). Međutim, nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima MLD intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama dijastole između grupe bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali AKS i grupe asimptomatskih bolesnika (rana dijastola: $p=0,598$; sredina dijastole: $p=0,348$; kasna dijastola: $p=0,287$) (Slika 4.12.A).

Različito od bazalnih uslova, nakon ic. davanja Ntg-a postojala je značajna razlika i između srednjih vrednosti procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u fazi srednje i kasne dijastole u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika (sredina dijastole: $p=0,034$; kasna dijastola: $p=0,014$), ali ne i u fazama sistole i rane dijastole (sistola: $p=0,232$; rana dijastola: $p=0,075$) (Tabeli 4.25.). Naknadnim poređenjem predefinisanih grupa bolesnika utvrđeno je da je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u fazi srednje i kasne dijastole bio značajno veći u grupi bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične) u odnosu na grupu bolesnika sa asimptomatskim MM (sredina dijastole: $p=0,029$; kasna dijastola: $p=0,011$), ali ne i u odnosu na grupu bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali AKS (sredina dijastole: $p=0,563$; kasna dijastola: $p=0,501$) (Slika 4.12.B). Međutim, nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u ovim fazama dijastole između grupe bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali AKS i grupe asimptomatskih bolesnika (sredina dijastole: $p=0,380$; kasna dijastola: $p=0,269$) (Slika 4.12.B).

Isti rezultati dobijaju se i za procenat AS intramiokardnog segmenta LAD, što je i logično, jer se procenat DS i procenat AS izvode iz izmerenih vrednosti RD arterije i MLD na osnovu slične formule date u poglavlju 4.4.1.



Slika 4.12. Linijski dijagrami. A. Minimalni luminalni dijametetar (MLD), i B. procenat dijametara stenoze (DS) intramiokardnog segmenta arterije, u različitim fazama srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina (NTG), u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika sa miokardnim mostom (MM). Asimptomatski MM - grupa bolesnika sa MM koji nisu imali kliničke simptome i objektivne znake ishemije miokarda; Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta; * $<0,05$ vs. asimptomatski MM.

Univarijatna logistička regresiona analiza je pokazala da su MLD intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama dijastole, kao i procenat DS i procenat AS u fazi srednje i kasne dijastole, bili značajno povezani sa pojavom kliničkih simptoma kod bolesnika uključenih u studiju (Tabela 4.26.). Međutim, multivarijatna logistička regresiona analiza nije radjena zbog velike medjusobne zavisnosti, odnosno multikolinearnosti izmedju svih izmerenih angiografskih parametara. Univarijatnom analizom pokazano je da su MLD,

procenat DS i procenat AS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole imali najjaču povezanost sa pojavom kliničkih simptoma (Tabela 4.26.).

Radi poređenja, vrednosti procenta DS i procenta AS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole su unesene u ROC analizu i predstavljene su (numerički) njihove dijagnostičke vrednosti u diferencijaciji bolesnika koji su imali "simptomatski" MM na LAD (Tabela 4.27.).

Tabela 4.26. Univarijatna logistička regresiona analiza uticaja angiografskih parametara MM izmerenih nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina u predikciji kliničkih simptoma kod bolesnika uključenih u studiju.

Univarijatna analiza	OR (95%CI for OR)	p vrednost	R ²	p vrednost HL testa
MLD MM (sistola)	0,043 (0,002-0,951)	0,046	0,144	0,404
MLD MM (rana dijastola)	0,060 (0,005-0,707)	0,025	0,153	0,410
MLD MM (sredina dijastole)	0,101 (0,014-0,704)	0,021	0,164	0,658
MLD MM (kasna dijastola)	0,086 (0,012-0,610)	0,014	0,190	0,987
%DS MM (sistola)	1,132 (0,977 -1,191)	0,263	0,085	0,060
%DS MM (rana dijastola)	1,088 (0,990-1,196)	0,079	0,100	0,636
%DS MM (sredina dijastole)	1,111 (1,014-1,218)	0,024	0,169	0,664
%DS MM (kasna dijastola)	1,132 (1,026 -1,248)	0,013	0,209	0,860
%AS MM (sistola)	1,104 (0,970-1,255)	0,133	0,074	0,251
%AS MM (rana dijastola)	1,077 (0,992-1,169)	0,075	0,095	0,438
%AS MM (sredina dijastole)	1,080 (1,011-1,153)	0,021	0,167	0,189
%AS MM (kasna dijastola)	1,093 (1,002-1,169)	0,010	0,225	0,742
Dužina MM	1,006 (0,923-1,096)	0,899	<0,001	0,309

Zavisna varijabla: klinički simptomi kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM). MLD - minimalni luminalni dijametar; MM - miokardni most; %DS - procenat dijametra stenoze; %AS - procenat area stenoze. OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL - Hosmer and Lemeshow test.

Tabela 4.27. ROC analiza. Dijagnostička vrednost minimalnog luminalnog dijametra (MLD) procenta dijametra stenozе (DS) i procenta area stenozе (AS) intramiokardnog segmenta na kraju dijastole, nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina, u diferencijaciji bolesnika koji su imali "simptomatski" MM.

Varijable	AUC	SE	p vrednost	95% CI		Granična vrednost	Sn (%)	Sp (%)
				Donja granica	Gornja granica			
MLD MM (kasna dijastola)	0,771	0,076	0,007	0,622	0,921	1,92 mm	70 %	70 %
%DS MM (kasna dijastola)	0,749	0,087	0,014	0,578	0,920	28 %	71,4 %	80 %
%AS MM (kasna dijastola)	0,757	0,086	0,011	0,589	0,925	47%	71,4 %	80 %

MLD - minimalni luminalni dijametar; %DS - procenat dijametra stenozе; %AS - procenat area stenozе; LAD - leva prednja descendna koronarna arterija; MM - miokardni most. AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; CI - interval poverenja; Sn - senzitivnost; Sp - specifičnost.

Nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina, granična vrednost procenta DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje "simptomatskog" MM na LAD je bila 28%, sa senzitivnošću od 71,4% i specifičnošću od 80%. Granična vrednost procenta AS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje "simptomatskog" MM na LAD je bila 48%, sa senzitivnošću od 71,4% i specifičnošću od 80%. Vrednost ROC analize za procenat AS na kraju dijastole ista je kao i za procenat DS, a to je i logično jer se procenat AS izvodi iz formule za procenat DS (videti poglavlje 4.4.1.). Granična vrednost MLD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje "simptomatskog" MM na LAD je bila 1,92 mm, sa senzitivnošću od 70% i specifičnošću od 70%. Iz ove analize je jasno da je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole bio bolji u diferencijaciji bolesnika koji su imali "simptomatski" MM.

Potom su uradjene dve nezavisne univarijatne logističke regresione analize: jedna za predikciju stabilne angine pektoris (tipične i atipične), i druga za predikciju AKS (Tabela 4.28.). Ove analize su pokazale da nijedan angiografski parametar izmeren nakon ic. davanja Ntg-a nije bio povezan sa pojavom AKS, ali da su MLD, procenat DS i procenat AS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama dijastole bili značajno povezan sa pojavom stabilne angine pektoris. Multivarijatna logistička regresiona analiza takodje nije radjena zbog velike medjusobne zavisnosti, odnosno multikolinearnosti izmedju svih izmerenih angiografskih parametara. Univarijatnom analizom pokazano je da su MLD, procenat DS i procenat AS intramiokardnog segmenta na kraju dijastole imali najjaču povezanost sa pojavom stabilne angine pektoris (Tabela 4.28.).

Radi poređenja, vrednosti izmerenog MLD, procenta DS i procenta AS na kraju dijastole su unesene u ROC analizu i predstavljene su (numerički) njihove dijagnostičke vrednosti u diferencijaciji bolesnika koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (Tabela 4.29.).

Nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina, granična vrednost procenta DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje bolesnika sa i bez tegoba po tipu stabilne angine pektoris je bila 30%, sa senzitivnošću od 66% i specifičnošću od 67%. Granična vrednost procenta AS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje bolesnika sa i bez tegoba po tipu stabilne angine pektoris je bila 48%, sa senzitivnošću od 71% i specifičnošću od 62%. Granična vrednost MLD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje bolesnika sa i bez tegoba po tipu stabilne angine pektoris je bila 1,80 mm, sa senzitivnošću od 63% i specifičnošću od 76%. Iz ove analize je jasno da je MLD manji od 1,80 mm na kraju dijastole, a ne procenat DS ili procenat AS na kraju dijastole, bio bolji u diferencijaciji bolesnika koji su imali tegobe po stabilne angine pektoris.

Tabela 4.28. Dve univarijatne (binarne) logističke regresione analize uticaja angiografskih parametara MM izmerenih nakon ic. davanja nitroglicerina u predikciji tegoba po tipu stabilne angine pektoris i predikciji tegoba po tipu akutnog koronarnog sindroma kod bolesnika uključenih u studiju.

Univarijatna analiza	Simptomatski MM - SAP ^a				Simptomatski MM - AKS ^b			
	OR (95%CI for OR)	p	R ²	p vrednost HL testa	OR (95%CI for OR)	p	R ²	p vrednost HL testa
MLD MM (sistola)	0,138 (0,018-1,031)	0,054	0,099	0,331	2,039 (0,248-16,761)	0,508	0,012	0,816
MLD MM (rana dijastola)	0,074 (0,035-0,772)	0,021	0,160	0,805	2,971 (0,371-23,789)	0,305	0,029	0,367
MLD MM (sredina dijastole)	0,178 (0,038-0,829)	0,028	0,120	0,106	1,726 (0,337-8,847)	0,513	0,011	0,369
MLD MM (kasna dijastola)	0,168 (0,038-0,743)	0,019	0,137	0,803	1,630 (0,336-7,892)	0,544	0,010	0,335
%DS MM (sistola)	1,047 (0,985 -1,113)	0,137	0,058	0,306	0,979 (0,915 -1,047)	0,533	0,011	0,448
%DS MM (rana dijastola)	1,085 (1,007-1,169)	0,032	0,124	0,868	0,956 (0,883-1,034)	0,262	0,036	0,354
%DS MM (sredina dijastole)	1,074 (1,007-1,146)	0,031	0,118	0,748	0,969 (0,903-1,039)	0,376	0,021	0,433
%DS MM (kasna dijastola)	1,087 (1,015-1,166)	0,018	0,144	0,310	0,971 (0,903-1,043)	0,421	0,017	0,050
%AS MM (sistola)	1,085 (0,990-1,190)	0,082	0,076	0,226	0,949 (0,854-1,055)	0,334	0,026	0,751
%AS MM (rana dijastola)	1,074 (1,004-1,149)	0,037	0,110	0,974	0,964 (0,898-1,036)	0,325	0,026	0,359
%AS MM (sredina dijastole)	1,054 (1,004-1,106)	0,033	0,112	0,963	0,978 (0,928-1,031)	0,417	0,018	0,400
%AS MM (kasna dijastola)	1,061 (1,011-1,114)	0,017	0,144	0,183	0,982 (0,934 -1,033)	0,487	0,013	0,299
Dužina MM	1,009 (0,943-1,079)	0,797	0,002	0,436	0,978 (0,901-1,060)	0,586	0,008	0,455

^aZavisna varijabla: stabilna angina pektoris (tipična i atipična); ^bzavisna varijabla: akutni koronarni sindrom. MLD - minimalni luminalni dijametar; MM - miokardni most; %DS - procenat dijametra stenozе; %AS - procenat area stenozе. OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL - Hosmer and Lemeshow test.

Tabela 4.29. ROC analiza. Dijagnostička vrednost minimalnog luminalnog dijametra (MLD), procenta dijametra stenozе (DS) i procenta area stenozе (AS) na kraju dijastole, nakon ic. 200 µg nitroglicerina u diferencijaciji bolesnika koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pectoris.

Varijable	AUC	SE	p vrednost	95% CI		Granična vrednost	Sn (%)	Sp (%)
				Donja granica	Gornja granica			
MLD MM (kasna dijastola)	0,706	0,068	0,009	0,572	0,840	1,80 mm	63 %	76 %
%DS MM (kasna dijastola)	0,677	0,070	0,025	0,540	0,814	30%	66 %	67 %
%AS MM (kasna dijastola)	0,683	0,69	0,021	0,547	0,819	48 %	71 %	62 %

MLD - minimalni luminalni dijametar; %DS - procenat dijametra stenozе; %AS - procenat area stenozе; MM - miokardni most. AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; CI - interval poverenja; Sn - senzitivnost; Sp - specifičnost.

4.5.3. Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim nakon intravenskog davanja dobutamina sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika uključenih u studiju

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja ispitivana je interakcija između postojanja kliničkih simptoma i promena vrednosti angiografskih parametara tokom celog srčanog ciklusa nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina. Utvrđeno je da nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina nije bilo značajne interakcije između postojanja kliničkih simptoma i promena RD LAD ($F=0,706$, $p=0,552$), MLD intramiokardnog segmenta arterije ($F=0,270$, $p=0,846$), procenta DS ($F=0,696$, $p=0,559$), i procenta AS ($F=2,307$, $p=0,087$). Potom je urađeno testiranje međugrupnih razlika za svaku fazu srčanog ciklusa posebno sa Bonferroni-jevom korekcijom (Tabela 4.30.).

U Tabeli 4.30. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja angiografskih parametara MM izmerenih QCA-om u različitim fazama srčanog ciklusa nakon intravenskog davanja maksimalne doze dobutamina, u odnosu na pojavu kliničkih simptoma kod bolesnika uključenih u studiju.

Nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, utvrđeno je da se RD LAD i dužina MM nisu značajno razlikovali između dve ispitivane grupe bolesnika (Tabela 4.30.). Minimalni luminalni dijametar intramiokardnog segmenta LAD je bio značajno manji u svim

fazama srčanog ciklusa u grupi simptomatskih bolesnika sa MM u odnosu na grupu asimptomatskih (Tabela 4.30). Procenat DS intramiokardnog segmenta LAD je u svim fazama srčanog ciklusa, osim u fazi rane dijastole, bio značajno veći u grupi simptomatskih bolesnika sa MM u odnosu na grupu asimptomatskih (Tabela 4.30). U fazi rane dijastole, procenat DS je bio granično veći u grupi simptomatskih bolesnika sa MM u odnosu na grupu asimptomatskih ($54,33 \pm 12,74$ vs. $45,70 \pm 11,04\%$, $p=0,051$) (Tabela 4.30). Procenat AS intramiokardnog segmenta LAD je u svim fazama srčanog ciklusa bio značajno veći u grupi simptomatskih bolesnika sa MM u odnosu na grupu asimptomatskih (Tabela 4.30).

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja ispitivana je interakcija između različitih oblika ishemijske bolesti srca i promena vrednosti angiografskih parametara tokom celog srčanog ciklusa nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina. Utvrđeno je da nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina nije bilo značajne interakcije između različitih oblika ishemijske bolesti srca i promena vrednosti RD LAD ($F=0,428$, $p=0,859$), MLD intramiokardnog segmenta arterije ($F=0,374$, $p=0,894$), procenta DS ($F=0,374$, $p=0,894$), i procenta AS ($F=1,949$, $p=0,079$). Potom je uradjeno testiranje međugrupnih razlika za svaku fazu srčanog ciklusa posebno sa Bonferroni-jevom korekcijom (Tabela 4.31).

U Tabeli 4.31. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja angiografskih parametara MM izmerenih QCA-om u različitim fazama srčanog ciklusa nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika uključenih u studiju.

Tabela 4.30. Angiografski parametri MM izmereni kvantitativnom koronarnom angiografijom nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na pojavu kliničkih simptoma kod bolesnika uključenih u studiju.

Angiografski parametri	Simptomatski MM		Rezultat testiranja
	ne (n=10)	da (n=50)	
Referentni dijametar \pm SD, mm			
Sistola	2,65 \pm 0,35	2,48 \pm 0,37	p=0,172 ^a
Početak dijastole	2,67 \pm 0,35	2,49 \pm 0,37	p=0,176 ^a
Sredina dijastole	2,69 \pm 0,38	2,50 \pm 0,36	p=0,134 ^a
Kraj dijastole	2,69 \pm 0,35	2,51 \pm 0,37	p=0,162 ^a
Minimalni luminalni dijametar \pm SD, mm			
Sistola	0,88 \pm 0,21	0,54 \pm 0,32	p<0,001 ^a
Početak dijastole	1,48 \pm 0,24	1,15 \pm 0,38	p=0,009 ^a
Sredina dijastole	1,84 \pm 0,26	1,48 \pm 0,35	p=0,003 ^a
Kraj dijastole	1,94 \pm 0,25	1, 57 \pm 0,35	p=0,002 ^a
Dijametar stenozе \pm SD, mm			
Sistola	66,90 \pm 7,47	78,53 \pm 12,00	p=0,001 ^a
Početak dijastole	45,70 \pm 11,04	54,33 \pm 12,74	p=0,051 ^a
Sredina dijastole	31,20 \pm 9,15	40,84 \pm 9,53	p=0,005 ^a
Kraj dijastole	26,90 \pm 9,34	37,73 \pm 9,08	p=0,001 ^a
Area stenozе \pm SD, mm			
Sistola	88,46 \pm 4,60	93,99 \pm 5,18	p=0,003 ^a
Početak dijastole	67,72 \pm 10,66	77,44 \pm 10,95	p=0,013 ^a
Sredina dijastole	51,79 \pm 12,54	64,12 \pm 10,99	p=0,003 ^a
Kraj dijastole	45,96 \pm 14,08	60,34 \pm 10,88	p=0,001 ^a
Dužina MM (sistola)	25,56 \pm 7,44	26,41 \pm 8,45	p=0,778 ^a

MM - miokardni most. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja.

^aJednofaktorska ANOVA ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške.

Tabela 4.31. Angiografski parametri MM izmereni kvantitativnom koronarnom angiografijom nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika uključenih u studiju.

Angiografski parametri	Asimptomatski	Simptomatski	Simptomatski	Rezultat testiranja
	MM	MM - SAP	MM - AKS	
	n = 10	n = 38	n = 12	
Referentni dijametar ± SD, mm				
Sistola	2,77 ± 0,41	2,53 ± 0,38	2,58 ± 0,42	p=0,226 ^a
Početak dijastole	2,76 ± 0,41	2,54 ± 0,38	2,63 ± 0,45	p=0,287 ^a
Sredina dijastole	2,78 ± 0,42	2,55 ± 0,38	2,65 ± 0,44	p=0,256 ^a
Kraj dijastole	2,78 ± 0,42	2,56 ± 0,38	2,66 ± 0,42	p=0,256 ^a
Minimalni luminalni dijametar ± SD, mm				
Sistola	0,88 ± 0,21	0,50 ± 0,33*	0,66 ± 0,26	p=0,003 ^a
Početak dijastole	1,48 ± 0,24	1,09 ± 0,39*	1,33 ± 0,27	p=0,005 ^a
Sredina dijastole	1,84 ± 0,26	1,42 ± 0,35*	1,68 ± 0,28	p=0,001 ^a
Kraj dijastole	1,94 ± 0,26	1,51 ± 0,36*†	1,78 ± 0,27	p=0,001 ^a
Dijametar stenozе ± SD, mm				
Sistola	66,90 ± 7,47	79,95 ± 12,04*	73,64 ± 10,99	p=0,005 ^a
Početak dijastole	45,70 ± 11,04	56,11 ± 13,68*	48,18 ± 5,74	p=0,017 ^a
Sredina dijastole	31,20 ± 9,15	42,66 ± 9,65*†	34,55 ± 5,94	p=0,001 ^a
Kraj dijastole	26,90 ± 9,34	39,55 ± 9,14*†	31,45 ± 5,54	p<0,001 ^a
Area stenozе ± SD, mm				
Sistola	88,46 ± 4,60	94,50 ± 5,28*	92,23 ± 4,59	p=0,005 ^a
Početak dijastole	67,72 ± 10,66	78,75 ± 11,72*	72,90 ± 6,20	p=0,014 ^a
Sredina dijastole	51,79 ± 12,54	66,19 ± 11,02*†	56,98 ± 7,61	p=0,001 ^a
Kraj dijastole	45,96 ± 14,08	62,63 ± 10,78*†	52,42 ± 7,02	p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola)	25,56 ± 7,44	26,77 ± 8,73	25,20 ± 9,55	p=0,838 ^a

Asimptomatski MM - grupa bolesnika sa MM koji nisu imali kliničke simptome i objektivne znake ishemije miokarda; Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta; MM - miokardni most, MLD - minimalni luminalni dijametar; DS - dijametar stenozе; AS - area stenozе. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska ANOVA ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. *p<0,05 vs. asimptomatski MM; †p<0,05 vs. simptomatski MM-AKS.

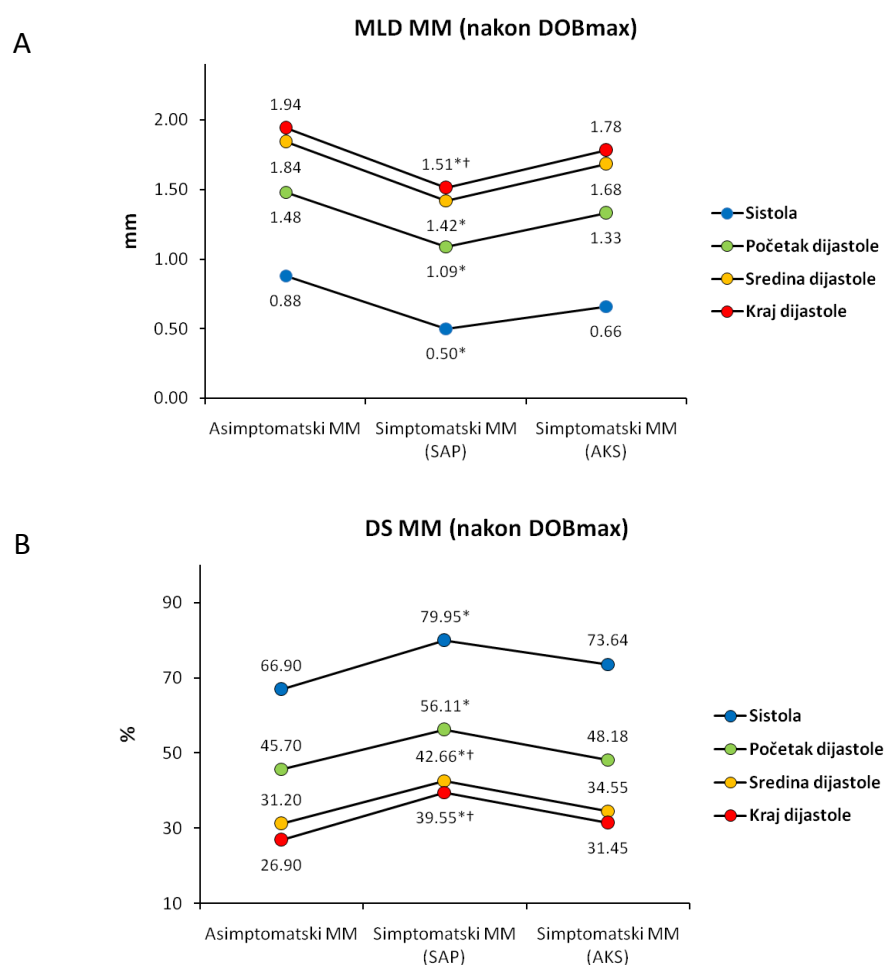
U Tabeli 4.31. pokazano je da nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti RD LAD i d-užine MM u različitim fazama srčanog ciklusa u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika. Sa druge strane, postojala je značajna razlika između srednjih vrednosti MLD intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika (sistola: $p=0,003$; rana dijastola: $p=0,005$; sredina dijastole: $p=0,001$; kasna dijastola: $p=0,001$). Naknadnim poređenjem predefinisanih grupa bolesnika utvrđeno je da je MLD intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa bio značajno manji u grupi bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične) u odnosu na grupu bolesnika sa asimptomatskim MM (sistola: $0,002$; rana dijastola: $p=0,007$; sredina dijastole: $p=0,002$; kasna dijastola: $p=0,001$) (Slika 4.13.A). Takođe, pokazano je i da je MLD na kraju dijastole, bio značajno manji u grupi bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične), dok je MLD u sredini dijastole bio na granici statističke značajnosti, u odnosu na grupu bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali AKS (sistola: $0,283$; rana dijastola: $p=0,123$; sredina dijastole: $p=0,058$; kasna dijastola: $p=0,042$) (Slika 4.13.A). Međutim, nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima MLD intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa između grupe bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali AKS i grupe asimptomatskih bolesnika (sistola: $0,219$; rana dijastola: $p=0,589$; sredina dijastole: $p=0,507$; kasna dijastola: $p=0,487$) (Slika 4.13.A).

Nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, postojala je značajna razlika i između srednjih vrednosti procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika (sistola: $p=0,005$; $p=0,007$; sredina dijastole: $p=0,001$; kasna dijastola: $p<0,001$) (Tabeli 4.31.). Naknadnim poređenjem predefinisanih grupa bolesnika utvrđeno je da je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa bio značajno veći u grupi bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične) u odnosu na grupu bolesnika sa asimptomatskim MM (sistola: $p=0,005$; rana dijastola: $p=0,043$; sredina dijastole: $p=0,002$; kasna dijastola: $p<0,001$) (Slika 4.13.B). Takođe, pokazano je i da je procenat DS u sredini i na kraju dijastole, bio značajno veći u grupi bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične) u odnosu na grupu bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali AKS (sistola: $0,238$; rana dijastola: $p=0,149$; sredina dijastole: $p=0,029$; kasna dijastola: $p=0,022$) (Slika 4.13.B). Međutim, nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u ovim fazama dijastole između grupe bolesnika sa

simptomatskim MM koji su imali AKS i grupe asimptomatskih bolesnika (sistola: $p=0,363$; rana dijastola: $p=0,954$; sredina dijastole: $p=0,674$; kasna dijastola: $p=0,455$) (Slika 4.13.B).

Isti rezultati dobijaju se i za procenat AS intramiokardnog segmenta LAD, što je i logično, jer se procenat DS i procenat AS izvode iz izmerenih vrednosti RD arterije i MLD na osnovu slične formule date u poglavlju 4.4.1.

Dakle, nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, utvrđeno je da je MLD intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole bio značajano manji, dok je procenat DS u sredini i na kraju dijastole bio značajno veći u grupi bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične) u odnosu na druge dve ispitivane grupe bolesnika (Slika 4.13.A i B).



Slika 4.13. Linijski dijagrami. A. Minimalni luminalni dijametetar (MLD), i B. procenat dijametara stenoze (DS) intramiokardnog segmenta arterije, u različitim fazama srčanog ciklusa nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax), u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika sa miokardnim mostom (MM). Asimptomatski MM - grupa bolesnika sa MM koji nisu imali kliničke simptome i objektivne znake ishemijske miokarda; Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta; * $<0,05$ vs. asimptomatski MM; † $p<0,05$ vs. simptomatski MM-AKS.

Univarijatna logistička regresiona analiza je pokazala da su svi izmereni angiografski parametri u svim fazama srčanog ciklusa, osim procenta DS u fazi rane dijastole, bili značajno povezani sa pojavom kliničkih simptoma kod bolesnika uključenih u studiju (Tabela 4.32.). Međutim, multivarijatna logistička regresiona analiza nije radjena zbog velike međusobne zavisnosti, odnosno multikolinearnosti izmedju svih izmerenih angiografskih parametara. Univarijatnom analizom pokazano je da su MLD u sistoli, procenat DS i procenat AS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole imali najjaču povezanost sa pojavom kliničkih simptoma (Tabela 4.32.).

Tabela 4.32. Univarijatna logistička regresiona analiza uticaja angiografskih parametara MM izmerenih nakon iv. maksimalne doze dobutamina u predikciji kliničkih simptoma kod bolesnika uključenih u studiju.

Univarijatna analiza	OR (95%CI for OR)	p vrednost	R ²	p vrednost HL testa
MLD MM (sistola)	0,011 (0,001-0,309)	0,008	0,280	0,307
MLD MM (rana dijastola)	0,045 (0,004-0,556)	0,016	0,205	0,408
MLD MM (sredina dijastole)	0,041 (0,004-0,441)	0,008	0,230	0,368
MLD MM (kasna dijastola)	0,039 (0,004-0,412)	0,007	0,246	0,758
%DS MM (sistola)	1,120 (1,023 -1,227)	0,014	0,243	0,887
%DS MM (rana dijastola)	1,068 (0,998-1,143)	0,057	0,119	0,127
%DS MM (sredina dijastole)	1,135 (1,030-1,252)	0,011	0,236	0,604
%DS MM (kasna dijastola)	1,166 (1,047 -1,299)	0,005	0,304	0,459
%AS MM (sistola)	1,231 (1,056-1,435)	0,008	0,235	0,861
%AS MM (rana dijastola)	1,082 (1,012-1,158)	0,021	0,166	0,276
%AS MM (sredina dijastole)	1,103 (1,026-1,187)	0,008	0,243	0,705
%AS MM (kasna dijastola)	1,117 (1,035-1,206)	0,005	0,302	0,250
Dužina MM	1,012 (0,933-1,097)	0,773	0,002	0,989

Zavisna varijabla: klinički simptomi kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM). MM - miokardni most; MLD - minimalni luminalni dijametar; %DS - procenat dijametra stenozе; %AS - procenat area stenozе. OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL - Hosmer and Lemeshow test.

Radi poređenja, vrednosti MLD u sistoli, procenat DS i procenat AS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole su unesene u ROC analizu i predstavljene su (numerički) njihove dijagnostičke vrednosti u diferencijaciji bolesnika koji su imali "simptomatski" MM na LAD (Tabela 4.33.).

Nakon davanja iv. maksimalne doze dobutamina, granična vrednost MLD intramiokardnog segmenta LAD u sistoli koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje "simptomatskog" MM na LAD je bila 0,78 mm, sa senzitivnošću od 80% i specifičnošću od 80%. Granična vrednost procenta DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje "simptomatskog" MM na LAD je bila 35%, sa senzitivnošću od 61% i specifičnošću od 80%. S obzirom da je procenat DS zavistan od MLD, uradili smo i ROC analizu za MLD intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole. Granična vrednost MLD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje "simptomatskog" MM na LAD je bila 1,80 mm, sa senzitivnošću od 76% i specifičnošću od 90%. Granična vrednost procenta AS na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje "simptomatskog" MM na LAD je bila 56%, sa senzitivnošću od 61% i specifičnošću od 70%. Iz ove analize je jasno da je procenat MLD intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole bio bolji u diferencijaciji bolesnika koji su imali "simptomatski" MM.

Tabela 4.33. ROC analiza. Dijagnostička vrednost minimalnog luminalnog dijametra (MLD) u sistoli i na kraju dijastole, procenta dijametra stenozе (DS) i procenta area stenozе (AS) na kraju dijastole, nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u diferencijaciji bolesnika koji su imali "simptomatski" MM.

Varijable	AUC	SE	p vrednost	95% CI		Granična vrednost	Sn (%)	Sp (%)
				Donja granica	Gornja granica			
MLD MM (sistola)	0,815	0,069	0,002	0,680	0,951	0,78 mm	80 %	80 %
MLD MM (kasna dijastola)	0,816	0,059	0,002	0,700	0,932	1,80 mm	76 %	90 %
%DS MM (kasna dijastola)	0,791	0,081	0,004	0,632	0,949	35 %	61 %	80 %
%AS MM (kasna dijastola)	0,786	0,086	0,005	0,617	0,954	56 %	61 %	70 %

MLD - minimalni luminalni dijametar; %DS - procenat dijametra stenozе; %AS - procenat area stenozе; MM - miokardni most. AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; CI - interval poverenja; Sn - senzitivnost; Sp - specifičnost.

Potom su uradjene dve nezavisne univarijatne logističke regresione analize: jedna za predikciju stabilne angine pektoris (tipične i atipične), i druga za predikciju AKS (Tabela 4.34.). Ove analize su pokazale da nijedan angiografski parametar izmeren nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina nije bio povezan sa pojavom AKS, ali da su svi izmereni angiografski parametri u svim fazama srčanog ciklusa, osim procenta AS intramiokardnog segmenta LAD, bili značajno povezani sa pojavom stabilne angine pektoris. Međutim, multivarijatna logistička regresiona analiza nije radjena zbog velike medjusobne zavisnosti, odnosno multikolinearnosti izmedju svih izmerenih angiografskih parametara. Univarijatnom analizom pokazano je da su procenat DS u sredini i na kraju dijastole, potom procenat AS i MLD na kraju dijastole imali najjaču povezanost sa pojavom tegoba po tipu stabilne angine pektoris (Tabela 4.34.).

Radi poređenja, vrednosti izmerenog procenta DS u sredini i na kraju dijastole, potom procenta AS i MLD na kraju dijastole su unesene u ROC analizu i predstavljene su (numerički) njihove dijagnostičke vrednosti u diferencijaciji bolesnika koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (Tabela 4.35.).

Granična vrednost procenta DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za diskriminaciju bolesnika sa MM sa i bez tegoba po tipu stabilne angine pektoris je bila 33%, sa senzitivnošću od 71% i specifičnošću od 76%. Granična vrednost procenta AS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za diskriminaciju bolesnika sa MM sa i bez tegoba po tipu stabilne angine pektoris je bila 58%, sa senzitivnošću od 71% i specifičnošću od 76%. Vrednost ROC analize za procenat AS na kraju dijastole ista je kao i za procenat DS, a to je i logično, jer se procenat AS izvodi iz formule za procenat DS (videti poglavlje 4.4.1.). Granična vrednost procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za diskriminaciju bolesnika sa MM sa i bez tegoba po tipu stabilne angine pektoris je bila 36%, sa senzitivnošću od 79% i specifičnošću od 71%. Granična vrednost MLD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje simptomatskog MM na LAD je bila 1,80 mm, sa senzitivnošću od 84% i specifičnošću od 71%. Iz ove analize je jasno da je MLD na kraju dijastole manji od 1,80 mm bio najbolji u diferencijaciji bolesnika koji su imali tegobe po stabilne angine pektoris.

Tabela 4.34. Dve univarijatne (binarne) logističke regresione analize uticaja angiografskih parametara MM izmerenih nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u predikciji tegoba po tipu stabilne angine pektoris i predikciji tegoba po tipu akutnog koronarnog sindroma kod bolesnika uključenih u studiju.

Univarijatna analiza	Simptomatski MM - SAP ^a				Simptomatski MM - AKS ^b			
	OR (95%CI for OR)	p	R ²	p vrednost HL testa	OR (95%CI for OR)	p	R ²	p vrednost HL testa
MLD MM (sistola)	0,057 (0,008-0,427)	0,005	0,204	0,617	2,397 (0,320-17,949)	0,395	0,020	0,047
MLD MM (rana dijastola)	0,062 (0,009-0,430)	0,005	0,224	0,773	3,260 (0,515-20,627)	0,209	0,044	0,256
MLD MM (sredina dijastole)	0,041 (0,005-0,316)	0,002	0,267	0,294	3,843 (0,603-24,501)	0,154	0,055	0,787
MLD MM (kasna dijastola)	0,039 (0,005-0,289)	0,001	0,286	0,410	3,877 (0,635-23,663)	0,142	0,059	0,345
%DS MM (sistola)	1,080 (1,022 -1,140)	0,006	0,197	0,587	0,969 (0,917 -1,026)	0,280	0,033	0,497
%DS MM (rana dijastola)	1,072 (1,015-1,134)	0,013	0,170	0,490	0,958 (0,904-1,015)	0,144	0,062	0,040
%DS MM (sredina dijastole)	1,140 (1,052-1,235)	0,001	0,305	0,728	0,933 (0,867-1,005)	0,067	0,099	0,341
%DS MM (kasna dijastola)	1,160 (1,064-1,264)	0,001	0,350	0,423	0,933 (0,867-1,005)	0,066	0,099	0,520
%AS MM (sistola)	1,085 (0,990-1,190)	0,082	0,076	0,226	0,956 (0,851-1,074)	0,450	0,015	0,451
%AS MM (rana dijastola)	1,158 (1,038-1,292)	0,008	0,170	0,550	0,971 (0,918-1,027)	0,301	0,029	0,330
%AS MM (sredina dijastole)	1,075 (1,016-1,138)	0,012	0,167	0,664	0,952 (0,900-1,007)	0,084	0,083	0,211
%AS MM (kasna dijastola)	1,106 (1,040-1,177)	0,001	0,293	0,154	0,952 (0,902 -1,005)	0,076	0,088	0,018
Dužina MM	1,020 (0,957-1,087)	0,548	0,009	0,597	0,965 (0,892-1,043)	0,364	0,023	0,367

^aZavisna varijabla: stabilna angina pektoris (tipična i atipična); ^bzavisna varijabla: akutni koronarni sindrom. MLD - minimalni luminalni dijametar; MM - miokardni most; %DS - procenat dijametara stenozе; %AS - procenat area stenozе. OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL - Hosmer and Lemeshow test.

Tabela 4.35. ROC analiza. Dijagnostička vrednost minimalnog luminalnog dijametra (MLD) na kraju dijastole, procenta dijametra stenozе (DS) u sredini i na kraju dijastole, i procenta area stenozе (AS) na kraju dijastole, nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, u diferencijaciji bolesnika koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris.

Varijable	AUC	SE	p vrednost	95% CI		Granična vrednost	Sn (%)	Sp (%)
				Donja granica	Gornja granica			
MLD MM (kasna dijastola)	0,803	0,057	<0,001	0,691	0,916	1,80 mm	84 %	71 %
%DS MM (sredina dijastole)	0,775	0,061	0,001	0,656	0,894	36 %	79 %	71 %
%DS MM (kasna dijastola)	0,794	0,058	<0,001	0,680	0,908	35 %	71 %	76%
%AS MM (kasna dijastola)	0,799	0,57	<0,001	0,687	0,912	58%	71 %	76 %

MLD - minimalni luminalni dijametar; %DS - procenat dijametra stenozе; %AS - procenat area stenozе; MM - miokardni most; LAD - leva prednja desdenetna koronarna arterija. AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; CI - interval poverenja; Sn - senzitivnost; Sp - specifičnost.

4.6. Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim putem kvantitativne koronarne angiografije sa rezultatima stres-ehokardiografskog testa

4.6.1. Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim u bazalnim uslovima u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa

Kod 19 (32%) bolesnika stres-ehokardiografski (SEHO) test je bio ehokardiografski pozitivan za ishemiју miokarda u zoni vaskularizacije LAD na kojoj je otkriveno postojanje izolovanog MM.

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja ispitivana je interakcija izmedju rezultata SEHO testa i promena vrednosti angiografskih parametara tokom celog srčanog ciklusa u bazalnim uslovima. Utvrđeno je da u bazalnim uslovima nije bilo značajne interakcije izmedju rezultata SEHO testa i promena vrednosti RD LAD ($F=0,969$, $p=0,414$), MLD intramiokardnog segmenta arterije ($F=0,702$, $p=0,555$), procenta DS ($F=0,343$, $p=0,794$), i procenta AS ($F=0,691$, $p=0,561$). Potom je uradjeno testiranje medjugrupnih

razlika za svaku fazu srčanog ciklusa posebno sa Bonferroni-jevom korekcijom (Tabela 4.36.).

U Tabeli 4.36. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja angiografskih parametara MM izmerenih QCA-om u bazalnim uslovima i u različitim fazama srčanog ciklusa u odnosu na rezultate SEHO testa.

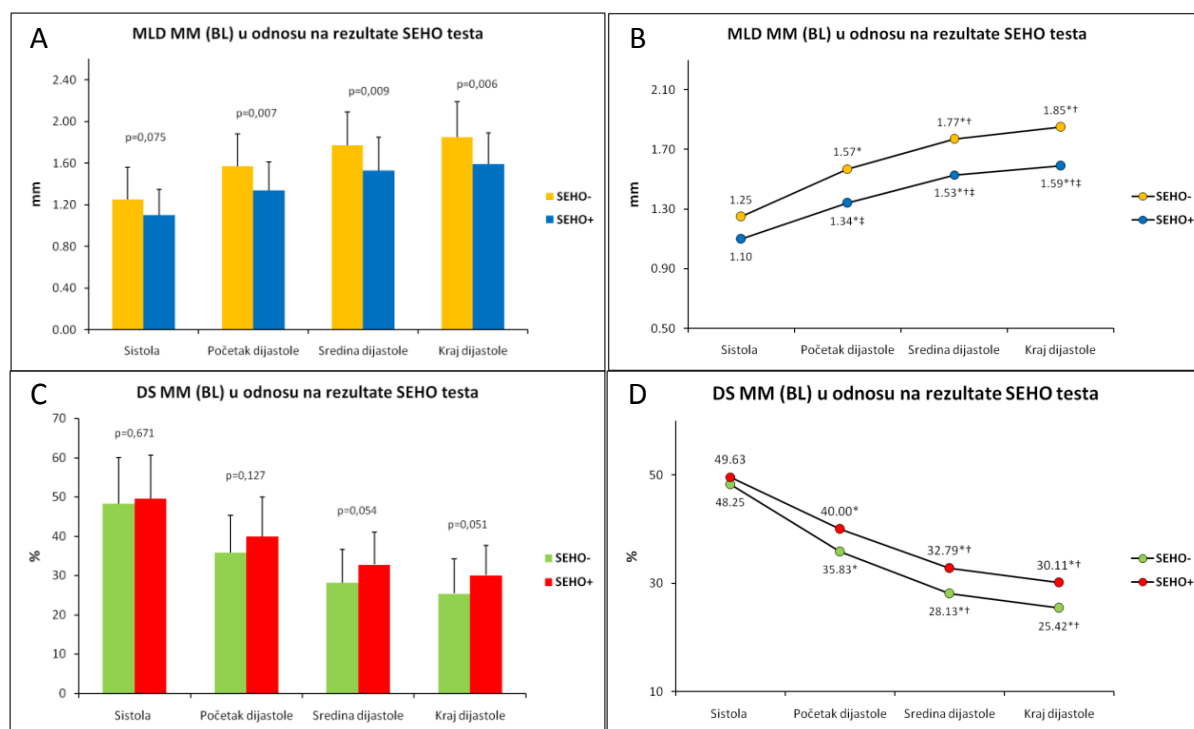
Tabela 4.36. Angiografski parametri MM izmereni kvantitativnom koronarnom angiografijom u bazalnim uslovima u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa kod bolesnika uključenih u studiju.

Angiografski parametri	SEHO- ne (n=41)	SEHO+ da (n=19)	Rezultat testiranja
Referentni dijametar \pm SD, mm			
Sistola	2,43 \pm 0,40	2,20 \pm 0,35	p=0,033 ^a
Početak dijastole	2,46 \pm 0,40	2,25 \pm 0,37	p=0,051 ^a
Sredina dijastole	2,46 \pm 0,40	2,26 \pm 0,38	p=0,078 ^a
Kraj dijastole	2,49 \pm 0,39	2,28 \pm 0,39	p=0,054 ^a
Minimalni luminalni dijametar \pm SD, mm			
Sistola	1,25 \pm 0,31	1,10 \pm 0,25	p=0,075 ^a
Početak dijastole	1,57 \pm 0,31	1,34 \pm 0,27	p=0,007 ^a
Sredina dijastole	1,77 \pm 0,32	1,53 \pm 0,32	p=0,009 ^a
Kraj dijastole	1,85 \pm 0,34	1,59 \pm 0,30	p=0,006 ^a
Dijametar stenozе \pm SD, mm			
Sistola	48,25 \pm 11,86	49,63 \pm 11,05	p=0,671 ^a
Početak dijastole	35,83 \pm 9,52	40,00 \pm 9,99	p=0,127 ^a
Sredina dijastole	28,13 \pm 8,60	32,79 \pm 8,34	p=0,054 ^a
Kraj dijastole	25,42 \pm 8,80	30,11 \pm 7,59	p=0,051 ^a
Area stenozе \pm SD, mm			
Sistola	71,80 \pm 11,43	73,24 \pm 10,30	p=0,643 ^a
Početak dijastole	57,87 \pm 12,46	63,08 \pm 11,20	p=0,128 ^a
Sredina dijastole	47,47 \pm 12,51	53,78 \pm 10,95	p=0,065 ^a
Kraj dijastole	44,11 \pm 13,13	50,51 \pm 10,66	p=0,069 ^a
Dužina MM (sistola)	20,31 \pm 8,30	19,12 \pm 6,53	p=0,585 ^a

SEHO- - grupa bolesnika sa miokardnim mostom bez ishemije miokarda na stresehokardiografskom testu; SEHO+ - grupa bolesnika sa miokardnim mostom sa ishemijom miokarda na stresehokardiografskom testu; MM - miokardni most. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska ANOVA ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške.

Utvrđeno je da je RD LAD u sistoli bio značajno manji u grupi SEHO pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu SEHO negativnih ($2,20 \pm 0,35$ vs. $2,43 \pm 0,40$ mm, $p=0,033$), dok je u svim fazama dijastole RD LAD bio na na granici ili blizu statističke značajnosti (RD LAD u ranoj dijastoli: $p=0,051$; RD LAD u sredini dijastole: $p=0,078$; RD LAD u kasnoj dijastoli: $p=0,054$) (Tabela 4.36.). Minimalni luminalni dijametar intramiokardnog segmenta LAD je u grupi SEHO pozitivnih bolesnika bio značajno manji u svim fazama srčanog ciklusa, osim u sistoli, u odnosu na grupu SEHO negativnih (MLD u sistoli: $1,10 \pm 0,25$ vs. $1,25 \pm 0,31$ mm, $p=0,075$; MLD u ranoj dijastoli: $1,34 \pm 0,27$ vs. $1,57 \pm 0,31$ mm, $p=0,007$; MLD u sredini dijastole: $1,53 \pm 0,32$ vs. $1,77 \pm 0,32$ mm, $p=0,009$; MLD u kasnoj dijastoli: $1,59 \pm 0,30$ vs. $1,85 \pm 0,34$ mm, $p=0,006$) (Tabela 4.36., i Slika 4.14.A i B). Međutim, nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa između dve ispitivane grupe bolesnika, mada je razlika u srednjim vrednostima procenta DS u sredini i na kraju dijastole bila na granici statističke značajnosti (procenat DS u sistoli: $49,63 \pm 11,05$ vs. $48,25 \pm 11,86\%$, $p=0,671$; procenat DS u ranoj dijastoli: $40,00 \pm 9,99$ vs. $35,83 \pm 9,52$, $p=0,127$; procenat DS u sredini dijastole: $32,79 \pm 8,34$ vs. $28,13 \pm 8,60$, $p=0,054$; procenat DS u kasnoj dijastoli: $30,11 \pm 7,59$ vs. $25,42 \pm 8,80$, $p=0,051$) (Tabela 4.36., i Slika 4.14.C i D). To je i logičnom s obzirom da se procenat DS izvodi iz izmerenih vrednosti RD arterije i MLD na osnovu formule date u poglavlju 4.4.1.

Isti rezultati dobijaju se i za procenat AS intramiokardnog segmenta LAD, što je i logično, jer se procenat DS i procenat AS izvode iz izmerenih vrednosti RD arterije i MLD na osnovu slične formule date u poglavlju 4.4.1.



Slika 4.14. Stubičasti i linijski dijagrami: A. i B. poređenje minimalnog luminalnog dijametra (MLD), i C i D. procenta dijametra stenozе (DS) na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije (MM) u funkciji srčanog ciklusa u bazalnim uslovima u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog (SEHO) testa. BL - bazalni uslovi; MM - miokardni most; SEHO- - grupa bolesnika sa miokardnim mostom bez ishemije miokarda na stresehokardiografskom testu; SEHO+ - grupa bolesnika sa miokardnim mostom sa ishemijom miokarda na stresehokardiografskom testu. * $p < 0,05$ vs. sistola; † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost; ‡ $p < 0,05$ vs. grupa SEHO negativnih bolesnika.

Univarijatna logistička regresiona analiza je pokazala da je MLD intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama dijastole bio značajno povezan sa pojavom ishemije miokarda na SEHO testu (Tabela 4.37.). Međutim, multivarijatna logistička regresiona analiza nije radjena zbog velike medjusobne zavisnosti, odnosno multikolinearnosti izmedju svih izmerenih angiografskih parametara. Univarijatnom analizom pokazano je da je MLD intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole imao najjaču povezanost sa pojavom kliničkih simptoma (Tabela 4.37.).

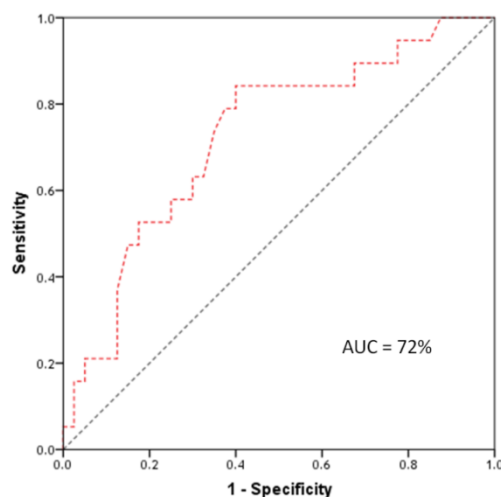
Tabela 4.37. Univarijatna logistička regresiona analiza uticaja angiografskih parametara MM izmerenih u bazalnim uslovima u predikciji ishemijske miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod bolesnika uključenih u studiju.

Univarijatna analiza	OR (95%CI for OR)	p vrednost	R ²	p vrednost HL testa
MLD MM (sistola)	0,173 (0,024-1,277)	0,085	0,075	0,389
MLD MM (rana dijastola)	0,056 (0,006-0,544)	0,013	0,174	0,617
MLD MM (sredina dijastole)	0,085 (0,012-0,618)	0,015	0,159	0,930
MLD MM (kasna dijastola)	0,074 (0,010-0,559)	0,012	0,177	0,680
%DS MM (sistola)	1,011 (0,964 -1,060)	0,665	0,004	0,708
%DS MM (rana dijastola)	1,047 (0,990-1,196)	0,131	0,056	0,725
%DS MM (sredina dijastole)	1,068 (1,997-1,145)	0,061	0,088	0,489
%DS MM (kasna dijastola)	1,071 (1,998 -1,150)	0,057	0,092	0,635
%AS MM (sistola)	1,012 (0,962-1,065)	0,637	0,005	0,917
%AS MM (rana dijastola)	1,039 (0,989-1,092)	0,132	0,057	0,636
%AS MM (sredina dijastole)	1,048 (0,996-1,102)	0,071	0,084	0,542
%AS MM (kasna dijastola)	1,047 (0,996-1,100)	0,074	0,082	0,763
Dužina MM	0,980 (0,912-1,053)	0,578	0,007	0,456

Zavisna varijabla: stresom-indukovana ishemija miokarda kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM). MLD - minimalni luminalni dijametar; MM - miokardni most; %DS - procenat dijametara stenozne; %AS - procenat area stenozne. OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL - Hosmer and Lemeshow test.

Radi poređenja, vrednosti MLD intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole su unesene u ROC analizu i predstavljene su (grafički i numerički) njihove dijagnostičke vrednosti u diferencijaciji bolesnika koji su imali objektivno dokazanu ishemiju miokarda na SEHO testu (Slika 4.15., i Tabela 4.38.).

Granična (cut-off) vrednost MLD intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje ishemijske miokarda na SEHO testu je bila 1,73 mm, sa senzitivnošću od 84% i specifičnošću od 60% (Tabela 4.38).



Slika 4.15. ROC kriva za dijagnostičku vrednost minimalnog luminalnog dijametra (MLD) na kraju dijastole u diferencijaciji bolesnika sa miokardnim mostom (MM) sa i bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom (SEHO) testu. AUC – površina ispod krive.

Tabela 4.38. ROC analiza. Dijagnostička vrednost minimalnog luminalnog dijametra (MLD) intramiokardnog segmenta arterije na kraju dijastole u bazalnim uslovima u diferencijaciji bolesnika sa i bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom (SEHO) testu.

Varijable	AUC	SE	p vrednost	95% CI		Granična vrednost	Sn (%)	Sp (%)
				Donja granica	Gornja granica			
MLD MM (kasna dijastola)	0,725	0,071	0,006	0,586	0,864	1,73 mm	84 %	60 %

MLD - minimalni luminalni dijametar; MM - miokardni most LAD - leva prednja descendentna koronarna arterija. AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; CI - interval poverenja; Sn - senzitivnost; Sp - specifičnost.

4.6.2. Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim nakon intrakoronarnog davanja nitroglicerina u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja ispitivana je interakcija izmedju rezultata SEHO testa i promena vrednosti angiografskih parametara tokom celog srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a. Utvrđeno je da nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a nije bilo značajne interakcije izmedju rezultata SEHO testa i promena vrednosti RD

LAD ($F=0,739$, $p=0,503$), ali da je postojao značajan ali mali uticaj interakcije između rezultata SEHO testa i promena vrednosti MLD intramiokardnog segmenta LAD ($F=4,755$, $p=0,017$, parcijalno $\eta^2 = 0,077$), procenta DS ($F=2,293$, $p=0,048$, parcijalno $\eta^2 = 0,055$), i procenta AS ($F=12,061$, $p<0,001$, parcijalno $\eta^2 = 0,175$) tokom srčanog ciklusa. Potom je uradjeno testiranje medjugrupnih razlika za svaku fazu srčanog ciklusa sa Bonferroni-jevom korekcijom (Tabela 4.39.).

U Tabeli 4.39. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja angiografskih parametara MM izmerenih QCA-om nakon ic. davanja 200 μg nitroglicerina i u različitim fazama srčanog ciklusa u odnosu na rezultate SEHO testa.

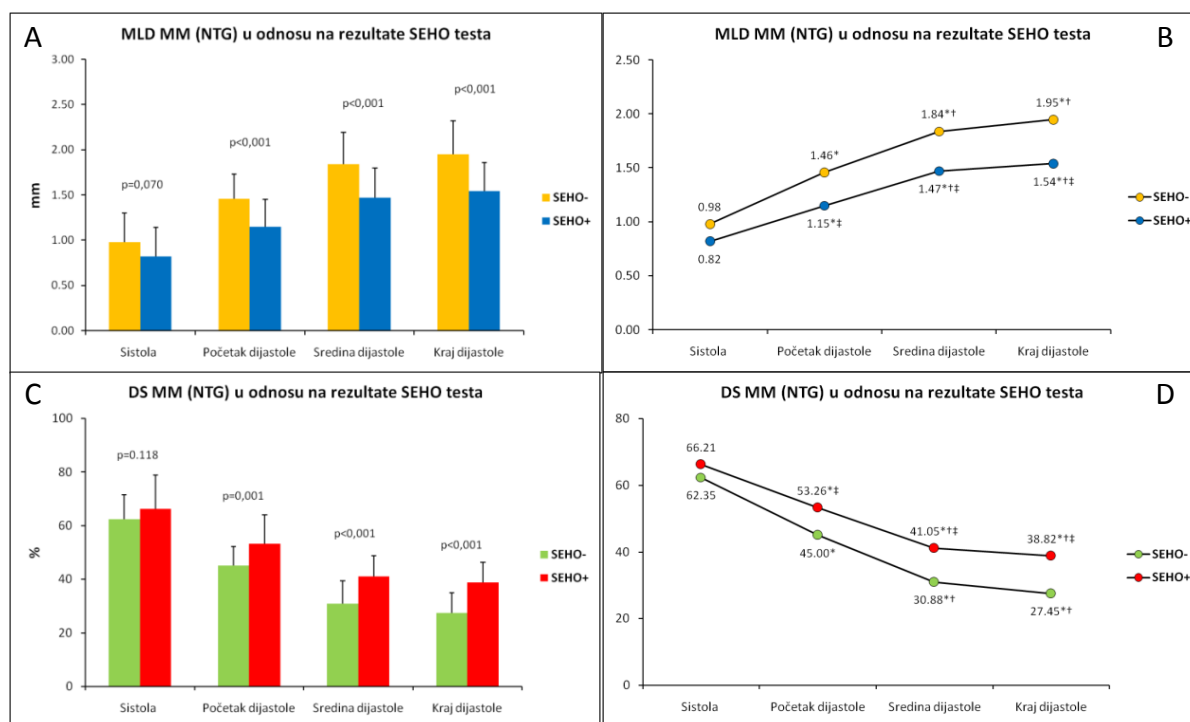
Utvrđeno je da nije postojala značajna razlika u srednjim vrednostima RD LAD u različitim fazama srčanog ciklusa između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika (Tabela 4.39.). Minimalni luminalni dijametar intramiokardnog segmenta LAD je u svim fazama srčanog ciklusa, osim u sistoli, bio značajno manji u grupi SEHO pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu SEHO negativnih (MLD u sistoli $0,82\pm 0,32$ vs. $0,98\pm 0,32$ mm, $p=0,070$; MLD u ranoj dijastoli: $1,15\pm 0,30$ vs. $1,46\pm 0,27$ mm, $p<0,001$; MLD u sredini dijastole: $1,47\pm 0,33$ vs. $1,84\pm 0,35$ mm, $p<0,001$; MLD u kasnoj dijastoli: $1,54\pm 0,32$ vs. $1,95\pm 0,37$ mm, $p<0,001$) (Tabela 4.39., i Slika 4.16.A i B). Takođe, i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD je u svim fazama srčanog ciklusa, osim u sistoli, bio značajno manji u grupi SEHO pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu SEHO negativnih (procenat DS u sistoli $66,21\pm 12,68$ vs. $62,35\pm 9,14\%$, $p=0,118$; procenat DS u ranoj dijastoli: $53,26\pm 10,72$ vs. $45,00\pm 7,15\%$, $p<0,001$; procenat DS u sredini dijastole: $41,05\pm 7,72$ vs. $30,88\pm 8,43\%$, $p<0,001$; procenat DS u kasnoj dijastoli: $38,32\pm 7,43$ vs. $27,45\pm 7,53\%$, $p<0,001$) (Tabela 4.39. i Slika 4.26.C i D).

Isti rezultati dobijaju se i za procenat AS intramiokardnog segmenta LAD, što je i logično, jer se procenat DS i procenat AS izvode iz izmerenih vrednosti RD arterije i MLD na osnovu slične formule date u poglavlju 4.4.1.

Tabela 4.39. Angiografski parametri MM izmereni kvantitativnom koronarnom angiografijom nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa kod bolesnika uključenih u studiju.

Angiografski parametri	SEHO- n=41	SEHO+ n=19	Rezultat merenja
Referenti dijametar ± SD, mm			
Sistola	2,64 ± 0,40	2,44 ± 0,35	p=0,068 ^a
Početak dijastole	2,66 ± 0,41	2,46 ± 0,37	p=0,076 ^a
Sredina dijastole	2,67 ± 0,41	2,48 ± 0,38	p=0,103 ^a
Kraj dijastole	2,67 ± 0,40	2,49 ± 0,38	p=0,106 ^a
Minimalni luminalni dijametar ± SD, mm			
Sistola	0,98 ± 0,32	0,82 ± 0,32	p=0,070 ^a
Početak dijastole	1,46 ± 0,27	1,15 ± 0,30	p<0,001 ^a
Sredina dijastole	1,84 ± 0,35	1,47 ± 0,33	p<0,001 ^a
Kraj dijastole	1,95 ± 0,37	1,54 ± 0,32	p<0,001 ^a
Dijametar stenozе ± SD, mm			
Sistola	62,35 ± 9,14	66,21 ± 12,68	p=0,118 ^a
Početak dijastole	45,00 ± 7,15	53,26 ± 10,72	p=0,001 ^a
Sredina dijastole	30,88 ± 8,43	41,05 ± 7,72	p<0,001 ^a
Kraj dijastole	27,45 ± 7,53	38,32 ± 7,43	p<0,001 ^a
Area stenozе ± SD, mm			
Sistola	85,24 ± 6,24	87,04 ± 7,26	p=0,329 ^a
Početak dijastole	69,21 ± 7,93	77,11 ± 9,24	p=0,001 ^a
Sredina dijastole	51,27 ± 11,31	64,62 ± 8,82	p<0,001 ^a
Kraj dijastole	46,65 ± 11,01	61,77 ± 9,28	p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola)	23,30 ± 8,84	23,72 ± 6,12	p=0,832 ^a

SEHO- - grupa bolesnika sa miokardnim mostom bez ishemije miokarda na stresehokardiografskom testu; SEHO+ - grupa bolesnika sa miokardnim mostom sa ishemijom miokarda na stresehokardiografskom testu; MM - miokardni most. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska ANOVA ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške.



Slika 4.16. Stubičasti i linijski dijagrami: A. i B. poređenje minimalnog luminalnog dijametra (MLD), i C i D. procenta dijametra stenozе (DS) na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije (MM) u funkciji srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina u odnosu na rezultate stres-hokardiografskog (SEHO) testa. NTG - nitroglicerina; MM - miokardni most; SEHO- - grupa bolesnika sa miokardnim mostom bez ishemije miokarda na stres-hokardiografskom testu; SEHO+ - grupa bolesnika sa miokardnim mostom sa ishemijom miokarda na stres-hokardiografskom testu. * $p < 0,05$ vs. sistola; † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost; ‡ $p < 0,05$ vs. grupa SEHO negativnih bolesnika.

Univarijatna logistička regresiona analiza je pokazala da su nakon ic. davanja Ntg-a, svi angiografski parametri (MLD, procenat DS i procenat AS intramiokardnog segmenta LAD) u svim fazama dijastole, ali ne i u sistoli, bili značajno povezani sa pojavom ishemije miokarda na SEHO testu (Tabela 4.40.). Medjutim, multivarijatna logistička regresiona analiza nije radjena zbog velike medjusobne zavisnosti, odnosno multikolinearnosti izmedju svih izmerenih angiografskih parametara (Tabela 4.40.). Univarijatnom analizom pokazano je da su MLD, procenat DS i procenat AS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole imali najjaču povezanost sa pojavom kliničkih simptoma (Tabela 4.40.).

Tabela 4.40. Univarijatna logistička regresiona analiza uticaja angiografskih parametara MM izmerenih nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina u predikciji ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod bolesnika uključenih u studiju.

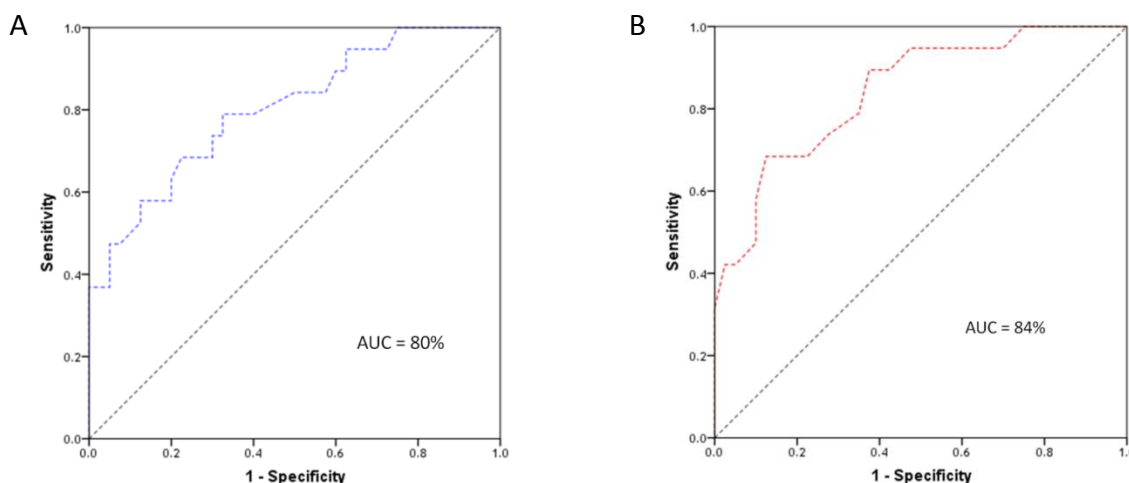
Univarijatna analiza	OR (95%CI for OR)	p vrednost	R ²	p vrednost HL testa
MLD MM (sistola)	0,207 (0,036-1,192)	0,078	0,075	0,531
MLD MM (rana dijastola)	0,010 (0,001-0,193)	0,002	0,316	0,466
MLD MM (sredina dijastole)	0,030 (0,003-0,277)	0,002	0,301	0,544
MLD MM (kasna dijastola)	0,029 (0,983-0,244)	0,001	0,330	0,763
%DS MM (sistola)	1,035 (0,964 -1,090)	0,191	0,040	0,581
%DS MM (rana dijastola)	1,131 (0,039-1,231)	0,005	0,246	0,845
%DS MM (sredina dijastole)	1,164 (1,065-1,272)	0,001	0,352	0,671
%DS MM (kasna dijastola)	1,222 (1,096 -1,363)	<0,001	0,446	0,270
%AS MM (sistola)	1,043 (0,959-1,133)	0,325	0,023	0,432
%AS MM (rana dijastola)	1,130 (1,039-1,229)	0,004	0,238	0,785
%AS MM (sredina dijastole)	1,134 (1,055-1,220)	0,001	0,371	0,760
%AS MM (kasna dijastola)	1,164 (1,072-1,263)	<0,001	0,457	0,130
Dužina MM	1,007 (0,940-1,078)	0,849	0,001	0,018

Zavisna varijabla: stresom-indukovana ishemija miokarda kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM). MM - miokardni most; MLD - minimalni luminalni dijametar; %DS - procenat dijametara stenozе; %AS - procenat area stenozе. OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL - Hosmer and Lemeshow test.

Radi poređenja, vrednosti MLD, procenta DS i procenta AS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole su unesene u ROC analizu i predstavljene su (grafički i numerički) njihove dijagnostičke vrednosti u diferencijaciji bolesnika koji su imali objektivno dokazanu ishemiju miokarda na SEHO testu (Slika 4.17. i Tabela 4.41.).

Granična (cut-off) vrednost MLD intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje ishemije miokarda na SEHO testu je bila 1,80 mm, sa senzitivnošću od 79% i specifičnošću od 68%. Granična (cut-off) vrednost procenta DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje ishemije miokarda na SEHO testu je bila 33%, sa senzitivnošću od 74% i specifičnošću od 73%.

Granična (cut-off) vrednost procenta AS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje ishemije miokarda na SEHO testu je bila 55%, sa senzitivnošću od 74% i specifičnošću od 75%. Vrednost ROC analize za procenat AS na kraju dijastole ista je kao i za procenat DS, a to je i logično, jer se procenat AS izvodi iz formule za procenat DS (videti poglavlje 4.4.1.). Iz ove analize je jasno da je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole bio bolji u diferencijaciji bolesnika koji su imali ishemiju miokarda na SEHO testu.



Slika 4.17. ROC kriva za dijagnostičku vrednost minimalnog luminalnog dijametra (MLD) na kraju dijastole (A), i procenta dijametra stenozе (DS) na kraju dijastole (B), u diferencijaciji bolesnika sa miokardnim mostom (MM) sa i bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom (SEHO) testu. AUC – površina ispod krive.

Tabela 4.41. ROC analiza. Dijagnostička vrednost minimalnog luminalnog dijametra (MLD), procenta dijametra stenozе (DS) i procenta area stenozе (AS) intramiokardnog segmenta arterije na kraju dijastole, nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina, u diferencijaciji bolesnika sa i bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom (SEHO) testu.

Varijable	AUC	SE	p vrednost	95% CI		Granična vrednost	Sn (%)	Sp (%)
				Donja granica	Gornja granica			
MLD MM (kasna dijastola)	0,802	0,062	<0,001	0,680	0,924	1,80 mm	79 %	68 %
%DS MM (kasna dijastola)	0,843	0,054	<0,001	0,737	0,949	33 %	74 %	73 %
%AS MM (kasna dijastola)	0,851	0,053	<0,001	0,747	0,955	55 %	74%	75 %

MLD - minimalni luminalni dijametar; %DS - procenat dijametra stenozе; %AS - procenat area stenozе; MM - miokardni most LAD - leva prednja descendna koronarna arterija. AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; CI - interval poverenja; Sn - senzitivnost; Sp - specifičnost.

4.6.3. Poređenje angiografskih parametara miokardnih mostova izmerenim nakon intravenskog davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja ispitivana je interakcija između rezultata SEHO testa i promena vrednosti angiografskih parametara tokom celog srčanog ciklusa nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina. Utvrđeno je da nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina nije bilo značajne interakcije između rezultata SEHO testa i promena vrednosti RD LAD ($F=0,129$, $p=0,943$), ali da je postojao značajan i veliki uticaj interakcije između rezultata SEHO testa i promena vrednosti MLD intramiokardnog segmenta LAD ($F=5,425$, $p=0,002$, parcijalno $\eta^2 = 0,228$), procenta DS ($F=3,802$, $p=0,015$, parcijalno $\eta^2 = 0,172$), i procenta AS ($F=16,647$, $p=0,001$, parcijalno $\eta^2 = 0,476$) tokom srčanog ciklusa. Potom je uradjeno testiranje medjugrupnih razlika za svaku fazu srčanog ciklusa posebno sa Bonferroni-jevom korekcijom (Tabela 4.42.).

U Tabeli 4.42. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja angiografskih parametara MM izmerenih QCA-om nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina i u različitim fazama srčanog ciklusa u odnosu na rezultate SEHO testa.

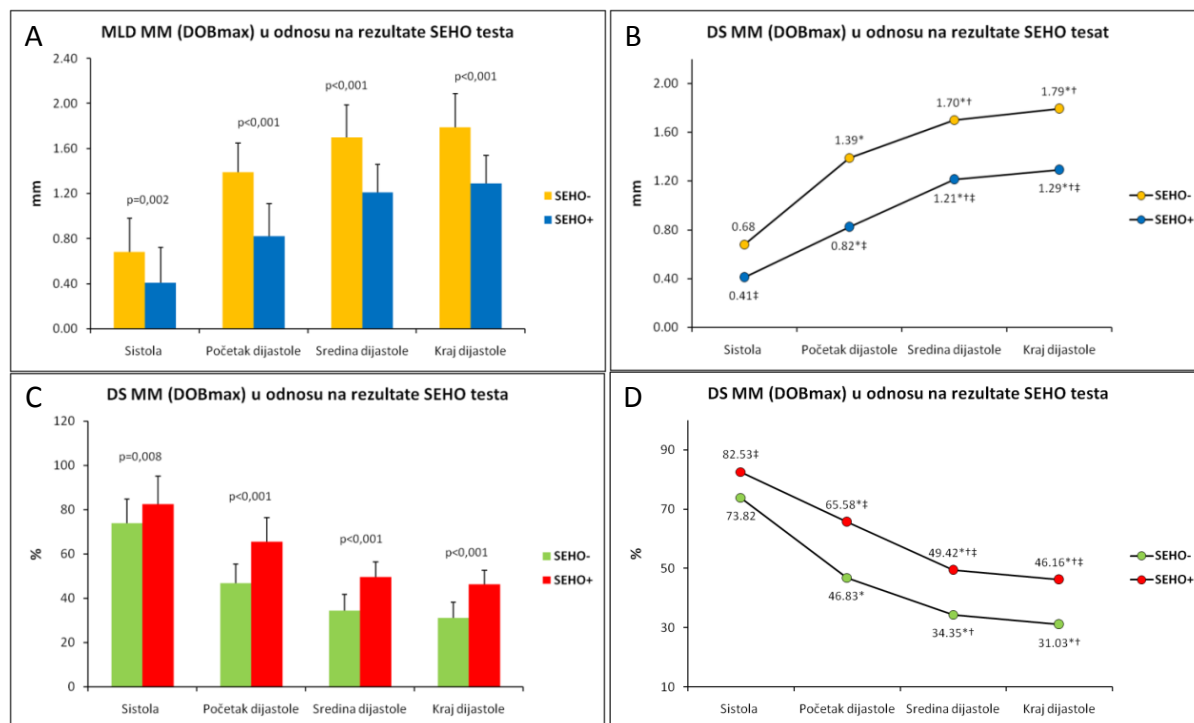
Tabela 4.42. Angiografski parametri MM izmereni kvantitativnom koronarnom angiografijom nakon nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa kod bolesnika uključenih u studiju.

Angiografski parametri	SEHO- n=41	SEHO+ n=19	Rezultat merenja
Referenti dijametar ± SD, mm			
Sistola	2,58 ± 0,38	2,36 ± 0,33	p=0,037 ^a
Početak dijastole	2,59 ± 0,37	2,38 ± 0,33	p=0,040 ^a
Sredina dijastole	2,60 ± 0,37	2,39 ± 0,33	p=0,039 ^a
Kraj dijastole	2,61 ± 0,38	2,40 ± 0,33	p=0,045 ^a
Minimalni luminalni dijametar ± SD, mm			
Sistola	0,68 ± 0,30	0,41 ± 0,31	p=0,002 ^a
Početak dijastole	1,39 ± 0,26	0,82 ± 0,29	p<0,001 ^a
Sredina dijastole	1,70 ± 0,29	1,21 ± 0,25	p<0,001 ^a
Kraj dijastole	1,79 ± 0,30	1,29 ± 0,25	p<0,001 ^a
Dijametar stenozе ± SD, mm			
Sistola	73,72 ± 11,03	82,53 ± 12,48	p=0,008 ^a
Početak dijastole	46,83 ± 8,52	65,58 ± 10,89	p<0,001 ^a
Sredina dijastole	34,35 ± 7,26	49,42 ± 7,07	p<0,001 ^a
Kraj dijastole	31,03 ± 7,21	46,16 ± 6,42	p<0,001 ^a
Area stenozе ± SD, mm			
Sistola	91,90 ± 5,23	95,48 ± 5,26	p=0,017 ^a
Početak dijastole	70,46 ± 8,99	87,01 ± 7,02	p<0,001 ^a
Sredina dijastole	56,36 ± 9,64	73,97 ± 6,91	p<0,001 ^a
Kraj dijastole	51,87 ± 10,02	70,59 ± 6,50	p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola)	25,79 ± 9,19	27,31 ± 7,11	p=0,536 ^a

SEHO- - grupa bolesnika sa miokardnim mostom bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu; SEHO+ - grupa bolesnika sa miokardnim mostom sa ishemijom miokarda na stres-ehokardiografskom testu; MM - miokardni most. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska ANOVA ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške.

Nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, utvrđeno je da su vrednosti svih angiografskih parametara bile značajno manje u svim fazama srčanog ciklusa u grupi SEHO

pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu SEHO negativnih (Tabela 4.42. i Slika 4.18.). Jedino nije postojala značajna razlika u srednjim vrednostima dužine intramiokardnog segmenta LAD izmedju dve ispitivane grupe bolesnika ($p=0,536$).



Slika 4.18. Stubičasti i linijski dijagrami: A. i B. poređenje minimalnog luminalnog dijametra (MLD), i C i D. procenta dijametra stenozе (DS) na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije (MM) u funkciji srčanog ciklusa nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog (SEHO) testa. DOBmax - maksimalna doza dobutamina; MM - miokardni most; SEHO- - grupa bolesnika sa miokardnim mostom bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu; SEHO+ - grupa bolesnika sa miokardnim mostom sa ishemijom miokarda na stres-ehokardiografskom testu. * $p<0,05$ vs. sistola; † $p<0,05$ vs. prethodna vrednost; ‡ $p<0,05$ vs. grupa SEHO negativnih bolesnika.

Univarijatna logistička regresiona analiza je pokazala da su nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, svi angiografski parametri (MLD, procenat DS i procenat AS intramiokardnog segmenta LAD) u svim fazama srčanog ciklusa bili značajno povezani sa pojavom ishemije miokarda na SEHO testu. Međutim, multivarijatna logistička regresiona analiza nije radjena zbog velike medjusobne zavisnosti, odnosno multikolinearnosti izmedju svih izmerenih angiografskih parametara. Univarijatnom analizom pokazano je da su MLD, procenat DS i procenat AS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama dijastole imali veoma jaku povezanost sa pojavom ishemije miokarda na SEHO testu (Tabela 4.43.).

Tabela 4.43. Univarijatna logistička regresiona analiza uticaja angiografskih parametara MM izmerenih nakon iv. maksimalne doze dobutamina u predikciji ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod bolesnika uključenih u studiju.

Univarijatna analiza	OR (95%CI for OR)	P vrednost	R ²	p vrednost HL testa
MLD MM (sistola)	0,058 (0,008-0,416)	0,005	0,207	0,545
MLD MM (rana dijastola)	0,0002 (0,000002-0,019)	<0,001	0,681	0,728
MLD MM (sredina dijastole)	0,0003 (0,000004-0,020)	<0,001	0,620	0,610
MLD MM (kasna dijastola)	0,0005 (0,000001-0,028)	<0,001	0,603	0,234
%DS MM (sistola)	1,066 (1,014 -1,121)	0,012	0,157	0,808
%DS MM (rana dijastola)	1,300 (1,129-1,496)	<0,001	0,669	0,944
%DS MM (sredina dijastole)	1,433 (1,172-1,752)	<0,001	0,699	0,958
%DS MM (kasna dijastola)	1,530 (1,203 -1,945)	0,001	0,746	0,112
%AS MM (sistola)	1,147 (1,019-1,291)	0,023	0,135	0,529
%AS MM (rana dijastola)	1,422 (1,176-1,720)	<0,001	0,718	0,454
%AS MM (sredina dijastole)	1,410 (1,153-1,724)	0,001	0,712	0,999
%AS MM (kasna dijastola)	1,461 (1,171-1,822)	0,001	0,758	0,939
Dužina MM	1,021 (0,956-1,091)	0,529	0,010	0,750

Zavisna varijabla: stresom-indukovana ishemija miokarda kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM). MM - miokardni most; MLD - minimalni luminalni dijametar; %DS - procenat dijametra stenozе; %AS - procenat area stenozе. OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL- Hosmer and Lemeshow test.

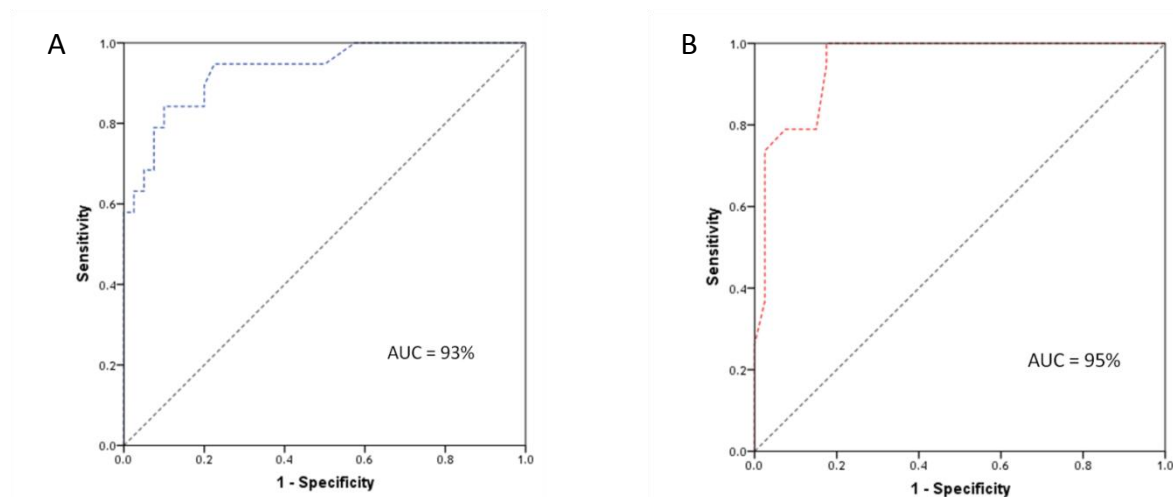
Radi poređenja, vrednosti MLD, procenat DS i procenat AS i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama dijastole su unesene u ROC analizu i predstavljene su (grafički i numerički) njihove dijagnostičke vrednosti u diferencijaciji bolesnika koji su imali objektivno dokazanu ishemiju miokarda na SEHO testu (Slika 4.19., i Tabela 4.44.).

Iz ROC analize jasno da su MLD u ranoj dijastoli i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole bili bolji u diferencijaciji bolesnika koji su imali ishemiju miokarda na SEHO testu. Vrednosti ROC analize za procenat AS slične su kao i za procenat DS, a to je i logično, jer se procenat AS izvodi iz formule za procenat DS (videti poglavlje 4.4.1.).

Tabela 4.44. ROC analiza. Dijagnostička vrednost minimalnog luminalnog dijametra (MLD), i procenta dijametra stenozе (DS) i procenta area stenozе (AS) intramiokardnog segmenta arterije u svim fazama dijastole, nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, u diferencijaciji bolesnika sa i bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom (SEHO) testu.

Varijable	AUC	SE	p vrednost	95% CI		Granična vrednost	Sn (%)	Sp (%)
				Donja granica	Gornja granica			
MLD MM (rana dijastola)	0,933	0,034	<0,001	0,866	1,000	1,06 mm	84 %	90 %
MLD MM (sredina dijastole)	0,909	0,040	<0,001	0,831	0,988	1,42 mm	84 %	83 %
MLD MM (kasna dijastola)	0,915	0,039	<0,001	0,839	0,991	1,47 mm	84 %	83 %
%DS MM (rana dijastola)	0,931	0,032	<0,001	0,868	0,993	55 %	90 %	85 %
%DS MM (sredina dijastole)	0,942	0,028	<0,001	0,887	0,997	42 %	90 %	83 %
%DS MM (kasna dijastola)	0,952	0,025	<0,001	0,901	1,000	38 %	100 %	83 %
%AS MM (rana dijastola)	0,946	0,028	<0,001	0,888	1,000	79 %	90 %	90 %
%AS MM (sredina dijastole)	0,939	0,029	<0,001	0,881	0,996	66 %	90 %	83 %
%AS MM (kasna dijastola)	0,957	0,023	<0,001	0,908	1,000	61 %	100 %	83 %

MLD - minimalni luminalni dijametar; %DS - procenat dijametra stenozе; %AS - area stenozе; MM - miokardni most; LAD - leva prednja descendentna koronarna arterija. AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; CI - interval poverenja; Sn - senzitivnost; Sp - specifičnost.



Slika 4.19. ROC kriva za dijagnostičku vrednost minimalnog luminalnog dijametra (MLD) u ranoj dijastoli (A), i procenta dijametra stenozе (DS) na kraju dijastole (B), u diferencijaciji bolesnika sa miokardnim mostom (MM) sa i bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom (SEHO) testu. AUC – površina ispod krive.

4.6.4. Ispitivanje interakcije između rezultata stres-ehokardiografskog testa i promena angiografskih parametara tokom celom srčanog ciklusa nakon davanja nitroglicerina i dobutamina kod podgrupa bolesnika sa miokardnim mostom sa i bez ishemije miokarda

Kombinovanom analizom varijanse (mixed ili split-plot ANOVA, SPANOVA) ispitivan je uticaj rezultata SEHO testa na promene vrednosti ovih angiografskih parametara u pojedinačnim fazama srčanog ciklusa dobijenim u različitim uslovima merenja (u bazalnim uslovima, nakon davanja Ntg-a i maksimalne doze dobutamina).

Utvrđeno je da je postojala značajna interakcija između rezultata SEHO testa i promena vrednosti MLD intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama dijastole (rana dijastola: $F=15,323$, $p<0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,354; sredina dijastole: $F=16,034$, $p<0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,364; kasna dijastola: $F=17,952$, $p<0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,391), ali ne i u sistoli ($F=2,388$, $p=0,096$, parcijalno eta kvadrat = 0,040).

Utvrđeno je da je postojala značajna interakcija između rezultata SEHO testa i promena vrednosti procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazam dijastole (rana dijastola: $F=17,929$, $p<0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,390; sredina dijastole: $F=13,821$, $p<0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,330; kasna dijastola: $F=16,325$, $p<0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,368), ali ne i u sistoli ($F=3,093$, $p=0,053$, parcijalno eta kvadrat = 0,099).

Utvrđeno je da je postojala značajna interakcija između rezultata SEHO testa i promena vrednosti procenta AS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama dijastole (rana dijastola: $F=9,141$, $p<0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,246; sredina dijastole: $F=9,034$, $p<0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,244; kasna dijastola: $F=27,004$, $p<0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,491), ali ne i u sistoli ($F=0,944$, $p=0,395$, parcijalno eta kvadrat = 0,033).

Utvrđeno je da nije postojala značajna interakcija između rezultata SEHO testa i promena dužine intramiokardnog segmenta LAD u sistoli u različitim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) ($F=1,801$; $p=0,175$; parcijalno eta kvadrat = 0,061). Utvrđeno je da nije postojala značajna interakcija između rezultata SEHO testa i promena RD LAD u različitim fazama srčanog ciklusa u različitim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) (sistola: $F=0,382$; $p=0,685$; parcijalno eta kvadrat = 0,013; rana dijastola: $F=0,129$, $p=0,879$, parcijalno eta kvadrat = 0,005; sredina dijastole: $F=0,355$, $p=0,703$, parcijalno eta kvadrat = 0,013; kasna dijastola: $F=0,815$, $p=0,448$, parcijalno eta kvadrat = 0,028).

S obzirom da je nakon ic. davanja Ntg-a i iv. davanja maksimalne doze dobutamina, postojao značajan uticaj interakcije između rezultata SEHO testa i promena vrednosti MLD, procenta DS i procenta AS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama dijastole, ispitivana populacija je podeljena na dve pojedinačne grupe: grupu SEHO negativnih i grupu SEHO pozitivnih bolesnika. Za svaku od ovih grupa sprovedene su jednofaktorske analize varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške.

4.6.4.1. Efekat nitroglicerina i dobutamina na angiografske karakteristike miokardnih mostova kod bolesnika bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu

U Tabeli 4.45. prikazane su promene angiografskih parametara tokom srčanog ciklusa izmerene u bazalnim uslovima, nakon iv. davanja 200 μg Ntg-a i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, u grupi SEHO negativnih bolesnika.

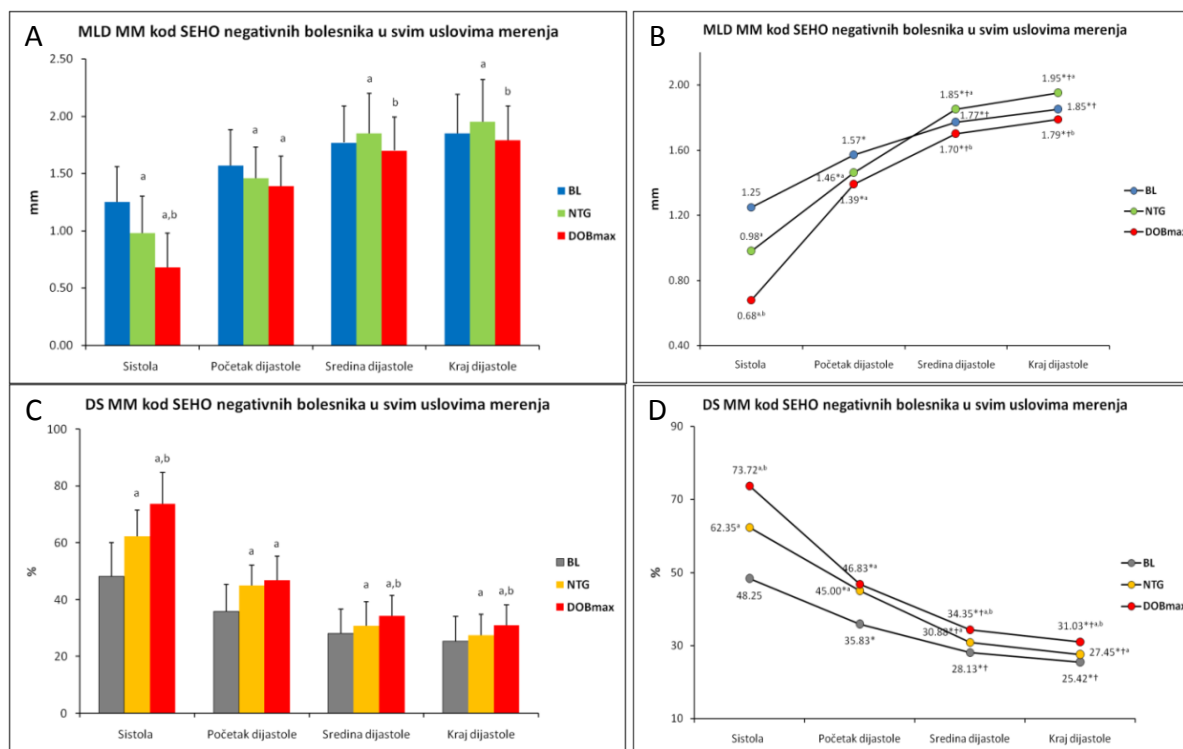
Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja sa Bonferroni-jevom korekcijom utvrđena je statistički značajna razlika između srednjih vrednosti RD LAD u svim fazama srčanog ciklusa izmerenih u bazalnim uslovima i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, ali ne i nakon ic. davanja Ntg-a (Tabela 4.45.). Međutim,

uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti RD LAD u različitim fazama srčanog ciklusa, u bazalnim uslovima i nakon davanja maksimalne doze dobutamina je bila veoma mala, odnosno ukupna razlika između RD LAD u sistoli i RD LAD na kraju dijastole u bazalnim uslovima je iznosila svega 0,06 mm (60 mikrona), a nakon davanja dobutamina svega 0,03 mm (30 mikrona) (Tabela 4. 45.). To znači da je vrednost RD LAD bila praktično konstantna u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina).

Minimalni luminalni dijametar intramiokardnog segmenta LAD je u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) bio najmanji u sistoli, a najveći na kraju dijastole (Tabela 4.45., i Slika 4.20.A i B). Takođe, u svim uslovima merenja, MLD intramiokardnog segmenta LAD je u ranoj dijastoli bio je značajno veći od MLD u sistoli ($p < 0,001$ za sve uslove), ali i značajno manji u odnosu na MLD u sredini ($p < 0,001$ za sve uslove) i kraju dijastole ($p < 0,001$ za sve uslove) (Tabela 4.45., i Slika 4.20.A i B). I MLD intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole bio je značajno manji u odnosu na MLD na kraju dijastole ($p < 0,001$ za sve uslove). Medjutim, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti MLD na kraju dijastole i MLD u sredini dijastole u svim uslovima merenja je bila veoma mala i iznosila je 0,08 mm (80 mikrona) u bazalnim uslovima, 0,10 (100 mikrona) nakon ic. davanja Ntg-a, i 0,09 mm (90 mikrona) nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (Tabela 4.45., i Slika 4.20.A i B).

I procenat DS intramiokardnog segmenta LAD se tokom srčanog ciklusa menjao na sličan način kao i MLD u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) (Tabela 4.45., i Slika 4.20. C i D). Procenat DS intramiokardnog segmenta LAD je u svim uslovima merenja bio najveći u sistoli, a najmanji na kraju dijastole (Tabela 4. 45., i Slika 4.20. C i D). Takođe, u svim uslovima merenja, procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli je bio je značajno manji od procenta DS u sistoli ($p < 0,001$ za sve uslove), ali i značajno veći u odnosu na procenat DS u sredini ($p < 0,001$ za sve uslove) i kraju dijastole ($p < 0,001$ za sve uslove) (Tabela 4. 45., i Slika 4.20. C i D). I procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole je bio značajno veći od procenta DS na kraju dijastole ($p < 0,001$ za sve uslove). Medjutim, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti procenta DS u sredini dijastole i procenta DS na kraju dijastole je bila veoma mala i iznosila je svega 2.71% u bazalnim uslovima, 3,43% nakon ic. davanja Ntg-a, i 3,32% nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (Tabela 4. 45., i Slika 4.20. C i D).

I procenat AS intramiokardnog segmenta LAD se tokom srčanog ciklusa menjao na isti način kao i procenat DS u u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) (Tabela 4.45.), što je i logično, jer se procenat DS i procenat AS izračunavaju na osnovu istih formula a na osnovu izmerenih vrednosti RD LAD i MLD, kao što je to objašnjeno u poglavlju 4.4.1.



Slika 4.20. Stubičasti i linijski dijagrami: A. i B. poređenje minimalnog luminalnog dijametra (MLD), i C i D. procenta dijametra stenozе (DS) na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije (MM) u funkciji srčanog ciklusa u odnosu na uslove merenja: bazalni uslovi (BL), nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina (NTG), i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax). MM - miokardni most; SEHO - stresehokardiografski test. Rezultati su prikazani samo za grupu SEHO negativnih bolesnika. * $p < 0,05$ vs. sistola; † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost; ^a $p < 0,05$ vs. bazalni uslovi (BL); ^b $p < 0,05$ vs. nitroglicerin (NTG).

Tabela 4.45. Angiografski parametri izmereni kvantitativnom koronarnom angiografijom (QCA) u bazalnim uslovima, nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u svim fazama srčanog ciklusa kod bolesnika sa MM bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu.

Angiografski parametri	Sistola	Početak dijastole	Sredina dijastole	Kraj dijastole	Rezultat merenja
Bazalni uslovi (BL)					
Referentni dijametar ± SD, mm	2,43 ± 0,40	2,46 ± 0,40*	2,46 ± 0,40*	2,49 ± 0,39*†	F=7,871 ; p<0,001 ^a
Minimalni luminalni dijametar ± SD, mm	1,25 ± 0,31	1,57 ± 0,31*	1,77 ± 0,32*†	1,85 ± 0,34*†	F=52,058 ; p<0,001 ^a
Dijametar stenozе ± SD, %	48,25 ± 11,86	35,83 ± 9,52*	28,13 ± 8,06*†	25,42 ± 8,80*†	F=60,311 ; p<0,001 ^a
Area stenozе ± SD, %	71,80 ± 11,43	57,87 ± 12,46*	47,47 ± 12,51*†	44,11 ± 13,13*†	F=55,318 ; p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola) ± SD, mm	20,31 ± 8,30	-	-	-	-
Nakon davanja nitroglicerina (NTG)					
Referentni dijametar ± SD, mm	2,64 ± 0,40	2,66 ± 0,41	2,67 ± 0,41	2,67 ± 0,40	F=2,400 ; p=0,080 ^a
Minimalni luminalni dijametar ± SD, mm	0,98 ± 0,32	1,46 ± 0,27*	1,85 ± 0,35*†	1,95 ± 0,37*†	F=132,158 ; p<0,001 ^a
Dijametar stenozе ± SD, %	62,35 ± 9,14	45,00 ± 7,15*	30,88 ± 8,43*†	27,45 ± 7,53*†	F=198,824 ; p<0,001 ^a
Area stenozе ± SD, %	85,24 ± 6,24	69,21 ± 7,93*	51,27 ± 11,31*†	46,65 ± 11,01*†	F=178,946 ; p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola) ± SD, mm	23,29 ± 8,84	-	-	-	-
Nakon davanja maksimalne doze dobutamina (DOB max)					
Referentni dijametar ± SD, mm	2,58 ± 0,38	2,59 ± 0,37*	2,60 ± 0,37*†	2,61 ± 0,38*†	F=6,141 ; p=0,002 ^a
Minimalni luminalni dijametar ± SD, mm	0,68 ± 0,30	1,39 ± 0,26*	1,70 ± 0,29*†	1,79 ± 0,30*†	F=176,649 ; p<0,001 ^a
Dijametar stenozе ± SD, %	73,72 ± 11,03	46,83 ± 8,52*	34,35 ± 7,26*†	31,03 ± 7,21*†	F=181,427 ; p<0,001 ^a
Area stenozе ± SD, %	91,90 ± 5,23	70,46 ± 8,99*	56,36 ± 9,64*†	51,87 ± 10,02*†	F=212,977 ; p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola) ± SD, mm	25,79 ± 9,19	-	-	-	-

MM - miokardni most. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. *p<0,05 vs. sistola; †<0,05 vs. prethodna vrednost.

U Tabeli 4.46. prikazane su promene angiografskih parametara tokom pojedinačnih faza srčanog ciklusa izmerene u bazalnim uslovima, nakon iv. davanja 200 µg Ntg-a i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, u grupi SEHO negativnih bolesnika.

Utvrđeno je da je RD LAD nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina bio značajno veći u odnosu na RD LAD u bazalnim uslovima ($p < 0,001$) i značajno manji u odnosu na RD LAD nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a, i to u svim fazama srčanog ciklusa u kojima su vršena merenja (Tabela 4.46.). Stvarna razlika između srednjih vrednosti RD LAD u sistoli i na kraji dijastole je bila veoma mala u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina), i u bazalnim uslovima iznosila je 0,06 mm (60 mikrona), a nakon davanja Ntg-a i dobutamina po 0,03 mm (30 mikrona).

U grupi SEHO negativnih bolesnika, u fazi sistole, utvrđeno je sledeće (Tabela 4.46.):

- da je MLD intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na MLD nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a ($0,68 \pm 0,30$ vs. $0,98 \pm 0,32$ mm, $p < 0,001$) i MLD u bazalnim uslovima ($0,68 \pm 0,30$ vs. $1,25 \pm 0,31$ mm, $p < 0,001$). Takođe, i MLD nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a je bio značajno manji u odnosu na MLD u bazalnim uslovima ($0,98 \pm 0,32$ vs. $1,25 \pm 0,31$ mm, $p < 0,001$). Minimalni luminalni dijametar intramiokardnog segmenta LAD u sistoli je nakon davanja dobutamina bio manji za 0.57 mm, dok je MLD nakon davanja Ntg-a bio manji za 0.27 mm, u odnosu na MLD u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin 2,1 puta više smanjivao MLD intramiokardnog segmenta LAD u sistoli u odnosu na Ntg (Slika 4.20.A i B);
- da je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na procenat DS nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a ($73,72 \pm 11,03$ vs. $62,35 \pm 9,14\%$, $p < 0,001$) i procenat DS u bazalnim uslovima ($73,72 \pm 11,03$ vs. $48,25 \pm 11,86\%$, $p < 0,001$). Takođe, i procenat DS nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a je bio značajno veći u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima ($62,35 \pm 9,14$ vs. $48,25 \pm 11,86\%$, $p < 0,001$). Procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli je nakon davanja dobutamina bio veći za 25,48%, dok je procenat DS nakon davanja Ntg-a bio veći za 14,10%, u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin 1,8 puta više povećavao procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli u odnosu na Ntg (Slika 4.20.C i D);

- da se procenat AS intramiokardnog segmenta LAD tokom srčanog ciklusa menjao na isti način kao i procenat DS u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) (Tabela 4.46.), što je i logično, jer se procenat DS i procenat AS izračunavaju na osnovu istih formula a na osnovu izmerenih vrednosti RD LAD i MLD, kao što je to objašnjeno u poglavlju 4.4.1.
- da je dužina intramiokardnog segmenta LAD, koja je merena samo u sistoli, bila značajno veća nakon iv. davanja davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na njegovu dužinu izmerenu nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a i u bazalnim uslovima ($25,79 \pm 9,19$ vs. $23,29 \pm 8,84$, $p=0,004$; $25,79 \pm 9,19$ vs. $20,31 \pm 8,30$ mm, $p<0,001$). Takodje, i dužina intramiokardnog segmenta LAD nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a je bio značajno veći u odnosu na dužina intramiokardnog segmenta LAD u bazalnim uslovima ($23,29 \pm 8,84$ vs. $20,31 \pm 8,30$ mm, $p<0,001$). Medjutim, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti dužine intramiokardnog segmenta LAD nakon davanja dobutamina i bazalnih uslova je iznosila 5,48 mm, nakon davanja dobutamina i Ntg-a 2,50 mm, a nakon davanja Ntg-a i bazalnih uslova 2,98 mm.

U grupi SEHO negativnih bolesnika, u fazi rane dijastole (izovolumetrijska relaksacija), utvrđeno je sledeće (Tabela 4.46.):

- da je MLD intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji nakon davanja maksimalne doze dobutamina i Ntg-a u odnosu na MLD u bazalnim uslovima ($1,39 \pm 0,26$ vs. $1,57 \pm 0,31$ mm, $p<0,001$; $1,46 \pm 0,27$ vs. $1,57 \pm 0,31$ mm, $p<0,001$), ali nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti MLD nakon davanja maksimalne doze dobutamina i Ntg-a $1,39 \pm 0,26$ vs. $1,46 \pm 0,27$ mm, $p=0,141$) (Slika 4.20.A i B);
- da je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon davanja maksimalne doze dobutamina i Ntg-a u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima ($46,83 \pm 8,52$ vs. $35,83 \pm 9,52\%$, $p<0,001$; $45,00 \pm 7,15$ vs. $35,83 \pm 9,52\%$, $p<0,001$), ali nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti procenat DS nakon davanja maksimalne doze dobutamina i Ntg-a ($46,83 \pm 8,52$ vs. $45,00 \pm 7,15\%$, $p=0,549$). Procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli nakon davanja dobutamina bio veći za 11%, dok je procenat DS nakon davanja Ntg-a bio veći za 9,18%, u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin 1,2

puta više povećavao procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli u odnosu na Ntg (Slika 4.20.C i D);

- da se procenat AS intramiokardnog segmenta LAD tokom srčanog ciklusa menjao na isti način kao i procenat DS u u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) (Tabela 4.46.), što je i logično, jer se procenat DS i procenat AS izračunavaju na osnovu istih formula a na osnovu izmerenih vrednosti RD LAD i MLD, kao što je to objašnjeno u poglavlju 4.4.1.

U grupi SEHO negativnih bolesnika, u sredini dijastole (dijastaza), utvrđeno je sledeće (Tabela 4.46.):

- da je MLD intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji u bazalnim uslovima i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na MLD nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a ($1,77 \pm 0,32$ vs. $1,85 \pm 0,35$ mm, $p=0,014$; s. $1,70 \pm 0,29$ vs. $1,85 \pm 0,35$ mm, $p<0,001$), ali nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti MLD u bazalnim uslovima i nakon davanja dobutamina ($1,77 \pm 0,32$ vs. $1,70 \pm 0,29$ mm, $p=0,057$) (Slika 4.20.A i B);
- da je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na procenat DS nakon davanja Ntg-a i procenat DS u bazalnim uslovima ($34,35 \pm 7,26$ vs. $30,88 \pm 8,43\%$, $p=0,015$; $34,35 \pm 7,26$ vs. $28,13 \pm 8,06\%$, $p<0,001$). Takođe, i procenat DS nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a je bio značajno veći u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima ($30,88 \pm 8,43$ vs. $28,13 \pm 8,06\%$, $p=0,034$). Međutim, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti procenta DS u sredini dijastole nakon davanja dobutamina i procenta DS u bazalnim uslovima je iznosila svega 6,23%, nakon davanja dobutamina i Ntg-a 3,47%, a nakon davanja Ntg-a i bazalnih uslova 2,75% (Slika 4.20. C i D);
- da se procenat AS intramiokardnog segmenta LAD tokom srčanog ciklusa menjao na isti način kao i procenat DS u u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) (Tabela 4.46.), što je i logično, jer se procenat DS i procenat AS izračunavaju na osnovu istih formula a na osnovu izmerenih vrednosti RD LAD i MLD, kao što je to objašnjeno u poglavlju 4.4.1.

U grupi SEHO negativnih bolesnika, u fazi kasne dijastole (atrijalna kontrakcija), utvrđeno je sledeće (Tabela 4.46.):

- da je MLD intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji u bazalnim uslovima i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na MLD nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a ($1,85 \pm 0,34$ vs. $1,95 \pm 0,37$ mm, $p < 0,001$; $1,79 \pm 0,30$ vs. $1,95 \pm 0,37$ mm, $p < 0,001$), ali nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti MLD u bazalnim uslovima i nakon davanja dobutamina ($1,85 \pm 0,34$ vs. $1,79 \pm 0,30$ mm, $p = 0,156$) (Slika 4.20.A i B);
- da je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na procenat DS nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a i procenat DS u bazalnim uslovima ($31,03 \pm 7,21$ vs. $27,45 \pm 7,53\%$, $p = 0,005$; $31,03 \pm 7,21$ vs. $25,42 \pm 8,80\%$, $p < 0,001$), ali nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti procenta DS nakon davanja Ntg-a i procenta DS u bazalnim uslovima ($27,45 \pm 7,53$ vs. $25,42 \pm 8,80\%$, $p = 0,094$). Međutim, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti procenta DS na kraju dijastole nakon davanja dobutamina i procenta DS u bazalnim uslovima je iznosila svega 5,60%, nakon davanja dobutamina i Ntg-a 3,58%, a nakon davanja Ntg-a i bazalnih uslova 2,03% (Slika 4.20.C i D);
- da se procenat AS intramiokardnog segmenta LAD tokom srčanog ciklusa menjao na isti način kao i procenat DS u u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) (Tabela 4.46.), što je i logično, jer se procenat DS i procenat AS izračunavaju na osnovu istih formula, a na osnovu izmerenih vrednosti RD LAD i MLD, kao što je to objašnjeno u poglavlju 4.4.1.

Tabela 4.46. Efekti nitroglicerina i dobutamina na angiografske parametre MM u različitim fazama srčanog ciklusa kod bolesnika sa MM bez objektivno dokazane ishemijske miokarda na stres-ehokardiografskom testu.

Angiografski parametri	BL	NTG	DOBmax	Rezultat merenja
Referentni dijametar ± SD, mm				
Sistola	2,43 ± 0,40	2,64 ± 0,40 ^a	2,58 ± 0,38 ^{a,b}	F=50,259 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	2,46 ± 0,40	2,66 ± 0,41 ^a	2,59 ± 0,37 ^{a,b}	F=45,122 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	2,46 ± 0,40	2,67 ± 0,41 ^a	2,60 ± 0,37 ^{a,b}	F=38,366 ; p<0,001 ^a
Kraj dijastole	2,49 ± 0,39	2,67 ± 0,40 ^a	2,61 ± 0,38 ^{a,b}	F=46,866 ; p<0,001 ^a
Minimalni_luminalni dijametar + SD, mm				
Sistola	1,25 ± 0,31	0,98 ± 0,32 ^a	0,68 ± 0,30 ^{a,b}	F=141,364 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	1,57 ± 0,31	1,46 ± 0,27 ^a	1,39 ± 0,26 ^a	F=18,963 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	1,77 ± 0,32	1,85 ± 0,35 ^a	1,70 ± 0,29 ^b	F=12,984 ; p<0,001 ^a
Kraj dijastole	1,85 ± 0,34	1,95 ± 0,37 ^a	1,79 ± 0,30 ^b	F=15,946 ; p<0,001 ^a
Dijametar stenozе ± SD, mm				
Sistola	48,25 ± 11,86	62,35 ± 9,14 ^a	73,72 ± 11,03 ^{a,b}	F=117,010 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	35,83 ± 9,52	45,00 ± 7,15 ^a	46,83 ± 8,52 ^a	F=56,727 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	28,13 ± 8,06	30,88 ± 8,43 ^a	34,35 ± 7,26 ^{a,b}	F=15,727 ; p<0,001 ^a
Kraj dijastole	25,42 ± 8,80	27,45 ± 7,53	31,03 ± 7,21 ^{a,b}	F=15,548 ; p<0,001 ^a
Area stenozе ± SD, mm				
Sistola	71,80 ± 11,43	85,24 ± 6,24 ^a	91,90 ± 5,23 ^{a,b}	F=93,475 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	57,87 ± 12,46	69,21 ± 7,93 ^a	70,46 ± 8,99 ^a	F=46,808 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	47,47 ± 12,51	51,27 ± 11,31 ^a	56,36 ± 9,64 ^{a,b}	F=15,707 ; p<0,001 ^a
Kraj dijastole	44,11 ± 13,13	46,65 ± 11,01	51,87 ± 10,02 ^{a,b}	F=12,945 ; p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola) ± SD, mm	20,31 ± 8,30	23,29 ± 8,84	25,79 ± 9,19	F=20,801 ; p<0,001 ^a

BL - bazalni uslovi; NTG - nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina; DOBmax - nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina; MM - miokardni most. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. ^ap<0,05 vs. bazalni uslovi (BL); ^bp<0,05 vs. nitroglicerina (NTG).

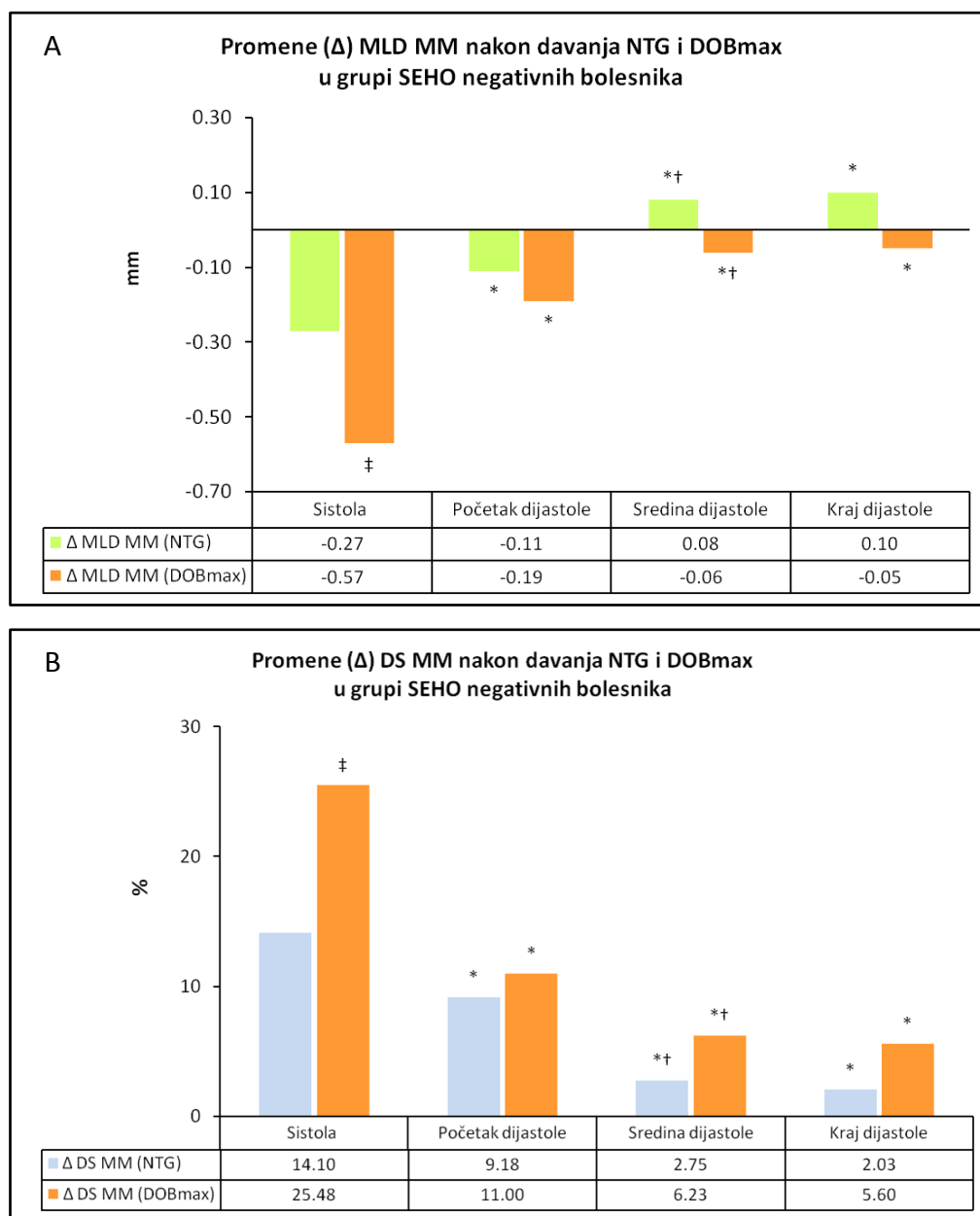
Neparametarskim Friedaman-ovim testom sa naknadnim pojedinačnim Wilcoxon-ovim testovima ekvivalentnih parova uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške (ukupno 3 testa, alfa greška: $0,5/3 = 0,017$) analizirane su promene (Δ , delta) RD LAD, MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na bazalne uslove, u grupi SEHO negativnih bolesnika (Tabela 4.47.).

U grupi SEHO negativnih bolesnika, utvrđeno je da nije postojala značajna razlika u promenama RD LAD nakon davanja Ntg-a i dobutamina tokom celog srčanog ciklusa u odnosu na bazalne uslove (Tabela 4.47.). Medjutim, ove promene RD LAD su bile značajno veće nakon davanja Ntg-a u odnosu na promene RD LAD nakon davanja dobutamina u svim fazama srčanog ciklusa, ali i da su ove promene RD LAD tokom celog srčanog ciklusa bile konstantne (Tabela 4.48.).

Sa druge strane, utvrđeno je da je i nakon davanja Ntg-a i nakon davanja dobutamina, smanjenje MLD intramiokardnog segmenta LAD u sistoli bilo značajno veće od smanjenja MLD u ranoj dijastoli ($p < 0,001$ za oba uslova); da je smanjenje MLD intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli bilo značajno veće od smanjenja MLD u sredini dijastole ($p < 0,001$ za oba uslova); i da nije postojala značajna razlika između promena MLD u sredini i na kraju dijastole (Tabela 4.47., i Slika 4.21.A). Takodje, utvrđeno je da je smanjenje MLD intramiokardnog segmenta LAD bilo značajno veće u sistoli nakon davanja dobutamina u odnosu na promenu MLD nakon davanja Ntg-a; da nije postojala značajna razlika u promenama MLD u ranoj dijastoli nakon davanja Ntg-a i dobutamina u odnosu na bazalne uslove; i da je smanjenje MLD intramiokardnog segmenta LAD u sredini i na kraju dijastole bilo značajno veće nakon davanja dobutamina u odnosu na promenu MLD nakon davanja Ntg-a (Tabela 4.48., i Slika 4.21.A). Medjutim, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između promena MLD u sredini i na kraju dijastole nakon davanja Ntg-a i dobutamina u odnosu na bazalne uslove je bila veoma mala: promena MLD u sredini dijastole je iznosila 0,16 mm (mediana) ili 0,14 mm (aritmetička sredina); promena MLD na kraju dijastole je iznosila 0,09 mm (mediana) ili 0,15 mm (aritmetička sredina) (Slika 4.21.A.).

Utvrdjeno je da je i nakon davanja Ntg-a i nakon davanja dobutamina, povećanje procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli bilo značajno veće od povećanja procenta DS u ranoj dijastoli ($p < 0,001$ za oba uslova); da je povećanja procenta DS u ranoj dijastoli bilo značajno veće od povećanja procenta DS u sredini dijastole ($p < 0,001$ za oba uslova); i da nije postojala značajna razlika između promena procenta DS u sredini i na kraju dijastole nakon davanja Ntg-a i dobutamina ($p = 0,194$ za Ntg; $p = 0,144$ za dobutamin) (Tabela

4.47., Slika 4.21.B). Takodje, utvrđeno je da je povećanje procenta DS intramiokardnog segmenta LAD bilo značajno veće u sistoli nakon davanja dobutamina u odnosu na promenu DS nakon davanja Ntg-a; da nije postojala značajna razlika u promenama procenta DS u ranoj dijastoli nakon davanja Ntg-a i dobutamina u odnosu na bazalne uslove; i da je povećanje procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini i na kraju dijastole bilo značajno veće nakon davanja dobutamina u odnosu na promenu DS nakon davanja Ntg-a (Tabela 4.48.). Međutim, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između promena procenta DS u sredini i na kraju dijastole nakon davanja Ntg-a i dobutamina u odnosu na bazalne uslove je bila veoma mala: promena procenta DS u sredini dijastole je iznosila 2% mm (mediana) ili 3,48% mm (aritmetička sredina); procenta DS na kraju dijastole je iznosila 2,5% (mediana) ili 3,57% (aritmetička sredina). (Slici 4.21.B).



Slika 4.21. Stubičasti dijagrami. A. Promene minimalnog luminalnog dijametra (Δ MLD), i B. promene dijametra stenozе (Δ DS), na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije (MM), u različitim fazama srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina (NTG) i maksimalne doze dobutamina (DOBmax) u odnosu na bazalne uslove (BL). MM - miokardni most; SEHO - strehokardiografski test. U grafikonima su date njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. * $p < 0,05$ vs. sistola; † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost; ‡ $p < 0,05$ vs. nitroglicerina (NTG).

Tabela 4.47. Promene (Δ , delta) RD LAD, MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina i iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na bazalne uslove, u grupi bolesnika sa MM bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu.

	Sistola	Početak dijastole	Sredina dijastole	Kraj dijastole	Rezultat merenja
Nakon davanja nitroglicerina (NTG)					
Promene (Δ) RD LAD \pm IR, mm	0,16 \pm 0,21	0,17 \pm 0,14	0,17 \pm 0,14	0,15 \pm 0,15	p=0,533 ^a
Promene (Δ) MLD MM \pm IR, mm	-0,23 \pm 0,25	-0,07 \pm 0,17*	0,10 \pm 0,24*†	0,06 \pm 0,21*	p<0,001 ^a
Promene (Δ) DS MM \pm IR, %	11,00 \pm 13,00	8,50 \pm 0,10*	4,00 \pm 8,75*†	3,00 \pm 7,50*	p<0,001 ^a
Nakon davanja maksimalne doze dobutamina (DOB max)					
Promene (Δ) RD LAD \pm IR, mm	0,11 \pm 0,20	0,11 \pm 0,18	0,10 \pm 0,16	0,07 \pm 0,18	p=0,393 ^a
Promene (Δ) MLD MM \pm IR, mm	-0,51 \pm 0,34	-0,16 \pm 0,28*	-0,06 \pm 0,17*†	-0,03 \pm 0,18*	p<0,001 ^a
Promene (Δ) DS MM \pm IR, %	23,00 \pm 16,50	9,50 \pm 9,75*	6,00 \pm 9,75*†	5,50 \pm 9,50*	p<0,001 ^a

RD - referentni dijametar; MLD - minimalni luminalni dijametar; DS - dijametar stenozе; MM - miokardni most; LAD - leva prednja descendna koronarna arterija. U tabeli su prikazane njihove medijane i interkvartilni razmaci (IR). ^aNeparametarski Friedman-ov test sa naknadnim pojedinačnim Wilcoxon-ovim testovima ekvivalentnih parova uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. *p<0,05 vs. sistola; †p<0,05 vs. prethodna vrednost.

Tabela 4.48. Poredjenje promena (Δ , delta) RD LAD, MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina i nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina u odnosu na bazalne uslove, u grupi bolesnika sa MM bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu.

	NTG	DOBmax	Rezultat merenja
Promene (Δ) RD LAD \pm IR, mm			
Sistola	0,16 \pm 0,21	0,11 \pm 0,20	Z=-3,302 ; p=0,001 ^a
Rana dijastola	0,17 \pm 0,14	0,11 \pm 0,18	Z=-4,049 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	0,17 \pm 0,14	0,10 \pm 0,16	Z=-3,666 ; p<0,001 ^a
Kasna dijastola	0,15 \pm 0,15	0,70 \pm 0,18	Z=-3,672 ; p<0,001 ^a
Promene (Δ) MLD MM \pm IR, mm			
Sistola	-0,23 \pm 0,25	-0,51 \pm 0,34	Z=-5,216 ; p<0,001 ^a
Rana dijastola	-0,07 \pm 0,17	-0,16 \pm 0,28	Z=-2,035 ; p<0,042 ^a
Sredina dijastole	0,10 \pm 0,24	-0,06 \pm 0,17	Z=-3,959 ; p<0,001 ^a
Kasna dijastola	0,06 \pm 0,21	-0,03 \pm 0,18	Z=-4,236 ; p<0,001 ^a
Promene (Δ) DS MM \pm IR, %			
Sistola	11,00 \pm 13,00	23,00 \pm 16,50	Z=-5,446 ; p<0,001 ^a
Rana dijastola	8,50 \pm 0,10	9,50 \pm 9,75	Z=-1,533 ; p=0,125 ^a
Sredina dijastole	4,00 \pm 8,75	6,00 \pm 9,75	Z=-2,710 ; p=0,007 ^a
Kasna dijastola	3,00 \pm 7,50	5,50 \pm 9,50	Z=-3,121 ; p=0,002 ^a

NTG - nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina; DOBmax - nakon ic. davanja maksimalne doze dobutamina; RD - referentni dijametar; MLD - minimalni luminalni dijametar; DS - dijametar stenozе; MM - miokardni most; LAD - leva prednja descendenta koronarna arterija. U tabeli su prikazane njihove medijane i interkvartilni razmaci (IR).

^aWilcoxon-ov test ekvivalentnih parova.

U grupi SEHO negativnih bolesnika, glavni nalazi su sledeći:

1. utvrđeno je da je nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina RD LAD bio značajno veći u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na RD LAD u bazalnim uslovima, ali i značajno manji u odnosu na RD LAD nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a (Tabela 4.46.). Takođe, RD LAD je tokom celog srčanog ciklusa imao približno istu (konstantnu) vrednost u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) (Tabela 4.45.).
2. utvrđeno je da je MLD intramiokardnog segmenta LAD bio najmanji nakon davanja dobutamina u odnosu na ostale uslove merenja, da je u sistoli bio značajno manji i nakon davanja dobutamina i Ntg-a u odnosu na bazalne uslove, a da je u ranoj dijastoli bio značajno manji samo u odnosu na MLD u bazalnim uslovima, i praktično isti u odnosu na MLD nakon davanja Ntg-a (Tabela 4.46, i Slika 4.20.A i B). U sredini i kasnoj dijastoli, MLD intramiokardnog segmenta LAD je bio značajno manji nakon davanja dobutamina i Ntg-a u odnosu na MLD u bazalnim uslovima, ali nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti MLD nakon davanja dobutamina i Ntg-a (Tabela 4.46, i Slika 4.20.A i B).
3. utvrđeno je da je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD bio najveći nakon davanja dobutamina u odnosu na ostale uslove merenja, da je u sistoli bio značajno veći i nakon davanja dobutamina i Ntg-a u odnosu na bazalne uslove, a da je u ranoj dijastoli bio značajno veći samo u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima, i praktično isti u odnosu na procenat DS nakon davanja Ntg-a (Tabela 4.46, i Slika 4.20.C i D). Iako je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini i na kraju dijastole bio značajno veći nakon davanja dobutamina u odnosu na ostale uslove merenja, ukupna stvarna razlika između srednjih vrednosti procenta DS izmerenim u ovim fazama srčanog ciklusa u svim uslovima merenja iznosila je svega 6,22% (sredina dijastole) i 5,61% (kasna dijastola). To praktično znači da ova razlika u promeni DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini i na kraju dijastole nije bila klinički značajna (Tabela 4.46, i Slika 4.20.C i D).

4.6.4.2. Efekat nitroglicerina i dobutamina na angiografske karakteristike miokardnih mostova kod bolesnika sa ishemijom miokarda na stres-ehokardiografskom testu

U Tabeli 4.49. prikazane su promene angiografskih parametara tokom srčanog ciklusa izmerene u bazalnim uslovima, nakon iv. davanja 200 μ g Ntg-a i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, u grupi SEHO pozitivnih bolesnika.

Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja sa Bonferronijevom korekcijom utvrđena je statistički značajna razlika između srednjih vrednosti RD LAD u svim fazama srčanog ciklusa nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, ali ne i u bazalnim uslovima i nakon ic. davanja Ntg-a (Tabela 4.49). Medjutim, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti RD LAD u različitim fazama srčanog ciklusa nakon davanja dobutamina je bila veoma mala, odnosno ukupna razlika između RD LAD u sistoli i RD LAD na kraju dijastole u bazalnim uslovima je iznosila svega 0,04 mm (40 mikrona) (Tabela 4.49). To znači da je vrednost RD LAD bila praktično konstantna u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina), kao što je to bio slučaj i u grupi SEHO negativnih bolesnika.

Minimalni luminalni dijametar intramiokardnog segmenta LAD je u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) bio najmanji u sistoli, a najveći na kraju dijastole (Tabela 4.49., Slika 4.22.A i B). Takođe, u svim uslovima merenja, MLD intramiokardnog segmenta LAD je u ranoj dijastoli bio je značajno veći od MLD u sistoli ($p < 0,001$ za sve uslove), ali i značajno manji u odnosu na MLD u sredini ($p < 0,001$ za sve uslove) i kraju dijastole ($p < 0,001$ za sve uslove) (Tabela 4.49., Slika 4.22.A i B). I MLD intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole bio je značajno manji u odnosu na MLD na kraju dijastole ($p < 0,001$ za sve uslove). Medjutim, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti MLD na kraju dijastole i MLD u sredini dijastole u svim uslovima merenja je bila veoma mala i iznosila je 0,06 mm (60 mikrona) u bazalnim uslovima, 0,07 mm (70 mikrona) nakon ic. davanja Ntg-a, i 0,08 mm (80 mikrona) nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (Tabela 4.49., Slika 4.22.A i B).

I procenat DS intramiokardnog segmenta LAD se tokom srčanog ciklusa menjao na sličan način kao i MLD u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) (Tabela 4.49., Slika 4.22.C i D). Procenat DS intramiokardnog segmenta LAD je u svim uslovima merenja bio najveći u sistoli, a najmanji

na kraju dijastole (Tabela 4.49., Slika 4.22.C i D). Takođe, u svim uslovima merenja, procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli je bio je značajno manji od procenta DS u sistoli ($p < 0,001$ za sve uslove), ali i značajno veći u odnosu na procenat DS u sredini ($p < 0,001$ za sve uslove) i kraju dijastole ($p < 0,001$ za sve uslove) (Tabela 4.49., Slika 4.22.C i D). I procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole je bio značajno veći od procenta DS na kraju dijastole ($p < 0,001$ za sve uslove). Međutim, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti procenta DS u sredini dijastole i procenta DS na kraju dijastole je bila veoma mala i iznosila je svega 2.68% u bazalnim uslovima, 2,73% nakon ic. davanja Ntg-a, i 3,26% nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (Tabela 4.49., Slika 4.22.C i D).

I procenat AS intramiokardnog segmenta LAD se tokom srčanog ciklusa menjao na isti način kao i procenat DS u u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) (Tabela 4.49.), što je i logično, jer se procenat DS i procenat AS izračunavaju na osnovu istih formula a na osnovu izmerenih vrednosti RD LAD i MLD, kao što je to objašnjeno u poglavlju 4.4.1.

U Tabeli 4.50. prikazane su prikazane su promene angiografskih parametara tokom pojedinačnih faza srčanog ciklusa izmerene u bazalnim uslovima, nakon iv. davanja 200 µg Ntg-a i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, u grupi SEHO pozitivnih bolesnika.

Tabela 4.49. Angiografski parametri izmereni kvantitativnom koronarnom angiografijom (QCA) u bazalnim uslovima, nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u svim fazama srčanog ciklusa kod bolesnika sa MM sa ishemijom miokarda na stres-ehokardiografskom testu.

Angiografski parametri	Sistola	Početak dijastole	Sredina dijastole	Kraj dijastole	Rezultat merenja
Bazalni uslovi (BL)					
Referentni dijametar ± SD, mm	2,20 ± 0,35	2,25 ± 0,37	2,26 ± 0,38	2,28 ± 0,39	F=3,051 ; p=0,059 ^a
Minimalni luminalni dijametar ± SD, mm	1,10 ± 0,25	1,34 ± 0,27*	1,53 ± 0,32*†	1,59 ± 0,30*†	F=14,144 ; p<0,001 ^a
Dijametar stenozе ± SD, %	49,63 ± 11,05	40,00 ± 9,99*	32,79 ± 8,34*†	30,11 ± 7,57*†	F=18,617 ; p<0,001 ^a
Area stenozе ± SD, %	73,24 ± 10,30	63,07 ± 11,20*	53,78 ± 10,95*†	50,51 ± 10,66*†	F=23,944 ; p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola) ± SD, mm	18,77 ± 6,53	-	-	-	-
Nakon davanja nitroglicerina (NTG)					
Referentni dijametar ± SD, mm	2,44 ± 0,35	2,46 ± 0,37	2,48 ± 0,38	2,49 ± 0,38	F=3,029 ; p=0,060 ^a
Minimalni luminalni dijametar ± SD, mm	0,82 ± 0,32	1,15 ± 0,30*	1,47 ± 0,34*†	1,54 ± 0,32*†	F=34,742 ; p<0,001 ^a
Dijametar stenozе ± SD, %	66,21 ± 12,68	53,26 ± 10,72*	41,05 ± 7,72*†	38,32 ± 7,43*†	F=31,691 ; p<0,001 ^a
Area stenozе ± SD, %	87,04 ± 7,26	77,11 ± 9,24*	64,62 ± 8,82*†	61,77 ± 9,28*†	F=44,013 ; p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola) ± SD, mm	23,56 ± 6,26	-	-	-	-
Nakon davanja maksimalne doze dobutamina (DOB max)					
Referentni dijametar ± SD, mm	2,36 ± 0,33	2,38 ± 0,33	2,39 ± 0,33	2,40 ± 0,33	F=3,637 ; p=0,036 ^a
Minimalni luminalni dijametar ± SD, mm	0,41 ± 0,31	0,82 ± 0,29*	1,21 ± 0,25*†	1,29 ± 0,25*†	F=45,449 ; p<0,001 ^a
Dijametar stenozе ± SD, %	82,53 ± 12,48	65,58 ± 10,89*	49,42 ± 7,07*†	46,16 ± 6,42*†	F=58,265 ; p<0,001 ^a
Area stenozе ± SD, %	95,48 ± 5,26	87,01 ± 7,02*	73,97 ± 6,91*†	70,59 ± 6,50*†	F=99,371 ; p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola) ± SD, mm	27,31 ± 7,11	-	-	-	-

MM - miokardni most. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. *p<0,05 vs. sistola; †p<0,05 vs. prethodna vrednost.

Tabela 4.50. Efekti nitroglicerina i dobutamina na angiografske parametre MM u različitim fazama srčanog ciklusa kod bolesnika sa MM i objektivno dokazanom ishemijom miokarda na stres-ehokardiografskom testu.

Angiografski parametri	BL	NTG	DOBmax	Rezultat merenja
Referentni dijametar \pm SD, mm				
Sistola	2,20 \pm 0,35	2,44 \pm 0,35 ^a	2,36 \pm 0,33 ^{a,b}	F=27,576 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	2,25 \pm 0,37	2,46 \pm 0,37 ^a	2,38 \pm 0,33 ^{a,b}	F=24,366 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	2,26 \pm 0,38	2,48 \pm 0,38 ^a	2,39 \pm 0,33 ^{a,b}	F=19,347 ; p<0,001 ^a
Kraj dijastole	2,28 \pm 0,39	2,49 \pm 0,38 ^a	2,40 \pm 0,33 ^{a,b}	F=31,163 ; p<0,001 ^a
Minimalni_luminalni dijametar + SD, mm				
Sistola	1,10 \pm 0,25	0,82 \pm 0,32 ^a	0,41 \pm 0,31 ^{a,b}	F=141,364 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	1,34 \pm 0,27	1,15 \pm 0,30 ^a	0,82 \pm 0,29 ^{a,b}	F=61,304 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	1,53 \pm 0,32	1,47 \pm 0,34	1,21 \pm 0,25 ^{a,b}	F=49,652 ; p<0,001 ^a
Kraj dijastole	1,59 \pm 0,30	1,54 \pm 0,32	1,29 \pm 0,25 ^{a,b}	F=50,613 ; p<0,001 ^a
Dijametar stenozе \pm SD, mm				
Sistola	49,63 \pm 11,05	66,21 \pm 12,68 ^a	82,53 \pm 12,48 ^{a,b}	F=87,067 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	40,00 \pm 9,99	53,26 \pm 10,72 ^a	65,58 \pm 10,89 ^{a,b}	F=75,499 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	32,79 \pm 8,34	41,05 \pm 7,72 ^a	49,42 \pm 7,07 ^{a,b}	F=52,828 ; p<0,001 ^a
Kraj dijastole	30,11 \pm 7,57	38,32 \pm 7,43 ^a	46,16 \pm 6,42 ^{a,b}	F=55,997 ; p<0,001 ^a
Area stenozе \pm SD, mm				
Sistola	73,24 \pm 10,30	87,04 \pm 7,26 ^a	95,48 \pm 5,26 ^{a,b}	F=55,571 ; p<0,001 ^a
Početak dijastole	63,07 \pm 11,20	77,11 \pm 9,24 ^a	87,01 \pm 7,02 ^{a,b}	F=64,485 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	53,78 \pm 10,95	64,62 \pm 8,82 ^a	73,97 \pm 6,91 ^{a,b}	F=49,047 ; p<0,001 ^a
Kraj dijastole	50,51 \pm 10,66	61,77 \pm 9,28 ^a	70,59 \pm 6,50 ^{a,b}	F=51,256 ; p<0,001 ^a
Dužina MM (sistola) \pm SD, mm	18,77 \pm 6,53	23,56 \pm 6,26	27,31 \pm 7,11	F=13,611 ; p<0,001 ^a

BL - bazalni uslovi; NTG - nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina; DOBmax - nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina; MM - miokardni most. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. ^ap<0,05 vs. bazalni uslovi (BL); ^bp<0,05 vs. nitroglicerina (NTG).

Utvrđeno je da je RD LAD nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina bio značajno veći u odnosu na RD LAD u bazalnim uslovima ($p < 0,001$) i značajno manji u odnosu na RD LAD nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a, i to u svim fazama srčanog ciklusa u kojima su vršena merenja (Tabela 4.50.). Stvarna razlika između srednjih vrednosti RD LAD u sistoli i na kraji dijastole je bila veoma mala u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina), i u bazalnim uslovima iznosila je 0,08mm (80 mikrona), nakon davanja Ntg-a 0,05 mm (50 mikrona), i nakon davanja dobutamina po 0,04 mm (40 mikrona).

U grupi SEHO pozitivnih bolesnika, u fazi sistole, utvrđeno je sledeće (Tabela 4.50.):

- da je MLD intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na MLD nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a ($0,41 \pm 0,31$ vs. $0,82 \pm 0,32$ mm, $p < 0,001$) i MLD u bazalnim uslovima ($0,41 \pm 0,31$ vs. $1,10 \pm 0,25$ mm, $p < 0,001$). Takođe, i MLD nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a je bio značajno manji u odnosu na MLD u bazalnim uslovima ($0,82 \pm 0,32$ vs. $1,10 \pm 0,25$ mm, $p < 0,001$). Minimalni luminalni dijametar intramiokardnog segmenta LAD u sistoli je nakon davanja dobutamina bio manji za 0,69 mm, dok je MLD nakon davanja Ntg-a bio manji za 0,28 mm, u odnosu na MLD u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin 2,5 puta više smanjivao MLD intramiokardnog segmenta LAD u sistoli u odnosu na Ntg (Slika 4.22.A i B);
- da je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na procenat DS nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a ($82,53 \pm 12,48$ vs. $66,21 \pm 12,68\%$, $p < 0,001$) i procenat DS u bazalnim uslovima ($82,53 \pm 12,48$ vs. $49,63 \pm 11,05\%$, $p < 0,001$). Takođe, i procenat DS nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a je bio značajno veći u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima ($66,21 \pm 12,68$ vs. $49,63 \pm 11,05\%$, $p < 0,001$). Procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli je nakon davanja dobutamina bio veći za 32,90%, dok je procenat DS nakon davanja Ntg-a bio veći za 16,58%, u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin skoro 2 puta više povećavao procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli u odnosu na Ntg (Slika 4.22.C i D);
- da se procenat AS intramiokardnog segmenta LAD tokom srčanog ciklusa menjao na isti način kao i procenat DS u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) (Tabela 4.11., Slika 4.1. i Slika 4.2.A.), što je i logično, jer se procenat DS i procenat AS izračunavaju na

osnovu istih formula a na osnovu izmerenih vrednosti RD LAD i MLD, kao što je to objašnjeno u poglavlju 4.4.1.

- da je dužina intramiokardnog segmenta LAD, koja je merena samo u sistoli, bila značajno veća nakon iv. davanja davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na njegovu dužinu izmerenu nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a i u bazalnim uslovima ($27,31 \pm 7,11$ vs. $23,56 \pm 6,26$ mm, $p=0,032$; $27,31 \pm 7,11$ vs. $18,77 \pm 6,53$ mm, $p<0,001$). Takodje, i dužina intramiokardnog segmenta LAD nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a je bio značajno veći u odnosu na dužina intramiokardnog segmenta LAD u bazalnim uslovima ($23,56 \pm 6,26$ vs. $18,77 \pm 6,53$ mm, $p=0,001$). Stvarna razlika između srednjih vrednosti dužine intramiokardnog segmenta LAD nakon davanja dobutamina i bazalnih uslova je iznosila 8,54 mm, nakon davanja dobutamina i Ntg-a 3.75 mm, a nakon davanja Ntg-a i bazalnih uslova 4,79 mm.

U grupi SEHO pozitivnih bolesnika, u fazi rane dijastole (izovolumetrijska relaksacija), utvrđeno je sledeće (Tabela 4.50.):

- da je MLD intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na MLD nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a ($0,82 \pm 0,29$ vs. $1,15 \pm 0,30$ mm, $p<0,001$) i MLD u bazalnim uslovima ($0,82 \pm 0,29$ vs. $1,34 \pm 0,27$ mm, $p<0,001$). Takodje, i MLD nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a je bio značajno manji u odnosu na MLD u bazalnim uslovima ($1,15 \pm 0,30$ vs. $1,34 \pm 0,27$ mm, $p<0,001$). Minimalni luminalni dijаметar intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli je nakon davanja dobutamina bio manji za 0,52 mm, dok je MLD nakon davanja Ntg-a bio manji za 0,19 mm, u odnosu na MLD u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin 2,7 puta više smanjivao MLD intramiokardnog segmenta LAD u sistoli u odnosu na Ntg (Slika 4.22. A i B);
- da je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na procenat DS nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a ($65,58 \pm 10,89$ vs. $53,26 \pm 10,72\%$, $p<0,001$) i procenat DS u bazalnim uslovima ($65,58 \pm 10,89$ vs. $40,00 \pm 9,99\%$, $p<0,001$). Takodje, i procenat DS nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a je bio značajno veći u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima ($53,26 \pm 10,72$ vs. $40,00 \pm 9,99\%$, $p<0,001$). Procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli je nakon davanja dobutamina bio veći za 25,58%, dok je procenat DS nakon davanja Ntg-a bio veći za 13,26%, u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin skoro 2 puta više povećavao procenat

DS intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli u odnosu na Ntg (Slika 4.22.C i D);

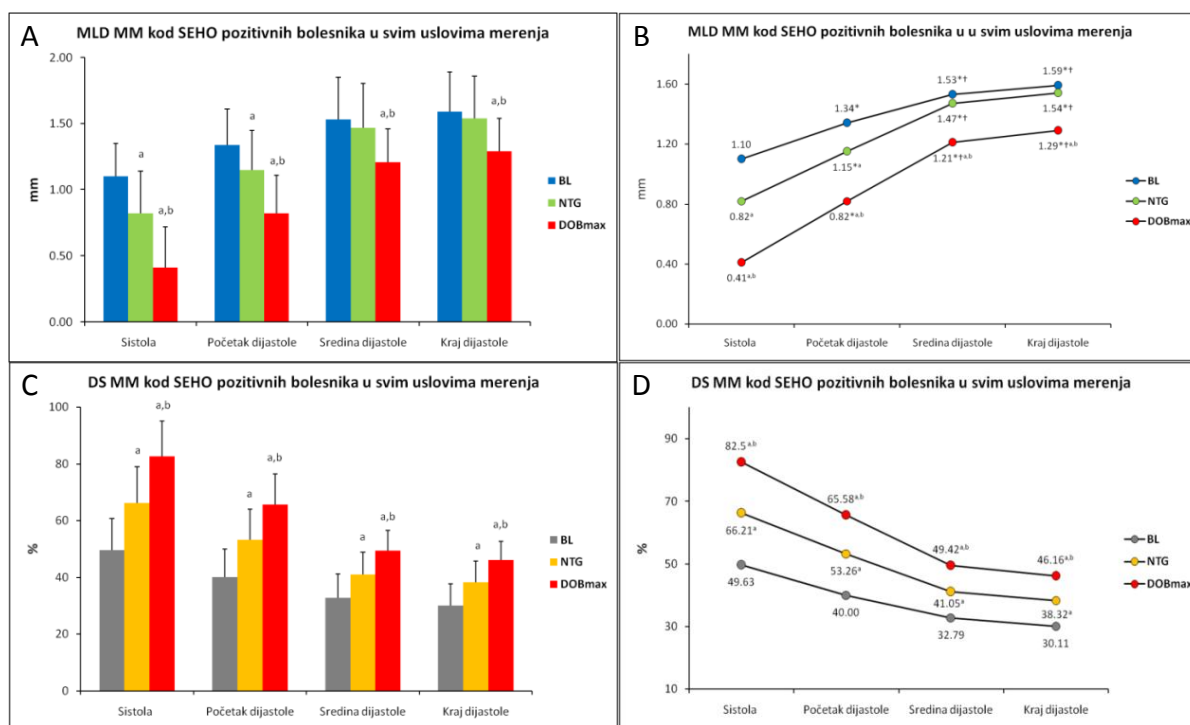
- da se procenat AS intramiokardnog segmenta LAD tokom srčanog ciklusa menjao na isti način kao i procenat DS u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) (Tabela 4.50.), što je i logično, jer se procenat DS i procenat AS izračunavaju na osnovu istih formula a na osnovu izmerenih vrednosti RD LAD i MLD, kao što je to objašnjeno u poglavlju 4.4.1.

U grupi SEHO pozitivnih bolesnika, u sredini dijastole (dijastaza), utvrđeno je sledeće (Tabela 4.50.):

- da je MLD intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na MLD nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a ($1,21 \pm 0,25$ vs. $1,47 \pm 0,34$ mm, $p < 0,001$) i MLD u bazalnim uslovima ($1,21 \pm 0,25$ vs. $1,53 \pm 0,32$ mm, $p < 0,001$), ali nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti MLD u bazalnim uslovima i nakon davanja Ntg-a ($1,53 \pm 0,32$ vs. $1,47 \pm 0,34$ mm, $p = 0,353$) (Slika 4.22.A i B);
- da je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na procenat DS nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a ($49,42 \pm 7,07$ vs. $41,05 \pm 7,72\%$, $p < 0,001$) i procenat DS u bazalnim uslovima ($49,42 \pm 7,07$ vs. $32,79 \pm 8,34\%$, $p < 0,001$). Takođe, i procenat DS nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a je bio značajno veći u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima ($41,05 \pm 7,72$ vs. $32,79 \pm 8,34\%$, $p < 0,001$). Procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole je nakon davanja dobutamina bio veći za 16,63%, dok je procenat DS nakon davanja Ntg-a bio veći za 8,26%, u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima, što znači da je dobutamin 2 puta više povećavao procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli u odnosu na Ntg (Slika 4.22.C i D);
- da se procenat AS intramiokardnog segmenta LAD tokom srčanog ciklusa menjao na isti način kao i procenat DS u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) (Tabela 4.45.), što je i logično, jer se procenat DS i procenat AS izračunavaju na osnovu istih formula a na osnovu izmerenih vrednosti RD LAD i MLD, kao što je to objašnjeno u poglavlju 4.4.1.

U grupi SEHO pozitivnih bolesnika, u fazi kasne dijastole (atrijalna kontrakcija), utvrđeno je sledeće (Tabela 4.50.):

- da je MLD intramiokardnog segmenta LAD bio značajno manji nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na MLD nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a ($1,29 \pm 0,25$ vs. $1,54 \pm 0,32$ mm, $p < 0,001$) i MLD u bazalnim uslovima ($1,29 \pm 0,25$ vs. $1,59 \pm 0,30$ mm, $p < 0,001$), ali nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti MLD u bazalnim uslovima i nakon davanja Ntg-a ($1,59 \pm 0,30$ vs. $1,54 \pm 0,32$ mm, $p = 0,484$) (Slika 4.22.A i B);
- da je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći nakon davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na procenat DS nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a ($46,16 \pm 6,42$ vs. $38,32 \pm 7,43\%$, $p < 0,001$) i procenat DS u bazalnim uslovima ($46,16 \pm 6,42$ vs. $30,11 \pm 7,57\%$, $p < 0,001$). Takođe, i procenat DS nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a je bio značajno veći u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima ($38,32 \pm 7,43$ vs. $30,11 \pm 7,57\%$, $p < 0,001$), ali je stvarna razlika iznosila samo 8,21%, dok je stvarana razlika između procenta DS na kraju dijastole nakon davanja dobutamina i u bazalnim uslovima iznosila čak 16,05%. To znači da je dobutamin skoro 2 puta više povećavao procenat DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole u odnosu na Ntg (Slika 4.22.C i D);
- da se procenat AS intramiokardnog segmenta LAD tokom srčanog ciklusa menjao na isti način kao i procenat DS u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) (Tabela 4.50.), što je i logično, jer se procenat DS i procenat AS izračunavaju na osnovu istih formula a na osnovu izmerenih vrednosti RD LAD i MLD, kao što je to objašnjeno u poglavlju 4.4.1.



Slika 4.22. Stubičasti i linijski dijagrami: A. i B. poređenje minimalnog luminalnog dijametra (MLD), i C i D. procenta dijametra stenozе (DS) na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije (MM) u funkciji srčanog ciklusa u odnosu na uslove merenja: bazalni uslovi (BL), nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina (NTG), i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax). MM - miokardni most; SEHO - stresehokardiografski test. Rezultati su prikazani samo za grupu SEHO pozitivnih bolesnika. * $p < 0,05$ vs. sistola; † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost; ^a $p < 0,05$ vs. bazalni uslovi (BL); ^b $p < 0,05$ vs. nitroglicerina (NTG).

Tabela 4.51. Promene (Δ , delta) RD LAD, MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina i iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na bazalne uslove, u grupi bolesnika sa MM i ishemijom miokarda na stres-ehokardiografskom testu.

	Sistola	Početak dijastole	Sredina dijastole	Kraj dijastole	Rezultat merenja
Nakon davanja nitroglicerina (NTG)					
Promene (Δ) RD LAD \pm IR, mm	0,29 \pm 0,23	0,20 \pm 0,16	0,24 \pm 0,19	0,18 \pm 0,17	p=0,895 ^a
Promene (Δ) MLD MM \pm IR, mm	-0,27 \pm 0,22	-0,15 \pm 0,14*	-0,11 \pm 0,14*	-0,11 \pm 0,18*	p<0,001 ^a
Promene (Δ) DS MM \pm IR, %	13,00 \pm 11,00	14,00 \pm 10,00	7,00 \pm 9,00*	9,00 \pm 8,00*	p<0,001 ^a
Nakon davanja maksimalne doze dobutamina (DOB max)					
Promene (Δ) RD LAD \pm IR, mm	0,17 \pm 0,24	0,14 \pm 0,19	0,16 \pm 0,20	0,13 \pm 0,22	p=0,957 ^a
Promene (Δ) MLD MM \pm IR, mm	-0,61 \pm 0,30	-0,48 \pm 0,26*	-0,31 \pm 0,24*†	-0,30 \pm 0,22*	p<0,001 ^a
Promene (Δ) DS MM \pm IR, %	31,00 \pm 20,00	26,00 \pm 15,00*	15,00 \pm 13,00*†	16,00 \pm 9,00*	p<0,001 ^a

RD - referentni dijametar; MLD - minimalni luminalni dijametar; DS - dijametar stenozе; MM - miokardni most; LAD - leva prednja descedentna koronarna arterija. U tabeli su prikazane njihove medijane i interkvartilni razmaci (IR). ^aNeparametarski Friedman-ov test sa naknadnim pojedinačnim Wilcoxon-ovim testovima ekvivalentnih parova uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. *p<0,05 vs. sistola; †p<0,05 vs. prethodna vrednost.

Tabela 4.52. Poredjenje promena (Δ , delta) RD LAD, MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina i nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina u odnosu na bazalne uslove, u grupi bolesnika sa MM i ishemijom miokarda na stres-ehokardiografskom testu.

	NTG	DOBmax	Rezultat merenja
Promene (Δ) RD LAD \pm IR, mm			
Sistola	0,29 \pm 0,23	0,17 \pm 0,24	Z=-2,295 ; p=0,022 ^a
Rana dijastola	0,20 \pm 0,16	0,14 \pm 0,19	Z=-2,035 ; p=0,042 ^a
Sredina dijastole	0,24 \pm 0,19	0,16 \pm 0,20	Z=-2,769 ; p=0,006 ^a
Kasna dijastola	0,18 \pm 0,17	0,13 \pm 0,22	Z=-2,989 ; p=0,003 ^a
Promene (Δ) MLD MM \pm IR, mm			
Sistola	-0,27 \pm 0,22	-0,61 \pm 0,30	Z=-3,823 ; p<0,001 ^a
Rana dijastola	-0,15 \pm 0,14	-0,48 \pm 0,26	Z=-3,826 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	-0,11 \pm 0,14	-0,31 \pm 0,24	Z=-3,826 ; p<0,001 ^a
Kasna dijastola	-0,11 \pm 0,18	-0,30 \pm 0,22	Z=-3,824 ; p<0,001 ^a
Promene (Δ) DS MM \pm IR, %			
Sistola	13,00 \pm 11,00	31,00 \pm 20,00	Z=-3,825 ; p<0,001 ^a
Rana dijastola	14,00 \pm 10,00	26,00 \pm 15,00	Z=-3,767 ; p<0,001 ^a
Sredina dijastole	7,00 \pm 9,00	15,00 \pm 13,00	Z=-3,826 ; p<0,001 ^a
Kasna dijastola	9,00 \pm 8,00	16,00 \pm 9,00	Z=-3,727 ; p<0,001 ^a

NTG - nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina; DOBmax - nakon iv. davanja maksimalna doza dobutamina; RD - referentni dijametar; MLD - minimalni luminalni dijametar; DS - dijametar stenozе; MM - miokardni most; LAD - leva prednja descendenta koronarna arterija. U tabeli su prikazane njihove medijane i interkvartilni razmaci (IR). ^aWilcoxon-ov test ekvivalentnih parova.

Neparametarskim Friedaman-ovim testom sa naknadnim pojedinačnim Wilcoxon-ovim testovima ekvivalentnih parova uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške (ukupno 3 testa, alfa greška: $0,5/3 = 0,017$) analizirane su promene (Δ , delta) RD LAD, MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na bazalne uslove, u grupi SEHO pozitivnih bolesnika (Tabela 4.51.).

U grupi SEHO pozitivnih bolesnika, utvrđeno je da nije postojala značajna razlika u promenama RD LAD nakon davanja Ntg-a i dobutamina tokom celog srčanog ciklusa u odnosu na bazalne uslove (Tabela 4.51.). Međutim, ove promene RD LAD su bile veće nakon davanja Ntg-a u odnosu na promene RD LAD nakon davanja dobutamina u svim fazama srčanog ciklusa, naročito u sredini i na kraju dijastole. Ipak, ove promene RD LAD tokom celog srčanog ciklusa bile konstantne i nakon davanja Ntg-a i nakon davanja dobutamina (Tabela 4.52.).

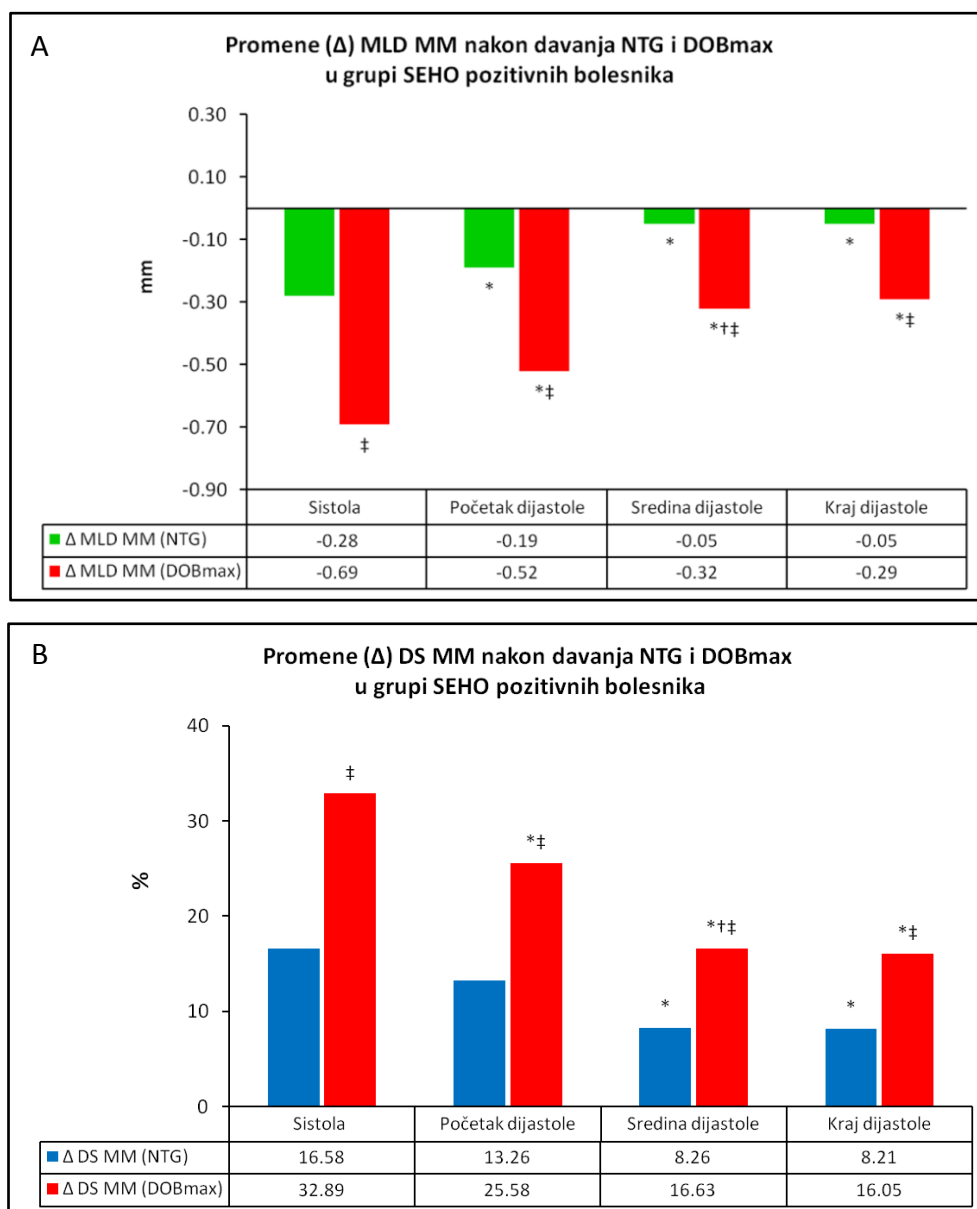
Utvrđeno je da je nakon davanja Ntg-a, smanjenje MLD intramiokardnog segmenta LAD u sistoli bilo značajno veće od smanjenja MLD u ranoj dijastoli ($p=0,017$), ali da nije postojala značajna razlika u promenama MLD između svih faza dijastole (Tabela 4.51., i Slika 4.23.A). Nakon davanja maksimalne doze dobutamina, smanjenje MLD intramiokardnog segmenta LAD u sistoli bilo je značajno veće od smanjenja MLD u ranoj dijastoli ($p=0,008$), smanjenje MLD u ranoj dijastoli bilo je značajno veće od smanjenja MLD u sredini dijastole ($p<0,001$); ali nije postojala značajna razlika između promena MLD u sredini i na kraju dijastole (Tabela 4.51., i Slika 4.23.A). Takodje, smanjenje MLD intramiokardnog segmenta LAD je nakon davanja dobutamina u svim fazama srčanog ciklusa bilo 2 puta veće u odnosu na smanjenje MLD nakon davanja Ntg-a, i taj odnos je bio konstantan tokom celog srčanog ciklusa (Tabela 4.52., i Slika 4.23.A).

Iako je Fridman-ovim testom pokazano da je nakon davanja Ntg-a postojala značajna razlika u promenama procenta DS intramiokardnog segmenta LAD između različitih faza srčanog ciklusa ($p<0,001$), naknadnim pojedinačnim Wilcoxon-ovim testovima (ukupno 3) pokazano je da su promene procenta DS u sredini i na kraju dijastole bile značajno manje u odnosu na promene procenta DS u sistoli i u ranoj dijastoli (Tabela 4.51., i Slika 4.23.B), ali da nije utvrđena značajna razlika u promenama procenta DS između sistole i rane dijastole ($p=0,025$), između rane i srednje dijastole ($p=0,023$), i između srednje i kasne dijastole ($p=0,715$). Međutim, nakon davanja dobutamina, utvrđeno je da je povećanje procenta DS intramiokardnog segmenta LAD bilo značajno veće od povećanja procenta DS u ranoj dijastoli ($p=0,005$); da je povećanja procenta DS u ranoj dijastoli bilo značajno veće od

povećanja procenta DS u sredini dijastole ($p < 0,001$); i da nije postojala značajna razlika u promenama procenta DS u sredini i na kraju dijastole ($p = 0,378$) (Tabela 4.51., i Slika 4.23.B) Takodje, povećanje procenta DS intramiokardnog segmenta LAD je nakon davanja dobutamina u svim fazama srčanog ciklusa bilo 2 puta veće u odnosu na povećanje procenta DS nakon davanja Ntg-a, i taj odnos je bio konstantan tokom celog srčanog ciklusa (Tabela 4.52., i Slika 4.23.B).

U grupi SEHO pozitivnih bolesnika, glavni nalazi su sledeći:

1. utvrđeno je da je nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina RD LAD bio značajno veći u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na RD LAD u bazalnim uslovima, ali i značajno manji u odnosu na RD LAD nakon ic. davanja 200 μg Ntg-a (Tabela 4.50.). Takodje, RD LAD je tokom celog srčanog ciklusa imao približno istu (konstantnu) vrednost u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) (Tabela 4.49.).
2. utvrđeno je da je MLD intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa bio značajno manji nakon davanja dobutamina u odnosu na ostale uslove merenja. Nakon ic. davanja Ntg-a, MLD je u sistoli i ranoj dijastoli bio značajno manji u odnosu na MLD u bazalnim uslovima, dok su u sredini i kasnoj dijastoli srednje vrednosti ovog angiografskog parametra bile iste pre i nakon davanja Ntg-a (Tabela 4.49, i Slika 4.22.A i B). Kod SEHO pozitivnih bolesnika, smanjenje MLD intramiokardnog segmenta LAD je nakon davanja dobutamina u svim fazama srčanog ciklusa bilo 2-5 puta veće u odnosu na smanjenje MLD nakon davanja Ntg-a, i taj odnos je bio konstantan tokom celog srčanog ciklusa (Slika 4.24.A).
3. utvrđeno je da je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa bio značajno veći nakon davanja dobutamina u odnosu na ostale uslove merenja. Takodje, i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD je bio značajno veći nakon davanja Ntg-a u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima (Tabela 4.49, i Slika 4.22.C i D). Kod SEHO pozitivnih bolesnika, povećanje procenta DS intramiokardnog segmenta LAD je nakon davanja dobutamina u svim fazama srčanog ciklusa bilo 2 puta veće u odnosu na smanjenje MLD nakon davanja Ntg-a, i taj odnos je bio konstantan tokom celog srčanog ciklusa (Slika 4.24.B).



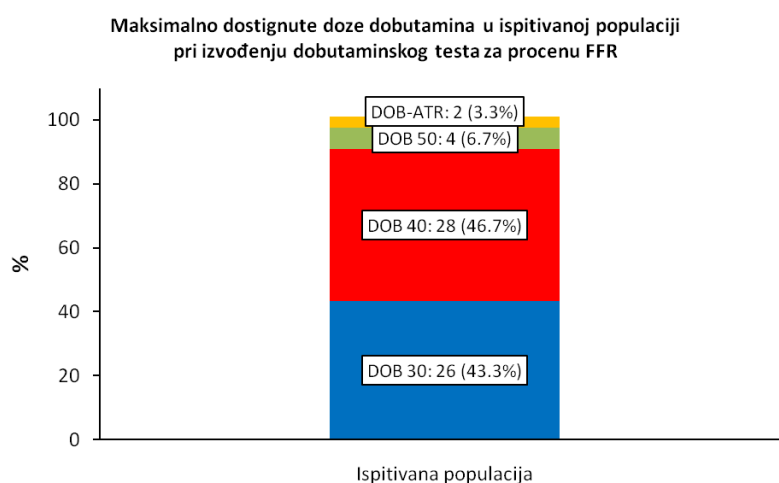
Slika 4.23. Stubičasti dijagrami. A. Promene minimalnog luminalnog dijametra (Δ MLD), i B. promene dijametra stenozе (Δ DS), na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije (MM), u različitim fazama srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina (NTG) i iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax) u odnosu na bazalne uslove (BL). MM - miokardni most. SEHO - stresehokardiografski test. U grafikonima su date njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. * $p < 0,05$ vs. sistola; † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost; ‡ $p < 0,05$ vs. nitroglicerin (NTG).

4.7. Procena konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka nakon iv. davanja adenzina (140 µg/kg/min) i iv. davanja dobutamina (10-50 µg/kg/min) u ispitivanoj populaciji

4.7.1. Izvodljivost merenja konvencionalne frakcione rezerve protoka nakon iv. davanja adenzina (140 µg/kg/min) i iv. davanja dobutamina. Efekti adenzina i dobutamina na sistemske i koronarne hemodinamske parametre

Izvodljivost adenzinskog testa za procenu frakcione rezerve protoka (FFR) je iznosila 93,3% (56/60), dok je 4 bolesnika imalo hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP), zbog čega je izvođenje adenzinskog testa bilo kontraindikovano. Izvodljivost dobutaminskog testa za procenu FFR-a je iznosila 100% (60/60). Bezbednost oba testa za procenu FFR-a je bila zadovoljavajuća, samo jedan bolesnik je imao tranzitorni AV blok III stepena tokom davanja adenzina, i dva bolesnika su imala VES bigeminiju tokom davanja dobutamina.

Od ukupno 60 bolesnika koji su podvrgnuti dobutaminskom testu za procenu FFR-a, njih 26 (43,3%) je dobilo maksimalnu dozu dobutamina od 30 µg/kg/min, 28 bolesnika (46,7%) je dobilo maksimalnu dozu dobutamina od 40 µg/kg/min, 4 bolesnika (6,7%) je dobilo maksimalnu dozu dobutamina od 50 µg/kg/min, dok je kod 2 bolesnika (3,3%) dodavan i atropin, najpre u dozi od 0,25 mg, a potom 1 minut nakon toga još 0,25 mg, radi dostizanja submaksimalne frekvencije (Slika 4.24.).



Slika 4.24. Maksimalno dostignute doze dobutamina u ispitivanoj populaciji pri izvođenju dobutaminskog testa za procenu frakcione rezerve protoka. FFR - frakciona rezerva protoka; DOB - dobutamin; ATR - atropin; DOB 10 - 10 µg/kg/min; DOB 20 - 20 µg/kg/min; DOB 30 - 30 µg/kg/min; DOB 40 - 40 µg/kg/min; DOB 50 - 50 µg/kg/min.

Srčana frekvencija se značajno povećala ($p < 0,001$) sa 73 ± 12 otkucaja u minuti (raspon 50-92/min) na 139 ± 8 otkucaja u minuti nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (raspon 115-156/min). Srednja vrednost razlike srčane frekvencije pre i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (delta HR) je bila 66 ± 12 otkucaja u minuti (raspon: 50-92/min). Svi ispitanici (100%) su dostigli delta HR ≥ 50 otkucaja u minuti, bez obzira na datu maksimalnu dozu dobutamina. Takođe, kod svih ispitanika (100%), srčana frekvencija je nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina dostigla najmanje 75% maksimalne srčane frekvencije (sigma HR $\geq 75\%$). Srednja vrednost dostignute sigma HR nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina je iznosila $85,14 \pm 2,52\%$ (raspon: 77,84-94,16%). Takođe, 55 ispitanika (91,7%) je nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina dostiglo svoju submaksimalnu frekvenciju, dok kod 5 bolesnika (8,3%) ona nije dostignuta, jer je dobutaminski test prekinut zbog pojave ishemijskih promena ST segmenta i/ili T talasa na EKG-u i bola grudima. Kod 3 bolesnika dobutaminski test je prekinut pri dozi dobutamina od $40 \mu\text{g/kg/min}$, dok je kod 2 bolesnika test prekinut pri dozi dobutamina od $30 \mu\text{g/kg/min}$. Međutim, i kod ovih 5 bolesnika delta HR je bio veći od 50 otkucaja u minuti (srednja vrednost 63 otkucaja u minuti, raspon 50-78/min). Takođe, i kod ovih 5 bolesnika, srčana frekvencija je nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina dostigla najmanje 75% maksimalne srčane frekvencije (srednja vrednost 78,74%, raspon 77,44-79,75%).

Utvrđen je značajan porast srčane frekvencije (HR) u odnosu na bazalne uslove nakon iv. aplikacije adenozina (90 ± 13 vs. 73 ± 12 otkucaja u minuti, $p < 0,001$) (Tabela 4.53.), a naročito nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (139 ± 8 vs. 73 ± 12 otkucaja u minuti, $p < 0,001$) (Tabela 5.54). Srčana frekvencija (HR) je bila značajno veća nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina u odnosu na adenzin (139 ± 8 vs. 90 ± 13 otkucaja u minuti, $p < 0,001$) (Tabela 4.55.). Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja sa naknadnim poredjenima i Bonferroni-jevom korekcijom utvrđeno je da je HR bila značajno veća pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove, i isto tako značajno veća pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu ($F=405,014$, $p < 0,001$). Srčana frekvencija se značajno povećavala sa povećanjem svake doze dobutamina, naročito pri dozi $\geq 20 \mu\text{g/kg/min}$ (Tabela 4.56., i Slika 4.25.A).

Dvostruki proizvod (RPP) je takođe značajno porastao nakon iv. aplikacije adenozina u odnosu na bazalne uslove (10342 ± 1942 vs. 9242 ± 1746 , $p < 0,001$) (Tabela 4.53.), a naročito nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (18787 ± 2624 vs. 9242 ± 1721 , $p < 0,001$) (Tabela 5.54). Dvostruki proizvod (RPP) je bio značajno veći nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina u odnosu na adenzin (18719 ± 2669 vs.

10341±1942, $p < 0,001$) (Tabela 4.55.). Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja sa naknadnim poredjenima i Bonferroni-jevom korekcijom utvrđeno je da je RPP bio značajno veći pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove, i isto tako značajno veći pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu ($F=195,012$, $p < 0,001$). Dvostruki proizvod se značajno povećavao sa povećanjem svake doze dobutamina, naročito pri dozi $\geq 20 \mu\text{g/kg/min}$ (Tabela 4.56., i Slika 4.25.B).

Nakon iv. aplikacije adenzina, utvrđen je značajan pad sistolnog arterijskog krvnog pritiska (STA) sa 126 ± 11 mmHg na 115 ± 14 mmHg ($p < 0,001$), ali uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti STA u bazalnim uslovima i nakon iv. aplikacije adenzina bila je mala i iznosila je 11 mmHg (Tabela 4.53.). Sa druge strane, nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina, utvrđen je značajan porast STA u odnosu na bazalne uslove (137 ± 17 vs. 126 ± 11 mmHg, $p < 0,001$) (Tabela 4.54). Medjutim, uprkos uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti STA u bazalnim uslovima i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina je bila mala i iznosila je 11 mmHg. Sistolni arterijski krvni pritisak je bio značajno veći nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina u odnosu na adenzin (136 ± 16 vs. 115 ± 14 mmHg, $p < 0,001$) (Tabela 4.55.). Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja sa naknadnim poredjenima i Bonferroni-jevom korekcijom utvrđeno je da je STA bio značajno veći pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove na nivou $p < 0,001$, osim pri dozi dobutamina od $10 \mu\text{g/kg/min}$ ($p=0,06$). Takođe, STA je bio značajno veći pri dozi dobutamina od $20 \mu\text{g/kg/min}$ u odnosu na STA pri dozi dobutamina od $10 \mu\text{g/kg/min}$ ($p=0,007$), i potom se značajno povećavao pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu vrednost (DOB 30 vs. DOB 20: $p < 0,001$; DOB 40/50/ATR vs. DOB 30: $p=0,004$). Dakle, STA se značajno povećavao tek pri dozi dobutamina od $20 \mu\text{g/kg/min}$, ali ovo povećanje STA nakon davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na bazalne uslove nije bilo značajno sa kliničkog aspekta (Tabela 4.56., i Slika 4.25.C).

Nakon iv. aplikacije adenzina, nisu uočene značajne razlike u srednjim vrednostima dijastolnog arterijskog krvnog pritiska (DTA) u odnosu na bazalne uslove (69 ± 8 vs. 69 ± 7 mmHg, $p=0,399$) (Tabela 4.53.). Takodje, nisu uočene ni značajne razlike u srednjim vrednostima DTA pre i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (69 ± 7 vs. 70 ± 8 mmHg, $p=0,062$) (Tabela 4.54). Dijastolni arterijski krvni pritisak (DTA) je praktično bio isti nakon iv. aplikacije adenzina i maksimalne doze dobutamina (69 ± 7 vs. 70 ± 8 mmHg, $p=0,259$) (Tabela 4.55.). Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja sa naknadnim poredjenima i Bonferroni-jevom korekcijom utvrđeno je da se DTA nije značajno

menjao sa povećanjem doze dobutamina u odnosu na bazalne uslove, i isto tako da se nije značajno menjao pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu ($F=1,277$, $p=0,295$), odnosno njegova vrednost je sve vreme bio stabilna i konstantna tokom izvodjenja dobutaminskog testa (Tabela 4.56., i Slika 4.25.D).

Utvrđen je umeren pad srednjeg aortnog krvnog pritiska (Pa) nakon iv. aplikacije adenozina u odnosu na bazalne uslove (84 ± 8 vs. 88 ± 7 mmHg, $p<0,001$), ali uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti Pa u bazalnim uslovima i nakon iv. aplikacije adenozina bila je mala i iznosila je 4 mmHg (Tabela 4.53). Sa druge strane, nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina utvrđen je umeren porast Pa u odnosu na bazalne uslove (92 ± 8 vs. 88 ± 7 mmHg, $p<0,001$) (Tabela 4.54). Medjutim, uprkos uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti Pa u bazalnim uslovima i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina je bila mala i iznosila je takodje 4 mmHg. Srednji aortni krvni pritisak (Pa) je bio značajno veći nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina u odnosu na adenzin (92 ± 8 vs. 84 ± 8 , $p<0,0005$), ali uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti Pa nakon iv. aplikacije adenozina i dobutamina je takodje bila mala i iznosila je 8 mmHg (Tabela 4.55). Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja sa naknadnim poredjenima i Bonferroni-jevom korekcijom utvrđeno je da je Pa bio značajno veći pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove na nivou $p<0,001$, osim pri dozi dobutamina od $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p=0,053$). Takođe, Pa je bio značajno veći pri dozi dobutamina od $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ u odnosu na Pa pri dozi dobutamina od $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p=0,004$), i značajno veći pri dozi dobutamina od $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ u odnosu na Pa pri dozi dobutamina od $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p<0,001$), ali se nije razlikovao pri dozi dobutamina od $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ u odnosu na Pa pri dozi dobutamina od $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p=0,059$). Iako se Pa statistički značajno povećavao pri dozi dobutamina $\geq 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, stvarna razlika između srednjih vrednosti Pa u bazalnim uslovima i nakon davanja maksimalne doze dobutamina je iznosila svega 4 mmHg, što znači da ovo povećanje Pa tokom izvodjenja dobutaminskog testa nije bilo klinički značajno. Mogli bismo zaključiti da je Pa tokom izvodjenja dobutaminskog testa bio sve vreme stabilan i konstantan (Tabela 4.56., i Slika 4.26.A).

Srednji arterijski krvni pritisak u segmentu LAD distalno od MM (distalni intrakoronarni arterijski pritisak, Pd) je bio značajno manji nakon iv. aplikacije adenozina u odnosu na bazalne uslove (70 ± 8 vs. 81 ± 7 vs. mmHg, $p<0,001$) (Tabela 4.53), kao i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (77 ± 8 vs. 81 ± 7 mmHg, $p<0,001$) (Tabela 4.54.). Medjutim, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti Pa pre i

nakon iv. aplikacije dobutamina je bila mala i iznosila je 4 mmHg. Pad vrednosti Pd je bio značajno veći nakon iv. aplikacije adenzozina u odnosu na iv. aplikaciju maksimalne doze dobutamina (70 ± 8 vs. 76 ± 8 mmHg, $p < 0,001$) (Tabela 4.55.). Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja sa naknadnim poredjenima i Bonferroni-jevom korekcijom utvrđeno je da je Pd bio značajno pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove na nivou $p < 0,001$. Takođe, Pd je bio značajno manji pri dozi dobutamina od $20 \mu\text{g/kg/min}$ u odnosu na Pd pri dozi dobutamina od $10 \mu\text{g/kg/min}$ ($p = 0,004$), ali se potom nije dalje povećavao sa povećanjem doze dobutamina u odnosu na Pd pri svakoj prethodnoj dozi dobutamina (DOB 30 vs. DOB 20: $p = 0,443$; DOB 40/50/ATR vs. DOB 30: $p = 0,999$). Najnižu vrednost Pd je dostigao pri dozi dobutamina od $20 \mu\text{g/kg/min}$, nakon čega je njegova vrednost bila stabilna i konstantna (Tabela 4.56., i Slika 4.26.A).

Izračunat je i ukupni gradijent pritiska (ΔP) u nivou MM koji je definisan kao razlika između Pa i Pd, i to u bazalnim uslovima i nakon iv. aplikacije adenzozina i maksimalne doze dobutamina. Srednja vrednost gradijenta pritiska u bazalnim uslovima je iznosila 7 ± 3 mmHg (raspon 4-17 mmHg). Srednja vrednost gradijenta pritiska nakon iv. aplikacije adenzozina je iznosila 14 ± 4 mmHg (raspon 7-25 mmHg), dok je srednja vrednost gradijenta pritiska nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina iznosila 15 ± 5 mmHg (raspon -1,60-28 mmHg). Ukupni gradijent pritiska je bio značajno veći nakon iv. aplikacije adenzozina u odnosu na bazalne uslove (14 ± 4 vs. 7 ± 3 mmHg, $p < 0,001$) (Tabela 4.53), kao i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (15 ± 5 vs. 7 ± 3 mmHg, $p < 0,001$) (Tabela 4.54). Medjutim, nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti ukupnog gradijenta pritiska nakon davanja adenzozina i maksimalne doze dobutamina (14 ± 4 vs. 15 ± 5 mmHg, $p = 0,295$) (Tabela 4.55). Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja sa naknadnim poredjenima i Bonferroni-jevom korekcijom utvrđeno je da je ukupni gradijent pritiska (ΔP) u nivou MM bio značajno veći pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove, i isto tako značajno veći pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu ($F = 44,567$, $p < 0,001$). Ukupni gradijent pritiska (ΔP) u nivou MM se značajno povećavao sa povećanjem svake doze dobutamina, naročito pri dozi $\geq 20 \mu\text{g/kg/min}$ (Tabela 4.56., i Slika 4.26.B).

Tabela 4.53. Poređenje efekata adenoizina na sistemske i koronarne hemodinamske parametre u odnosu na bazalne uslove kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

Hemodinamski parametri	BL	ADO	Rezultat merenja
HR \pm SD, broj otkucaja/min	73 \pm 12	90 \pm 13	t=-17,773 ; p<0,001 ^a
RPP \pm SD, broj otkucaja/min*mmHg	9213 \pm 1746	10342 \pm 1942	t=-9,740 ; p<0,001 ^a
Sistolni TA \pm SD, mmHg	126 \pm 11	115 \pm 14	t=9,094 ; p<0,001 ^a
Pa \pm SD, mmHg	88 \pm 7	84 \pm 8	t=6,743 ; p<0,001 ^a
Dijastolni TA \pm SD, mmHg	69 \pm 7	69 \pm 8	t=0,851 ; p=0,399 ^a
Pd \pm SD, mmHg	81 \pm 7	70 \pm 8	t=16,694 ; p<0,001 ^a
delta (Δ P) \pm SD, mmHg	7 \pm 3	14 \pm 4	t=-16,357 ; p<0,001 ^a

BL - bazalni uslovi; ADO - nakon iv. aplikacije adenoizina 140 μ g/kg/min; HR – srčana frekvencija; RPP - dvostruki proizvod; TA - arterijski krvni pritisak; Pa – srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; Pd – srednji distalni intrakoronarni arterijski pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; Δ P – gradijent pritiska u nivou miokardnog mosta izmeren tokom celog srčanog ciklusa. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aT-test vezanih uzoraka.

Tabela 4.54. Poređenje efekata maksimalne doze dobutamina na sistemske i koronarne hemodinamske parametre u odnosu na bazalne uslove kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

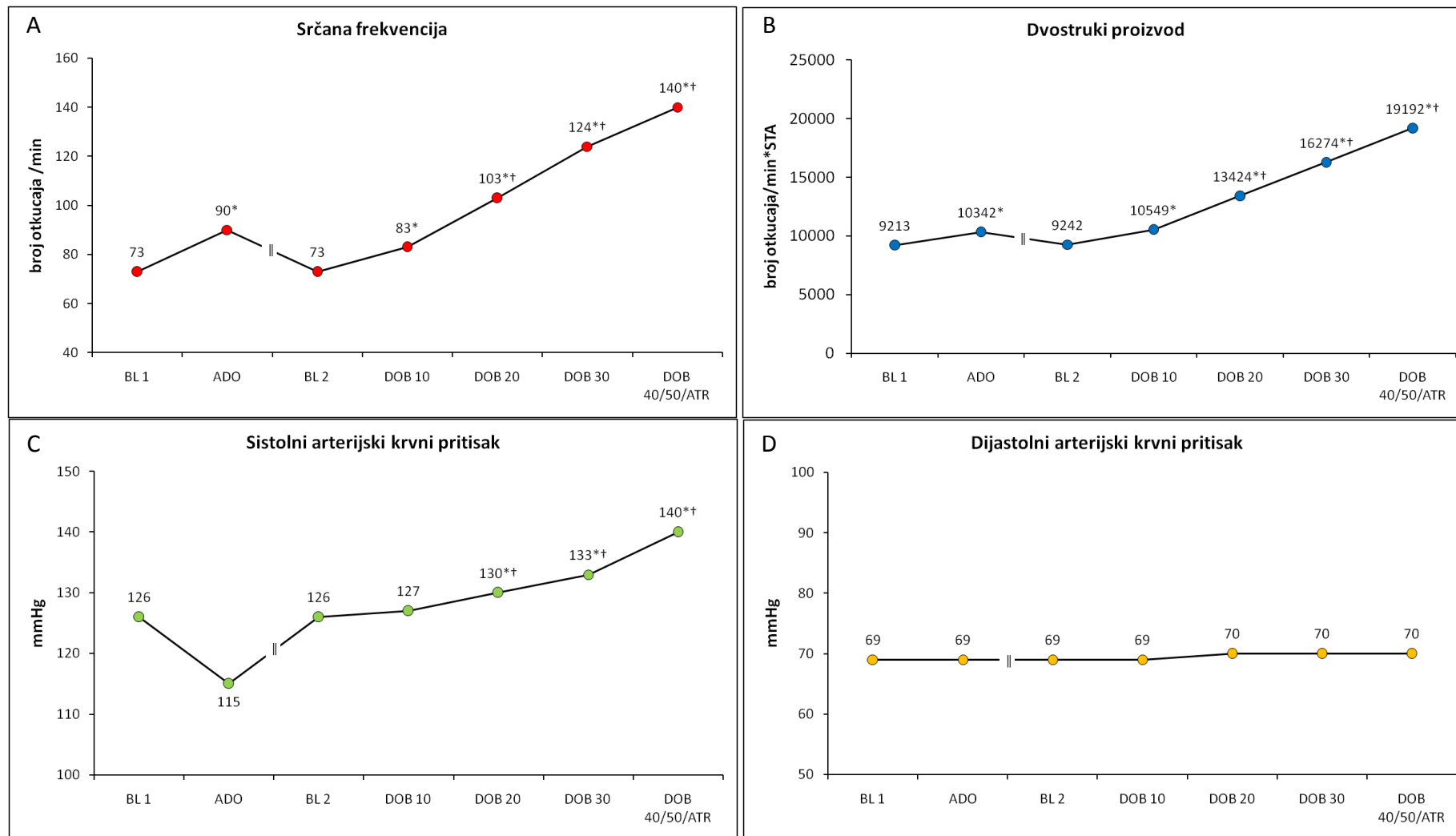
Hemodinamski parametri	BL	DOBmax	Rezultat merenja
HR \pm SD, broj otkucaja/min	73 \pm 12	139 \pm 8	t=-40,571 ; p<0,001 ^a
RPP \pm SD, broj otkucaja/min*mmHg	9242 \pm 1721	18787 \pm 2624	t=-26,733 ; p<0,001 ^a
Sistolni TA \pm SD, mmHg	126 \pm 11	137 \pm 17	t=-6,988 ; p<0,001 ^a
Pa \pm SD, mmHg	88 \pm 7	92 \pm 8	t=-6,028 ; p<0,001 ^a
Dijastolni TA \pm SD, mmHg	69 \pm 7	70 \pm 8	t=1,899 ; p=0,062 ^a
Pd \pm SD, mmHg	81 \pm 7	77 \pm 8	t=5,433 ; p<0,001 ^a
delta (Δ P) \pm SD, mmHg	7 \pm 3	15 \pm 5	t=-12,714 ; p<0,001 ^a

BL - bazalni uslovi; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina; HR – srčana frekvencija; RPP - dvostruki proizvod; TA - arterijski krvni pritisak; Pa – srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; Pd – distalni intrakoronarni arterijski pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; Δ P – gradijent pritiska u nivou miokardnog mosta izmeren tokom celog srčanog ciklusa. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aT-test vezanih uzoraka.

Tabela 4.55. Poređenje efekata adenzina i maksimalne doze dobutamina na sistemske i koronarne hemodinamske parametre kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

Hemodinamski parametri	BL	ADO	DOBmax	Rezultat merenja
HR \pm SD, broj otkucaja/min	73 \pm 12	90 \pm 13*	139 \pm 8*†	F=838,947 p<0,001 ^a
RPP \pm SD, broj otkucaja/min*mmHg	9213 \pm 1746	10342 \pm 1942*	18719 \pm 2669*†	F=337,618 p<0,001 ^a
Sistolni TA \pm SD, mmHg	126 \pm 11	115 \pm 14*	136 \pm 16*†	F=61,115 p<0,001 ^a
Pa \pm SD, mmHg	88 \pm 7	84 \pm 8*	92 \pm 8*†	F=42,988 p<0,001 ^a
Dijastolni TA \pm SD, mmHg	69 \pm 7	69 \pm 8	70 \pm 8	F=1,498 p=0,233 ^a
Pd \pm SD, mmHg	81 \pm 7	70 \pm 8*	76 \pm 8*†	F=138,297 p<0,001 ^a
delta (Δ P) \pm SD, mmHg	7 \pm 3	14 \pm 4*	15 \pm 5*	F=166,194 p<0,001 ^a

BL - bazalni uslovi; ADO - nakon iv. aplikacije adenzina 140 μ g/kg/min; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina; HR – srčana frekvencija; RPP - dvostruki proizvod; TA - arterijski krvni pritisak; Pa – srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; Pd – distalni intrakoronarni arterijski pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; Δ P – gradijent pritiska u nivou miokardnog mosta izmeren tokom celog srčanog ciklusa. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. p<0,05 vs. bazalni uslovi (BL); †p<0,05 vs. adenzin (ADO).



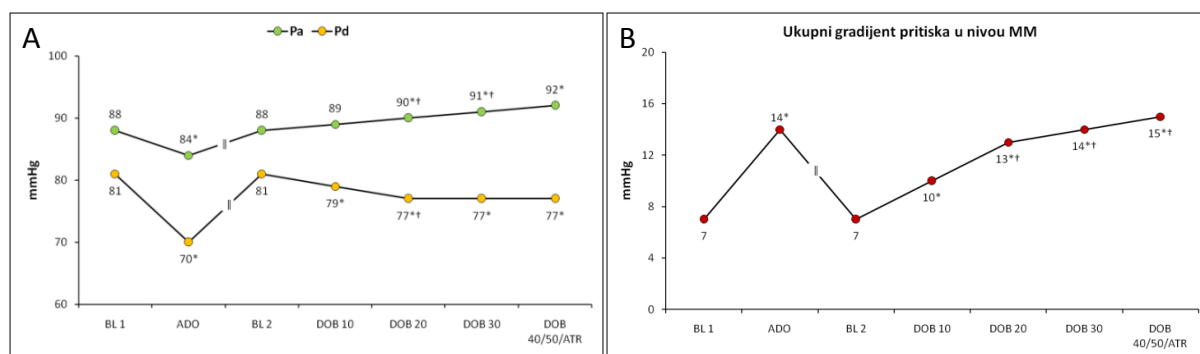
Slika 4.25. Linijski dijagrami: A. srčane frekvencije (HR), B. dvostrukog proizvoda (RPP), C. sistolnog arterijskog krvnog pritiska (STA), i D. dijastolnog arterijskog krvnog pritiska (DTA), nakon iv. aplikacije adenozina (ADO: 140 μ g/kg/min) i iv. aplikacije dobutamina (DOB: 10-50 μ g/kg/min). BL1 – u miru, pre iv. aplikacije adenozina; ADO

– adenozin; BL2 - u miru, pre iv. aplikacije dobutamina; DOB – dobutamin; DOB 10 - 10 µg/kg/min; DOB 20 - 20 µg/kg/min; DOB 30 - 30 µg/kg/min; DOB 40/50/ATR - 40 µg/kg/min, ili 50 µg/kg/min, ili atropin. *p<0,05 vs. bazalni uslovi (BL); †p<0,05 vs. prethodna vrednost.

Tabela 4.56. Promene sistemskih i koronarnih hemodinamskih parametara u odnosu na doze dobutamina i atropina.

Hemodinamski parametri	BL	DOB 10	DOB 20	DOB 30	DOB 40/50/ATR	Rezultat merenja
HR ± SD, broj otkucaja/min	73 ± 12	83 ± 13*	103 ± 16*†	124 ± 15*†	140 ± 8*†	F=405,014 ; p<0,001 ^a
RPP ± SD, broj otkucaja/min*mmHg	9242 ± 1721	10549 ± 1853*	13424 ± 2595*†	16274 ± 3423*†	19192 ± 2352*†	F=195,012 ; p<0,001 ^a
Sistolni TA ± SD, mmHg	126 ± 11	127 ± 12	130 ± 14*†	133 ± 15*†	140 ± 15*†	F=13,625 ; p<0,094 ^a
Pa ± SD, mmHg	88 ± 7	89 ± 7	90 ± 7*†	91 ± 8*†	92 ± 8*	F=8,836 ; p<0,001 ^a
Dijastolni TA ± SD, mmHg	69 ± 7	69 ± 7	70 ± 8	70 ± 8	70 ± 8	F=1,277 ; p=0,295 ^a
Pd ± SD, mmHg	81 ± 7	79 ± 7*	77 ± 8*†	77 ± 8*	77 ± 8*	F=12,703 ; p<0,001 ^a
delta (ΔP) ± SD, mmHg	7 ± 3	10 ± 3*	13 ± 4*†	14 ± 5*†	15 ± 4*†	F=44,567 ; p<0,001 ^a

BL - bazalni uslovi; DOB - dobutamin; ATR - atropin; DOB 10 - 10 µg/kg/min; DOB 20 - 20 µg/kg/min; DOB 30 - 30 µg/kg/min; DOB 40/50/ATR - 40 µg/kg/min, ili 50 µg/kg/min, ili atropin. HR – srčana frekvencija; RPP - dvostruki proizvod; TA - arterijski krvni pritisak; Pa – srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; Pd – srednji arterijski krvni pritisak izmeren u delu koronarne arterije distalno od miokardnog mosta tokom celog srčanog ciklusa. ^aLinearni mešoviti (mixed) model ponovljenih merenja sa naknadnim poredjenjima i Bonferroni-jevom korekcijom alfa greške. *p<0,05 vs. bazalni uslovi (BL); †p<0,05 vs. prethodna vrednost.



Slika 4.26. Linijski dijagrami: A. srednjeg aortnog krvnog pritiska (Pa) i srednjeg distalnog intrakoronarnog arterijskog pritiska (Pd) izmerenih tokom celog srčanog ciklusa, i B. ukupnog gradijenta pritiska u nivou miokardnog mosta (ΔP) u nivou MM, nakon iv. aplikacije adenzina (ADO: 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) i iv. aplikacije dobutamina i atropina (DOB: 10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ + atropin). BL1 – u miru, pre iv. aplikacije adenzina; ADO – adenzin; BL2 - u miru, pre iv. aplikacije dobutamina; DOB – dobutamin; DOB 10 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 20 - 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 30 - 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 40/50/ATR - 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ili 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ili atropin. * $p < 0,05$ vs. bazalni uslovi (BL); ** $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost.

Dobijeni rezultati nam govore da je adenzin izazivao umereno povećanje HR i RPP uprkos poznatom negativnom hronotropnom i dromotropnom dejstvu ovog leka preko inhibitornih A1 receptora u miokardnim ćelijama. Istovremeno je uticao i na blag pad STA, pa je povećanje HR verovatno bila posledica refleksne tahikardije usled aktivacije simpatikusa kao odgovor na naglo nastalu sistemska arterijsku hipotenziju zbog aktivacije vazodilatatornih A2A receptora u arterijama. Sa druge strane, dobutamin je imao veliki uticaj na HR i RPP, naročito pri dozama $>20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, dok se STA umereno povećavao tokom davanja dobutamina, ali ovo povećanje STA nije bilo od kliničkog značaja. Ne treba zaboraviti da je dobutamin simpatikomimetik koji, pored pozitivnog hronotropnog i dromotropnog dejstva, ima i pozitivno inotropno dejstvo vezivanjem prvenstveno za β_1 -adrenergičke receptore u miokardnim ćelijama^{121,124,132,186}. Adenzin i dobutamin praktično nisu imali uticaj na DTA.

Adenzin je dovodio do blagog pada Pa, i istovremeno značajnog pada Pd u odnosu na bazalne uslove, dok je dobutamin dovodio do blagog povećanja Pa koje nije bilo klinički značajno, ali i umerenog pada Pd u odnosu na bazalne uslove. Takođe, Pd se značajno smanjivao do doze dobutamina od 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, nakon čega je njegova vrednost praktično bila stabilna i konstantna. (Tabela 4.56., i Slika 4.26.A). Na osnovu svega gore navedenog, jasno je da se sa povećanjem doze dobutamina $>20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, značajno ubrzavaju samo HR i povećava RPP, da su STA, DTA i Pa praktično konstantni, dok se Pd umereno smanjuje i dostiže svoj minimum pri dozi dobutamina $\geq 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Potom je istražena veza između Pa i sistemskih i koronarnih hemodinamskih parametara (HR, STA, DTA, RPP), kao i između Pd i istih hemodinamskih parametara, u bazalnim uslovima, nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina, pomoću koeficijenta Pearson-ove linearne korelacije (Tabela 4.57.). Postojala je jaka pozitivna korelacija između Pa i Pd sa jedne strane, i STA, DTA i RPP, u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon iv. aplikacije adenzina, i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina) (Tabela 4.57.), što je i očekivano, s obzirom da se Pa i Pd izvode iz ovih hemodinamskih parametara. Međutim, nije postojala značajna korelacija između Pa i Pd sa jedne strane, i HR sa druge, ni u bazalnim uslovima, ni nakon iv. aplikacije adenzina i maksimalne doze dobutamina (Tabela 4.57.), što znači da ovi parametri nisu zavisili od HR.

Tabela 4.57. Pearson-ova korelacija između srednjeg aortnog krvnog pritiska (Pa) i srednjeg distalnog intrakoronarnog arterijskog pritiska (Pd) sa jedne strane, i sistemskih i koronarnih hemodinamskih parametara sa druge, u bazalnim uslovima, nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

Pearsonov-ova korelacija	Srčana frekvencija		Sistolni TA		Dijastolni TA		Dvostruki proizvod	
	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p
Pa (BL)	0,212	0,105	0,797**	<0,001	0,869**	<0,001	0,555**	<0,001
Pd (BL)	0,153	0,243	0,780**	<0,001	0,806**	<0,001	0,504**	<0,001
Pa (ADO)	0,007	0,962	0,830**	<0,001	0,871**	<0,001	0,541**	<0,001
Pd (ADO)	0,010	0,943	0,791**	<0,001	0,783**	<0,001	0,506**	<0,001
Pa (DOBmax)	0,234	0,962	0,815**	<0,001	0,757**	<0,001	0,780**	<0,001
Pd (DOBmax)	0,158	0,943	0,644**	<0,001	0,586**	<0,001	0,638**	<0,001

Pa – srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; Pd – srednji distalni intrakoronarni arterijski pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; BL - bazalni uslovi; ADO - nakon adenzina; DOBmax - nakon maksimalne doze dobutamina; TA - arterijski krvni pritisak.

4.7.2. Vrednosti konvencionalne frakcije rezerve protoka nakon iv. aplikacije adenzina (140 µg/kg/min) i iv. aplikacije dobutamina (10-50 µg/kg/min) u ispitivanoj populaciji. Uticaj sistemskih i koronarnih hemodinamskih parametara na frakcionu rezervu protoka

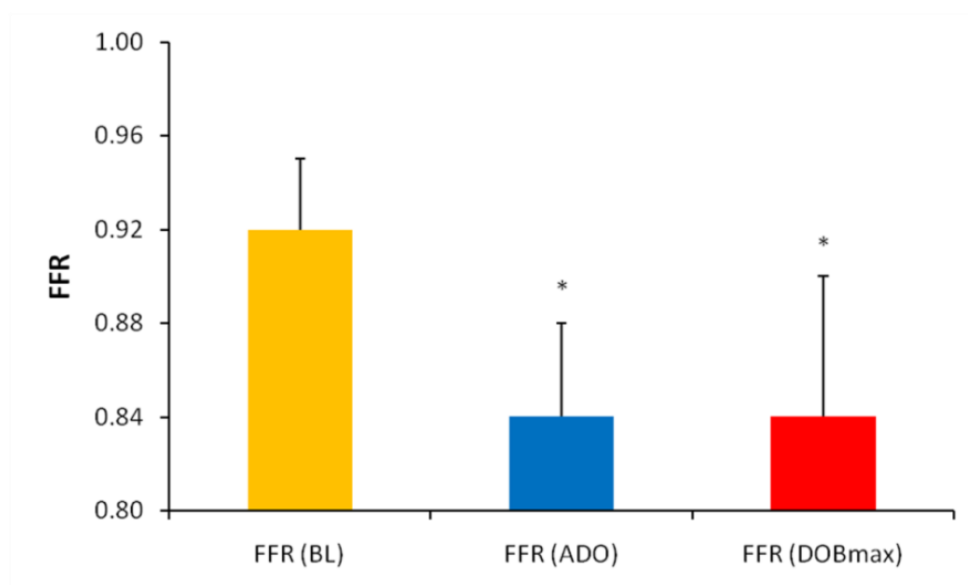
U ispitivanoj populaciji, srednja vrednost konvencionalne frakcije rezerve protoka (FFR) pre davanja adenzina i dobutamina je iznosila $0,92 \pm 0,03$ (raspon: 0,81-0,95). Srednja vrednost FFR nakon iv. aplikacije adenzina je iznosila $0,84 \pm 0,04$ (raspon: 0,69-0,91). Srednja vrednost FFR nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina je iznosila $0,84 \pm 0,06$ (raspon: 0,70-1,02). Utvrđeno je da je FFR bila značajno manja nakon iv. aplikacije adenzina u odnosu na FFR u bazalnim uslovima ($0,84 \pm 0,04$ vs. $0,92 \pm 0,03$, $p < 0,001$), kao i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina u odnosu na FFR u bazalnim uslovima ($0,84 \pm 0,06$ vs. $0,92 \pm 0,03$, $p < 0,001$) (Tabela 4.58., i Slika 4.27.). Medjutim, nije postojala značajna razlika izmedju srednjih vrednosti FFR nakon iv. aplikacije adenzina i dobutamina ($0,84 \pm 0,04$ vs. $0,84 \pm 0,06$, $p = 0,852$) (Tabela 4.58., i Slika 4.27.).

Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja sa naknadnim poredjenima i Bonferroni-jevom korekcijom utvrđeno je da je konvencionalna FFR bila značajno manja pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove, i isto tako značajno manja pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu ($F = 38,149$, $p < 0,001$). (Tabela 4.59., i Slika 4.28.). Medjutim, minimalna vrednost konvencionalnog FFR koja je dostignuta pri maksimalnoj dozi dobutamina je iznosila $0,84 \pm 0,04$.

Tabela 4.58. Poređenje konvencionalne frakcije rezerve protoka u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon iv. aplikacije adenzina, i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina) kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

	BL	ADO	DOBmax	Rezultat merenja
FFR ± SD	$0,92 \pm 0,03$	$0,84 \pm 0,04^*$	$0,84 \pm 0,06^*$	$F = 188,574$; $p < 0,001^a$

FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; BL - bazalni uslovi; ADO - nakon iv. aplikacije adenzina 140 µg/kg/min; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina; U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. * $p < 0,05$ vs. bazalni uslovi (BL); † $p < 0,05$ vs. adenzin (ADO).

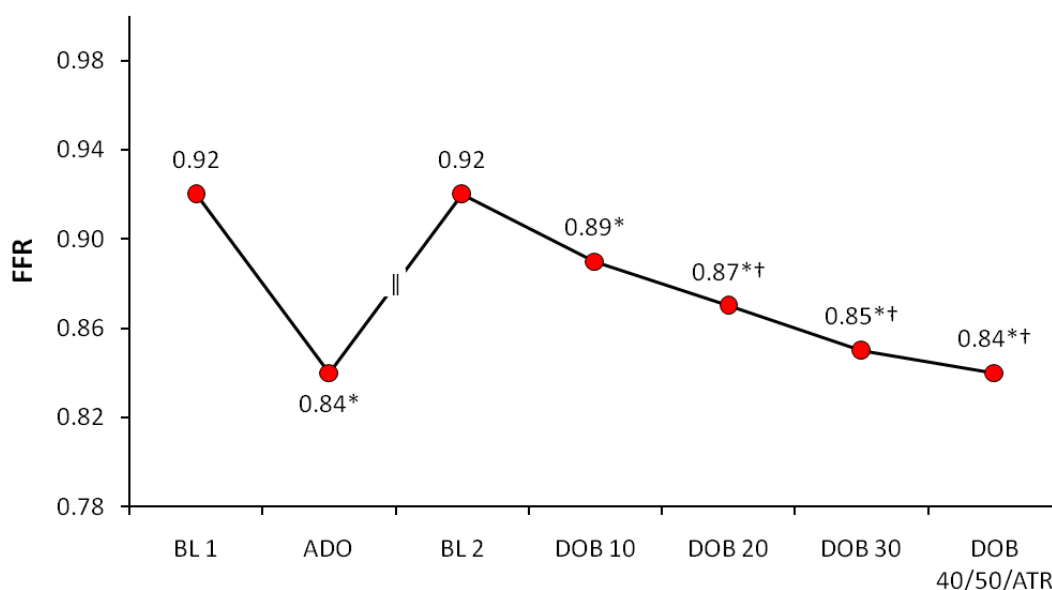


Slika 4.27. Konvencionalna frakciona rezerva protoka (FFR) u bazalnim uslovima (BL), nakon iv. aplikacije adenzina (ADO), i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (DOBmax). *p<0,05 vs. bazalni uslovi (BL); †p<0,05 vs. adenzin (ADO).

Tabela 4.59. Promene konvencionalne frakcione rezerve protoka u odnosu na doze dobutamina i atropina kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

	BL	DOB 10	DOB 20	DOB 30	DOB 40/50/ATR	Rezultat merenja
FFR ± SD	0,92 ± 0,03	0,89 ± 0,03*	0,87 ± 0,05*†	0,85 ± 0,06*†	0,84 ± 0,04*†	F=38,149 p<0,001 ^a

BL - bazalni uslovi; DOB - dobutamin; ATR - atropin; DOB 10 - 10 µg/kg/min; DOB 20 - 20 µg/kg/min; DOB 30 - 30 µg/kg/min; DOB 40/50/ATR - 40 µg/kg/min, ili 50 µg/kg/min, ili atropin. HR – srčana frekvencija; RPP - dvostruki proizvod; TA - arterijski krvni pritisak; Pa – srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; Pd – srednji distalni intrakoronarni arterijski pritisak. ^aLinearni mešoviti (mixed) model sa Bonferroni-jevom korekcijom alfa greške. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. *p<0,05 vs. bazalni uslovi (BL); †p<0,05 vs. prethodna vrednost.



Slika 4.28. Linijski dijagram frakcione rezerve protoka (FFR) nakon iv. aplikacije adenzina (ADO: 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) i iv. aplikacije dobutamina (DOB: 10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). BL1 – u miru, pre iv. aplikacije adenzina; ADO – adenzin; BL2 - u miru, pre iv. aplikacije dobutamina; DOB – dobutamin; ATR - atropin; DOB 10 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 20 - 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 30 - 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 40 - 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB-ATR - 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ + atropin. * $p < 0,05$ vs. bazalni uslovi (BL); † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost.

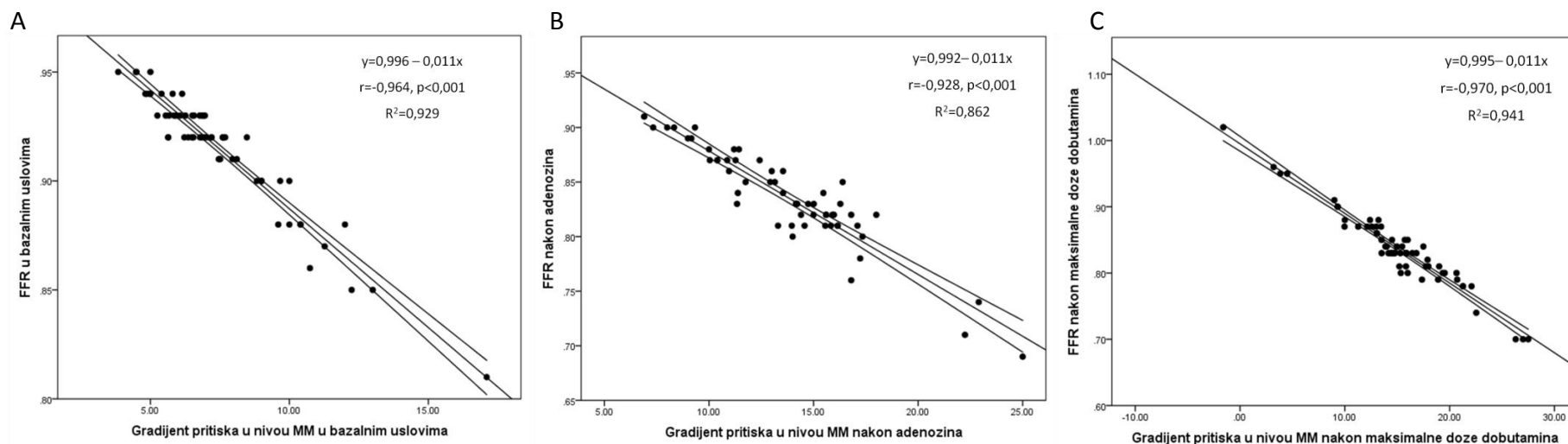
Potom je istražena veza između FFR sa jedne strane, i sistemskih i koronarnih hemodinamskih parametara (HR, STA, DTA, RPP, Pa, Pd, gradijent pritiska), u bazalnim uslovima, nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina, pomoću koeficijenta Pearson-ove linearne korelacije (Tabela 4.60.). Utvrđeno je da nije postojala značajna korelacija između FFR izmerene u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina) sa jedne strane, i HR, STA, DTA, RPP i Pa sa druge (Tabela 4.60). Postojala je značajna pozitivna korelacija između FFR i Pd u svim uslovima merenja (bazalni uslovi: $r=0,443$, $p < 0,001$; nakon davanja adenzina: $r=0,573$, $p < 0,001$; nakon davanja dobutamina: $r=0,555$, $p < 0,001$) (Tabela 4.60.). Takođe, postojala je i veoma značajna negativna korelacija između FFR i ukupnog gradijenta pritiska u nivou MM u svim uslovima merenja (bazalni uslovi: $r=-0,964$, $p < 0,001$; nakon davanja adenzina: $r=-0,928$, $p < 0,001$; nakon davanja dobutamina: $r=-0,970$, $p < 0,001$) (Tabela 4.60.). Univarijantnom i multivarijantnom linearnom regresionom analizom pokazano je da je vrednost FFR zavisila od dva hemodinamska parametra Pd i ukupnog gradijenta pritiska u nivou MM koji zajedno objašnjavaju 99% njene varijanse u svim uslovima merenja (Tabela 4.61.). Multivarijantnom analizom je pokazano da je pojedinačni

uticaj ukupnog gradijenta pritiska u nivou MM na vrednost FFR bio mnogo veći od pojedinačnog uticaja Pd u svim uslovima merenja: 81% ($0,902^2$) vs. 6% ($0,250^2$) u bazalnim uslovima; 66% ($0,815^2$) vs. 13% ($0,362^2$) nakon davanja adenzina; i 68% ($0,827^2$) vs. 5% ($0,228^2$) nakon davanja maksimalne doze dobutamina (Tabela 4.61., i Slika 4.29.). Utvrđena je i značajna negativna korelacija između ukupnog gradijenta pritiska i Pd nakon davanja adenzina ($r=-0,347$, $p=0,009$) i dobutamina ($r=-0,354$, $p=0,006$), ali ne i u bazalnim uslovima ($r=-0,209$; $p=0,110$). Dakle, FFR je u svim uslovima merenja najviše zavisio od ukupnog gradijenta pritiska u nivou MM koji je bio u značajnoj obrnutoj srazmeri sa Pd, odnosno utvrđeno je da što je vrednost Pd bila manja, to je ukupni gradijent pritiska u nivou MM bio veći, i samim tim, bila je i manja vrednost FFR.

Tabela 4.60. Pearson-ova korelacija između frakcione rezerve protoka (FFR) sa jedne strane, i sistemskih i koronarnih hemodinamskih parametara sa druge, u bazalnim uslovima, nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

Pearsonov-ova korelacija	HR		Sistolni TA		Dijastolni TA		RPP		Pa		Pd		Gradijent pritiska	
	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p
FFR (BL)	-0,126	0,337	0,203	0,119	0,030	0,822	0,004	0,977	-0,052	0,699	0,443**	<0,001	-0,964**	<0,001
FFR (ADO)	-0,049	0,721	0,237	0,078	0,133	0,328	0,124	0,362	0,175	0,197	0,573**	<0,001	-0,928**	<0,001
FFR (DOBmax)	-0,066	0,619	-0,065	0,620	-0,057	0,667	-0,033	0,805	-0,074	0,572	0,555**	<0,001	-0,970**	<0,001

FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; Pa – srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; Pd – srednji distalni intrakoronarni arterijski pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; BL - bazalni uslovi; ADO - nakon iv. aplikacije adenzina ; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina; HR - srčana frekvencija; TA - arterijski krvni pritisak, RPP - dvostruki proizvod.



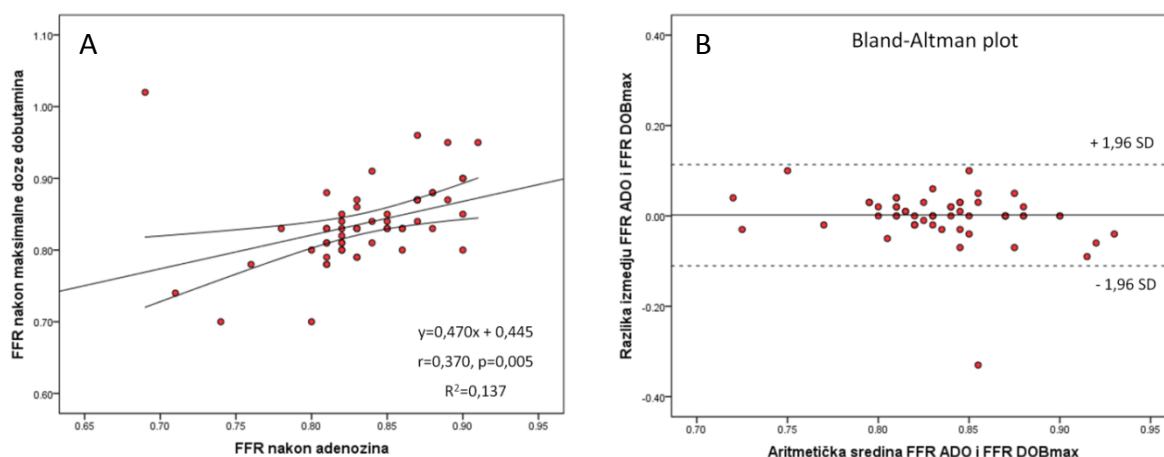
Slika 4.29. Korelacija između frakcione rezerve protoka (FFR) i gradijenta pritiska u nivou miokardnog mosta (MM): A. u bazalnim uslovima, B. nakon iv. aplikacije adenzina, i C. nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. MM - miokardni most.

Tabela 4.61. Univarijatna i multivarijatna linearna regresiona analiza uticaja srednjeg distalnog intrakoronarnog pritiska (Pd) i gradijenta pritiska u nivou MM na vrednosti frakcione rezerve protoka (FFR) u bazalnim uslovima, nakon iv. aplikacije adenozina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

Univarijatna analiza	Nestandardizovani koeficijent B	95% CI za B	p vrednost	Beta (R)	R ²	Korigovano R ²	Poludelimični R
FFR (BL)^a							
Pd	0,002	0,001-0,003	<0,001	0,443	0,196	0,182	-
Gradijent pritiska (Δ P)	-0,011	-0,012--0,010	<0,001	0,964	0,929	0,928	-
FFR (ADO)^b							
Pd	0,003	0,002-0,004	<0,001	0,573	0,329	0,316	-
Gradijent pritiska (Δ P)	-0,011	-0,013--0,010	<0,001	0,928	0,862	0,859	-
FFR (DOBmax)^c							
Pd	0,004	0,002-0,005	<0,001	0,555	0,308	0,297	-
Gradijent pritiska (Δ P)	-0,011	-0,011--0,010	<0,001	0,970	0,941	0,940	-
Multivarijatna analiza (enter metod)							
Univarijatna analiza	Nestandardizovani koeficijent B	95% CI za B	p vrednost	Beta	R ²	Korigovano R ²	Poludelimični R
FFR (BL)^a							
Pd	0,001	-0,011-0,010	<0,001	0,254	0,989	0,988	0,250
Gradijent pritiska (Δ P)	-0,010	-0,011--0,010	<0,001	-0,917	0,989	0,988	-0,902
FFR (ADO)^b							
Pd	0,002	0,002-0,002	<0,001	0,373	0,993	0,993	0,362
Gradijent pritiska (Δ P)	-0,010	-0,011--0,010	<0,001	-0,839	0,993	0,993	-0,815
FFR (DOBmax)^c							
Pd	0,002	0,002-0,002	<0,001	0,244	0,993	0,992	0,228
Gradijent pritiska (Δ P)	-0,010	-0,010-0,009	<0,001	-0,884	0,993	0,992	-0,827

Zavisna varijabla: ^afrakciona rezerva protoka u bazalnim uslovima; ^bfrakciona rezerva protoka nakon iv. aplikacije adenozina; ^cfrakciona rezerva protoka nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. FFR - frakciona rezerva protoka; Pd – srednji distalni intrakoronarni arterijski pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; BL - bazalni uslovi; ADO - nakon iv. aplikacije adenozina; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. CI – interval poverenja; R - koeficijent korelacije; R² - koeficijent determinacije.

Provereno je, takođe, da li su obe metode merenja FFR-a komparabilne (uporedive) među sobom. Na Slici 4.30. prikazana je korelacija između dve metode merenja FFR-a ($r=0,370$, $p=0,005$) i Bland-Altman dijagram rasturanja koji je pokazao dobro slaganje između izmerenih vrednosti FFR-a pomoću obe metode, kao i da je srednja vrednost razlike između FFR-a izmerene nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina bila praktično jednaka 0 ($0,0021 \pm 0,0575$, $p=0,781$).



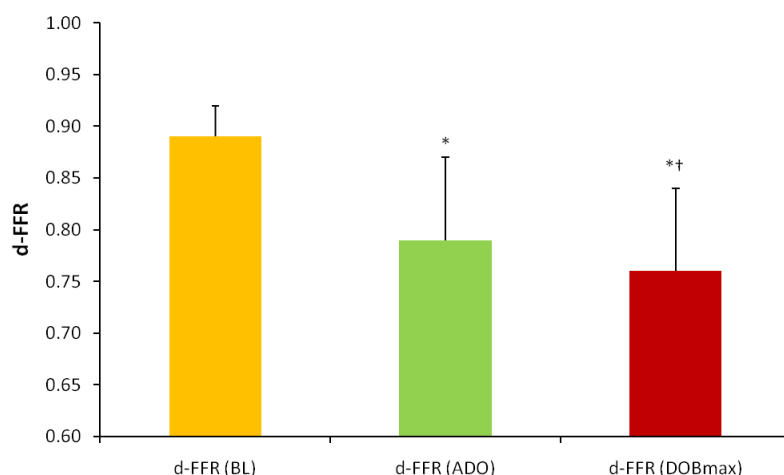
Slika 4.30. A. Korelacija između frakcione rezerve protoka (FFR) nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina, i B. Bland-Altman dijagram rasturanja koji pokazuje dobru komparabilnost dva različita merenja FFR. ADO - nakon iv. aplikacije adenzina; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

4.7.3. Vrednosti dijastolne frakcione rezerve protoka nakon iv. aplikacije adenzina (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) i iv. aplikacije dobutamina (10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) u ispitivanoj populaciji. Uticaj sistemskih i koronarnih hemodinamskih parametara na dijastolnu frakcionu rezervu protoka

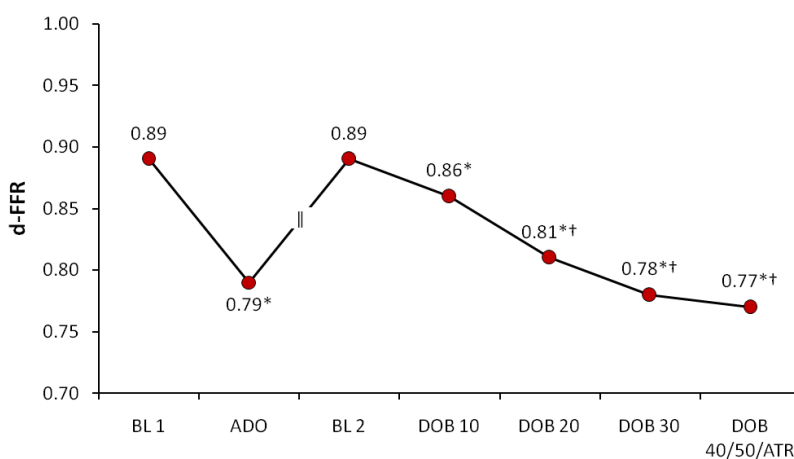
U ispitavnoj populaciji, srednja vrednost dijastolne frakcione rezerve protoka (d-FFR) pre davanja adenzina i dobutamina je iznosila $0,89 \pm 0,04$ (raspon: 0,71-0,95). Srednja vrednost d-FFR nakon nakon iv. aplikacije adenzina je iznosila $0,79 \pm 0,08$ (raspon: 0,51-0,91). Srednja vrednost d-FFR nakon nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina je iznosila $0,76 \pm 0,08$ (raspon: 0,50-0,88). Utvrđeno je da je d-FFR bila značajno manja nakon iv. aplikacije adenzina u odnosu na d-FFR u bazalnim uslovima ($0,79 \pm 0,08$ vs. $0,89 \pm 0,04$, $p < 0,001$), kao i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina u odnosu na d-FFR u bazalnim uslovima ($0,76 \pm 0,08$ vs. $0,89 \pm 0,04$, $p < 0,001$) (Tabela 4.62., i Tabela 4.63.).

Takodje, d-FFR je bila značajno manja nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina u odnosu na d-FFR nakon iv. aplikacije adenzina ($0,76 \pm 0,08$ vs. $0,79 \pm 0,08$, $p=0,018$) (Tabela 4.64., i Slika 4.31.).

Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja sa naknadnim poredjenima i Bonferroni-jevom korekcijom utvrđeno je da je d-FFR bila značajno manja pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove, i isto tako značajno manja pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu ($F=85,415$, $p<0,001$) (Tabela 4.65., i Slika 4.32.). Minimalna vrednost d-FFR koja je dostignuta pri maksimalnoj dozi dobutamina je iznosila $0,76 \pm 0,08$.



Slika 4.31. Dijastolna frakciona rezerva protoka (d-FFR) u bazalnim uslovima (BL), nakon iv. aplikacije adenzina (ADO), i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (DOBmax). * $p<0,05$ vs. BL; † $p<0,05$ vs. ADO.



Slika 4.32. Linijski dijagram dijastolne frakcione rezerve protoka (d-FFR) nakon iv. aplikacije adenzina (ADO: $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) i iv. aplikacije dobutamina (DOB: $10-50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). BL1 – u miru, pre iv. aplikacije adenzina; ADO – adenzin; BL2 – u miru, pre iv. aplikacije dobutamina; DOB – dobutamin; ATR – atropin; DOB 10 – $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 20 – $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 30 – $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 40 – $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB-ATR – $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ + atropin. * $p<0,05$ vs. bazalni uslovi (BL); † $p<0,05$ vs. prethodna vrednost.

Utvrđen je značajan pad srednjeg aortnog krvnog pritiska izmerenog u dijastoli (d-Pa) nakon iv. aplikacije adenzina u odnosu na bazalne uslove (72 ± 12 vs. 84 ± 11 mmHg, $p < 0,001$), (Tabela 4.62), kao i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (74 ± 13 vs. 84 ± 11 mmHg, $p < 0,001$) (Tabela 4.63). Medjutim, nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti d-Pa nakon iv. aplikacije adenzina i dobutamina (72 ± 12 vs 74 ± 13 mmHg, $p = 0,451$) (Tabela 4.64.). Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja sa naknadnim poredjenima i Bonferroni-jevom korekcijom utvrđeno je da je d-Pa bio značajno manji pri svakoj dozi dobutamina, osim pro dozi od $10 \mu\text{g/kg/min}$, u odnosu na bazalne uslove, i isto tako značajno manji pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu ($F = 20,800$, $p < 0,001$) (Tabela 4.65., i Slika 4.33.A). Dijastolni Pa se praktično značajno smanjivao pri dozama dobutamina $> 20 \mu\text{g/kg/min}$.

Srednji arterijski krvni pritisak u segmentu LAD distalno od MM izmeren u dijastoli (dijastolni distalni intrakoronarni arterijski pritisak, d-Pd) je bio značajno manji nakon iv. aplikacije adenzina u odnosu na bazalne uslove (57 ± 12 vs. 75 ± 11 mmHg, $p < 0,001$) (Tabela 4.62.), kao i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (57 ± 13 vs. 75 ± 11 mmHg, $p < 0,001$) (Tabela 4.63.). Medjutim, nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti d-Pa nakon iv. aplikacije adenzina i dobutamina (57 ± 12 vs 57 ± 13 mmHg, $p = 0,814$) (Tabela 4.64.). Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja sa naknadnim poredjenima i Bonferroni-jevom korekcijom utvrđeno je da je bio značajno manji pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove, i isto tako značajno manji pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu ($F = 66,162$, $p < 0,001$) (Tabela 4.65., i Slika 4.33.A). Dijastolni Pd se praktično značajno smanjivao pri dozama dobutamina $> 20 \mu\text{g/kg/min}$.

Izračunati su i sistolni i dijastolni gradijent pritiska ($\Delta d-P$) u nivou MM. Sistolni gradijent pritiska definisan je kao razlika između Pa i Pd izmerenih u fazi sistole, i to u bazalnim uslovima i nakon iv. aplikacije adenzina i maksimalne doze dobutamina. Dijastolni gradijent pritiska definisan je kao razlika između Pa i Pd izmerenih u fazi dijastole, i to u bazalnim uslovima i nakon iv. aplikacije adenzina i maksimalne doze dobutamina.

Srednja vrednost sistolnog gradijenta pritiska u nivou MM u bazalnim uslovima je iznosila 7 ± 3 mmHg (raspon $-2-16$ mmHg). Srednja vrednost sistolnog gradijenta pritiska nakon iv. aplikacije adenzina je iznosila 10 ± 5 mmHg (raspon $-1-31$ mmHg), dok je srednja vrednost sistolnog gradijenta pritiska nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina iznosila 6 ± 8 mmHg (raspon $10-39$ mmHg). Sistolni gradijent pritiska je bio značajno veći nakon iv. aplikacije adenzina u odnosu na bazalne uslove (10 ± 5 vs. 7 ± 3 mmHg, $p < 0,001$)

(Tabela 4.62.), ali ne i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (6 ± 7 vs. 7 ± 3 mmHg, $p<0,001$) (Tabela 4.63). Takodje, sistolni gradijent pritiska je bio značajno manji nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina u odnosu na sistolni gradijent pritiska nakon iv. aplikacije adenzina (6 ± 7 vs. 10 ± 5 mmHg, $p=0,001$) (Tabela 4.64). Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja sa naknadnim poredjenima i Bonferroni-jevom korekcijom utvrđeno je da se sistolni gradijent pritiska u nivou MM nije značajno menjao sa povećanjem doze dobutamina ($F=0,620$, $p=0,650$) (Tabela 4.65., i Slika 4.33.B).

Srednja vrednost dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM u bazalnim uslovima je iznosila 9 ± 3 mmHg (raspon 5-23 mmHg). Srednja vrednost dijastolnog gradijenta pritiska nakon iv. aplikacije adenzina je iznosila 15 ± 6 mmHg (raspon 6-34 mmHg), dok je srednja vrednost dijastolnog gradijenta pritiska nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina iznosila 18 ± 6 mmHg (raspon 10-39 mmHg). Dijastolni gradijent pritiska je bio značajno veći nakon iv. aplikacije adenzina u odnosu na bazalne uslove (15 ± 6 vs. 9 ± 3 mmHg, $p<0,001$) (Tabela 4.62.), kao i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (18 ± 6 vs. 9 ± 3 mmHg, $p<0,001$) (Tabela 4.63). Takodje, dijastolni gradijent pritiska je bio značajno veći nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina u odnosu na dijastolni gradijent pritiska nakon iv. aplikacije adenzina (18 ± 6 vs. 15 ± 6 mmHg, $p=0,002$) (Tabela 4.64). Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja sa naknadnim poredjenima i Bonferroni-jevom korekcijom utvrđeno je da je, za razliku od sistolnog gradijenta pritiska, dijastolni gradijent pritiska u nivou MM bio značajno manji pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove, i isto tako značajno manji pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu ($F=55,575$, $p<0,001$). Jedino nije postojala značajna razlika u srednjim vrednostima dijastolnog gradijenta pritiska između doze dobutamina od $30 \mu\text{g/kg/min}$ i maksimalne doze dobutamina (DOB 40+50+atropin) ($p=0,485$). Dijastolni gradijent pritiska se, dakle, značajno povećavao sa povećanjem svake doze dobutamina, naročito pri dozi $\geq 20 \mu\text{g/kg/min}$, i dostigao je maksimalnu vrednost pri dozi dobutamina $\geq 30 \mu\text{g/kg/min}$ (Tabela 4.65., i Slika 4.33.B).

Tabela 4.62. Poređenje efekata adenoizina na dijastolnu frakcionu rezervu protoka (d-FFR), srednji aortni pritisak (d-Pa) i srednji distalni intrakoronarni arterijski pritisak (d-Pd) izmerenim tokom dijastole kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

	BL	ADO	Rezultat merenja
d-FFR \pm SD	0,89 \pm 0,04	0,79 \pm 0,08	t=12,679 ; p<0,001 ^a
d-Pa \pm SD, mmHg	84 \pm 11	72 \pm 12	t=10,430; p<0,001 ^a
d-Pd \pm SD, mmHg	75 \pm 11	57 \pm 12	t=17,458 ; p<0,001 ^a
s-delta (Δ d-P) \pm SD, mmHg	7 \pm 3	10 \pm 5	Z=-5,553 ; p<0,001 ^b
d-delta (Δ d-P) \pm SD, mmHg	9 \pm 3	15 \pm 6	Z=-6,225 ; p<0,001 ^b

d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; d-Pa – srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom dijastole; d-Pd – distalni intrakoronarni arterijski pritisak izmeren tokom dijastole; s-delta (Δ d-P) – sistolni gradijent pritiska u nivou miokardnog mosta izmeren tokom dijastole; d-delta (Δ d-P) – dijastolni gradijent pritiska u nivou miokardnog mosta izmeren tokom dijastole; BL - bazalni uslovi; ADO - nakon iv. aplikacije adenoizina 140 μ g/kg/min. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aT-test vezanih uzoraka; ^bWilcoxon-ov test ekvivalentnih parova.

Tabela 4.63. Poređenje efekata maksimalne doze dobutamina na dijastolnu frakcionu rezervu protoka (d-FFR), srednji aortni pritisak (d-Pa) i srednji distalni intrakoronarni arterijski pritisak (d-Pd) izmerenim tokom dijastole kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

	BL	DOBmax	Rezultat merenja
d-FFR \pm SD	0,89 \pm 0,04	0,76 \pm 0,08	t=17,507 ; p<0,001 ^a
d-Pa \pm SD, mmHg	84 \pm 11	74 \pm 13	t=6,534 ; p<0,001 ^a
d-Pd \pm SD, mmHg	75 \pm 11	57 \pm 13	t=13,752 ; p<0,001 ^a
s-delta (Δ d-P) \pm SD, mmHg	7 \pm 3	6 \pm 7	Z=-0,980 ; p=0,327 ^b
d-delta (Δ P) \pm SD, mmHg	9 \pm 3	18 \pm 6	Z=-6,519 ; p<0,001 ^b

d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; d-Pa – srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom dijastole; d-Pd – distalni intrakoronarni arterijski pritisak izmeren tokom dijastole; s-delta (Δ d-P) – sistolni gradijent pritiska u nivou miokardnog mosta izmeren tokom dijastole; d-delta (Δ d-P) – dijastolni gradijent pritiska u nivou miokardnog mosta izmeren tokom dijastole; BL - bazalni uslovi; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aT-test vezanih uzoraka; ^bWilcoxon-ov test ekvivalentnih parova.

Tabela 4.64. Poređenje dijastolne frakcione rezerve protoka (d-FFR), srednjeg aortnog pritiska (d-Pa) i srednjeg distalnog intrakoronarnog arterijskog pritiska (d-Pd) izmerenih tokom dijastole u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon iv. aplikacije adenozina, i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina) kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

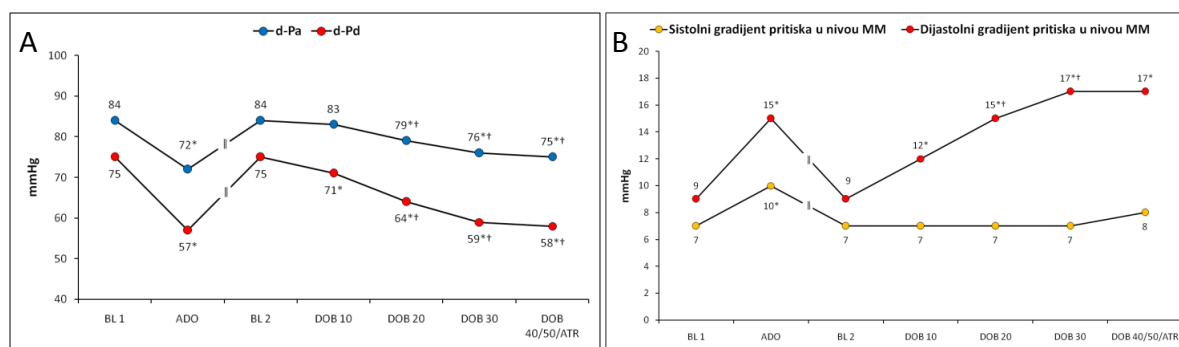
	BL	ADO	DOBmax	Rezultat merenja
d-FFR \pm SD	0,89 \pm 0,04	0,79 \pm 0,08*	0,76 \pm 0,08*†	F=178,775 ; p<0,001 ^a
d-Pa \pm SD, mmHg	84 \pm 11	72 \pm 12*	74 \pm 13*	F=58,454 ; p<0,001 ^a
d-Pd \pm SD, mmHg	75 \pm 11	57 \pm 12*	57 \pm 13*	F=173,168 ; p<0,001 ^a
s-delta (Δ d-P) \pm SD, mmHg	7 \pm 3	10 \pm 5*	6 \pm 7†	p<0,001 ^b
d-delta (Δ d-P) \pm SD, mmHg	9 \pm 3	15 \pm 6*	18 \pm 6*†	p<0,001 ^b

d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; d-Pa – srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom dijastole; d-Pd – distalni intrakoronarni arterijski pritisak izmeren tokom dijastole; s-delta (Δ d-P) – sistolni gradijent pritiska u nivou miokardnog mosta izmeren tokom dijastole; d-delta (Δ d-P) – dijastolni gradijent pritiska u nivou miokardnog mosta izmeren tokom dijastole; BL - bazalni uslovi; ADO - nakon iv. aplikacije adenozina 140 μ g/kg/min; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina; U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) ponovljenih merenja uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. ^bNeparametarski Friedman-ov test sa naknadnim pojedinačnim Wilcoxon-ovim testovima ekvivalentnih parova uz Bonferroni-jevu korekciju alfa greške. *p<0,05 vs. bazalni uslovi (BL); †p<0,05 vs. adenzin (ADO).

Tabela 4.65. Promene sistemskih i koronarnih hemodinamskih parametara u odnosu na doze dobutamina i atropina.

	BL	DOB 10	DOB 20	DOB 30	DOB 40/50/ATR	Rezultat merenja
d-FFR \pm SD	0,89 \pm 0,04	0,86 \pm 0,05*	0,81 \pm 0,08*†	0,78 \pm 0,08*†	0,77 \pm 0,05*†	F=85,415 ; p<0,001 ^a
d-Pa \pm SD, mmHg	84 \pm 11	83 \pm 12	79 \pm 14*†	76 \pm 13*†	75 \pm 13*†	F=20,800 ; p<0,001 ^a
d-Pd \pm SD, mmHg	75 \pm 11	71 \pm 12*	64 \pm 15*†	59 \pm 14*†	58 \pm 13*†	F=66,162 ; p<0,001 ^a
s-delta (Δ P) \pm SD, mmHg	7 \pm 3	7 \pm 5	7 \pm 7	7 \pm 7	8 \pm 5	F=0,620 ; p=0,650 ^a
d-delta (Δ P) \pm SD, mmHg	9 \pm 3	12 \pm 4*	15 \pm 6*	17 \pm 6* †	17 \pm 4*	F=55,575 ; p<0,001 ^a

d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; d-Pa – srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom dijastole; d-Pd – distalni intrakoronarni arterijski pritisak izmeren tokom dijastole; s-delta (Δ d-P) – sistolni gradijent pritiska u nivou miokardnog mosta izmeren tokom dijastole; d-delta (Δ d-P) – dijastolni gradijent pritiska u nivou miokardnog mosta izmeren tokom dijastole; BL - bazalni uslovi; DOB - dobutamin; ATR - atropin; DOB 10 - 10 μ g/kg/min; DOB 20 - 20 μ g/kg/min; DOB 30 - 30 μ g/kg/min; DOB 40/50/ATR - 40 μ g/kg/min, ili 50 μ g/kg/min, ili atropin. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aLinearni mešoviti (mixed) model ponovljenih merenja uz naknadna poredjenja sa Bonferroni-jevom korekcijom alfa greške. *p<0,05 vs. bazalni uslovi (BL); †p<0,05 vs. prethodna vrednost.



Slika 4.33. Linijski dijagrami. A. srednjeg dijastolnog aortnog pritiska (d-Pa) i srednjeg distalnog intrakoronarnog arterijskog pritiska (d-Pd), i B. sistolnog i dijastolnog gradijenta pritiska, nakon iv. aplikacije adenzozina (ADO: 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) i iv. aplikacije dobutamina i atropina (DOB: 10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). BL - bazalni uslovi; DOB - dobutamin; ATR - atropin; DOB 10 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 20 - 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 30 - 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 40/50/ATR - 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ili 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ili atropin. * $p < 0,05$ vs. bazalni uslovi (BL); † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost.

Dobijeni rezultati nam govore da su i adenzozin i dobutamin izazivali značajno smanjenje d-Pa i d-Pd, i samim tim d-FFR, naročito pri dozama dobutamina $>20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Sistolni gradijent pritiska u nivou MM se tokom davanja adenzozina značajno povećavao, ali ne i tokom davanja dobutamina, već naprotiv, bio je i nešto manji nakon davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na sistolni gradijent pritiska u bazalnim uslovima. Dijastolni gradijent pritiska u nivou MM se značajno povećavao i nakon davanja adenzozina i dobutamina, ali je ipak bio značajno veći nakon davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na dijastolni gradijent pritiska nakon davanja adenzozina.

Potom je istražena veza između d-FFR sa jedne strane, i sistemskih i koronarnih hemodinamskih parametara (HR, STA, DTA, RPP, d-Pa, d-Pd, dijastolni gradijent pritiska), u bazalnim uslovima, nakon iv. aplikacije adenzozina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina, pomoću koeficijenta Pearson-ove linearne korelacije (Tabela 4.66.). Utvrđeno je da nije postojala značajna korelacija između d-FFR izmerene u bazalnim uslovima i nakon iv. aplikacije adenzozina sa jedne strane, i HR, STA, DTA, RPP i d-Pa sa druge (Tabela 4.66). Ipak, utvrđena je značajna pozitivna korelacija između d-FFR nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina sa jedne strane, i STA, RPP i d-Pa sa druge (STA: $r=0,285$, $p=0,027$; RPP: $r=0,356$, $p=0,005$; d-Pa: $r=0,339$, $p=0,008$).

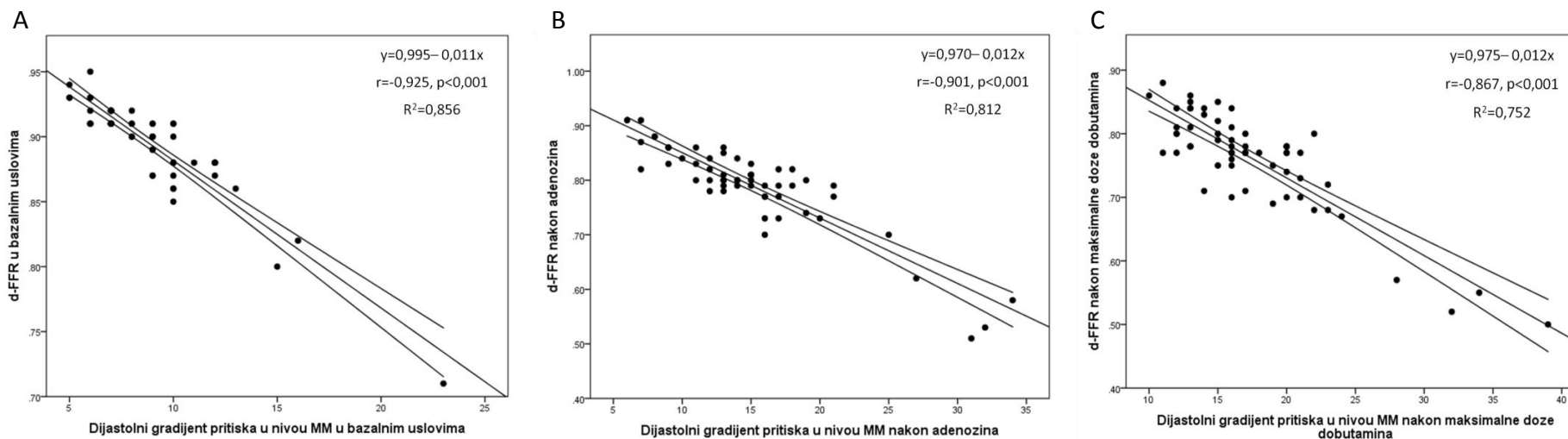
Takodje, postojala je veoma značajna pozitivna korelacija između d-FFR i d-Pd u svim uslovima merenja (bazalni uslovi: $r=0,470$, $p < 0,001$; nakon davanja adenzozina: $r=0,522$, $p < 0,001$; nakon davanja dobutamina: $r=0,688$, $p < 0,001$), kao i veoma značajna negativna korelacija između d-FFR i dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM u svim uslovima

merjenja (bazalni uslovi: $r=-0,925$, $p<0,001$; nakon davanja adenzina: $r=-0,901$, $p<0,001$; nakon davanja dobutamina: $r=-0,867$, $p<0,001$) (Tabela 4.66.). Univarijatom i multivarijatom linearnom regresionom analizom (enter i stepwise metod) (Tabela 4.67.) pokazano je da je vrednost d-FFR zavisila od dva hemodinamska parametra Pd i dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM koji zajedno objašnjavaju 97-99% njene varijanse u svim uslovima merjenja, a da je uticaj STA, RPP i d-Pa na vrednosti d-FFR bio beznačajan (STA: $p=0,572$; RPP: $p=0,828$; d-Pa: $0,452$) (Tabela 4.67.). Multivarijatom analizom je pokazano da je pojedinačni uticaj dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM na vrednost d-FFR bio mnogo veći od pojedinačnog uticaja Pd u svim uslovima merjenja: 75% ($0,865^2$) vs. 11% ($0,336^2$) u bazalnim uslovima; 71% ($0,843^2$) vs. 17% ($0,416^2$) nakon davanja adenzina; i 51% ($0,715^2$) vs. 23% ($0,483^2$) nakon davanja maksimalne doze dobutamina (Tabela 4.67., i Slika 4.34.). Utvrđena je i značajna negativna korelacija izmedju dijastolnog gradijenta pritiska i d-Pd nakon davanja dobutamina ($r=-0,255$, $p=0,049$), ali ne i u bazalnim uslovima ($r=-0,147$; $p=0,288$), i nakon davanja adenzina ($r=-0,122$, $p=0,375$) (Slika 4.35. A, C i E). Obrnuto, postojala je značajna i pozitivna korelacija izmedju dijastolnog gradijenta pritiska i d-Pa nakon davanja adenzina ($r=0,368$, $p=0,006$), ali ne i u bazalnim uslovima ($r=0,115$, $p=0,407$), i nakon davanja dobutamina ($r=0,159$, $p=0,224$) (Slika 4.35. B, D i F). Dakle, d-FFR je u svim uslovima merjenja zavisio najviše od dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM, ali je pokazano da je ovaj gradijent pritiska bio u značajnoj i obrnutoj srazmeri sa d-Pd samo nakon davanja dobutamina. Sa druge strane, dijastolni gradijent pritisak je bio u značajnoj i direktnoj srazmeri sa d-Pa nakon davanja adenzina. To znači da je na povećanje dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM i smanjenje vrednosti d-FFR najviše uticalo smanjenje d-Pd nakon davanja dobutamina, odnosno smanjenje d-Pa nakon davanja adenzina.

Tabela 4.66. Pearson-ova korelacija između dijastolne frakcione rezerve protoka (d-FFR) sa jedne strane, i sistemskih i koronarnih hemodinamskih parametara sa druge, u bazalnim uslovima, nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

Pearsonov-ova korelacija	HR		Sistolni TA		Dijastolni TA		RPP		d-Pa		d-Pd		Dijastolni gradijent pritiska	
	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p
d-FFR (BL)	-0,172	0,192	0,140	0,303	0,059	0,657	-0,041	0,760	0,247	0,059	0,470**	<0,001	-0,925**	<0,001
d-FFR (ADO)	-0,069	0,618	0,136	0,323	0,143	0,296	0,044	0,752	0,055	0,689	0,522**	<0,001	-0,901**	<0,001
d-FFR (DOBmax)	0,163	0,212	0,285*	0,027	0,096	0,467	0,356**	0,005	0,339**	0,008	0,688**	<0,001	-0,867**	<0,001

d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; d-Pa – srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom dijastole; d-Pd – srednji distalni intrakoronarni arterijski pritisak izmeren tokom dijastole; BL - bazalni uslovi; ADO - nakon iv. aplikacije adenzina; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina; HR - srčana frekvencija; TA - arterijski krvni pritisak, RPP - dvostruki proizvod.

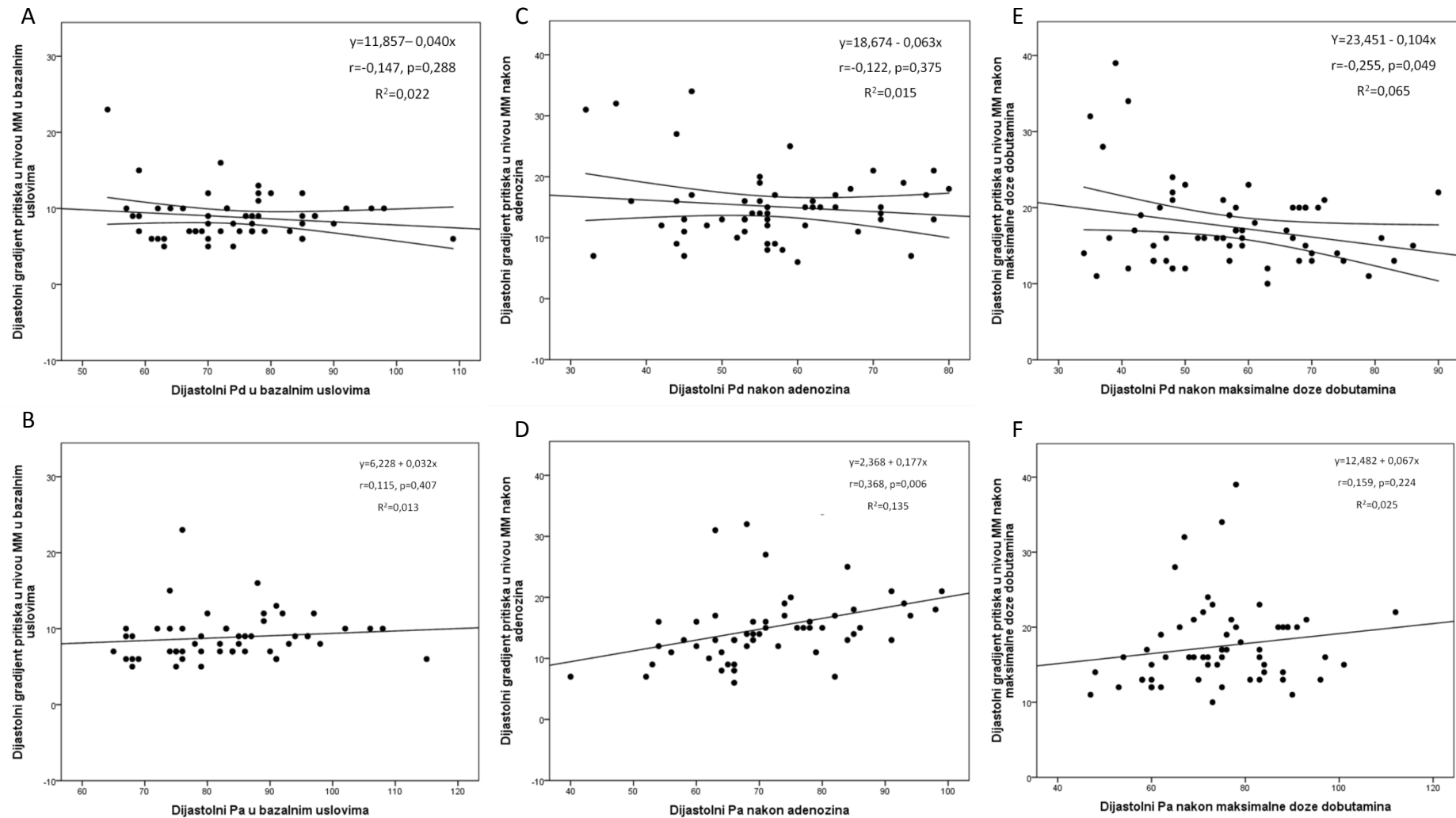


Slika 4.34. Korelacija između dijastolne frakcione rezerve protoka (d-FFR) i dijastolnog gradijenta pritiska u nivou miokardnog mosta (MM): A. u bazalnim uslovima, B. nakon iv. aplikacije adenzina, i C. nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. MM - miokardni most.

Tabela 4.67. Univarijatna i multivarijatna linearna regresiona analiza uticaja srednjeg dijastolnog distalnog intrakoronarnog pritiska (d-Pd) i distalnog gradijenta pritiska u nivou MM na vrednosti dijastolne frakcione rezerve protoka (d-FFR) u bazalnim uslovima, nakon iv. aplikacije adenoza i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

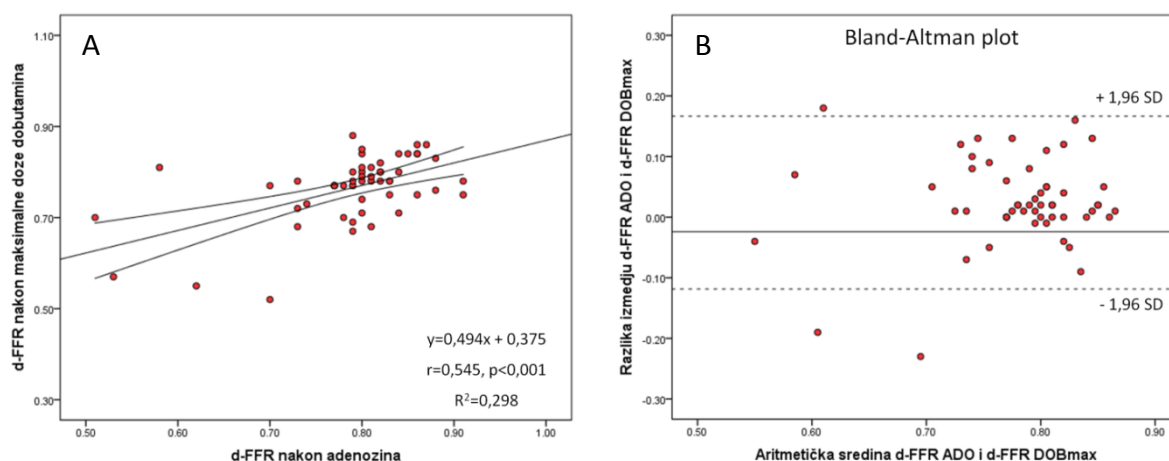
Univarijatna analiza	Nestandardizovani koeficijent B	95% CI za B	p vrednost	Beta (R)	R ²	Korigovano R ²	Poludelimični R
d-FFR (BL)^a							
d-Pd	0,002	0,001-0,002	<0,001	0,470	0,221	0,206	-
Gradijent pritiska (ΔP)	-0,011	-0,013--0,010	<0,001	0,925	0,856	0,853	-
d-FFR (ADO)^b							
d-Pd	0,004	0,002-0,005	<0,001	0,522	0,273	0,259	-
Gradijent pritiska (ΔP)	-0,012	-0,014-0,010	<0,001	0,901	0,811	0,808	-
d-FFR (DOBmax)^c							
d-Pd	0,004	0,003-0,005	<0,001	0,688	0,474	0,465	-
Gradijent pritiska (ΔP)	-0,012	-0,014--0,010	<0,001	0,867	0,751	0,747	-
d-Pa	0,002	0,001-0,003	0,008	0,339	0,115	0,100	-
Sistolni TA	0,001	0,0001-0,003	0,027	0,285	0,081	0,065	-
RPP	<0,0001	0, 0000-0,0000	0,005	0,356	0,127	0,112	-
Multivarijatna analiza (enter i stepwise metod)							
Univarijatna analiza	Nestandardizovani koeficijent B	95% CI za B	p vrednost	Beta	R ²	Korigovano R ²	Poludelimični R
d-FFR (BL)^a							
d-Pd	0,001	0,001-0,001	<0,001	0,340	0,969	0, 968	0,336
Gradijent pritiska (ΔP)	-0,011	-0,011-0,010	<0,001	-0,875	0,969	0, 968	-0,865
d-FFR (ADO)^b							
d-Pd	0,003	0,003-0,003	<0,001	0,419	0,984	0,983	0,416
Gradijent pritiska (ΔP)	-0,011	-0,012--0,011	<0,001	-0,850	0,984	0,983	-0,843
d-FFR (DOBmax)^c							
d-Pd	0,003	0,003-0,003	<0,001	0,500	0,985	0,984	0,483
Gradijent pritiska (ΔP)	-0,010	-0,011-0,010	<0,001	-0,739	0,985	0,984	-0,715
d-Pa	-	-	-	-	-	-	-
Sistolni TA	-	-	-	-	-	-	-
RPP	-	-	-	-	-	-	-

Zavisna varijabla: ^adijastolna frakciona rezerva protoka u bazalnim uslovima; ^bdijastolna frakciona rezerva protoka nakon iv. aplikacije adenoza; ^cdijastolna frakciona protoka nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; d-Pa – srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom dijastole; d-Pd – srednji distalni intrakoronarni arterijski pritisak izmeren tokom dijastole; BL - bazalni uslovi; ADO - nakon iv. aplikacije adenoza; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina; HR - srčana frekvencija; TA - arterijski krvni pritisak, RPP - dvostruki proizvod. CI – interval poverenja; R - koeficijent korelacije; R² - koeficijent determinacije.



Slika 4.35. Korelacija između dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM sa jedne strane, i srednjeg aortnog krvnog pritiska (d-Pa) i srednjeg dijastolnog intrakoronarnog arterijskog pritiska (d-Pd) izmerenih tokom dijastole sa druge, u: A. i B. bazalnim uslovima, C. i D. nakon iv. aplikacije adenoizina, i E. i F. nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

Provereno je, takođe, da li su obe metode merenja d-FFR-a komparabilne (uporedive) među sobom. Na Slici 4.36. prikazana je korelacija između dve metode merenja d-FFR-a ($r=0,545$, $p<0,001$) i Bland-Altman dijagram rasturanja koji je pokazao dobro slaganje između izmerenih vrednosti d-FFR-a pomoću obe metode, kao i da je srednja vrednost razlike između FFR-a izmerene nakon iv. aplikacije adenozina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina bila praktično jednaka 0 ($0,0240 \pm 0,0727$, $p=0,395$).



Slika 4.36. A. Korelacija između dijastolne frakcije rezerve protoka (d-FFR) nakon iv. aplikacije adenozina (ADO) i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (DOBmax), i B. Bland-Altman dijagram rasturanja koji pokazuje dobru komparabilnost dva različita merenja d-FFR. ADO - nakon iv. aplikacije adenozina; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

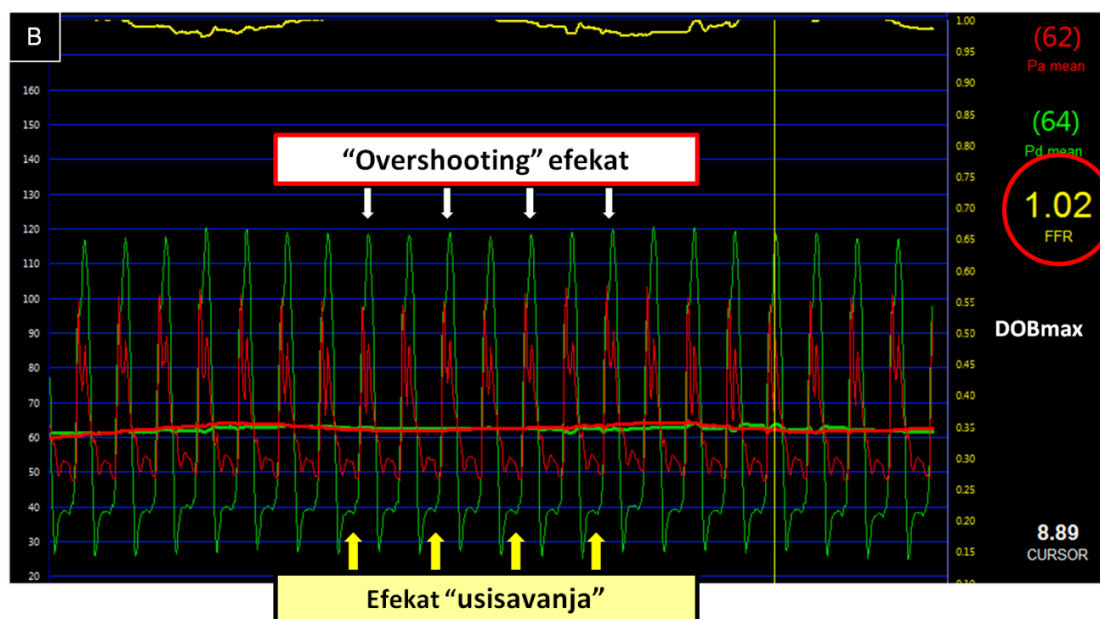
4.7.4. Efekat usisavanja i “overshooting” efekat tokom izvodjenja dobutaminskog testa za procenu frakcije rezerve protoka kod bolesnika sa miokardnim mostom

Tokom merenja konvencionalne FFR dobutaminskim testom uočeno je da je kod 9 bolesnika dolazilo do paradoksalnog povećavanja njene vrednosti, naročito pri dozama dobutamina $>20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Kod svih ovih bolesnika, uočeno je da je sistolna komponentna Pd (s-Pd) bila veća od sistolne komponente Pa (s-Pa), odnosno da se sistolni gradijent pritiska u nivou MM tokom izvodjenja dobutaminskog testa smanjivao, ili je čak postajao negativan (Slika 4.37.). Ova pojava naziva se "overshooting" efekat, i posledica je naglih promena gradijenta pritiska u nivou MM tokom srčanog ciklusa, koji postaje negativan u fazi sistole, a potom pozitivan u fazi rane dijastole kada naglo dostiže svoju maksimalnu vrednost¹⁷³. Ove nagle promene gradijenta pritiska dovode do brze akceleracije koronarnog protoka distalno

od MM u fazi rane dijastole, a koje je uslovljeno dekompresijom intramiokardnog segmenta koronarne arterije^{86-87,173}.

Efekat "usisavanja" se javljao kod 48 bolesnika (48/60=80%) koji su bili podvrgnuti dobutaminskom testu, i samo kod 9 (9/56=16%) bolesnika koji su bili podvrgnuti adenozijskom testu. Njegova prosečna vrednost, merena od početka od "vrha" do end-dijastolnog pritiska na Pd krivi, iznosila je 13 ± 8 mmHg (raspon: 5-45 mmHg). Takodje, i kod većine ostalih bolesnika koji su bilo podvrgnuti dobutaminskom testu dolazilo je do smanjenja sistolnog gradijenta pritiska, ali bez "overshooting" efekta. Smanjenje sistolnog gradijenta pritiska i "overshooting" efekat nisu se javljali nakon iv. aplikacije adenozina.

Prosečna vrednost konvencionalne FFR nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina je bila značajno veća kod bolesnika sa "overshooting" efektom u odnosu na prosečnu vrednost konvencionalne FFR kod bolesnika koji nisu imali ovaj efekat ($0,90 \pm 0,07$ vs. $0,82 \pm 0,05$, $p < 0,001$), dok se d-FFR nije značajno razlikovala između dve ispitivane grupe bolesnika ($0,76 \pm 0,08$ vs. $0,77 \pm 0,06$, $p = 0,688$) (Tabela 4.68.). Nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima konvencionalne FFR i d-FFR između grupe bolesnika sa efektom "usisavanja" i grupe bolesnika bez efekta "usisavanja" ($0,85 \pm 0,05$ vs. $0,83 \pm 0,06$, $p = 0,126$; $0,79 \pm 0,05$ vs. $0,75 \pm 0,08$, $p = 0,135$) (Tabela 4.68.).



Slika 4.37. Uočava se karakterističan "overshooting" efekat (bele strelice) uz istovremenu pojavu i efekta "usisavanja" u fazi rane dijastole (žute strelice). Vrednost konvencionalne frakcione rezerve protoka (FFR) nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (DOBmax) kod ovog bolesnika iznosi 1,02. Sistolni gradijent pritiska u nivou MM se smanjuje i u ovom slučaju je negativan ($s-Pd > s-Pa$), dok je dijastolni gradijent pritiska u nivou MM povećan ($d-Pd < d-Pa$). $s-Pa$ - srednji sistolni aortni pritisak; $s-Pd$ - srednji sistolni distalni intrakoronarni pritisak; $d-Pa$ - srednji dijastolni aortni pritisak; $d-Pd$ - srednji dijastolni distalni intrakoronarni pritisak.

Tabela 4.68. Uticaj "overshooting" efekta i efekta "usisavanja" na vrednosti konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka.

	"Overshooting" efekat			Efekat "usisavanja"			
	ne (n=51)	da (n=9)	Rezultat merenja	ne (n=51)	da (n=9)	Rezultat merenja	
FFR ± SD	0,82 ± 0,05	0,90 ± 0,07	t=-2,899 p=0,017 ^a	FFR ± SD	0,85 ± 0,05	0,83 ± 0,06	t=1,126 p=0,265
d-FFR ± SD	0,76 ± 0,08	0,77 ± 0,06	t=-0,403 p=0,688 ^a	d-FFR ± SD	0,79 ± 0,05	0,75 ± 0,08	t=1,515 p=0,135

FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; U tabeli su prikazane srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aT-test vezanih uzoraka.

U Tabeli 4.69. pokazano je da su na vrednosti konvencionalnog FFR i nakon davanja adenzina i nakon davanja dobutamina značajno uticali i sistolni i dijastolni gradijent pritiska u nivou MM. Takođe, postojao je i veliki uticaj sistolnog i dijastolnog gradijenta pritiska i na vrednost d-FFR nakon davanja adenzina, ali ne i na vrednost d-FFR nakon davanja dobutamina. Odnosno, d-FFR nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina praktično je zavisio samo od dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM, dok je uticaj sistolnog gradijenta pritiska bio neznačajan. Korelacija između d-FFR nakon davanja dobutamina i dijastolnog gradijenta pritiska imala je negativan predznak, što znači da se sa povećanjem ovog gradijenta pritiska u nivou MM, smanjuje vrednost d-FFR, i obrnuto. Iako je postojala značajna negativna korelacija između d-FFR nakon davanja adenzina i sistolnog gradijenta pritiska ($r=-0,469$, $p<0,001$), multivarijantna linearna regresiona analiza je pokazala da je jedino dijastolni gradijent pritiska uticao na vrednosti d-FFR nakon davanja adenzina, što je i logično (Tabela 4.70.). Dakle, dokazano je da na vrednost d-FFR nakon davanja adenzina i dobutamina utiče jedino dijastolni gradijent pritiska u nivou MM kojim se objašnjava između 75% i 82% njene varijanse.

Na vrednost konvencionalne FFR nakon davanja adenzina i dobutamina značajno utiču i sistolni i dijastolni gradijent pritiska u nivou MM, kojima se objašnjava između 57% i 67% njene varijanse (Tabela 4.70.), ali je pojedinačni uticaj dijastolnog gradijenta pritiska na vrednost konvencionalne FFR u oba uslova merenja najmanje 2 puta veći u odnosu na pojedinačni uticaj sistolnog gradijenta pritiska: 20% ($0,449^2$) vs. 9% ($0,305^2$) nakon davanja adenzina; i 42% ($0,650^2$) vs. 19% ($0,438^2$) nakon davanja maksimalne doze dobutamina. Pri tome treba imati u vidu da se pojedinačni uticaji oba gradijenta pritiska na vrednost konvencionalne FFR najmanje 2 puta veći nakon davanja dobutamina u odnosu na adenzin.

Ako prikažemo razliku između konvencionalne i d-FFR kao njihov međusobnu odnos (FFR/d-FFR), onda se ANOVOM ponovljenih merenja sa Bonferroni-jevom korekcijom alfa greške dobija da se ovaj odnos značajno povećava nakon davanja adenzina u odnosu na bazalne uslove ($1,07 \pm 0,08$ vs. $1,02 \pm 0,02$, $p < 0,001$), a naročito nakon davanja maksimalne doze dobutamina kako u odnosu na davanje adenzina ($1,10 \pm 0,09$ vs. $1,07 \pm 0,08$, $p = 0,012$), tako i u odnosu na bazalne uslove ($1,10 \pm 0,09$ vs. $1,02 \pm 0,02$, $p < 0,001$). Univarijatna linearna regresiona analiza je pokazala da na odnos FFR/d-FFR u bazalnim uslovima i nakon davanja adenzina značajno utiče samo dijastolni gradijent pritiska, dok na ovaj odnos tokom izvođenja dobutaminskog testa značajno utiče i sistolni gradijent pritiska (Slika 4.38.). Utvrđena je značajna i negativna korelacija između sistolnog gradijenta pritiska u nivou MM i FFR/d-FFR odnosa tokom izvođenja dobutaminskog testa ($r = 0,358$, $p = 0,005$), što znači da se sa smanjenjem sistolnog gradijenta pritiska povećava odnos FFR/d-FFR. Upravo je to razlog zašto pri smanjenju ili negativizaciji sistolnog gradijenta pritiska u nivou MM tokom izvođenja dobutaminskog testa dolazi do značajnog povećanja vrednosti konvencionalne FFR (Slika 4.38.). Dakle, ovo smanjenje ili negativizacija sistolnog gradijenta pritiska u nivou MM glavni je uzrok nemogućnosti konvencionalne FFR da proceni funkcionalnu značajnost MM, jer konvencionalni FFR predstavlja odnos između srednjih vrednosti Pd i Pa dobijenih tokom celog srčanog ciklusa u uslovima maksimalne hiperemije. Zato je za procenu njegove funkcionalne značajnosti neophodno merenje d-FFR koje se postiže isključivanjem sistolne komponente srčanog ciklusa i uklanjanjem uticaja smanjenog ili negativnog sistolnog gradijenta pritiska na vrednost FFR-a.

Tabela 4.69. Pearson-ova korelacija između konvencionalne i dijastolne frakcije rezerve protoka sa jedne strane, i sistolnog i dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM sa druge, nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

Pearsonov-ova korelacija	Sistolni gradijent pritiska		Dijastolni gradijent pritiska	
	Pearson r	p	Pearson r	p
FFR (DOBmax)	-0,494**	<0,001	-0,689**	<0,001
d-FFR (DOBmax)	-0,019	0,888	-0,867**	<0,001
FFR (ADO)	-0,605**	<0,001	-0,689**	<0,001
d-FFR (ADO)	-0,469**	<0,001	-0,901**	<0,001

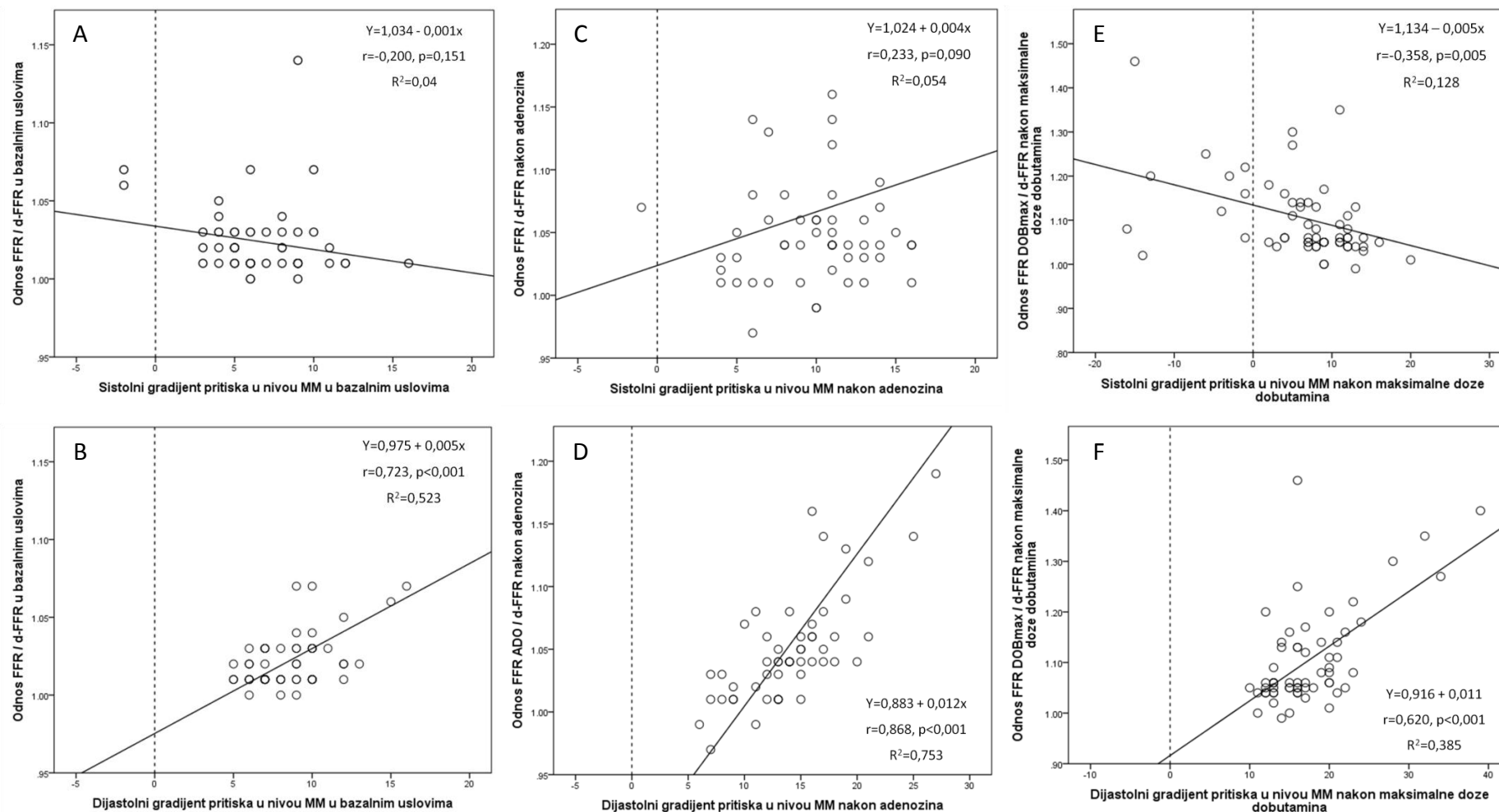
FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; ADO - nakon iv. aplikacije adenzina; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

U Tabeli 4.71. pokazano je da je postojala značajna i negativna korelacija između efekta "usisavanja" i MLD u sistoli ($r=-0,341$, $p=0,018$), kao i značajna i pozitivna korelacija između ovog efekta i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli ($r=0,407$, $p=0,004$). Univarijantnom linearnom regresionom analizom je pokazano da postoji značajan uticaj MLD u sistoli ($y=17,634-8,695x$, $p=0,018$) i procenta DS u sistoli ($y=-9,397-0,283x$, $p=0,004$), dobijenih primenom dobutaminskog testa na pojavu i veličinu efekta "usisavanja". To znači da je na pojavu efekta "usisavanja" tokom izvođenja dobutaminskog testa najviše uticao stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD. Sa druge strane, u Tabeli 4.72., uočava se da su na pojavu "overshooting" efekta najviše uticali MLD u ranoj i u sredini dijastole, kao i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije u sredini dijastole.

Tabela 4.70. Univarijatna i multivarijatna linearna regresiona analiza uticaja sistolnog i dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM na vrednosti konvencionalne (FFR) i dijastolne frakcione rezerve protoka (d-FFR) nakon iv. aplikacije adenozina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

Univarijatna analiza	Nestandardizovani koeficijent B	95% CI za B	p vrednost	Beta (R)	R ²	Korigovano R ²	Poludelimični R
FFR (ADO)^a							
Sistolni gradijent pritiska	-0,006	-0,008--0,004	<0,001	-0,605	0,367	0,354	-
Dijastolni gradijent pritiska	-0,005	-0,007--0,004	<0,001	-0,689	0,475	0,465	-
FFR (DOBmax)^b							
Sistolni gradijent pritiska	-0,004	-0,005--0,002	<0,001	-0,494	0,244	0,231	-
Dijastolni gradijent pritiska	-0,007	-0,009--0,005	<0,001	-0,689	0,475	0,466	-
d-FFR (ADO)^c							
Sistolni gradijent pritiska	-0,008	-0,013--0,004	<0,001	-0,469	0,220	0,205	-
Dijastolni gradijent pritiska	-0,012	-0,014--0,010	<0,001	-0,901	0,811	0,808	-
d-FFR (DOBmax)^d							
Sistolni gradijent pritiska	<0,001	-0,003--0,003	0,888	-0,019	-	-	-
Dijastolni gradijent pritiska	-0,012	-0,014--0,010	<0,001	-0,867	0,751	0,747	-
Multivarijatna analiza (enter metod)							
Univarijatna analiza	Nestandardizovani koeficijent B	95% CI za B	p vrednost	Beta	R ²	Korigovano R ²	Poludelimični R
FFR (ADO)^a							
Sistolni gradijent pritiska	-0,003	-0,006--0,001	0,002	-0,350	0,568	0,551	-0,305
Dijastolni gradijent pritiska	-0,004	-0,005--0,002	<0,001	-0,516	0,568	0,551	-0,449
FFR (DOBmax)^b							
Sistolni gradijent pritiska	-0,003	-0,005--0,002	<0,001	0,439	0,666	0,655	-0,438
Dijastolni gradijent pritiska	-0,007	-0,008--0,005	<0,001	-0,652	0,666	0,655	-0,650
d-FFR (ADO)^c							
Sistolni gradijent pritiska	-0,001	-0,003--0,002	0,660	0,031	0,816	0,809	-0,027
Dijastolni gradijent pritiska	-0,012	-0,014--0,010	<0,001	-0,888	0,816	0,809	-0,772
d-FFR (DOBmax)^d							
Sistolni gradijent pritiska	0,001	-0,001--0,002	0,409	0,055	0,754	0,745	0,055
Dijastolni gradijent pritiska	-0,012	-0,014--0,010	<0,001	-0,871	0,754	0,745	-0,868

Zavisna varijabla: ^akonvencionalna frakciona rezerva protoka nakon iv. aplikacije adenozina; ^bkonvencionalna frakciona rezerva protoka nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina; ^cdijastolna frakciona rezerva protoka nakon iv. aplikacije adenozina; ^ddijastolna frakciona rezerva protoka nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina protoka; FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; BL - bazalni uslovi; ADO - nakon adenozina; DOBmax - nakon maksimalne doze dobutamina; CI - interval poverenja; R - koeficijent korelacije; R² - koeficijent determinacije.



Slika 4.38. Uticaj sistolnog i dijastolnog gradijenta pritiska u nivou miokardnog mosta (MM) na odnos izmedju konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka (FFR/d-FFR) u svim uslovima merenja: A. i B. u bazalnim uslovima, C. i D. nakon iv. aplikacije adenoizina, i E. i F. nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. U bazalnim uslovima i nakon davanja adenoizina, FFR/d-FFR odnos je mali i ne zavisi od sistolnog gradijenta pritiska (A, C). Nakon davanja maksimalne doze dobutamina, FFR/d-FFR odnos zavisi od sistolnog gradijenta pritiska i značajno se povećava sa njegovim smanjenjem i negativizacijom (E). Odnos FFR/d-FFR takodje zavisi od dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM u svim uslovima merenja (B, D, F).

Tabela 4.71. Pearson-ova korelacija između "overshooting" efekta i efekta "usisavanja" sa jedne strane, i angiografskih parametara MM izmerenim kvantitativnom koronarnom angiografijom (QCA) sa druge, nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

Pearsonov-ova korelacija	Efekat "usisavanja"		"Overshooting" efekat	
	Pearson r	p	Pearson r	p
MLD MM (DOBmax) - sistola	-0,341*	0,018	-0,214	0,104
MLD MM (DOBmax) - rana dijastola	-0,199	0,175	-0,274*	0,036
MLD MM (DOBmax) - sredina dijastole	-0,095	0,520	-0,281*	0,031
MLD MM (DOBmax) - kasna dijastola	-0,074	0,619	-0,230	0,080
%DS MM (DOBmax) - sistola	0,407**	0,004	0,215	0,101
%DS MM (DOBmax) - rana dijastola	0,210	0,152	0,253	0,053
%DS MM (DOBmax) - sredina dijastole	0,131	0,376	0,270*	0,039
%DS MM (DOBmax) - kasna dijastola	0,109	0,460	0,201	0,127

FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; MM - miokardni most; MLD - minimalni luminalni dijаметar intramiokardnog segmenta arterije; %DS - procenat dijametra stenozе intramiokardnog segmenta arterije; BL - bazalni uslovi; ADO - nakon iv. aplikacije adenoziina; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

Tabela 4.72. Univarijatna logistička regresiona analiza uticaja angiografskih parametara MM izmerenih nakon iv. maksimalne doze dobutamina na pojavu "overshooting" efekta.

Univarijatna analiza	OR (95%CI for OR)	p vrednost	R ²	p vrednost HL testa
MLD MM (rana dijastola)	0,128 (0,017-0,960)	0,046	0,124	0,761
MLD MM (sredina dijastole)	0,080 (0,007-0,887)	0,040	0,142	0,963
MLD MM (kasna dijastola)	0,144 (0,016-1,334)	0,088	0,094	0,852
%DS MM (rana dijastola)	1,054 (0,997-1,115)	0,063	0,104	0,399
%DS MM (sredina dijastole)	1,079 (1,001-1,165)	0,048	0,122	0,590
%DS MM (kasna dijastola)	1,059 (0,983 -1,141)	0,133	0,068	0,340

Zavisna varijabla: "overshooting" efekat kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM). MM - miokardni most; MLD - minimalni luminalni dijаметar; %DS - procenat dijametra stenozе; OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL- Hosmer and Lemeshow test.

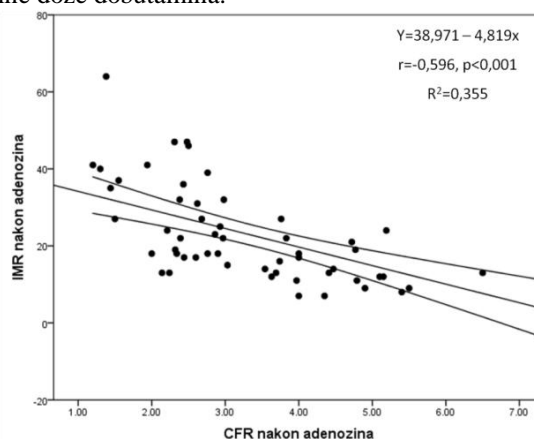
4.8. Vrednosti koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije dobijene metodom termodilucije nakon iv. aplikacije adenzina (140 µg/kg/min) u ispitivanoj populaciji

U ispitavnoj populaciji, srednja vrednost koronarne rezerve protoka (CFR) dobijene metodom termodilucije je iznosila $3,41 \pm 1,53$ (raspon: 1,20-8,50), dok je srednja vrednost indeksa mikrovaskularne rezistencije (IMR) iznosila $22,54 \pm 12,35$ (raspon: 7-64). Medijana IMR u ukupnoj populaciji iznosila je 18,50 U (Q1 13,00, Q3 29,00). Postojala je značajna negativna korelacija između ova dva hemodinamska parametra ($r = -0,596$, $p < 0,001$), što znači da se sa smanjenjem CFR, povećava IMR, i obrnuto (Slika 4.39.). Nije utvrđena značajna korelacija između CFR sa jedne strane, i konvencionalne i dijastolne FFR nakon iv. aplikacije adenzina i maksimalne doze dobutamina sa druge (Tabela 4.73.). Sa druge strane, postojala je značajna, ali umerena i pozitivna korelacija između IMR i konvencionalne FFR nakon iv. aplikacije adenzina ($r = 0,296$, $p = 0,027$) (Tabela 4.73.).

Tabela 4.73. Pearson-ova korelacija između koronarne rezerve protoka, indeksa mikrovaskularne rezistencije i konvencionalne i dijastolne frakcije rezerve protoka nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

Pearsonov-ova korelacija	FFR (ADO)		FFR (DOBmax)		d-FFR (ADO)		d-FFR (DOBmax)	
	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p
CFR	-0,089	0,516	0,034	0,804	0,019	0,893	0,043	0,752
IMR	0,296	0,027	0,166	0,222	0,232	0,088	0,200	0,139

CFR - koronarna rezerva protoka; IMR - indeks mikrovaskularne rezistencije; FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; ADO - nakon iv. aplikacije adenzina; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.



Slika 4.39. Korelacija između koronarne rezerve protoka (CFR) i indeksa mikrovaskularne rezistencije (IMR) dobijenim nakon iv. aplikacije adenzina (140 µg/kg/min).

4.9. Poređenje vrednosti konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka nakon iv. aplikacije adenzina (140 µg/kg/min) i dobutamina (10-50 µg/kg/min) sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika sa miokardnim mostom

U Tabeli 4.74. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja konvencionalne FFR i d-FFR izmerene u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon iv. aplikacije adenzina, i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina) u odnosu na pojavu kliničkih simptoma kod bolesnika uključenih u studiju. Nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima konvencionalne FFR i d-FFR u svim uslovima merenja između bolesnika sa MM sa i bez kliničkih simptoma (Tabeli 4.74.).

Tabela 4.74. Konvencionalna i dijastolna frakciona rezerva protoka izmerene u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon iv. aplikacije adenzina, i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina) u odnosu na pojavu kliničkih simptoma kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

	Simptomatski MM		Rezultat testiranja
	ne (n=10)	da (n=50)	
FFR (BL)	0,91 ± 0,04	0,92 ± 0,02	t=-0,971 ; p=0,336 ^a
d-FFR (BL)	0,88 ± 0,07	0,90 ± 0,03	t=-0,854 ; p=0,416 ^a
FFR (ADO)	0,82 ± 0,05	0,84 ± 0,04	t=-1,135 ; p=0,262 ^a
d-FFR (ADO)	0,75 ± 0,11	0,80 ± 0,07	t=-1,789 ; p=0,079 ^a
FFR (DOBmax)	0,83 ± 0,04	0,84 ± 0,06	t=-0,529 ; p=0,599 ^a
d-FFR (DOBmax)	0,78 ± 0,08	0,76 ± 0,08	t=0,645 ; p=0,522 ^a

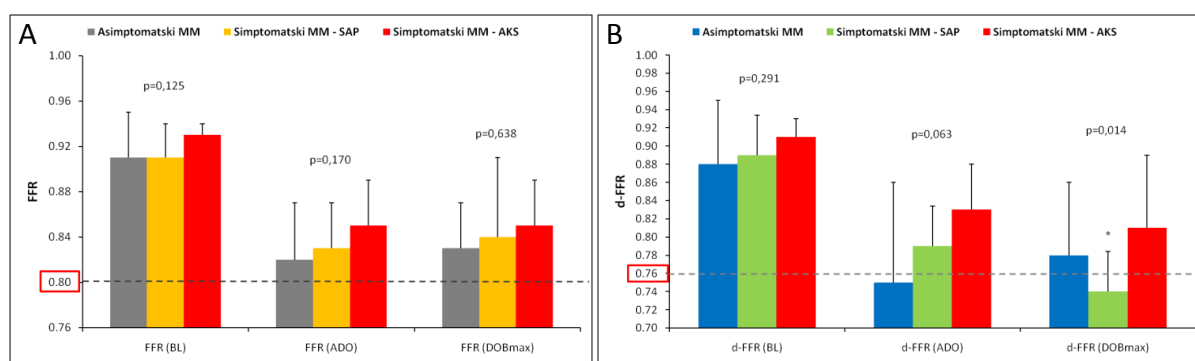
FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; MM - miokardni most; BL - bazalni uslovi; ADO - nakon iv. aplikacije adenzina; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aT-test nezavisnih uzoraka.

U Tabeli 4.75. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja konvencionalne FFR i d-FFR izmerene u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon iv. aplikacije adenozina, i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina) u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika sa MM. U Tabeli 4.75. pokazano je da nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti konvencionalne FFR izmerene u svim uslovima merenja u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika (Slika 4.40.A). Sa druge strane, postojala je značajna razlika između srednjih vrednosti d-FFR izmerene nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika ($F=4,5982$, $p=0,014$), dok je ova razlika bila blizu statističke značajnosti nakon iv. aplikacije adenozina ($F=2,925$, $p=0,063$) (Tabeli 4.75.). Naknadnim poređenjem predefinisanih grupa bolesnika uočeno je da je d-FFR nakon davanja maksimalne doze dobutamina bila značajno manja u grupi bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične) u odnosu na grupu bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali AKS ($p=0,013$), ali ne i u odnosu na grupu bolesnika sa asimptomatskim MM ($p=0,386$) (Slika 4.40.B). Međutim, vrednost d-FFR u grupi bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris je bila ispod prethodno definisane granične vrednosti za d-FFR za otkrivanje funkcionalno značajne stenozе koronarne arterije¹⁷⁵, dok je ova vrednost u grupi asimptomatskih bolesnika bila iznad ove granične vrednosti¹⁷⁵. Takodje, nije utvrđena ni značajna razlika u srednjim vrednostima d-FFR nakon davanja maksimalne doze dobutamina između grupe bolesnika sa simptomatskim MM koji su imali koji su imali AKS i grupe asimptomatskih bolesnika ($p=0,471$) (Slika 4.40.B).

Tabela 4.75. Konvencionalna i dijastolna frakciona rezerva protoka izmerene u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon iv. aplikacije adenozina, i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina) u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika sa MM uključenih u studiju.

	Asimptomatski	Simptomatski	Simptomatski	Rezulta testiranja
	MM	MM - SAP	MM - AKS	
	n = 10	n = 38	n = 12	
FFR (BL)	0,91 ± 0,04	0,91 ± 0,03	0,93 ± 0,01	F=2,162 ; p=0,125 ^a
d-FFR (BL)	0,88 ± 0,07	0,89 ± 0,03	0,91 ± 0,02	F=1,386 ; p=0,291 ^a
FFR (ADO)	0,82 ± 0,05	0,83 ± 0,04	0,85 ± 0,04	F=1,833 ; p=0,170 ^a
d-FFR (ADO)	0,75 ± 0,11	0,79 ± 0,07	0,83 ± 0,05	F=2,925 ; p=0,063 ^a
FFR (DOBmax)	0,83 ± 0,04	0,84 ± 0,07	0,85 ± 0,04	F=0,453 ; p=0,638 ^a
d-FFR (DOBmax)	0,78 ± 0,08	0,74 ± 0,08*	0,81 ± 0,08	F=4,581 ; p=0,014 ^a

Asimptomatski MM - grupa bolesnika sa MM koji nisu imali kliničke simptome i objektivne znake ishemijske miokarda; Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta; FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; MM - miokardni most; BL - bazalni uslovi; ADO - nakon iv. aplikacije adenozina; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aJednofaktorska ANOVA različitih grupa sa naknadnim testovima. *p<0,05 vs. simptomatski MM-AKS.



Slika 4.40. Stubičasti i linijski dijagrami. Poređenje: A. konvencionalne frakcione rezerve protoka (FFR), i B. dijastolne frakcione rezerve protoka (d-FFR) izmerene u bazalnim uslovima (BL), nakon iv. aplikacije adenozina (ADO), i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (DOBmax), u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika sa MM. Asimptomatski MM - grupa bolesnika sa MM koji nisu imali kliničke simptome i objektivne znake ishemijske miokarda; Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta. *p<0,05 vs. simptomatski MM-AKS.

Univarijatna logistička regresiona analiza je pokazala da je jedino d-FFR dobijen primenom dobutaminskog testa bio značajno povezan sa pojavom tegoba po tipu stabilne angine pektoris (tipične i atipične) kod bolesnika sa MM (Tabela 4.76.).

Tabela 4.76. Univarijatna logistička regresiona analiza uticaja konvencionalne i dijastolne frakcije rezerve protoka dobijene nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina, u predikciji tegoba po tipu stabilne angine pektoris kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

Univarijatna analiza	OR (95%CI for OR)	p vrednost	R ²	p vrednost HL testa
FFR (ADO)	0,019 (0,000005-6431,013)	0,543	0,009	0,452
d-FFR (ADO)	0,437 (0,0004-523,016)	0,819	0,001	0,797
FFR (DOBmax)	0,205 (0,00002-2084,687)	0,736	0,003	0,620
d-FFR (DOBmax)	0,000001 (0,000001-0,055)	0,014	0,192	0,593

Zavisna varijabla: stabilna angina pektoris (tipična i atipična). FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; ADO - nakon iv. aplikacije adenzina; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL - Hosmer and Lemeshow test.

Radi poređenja, vrednosti d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa su unesene u ROC analizu i predstavljene su (numerički) njihove dijagnostičke vrednosti u diferencijaciji bolesnika sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne pektoris (Tabela 4.77.).

Granična vrednost d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje bolesnika sa i bez tegoba po tipu stabilne angine pektoris je bila 0,77, sa senzitivnošću od 66% i specifičnošću od 77%.

Tabela 4.77. ROC analiza. Dijagnostička vrednost dijastolne frakcione rezerve protoka (d-FFR) nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina, u diferencijaciji bolesnika sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris.

Varijable	AUC	SE	p vrednost	95% CI		Granična vrednost	Sn (%)	Sp (%)
				Donja granica	Gornja granica			
d-FFR DOBmax	0,769	0,062	0,001	0,646	0,891	0,77	66 %	77 %

d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; DOBmax - nakon maksimalne doze dobutamina; MM - miokardni most. AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; CI - interval poverenja; Sn - senzitivnost; Sp - specifičnost.

4.10. Poređenje vrednosti koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije sa kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika sa miokardnim mostom

U Tabeli 4.78. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja CFR i IMR dobijenih metodom termodilucije nakon iv. aplikacije adenzina u odnosu na pojavu kliničkih simptoma kod bolesnika sa MM uključenih u studiju. Nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima CFR i IMR između bolesnika sa MM sa i bez kliničkih simptoma (Tabela 4.78.).

Tabela 4.78. Koronarna rezerva protoka i indeks mikrovaskularne rezistencije dobijeni metodom termodilucije nakon iv. aplikacije adenzina u odnosu na pojavu kliničkih simptoma kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

	Simptomatski MM		Rezultat testiranja
	ne (n=10)	da (n=50)	
CFR \pm SD	3,25 \pm 1,22	3,22 \pm 1,63	t=0,039 ; p=0,969 ^a
IMR \pm SD	22,33 \pm 13,34	22,57 \pm 12,30	Z=-0,190 ; p=0,849 ^b

MM - miokardni most; CFR - koronarna rezerva protoka; IMR - indeks mikrovaskularne rezistencije. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aT-test nezavisnih uzoraka; ^bMann-Whitney U test.

U Tabeli 4.79. su srednje vrednosti i standardna odstupanja CFR i IMR dobijenih metodom termodilucije nakon iv. aplikacije adenzina u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika sa MM uključenih u studiju. Nije utvrđena značajna razlika između srednjih vrednosti CFR i IMR u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika sa MM (Tabela 4.79.).

Tabela 4.79. Koronarna rezerva protoka i indeks mikrovaskularne rezistencije dobijeni metodom termodilucije nakon iv. aplikacije adenzina u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika sa MM uključenih u studiju.

	Asimptomatski MM n = 10	Simptomatski MM - SAP n = 38	Simptomatski MM - AKS n = 12	Rezultat testiranja
CFR ± SD	3,25 ± 1,22	3,30 ± 1,53	3,02 ± 1,99	F=0,136 ; p=0,873 ^a
IMR ± SD	22,33 ± 13,34	21,60 ± 11,56	25,42 ± 9,08	p=0,606 ^b

Asimptomatski MM - grupa bolesnika sa MM koji nisu imali kliničke simptome i objektivne znake ishemije miokarda; Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta; MM - miokardni most; CFR - koronarna rezerva protoka; IMR - indeks mikrovaskularne rezistencije. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja.

^aJednofaktorska ANOVA različitih grupa sa naknadnim testovima; ^bKruskal-Wallis-ov test.

4.11. Poređenje vrednosti konvencionalne i dijastolne frakcije rezerve protoka nakon iv. aplikacije adenzina (140 µg/kg/min) i dobutamina (10-50 µg/kg/min) sa rezultatima stres-ehokardiografskog testa

Kod 19 (31,7%) bolesnika stres-ehokardiografski (SEHO) test je bio ehokardiografski pozitivan za ishemiju miokarda u zoni vaskularizacije LAD na kojoj je otkriveno postojanje izolovanog MM. U Tabeli 4.80. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja konvencionalne i d-FFR, kao i drugih sistemskih i koronarnih hemodinamskih parametara, pre i nakon iv. davanja adenzina (140 µg/kg/min), u odnosu na rezultate SEHO testa kod bolesnika uključenih u studiju. Nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima konvencionalne i d-FFR nakon davanja adenzina u odnosu na rezultate SEHO testa (FFR ADO: 0,84±0,04 vs. 0,83±0,06, p=0,396; d-FFR ADO: 0,79±0,07 vs. 0,78±0,09, p=0,613)

(Tabela 4.80., i Slika 4.41.A). Takođe, nijedan sistemski hemodinamski parametar (HR, RPP, STA, DTA), kao ni Pa ni Pd, se nisu značajno razlikovali između dve ispitivane grupe bolesnika (Tabela 4.80.). Sa druge strane, d-Pa i d-Pd su bili značajno manji i pre i nakon davanja adenzina, međutim, dijastolni gradijent pritiska (koji predstavlja razliku između d-Pa i d-Pd) se nije značajno razlikovao ni pre ni posle davanja adenzina (Tabela 4.80.).

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja ispitivana je interakcija između rezultata SEHO testa i promena vrednosti ukupnog, sistolnog i dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM nakon iv. davanja adenzina. Utvrđeno je da pre i nakon davanja adenzina nije bilo značajne interakcije između rezultata SEHO testa i promena vrednosti ukupnog gradijenta pritiska ($F=0,477$, $p=0,493$), sistolnog gradijenta pritiska ($F=1,376$, $p=0,246$), i dijastolnog gradijenta pritiska ($F=0,004$, $p=0,950$).

Tabela 4.80. Konvencionalna i dijastolna frakciona rezerva protoka, i sistemski i koronarni hemodinamski parametri izmereni pre i nakon iv. aplikacije adenozina, u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa kod bolesnika uključenih u studiju.

	SEHO- ne (n=41)	SEHO+ da (n=19)	Rezultat testiranja
HR (BL) \pm SD, broj otkucaja/min	75 \pm 12	71 \pm 11	t=1,306 ; p=0,197 ^a
HR (ADO) \pm SD, broj otkucaja/min	91 \pm 14	87 \pm 11	t=0,952; p=0,345 ^a
RPP (BL) \pm SD, broj otkucaja/min*mmHg	9429 \pm 1799	8733 \pm 1460	t=1,474 ; p=0,146 ^a
RPP (ADO) \pm SD, broj otkucaja/min*mmHg	10522 \pm 1958	9930 \pm 1899	t=1,050 ; p=0,299 ^a
Sistolni TA (BL) \pm SD, mmHg	126 \pm 11	125 \pm 11	t=0,496 ; p=0,622 ^a
Sistolni TA (ADO) \pm SD, mmHg	116 \pm 14	113 \pm 13	t=0,767 ; p=0,446 ^a
Dijastolni TA (BL) \pm SD, mmHg	70 \pm 7	67 \pm 6	t=1,565 ; p=0,124 ^a
Dijastolni TA (ADO) \pm SD, mmHg	69 \pm 8	67 \pm 6	t=1,177 ; p=0,244 ^a
Pa (BL) \pm SD, mmHg	86 \pm 16	86 \pm 7	t=0,075 ; p=0,941 ^a
Pa (ADO) \pm SD, mmHg	85 \pm 9	82 \pm 7	t=1,204 ; p=0,234 ^a
Pd (BL) \pm SD, mmHg	79 \pm 15	79 \pm 7	t=0,115 ; p=0,909 ^a
Pd (ADO) \pm SD, mmHg	72 \pm 9	68 \pm 8	t=1,422 ; p=0,161 ^a
delta (Δ P) (BL) \pm SD, mmHg	7 \pm 3	7 \pm 2	Z=-0,262 ; p=0,794 ^b
delta (Δ P) (ADO) \pm SD, mmHg	14 \pm 3	14 \pm 5	Z=-0,330 ; p=0,742 ^b
FFR (BL)	0,92 \pm 0,03	0,91 \pm 0,03	t=0,185 ; p=0,854 ^a
FFR (ADO)	0,84 \pm 0,04	0,83 \pm 0,06	t=0,855 ; p=0,396 ^a
d-FFR (BL)	0,90 \pm 0,04	0,89 \pm 0,03	t=0,333 ; p=0,740 ^a
d-FFR (ADO)	0,79 \pm 0,07	0,78 \pm 0,09	t=0,573 ; p=0,613 ^a
d-Pa (BL) \pm SD, mmHg	86 \pm 12	79 \pm 9	t=2,130 ; p=0,038 ^a
d-Pa (ADO) \pm SD, mmHg	74 \pm 13	67 \pm 8	t=2,103 ; p=0,013 ^a
d-Pd (BL) \pm SD, mmHg	77 \pm 12	70 \pm 9	t=1,991 ; p=0,052 ^a
d-Pd (ADO) \pm SD, mmHg	59 \pm 12	52 \pm 8	t=2,064 ; p=0,044 ^a
s-delta (Δ d-P) (BL) \pm SD, mmHg	7 \pm 3	6 \pm 4	Z=-0,876 ; p=0,381 ^b
s-delta (Δ d-P) (ADO) \pm SD, mmHg	10 \pm 3	11 \pm 7	Z=-0,112 ; p=0,910 ^b
d-delta (Δ d-P) (BL) \pm SD, mmHg	9 \pm 3	8 \pm 3	Z=-0,650 ; p=0,516 ^b
d-delta (Δ d-P) (ADO) \pm SD, mmHg	15 \pm 6	15 \pm 7	Z=-0,712 ; p=0,476 ^b

SEHO- - grupa bolesnika sa miokardnim mostom bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu; SEHO+ - grupa bolesnika sa ishemijom miokarda na stres-ehokardiografskom testu; FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; MM - miokardni most; BL - bazalni uslovi; ADO - nakon iv. aplikacije adenozina; HR - srčana frekvencija; RPP - dvostruki proizvod; TA - arterijski krvni pritisak; Pa - srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; Pd - srednji distalni intrakoronarni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; d-Pa - srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom dijastole; d-Pd - distalni intrakoronarni pritisak izmeren tokom dijastole; delta (Δ P) - ukupni gradijent pritiska u nivou MM; s-delta (Δ d-P) - sistolni gradijent pritiska u nivou MM; d-delta (Δ d-P) - dijastolni gradijent pritiska u nivou MM. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aT-test nezavisnih uzoraka; ^bMann-Whitney U test.

U Tabeli 4.81. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja konvencionalne i d-FFR, kao i drugih sistemskih i koronarnih hemodinamskih parametara, pre i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, u odnosu na rezultate SEHO testa kod bolesnika uključenih u studiju. Utvrđeno je da je d-FFR nakon davanja visokih doza dobutamina bila značajno manja u grupi SEHO pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu SEHO negativnih ($0,70 \pm 0,07$ vs. $0,79 \pm 0,06$, $p < 0,001$), ali ne i konvencionalna FFR ($0,83 \pm 0,08$ vs. $0,84 \pm 0,04$, $p < 0,584$) (Tabela 4.81., i Slika 4.41.B). Takođe, i HR i RPP su nakon davanja dobutamina bili značajno manji u grupi SEHO pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu SEHO negativnih (HR: 135 ± 10 vs. 141 ± 7 otkucaja u minuti, $p = 0,017$; RPP: 17268 ± 2671 vs. 19491 ± 2311 , $p = 0,002$). Ova značajna razlika u HR i RPP između dve ispitivane grupe bolesnika posledica je ranijeg prekida dobutaminskog testa kod 5 bolesnika sa prethodno dokazanom ishemijom miokarda na SEHO testu, zbog pojave bola u grudima i ishemijskih promena ST segmenta i/ili T talasa na EKG-u, tako da kod ovih bolesnika nije dostignuta submaksimalna frekvencija. Sistolni i dijastolni TA se nakon davanja dobutamina nisu značajno razlikovali između dve ispitivane grupe bolesnika (Tabela 4.81.). Srednji aortni pritisak (Pa) i srednji distalni intrakoronarni pritisak (Pd) su nakon davanja dobutamina bili značajno manji u grupi SEHO pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu SEHO negativnih (Pa: 89 ± 8 vs. 93 ± 8 mmHg, $p = 0,038$; Pd: 73 ± 7 vs. 78 ± 9 mmHg, $p = 0,021$), ali uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti Pa sa jedne strane, i Pd sa druge, pre i nakon davanja dobutamina jebila mala i iznosila je 4 mmHg za Pa, i 5 mmHg za Pd. Međutim, ukupni gradijent pritiska u nivou MM se nije značajno razlikovao ni pre ni posle davanja dobutamina između dve ispitivane grupe bolesnika (Tabela 4.81.). Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja ispitivana je interakcija između rezultata SEHO testa i promena vrednosti ukupnog pritiska u nivou MM nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina. Utvrđeno je da pre i nakon davanja dobutamina nije bilo značajne interakcije između rezultata SEHO testa i promena vrednosti ukupnog gradijenta pritiska ($F = 0,034$, $p = 0,854$).

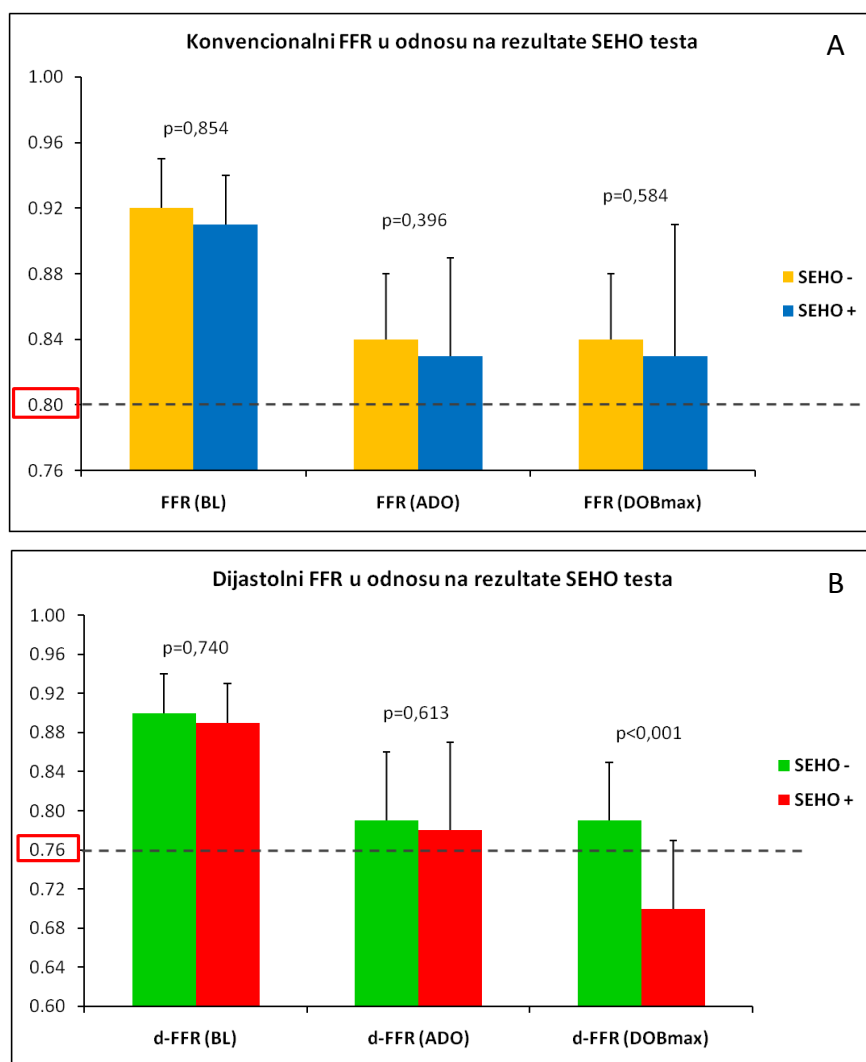
I d-Pa i d-Pd su bili značajno manji i pre i nakon davanja dobutamina u grupi SEHO pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu SEHO negativnih (Tabela 4.81.). Sistolni gradijent pritiska je bio značajno manji, a dijastolni gradijent pritiska značajno veći nakon davanja dobutamina u grupi SEHO pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu SEHO negativnih (sistolni gradijent pritiska: 4 ± 8 vs. 8 ± 7 mmHg, $p = 0,044$; dijastolni gradijent pritiska: 21 ± 7 vs. 16 ± 4 , $p = 0,002$). Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja ispitivana je interakcija između rezultata SEHO testa i promena vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska u nivou MM nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina. Utvrđeno je da pre i nakon davanja

dobutamina nije bilo značajne interakcije između rezultata SEHO testa i promena vrednosti sistolnog gradijenta pritiska ($F=0,416$, $p=0,521$), ali je postojala značajna interakcija sa dijastolnim gradijentom pritiska ($F=16,555$, $p<0,001$, parcijalno eta kvadrat = 0,231).

Tabela 4.81. Konvencionalna i dijastolna frakciona rezerva protoka, i sistemski i koronarni hemodinamski parametri izmereni pre i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina, u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa kod bolesnika uključenih u studiju.

	SEHO- ne (n=41)	SEHO+ da (n=19)	Rezultat testiranja
HR (BL) \pm SD, broj otkucaja/min	75 \pm 12	71 \pm 11	t=1,306 ; p=0,197 ^a
HR (DOBmax) \pm SD, broj otkucaja/min	141 \pm 7	135 \pm 10	t=2,465; p=0,017 ^a
RPP (BL) \pm SD, broj otkucaja/min*mmHg	9478 \pm 1798	8733 \pm 1460	t=1,578 ; p=0,120 ^a
RPP (DOBmax) \pm SD, broj otkucaja/min*mmHg	19491 \pm 2311	17268 \pm 2671	t=3,298 ; p=0,002 ^a
Sistolni TA (BL) \pm SD, mmHg	126 \pm 11	125 \pm 11	t=0,754 ; p=0,454 ^a
Sistolni TA (DOBmax) \pm SD, mmHg	139 \pm 15	131 \pm 18	t=1,800 ; p=0,077 ^a
Dijastolni TA (BL) \pm SD, mmHg	70 \pm 7	67 \pm 6	t=1,509 ; p=0,137 ^a
Dijastolni TA (DOBmax) \pm SD, mmHg	71 \pm 8	68 \pm 7	t=1,482 ; p=0,144 ^a
Pa (BL) \pm SD, mmHg	89 \pm 7	86 \pm 7	t=1,383 ; p=0,172 ^a
Pa (DOBmax) \pm SD, mmHg	93 \pm 8	89 \pm 8	t=2,127 ; p=0,038 ^a
Pd (BL) \pm SD, mmHg	82 \pm 7	79 \pm 7	t=1,552 ; p=0,126 ^a
Pd (DOBmax) \pm SD, mmHg	78 \pm 9	73 \pm 7	t=2,373 ; p=0,021 ^a
delta (Δ P) (BL) \pm SD, mmHg	7 \pm 3	8 \pm 3	Z=-0,660 ; p=0,510 ^b
delta (Δ P) (DOBmax) \pm SD, mmHg	15 \pm 4	16 \pm 7	Z=-1,367 ; p=0,172 ^b
FFR (BL)	0,92 \pm 0,03	0,91 \pm 0,03	t=0,825 ; p=0,413 ^a
FFR (DOBmax)	0,84 \pm 0,04	0,83 \pm 0,08	t=0,555 ; p=0,584 ^a
d-FFR (BL)	0,90 \pm 0,04	0,89 \pm 0,04	t=0,947 ; p=0,348 ^a
d-FFR (DOBmax)	0,79 \pm 0,06	0,70 \pm 0,07	t=4,907 ; p<0,001 ^a
d-Pa (BL) \pm SD, mmHg	86 \pm 12	79 \pm 9	t=2,130 ; p=0,038 ^a
d-Pa (DOBmax) \pm SD, mmHg	78 \pm 14	68 \pm 9	t=2,103 ; p=0,013 ^a
d-Pd (BL) \pm SD, mmHg	77 \pm 12	70 \pm 9	t=1,991 ; p=0,052 ^a
d-Pd (DOBmax) \pm SD, mmHg	62 \pm 13	47 \pm 7	t=2,064 ; p=0,044 ^a
s-delta (Δ d-P) (BL) \pm SD, mmHg	7 \pm 3	6 \pm 4	Z=-0,336 ; p=0,737 ^b
s-delta (Δ d-P) (DOBmax) \pm SD, mmHg	8 \pm 7	4 \pm 8	Z=-2,016 ; p=0,044 ^b
d-delta (Δ d-P) (BL) \pm SD, mmHg	9 \pm 3	8 \pm 3	Z=-0,197 ; p=0,844 ^b
d-delta (Δ d-P) (DOBmax) \pm SD, mmHg	16 \pm 4	21 \pm 7	Z=-3,145 ; p=0,002 ^b

SEHO- - grupa bolesnika sa miokardnim mostom bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu; SEHO+ - grupa bolesnika sa miokardnim sa ishemijom miokarda na stres-ehokardiografskom testu; FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; MM - miokardni most; BL - bazalni uslovi; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina; HR - srčana frekvencija; RPP - dvostruki proizvod; TA - arterijski krvni pritisak; Pa - srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; Pd - srednji distalni intrakoronarni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; d-Pa - srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom dijastole; d-Pd - distalni intrakoronarni pritisak izmeren tokom dijastole; delta (Δ P) - ukupni gradijent pritiska u nivou MM; s-delta (Δ d-P) - sistolni gradijent pritiska u nivou MM; d-delta (Δ d-P) - dijastolni gradijent pritiska u nivou MM. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aT-test nezavisnih uzoraka; ^bMann-Whitney U test.



Slika 4.41. Stubičasti i linijski dijagrami. Poredjenje: A. konvencionalne frakcije rezerve protoka (FFR), i B. dijastolne frakcije rezerve protoka (d-FFR) izmerene u bazalnim uslovima (BL), nakon iv. aplikacije adenzina (ADO), i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (DOBmax), u odnosu na rezultate stres-hokardiografskog testa (SEHO) kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM). SEHO- - grupa bolesnika sa miokardnim mostom bez ishemije miokarda na stres-hokardiografskom testu; SEHO+ - grupa bolesnika sa miokardnim sa ishemijom miokarda na stres-hokardiografskom testu.

Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja uz naknadna poredjenja sa Bonferroni-jevom korekcijom alfa greške ispitivana je interakcija izmedju rezultata SEHO testa i promena vrednosti konvencionalne i d-FFR, kao i drugih koronarnih hemodinamskih parametara, tokom izvodjenja dobutaminskog testa (pri svim dozama) (Tabela 4.82.).

Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja uz naknadna poredjenja sa Bonferroni-jevom korekcijom alfa greške utvrđeno je da se **konvencionalna FFR** značajno razlikovala u srednjim vrednostima izmedju svih 5 tačaka merenja (bazalni uslovi i doze dobutamina) kod svih bolesnika zajedno ($F=37,453$, $p<0,001$), ali da nije bilo značajne

razlike između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika ($F=1,017$, $p=0,317$), i da je postojao uticaj rezultata SEHO testa na promenu konvencionalne FFR u vremenu ($F=3,383$, $p=0,017$). Komparacijom srednjih vrednosti konvencionalne FFR pri svakoj dozi dobutamina za svaku ispitivanu grupu posebno (SEHO pozitivni i negativni), utvrđeno je da je konvencionalna FFR bila značajno manja pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove na nivou $p<0,001$ u obe ispitivane grupe, i isto tako značajno manja pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu na nivou $p<0,001$ u obe ispitivane grupe (Tabela 4.82.). Zatim je ispitivana razlika između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u svakoj vremenskoj tački posebno (bazalni uslovi i doze dobutamina). Testiranjem je utvrđeno da nije bilo značajne razlike u srednjim vrednostima konvencionalne FFR između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u svim vremenskim tačkama (Tabela 4.82, i Slika 4.42.A).

Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja uz naknadna poredjenja sa Bonferroni-jevom korekcijom alfa greške utvrđeno je da se **d-FFR** značajno razlikovala u srednjim vrednostima između svih 5 tačaka merenja (bazalni uslovi i doze dobutamina) kod svih bolesnika zajedno ($F=188,855$, $p<0,001$), kao i da je bilo značajne razlike između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika ($F=13,081$, $p=0,001$), i da je postojao značajan uticaj rezultata SEHO testa na promenu d-FFR u vremenu ($F=15,093$, $p<0,001$). Komparacijom srednjih vrednosti d-FFR pri svakoj dozi dobutamina za svaku ispitivanu grupu posebno (SEHO pozitivni i negativni), utvrđeno je da je d-FFR bila značajno manja pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove na nivou $p<0,001$ u obe ispitivane grupe, i isto tako značajno manja pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu na nivou $p<0,001$ u obe ispitivane grupe (Tabela 4.82.). Zatim je ispitivana razlika između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u svakoj vremenskoj tački posebno (bazalni uslovi i doze dobutamina). Testiranjem je utvrđeno da nije bilo značajne razlike u srednjim vrednostima d-FFR između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u bazalnim uslovima ($p=0,307$) i pri dozi dobutamina od $10 \mu\text{g/kg/min}$ ($p=0,131$), ali da je d-FFR bila značajno manja pri višim dozama dobutamina u grupi SEHO pozitivnih u odnosu na grupu SEHO negativnih bolesnika (DOB 20: $0,77\pm 0,08$ vs. $0,83\pm 0,07$, $p=0,002$; DOB 30: $0,72\pm 0,08$ vs. $0,80\pm 0,07$, $p<0,001$; DOB 40/50/ATR: $0,71\pm 0,03$ vs. $0,80\pm 0,03$, $p<0,001$) (Tabela 4.82, i Slika 4.43.A).

Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja uz naknadna poredjenja sa Bonferroni-jevom korekcijom alfa greške utvrđeno je da se **Pa** značajno razlikovao u srednjim vrednostima između svih 5 tačaka merenja (bazalni uslovi i doze dobutamina) kod

svih bolesnika zajedno ($F=6,507$, $p<0,001$), ali da nije bilo značajne razlike između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika ($F=2,805$, $p=0,099$), i da je postojao uticaj rezultata SEHO testa na promenu Pa u vremenu ($F=3,055$, $p=0,024$). Komparacijom srednjih vrednosti Pa pri svakoj dozi dobutamina za svaku ispitivanu grupu posebno (SEHO pozitivni i negativni), utvrđeno je da je u grupi SEHO negativnih bolesnika Pa bio značajno veći pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove, osim pri dozi dobutamina od 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p=0,999$) (Tabela 4.82.). U istoj ispitivanoj grupi bolesnika, Pa je bio značajno veći pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu (DOB 20 vs. DOB 10: $p=0,003$; DOB 30 vs. DOB 20: $p<0,001$; DOB 40/50/ATR vs. DOB 30: $p=0,004$) (Tabela 4.82.). U grupi SEHO pozitivnih bolesnika, Pa je bio značajno veći pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove, dok je nije značajno razlikovao pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu na nivou $p=1,000$ (Tabela 4.82.). Zatim je ispitivana razlika između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u svakoj vremenskoj tački posebno (bazalni uslovi i doze dobutamina). Testiranjem je utvrđeno da nije bilo značajne razlike u srednjim vrednostima Pa između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u bazalnim uslovima i pri dozama dobutamina od 10-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (Tabela 4.82.), ali da je Pa bio značajno veći pri najvećoj dozi dobutamina u grupi SEHO negativnih u odnosu na grupu SEHO pozitivnih bolesnika (DOB 40/50/ATR: 93 ± 8 vs. 91 ± 8 mmHg, $p=0,018$). U obe ispitivane grupe bolesnika, Pa se blago povećao (za 4 i 5 mmHg) nakon davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na bazalne uslove, dok je stvarna razlika u srednjim vrednostima Pa pri najvećoj dozi dobutamina između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika bila mala i iznosila je 2 mmHg. Iako je postojala statistički značajna u srednjim vrednostima Pa pri poslednjoj dozi dobutamina (DOB 40/50/ATR) između dve ispitivane grupe, ova razlika nije imala klinički značaj (Slika 4.42.B).

Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja uz naknadna poredjenja sa Bonferroni-jevom korekcijom alfa greške utvrđeno je da se **Pd** značajno razlikovao u srednjim vrednostima između svih 5 tačaka merenja (bazalni uslovi i doze dobutamina) kod svih bolesnika zajedno ($F=11,303$, $p<0,001$), kao i da je bilo značajne razlike između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika ($F=4,156$, $p=0,046$), ali da nije postojao uticaj rezultata SEHO testa na promenu Pd u vremenu ($F=2,389$, $p=0,064$). Komparacijom srednjih vrednosti Pd pri svakoj dozi dobutamina za svaku ispitivanu grupu posebno (SEHO pozitivni i negativni), utvrđeno je da je Pd bio značajno manji pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove u obe ispitivane grupe (Tabela 4.82.), i isto tako značajno manji

samo pri dozi dobutamina od 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ u odnosu na prethodnu dozu na nivou $p < 0,001$ u obe ispitivane grupe (Tabela 4.82). Medjutim, u obe ispitivane grupe, Pd se nije značajno razlikovao pri višim dozama dobutamina (DOB 30 i DOB 40/50/ATR) u odnosu na Pd u prethodnoj dozi dobutamina (Tabela 4.82.). Zatim je ispitivana razlika između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u svakoj vremenskoj tački posebno (bazalni uslovi i doze dobutamina). Testiranjem je utvrđeno da nije bilo značajne razlike u srednjim vrednostima Pd između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u bazalnim uslovima i pri dozama dobutamina od 10-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (Tabela 4.82.), ali da je Pd bio značajno manji pri najvećoj dozi dobutamina u grupi SEHO pozitivnih u odnosu na grupu SEHO negativnih bolesnika (DOB 40/50/ATR: 74 ± 7 vs. 78 ± 8 mmHg, $p = 0,008$). U obe ispitivane grupe bolesnika, Pd je blago padao (za 4 i 5 mmHg) samo do doze dobutamina od 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, nakon čega je njegova vrednost bila stabilna i konstantna (Tabela 4.82.). Stvarna razlika u srednjim vrednostima Pd pri najvećoj dozi dobutamina između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika je iznosila 4 mmHg. Iako je postojala statistički značajna u srednjim vrednostima Pd pri poslednjoj dozi dobutamina (DOB 40/50/ATR) između dve ispitivane grupe, ova razlika nije imala klinički značaj (Slika 4.42.C).

Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja uz naknadna poredjenja sa Bonferroni-jevom korekcijom alfa greške utvrđeno je da se **ukupni gradijent pritiska** značajno razlikovao u srednjim vrednostima između svih 5 tačaka merenja (bazalni uslovi i doze dobutamina) kod svih bolesnika zajedno ($F = 40,143$, $p < 0,001$), ali da nije bilo značajne razlike između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika ($F = 0,433$, $p = 0,513$), i da nije postojao uticaj rezultata SEHO testa na promenu ukupnog gradijenta pritiska u vremenu ($F = 2,130$, $p = 0,094$). Komparacijom srednjih vrednosti ukupnog gradijenta pritiska pri svakoj dozi dobutamina za svaku ispitivanu grupu posebno (SEHO pozitivni i negativni), utvrđeno je da je ukupni gradijent pritiska bio značajno veći pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove u obe ispitivane grupe na nivou $p < 0,001$ (Tabela 4.82.), i isto tako značajno veći pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu na nivou $p < 0,001$ u obe ispitivane grupe (Tabela 4.82.). Medjutim, u grupi SEHO negativnih bolesnika, iako je postojala statistički značajna razlika u srednjim vrednostima ukupnog gradijenta pritiska između doza dobutamina od 30 i 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, stvarna razlika između njihovih srednjih vrednosti nije postojala (14 ± 4 vs. 14 ± 4 mmHg), što znači da ova razlika nije bila značajna sa kliničkog aspekta (Tabela 4.82). Zatim je ispitivana razlika između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u svakoj vremenskoj

tački posebno (bazalni uslovi i doze dobutamina). Testiranjem je utvrđeno da nije bilo značajne razlike u srednjim vrednostima ukupnog gradijenta pritiska između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u svim vremenskim tačkama (Tabela 4.82., i Slika 4.42.D).

Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja uz naknadna poredjenja sa Bonferroni-jevom korekcijom alfa greške utvrđeno je da se **d-Pa** značajno razlikovao u srednjim vrednostima između svih 5 tačaka merenja (bazalni uslovi i doze dobutamina) kod svih bolesnika zajedno ($F=16,074$, $p<0,001$), kao i da je bilo značajne razlike između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika ($F=10,882$, $p=0,002$), ali da nije postojao uticaj rezultata SEHO testa na promenu d-Pa u vremenu ($F=1,815$, $p=0,139$). Komparacijom srednjih vrednosti d-Pa pri svakoj dozi dobutamina za svaku ispitivanu grupu posebno (SEHO pozitivni i negativni), utvrđeno je da se u grupi SEHO negativnih bolesnika, d-Pa nije značajno razlikovao pri dozama dobutamina od $10 \mu\text{g/kg/min}$ u odnosu na bazalne uslove (DOB 10: $p=1,000$), ali je bio značajno manji pri dozama dobutamina $\geq 20 \mu\text{g/kg/min}$ u odnosu na bazalne uslove (DOB 20: $p=0,010$; DOB 30: $p=0,008$; DOB 40/50/ATR: $p<0,001$) (Tabela 4.82.). Takođe, u grupi SEHO negativnih bolesnika, d-Pa je bio značajno manji pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu vrednost na nivou $p=0,001$ (Tabela 4.82.). U grupi SEHO pozitivnih bolesnika, d-Pa se nije značajno razlikovao pri dozi dobutamina od $10 \mu\text{g/kg/min}$ u odnosu na bazalne uslove (DOB 10: $p=0,666$), ali je bio značajno manji pri dozama dobutamina $\geq 20 \mu\text{g/kg/min}$ u odnosu na bazalne uslove (DOB 20: $p=0,010$; DOB 30: $p=0,003$; DOB 40/50/ATR: $p=0,001$) (Tabela 4.82.). Takođe, u grupi SEHO pozitivnih bolesnika, d-PA je bio značajno manji samo pri dozi dobutamina od $20 \mu\text{g/kg/min}$ u odnosu na prethodnu vrednost ($p=0,015$), ali se nije značajno razlikovao pri većim dozama dobutamina u odnosu na prethodnu vrednost (DOB 30 vs. DOB 20: $p=0,170$; DOB 40/50/ATR vs. DOB 30: $p=0,716$) (Tabela 4.82.). Zatim je ispitivana razlika između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u svakoj vremenskoj tački posebno (bazalni uslovi i doze dobutamina). Testiranjem je utvrđeno da je d-Pa bio značajno manji u bazalnim uslovima i pri svim dozama dobutamina u grupi SEHO pozitivnih u odnosu na grupu SEHO negativnih bolesnika (Tabela 4.82.). Ono što je bilo karakteristično, jeste da je d-Pa u grupi SEHO negativnih bolesnika postepeno padao sve vreme tokom izvodjenja dobutaminskog testa, dok je u grupi SEHO pozitivnih bolesnika značajno padao samo do doze dobutamina od $20 \mu\text{g/kg/min}$, nakon čega je njegova vrednost bila konstantna (Tabela 4.82., Slika 4.43.B).

Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja uz naknadna poredjenja sa Bonferroni-jevom korekcijom alfa greške utvrđeno je da se **d-Pd** značajno razlikovao u srednjim vrednostima između svih 5 tačaka merenja (bazalni uslovi i doze dobutamina) kod svih bolesnika zajedno ($F=66,162$, $p<0,001$), kao i da je bilo značajne razlike između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika ($F=16,534$, $p<0,001$), i da je postojao uticaj rezultata SEHO testa na promenu d-Pa u vremenu ($F=2,667$, $p=0,042$). Komparacijom srednjih vrednosti d-Pd pri svakoj dozi dobutamina za svaku ispitivanu grupu posebno (SEHO pozitivni i negativni), utvrđeno je da se u grupi SEHO negativnih bolesnika, d-Pa nije značajno razlikovao samo pri dozi dobutamina od 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ u odnosu na bazalne uslove (DOB 10: $p=1,000$), ali i da je bio značajno manji pri većim dozama dobutamina u odnosu na bazalne uslove na nivou $p<0,001$ (Tabela 4.82.). Takodje, u grupi SEHO negativnih bolesnika, d-Pd je bio značajno manji pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu vrednost na nivou $p<0,001$ (Tabela 4.82.). U grupi SEHO pozitivnih bolesnika, d-Pa je bio značajno manji pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove na nivou $p<0,001$, i isto tako značajno manji pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu na nivou $p<0,001$ (Tabela 4.82.). Medjutim, u grupi SEHO pozitivnih bolesnika, iako je postojala statistički značajna razlika u srednjim vrednostima d-Pd između doza dobutamina od 30 i 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, stvarna razlika između njihovih srednjih vrednosti nije postojala (49 ± 9 vs. 49 ± 8 mmHg), što znači da ova razlika nije bila značajna sa kliničkog aspekta (Tabela 4.82). Zatim je ispitivana razlika između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u svakoj vremenskoj tački posebno (bazalni uslovi i doze dobutamina). Testiranjem je utvrđeno da je d-Pd bio značajno manji u bazalnim uslovima i pri svim dozama dobutamina u grupi SEHO pozitivnih u odnosu na grupu SEHO negativnih bolesnika (Tabela 4.82.). Ono što je bilo karakteristično jeste da je d-Pd u grupi SEHO negativnih bolesnika postepeno padao sve vreme tokom izvodjenja dobutaminskog testa, dok je u grupi SEHO pozitivnih bolesnika značajno padao samo do doze dobutamina od 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, nakon čega je njegova vrednost bila stabilna i konstantna (Tabela 4.82., Slika 4.43.C).

Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja uz naknadna poredjenja sa Bonferroni-jevom korekcijom alfa greške utvrđeno je da se **sistolni gradijent pritiska** nije značajno razlikovao u srednjim vrednostima između svih 5 tačaka merenja (bazalni uslovi i doze dobutamina) kod svih bolesnika zajedno ($F=1,168$, $p=0,171$), da nije bilo značajne razlike između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika ($F=3,376$, $p=0,071$), i da nije postojao uticaj rezultata SEHO testa na promenu sistolnog gradijenta

pritiska u vremenu ($F=2,154$, $p=0,089$). Komparacijom srednjih vrednosti sistolnog gradijenta pritiska pri svakoj dozi dobutamina za svaku ispitivanu grupu posebno (SEHO pozitivni i negativni), utvrđeno je da se sistolni gradijent pritiska nije značajno razlikovao pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove u obe ispitivane grupe, i isto tako da se nije značajno razlikovao pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu u obe ispitivane grupe (Tabela 4.82.). Zatim je ispitivana razlika između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u svakoj vremenskoj tački posebno (bazalni uslovi i doze dobutamina). Testiranjem je utvrđeno da nije bilo značajne razlike u srednjim vrednostima sistolnog gradijenta pritiska između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u bazalnim uslovima i pri dozama dobutamina od 10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (Tabela 4.82.), ali da je sistolni gradijent pritiska bio značajno manji pri visokim dozama dobutamina u grupi SEHO pozitivnih u odnosu na grupu SEHO negativnih bolesnika (DOB 30: 4 ± 9 vs. 8 ± 6 mmHg, $p=0,048$; DOB 40/50/ATR: 6 ± 5 vs. 8 ± 5 mmHg, $p=0,001$) (Slika 4.43.D). Ono što je bilo karakteristično jeste da se u grupi SEHO negativnih bolesnika sistolni gradijent pritiska u nivou MM blago povećavao, dok se u grupi SEHO negativnih bolesnika blago smanjivao tokom izvodjenja dobutaminskog testa.

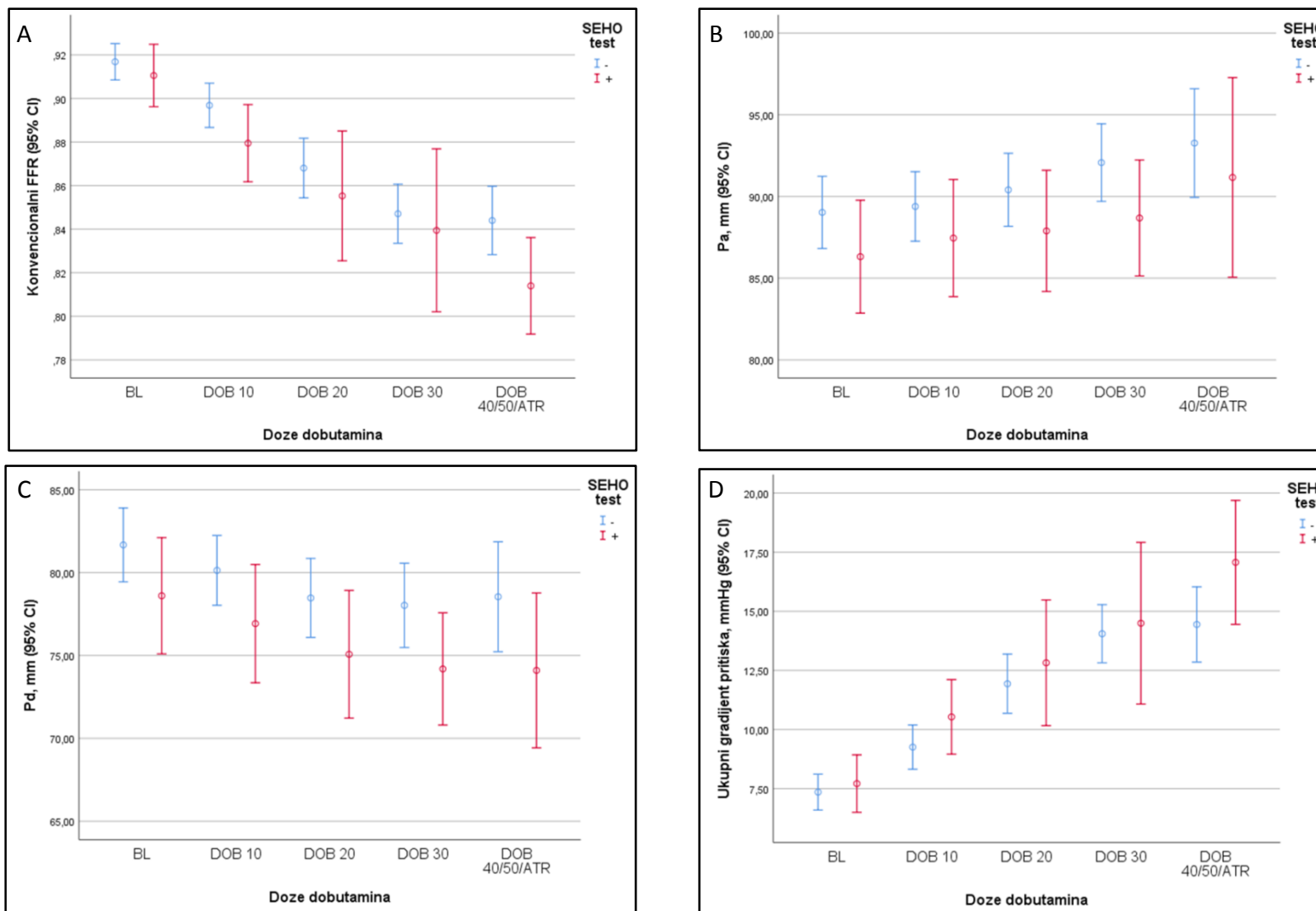
Linearnim mešovitim (mixed) modelom ponovljenih merenja uz naknadna poredjenja sa Bonferroni-jevom korekcijom alfa greške utvrđeno je da se **dijastolni gradijent pritiska** značajno razlikovao u srednjim vrednostima između svih 5 tačaka merenja (bazalni uslovi i doze dobutamina) kod svih bolesnika zajedno ($F=76,179$, $p<0,001$), kao i da je bilo značajne razlike između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika ($F=4,377$, $p=0,041$), i da je postojao uticaj rezultata SEHO testa na promenu dijastolnog gradijenta pritiska u vremenu ($F=6,319$, $p=0,001$). Komparacijom srednjih vrednosti dijastolnog gradijenta pritiska pri svakoj dozi dobutamina za svaku ispitivanu grupu posebno (SEHO pozitivni i negativni), utvrđeno je da je dijastolni gradijent pritiska bio značajno veći pri svakoj dozi dobutamina u odnosu na bazalne uslove grupe na nivou $p<0,001$ u obe ispitivane grupe, i isto tako da je bio značajno veći pri svakoj sledećoj dozi dobutamina u odnosu na prethodnu dozu na nivou $p<0,001$, u obe ispitivane grupe (Tabela 4.82.). Međutim, u grupi SEHO negativnih bolesnika, iako je postojala statistički značajna razlika u srednjim vrednostima dijastolnog gradijenta pritiska između doza dobutamina od 30 i 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, stvarna razlika između njihovih srednjih vrednosti nije postojala (15 ± 5 vs. 15 ± 3 mmHg), što znači da ova razlika nije bila značajna sa kliničkog aspekta (Tabela 4.82). Zatim je ispitivana razlika između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u svakoj vremenskoj tački posebno (bazalni uslovi i doze dobutamina). Testiranjem je utvrđeno da nije

bilo značajne razlike u srednjim vrednostima dijastolnog gradijenta pritiska između grupe SEHO pozitivnih i grupe SEHO negativnih bolesnika u bazalnim uslovima i pri dozama dobutamina od 10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (Tabela 4.82.), ali da je dijastolni gradijent pritiska bio značajno veći pri visokim dozama dobutamina u grupi SEHO pozitivnih u odnosu na grupu SEHO negativnih bolesnika (DOB 30: 19 ± 7 vs. 15 ± 5 , $p < 0,010$; DOB 40/50/ATR: 20 ± 4 vs. 15 ± 3 , $p = 0,001$) (Slika 4.43.E). Sa kliničkog aspekta, u obe ispitivane grupe bolesnika dijastolni gradijent pritiska u nivou MM se značajno povećavao do doze dobutamina od 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, nakon čega se njegova vrednost umereno povećavala u grupi SEHO pozitivnih bolesnika, dok je u grupi SEHO negativnih bolesnika ovo povećanje dijastolnog gradijenta pritiska bilo klinički bez značaja.

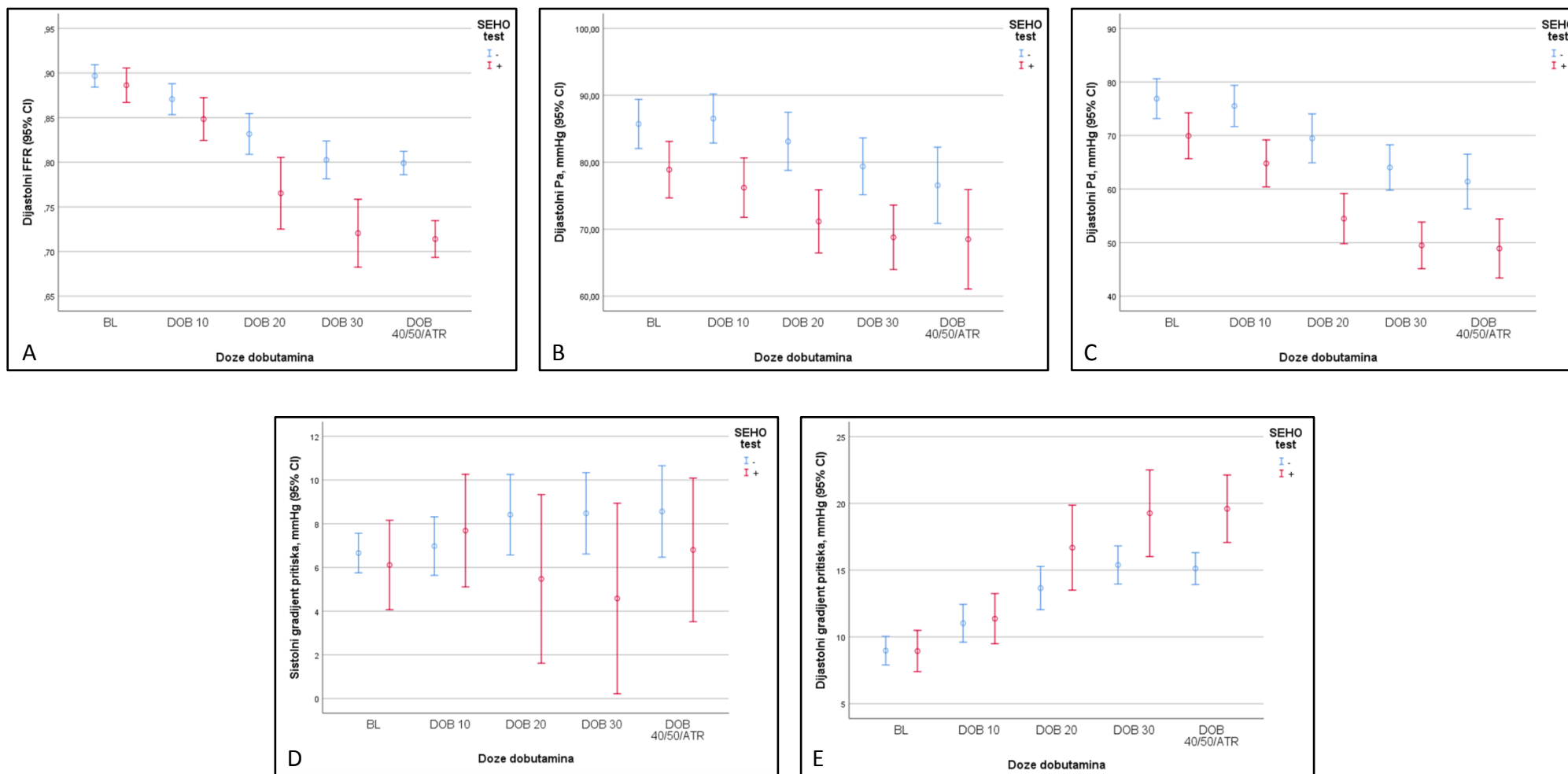
Tabela 4.82. Konvencionalna i dijastolna frakciona rezerva protoka, i koronarni hemodinamski parametri, izmereni pre i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina, u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

Doze dobutamina	FFR DOBmax			d-FFR DOBmax			Pa		
	SEHO- (n=41)	SEHO+ (n=19)	Rezultat merenja	SEHO- (n=41)	SEHO+ (n=19)	Rezultat merenja	SEHO- (n=41)	SEHO+ (n=19)	Rezultat merenja
BL	0,92 ± 0,03	0,91 ± 0,03	p=0,405 ^a	0,90 ± 0,04	0,89 ± 0,04	p=0,307 ^a	89 ± 7	86 ± 7	p=0,165 ^a
DOB 10	0,90 ± 0,03*	0,88 ± 0,04*	p=0,064 ^a	0,87 ± 0,05*	0,85 ± 0,05*	p=0,131 ^a	89 ± 7	87 ± 7*	p=0,313 ^a
DOB 20	0,87 ± 0,04*†	0,86 ± 0,06*†	p=0,350 ^a	0,83 ± 0,07*†	0,77 ± 0,08*†	p=0,002 ^a	90 ± 7*†	88 ± 8*	p=0,211 ^a
DOB 30	0,85 ± 0,04*†	0,84 ± 0,08*†	p=0,621 ^a	0,80 ± 0,07*†	0,72 ± 0,08*†	p<0,001 ^a	92 ± 8*†	89 ± 7*	p=0,101 ^a
DOB 40/50/ATR	0,84 ± 0,04*†	0,81 ± 0,03*†	p=0,407 ^a	0,80 ± 0,03*†	0,71 ± 0,03*†	p<0,001 ^a	93 ± 8*†	91 ± 8*	p=0,018 ^a
Doze dobutamina	Pd			d-Pa			d-Pd		
	SEHO- (n=41)	SEHO+ (n=19)	Rezultat merenja	SEHO- (n=41)	SEHO+ (n=19)	Rezultat merenja	SEHO- (n=41)	SEHO+ (n=19)	Rezultat merenja
BL	82 ± 7	79 ± 7	p=0,120 ^a	86 ± 11	79 ± 9	p=0,026 ^a	77 ± 12	70 ± 9	p=0,026 ^a
DOB 10	80 ± 7*	77 ± 7*	p=0,093 ^a	86 ± 12	76 ± 9	p=0,001 ^a	76 ± 12	65 ± 9*	p=0,001 ^a
DOB 20	78 ± 8*†	75 ± 8*†	p=0,111 ^a	83 ± 14*†	71 ± 10*†	p=0,001 ^a	69 ± 14*†	54 ± 10*†	p=0,001 ^a
DOB 30	78 ± 8*	74 ± 7*	p=0,075 ^a	79 ± 13*†	69 ± 10*	p=0,003 ^a	64 ± 13*†	49 ± 9*†	p=0,003 ^a
DOB 40/50/ATR	78 ± 8*	74 ± 7*	p=0,008 ^a	77 ± 14*†	69 ± 10*	p=0,008 ^a	61 ± 12*†	49 ± 8*†	p=0,008 ^a
Doze dobutamina	Ukupni gradijent pritiska			Sistolni gradijent pritiska			Dijastolni gradijent pritiska		
	SEHO- (n=41)	SEHO+ (n=19)	Rezultat merenja	SEHO- (n=41)	SEHO+ (n=19)	Rezultat merenja	SEHO- (n=41)	SEHO+ (n=19)	Rezultat merenja
BL	7 ± 2	8 ± 3	p=0,591 ^a	7 ± 3	6 ± 4	p=0,508 ^a	9 ± 3	9 ± 3	p=0,930 ^a
DOB 10	9 ± 3*	11 ± 3*	p=0,131 ^a	7 ± 4	8 ± 5	p=0,510 ^a	11 ± 4*	11 ± 4*	p=0,771 ^a
DOB 20	12 ± 4*†	13 ± 6*†	p=0,473 ^a	8 ± 6	5 ± 8	p=0,203 ^a	14 ± 5*†	17 ± 7*†	p=0,053 ^a
DOB 30	14 ± 4*†	14 ± 7*†	p=0,751 ^a	8 ± 6	5 ± 9	p=0,048 ^a	15 ± 5*†	19 ± 7*†	p=0,010 ^a
DOB 40/50/ATR	14 ± 4*†	15 ± 4*†	p=0,739 ^a	9 ± 5	6 ± 5	p=0,010 ^a	15 ± 3*†	20 ± 4*†	p=0,001 ^a

SEHO- - grupa bolesnika sa miokardnim mostom bez ishemijske miokarda na stres-ehokardiografskom testu; SEHO+ - grupa bolesnika sa miokardnim sa ishemijskom miokarda na stres-ehokardiografskom testu; FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; MM - miokardni most; DOBmax - nakon maksimalne doze dobutamina; Pa - srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; Pd - srednji distalni intrakoronarni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa; d-Pa - srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom dijastole; d-Pd - distalni intrakoronarni pritisak izmeren tokom dijastole; delta (ΔP) - ukupni gradijent pritiska u nivou MM; s-delta ($\Delta d-P$) - sistolni gradijent pritiska u nivou MM; d-delta ($\Delta d-P$) - dijastolni gradijent pritiska u nivou MM; BL - bazalni uslovi; DOB - dobutamin; ATR - atropin; DOB 10 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 20 - 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 30 - 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 40/50/ATR - 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ili 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ili atropin. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aLinearni mešoviti (mixed) model ponovljenih merenja uz naknadna poredjenja sa Bonferroni-jevom korekcijom alfa greške. *p<0,05 vs. bazalni uslovi (BL); †p<0,05 vs. prethodna vrednost.



Slika 4.42. Grafikoni sa 95% intervalom poverenja (95% CI): A. Konvencionalne frakcije rezerve protoka (FFR), B. srednjeg aortnog krvnog pritiska izmerenog tokom celog srčanog ciklusa (Pa), C. srednjeg distalnog intrakoronarnog pritiska izmerenog tokom celog srčanog ciklusa (Pd), i D. ukupnog gradijenta pritiska u nivou miokardnog mosta (MM), tokom iv. aplikacije dobutamina (10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog (SEHO) testa. I- - grupa bolesnika sa MM bez ishemije miokarda; I+ - grupa bolesnika sa MM sa ishemijom miokarda; BL - u miru, pre iv. aplikacije dobutamina; BL - bazalni uslovi; DOB - dobutamin; ATR - atropin; DOB 10 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 20 - 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 30 - 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 40/50/ATR - 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ili 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ili atropin.



Slika 4.43. Grafikoni sa 95% intervalom poverenja (95% CI): A. Dijastolna frakcione rezerve protoka (d-FFR), B. srednjeg aortnog krvnog pritiska izmerenog tokom dijastole (d-Pa), C. srednjeg distalnog intrakoronarnog pritiska izmeren tokom dijastole (d-Pd), D. sistolnog gradijenta pritiska u nivou miokardnog mosta (MM), i E. dijastolnog gradijenta pritiska u nivou miokardnog mosta (MM), tokom iv. aplikacije dobutamina (10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog (SEHO) testa. **I-** - grupa bolesnika sa MM bez ishemije miokarda; **I+** - grupa bolesnika sa MM sa ishemijom miokarda; BL - u miru, pre iv. aplikacije dobutamina; BL - bazalni uslovi; DOB - dobutamin; ATR - atropin; DOB 10 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 20 - 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 30 - 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 40/50/ATR - 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ili 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ili atropin.

Univarijatna logistička regresiona analiza je pokazala da je jedino d-FFR dobijen primenom dobutaminskog testa bio značajno povezan sa pojavom ishemije miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa MM (Tabela 4.83.).

Tabela 4.83. Univarijatna logistička regresiona analiza uticaja konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka dobijene nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina, u predikciji ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

Univarijatna analiza	OR (95%CI for OR)	p vrednost	R ²	p vrednost HL testa
FFR (ADO)	0,004 (0,000001-1328,866)	0,392	0,018	0,867
d-FFR (ADO)	0,127 (0,0001-138,290)	0,563	0,008	0,708
FFR (DOBmax)	0,033 (0,000002-594,865)	0,495	0,011	0,169
d-FFR DOBmax	0,000001 (0,000001-0,00022)	0,002	0,393	0,200

Zavisna varijabla: ishemija miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM). FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; ADO - nakon iv. aplikacije adenzina; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL- Hosmer and Lemeshow test.

Radi poređenja, vrednosti konvencionalne i dijastolne FFR dobijene nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina, su unesene u ROC analizu i predstavljene su (grafički i numerički) njihove dijagnostičke vrednosti u diferencijaciji bolesnika koji su imali objektivno dokazanu ishemiju miokarda na SEHO testu (Tabela 4.84., i Slika 4.44.).

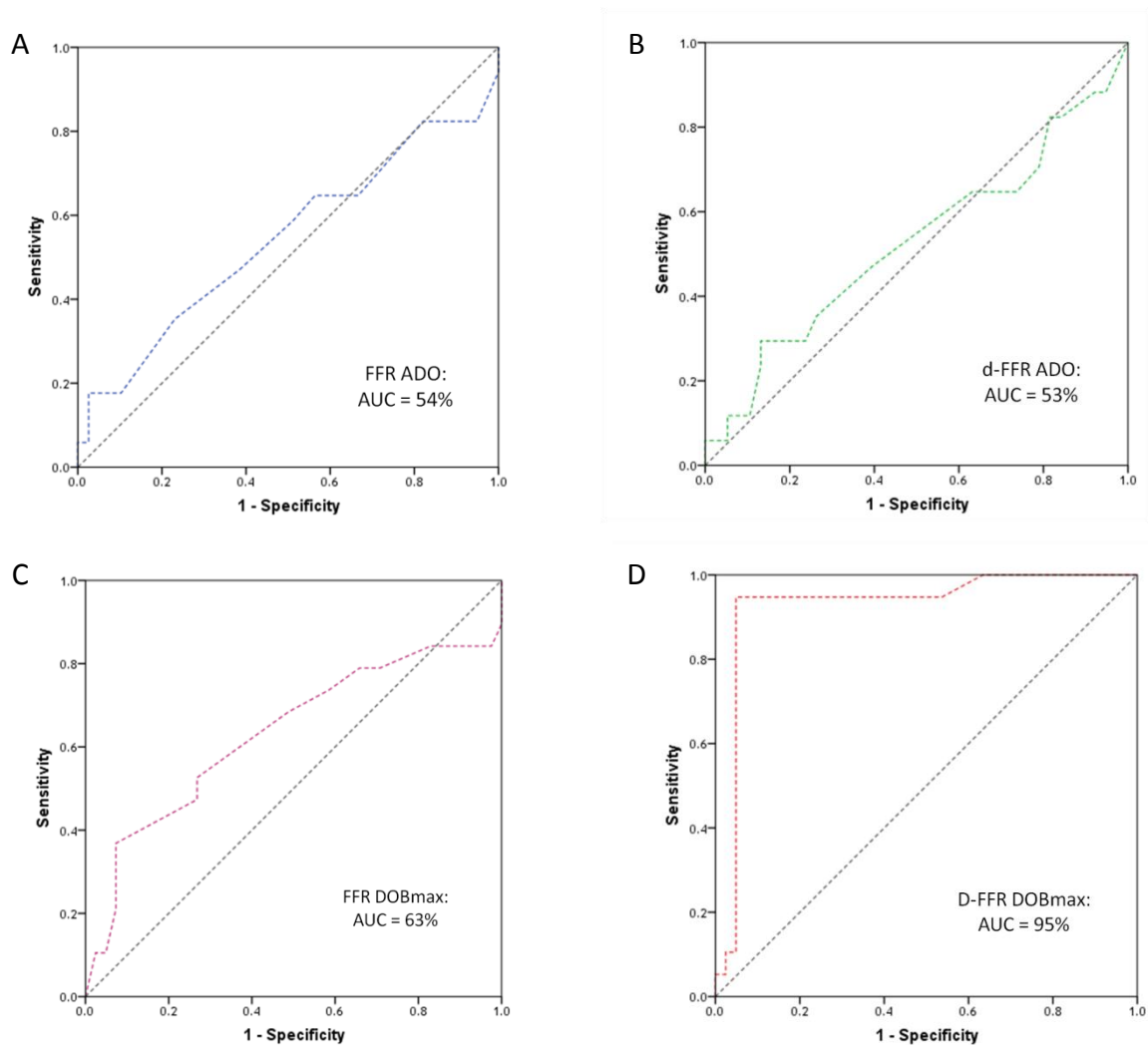
Granična (cut-off) vrednost konvencionalne FFR dobijene nakon iv. aplikacije adenzina koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje ishemije miokarda na SEHO testu je bila 0,83, sa senzitivnošću od 47% i specifičnošću od 61% (Tabela 4.84.). Granična (cut-off) vrednost d-FFR dobijene nakon iv. aplikacije adenzina koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje ishemije miokarda na SEHO testu je bila 0,80, sa senzitivnošću od 47% i specifičnošću od 60% (Tabela 4.84.). Granična (cut-off) vrednost konvencionalne FFR dobijene nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje ishemije miokarda na SEHO testu je bila 0,83, sa senzitivnošću od 53% i specifičnošću od 73% (Tabela 4.84.). Granična (cut-off) vrednost d-FFR dobijene

nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina koja predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje ishemije miokarda na SEHO testu je bila 0,76, sa senzitivnošću od 95% i specifičnošću od 95% (Tabela 4.84.).

Tabela 4.84. ROC analiza. Dijagnostička vrednost konvencionalne (FFR) i dijastolne frakcije rezerve protoka (d-FFR) dobijene nakon iv. aplikacije adenzina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina, u diferencijaciji bolesnika sa i bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu.

Varijable	AUC	SE	p vrednost	95% CI		Granična vrednost	Sn (%)	Sp (%)
				Donja granica	Gornja granica			
FFR (ADO)	0,542	0,091	0,618	0,363	0,721	0,83	47 %	61 %
d-FFR (ADO)	0,526	0,090	0,764	0,349	0,702	0,80	47 %	60 %
FFR (DOBmax)	0,630	0,086	0,107	0,462	0,799	0,83	53 %	73 %
d-FFR DOBmax	0,927	0,041	<0,001	0,833	1,000	0,76	95 %	95 %

FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; ADO - nakon iv. aplikacije adenzina; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; CI - interval poverenja; Sn - senzitivnost; Sp - specifičnost.



Slika 4.44. ROC kriva za dijagnostičku vrednost: A. konvencionalne frakcije rezerve protoka (FFR) nakon iv. aplikacije adenzina (ADO), 2. dijastolne frakcije rezerve protoka (d-FFR) nakon iv. aplikacije adenzina (ADO), C. konvencionalne frakcije rezerve protoka (FFR) nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (DOBmax), i D. dijastolne frakcije rezerve protoka (d-FFR) nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (DOBmax), u diferencijaciji bolesnika sa miokardnim mostom (MM) sa i bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom (SEHO) testu. AUC – površina ispod krive.

4.12. Poređenje vrednosti koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije sa rezultatima stres-ehokardiografskog testa

U Tabeli 4.85. prikazane su srednje vrednosti i standardna odstupanja CFR i IMR dobijenih metodom termodilucije nakon iv. aplikacije adenzina u odnosu rezultate stres-ehokardiografskog testa kod bolesnika sa MM uključenih u studiju. Nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima CFR i IMR između bolesnika sa MM sa i bez ishemije miokarda na SEHO testu (Tabela 4.85.).

Tabela 4.85. Koronarna rezerva protoka i indeks mikrovaskularne rezistencije dobijeni metodom termodilucije nakon iv. aplikacije adenzina u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

	SEHO- ne (n=10)	SEHO+ da (n=50)	Rezultat testiranja
CFR \pm SD	3,22 \pm 1,46	3,85 \pm 1,64	t=-1,449 ; p=0,153 ^a
IMR \pm SD	23,92 \pm 12,29	19,35 \pm 12,24	Z=-1,739 ; p=0,082 ^b

SEHO- - grupa bolesnika sa miokardnim mostom bez ishemije miokarda na stresehokardiografskom testu; SEHO+ - grupa bolesnika sa miokardnim sa ishemijom miokarda na stresehokardiografskom testu; CFR - koronarna rezerva protoka; IMR - indeks mikrovaskularne rezistencije. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aT-test nezavisnih uzoraka; ^bMann-Whitney U test.

4.13. Poređenje vrednosti konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka nakon iv. aplikacije adenzina (140 μ g/kg/min) i dobutamina (10-50 μ g/kg/min) sa angiografskim parametrima miokardnih mostova dobijenim putem kvantitativne koronarne angiografije

U Tabeli 4.86. prikazana je korelacija između konvencionalne i d-FFR sa jedne strane, i angiografskih parametara MM (MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD) izmerenim pomoću QCA u različitim fazama srčanog ciklusa, u bazalnim uslovima, nakon ic. davanja 200 μ g Ntg-a i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. Nije

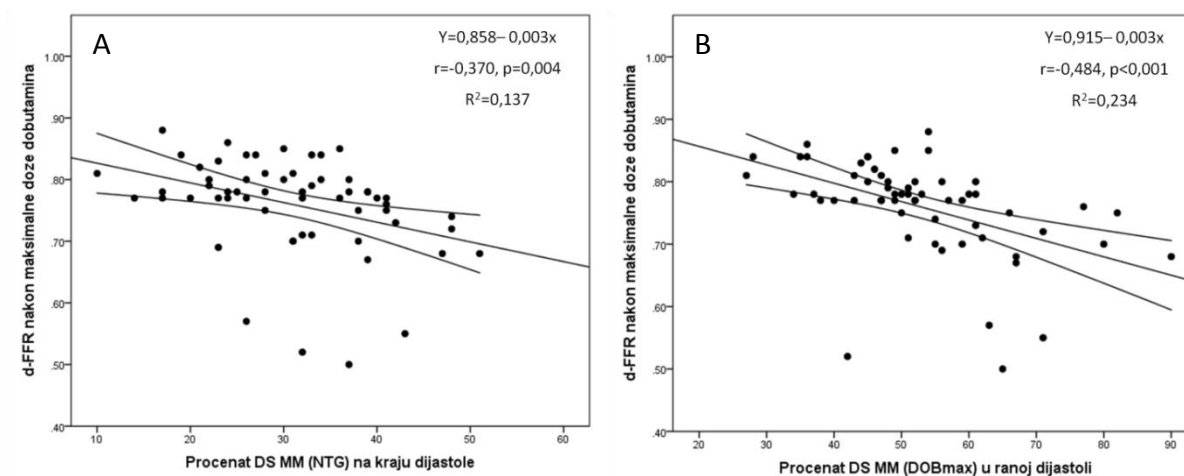
utvrđena značajna korelacija između konvencionalne FFR nakon davanja adenzina i maksimalne doze dobutamina sa jedne strane, i bilo kog angiografskog parametra izmerenog u svim uslovima merenja sa druge (Tabela 4.86.). Takođe, nije postojala ni značajna korelacija između d-FFR nakon davanja adenzina i bilo kog angiografskog parametra izmerenog u svim uslovima merenja (Tabela 4.86.).

Međutim, postojala je značajna korelacija između d-FFR dobijenog nakon davanja maksimalne doze dobutamina sa MLD intramiokardnog segmenta arterije u svim fazama dijastole izmerenim u bazalnim uslovima, kao i sa MLD i procentom DS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama dijastole izmerenim nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina. Pri tome, najjača korelacija postojala je između d-FFR nakon davanja dobutamina sa jedne strane, i MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama dijastole sa druge, izmerenim upravo nakon davanja dobutamina (Tabela 4.86.).

Potom su uradjene dve nezavisne univarijatne linearne regresione analize za analizu uticaja izmerenih angiografskih parametara na d-FFR dobijenim primenom dobutanskog testa: jedna sa angiografskim parametrima (MLD i procenat DS) izmerenim nakon ic. davanja Ntg-a, i druga sa angiografskim parametrima (MLD i procenat DS) izmerenim nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (Tabela 4.87.). Multivarijatna linearna regresiona analiza nije radjena sa angiografskim parametrima koji su izmereni u istim uslovima zbog velike medjusobne zavisnosti, odnosno multikolinearnosti između njih. Uticaj procenta AS nije posebno analiziran linearnom regresionom analizom, jer postoji visoka korelacija između ovog angiografskog parametra i procenta DS ($r < 0,9$), tako da je njegov uticaj praktično isti kao i uticaj procenta DS, obzirom da se procenat AS izvodi iz formule za procenat DS (videti poglavlje 4.4.1.). Univarijatnom linearnom regresionom analizom pokazano je da su na vrednost d-FFR dobijenim dobutaminskim testom najviše uticali MLD i procenat DS na kraju dijastole nakon davanja Ntg-a, i MLD i procenat DS u ranoj dijastoli nakon davanja dobutamina (Tabela 4.87.).

Potom su uradjene i 2 multivarijatne linearne regresione analize: jedna sa MLD na kraju dijastole nakon davanja Ntg-a i MLD u ranoj dijastoli nakon davanja dobutamina; i druga sa procentom DS na kraju dijastole nakon davanja Ntg-a i procentom DS u ranoj dijastoli nakon davanja dobutamina. Ove regresione analize su pokazale da su jedini nezavisni prediktori d-FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa bili MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije u ranoj dijastoli izmereni nakon davanja maksimalne doze dobutamina (Tabela 4.87.). Dakle, pokazano je da na vrednost d-FFR tokom izvodjenja

dobutaminskog testa najviše utiče dekompresija intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli (Slika 4.45.).



Slika 4.45. Korelacija između dijastolne frakcije rezerve protoka (d-FFR) nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina (DOBmax) sa A: procentom dijametra stenozе (DS) na kraju dijastole nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina (NTG), i B. procentom dijametra stenozе (DS) u ranoj dijastoli nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina. MM - miokardni most.

Tabela 4.86. Pearson-ova korelacija između konvencionalne frakcije rezerve protoka (FFR) i dijastolne frakcije rezerve protoka (d-FFR) sa jedne strane, i angiografskih parametara MM izmerenih kvantitativnom koronarnom angiografijom (QCA) sa druge, u bazalnim uslovima, nakon iv. aplikacije adenozina i iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

Pearsonov-ova korelacija	FFR ADO		FFR DOBmax		d-FFR ADO		d-FFR DOBmax	
	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p	Pearson r	p
MLD MM (BL) - sistola	0,133	0,334	0,056	0,675	0,075	0,592	0,214	0,104
MLD MM (BL) - rana dijastola	-0,010	0,944	0,171	0,196	-0,003	0,984	0,300*	0,021
MLD MM (BL) - sredina dijastole	-0,018	0,894	0,110	0,406	-0,039	0,781	0,303*	0,020
MLD MM (BL) - kasna dijastola	-0,014	0,921	0,077	0,561	-0,045	0,744	0,303*	0,020
MLD MM (NTG) - sistola	0,154	0,261	-0,074	0,577	0,140	0,311	0,163	0,218
MLD MM (NTG) - rana dijastola	0,096	0,487	0,021	0,875	0,118	0,395	0,348**	0,007
MLD MM (NTG) - sredina dijastole	0,039	0,775	0,122	0,356	0,099	0,477	0,350**	0,007
MLD MM (NTG) - kasna dijastola	0,028	0,837	0,105	0,430	0,090	0,516	0,362**	0,005
MLD MM (DOBmax) - sistola	0,123	0,370	-0,070	0,601	0,093	0,504	0,245	0,062
MLD MM (DOBmax) - rana dijastola	0,036	0,793	0,073	0,585	0,029	0,837	0,449**	<0,001
MLD MM (DOBmax) - sredina dijastole	0,065	0,636	0,060	0,653	0,109	0,433	0,417**	0,001
MLD MM (DOBmax) - kasna dijastola	0,055	0,688	0,081	0,540	0,102	0,463	0,421**	0,001
%DS MM (BL) - sistola	-0,210	0,124	-0,065	0,627	0,012	0,929	-0,055	0,679
%DS MM (BL) - rana dijastola	-0,052	0,705	-0,198	0,132	0,157	0,256	-0,131	0,322
%DS MM (BL) - sredina dijastole	-0,040	0,771	-0,128	0,332	0,110	0,429	-0,134	0,312
%DS MM (BL) - kasna dijastola	-0,054	0,694	-0,104	0,431	0,114	0,413	-0,155	0,241
%DS MM (NTG) - sistola	-0,262	0,334	0,130	0,328	-0,105	0,451	-0,087	0,513
%DS MM (NTG) - rana dijastola	-0,172	0,053	-0,006	0,966	-0,037	0,792	-0,273*	0,036
%DS MM (NTG) - sredina dijastole	-0,086	0,532	-0,155	0,242	-0,014	0,922	-0,338**	0,009
%DS MM (NTG) - kasna dijastola	-0,062	0,655	-0,155	0,242	0,026	0,854	-0,370**	0,004
%DS MM DOBmax) - sistola	-0,161	0,240	0,076	0,568	-0,068	0,625	-0,208	0,113
%DS MM (DOBmax) - rana dijastola	-0,135	0,324	-0,098	0,460	-0,039	0,777	-0,484**	<0,001
%DS MM (DOBmax) - sredina dijastole	-0,081	0,558	-0,020	0,879	0,007	0,958	-0,383**	<0,001
%DS MM (DOBmax) - kasna dijastola	-0,082	0,552	-0,062	0,642	0,012	0,930	-0,416**	<0,001

FFR - konvencionalna frakciona rezerva protoka; d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; MM - miokardni most; MLD - minimalni luminalni dijаметar intramiokardnog segmenta arterije; %DS - procenat dijametara stenozne intramiokardnog segmenta arterije; BL - bazalni uslovi; ADO - nakon iv. aplikacije adenozina; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

Tabela 4.87. Univarijatna i multivarijatna linearna regresiona analiza uticaja minimalnog luminalnog dijametra (MLD) i procenta dijametra stenoze (DS) intramiokardnog segmenta leve prednje descendentne koronarne arterije (LAD) nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina i iv. davanja maksimalne doze dobutamina na vrednosti dijastolne frakcije rezerve protoka (d-FFR) dobijene primenom dobutaminskog testa.

Univarijatna analiza	Nestandardizovani koeficijent B	95% CI za B	P vrednost	Beta (R)	R²	Korigovano R²	Poludelimični R
MLD MM (NTG) - rana dijastola	0,086	0,025-0,147	0,007	0,348	0,121	0,106	-
MLD MM (NTG) - sredina dijastole	0,070	0,020-0,120	0,007	0,350	0,122	0,107	-
MLD MM (NTG) - kasna dijastola	0,070	0,022-0,118	0,005	0,362	0,131	0,116	-
%DS MM (NTG) - rana dijastola	-0,002	-0,004-0,000	0,036	-0,273	0,075	0,058	-
%DS MM (NTG) - sredina dijastole	-0,003	-0,005--0,001	0,009	-0,338	0,114	0,099	-
%DS MM (NTG) - kasna dijastola	-0,003	-0,005--0,001	0,004	-0,370	0,137	0,121	-
MLD MM (DOBmax) - rana dijastola	0,093	0,044-0,142	<0,001	0,449	0,202	0,188	-
MLD MM (DOBmax) - sredina dijastole	0,091	0,038-0,143	0,001	0,417	0,174	0,160	-
MLD MM (DOBmax) - kasna dijastola	0,089	0,038-0,140	0,001	0,421	0,177	0,163	-
%DS MM (DOBmax) - rana dijastola	-0,003	-0,004--0,002	<0,001	-0,484	0,234	0,221	-
%DS MM (DOBmax) - sredina dijastole	-0,003	-0,005--0,001	0,003	-0,383	0,147	0,132	-
%DS MM (DOBmax) - kasna dijastola	-0,003	-0,005--0,001	0,001	-0,416	0,173	0,159	-
Multivarijatna analiza (enter metod)	Nestandardizovani koeficijent B	95% CI za B	P vrednost	Beta	R²	Korigovano R²	Poludelimični R
MLD MM (NTG) - kasna dijastola ^a	0,015	-0,052-0,082	0,659	0,077	0,205	0,176	0,053
MLD MM (DOBmax) - rana dijastola ^a	0,081	0,010-0,153	0,027	0,393	0,205	0,176	0,271
%DS MM (NTG) - kasna dijastola ^b	-0,001	-0,004-0,002	0,428	-0,117	0,243	0,216	-0,093
%DS MM (DOBmax) - rana dijastola ^b	-0,003	-0,004--0,001	0,007	-0,412	0,243	0,216	-0,326

Zavisna varijabla: dijastolna frakciona rezerva protoka nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; MLD - minimalni luminalni dijametar intramiokardnog segmenta arterije; %DS - procenat dijametra stenoze intramiokardnog segmenta arterije; NTG - nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina; DOBmax - nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina. CI – interval poverenja; R - koeficijent korelacije; R² - koeficijent determinacije. ^aMultivarijatna linearna regresiona analiza sa MLD na kraju dijastole nakon ic. davanja nitroglicerina i MLD u ranoj dijastoli nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina; ^bMultivarijatna linearna regresiona analiza sa procentom DS na kraju dijastole nakon ic. davanja nitroglicerina i procentom DS u ranoj dijastoli nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina.

4.14. Poređenje vrednosti koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije sa angiografskim parametrima miokardnih mostova dobijenim putem kvantitativne koronarne angiografije

U Tabeli 4.88. prikazana je korelacija između CFR i IMR sa jedne strane, i angiografskih parametara MM (MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD) izmerenim pomoću QCA u bazalnim uslovima, nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. Nije utvrđena značajna korelacija između CFR i IMR sa jedne strane, i bilo kog angiografskog parametra izmerenog u svim uslovima merenja sa druge. Takodje, nije postojala ni značajna korelacija između CFR i IMR sa jedne strane, i dužine intramiokardnog segmenta LAD sa druge (bazalni uslovi: $r=-0,054$, $p=0,694$); nakon davanja adenzina: $r=-0,058$, $p=0,671$); nakon davanja maksimalne doze dobutamina: $r=-0,048$, $p=0,727$).

Tabela 4.88. Pearson-ova korelacija između koronarne rezerve protoka (CFR) i indeksa mikrovaskularne rezistencije (IMR) sa jedne strane, i angiografskih parametara MM izmerenih kvantitativnom koronarnom angiografijom (QCA) sa druge, u bazalnim uslovima, nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina i nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

Angiografski parametri	Koronarne rezerva protoka (CFR)		Indeks mikrovaskularne rezistencije (IMR)	
	Pearson r	p	Pearson r	p
MLD MM (BL) - sistola	0,017	0,901	-0,029	0,834
MLD MM (BL) - rana dijastola	-0,014	0,921	0,003	0,984
MLD MM (BL) - sredina dijastole	0,019	0,890	-0,072	0,602
MLD MM (BL) - kasna dijastola	0,014	0,921	-0,028	0,837
MLD MM (NTG) - sistola	0,069	0,615	-0,100	0,467
MLD MM (NTG) - rana dijastola	0,120	0,382	-0,033	0,809
MLD MM (NTG) - sredina dijastole	0,041	0,768	-0,023	0,870
MLD MM (NTG) - kasna dijastola	0,023	0,868	0,002	0,990
MLD MM (DOBmax) - sistola	0,050	0,716	-0,071	0,605
MLD MM (DOBmax) - rana dijastola	-0,015	0,915	-0,040	0,770
MLD MM (DOBmax) - sredina dijastole	-0,033	0,811	0,001	0,997
MLD MM (DOBmax) - kasna dijastola	-0,011	0,937	0,008	0,956
%DS MM (BL) - sistola	0,117	0,394	-0,013	0,927
%DS MM (BL) - rana dijastola	0,128	0,352	-0,076	0,583
%DS MM (BL) - sredina dijastole	0,122	0,374	-0,058	0,677
%DS MM (BL) - kasna dijastola	0,110	0,424	-0,094	0,494
%DS MM (NTG) - sistola	0,015	0,913	0,047	0,731
%DS MM (NTG) - rana dijastola	0,010	0,945	-0,035	0,799
%DS MM (NTG) - sredina dijastole	0,142	0,300	-0,070	0,614
%DS MM (NTG) - kasna dijastola	0,144	0,293	-0,103	0,454
%DS MM (DOBmax) - sistola	0,015	0,915	0,053	0,700
%DS MM (DOBmax) - rana dijastola	0,107	0,435	-0,014	0,916
%DS MM (DOBmax) - sredina dijastole	0,195	0,153	-0,040	0,770
%DS MM (DOBmax) - kasna dijastola	0,169	0,218	-0,039	0,776

MM - miokardni most; MLD - minimalni luminalni dijametar intramiokardnog segmenta arterije; %DS - procenat dijametra stenozе intramiokardnog segmenta arterije; BL - bazalni uslovi; NTG - nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina.

4.15. Prediktori klinički manifestnog ("simptomatskog") miokardnog mosta

U Tabeli 4.89. nalaze se sve značajne ($p < 0,05$) demografske, kliničke, angiografske i fiziološke varijable za koje je univarijatom logističkom regresionom analizom pokazano da značajno utiču na pojavu kliničkih simptoma kod bolesnika sa MM uključenih u studiju. U multivarijatu analizu su stavljeni samo oni angiografski parametri (MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD) za koje je univarijatom analizom pokazano da su u određenom uslovu merenja (bazalni uslovi, nakon ic. davanja 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina) bili najjače povezani sa pojavom kliničkih simptoma. Multivarijatna logistička regresiona analiza nije radjena sa angiografskim parametrima koji su izmereni u istim uslovima zbog velike međjusobne zavisnosti, odnosno multikolinearnosti između njih. Zato su uradjene dve multivarijatne regresione analize: jedna sa MLD intramiokardnog segmenta LAD izmerenim u različitim uslovima merenja; i druga sa procentom DS intramiokardnog segmenta LAD izmerenim u različitim uslovima merenja. Multivarijatna analiza je pokazala da su nezavisni prediktori "simptomatskog" MM bili starost, MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole koji su izmereni nakon davanja maksimalne doze dobutamina. Vidimo da se za svako smanjenje merne jedinice MLD intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole tokom izvodjenja dobutaminskog testa šansa da bolesnik sa MM ima kliničke simptome povećava 200 puta ($1/0,005$). Isto tako, za svako povećanje merne jedinice procenta DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole tokom izvodjenja dobutaminskog testa šansa da bolesnik sa MM ima kliničke simptome povećava se za 20%.

U Tabeli 4.90. nalaze se sve značajne ($p < 0,05$) demografske, kliničke, angiografske i fiziološke varijable za koje je univarijatom logističkom regresionom analizom pokazano da značajno utiču na pojavu tegoba po tipu stabilne angine pektoris (tipične i atipične) kod bolesnika sa MM uključenih u studiju. U multivarijatu analizu su stavljeni samo oni angiografski parametri (MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD) za koje je univarijatom analizom pokazano da su u određenom uslovu merenja (bazalni uslovi, nakon ic. davanja 200 Ntg-a, i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina) bili najjače povezani sa pojavom tegoba po tipu stabilne angine pektoris. Multivarijatna logistička regresiona analiza nije radjena sa angiografskim parametrima koji su izmereni u istim uslovima zbog velike međjusobne zavisnosti, odnosno multikolinearnosti između njih. Zato

su uradjene dve multivarijatne regresione analize: jedna sa MLD intramiokardnog segmenta LAD izmerenim u različitim uslovima merenja; i druga sa procentom DS intramiokardnog segmenta LAD izmerenim u različitim uslovima merenja. Multivarijatna analiza je pokazala da su nezavisni prediktori stabilne angine pektoris bili MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole koji su izmereni nakon davanja maksimalne doze dobutamina. Vidimo da se za svako smanjenje merne jedinice MLD intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole tokom izvodjenja dobutaminskog testa šansa da bolesnik sa MM ima tegobe po tipu stabilne angine pektoris povećava 25,6 puta (1/0,039). Isto tako, za svako povećanje merne jedinice procenta DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole tokom izvodjenja dobutaminskog testa šansa da bolesnik sa MM ima tegobe po tipu stabilne angine pektoris povećava se za 16%.

Što se tiče akutnih oblika IBS kod bolesnika sa MM, jedini prediktor je bio ženski pol. Nijedna klinička, angiografska i hemodinamska varijabla nije bila značajno povezana sa pojavom AKS kod ovih bolesnika.

Tabela 4.89. Multivarijatna logistička regresiona analiza za sve značajne ($p < 0,05$) demografske, kliničke, angiografske i fiziološke parametre u predikciji kliničkih simptoma kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

Univarijatna analiza	OR (95%CI for OR)	p vrednost	R²	p vrednost HL testa
Starost ^{a,b}	0,892 (0,805-0,988)	0,029	0,159	0,106
MLD MM (BL) - kasna dijastola ^a	0,063 (0,006-0,648)	0,020	0,169	0,816
MLD MM (NTG) - kasna dijastola ^a	0,086 (0,012-0,610)	0,014	0,190	0,987
MLD MM (DOBmax) - kasna dijastola ^a	0,039 (0,004-0,412)	0,007	0,246	0,758
%DS MM (NTG) - kasna dijastola ^b	1,132 (1,026-1,248)	0,013	0,209	0,860
%DS MM (DOBmax) - kasna dijastola ^b	1,166 (1,047-1,299)	0,005	0,304	0,459
Multivarijatna analiza (forward metod)	OR (95%CI for OR)	p vrednost	R²	p vrednost HL testa
Starost ^a	0,825 (0,720-0,945)	0,006	0,496	0,736
MLD MM (DOBmax) - kasna dijastola ^a	0,005 (0,000 -0,205)	0,005	0,496	0,736
Starost ^b	0,849 (0,738-0,975)	0,006	0,468	0,124
%DS MM (DOBmax) - kasna dijastola ^b	1,196 (1,052-1,359)	0,005	0,468	0,124

Zavisna varijabla: klinički simptomi kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM). MLD - minimalni luminalni dijametar; MM - miokardni most; %DS - procenat dijametra stenoze; BL - bazalni uslovi; NTG - nakon ic. davanja nitroglicerina; DOBmax - nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina. OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL - Hosmer and Lemeshow test. ^aMultivarijatna logistička regresiona analiza sa MLD intramiokardnog segmenta LAD izmerenim u različitim uslovima merenja; ^bMultivarijatna logistička regresiona analiza sa procentom DS intramiokardnog segmenta LAD izmerenim u različitim uslovima merenja.

Tabela 4.90. Multivarijatna logistička regresiona analiza za sve značajne ($p < 0,05$) demografske, kliničke, angiografske i fiziološke parametre u predikciji tegoba po tipu stabilne angine pektoris kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

Univarijatna analiza	OR (95%CI for OR)	p vrednost	R²	p vrednost HL testa
Starost ^{a,b}	0,892 (0,805-0,988)	0,029	0,159	0,106
d-FFR (DOBmax) ^{a,b}	0,000001 (0,000001-0,055)	0,014	0,192	0,593
MLD MM (BL) - kasna dijastola ^a	0,125 (0,023-0,673)	0,015	0,143	0,059
MLD MM (NTG) - kasna dijastola ^a	0,168 (0,038-0,743)	0,019	0,137	0,803
MLD MM (DOBmax) - kasna dijastola ^a	0,039 (0,005-0,289)	0,001	0,286	0,410
%DS MM (NTG) - kasna dijastola ^b	1,087 (1,015-1,166)	0,018	0,144	0,310
%DS MM (DOBmax) - kasna dijastola ^b	1,160 (1,064-1,264)	0,001	0,350	0,423
Multivarijatna analiza (forward metod)	OR (95%CI for OR)	p vrednost	R²	p vrednost HL testa
MLD MM (DOBmax) - kasna dijastola ^a	0,039 (0,005-0,289)	0,001	0,286	0,410
%DS MM (DOBmax) - kasna dijastola ^b	1,160 (1,064-1,264)	0,001	0,350	0,423

Zavisna varijabla: stabilna angina pektoris kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM). d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; MLD - minimalni luminalni dijametar; MM - miokardni most; %DS - procenat dijametra stenozе; BL - bazalni uslovi; NTG - nakon ic. davanja nitroglicerina; DOBmax - nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina. OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL - Hosmer and Lemeshow test. ^aMultivarijatna logistička regresiona analiza sa MLD intramiokardnog segmenta LAD izmerenim u različitim uslovima merenja; ^bMultivarijatna logistička regresiona analiza sa procentom DS intramiokardnog segmenta LAD izmerenim u različitim uslovima merenja.

4.16. Prediktori funkcionalno značajnog (ishemijskog) miokardnog mosta

U Tabeli 4.91. nalaze se sve značajne ($p < 0,05$) demografske, kliničke, angiografske i fiziološke varijable za koje je univarijatnom logističkom regresionom analizom pokazano da značajno utiču na pojavu ishemije miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa MM uključenih u studiju. S obzirom da je SEHO test bio pozitivan za ishemiju miokada samo kod bolesnika koji su imali stabilnu anginu pektoris (tipičnu ili atipičnu), kategorijsku varijablu Stabilna angina pektoris (1-ima, 0-nema) nismo mogli da stavimo u logističku regresionu analizu, jer ova analiza ne dozvoljava prisustvo kategorije koja ima 0 subjekata. U tom slučaju trebalo bi da se radi egzaktna logistička regresiona analiza koja nije uradjena zbog komputacionih ograničenja. Zato smo kategorijsku varijablu Stabilna angina pektoris (1-ima, 0-nema) isključili iz modelovanja, i dalje analize su radjene sa ostalim angiografskim i fiziološkim varijablama za koje je univarijatnom logističkom regresionom analizom pokazano da značajno utiču na pojavu ishemije miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa MM. U multivarijatnu analizu su stavljeni samo oni angiografski parametri (MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD) za koje je univarijatnom analizom pokazano da su u određenom uslovu merenja (bazalni uslovi, nakon ic. davanja 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina) bili najjače povezani sa pojavom kliničkih simptoma. Multivarijatna logistička regresiona analiza nije radjena sa angiografskim parametrima koji su izmereni u istim uslovima zbog velike međusobne zavisnosti, odnosno multikolinearnosti između njih. Zato su uradjene dve multivarijatne regresione analize: jedna sa MLD intramiokardnog segmenta LAD izmerenim u različitim uslovima merenja; i druga sa procentom DS intramiokardnog segmenta LAD izmerenim u različitim uslovima merenja.

Multivarijatna analiza je pokazala da su nezavisni prediktori ishemije miokarda na SEHO testu bili d-FFR dobijen primenom dobutaminskog testa, MLD intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli izmeren nakon davanja maksimalne doze dobutamina, kao i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u fazi rane i kasne dijastole koji su takodje izmereni nakon davanja maksimalne doze dobutamina (Tabela 4.91.). U Tabeli 4.92. rezultati u multivarijatnoj logističkoj regresionoj analizi su prikazani sa vrednostima varijabli čije vrednosti su pomnožene sa 100 radi lakšeg prikaza dobijenih rezultata. Vidimo da se za svako smanjenje merne jedinice d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa šansa da bolesnik sa MM ima ishemiju miokarda na SEHO testu povećava od 1,18 (1/0,849) do 1,24 puta (1/0,807). Isto tako, za svako smanjenje merne jedinice MLD intramiokardnog segmenta LAD izmerenog u ranoj dijastoli tokom izvođenja dobutaminskog testa šansa da bolesnik sa

MM ima ishemiju miokarda na SEHO testu se povećava za 1,1 put. I za svako povećanje merne jedinice procenta DS intramiokardnog segmenta LAD izmerenog u fazi rane i kasne dijastole tokom izvodjenja dobutaminskog testa šansa da bolesnik sa MM ima ishemiju miokarda na SEHO testu se povećava za 24% odnosno za 36%.

Tabela 4.91. Multivarijatna logistička regresiona analiza za sve značajne ($p < 0,05$) demografske, kliničke, angiografske i fiziološke parametre u predikciji ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

Univarijatna analiza	OR (95%CI for OR)	P vrednost	R²	p vrednost HL testa
d-FFR DOBmax ^{a,b}	0,000001 (0,000001-0,00022)	0,002	0,393	0,200
MLD MM (BL) - kasna dijastola ^a	0,074 (0,010-0,559)	0,012	0,177	0,680
MLD MM (NTG) - kasna dijastola ^a	0,029 (0,983-0,244)	0,001	0,330	0,763
MLD MM (DOBmax) - rana dijastola ^a	0,0005 (0,000001-0,028)	<0,001	0,603	0,234
%DS MM (NTG) - kasna dijastola ^b	1,222 (1,096 -1,363)	<0,001	0,446	0,270
%DS MM (DOBmax) - rana dijastola ^b	1,300 (1,129-1,496)	<0,001	0,669	0,944
%DS MM (DOBmax) - kasna dijastola ^b	1,530 (1,203 -1,945)	0,001	0,746	0,112
Multivarijatna analiza (forward metod)	OR (95%CI for OR)	P vrednost	R²	p vrednost HL testa
d-FFR DOBmax ^a	0,0000000791 (0,0000000000-0,0374311951)	0,014	0,757	0,810
MLD MM (DOBmax) - rana dijastola ^a	0,0001517063 (0,0000006686-0,0344242022)	0,001	0,757	0,810
d-FFR DOBmax ^b	0,00000000046571179545 (0,0000000000000000021-0,10307916280557979)	0,028	0,862	1,000
%DS MM (DOBmax) - rana dijastola ^b	1,2473956205670407 (1,0051413227214268-1,5480368770402986)	0,045	0,862	1,000
%DS MM (DOBmax) - kasna dijastola ^b	1,3615713424633014 (1,0748041621481947-1,7248505224542505)	0,011	0,862	1,000

Zavisna varijabla: stresom-indukovana ishemija miokarda kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM). d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; MLD - minimalni luminalni dijametara; MM - miokardni most; %DS - procenat dijametara stenozе; BL - bazalni uslovi; NTG - nakon ic. davanja nitroglicerina; DOBmax - nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina. OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL - Hosmer and Lemeshow test. ^aMultivarijatna logistička regresiona analiza sa MLD intramiokardnog segmenta LAD izmerenim u različitim uslovima merenja; ^bMultivarijatna logistička regresiona analiza sa procentom DS intramiokardnog segmenta LAD izmerenim u različitim uslovima merenja.

Tabela 4.92. Multivarijatna logistička regresiona analiza sa nezavisnim angiografskim i fiziološkim prediktorima ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod bolesnika sa MM uključenih u studiju. Vrednosti ovih prediktora su pomnožene sa 100 radi lakšeg prikaza dobijenih rezultata.

Multivarijatna analiza (forward metod)	OR (95%CI for OR)	P vrednost	R²	p vrednost HL testa
100 x d-FFR DOBmax ^a	0,849 (0,745-0,968)	0,014	0,757	0,810
100 x MLD MM (DOBmax) - rana dijastola ^a	0,916 (0,867-0,967)	0,001	0,757	0,810
100 x d-FFR DOBmax ^a	0,807 (0,666-0,978)	0,028	0,862	1,000
100 x %DS MM (DOBmax) - rana dijastola ^b	1,247 (1,005-1,548)	0,045	0,862	1,000
100 x %DS MM (DOBmax) - kasna dijastola ^b	1,362 (1,075-1,725)	0,011	0,862	1,000

Zavisna varijabla: stresom-indukovana ishemija miokarda kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM). d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; MLD - minimalni luminalni dijametar; MM - miokardni most; %DS - procenat dijametra stenozе; BL - bazalni uslovi; NTG - nakon iv. davanja nitroglicerina; DOBmax - nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina. OR - količnik verovatnoće; CI – interval poverenja. R² - Nagelkerke R Square, HL - Hosmer and Lemeshow test. ^aMultivarijatna logistička regresiona analiza sa MLD intramiokardnog segmenta LAD izmerenim u različitim uslovima merenja; ^bMultivarijatna logistička regresiona analiza sa procentom DS intramiokardnog segmenta LAD izmerenim u različitim uslovima merenja.

5. DISKUSIJA

U celini, merenje konvencionalne i dijastolne frakcije rezerve protoka (FFR) intravenskom (iv.) primenom adenzina (140 µg/kg/min) i dobutamina (10-50 µg/kg/min), potom merenje koronarne rezerve protoka (CFR) i indeksa miokardne rezistencije (IMR) kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM), kao i ispitivanje angiografskih karakteristika MM, koje je sprovedeno na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, predstavlja originalno i prvo sveobuhvatno istraživanje angio-anatomskih i funkcionalnih karakteristika MM ne samo u našoj instituciji i u našoj zemlji, već i u svetu. Ovo je studija koja obuhvata do sada najveći broj bolesnika sa MM (ukupno 60), koji su podvrgnuti invazivnom i neinvazivnom kardiološkom ispitivanju. U dosadašnjoj literaturi isključivo se navodi pojam „simptomatski“ MM, iako kod ovih bolesnika, osim postojanja tipičnih ili atipičnih anginoznih tegoba, nijednim dijagnostičkim testom za provokaciju ishemije nije dokazano postojanje ishemije miokarda. Razlozi za to su dvojaki: prvo, radi se o retkoj anomaliji, i drugo, najveći procenat ovih bolesnika nije imao dokumentovanu ishemiju miokarda. I pored toga, objavljen je veliki broj radova o perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI) ili hirurškoj miotomiji kod simptomatskih bolesnika sa izolovanim MM, i to samo na osnovu stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD, ili na osnovu invazivne procene postojanja hemodinamskih poremećaja ili poremećaja koronarnog protoka kroz LAD sa ovom anomalijom¹⁸⁷⁻²⁰⁸. Međutim, oba načina revaskularizacije miokarda bila su udružena sa značajno većom učestalosti komplikacija tokom ili nakon izvođenja intervencije, kao što su perforacija LAD, fraktura stenta sa posledičnom trombozom, i pojava in-stent restenoza u čak 46% slučajeva, potom perforacija prednjeg zida desne komore ili formiranje aneurizme leve komore nakon miotomije¹⁸⁷⁻²⁰⁸. Shodno prethodno navedenom, pošli smo od dobro poznate činjenice da jedino revaskularizacija miokarda kod bolesnika sa dokumentovanom (objektivno dokazanom) ishemijom miokarda značajno smanjuje ukupni mortalitet i pojavu neželjenih ishemijskih kardiovaskularnih događaja²⁰⁹⁻²¹². Zato smo umesto pojma “simptomatski” uveli pojam “ishemijski” MM koji je definisan kao izolovan MM sa dokumentovanom ishemijom miokarda u zoni vaskularizacije koronarne arterije sa MM. Za procenu funkcionalne značajnosti MM korišćen je stres-ehokardiografski (SEHO) test, s obzirom da ovaj test ima značajno veću senzitivnost (80-85%) i specifičnost (80-88%) za otkrivanje funkcionalne značajne koronarne lezije u odnosu na stresnu elektrokardiografiju (test fizičkim opterećenjem) i farmakološke SEHO testove (Tabela 1.2.), ali i veću specifičnost u odnosu na

perfuzionu scintigrafiju miokarda (senzitivnost 85-90%, specifičnost 70-75%)²¹³. Samo ehokardiografski kriterijumi su smatrani relevantnim za ocenjivanje pozitivnosti ili negativnosti testa, jer je poznato da samo ishemija miokarda izaziva poremećaj u segmentnoj pokretljivosti zidova leve komore, dok na pojavu depresije ST segmenta u opterećenju mogu uticati i druga stanja kao što su: poremećaji na nivou koronarne mikrocirkulacije, endotelna disfunkcija, hipertenzivna reakcija na napor, itd.¹³⁶⁻¹³⁷.

Što se tiče neposrednog naučnog doprinosa obrađene teme, izabran je problem koji je nedovoljno obrađen u dosadašnjoj literaturi, a to je, invazivno i neinvazivno ispitivanje MM u pogledu njegove funkcionalne značajnosti, kao i njegovih angiografskih karakteristika. Takođe, neposredni naučni doprinos našeg istraživanja odnosi se i na procenu dijagnostičke vrednosti nove originalne metode za ispitivanje funkcionalne značajnosti MM. Prvi put se kod nas uvodi komparativna neinvazivna i invazivna procena funkcionalne značajnosti MM sa dva provokativna agensa – dobutamina kao inotropnog agensa, i adenzina kao vazodilatatornog agensa. Originalan doprinos je i merenje samo dijastolne FFR originalnom metodom izdvajanja vrednosti pritiska tokom dijastolne faze srčanog ciklusa.

DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA POSTOJANJEM MIOKARDNOG MOSTA NA KORONARNIM ARTERIJAMA. UČESTALOST MIOKARDNIH MOSTOVA NA KORONARNIM ARTERIJAMA U NAŠOJ POPULACIJI. Kod svih bolesnika uključenih u studiju postojao je jedan MM koji je uvek bio lokalizovan u medijalnom segmentu LAD što je takođe u skladu sa ranijim nalazima^{17-21,26-27,29-75}. U ovoj studiji, kao i u drugim angiografskim studijama, nisu otkriveni MM na ostalim koronarnim arterijama. Ipak, u literaturi je do sada objavljeno svega nekoliko slučajeva sa angiografski otkrivenim MM na RCA (uglavnom na njenoj posterodescedentnoj grani) i Cx, i to uglavnom kod bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom ili hroničnom opstruktivnom bolešću pluća i plućnom hipertenzijom²¹⁴⁻²²¹.

Tri do sada najveće angiografske studije koje su ispitivale učestalost MM na koronarnim arterijama pokazale su da je MM najčešće izolovan (38-46%), a da je u 29-43% udružen sa aterosklerotskom bolešću koronarnih arterija^{29,60,222}. Ređe je udružen sa hipertrofičnom kardiomiopatijom (5-33%), dilatativnom kardiomiopatijom (4%) ili srčanim valvularnim manama (6-7%)^{29,60,222}. U ovoj studiji, više od polovine bolesnika (131/214=61%) je imalo izolovan MM na LAD, dok je 56 bolesnika (26,2%) imalo i pridruženu aterosklerotsku bolest koronarnih arterija. Devet bolesnika je imalo dilatativnu kardiomiopatiju (4,2%), 5 bolesnika aortnu i/ili mitralnu manu (2,3%), a samo 1 bolesnik

hipertrofičnu kardiomiopatiju, što je značajno manje u odnosu na prethodna istraživanja. Preostalih 12 bolesnika (5,6%) bilo je udruženo sa drugim kardiovaskularnim i nekardiovaskularnim oboljenjima (Tabela 4.1.).

U ovoj studiji, MM je najčešće bio prisutan kod desnog tipa koronarne dominacije (76,6%), i podjednako prisutan kod kod levog tipa dominacije (11,7%) i kodominantnosti (11,7%). To se razlikuje u odnosu na ranija istraživanja Loukasa i sar. u kojima je MM najčešće bio prisutan kod levog tipa koronarne dominacije (66,6% slučajeva), potom kod desnog tipa u 24,6% slučajeva i kod kodominantnosti u 8,8% slučajeva²⁶. Međutim, u našoj angiografskoj studiji nismo mogli da potvrdimo nalaze Loukasa i sar., s obzirom da je učestalost MM na koronarnim angiografijama mnogo manja nego na autopsijama, kao i da se na koronarnim angiografijama MM otkriva gotovo isključivo na LAD. Takođe, studija Loukasa i sar. je obuhvatala 200 autopsijskih preparata srca, pri čemu je otkriveno 81 MM na 69 (34,5%) preparata, uključujući i one MM lokalizovane na drugim koronarnim arterijama, a ne samo na LAD²⁶.

ODNOS IZMEDJU DEMOGRAFSKIH, KLINIČKIH KARAKTERISTIKA I OBJEKTIVNO DOKAZANE ISHEMIJE NA STRES-EHOKARDIOGRAFSKOM TESTU KOD BOLESNIKA SA MIOKARDNIM MOSTOM. U ispitivanoj populaciji, najmlađi bolesnik koji je imao "simptomatski" MM je imao 36, a najstariji 77 godina, dok je najmlađi bolesnik koji je imao asimptomatski MM imao 53, a najstariji 69 godina. Prosečna starost u grupi bolesnika sa "simptomatskim" MM bila je značajno manja u odnosu na prosečnu starost u grupi kod bolesnika sa "simptomatskim" MM (56 ± 9 vs. 62 ± 5 godina, $p=0,021$) (Tabela 4.3.). Od 50 simptomatskih bolesnika sa MM, najviše je bilo onih koji su imali tegobe po tipu stabilne pektoris (38 bolesnika, 76%): tipične anginozne tegobe 18 bolesnika (36%), i atipične anginozne tegobe 20 bolesnika (40%). Dvanaest bolesnika (24%) je imalo akutni oblik ishemijske bolesti srca (nestabilnu anginu pektoris 6 bolesnika [12%]; akutni infarkt bez elevacije ST segmenta 2 bolesnika [4%]; akutni infarkt sa elevacijom ST segmenta 4 bolesnika [8%]) (Tabela 4.3.). Bolesnici sa MM koji su imali anginozne tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične) nisu se značajno razlikovali u odnosu na ostale bolesnika sa MM u pogledu demografskih i kliničkih karakteristika (Tabela 4.5.). Utvrđeno je da su osobe ženskog pola značajno češće imale akutni koronarni sindrom (AKS) sa ili bez elevacije ST segmenta, dok su osobe muškog pola češće imali tegobe po tipu stabilne angine (tipične ili atipične), ili su bili bez tegoba (Tabela 4.4.). Bolesnici sa MM koji

su imali AKS sa ili bez elevacije ST segmenta nisu se značajno razlikovali u pogledu drugih demografskih i kliničkih karakteristika u odnosu na ostale bolesnika sa MM (Tabela 4.6.).

Od 50 bolesnika koji su imali "simptomatski" MM, njih 19 (38%) je imalo ehokardiografski pozitivan SEHO test za ishemiju miokarda u zoni vaskularizacije LAD sa MM. Prosečna starost u grupi SEHO pozitivnih bolesnika nije se značajno razlikovala u odnosu na prosečnu starost u grupi SEHO negativnih (56 ± 58 vs. 59 ± 10 godina, $p=0,167$) (Tabela 4.8.). U ispitivanoj populaciji, najmlađi bolesnik sa MM koji je imao pozitivan SEHO test za ishemiju miokarda je imao 39, a najstariji 77 godina, dok je najmlađi bolesnik koji je imao negativan SEHO test imao 36, a najstariji 69 godina. Ranije studije su pokazale da se klinički simptomi i objektivni znaci ishemije miokarda kod bolesnika sa MM najčešće javljaju posle 4. decenije života^{6,16-21,29-31}. I u ovoj studiji, ogromna većina bolesnika, njih 49 (81,7%) je imalo 50 i više godina života, 8 bolesnika (13,3%) je imalo između 40 i 50 godina, dok je svega 3 bolesnika imalo manje od 40 godina života (Tabela 5.1.). SEHO test je bio pozitivan za ishemiju miokarda samo kod 1 bolesnika mlađeg od 40 godina života, kod 2 bolesnika koji su imali između 40 i 50 godina, i 16 bolesnika (84%) koji su imali preko 50 godina života. Takođe, svi bolesnici koji su imali preko 70 godina života su imali pozitivan SEHO test za ishemiju miokarda (Tabela 5.1.). Međutim, statističku značajnost nismo dostigli, najverovatnije zbog toga što su u ovu studiju bili uključeni samo bolesnici sa MM koji su sami sebi bili kontrolna grupa, ali ne i asimptomatski bolesnici koji bi imali potpuno normalne koronarne arterije i koji ne bi imali kliničke simptome i objektivne znake ishemije miokarda. *Iako nismo dostigli statističku značajnost, ipak je 84% bolesnika bilo životne dobi preko 50 godina imalo pozitivan SEHO test, tako da možemo zaključiti da se miokardna ishemija kod bolesnika sa izolovanim MM češće javlja u starijem životnom dobu, najčešće posle 4. decenije života. Iako se radi o urođenoj anomaliji toka koronarne arterije, do sada nisu opisani slučajevi "simptomatskog" MM kod dece i osoba mlađe životne dobi, osim kod postojanja urođene hipertrofične kardiomiopatije^{6,16-21,31}.*

Interesantno je da je SEHO test bio pozitivan za ishemiju miokarda isključivo kod bolesnika koji su imali anginozne tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične i atipične), dok je kod svih bolesnika koji su imali bilo koji akutni oblik ishemijske bolesti srca SEHO test bio negativan (Tabela 4.8. i Tabela 4.9.). Stabilna angina pektoris je bila i jedan od nezavisnih prediktora ishemije miokarda na SEHO testu. Šta je bio uzrok akutne ishemije miokarda kod ovih bolesnika ne može se sa sigurnošću reći, ali je pretpostavka da je najverovatniji uzrok vazospazam koronarne arterije unutar MM koji nastaje kao posledica poremećaja vazodilatacije zavisne od endotela. Naime, u poslednjih nekoliko godina

objavljeno je nekoliko radova koji su pokazali da nakon ic. davanja acetilholina dolazi do paradoksalne vazokonstrikcije intramiokardnog segmenta LAD, naročito u dijastoli^{115,222-227}. Poznato je da acetilholin vezivanjem sa muskarinske holinergičke receptore normalno stimuliše oslobađanje vazodilatatornih supstanci iz endotela kao što je EDRF (endothelium-derived relaxing faktor, NO)¹¹⁶. Paradoksalna vazokonstrikcija koronarne arterije pod uticajem acetilholina ukazuje na poremećaj vaskularnog odgovora i oštećenu vazodilatatornu funkciju endotela u nivou MM¹¹⁵⁻¹¹⁶. U literaturi se do sada kao najčešći uzroci ishemije miokarda kod bolesnika sa izolovanim MM pominju dva različita mehanizma: 1. direktna sistolna kompresija intramiokardnog segmenta LAD sa njegovom usporenom i nepotpunom relaksacijom tokom dijastole koja dovodi do smanjenja koronarne rezerve protoka i posledične miokardne hipoperfuzije, i 2. razvoj aterosklerotskog procesa u onom segmentu LAD koji se nalazi proksimalno od MM^{17-21,28,228-229}. U novije vreme se sve više govori i o vazospazmu intramiokardnog segmenta LAD kao trećem mogućem mehanizmu nastanka ishemije miokarda koji je prevashodno odgovoran za akutne oblike ishemijske bolesti srca kod ovih bolesnika^{178,223,230}. Teragawa i sar. su pokazali da je MM jedan od nezavisnih prediktora acetiholinom indukovano vazospazma koronarne arterije ($p=0,0006$)²²³. *Danas se kao zlatni standard za procenu endotelne funkcije i koronarnog vazospazma koristi farmakološki intrakoronarni provokacioni test - acetilholinski test, koji se izvodi u Sali za kateterizaciju srca, i ima visoku senzitivnost (90%) i specifičnost (99%) za otkrivanje acetilholinom indukovano vazospazma koronarne arterije²³¹⁻²³². U ovoj studiji nismo uspeali da dokažemo da je uzrok akutnih oblika ishemije miokarda kod naših bolesnika sa MM koronarni vazospazam, upravo zbog toga što nismo izvodili acetilholinski test, i to je jedan od nedostataka ove studije.*

Tabela 5.1. Broj bolesnika sa MM prema starosti u odnosu na pojavu ishemijske miokarda na stres-ehokardiografskom (SEHO) testu.

Starost (godine)	Broj bolesnika (N)	SEHO (rezultat)	Procenat bolesnika (%)	Kumulativni procenat (%)
36	1	negativan	1,7	1,7
38	1	negativan	1,7	3,3
39	1	pozitivan	1,7	5,0
42	2	pozitivan/negativan	3,3	8,3
43	1	negativan	1,7	10,0
46	2	negativan/negativan	3,3	13,3
48	1	negativan	1,7	15,0
49	2	pozitivan/negativan	3,3	18,3
51	1	negativan	1,7	20,0
52	3	negativan/negativan/negativan	5,0	25,0
53	4	pozitivan/negativan/negativan/negativan	6,7	31,7
54	2	negativan/negativan	3,3	35,0
55	4	pozitivan/pozitivan/negativan/negativan	6,7	41,7
56	3	pozitivan/pozitivan/negativan	5,0	46,7
57	3	pozitivan/pozitivan/negativan	5,0	51,7
58	2	negativan/negativan	3,3	55,0
59	1	negativan	1,7	56,7
60	6	pozitivan/negativan/negativan/negativan/negativan/negativan	10,0	66,7
61	2	negativan/negativan	3,3	70,0
62	3	pozitivan/negativan/negativan	5,0	75,0
63	4	pozitivan/pozitivan/negativan/negativan	6,7	81,7
64	1	negativan	1,7	83,3
65	2	negativan/negativan	3,3	86,7
66	2	pozitivan/negativan	3,3	90,0
67	1	negativan	1,7	91,7
69	2	pozitivan/negativan	3,3	95,0
71	1	pozitivan	1,7	96,7
73	1	pozitivan	1,7	98,3
77	1	pozitivan	1,7	100,0
Ukupno	60	60	100,0	100,0

SEHO - stres-ehokardiografski test.

ANGIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE MIOKARDNIH MOSTOVA NA KORONARNOJ ANGIOGRAFIJI. U ovoj studiji, u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina, i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina), procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD je bio najveći u sistoli, ali je utvrđeno da je u značajnoj meri postojao i u ranoj dijastoli. Takođe, procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli je bio značajno veći u odnosu na procenat DS u sredini i na kraju dijastole, dok je, uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti procenta DS u sredini i na kraju dijastole u svim uslovima merenja bila veoma mala, i iznosila je u proseku oko 3% (u bazalnim uslovima 2,95%, nakon davanja nitroglicerina 3,2%, i nakon davanja dobutamina 3,3%) (Slika 4.2., Slika 4.4. i Slika 4.8.). *Na osnovu toga, može se zaključiti da sistolna kompresija intramiokardnog segmenta LAD u značajnoj meri perzistira i tokom rane dijastole, odnosno da značajna dekompresija arterije nastaje tek u sredini, a ne na početku dijastole. I drugo, pokazali smo da je dekompresija arterije u nivou MM istovremeno i nepotpuna, i da praktično dostiže svoj maksimum upravo u sredini dijastole. Ovi rezultati su u saglasnosti sa nekoliko ranije objavljenih angiografskih studija sa intravaskularnim ultrazvukom (IVUS) i kvantitativnom koronarnom angiografijom (QCA)⁸¹⁻⁸⁷, koje su takođe pokazale da je dekompresija intramiokardnog segmenta LAD istovremeno usporena i nepotpuna. Ovaj fenomen je u literaturi poznat pod nazivom “kasna dijastolna relaksacija” intramiokardnog segmenta arterije, i danas se smatra glavnim hemodinamskim poremećajem kod MM⁸¹⁻⁸⁷.*

EFEKAT NITROGLICERINA NA ANGIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE MIOKARDNIH MOSTOVA. U ovoj studiji, pre ic. davanja nitroglicerina, srednja vrednost procenta DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD u sistoli je bila $48,69 \pm 11,53\%$, a nakon ic. davanja nitroglicerina $63,59 \pm 10,46\%$. Srednja vrednost procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole pre i nakon ic. davanja nitroglicerina je bila oko 30% i 34%, a na kraju dijastole oko 27% i 31% (Tabela 4.12.). Ukupno 3 bolesnika je imalo $\geq 50\%$ DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini i na kraju dijastole. U ovoj studiji, glavni nalazi nakon ic. davanja 200 µg nitroglicerina su bili sledeći:

1. referentni dijametar (RD) LAD je bio značajno veći u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na RD LAD u bazalnim uslovima, što je posledica njegovog dobro poznatog vazodilatatornog dejstva na koronarnu arteriju (Tabela 4.12.). Takodje, RD LAD je tokom celog srčanog ciklusa imao približno istu (konstantnu) vrednost, odnosno vazodilatacija LAD u segmentima koji se nalaze proksimalno i distalno od MM je nezavisna od faze srčanog ciklusa (Slika 4.3. i Slika 4.6.A). *S obzirom da RD LAD predstavlja interpolaciju između dijametara normalnog proksimalnog i distalnog segmenta koronarne arterije koji nemaju intramiokardni tok i čiji lumen ne zavisi od ekstravaskularne kompresije arterije miokardom, dolazimo do zaključka da ic. dat nitroglicerina dovodi do vazodilatacije LAD u segmentima koji se nalaze proksimalno i distalno od MM, i da je ova vazodilatacija nezavisna od faze srčanog ciklusa.*
2. MLD na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD je bio značajno manji u sistoli i na početku dijastole, dok je u sredini i na kraju dijastole bio praktično isti u odnosu na MLD u bazalnim uslovima (Slika 4.5.A i B, i Slika 4.6.A).
3. procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD je bio značajno veći u sistoli i na početku dijastole, dok je u sredini i na kraju dijastole bio umereno veći u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima. Međutim, stvarna razlika između dobijenih vrednosti procenta DS u sredini i na kraju dijastole pre i nakon davanja nitroglicerina nema klinički značaj (Slika 4.5.C i D, i Slika 4.6.B).

Ovi rezultati potvrđuju ranija istraživanja koja su pokazala da nitroglicerina dat intrakoronarno povećava senzitivnost koronarne angiografije za otkrivanje MM na LAD^{32,114-115}. Međutim, postoje neslaganja oko načina na koji nitroglicerina povećava senzitivnost koronarne angiografije za otkrivanje MM. Hongo i sar. su pokazali da nitroglicerina značajno povećava procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli (25% vs. 65%, p=0,01), i to ne samo zbog vazodilatacije lumena LAD proksimalno i distalno od MM, već i usled dodatnog smanjenja MLD u nivou MM u sistoli (1,0 vs. 0,7, p=0,01)¹¹⁴. Oni su pretpostavili da nitroglicerina ima dvojako dejstvo: a) povećava komplijansu zida koronarne arterije relaksacijom glatke muskulature medije, i b) deluje pozitivno inotropno na miokard zbog pada arterijskog krvnog pritiska, te usled spoljne kompresije intramiokardnog segmenta LAD u sistoli dolazi do dodatnog suženja lumena arterije. Herrmann i sar. su takođe potvrdili da nitroglicerina značajno povećava procenat DS u nivou MM u sistoli (30,8% vs. 43,5%,

$p < 0,05$), ali su umesto smanjenja, primetili umerenu vazodilataciju i blago povećanje MLD¹¹⁵. Oni su pretpostavili da je povećanje procenta DS u nivou MM u sistoli posledica vazodilatacije LAD proksimalno i distalno od MM i limitirajućeg dejstva premošćujućih miokardnih vlakana koji sprečavaju značajniju vazodilataciju intramiokardnog segmenta LAD.

U sredini dijastole (dijastaza), iako nije bilo razlike u srednjim vrednostima MLD u nivou MM pre i nakon iv. davanja nitroglicerina, uočeno je da je procenat DS u nivou MM bio značajno veći nakon njegove primene. Logično objašnjenje je da je glavni razlog za to povećana komplijansa zida koronarne arterije i dominantna vazodilatacija LAD proksimalno i distalno od MM.

Naši rezultati potvrđuju nalaze Hongo-a i sar. da nakon iv. davanja nitroglicerina u nivou MM dolazi do smanjenja MLD i vazodilatacije lumena LAD proksimalno i distalno od MM. Glavni efekat nitroglicerina je relaksacija glatke muskulature medije i povećanje komplijanse zida koronarne arterije, ali i povećana kontraktilnost miokarda koja nastaje kao refleksi mehanizam zbog njegovog vazodilatatornog dejstva na sistemsku cirkulaciju i umerenog pada arterijskog krvnog pritiska. Dakle, nitroglicerina dat intrakoronarno značajno povećava stepen kompresije intramiokardnog segmenta LAD u sistoli i ranoj dijastoli, i to iz dva razloga:

- 1. smanjenjem MLD u nivou MM zbog povećane komplijanse zida LAD i veće ekstravaskularne kompresije njenog intramiokardnog segmenta od strane miokardnih vlakana koja je premošćavaju, i*
- 2. povećanjem dijametara LAD proksimalno i distalno od MM čime se povećava i RD LAD koji predstavlja interpolaciju između dijametara normalnog proksimalnog i distalnog segmenta koronarne arterije koji nemaju intramiokardni tok.*

EFEKAT DOBUTAMINA NA ANGIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE MIOKARDNIH MOSTOVA. U ovoj studiji, nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, srednja vrednost procenta DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD u sistoli je bila $76,56 \pm 12,14\%$, dok je srednja vrednost procenta DS intramiokardnog segmenta LAD na početku dojustole bila $52,86 \pm 12,80$ (Tabela 4.15.). Srednja vrednost procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole je bila oko 39%, a na kraju dijastole oko 36% (Tabela 4.15.). Ukupno 9 bolesnika je imalo $\geq 50\%$ DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole, i 2 bolesnika $\geq 50\%$ DS na

kraju dijastole. U ovoj studiji, glavni nalazi nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina su bili sledeći:

1. referentni dijametar (RD) LAD je bio značajno veći u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na RD LAD u bazalnim uslovima, ali i značajno manji u odnosu na RD LAD nakon ic. davanja nitroglicerina (Tabela 4.15.). Takodje, RD LAD je tokom celog srčanog ciklusa imao približno istu (konstantnu) vrednost, kao što je to bio slučaj i u bazalnim uslovima i nakon davanja nitroglicerina (Slika 4.7.). *S obzirom da RD LAD predstavlja interpolaciju između dijametara normalnog proksimalnog i distalnog segmenta koronarne arterije koji nemaju intramiokardni tok i čiji lumen ne zavisi od ekstravaskularne kompresije arterije miokardom, dolazimo do zaključka da iv. dat dobutamin dovodi do umerene vazodilatacije LAD u segmentima koji se nalaze proksimalno i distalno od MM, i da je ova vazodilatacija nezavisna od faze srčanog ciklusa.*
2. MLD na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD bio je značajno manji u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na MLD nakon ic. davanja nitroglicerina i MLD u bazalnim uslovima, naročito u fazi sistole i rane dijastole (Slika 4.9.A i B). Za razliku od nitroglicerina, kod koga je MLD u sredini i na kraju dijastole bio praktično isti u odnosu na MLD u bazalnim uslovima, dobutamin je značajno smanjivao MLD u ovim fazama srčanog ciklusa u odnosu na MLD nakon ic. davanja nitroglicerina i MLD u bazalnim uslovima (Slika 4.9.A i B, i Slika 4.10.A). Dobutamin je 2 puta više smanjivao MLD intramiokardnog segmenta LAD u sistoli i ranoj dijastoli, i 4 puta više u sredini i na kraju dijastole, u odnosu na nitroglicerin (Slika 4.10.A).
3. procenat DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD je bio značajno veći u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na procenat DS nakon ic. davanja nitroglicerina i procenat DS u bazalnim uslovima, naročito u fazi sistole i rane dijastole (Slika 4.9.C i D). Procenat DS u sredini i na kraju dijastole je bio naročito veći u odnosu na procenat DS u bazalnim uslovima, dok je bio umereno veći u odnosu na procenat DS nakon ic. davanja nitroglicerina (Slika 4.9.C i D, i Slika 4.10.B). Dobutamin je 2 puta više povećavao procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli, 1,5 puta više u ranoj dijastoli, i 2 puta više u sredini i na kraju dijastole, u odnosu na nitroglicerin (Slika 4.10.B).

4. Dužina intramiokardnog segmenta LAD merena u sistoli je bila značajno veća nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na njegovu dužinu nakon ic. davanja nitroglicerina i dužinu MM u bazalnim uslovima (Tabela 4.14.). Ipak, dužina intramiokardnog segmenta LAD je realno bila umereno veća u odnosu na dužinu MM u bazalnim uslovima (za 6,34 mm), dok je u odnosu na dužinu MM nakon davanja nitroglicerina bila neznatno veća (za 2,84 mm). Dakle, stvarna razlika između dobijenih vrednosti dužine intramiokardnog segmenta LAD izmerenim u sva tri uslova merenja nema klinički značaj.

Prvo, ovi rezultati potvrđuju ranija istraživanja koja su pokazala da visoke doze dobutamina dovode do vazodilatacije koronarne arterije u odsustvu fiksne stenozе²³³⁻²³⁴. Ipak, dobutaminom indukovana vazodilatacija je u ovoj studiji bila slabija od nitroglicerinom indukovane vazodilatacije koronarne arterije (endotel-nezavisna vazodilatacija). Barbato i sar. su ranije pokazali da dobutamin dovodi do dozno zavisne vazodilatacije koronarne arterije u odsustvu fiksne stenozе, pri čemu je vazodilatacija arterije najizraženija pri dozama dobutamina ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ²³³⁻²³⁴. Vazomotorni odgovor koronarne arterije na dobutamin posledica je direktne stimulacije beta1-adrenergičkih receptora u glatkim mišićnim ćelijama zida arterije, i oslobađanja azot-monoksida (NO) koji je posredovan stimulacijom ovih beta receptora u endotelnim ćelijama²³⁵⁻²⁴¹. Delujući na beta1-adrenergičke receptore u miokardu, dobutamin ima i pozitivno hronotropno i inotropno dejstvo, što znači da značajno povećava srčanu frekvenciju i dvostruki proizvod, kao i kontraktilnu snagu miokarda, čime se značajno povećava miokardna potrošnja kiseonika²³²⁻²⁴³. Povećanjem miokardne potrošnje kiseonika, dobutamin sa jedne strane indukuje vazodilataciju koronarne arterije zavisne od protoka ("flow-mediated" vazodilatacija), a sa druge, stimuliše oslobađanje vazodilatatornih supstanci kao što je adenzin koji je najpotentniji vazodilatator intramiokardnih arteriola, čime se povećava perfuzija miokarda²³³⁻²⁴³. Barbato i sar. su takodje pokazali da visoke doze dobutamina dovode i do vazodilatacije koronarne arterije sa angiografski neznačajnom stenozom (procenat DS <30%), koja je ipak značajno manja u odnosu na dobutamin-zavisnu vazodilataciju potpuno normalne i zdrave koronarne arterije²³³⁻²³⁴. Sa druge strane, u istoj studiji, pokazano je i da kod koronarne arterije koja je značajno aterosklerotski izmenjena izostaje dobutaminom indukovana vazodilatacija, ali, što je još važnije, izostaje i paradoksalna vazokonstrikcija aterosklerotski izmenjene koronarne arterije, koja se inače javlja kod različitih stres-testova za provokaciju ishemije miokarda²³³⁻²³⁴. Ova paradoksalna vazokonstrikcija aterosklerotski izmenjene koronarne arterije koja se javlja tokom izvodjenja

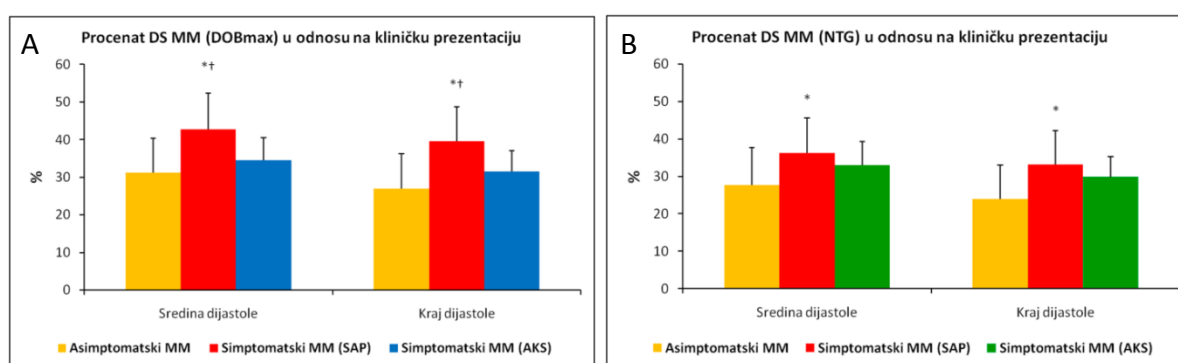
stres-testova posledica je endotelne disfunkcije i hiperreaktivnosti alfa1-adrenergičkih receptora u glatkim mišićnim ćelijama zida koronarne arterije²⁴²⁻²⁴⁷. Međutim, dobutamin ne dovodi do paradoksalne vazokonstrikcije aterosklerotski izmenjene koronarne arterije zbog istovremene aktivacije beta1-adrenergičkih receptora i stvaranja ravnoteže između vazokonstriktornih sila (endotelna disfunkcija i hiperreaktivnost alfa1-adrenergičkih receptora) i vazodilatatornih sila (aktivacija beta1-adrenergičkih receptora) tokom primene visokih doza dobutamina²³³⁻²³⁴. To je ujedno i glavni razlog zašto je senzitivnost dobutaminskog testa za otkrivanje ishemije miokarda manja nego senzitivnost stres-testova za provokaciju ishemije, odnosno kod dobutaminskog testa postoji veći procenat lažno-negativnih nalaza^{137,233-234}. Slični rezultati objavljeni su i u studiji Bartuneka i sar., koji su pokazali da se RD, MLD i procenat DS značajno aterosklerotski izmenjene koronarne arterije ne menjaju pre i nakon davanja visokih doza dobutamina¹⁴⁴.

Drugo, rezultati naše studije pokazuju da dobutamin povećava senzitivnost koronarne angiografije za otkrivanje MM na LAD, kao i da je ona značajno veća u odnosu na senzitivnost nitroglicerina. Nekoliko ranije objavljenih studija je pokazalo da dobutamin značajno smanjuje MLD i povećava procenat DS intramiokardnog segmenta arterije u sistoli^{58,170}. Međutim, u literaturi nema podataka o poredjenju efekata dobutamina i nitroglicerina na senzitivnost koronarne angiografije za otkrivanje MM, kao i na angiografske karakteristike MM. U celini, možemo zaključiti da dobutamin dovodi do značajnog smanjenja MLD i povećanja procenta DS intramiokardnog segmenta arterije u svim fazama srčanog ciklusa, naročito u sistoli i ranoj dijastoli, u odnosu na MLD i procenat DS izmerenim u bazalnim uslovima i nakon davanja nitroglicerina. Glavni efekat dobutamina je povećana kontraktilnost miokarda i ubrzanje srčane frekvencije, dok je njegov efekat na relaksaciju glatke muskulature medije i povećanje komplijanse zida koronarne arterije slabiji u odnosu na nitroglicerin. Dakle, dobutamin značajno povećava stepen kompresije intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa, a naročito u sistoli i ranoj dijastoli, i to na dva načina:

- 1. smanjenjem MLD u nivou MM koje nastaje zbog povećanja ekstravaskularne kompresije intramiokardnog segmenta LAD od strane miokardnih vlakana koja je premošćavaju, i*
- 2. umerenim povećanjem dijametara LAD proksimalno i distalno od MM čime se povećava i RD LAD koji predstavlja interpolaciju između dijametara normalnog proksimalnog i distalnog segmenta koronarne arterije koji nemaju intramiokardni tok.*

ODNOS IZMEĐU ANGIOGRAFSKIH PARAMETARA, KLINIČKIH SIMPTOMA I KLINIČKE PREZENTACIJE BOLESNIKA SA MIOKARDNIM MOSTOM. U ovoj studiji, iako je MLD intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa izmeren u bazalnim uslovima bio značajno manji u grupi simptomatskih bolesnika sa MM u odnosu na grupu asimptomatskih, nije postojala značajna razlika u srednjim vrednostima procenta DS između dve ispitivane grupe bolesnika (Tabela 4.18.). U odnosu na kliničku prezentaciju, MLD intramiokardnog segmenta LAD je u svim fazama srčanog ciklusa bio značajno manji samo u grupi bolesnika sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične i atipične), ali nije postojala značajna razlika u srednjim vrednostima procenta DS intramiokardnog segmenta LAD između ispitivanih grupa bolesnika (Tabela 4.19.). Međutim, utvrđeno je da je MLD u svim fazama srčanog ciklusa izmeren nakon primene nitroglicerina bio značajno manji u grupi simptomatskih bolesnika sa MM u odnosu na grupu asimptomatskih, dok je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći u grupi simptomatskih bolesnika u odnosu na grupu asimptomatskih samo u sredini i na kraju dijastole (Tabela 4.24). U odnosu na kliničku prezentaciju, MLD intramiokardnog segmenta LAD je u svim fazama dijastole bio značajno manji samo u grupi bolesnika sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične i atipične), dok je procenat DS bio značajno veći u istoj grupi bolesnika samo u sredini i na kraju dijastole (Tabela 4.25.). Takođe, utvrđeno je da je nakon primene maksimalne doze dobutamina, MLD u svim fazama srčanog ciklusa bio značajno manji a procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa značajno veći u grupi simptomatskih bolesnika sa MM u odnosu na grupu asimptomatskih (Tabela 4.30). U odnosu na kliničku prezentaciju, MLD intramiokardnog segmenta LAD je u svim fazama dijastole bio značajno manji samo u grupi bolesnika sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične i atipične), dok je procenat DS bio značajno veći u istoj grupi bolesnika samo u sredini i na kraju dijastole (Tabela 4.31.). Takođe, jedino je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini i na kraju dijastole dobijen primenom dobutamina bio značajno veći u grupi simptomatskih bolesnika sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične) u odnosu na druge dve ispitivane grupe (grupa simptomatskih bolesnika sa MM koji su imali AKS i grupa asimptomatskih bolesnika (Slika 5.1.A). Nakon davanja visokih doza dobutamina, u grupi simptomatskih bolesnika sa stabilnom anginom pektoris prosečna vrednost procenta DS u sredini i na kraju dijastole je iznosila 43% i 40%, dok je njihova prosečna vrednost u preostale dve ispitivane grupe bolesnika iznosila $\leq 35\%$. Sa druge, strane, procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini i na kraju dijastole dobijen primenom

nitroglicerina bio je značajno veći u grupi simptomatskih bolesnika sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris u odnosu na grupu asimptomatskih bolesnika, ali ne i u odnosu na grupu simptomatskih bolesnika sa MM koji su imali AKS (Slika 5.1.B). Međutim, prosečna vrednost procenat DS u sredini i na kraju dijastole nakon davanja nitroglicerina je u grupi simptomatskih bolesnika sa stabilnom anginom pektoris bila manja od 40% i iznosila je 36% i 33%. U ovoj studiji, nijedan angiografski parametar dobijen u različitim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon davanja nitroglicerina, i nakon davanja maksimalne doze dobutamina) nije se značajno razlikovao između grupe simptomatskih bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i grupe asimptomatskih bolesnika.



Slika 5.1. Stubičasti dijagrami: A. procenta dijametra stenozе (DS) intramiokardnog segmenta arterije nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina, i B. procenta dijametra stenozе (DS) intramiokardnog segmenta arterije nakon ic. davanja nitroglicerina, u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika sa miokardnim mostom (MM). Asimptomatski MM - grupa bolesnika sa MM koji nisu imali kliničke simptome i objektivne znake ishemiје miokarda; Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta; * $p < 0,05$ vs. asimptomatski MM; † $p < 0,05$ vs. simptomatski MM (AKS).

Univarijatom logističkom regresionom analizom smo pokazali da su, i nakon davanja nitroglicerina i nakon davanja maksimalne doze dobutamina, MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole bili bolji prediktori pojave kliničkih simptoma i tegoba po tipu stabilne angine pektoris kod bolesnika sa MM u odnosu na MLD i procenat DS izmerenim u sistoli (Tabela 4.26., Tabela 4.38., Tabela 4.32., i Tabela 4.34.). Multivarijatna logistička regresiona analiza je ipak pokazala da su najjači nezavisni prediktori kliničkih simptoma kod bolesnika sa MM bili starost, MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije na kraju dijastole, naročito nakon davanja visokih doza dobutamina (Tabela 4.87). I MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije na kraju dijastole dobijeni

tokom izvođenja dobutaminskog testa su bili jedini nezavisni prediktori stabilne angine pektoris. Starost i d-FFR dobijena primenom visokih doza dobutamina (što je veoma interesantno) nisu bili nezavisni prediktori stabilne angine pektoris. Takođe, jedini prediktor akutnog koronarnog sindroma kod ovih bolesnika bio je ženski pol, dok nijedna druga klinička, angiografska i hemodinamska varijabla nije bila značajno povezana sa pojavom AKS kod ovih bolesnika. Interesantno je da smo ROC analizom dobili iste granične vrednosti MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta arterije na kraju dijastole nakon primene visokih doza dobutamina koje su bile nabolje u diskriminaciji bolesnika sa i bez simptoma, kao i bolesnika sa i bez tegoba po tipu stabilne angine pektoris (Tabela 5.2.). Granična (cut-off) vrednost MLD intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole izmerena nakon davanja dobutamina koja je bila najbolja u diskriminaciji bolesnika sa "simptomatskim" MM i bolesnika sa tegobama po tipu stabilne angine pektoris je bila 1,80 mm, dok je granična vrednost procenta DS na kraju dijastole bila 35% (Tabela 5.2.). Vidimo da su i MLD i procenat DS imali veću senzitivnost za otkrivanje bolesnika sa tegobama po tipu stabilne angine pektoris u odnosu na senzitivnost ovih angiografskih parametara za otkrivanje bolesnika sa "simptomatskim" MM, ali na račun smanjenja njihove specifičnosti.

Tabela 5.2. ROC analiza. Dijagnostička vrednost minimalnog luminalnog dijametra (MLD) i procenta dijametra stenozе (DS) na kraju dijastole, nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u diferencijaciji bolesnika sa i bez kliničkih simptoma, i bolesnika sa i bez tegobe po tipu stabilne angine pektoris.

Varijable	Ishod	AUC	SE	p vrednost	95% CI		Granična vrednost	Sn (%)	Sp (%)
					Donja granica	Gornja granica			
MLD MM (DOBmax) - kasna dijastola	simptom	0,816	0,059	0,002	0,700	0,932	1,80 mm	76 %	90 %
MLD MM (DOBmax) - kasna dijastola	SAP	0,803	0,057	<0,001	0,691	0,916	1,80 mm	84 %	71 %
%DS MM (DOBmax) - kasna dijastola	simptom	0,791	0,081	0,004	0,632	0,949	35 %	61 %	80 %
%DS MM (DOBmax) - kasna dijastola	SAP	0,794	0,058	<0,001	0,680	0,908	35 %	71 %	76%

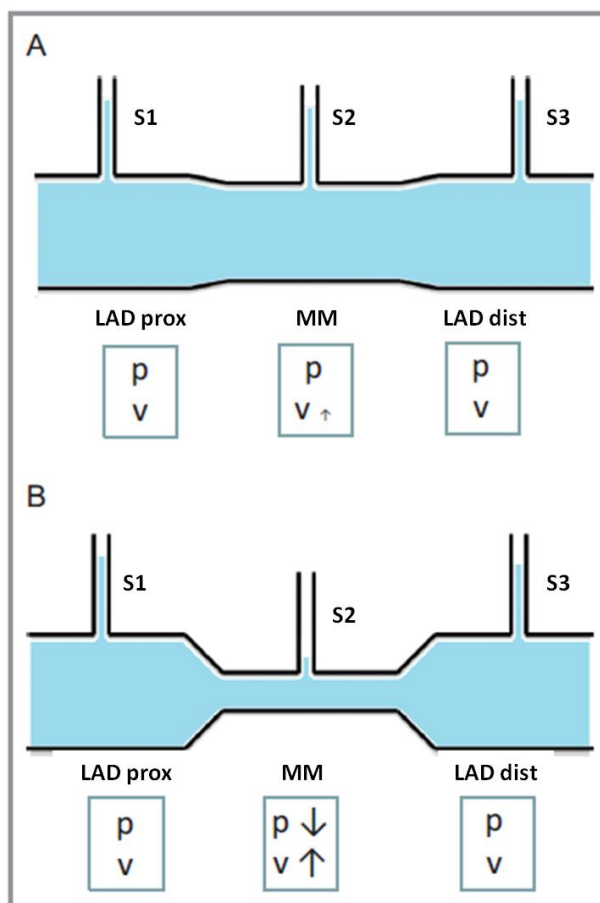
MLD - minimalni luminalni dijametar; %DS - procenat dijametra stenozе; MM - miokardni most; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina; SAP - stabilna angina pektoris. AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; CI - interval poverenja; Sn - senzitivnost; Sp - specifičnost.

Pri tome izgleda da na pojavu simptoma i tegoba po tipu stabilne angine pektoris kod bolesnika sa MM više utiče smanjenje MLD nego povećanje procenta DS u nivou MM tokom izvodjenja dobutaminskog testa. Pokazali smo da se za svako smanjenje merne jedinice MLD intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole tokom izvodjenja dobutaminskog testa šansa da bolesnik sa MM ima kliničke simptome povećava 200 puta (1/0,005), dok se šansa da bolesnik ima tegobe po tipu stabilne angine pektoris povećava 25,6 puta (1/0,039) (Tabela 4.87, i Tabela 4.88.). Isto tako, za svako povećanje merne jedinice procenta DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole tokom izvodjenja dobutaminskog testa šansa da bolesnik sa MM ima kliničke simptome se povećava za 20%, dok se šansa da bolesnik ima tegobe po tipu stabilne angine pektoris povećava za 16% (Tabela 4.87, i Tabela 4.88.).

Schwarz i sar. su prvi pokazali da klinički simptomi i objektivni znaci miokardne ishemije kod bolesnika sa izolovanim MM značajno koreliraju sa maksimalnim stepenom redukcije lumena intramiokardnog segmenta LAD u sredini dijastole ($r=0,95$, $p<0,001$), a ne sa maksimalnim stepenom njegove sistolne kompresije ($r=0,32$, $p=0,063$)⁹¹. Ove nalaze potvrdili su Park i sar., koji su takodje pokazali da stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije nije faktor koji utiče na funkcionalnu značajnost MM²⁴⁸. Oni su, takodje, pokazali da postoji značajna korelacija izmedju procenta DS u nivou MM u dijastoli i d-FFR dobijenog primenom dobutaminskog testa, ali nisu uspeali da odrede graničnu vrednost d-FFR za diskriminaciju bolesnika sa ishemijom miokarda u zoni vaskularizacije arterije sa MM zbog veoma malog broja bolesnika uključenih u studiju i malog broja bolesnika sa objektivno dokazanom ishemijom miokarda na neinvazivnim provokacionim testovima²⁴⁸.

Od 38 bolesnika sa MM koji su imali tegobe po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris, polovina njih je imala pozitivan SEHO test za ishemiju miokarda (Tabela 4.8. i Tabela 4.9.). Postavlja se pitanje šta je uzrok simptoma kod druge polovine bolesnika sa anginoznim tegobama koji su imali negativan SEHO test. U jednoj studiji pokazano je da kod bolesnika sa MM uzrok simptoma može biti fokalna ishemija u zoni vaskularizacije jedne ili više septalnih grana čija se ishodišta nalaze u nivou MM. Ova fokalna ishemija je posledica tkz. "Ventouri-jevog" efekta koji se zasniva na Bernoulli-jevoj jednačini prema kojoj se brzina fluida kroz suženje neke cevi povećava uz istovremeno smanjenje pritiska²⁴⁹. U konkretnom slučaju, krv kroz suženi intramiokardni segment arterije prolazi velikom brzinom pri čemu dolazi do velikog pada pritiska u nivou MM i fokalnog smanjenja perfuzionog pritiska u septalnim granama, što dovodi do fokalne ishemije miokarda ("septal steel"

fenomen) (slika 5.2.). Međutim, u segmentu arterije distalno od MM, brzina protoka krvi i pritisak su normalni ili čak povišeni, tako da je perfuzija miokarda u zoni vaskularizacije LAD sa MM očuvana. U prethodnoj studiji pokazano je da je d-FFR dobijen primenom dobutaminskog testa bio najniži unutar intramiokardnog segmenta arterije, dok je distalno od MM bio viši, što je rezultiralo odsustvom jasne ishemije miokarda u zoni vaskularizacije LAD na neinvazivnim provokacionim testovima (Slika 5.2.)²⁴⁹.



Slika 5.2. Ventouri-jev efekat. A. koronarna arterija sa angiografski neznajnom sistolnom kompresijom intramiokardnog segmenta arterije: postoji malo povećanje brzine protoka krvi i mali pad pritiska u nivou miokardnog mosta; B. koronarna arterija sa angiografski značajnom sistolnom kompresijom intramiokardnog segmenta arterije: postoji veliko povećanje brzine protoka krvi i veliki pad pritiska u nivou miokardnog mosta. Uočava se značajno smanjenje nivoa tečnosti (krv) u vertikalnoj cevi (septalna grana S2) u nivou angiografski značajnog suženja (intramiokardni segment arterije), dok je nivo tečnosti (krv) u ostalim vertikalnim cevima (septalne grane S1 i S3) stabilan. Ova pojava naziva se "*septal steel*" fenomen. Nivo tečnosti (krv) u vertikalnoj cevi (septalna grana S2) u nivou angiografski neznajnog suženja (intramiokardni segment arterije) pokazuje mali pad u odnosu na nivoe tečnosti (krvi) u ostalim vertikalnim cevima (septalne grane S1 i S3). LAD prox - proksimalni segment leve prednje descendentne koronarne arterije; LAD dist - distalni segment leve prednje descendentne koronarne arterije; MM - miokardni most; S - septalna grana; p - pritisak tečnosti (krvi); v - brzina tečnosti (krvi). Modifikovano prema Lin S, et al. J Am Heart Assoc 2013;e000097.doi: 10.1161/JAHA.113.000097.²⁴⁹

Na osnovu rezultata naše studije, mogu se izvesti sledeći zaključci:

- 1. stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije ne utiče na pojavu kliničkih simptoma i klinički manifestne ishemijske bolesti srca kod bolesnika sa MM;*
- 2. najvažniji nezavisni prediktori kliničkih simptoma i tegoba po tipu stabilne angine pektoris kod bolesnika sa MM su MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije na kraju dijastole, izmereni naročito nakon davanja visokih doza dobutamina;*
- 3. bolesnici čiji je MLD na kraju dijastole $\leq 1,80$ mm, odnosno čiji je procenat DS intramiokardnog segmenta arterije na kraju dijastole $\geq 35\%$ nakon davanja nitroglicerina i visokih doza dobutamina verovatnije će imati kliničke simptome miokardne ishemijske i tegobe po tipu stabilne angine pektoris, ali ne i da će svi oni imati dokumentovanu ishemijsku miokarda na SEHO testu;*
- 4. MLD na kraju dijastole $\leq 1,80$ mm, odnosno procenat DS intramiokardnog segmenta arterije $\geq 35\%$ nije prediktor akutne ishemijske miokarda kod bolesnika sa MM; i*
- 5. u nastanku akutne ishemijske miokarda kod bolesnika sa MM učestvuju neki drugi mehanizmi.*

ODNOS IZMEĐU ANGIOGRAFSKIH PARAMETARA I OBJEKTIVNO DOKAZANE ISHEMIJE MIOKARDA NA STRES-EHOKARDIOGRAFSKOM TESTU KOD BOLESNIKA SA MIOKARDNIM MOSTOM.

U ovoj studiji, MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama dijastole izmereni nakon primene nitroglicerina bili su značajno manji u grupi SEHO pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu SEHO negativnih (Tabela 4.39.). Takodje, i MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa dobijeni primenom visokih doza dobutamina, bili su značajno manji u grupi SEHO pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu SEHO negativnih (Tabela 4.42.). Medjutim, univarijatom logističkom regresionom analizom smo pokazali da su MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama dijastole bili bolji prediktori ishemijske miokarda na SEHO testu od MLD i procenta DS izmerenih u sistoli tokom izvodjenja dobutaminskog testa (Tabela 4.43). Multivarijatom logističkom regresionom analizom je ipak pokazala da su najjači nezavisni angiografski prediktori ishemijske miokarda na SEHO testu bili MLD u ranoj dijastoli, procenat DS u ranoj dijastoli i procenat

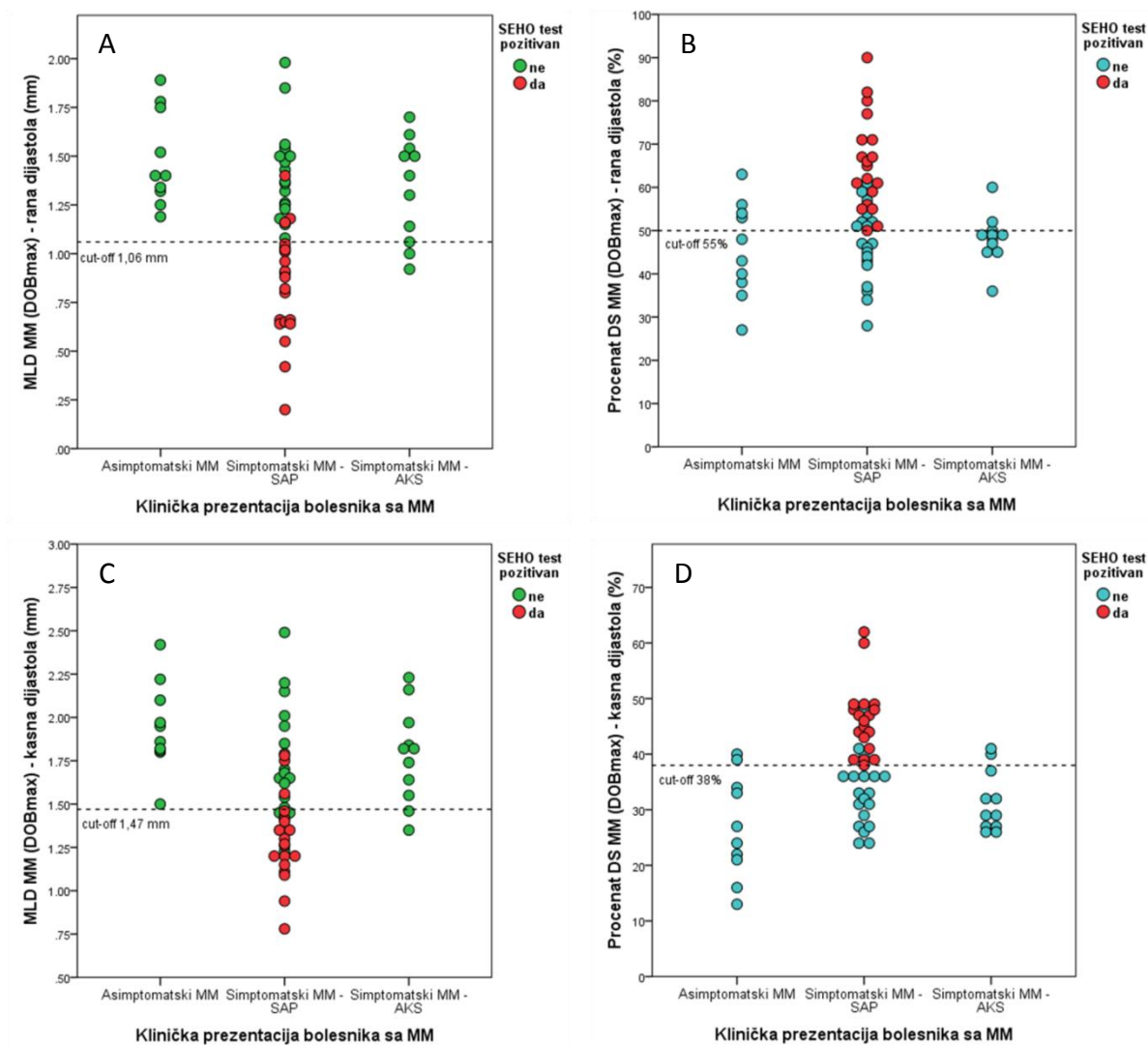
DS na kraju dijastole koji su izmereni nakon primene visokih doza dobutamina (Tabela 4.91., i Tabela 4.92.).

Ako pogledamo ROC analizu angiografskih parametara izmerenih nakon davanja maksimalne doze dobutamina (Tabela 4.44) u predikciji ishemije miokarda na SEHO testu, vidimo da je MLD na kraju dijastole imao istu senzitivnost, ali veću specifičnost za otkrivanje funkcionalno značajnog MM u odnosu na MLD u sredini i na kraju dijastole (Sn: 84% vs. 84% vs. 84%; Sp: 90% vs. 83% vs. 83%). U istoj analizi, procenat DS na kraju dijastole je imao veću senzitivnost i praktično istu specifičnost za otkrivanje funkcionalno značajnog MM u odnosu na procenat DS u fazi rane i srednje dijastole (Sn: 100% vs. 90% vs. 90%; Sp: 83% vs. 85% vs. 83%). Vidimo i da je procenat DS u ranoj dijastoli imao istu senzitivnost, ali nešto veću specifičnost u odnosu na procenat DS u sredini dijastole (Sn: 90% vs. 90%; Sp: 85% vs. 83%). Granična (cut-off) vrednost MLD intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli izmerena nakon davanja dobutamina koja je bila najbolja u diskriminaciji bolesnika sa i bez ishemije miokarda na SEHO testu je bila 1,06 mm, dok je granična vrednost procenta DS u ranoj dijastoli bila 55% (Tabela 4.44.). Granična (cut-off) vrednost MLD intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole izmerena nakon davanja dobutamina koja je bila najbolja u diskriminaciji bolesnika sa i bez ishemije miokarda na SEHO testu je bila 1,50 mm, dok je granična vrednost procenta DS na kraju dijastole bila 38% (Tabela 4.44.). *Veoma značajno otkriće u ovoj studiji je da je jedan od najvažnijih uzroka ishemije miokarda na SEHO test kod bolesnika sa MM značajna kompresija intramiokardnog segmenta arterije u ranoj dijastoli koja je >50% DS tokom davanja dobutamina. Ovo je direktan dokaz da na pojavu ishemije miokarda kod ovih bolesnika utiče način dekompresije intramiokardnog segmenta arterije, a ne stepen njegove sistolne kompresije. Ako je dekompresija u nivou MM značajno oštećena, odnosno ako je ona značajno usprema i nepotpuna, onda će i odredjen stepen kompresije arterije postojati i u ostalim fazama dijastole, naročito u fazi rane dijastole. U koronarnoj arteriji sa MM, koronarni protok u segmentu arterije distalno do ove anomalije dostiže svoj maksimum upravo u fazi rane dijastole^{81-83,86-88}, dok u koronarnoj arteriji sa i bez fiksne stenozе ovaj protok dostiže maksimum u sredini dijastole. Ako kompresija arterije intramiokardnog segmenta arterije u fazi rane dijastole iznosi >50% DS, doći će do značajnog smanjenja ranog dijastolnog protoka krvi u segmentu arterije distalno od MM, što prouzrokuje smanjenje perfuzije miokarda, naročito njegovog subendokardnog sloja, i posledične ishemije^{19,89-90}.*

Kad uporedimo dobijene granične vrednosti sa kliničkom prezentacijom bolesnika sa MM, vidimo da je MLD u fazi rane i kasne dijastole bio značajno manji samo u grupi bolesnika koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične i atipične) i objektivno dokazanu ishemiju miokarda na SEHO testu (Slika 5.3.). Isto tako, i procenat DS u fazi rane i kasne dijastole je bio značajno manji samo u grupi bolesnika koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične i atipične) i objektivno dokazanu ishemiju miokarda na SEHO testu (Slika 5.3.). Pri tome izgleda da na pojavu simptoma i tegoba po tipu stabilne angine pektoris kod bolesnika sa MM više utiče smanjenje MLD nego povećanje procenta DS u nivou MM tokom izvodjenja dobutaminskog testa. Pokazali smo da se za svako smanjenje merne jedinice MLD intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole tokom izvodjenja dobutaminskog testa šansa da bolesnik sa MM ima kliničke simptome povećava 200 puta (1/0,005), dok se šansa da bolesnik ima tegobe po tipu stabilne angine pektoris povećava 25,6 puta (1/0,039) (Tabela 4.89. i Tabela 4.90.). Isto tako, za svako povećanje merne jedinice procenta DS intramiokardnog segmenta LAD na kraju dijastole tokom izvodjenja dobutaminskog testa šansa da bolesnik sa MM ima kliničke simptome se povećava za 20%, dok se šansa da bolesnik ima tegobe po tipu stabilne angine pektoris povećava za 16% (Tabela 4.89. i Tabela 4.90.).

Ključno pitanje je po čemu su se razlikovali bolesnici sa MM sa i bez ishemije miokarda na SEHO testu u pogledu angiografskih karakteristika. U grupi SEHO negativnih bolesnika, MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD praktično su se značajno razlikovali samo u sistoli i ranoj dijastoli u odnosu na različite uslove merenja (Tabela 4.46., i Slika 4.20). Odnosno, MLD intramiokardnog segmenta LAD je bio značajno manji u sistoli nakon davanja nitroglicerina i naročito nakon davanja maksimalne doze dobutamina, u odnosu na bazalne uslove (Tabela 4.46., i Slika 4.20.A i B). I procenat DS intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći u sistoli nakon davanja nitroglicerina i naročito nakon davanja maksimalne doze dobutamina, u odnosu na bazalne uslove (Tabela 4.46., i Slika 4.0.C i D). Dobutamin je 2,1 puta više smanjivao MLD u sistoli, i 1,8 puta više povećavao procenat DS u sistoli u odnosu na nitroglicerin (Slika 4.21.). Medjutim, u fazi rane dijastole, nije bilo razlike u srednjim vrednostima MLD i procenta DS nakon davanja dobutamina i nitroglicerina, iako su i MLD i procenat DS u oba ova uslova merenja bio značajno manji u odnosu na MLD u bazalnim uslovima (Tabela 4.46., Slika 4.20., i Slika 4.21). Iako je procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini i na kraju dijastole bio značajno veći nakon davanja dobutamina u odnosu na ostale uslove merenja, ukupna stvarna razlika između srednjih vrednosti procenta DS izmerenim u ovim fazama srčanog ciklusa u svim

uslovima merenja iznosila je oko 6% (Tabela 4.46, i Slika 4.20.C i D). To praktično znači da ova razlika u promeni DS intramiokardnog segmenta LAD u sredini i na kraju dijastole nije bila klinički značajna (Slika 4.21.B).



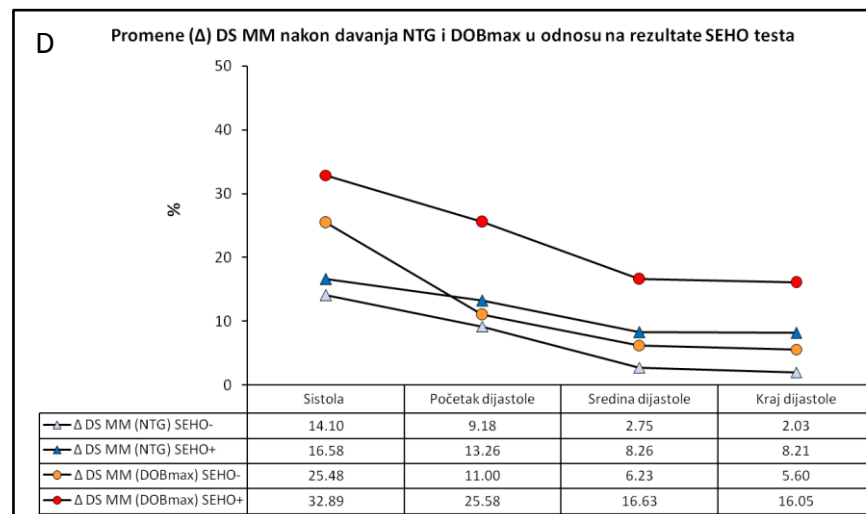
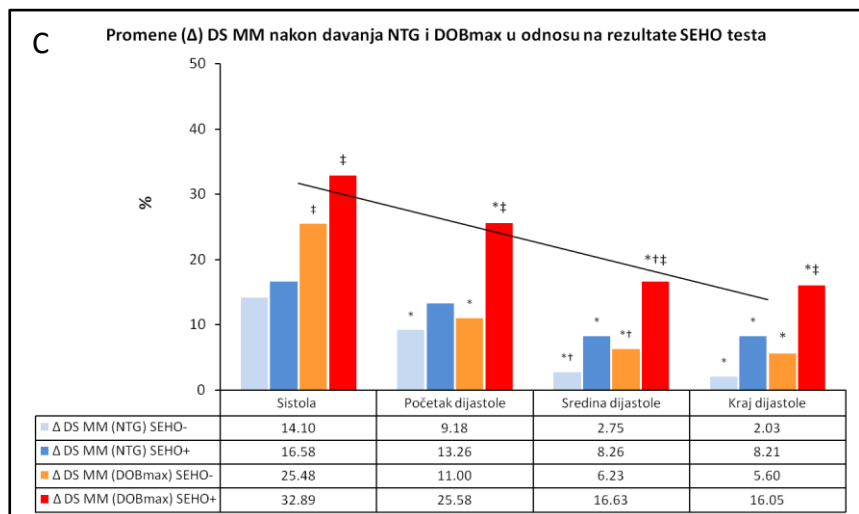
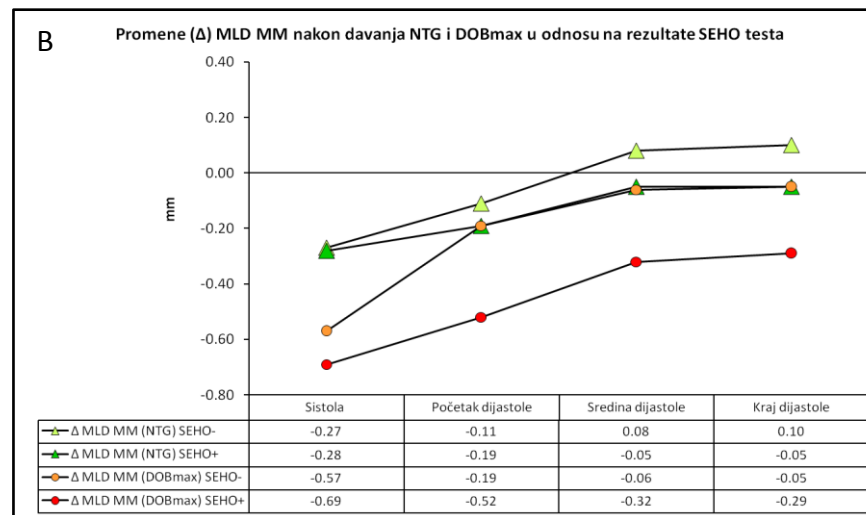
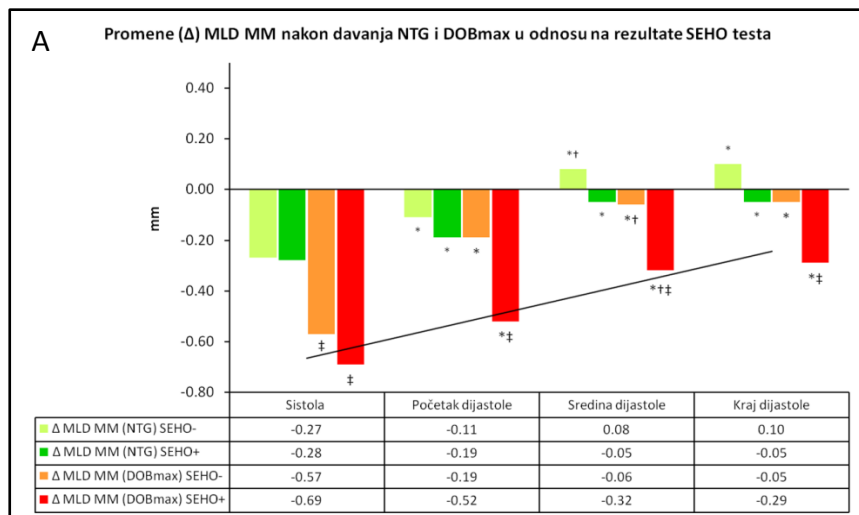
Slika 5.3. A. Minimalni luminalni dijametar (MLD) u ranoj dijastoli, i B. procenat dijametara stenozе (DS) u ranoj dijastoli intramiokardnog segmenta arterije, nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax) u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika sa miokardnim mostom (MM). C. minimalni luminalni dijametar (MLD) na kraju dijastole, i D. procenat dijametara stenozе (DS) na kraju dijastole intramiokardnog segmenta arterije, nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax) u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika sa miokardnim mostom (MM). Asimptomatski MM - grupa bolesnika sa MM koji nisu imali kliničke simptome i objektivne znake ishemije miokarda; Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta.

U grupi SEHO pozitivnih bolesnika, MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD značajno su se razlikovali u svim fazama srčanog ciklusa nakon davanja dobutamina u odnosu na ostale uslove merenja (Tabela 4.46., i Slika 4.22). Odnosno, MLD intramiokardnog segmenta LAD je bio značajno manji u svim fazama srčanog ciklusa nakon davanja nitroglicerina i naročito nakon davanja maksimalne doze dobutamina, u odnosu na bazalne uslove (Tabela 4.50., i Slika 4.22.A i B). I procenat DS intramiokardnog segmenta LAD bio značajno veći u svim fazama srčanog ciklusa nakon davanja nitroglicerina i naročito nakon davanja maksimalne doze dobutamina, u odnosu na bazalne uslove (Tabela 4.50., i Slika 4.22.C i D). Dobutamin je 2,5 puta više smanjivao MLD u sistoli, i 2 puta više povećavao procenat DS u sistoli u odnosu na nitroglicerin (Slika 4.23.). Međutim, dok se taj odnos promena MLD i procenta DS nakon davanja dobutamina i nitroglicerina kod SEHO negativnih bolesnika značajno smanjivao u fazama dijastole, kod SEHO pozitivnih bolesnika se taj odnos značajno povećavao i bio je najveći u sredini i na kraju dijastole (Slika 4.23.). Dobutamin je i u svim fazama dijastole nekoliko puta više smanjivao MLD u odnosu na nitroglicerin: 2,7 puta u ranoj dijastoli, i oko 6 puta u sredini i na kraju dijastole (između 5,8 i 6,4 puta) (Slika 4.23.). Isto tako, dobutamin je u svim fazama dijastole 2 puta više povećavao procenat DS u odnosu na nitroglicerin, i taj odnos je bio konstantan tokom celog srčanog ciklusa (Slika 4.23.).

Na Slici 5.4. prikazane su promene MLD i promene procenta DS na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD u različitim fazama srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 µg Ntg-a i iv. davanja maksimalne doze dobutamina, u odnosu na rezultate SEHO testa. Uočava se da je kod SEHO pozitivnih bolesnika smanjenje MLD intramiokardnog segmenta LAD najveće nakon davanja dobutamina, i to tokom celog srčanog ciklusa. Ovo smanjenje MLD je najveće u sistoli, ali je i u svim fazama dijastole 2-6 puta veće u odnosu na promene MLD nakon davanja Ntg-a u istoj grupi bolesnika, i isto toliko puta veće u odnosu na promene MLD u grupi SEHO negativnih bolesnika. Isto tako, i povećanje procenta DS intramiokardnog segmenta LAD je najveće kod SEHO pozitivnih bolesnika nakon davanja dobutamina, i to tokom celog srčanog ciklusa. Ovo povećanje procenta DS je najveće u sistoli, ali je i u svim fazama dijastole 2 puta veće u odnosu na promene procenta DS nakon davanja Ntg-a u istoj grupi bolesnika, i 2,7-8 puta veće u odnosu na promene procenta DS u grupi SEHO negativnih bolesnika.

Lance Gould i Nils Johnson objašnjavaju da tokom sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije istovremeno postoji i kompresija intramiokardnih arteriola (što se normalno dešava i kod zdravih osoba) zbog čega izostaje perfuzija miokarda u ovoj

fazi srčanog ciklusa⁹⁰. Potom, u fazi rane dijastole, sledi brza akceleracija kororanog protoka i tkz. "rana dijastolna miokardna perfuzija". Ako je dekompresija intramiokardnog segmenta arterije očuvana, "rani" dijastolni protok krvi i "rana" dijastolna perfuzija miokarda biće očuvani^{19,89-90}. U normalnim uslovima, "rana" dijastolna perfuzija miokarda je najveća u njegovom subepikardnom sloju, i u trenutku kada ona dostigne svoj maksimum, perfuzija subendokardnog sloja miokarda iznosi samo oko 50% maksimalne subepikardne perfuzije^{19,89-90}. Pokazano je da maksimalna perfuzija subendokardnog sloja miokarda u eksperimentalnom modelu kasni za maksimalnom perfuzijom subepikardnog sloja za čak 10-20 sekundi^{19,89-90}. Ukoliko je dekompresija intramiokardnog segmenta LAD značajno oštećenja i kompresija arterija u nivou MM zahvata i fazu rane dijastole, što je naročito izraženo pri fizičkom naporu i ubrzanoj srčanoj frekvenciji usled skraćanja dijastole, može doći do značajnog smanjenja „ranog“ dijastolnog protoka krvi u segmentu arterije distalno od MM, što prouzrokuje smanjenje „rane“ perfuzije miokarda, naročito njegovog subendokardnog sloja, i posledične ishemije^{19,89-90}. Prema Lance Gould-u i Nils Johnson-u, ishemija miokarda kod bolesnika sa MM je posledica dva istovremena efekta: 1. ubrzanja srčanog rada i skraćanja dijastole u uslovima povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema, i 2. smanjenja "ranog" dijastolnog protoka krvi i "rane" dijastolne perfuzije miokarda, odnosno njegovog subendokardnog sloja⁹⁰.



Slika 5.4. Stubičasti i linijski dijagrami. A. i B. Promene minimalnog luminalnog dijametra (Δ MLD), i C. i D. promene dijametara stenozе (Δ DS), na mestu najvećeg stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije (MM), u različitim fazama srčanog ciklusa nakon ic. davanja 200 μ g nitroglicerina (NTG) i iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax) u odnosu na bazalne uslove (BL). MM - miokardni most. SEHO - stresokardiografski test. U grafikonima su date njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. * $p < 0,05$ vs. sistola; † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost; ‡ $p < 0,05$ vs. nitroglicerina (NTG).

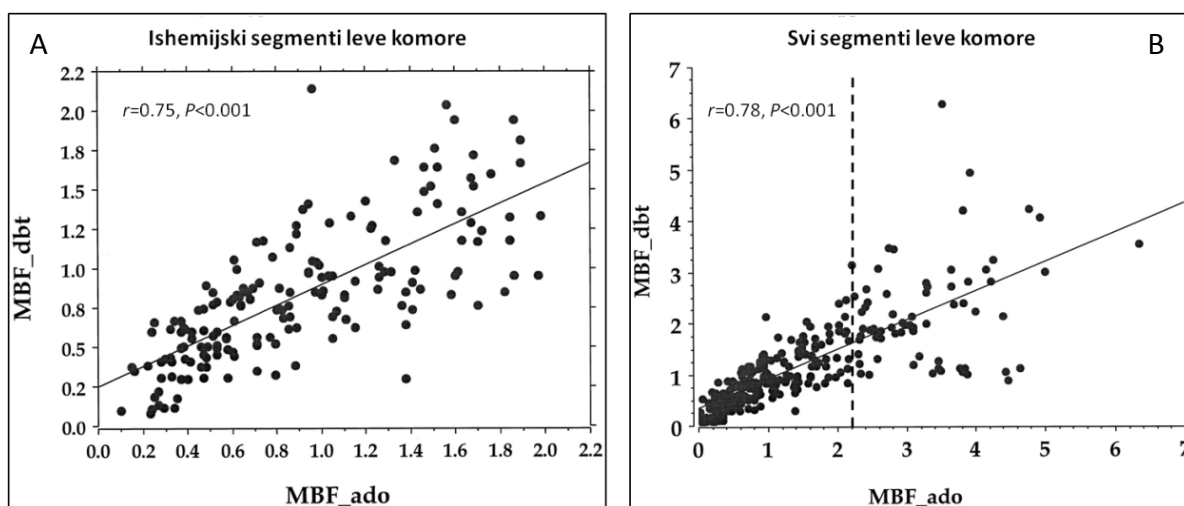
Na osnovu naših rezultata, uočava se da kod bolesnika sa MM koji imaju objektivno dokazanu ishemiju miokarda na SEHO testu, nakon davanja visokih doza dobutamina i ubrzanja srčane frekvencije, dolazi do izražaja oštećenja dekompresija intramiokardnog segmenta arterije u dijastoli, odnosno da se MM praktično ponaša kao fiksna stenozna koronarna arterija. Izgleda da dobutamin ima glavnu ulogu u ispitivanju načina dekomompresije intramiokardnog segmenta arterije tokom povećanih metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom u uslovima povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema (fizički ili emotivni stres).

Na osnovu rezultata naše studije, mogu se izvesti sledeći zaključci:

- 1. stepen sistolne kompresije arterije intramiokardnog segmenta arterije ne utiče na pojavu ishemije miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa MM;*
- 2. dobutamin ima glavnu ulogu u ispitivanju načina dekomompresije intramiokardnog segmenta arterije tokom povećanih metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom u uslovima povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema (fizički ili emotivni stres), i to je nova uloga dobutamina u evaluaciji funkcionalne značajnosti MM;*
- 3. kod bolesnika sa MM koji imaju objektivno dokazanu ishemiju miokarda, MM se pri inotropnoj i hronotropnoj stimulaciji dobutaminom ponaša kao fiksna koronarna stenozna zbog značajnog oštećenja dekompresije intramiokardnog segmenta arterije;*
- 4. najvažniji nezavisni angiografski prediktori ishemije miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa MM su MLD u ranoj dijastoli, i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije u fazi rane i kasne dijastole, izmereni tokom izvodjenja dobutaminskog testa;*
- 5. bolesnici čiji je MLD u ranoj dijastoli $\leq 1,00$ mm, odnosno čiji je procenat DS intramiokardnog segmenta arterije u ranoj dijastoli $\geq 55\%$, izmereni tokom izvodjenja dobutaminskog testa, verovatnije će imati ishemiju miokarda na SEHO testu;*
- 6. bolesnici čiji je MLD na kraju dijastole $\leq 1,50$ mm, odnosno čiji je procenat DS intramiokardnog segmenta arterije na kraju dijastole $\geq 38\%$, izmereni tokom izvodjenja dobutaminskog testa, verovatnije će imati ishemiju miokarda na SEHO testu;*
- 7. MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije u fazi rane i kasne dijastole nisu prediktori akutne ishemije miokarda kod bolesnika sa MM; i*
- 8. u nastanku akutne ishemije miokarda kod bolesnika sa MM učestvuju neki drugi mehanizmi.*

KONVENCIONALNA I DIJASTOLNA FRAKCIONA REZERVA PROTOKA DOBIJENA NAKON IV. DAVANJA ADENOZINA I DOBUTAMINA KOD BOLESNIKA SA MIOKARDNIM MOSTOM. Ovo je prva studija koja se bavi procenom konvencionalne i dijasolne frakcione rezerve protoka (FFR) nakon iv. aplikacije adenzina (140 µg/kg/min) i visokih doza dobutamina (10-50 µg/kg/min), kao i procenom koronarne rezerve protoka (CFR) i indeksa miokardne rezistencije (IMR) metodom termodilucije nakon iv. aplikacije adenzina (140 µg/kg/min), kod bolesnika sa MM ne samo u našoj zemlji, već i u svetu. Takođe, ovo je i prva studija koja je poredila vrednosti konvencionalne i dijasolne FFR dobijene primenom adenzinskog i dobutaminskog testa kod ovih bolesnika. U novije vreme, pokazano je da se vazodilatatorni test za procenu funkcionalne značajnosti fiksne stenoze koronarne arterije može izvoditi i primenom visokih doza dobutamina intravenski (≥ 20 µg/kg/min) za koje je utvrđeno da imaju isti efekat na mikrocirkulaciju kao i adenzin, delujući preko beta2-adrenergičkih receptora^{140-144,167-172}. Ono što je veoma važno, jeste i da visoke doze dobutamina deluju i na beta1-adrenergičke receptore u zidu epikardijalne koronarne arterije, i da sa jedne strane, izazivaju vazodilataciju epikardijalne koronarne arterije u odsustvu fiksne stenoze, a sa druge, ne izazivaju paradoksalnu vazokonstrikciju ateroklerotski izmenjene koronarne arterije^{233-234,244-247}. Samo jedna studija do sada poredila je adenzinski i dobutaminski test u proceni FFR-a i to kod bolesnika sa jednosudovnom koronarnom bolešću (fiksnom aterosklerotskom koronarnom stenozom), i ona je pokazala da se FFR nakon iv. aplikacije visokih doza dobutamina ne razlikuje u odnosu na FFR nakon iv. aplikacije adenzina, bez obzira na prisustvo ili odsustvo ishemije miokarda¹⁴⁴. Takođe, i samo jedna studija do sada poredila je adenzinski i dobutaminski test u proceni CFR-a neinvazivnom transtorakalnom Doppler ehokardiografijom (TTDE) kod bolesnika sa jednosudovnom koronarnom bolešću na LAD, i ona je pokazala da se CFR nakon iv. aplikacije visokih doza dobutamina ne razlikuje u odnosu na CFR nakon iv. aplikacije adenzina, naročito kod bolesnika koji su imali dokumentovanu ishemiju miokarda dobutaminskim SEHO testom¹⁴³. Ipak, jedna grupa autora (Meimoun i sar.) je pokazala da je dobutaminom-indukovana hiperemija (maksimalna vazodilatacija intramiokardnih arteriola) jednaka adenzinom-indukovanoj hiperemiji samo kod bolesnika koji su imali segmentne ispade kinetike tokom izvodjenja dobutaminskog SEHO testa, dok je druga grupa autora (Skopicki i sar.) pokazala da je korelacija izmedju miokardnog protoka krvi (MBF, myocardial blood flow) izmerenog pozitronom emisionom tomografijom (PET) nakon primene adenzina i visokih doza dobutamina bila značajna i linearna samo u ishemičnim segmentima leve komore (Slika 5.5.)^{143,168}. Objašnjenje je da je kod bolesnika sa funkcionalno značajnom

stenozom maksimalni vazodilatatorni kapacitet intramiokardnih arteriola već iscrpljen (fenomen "autoregulacije"), pa će i vazodilatatorni efekat mnogo potentnijeg adenzina na mikrocirkulaciju biti slabiji, odnosno da će njegov vazodilatatorni efekat biti jednak vazodilatatornom efektu manje potentnog dobutamina^{143-144,167-168}. Kod bolesnika koji nemaju funkcionalno značajnu stenozu, vrednosti CFR i MBF su bile normalne (iznad graničnih vrednosti) ali značajno manje nakon primene dobutamina u odnosu na njihove vrednosti nakon primene adenzina, jer je vazodilatatorni kapacitet intramiokardnih arteriola očuvan, pa je i efekat adenzina na mikrocirkulaciju veći^{143,167-168}. Međutim, u kliničkoj praksi, važnije je da otkrijemo one bolesnike koji imaju funkcionalno značajnu stenozu i ishemiju miokarda, a pokazano je da je u tom pogledu dobutamin jednako dobar kao i adenzin¹⁴⁰⁻¹⁴⁴. Na osnovu prethodnih studija, danas se smatra da se u proceni FFR-a i CFR-a dobutaminski test može koristiti kao alternativa adenzinskom testu kada njegovo izvođenje nije moguće ili kada postoje kontraindikacije.



Slika 5.5. Merjenje miokardnog protoka krvi (MBF) pomoću pozitronske emisione tomografije sa azot (N^{13})-amonijakom. Dijagrami rasturanja MBF dobijenog nakon iv. davanja adenzina (ADO, 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) i nakon iv. davanja dobutamina (DBT, 10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) u A. ishemičnim segmentima leve komore, i B. svim segmentima leve komore. Na slici A vidi se da u ishemičnim segmentima miokarda postoji značajna korelacija između MBF nakon primene adenzina i dobutamina ($r=0,75$, $p<0,001$). Na slici B vidi se da je ova korelacija značajna samo pri vrednostima MBF $<2,2$, dok se pri većim vrednostima MBF koje su normalno prisutne u neishemičnim segmentima miokarda zapaža velika disperzija dobijenih vrednosti. MBF_ado - miokardni protok krvi nakon iv. davanja adenzina; MBF_dbt - miokardni protok krvi nakon iv. davanja dobutamina. Modifikovano prema Skopicki HA, et al. *Circulation* 1997;96:3346-3352.¹⁶⁸

Međutim, sve dosadašnje studije koje su poredile adenoziński i dobutaminski test u proceni FFR-a i CFR-a odnosile su se na bolesnike sa jednosudovnom koronarnom bolešću (fiksnom aterosklerotskom koronarnom stenozom)¹⁴⁰⁻¹⁴⁴. Sa druge strane, s obzirom da MM predstavlja dinamičnu, tranzitornu stenozu koja zavisi od jačine ekstravaskularne kompresije intramiokardnog segmenta LAD, nekoliko autora sugerisalo je da je za procenu njegove funkcionalne značajnosti potrebna inotropna stimulacija miokarda koja se najbolje postiže intravenskim davanjem dobutamina¹⁷³⁻¹⁷⁴. Prva studija koja je poredila adenoziński i dobutaminski test u neinvazivnoj proceni CFR transtorakalnom Doppler ehokardiografijom je objavljena 2016. godine, i ova studija je po prvi put pokazala da je dobutaminski test značajno bolji u proceni funkcionalne značajnosti MM u odnosu na adenozin⁸⁷. Međutim, u studiji nije definisana granična vrednost CFR-a, zbog malog broja bolesnika sa MM koji su imali ishemiju miokarda na SEHO testu⁸⁷. Escaned i sar. su prvi poredili vrednosti konvencionalne FFR i dijastolne FFR (d-FFR) nakon iv. aplikacije adenozina i iv. aplikacije dobutamina u dozama od 10 i 20 µg/kg/min kod 12 bolesnika sa izolovanim MM na LAD koji su imali pozitivan test opterećenja i/ili elektrokardiografske promene koje su ukazivale na ishemiju miokarda u zoni vaskularizacije LAD¹⁷³. Oni su pokazali da: 1. da konvencionalni FFR dobijen primenom adenozinskog i dobutaminskog testa nije validan u proceni funkcionalne značajnosti MM, 2. da se funkcionalna značajnost MM može postići samo nakon inotropne stimulacije dobutaminom, i 3. da je neophodna procena d-FFR nakon inotropne stimulacije dobutaminom koja se postiže isključivanjem sistolne komponente srčanog ciklusa¹⁷³. Međutim, ova studija je imala nekoliko velikih nedostataka: 1. studija je radjena na malom broju pacijenata (ukupno 12); 2. kao zlatni standard za procenu ishemije miokarda korišćena je stresna elektrokardiografija; i 3. korišćene su samo doze dobutamina do 20 µg/kg/min. Naša studija je upravo korigovala ova tri glavna nedostatka prethodne studije: 1. u našu studiju je uključeno 60 bolesnika sa MM; 2. u našoj studiji je kao zlatni standard za procenu ishemije miokarda korišćen exercise-SEHO test; i 3. korišćene su i visoke doze dobutamina (10-50 µg/kg/min), a dva bolesnika je dobilo još i atropin intravenski (dobutamin-atropin test).

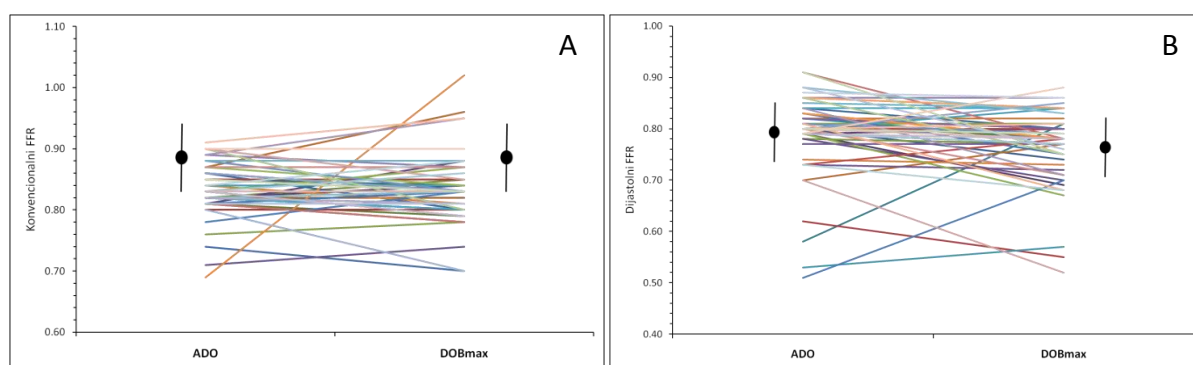
U ovoj studiji, izvodljivost adenozinskog testa za procenu FFR-a je bila visoka (93%), ali je ipak bila manja u odnosu na izvodljivost dobutaminskog testa za procenu FFR-a (100%). I prethodne studije koje su ispitivale dijagnostički značaj primene dobutaminskog testa u proceni funkcionalne značajnosti fiksne koronarne stenozе su imale visoku izvodljivost ovog testa koja se kretala između 86% i 100%^{140-143,169-170}. U jedinoj studiji do sada koja je poredila adenoziński i dobutaminski test u proceni funkcionalne značajnosti

MM, dobutaminski test je također imao veću izvodljivost u odnosu na adenzinski (95% vs. 91%)⁸⁷. Razlog za to je što primena adenzina ima veća ograničenja u pogledu kontraindikacija u odnosu na primenu dobutamina, kao što su postojanje hronične obstruktivne bolesti pluća (HOBP), bronhijalne astme, bradiaritmije (sinusna bradikardija, AV blok, sick-sinus sindrom), itd. I bezbednost oba testa za procenu FFR-a je bila zadovoljavajuća u ovoj studiji, odnosno ni kod jednog bolesnika nisu zabeleženi ozbiljniji neželjeni efekti niti poremećaji srčanog ritma, koji bi doveli do nepovoljnog ishoda za samog bolesnika tokom i/ili nakon izvođenja ovih testova.

Adenzin je izazivao umereno povećanje HR i RPP uprkos poznatom negativnom hronotropnom i dromotropnom dejstvu ovog leka preko inhibitornih A1 receptora u miokardnim ćelijama^{121,124,132,186}. Istovremeno je uticao i na blag pad STA, pa je povećanje HR verovatno bila posledica refleksne tahikardije usled aktivacije simpatikusa kao odgovor na naglo nastalu sistemsku arterijsku hipotenziju zbog aktivacije vazodilatatornih A2A receptora u arterijama^{121,124,132,186}. Sa druge strane, dobutamin je imao veliki uticaj na HR i RPP, naročito pri dozama >20 µg/kg/min, dok se STA umereno povećavao tokom davanja dobutamina. Međutim, uprkos uprkos statističkoj značajnosti, stvarna razlika između srednjih vrednosti STA u bazalnim uslovima i nakon davanja adenzina bila je mala i iznosila je +11 mmHg, dok je stvarna razlika između srednjih vrednosti STA u bazalnim uslovima i nakon davanja maksimalne doze dobutamina iznosila -11 mmHg. To znači da ovo smanjenje STA tokom izvođenja adenzinskog testa, odnosno povećanje STA tokom izvođenja dobutaminskog testa nije bilo značajno sa kliničkog aspekta. Adenzin i dobutamin praktično nisu imali uticaj na DTA. Dakle, promene STA i DTA su tokom izvođenja adenzinskog i dobutaminskog testa praktično bile stabilne, tako da su oba testa bila lako izvodljiva i merljiva. U ovoj studiji, RPP je nakon iv. aplikacije adenzina dostigao svega 55% RPP dostignutog nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. Upravo zato, metaboličke potrebe miokarda za kiseonikom nakon davanja dobutamina su bile značajno veće u odnosu na adenzin, pa je i pretpostavka bila da će postojati veći nesklad između potreba miokarda za kiseonikom i koronarnog protoka u slučaju postojanja funkcionalno značajnog MM na LAD. Za razliku od dobutamina, adenzin dovodi do miokardne ishemije preko maldistribucije protoka i minimalno povećava miokardnu potrošnju kiseonika^{121,124,132,186}.

U ovoj studiji srednja vrednost konvencionalne FFR je bila značajno manja nakon iv. davanja adenzina i maksimalne doze dobutamina u odnosu na konvencionalnu FFR u bazalnim uslovima, ali nije postojala značajna razlika između njenih srednjih vrednosti nakon davanja adenzina i dobutamina (Tabela 4.58, Slika 4.27, i Slika 5.6.A). Dve ranije

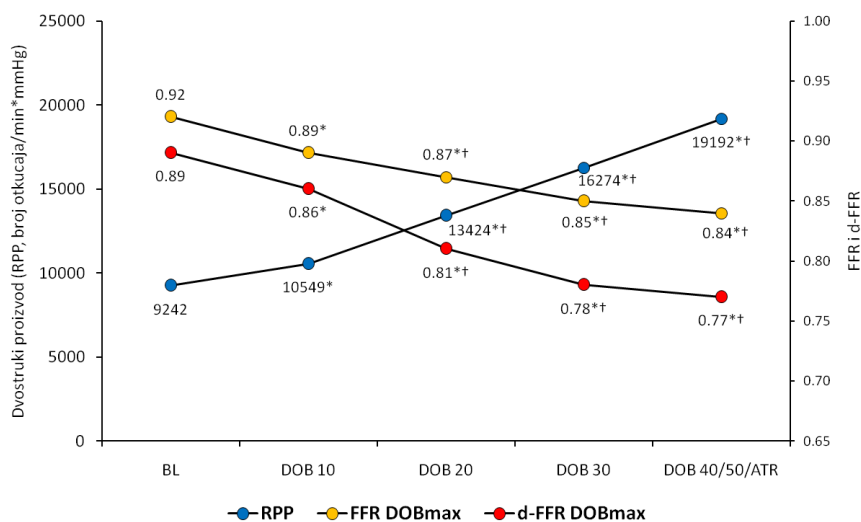
objavljene studije su primetile da je kod nekih bolesnika sa izolovanim MM na LAD konvencionalna FFR nakon davanja visokih doza dobutamina bila značajno manja u odnosu na konvencionalnu FFR nakon davanja adenzina (Slika 1.14.)¹⁷³⁻¹⁷⁴. U literaturi je ovaj fenomen poznat kao „paradoksalni FFR“ („FFR paradox“)¹⁷³⁻¹⁷⁴. Međutim, u našoj studiji nije bilo razlike između srednjih vrednosti konvencionalne FFR-a nakon davanja adenzina i visokih doza dobutamina u ispitivnoj populaciji ($0,84 \pm 0,04$ vs. $0,84 \pm 0,05$ $p=0,852$) (Tabela 4.58, Slika 4.27, i Slika 5.6.A). Sa druge strane, d-FFR je bila značajno manja nakon iv. davanja adenzina i maksimalne doze dobutamina u odnosu na d-FFR u bazalnim uslovima, ali je i d-FFR nakon davanja visokih doza dobutamina bila značajno manja i u odnosu na d-FFR nakon davanja adenzina ($0,76 \pm 0,08$ vs. $0,79 \pm 0,08$, $p=0,018$) (Tabela 4.64., Slika 4.31., i Slika 5.6.B).



Slika 5.6. A. Individualne vrednosti: A. konvencionalne frakcione rezerve protoka (FFR) nakon iv. aplikacije adenzina (ADO, 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), i maksimalne doze dobutamina (DOBmax), i B. dijastolne frakcione rezerve protoka (d-FFR) nakon iv. aplikacije adenzina (ADO, 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), i maksimalne doze dobutamina (DOBmax).

Konvencionalna FFR se postepeno smanjivala sa povećanjem doze dobutamina i pri maksimalnoj dozi je bila jednaka srednjoj vrednosti konvencionalne FFR dobijene nakon davanja adenzina (Slika 4.28., i Slika 5.7.). Dijastolna FFR se takodje postepeno smanjivala sa povećanjem doze dobutamina, ali je pri maksimalnoj dozi bila značajno manja u odnosu na d-FFR dobijenu nakon davanja adenzina (Slika 4.32., i Slika 5.7.). Takodje, vrednosti konvencionalne i naročito d-FFR su se značajno smanjivale tek pri dozama dobutamina ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, dok su razlike u srednjim vrednostima konvencionalne i d-FFR između doze dobutamina od 30 i 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, iako statistički značajne, bile zanemarljive sa kliničkog aspekta. To praktično znači da su vrednosti i konvencionalne i d-FFR dostigli svoj minimum tek pri dozama dobutamina >20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, uprkos daljem povećanju HR i RPP tokom

izvodjenja dobutaminskog testa (slika 5.7.). I u ovoj studiji pokazano je da vrednosti konvencionalne i d-FFR nisu zavisile od sistemskih hemodinamskih parametara (HR, STA, DTA, RPP). I to je jedna od najvažnijih prednosti FFR-a u odnosu na CFR, jer je nezavisan ne samo od ovih parametara, već i od bazalnog protoka krvi kroz koronarnu arteriju. Možemo reći da je najveća prednost FFR u tome što on predstavlja indeks specifičan za svaku pojedinačnu koronarnu leziju¹⁴⁶⁻¹⁵³.



Slika 5.7. Linijski dijagram dvostrukog proizvoda (RPP), konvencionalne frakcije rezerve protoka (FFR) i dijastolne frakcije rezerve protoka (d-FFR), tokom izvodjenja dobutaminskog testa (10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). BL - u miru, pre iv. aplikacije dobutamina; DOB – dobutamin; ATR - atropin; DOB 10 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 20 - 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 30 - 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 40 - 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB-ATR - 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ + atropin; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. * $p < 0,05$ vs. bazalni uslovi (BL); † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost.

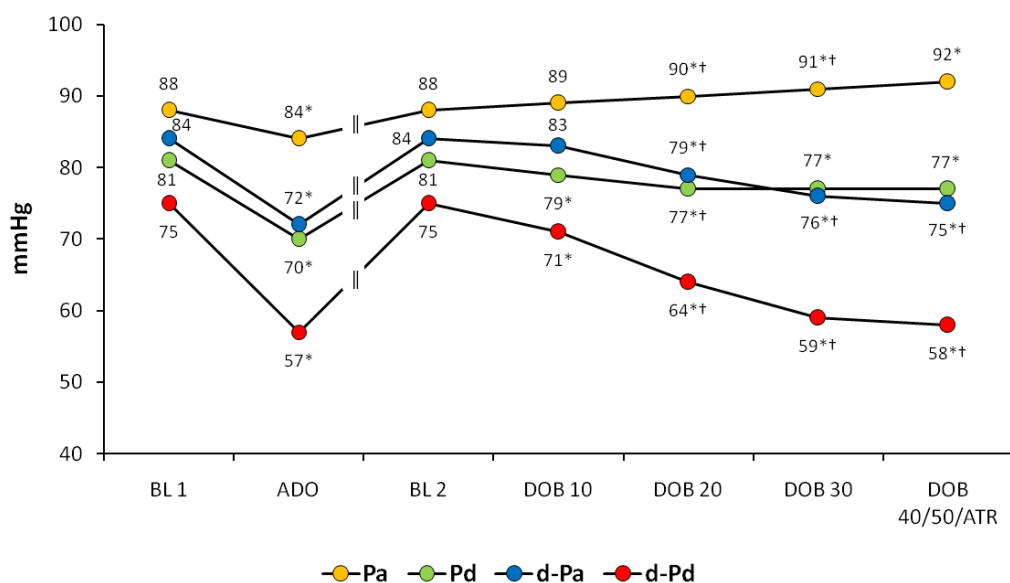
U ovoj studiji, pokazano je da je vrednost konvencionalne FFR dobijene primenom adenozienskog i dobutaminskog testa najviše zavisila od ukupnog gradijenta pritiska u nivou MM (Tabela 4.61., i Slika 4.29.), a da je ovaj gradijent pritiska bio u značajnoj i obrnutoj korelaciji sa srednjim distalnim intrakoronarnim pritiskom izmernim tokom celog srčanog ciklusa (Pd). To znači da što je vrednost Pd bila manja, to je ukupni gradijent pritiska u nivou MM bio veći, i samim tim, i vrednost konvencionalne FFR je bila manja. Srednji aortni krvni pritisak izmeren tokom celog srčanog ciklusa (Pa) nije imao značajan uticaj na ukupni gradijent pritiska i vrednost konvencionalne FFR nakon davanja adenoziina i dobutamina, jer je njegova vrednost tokom izvodjenja oba testa sa kliničkog aspekta praktično bila stabilna i konstantna. Tokom izvodjenja dobutaminskog testa, Pd se značajno smanjivao, dok se ukupni gradijent pritisak u nivou MM značajno povećavao do doze dobutamina od 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$,

nakon čega su njihove vrednosti sa kliničkog aspekta takodje bile stabilne i konstantne (Tabela 4.56., i Slika 4.26.A). Ipak, ukupni gradijent pritiska se nije značajno razlikovao nakon davanja adenzina i maksimalne doze dobutamina (14 ± 4 vs. 15 ± 5 mmHg, $p=0,295$) (Tabela 4.55.).

Vrednost d-FFR dobijene primenom adenzinskog i dobutaminskog testa je najviše zavisila od dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM (Tabela 4.67., i Slika 4.34.), ali je ovaj gradijent pritiska bio u značajnoj i obrnutoj korelaciji sa srednjim distalnim intrakoronarnim pritiskom izmernim tokom dijastole (d-Pd) samo nakon davanja visokih doza dobutamina (Tabela 4.35.). Sa druge strane, dijastolni gradijent pritisak je bio u značajnoj i direktnoj korelaciji sa srednjim aortnim krvnim pritiskom izmernim tokom dijastole (d-Pa) nakon davanja adenzina (Slika 4.35). To znači da je na povećanje dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM i smanjenje vrednosti d-FFR najviše uticalo smanjenje d-Pd nakon davanja dobutamina, odnosno smanjenje d-Pa nakon davanja adenzina. Tokom izvodjenja dobutaminskog testa, d-Pa i d-Pd su se značajno smanjivali sa povećanjem doze dobutamina, naročito pri dozi ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, dok su razlike u srednjim vrednostima d-Pa i d-Pd između doze dobutamina od 30 i 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, iako statistički značajne, bile zanemarljive sa kliničkog aspekta. To praktično znači da su vrednosti i d-Pa i d-Pd dostigle svoj minimum pri dozama dobutamina >20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, uprkos daljem povećanju HR i RPP tokom izvodjenja dobutaminskog testa (Slika 5.8.). Dijastolni gradijent pritisak u nivou MM se takodje značajno povećavao sa povećanjem doze dobutamina, i dostigao je maksimalnu vrednost pri dozi od 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ali se sa daljim povećanjem doze nije menjao (Tabela 4.65., i Slika 4.33.). Ipak, dijastolni gradijent pritiska je bio značajno veći nakon davanja visokih doza dobutamina u odnosu na njegovu vrednost nakon davanja adenzina (18 ± 6 vs. 15 ± 6 mmHg, $p=0,002$) (Tabela 4.64.).

U ovoj studiji, svi izmereni koronarni hemodinamski parametri (Pa, Pd, d-Pa, d-Pd), kao i konvencionalna i d-FFR, su praktično dostigli svoju minimalnu vrednost pri dozama dobutamina >20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, i sa kliničkog aspekta nisu se značajno menjali sa daljim povećanjem doze, uprkos daljem povećanju HR i RPP tokom izvodjenja dobutaminskog testa (Slika 5.8.). S obzirom na činjenicu da u uslovima maksimalne vazodilatacije intramiokardnih arteriola (maksimalna hiperemija) postoji linearan odnos između miokardnog protoka i pritiska punjenja, ovi podaci ukazuju na to da se miokardni protok nije dalje značajno povećavao sa povećanjem doze dobutamina >20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. *Naši rezultati su u saglasnosti sa prethodnim istraživanjem Bartunek-a i sar. koji su takodje pokazali da dobutamin u dozi >20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ima isti efekat na mikrocirkulaciju kao i adenzin, a da se*

sa daljim povećanjem doze ubrzava samo HR i povećava RPP¹⁴⁴. Slični rezultati pokazani su i u jedinoj studiji do sada koja je poredila adenoziński i dobutaminski test u procenu CFR pomoću TTDE kod bolesnika sa izolovanim MM na LAD, i ova studija je pokazala da se dobutaminom indukovana maksimalna hiperemija postiže pri dozi dobutamina ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ⁸⁷. Petropoulakis i sar. su mereći maksimalnu brzinu koronarnog protoka (CFVmax) distalno od fiksne koronarne stenozе pomoću intrakoronarne Doppler žice pokazali da tokom iv. davanja dobutamina CFVmax dostiže svoj maksimum pri dozi ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ali samo kod bolesnika koji su imali angiografski značajnu fiksnu koronarnu stenozu ($>50\%$ DS), bez obzira na njenu funkcionalnu značajnost¹⁶⁴. Suprotno, kod bolesnika sa normalnim koronarnim arterijama CFVmax je tokom iv. davanja dobutamina konstantno rasla do doze od 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ali je pri maksimalnoj dozi dobutamina CFVmax ipak bila manja u odnosu na CFVmax nakon davanja adenoziña¹⁶⁴. Severi i sar. su takodje dobili slične rezultate u studiji koja je ispitivala miokardni protok krvi tokom izvodjenja dobutaminskog testa sa pozitronom emisijom tomografijom (PET)¹⁶⁷. I u našoj studiji, vrednosti koronarnih hemodinamskih parametara, kao i vrednosti konvencionalne i d-FFR su dostigle svoj minimum pri dozi dobutamina >20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. To znači da kod bolesnika koji imaju angiografski značajnu koronarnu stenozu dobutaminom indukovano povećanje metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom iznad doze od 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ne može biti praćeno i odgovarajućim povećanjem koronarnog protoka u uslovima maksimalne hiperemije, dok kod bolesnika sa normalnim koronarnim arterijama postoji adekvatno povećanje koronarnog protoka i pri visokim dozama dobutamina.



Slika 5.8. Linijski dijagram srednjeg aortnog krvnog pritiska (Pa) i srednjeg distalnog intrakoronarnog pritiska (Pd) izmerenih tokom celog srčanog ciklusa, kao i srednjeg aortnog krvnog pritiska (d-Pa) i srednjeg distalnog intrakoronarnog pritiska (d-Pd) izmerenih tokom dijasole, tokom izvodjenja dobutaminskog testa (10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). BL - u miru, pre iv. aplikacije dobutamina; DOB – dobutamin; ATR - atropin; DOB 10 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 20 - 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 30 - 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB 40 - 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; DOB-ATR - 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ + atropin; DOBmax - nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. * $p < 0,05$ vs. bazalni uslovi (BL); † $p < 0,05$ vs. prethodna vrednost.

UTICAJ EFEKTA “USISAVANJA” I “OVERSHOOTING” EFEKTA NA VREDNOSTI KONVENCIONALNE I DIJASTOLNE FRAKCIONE REZERVE PROTOKA TOKOM IZVODJENJA DOBUTAMINSKOG TESTA KOD BOLESNIKA SA MIOKARDNIM MOSTOM. U ovoj studiji, pokazali smo da na vrednost konvencionalne FFR nakon davanja adenzina i visokih doza dobutamina značajno utiču i sistolni i dijasolni gradijent pritiska u nivou MM, dok na vrednost d-FFR dobijene primenom oba testa utiče samo dijasolni gradijent pritiska (Tabela 4.69., i Tabela 4.70). Ono što je bilo zanimljivo jeste da je korelacija izmedju konvencionalne FFR dobijene primenom oba testa i sistolnog gradijenta pritiska imala negativan predznak, što znači da se sa povećanjem ovog gradijenta smanjivala vrednost konvencionalne FFR, i obrnuto. Medjutim, pojedinačni uticaj oba gradijenta pritiska na vrednost konvencionalne FFR bio je najmanje 2 puta veći nakon davanja dobutamina nego nakon davanja adenzina.

Tokom izvodjenja dobutaminskog testa, sistolni gradijent pritiska se nije značajno menjao, za razliku od dijasolnog gradijenta pritiska koji se značajno povećavao sa povećanjem doze dobutamina, naročito pri dozi ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Dok je dijasolni gradijent

pritiska bio značajno veći nakon davanja maksimalne doze dobutamina, sistolni gradijent pritiska je bio čak i značajno manji u odnosu na bazalne uslove (Tabela 4.64.). Povećanje dijastolnog i smanjenje sistolnog gradijenta pritiska u nivou MM nije primećeno tokom davanja adenzina. Kod većine naših bolesnika, primećeno je da se sistolni gradijent pritiska tokom davanja dobutamina smanjivao ili je čak postajao negativan. Ovo smanjenje ili negativizacija sistolnog gradijenta pritiska posledica je povećanja sistolne komponentne Pd (s-Pd) koji u jednom trenutku može postati i veći od sistolne komponente Pa (s-Pa). Ova pojava naziva se "overshooting" efekat (Slika 4.37.), i prvi put je opisana od strane Escaned-e i sar., koji su potom dokazali da je ovo smanjenje ili negativizacija sistolnog gradijenta pritiska glavni uzrok nemogućnosti konvencionalne FFR-a da proceni funkcionalnu značajnost MM, jer konvencionalna FFR predstavlja odnos između srednjih vrednosti Pd i Pa dobijenih tokom celog srčanog ciklusa u uslovima maksimalne hiperemije. Oni su takodje pokazali da se ovaj fenomen javlja kao posledica naglih promena gradijenta pritiska u nivou MM tokom srčanog ciklusa, koji postaje negativan u fazi sistole, a potom pozitivan u fazi rane dijastole kada naglo dostiže svoju maksimalnu vrednost¹⁷³. Ove nagle promene gradijenta pritiska dovode do brze akceleracije koronarnog protoka distalno od MM u fazi rane dijastole, a koje je uslovljeno dekompresijom intramiokardnog segmenta koronarne arterije^{86-87,173}. *I u našoj studiji, pokazano je da na pojavu "overshooting" efekta najviše utiču MLD u ranoj i u sredini dijastole, kao i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije u sredini dijastole, izmereni tokom izvodjenja dobutaminskog testa, što znači da pojava ovog efekta zavisi od načina dekompresije intramiokardnog segmenta arterije. Izgleda da se sa povećanjem stepena kompresije arterije u dijastoli, odnosno usporenijom dekompresijom intramiokardnog segmenta arterije, povećava mogućnost da dodje do pojave "overshooting" efekta. Međutim, tačan mehanizam nastanka ovog efekta još uvek nije u potpunosti razjašnjen.*

Pokazano je da se brzina koronarnog protoka izmerena u segmentu arterije distalno od MM menja na identičan način kao i gradijent pritiska u nivou MM tokom srčanog ciklusa^{86-87,173}. Ovaj karakterističan izgled brzine dijastolnog protoka krvi u segmentu arterije distalno od MM se naziva „finger tip“ ili „spike and dome“ fenomen, i karakteriše ga brza akceleracija i potom brza deceleracija protoka u ranoj dijastoli, kao i plato brzine protoka u sredini i na kraju dijastole⁸⁶⁻⁸⁷.

U našoj studiji, odnos FFR/d-FFR je bio najveći nakon davanja dobutamina, i jedini je zavisio i od sistolnog i od dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM, za razliku od FFR/d-FFR odnosa koji je u bazalnim uslovima i nakon davanja adenzina zavisio samo od

dijastalnog gradijenta pritiska. Postojala je značajna i pozitivna korelacija između dijastalnog gradijenta pritiska i FFR/d-FFR odnosa u svim uslovima merenja (Slika 4.38.), što znači da se sa povećanjem dijastalnog gradijenta pritiska povećavao i ovaj odnos. Međutim, jedino je tokom izvodjenja dobutaminskog testa postojala značajna i negativna korelacija između sistolnog gradijenta pritiska i FFR/d-FFR odnosa, što znači da se sa povećanjem sistolnog gradijenta pritiska, ovaj odnos smanjivao (Slika 4.38.). Ako pogledamo Slike 4.30.A i 4.36.A, vidimo je da je korelacija između konvencionalne FFR bila značajno manja nego korelacija između d-FFR dobijene primenom adenzinskog i dobutaminskog testa (FFR_ADO-FFR_DOBmax: $r=0,370$, $p=0,005$; d-FFR_ADO-d-FFR_DOBmax: $r=0,545$, $p<0,001$), što se objašnjava značajnim negativnim uticajem "overshooting" efekta na vrednost konvencionalne FFR. Prosečna vrednost konvencionalne FFR nakon davanja visokih doza dobutamina je bila značajno veća kod bolesnika sa "overshooting" efektom u odnosu na prosečnu vrednost konvencionalne FFR kod bolesnika koji nisu imali ovaj efekat ($0,90\pm 0,07$ vs. $0,82\pm 0,05$, $p<0,001$), dok se d-FFR nije značajno razlikovala između dve ispitivane grupe bolesnika ($0,76\pm 0,08$ vs. $0,77\pm 0,06$, $p=0,688$) (Tabela 4.68.). Rezultati naše studije su pokazali da: 1. *smanjenje ili negativizacija sistolnog gradijenta pritiska u nivou MM dovodi do značajnog povećanja konvencionalne FFR dobijene primenom dobutaminskog testa, i predstavlja glavni uzrok nemogućnosti konvencionalne FFR da proceni funkcionalnu značajnost MM; i 2. smanjenje ili negativizacija sistolnog gradijenta pritiska ne utiče na vrednost d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa.*

Escaned-a i sar. su uočili da tokom davanja dobutamina dolazi i do pojave i povećanja dijastalnog gradijenta pritiska unutar MM što ukazuje na to da MM dominantno utiče na hemodinamiku koronarnog protoka u dijastoli¹⁷³. U našoj studiji, efekat "usisavanja" se javljao kod 80% bolesnika koji bili podvrgnuti dobutaminskom testu, naročito pri dozama ≥ 20 $\mu\text{g/kg/min}$ (Slika 5.9.B). Ovaj efekat retko se javljao tokom izvodjenja adenzinskog testa (kod 9% bolesnika). Efekat "usisavanja" prvi put su opisali J. Ge i R. Erbel 1995. godine kao pojavu negativnog intrakoronarnog pritiska na samom početku dijastole u nivou MM i distalno od njega koji se spušta čak i do -40 mmHg sa stvaranjem gradijenta između Pa i Pd pritiska¹⁰³. U našoj studiji, ovaj negativan pritisak je bio i niži, do -45 mmHg. Pokazali smo da na pojavu efekta „usisavanja“ kod bolesnika sa izolovanim MM najviše utiče stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD, odnosno MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta LAD u sistoli, izmereni tokom izvodjenja dobutaminskog testa. Escaned-a i sar. su pokazali da se ovaj efekat javlja u trenutku kada su gradijent pritiska u nivou MM i brzina koronarnog protoka najveći (rana dijastolna miokardna perfuzija)¹⁷³.

Očigledno je da je u segmentu arterije distalno od MM, brzina koronarnog protoka najveća, a pritisak najmanji na kraju sistole i početku dijastole. Ovo je najverovatnije posledica "Ventouri-jevog" efekta kako je to ranije objašnjeno od strane Lin-a i sar²⁴⁹. Ovaj efekat koji se zasniva na Bernoulli-jevoj jednačini prema kojoj se brzina fluida kroz suženje neke cevi povećava uz istovremeno smanjenje pritiska²⁴⁹. Izgleda da "Ventouri-jevog" efekat ima dvojako dejstvo: 1. izaziva fokalnu ishemiju miokarda zbog smanjenja perfuzionog pritiska u septalnim granama čija se ishodišta nalaze u nivou MM, što dovodi do fokalne ishemije miokarda u zoni vaskularizacije jedne ili više septalnih grana ("septal steel" fenomen) (slika 5.2.); i 2. dovodi do pojave efekta "usisavanja" u segmentu arterije distalno od MM.

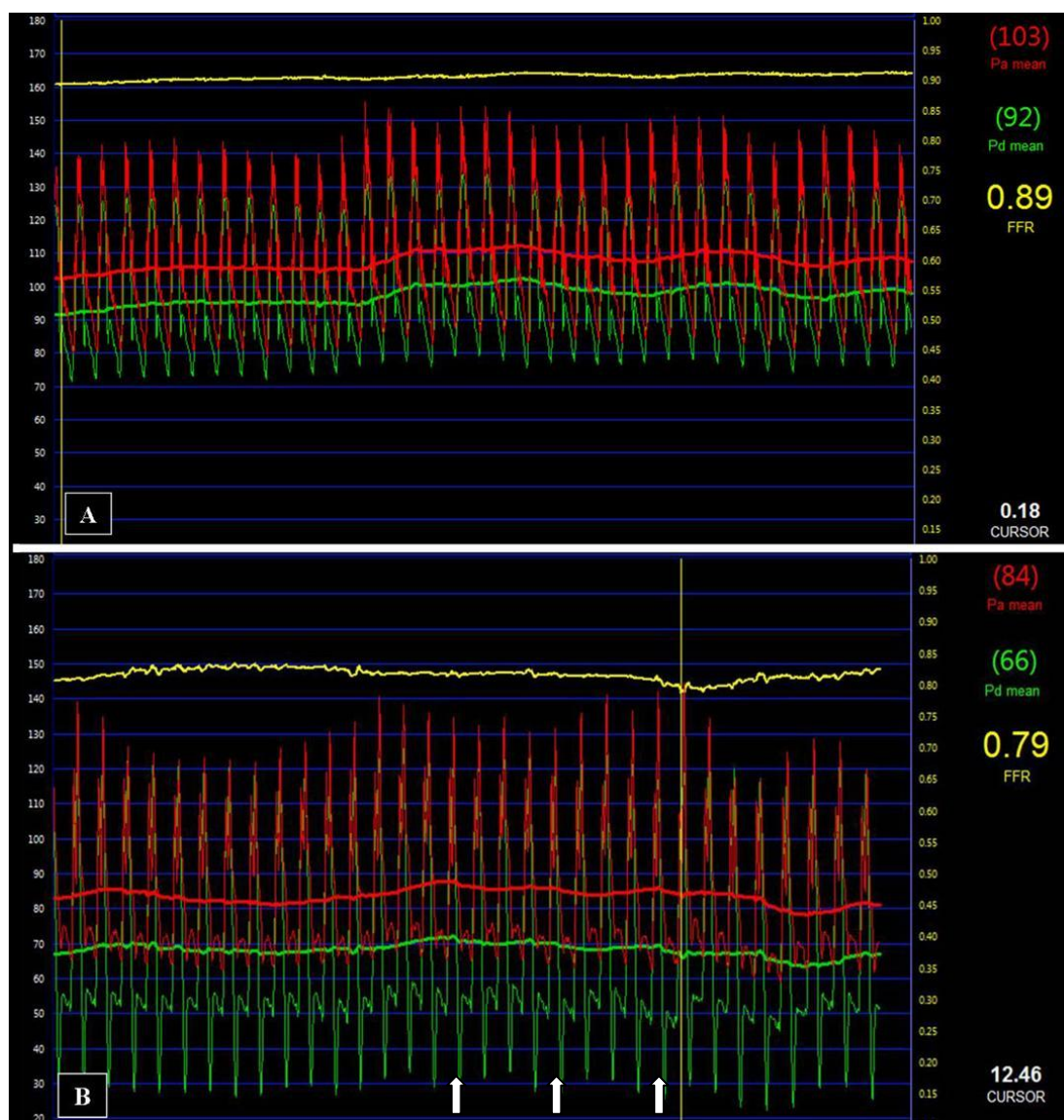
Rezultati naše studije takodje potvrđuju teoriju postavljenu od strane više autora prema kojoj se efekat "usisavanja" javlja na samom početku dijastole, kada je gradijent pritiska u nivou MM najveći, i koji nastaje zbog naglog smanjenja rezistencije na nivou mikrocirkulacije u ranoj dijastoli kada, kao što je i pokazano u analizi angiografskih parametara, još uvek postoji značajna kompresija intramiokardnog segmenta LAD. Zbog efekta „usisavanja“ dolazi do brze akceleracije i potom brze deceleracije koronarnog protoka u ranoj dijastoli u segmentu LAD distalno od MM sa pojavom karakterističnog izgleda krive brzine dijastalnog protoka krvi na transtorakalnoj Doppler ehokardiografiji („finger tip“ ili „spike and dome“ fenomen)^{82-83,86-87}.

U našoj studiji, nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima konvencionalne FFR i d-FFR između grupe bolesnika sa efektom "usisavanja" i grupe bolesnika bez efekta "usisavanja" ($0,85 \pm 0,05$ vs $0,83 \pm 0,06$, $p=0,126$; $0,79 \pm 0,05$ vs. $0,75 \pm 0,08$, $p=135$) (Tabela 4.68.). Rezultati naše studije su pokazali da efekat "usisavanja" ne utiče na vrednost konvencionalne i d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa.

Na osnovu rezultata naše studije, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. smanjenje ili negativizacija sistolnog gradijenta pritiska u nivou MM ima značajni i negativan uticaj na vrednost konvencionalne FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa, i predstavlja glavni uzrok nemogućnosti konvencionalne FFR da proceni funkcionalnu značajnost MM;
2. smanjenje ili negativizacija sistolnog gradijenta pritiska ne utiče na vrednost d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa;

3. *procena funkcionalne značajnosti MM može se postići samo merenjem d-FFR koja se postiže isključivanjem sistolne komponente srčanog ciklusa i uklanjanjem uticaja smanjenog ili negativnog sistolnog gradijenta pritiska na vrednost FFR-a;*
4. *pojava "overshooting" efekta zavisi od načina dekompresije intramiokardnog segmenta arterije, ali tačan mehanizam nastanka ovog efekta još uvek nije u potpunosti razjašnjen;*
5. *efekat "usisavanja" javlja se na samom početku dijastole kada je brzina koronarnog protoka najveća, a pritisak najmanji, i najverovatnije je posledica "Ventouri-jevog" efekta;*
6. *efekat "usisavanja" ne utiče na vrednost konvencionalne i d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa.*



Slika 5.9. Frakciona rezerva protoka (FFR): A. FFR nakon iv. aplikacije adenozina (140 µg/kg/min); B. FFR nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamine (DOBmax). Uočava se razlika u vrednostima FFR-a nakon iv. aplikacije adenozina i iv. aplikacije dobutamina ("FFR paradox"). Na slici 5.9.B vidi se karakterističan efekat "usisavanja" u ranoj dijastoli i pojava dijastolnog gradijenta pritiska (bele strelice).

ODNOS IZMEĐU KONVENCIONALNE I DIJASTOLNE FRAKCIONE REZERVE PROTOKA DOBIJENE NAKON IV. DAVANJA ADENOZINA I DOBUTAMINA, KLINIČKIH SIMPTOMA I KLINIČKE PREZENTACIJE BOLESNIKA SA MIOKARDNIM MOSTOM. U ovoj studiji, nije utvrđena značajna razlika između srednjih vrednosti konvencionalne FFR u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon iv. davanja adenozina, i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina) u odnosu na kliničke simptome, kao i u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika sa MM (Tabeli 4.74. i Tabela 4.75.). Sa druge strane, postojala je značajna razlika između srednjih vrednosti d-FFR

izmerene nakon davanja visokih doza dobutamina u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika, dok je ova razlika bila blizu statističke značajnosti nakon davanja adenzina (Slika 4.40.B). U grupi asimptomatskih bolesnika, iako nije dostignuta statistička značajnost u odnosu na preostale dve ispitivane grupe, d-FFR je nakon davanja adenzina bio manji, i čak ispod ranije definisane granične vrednosti od 0,76 za d-FFR dobijenog primenom adenzinskog testa za procenu funkcionalne značajnosti fiksne koronarne stenozе¹⁷⁵. U ovoj ispitivanoj grupi, kod 2 bolesnika je d-FFR nakon davanja adenzina iznosio 0,58 i 0,53, ali su CFR i IMR izmereni metodom termodilucije bili normalni (CFR: 2,43 i 2,34; IMR: 18 za oba bolesnika). Dijastolni FFR nakon davanja dobutamina je kod jednog bolesnika iznosio 0,77, a kod drugog 0,57. Takodje, oba bolesnika nisu imala objektivno dokazanu ishemiju miokarda na SEHO testu. Objašnjenje za ovu pojavu nije najjasnije, ali postoje studije koje su pokazale da je diskordantnost između FFR i CFR-a najčešće posledica različitih brzina protoka krvi u bazalnim uslovima i naročito pri postizanju maksimalne hiperemije²⁵⁰⁻²⁵³. U JUSTIFY-CFR studiji (Joined Coronary Pressure and Flow Analysis to Determine Diagnostic Characteristics of Basal and Hyperemic Indices of Functional Lesion Severity - Coronary Flow Reserve), 4,1% bolesnika sa angiografski i funkcionalno neznačajnom stenozom i normalnom CFR ($2,84 \pm 0,54$) je imalo paradoksalno nisku FFR ($< 0,75$), koja je bila posledica Bernoulli-jevog fenomena prema kome se sa naglim povećanjem brzine protoka tečnosti (krvi) kroz suženje neke cevi (koronarna stenozna), istovremeno smanjuje pritisak kako bi se zadovoljio zakon o održanju energije^{250,254-255}. Zbog smanjenja pritiska distalno do stenozе, povećava se gradijent pritiska, što dovodi do značajnog pada FFR^{250,254-255}. U JUSTIFY-CFR studiji je takodje pokazano i da instantaneous wave-free ratio (iFR) bolje korelira sa CFR u odnosu na FFR²⁵⁰. Instantaneous wave-free ratio (iFR) predstavlja odnos između srednjeg aortnog krvnog pritiska (iPa) i srednjeg distalnog intrakoronarnog pritiska (iPd) izmerenih tokom wave-free perioda u bazalnim uslovima, odnosno perioda dijastole kada je mikrovaskularna rezistencija minimalna i konstantna²⁵⁰. Dokazano je da je brzina koronarnog protoka izmerena tokom celog srčanog ciklusa pri maksimalnoj hiperemiji tokom davanja adenzina bila značajno veća u odnosu na brzinu koronarnog protoka koja je izmerena tokom wave-free perioda u bazalnim uslovima samo kod funkcionalno neznačajnih stenozа (FFR $> 0,75$), dok je kod funkcionalno značajnih stenozа (FFR $\leq 0,75$) brzina koronarnog protoka bila ista bez obzira na uslove merenja (bazalni uslovi, nakon davanja adenzina)²⁵⁰. Studija IDEAL (Iberian-Dutch-English) je praktično potvrdila rezultate JUSTIFY-CFR studije da je za paradoksalno smanjenje FFR kod bolesnika sa angiografski i funkcionalno neznačajnom stenozom odgovorno veliko povećanje brzine koronarnog protoka pri maksimalnoj hiperemiji

tokom davanja adenzina, kao i da iFR bolje korelira sa CFR²⁵¹. Na osnovu rezultata prethodnih studija, danas se kod bolesnika kod kojih postoji diskordantnost između FFR i CFR, preporučuje izvođenje iFR. Međutim, u našoj studiji, nismo mogli da potvrdimo rezultate prethodnih studija na naša dva bolesnika sa lažno pozitivnom FFR jer prema dizajnu studije nismo izvodili iFR, niti smo merili CFR intrakoronarnom Doppler žicom kao što je to bio slučaj u prethodno navedenim studijama.

Važno je reći i da je CFR direktni pokazatelj promena absolutne brzine koronarnog protoka distalno od koronarne lezije u uslovima maksimalne hiperemije, dok FFR predstavlja relativnu promenu brzine koronarnog protoka u istim uslovima (relativni CFR). Na primer, ako je FFR 0,80, to znači da on iznosi 80% CFR postignutog u normalnoj i zdravoj koronarnoj arteriji (bez stenoze)²⁵¹⁻²⁵³. Međutim, s obzirom da CFR predstavlja odnos između maksimalnog i bazalnog koronarnog protoka, smanjen CFR može značiti ili smanjen maksimalni ili povećan bazalni protok, ili kombinaciju jednog i drugog¹⁴⁶⁻¹⁵³. Drugo, pokazano je da fiziološke promene srčane frekvencije, arterijskog krvnog pritiska, kao i kontraktilnosti miokarda utiču na varijacije bazalnog koronarnog protoka¹⁴⁶⁻¹⁵³. To znači da je bilo moguće da su ova 2 naša bolesnika imala, iz nama nepoznatog razloga, ili visok bazalni koronarni protok, ili smanjen hiperemijski koronarni protok, i da su zbog toga imali lažno-pozitivnu d-FFR. Bez ova 2 bolesnika, srednja vrednost d-FFR nakon davanja adenzina je iznosila $0,80 \pm 0,03$, što se nije značajno razlikovalo u odnosu na druge dve ispitivane grupe bolesnika (jednofaktorska ANOVA različitih grupa sa naknadnim testovima: $0,80 \pm 0,03$ vs. $0,79 \pm 0,07$ vs. $0,83 \pm 0,05$, $F=1,793$, $p=0,177$).

U ovoj studiji, pokazali smo da je d-FFR nakon davanja maksimalne doze dobutamina bila značajno manja u grupi simptomatskih bolesnika sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektorisa (tipične ili atipične) u odnosu na grupu simptomatskih bolesnika sa MM koji su imali AKS, ali ne i u odnosu na grupu asimptomatskih bolesnika sa MM (Slika 4.40.B). Međutim, srednja vrednost d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa ($0,74 \pm 0,08$) je jedino u grupi simptomatskih bolesnika sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektorisa bila ispod prethodno definisane granične vrednosti od 0,76 za otkrivanje funkcionalno značajne stenozе koronarne arterije, dok je ova vrednost u grupi asimptomatskih bolesnika bila iznad ove granične vrednosti ($0,78 \pm 0,08$)¹⁷⁵. Takođe, nije utvrđena ni značajna razlika u srednjim vrednostima d-FFR nakon davanja dobutamina između grupe simptomatskih bolesnika sa MM koji su imali AKS i grupe asimptomatskih bolesnika (Slika 4.40.B).

Iako je univarijatom logističkom regresionom analizom d-FFR dobijena primenom dobutaminskog testa imala značajan uticaj na pojavu tegoba po tipu stabilne angine pektoris, multivarijatom analizom je pokazano da ovaj fiziološki parametar nije bio nezavisni prediktor pojave tegoba ovog tipa kod bolesnika sa MM (Tabela 4.90.). Takodje, nijedan fiziološki parametar dobijen primenom adenzinskog i dobutaminskog testa nije bio prediktor pojave kliničkih simptoma, niti pojave AKS kod ovih bolesnika (Tabela 4.89., i Tabela 4.90.). Najvažniji prediktori pojave kliničkih simptoma i tegoba po tipu stabilne angine pektoris su bili MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije na kraju dijastole dobijeni primenom dobutaminskog testa (Tabela 4.87., i Tabela 4.88.). *Već smo ranije objasnili da je mogući uzrok tegoba kod ovih bolesnika fokalna ishemija miokarda u zoni vaskularizacije jedne ili više septalnih grana čija se ishodišta nalaze u nivou MM. Ova fokalna ishemija posledica je tzv. "Ventouri-jevog" efekta kako je to ranije objašnjeno od strane Lin-a i sar. (Slika 5.2.)²⁴⁹.*

ROC analizom smo dobili da je granična vrednost d-FFR dobijenog primenom dobutamina $\leq 0,77$ bila najbolja u diskriminaciji bolesnika sa MM sa i bez tegoba po tipu stabilne angine pektoris (tipične i atipične) (Tabela 4.77.).

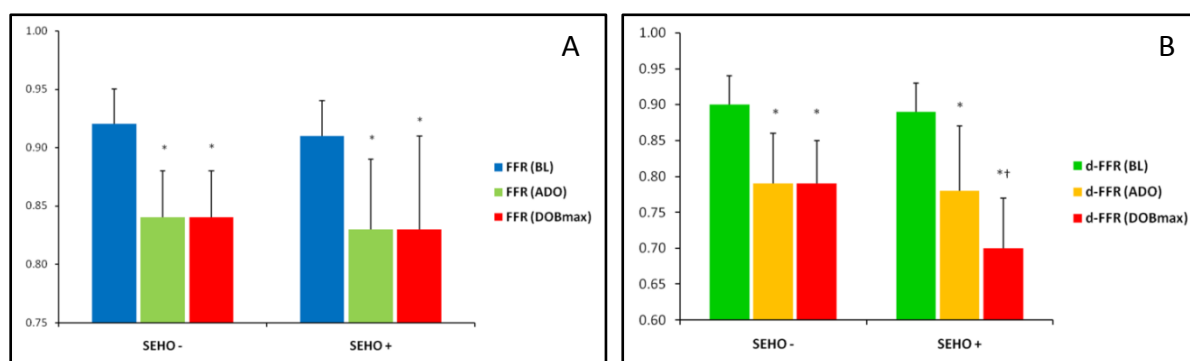
Takodje, "overshooting" efekat i efekat "usisavanja" nisu uticali na pojavu kliničkih simptoma ($r=188$, $p=0,151$; $r=0,112$, $p=0,395$), niti na pojavu tegoba po tipu stabilne angine pektoris ($r=0,126$, $p=0,338$; $r=0,052$, $p=0,694$) i AKS kod bolesnika sa MM ($r=0,023$, $p=0,860$; $r=0,042$, $p=0,752$).

Na osnovu rezultata naše studije, mogu se izvesti sledeći zaključci: 1. bolesnici sa MM kod kojih je d-FFR dobijena primenom dobutaminskog testa $\leq 0,77$ imaju veću šansu da imaju kliničke simptome i tegobe po tipu stabilne angine pektoris, ali ne i AKS; 2. konvencionalna FFR dobijena primenom adenzinskog i dobutaminskog testa, kao i d-FFR dobijena primenom adenzinskog testa, nisu prediktori kliničkih simptoma, niti tegoba po tipu stabilne angine pektoris i AKS kod bolesnika sa MM; i 3. "overshooting" efekat i efekat "usisavanja" ne utiču na pojavu kliničkih simptoma, niti na pojavu tegoba po tipu stabilne angine pektoris i AKS kod bolesnika sa MM.

ODNOS IZMEĐU KONVENCIONALNE I DIJASTOLNE FRAKCIJE REZERVE PROTOKA DOBIJENE NAKON IV. DAVANJA ADENOZINA I DOBUTAMINA I OBJEKTIVNO DOKAZANE ISHEMIJE MIOKARDA NA STRES-EHOKARDIOGRAFSKOM TESTU KOD BOLESNIKA SA MIOKARDNIM MOSTOM. U ovoj studiji, pokazali smo da je jedino d-FFR dobijena primenom visokih doza dobutamina bila značajno manja u grupi SEHO pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu SEHO negativnih (Tabela 4.81., i Slika 4.41.B). Ni konvencionalna ni d-FFR dobijene primenom adenzinskog testa, kao ni konvencionalna FFR dobijena primenom dobutaminskog testa, nisu se značajno razlikovale između dve ispitivane grupe bolesnika (Tabela 4.80., Tabela 4.82., Slika 4.41.A i B). Nije utvrđena ni značajna razlika u srednjim vrednostima Pa, Pd, ukupnog, sistolnog i dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM tokom davanja adenzina između dve ispitivane grupe (Tabela 4.80.).

Tokom izvodjenja dobutaminskog testa, d-FFR je počela značajnije da se smanjuje pri dozi dobutamina ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ u obe ispitivane grupe, ali pri većim dozama dobutamina, stvarna razlika u srednjim vrednostima d-FFR nije postojala u grupi SEHO negativnih bolesnika (DOB 30 vs. DOB 40/50/ATR: $0,80 \pm 0,07$ vs. $0,80 \pm 0,03$), dok je u grupi SEHO pozitivnih bolesnika ta razlika iznosila 0,01 (DOB 30 vs DOB 40/50/ATR: $0,72 \pm 0,08$ vs. $0,71 \pm 0,03$). Ipak, d-FFR se značajnije smanjivao pri dozi dobutamina ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ u grupi SEHO pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu SEHO negativnih, tako da je razlika u srednjim vrednostima d-FFR između dve ispitivane grupe bolesnika bila naročito izražena pri visokim dozama dobutamina (Tabela 4.82.). Tokom izvodjenja dobutaminskog testa, Pa se blago povećavao, dok se Pd blago smanjivao, tako da se i ukupni gradijent pritiska u nivou MM povećavao, naročito pri dozi dobutamina ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Međutim, nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima ukupnog gradijenta pritiska u nivou MM tokom davanja dobutamina između dve ispitivane grupe bolesnika (Tabela 4.82.). Sa druge strane, d-Pa i d-Pd su se u grupi SEHO negativnih bolesnika postepeno smanjivali sve vreme tokom izvodjenja dobutaminskog testa, dok su se u grupi SEHO pozitivnih bolesnika značajno smanjivali samo do doze dobutamina od 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, nakon čega su njihove vrednosti bile stabilne i konstantne (Tabela 4.82., i Slika 4.43.). U obe ispitivane grupe bolesnika, dijastolni gradijent pritiska u nivou MM se značajno povećavao tokom davanja dobutamina, naročito pri dozi ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (Tabela 4.81., Tabela 4.82., i Slika 4.43.). Sistolni gradijent pritiska u nivou MM se u grupi SEHO negativnih bolesnika nije značajno menjao tokom davanja dobutamina, ali je u grupi SEHO pozitivnih bolesnika bio značajno manji na kraju dobutaminskog testa (Tabela 4.81., Tabela 4.82., i Slika 4.43.).

Na Slici 5.10.A uočava se da je u obe ispitivane grupe bolesnika vrednost konvencionalne FFR nakon davanja adenzina i dobutamina bila značajno manja u odnosu na konvencionalnu FFR u bazalnim uslovima (grupa SEHO negativnih bolesnika: $0,84 \pm 0,04$ vs. $0,92 \pm 0,03$, $p < 0,001$; $0,84 \pm 0,04$ vs. $0,92 \pm 0,03$, $p < 0,001$; grupa SEHO pozitivnih bolesnika: $0,83 \pm 0,06$ vs. $0,91 \pm 0,03$, $p < 0,001$; $0,83 \pm 0,08$ vs. $0,91 \pm 0,03$, $p = 0,002$), ali da nije postojala značajna razlika izmedju srednjih vrednosti konvencionalne FFR nakon primene oba testa u obe ispitivane grupe ($0,83 \pm 0,06$ vs. $0,83 \pm 0,08$, $p = 1,000$). Na Slici 5.10.B uočava se da je u obe ispitivane grupe bolesnika vrednost d-FFR dobijene primenom adenzina i dobutamina takodje bila značajno manja u odnosu na d-FFR u bazalnim uslovima (grupa SEHO negativnih bolesnika: $0,79 \pm 0,07$ vs. $0,90 \pm 0,04$, $p < 0,001$; $0,79 \pm 0,06$ vs. $0,90 \pm 0,04$, $p < 0,001$; grupa SEHO pozitivnih bolesnika: $0,78 \pm 0,09$ vs. $0,89 \pm 0,04$, $p < 0,001$; $0,70 \pm 0,07$ vs. $0,89 \pm 0,04$, $p < 0,001$), ali da se nije značajno razlikovala izmedju srednjih vrednosti d-FFR nakon primene oba testa samo u grupi SEHO negativnih bolesnika ($0,79 \pm 0,07$ vs. $0,79 \pm 0,06$, $p = 1,000$). Medjutim, u grupi SEHO pozitivnih bolesnika, d-FFR dobijena primenom dobutaminskog testa je bila značajno manja i u odnosu na d-FFR dobijenu nakon davanja adenzina ($0,70 \pm 0,07$ vs. $0,78 \pm 0,09$, $p = 0,007$).



Slika 5.10. Stubičasti dijagrami: A: konvencionalne frakcione rezerve protoka (FFR), i B. dijastolne frakcione rezerve protoka (d-FFR), u bazalnim uslovima (BL), nakon iv. davanja adenzina (ADO), i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax), u grupi bolesnika sa miokardnim mostom (MM) sa i bez objektivno dokazane ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu. SEHO- - grupa bolesnika sa miokardnim mostom bez ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu; SEHO+ - grupa bolesnika sa miokardnim mostom sa ishemijom miokarda na stres-ehokardiografskom testu. * $p < 0,005$ vs. bazalni uslovi (BL); † $p < 0,05$ vs. adenzin (ADO).

Rezultati naše studije su pokazali da se dobutaminom indukovana maksimalna hiperemija postiže pri dozi dobutamina $>20 \mu\text{g/kg/min}$ bez obzira na prisustvo ili odsustvo ishemije miokarda, što je u saglasnosti sa prethodnim istraživanjima Bartunek-a i sar. i Petropoulakis i sar., koji su takodje pokazali da dobutamin u dozi $>20 \mu\text{g/kg/min}$ ima isti efekat na mikrocirkulaciju kao i adenzin, a da se sa daljim povećanjem doze ubrzava samo HR i povećava RPP^{87,140-144,167-170}. Drugo, još važnije, otkrili smo i da na značajno manju vrednost d-FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa u grupi SEHO pozitivnih bolesnika ne utiče samo dobutaminom postignuta maksimalna hiperemija, već i neki drugi faktor ili faktori.

U ovoj studiji pokazano je da je, pored MLD u fazi rane diastole i procenta DS intramiokardnog segmenta arterije u fazi rane i kasne diastole, koji su izmereni tokom izvodjenja dobutaminskog testa, i d-FFR dobijena primenom visokih doza dobutamina bila nezavisni prediktor ishemije miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa MM (Tabela 4.91., i Tabela 4.92.). Ovo je prva studija koja je pokazala da je d-FFR dobijena primenom dobutaminskog testa, a ne primenom adenzina, bolja u predikciji ishemije miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa izolovanim MM. ROC analizom smo utvrdili da granična vrednost d-FFR dobijena nakon iv. davanja visokih doza dobutamina $\leq 0,76$ predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje ishemije miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa MM, sa senzitivnošću od 95% i specifičnošću od 95%, pozitivnom prediktivnom vrednošću od 90%, i negativnom prediktivnom vrednošću od 98% (Tabela 4.84.). Ukupna dijagnostička vrednost testa je iznosila 95%. Ova granična vrednost d-FFR nakon davanja visokih doza dobutamina za procenu funkcionalne značajnosti MM je ista kao i granična vrednost d-FFR nakon davanja adenzina za procenu funkcionalne značajnosti fiksne koronarne stenozе kako je to pokazano u studiji objavljenoj u časopisu *Circulation* 2000. godine od strane Abe i sar¹⁷⁵. U toj studiji pokazano je da d-FFR nakon iv. davanja adenzina za datu graničnu vrednost 0,76 ima veću senzitivnost i istu specifičnost za otkrivanje funkcionalno značajne fiksne koronarne stenozе u odnosu na konvencionalni FFR za datu graničnu vrednost 0,75, odnosno da značajno smanjuje broj lažno negativnih nalaza (Sn: 96% vs. 83%; Sp: 100% vs. 100%)¹⁷⁵. To je i logično, jer je poznata činjenica da se protok krvi kroz koronarne arterije dominantno odvija u dijasoli (80-85%), a samo manjim delom u sistoli (15-20%), što naročito važi za LAD. Drugo, iz ovih rezultata proizilazi zaključak da je ishemija miokarda univerzalan fenomen, bez obzira o kom se tipu koronarne lezije radi (fiksna stenozа, miokardni most, ili koronarna ektazija).

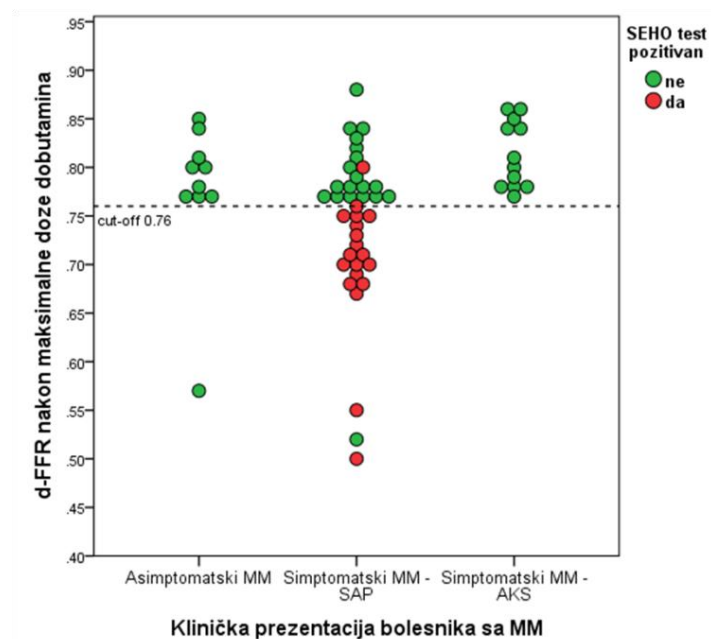
Medjutim, merenje d-FFR tokom izvodjenja adenozijskog testa nikada nije zaživelo u kliničkoj praksi, jer je granična vrednost konvencionalne i d-FFR za otkrivanje funkcionalno značajne fiksne koronarne stenozе praktično ista (0,75 vs. 0,76)¹⁷⁵. Sa druge strane, u našoj studiji smo pokazali da konvencionalna FFR dobijena primenom dobutaminskog testa nema dovoljnu senzitivnost i specifičnost za otkrivanje funkcionalno značajnog MM zbog velikog uticaja smanjenja ili negativizacije sistolnog gradijenta pritiska u nivou MM tokom davanja visokih doza dobutamina, naročito u grupi SEHO pozitivnih bolesnika. Isto tako, pokazali smo da na vrednost d-FFR nakon davanja visokih doza dobutamina ne utiče sistolni gradijent pritiska, već da zavisi samo od dijastolnog gradijenta pritiska. Zato je kod bolesnika sa MM neophodno merenje d-FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa koje se postiže isključivanjem sistolne komponente srčanog ciklusa i uklanjanjem uticaja smanjenog ili negativnog sistolnog gradijenta pritiska na vrednost FFR-a. Značaj d-FFR za procenu funkcionalne značajnosti MM je utoliko veći ako se ima u vidu da su novija istraživanja pokazala da klinički simptomi i objektivni znaci miokardne ishemije kod bolesnika sa ovom anomalijom koronarne arterije značajno koreliraju sa maksimalnim stepenom redukcije lumena intramiokardnog segmenta arterije u dijastoli, a ne sa maksimalnim stepenom njene sistolne kompresije⁹¹.

Samo je kod 1 bolesnika sa objektivno dokazanom ishemijom miokarda na SEHO testu d-FFR nakon davanja maksimalne doze dobutamina iznosila 0,80, dok je kod samo 2 bolesnika bez ishemije miokarda d-FFR iznosila 0,57 i 0,52. Kod ova 2 bolesnika bez ishemije miokarda d-FFR nakon davanja adenozijskog testa iznosila 0,53 i 0,70, dok je konvencionalna FFR nakon davanja adenozijskog testa i maksimalne doze dobutamina iznosila 0,71 i 0,74, odnosno 0,80 i 0,70. Medjutim, CFR i IMR izmereni metodom termodilucije su kod ova 2 bolesnika bili normalni (CFR: 2,34 i 2,60; IMR: 18 i 17). Ova diskordantnost izmedju FFR i CFR-a je najverovatnije posledica različitih brzina protoka krvi u bazalnim uslovima i naročito pri postizanju maksimalne hiperemije²⁵⁰⁻²⁵³. U JUSTIFY-CFR studiji, 4,1% bolesnika sa angiografski i funkcionalno neznačajnom stenozom i normalnom CFR (2,84±0,54) je imalo paradoksalno nisku FFR (<0,75), koja je bila posledica Bernoulli-jevog fenomena prema kome se sa naglim povećanjem brzine protoka tečnosti (krvi) kroz suženje neke cevi (koronarna stenozа), istovremeno smanjuje pritisak kako bi se zadovoljio zakon o održanju energije^{250,254-255}. Zbog smanjenja pritiska distalno do stenozе, povećava se gradijent pritiska, što dovodi do značajnog pada FFR^{250,254-255}. U JUSTIFY-CFR studiji je takodje pokazano i da instantaneous wave-free ratio (iFR) bolje korelira sa CFR u odnosu na FFR²⁵⁰. Instantaneous wave-free ratio (iFR) predstavlja odnos izmedju srednjeg aortnog krvnog

pritiska (iPa) i srednjeg distalnog intrakoronarnog pritiska (iPd) izmerenih tokom wave-free perioda u bazalnim uslovima, odnosno perioda dijastole kada je mikrovaskularna rezistencija minimalna i konstantna²⁵⁰. Dokazano je da je brzina koronarnog protoka izmerena tokom celog srčanog ciklusa pri maksimalnoj hiperemiji tokom davanja adenzina bila značajno veća u odnosu na brzinu koronarnog protoka koja je izmerena tokom wave-free perioda u bazalnim uslovima samo kod funkcionalno neznačajnih stenoza (FFR >0,75), dok je kod funkcionalno značajnih stenoza (FFR ≤0,75) brzina koronarnog protoka bila ista bez obzira na uslove merenja (bazalni uslovi, nakon davanja adenzina)²⁵⁰. Studija IDEAL je praktično potvrdila rezultate JUSTIFY-CFR studije da je za paradoksalno smanjenje FFR kod bolesnika sa angiografski i funkcionalno neznačajnom stenozom odgovorno veliko povećanje brzine koronarnog protoka pri maksimalnoj hiperemiji tokom davanja adenzina, kao i da iFR bolje korelira sa CFR²⁵¹. Na osnovu rezultata prethodnih studija, danas se kod bolesnika kod kojih postoji diskordantnost između FFR i CFR, preporučuje izvodjenje iFR. Međutim, u našoj studiji, nismo mogli da potvrdimo rezultate prethodnih studija na naša dva bolesnika sa lažno pozitivnom FFR jer prema dizajnu studije nismo izvodili iFR, niti smo merili CFR intrakoronarnom Doppler žicom kao što je to bio slučaj u prethodno navedenim studijama.

Efekat “usisavanja” i “overshooting” efekat koji su se pojavljivali tokom izvodjenja dobutaminskog testa nisu imali uticaja na pojavu ishemije miokarda na SEHO testu (SEHO vs. efekat “usisavanja”: $X^2=0,019$, $p=1,000$; SEHO vs. “overshooting” efekat: $X^2=2,792$, $p=0,126$). Nije utvrđena ni značajna razlika u srednjim vrednostima efekta “usisavanja” između dve ispitivane grupe bolesnika (12 ± 8 vs. 16 ± 7 mmHg, $t=-1,505$, $p=0,139$).

Kad uporedimo dobijenu graničnu vrednost sa kliničkom prezentacijom bolesnika sa MM, vidimo da je d-FFR dobijena primenom visokih doza dobutamina bila značajno manja i ispod granične vrednosti d-FFR samo u grupi bolesnika koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične i atipične) i objektivno dokazanu ishemiju miokarda na SEHO testu (Slika 5.11). Ranije smo već pomenuli da je SEHO test bio pozitivan isključivo u grupi simptomatskih bolesnika sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris, dok je u grupi simptomatskih bolesnika koji su imali AKS, kao i u grupi asimptomatskih bolesnika, SEHO test bio negativan za ishemiju miokarda. *Ovi rezultati potvrđuju naš prethodni zaključak zasnovan na analizi angiografskih parametara pomoću kvantitativne koronarne angiografije da u nastanku akutne ishemije miokarda kod bolesnika sa MM učestvuju neki drugi mehanizmi.*



Slika 5.11. Dijastolna frakciona rezerva protoka (d-FFR) nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax) u odnosu na kliničku prezentaciju i rezultate stres-ehokardiografskog testa (SEHO) kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM). Asimptomatski MM - grupa bolesnika sa MM koji nisu imali kliničke simptome i objektivne znake ishemijske miokarda; Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta.

Na osnovu rezultata naše studije, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. dobutaminom indukovana maksimalna hiperemija postiže se pri dozi dobutamina >20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ bez obzira na prisustvo ili odsustvo ishemijske miokarda, odnosno dobutamin u dozi >20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ima isti efekat na mikrocirkulaciju kao i adenozin. Drugo, još važnije, otkrili smo i da na značajno manju vrednost d-FFR tokom izvođenja dobutaminskog testa kod bolesnika sa MM i objektivno dokazanom ishemijskom miokarda ne utiče samo dobutaminom postignuta maksimalna hiperemija, već i neki drugi faktor ili faktori;
2. konvencionalna i d-FFR dobijena primenom adenozinskog testa, kao i konvencionalna FFR dobijena primenom dobutaminskog testa, imaju malu senzitivnost i specifičnost za otkrivanje funkcionalno značajnog MM;

3. *smanjenje ili negativizacija sistolnog gradijenta pritiska u nivou MM, naročito kod bolesnika sa objektivno dokazanom ishemijom miokarda, ima značajan i negativan uticaj na vrednost konvencionalne FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa, i predstavlja glavni uzrok nemogućnosti konvencionalne FFR da proceni funkcionalnu značajnost MM;*
4. *procena funkcionalne značajnosti MM može se postići merenjem d-FFR samo nakon inotropne stimulacije dobutaminom koja se postiže isključivanjem sistolne komponente srčanog ciklusa i uklanjanjem uticaja smanjenog ili negativnog sistolnog gradijenta pritiska na vrednost FFR-a;*
5. *dijastolna FFR dobijena primenom dobutaminskog testa, a ne primenom adenozina, je bolja u predikciji ishemije miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa izolovanim MM. Dijastolna FFR dobijena primenom dobutaminskog testa je jedan od nezavisnih prediktora ishemije miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa MM. Granična vrednost d-FFR $\leq 0,76$ dobijene primenom visokih doza dobutamina imala je najbolju senzitivnost (95%), specifičnost (95%), pozitivnu prediktivnu vrednost (90%) i negativnu prediktivnu vrednost (98%) za otkrivanje funkcionalno značajnog (ishemijskog) MM. Ova granična vrednost d-FFR dobijene primenom dobutamina za procenu funkcionalne značajnosti MM je ista kao i granična vrednost d-FFR dobijene primenom adenozina za procenu funkcionalne značajnosti fiksne koronarne stenozе, što upućuje na zaključak da je ishemija miokarda univerzalan fenomen, bez obzira o kom se tipu koronarne lezije radi (fiksna stenozа, miokardni most, ili koronarna ektazija).*
6. *efekat "usisavanja" i overshooting" efekat ne utiču na pojavu ishemije miokarda kod bolesnika sa MM;*
7. *konvencionalna i d-FFR dobijena primenom adenozinskog i dobutaminskog testa nije prediktor akutne ishemije miokarda kod bolesnika sa MM; i*
8. *u nastanku akutne ishemije miokarda kod bolesnika sa MM učestvuju neki drugi mehanizmi.*

ODNOS IZMEĐU KONVENCIONALNE I DIJASTOLNE FRAKCIONE REZERVE PROTOKA DOBIJENE NAKON IV. DAVANJA ADENOZINA I DOBUTAMINA I ANGIOGRAFSKIH KARAKTERISTIKA MIOKARDNIH MOSTOVA. Tradicionalno i najčešće, kardiolozi donose kliničke zaključke o patofiziološkim razlozima miokardne ishemije i perfuzije na osnovu kliničkih simptoma bolesnika, neinvazivnih testova za provokaciju miokardne ishemije i morfološko-luminografskih podataka koje nam pruža koronarna angiografija. Kvantitativna koronarna angiografija je metoda koja je prevazišla najznačajnija ograničenja vizuelnog očitavanja angiograma – nepreciznost i varijabilnost merenja; i na taj način je postala metoda koja je neophodna za bilo koju vrstu ponavljanih, naučnih merenja. U velikim grupama bolesnika, postoji uvek značajna korelacija između kvantitativne koronarne angiografije i funkcionalnih, fizioloških parametara, međutim, kod pojedinačnih bolesnika u slučajevima intermedijarne stenozе postoji velika varijabilnost nalaza²⁵⁶⁻²⁵⁸. Sa druge strane, još uvek nema dovoljno podataka o tome da li postoji i kolika je jačina veze između kvantitativne koronarne angiografije i fizioloških parametara kao što su CFR i FFR kod bolesnika sa izolovanim MM. Schwartz i sar. su prvi i jedini do sada pokazali da klinička prezentacija ishemijske bolesti srca kod ovih bolesnika ne korelira sa maksimalnim stepenom sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD ($r=0,32$, $p=0,63$), već sa maksimalnim stepenom redukcije lumena arterije u sredini dijastole ($r=0,95$, $p<0,001$)⁹¹. Park i sar. su potom kod 18 bolesnika sa izolovanim MM pokazali da tokom izvođenja dobutaminskog testa postoji značajna negativna korelacija d-FFR sa procentom DS intramiokardnog segmenta arterije u dijastoli ($r=-0,58$, $p=0,04$), ali ne i sa procentom DS u sistoli²⁴⁸. U našoj studiji je po prvi put radjena veoma detaljna analiza angiografskih karakteristika MM. Svi angiografski parameteri (MLD, procenat DS, i procenat AS intramiokardnog segmenta arterije) su mereni u 4 tačke (sistola, rana-, srednja-, kasna-dijastola) i 3 uslova (bazalni uslovi, nakon iv. davanja adenzina, i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina), što znači da je po jednom bolesniku uradjeno 12 merenja, odnosno ukupno 720 merenja u celoj studijskoj grupi ($12*60=720$). U našoj studiji, nije utvrđena značajna korelacija između konvencionalne FFR nakon davanja adenzina i maksimalne doze dobutamina sa jedne strane, i bilo kog angiografskog parametra izmerenog u svim uslovima merenja sa druge (Tabela 4.86.). Takodje, nije postojala ni značajna korelacija između d-FFR nakon davanja adenzina i i bilo kog angiografskog parametra izmerenog u svim uslovima merenja (Tabela 4.86.). Medjutim, postojala je značajna korelacija između d-FFR dobijenog primenom visokih doza dobutamina sa MLD intramiokardnog segmenta u svim fazama dijastole izmerenim u bazalnim uslovima, kao i sa

MLD i procentom DS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama dijastole izmerenim nakon davanja Ntg-a i nakon davanja maksimalne doze dobutamina. Pri tome, najjača korelacija postojala je između d-FFR nakon davanja dobutamina sa jedne strane, i MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama dijastole sa druge, izmerenim upravo nakon davanja dobutamina (Tabela 4.86.). Ono što je važno istaći, jeste da nije postojala značajna korelacija između konvencionalne i d-FFR dobijenih primenom adenozina i dobutamina i MLD i procenta DS intramiokardnog segmenta arterije koji su izmereni u svim uslovima merenja.

Ovo je prva studija koja je pokazala da su MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije izmereni u fazi rane dijastole nakon davanja maksimalne doze dobutamina bili jedini nezavisni prediktori d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa (Tabela 4.87.). Odnosno, pokazano je da na vrednost d-FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa najviše utiče dekompresija intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli (Tabela 4.87.). S obzirom da korelacija između d-FFR i MLD u ranoj dijastoli ima pozitivan predznak, to znači da se sa smanjenjem MLD intramiokardnog segmenta arterije tokom davanja dobutamina, vrednost d-FFR smanjuje (Tabela 4.86.) I obrnuto, s obzirom da korelacija između d-FFR i procenta DS u ranoj dijastoli ima negativan predznak, to znači da se sa povećanjem procenta DS intramiokardnog segmenta arterije tokom davanja dobutamina, vrednost d-FFR takodje smanjuje (Tabela 4.86.). Ovi rezultati potvrđuju naš prethodni zaključak zasnovan na analizi angiografskih parametara pomoću kvantitativne koronarne angiografije da je jedan od najvažnijih uzroka ishemijske miokarda na SEHO test kod bolesnika sa MM značajna kompresija intramiokardnog segmenta arterije upravo u ranoj dijastoli. Pri tome, pokazano je da je kompresija intramiokardnog segmenta arterije u ranoj dijastoli koja je >50% DS tokom davanja dobutamina jedan od nezavisnih prediktora ishemijske miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa MM.

Ako ishemijsku miokarda prikažemo kroz vrednost d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa i predstavimo je kao dihotomnu kategorijsku varijablu (0 = >0,76; 1 = ≤0,76), ROC analizom dobijamo iste granične vrednosti MLD ≤1,06 mm u ranoj dijastoli i procenta DS intramiokardnog segmenta arterije ≥55% u ranoj dijastoli izmerene nakon davanja visokih doza dobutamina, koje najbolje diskriminišu bolesnike sa MM sa i bez ishemijske miokarda prema vrednostima d-FFR dobijenog nakon davanja dobutamina, sa nešto manjom senzitivnošću i praktično istom specifičnošću u odnosu na diskriminaciju bolesnika sa i bez ishemijske miokarda prema rezultatima SEHO testa (Tabela 5.3.). Razlog za to je odlično slaganje između 2 dijagnostička testa u proceni ishemijske miokarda koji su

predstavljani kao dihotomne kategorijske varijable: d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa ($0 = >0,76$; $1 = \leq 0,76$) i rezultata SEHO testa ($0 =$ nema ishemije; $1 =$ ima ishemije) - kappa vrednost 0,886, $p < 0,001$.

Tabela 5.3. ROC analiza. Dijagnostička vrednost minimalnog luminalnog dijametra (MLD) i procenta dijametra stenozе (DS) intramiokardnog segmenta arterije u ranoj dijastoli nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u diferencijaciji bolesnika sa i bez ishemije miokarda prema vrednostima dijastolne frakcione rezerve protoka dobijene primenom dobutaminskog testa (d-FFR DOBmax). Poredjenje sa rezultatima stres-ehokardiografskog (SEHO) testa.

Varijable	Ishod	AUC	SE	p vrednost	95% CI		Granična vrednost	Sn (%)	Sp (%)
					Donja granica	Gornja granica			
MLD MM (DOBmax) - rana dijastola	SEHO+	0,933	0,034	<0,001	0,866	1,000	1,06 mm	84 %	90%
%DS MM (DOBmax) - rana dijastola	SEHO+	0,931	0,032	<0,001	0,868	0,993	55 %	90 %	85 %
MLD MM (DOBmax) - rana dijastola	d-FFR DOBmax $\leq 0,76$	0,876	0,050	<0,001	0,778	0,974	1,06 mm	75 %	87 %
%DS MM (DOBmax) - rana dijastola	d-FFR DOBmax $\leq 0,76$	0,898	0,046	<0,001	0,807	0,989	55 %	85 %	85 %

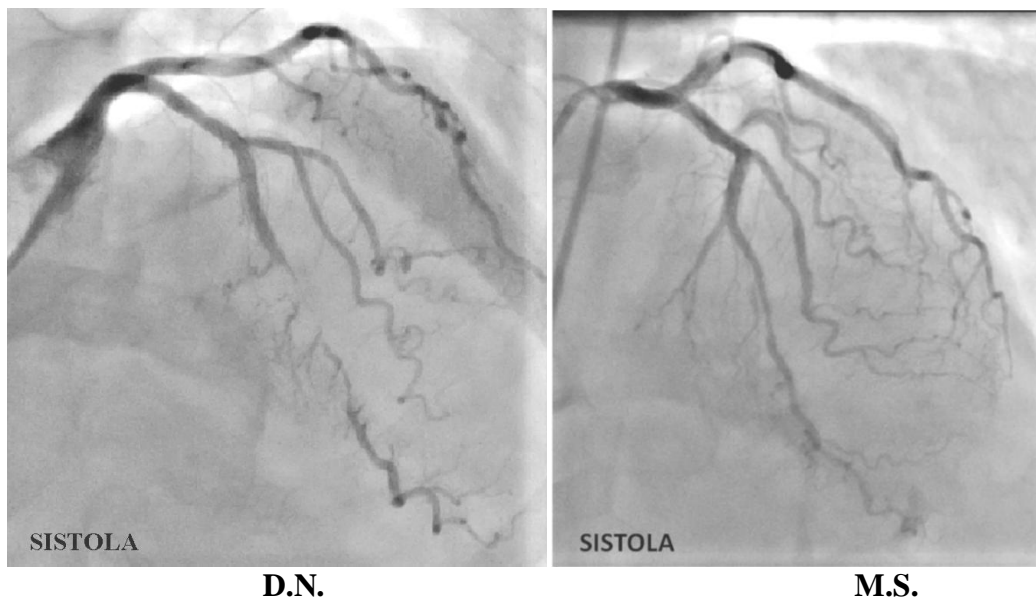
MLD - minimalni luminalni dijametar; %DS - procenat dijametra stenozе; MM - miokardni most; DOBmax - nakon maksimalne doze dobutamina; SEHO+ - ishemija miokarda na stres-ehokardiografskom testu; d-FFR DOBmax - dijastolna frakciona rezerva protoka nakon iv. aplikacije maksimalne doze dobutamina. AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; CI - interval poverenja; Sn - senzitivnost; Sp - specifičnost.

Rezultati u našoj studiji predstavljaju još jedan direktan dokaz da na pojavu ishemije miokarda kod bolesnika sa MM utiče način dekompresije intramiokardnog segmenta arterije, a ne stepen njegove sistolne kompresije. Ako je dekompresija u nivou MM značajno oštećena, odnosno ako je ona značajno usporena i nepotpuna, onda će i odredjen stepen kompresije arterije postojati i u ostalim fazama dijastole, naročito u fazi rane dijastole. U koronarnoj arteriji sa MM, koronarni protok u segmentu arterije distalno do ove anomalije dostiže svoj maksimum upravo u fazi rane dijastole^{81-83,86-88}, dok u koronarnoj arteriji sa i bez fiksne stenozе ovaj protok dostiže maksimum u sredini dijastole. Ukoliko je dekompresija intramiokardnog segmenta LAD značajno oštećenja i kompresija arterije u nivou MM zahvata i fazu rane dijastole, što je naročito izraženo pri fizičkom naporu i ubrzanoj srčanoj frekvenciji usled skraćanja dijastole, može doći do značajnog smanjenja „ranog“ dijastolnog

protoka krvi u segmentu arterije distalno od MM, što prouzrokuje smanjenje „rane“ perfuzije miokarda, naročito njegovog subendokardnog sloja, i posledične ishemije^{19,89-90}. Prema Lance Gould-u i Nils Johnson-u, ishemija miokarda kod bolesnika sa MM je posledica dva istovremena efekta: 1. ubrzanja srčanog rada i skraćenje dijastole u uslovima povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema, i 2. smanjenja „ranog“ dijastolnog protoka krvi i „rane“ dijastolne perfuzije miokarda, odnosno njegovog subendokardnog sloja⁹⁰. Na osnovu rezultata naše studije, možemo dopuniti saznanja Lance Gould-a i Nils Johnson-a da na pojavu ishemije miokarda kod bolesnika sa MM, pored prethodna dva efekta, utiče i treći, a to je značajno oštećenja dekompresija intramiokardnog segmenta arterije koja dovodi do značajne kompresije arterije i u fazi rane dijastole (>50% DS), što je naročito izraženo pri fizičkom naporu i ubrzanjnoj srčanoj frekvenciji.

U prethodnom poglavlju smo izveli zaključak da se dobutaminom indukovana maksimalna hiperemija postiže pri dozi dobutamina >20 µg/kg/min bez obzira na prisustvo ili odsustvo ishemije miokarda, ali i da na značajno manju vrednost d-FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa kod bolesnika sa MM i objektivno dokazanom ishemijom miokarda ne utiče samo postignuta maksimalna hiperemija, već i neki drugi faktor ili faktori. Prethodno smo analizom angiografskih parametara pomoću kvantitativne koronarne angiografije pokazali da su MLD u ranoj dijastoli, i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije u fazi rane i kasne dijastole, izmereni tokom izvodjenja dobutaminskog testa najvažniji nezavisni angiografski prediktori ishemije miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa MM. Kod bolesnika sa MM koji imaju objektivno dokazanu ishemiju miokarda, MM se pri inotropnoj i hronotropnoj stimulaciji dobutaminom ponaša kao fiksna koronarna stenozna zbog značajnog oštećenja dekompresije intramiokardnog segmenta arterije. S obzirom da su MLD $\leq 1,0$ mm i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije >50% izmereni u fazi rane dijastole nakon davanja visokih doza dobutamina bili jedini nezavisni prediktori ishemijske vrednosti d-FFR ($\leq 0,76$) dobijenog primenom dobutaminskog testa i ishemije miokarda na SEHO testu, to znači da je upravo oštećena, odnosno usporena i nepotpuna dekompresija arterije u nivou MM, dodatni faktor koji utiče na smanjenje d-FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa. Ovi rezultati potvrđuju naš prethodni zaključak zasnovan na analizi angiografskih parametara pomoću kvantitativne koronarne angiografije da dobutamin ima glavnu ulogu u ispitivanju načina dekomompresije intramiokardnog segmenta arterije tokom povećanih metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom u uslovima povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema (fizički ili emotivni stres).

Odnos između angiografskih i invazivnih funkcionalnih parametara kod bolesnika sa izolovanim MM je daleko kompleksniji s obzirom da se radi o dinamičnoj, tranzitornoj stenozu, a ne o fiksnoj koronarnoj stenozu. Kao ilustraciju ovoga odnosa prikazujemo i pojedinačne primere bolesnika sa različitim stepenom sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD koji imaju i različit fiziološki značaj (Slika 5.12.).



	D.N.	M.S.
SEHO test:	negativan	pozitivan
%DS MM (DOBmax) - sistola:	98%	86%
%DS MM(DOBmax) - rana dijastola:	60%	67%
%DS MM (DOBmax) - sredina dijastole:	34%	46%
%DS MM (DOBmax) - kasna dijastola:	26%	44%
FFR ADO:	0,82	0,83
FFR DOBmax:	0,80	0,79
d-FFR ADO:	0,83	0,79
d-FFR DOBmax:	0,78	0,67
CFR _{thermo}	2,68	3,69
IMR	27	13

Slika 5.12. Primeri 2 bolesnika sa različitim stepenom sistolne kompresije intramiokardnog segmenta leve prednje descendentne koronarne arterije (LAD) koji imaju i različit fiziološki značaj. Uočava se da je procenat dijametara stenozu (%DS) intramiokardnog segment arterije (MM) u sistoli veći kod bolesnika koji nije imao objektivno dokazanu ishemiju miokarda na stres-ehokardiografskom testu, dok je %DS MM tokom dijastole bio veći kod bolesnika koji je imao objektivno dokazanu ishemiju miokarda. Kod ovog bolesnika je i značajno manja vrednost dijastolne frakcione rezerve protoka (d-FFR) nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax), ali ne i vrednost konvencioanlne frakcione rezerve protoka (FFR). SEHO – stres-ehokardiografski test; DS – dijametar stenozu; MM – miokardni most; FFR – konvencionalna frakciona rezerva protoka; d-FFR – dijastolna frakciona rezerva protoka; ADO – nakon iv. davanja adenzina; DOBmax – nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina; CFR_{thermo} - koronarna rezerva protoka dobijena nakon iv. adavanja adenzina; IMR – indeks mikrovaskularne rezistencije dobijena nakon iv. davanja adenzina.

Na osnovu rezultata naše studije, mogu se izvesti sledeći zaključci:

- 1. stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije ne utiče na vrednost konvencionalne i d-FFR dobijene primenom adenozijskog i dobutaminskog testa kod bolesnika sa MM;*
- 2. minimalni luminalni dijametar (MLD) i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije izmereni u fazi rane dijastole nakon davanja visokih doza dobutamina su najvažniji nezavisni prediktori d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa;*
- 3. bolesnici čiji je MLD u ranoj dijastoli $\leq 1,00$ mm, odnosno čiji je procenat DS intramiokardnog segmenta arterije u ranoj dijastoli $\geq 55\%$, izmereni tokom izvodjenja dobutaminskog testa, verovatnije će imati vrednost d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa $\leq 0,76$, i samim tim ishemiju miokarda.*
- 4. na vrednost d-FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa kod bolesnika sa MM utiču dobutaminom indukovana maksimalna hiperemija i način dekompresije intramiokardnog segmenta arterije, naročito kod bolesnika sa objektivno dokazanom ishemijom miokarda na SEHO testu;*
- 5. pojava ishemije miokarda kod bolesnika sa MM posledica je tri istovremena efekta: 1. ubrzanja srčanog rada i skraćanja dijastole u uslovima povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema, 2. značajno oštećene dekompresije intramiokardnog segmenta arterije koja dovodi do značajne kompresije arterije i u fazi rane dijastole ($>50\%$ DS), i 3. smanjenja "ranog" dijastolnog protoka krvi i "rane" dijastolne perfuzije miokarda, odnosno njegovog subendokardnog sloja;*
- 6. dobutamin ima glavnu ulogu u ispitivanju načina dekompresije intramiokardnog segmenta arterije tokom povećanih metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom u uslovima povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema (fizički ili emotivni stres), i to je nova uloga dobutamina u evaluaciji funkcionalne značajnosti MM.*

KORONARNA REZERVA PROTOKA I INDEKS MIKROVASKULARNE REZISTENCIJE DOBIJENI NAKON IV. DAVANJA ADENOSINA KOD BOLESNIKA SA MIOKARDNIM MOSTOM: ODNOS SA KONVENCIONALNOM I DIJASTOLNOM FRAKCIONOM REZERVOM PROTOKA. Frakciona rezerva protoka (FFR) dobijena primenom adenzinskog testa ispituje značajnost lezije na nivou epikardijalne koronarne arterije i predstavlja zlatni standard za procenu funkcionalne značajnosti stenozne koronarne arterije. Međutim, u studiji FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) 2 pokazano je da je periodu praćenja od 2 godine oko 9% bolesnika sa normalnim vrednostima konvencionalne FFR ($>0,80$) dobijene primenom adenzinskog testa imalo neželjene ishemijske kardiovaskularne događaje, naročito potrebu za urgentnom ili elektivnom revaskularizacijom miokarda²⁵⁹. Koronarna rezerva protoka (CFR) i indeks mikrovaskularne rezistencije (IMR) dobijeni metodom termodilucije nakon davanja adenzina kod ovih bolesnika mogu da pruže dodatne informacije u pogledu stanja koronarne cirkulacije, gde CFR ispituje značajnost i epikardijalne koronarne lezije i mikrocirkulacije, a IMR stanje mikrocirkulacije²⁶⁰⁻²⁶¹. Međutim, CFR je zavistan od hemodinamskih i fizioloških parametara kao što su srčana frekvencija, arterijski krvni pritisak i kontraktilnost miokarda koji naročito utiču na varijacije bazalnog koronarnog protoka, dok je IMR nezavisan od ovih parametara^{146-153,261}. Zato je IMR pouzdaniji pokazatelj stanja mikrocirkulacije u odnosu na CFR²⁶².

U ovoj studiji, postojala je značajna negativna korelacija između CFR i IMR koji su dobijeni metodom termodilucije ($r=-0,596$, $p<0,001$), što znači da se sa smanjenjem CFR, povećava IMR, i obrnuto (Slika 4.39.). Takođe, postojala je značajna, ali umerena i pozitivna korelacija između IMR i konvencionalne FFR nakon iv. davanja adenzina, ali ne i sa ostalim fiziološkim parametrima ($r=0,296$, $p=0,027$) (Tabela 4.73.). Nije utvrđena značajna korelacija između CFR sa jedne strane, i konvencionalne i dijastolne FFR nakon davanja adenzina i maksimalne doze dobutamina sa druge (Tabela 4.73.). S obzirom da je IMR kvantitativni indeks stanja mikrocirkulacije, rezultati naše studije ukazuju na to da su promene na nivou intramiokardnih arteriola značajno uticale na vrednost CFR i umereno uticale na vrednost konvencionalne FFR dobijene primenom adenzina. To znači da je CFR bila značajno manja a konvencionalna FFR nakon davanja adenzina umereno veća kod bolesnika sa mikrovaskularnom disfunkcijom i povećanjem mikrovaskularne rezistencije. Međutim, ono što je još važnije, u ovoj studiji je pokazano da CFR i IMR nisu imali uticaja na vrednost konvencionalne i d-FFR dobijene primenom dobutamina. Pinto i sar. su takođe utvrdili značajnu i pozitivnu korelaciju između konvencionalne FFR nakon davanja

adenozina i IMR ($r=0,451$, $p<0,001$), ali ne i između konvencionalne FFR i CFR ($r=0,171$, $p=0,105$)²⁶³. Međutim, studija Lee i sar. nije pokazala značajnu korelaciju između konvencionalne FFR nakon davanja adenzina i IMR ($r=0,01$, $p=0,62$)²⁶⁴. Ipak, u obe studije je postojao visok procenat (26-33%) bolesnika sa angiografski neznčajnom stenozom i normalnim vrednostima konvencionalne FFR ($>0,80$) dobijene primenom adenzinskog testa koji su imali i visok IMR, što upućuje na zaključak da je pojava kliničkih simptoma i ishemije miokarda kod ovih bolesnika najverovatnije bila posledica mikrovaskularne disfunkcije (mikrovaskularna angina)²⁶³⁻²⁶⁴. Prethodne studije su takodje pokazale da je kod bolesnika koji su imali angiografski neznčajnu stenozu ali i vrednost konvencionalne FFR nakon iv. davanja adenzina $\leq 0,80$, IMR bio uglavnom nizak, a da su nezavisni prediktori ishemijske vrednosti FFR bili muški pol, angiografski značajna stenozna koronarne arterije (procenat DS $\geq 50\%$), LAD i životna dob²⁶³⁻²⁶⁴. Nezavisni prediktori visokog IMR-a su bili ženski pol, prethodni infarkt miokarda, desna koronarna arterija (RCA), i gojaznost²⁶³⁻²⁶⁴. Obe studije su zaključile da je kod bolesnika sa vrednošću konvencionalne FFR $\leq 0,80$, normalnom CFR i normalnim IMR, funkcija intramiokardnih arteriola očuvana²⁶³⁻²⁶⁴. Suprotno, kod bolesnika sa vrednošću konvencionalne FFR $>0,80$, smanjenom CFR i povećanim IMR, funkcija intramiokardnih arteriola je oštećena, odnosno postoji mikrovaskularna disfunkcija i mikrovaskularna angina²⁶³⁻²⁶⁴. Pokazano je da upravo ovi bolesnici (sa normalnom konvencionalnom FFR nakon davanja adenzina, smanjenom CFR i povećanim IMR) imaju najlošiju prognozu, bez obzira na razliku u kliničkim i angiografskim karakteristikama²⁶⁵⁻²⁶⁷. Međutim, kod bolesnika sa izolovanim MM adenzin je insuficijentan u proceni funkcionalne značajnosti MM, što znači da CFR u kombinaciji sa IMR tokom izvodjenja adenzinskog testa ima dominantnu ulogu u evaluaciji stanja mikrocirkulacije, ali ne i stanja na nivou epikardijalne koronarne arterije.

Na osnovu rezultata naše studije, mogu se izvesti sledeći zaključci: 1. mikrovaskularna funkcija procenjena pomoću indeksa mikrovaskularne rezistencije (IMR) ima značajan i negativan uticaj na vrednost CFR i umeren pozitivan uticaj na vrednost konvencionalne FFR dobijene primenom adenzinskog testa; 2. CFR u kombinaciji sa IMR tokom izvodjenja adenzinskog testa ima dominantnu ulogu u evaluaciji stanja mikrocirkulacije, ali ne i stanja na nivou epikardijalne koronarne arterije; i 3. mikrovaskularna funkcija procenjena pomoću indeksa mikrovaskularne rezistencije (IMR) ne utiče na vrednost konvencionalne i d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa, kao ni na vrednost d-FFR dobijene primenom adenzinskog testa.

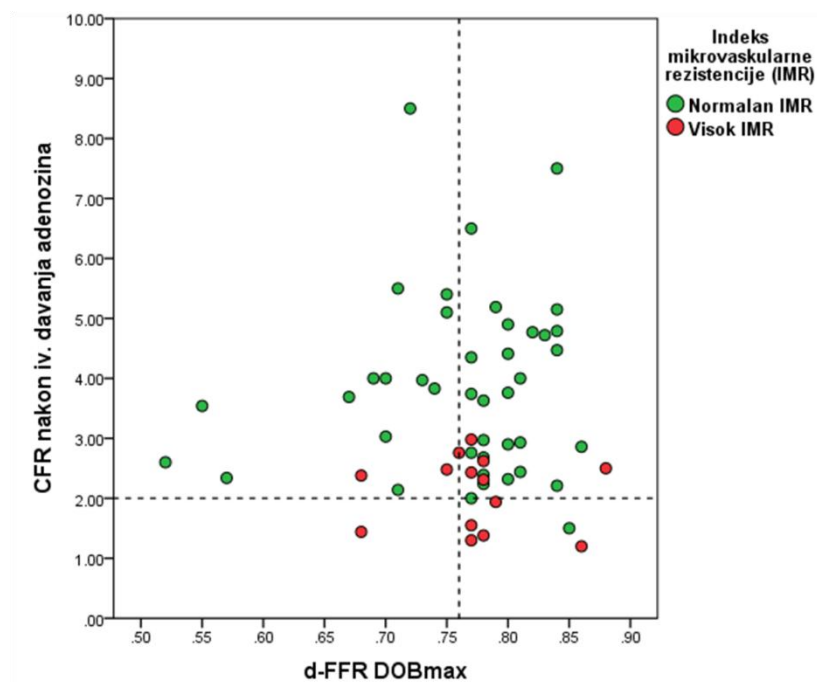
ODNOS KORONARNE REZERVE PROTOKA I INDEKSA MIRKOVASKULARNE REZISTENCIJE SA KLINIČKOM PREZENTACIJOM, OBJEKTIVNO DOKAZANOM ISHEMIJOM MIOKARDA NA STRES-EHOKARDIOGRAFSKOM TESTU I ANGIOGRAFSKIM KARAKTERISTIKAMA KOD BOLESNIKA SA MIOKARDNIM MOSTOM. U ovoj studiji, nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrednostima CFR i IMR između bolesnika sa MM sa i bez kliničkih simptoma (Tabela 4.78), kao ni između srednjih vrednosti CFR i IMR u odnosu na kliničku prezentaciju bolesnika sa MM (Tabela 4.79). Nije utvrđena ni značajna korelacija između CFR i IMR sa jedne strane, i bilo kog angiografskog parametra izmerenog u svim uslovima merenja sa druge (Tabela 4.88.). Takođe, nije postojala ni značajna razlika u srednjim vrednostima CFR i IMR između bolesnika sa MM sa i bez ishemijske miokarda na SEHO testu (Tabela 4.85.). Ako ishemijsku miokarda prikažemo kroz vrednost d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa i predstavimo je kao dihotomnu kategorijsku varijablu ($0 = >0,76$; $1 = \leq 0,76$), dobijamo da je IMR bio značajno manji u grupi bolesnika sa ishemijskim vrednostima d-FFR ($\leq 0,76$) dobijene primenom dobutaminskog testa u odnosu na grupu bolesnika sa neishemijskim vrednostima d-FFR ($>0,76$) (Tabela 5.4.). Iako je CFR bio veći u grupi bolesnika sa ishemijskim vrednostima d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa u odnosu na grupu bolesnika sa neishemijskim vrednostima d-FFR, statistička značajnost nije dostignuta (Tabela 5.4.).

Tabela 5.4. Koronarna rezerva protoka i indeks mikrovaskularne rezistencije dobijeni metodom termodilucije nakon iv. aplikacije adenzina u odnosu na vrednosti dijastolne frakcione rezerve protoka kod bolesnika sa MM uključenih u studiju.

	d-FFR DOBmax >0,76 (n=38)	d-FFR DOBmax ≤0,76 (n=18)	Rezultat testiranja
CFR ± SD	3,27 ± 1,46	3,71 ± 1,65	t=-0,994; p=0,324 ^a
IMR ± SD	24,34 ± 12,37	18,72 ± 11,73	Z=-2,090 ; p=0,037 ^b

d-FFR - dijastolna frakciona rezerva protoka; DOBmax - nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina; CFR - koronarna rezerva protoka; IMR - indeks mikrovaskularne rezistencije. U tabeli su prikazane njihove srednje vrednosti i standardna odstupanja. ^aT-test nezavisnih uzoraka; ^bMann-Whitney U test.

U ovoj studiji, granična vrednost IMR koja je definisana kao visoka i koja ukazuje na postojanje mikrovaskularne disfunkcije, određena je prema vrednosti 75 percentila IMR u ukupnoj studijskoj populaciji i iznosila je ≥ 29 U^{263-264,268}. Ovako dobijena granična vrednost IMR je u saglasnosti sa većinom prethodnih studija koje su ispitivale odnos FFR, CFR i IMR kod bolesnika sa hroničnim oblicima ishemijske bolesti srca, i kreće se između 25 i 29 U^{263-264,268}. Prema ovom kriterijumu, ukupno 14 bolesnika (25%) je imalo visok IMR (≥ 29 U) (Slika 5.13.). Medijana IMR u grupi bolesnika sa ishemijskim vrednostima d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa iznosila je 14,50 (Q1 10,50 U, Q3 24,50 U), dok je u grupi bolesnika sa neishemijskim vrednostima d-FFR iznosila 21,50 (Q1 15,50 U, Q3 31,25 U). U grupi bolesnika sa ishemijskim vrednostima d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa, 14 bolesnika (77,8%) je imalo IMR < 29 U, dok je 4 bolesnika (22,2%) imalo visok IMR (≥ 29 U). Od ova 4 bolesnika, kod njih 3 je vrednost CFR bila $> 2,0$ (2,48, 2,38, 2,76), dok je kod jednog bolesnika iznosila 1,44 (Slika 5.13.). Kod ovih bolesnika verovatno je da je postojala i pridružena mikrovaskularna disfunkcija, naročito kod bolesnika koji je imao i značajno smanjenu CFR²⁶³⁻²⁶⁸. U IDEAL studiji dokazano je da se sa povećanjem procenta DS fiksne koronarne lezije i njene funkcionalne značajnosti, smanjuje mikrovaskularna rezistencija i IMR zahvaljujući fenomenu "autoregulacije" kojim se kompenzuje povećanje rezistencije na nivou epikardijalne koronarne stenozе²⁵⁵. S obzirom da smo u našoj studiji dokazali da je ishemija miokarda univerzalan fenomen bez obzira o kom se tipu koronarne lezije radi, principi koji važe za fiksnu koronarnu stenozu važe i za MM, što znači da se sa povećanjem funkcionalne značajnosti MM smanjuje mikrovaskularna rezistencija i IMR. Međutim, visok IMR bez obzira na vrednost FFR dobijene primenom adenzinskog testa, ukazuje na oštećenu funkciju intramiokardnih arteriola i mikrovaskularnu disfunkciju^{255,263-264,268}. Rezultati naše studije upućuju na zaključak da procena CFR i IMR primenom adenzinskog testa uz istovremenu procenu d-FFR primenom dobutaminskog testa kod bolesnika sa MM doprinosi boljoj evaluaciji nehanizama nastanka ishemije mokarda, kako na nivou epikardijalne koronarne arterije, tako i na nivou mikrocirkulacije.

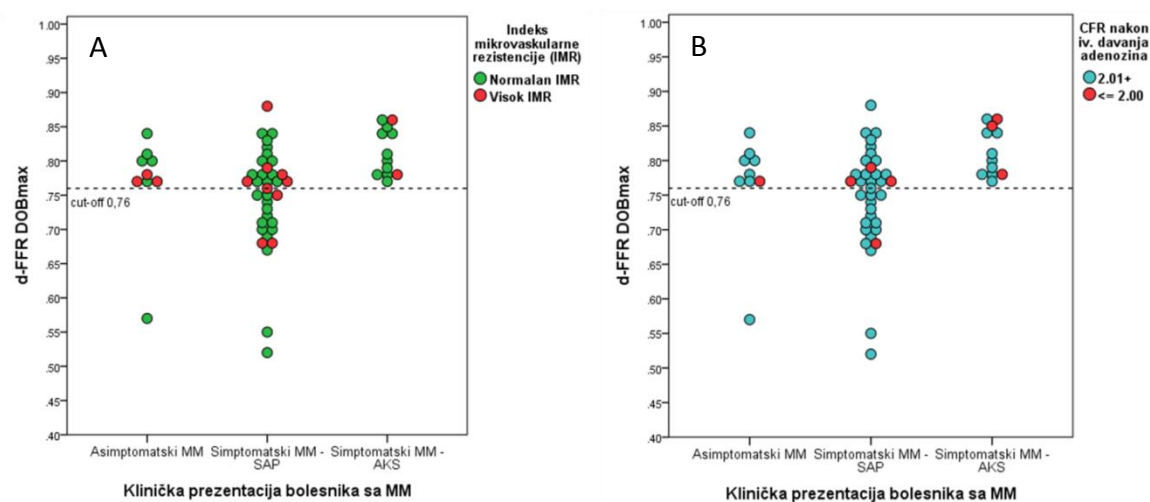


Slika 5.13. Dijagram rasturanja dijastolne frakcije rezerve protoka (d-FFR) dobijene nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax) i koronarne rezerve protoka (CFR) dobijene nakon iv. davanja adenoizina u odnosu na vrednost indeksa mikrovaskularne rezistencije (IMR). U ovoj studiji, normalan IMR je <29 U, dok je visok IMR ≥ 29 U.

Ranije smo pomenuli da je kod 2 bolesnika bez objektivno dokazane ishemije miokarda na SEHO testu d-FFR dobijena primenom dobutaminskog testa iznosila 0,57 i 0,52. Kod ova 2 bolesnika d-FFR nakon davanja adenoizina je iznosila 0,53 i 0,70, dok je konvencionalna FFR nakon davanja adenoizina i maksimalne doze dobutamina iznosila 0,71 i 0,74, odnosno 0,80 i 0,70. Medjutim, CFR i IMR izmereni metodom termodilucije su kod ova 2 bolesnika bili normalni (CFR: 2,34 i 2,60; IMR: 18 i 17). *Rezultati naše studije su u saglasnosti sa prethodnim istraživanjima koje su pokazale da je kod bolesnika sa angiografski neznačajnom stenozom koronarne arterije i vrednostima konvencionalne FFR $\leq 0,80$, normalnom CFR i normalnim IMR, funkcija intramiokardnih arteriola očuvana, a da je paradoksalno smanjenje konvencionalne i d-FFR najverovatnije posledica velikog povećanja hiperemijskog koronarnog protoka distalno od MM i pojave Bernoulli-jevog fenomena prema kome se sa naglim povećanjem brzine protoka tečnosti (krvi) kroz suženje neke cevi (koronarna stenozna), istovremeno smanjuje pritisak kako bi se zadovoljio zakon o održanju energije²⁵⁰⁻²⁵⁵. Zbog smanjenja pritiska distalno od stenozne, povećava se gradijent pritiska u nivou MM, što dovodi do značajnog pada FFR²⁵⁰⁻²⁵⁵.*

U grupi bolesnika sa neishemijskim vrednostima d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa ($>0,76$), 28 bolesnika (73,7%) je imalo IMR <29 U, dok je 10 bolesnika (26,3%) imalo visok IMR (≥ 29 U) (Slika 5.13.). Od ovog broja, 5 bolesnika je imalo CFR $>2,0$ (2,31, 2,98, 2,43, 2,62, 2,50), dok je drugih 5 imalo CFR $\leq 2,0$ (1,55, 1,30, 1,38, 1,20, 1,94). Kod ovih bolesnika verovatno je da je postojala i pridružena mikrovaskularna disfunkcija, naročito kod bolesnika koji su imali i značajno smanjenu CFR²⁵⁴⁻²⁵⁵. *Rezultati naše studije podržavaju Johnson-ove kriterijume u evaluaciji stanja makro- i mikro-cirkulacije, prema kojima bolesnici koji imaju neishemijsku vrednost FFR, CFR $<2,0$ i značajan pad Pa i Pd tokom izvođenja adenozijskog testa koji je >5 mmHg, imaju mikrovaskularnu disfunkciju²⁶³. I u našoj studiji, 4 bolesnika od 5 sa normalnom FFR, CFR $\leq 2,0$ i visokim IMR (≥ 29 U) je imalo i značajan pad Pa i Pd >5 mmHg tokom izvođenja adenozijskog testa.*

Kad uporedimo graničnu vrednost d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa sa kliničkom prezentacijom bolesnika sa MM i vrednostima IMR i CFR, vidimo da je od 10 bolesnika sa normalnom d-FFR ($>0,76$) i visokim IMR-om (≥ 29 U), najviše njih (5, 50%) imalo tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične), 2 bolesnika (20%) je imalo AKS, dok 3 bolesnika (30%) nije imalo nikakve simptome (Slika 5.14.A). Četiri bolesnika sa ishemijskom vrednošću d-FFR ($\leq 0,76$) i visokim IMR-om (≥ 29 U) imalo je tegobe po tipu stabilne angine pektoris (Slika 5.14.A). Samo jedan bolesnik (12,5%) sa ishemijskom vrednošću d-FFR ($\leq 0,76$) koji je imao tegobe po tipu stabilne angine pektoris je imao i CFR $<2,0$, dok je preostalih 7 bolesnika (87,5%) sa normalnom d-FFR ($>0,76$) imalo CFR $>2,0$, a medju njima je najviše bilo onih koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (3, 30%) i AKS (3, 30%). *S obzirom da je u našoj studiji SEHO test bio pozitivan za ishemiju miokarda isključivo kod bolesnika sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične), to znači da: 1. kod bolesnika sa MM koji nemaju objektivno dokazanu ishemiju miokarda, pojava kliničkih simptoma, naročito tegoba po tipu stabilne angine pektoris, može biti posledica postojanja mikrovaskularne disfunkcije i angine; i 2. kod bolesnika sa MM koji imaju objektivno dokazanu ishemiju miokarda, istovremeno može postojati i mikrovaskularna disfunkcija i angina.*



Slika 5.14. Dijastolna frakciona rezerva protoka (d-FFR) nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax) u odnosu na kliničku prezentaciju i: A. vrednost indeksa mikrovaskularne rezistencije (IMR), i B. vrednost koronarne rezerve protoka (CFR), nakon iv. davanja adenoizina, kod bolesnika sa miokardnim mostom (MM). U ovoj studiji, normalan IMR je <29 U, dok je visok IMR ≥ 29 U. Asimptomatski MM - grupa bolesnika sa MM koji nisu imali kliničke simptome i objektivne znake ishemije miokarda; Simptomatski MM-SAP - grupa bolesnika sa MM koja je imala simptome po tipu tipične ili atipične stabilne angine pektoris; Simptomatski MM-AKS - grupa bolesnika sa MM koja je imala akutni koronarni sindrom sa ili bez elevacije ST segmenta.

Na osnovu rezultata naše studije, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. procena CFR i IMR dobijene metodom termodilucije nakon davanja adenoizina uz istovremenu procenu d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa kod bolesnika sa MM doprinosi boljoj evaluaciji mehanizama nastanka ishemije miokarda, kako na nivou epikardijalne koronarne arterije, tako i na nivou mikrocirkulacije;
2. sa povećanjem funkcionalne značajnosti MM smanjuje se mikrovaskularna rezistencija i IMR;
3. visok IMR (≥ 29 u) bez obzira na vrednost konvencionalne ili d-FFR dobijene primenom adenoizinskog ili dobutaminskog testa, ukazuje na oštećenu funkciju intramiokardnih arteriola i mikrovaskularnu disfunkciju;

4. kod bolesnika sa MM koji nemaju objektivno dokazanu ishemiju miokarda na SEHO testu, pojava kliničkih simptoma, naročito tegoba po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične), može biti posledica postojanja mikrovaskularne disfunkcije i angine;
5. kod bolesnika sa MM koji imaju objektivno dokazanu ishemiju miokarda, istovremeno može postojati i mikrovaskularna disfunkcija i angina;
6. na vrednost CFR i IMR ne utiču angiografske karakteristike MM (MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije, dužina MM); i
7. u nastanku akutne ishemije miokarda kod bolesnika sa MM učestvuju neki drugi mehanizmi.

DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ DIJASTOLNE FRAKCIONE REZERVE PROTOKA I ANGIOGRAFSKIH PARAMETARA IZMERENIH NAKON IV. DAVANJA DOBUTAMINA U PROCENI FUNKCIONALNE ZNAČAJNOSTI MIOKARDNOG MOSTA. ULOGA DOBUTAMINA U PROCENI FUNKCIONALNE ZNAČAJNOSTI MIOKARDNOG MOSTA. Ovo je prva studija koja je pokazala da je d-FFR dobijena primenom visokih doza dobutamina, a ne primenom adenzina, bolja u predikciji ishemije miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa izolovanim MM. Vrednost d-FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa zavisi samo od dijastolnog gradijenta pritiska u nivou MM koji se povećava pri visokim dozama dobutamina, ali ne i od sistolnog gradijenta pritiska koji se istovremeno smanjuje ili čak postaje negativan pri istim dozama dobutamina. Ovo smanjenje ili negativizacija sistolnog gradijenta pritiska u nivou MM dovodi do paradoksalnog povećanja konvencionalne FFR tokom davanja dobutamina, i predstavlja glavni uzrok nemogućnosti konvencionalne FFR da proceni funkcionalnu značajnost MM.

U ovoj studiji, d-FFR dobijena primenom dobutaminskog testa je bila jedan od nezavisnih prediktora ishemije miokarda na SEHO testu kod ovih bolesnika (Tabela 4.91., i Tabela 4.92.). Granična vrednost d-FFR dobijene nakon iv. davanja visokih doza dobutamina $\leq 0,76$ predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje ishemije miokarda na SEHO testu kod bolesnika sa MM, sa senzitivnošću od 95% i specifičnošću od 95%, pozitivnom prediktivnom vrednošću od 90%, i negativnom prediktivnom vrednošću od 98% (Tabela 4.84.). Ukupna dijagnostička vrednost testa je iznosila 95%. Ova granična

vrednost d-FFR nakon davanja visokih doza dobutamina za procenu funkcionalne značajnosti MM je ista kao i granična vrednost d-FFR nakon davanja adenzina za procenu funkcionalne značajnosti fiksne koronarne stenozе¹⁷⁵. To znači da je ishemija miokarda univerzalan fenomen, bez obzira o kom se tipu koronarne lezije radi (fiksna stenozа, miokardni most, ili koronarna ektazija).

Glavno pitanje je zašto je dobutamin bolji od adenzina u proceni funkcionalne značajnosti MM, ako znamo da je dobutamin manje potentan vazodilatator intramiokardnih arteriola u odnosu na adenzin. U ovoj studiji potvrđeni su rezultati ranijih studija da se dobutaminom indukovana maksimalna hiperemija postiže pri dozi dobutamina >20 µg/kg/min, odnosno da dobutamin u dozi >20 µg/kg/min ima isti efekat na mikrocirkulaciju kao i adenzin, bez obzira na prisustvo ili odsustvo ishemije miokarda^{87,140-144,167-170}. To naročito važi kod bolesnika sa objektivno dokazanom ishemijom miokarda kod kojih je maksimalni vazodilatatorni kapacitet intramiokardnih arteriola već iscrpljen fenomenom "autoregulacije", pa je i vazodilatatorni efekat mnogo potentnijeg adenzina na mikrocirkulaciju slabiji, odnosno njegov vazodilatatorni efekat je jednak vazodilatatornom efektu manje potentnog dobutamina^{87,143-144,167-168}. Međutim, kod bolesnika sa MM koji su imali objektivno dokazanu ishemiju miokarda na SEHO testu, d-FFR dobijena primenom visokih doza dobutamina je imala značajno manju vrednost u odnosu na d-FFR dobijenu primenom adenzina, što znači da je na smanjenje d-FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa uticao još jedan faktor ili više njih. U ovoj studiji, najvažniji nezavisni prediktori ishemijske vrednosti d-FFR dobijene primenom dobutamina ($\leq 0,76$) su bili MLD $\leq 1,0$ mm i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije >50% u ranoj dijastoli koji su takodje izmereni nakon davanja visokih doza dobutamina. To znači da na smanjenje d-FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa kod bolesnika sa MM, osim maksimalno postignute hiperemije, utiče i način dekompresije intramiokardnog segmenta arterije. Istovremeno, i d-FFR dobijena primenom dobutamina, i MLD $\leq 1,0$ mm i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije >50% u ranoj dijastoli, kao i procenat DS na kraju dijastole $\geq 38\%$, izmereni tokom izvodjenja dobutaminskog testa, su bili i najvažniji nezavisni prediktori ishemije miokarda na SEHO testu. U ovoj studiji je pokazano da se kod bolesnika sa MM koji imaju objektivno dokazanu ishemiju miokarda, MM pri inotropnoj i hronotropnoj stimulaciji dobutaminom ponaša kao fiksna koronarna stenozа zbog značajno oštećene dekompresije intramiokardnog segmenta arterije, koja se pogoršava sa ubrzanjem srčane frekvencije i skraćenjem dijastole. I upravo je oštećena, odnosno usporena i nepotpuna dekompresija arterije u nivou MM, dodatni faktor koji utiče na smanjenje d-FFR tokom izvodjenja

dobutaminskog testa i pojavu ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu. Ovim smo pokazali da uloga dobutamina u proceni funkcionalne značajnosti MM nije u povećavanju ekstravaskularne kompresije intramiokardnog segmenta arterije kako se to do sada mislilo, već da dobutamin ima glavnu ulogu u ispitivanju načina dekompresije intramiokardnog segmenta arterije tokom povećanih metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom u uslovima povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema (fizički ili emotivni stres). I to je nova uloga dobutamina u evaluaciji funkcionalne značajnosti MM koju smo otkrili u ovoj studiji.

Analizom angiografskih i invazivnih funkcionalnih parametara kod bolesnika sa MM pokazali smo da stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije ne utiče na funkcionalnu značajnost MM, niti na pojavu kliničkih simptoma i klinički manifestne ishemijske bolesti srca kod ovih bolesnika. Stres-ehokardiografski test je bio pozitivan za ishemiju miokarda isključivo kod bolesnika sa MM koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične), što znači da je kod ovih bolesnika glavni hemodinamski poremećaj bila usporena i nepotpuna dekompresija arterije u nivou MM koja je u literaturi poznata pod nazivom "kasna dijastolna relaksacija" intramiokardnog segmenta arterije⁸¹⁻⁸⁷. Zato se danas u dijagnostičkoj evaluaciji ovih bolesnika nameću sledeća pitanja: šta je uzrok usporene i nepotpune dekompresije intramiokardnog segmenta arterije, i kada i zašto prethodno asimptomatski MM postaje simptomatski i funkcionalno značajan. Pojava ishemije miokarda kod bolesnika sa MM koji imaju tegobe po tipu stabilne angine pektoris posledica je tri istovremena efekta: 1. ubrzanja srčanog rada i skraćenja dijastole u uslovima povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema, 2. značajno oštećene dekompresije intramiokardnog segmenta arterije koja dovodi do značajne kompresije arterije i u fazi rane dijastole (>50% DS), i 3. smanjenja "ranog" dijastolnog protoka krvi i "rane" dijastolne perfuzije miokarda, naročito njegovog subendokardnog sloja^{19,89-90}. Kod ostalih bolesnika sa MM koji imaju tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične) a koji nemaju objektivno dokazanu ishemiju, pojava kliničkih simptoma može biti posledica: 1: "Ventourijevog" efekta i fokalne ishemije miokarda u zoni vaskularizacije jedne ili više septalnih grana čija se ishodišta nalaze u nivou MM, i/ili 2. mikrovaskularne disfunkcije i angine.

U ovoj studiji pokazano je da nijedan angiografski i fiziološki parametar nije uticao na pojavu akutne ishemije miokarda kod bolesnika sa MM, što znači da u tom procesu učestvuju neki drugi mehanizmi. Neka raniji istraživanja ukazuju na to da je najverovatniji uzrok akutnih oblika ishemijske bolesti srca kod ovih bolesnika vazospazam koronarne arterije unutar MM koji nastaje kao posledica poremećaja vazodilatacije zavisne od

endotela^{115,223-227}. Danas se kao zlatni standard za procenu endotelne funkcije i koronarnog vazospazma koristi farmakološki intrakoronarni provokacioni test - acetilholinski test, koji u ovoj studiji nismo izvodili, što je jedan od nedostataka studije.

OGRANIČENJA STUDIJE. Studija je izvedena na selektovanoj grupi bolesnika koji su imali izolovan MM na LAD (bez pridružene aterosklerotske bolesti koronarnih arterija), a na osnovu broja potrebnih bolesnika određenih na osnovu statističke analize računanja potrebnih jedinica posmatranja ("sample size calculation"). Radi se o grupi bolesnika koji su ispunjavali kriterijume za ulazak u studiju, dakle bolesnika koji nisu selekcionisani po nekom drugom kriterijumu, osim ukoliko nisu želeli na učestvuju u studiji. Osnova studije, koja podrazumeva funkcionalnu evaluaciju MM SEHO testom, procenu konvencionalne i d-FFR primenom adenozienskog i dobutaminskog testa, i postproceduralnu evaluaciju angiografskih parametara MM primenom kvantitativne koronarne angiografije, je ispunjeno kod svih bolesnika. Međutim, kod 4 bolesnika nismo bili u mogućnosti da procenimo konvencionalnu i d-FFR primenom adenozienskog testa zbog postojanja kontraindikacija.

Sve ispitanike smo podelili u dve grupe u odnosu na prisustvo ili odsustvo ishemije miokarda na SEHO testu. Ovaj test ima ograničenu dijagnostičku tačnost, sa senzitivnošću ne većom od 85% i specifičnošću ne većom od 88%. Zbog toga, diskrepanca koja se javlja između fizioloških parametara (konvencionalne i d-FFR) i SEHO testa može biti posledica lažno-negativnog ili lažno-pozitivnog SEHO testa.

Izvodljivost adenozienskog testa za procenu konvencionalne i d-FFR je bila visoka (93,3%), ali nešto manja u odnosu na izvodljivost dobutaminskog testa (100%). Kod svih bolesnika kod kojih je plasirana specijalna koronarna žica koja ima senzor za merenje pritiska i temperature - CERTUS Pressure Wire (St. J. Medical, Abbott Vascular, Plymouth, Minnesota), merenje je uspešno izvedeno (100%). Ni kod jednog bolesnika nismo imali bilo kakve komplikacije vezane za plasiranje i manipulaciju koronarne žice. Međutim, treba imati u vidu da je ovo bila preselektovana grupa bolesnika, i da u grupi konsektivnih, neselektovanih bolesnika izvodljivost merenja konvencionalne i d-FFR primenom adenozienskog i dobutaminskog testa ne bi bila ovako visoka.

Zbog složenosti merenja d-FFR nakon iv. davanja adenozina i iv. davanja dobutamina (10-50 µg/kg/min) koje je zbog toga senzitivnije na greške u merenju, sva merenja d-FFR su izvodjena i proverena više puta, ali najmanje 2 puta. U ovoj studiji nije izvodjeno istovremeno i merenje iFR, brzine koronarnog protoka i CFR intrakoronarnom Doppler

žicom, tako da nismo bili u mogućnosti da razjasnimo u potpunosti razloge za pojavu lažno-pozitivnih i lažno-negativnih vrednosti d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa. Naime, ova studija je dizajnirana da testira hipotezu da će procena d-FFR nakon intravenskog davanja visokih doza dobutamina ($>20 \mu\text{g/kg/min}$) imati veći dijagnostički značaj u proceni funkcionalne značajnosti MM u odnosu na konvencionalnu FFR i d-FFR nakon primene adenozina. Zato je u studiji korišćena specijalna koronarna žica koja ima senzor za merenje pritiska i temperature - CERTUS Pressure Wire (St. J. Medical, Abbott Vascular, Plymouth, Minnesota), i sa kojom je bilo moguće meriti samo FFR, i CFR i IMR metodom termodilucije. Za sada ne postoji specijalna koronarna žica koja bi, pored FFR, CFR i IMR, istovremeno merila i iFR, i brzinu koronarnog protoka i CFR intrakoronarnom Doppler žicom. Za ova dodatna merenja bilo je neophodno da koristimo još dve specijalne koronarne žice (ComboWire XT Guide Wire i Verrata™ Pressure Guide Wire, Volcano Corporation, San Diego, CA, USA), što nije bilo moguće zbog složenosti merenja fizioloških parametara nakon davanja adenozina i dobutamina. Iz ove studije nisu isključeni bolesnici koji su imali konvencionalne faktore rizika za aterosklerozu i koronarnu bolest, kao što su hipertenzija, dijabetes, hiperlipoproteinemija i pušenje, koji mogu da utiču na funkciju intramiokardnih arteriola i pojavu mikrovaskularne disfunkcije i angine.

Ova studija pripada kliničko-eksperimentalnom tipu gde su bolesnici sami sebi kontrola, što znači da odgovor koronarne arterije sa MM na dejstvo nitroglicerina, adenozina i dobutamina nije upoređivan sa normalnim koronarnim arterijama (bez MM i bez aterosklerotske bolesti). Svi antianginalni lekovi, kao što su beta-blokatori, kalcijumski-antagonisti, dugodelujući nitrati, ranolazin i trimetazidin, su obustavljeni 36-48 sati pre ispitivanja. Zbog toga ostaje nejasno da li upotreba ovih lekova, naročito beta-blokatora, utiče na efekat dobutamina na morfološko-angiografske i fiziološke karakteristike koronarne arterije sa MM. Takodje, konkomitantna medikamentna terapija koja nije obustavljena pre i tokom izvodjenja dijagnostičkih testova može da utiče na vazomotorni odgovor koronarne arterije na dejstvo dobutamina²³³. Na primer, poznato je da lekovi kao što su inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACEI) i statini mogu da poboljšaju endotelnu funkciju i da pojačaju vazodilatatorni odgovor koronarne arterije na dejstvo dobutamina²³³. Međutim, ispitivanje uticaja ovih lekova na vazomotorni odgovor koronarne arterije sa MM nije bio cilj ove studije.

Glavni nedostaci koronarne angiografije i merenja angiografskih parametara pomoću kvantitativne koronarne angiografije su relativno visok procenat inter- i intra-personalne varijabilnosti u vizuelnom očitavanju koronarnog angiograma, kao i velika verovatnoća

precenjivanja ili potcenjivanja značajnosti koronarnog suženja, naročito kod bolesnika sa granično značajnom stenozom koronarne arterije^{77-78,127}. Ovo se isto odnosi i na angiografsku procenu značajnosti kompresije koronarne arterije sa MM, kako u sistoli, tako i u dijastoli. Ipak, u ovoj studiji postproceduralno merenje angiografskih parametara je izvodjeno u 4 tačke (sistola, rana-, srednja-, i kasna-dijastola) i 3 uslova (u bazalnim uslovima, nakon ic. davanja nitroglicerina, i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina), što znači da je po jednom bolesniku uradjeno 12 merenja, odnosno ukupno 720 merenja u celoj studijskoj grupi ($12 \cdot 60 = 720$), pa je i mogućnost greške u merenju svedena na najmanju moguću meru.

Jedan od nedostataka ove studije je i neizvodjenje farmakološkog intrakoronarnog provokacionog testa - acetilholinskog testa koji je danas zlatni standard za procenu endotelne funkcije, tako da nismo mogli da potvrdimo hipotezu da je jedan od mogućih mehanizama nastanka ishemije miokarda kod bolesnika sa MM endotelna disfunkcija i vazospazam koronarne arterije u nivou MM, naročito kod bolesnika koji su imali akutni oblik ishemijske bolesti srca.

6. ZAKLJUČCI

1. U ovoj studiji je pokazano da se klinički simptomi ishemijske bolesti srca i ishemija miokarda kod bolesnika sa izolovanim miokardnim mostom najčešće javljaju u starijem životnom dobu, naročito posle 4. decenije života. Ipak, stres-ehokardiografski test je bio pozitivan za ishemiju isključivo kod onih bolesnika koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pectoris (tipične ili atipične), dok je kod svih bolesnika koji su imali bilo koji akutni oblik ishemijske bolesti srca stres-ehokardiografski test bio negativan. Stabilna angina pectoris je bila i jedan od nezavisnih prediktora ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu. U ovoj studiji pokazano je da nijedan angiografski i funkcionalni parametar nije uticao na pojavu akutne ishemije miokarda kod bolesnika sa miokardnim mostom, što znači da u tom procesu učestvuju neki drugi mehanizmi. Neka ranija istraživanja ukazuju na to da je najverovatniji uzrok akutnih oblika ishemijske bolesti srca kod ovih bolesnika vazospazam koronarne arterije unutar miokardnog mosta koji nastaje kao posledica poremećaja vazodilatacije zavisne od endotela^{115,223-227}. Danas se kao zlatni standard za procenu endotelne funkcije i koronarnog vazospazma koristi farmakološki intrakoronarni provokacioni test - acetilholinski test, koji u ovoj studiji nismo izvodili, što je jedan od nedostataka studije. U svakom slučaju, potrebna je nova studija koja bi testirala radnu hipotezu da je endotelna disfunkcija i vazospazam koronarne arterije uzrok akutne ishemije miokarda kod bolesnika sa miokardnim mostom.
2. U ovoj studiji je pokazano da kompresija intramiokardnog segmenta arterije koja počinje u sistoli, u značajnoj meri perzistira i tokom rane dijastole bez obzira na uslove merenja (bazalni uslovi, nakon ic. davanja nitroglicerina, nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina), odnosno da značajna dekompresija arterije nastaje tek u sredini, a ne na početku dijastole. I drugo, pokazano je da je dekompresija arterije u nivou miokardnog mosta istovremeno i nepotpuna, i da praktično dostiže svoj maksimum upravo u sredini dijastole. Ovi rezultati su u saglasnosti sa nekoliko ranije objavljenih angiografskih studija sa intravaskularnim ultrazvukom i kvantitativnom koronarnom angiografijom⁸¹⁻⁸⁷, koje su takođe pokazale da je dekompresija intramiokardnog segmenta LAD istovremeno usporena i nepotpuna. Ovaj fenomen je u literaturi poznat pod nazivom

“kasna dijastolna relaksacija” intramiokardnog segmenta arterije, i danas se smatra glavnim hemodinamskim poremećajem kod miokardnog mosta⁸¹⁻⁸⁷.

3. Pokazano je da nitroglicerina dat intrakoronarno povećava senzitivnost koronarne angiografije za otkrivanje miokardnog mosta tako što značajno povećava stepen kompresije intramiokardnog segmenta arterije u sistoli i ranoj dijastoli, i to iz dva razloga: 1. smanjenjem minimalnog luminalnog dijametara u nivou miokardnog mosta zbog relaksacije glatke muskulature medije sa posledičnim povećanjem komplijanse zida arterije i veće ekstravaskularne kompresije njenog intramiokardnog segmenta od strane miokardnih vlakana koja je premošćavaju, i 2. značajnim povećanjem dijametara koronarne arterije proksimalno i distalno od miokardnog mosta čime se povećava i njen referentni dijаметar koji predstavlja interpolaciju između dijametara normalnog proksimalnog i distalnog segmenta koronarne arterije koji nemaju intramiokardni tok.
4. Pokazano je da visoke doze dobutamina (>20 µg/kg/min) dovode do vazodilatacije koronarne arterije sa miokardnim mostom u odsustvu fiksne stenoze. Ipak, dobutaminom indukovana vazodilatacija je u ovoj studiji bila slabija od nitroglicerinom indukovane vazodilatacije koronarne arterije (endotel-nezavisna vazodilatacija), što znači da je dobutamin manje potentan vazodilatator epikardijalnih koronarnih arterija u odnosu na nitroglicerina. Drugo, dobutamin povećava senzitivnost koronarne angiografije za otkrivanje miokardnog mosta, kao i da je ona značajno veća u odnosu na senzitivnost nitroglicerina. Dobutamin dovodi do značajnog smanjenja MLD i povećanja procenta DS intramiokardnog segmenta arterije u svim fazama srčanog ciklusa, naročito u sistoli i ranoj dijastoli, u odnosu na MLD i procenat DS izmerenim u bazalnim uslovima i nakon davanja nitroglicerina. Glavni efekat dobutamina je povećana kontraktilnost miokarda i ubrzanje srčane frekvencije, dok je njegov efekat na relaksaciju glatke muskulature medije i povećanje komplijanse zida koronarne arterije slabiji u odnosu na nitroglicerina. Dakle, dobutamin značajno povećava stepen kompresije intramiokardnog segmenta LAD u svim fazama srčanog ciklusa, a naročito u sistoli i ranoj dijastoli, i to iz dva razloga: 1. smanjenjem MLD u nivou miokardnog mosta zbog povećanja ekstravaskularne kompresije intramiokardnog segmenta arterije od strane miokardnih vlakana koja je premošćavaju, i 2. umerenim povećanjem dijametara koronarne arterije proksimalno i distalno od miokardnog mosta čime se povećava i njen referentni

dijametar koji predstavlja interpolaciju između dijametara normalnog proksimalnog i distalnog segmenta koronarne arterije koji nemaju intramiokardni tok.

5. U ovoj studiji je pokazano da stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije ne utiče na pojavu kliničkih simptoma i klinički manifestne ishemijske bolesti srca kod bolesnika sa miokardnim mostom. Najvažniji nezavisni prediktori kliničkih simptoma i tegoba po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične) kod ovih bolesnika su bili MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije na kraju dijastole, izmereni nakon davanja visokih doza dobutamina. Bolesnici čiji je MLD na kraju dijastole $\leq 1,80$ mm, odnosno čiji je procenat DS intramiokardnog segmenta arterije na kraju dijastole $\geq 35\%$ nakon davanja nitroglicerina i naročito nakon davanja visokih doza dobutamina verovatnije će imati kliničke simptome miokardne ishemije, ali ne i da će svi oni imati dokumentovanu ishemiju miokarda na stres-ehokardiografskom testu.

6. U ovoj studiji je pokazano da stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije ne utiče na pojavu ishemije miokarda kod bolesnika sa miokardnim mostom. Minimalni luminalni dijametar $\leq 1,0$ mm i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije $\geq 55\%$ u ranoj dijastoli, kao i procenat DS na kraju dijastole $\geq 38\%$, izmereni nakon davanja visokih doza dobutamina, su bili najvažniji nezavisni angiografski prediktori ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu. S obzirom da je ovaj test bio pozitivan za ishemiju miokarda isključivo kod bolesnika koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične), to znači da je kod ovih bolesnika glavni hemodinamski poremećaj bila usporena i nepotpuna dekompresija arterije u nivou miokardnog mosta koja je u literaturi poznata pod nazivom "kasna dijastolna relaksacija" intramiokardnog segmenta arterije⁸¹⁻⁸⁷. U ovoj studiji je prvi put pokazano da se kod bolesnika sa miokardnim mostom koji imaju objektivno dokazanu ishemiju miokarda, ova anomalija koronarne arterije pri inotropnoj i hronotropnoj stimulaciji dobutaminom ponaša kao fiksna koronarna stenoza zbog značajno oštećene dekompresije intramiokardnog segmenta arterije, koja se pogoršava sa ubrzanjem srčane frekvencije i skraćenjem dijastole. Ovim smo pokazali da uloga dobutamina u proceni funkcionalne značajnosti miokardnog mosta nije u povećavanju ekstravaskularne kompresije intramiokardnog segmenta arterije kako se to do sada mislilo, već da dobutamin ima glavnu ulogu u ispitivanju načina dekompresije intramiokardnog segmenta arterije tokom povećanih metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom u uslovima povećane

aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema (fizički ili emotivni stres). I to je nova uloga dobutamina u evaluaciji funkcionalne značajnosti miokardnog mosta koju smo otkrili u ovoj studiji.

7. Ovo je studija koja obuhvata do sada najveći broj bolesnika sa miokardnim mostom (ukupno 60) koji su podvrgnuti invazivnom i neinvazivnom kardiološkom ispitivanju. Izvodljivost adenzinskog testa za procenu koronarne rezerve protoka je bila 93,3% (56/60), dok je izvodljivost dobutaminskog testa za procenu bila 100% (60/60). Ni kod jednog bolesnika nisu zabeležene komplikacije u vezi sa merenjem invazivnih funkcionalnih parametara. Može se zaključiti da se radi o novoj metodi koja je pokazala svoju izvodljivost, bezbednost i efikasnost, međutim, ova metoda se mora koristiti sa znanjem o svim njenim ograničenjima. U svakom slučaju, ovo je prva studija koja je poredila vrednosti konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka dobijene primenom adenzinskog i dobutaminskog testa kod bolesnika sa miokardnim mostom, i prva studija koja je merila koronarnu rezervu protoka i indeks miokardne rezistencije metodom termodilucije nakon iv. davanja adenzina (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) kod ovih bolesnika.
8. U ukupnoj studijskoj populaciji, srednja vrednost konvencionalne frakcione rezerve protoka je bila značajno manja nakon iv. davanja adenzina i maksimalne doze dobutamina u odnosu na konvencionalnu frakcionu rezervu protoka u bazalnim uslovima, ali nije postojala značajna razlika između njenih srednjih vrednosti nakon davanja adenzina i dobutamina. Sa druge strane, dijastolna frakciona rezerva protoka je bila značajno manja nakon iv. davanja adenzina i maksimalne doze dobutamina u odnosu na dijastolnu frakcionu rezervu protoka u bazalnim uslovima, ali je njena vrednost nakon davanja visokih doza dobutamina bila značajno manja i u odnosu na vrednost dijastolne frakcione rezerve protoka nakon davanja adenzina. U ovoj studiji potvrđeni su rezultati ranijih studija da se dobutaminom indukovana maksimalna hiperemija postiže pri dozi dobutamina $>20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, odnosno da dobutamin u dozi $>20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ima isti efekat na mikrocirkulaciju kao i adenzin, bez obzira na prisustvo ili odsustvo ishemije miokarda^{87,140-144,167-170}. To naročito važi kod bolesnika sa objektivno dokazanom ishemijom miokarda kod kojih je maksimalni vazodilatatorni kapacitet intramiokardnih arteriola već iscrpljen fenomenom "autoregulacije", pa je i vazodilatatorni efekat mnogo

potentnijeg adenoza na mikrocirkulaciju slabiji, odnosno njegov vazodilatatorni efekat je jednak vazodilatatornom efektu manje potentnog dobutamina^{87,143-144,167-168}.

9. U ovoj studiji je pokazano da tokom izvodjenja dobutaminskog testa, naročito pri dozama $>20 \mu\text{g/kg/min}$, dolazi do povećanja dijastolnog gradijenta pritiska i pojave efekta „usisavanja“, i istovremeno smanjenja pa čak i negativizacije sistolnog gradijenta pritisaka u nivou miokardnog mosta, naročito kod bolesnika sa objektivno dokazanom ishemijom miokarda na stres-ehokardiografskom testu. Negativizacija sistolnog gradijenta pritiska u nivou miokardnog mosta posledica je povećanja sistolne komponentne srednjeg distalnog intrakoronarnog pritiska koji u jednom trenutku može postati i veći od sistolne komponente srednjeg aortnog pritiska, i ova pojava naziva se "overshooting" efekat. Pokazano je da na pojavu ovog efekta najviše utiču MLD u ranoj i u sredini dijastole, kao i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije u sredini dijastole, izmereni tokom izvodjenja dobutaminskog testa, što znači da pojava ovog efekta zavisi od načina dekompresije intramiokardnog segmenta arterije. Izgleda da se sa povećanjem stepena kompresije arterije u dijastoli, odnosno usporenijom dekompresijom intramiokardnog segmenta arterije, povećava mogućnost da dodje do pojave "overshooting" efekta. Međutim, tačan mehanizam nastanka ovog efekta još uvek nije u potpunosti razjašnjen. Sa druge strane, pokazali smo da na pojavu efekta „usisavanja“ kod bolesnika sa miokardnim mostom najviše utiče stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije, odnosno MLD i procenat DS u nivou miokardnog mosta u sistoli, izmereni nakon davanja visokih doza dobutamina. Ovaj efekat se javlja na samom početku dijastole, odnosno u trenutku kada su gradijent pritiska u nivou miokardnog mosta i brzina koronarnog protoka najveći (rana dijastolna miokardna perfuzija), a pritisak najmanji, što ukazuje na to da je pojava ovog fenomena najverovatnije posledica "Ventouri-jevog" efekta koji se zasniva na Bernoulli-jevoj jednačini prema kojoj se brzina tečnosti (krvi) kroz suženje neke cevi (miokardni most) povećava uz istovremeno smanjenje pritiska^{173,249}. Takodje, u ovoj studiji je pokazano da smanjenje ili negativizacija sistolnog gradijenta pritiska u nivou miokardnog mosta ima značajan i negativan uticaj na vrednost konvencionalne frakcije rezerve protoka tokom izvodjenja dobutaminskog testa, i da predstavlja glavni uzrok nemogućnosti konvencionalne frakcije rezerve protoka da proceni funkcionalnu značajnost ove anomalije koronarne arterije. Istovremeno, smanjenje ili negativizacija sistolnog gradijenta pritiska ne utiče na vrednost dijastolne frakcije rezerve protoka dobijene

primenom dobutaminskog testa, što znači da se procena funkcionalne značajnosti miokardnog mosta može postići merenjem dijastolne frakcione rezerve protoka samo nakon inotropne stimulacije dobutaminom koja se postiže isključivanjem sistolne komponente srčanog ciklusa i uklanjanjem uticaja smanjenog ili negativnog sistolnog gradijenta pritiska na vrednost frakcione rezerve protoka. I na kraju, pokazano je i da efekat "usisavanja" ne utiče na vrednost konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka dobijene primenom dobutaminskog testa.

10. U ovoj studiji, nije utvrđena značajna razlika između srednjih vrednosti konvencionalne frakcione rezerve protoka dobijene primenom adenzinskog i dobutaminskog testa, niti između srednjih vrednosti dijastolne frakcione rezerve protoka dobijene primenom adenzinskog testa u odnosu na kliničke simptome i kliničku prezentaciju bolesnika sa miokardnim mostom. Jedino je dijastolna frakciona rezerva protoka dobijena primenom dobutaminskog testa bila značajno manja u grupi simptomatskih bolesnika koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične) u odnosu na grupu simptomatskih bolesnika koji su imali akutni koronarni sindrom, ali ne i u odnosu na grupu asimptomatskih bolesnika. Takođe, nije utvrđena ni značajna razlika u srednjim vrednostima dijastolne frakcione rezerve protoka nakon davanja visokih doza dobutamina između grupe simptomatskih bolesnika koji su imali akutni koronarni sindrom i grupe asimptomatskih bolesnika. Ipak, srednja vrednost dijastolne frakcione rezerve protoka dobijene primenom dobutaminskog testa ($0,74 \pm 0,08$) je jedino u grupi simptomatskih bolesnika sa miokardnim mostom koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris bila ispod prethodno definisane granične vrednosti od 0,76 za otkrivanje funkcionalno značajne stenoze koronarne arterije, dok je ova vrednost u preostale dve ispitivane grupe bolesnika bila iznad ove granične vrednosti (grupa simptomatskih bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom: $0,81 \pm 0,08$; grupa asimptomatskih bolesnika: $0,78 \pm 0,08$)¹⁷⁵. U ovoj studiji je pokazano i da bolesnici sa miokardnim mostom kod kojih je dijastolna frakciona rezerva protoka dobijena primenom dobutaminskog testa $\leq 0,77$ imaju veću šansu da imaju kliničke simptome i tegobe po tipu stabilne angine pektoris, ali ne i akutni koronarni sindrom. Međutim, dijastolna frakciona rezerva protoka dobijena primenom dobutaminskog testa nije bila nezavisni prediktor kliničkih simptoma, niti tegoba po tipu stabilne angine pektoris kod bolesnika sa ovom anomalijom koronarne arterije. Takođe, pokazano je i da "overshooting" efekat i efekat "usisavanja" koji se javljaju tokom izvodjenja

dobutaminskog testa ne utiču na pojavu kliničkih simptoma, niti na pojavu tegoba po tipu stabilne angine pektoris i akutnog koronarnog sindroma kod ovih bolesnika.

11. U ovoj studiji, nije utvrđena značajna razlika između srednjih vrednosti konvencionalne frakcije rezerve protoka dobijene primenom adenzinskog i dobutaminskog testa, niti između srednjih vrednosti dijastolne frakcije rezerve protoka dobijene primenom adenzinskog testa u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa. Jedino je dijastolna frakciona rezerva protoka dobijena primenom dobutaminskog testa bila značajno manja u grupi SEHO pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu SEHO negativnih. Ovo je prva studija koja je pokazala da je dijastolna frakciona rezerva protoka dobijena primenom dobutaminskog testa, a ne primenom adenzina, bolja u predikciji ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod bolesnika sa izolovanim miokardnim mostom. Dijastolna frakciona rezerva protoka dobijena primenom dobutaminskog testa je bila jedan od nezavisnih prediktora ishemije miokarda kod ovih bolesnika. Granična vrednost dijastolne frakcije rezerve protoke $\leq 0,76$ dobijena nakon iv. davanja visokih doza dobutamina imala je najbolju senzitivnost (95%), specifičnost (95%), pozitivnu prediktivnu vrednost (90%) i negativnu prediktivnu vrednost (98%) za otkrivanje funkcionalno značajnog (ishemijskog) miokardnog mosta. Ukupna dijagnostička vrednost testa je iznosila 95%. Ova granična vrednost dijastolne frakcije rezerve protoka nakon davanja dobutamina za procenu funkcionalne značajnosti miokardnog mosta je ista kao i granična vrednost dijastolne frakcije rezerve protoka nakon davanja adenzina za procenu funkcionalne značajnosti fiksne koronarne stenozе¹⁷⁵. To znači da je ishemija miokarda univerzalan fenomen, bez obzira o kom se tipu koronarne lezije radi (fiksna stenozа, miokardni most, ili koronarna ektazija). Takodje, pokazano je i da "overshooting" efekat i efekat "usisavanja" koji se javljaju tokom izvodjenja dobutaminskog testa ne utiču na pojavu ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod ovih bolesnika.
12. U ovoj studiji je pokazano da stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije ne utiče na vrednost konvencionalne i dijastolne frakcije rezerve protoka dobijene primenom adenzinskog i dobutaminskog testa kod bolesnika sa miokardnim mostom. Ovo je prva studija koja je pokazala da su MLD i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije izmereni u fazi rane dijastole nakon davanja maksimalne doze dobutamina bili jedini nezavisni prediktori vrednosti dijastolne frakcije rezerve protoka

dobijene primenom dobutaminskog testa. Isto tako, najvažniji nezavisni prediktori ishemijske vrednosti dijastolne frakcije rezerve protoka ($\leq 0,76$) dobijene primenom dobutamina su bili MLD $\leq 1,0$ mm i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije $>50\%$ u ranoj dijastoli koji su takodje izmereni nakon davanja visokih doza dobutamina. Ovim smo pokazali da na smanjenje dijastolne frakcije rezerve protoka tokom izvodjenja dobutaminskog testa kod bolesnika sa miokardnim mostom, osim maksimalno postignute hiperemije, utiče i način dekompresije intramiokardnog segmenta arterije. Istovremeno, i dijastolna frakciona rezerva protoka dobijena primenom dobutamina, i MLD $\leq 1,0$ mm i procenat DS intramiokardnog segmenta arterije $>50\%$ u ranoj dijastoli, kao i procenat DS na kraju dijastole $\geq 38\%$, izmereni tokom izvodjenja dobutaminskog testa, su bili i najvažniji nezavisni prediktori ishemije miokarda na SEHO testu. Analizom angiografskih i invazivnih funkcionalnih parametara kod ovih bolesnika smo pokazali da je upravo oštećena, odnosno usporena i nepotpuna dekompresija arterije u nivou miokardnog mosta, dodatni faktor koji utiče na smanjenje dijastolne frakcije rezerve protoka tokom izvodjenja dobutaminskog testa i pojavu ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu. To znači da je za pojavu ishemije miokarda kod ovih bolesnika neophodno da postoji značajno oštećenja dekompresija intramiokardnog segmenta arterije koja dovodi do značajne kompresije arterije i u fazi rane dijastole ($>50\%$ DS), što je naročito izraženo pri fizičkom naporu i ubrzanoj srčanoj frekvenciji. Zato se danas u dijagnostičkoj evaluaciji ovih bolesnika nameću sledeća pitanja: šta je uzrok usporene i nepotpune dekompresije intramiokardnog segmenta arterije, i kada i zašto prethodno asimptomatski MM postaje simptomatski i funkcionalno značajan. Na osnovu svega navedenog, možemo reći da je pojava ishemije miokarda kod bolesnika sa miokardnim mostom posledica tri istovremena efekta: 1. ubrzanja srčanog rada i skraćanja dijastole u uslovima povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema, 2. značajno oštećene dekompresije intramiokardnog segmenta arterije koja dovodi do značajne kompresije arterije i u fazi rane dijastole ($>50\%$ DS), i 3. smanjenja "ranog" dijastolnog protoka krvi i "rane" dijastolne perfuzije miokarda, odnosno njegovog subendokardnog sloja^{19,89-90}.

13. U ovoj studiji je pokazano da na vrednost koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije ne utiču angiografske karakteristike miokardnog mosta. Utvrđeno je da procena koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije dobijene metodom termodilucije nakon davanja adenzina uz istovremenu

procenu dijastolne frakcije rezerve protoka dobijene primenom dobutaminskog testa kod bolesnika sa miokardnim mostom doprinosi boljoj evaluaciji mehanizama nastanka ishemije miokarda, kako na nivou epikardijalne koronarne arterije, tako i na nivou mikrocirkulacije. U ovoj studiji pokazano je da je kod bolesnika sa ishemijskim vrednostima dijastolne frakcije rezerve protoka nakon davanja visokih doza dobutamina ($\leq 0,76$), normalnom koronarnom rezervom protoka ($> 2,0$) i normalnim indeksom mikrovaskularne rezistencije (< 29 U), funkcija intramiokardnih arteriola očuvana, a da je paradoksalno smanjenje konvencionalne i dijastolne frakcije rezerve protoka najverovatnije posledica velikog povećanja hiperemijskog koronarnog protoka distalno od miokardnog mosta i pojave Bernoulli-jevog fenomena prema kome se sa naglim povećanjem brzine protoka tečnosti (krvi) kroz suženje neke cevi (miokardni most), istovremeno smanjuje pritisak kako bi se zadovoljio zakon o održanju energije²⁵⁰⁻²⁵⁵. Zbog smanjenja pritiska distalno od stenoze, povećava se gradijent pritiska u nivou miokardnog mosta, što dovodi do značajnog pada frakcije rezerve protoka²⁵⁰⁻²⁵⁵. Suprotno, bolesnici sa miokardnim mostom koji imaju neishemijsku vrednost dijastolne frakcije rezerve protoka nakon davanja visokih doza dobutamina ($> 0,76$), koronarnu rezervu protoka $\leq 2,0$ i visok indeks mikrovaskularne rezistencije (≥ 29 U) imaju mikrovaskularnu disfunkciju i anginu²⁶³.

14. U ovoj studiji je pokazano da kod bolesnika sa miokardnim mostom koji imaju objektivno dokazanu ishemiju miokarda, istovremeno može postojati i mikrovaskularna disfunkcija i angina. I obrnuto, kod bolesnika sa miokardnim mostom koji nemaju objektivno dokazanu ishemiju miokarda, pojava kliničkih simptoma, naročito tegoba po tipu stabilne angine pektoris (tipične ili atipične), može biti posledica: 1. postojanja mikrovaskularne disfunkcije i angine, i/ili 2. "Ventouri-jevog" efekta i fokalne ishemije miokarda u zoni vaskularizacije jedne ili više septalnih grana čija se ishodišta nalaze u nivou miokardnog mosta.

7. LITERATURA:

1. Teofilovski G, Filipovic B, Bogdanovic D, et al. Myocardial bridges over coronary arteries in *Cercopithecus*. *Ann Anat* 1992;174:435-439.
2. Teofilovski-Parapid G, Kreclovic G. Coronary artery distribution in *Macaca fascicularis* (*Cynomolgus*). *Lab Animals* 1998;32:200-205.
3. Goldner B., Sagić D i sar. Klinička radiologija kardiovaskularnog sistema. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2002, Beograd
4. DiDio LJ, Wakefield TW. Coronary arterial predominance or balance on the surface of the human cardiac ventricles. *Anat Anz* 1975;137(1-2):147-158.
5. Baptista CAC, DiDio LJA, Teofilovski-Parapid G. Variations in length and termination of the ramus circumflexus of the human left coronary artery. *Anat Anz* 1990;171:247-253.
6. Kalaria VG, Koradia N, Breall JA. Myocardial Bridge: a Clinical Review. *Cath Cardiovasc Interv* 2002;57:552-556.
7. Andrew PS, Braunwald E. U knjizi: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jamwson J and Loscalzo J. Ed 18. USA, McGraw-Hill, 2011.
8. *Braunwald's Heart Disease*. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP and Braunwald E. Ed 1-22. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
9. Beleslin B, Ostojić M, Stojković S, et al. U knjizi: *Kardiologija*. Ostojić M: Kanjuh V, Beleslin B. I izdanje. Beograd, Srbija, Zavod za udžbenike, 2011.
10. Pijls NH, de Bruyne B. The coronary circulation. U knjizi: *Coronary pressure*, second edition. Urednici: Pijls NH, de Bruyne B. Kluwer academic publishers, Dordrecht; 2000:5-24.
11. Borg TK, Caulfield JB. The collagen matrix of the heart. *Fed Proc* 1981;40:2037-2041.
12. Henquell L, Odoroff CL, Honig CR. Coronary intercapillary distance during growth: relation to pO_2 and aerobic capacity. *Am J Physiol* 1978;231:1852-1859.
13. Fung YC, Zveifach BW, Intaglietta M. Elastic environment of the capillary bed. *Circ Res* 1966;19:441-461.
14. Gerdes AM, Kasten FH. Morphometric study of endomyocardium and epimycocardium of the left ventricle in adult dogs. *Am J Anat* 1980;159:3893-94.

15. Roberts JT, Weran JT. Quantitative changes in the capillary–muscle relationship in human hearts during normal growth and hypertrophy. *Am Heart J* 1941;21:617-633.
16. Teofilovski-Parapid G, Kanjuh V, Parapid B. Myocardial bridging phenomenon and myocardial ischemia. *Med Data Rev* 2009;1(3):15-20 (on line:www.md-medicaldata.com).
17. Alegria JR, Herrmann J, Holmes DR Jr, Lerman A, Rihal CS. Myocardial bridging. *Eur Heart J* 2005;26:1159-1168.
18. Möhlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on Myocardial Bridging. *Circulation* 2002;106:2616-2622.
19. Tarantini G, Migliore F, Cademartiri F, Fraccaro C, Illiceto S. Left Anterior Descending Artery Myocardial Bridging: A Clinical Approach. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(25):2887-2899.
20. Corban MT, Hung OY, Eshtehardi P, et al. Myocardial bridging: contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(20):2179-2181.
21. Bourassa MG, Butnaru A, Lesperance J, Tardif JC. Symptomatic myocardial bridges: Overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:351–359.
22. Reymann HC. Disertaio de vasis cordis propriis. *Bibl Anat* 1737;359-379.
23. Black S. A case of angina pectoris with dissection. *Memoirs Med Soc Lond* 1805;6:41.
24. Geiringer E. The mural coronary. *Am Heart J* 1951;41:359–368.
25. Porstmann W, Iwig J. Die intramurale coronarie im angiogramm. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1960;92:129–133.
26. Loukas M, Curry B, Bowers M, et al. The relationship of myocardial bridges to coronary artery dominance in the adult human heart. *J Anat* 2006;209:43–50.
27. Loukas M, Kriegenbergh von K, Gilkes M, et al. Myocardial Bridges: A Review. *Clin Anat* 2011;24:675–683.
28. Ishikawa Y, Kawawa Y, Kohda E, Shimada K, Ishii T. Significance of the anatomical properties of a myocardial bridge in coronary heart disease. *Circ J* 2011;75:1559-1566.
29. Noble J, Bourassa MG, Petitclerc R, Dyrda I. Myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending artery: normal variant or obstruction? *Am J Cardiol* 1976;37:993–999.

30. Ishimori T, Raizner AE, Chahine RA, Awdeh M, Luchi RJ. Myocardial bridges in man: clinical correlation and angiographic accentuation with nitroglycerin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1977;3:59–65.
31. Greenspan M, Iskandrain AS, Catherwood E, Kimbiris D, Bemis CE, Segal BL. Myocardial bridging of the left anterior descending artery: evaluation using exercise thallium-201 myocardial scintigraphy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1980;6:173–180.
32. Rossi L, Dander B, Nidasio GP, et al. Myocardial bridges and ischemic heart disease. *Eur Heart J* 1980;1:239–245.
33. Irvin RG. The angiographic prevalence of myocardial bridging. *Chest* 1982;81:198–202.
34. Soran O, Pamir G, Erol C, Kocakavak C, Sabah I. The incidence and significance of myocardial bridge in a prospectively defined population of patients undergoing coronary angiography for chest pain. *Tokai J Exp Clin Med* 2000;25:57–60.
35. Kramer JR, Kitazume H, Proudfit WL, Soncs FM Jr. Clinical significance of isolated coronary bridges: benign and frequent condition involving the left anterior descending artery. *Am Heart J* 1982;103:283-288.
36. Polacek P. Relation of myocardial bridge and loops on the coronary arteries to coronary occlusions. *Am Heart J* 1961;61:44–52.
37. Tomanović-Koković J, Teofilovski-Parapid G, Oklobdžija M, et al. The influence of the myocardial bridging phenomenon on the myocardial structure and the coronary arteries wall structure changes. *Vojnosanit Pregl* 2006;63(2):148-152.
38. Teofilovski-Parapid G, Tomanovic-Kokovic J, Oklobdzija M, Kanjuh V, Aleksandric B. Myocardial bridges over the left anterior descending coronary artery – autopsy study. *Archive of Oncology* 2001;9(Suppl 1):86-87.
39. Nikolic V, Teofilovski-Parapid G, Filipovic B, Oklobdzija M, Karamarkovic A. Relationship between myocardial bridges over left anterior descending artery and coronary atherosclerosis. *Folia Jpn Anat* 2002;29(1):58-64.
40. Nakanishi R, Rajani R, Ishikawa Y, et al. Myocardial bridging on coronary CTA: An innocent bystander or a culprit in myocardial infarction? *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012;6(1):3-13.
41. Uusitalo V, Saraste A, Knuuti J. Multimodality Imaging in the Assessment of the Physiological Significance of Myocardial Bridging. *Curr Cardiol Rep* (2016) 18: 2 DOI 10.1007/s11886-015-0685-6.

42. Lee MS, Chen CH. Myocardial bridging: an up-to-date review. *J Invasive Cardiol* 2015;27:521–528. Konen E, Goitein O, Sternik L, Eshet Y, Shemesh J, Di Segni E. The prevalence and anatomical patterns of intramuscular coronary arteries: a coronary computed tomography angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:587–593.
43. Edward JC, Burnsides C, Swarm RL, Lansing AJ. Arteriosclerosis in the intramural and extramural portions of coronary arteries in human heart. *Circulation* 1956;13:235.
44. Polacek P, Kralove H. Relation of myocardial bridges and loops on the coronary arteries to coronary occlusions. *Am Heart J* 1961;61:44–52.
45. Giampalmo A, Bronzini E, Bandini T. Sulla minor compromissione aterosclerotica delle arterie coronarie quando siano (per variante anatomica) in situazione intramiocardica. *Giornale Ital Arterioscl* 1964;2:1–14.
46. Lee SS, Wu TL. The role of the mural coronary artery in prevention of coronary atherosclerosis. *Arch Pathol.* 1972;93:32–35.
47. Penther P, Blanc JJ, Boschat J, et al. L'artère interventriculaire antérieure intramurale: étude anatomique. *Arch Mal Coeur* 1977;70:1075–1079.
48. Risse M, Weiler G. Die koronare Muskelbrücke und ihre Beziehung zu lokaler Koronarsklerose, regionaler Myokardischämie und Koronarspasmus. Eine morphometrische Studie. *Z Kardiol* 1985;74:700–705.
49. Ferreira AG Jr, Trotter SE, König B Jr, et al. Myocardial bridges: morphological and functional aspects. *Br Heart J* 1991;66:364–367.
50. Baptista CAC, DiDio LJA. The relationship between the directions of myocardial bridges and the branches of the coronary arteries in the human heart. *Surg Radiol Anat* 1992;14:137–140.
51. Ortale JR, Gabriel EA, Lost C, et al. The anatomy of the coronary sinus and its tributaries. *Surg Radiol Anat* 2001;23:15–21.
52. Kosinski A, Grzybiak M. Myocardial bridges in the human heart: morphological aspects. *Folia Morphologica* 2001;60:65–68.
53. Binet JP, Planche C, Leriche H, et al. Myocardial bridge compressing the anterior interventricular artery: Apropos of a successfully operated case. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1975;68:85–90.
54. Ishimori T. Myocardial bridges: a new horizon in the evaluation of ischemic heart disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1980;6(4):355–357.
55. Voß et Voss H, Kupper W, Hanrath P, et al. Klinik, Laktatmetabolismus, Koronarvenenfluss und biphasisches 201-Thallium-Myokardscintigramm bei

- Myokardbrücken des Ramus Descendens Anterior: Verlaufsvariante oder Obstruktion? *Z Kardiologie* 1980;69:347–352.
56. Angelini P, Trivellato M, Donis J, Leachman RD. Myocardial bridges: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1983;26:75–88.
 57. Garcia JF, Villalon AM, Chavero EP. Significado clinico de las bandas musculare en las arterias coronaries. *Arch Inst Cardiol Méx* 1983;53:413–420.
 58. Wymore P, Yedlicka JW, Garcia-Medina V, et al. The incidence of myocardial bridges in heart transplants. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1989;12:202–206.
 59. Somanath HS, Reddy KN, Gupta SK, et al. Myocardial bridge: an angiographic curiosity? *Indian Heart J* 1989;41:296–300.
 60. Gallet B, Adams C, Saudemont JP, et al. Pont myocardique de l'artère interventriculaire anterieure et infarctus du myocarde. Le spasme coronarie a-t-il un rôle? *Arch Mal Coeur* 1991;84:517–523.
 61. Diefenbach C, Erbel R, Treese N, et al. Häufigkeit von Myokardbrücken nach adrenerger Stimulation und Nachlastsenkung bei Patienten mit Angina Pectoris, aber unauffälligen Koronararterien. *Z Kardiologie* 1994;83:809–815.
 62. Juillièrè Y, Berder V, Suty-Selton C, et al. Isolated myocardial bridges with angiographic milking of left anterior descending coronary artery: a long-term follow-up study. *Am Heart J* 1995; 129:663–665.
 63. Harikrishnan S, Sunder KR, Tharakan J, et al. Clinical and angiographic profile and follow-up of myocardial bridges: a study of 21 cases. *Indian Heart J* 1999;51(5):503–507.
 64. Ko SM, Choi JS, Nam CW, Hur SH. Incidence and clinical significance of myocardial bridging with ECG-gated 16-row MDCT coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:445–452.
 65. Kawawa Y, Ishikawa Y, Gomi T, et al. Detection of myocardial bridge and evaluation of its anatomical properties by coronary multislice spiral computed tomography. *Eur J Radiol* 2007;61:130–138.
 66. Konen E, Goitein O, Sternik L, et al. The prevalence and anatomical patterns of intramuscular coronary arteries: a coronary computed tomography angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(5):587–593.
 67. Leschka S, Koepfli P, Husmann L, et al. Myocardial bridging: depiction rate and morphology at CT coronary angiography – comparison with conventional coronary angiography. *Radiology* 2008;246:754–762.

68. Jodocy D, Aglan I, Friedrich G, Mallouhi A, et al. Left anterior descending coronary artery myocardial bridging by multislice computed tomography: correlation with clinical findings. *Eur J Radiol* 2010;73:89–95.
69. La Grutta L, Runza G, Lo Re G, et al. Prevalence of myocardial bridging and correlation with coronary atherosclerosis studied with 64-slice CT coronary angiography *Radiol Med* 2009; 114:1024–1036.
70. Kim PJ, Hur G, Kim SY, et al. Frequency of myocardial bridges and dynamic compression of epicardial coronary arteries: a comparison between computed tomography and invasive coronary angiography. *Circulation* 2009;119:1408–16.
71. Lubarsky L, Gupta MP, Hecht HS. Evaluation of myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery by 64-slice multidetector computed tomographic angiography. *Am J Cardiol* 2007;100:1081–1082.
72. Cademartiri F, La Grutta L, Malago R, et al. Prevalence of anatomical variants and coronary anomalies in 543 consecutive patients studied with 64-slice CT coronary angiography. *Eur Radiol* 2008;18:781–791.
73. Zeina AR, Odeh M, Blinder J, Rosenschein U, Barmeir E. Myocardial bridge: evaluation on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188: 1069–1073.
74. Atar E, Kornowski R, Fuchs S, Naftali N, Belenky A, Bachar GN. Prevalence of myocardial bridging detected with 64-slice multidetector coronary computed tomography angiography in asymptomatic adults. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2007;1:78–83.
75. Lazoura O, Kanavou T, Vassiou K, Gkiokas S, Fezoulidis IV. Myocardial bridging evaluated with 128-multi detector computed tomography coronary angiography. *Surg Radiol Anat* 2010;32:45–50.
76. Morales AR, Romanelli R, Tate LG, Boucek RJ, de Marchena E. Intramural left anterior descending coronary artery: significance of the depth of the muscular tunnel. *Hum Pathol* 1993;24:693–701.
77. Beauman GJ, Vogel RA. Accuracy of individual and panel visual interpretations of coronary arteriograms: implications for clinical decisions. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(1):108-113.
78. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;15;92(8):2333-2342.

79. Pavin D, Delonca J, Siegenthaler M, et al. 47. Long-term (10 years) prognostic value of a normal thallium-201 myocardial exercise scintigraphy in patients with coronary artery disease documented by angiography. *Eur Heart J* 1997;18:69-77.
80. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;11:1465-1478.
81. Lovell JM, Knight JC. Invasive assessment of myocardial bridges. *Heart* 2003;89:699-700.
82. Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, Klein I, Krebs W, Hanrath P. Functional, angiographic and intracoronary Doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging: effect of short-term intravenous beta-blocker medication. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1637-1645.
83. Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, Klein I, Krebs W, Hanrath P. Functional characteristics of myocardial bridging: a combined angiographic and intracoronary Doppler flow study. *Eur Heart J* 1997;18:434-442.
84. Klues HG, Schwarz ER, vom Dahl J, Reffelmann T, et al. Disturbed intracoronary hemodynamics in myocardial bridging: early normalization by intracoronary stent placement. *Circulation* 1997;96:2905-2913.
85. Ge J, Erbel R, Rupprecht HJ, Koch L, et al. Comparison of intravascular ultrasound and angiography in the assessment of myocardial bridging. *Circulation* 1994;89:1725-1732.
86. Ge J, Jeremias A, Rupp A, Abels M, et al. New signs characteristic of myocardial bridging demonstrated by intracoronary ultrasound and Doppler. *Eur Heart J* 1999;20:1707-1716.
87. Aleksandric S, Djordjevic-Dikic A, Beleslin B, et al. Noninvasive assessment of myocardial bridging by coronary flow velocity reserve with transthoracic Doppler echocardiography: vasodilator vs. inotropic stimulation. *Int J Cardiol* 2016;225:37-45.
88. Aleksandric S, Djordjevic-Dikic A, Beleslin B, et al. Noninvasive measurement of coronary flow velocity reserve during inotropic stimulation as an additional tool for hemodynamic assessment of myocardial bridging. *Int J Cardiol* 2017;229:64.
89. Uusitalo V, Saraste A, Pietilä M, Kajander S, Bax JJ, Knuuti J. The Functional Effects of Intramural Course of Coronary Arteries and its Relation to Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imag* 2015;8(6):697-704.
90. Gould LK, Johnson NP. Myocardial Bridges: Lessons in Clinical Coronary Pathophysiology. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imag* 2015;8(6):705-709.

91. Schwarz ER, Gupta R, Haager PK, et al. Myocardial bridging in absence of coronary artery disease: Proposal of a new classification based on clinical-angiographic data and long-term follow-up. *Cardiology* 2009;112:13–21.
92. Bonvini RF, Alibegovic J, Perret X, et al. Coronary myocardial bridge: An innocent bystander? *Heart Vessels* 2008;23:67–70.
93. Ciampricotti R, El Gamal M. Vasospastic coronary occlusion associated with a myocardial bridge. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1988;14:118–120.
94. De Winter RJ, Kok WE, Piek JJ. Coronary atherosclerosis within a myocardial bridge, not a benign condition. *Heart* 1998;80:91–93.
95. Scher AM. Absence of atherosclerosis in human intramyocardial coronary arteries: A neglected phenomenon. *Atherosclerosis* 2000;149:1–3.
96. Rozenberg VD, Nepomnyashchikh LM. Pathomorphology of myocardial bridges and their role in the pathogenesis of coronary disease. *Bull Exp Biol Med* 2002;134:593–596.
97. Duygu J, Zoghi M, Nalbantgil S, et al. Myocardial bridge: A bridge to atherosclerosis. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:12–16.
98. Tsujita K, Maehara A, Mintz GS, et al. Comparison of angiographic and intravascular ultrasonic detection of myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 2008;102:1608–1613.
99. Bayrak F, Degertekin M, Eroglu E, et al. Evaluation of myocardial bridges with 64-slice computed tomography coronary angiography. *Acta Cardiol* 2009;64:341-346.
100. Kawawa Y, Ishikawa Y, Gomi T, et al. Detection of myocardial bridge and evaluation of its anatomical properties by coronary multislice spiral computed tomography. *Eur J Radiol* 2007;61:130–138.
101. Aleksandric S, Parapid B, Jankovic R, et al. Myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery: depiction rate and morphologic features by coronary angiography in symptomatic patients. In Cabral RH, ed. XXII ISMS, February 12-16, 2012 Sao Paulo, Brasil. Bologna: MEDIMOND-Monduzzi Editore International Proceedings Division, 2012: P.75-80.
102. Ishii T, Hosoda Y, Osaka T, et al. The significance of myocardial bridge upon atherosclerosis in the left anterior descending coronary artery. *J Pathol* 1986;148:279–291.

103. Ge J, Erbel R, Gorge G, Haude M, Meyer J. High wall shear stress proximal to myocardial bridging and atherosclerosis: intracoronary ultrasound and pressure measurements. *Br Heart J* 1995;73:462–465.
104. Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Myocardial bridges are free from atherosclerosis: Overview of the underlying mechanisms. *Can J Cardiol* 2009;25:219-222.
105. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999;282:2035-2042.
106. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: Molecular, cellular and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2379-2393.
107. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, et al. Atherosclerosis suppression in the left anterior descending coronary artery by the presence of a myocardial bridge: an ultrastructural study. *Mod Pathol* 1991;4:424–431.
108. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, et al. The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischemia. *J Pathol* 1998;185:4–9.
109. Ishikawa Y, Ishii T, Asuwa N, et al. Absence of atherosclerosis evolution in the coronary arterial segment covered by myocardial tissue in cholesterol-fed rabbits. *Virchows Arch* 1997;430:163–171.
110. Masuda T, Ishikawa Y, Akasaka Y, et al. The effect of myocardial bridging of the coronary artery on vasoactive agents and atherosclerosis localization. *J Pathol* 2001;193:408–414.
111. Risse M, Weiler G. Coronary muscle bridge and its relations to local coronary sclerosis, regional myocardial ischemia and coronary spasm: a morphometric study [German]. *Z Kardiol* 1985;74:700–705.
112. Campbell GR, Campbell JH. Smooth muscle phenotypic changes in arterial wall homeostasis: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Mol Pathol* 1988;48:1–11.
113. Haust MD, More RH, Movat HZ. The role of smooth muscle cells in the fibrogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1960;37:377–389.
114. Hongo Y, Tada H, Ito K, et al. Augmentation of vessel squeezing at coronary-myocardial bridge by nitroglycerin: study by quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1999;138:345–350.
115. Herrmann J, Higano ST, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Myocardial bridging is associated with alteration in vasoreactivity. *Eur Heart J* 2004;25:2134–2142.

116. Ludmer LP, Selwyn PA, Shook LT, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylholine in atheroscleerotic coronary arteries. *New Eng J Med* 1986;315:1046-1051.
117. Domalik-Wawrzynski Lj et al. Effect of changes in ventricular relaxation on early diastolic coronary blood flow in canine hearts. *Cirs Res* 1987;61:747-756.
118. Sebiston DC Jr, Gree DE. Effect of cardiac contraction on coronary blood flow. *Circulation* 1957;15:14-20.
119. Katz SA, Fiegl EO. Systole has little effect on diastolic blood flow. *Circ Res* 1988;62:443-451.
120. Mujović V, Kojić Z, Đukanović N i Jovanović T. U knjizi: *Kardiologija*. Ostojić M: Kanjuh V, Belesnin B.I izdanje. Beograd, Srbija, Zavod za udžbenike, 2011.
121. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologis 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.
122. Folts JD, Gallagher K, Rowe GG. Hemodynamic effects of controlled degrees of coronary artery stenosis in short-term and long-term studies in dogs. *J Thorac Surg* 1977;73:722-727.
123. Chilian WM, et al. Coronary microvascular responcees to reductions in perfusion pressure. Evidence for persistent arteriolar vasomotor tone during coronary hypoperfusion. *Circ Res* 1990;66:1227-1238.
124. Picano E. *Stress Echocardiography* 6th ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015.
125. Marcus ML. *The coronary circulation in health and disease*. McGraw Hill, New York, pp 65-92.
126. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48-55.
127. Gould KL, Kelly KO, Bolson EL. Experimental validation of quantitative coronary angiography for determining pressure flow characteristics of coronary stenosis. *Circulation* 1982;66:1056-1061.
128. Gould LK. *Coronary Artery Stenosis*. Elsevier 1991.
129. Matsumura Y, Hozumi T, Watanabe H, et al. Cut-off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of significant left anterior descending artery stenosis in patients with coronary risk factors. *Am J Cardiol* 2003;92(12):1389-1393.

130. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998;97(16):1557-1562.
131. Daimon M, Watanabe H, Yamagishi H, et al. Physiologic assessment of coronary artery stenosis by coronary flow reserve measurements with transthoracic Doppler echocardiography: comparison with exercise thallium-201 single piston emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(5):1310-1315.
132. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, et al. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler. *Circulation* 1999;99(6):771-778.
133. Redberg RF, Sobol Y, Chou TM, et al. Adenosine-induced coronary vasodilation during transesophageal Doppler echocardiography. Rapid and safe measurement of coronary flow reserve ratio can predict significant left anterior descending coronary stenosis. *Circulation* 1995;92(2):190-196.
134. Joye JD, Schulman DS, Lasorda D, et al. Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(4):940-947.
135. Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, et al. Correlation of pharmacological 99mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation*. 1994;89(5):2150-2160.
136. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal* 2013;34:2949–3003.
137. Beleslin B, Ostojic M, Stepanovic J, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine and dipyridamole tests. *Circulation* 1994;90:1168-1176.
138. Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, et al. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 2003;91:269-273.
139. Rigo F, Sicari R, Gherardi S, Djordjevic-Dikic A, et al. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *Eur Hear J* 2008;29:79-88.
140. Stoddard FM, Prince RC, Morris T. Coronary flow reserve assessment by dobutamine transesophageal Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:325-332.

141. Ahmari ALS, Modesto K, Bunch J, et al. Doppler derived coronary flow reserve during dobutamine stress echocardiography further improves detection of myocardial ischemia. *Eur J Echocardiography* 2006;7:134-140.
142. Takeuchi M, Miyazaki C, Yoshitani H, et al. Assessment of coronary flow velocity with transthoracic Doppler echocardiography during dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:117-123.
143. Meimoun P, Sayah S, Tcheuffa JC, et al. Transthoracic coronary flow velocity reserve assessment: comparison between adenosine and dobutamine. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1220-1228.
144. Bartunek J, Wijns W, Heyndrickx GR, de Bruyne B. Effects of dobutamine on coronary stenosis physiology and morphology. Comparison with intracoronary adenosine. *Circulation* 1999;100:243–249.
145. Forte HE, Rousse GM, Lowenstein AJ. Target heart rate to determine the normal value of coronary flow reserve during dobutamine stress echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2011;4:9:10.
146. Pijls NH, Van Son JAM, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous coronary angioplasty. *Circulation* 1993;87:1354-1367.
147. De Bruyne B, Pijls NH, Paulus WJ, et al. Transtenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guidewire. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:119-126.
148. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurement in man. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994;89:1013-1022.
149. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, et al. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;92:39-46.
150. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, et al. Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92:3183–3193.
151. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, et al. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. *Circulation* 1996;94:1842-1849.

152. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1996;334:1703-1708.
153. Pijls NH, De Bruyne B. Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. *Heart* 1998;80:539-542.
154. Baumgart D, Haude M, Liu F, et al. Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J* 1998;136:136-149.
155. Picano E, Palinkas A, Amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1-7.
156. Pijls NH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012;20;59:1045-1057.
157. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, et al. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;92:39-46.
158. Bartunek J, Marwick T, Rodrigues ACT, et al. Dobutamine-induced wall motion abnormalities: correlation with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1429-1436.
159. De Bruyne B, Pijls NH, Smith L, Wievegg M, Heyndickx GR. Coronary thermodilution to assess flow reserve: experimental validation. *Circulation* 2001;104:2003-2006.
160. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, Bech GJ, Van de Vosse F. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation* 2002;105:2482-2486.
161. Barbato E, Aarnoudse W, Aengerareven WR, et al. Week 25 study group. Validation of coronary flow reserve measurement by thermodilution in clinical practice. *Eur Heart J* 2004; 25:219-223.
162. Fearon WF, Aarnoudse W, Pijls NH, et al. Microvascular resistance is not influenced by epicardial coronary artery stenosis severity: experimental validation. *Circulation* 2004;18:109:2269-2272.
163. Aarnoudse W, van der Berg P, van de Vosse F, et al. Myocardial resistance assessed by guidewire-based pressure-temperature measurement: in vitro validation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;62:56-63.
164. Berry C. Fractional Flow Reserve, Coronary Flow Reserve and the Index of Microvascular Resistance in Clinical Practice. *RadcliffeCardiology.com*, February 2014

165. Melikian N, Vercauteren S, Fearon WF, et al. Quantitative assessment of coronary microvascular function in patients with and without epicardial atherosclerosis. *EuroIntervention* 2010;5(8):939-945.
166. Luo C, Long M, Hu X, et al. Thermodilution-derived coronary microvascular resistance and flow reserve in patients with cardiac syndrome X. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:43-48.
167. Severi S, Underwood R, Mohiaddin RH, et al. Dobutamine stress: effects on regional myocardial blood flow and wall motion. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(5):1187-1195.
168. Skopicki HA, Abraham SA, Picard MH, et al. Effects of dobutamine at maximally tolerated dose on myocardial blood flow in humans with ischemic heart disease. *Circulation*. 1997;96:3346-3352.
169. Meimoun P, Benali T, Sayah S, et al. Evaluation of left anterior descending coronary artery stenosis of intermediate severity using transthoracic coronary flow reserve and dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1233-1240.
170. Petropoulakis P, Pavlides G, Manginas A, et al. Intracoronary flow velocity measurements in adjacent stenotic and normal coronary arteries during incremental intravenous dobutamine stress and intracoronary adenosine injection. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;48:1-9.
171. Vatner SF, McRitchie RJ, Maroko PR, Patrick TA, Braunwald E. Effects of catecholamines, exercise, and nitroglycerin on the normal and ischemic myocardium in conscious dogs. *J Clin Invest*. 1974;54:563-575.
172. Miyashiro JK, Feigl EO. Feedforward control of coronary blood flow via coronary β -receptor stimulation. *Circ Res*. 1993;73:252-263.
173. Escaned J, Cortes J, Flores A, et al. Importance of diastolic fractional flow reserve and dobutamine challenge in physiologic assessment of myocardial bridging. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:226-233.
174. Hakeem A, Cilingiroglu M, Leeser M. Hemodynamic and Intravascular Ultrasound Assessment of Myocardial Bridging: Fractional Flow Reserve Paradox with Dobutamine Versus Adenosine. *Cath Cardiovasc Interv* 2010;75:229-235.
175. Abe M, Tomiyama H, Yoshida H, Doba N. Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary stenoses. Comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve. *Circulation* 2000;102:2365-2370.
176. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC

- guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
177. Thygesen K, Alpert J, White H, et al. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-2567.
178. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
179. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2017;00:1-66.
180. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38:143–153.
181. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.
182. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Guidelines and Standards Committee, European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440–1463.
183. Krahwinkel W, Ketteler T, Godke J, et al. Dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl D):D9-D15.

184. Beleslin B, Ostojić M, Djordjević-Dikić A, et al. Integrated evaluation of relation between coronary lesion features and stress echocardiography results: the importance of coronary lesion morphology. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:717-726.
185. Bland JM, Altman DG, Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement, *Lancet* 1986;1(8476):307–310.
186. Ramalli EL Jr, Braga LH, Evora PM, et al. Absence of arteriosclerosis in intramyocardial coronary arteries: a mystery to be solved? *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011;26(3):440-446.
187. Stables RH, Knight CJ, McNeill JG, Sigwart U. Coronary stenting in the management of myocardial ischaemia caused by muscle bridging. *Br Heart J* 1995;74:90–92.
188. Haager PK, Schwarz ER, vom Dahl J, et al. Long term angiographic and clinical follow up in patients with stent implantation for symptomatic myocardial bridging. *Heart* 2000;84:403–408.
189. Berry JF, von Mering GO, Schmalfluss C, Hill JA, Kerensky RA. Systolic compression of the left anterior descending coronary artery: A case series, review of the literature, and therapeutic options including stenting. *Cathet Cardiovasc Interv* 2002;56:58–63.
190. Tandar A, Whisenant BK, Michaels AD. Stent fracture following stenting of a myocardial bridge: Report of two cases. *Cathet Cardiovasc Interv* 2008;71:191–196.
191. Prendergast BD, Kerr F, Starkey IR. Normalization of abnormal coronary fractional flow reserve associated with myocardial bridging using an intracoronary stent. *Heart* 2000;83:705–707.
192. Kursaklioglu H, Barcin C, Iyisoy A, et al. Angiographic restenosis after myocardial bridge stenting: A comparative study with direct stenting of de-novo atherosclerotic lesions. *Jpn Heart J* 2004;45:581–589.
193. Tomasevic M, Dikic M, Ostojic M. Stenting a myocardial bridge: a wrong decision in STEMI?. *Acta Cardiol* 2011;66(1):89-91.
194. Singh H, Singh C, Kumar A, Aggarwal N, Banerji A. Acute myocardial infarction secondary to myocardial bridge treated with drug eluting stent. *Indian Heart J* 2005;57:734–737.
195. Kunamneni PB, Rajdev S, Krishnan P, et al. Outcome of intracoronary stenting after failed maximal medical therapy in patients with symptomatic myocardial bridge. *Cathet Cardiovasc Interv* 2008;71:185–190.
196. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315–1323.

197. Tsujita K, Maehara A, Mintz GS, et al. Impact of myocardial bridge on clinical outcome after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 2009;103:1344–1348.
198. Iversen S, Hake U, Mayer E, et al. Surgical treatment of myocardial bridging causing coronary artery obstruction. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;26:107–111.
199. Rezayat P, Hassan D, Amirreza S, Susan H. Myocardial bridge: Surgical outcome and midterm follow up. *Saudi Med J* 2006;27:1530–1533.
200. Walters DL, Aroney CN, Radford DJ. Coronary stenting for a muscular bridge in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Cardiol Young* 2003;13:377–379.
201. Tio RA, Ebels T. Ventricular septal rupture caused by myocardial bridging. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1369–1370.
202. Downar J, Williams WG, McDonald C, Wingle ED, McCrindle BW. Outcome after “unroofing” of a myocardial bridge of the left anterior descending coronary artery in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2004;25:390–393.
203. Hillman ND, Mavroudis C, Backer CL, Duffy CE. Supraarterial decompression myotomy for myocardial bridging in a child. *Ann Thorac Surg* 1999;68:244–246.
204. Baryalei MM, Tirilomis T, Buhre W, Kazmaier S, Schoendube FA, Aleksic I. Off-pump supraarterial decompression myotomy for myocardial bridging. *Heart Surg Forum* 2005;8:E49–E54.
205. Li W, Li Y, Sheng L, Gong Y. Myocardial bridge: Is the risk of perforation increased? *Can J Cardiol* 2008;24:e80–e81.
206. Faruqui AMA, Maloy WC, Felner JM, et al. Symptomatic myocardial bridging of coronary artery. *Am J Cardiol* 1978;41:1305–1310.
207. Parashara DK, Ledley GS, Kolter MN, Yazdanfar S. The combined presence of myocardial bridging and fixed coronary artery stenosis. *Am Heart J* 1993;125:1170–1172.
208. Zwaan C de, Wellens HJJ. Left ventricular aneurysm subsequent to cleavage of myocardial bridging of a coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1345–1348.
209. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed. *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.

210. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009 Jan 15;360(3):213-24.
211. Pijls NH, Schaardenburgh van P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(21):2105-2111.
212. Davies R, Goldberg D, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study Two-Year Follow-up. Outcomes of Patients Randomized to Initial Strategies of Medical Therapy Versus Revascularization. *Circulation* 1997;95(8):2037-2043.
213. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555.
214. Angelini P, Leachman RD, Autrey A. Atypical phasic coronary artery narrowing. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1986;12(1):39-43.
215. Domínguez B, Valderrama V, Arrocha R, Lombana B. Myocardial bridging as a cause of coronary insufficiency. *Rev Med Panama* 1992;17(1):28-35.
216. Gurewitch J, Gotsman MS, Rozenman Y. Right ventricular myocardial bridge in a patient with pulmonary hypertension--a case report. *Angiology* 1999;50(4):345-347.
217. Woldow AB, Goldstein S, Yazdanfar S. Angiographic evidence of right coronary bridging. *Cath Cardiovasc Diagn* 1994;32:351-353.
218. Munkata K, Sato N, Sasaki Y, Kusama Y. Two cases of variant form Angina pectoris associated with myocardial bridge. *Jpn Circ J* 1992;56:1248-1252.
219. Okmen E, Oguz E, Erdinler I, et al. Left Circumflex Coronary Artery Bridging. *Jpn Heart J* 2002;43:423-427.
220. Arjomand H, Al Salman J, Azain J, Amin D. Myocardial bridging of left circumflex coronary artery associated with acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 2000;12(8):431-434.
221. Garg S, Brodison A, Chauhan A. Occlusive Systolic Bridging of Circumflex Artery. *Cath Cardiovasc Interv* 2000;51:477-478.
222. Juillière Y, Berder V, Suty-Selton C, et al. Isolated myocardial bridges with angiographic milking of the left anterior descending coronary artery: a long-term follow-up study. *Am Heart J* 1995;129(4):663-665.
223. Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K, et al. Myocardial bridging increases the risk of coronary spasm. *Clin Cardiol* 2003;26(8):377-383.

224. Kim JW, Park CG, Suh SY, et al. Comparison of frequency of coronary spasm in Korean patients with versus without myocardial bridging. *Am J Cardiol* 2007;100(7):1083-1086.
225. Xiang DC, He JX, Ruan YJ, et al. Clinical features of coronary artery spasm patients with or without myocardial bridge. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2008;36(1):40-43.
226. Vales L, Kanei Y, Fox J. Coronary artery occlusion and myocardial infarction caused by vasospasm within a myocardial bridge. *J Invasive Cardiol* 2010;22(4):E67-69.
227. Nardi F, Verna E, Secco GG, et al. Variant angina associated with coronary artery endothelial dysfunction and myocardial bridge: a case report and review of the literature. *Intern Med* 2011;50(21):2601-2606.
228. Nikolić D, Radović M, Aleksandrić S, Tomašević M, Filipović N. Prediction of coronary plaque location on arteries having myocardial bridge, using finite element models. *Comput Methods Programs Biomed* 2014;117(2):137-44.
229. Nikolić S, Živković V, Gačić, et al. Does the myocardial bridge protect the coronary from atherosclerosis? A comparison between the branches of the dual-left anterior descending coronary artery type 3: an autopsy study. *Atherosclerosis* 2013;227(1):89-94.
230. Angelini P, Uribe C, Lozano P. Differential local spasticity in myocardial bridges. *Tex Heart Inst J*. 2012;39(3):384-388.
231. JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2008) – Digest Version. *Circ J* 2010;74:1745–1762.
232. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. Clinical Usefulness, Angiographic Characteristics, and Safety Evaluation of Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing Among 921 Consecutive White Patients With Unobstructed Coronary Arteries. *Circulation* 2014;129:1723-1730.
233. Barbato E, Bartunek J, Wyffels E, Wijns W, Heyndrickx GR, De Bruyne B. Effects of Intravenous Dobutamine on Coronary Vasomotion in Humans. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1596–1601.
234. Kern MJ. Dobutamine and the Coronary Vasomotion Paradox. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1602–1604.

235. Vatner SF, McRitchie RJ, Maroko PR, Patrick TA, Braunwald E. Effects of catecholamines, exercise, and nitroglycerin on the normal and ischemic myocardium in conscious dogs. *J Clin Invest* 1974;54:563–575.
236. Miyashiro JK, Feigl EO. Feedforward control of coronary blood flow via coronary β -receptor stimulation. *Circ Res* 1993;73:252–263.
237. Hodgson JMB, Cohen MD, Szentpetery S, et al. Effects of regional α - and β -blockade on resting and hyperemic coronary blood flow in conscious, unstressed humans. *Circulation* 1989;79:797–809.
238. Ferro A, Kaumann AJ, Brown MJ. Beta-adrenoceptor subtypes in human coronary artery: desensitization of β_2 -adrenergic vasorelaxation by chronic β_1 -adrenergic stimulation in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:134–141.
239. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S, et al. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524–526.
240. Parent R, Al-Obaidi M, Lavalée M. Nitric oxide formation contributes to β -adrenergic dilation of resistance coronary vessels in conscious dogs. *Circ Res* 1993;73:241–251.
241. Ghaleh B, Beá ML, Dubois-Randé JL, et al. Endothelial modulation of β -adrenergic dilation of large coronary arteries in conscious dogs. *Circulation* 1995;92:2627–2635.
242. Vatner SF, McRitchie RJ, Braunwald E. Effects of dobutamine on left ventricular performance, coronary dynamics and distribution of cardiac output in conscious dogs. *J Clin Invest* 1974;53:1265–1273.
243. Pierard LA, Berthe C, Albert A, et al. Hemodynamic alterations during ischemia induced by dobutamine stress testing. *Eur Heart J* 1989;10:783–790.
244. Jones JH, DeFily DV, Patterson JL, et al. Endothelium-dependent relaxation competes with α_1 - and α_2 -adrenergic constriction in the canine epicardial coronary microcirculation. *Circulation* 1993;87:1264–1274.
245. Tesfamariam B, Cohen RA. Inhibition of adrenergic vasoconstriction by endothelial cell shear stress. *Circ Res* 1988;63:720–725.
246. Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, et al. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation* 1986;73:662–667.

247. Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, et al. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines. *Circulation* 1992;85:1390–1397.
248. Park K, Youn TJ, Park KW, et al. Physiologic evaluation of myocardial bridging: a new analysis for an old disease. *Can J Cardiol* 2011;27(5):596-600.
249. Lin S, Tremmel JA, Yamada R, et al. A novel stress echocardiography pattern for myocardial bridge with invasive structural and hemodynamic correlation. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000097. doi: 10.1161/JAHA.113.000097.
250. Petraco R, van de Hoef, Nijjer SS, et al. Baseline Instantaneous Wave-Free Ratio as a Pressure-Only Estimation of Underlying Coronary Flow Reserve Results of the JUSTIFY-CFR Study (Joined Coronary Pressure and Flow Analysis to Determine Diagnostic Characteristics of Basal and Hyperemic Indices of Functional Lesion Severity – Coronary Flow Reserve). *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:492-502.
251. Cook CM, Jeremias A, Petraco R, et al. Fractional Flow Reserve/Instantaneous Wave-Free Ratio Discordance in Angiographically Intermediate Coronary Stenoses An Analysis Using Doppler-Derived Coronary Flow Measurements. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:2514-2524.
252. Gould LK, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic Versus Physiologic Assessment of Coronary Artery Disease Role of Coronary Flow Reserve, Fractional Flow Reserve, and Positron Emission Tomography Imaging in Revascularization Decision-Making. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1639–1653.
253. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould LK. Is Discordance of Coronary Flow Reserve and Fractional Flow Reserve Due to Methodology or Clinically Relevant Coronary Pathophysiology? *J Am Coll Cardiol Img* 2012;5:193–202.
254. de Waard GA, Di Mario C, Lerman A, Serruys PW, van Royen N. Instantaneous wave-free ratio to guide coronary revascularisation: physiological framework, validation and differences from fractional flow reserve. *EuroIntervention* 2017;13:450-458.
255. Nijjer SS, de Waard GA, Sen S, et al. Coronary pressure and flow relationships in humans: phasic analysis of normal and pathological vessels and the implications for stenosis assessment: a report from the Iberian-Dutch-English (IDEAL) collaborators. *Eur Heart J* 2016;37:2069–2080.
256. Wilson RF, Marcus ML, White CW. Prediction of the physiologic significance of a coronary arterial dimensions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation* 1987;75:723-732.

257. Zijstra F, van Ommeren J, Reiber JHC, Serruys PW. Does quantitative assessment of coronary artery dimensions predict the physiologic significance of a coronary stenosis? *Circulation* 1987;75:1154-1161.
258. White CW, Wright CB, Doty DB, et al. Does visual interpretation of the coronary angiogram predict physiologic significance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;310:819-824.
259. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease. FAME 2 Trial. *N Engl J Med* 2014;371:1208-1217.
260. Lee JM, Jung JH, Hwang D, et al. Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1158–1169.
261. Ng MKC, Yeung AC, Fearon WF. Invasive Assessment of the Coronary Microcirculation: Superior Reproducibility and Less Hemodynamic Dependence of Index of Microcirculatory Resistance Compared With Coronary Flow Reserve. *Circulation* 2006;113:2054-2061.
262. Luo C, Long M, Hu X, et al. Thermodilution-Derived Coronary Microvascular Resistance and Flow Reserve in Patients With Cardiac Syndrome X. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:43-48.
263. Pinto ME, Escaned J, Macías E, et al. Disturbed Coronary Hemodynamics in Vessels With Intermediate Stenoses Evaluated With Fractional Flow Reserve A Combined Analysis of Epicardial and Microcirculatory Involvement in Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2013;128:2557-2566.
264. Lee JM, Layland J, Jung JH, et al. Integrated Physiologic Assessment of Ischemic Heart Disease in Real-World Practice Using Index of Microcirculatory Resistance and Fractional Flow Reserve Insights From the International Index of Microcirculatory Resistance Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(11):e002857. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002857.
265. Lee JM, Jung JH, Hwang D, et al. Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1158–1169.
266. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, et al. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:301–311.

267. van de Hoef TP, Bax M, Damman P, et al. Impaired coronary autoregulation is associated with long-term fatal events in patients with stable coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:329–335.
268. Melikian N, Vercauteren S, Fearon WF, et al. Quantitative assessment of coronary microvascular function in patients with and without epicardial atherosclerosis. *EuroIntervention* 2010;5:939–945.
269. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:330-336.
270. Hoffmann R, Marwick TH, Poldermans D, et al. Refinements in stress echocardiography techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *Eur Heart J* 2002;23:768-771.

BIOGRAFIJA

Dr Srdjan Aleksandrić, mr sci med

Doktor Srđan Aleksandrić je rođen 09.05.1976. godine u Beogradu, gde je završio osnovnu školu i Desetu beogradsku gimnaziju „Mihailo Pupin“. Na Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao se školske 1995/96. godine, kao redovan student, a diplomirao je na istom januara 2002. godine, sa prosečnom ocenom 9,94 (devet, devedeset četiri). Tokom studija, više puta je bio proglašavan za jednog od najboljih studenata svoje generacije. Bio je stipendista Vlade Republike Srbije i Fonda “Madlena Janković”. Takođe, četiri godine je bio i demonstrator na predmetu Anatomija, kao i član uređivačkog kolegijuma studentskog časopisa “Medicinski podmladak”.

Septembra 2014. godine, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu odbranio je magistarsku tezu pod nazivom “Anatomska i funkcionalna istraživanja miokardnih mostova“, sa odličnim uspehom. Oktobra iste godine upisao je doktorske studije sa prijavljenom temom doktorske disertacije pod nazivom „Značaj konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka nakon intravenske aplikacije adenzina i dobutamina u proceni funkcionalne značajnosti miokardnog mosta“, koju je prihvatilo Naučno veće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a odobrili Etički odbor Medicinskog fakulteta i Veće naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu.

Profesionalnu karijeru je započeo 2003. godine u KBC „Bežanijska kosa“, a od 2007. godine je zaposlen u Sali za kateterizaciju srca Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Završio je dve specijalizacije: radiologiju 2009. godine, a potom i internu medicinu 2016. godine, obe sa odličnim uspehom. Školske 2016/2017. godine upisao je i subspecijalizaciju iz kardiologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Autor je i koautor više od 150 naučnih i stručnih radova koji su objavljeni u časopisima od nacionalnog i međunarodnog značaja i na naučnim skupovima nacionalnog i međunarodnog značaja. Recenzirao je više radova u inostranim časopisima sa JCR (Journal Citation Reports) liste (Catheterization and Cardiovascular Interventions, British Medical Journal Open). Član je Srpskog lekarskog društva (SLD), Udruženja kardiologa Srbije (UKS), Evropskog udruženja kardiologa (ESC), Udruženja radiologa Srbije (URS) i Radne grupe za interventnu kardiologiju Udruženja kardiologa Srbije.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a: Dr Srdjan Aleksandrić

broj upisa: _____

Izjavljujem

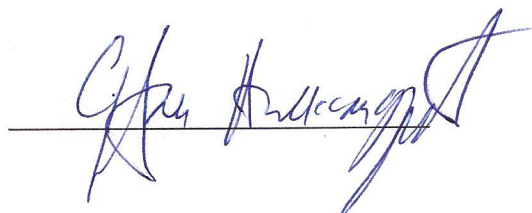
da je doktorska disertacija pod naslovom:

“Značaj konvencionalne i dijastolne frakcije rezerve protoka nakon intravenske aplikacije adenzina i dobutamina u proceni funkcionalne značajnosti miokardnog mosta“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni, i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 19.03.2018.godine



A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Srdjan Aleksandrić', is written over a horizontal line.

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

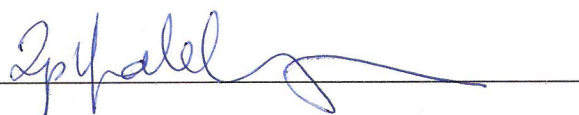
Ime i prezime autora: Srdjan Aleksandrić

Broj upisa: _____

Studijski program: prema ranijim propozicijama.

Naslov rada: "Značaj konvencionalne i dijasolne frakcione rezerve protoka nakon intravenske aplikacije adenzina i dobutamina u proceni funkcionalne značajnosti miokardnog mosta".

Mentor: Profesor dr Branko Beleslin

Potpisani: 

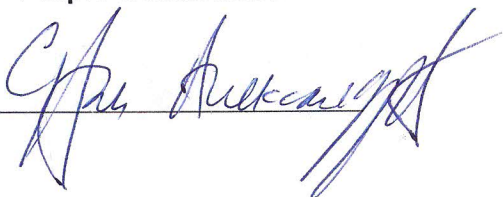
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 19.03.2018.godine

Potpis doktoranda



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Značaj konvencionalne i dijastolne frakcije rezerve protoka nakon intravenske aplikacije adenoza i dobutamina u proceni funkcionalne značajnosti miokardnog mosta“,

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

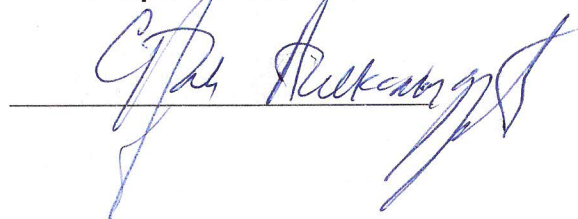
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 19.03.2018.godine

Potpis doktoranda



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.