

**УНИВЕРЗИТЕТ „Св. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“**

**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**Улогата на фармаколошката стрес-  
ехокардиографија во проценката на коронарна  
артериска болест**

**Д-р Валентина Андова, м-р сци.**

Скопје, 2019

## Содржина

|  |            |
|--|------------|
| <b>1. Вовед.....</b>                                       | <b>2</b>   |
| <b>2. Мотив.....</b>                                       | <b>39</b>  |
| <b>3. Цели.....</b>  | <b>39</b>  |
| <b>4. Материјал.....</b>                                   | <b>40</b>  |
| <b>5. Методи.....</b>                                      | <b>41</b>  |
| <b>6. Резултати.....</b>                                   | <b>51</b>  |
| -Базални карактеристики на испитуваната<br>популација..... | 51         |
| -Коронарна ангиографија.....                               | 53         |
| -Ехокардиографија.....                                     | 54         |
| -Стрес-ехокардиографија.....                               | 63         |
| <b>7. Дискусија.....</b>                                   | <b>110</b> |
| <b>8. Заклучоци.....</b>                                   | <b>142</b> |
| - Клиничка импликација.....                                | 145        |
| - Безбедост.....   | 146        |
| - Завршен коментар.....                                    | 148        |
| <b>9. Кратенки употребени во текстот.....</b>              | <b>152</b> |
| <b>10. Литература.....</b>                                 | <b>154</b> |

## 1. ВОВЕД

Коронарната артериска болест (КАБ) е водечка причина за морбидитет и морталитет во развиените земји во светот. КАБ се карактеризира со атеросклероза на епикардните коронарни артерии. Атеросклеротичните плаки се белег на атеросклерозата и се карактеризираат со тоа што доведуваат до прогресивно намалување на луменот на коронарните артерии и со тоа до нарушување на миокардниот проток. Редукцијата на коронарниот артериски проток може да биде симптоматска или асимптоматска; може да се јави при напор или во мирување; може да се развие во миокарден инфаркт, да доведе до напредната опструкција и брз развој на болеста.

Клиничката манифестација на КАБ може да е различна. Доколку ненадејната смрт е нејзина прва појава, за жал таа е и последна, а доколку првите симптоми се во вид на стабилна ангина пекторис, без прогресија во друг клинички облик, тогаш болеста може да трае многу долго, посебно доколку се лекува.

Иако КАБ е болест на денешницата, не била непозната ни пред 3000 години пред новата ера. Непознат египетски лекар има напишано на папирус: „Кога ќе се јават болки во градите смртта не е далеку“. Ја истакнал нејзината основна карактеристика - можноста за настанување на ненадејна смрт во секоја фаза од болеста; се карактеризира како тешка и чудна болест, а болниот, сознавајќи дека ја има, е исполнет со голем страв. Духовитите Французи, како резултат на многу различни клинички манифестации, КАБ ја нарекле најкаприциозна од сите болести, затоа што може да трае од 3 минути (ненадејна смрт) до 30 минути (стабилна ангина пекторис).

Напредокот на науката и техниката игра голема улога во превенцијата, дијагностицирањето и лекувањето на КАБ. Во последниве триесетина години импресивни се придобивките на полето на ехокардиографијата, нуклеарната медицина, магнетната резонанца, инвазивната дијагностика и терапија. Се осовремени пристапот на медицината базирана врз докази, што претставува совесно и одговорно користење на моментално најдобриот доказ за корисноста на одреден метод и/или процедура за да се поткрепат одлуките во врска со дијагностичкиот или терапевтскиот пристап.

## **Преваленција на коронарната артериска болест**

Последниве неколку децении коронарната артериска болест е сè почеста и претставува најчеста причина за морбидитет и морталитет во индустриски развиените земји. Морталитетот се движи до 30%. КАБ е водечка причина за смрт кај мажите по 35-годишна возраст, а кај обата пола по 45-годишна возраст. Помеѓу 35-55-годишна возраст смртноста е 5 пати поголема кај машкиот отколку кај женскиот пол. Жените во предменопаузниот период се релативно поштедени од оваа болест, освен доколку имаат повеќе ризик-фактори. Со години постепено се губи таа разлика, така што во осмата деценија подеднакво е застапена кај обата пола. Бидејќи КАБ најчесто се јавува во работниот период од животот, таа не е само медицински, туку и социјален проблем.

Морбидитетот од КАБ многу варира зависно од социјалните и економските фактори. Земјите со понизок стандард имаат пониска инциденција на ова заболување. Исхраната со помалку масти (медитеранска диета - начин на исхрана во медитеранските земји со многу варен зеленчук, риба и маслинов зејтин, а без месо и животински масти), како и физичката активност значајно ја намалуваат инциденцијата. Така, во Јапонија се регистрираат 6 пати помалку болни од КАБ отколку во САД.

Големи епидемиолошки студии во последниве три децении укажаа на значајноста на ризик-факторите и зачестеноста на КАБ. Корекција на ризик-факторите во развиените земји доведе до намалување на честотата на морбидитетот и морталитетот од КАБ<sup>1</sup>.

## **Патофизиологија на атеросклерозата**

Факторите на ризик на различен механизам ја менуваат функцијата на ендотелот на крвните садови, која е многу значајна во процесот на настанување на атеросклерозата. Се смета дека почетната промена во процесот на настанување на атеросклерозата е формирање на „масни ленти (пруги)” во интимата на коронарната артерија, кои може да се појават уште во младоста, многу порано од појавата на првите симптоми<sup>2</sup>. Со тек на годините постепено се создава атеросклеротична плака која се состои од мрсно јадро и фиброзна капа. Во почетокот го зафаќа ѕидот на артеријата, во вид на таканаречени ексцентрични лезии кои сè повеќе го намалуваат луменот на коронарната

артерија<sup>3</sup>. Со напредувањето на атеросклерозата плаката го зафаќа целиот обем на артеријата, формирајќи концентрична лезија. Ишемијата на миокардот, односно евентуално ангинозната болка, настанува кога луменот на коронарната артерија е намален на 75%. Кога луменот на артеријата е стеснет за повеќе од 75%, протокот е недоволен, и тоа, прво при напор и во услови на поголема побарувачка за кислород. При натамошно зголемување на атеросклеротичната промена и смалување на луменот, протокот станува недоволен и во услови на мирување на болниот. Повисоката срцева фреквенција, зголемената контрактилност на миокардот и зголемениот артериски притисок (зголемен притисок во сидот на коморите) се хемодинамски фактори кои имаат најголемо влијание на потрошувачката на кислород доведувајќи до ишемија. Атеросклеротичната плака, која значајно го стеснува луменот на коронарните артерии и има интактен ендотел, патофизиолошки е база на стабилна ангина пекторис. Задебелувањето или „растот“ на атеросклеротичните плаки може да биде постепен процес или во скокови, со ненадејно зголемување на стенозата поради дестабилизација на плаката. Плаките стануваат особено вулнерабилни и лесно прскаат кога фиброзната плака е тенка, а липидната содржина на плаката е богата со масти, посебно кога содржи активирани LDL-макрофаги. Се смета дека макрофагите активирани со LDL имаат централна улога во експанзијата на атеросклеротичните плаки, кои понатаму даваат можност за ерозија на фиброзната капа и прскање на интимата. Атеросклеротичните плаки со малку липиди, а со повеќе фиброза во капата, помалку прскаат<sup>3,4</sup>. Со прскање на фиброзната капа настанува дестабилизација на плаките со последователни компликации: интралуминално крвање или формирање интралуминален тромбоцитен тромб. На тој начин нагло се зголемува степенот на опструкција на коронарната артерија. Во нормални услови ендотелот на коронарните артерии преку ендотел-релаксирачки фактор (EDRF=NO) има улога на стабилизатор на плаките. Меѓутоа, со дестабилизација на атеросклеротичните плаки, прснатиот ендотел ја губи оваа важна улога. Вазоактивните супстанции кои се лачат од променетиот ендотел и од активираниите тромбоцити, доведуваат до спазам на коронарната артерија. Особено силно вазоконстриктивно дејство имаат тромбоксан A<sub>2</sub> и серотонин, кои се ослободуваат од адхерираните тромбоцити и ендотелини, кои се лачат од ендотелот на крвниот сад. Руптурираната плочка со субинтимална и

интраваскуларна тромбоза го зголемува механичкото стеснување, а наведените промени го условуваат настанувањето на вазоспазам, односно динамичко стеснување на крвниот сад<sup>5</sup>. Критичното механичко стеснување, поради неоклузивна тромбоза со можно настанување на вазоспазам, која уште повеќе го загрозува степенот на опструкција, е патофизиолошка основа за нестабилна ангина пекторис. Ангинозните болки се јавуваат при најмал напор или во мирување. Секое и мало покачување на срцевата фреквенција и/или артерискиот притисок, возбуда, страв или сон, може да провоцираат исхемија, односно ангинозна болка. Тогаш електрокардиографски се забележуваат знаци на реверзибилна исхемија во вид на промена на ST сегментот и/или T бранот.

Во состојба кога доаѓа до дестабилизација на атеросклеротичните плаки, настанува формирање на тромб којшто потполно го оклудира луменот на крвниот сад, настанува иреверзибилна исхемија која преоѓа во некроза на миокардот и клиничка слика на акутен миокарден инфаркт.

Природниот тек на дестабилизација на атеросклеротичната плака постепено води до нејзина повторна стабилизација, повторно создавање на фиброзна капа, најчесто со повисок степен на стеноза на артеријата отколку претходно, или настанува спонтано разградување на тромбот и/или реканализација на крвниот сад. Формирањето на атеросклеротичната плака во почетните фази, сè до степенот на стеснување од 75%, најчесто не е придружено со клиничка симптоматологија, односно со ангина пекторис. Во ретки случаи, кога е доминантен спазмот, симптомите може да се јават и при стеноза помала од 75% (при вазоспастична ангина).

### **Дијагностички и прогностички методи во коронарната артериска болест**

Современите тенденции за ефикасен третман на пациентите со КАБ подразбираат точност во дијагнозата и прогнозата, така што ќе се обезбедат услови за соодветна и навремена примена на современите медикаментозни и/или интервентни процедури, а со тоа ќе се обезбедат услови за поволна прогноза.

## **Дијагностички и прогностички тестови во мирување**

### ***Лабораториски анализи на крв***

Во лабораториските анализи на крв коишто се корисни за дијагноза и за проценка на пациентите со КАБ, односно ефектите на терапевтскиот третман, спаѓаат: липиден статус, биохемиски срцеви маркери на некороза, воспаление и инфекција, микроалбуминурија, натриуретични пептиди, и коагулационен статус.

Липидниот профил е од исклучително значење со оглед на тоа што се користи за ризик-стратификација на пациентите (Systematic COronary Risk Evaluation SCORE) за идните несакани збиднувања<sup>6</sup>.

### ***Електрокардиографија во мирување***

Електрокардиографијата во мирување користи 12-канален систем и има значајна примена во дијагнозата на КАБ преку проценката на постоење на ST-T промени, знаци за притисочно или волуменско оптоварување и/или нарушувања на ритмот и спроведувањето.

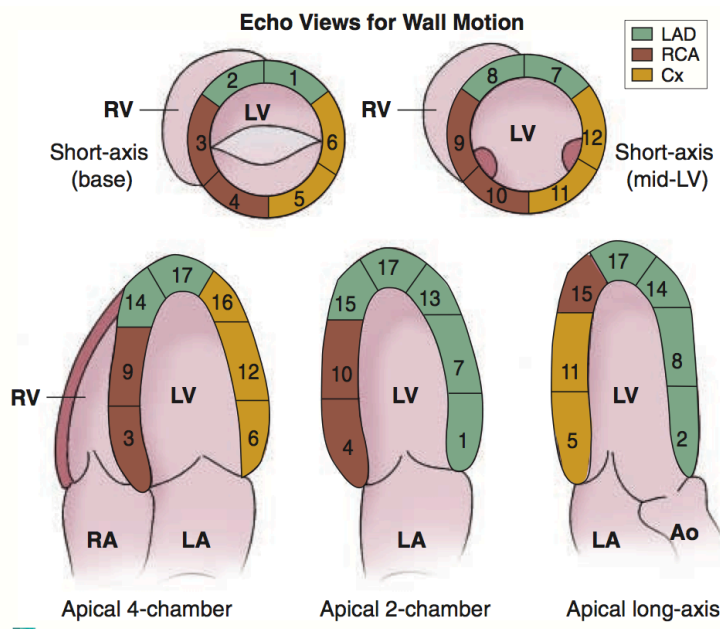
### ***Ехокардиографија во мирување***

Ехокардиографијата како метод во испитувањето на пациентите со КАБ во мирување, опфаќа повеќе сегменти: проценка на ЛК систолна и дијастолна функција; идентификација на постоење на исхемија и/или инфаркт; идентификација на постоење на животоспособен миокард, идентификација на постоење на реперфузиона повреда, односно феномен без проток; идентификација на коронарните артерии и протокот низ нив; идентификација на постоење на исхемични компликации и идентификација на придружни валвуларни мани. Притоа, ехокардиографијата како метод се обидува да даде одговор на низа прашања поврзани со КАБ и ЛК функција: Дали градната болка се должи на исхемија? Колкаво количество на миокард е оштетено? Дали ангиографски утврденото коронарно стеснување на коронарните артерии е и функционално важно? Дали се случил миокарден инфаркт? Која е причината за компликациите при МИ? Каква е ЛК функција? Кој е ризикот кај постинфарктните болни? Што е постигнато со примена на терапевтските реваскуларизациони процедури? Постои ли животоспособен миокард и каква е коронарната вазодилататорна резерва?

За да се даде одговор на овие прашања, најчесто применувани методи се<sup>7</sup>:

- **2D и 3D трансторакална ехокардиографија** - испитува квантитативни (димензии на кавитети и сидови, волумени, ејекциона фракција, фракционо скратување, сиден стрес, ЛК маса) и квалитативни белези (сидни абнормални движења).

Главната ехокардиографска карактеристика на евентуално постоење на КАБ е идентификација на постоење на сидни абнормални движења (САД) кои се дефинираат како визуелна, квалитативна евалуација на регионалното ендокардно придвижување и, уште поважно, систолно задебелување на сидот. Проценката на САД, која бара визуелна идентификација на ендокардните и епикардни рабови, претставува една од најтешките цели во ехокардиографијата која зависи како од квалитетот на ехокардиографскиот запис, така уште повеќе од вештините на оној кој проценува<sup>8,9</sup>. Со цел да се стандардизира проценката на САД и да може да се споредува со другите неинвазивни методи за визуелизација, согласно Препораките на Американското и Европското здружение за ехокардиографија се користи 17-сегментен модел (слика 1)<sup>10</sup>.



**Слика 1.** Ехокардиографски поглед за проценка на САД како 17-сегментен модел<sup>9</sup>. Преден (1,7), предно-меѓукоморен (2,8), долно-меѓукоморен (3,9), долен (4,10), долно-страничен (5,11), предно-страничен (6,12), преден (13), меѓукоморен (14), долен (15), страничен (16) и врвен (17).

Изразеноста на сидните абнормални движења се манифестира со појава на<sup>8,9</sup>: **хипокинезија** - намалено движење-кинетика и систолно задебелување на одреден миокарден сегмент; **акинезија** - отсуство на движење-кинетика и



систолично задебелување на одреден миокарден сегмент; **дискинезија** - парадоксално движење-кинетика и евентуално систолично истенчување на одреден миокарден сегмент. **Аневризмата** е морфолошки ентитет кој покажува фокална дилатација или истенчување (ремоделирање) било со акинетична или дискинетична систолична деформација. За разлика од претходните препораки<sup>11,12</sup>, според најновите Препораки на Американското и Европското здружение за ехокардиографија<sup>10</sup>, на аневризмата не ѝ се доделува посебен скор (претходно се скорираше како скор 5).

Изразеноста на САД може да биде квантифицирана во т.н. **скор индекс на сидни абнормални движења (САД скор индекс)**. Тој се добива кога ќе се соберат скоровите на сите 17 сегменти на ЛК посебно, односно на сегментите коишто се достапни за визуелизација и сумата ќе се подели со бројот на визуелизирани и со тоа анализирани сегменти.

Добро е позната и документирана корелацијата помеѓу регионалниот коронарен проток и контрактилната функција во соодветната територија<sup>13-15</sup>. Така, стеснување на левата предна десцендентна коронарна артерија (LAD) доведува до појава на САД кои го зафаќаат предниот сид, предниот дел на меѓукоморната преграда и врвот на срцето, односно сегментите дадени на слика 1 и обележани со следниве бројки: 1, 2, 7, 8, 13-15, 17. Во зависност од степенот на инволвираноста на дијагоналните гранки во васкуларизацијата на страничниот сид, абнормалности во кинетиката може да се видат и во предно-страничниот сид, а доколку LAD е долга и се обвиткува околу врвот на срцето, тогаш абнормалностите во кинетиката може да се јават и во долните или долно-страничните сегменти. Стеснување на циркумфлексната артерија (Cx) дава САД во предно-страничниот и задно-страничниот сид на ЛК (сегменти: 5, 6, 11, 12, 16, слика 1), а онаа на десната коронарна артерија (RCA) дава САД на долниот сид, долниот дел на меѓукоморната преграда и страничниот сид (сегменти: 3, 4, 9, 10, 15, слика 1)<sup>9</sup>.

Но, мора да се напомене дека во услови на намален коронарен проток, како резултат на различната изразеност на стеснувањето на коронарните артерии, регионалната кинетика или сидното задебелување стануваат линеарно зависни од протокот. Така, намалувањето на коронарниот проток за околу 50% доведува до намалување на регионалното сидно задебелување (или кинетика) за околу 40% што се манифестира како хипокинезија, намалувањето

на протоколот од 80% се манифестира како акинезија, додека намалувањето на протоколот од 80-100% се манифестира како дискинезија и најчесто се толкува како состојба на загрозен миокард. Исто така, се смета дека, за да дојде до појава на САД потребно е да постои повеќе од 20% оштетување на ѕидната дебелина на миокардот и околу 5% оштетување на вкупната миокардна маса<sup>7, 16</sup>.

Интересно е дека локализацијата на стенозата на коронарната артерија може да има ефект врз локализацијата на САД. Така, лезија која ја зафаќа коронарната артерија во нејзината дистална третина дава САД во делот на врвот на срцето; лезија која го зафаќа средниот сегмент на коронарната артерија дава САД во средната и врвна третина на соодветниот ѕид, додека лезија која се наоѓа во проксималниот дел на коронарната артерија дава САД на соодветниот ѕид во целост. Проксималната лезија на RCA може да доведе до САД кои ја зафаќаат и десната комора. Секако колатералната циркулација и претходна бајпас хируршка интервенција можат да го нарушат овој класичен распоред на коронарна васкуларизација<sup>9</sup>.

Постоењето на САД кај пациентите во мирување детектиран со 2Д ехокардиографија укажува на постоење на миокардна повреда како резултат на миокарден инфаркт, миокардна исхемија, хиберниран или зашеметен миокард како резултат на атеросклеротична КАБ или неисхемична повреда на миокардот<sup>17</sup>. Иако повеќето автори укажуваат дека присуството на САД во мирување носи зголемен ризик од постоење на КАБ и зголемен ризик од појава на идни несакани збиднувања, сепак САД може да бидат присутни и кај пациенти со хипертрофична кардиомиопатија, валвуларни болести (аортна стеноза) и нарушувања на електричното спроведување во срцето<sup>17-20</sup>. Во мултиваријантните модели, САД индексот во мирување се покажал како помокен предиктор за појава на идни несакани збиднувања отколку ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ) како кај пациенти со прележан миокарден инфаркт, така и кај пациенти упатени за евалуација на постоење на КАБ<sup>17</sup>.

Поради тоа, согласно Препораките за дијагноза и третман на хронична КАБ<sup>19</sup>, трансторакалната ехокардиографија се препорачува задолжително да се направи со цел да се идентификува постоењето на САД и да се измери ЛКЕФ за ризик-стратификација.

Денес, согласно препораките на професионалните ехокардиографски здруженија, 3Д трансторакалната или трансезофагеалната ехокардиографија се

препорачуваат за проценка на ЛК волумени и ЛК систолна функција со оглед на тоа што обезбедуваат поточни и репродукцибилни мерења во споредба со 2Д<sup>21</sup>.

- **Колор-доплер ехокардиографија** – овозможува да се евалуира брзината и траењето на протокот на ниво на митралната и трикуспидна валвула, левокоморниот истечен тракт, пулмоналните вени и артерија со цел проценка на дијастолната функција, како и протокот над сите валвули со цел идентификација на појава на регургитациони млазеви во услови на исхемија, но утврдување на постоење и на валвуларни болести кои можат да бидат извор на SA<sup>9, 19</sup>.

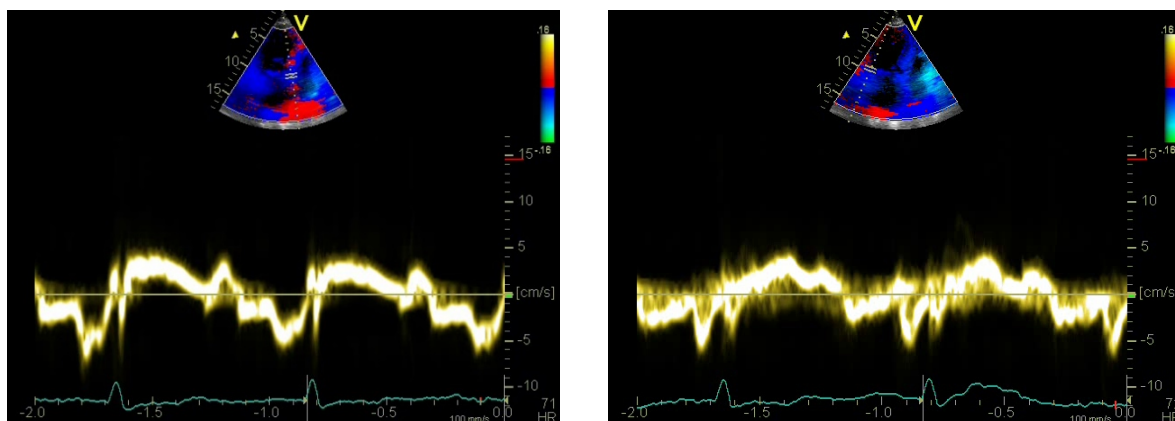
Пациентите со КАБ, како резултат на постоечка миокардна исхемија и нејзините ефекти врз ЛК функција, покажуваат различен степен на дијастолна дисфункција. Се разбира, значајна повеќесадовна КАБ која довела до манифестна ЛК слабост ќе даде и поизразена дијастолна дисфункција, најчесто од типот на псевдонормализација или рестрикиција<sup>7, 22, 23</sup>.

Идентификацијата на постоење дијастолно нарушување има дијагностичко, но и прогностичко значење. Појавата на дијастолно нарушување неретко претставува прва манифестација на КАБ, а постоењето на поизразена дијастолна дисфункција најчесто предиспонира и почеста појава на идни несакани збиднувања, како кај пациентите со присутна ЛК систолна дисфункција (ЛК слабост), така и кај оние со сочувана ЛКЕФ (ЛКЕФ  $\geq 50\%$ )<sup>7, 22-24</sup>.

- **Контрастна ехокардиографија** - овозможува со интравенска периферна апликација на контрастното средство да дојде до зголемување на ендокардниот сигнал, со што се подобрува идентификацијата на линијата на ендокардот, односно се идентификуваат во вид на акустичен дисконтинуитет дефекти во перфузијата на различни сегменти на миокардот со оглед на тоа што концентрацијата на контрастното средство е огледало на коронарниот проток во одреден сегмент. Исто така, со контрастното средство може да се идентификува и постоење на интракавитарна маса - тромб, подобра визуелизација на десната комора и големите крвни садови, а може и да се засили доплер сигналот за евалуација на валвуларната функција. Значи, со примена на контрастна ехокардиографија како во мирување, така и при оптоварување се овозможува поголема точност и репродукцибилност на

квалитативната и квантитативна проценка на ЛК структура и функција, се оптимизира процедурата и се зголемува нејзиниот трошок-ефикасност однос (cost-effectiveness)<sup>7, 25</sup>.

- **Визуелизација со ткивен доплер (Tissue Doppler Imaging, TDI)** (слика 2) - пулсен или колор TDI е ултрасонографската техника која се користи за утврдување на брзината на систолното и дијастолно лонгитудинално движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК, со што квантитативно се проценува миокардното движење што придонесува за идентификација и евалуација на постоење на ЛК систолна (супклиничка или клиничка) и дијастолна дисфункција<sup>26</sup>.



**Слика 2.** Приказ на брзината на лонгитудиналното движење на митралниот прстен во систола проценета со помош на ТД визуелизација на ниво на страничен ѕид (лево) и на ниво на меѓукоморна преграда (десно).

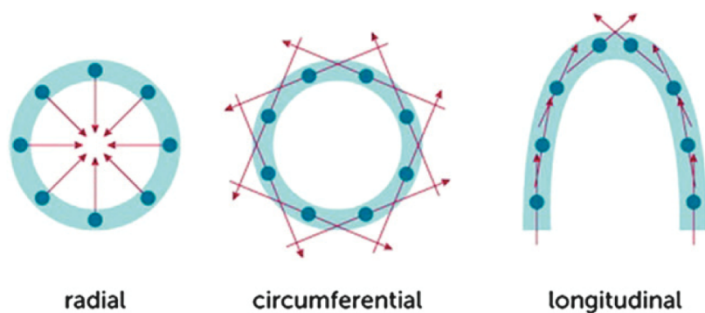
Визуелизацијата со ткивен доплер (TDI) веќе подолго време претставува стандардна процедура за квантификација на ефектите на миокардна исхемија. Експерименталните испитувања врз прасиња покажале дека 5 секунди од појавата на коронарна оклузија, доаѓа до значајна редукција на систолните ткивни брзини и значајно зголемување на брзината на изоволуметриската релаксација (индикатор на постсистоличното движење)<sup>27</sup>. Кај пациенти со хронична КАБ, забележана е редукција на лонгитудиналното систолно скратување ( $s'$ ) на ниво на митралниот прстен<sup>28</sup>, но мора да се каже дека сепак ова е регионална проценка која може, но и не мора, да се однесува на сите сегменти од соодветниот ѕид каде што се мери. Така, регионалната проценка е тешка на ниво на средните сегменти од ЛК, а речиси неможна на ниво на врвот на срцето што ја оневозможува реалната проценка на САД во тој дел. Истовремено, согласно Препораките за дијагноза и третман на хронична КАБ<sup>19</sup>,

проценката на дијастолната функција е задолжителна, така што TDI-добиените брзини на лонгитудиналното движење на митралниот прстен во рана и доцна дијастола се дел од рутинската и препорачана евалуација на ЛК дијастолна функција<sup>22</sup>.

Многу клинички студии покажаа дека TDI ја регистрира систолната и дијастолна дисфункција кај пациенти со хронична КАБ<sup>27,28</sup>. Во студијата на Hoffmann и сор.<sup>29</sup> покажано е дека глобалната систолна и дијастолна проценка со користење на TDI (што се однесува на  $s'$  и односот  $E/E'$ ) е негативно поврзано со бројот на коронарни артерии со значајно стеснување, и дека раното дијастолно движење ( $E'$ ) значајно се намалува во сегментите васкуларизирани од стенозираната коронарна артерија. Понатаму, тие покажаа дека, и покрај сочуваната ЛКЕФ, регионалната систолна лонгитудинална контракција на ЛК прикажана како  $s'$  е нарушена кај сите пациенти со КАБ, без оглед на бројот на стенозирани коронарни артерии, но сепак, ова нарушување е сигнификантно кај пациенти со трисадовна КАБ. Истите автори овие сознанија само ги потврдија врз многу поголем примерок две години подоцна, при што ја покажаа значајната улога на TDI во дијагнозата на стабилна изразена КАБ<sup>30</sup>. Исто така, направениот систематичен преглед и мета-анализа од страна на Agarwal и сор.<sup>31</sup> покажа дека намалувањето на максималната систолна брзина со користење на TDI може да послужи за детекција на КАБ во мирување, особено кај пациенти со лош ехокардиографски прозорец, односно лошо исцртување на ендокардот. Идентификацијата на САД е квалитативна анализа и додавката на TDI ја обезбедува квантитативната компонентна на детекцијата на КАБ, теоретски подобрувајќи ја интер- и интраобсервер варијабилноста. Но, мора да се каже дека граничните вредности (cut-off) на максималната систолна и дијастолна брзина кои се индикативни за постоење на КАБ сè уште не се доволно јасни.

- **Регионална миокардна деформација (strain)** - претставува нормализирана мерка на деформација на солиден објект (како што е миокардниот сегмент) која се јавува како одговор на применета сила или стрес. Се искажува како процент на промена од оригиналната димензија на објектот. Како комората се контрахира, така мускулите се скратуваат во лонгитудинална и циркуференцијална димензија (негативна деформација - strain) и се задебелуваат или продолжуваат во радијална насока (позитивна деформација -

strain) (слика 3). Од друга страна, пак, брзината на деформација (strain rate) претставува брзина при која деформацијата (strain) се јавува и се изразува како  $s^{-1}$ . Вредностите на деформацијата може да се искажуваат за секој сегмент посебно (сегментна деформација) или како просек од сите сегменти (глобална деформација)<sup>19,26,32-35</sup>.



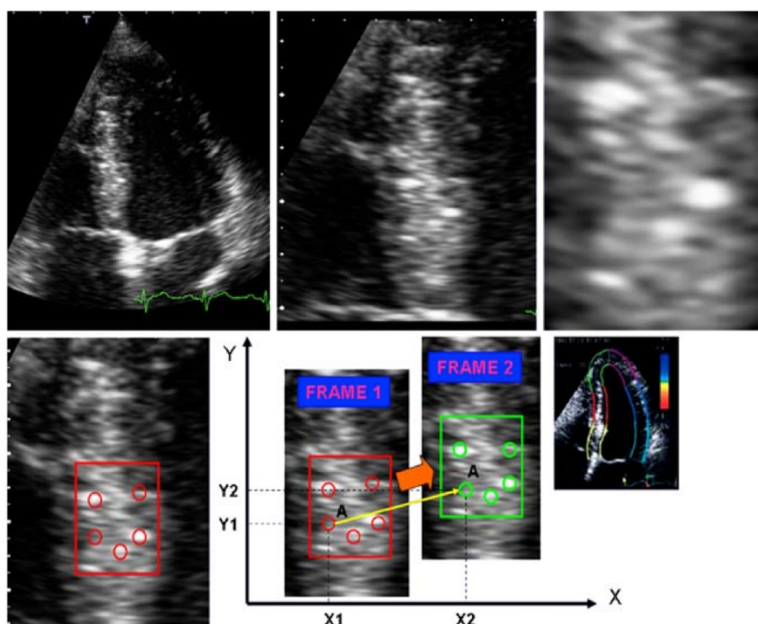
**Слика 3.** Различни типови на деформација на ѕидот на ЛК<sup>35</sup>.

Ехокардиографската квантификација на миокардната деформација може да се изведува со TDI или со методот на т.н. speckle tracking.

Најпрво се користел TDI методот кој честотата на ултразвучната промена ја претворал во информација за брзината на промената и ја прикажувал како колор-кодирани крива. Меѓутоа, проценката на деформацијата (strain) и брзината на промената на деформацијата (strain rate) со користење на TDI бараат насоката на движењето на миокардниот ѕид да биде долж ултразвучниот сигнал (паралелно), поради што најчесто се користи апикален ехокардиографски поглед, се проценува лонгитудиналната деформација, а методот значително е зависен од аголот на доплер сигналот<sup>26,32-35</sup>.

Имајќи ги предвид овие ограничувања, се вовел методот на speckle tracking (STE), кој претставува полуавтоматско следење на изместувањето на малите акустични лунички (speckles) во одреден регион, при што нивното изместување дава увид во ткивната деформација (слика 4).

Со оглед на тоа што информацијата за ткивната деформација не зависи од аголот како кај TDI, анализата на деформацијата може да опфаќа различни насоки: лонгитудинална, радијална, циркумференцијална и ротациона. STE е техника која со помош на софтвер ги анализира претходно добиените 2Д или 3Д слики и дава одлична интер- и интраобсервер репродукцибилност<sup>26,32-37</sup>.



**Слика 4.** Приказ на изместувањето на малите акустични лунички (speckles) во одреден регион и нивно забележување со користење на софтвер<sup>37</sup>.

Лонгитудиналната ЛК деформација, предоминантно раководена од субендокардниот регион, е највулнерабилната компонента на ЛК механика и со тоа најсензитивна на присуство на болест на миокардот. Функцијата на средниот дел и епикардот може во почетокот да бидат интактни со што механиката која се потпира на овој дел на миокардот (циркумференцијална деформација и извртување) може да биде нормална или да покажува компензаторна хиперактивност со цел да ја сочува ЛК систолна функција. Зголемување на миокардната крутост може да доведе до прогресивно забавување на ЛК механика (одвртување-untwisting). Губитокот на раната лонгитудинална дијастолна релаксација и забавеното одвртување доведуваат до зголемување на ЛК притисок на полнење и до фаза на предоминантна ЛК дијастолна дисфункција со сочувана ЛКЕФ. Натомошната или ненадејна трансмурална повреда доведува до зафаќање и на средниот дел и епикардот, што конечно води до редуција на ЛК циркумференцијална деформација и механиката на ЛК извртување со што настапува редукација на ЛКЕФ<sup>32</sup>.

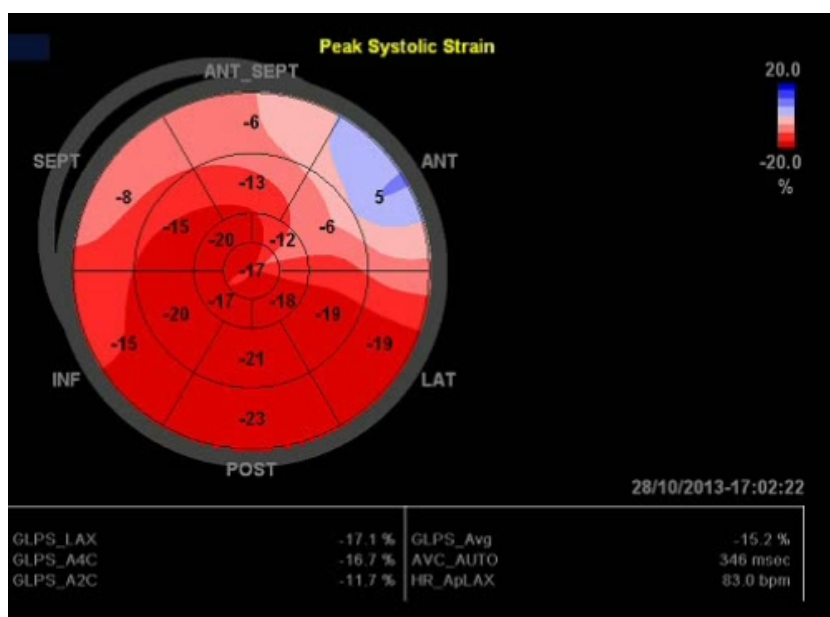
Земајќи го ова предвид може да се заклучи дека проценката на нарушување на лонгитудиналната ЛК механика (деформација) е проценка на постоење на рана фаза на болеста или ЛК супклиничка дисфункција, додека проценката на радијална, циркумференцијална и торзиона (извртување,

одвртување) деформација е натамошен увид во трансмуралноста на оштетувањето и ЛК дисфункција<sup>32</sup>.

Што се случува при постоење на КАБ? Со оглед на тоа што лонгитудиналната механика доминира во вулнерабилниот исхемичен миокард, за проценка на деформацијата може да се користи кој било од методите: доплер, 2Д или 3Д ехокардиографија<sup>32-42</sup>. Така, Jamal и сор.<sup>39</sup>, користејќи ја доплер проценката на лонгитудиналната систолна деформација (strain) и брзината при која деформацијата се јавува (strain rate, SR), утврдиле значајна редукција во функцијата во сегментите кои при визуелна 2Д проценка биле нормокинетични, а биле васкуларизирани од стенозирани (>70%) коронарни артерии. Во студијата на Liang и сор.<sup>40</sup> на 2Д визуелизација на миокардната деформација, врвната систолна лонгитудинална SR од  $-0,83s^{-1}$  и раната дијастолна SR од  $0,96s^{-1}$  предвидувале значајна (>70%) стеноза на коронарната артерија со сензитивност од 85% и 64%, односно 77% и 93%, последователно, потенцирајќи дека проценката и на раната дијастолна деформација може да ја зголеми дијагностичката точност. Понатаму, Choi и сор.<sup>41</sup> во студија која вклучила 108 пациенти со коронарна ангиографија, покажале дека 2Д лонгитудинална деформација од -17,9% ги дискриминира изразената 3-садовна КАБ или болест на левата главна коронарна артерија (left main) од КАБ со помала изразеност, со сензитивност од 78,9% и специфичност од 79,3%. Nucifora и сор.<sup>42</sup> во кохорта на пациенти со сочувана ЛКЕФ и зголемен ризик од КАБ покажале дека прогресивното нарушување на 2Д глобалната деформација и SR се директно поврзани со изразеноста на КАБ проценувана со повеќеслојна компјутеризирана томографија. Глобалната лонгитудинална деформација од -17,4% обезбедувала релативно висока сензитивност од 83% и специфичност од 77% во идентификација на пациенти со КАБ. Исто така, Park и сор.<sup>43</sup> покажале дека лонгитудиналната деформација веднаш по реперфузиона терапија била одличен предиктор за појава на идни несакани збиднувања, како што се ЛК слабост и смрт. Исто така, покажано е дека лонгитудиналната деформација значајно корелира со големината на глобалната и сегментна лузна во миокардот, што е документирана со примена на контрастна-магнетна резонанца<sup>44</sup>. Резултатите, пак, на мета-анализата на 19 студии кои вклучиле 2189 пациенти покажале дека сензитивноста и специфичноста на 2Д STE во предикцијата на КАБ (50%) или исхемија биле



83,7% и 82%. Четиринаесет од 19 студии покажале дека 2Д STE имала поголема дијагностичка вредност за КАБ во однос на клиничките и стандардните ехокардиографските проценки (ЛКЕФ, САД) 45. Земајќи ги предвид резултатите од овие студии, пероизлегува сознанието дека користењето на проценка на лонгитудинална ЛК деформација има задоволителна сензитивност и специфичност во идентификацијата на постоењето на КАБ и супклиничка ЛК дисфункција (слика 5).



**Слика 5.** Приказ на глобална и сегментна лонгитудинална деформација определен со методот на speckle tracking (AFI).

Во своите препораки, професионалните ехокардиографски здруженија<sup>10</sup> велат дека 2Д глобалната лонгитудинална деформација (GLS) е репродуцибилна и соодветна за клиничка употреба и дава дополнителна прогностичка информација на податоците добиени од ЛКЕФ во многу срцеви нарушувања, иако мерките варираат во зависност од типот на ехокардиографската машина и софтверот. Со цел да се обезбеди некаква препорака, се споменува вредност на GLS од -20% како гранична вредност за нормална индивидуа, и колку вредностите се под оваа вредност, толку е повеќе веројатно дека ЛК функцијата е нарушена.

### ***Срцева магнетна резонанца во мирување***

Срцева магнетна резонанца (СМР) може да се користи за утврдување на

постоење на структурни срцеви абнормалности, но и за евалуација на коморната функција<sup>7,46,47</sup>. Кај пациенти со хронична КАБ се препорачува кај оние кај кои и покрај примената на контрастна ехокардиографија, трансторакалната ехокардиографија не е во можност да даде одговор најчесто поради лошиот ехокардиографски прозорец<sup>19</sup>.

### ***Амбулантско електрокардиографско мониторирање***

Амбулантското електрокардиографско мониторирање (Холтер) може да регистрира ST-сегмент промени за време на дневна активност како одраз на миокардна исхемија, но ретко дава важна дијагностичка информација која би ја надминала онаа која се добива со стрес тестот<sup>48,49</sup>. Како и да е, овој метод кај пациенти со хронична КАБ се препорачува за евалуација на аритмии (класа I, ниво на доказ=C) и доколку постои сомнеж за вазоспастичната ангина (класа IIa, ниво на доказ=C)<sup>19</sup>.

### ***Дијагностички и прогностички тестови со оптоварување***

Дијагностичките и прогностички индикатори на КАБ мора да бидат сензитивни и специфични. Сензитивноста го означува процентот на лица со целната болест кои се коректно идентификувани со тестот, односно означува степен со којшто испитуваната појава влијае на тестот. Така, тест со сензитивност од 100% за дијагноза на миокардна исхемија, без оглед колку е малку таа изразена, нема да има лажно негативни резултати. Специфичноста го означува процентот на лица без целна болест кои се коректно идентификувани со тестот, односно означува степен со којшто некоја друга појава влијае на тестот. Така, тест со специфичност 100% за миокардна исхемија ќе биде под влијание само на присуство на миокардна исхемија, и нема да има лажно позитивни резултати. Значи, идеалниот дијагностички и прогностички тест треба да биде сензитивен и специфичен индикатор за миокардно клеточно оштетување и/или воспаление, односно да биде доволно сензитивен и специфичен во предвидување на прогнозата на КАБ. Така, тестот може да наштети ако бројот на лажни тестови е повисок од бројот на коректни резултати од тестот. Неинвазивните тестови со оптоварување за дијагнозата на КАБ имаат типична сензитивност и специфичност од околу 85% (табела 1).

Притоа, највисока сензитивност е забележана кај вазодилататорниот стрес SPECT, односно коронарната СТА, додека највисока специфичност има вазодилататорната стрес-ехокардиографија<sup>19</sup>.

**Табела 1.** Карактеристики на тестовите кои вообичаено се користат во дијагноза на КАБ<sup>19</sup>.

|   | <b>Сензитивност (%)</b> | <b>Специфичност (%)</b> |
|---|-------------------------|-------------------------|
| <b>Стрес-тест</b>                         | <b>45-50</b>            | <b>85-90</b>            |
| <b>Стрес-ехокардиографија</b>             | <b>80-85</b>            | <b>80-88</b>            |
| <b>Стрес SPECT</b>                        | <b>73-92</b>            | <b>63-87</b>            |
| <b>Добутамин стрес-ехокардиографија</b>   | <b>79-83</b>            | <b>82-86</b>            |
| <b>Добутамин стрес MRI</b>                | <b>79-88</b>            | <b>81-91</b>            |
| <b>Вазодилататорна стрес-ехокардиогр.</b> | <b>72-79</b>            | <b>92-95</b>            |
| <b>Вазодилататорна стрес SPECT</b>        | <b>90-91</b>            | <b>75-84</b>            |
| <b>Вазодилататорна стрес MRI</b>          | <b>67-94</b>            | <b>61-85</b>            |
| <b>Коронарна КТ ангиографија</b>          | <b>95-99</b>            | <b>64-83</b>            |
| <b>Вазодилататорна стрес PET</b>          | <b>81-97</b>            | <b>74-91</b>            |

КАБ=коронарна артериска болест; КТ=компјутеризирана томографија; MRI=magnetic resonance imaging (магнетна резонанца); PET= positron emission tomography (позитрон емисиона томографија); SPECT= single photon emission computed tomography (миокардна перфузиона сцинтиграфија).

Од исклучителна важност при примена на тестовите на оптоварување е проценката на преттест веројатноста за постоење на болест која е под влијание на преваленцијата на болеста во популацијата која се испитува, како и под влијание на клиничките карактеристики и ризик-фактори на пациентот. Сепак, главните детерминанти на веројатноста при преттестирањето за постоење на болест се: возраста, полот и природата на симптомите (слика 6)<sup>19</sup>.

Препораките укажуваат дека доколку веројатноста при преттестирањето за постоење на КАБ е ниска од < 15% или висока од >85%, тестот не се препорачува, односно се претпоставува дека пациентот нема, односно сигурно има КАБ и треба само натаму да се ризик стратификува. Оние, пак, со веројатност при преттестирањето за постоење на КАБ од 15-65% треба да се упатат на стрес-тест доколку не постои контраиндикација за истиот, и во тој случај се применува некој од другите неинвазивни тестови со визуелизација (фармаколошка стрес-ехокардиографија или SPECT/PET). Пациентите со веројатност при преттестирањето за постоење на КАБ од 66-85% би требало да се упатат на неинвазивни функционални тестови со визуелизација (фармаколошка стрес-ехокардиографија или SPECT/PET, односно MRI). Кај пациенти со некоја средна веројатност при преттестирањето за постоење на

КАБ од 15-50% може да се направи коронарна КТ ангиографија, доколку се земе предвид количеството на зрачење и можностите за нејзино изведување, но да се има и експертски тим<sup>19,50</sup>.

| Age   | Typical angina |       | Atypical angina |       | Non-anginal pain |       |
|-------|----------------|-------|-----------------|-------|------------------|-------|
|       | Men            | Women | Men             | Women | Men              | Women |
| 30–39 | 59             | 28    | 29              | 10    | 18               | 5     |
| 40–49 | 69             | 37    | 38              | 14    | 25               | 8     |
| 50–59 | 77             | 47    | 49              | 20    | 34               | 12    |
| 60–69 | 84             | 58    | 59              | 28    | 44               | 17    |
| 70–79 | 89             | 68    | 69              | 37    | 54               | 24    |
| >80   | 93             | 76    | 78              | 47    | 65               | 32    |

**Слика 6.** Клиничка преттест веројатност за КАБ кај пациенти со различни карактеристики на градна болка (типична ангина, атипична ангина и неангинозна болка)<sup>19, 50</sup>.

Групите со бели коцки имаат преттест веројатност од <15%, оние во сини коцки од 15–65%, оние во розеви коцки од 66–85% и оние со црвени коцки од >85%.

Значи, за дијагноза и прогноза на КАБ се користат тестови на динамично оптоварување кои користат движечка лента или велосипед и тестови со фармаколошко оптоварување кои користат *добутамин* или вазодилататорни средства, како што се *дипиридамол* или *аденозин*.

### **Коронарен стрес-тест**

Коронарен стрес-тест (КСТ) претставува тест на динамично оптоварување што користи движечка лента или велосипед со 12-канално електрокардиографско мониторирање по утврдени протоколи<sup>7,51,52</sup>. Рационалната основа за негово користење се темели врз принципот на доведување на миокардот во состојба на зголемена кислородна потреба, што во услови на евентуално ограничена коронарна перфузија манифестирана како различен степен на стеноза и/или оклузија на една или повеќе коронарни артерии доведува до миокардна исхемија. Во физиолошки услови, срцето за да ги задоволи зголемените кислородни потреби реагира со зголемување на минутниот волумен, срцевата фреквенција, систолниот крвен притисок (дијастолниот останува ист или лесно се намалува), и со зголемување на кислородно преземање ( $VO_2max$ ), состојби кои во услови на миокардна исхемија може да се нарушат<sup>51</sup>.

Поради неговата едноставност и достапност на примена, КСТ е прва опција за дијагноза на КАБ (класа I, ниво на доказ B) кај пациенти со симптоми на ангина пекторис кои имаат веројатност при преттестирање за постоење на

КАБ од 15-65% (слика 6), а кои може да го изведат, односно немаат промени на електрокардиограмот кои го оневозможуваат неговото толкување (ST-сегмент депресија од  $\geq 1$  mm на електрокардиограмот во мирување или оние коишто земаат *digitalis*)<sup>19</sup>. КСТ нема дијагностичка вредност во присуство на блок на левата гранка на His-овиот сноп, присутен електростимулатор, Wolff-Parkinson-White (WPW) облик на електрокардиограм кога електрокардиограмот не може да се интерпретира. Исто така, лажно позитивни тестови со појава на ST-сегмент депресија може да се јават кај пациенти со левокоморна хипертрофија, електролитни нарушувања, абнормалности во меѓукоморното спроведување, преткоморна фибрилација и користење на *дигиталис* <sup>7, 51, 52</sup>.

Интерпретацијата на КСТ треба да го вклучи капацитетот на оптоварување, како и клиничкиот, хемодинамскиот и електрокардиографскиот одговор.

Проценката на симптомите (ангина, диспнеа, замор) типично вклучува одвоена квантификација на нивната изразеност<sup>7,51,52</sup>. Појавата на типична ангина пекторис за време на КСТ е предиктивна за постоење на КАБ, особено ако е придружена со ST-сегмент промени на електрокардиограмот<sup>53</sup>. Појавата на диспнеа за време на оптоварувањето, која е причина за прекин на тестот, исто така има прогностичко значење<sup>54</sup>.

Капацитетот на оптоварување изразен со количество на изведена работа изразена како METs вообичаено се претпочита во однос на времето изразено во минути затоа што се користат различни протоколи во различни услови. Добро е познато дека количеството на достигнати METs има повеќе прогностичко значење<sup>7,51,55</sup>.

Од хемодинамските (функционални) параметри, од значење за веројатно постоење на КАБ имаат: појавата на значајно опаѓање ( $> 20$  mmHg) на систолниот крвен притисок за време на оптоварување или негов несоодветен пораст ( $< 20$  mmHg), односно отсуство на постигнување на 85% од предвидената со возраст максимална срцева фреквенција ако се апстрахираат други можни причини за ова (кондиционираност на пациентот, употреба на бета-адренергични блокатори, болест на синусен јазол од друга етиологија)<sup>7,51,52</sup>.

Сепак, најзначајниот одговор на тестот за дијагноза на КАБ е појавата на ST-сегмент денивелација на електрокардиограмот. Така, појавата на ST-сегмент

десцендентна или хоризонтална депресија од  $\geq 1$  mm која трае најмалку 0,06-0,08 s по J точката во еден или повеќе одводи. Треба да се спомене дека кај околу 15% од пациентите, дијагностичките ST-сегмент промени се јавуваат само во фаза на (опоравок). Земајќи го предвид критериумот на ST-депресија од 1 mm како услов за позитивност на тестот, сензитивноста и специфичноста за детекција на КАБ (вообичаено стеноза  $\geq 50\%$ ) се движи од 22-100% (средно 68%) и 17-100% (средно 77%), последователно. Апстрахирајќи ги студиите со потенцијална пристрасност (bias), се смета дека сензитивноста и специфичноста на КСТ за дијагноза на КАБ е 45-50%, односно 85-90%, последователно (слика 6)<sup>19,50,51</sup>. Сензитивноста на тестот може да се зголеми со користење на кардиопулмонална проценка, иако таа нема широка примена, како и ако се земат предвид и други фактори како што се: траење на тестот, хронотропна инкомпетенција, коморни аритмии, опоравок на срцевата фреквенција, опаѓање на крвниот притисок, или ако се примени Duke treadmill скор кој ги зема предвид траењето на тестот, ST-сегмент депресијата и присуството на ангина пекторис<sup>7, 51,52,56,57</sup>. Сензитивноста и специфичноста на КСТ е помала кај пациентите од женски пол. Меѓутоа, една неодамнешна рандомизирана студија, која ги споредувала дијагностичките вредности на миокардната перфузиона визуелизација (MPI) со оптоварување и КСТ кај пациентки со симптоми и сомнеж за постоење на КАБ, не покажала дека посканиот метод на MPI имал поголема клиничка корист<sup>19,58</sup>. Исто така, треба да се напомене дека нормален КСТ кај пациенти кои земаат антиисхемична терапија не значи и отсуство на значајна КАБ<sup>19,51</sup>.

Коронарниот стрес-тест како метод на оптоварување се користи заедно со другите методи за визуелизација, како што се ехокардиографијата, нуклеарните перфузиони методи или магнетната резонанца со различна сензитивност и специфилност (табела 1)<sup>19</sup>.

Кај пациенти кај кои резултатите од КСТ се недијагностички, а постои сомнеж за КАБ, се препорачува примена на тестови со фармаколошко оптоварување, односно примена на КТ ангиографија.

### ***Тестови на фармаколошко оптоварување***

Кај пациенти кои не се во состојба од која било причина (декондиционирање, неконтролирана артериска хипертензија, периферна

васкуларна болест, ортопедски проблем, невролошко заболување или друго придружно заболување, постоење на електрокардиографски абнормалности кои го оневозможуваат толкувањето на тестот) да бидат подложени на тест со динамично оптоварување (движечка лента или велосипед), може да се користат фармаколошки стресори кои имаат за цел или да предизвикаат дебаланс помеѓу миокардните кислородни потреби и дотур во услови на оптоварување (*добутамин*) или да го демаскираат локално ограничениот капацитет на вазодилататорната резерва, односно да ја намалат субендокардната перфузија на принципот на „феноменот на кражба“ (*дипиридабол, аденозин*)<sup>7,16,19,51,59-63</sup>.

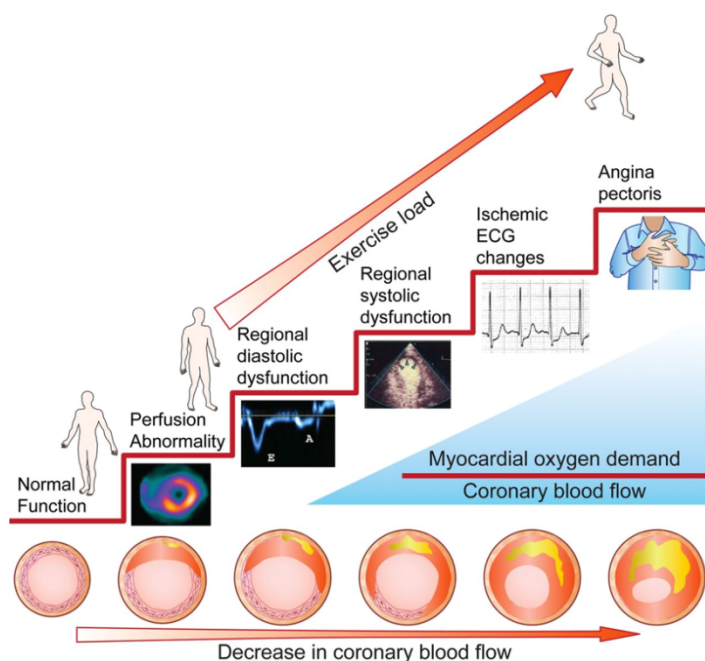
*Добутамин* е синтетички катехоламин кој ги стимулира примарно  $\beta$ 1-адренергичните рецептори со минимален  $\beta$ 1 и  $\alpha$ 1 ефект. Се дава во интравенска инфузија во дози од 5-40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  во 3-минутни секвенци од по 5-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . При помала доза ( $< 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) го покажува доминантно својот инотропен ефект со што ја стимулира миокардната контрактилност пред да се манифестира хронотропниот ефект кој дава значајно покачување на срцевата фреквенција и веројатно појава на миокардна исхемија, така што оваа доза се користи за откривање на постоење на животоспособен миокард. При повисоки дози, ги манифестира инотропниот и хронотропниот ефект што доведуваат до зголемување на минутниот волумен, срцевата фреквенција, крвниот притисок, потрошувачката на кислородот и се разбира, како резултат на создадениот дебаланс помеѓу миокардните кислородни потреби и дотур се провоцира појава на евентуална миокардна исхемија во региони васкуларизирани од стенозираната коронарна артерија. Доколку се дава интравенски, полувремето на преживување му е околу 2 минути.<sup>7,61-63</sup>.

*Дипиридабол* преку ензимот аденозин деаминаза предизвикува инхибиција на деградацијата на аденозин, што доведува до негова акумулација и со тоа зголемена стимулација на аденозинските рецептори како резултат на што настанува вазодилатација. Оваа вазодилатација доведува до нарушување на протокот во регионот васкуларизиран од стенозираната коронарна артерија, односно да нарушување на проточната дистрибуција која се нарекува миокардна хетерогеност на протокот или т.н. „феномен на кражба“. Така, преку намалување на постстенотичниот притисок на коронарната артерија доаѓа до пасивен колапс на стеснетиот дел од коронарната артерија со што започнува

редистрибуција на крвта од стенозираните крвни садови кон нормалните, од субендокардниот слој кон субепикардниот или преусмерување во колатералните крвни садови, а како резултат доаѓа до опаѓање на субендокардниот перфузиски притисок, што крајно/конечно? провоцира намалување на апсолутниот субендокарден проток и со тоа создава услови за појава на миокардна исхемија. Се дава интравенски во дози од 0,56 mg/kg телесна тежина за 4 минути, по што следи пауза од 4 минути, за потоа да се додаде доза од 0,28 mg/kg, односно се користи протокол во кој се дава доза од 0,84 mg/kg во тек на 6 минути. За идентификација на животоспособен миокард се користи мала доза од 0,28 mg/kg во тек на 4 минути.

Механизмите на провокација на миокардна исхемија со употреба на аденозин се идентични на оние со дупиридамол. Стандардниот протокол се состои во давање континуирана инфузија на доза од 140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  во тек на 6 минути.

Патофизиолошките основи на употребата на фармаколошките стресори заедно со методите на визуелизација се темелат врз постоењето на т.н. „исхемична каскада“ (слика 7) на збиднувања што се јавуваат хиерархиски во определено време.



Слика 7. Исхемична каскада<sup>60</sup>.

Ограничувањето на коронарниот проток како резултат на хемодинамски значајна стеноза доведува до дебаланс помеѓу миокардните кислородни потреби и дотур во услови на оптоварување (нарушена миокардна перфузија),



што се манифестира со метаболички нарушувања (намалено производство на аденозин трифосфат и зголемена продукција на лактати), кое, пак, доведува до нарушување на електричните карактеристики и механичката функција на миокардот. Овие промени се надоврзуваат брзо една на друга како каскада и типично хиерархиски вклучуваат: нарушување на ЛК перфузија, нарушување на ЛК релаксација (дијастолна дисфункција), регионална дисинергија (сидни абнормални движења) и дури во подоцнежниот период се јавуваат електрокардиографски промени (ST-сегмент промени) и глобална ЛК дисфункција, за да на крајот е можна појава на градна болка<sup>51,59,60</sup>.

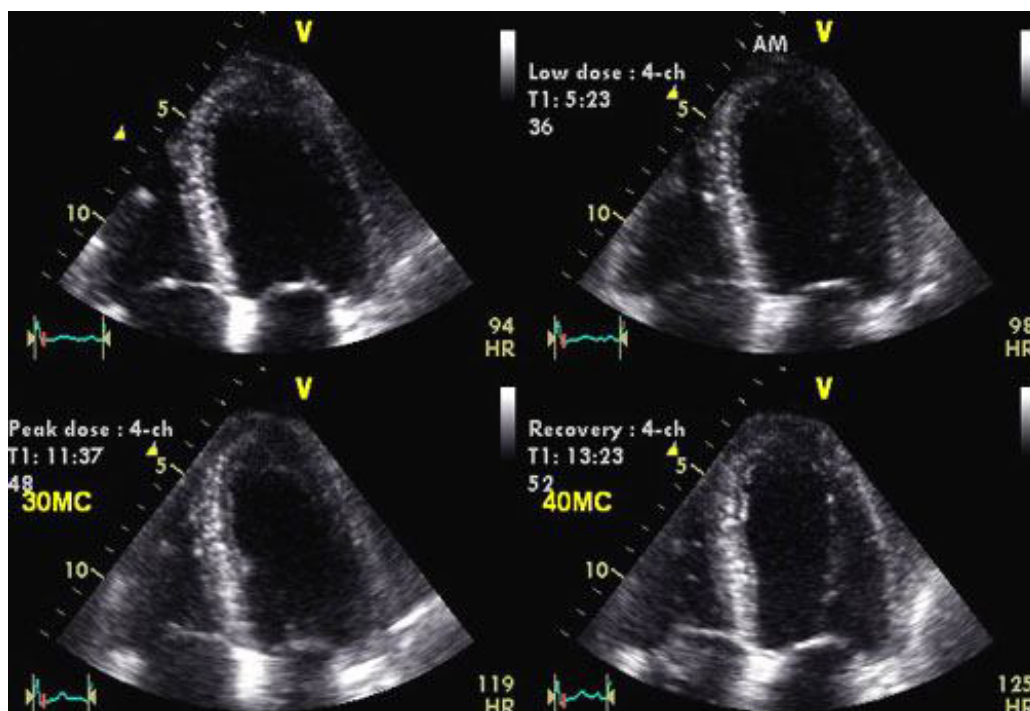
Последниве три декади неколку неинвазивни техники се развија, беа валидизирани и широко прифатени, а имаа за цел дијагноза на КАБ. Тоа се: стрес-ехокардиографија, миокардна перфузиона сцинтиграфија (single photon emission computed tomography, SPECT), позитрон емисиона томографија (PET), срцева магнетна резонанца (MRI) и компјутеризирана ангиографија (СТА). Со исклучок на СТА која ја идентификува коронарната анатомија, сите неинвазивни техники се темелат на способноста да идентификуваат постоење на перфузиони абнормалности предизвикани од коронарната стеноза преку проценка на регионалната дистрибуција на „контрастното средство“ низ ЛК или преку промени на регионалните миокардни сидни движења во услови на стрес или хиперемиија (вазодилатација).

Според препораките на професионалните здруженија за дијагноза на КАБ, тестовите со визуелизација се препорачуваат како иницијален тест кај пациенти: 1. со преттест веројатност за постоење на КАБ од 66-85% или доколку постои ЛКЕФ <50% кај пациенти без типична ангина пекторис (класа I, ниво на доказ B); и 2. кои имаат електрокардиографски промени во мирување, коишто ја оневозможуваат точната интерпретација на електрокардиографските промени за време на тестот (класа I, ниво на доказ B). Овие тестови би можеле да се препорачаат кај пациенти со симптоми кај кои е изведена претходна реваскуларизација (перкутана коронарна интервенција или бајпас хируршка интервенција, односно за проценка на функционалната изразеност на интермедијарните лезии видени со коронарна ангиографија (класа IIa, ниво на доказ B)<sup>19</sup>.

**Стрес-ехокардиографија** - се изведува со употреба на динамично оптоварување (движечка лента или велосипед) или со фармаколошки средства.

Со употреба на динамично оптоварување стрес-ехокардиографијата се изведува со користење на велосипед за цело време на оптоварувањето, односно непосредно по оптоварувањето (по максимум 1-2 минути) ако се користи движечка лента поради тоа што сидните абнормални движења (САД) се губат набрзо по прекин на тестот. Од фармаколошките тестови се користат *добутамин*, *дипиридамол* или *аденозин*, при што ехокардиографската проценка може да се врши за цело време на давањето фармаколошко средство, како и по прекилот на давање. За ехокардиографска проценка се користи стандардна 2Д ехокардиографија или во поново време и 3Д ехокардиографија, но за зголемување на сигнификантноста на методот се користат и дополнителни методи како што се: контрастна ехокардиографија, PWDoppler и TDI, како и STE – визуелизација на миокардна деформација<sup>7,16,61,62</sup>.

Ехокардиографското испитување се врши во четири стандардни ехокардиографски погледи, а сликите кои се добиваат во различни фази на фармаколошкото оптоварување (различни дози на стресорот) се споредуваат напоредно и се анализираат и прикажуваат во т.н. quad-screen формат (слика 8).



**Слика 8.** 2Д стрес-ехокардиографија со истовремен приказ на 4-шуплинскиот апикален поглед во мирување, при ниска и висока доза на оптоварување и во период на закрепнување (преземено од интернет).

За позитивен одговор се смета појавата на нови САД (хипокинезија,

акинезија, дискинезија) или влошување на (постоечките) САД кои веќе постојат во мирување (хипокинезија во акинезија или во дискинезија), односно доколку дојде до подобрување на изразеноста на САД се забележува дека постои животоспособен миокард (акинезија во хипокинезија или во нормокинезија). Секако, заради проценка на изразеноста на КАБ битно е да се забележат и регионите, односно сегментите во кои се јавуваат САД, односно нивната распространетост (слика 1).

Дополнително може да се анализира ЛК систолна функција преку проценка на ЛКЕФ пред и по давање на фармаколошкиот стресор (при исхемија доаѓа до опаѓање на ЛКЕФ). Понатаму, со употреба на пулсен и/или ткивен доплер методот може да се анализира ЛК дијастолна функција преку проценка на трансмитралниот проток во дијастола и движењето на миокардниот прстен во систола и дијастола (при исхемија доаѓа до намалување на проточните брзини и брзините на движење регистрирани со ткивен доплер); со употреба на контрастно средство може да се анализира миокардна перфузија и појава на перфузиони дефекти при миокардна исхемија, а со користење на методот за проценка на ЛК лонгитудинална деформација (strain) може да се анализира појавата на негово глобално и сегментно нарушување во услови на исхемија<sup>7,16,61,62</sup>.

Во однос на безбедносниот профил на трите модалитети на стрес-ехокардиографијата (со оптоварување, висока доза на *добутамин* или *дипиридабол*), мали, но ограничувачки несакани ефекти се забележани кај <10% од пациенти со *добутамин* и кај <5% од пациенти со *dipyridamole* стрес-ехокардиографија, кои несакани ефекти може да се надминат ако се применуваат стриктно протоколите, ако е присутен лекар при испитувањето кој може да ги превенира или лекува евентуалните компликации и ако строго се применуваат индикациите и контраиндикациите за секој вид тест. Генерално, стрес-ехокардиографија со динамично оптоварување е побезбедна од фармаколошката стрес-ехокардиографија, а од фармаколошките стресори *дипиридабол* е најбезбеден<sup>61,62</sup>.

Сензитивноста на стрес-ехокардиографијата (со оптоварување, висока доза на *добутамин* или *дипиридабол*) во детектирањето на коронарната артериска стеноза од  $\geq 50\%$  врз основа на проценка на САД се движи од 72-85%, односно со специфичност од 82-95% (табела 1), иако се споменуваат вредности

за сензитивност и специфичност кои се повисоки од овие<sup>19,50,61,62</sup>. Точноста, сензитивноста и специфичноста на трите модалитети на стрес-ехокардиографијата се слични и компарабилни<sup>62</sup>, така што кој од методите ќе биде употребен зависи од индивидуалниот пристап кон пациентот со цел да се избегнат апсолутните и/или релативни контраиндикации, фамилијарноста на ехокардиографската лабораторија и лекарите во неа со некој од протоколите, како и самата цена на чинење на фармаколошкиот стресор. Во овој контекст, направена е мета-анализа од страна на Pícano и сор.<sup>63</sup> со цел да направат евалуација на точноста на *добутамин* (40 µg/kg/min ± *atropine*) во однос на *дипиридабол* (0,84 mg/kg ± *atropine* за 10 min. или 0,84 mg/kg за 6 min. без *атропин*) стрес-ехокардиографија со примена на пристап базиран врз докази (evidence-based), односно со пребарување на медицинската база PubMed на трудови во кои била прикажана коронарна ангиографска верификација на КАБ. Вкупно биле најдени 5 трудови, при што нивната споредбена анализа покажала дека *дипиридабол* и *добутамин* имале слична точност (87% vs. 84%; p=0,48), сензитивност (85% vs. 86%; p=0,81) и специфичност (89% vs. 86%; p=0,15). Авторите заклучуваат дека кога се користат соодветни протоколи, *дипиридабол* и *добутамин* стрес-ехокардиографија имаат слична точност, специфичност и што е најважно сензитивност за откривање на КАБ, односно *добутамин* и *дипиридабол* при соодветни високи дози се еднакво потентни фармаколошки стресори да предизвикаат појава на САД во присуство на критична коронарна артериска стеноза.

Што се однесува, пак, на споредбата со другите методи на визуелизација, студиите кои ја споредувале точноста на нуклеарните перфузиони методи и стрес-ехокардиографијата кај иста популација на пациенти покажале дека тестовите имаат слична сензитивност во детекцијата на КАБ, но стрес-ехокардиографијата има повисока специфичност<sup>15,60,61,64-69</sup>. Во споредбената анализа на Schinkel и сор.<sup>67</sup> на 18 студии со вкупно 1304 пациенти кај кои била применета фармаколошка стрес-ехокардиографија заедно со thallium или technetium стрес нуклеарно испитување, сензитивноста и специфичноста за стрес-ехокардиографијата биле 80% и 86%, последователно, а за миокардните перфузиони испитувања 84% и 77%, последователно. Mahajan и сор.<sup>69</sup> извеле мета-анализа на студии идентификувани со систематично електронско пребарување на литературата, со цел да ја утврдат дијагностичката точност на

стрес-ехокардиографијата (динамично оптоварување, *добутамин*, *аденозин* или *дипиридамол*) и миокардната перфузиона сцинтиграфија (со користење на *thallium201* или *technetium 99m sestamibi*) во дијагнозата на болеста на главната коронарна артерија (left main) и трисадовна КАБ. Анализите покажале дека стрес-ехокардиографијата имала значајно повисока сензитивност (94% *vs.* 75%,  $p < 0,001$ ) и помал негативен однос на веројатност (0,21 *vs.* 0,47,  $p < 0,001$ ) во однос на миокардната перфузија. Не биле најдени статистички значајни разлики во специфичноста (40% *vs.* 48%) и позитивниот однос на веројатност (1.52 *vs.* 1.58) на обата модалитета на методи.. Согласно овие резултати, авторите заклучуваат дека стрес-ехокардиографијата има подобри дискриминаторски својства во однос на миокардната перфузија со нуклеарни методи во идентификацијата на постоење на КАБ која поседува висок ризик од појава на несакани збиднувања, така што истата треба да се преферира.

Сепак, мора да се нагласат и одредени ограничувања на стрес-ехокардиографијата. Така, лажно позитивни резултати може да се јават ако се присутни: нарушувања во коморното спроведување или присуство на електростимулатор, присутни САД во мирување, отсуство на хиперкинетичност со оптоварување, појава на вазоспазам врз несигнификантна коронарна опструкција, интерпретација на базалниот сегмент на долниот ѕид, присутни валвуларни или миокардни нарушувања кои даваат САД (аортна регургитација, кардиомиопатија, миокардна фиброза, хипертрофија), интерпретација на резултати рано по хируршки интервенции, грешно толкување на состојби на пасивно оптегнување (треперење), занемарување на можни хемодинамски ефекти (притисоци на полнење и нивни ефекти), изразена редукција на проточната резерва во услови на несигнификантна коронарна стеноза, и не помалку важно, несоодветно интерпретиран ангиографски наод, односно интерпретацијата на резултатите на стрес-ехокардиографијата е од страна на ехокардиолог - почетник<sup>7,16,19,60,61</sup>.

Од друга страна, пак, лажно негативни резултати може да се јават ако се присутни: отсуство на достигнување на 85% од предвидената максимална со возраст срцева фреквенција, едносадовна КАБ, незначајна стеноза на коронарна артерија, стеснување на левата циркумфлексна коронарна артерија, постоење на значајни колатерали, ЛК хипертрофија, хипердинамичност од присутна аортна или митрална регургитација, употреба на антиангинозни

медикаменти и интерпретација на резултатите на стрес-ехокардиографијата од страна на ехокардиолог - почетник<sup>7,16,19,60,61</sup>.

Со цел да се надминат овие потенцијални потешкотии во интерпретацијата на резултатите базирани стандардно врз САД и со тоа да се подобри репродукцибилноста и точноста на стрес-ехокардиографијата, се користи и квантификација на ЛК функција преку проценка на ЛК волумени и ЛКЕФ со користење на 2Д и/или 3Д стрес-ехокардиографија кои генерално регистрираат зголемување на крајно-систолиот волумен и опаѓање на ЛКЕФ по оптоварување во услови на миокардна исхемија (табела 2)<sup>60</sup>.

**Табела 2.** Нормален и исхемичен одговор на различни модалитети на оптоварување<sup>60</sup>.

| Стрес ехо метод | Регионално  |   | Глобално  |   |
|-----------------|---|---|---|---|
|                 | Нормален одговор  | Исхемичен одговор   | Нормален одговор                                | Исхемија  |
| Движечка лента  | Подобрување на функција по напор                        | Влошување на функција по напор  | Опаѓање на КСВ, зголемување на ЛКЕФ             | Пораст на КСВ, опаѓање на ЛКЕФ во повеќесадовна КАБ или болест на left main   |
| Велосипед       | Подобрување на функција по напор                        | Влошување на функција по напор  | Опаѓање на КСВ, зголемување на ЛКЕФ             | Пораст на КСВ, опаѓање на ЛКЕФ во повеќесадовна КАБ или болест на left main   |
| Добутамин       | Подобрување на функција, брзина на контракција по напор | Влошување на функција и брзина на контракција во споредба со ниска доза на стресор; можеби помалку изразено во споредба со мирување | Поголемо опаѓање на КСВ, изразен пораст на ЛКЕФ | Често одговорот е ист како нормален, поретко доаѓа до намалување на ЛКЕФ, ретко се јавува дилатација на ЛК внатрешна големина |
| Вазодилататор   | Подобрување на функција по напор                        | Влошување на функција по напор  | Опаѓање на КСВ, зголемување на ЛКЕФ             | Често одговорот е ист како нормален, поретко доаѓа до намалување на ЛКЕФ, ретко   |

|                                |  |                                |                                     |   |
|--------------------------------|--|--------------------------------|-------------------------------------|---|
|                                |  |                                |                                     | се јавува дилатација на ЛК внатрешна големина     |
| Преткоморна електростимулација | Без промена или подобрување на функција по напор | Влошување на функција по напор | Опаѓање на КСВ, зголемување на ЛКЕФ | Без промени или пораст на КСВ, намалување на ЛКЕФ |

КСВ=крајно-систолен волумен; ЛКЕФ=левокоморна ејекциона фракција.

Тридимензионалната (ЗД) ехокардиографија применувана со динамично или со фармаколошко оптоварување (*добутамин* или *дипиридамол*) покажува добра сензитивност и специфичност во детекцијата на КАБ. ЗД стрес-ехокардиографијата успешно се комбинира и со контраст. Во евалуацијата на дијагностичката и прогностичка вредност на ЗД стрес-ехокардиографијата, покажано е дека не само изразеноста на САД се поврзани со изразеноста на КАБ, туку и промената на ЛКЕФ и коморните волумени се исто така многу важни. Секако, постојат сè уште одредени технички потешкотии во нејзиното изведување и толкување, но се очекува во иднина комплетно да се надминат<sup>21,70,71</sup>.

Проценката на глобалната дијастолна функција со анализа на брзината на митралниот проток со помош на пулсен доплер за време на оптоварување и потоа наидува на потешкотии поради високата срцева фреквенција која се достигнува и која го оневозможува точното мерење на компонентите на протокот неопходни за разграничување на типот на протокот, а на проценката на аортниот систолен проток за време на оптоварување ѝ недостасува сензитивност<sup>60</sup>.

Затоа, пак, со употребата на ткивен доплер (TDI) се подобри квантитативната проценка на систолната и дијастолна ЛК функција и се има тенденција да се надмине отсуство на искуствена експертиза при проценка на САД, како и интеробсервер варијабилноста во толкувањето на резултатите. Добро е познато дека ткивната брзина било да е мерена во систола или дијастола за време на оптоварување кај здрави индивидуи се зголемува, додека и експерименталните и клинички студии покажаа дека ткивната брзина се намалува во услови на исхемија. Исто така, и наодите од TDI значајно корелираат со наодите од коронарна ангиографија, како и со независните

маркери на миокардна исхемија регистрирани со други методи како што е SPECT миокардна перфузија<sup>70,72-74</sup>. Така, Badran и сор.<sup>75</sup> кои испитале со *добутамин* стрес-ехокардиографија 62 пациенти со блок на левата гранка на His-овиот сноп со сомнеж за постоење на КАБ и ги упатиле на коронарна ангиографија 6 недели потоа, заклучиле дека пораст помалку од 2,5 cm/s на систолното (s') и рано дијастолно движење (E') на митралниот прстен за време на оптоварување се индикативни за постоење на КАБ со сензитивност од 88% за обата параметра и специфичност од 90% и 87% за E', последователно. Zagatina и сор.<sup>76</sup> испитувале 106 пациенти и контролна група од 17 лица со цел да ја утврдат квантитативната дијагностичка можност на ткивните брзини на движење регистрирани со TDI и да ја детектираат КАБ со примена на динамично оптоварување. Притоа забележале дека систолните брзини имаат поголема корелација со коронарната артериска стеноза во споредба со дијастолните брзини. Од друга страна, пак, тргнувајќи од исхемијата каскада (слика 6) и докажете дека регионалната дијастолна дисфункција ѝ претходи на систолната регионална дисфункција (SAD) во услови на исхемија, направени се обиди за определување на значењето на маркерите на дијастолна дисфункција определни со TDI за време на оптоварување во контекст на постоење на нарушена миокардна перфузија, односно КАБ. Повеќе автори со употреба на динамична или фармаколошка стрес-ехокардиографија покажаа дека за време на оптоварување доаѓа до зголемување на односот E/E' како одраз на ЛК притисок на полнење и дека оваа промена на односот е поврзана со индуцибилна миокардна исхемија, присуство и изразеност на КАБ (особено присутни кај повеќесадовна КАБ), особено придружени со симптоми, така што овој параметар може да се користи како објективен доказ за постоење на КАБ<sup>77-82</sup>. Меѓутоа, поради постоење на нормален градиент во ткивната брзина од базата кон врвот на срцето, детекцијата на КАБ бара добивање на ткивни брзини за различни сегменти, што е овозможено со користење на миокардна деформација (strain) и брзина на деформација (strain rate). Овие мерења обезбедуваат подобра проценка на миокардната контракција и релаксација отколку само проценката на ткивно движење и ткивна брзина, што се покажаа дека се подложни на негативни влијанија како: зависноста од аголот на мерењата со TDI; врвот на срцето е релативно фиксиран така што ткивната брзина е толку ниска што егзогената бука (ехото што доаѓа од работ на



визуелизациониот сектор) ја ограничува соодветноста на мерењата на ова ниво; брзината на ткивниот сегмент при мерење со TDI е под влијание на транслација и ротација на срцето, како и треперење на соседниот сегмент, па така нормалното соседно ткиво може да ја зголеми брзината на исхемичниот сегмент, додека абнормално ткиво може да ја намали брзината на нормалниот сегмент<sup>60,72</sup>. Постсистоолното скратување, времето на појава на регионална релаксација и редукцијата на врвната систолна деформација и брзина на деформација мерени со TDI за време на стрес-ехокардиографија се покажале како точни маркери на исхемија во експерименталните<sup>83</sup> и раните клинички студии<sup>19,60,84-89</sup>.

Како и да е, поради гореспоменатите негативни страни на TDI<sup>90</sup>, во последниве години за проценка на миокардна деформација за време на оптоварување се користи 2Д (во поново време има обиди и со 3Д) методот на speckle tracking (STE), што претставува полуавтоматско следење на изместувањето на малите акустични лунички (speckles) во одреден регион, при што нивното изместување дава увид во ткивната деформација (слика 4). Овој метод ја елиминира зависноста од аголот на TDI техниката и покрај нејзината, пак, зависно од сивата скала и оптималната слика, обезбедува реални параметри за толкување при оптоварување во услови на исхемија. Така, Lowenstein и сор.<sup>91</sup> користејќи *дипиридабол* стрес-ехокардиографија и симултана 99m Tc-sestamibi SPECT миокардна перфузија како златен стандард, покажале дека лонгитудиналната STE е реален параметар за проценка на постоење на миокардна исхемија, кој ја зголемува сензитивноста на *дипиридабол* стрес-ехокардиографијата, а не ја намалува специфичноста која изнесувала 100%. Порастот на 2Д деформацијата за > 5% за време на *дипиридабол* стрес-ехокардиографија ја исклучува исхемијата како резултат на високата негативна предиктивна вредност од 92% на употребениот метод. Во однос на *добутамин* стрес-ехокардиографија, уште Reant и сор.<sup>92</sup> во експерименталната студија потврдија и ја валидизираа 2Д деформацијата како реален параметар за проценка на миокардна исхемија, а потоа уследија и клинички студии<sup>93-98</sup>, кои со употреба на STE, ја потврдија улогата на ЛК деформација во дијагнозата на КАБ. Студиите покажаа дека лонгитудиналната STE значајно се нарушува (позитивизира) за време на оптоварување во сегментите кои се васкуларизирани од стенозирана коронарна артерија. Стрес-

систолната деформација и постсистоленото скратување се издвоија како значајни предиктори за КАБ. Постсистоленото скратување (посебно) покажа исклучителна сензитивност како ран маркер на акутна исхемија и се смета дека директно го одразува нарушениот субендокарден проток<sup>35</sup>. На слика 9 прикажани се одговорите на параметрите на лонгитудиналната ЛК деформација (strain, strain rate, post-systolic shortening-PSS) во мирување и за време на ниска и максимална доза на *добутамин* за време на стрес-ехокардиографијата<sup>99,100</sup>. Така, во услови на акутна исхемија доаѓа до редукција на систолната компонентна на деформацијата, додека постсистолената компонентна се покачува. Земајќи ги предвид овие наоди, Yu и сор.<sup>96</sup> покажале дека промени на лонгитудиналната STE се јавуваат уште при средна доза на *добутамин* кога САД сè уште не се појавени. Ingul и сор.<sup>94</sup> покажале дека специфичноста и сензитивноста на лонгитудиналната STE била супериорна во однос на проценката на САД кај 136 пациенти кај кои била изведена коронарна ангиографија. Ng и сор.<sup>97</sup> во својата студија, пак, покажале дека лонгитудиналната 2Д деформација има подобра дијагностичка точност во однос на циркумференцијалната и радијална деформација и дека е споредлива со САД во детекцијата на значајна КАБ. Тие истакнуваат дека комбинацијата на 2Д лонгитудинална деформација и САД придонесува кон значајно зголемување на дијагностичката точност за постоење на КАБ. Kodali и сор.<sup>101</sup> заклучуваат дека комбинацијата на 2Д лонгитудиналната деформација проценувана со speckle tracking и проценката на САД ја зголемуваат сензитивноста на детекцијата на КАБ во случаи кога постои умерен до висок ризик од нејзино постоење. Понатаму, Hwang и сор.<sup>102</sup> покажаа дека проценката на 2Д лонгитудиналната деформација е реална и објективна за детекција на КАБ и ако се изведува во фаза на опоравување после *добутамин* стрес-ехокардиографија, сугерирајќи дека систолното миокардно зашеметување (stunning) останува дури и по опоравувањето на САД. Yamada и сор.<sup>103</sup> кои ги споредувале 2Д лонгитудиналната деформација проценувана со speckle tracking и деформацијата проценувана со TDI покажале дека 2Д деформацијата е репродуцибилна на кое било ниво на оптоварување и е реален маркер за постоење на миокардна деформација.

Зголемена физибилити (изводливост) на техниките на ЛК деформација во однос на TDI е покажана и со примена на сегментна анализа во студијата на

Нанекот и сор.<sup>95</sup> кои ги споредувале STE и TDI добиените лонгитудинални параметри на ЛК деформација кај 150 пациенти кај кои била изведена *добутамин* стрес-ехокардиографија и коронарна ангиографија потоа. Резултатите покажале дека дијагностичката точност на обете методи била извонредна за васкуларизационото подрачје на левата предна десцендентна артерија (LAD), додека точноста била помала за подрачјето на десната коронарна артерија.

|                               | Rest |    |     | Dobutamine stress |    |     |           |    |     |
|-------------------------------|------|----|-----|-------------------|----|-----|-----------|----|-----|
|                               | PSSR | SS | PSS | Low dose          |    |     | Peak dose |    |     |
|                               |      |    |     | PSSR              | SS | PSS | PSSR      | SS | PSS |
| Control                       | N    | N  | 0*  | ↗                 | ↗  | 0   | ↗↗        | ↘  | 0   |
| Acute ischaemia               | ↓    | ↓  | ↑   | ↘                 | ↘  | ↗   | ↘↘        | ↘↘ | ↗↗  |
| Stunning                      | ↓    | ↓  | ↑   | ↗                 | ↗  | ↘   | ↗↗        | ↘  | 0   |
| Chronic ischaemia/hibernation | ↓    | ↓  | ↑   | ↗                 | ↗  | ↗   | ↘         | ↘  | ↗↗  |
| Non-transmural infarction     | ↓↓   | ↓↓ | ↑   | ↘                 | ↘  | ↗   | ↘↘        | ↘↘ | ↗↗  |
| Transmural infarction         | 0    | 0  | 0   | →                 | →  | →   | →         | →  | →   |

Adapted from Bijmens *et al.*<sup>7</sup>  
 \*May be present in up to two-fifths of the normal population at rest but if present is of low magnitude.  
 0 Absent; ↓ Reduced; ↑ Increased; ↗ Increased vs rest; ↘ Decreased vs rest; ↘↘ Initial increase followed by decrease; ↗↗ Further increasing; ↘↘ Further decreasing.  
 PSS, post-systolic shortening; PSSR, peak systolic strain rate, SS, systolic strain.

**Слика 9.** Карактеристики на лонгитудиналната деформација во мирување и при оптоварување со *dobutamine* стрес-ехокардиографија за секој исхемичен супстрат кој се следи<sup>99</sup>.

И најпосле, примената на STE за време на динамично оптоварување е најмалку испитувана. Во студијата на Caniggia и сор.<sup>104</sup>, со вклучени 93 пациенти со градна болка или индикација за ризик-стратификација, била изведена стрес-ехокардиографија на движечка лента. Резултатите покажале дека анализата на STE непосредно по оптоварување била соодветна (97%), но доколку истата се изведувала за време на оптоварувањето таа била значително пониска (77%). Нарушувањето на STE во апикалните сегменти корелирало со присуство на визуелно проценето постоење на САД, така што сензитивноста била 79%, а специфичноста 96%. Зголемената срцева фреквенција се смета за одговорна за намалената специфилност на долните, задните и страничните базални сегменти, како и средните сегменти. При примена на динамична стрес-ехокардиографија, анализата на STE е валидна и треба да се ограничи

само на територијата васкуларизирана од левата предна десцендентна артерија (LAD).

**Миокардна перфузиона сцинтиграфија со оптоварување-** Technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) радиофармацевтското средство е најчесто користен трасер применет во миокардната перфузиона сцинтиграфија (single photon emission computed tomography, SPECT) која користи динамично оптоварување со движечка лента или велосипед, односно фармаколошко тестирање најчесто со *дипиридамол* или со *добутамин*. Целта на методот во дијагнозата на КАБ е да идентификува постоење на нарушена миокардна перфузија во делот васкуларизиран од стенозираната коронарна артерија. Така, за време на оптоварувањето во услови на миокардна хипоперфузија доаѓа до намалена дистрибуција на радиотрасерот во споредба со онаа во мирување. Транзиторна исхемична дилатација и намалување на ЛКЕФ по оптоварување се исто така значајни предиктори на изразена КАБ. Сензитивноста и специфичноста на овие методи дадени се во табела 17.<sup>19,105</sup>.

Резултатите од студиите покажуваат дека позитрон емисионата томографија (PET) е супериорна во однос на SPECT кога се работи за детекција на КАБ со оглед на тоа што покажува подобар квалитет на сликите, точност на интерпретацијата, како и дијагностичка точност <sup>105,106</sup>, но нема широка примена поради високата цена на чинење и соодветно на тоа нејзината достапност. Евентуално PET може да најде поширока употреба при детекцијата на миокардоваскуларна болест (Syndroma X и др.)<sup>107</sup>.

**Стрес-срцева магнетна резонанца** - најчесто се користи со употреба на *добутамин* како стресор со цел да се идентификуваат САД. Се применува кај пациенти со субоптимален ехокардиографски прозорец<sup>19,108</sup>.

### **Неинвазивни тестови за определување на коронарна анатомија**

**Коронарна компјутеризирана томографија** - може да се изведува за проценка на калциум во коронарните артерии (без контраст) или со интравенска апликација на контрастно средство. Вообичаено количеството на калциум се изразува како "Agatston score". Се смета дека коронарниот депозит на калциум се должи речиси ексклузивно на коронарна атеросклероза, освен ако не се работи за пациенти со бубрежна слабост кај кои поради метаболички нарушувања постои калцификација. Количеството на калциум корелира со

изразеноста на коронарната атеросклероза, но слабо корелира со степенот на коронарната стеноза<sup>19,109</sup>. Со интравенска инјекција на контрастно средство компјутеризираната томографија (КТ), која се прави во најмалку 64 пресеци, може да го визуелизира луменот на коронарните артерии, односно да детектира постоење на стеснување. Притоа, како соодветни се сметаат пациенти кои можат да го задржат дишењето, кои не се премногу дебели, да се во синусен ритам и со срцева фреквенција од околу 65 удари/минута и да имаат соодветен калциум скор (Agatston score < 400) и негова дистрибуција. Кај пациенти со сомнеж за постоење на КАБ, мултицентарските студии кои користеле КТ ангиографија со 64 пресеци покажале сензитивност од 95-99% и специфичност од 64-83% (табела 1), како и негативна предиктивна вредност од 97-99% за идентификација на лица со стеноза на барем една коронарна артерија верифицирани со коронарна ангиографија<sup>19,110,111</sup>.

Во однос на индикациите за КТ ангиографија, Препораките за дијагноза на КАБ <sup>19</sup> укажуваат дека овој метод би можел да се примени како алтернатива на техниките на стрес-визуелизација со цел да отфрли постоење на КАБ кај пациенти со ниска или средна веројатност при преттестирање за постоење на КАБ (класа IIa, ниво на доказ C), односно кај оние со неодлучни резултати од динамично оптоварување или од стрес-визуелизационен метод, или кои имаат контраиндикација за динамично оптоварување со цел да се избегне инвазивна коронарна ангиографија (класа IIa, ниво на доказ C), но само ако се очекува да се добијат квалитетни резултати од КТ ангиографија.

***Коронарна ангиографија со магнетна резонанца*** - овозможува неинвазивна визуелизација на коронарните артерии без да се изложува пациентот на јонизирачка радијација. Иако во првичните студии е забележана задоволителна сензитивност од 88%, специфичност од 72% и позитивна и негативна предиктивна вредност од 71% и 88%, последователно, сепак, овој метод останува сè уште во рамките на истражувачките проекти поради повеќе ограничувања (време на визуелизација, намалена просторна резолуција, потреба од експертска анализа и др.)<sup>19,112,113</sup>.

**Хибридни техники** - хибридните техники како SPECT/КТ, PET/КТ и PET/CMR се достапни во некои центри во светот кои имаат за цел да ги комбинираат функционалните и анатомски аспекти, но пошироки искуства за нивната клиничка корист сè уште недостасуваат<sup>19</sup>.

### **Инвазивна коронарна ангиографија**

Овој вид ангиографија се дефинира како радиографско прикажување на коронарните артерии по давање на контрастно средство. Целта на коронарната ангиографија е да се утврди коронарната анатомија и степенот на опструкција на луменот на коронарните артерии. Информацијата добиена на овој начин го вклучува одредувањето на локализацијата и пречникот на коронарните артерии, присуството и тежината на коронарната луминална опструкција, како и проценка на квалитетот на крвниот проток. Исто така, е можно да се прикаже и видот на коронарната лезија (атером, тромбоза, дисекција, спазам или миокарден мост - "bridging"), како и присуството и степенот на колатералните крвни садови. Коронарната ангиографија во моментов е единствен метод кој точно може да го утврди степенот на коронарната луминална опструкција. Таа ја покажува патолошката промена во луменот, а не укажува на етиологијата на болеста или на неопструктивни атеросклеротични лезии. Коронарната ангиографија претставува златен стандард со кој се споредуваат сите останати методи. Коронарната ангиографија има три основни клинички индикации. Прво, утврдување на коронарната болест и нејзината екстензивност, кога дијагнозата не е јасна и не може да се исклучи со неинвазивни испитувања. Второ, утврдување на најсоодветниот и најуспешниот начин на лекување (лекови, перкутана интервентна или хируршка реваскуларизација). Трето, истражување на ефектот од лекувањето, прогресија или регресија на коронарната болест<sup>7,19,114, 115</sup>.

Значи, тестовите на оптоварување и визуелизационите методи на срцето се користат за дијагноза на КАБ, за документирање на исхемија кај пациенти со стабилни симптоми, за ризик-стратификација на пациентите и со цел да се избере методот на третман, како и да се евалуира нејзината ефикасност. Кој од методите ќе биде употребен се темели на веројатноста при преттестирањето за постоење на КАБ, како и низа докази за нивната сензитивност, специфичност и точност (слика 10)<sup>116</sup>.

|  | Asymptomatic <sup>a</sup> |                    | Symptomatic                                     |                    |                       |                    |                    |                    |
|--|---------------------------|--------------------|---|--------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|  |                           |                    | Probability of significant disease <sup>b</sup> |                    |                       |                    |                    |                    |
|  |                           |                    | Low (<15%)                                      |                    | Intermediate (15–85%) |                    | High (>85%)        |                    |
|  | Class <sup>c</sup>        | Level <sup>d</sup> | Class <sup>c</sup>                              | Level <sup>d</sup> | Class <sup>c</sup>    | Level <sup>d</sup> | Class <sup>c</sup> | Level <sup>d</sup> |
| <b>Anatomical detection of CAD</b>     |                           |                    |   |                    |                       |                    |                    |                    |
| Invasive angiography                   | III                       | A                  | III   | A                  | IIb                   | A                  | I                  | A                  |
| CT angiography <sup>f,g</sup>          | III                       | B                  | III   | C                  | IIa                   | A                  | III                | B                  |
| <b>Functional test</b>                 |                           |                    |   |                    |                       |                    |                    |                    |
| Stress echo                            | III                       | A                  | III   | A                  | I                     | A                  | III                | A                  |
| Nuclear imaging                        | III                       | A                  | III   | A                  | I                     | A                  | III                | A                  |
| Stress MRI                             | III                       | B                  | III   | C                  | I                     | A                  | III                | B                  |
| PET perfusion                          | III                       | B                  | III   | C                  | I                     | A                  | III                | B                  |
| <b>Combined or hybrid imaging test</b> |                           |                    |   |                    |                       |                    |                    |                    |
|  | III                       | C                  | III   | C                  | IIa                   | B                  | III                | B                  |

**Слика 10.** Индикации за дијагностичко тестирање кај пациенти со сомнеж за постоење на КАБ и стабилни симптоми<sup>116</sup>.

MRI=магнетна резонанца; PET=позитрон емисиона томографија; CT=компјутеризирана томографија

## 2. МОТИВ

Мотив за спороведување на ова истражување беше идентификување на лесна до напредната форма на КАБ која може да има добар исход со навремена дијагноза со изведување на неинвазивни и/или инвазивни дијагностички тестови, како и навремена терапија, вклучувајќи и реваскуларизациони процедури.

## 3. ЦЕЛИ

- Да се утврди постоење на корелација на клиничката експресија на болеста (симптоми), односно ризик-стратификација и ЕКГ промените за време на оптоварување со изразеноста на САД и изразеноста на глобалната и сегментна лонгитудинална деформација проценета со СТЕ кај пациенти со и/или без КАБ.

- Да се утврди постоење на корелација на изразеноста и распространетоста на САД, односно проценетиот САД скор и изразеноста на глобалната и сегментна лонгитудинална деформација проценета со СТЕ регистрирани со стрес-ехокардиографија кај пациенти со и/или без КАБ.

- Да се утврди постоење на корелација на изразеноста и распространетоста на САД и изразеноста на глобалната лонгитудинална деформација проценета со СТЕ регистрирани со стрес-ехокардиографија и присуството, односно изразеноста на КАБ регистрирана со коронарна ангиографија кај пациенти со и/или без КАБ.

- Да се утврди постоење на корелација на функционалните и ЕКГ промени регистрирани со КСТ и изразеноста на САД скор, односно изразеноста на глобалната лонгитудинална деформација проценета со СТЕ, како и изразеноста на КАБ регистрирана со коронарна ангиографија.

- Да се утврди предиктивната вредност на САД регистрирани со стрес-ехокардиографија, како и САД во комбинација со глобалната лонгитудинална деформација проценета со СТЕ во предвидување од постоење на КАБ, односно нејзината изразеност.



- Да се утврди сензитивноста, специфичноста и дијагностичката точност на стрес-ехокардиографијата, односно STE, поединечно и земени заедно како методи во дијагноза на КАБ.

## 4. МАТЕРИЈАЛ

Испитувањето се одвиваше во ЈЗУ Клиника за кардиологија од 2015 година до завршување на студијата. Во испитувањето беа вклучени 105 пациенти на возраст од  $\geq 45$  години од обата пола. Се работеше проспективна пресечна студија (cross-sectional study).

### Критериуми за вклучување

- Пациенти со симптоми на градна болка, без електрокардиографски ST-сегмент промени и негативни тропонини при влез во студијата.
  - Пациенти со неспецифични симптоми (гушење, слабост, замор, палпитации) и висок SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) ризик.
  - Пациенти со ангиографски потврдена КАБ кои се јавуваат на контролен преглед.
  - Пациенти кои на ехокардиографското испитување имале релативно сочувана левокоморна ејекциона фракција (ЛКЕФ $\geq 45\%$ ) и најмногу три сегменти со сидни абнормални движења во мирување, односно САД индекс до максимум 1.2.

Пациентите за време на испитувањето мораа да бидат во синусен ритам и да имаат ехокардиографски прозорец за испитување со добар квалитет.

### Критериуми за исклучување

Од студијата беа исклучени пациенти со: претходна бајпас хируршка интервенција и/или значајна валвуларна болест, зголемена вредност на тропонин во време на градна болка, изразено нарушен срцев ритам и/или спроведување, значајна левокоморна хипертрофија, постоење на знаци за срцева слабост и ЛКЕФ  $< 45\%$  на ехокардиографско испитување во мирување, неконтролирана артериска хипертензија и придружни заболувања кои би влијаеле врз резултатите и/или би го ограничиле траењето на животниот век (ХОББ, бубрежна слабост, неоплазми).

Студијата беше одобрена од Етичкиот одбор на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“. Сите пациенти имаа потпишано информативна согласност за учество во студијата (дадена во прилог).

## 5. МЕТОД

### Анамнеза

Сите пациенти кои ги исполнија критериумите беа вклучени во студијата, по давањето писмена согласност, одговорија на прашалникот (даден во прилог), кој вклучува демографски (возраст, пол) и анамнестички податоци:

1. Градна болка-степенување по CASS (види подолу во функционална проценка, табела 3).

2. Други симптоми: диспнеа, замор и/или неподнословост на напор.

3. Ризик-фактори за кардиоваскуларни заболувања

- Пушење (активен и/или поранешен пушач до 15 години)
- Артериска хипертензија (дефинирана како долгогодишно присуство на висок крвен притисок којшто барал антихипертензивен третман или крвен притисок  $\geq 140/90$  mmHg кај пациенти без дијабет и  $\geq 130/80$  mmHg кај пациенти со дијабет)

- Дијабет (дефиниран како концентрација на глукоза во плазма на гладно од  $7 \geq$  mmol/L [ $126$  mg/dL], потреба од терапија за намалување на глукозата со орални антидијабетични лекови или инсулинска терапија, или обете)

- Дислипидемија дијагностицирана и/или третирана од лекар (дефинирана како вкупен холестерол  $\geq 5,8$  mmol/L, LDL холестерол во серум од  $\geq 3,4$  mmol/L, HDL холестерол во серум од  $< 1,04$  mmol/L кај мажи и од  $< 1,3$  mmol/L кај жени, триглицериди во серум од  $\geq 1,7$  mmol/L и/или моментно антилипемичен третман)

- Гојазност (дефинирана како BMI од  $> 25$  kg/m<sup>2</sup>)

4. Фамилијарна анамнеза за КАБ (кај роднини од прво колено кои имале КАБ на возраст под 55 години за мажи и под 65 години за жени или ненадејна срцева смрт на  $\leq 40$  години).

5. Анамнеза за КАБ со или без реваскуларизација и кој тип (перкутани коронарни интервенции и/или бајпас хируршка интервенција, периферна

васкуларна болест (која ги вклучува горните и долни екстремитети, бубрежните, мезентеричните и абдоминалните аортни системи), цереброваскуларни болести (цереброваскуларни испади, транзиторна исхемична атака) каротидна артериска болест (каротидна стеноза  $\geq 80\%$  и/или претходна операција/интервенција на каротидна артерија заради каротидна артериска стеноза), хронична опструктивна болест на белите дробови, болест на штитната жлезда и други придружни болести/состојби (анамнеза за акутна и/или хронична бубрежна слабост).

6. Видови лекови кои пациентот ги прима: ангиотензин-конвертирачки ензим инхибитори (АКЕИ); ангиотензин рецептор блокатори (АРБ), бета-адренергични блокатори (ББ), диуретици, минералокортикоидни антагонисти (спиринолактон, еплеренон), статини.

### **Функционална проценка**

Според симптомите, пациентите беа класифицирани во една од категориите на CASS класификацијата (Canadian Cardiovascular Society Grading of Angina) (табела 3).

**Табела 3.** Класификација на градна болка по CASS.

| <b>CASS класа</b> | <b>Симптоми</b>   |
|-------------------|---|
| <b>Класа I</b>    | Ангина во тек на изразена и пролонгирана физичка активност  |
| <b>Класа II</b>   | Лесно ограничување, со ангина само во тек на изразена физичка активност                             |
| <b>Класа III</b>  | Секојдневни симптоми во тек на животните активности, изразена лимитација                            |
| <b>Класа IV</b>   | Неможност за извршување на секоја активност без да се добие ангина во мирување, крајно ограничување |

### **Физикален преглед и антропометриски мерења**

Кај сите пациенти вклучени во студијата беше изведен физикален преглед по системи. Притоа беа забележани следниве знаци и беа изведени следниве мерења:

1. Присуство на знаци на срцева слабост: белодробни ркалки, отоци на долните екстремитети.

2. Крвен притисок: мерење на систолен и дијастолен крвен притисок (mmHg) на обете раце во две последователни мерења изведени во седечка позиција на пациентот со запишување на просечниот од обете мерења.

3. Пулс: мерење на пулсот и одредување на срцевата фреквенција (удари/мин).

4. Мерење на телесна тежина (kg) и висина (cm) со цел одредување на индексот на телесната маса (body mass index, BMI kg/m<sup>2</sup>) и телесната површина (body surface area, BSA) според следниве формули:

$$\text{BMI} = \text{Weight (kg)} / \text{height}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{weight (kg)} \times \text{height (cm)}}{3600}}$$

### Електрокардиографија

Дванаесет (12)-канален електрокардиограм (ЕКГ) беше направен при првичната евалуација на пациентот, непосредно пред изведувањето на коронарниот стрес тест и пред/по изведување на стрес-ехокардиографското испитување. Внимателна евалуација на ЕКГ беше изведена кај секој пациент и притоа беа одредени: ритамот, спроведувањето, присуство на знаци на притисочно/волуменско оптоварување и присуство/отсуство на ST-T промени.

### Лабораториски анализи на крв

Кај сите пациенти беа направени основните хематолошки испитувања. Беше испитан комплетен липиден профил (вкупен холестерол, триглицериди, LDL-холестерол; HDL-холестерол) по 24-часови невнесување алкохол и 12 часови гладување. Се определуваа деградациони продукти за да се исклучат пациентите со бубрежна слабост.

### Ехокардиографија во мирување

Дводимензионална (2Д) ехокардиографија во мирување беше изведена кај сите пациенти во стандардни погледи на комерцијално достапна опрема (Vivid 7, GE) според препораките на Европското и Американското ехокардиографско здружение за срце<sup>47</sup>. Ги проценувавме ЛК димензии, сидните дебелини, ЛКЕФ, присуството на сидни абнормални движења (САД) и го пресметувавме САД скор. Со цел да се стандардизира проценката на САД и да може да се споредува со другите неинвазивни методи за визуелизација, согласно Препораките на Американското и Европското здружение за ехокардиографија го користевме 17-сегментниот модел (слика 1)<sup>10</sup>. Изразеноста

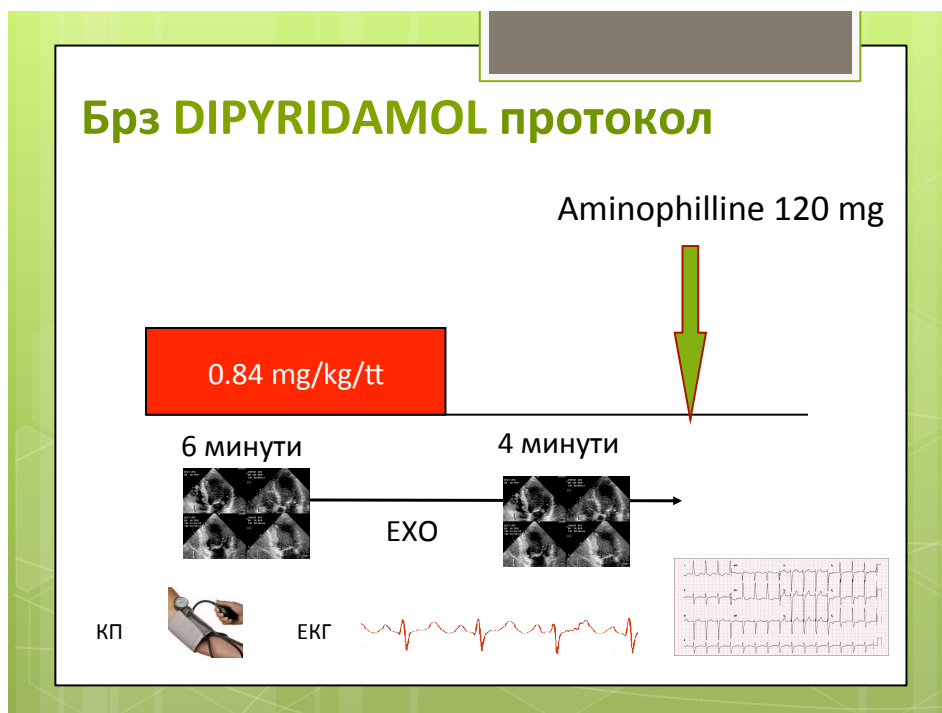
на сидните абнормални движења беше оценувана како појава на<sup>8,9</sup>: хипокинезија (скор 2), акинезија (скор 3) и дискинезија (скор 4). Нормокинезијата се означува со скор 1. За разлика од претходните препораки<sup>11,12</sup>, според најновите Препораки на Американското и Европското здружение за ехокардиографија<sup>10</sup> на аневризмата не ѝ се доделува посебен скор (претходно се скорираше како скор 5).

Глобална и сегментна врвна систолна лонгитудинална миокардна деформација беше проценувана на комерцијално достапната опрема (Vivid 7, GE) од апикален двошуплински, четиришуплински поглед и поглед по долга оска со користење на компјутерска програма за следење на точки (speckle tracking software) согласно важечките упатства на професионалните здруженија<sup>26</sup>. Off-line анализите беа правени на сите дигитално запомнати слики со користење на вообичаена компјутерска програма (EchoPAC PC 08: GE Healthcare). Сите слики беа снимани со поголема честота на кадри (>50 frames/s). Беше користен полуавтоматски миокарден систем за следење со рачно разграничување на ендокардниот раб во крајна систола и со можност за рачно подесување на регионот од интерес. Само миокардните сегменти кои се сметаат соодветни од автоматскиот систем и од операторот беа вклучувани во анализата. ЛК беа поделени на 17 сегменти и секој сегмент беше анализиран индивидуално; се добиваше и процент на деформација за секој од трите апикални погледи како и нивната глобална (просечна) вредност (слики 3-5).

### **Стрес-ехокардиографија**

Стрес-ехокардиографијата беше изведувана кај секој пациент, по претходно добиена негова согласност (официјалната согласност која се користи во лабораторијата за СЕ на Клиниката за кардиологија е дадена во прилог).

Се применуваше протокол на *дипиридабол* во доза од 0,84 mg/kg кој подразбира давање на лекот интравенозно во тек на 6 минути (слика 12).



Слика 12. Брз дипиридабол протокол.

По прекин на тестот, односно по 3-5 минути од прекилот (време за снимање) даваме ампула *aminophyllin*<sup>1</sup> интравенски кај сите пациенти во доза од 120-240 mg во тек на 1-3 минути. Ако тестот беше негативен даваме помала доза, а ако имаше јасни знаци за исхемија тогаш се даваше максималната доза (240 mg). Доколку *aminophyllin* не ги елиминира сите знаци на постоечка исхемија, тогаш се додаваат нитрати (сублингвално или интравенски). Ехокардиографското снимање се одвиваше пред и за време на оптоварувањето со стресор и тоа при секое ниво на оптоварување, при максимално оптоварување, како и по прекин на оптоварувањето по што се даваше *aminophyllin*. Пред тестот и по тестот се прави електрокардиограм, а пациентот за цело време на испитувањето беше мониториран на ехокардиографскиот апарат. Крвниот притисок и пулс се контролираа пред, на секои 3 минути од давање на фармаколошкиот стресор, веднаш по прекин на тестот и по давање на *aminophyllin* (протоколот за водење на пациентите е даден во прилог).

Тестот се прекинуваше доколку се појавеше: градна болка, субјективни

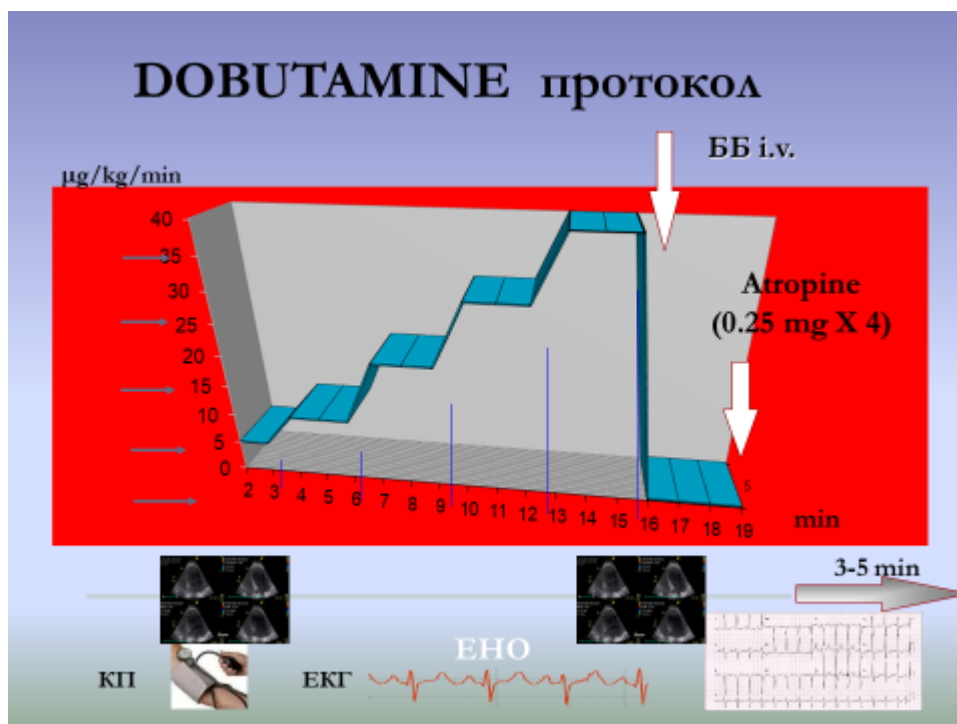
<sup>1</sup> Поради релативно долгото полувреме на преживување на *dipyridamol* (неколку часови), без оглед дали се појавиле несакани ефекти или не, односно дали тестот бил позитивен или не, по 3-5 минути од завршетокот на тестот се дава интравенски *aminophyllin*. Несаканите ефекти се губат веднаш по бавното интравенско давање на *aminophyllin* во доза од 120-240 mg во тек на 2-3 минути

потешкотии (тремор, главоболка, црвенило, гадење, потење, сушење на уста), хипотензија ( $\geq 30$  mmHg), пораст на систолниот крвен притисок ( $\geq 220$  mmHg), достигнување на субмаксималната со возраст предвидена срцева фреквенција, малигни нарушувања на ритмот или манифестни нарушувања во спроведувањето, нови или влошувачки САД и значајна ST-сегмент денивелација ( $\geq 2$  mm).

Со цел да се избегнат евентуални несакани ефекти од давање на фармаколошкиот стресор, во подготовките пред тестот на пациентот му се забрануваше да пие чај, кафе, пијалоци кои содржат кофеин, како и се инструираше да прекине со терапија со бета-адренергичен блокатор или верапамил, 24 часа пред испитувањето. Доколку се појавеа несакани ефекти, се лекуваа симптоматски.

Анализата на резултатите од CE ја правевме во т.н. quad-screen формат (слика 8), односно анализираме едновремено еден стандарден ехокардиографски поглед во мирување, при ниско и максимално оптоварување и во опоравување. Така се правеше за сите четири стандардни ехокардиографски погледи (слика 1).

Стрес-ехокардиографијата до користење на *добутамин* користеше протокол за давање максимална доза до  $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (слика 13). На секој пациент му беше правен електрокардиограм во мирување, 2Д ехокардиографија, и беше поставувана интравенска линија. Добутаминот беше даван во инфузионен раствор и беше даван на пумпа почнувајќи од  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  на минута со зголемување на дозата секои 3 минути на 10, 20, 30 и  $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Кај оние пациенти кај кои не беше постигната 85% од нивната теоретска максимална срцева фреквенција ( $220$  удари/минута минус староста за мажи, и  $200$  минус возраста за жени) и без симптоми или знаци за миокардна исхемија, беше давана ампула на *атропин* од  $0,5$  mg до максимум  $2,0$  mg интравенски на растојание од 4 минути. Во текот на инфузијата со добутамин се правеше 12-канално ЕКГ на секои 3 минути, а се мереше и крвниот притисок. Во континуитет пациентите се следеа со 2Д ехокардиографија, а анализата се правеше во quad-screen формат (слика 8), односно се анализираа едновремено еден стандарден ехокардиографски поглед во мирување при ниско, средно, максимално оптоварување и во опоравување.



Слика 13. Добутамин протокол.

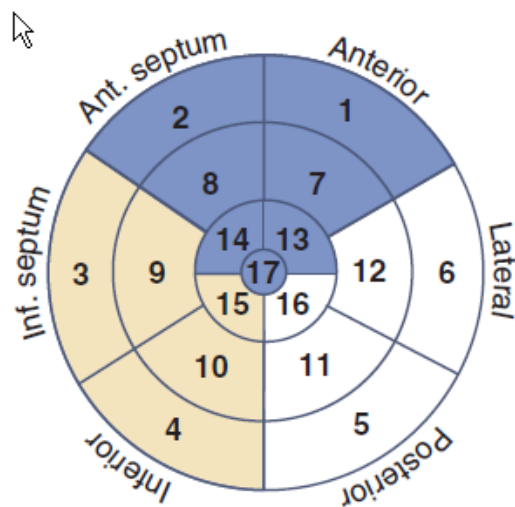
Причини за прекин на испитувањето беа: изразени САД, хоризонтална или бавно асцендентна ST сегмент депресија 0,2 mV на интервал од 80 ms на J точката споредена со основната линија, ST сегмент елевација 0,1 mV кај пациенти без претходен миокарден инфаркт, изразена ангинозна болка, симптоматско опаѓање на систолниот крвен притисок за повеќе од 40 mmHg во однос на почетниот, хипертензивна криза (крвен притисок поголем од 240/120 mmHg), значајна тахиаритмија и/или малигни нарушувања на ритмот.

За позитивен одговор се смета: појавата на нови САД (хипокинезија, акинезија, дикинезија) или влошување на (постоечките) САД кои веќе постојат во мирување (хипокинезија во акинезија или во дискинезија), односно доколку дојде до подобрување на изразеноста на САД се забележува дека постои животоспособен миокард (акинезија во хипокинезија или во нормокинезија). Секако, заради проценка на изразеноста на КАБ битно е да се забележат и регионите, односно сегментите во кои се јавуваат САД, односно нивната распространетост (слика 1), кои можат да бидат прикажани и во т.н. bullseye формат (слика 14).

Снимањето за подоцнежната анализа на глобалната и сегментна лонгитудинална деформација се одвиваше во мирување и при максимално



оптоварување.



**Слика 14.** “Bullseye” дијаграм за прикажување на ЛК сидни абнормални движења со врвот во центарот на кругот и со базата околу кругот. Бројот на сегментите и соодветната коронарна васкуларизација кореспондираат со графичкиот приказ на сегменти на слика 1<sup>9</sup>.

Анализата се изведуваше од страна на двајца ехокардиолози кои не беа запознаени со резултатите од коронарната ангиографија. Интраобсервер варијабилноста се утврдуваше кај секој од двата ехокардиолози кои правеа анализа на САД и миокардната деформација кај 15 пациенти избрани по случаен избор 1-2 месеци повторно од претходното испитување.

### **Коронарна ангиографија**

Коронарна ангиографија беше применета кај сите пациенти кај кои имаше индикација и кои беа вклучени во студијата (по претходна согласност) за одредување на бројот на коронарни стенози/оклузии, локализацијата и комплексноста на ангиографската изразеност на коронарната артериска болест компјутерски пресметани како Syntax score (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery)<sup>19</sup>. Повисок Syntax score значи и покомплексна ситуација и полоша прогноза.

## **6. Статистичка анализа**

Податоците беа анализирани со користење на SPSS компјутерската статистичка програма, верзија 25.0 (IBM, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Континуираните варијабли беа изразувани со средни вредности  $\pm$ SD, а категоријските како проценти (%). За сите анализи вредноста на  $p < 0,05$  се сметаше за статистички сигнификантна. Во анализата се користеа

непараметарските тестови: Wilcoxon Signed Ranks тест за утврдување на разлики на квантитативните параметри при максимално оптоварување во однос на мирување и Kruskal-Wallis анализата за споредба на делта-вредностите на параметрите. Корелација на параметрите се изведуваше со употреба на Pearson-ов коефициент на корелација. Беше користена мултиваријантна логистичка (бинарна) регресиона анализа во која како коваријанти се внесуваа сите оние ехокардиографски карактеристики за кои утврдивме дека се значајно поврзани со КАБ. Утврдување на сензитивност, специфичност и точност на употребените методи беше изведена со помош на ROC (Receiver Operating Characteristic) криви, а се определија и cut-off вредности на промените на основните параметри со кои се определува одговорот за време на СЕ. Со цел да провериме дали постојат независни предиктори за изразеност на КАБ беше направена и линеарна регресиона анализа во која како независни предиктори ги внесовме сите варијабли кои беа значајно поврзани.

За сите тестови, вредноста на  $p < 0,05$  се сметаше за статистички значајна.

## 7. РЕЗУЛТАТИ

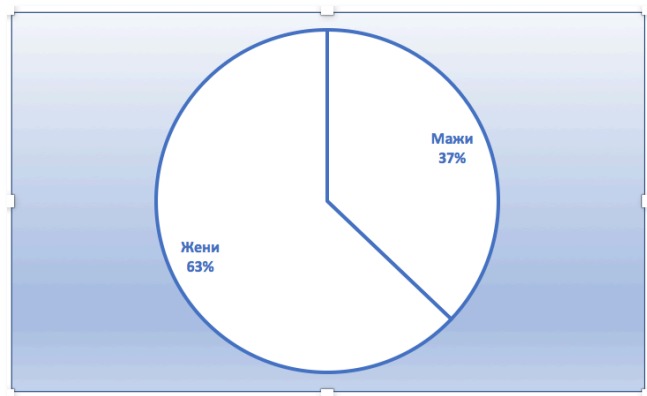
### *Базални карактеристики на испитуваната популација*

Во испитувањето беа вклучени 105 испитаници-пациенти чиешто базални карактеристики се дадени во табела 2. Средната возраст на пациентите беше околу 58 години, при што минималната возраст изнесуваше 31 година, а максималната 79 години. Женскиот пол беше застапен со поголем процент согласно индикациите за примена на стрес-ехокардиографија (графикон 1). Во просек пациентите беа со зголемена телесна тежина (табела 4), без оглед на полот, иако жените имаа значајно повисока средна вредност во однос на мажите ( $p=0,041$ ).

**Табела 4.** Базални карактеристики на испитаниците.

| Параметар                                      | Пациенти<br>n= 105  |
|--|---------------------|
| <b>Возраст (години)<br/>(минимум-максимум)</b> | 58,7±9,5<br>(31-79) |
| <b>Пол</b>                                     |                     |
| <b>Мажи (n/%)</b>                              | 39/37,1             |
| <b>Жени (n/%)</b>                              | 66/62,9             |
| <b>ВМI (kg/m<sup>2</sup>)</b>                  | 29,1±4,9            |
| <b>Мажи</b>                                    | 27,8±3,9            |
| <b>Жени</b>                                    | 29,7±5,4            |
| <b>Ризик-фактори (n/%)</b>                     |                     |
| <b>Пушење</b>                                  | 41/39,0             |
| <b>Артериска хипертензија</b>                  | 77/73,3             |
| <b>Дислипидемија</b>                           | 73/69,5             |
| <b>Дијабетес мелитус</b>                       | 34/33,3             |
| <b>Семејна КВЗ</b>                             | 57/54,3             |
| <b>CCS класа</b>                               | 1,13±0,3            |
| <b>Класа I</b>                                 | 91/86,7             |
| <b>Класа II</b>                                | 14/13,3             |
| <b>Лекови (n/%)</b>                            |                     |
| <b>АКЕИ</b>                                    | 64/61,0             |
| <b>АРБ</b>                                     | 13/12,4             |
| <b>ББ</b>                                      | 60/57,1             |
| <b>ККБ</b>                                     | 24/22,9             |
| <b>Диуретик</b>                                | 37/35,2             |
| <b>МРА</b>                                     | 1/1,0               |
| <b>АСА</b>                                     | 83/79,0             |
| <b>Статин</b>                                  | 86/81,9             |

КВЗ = кардиоваскуларни заболувања, CCS = Canadian Cardiovascular Society, АКЕИ = ангиотензин конвертирачки ензим инхибитор; АРБ = ангиотензин рецептор блокатор; ББ = бета-адренергичен блокатор; ККБ = калциум канал блокатор; МРА = минералокортикоид рецептор блокатор; АСА = ацетил-салицилна киселина.



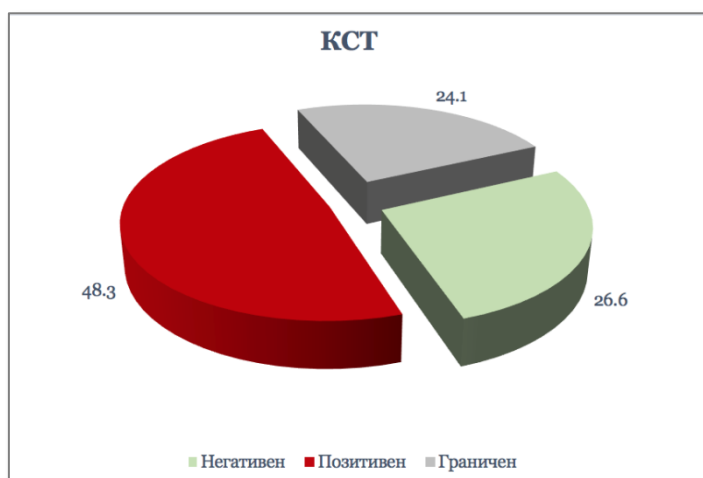
**Графикон 1.** Процентуална застапеност на пациентите по пол.

Ризик-факторите за кардиоваскуларни заболувања (КВЗ) беа застапени во висок процент кај испитаниците (табела 1). Дијабетес мелитус беше присутен кај 34 пациенти (33,3%).

Во однос на лековите (табела 4), пациентите најчесто примаа ангиотензин конвертирачки ензим инхибитор (64 пациенти/61,0%), бета-адренергични блокатори (60 пациенти/57,1%), ацетил-салицилна киселина (83 пациенти/79,0%) и статини (86 пациенти/81,9%).

### **Тест на оптоварување**

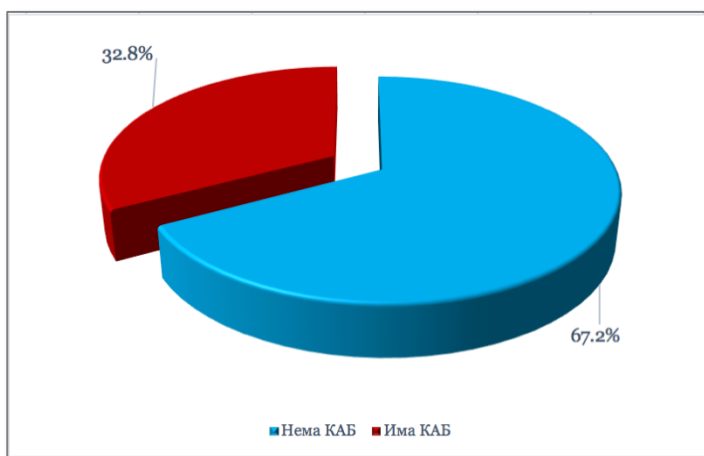
Тестот на оптоварување на подвижна лента беше изведен кај 32 пациенти, од кои кај 29/27,6% резултатите од тестот можеа да се толкуваат (графикон 2). Кај 3 пациенти тестовите беа неодредени за оценување. Од 29 изведени тестови, негативно оценети беа 8/27,6%, позитивно оценети беа 14/48,3%, а гранично оценети беа 7.



**Графикон 2.** Графички приказ на процентуалната застапеност на оценката на изведениот тест на оптоварување.

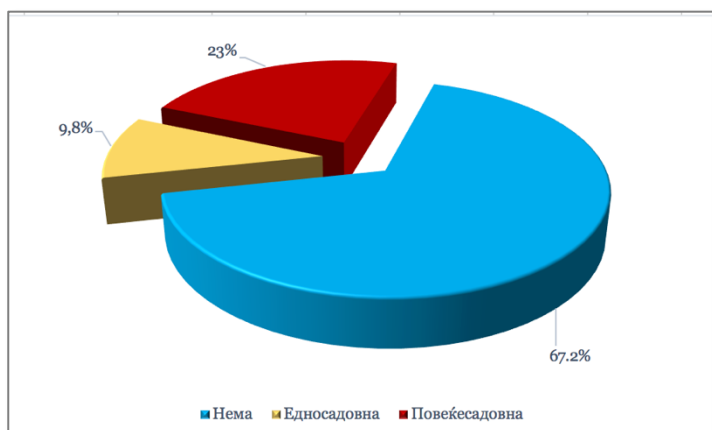
### Коронарна ангиографија

Коронарна ангиографија по оптоварување беше изведена кај 61/58,1% пациенти, од кои наод за **новооткриена или влошена** коронарна артериска болест (КАБ) беше забележана кај 20/32,8% пациенти (графикон 3), а нејзино отсуство кај 41/67,2% пациенти.



**Графикон 3.** Графички приказ на процентуалната застапеност на присуство/отсуство на КАБ во наодите од коронарна ангиографија.

Притоа, едносадовна болест беше присутна кај 6/9,8% (графикон 4), а повеќесадовна кај 14/23% пациенти.



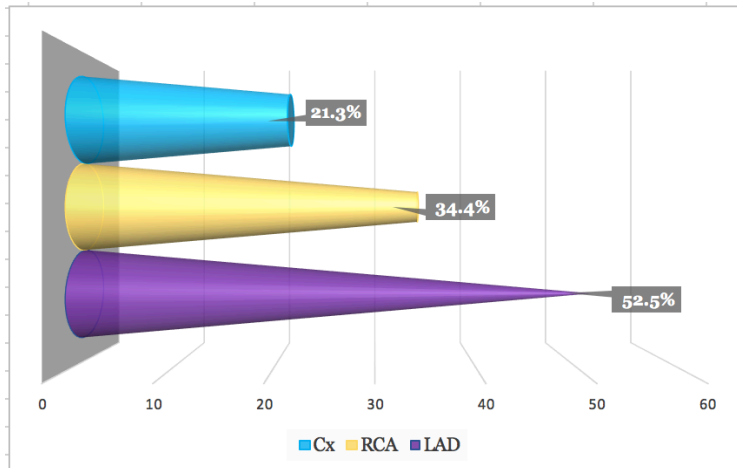
**Графикон 4.** Процентуална застапеност на број на стеснети/оклудирани коронарни артерии кај 61 пациент со изведена коронарна ангиографија.

Во однос на типот на коронарна артерија, која беше стенозирана/оклудирана и/или беше со имплантиран стент, најчесто беше зафатена предната десцендентна артерија (LAD) кај 32/52,5% пациенти, потоа десната коронарна артерија (RCA) кај 21/34,4% пациенти и најмалку кружната

артерија (Cx) кај 13/21,3% пациенти (графикон 5). Syntax-скорот во просек изнесуваше  $5,1 \pm 8,4$ .

Атеросклеротична плака на една или повеќе коронарни артерии беше присутна кај 33/54,1% пациенти, а калциум во артериите беше присутен кај 8/13,1% пациенти.

Претходно имплантиран стент беше присутен кај 26/42,6% пациенти со присутна КАБ.



**Графикон 5.** Графички приказ на процентуална зафатеност на поедини коронарни артерии со атеросклероза.

### ***Ехокардиографија***

Конвенционална трансторакална 2Д ехокардиографија, користејќи комерцијално достапна опрема (GE, Vivid 7) според препораките на Американското здружение за ехокардиографија (American Society of echocardiography, ASE), беше изведена кај сите 105 пациенти.

### ***Проценка на ЛК внатрешни димензии и волумени, и ЛК систолна функција***

Наодите од испитувањето изведено во мирување се дадени во табела 3.

Резултатите покажаа дека пациентите поделени според пол имаа нормални средни внатрешни димензии на ЛК (во систола и дијастола) и нормални ЛК волумени индексирани за површината на телото (табела 5).

Внатрешни димензии во дијастола (табела 5) поголеми од горната референтна граница беа најдени кај 11/28,2% пациенти од вкупно 39 кои беа од машки пол и кај 16/24,2% од вкупно 66 кои беа од женски пол. Во систола, зголемени внатрешни димензии беа најдени повторно кај 11/28,2% пациенти

од вкупно 39 кои беа од машки пол и кај 15/22,7% од вкупно 66 кои беа од женски пол. 9/23,1% пациенти од машки пол и 12/18,2% од женски пол имаа вредности на крајно-дијастолен волумен поголем од горната референтна граница, а во однос на крајно-систолниот волумен, 10/25,6% пациенти од машки пол и 21/31,8 од женски пол имаа вредности над горната референтна вредност.

**Табела 5.** Ехокардиографска проценка во мирување на ЛК внатрешни димензии, волумени во систола и дијастола, ЛК систолна функција и сидни абнормални движења кај 105 пациенти.

| Параметар                          | Во мирување<br>n= 105 | Референтни<br>вредности <sup>10,118,119</sup> |
|------------------------------------|-----------------------|---|
| <b>ЛККДд</b>                       | 47,9±5,6              |   |
| <b>Маж</b>                         | 54,9±5,4              | ≤ 58  |
| <b>Жени</b>                        | 49,2±4,7              | ≤ 52  |
| <b>ЛККСд</b>                       | 29,4±4,9              |   |
| <b>Маж</b>                         | 36,9±7,3              | ≤ 40  |
| <b>Жени</b>                        | 31,6±4,3              | ≤ 35  |
| <b>КДВ/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>  |                       |   |
| <b>Маж</b>                         | 63,8±16,9             | ≤ 74  |
| <b>Жени</b>                        | 52,9±11,4             | ≤ 61  |
| <b>КСВ/BSA (ml/m<sup>2</sup>)</b>  |                       |   |
| <b>Маж</b>                         | 27,4±12,2             | ≤ 31  |
| <b>Жени</b>                        | 22,9±7,6              | ≤ 24  |
| <b>ЛКЕФ (%)</b>                    | 61,3±8,4              |   |
| <b>Маж</b>                         | 59,7±9,9              | ≥ 52  |
| <b>Жени</b>                        | 62,3±7,3              | ≥ 54  |
| <b>УВ/BSA (ml/ m<sup>2</sup>)*</b> | 43,0±11,1             | >35   |
| <b>СИ (L/min/m<sup>2</sup>)*</b>   | 3,2±1,0               | 2,5-4,2                                       |
| <b>MAPSV (cm/s)</b>                |                       |   |
| <b>МКП</b>                         | 10,1±2,1              |   |
| <b>Страничен сид</b>               | 9,8±2,3               | 10,0  |
| <b>Просек од обата сида</b>        | 9,9±1,9               |   |
| <b>САД скор</b>                    | 1,07±0.11             | 1,0   |

\*Само за 93 пациенти.

ЛККДд = левокоморна крајна димензија во дијастола; ЛККДс = левокоморна крајна димензија во систола; КДВ = крајно-дијастолен волумен; КСВ = крајно-систолен волумен; BSA = body surface area (површина на тело); ЛКЕФ = левокоморна ејекциона фракција; УВ = ударен волумен; СИ = cardiac index (срцев индекс) - индексирани минутен волумен; MAPSV (mitral annular plane of systolic velocity) = брзина на движење на митралниот прстен во систола; САД = сидни абнормални движења.

Средната ЛКЕФ како одраз на ЛК систолна функција покажа нормални вредности кај пациентите поделени по пол (табела 5). Вредности помали од референтната постоеја кај 8/20,5% пациенти од машки пол и кај 5/7,6% пациенти од женски пол. Средните вредности за ударниот волумен индексиран за површината на телото (УВ/BSA) и индексираниот минутен волумен (CI) кои беа измерени кај 93 пациенти од вкупно 105, беа нормални. УВ/BSA под референтните вредности беше најден кај 24/22,9 пациенти, а CI беше под референтните вредности кај 19/18,1% испитаници.

Проценката на ЛК систолна функција преку брзината на движењето на митралниот прстен во систола кон врвот на ЛК со помош на визуелизација со ткивен доплер (MAPSV) покажа лесно редуцирана средна вредност земена како просек од обата сида (табела 3). Вредности под референтната беа забележани на ниво на МКП кај 43/41% пациенти, на ниво на страничниот сид кај 51/48,6% пациент, односно кај 53/50,5% пациенти ако се земе просечната вредност од обата сида.

Проценката на сидните абнормални движења покажа постоење на лесно зголемен САД скор (табела 5) во прилог на присуство на испад во сегментната кинетика на ЛК во мирување. Нормален САД скор од 1 беше најден кај 62/59% пациенти, а нарушен, над 1, кај 48/41% пациенти (табела 6).

**Табела 6.** Процентуална застапеност на САД скорот кај 105 пациенти.

|       |          | САД скор  |         |               |                    |
|-------|----------|-----------|---------|---------------|--------------------|
|       |          | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
| Valid | Нормален | 62        | 59.0    | 59.0          | 59.0               |
|       | 1.10     | 7         | 6.7     | 6.7           | 65.7               |
|       | 1.11     | 6         | 5.7     | 5.7           | 71.4               |
|       | 1.17     | 18        | 17.1    | 17.1          | 88.6               |
|       | 1.20     | 4         | 3.8     | 3.8           | 92.4               |
|       | 1.23     | 4         | 3.8     | 3.8           | 96.2               |
|       | 1.29     | 1         | 1.0     | 1.0           | 97.1               |
|       | 1.35     | 1         | 1.0     | 1.0           | 98.1               |
|       | 1.40     | 1         | 1.0     | 1.0           | 99.0               |
|       | 1.80     | 1         | 1.0     | 1.0           | 100.0              |
|       | Вкупно   | 105       | 100.0   | 100.0         |                    |



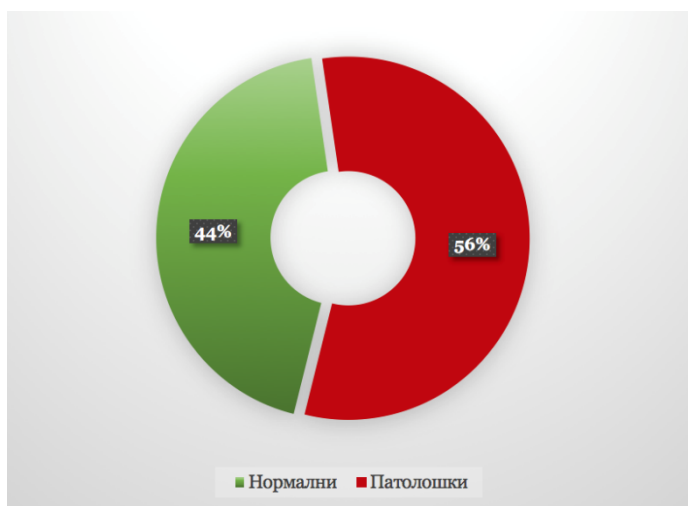
## Мерење на ЛК лонгитудинална систолна деформација во мирување

Големините на измерената глобална и сегментна систолна лонгитудинална деформација на ЛК со користење на STI согласно важечките упатства на професионалните здруженија<sup>10, 26,120,121</sup> се дадени во табела 7.

**Табела 7.** Ехокардиографска проценка на ЛК систолна лонгитудинална деформација во три пресеци и глобално кај 105 пациенти.

| ЛК деформација                          | Во мирување<br>n= 105 | Минимум/<br>максимум |
|---|-----------------------|----------------------|
| <b>LS-3Ch (%)</b>                       | -16,4 ± 4,7           | -31,0 до -7,4        |
| <b>LS-4Ch (%)</b>                       | -16,5 ± 3,9           | -26,0 до -6,8        |
| <b>LS-2Ch (%)</b>                       | -16,6 ± 4,2           | -28,0 до -7,5        |
| <b>GLS просек (%)</b>                   | -16,4 ± 3,5           | -27,2 до -9,5        |
| <b>Мажи</b>                             | -15,8 ± 2,9           | -21,4 до -9,9        |
| <b>Жени</b>                             | -16,8 ± 3,7           | -27,2 до -9,5        |
| <b>Број на сегменти со LS &lt;- 12%</b> | 3,9 ± 2,8             | 0 до 11              |
| <b>Мажи</b>                             | 4,0 ± 2,6             | 0 до 11              |
| <b>Жени</b>                             | 3,9 ± 2,9             | 0 до 10              |

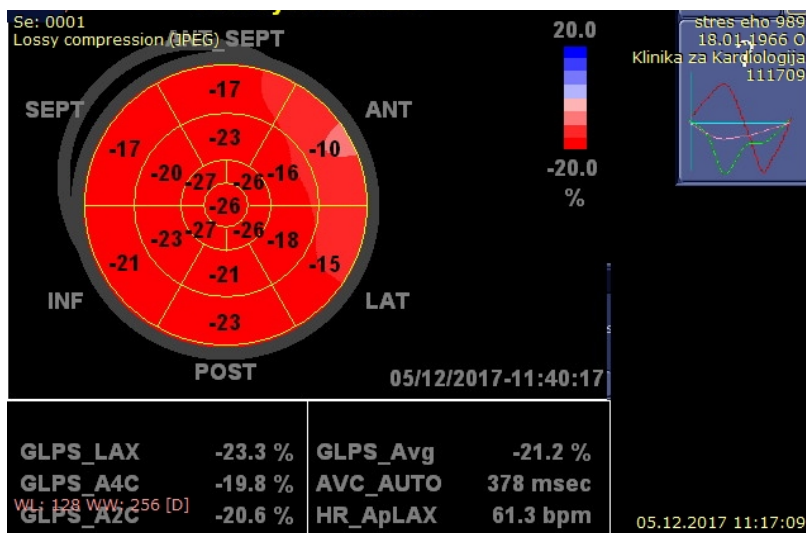
LS = лонгитудинална деформација; GLS = global longitudinal strain (глобална лонгитудинална деформација); 3C = надолжен тришуплински (chamber) апикален пресек, 4C = четиришуплински (chamber) апикален пресек; 2C = двошуплински (chamber) апикален пресек.



**Графикон 6.** Процентуална застапеност на позитивни/негативни наоди од STI во мирување кај 105 пациенти.

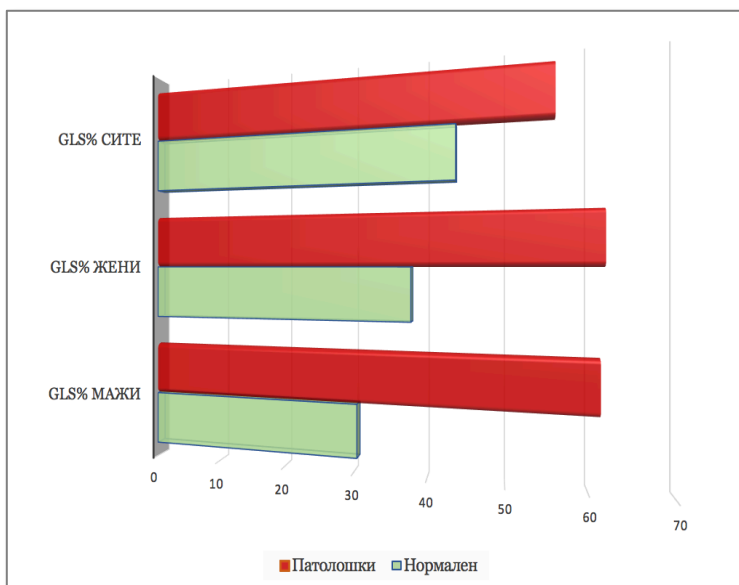
Согласно објавените препораки и резултати од обемни мета-анализи, нормалните вредности за глобалната лонгитудинална ЛК деформација (GLS) се движат<sup>10,120,121</sup> околу -19,7% (-20,4 до -18,9%) со долна објавена нормална вредност од -17%, односно -16,7% за испитаници од машки пол и -17,8% за оние од женски пол. Ова значи дека нашите пациенти во просек имаа редуцирани

вредности на GLS% во сите три пресеци, како и земена просечната вредност од трите пресеци (табела 7, слика 14). При долна нормална гранична вредност за GLS% од -17%, нормален наод имаа 46/43,8% пациенти, односно патолошки наод имаа 59/56,2% пациенти (графикон 6).



**Слика 14.** „Bull eye” приказ на сегментна и глобална 2Д ЛК лонгитудинална деформација со помош на STI кај пациент Е.К. (маж, 51 год.) со претходна КАБ.

Кога пациентите ги поделивме според пол (табела 7), при долна нормална гранична вредност за GLS% од -16,7% за мажи, нормален наод имаа 15/30,5% од вкупно 39 пациенти, односно патолошки беа кај 24/61,5%, а при долна нормална гранична вредност за GLS% од -17,8% за жени, нормален наод имаа 25/37,9% од вкупно 66 пациенти, односно патолошки беа кај 41/62,1% (графикон 7).



**Графикон 7.** Процентуална распределеност на нормални и патолошки наоди за GLS% според објавените и важечки гранични вредности за нормален наод.

Објавените студии<sup>122</sup> укажуваат дека GLS% од -12% е одраз на значајна ЛК деформација и носи лоша прогноза. Поради тоа, направивме анализа за бројот на сегменти кои се со оваа изразена деформација и утврдивме дека во просек има по околу 4 сегменти (табела 7), односно максимум до 11 сегменти, односно до 10 сегменти кај жените.

### **Проценка на лева преткомора (ЛП) и дијастолна функција**

Наодите од испитувањето на ЛП се дадени во табела 8 на која се претставени и вредностите добиени од проценката на ЛК дијастолна функција со употреба на пулсен, континуиран и ткивен доплер според препораките на професионалните здруженија<sup>10,118,119</sup>.

Резултатите покажаа дека средната внатрешна димензија на ЛП беше во граници на референтните вредности, но зголемена димензија беше забележана кај 6/15,4% пациенти од машки пол, односно кај 7/10,6% од женски пол. Сите пациенти имаа нормални вредности за ЛП индексирани волумен (табела 8). Митрална регургитација беше присутна кај 27/25,7% пациенти.

Сите параметри на брзините на трансмитралниот проток проценувани со пулсен доплер (рано дијастолно полнење - Е бран, Е/А однос, време на забавување - DT на брзината на рано полнење и времетраењето на изоволуметриската релаксација - IVRT) беа во рамките на референтните вредности (табела 8). Мерењето, пак, на брзината на движењето на митралниот прстен со ткивен доплер (слика 15) во рана дијастола (e') претставена како просек покажа помала вредност од референтната, а мерењата, пак, на брзината на движењето на митралниот прстен во доцна дијастола (a') мерено на обата сида и како просек покажаа помали вредности од референтните. Средните вредности на односот на раното дијастолно полнење - Е бран и брзината на движењето на митралниот прстен со ткивен доплер во рана дијастола (e') на ниво на двата сида и земени како просек, покажаа поголеми вредности од референтните (табела 8).

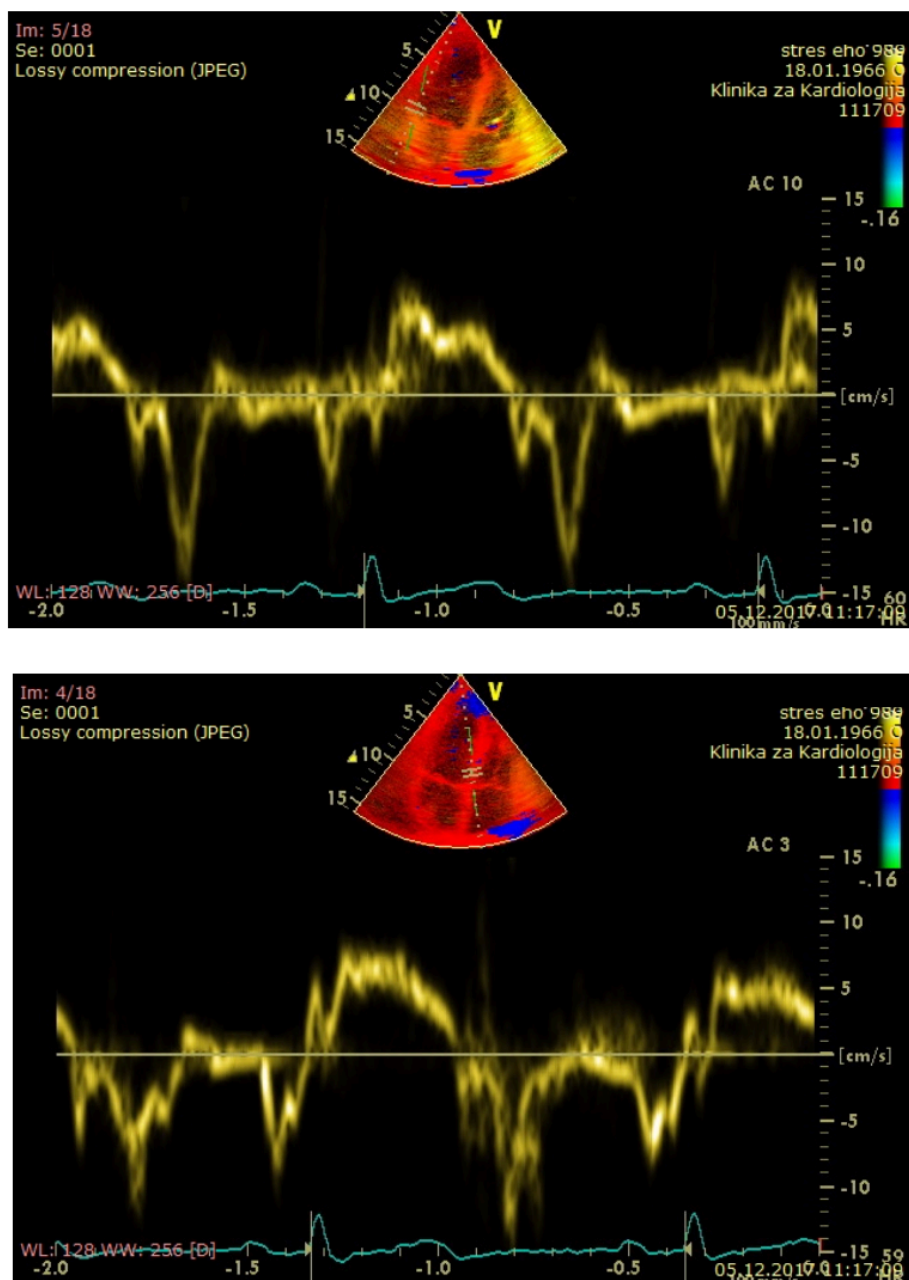
Нормални вредности на E/e' од <8 кој претставува ЛК притисок на полнење, односно притисок во ЛП, беа присутни кај 38/36,2% пациенти, вредности на E/e' од 8-13 беа присутни кај 58/55,2% пациенти, а вредности на E/e' >13 беа присутни кај 9/8,6% пациенти (графикон 8).

**Табела 8.** Ехокардиографска проценка на ЛП и дијастолна функција кај 105 пациенти.

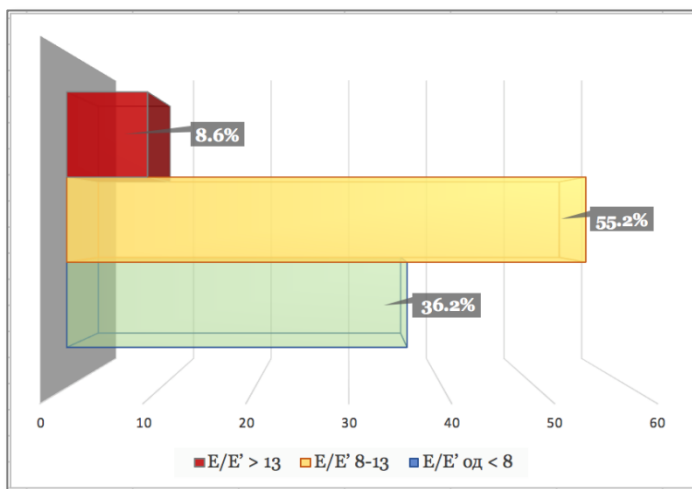
| Параметар                                 | Во мирување<br>n= 105 | Референтни<br>вредности<br>10,118,119 |
|---|-----------------------|---------------------------------------|
| <b>ЛП (mm)</b>                            | 33,9±4,7              |                                       |
| <b>Мажи</b>                               | 35,1±4,5              | < 40.0                                |
| <b>Жени</b>                               | 33,2±4,7              | < 38.0                                |
| <b>ЛПВИ (ml/m<sup>2</sup>)</b>            | 18,8±5,8              | <34                                   |
| <b>MP (%)</b>                             | 27/25,7               |                                       |
| <b>E (cm/s)</b>                           | 80,0±10,0             | < 120                                 |
| <b>E/A однос</b>                          | 1,0±0,3               | 0,8-2,0                               |
| <b>DT (ms)</b>                            | 202,2±49,3            | 160-220                               |
| <b>IVRT (ms)</b>                          | 84,8±15,5             | 70-90                                 |
| <b>e' (cm/s)</b>                          |                       |                                       |
| <b>e's</b>                                | 8,8±2,0               | >7                                    |
| <b>e'l</b>                                | 10,1±2,6              | >10                                   |
| <b>e' просек</b>                          | 9,5±2,0               | >10                                   |
| <b>a' (cm/s)</b>                          |                       |                                       |
| <b>a's</b>                                | 9,1±2,1               |                                       |
| <b>a'l</b>                                | 9,8±2,3               | >10                                   |
| <b>a' просек</b>                          | 9,5±1,8               |                                       |
| <b>E/e'</b>                               |                       |                                       |
| <b>E/e's</b>                              | 9,8±2,9               |                                       |
| <b>E/e'l</b>                              | 8,6±2,7               |                                       |
| <b>E/e' просек</b>                        | 9,1±2,5               | < 8                                   |
| <b>Тип на дијастолна<br/>функција (%)</b> |                       |                                       |
| <b>Нормална функција</b>                  | 56/53,3               |                                       |
| <b>Нарушена релаксација</b>               | 3/2,9                 |                                       |
| <b>Псевдонормализација</b>                | 46/43,8               |                                       |

ЛП= лева преткомора; ЛПВИ = левопреткоморен волумен индексиран за површина на телото; E = брзина на трансмитралниот проток на рано полнење; DT = децелерационо време на трансмитралниот проток на рано полнење; E/A = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење; IVRT = изоволуметриско релаксационо време; e' = брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; a' = брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен; E/e' = однос на брзина на трансмитралниот прстен на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен.

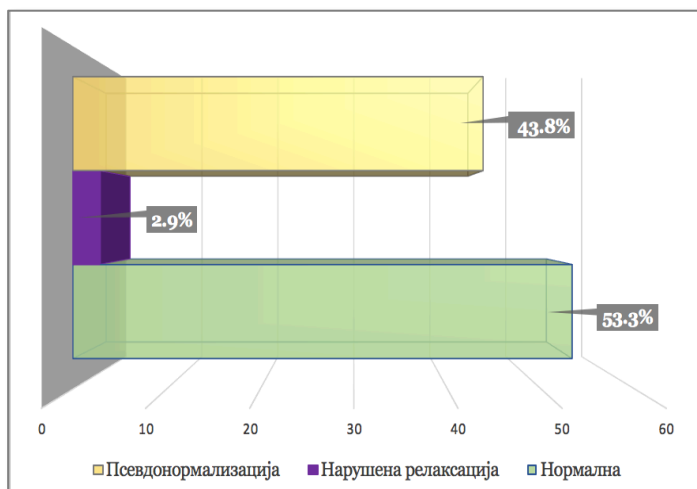
Нормална дијастолна функција беше присутна кај 56/53,3% пациенти, дијастолна дисфункција од типот на рана реполаризација кај 3/2,9% пациенти и псевдонормализација кај 46/43,8% пациенти (табела 8, графикон 9).



**Слика 15.** Нормални вредности на брзината на движењето на митралниот прстен на ниво на страничен ѕид (горна слика) и ниво на меѓукоморна преграда (долна слика) проценувани со Ткивен Доплер кај пациент Е.К. (маж, возраст 51 год).



**Графикон 8.** Процентуална застапеност на различните вредности на E/E' односот кај 105 пациенти.

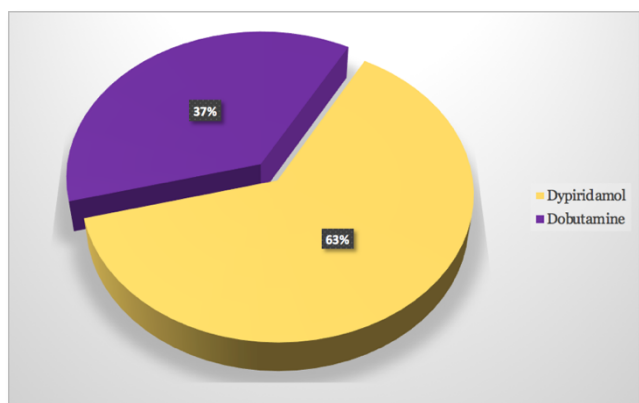


**Графикон 9.** Процентуална застапеност на нормална дијастолна функција, односно типот на дијастолна дисфункција кај 105 пациенти.

### Стрес-

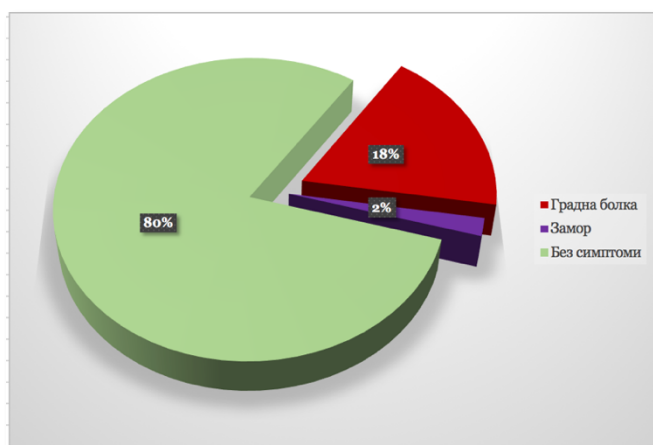
### ехокардиографија

Стрес-ехокардиографија (СТЕ) беше изведена кај сите 105 пациенти. Беа употребени како фармаколошки стресори: *дипиридамол* кај 66/62,9% и *добутамин* кај 41/39% пациент (графикон 10) дадени според важечки протокол, а во дози кои одговараа на телесната тежина на пациентите.



**Графикон 10.** Процентуална застапеност на употребен тип на фармаколошки стресор.

Симптоми за време на тестот се појавија кај 21/20% пациент, и тоа градна болка кај 19/18,1% и замор кај 2/1,9% пациенти (графикон 11).



**Графикон 11.** Процентуална застапеност на појава на симптоми за време на стрес-ехокардиографија.

Електрокардиографски промени изразени како ST-сегмент депресија за време на тестот беа забележани кај 23/21,9% пациенти, а нарушувања на срцевиот ритам кај 10/9,5% пациенти.

Во анализата дали симптомите, електрокардиографските промени и нарушувањата на ритамот зависат од присуство/отсуство на ангиографски докажана КАБ, резултатите прикажани на табела 9 покажаа статистички значајно отсуство на разлики во нивната појава.

**Табела 9.** Споредба на појава на симптоми, електрокардиографски промени и нарушувања на ритам кај пациентите поделени според присуство/отсуство на КАБ.

| Параметар                 | Има КАБ<br>(n=41) | Нема КАБ<br>(n=20) | P     |
|---------------------------|-------------------|--------------------|-------|
| Симптоми (n/%)            | 7/17,1            | 6/30,0             | 0,247 |
| ЕКГ промени (n/%)         | 12/29,3           | 6/30,0             | 0,953 |
| Нарушување на ритам (n/%) | 4/9,8             | 1/5,0              | 0,525 |

КАБ = коронарна артериска болест; ЕКГ = електрокардиографија.

Ваквите резултати беа потврдени со отсуство на каква било корелација помеѓу симптомите, ЕКГ промените и нарушувањата на ритам со присуството или изразеноста на КАБ.

Понатаму, во анализата дали симптомите, електрокардиографските промени и нарушувањата на ритамот зависат од употребениот фармаколошки стресор, резултатите прикажани во табела 10 покажаа отсуство на разлики во

нивната појава кај пациентите кои беа стимулирани било со *дипиридабол* или со *добутамин*.

**Табела 10.** Споредба на појава на симптоми, електрокардиографски промени и нарушувања на ритам кај пациентите поделени според употребениот фармаколошки стресор.

| Параметар                 | <i>Дипиридабол</i><br>(n=66) | <i>Добутамин</i><br>(n=39) | p     |
|---------------------------|------------------------------|----------------------------|-------|
| Симптоми (n/%)            | 15/22,7                      | 6/15,4                     | 0,363 |
| ЕКГ промени (n/%)         | 11/16,7                      | 12/30,8                    | 0,091 |
| Нарушување на ритам (n/%) | 4/6,1                        | 6/15,4                     | 0,116 |

ЕКГ = електрокардиографија

Промените на систолниот и дијастолниот крвен притисок (КПс и КПд, последователно), како и промените на срцевата фреквенција за време на СТЕ дадени се во табела 11. Максимално измерен КП за време на оптоварување во систола беше 190 mmHg, а во дијастола 110 mmHg. Максимална измерена срцева фреквенција (СФ) за време на оптоварување беше 150 удари/минута. Промената на крвниот притисок не покажа статистичка значајност за разлика од СФ која статистички значајно се зголеми за време на оптоварувањето (табела 9).

**Табела 11.** Промени на крвниот притисок и срцевата фреквенција за време на СТЕ.

| Параметар      | Пред оптоварување | Максимално оптоварување | p      |
|----------------|-------------------|-------------------------|--------|
| КПс (mmHg)     | 136,2 ± 17,6      | 135,9 ± 20,7            | 0,907  |
| КПд (mmHg)     | 81,1 ± 9,6        | 79,1 ± 10,8             | 0,063  |
| СФ (удари/мин) | 74,6 ± 13,1       | 100,6 ± 19,6            | 0,0001 |

КП = крвен притисок; с = систолен; д = дијастолен; СФ = срцева фреквенција.

Со цел да видиме дали овие промени зависат од присуство/отсуство на новооткриена или влошена КАБ, направивме споредба (табела 12) при што забележавме дека систолниот КП незначајно се покачува, а дијастолниот КП незначајно опаѓа кај пациентите со КАБ, додека СФ значајно се зголемува.



**Табела 12.** Промени на крвниот притисок и срцевата фреквенција за време на СТЕ кај пациентите поделени според присуство/отсуство на новооткриена или влошена КАБ.

| КАБ                | Параметар      | Пред оптоварување | Максимално оптоварување | Р      |
|--------------------|----------------|-------------------|-------------------------|--------|
| Има КАБ<br>(n=20)  | КПс (mmHg)     | 136,5 ± 19,8      | 140,0 ± 21,7            | 0,290  |
|                    | КПд (mmHg)     | 79,5 ± 10,9       | 76,5 ± 8,7              | 0,271  |
|                    | СФ (удари/мин) | 76,5 ± 18,0       | 110,0 ± 20,8            | 0,0001 |
| Нема КАБ<br>(n=41) | КПс (mmHg)     | 137,8 ± 16,0      | 135,9 ± 18,8            | 0,290  |
|                    | КПд (mmHg)     | 80,6 ± 9,0        | 76,7 ± 9,2              | 0,008  |
|                    | СФ (удари/мин) | 74,3 ± 13,0       | 95,1 ± 16,8             | 0,0001 |

Ваквите резултати беа потврдени со споредба на делта вредностите (разлика помеѓу вредностите пред и оние по максимално оптоварување) кај пациентите со и без КАБ (табела 13), при што анализата на варијансата покажа гранична статистичка значајност за систолниот КП кој растеше кај оние со КАБ и статистички значајна разлика помеѓу оние со и без КАБ во однос на промената на СФ, која кај оние со КАБ значајно се зголемуваше.

**Табела 13.** Приказ на делта вредностите на крвниот притисок и срцевата фреквенција за време на СТЕ.

| КАБ         |          | ΔКПс         | ΔКПд         | ΔСФ          |
|-------------|----------|--------------|--------------|--------------|
|             | <b>n</b> | 20           | 20           | 20           |
| <b>Има</b>  |          | -3,5 ± 23,0  | 3,0 ± 11,7   | -33,3 ± 19,1 |
|             | <b>n</b> | 41           | 41           | 41           |
| <b>Нема</b> |          | 1,8 ± 16,6   | 3,9 ± 8,2    | -20,7 ± 13,1 |
|             | <b>Р</b> | <b>0,066</b> | <b>0,201</b> | <b>0,033</b> |

Δ=разлика помеѓу вредноста пред и по оптоварување.

Pearson-овата корелација покажа (табела 14) постоење на значајна позитивна корелација помеѓу присуството на КАБ и максималната СФ при СТЕ, односно значајна негативна корелација помеѓу присуството на КАБ и промената на СФ при СТЕ, која значајно се зголемуваше кај пациентите со КАБ.

**Табела 14.** Приказ на корелациите по Pearson помеѓу присуството на КАБ и максималната СФ, односно нејзината промена при максимално оптоварување кај 61 пациент.

|               |                     | Correlations  |         |         |
|---------------|---------------------|---------------|---------|---------|
|               |                     | Нова/влошувач | ФР.маx  | ДелтаФр |
| Нова/влошувач | Pearson Correlation | 1             | .363**  | -.363** |
|               | Sig. (2-tailed)     |               | .004    | .004    |
|               | N                   | 61            | 61      | 61      |
| ФР.маx        | Pearson Correlation | .363**        | 1       | -.745** |
|               | Sig. (2-tailed)     | .004          |         | .000    |
|               | N                   | 61            | 105     | 105     |
| ДелтаФр       | Pearson Correlation | -.363**       | -.745** | 1       |
|               | Sig. (2-tailed)     | .004          | .000    |         |
|               | N                   | 61            | 105     | 105     |

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Со цел да видиме дали, пак, промените на КП и СФ зависат од употребениот фармаколошки стресор, направивме споредба на промените кај пациентите поделени според типот на стресорот (табела 15).

**Табела 15.** Промени на крвниот притисок и срцевата фреквенција за време на СТЕ кај пациентите поделени според типот на стресорот.

| Тип на стресор               | Параметар      | Пред оптоварување | Максимално оптоварување | р      |
|------------------------------|----------------|-------------------|-------------------------|--------|
| <i>Дипиридамол</i><br>(n=66) | КПс (mmHg)     | 136,6 ± 18,1      | 131,2 ± 17,5            | 0,016  |
|                              | КПд (mmHg)     | 81,9 ± 9,1        | 78,4 ± 10,3             | 0,013  |
|                              | СФ (удари/мин) | 74,3 ± 14,5       | 95,0 ± 15,5             | 0,0001 |
| <i>Добутамин</i><br>(n=39)   | КПс (mmHg)     | 135,6 ± 17,1      | 143,8 ± 23,2            | 0,009  |
|                              | КПд (mmHg)     | 79,6 ± 10,5       | 80,0 ± 11,5             | 0,751  |
|                              | СФ (удари/мин) | 75,1 ± 10,7       | 110,3 ± 22,2            | 0,0001 |

КП = крвен притисок; с = систолен; д = дијастолен; СФ = срцева фреквенција.

Притоа, забележавме значајно опаѓање на систолниот и дијастолниот КП при давање *дипиридамол*, што е и очекувано поради неговите вазодилататорни ефекти, а од друга страна, тоа доведе и до значајно зголемување на СФ. Од друга страна, пак, што е и очекувано, со давање на *добутамин* дојде до значајно покачување на систолниот КП и СФ, но не и на дијастолниот КП.

### **Проценка на промени на ЛК систолна функција и нејзината поврзаност со другите параметри**

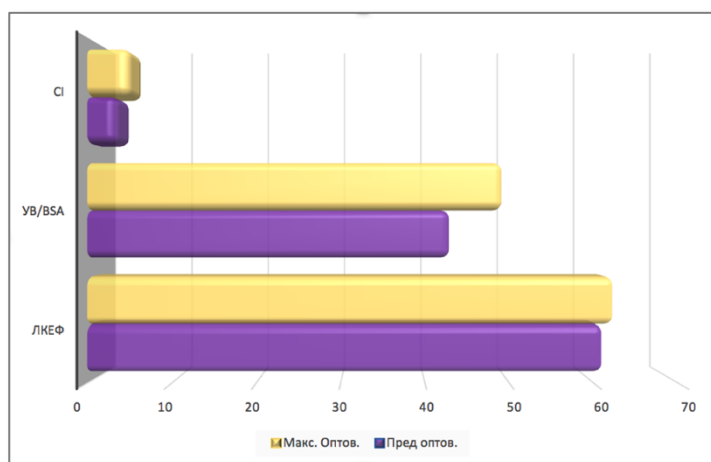
Споредбата на параметрите кои претставуваат одраз на систолна функција пред и по оптоварување земени генерално покажа статистички незначаен пораст на ЛКЕФ по оптоварување (табела 16, графикон 12), речиси отсуство на промена на скорот на САД, но и статистички значаен пораст на индексираниот ударен и минутен волумен (табела 16, графикон 12), како и брзината на движењето на митралниот прстен во систола (табела 16).

**Табела 16.** Ехокардиографска проценка на промената со оптоварување на параметрите кои претставуваат одраз на ЛК систолна функција кај 105 пациенти.

| Параметар                          | Пред оптоварување<br>n= 105 | Максимално оптоварување<br>n= 105 | p      |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------|
| <b>ЛКЕФ (%)</b>                    | 61,3±8,4                    | 62,6±9,2                          | 0,144  |
| <b>Мажи</b>                        | 59,7±9,9                    | 59,8±9,3                          | 0,900  |
| <b>Жени</b>                        | 62,3±7,3                    | 64,2±8,7                          | 0,074  |
| <b>УВ/BSA (ml/ m<sup>2</sup>)*</b> | 43,0±11,1                   | 49,3±12,3                         | 0,0001 |
| <b>CI (L/min/m<sup>2</sup>) *</b>  | 3,2±1,0                     | 4,7±1,5                           | 0,0001 |
| <b>MAPSV (cm/s)</b>                |                             |                                   |        |
| <b>МКП</b>                         | 7,3±1,2                     | 8,7±2,4                           | 0,0001 |
| <b>Страничен сид</b>               | 7,8±1,5                     | 8,8±2,2                           | 0,0001 |
| <b>Просек од обата суда</b>        | 7,5±1,2                     | 8,8±2,1                           | 0,0001 |
| <b>САД скор</b>                    | 1,07±0.11                   | 1,08±0.13                         | 0,701  |
| <b>Минимум-максимум</b>            | 0- 1,8                      | 0-1,64                            |        |

\*Само за 93 пациенти.

BSA = body surface area (површина на тело); ЛКЕФ = левокоморна ејекциона фракција; УВ = ударен волумен; CI = cardiac index (срцев индекс) - индексирани минутен волумен; MAPSV (mitral annular plane of systolic velocity) = брзина на движење на митралниот прстен во систола; САД = сидни абнормални движења.



**Графикон 12.** Приказ на промената на ЛК систолна функција при максимално оптоварување.

Со цел да утврдиме дали овие промени се разликуваат во зависност од применетиот фармаколошки стресор, направивме споредба и утврдивме (табела 17) дека типот на фармаколошкиот стресор не влијае врз значајноста на добиените разлики, но направивме и анализа на добиените делта вредности како разлика од базалните и оние добиени при максимално оптоварување (табела 18).

**Табела 17.** Ехокардиографска проценка на промената на параметрите како одраз на ЛК систолна функција кај 105 пациенти поделени според употребениот стресор.

| Тип на стресор                          | Параметар                           | Пред оптоварување | Максимално оптоварување | Р      |
|---|-------------------------------------|-------------------|-------------------------|--------|
| <b>Дипиридабол</b><br>(n=66)<br>(*n=59) | <b>ЛКЕФ (%)</b>                     | 60,7 ± 8,4        | 62,4 ± 9,9              | 0,082  |
|   | <b>УВ/BSA*</b>                      | 43,7 ± 12,3       | 51,1 ± 13,0             | 0,0001 |
|   | <b>CI (L/min/m<sup>2</sup>)*</b>    | 3,3 ± 1,1         | 4,8 ± 1,5               | 0,0001 |
|   | <b>MAPSVa (cm/s)</b>                | 7,4 ± 1,1         | 8,1 ± 1,5               | 0,0001 |
|   | <b>САД скор</b>                     | 1,07±0,1          | 1,05±0,1                | 0,396  |
| <b>Добутамин</b><br>(n=39)<br>(*n=34)   | <b>ЛКЕФ (%)</b>                     | 62,3 ± 8,3        | 62,9 ± 7,8              | 0,867  |
|   | <b>УВ/BSA (ml/ m<sup>2</sup>) *</b> | 41,6 ± 8,7        | 46,3 ± 10,3             | 0,032  |
|   | <b>CI (L/min/m<sup>2</sup>) *</b>   | 3,0 ± 0,8         | 4,5 ± 1,3               | 0,0001 |
|   | <b>MAPSVa(cm/s)</b>                 | 7,8± 1,3          | 9,9 ± 2,5               | 0,0001 |
|   | <b>САД скор</b>                     | 1,08±0,1          | 1,1±0,2                 | 0,166  |

BSA = body surface area (површина на тело); ЛКЕФ = левокоморна ејекциона фракција; УВ = ударен волумен; CI = cardiac index (срцев индекс) - индексирани минутен волумен; MAPSVa (mitral annular plane of systolic velocity) = брзина на движење на митралниот прстен во систола како просек од обата сида; САД = сидни абнормални движења.

Споредбата покажа дека со давање *добутамин* статистички значајно со оптоварување се менува, односно зголемува (подобрува) брзината на движењето на митралниот прстен во систола, како и статистички значајно се влошува (зголемува) САД скорот. Разлики во делта вредностите на другите систолни параметри помеѓу двата стресора не беа најдени (табела 18).

**Табела 18.** Приказ на делта вредностите на параметрите на систолна функција во зависност од применетиот стресор.

| Стресор       |          | ΔЛКЕФ        | ΔУВ/BSA      | ΔCI          | ΔMAPSVa       | ΔСАД         |
|---------------|----------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
|               | <b>n</b> | 66           | 59           | 59           | 66            | 66           |
| <b>Дипир.</b> |          | -1,6 ± 7,6   | -7,3 ± 11,6  | -1,5 ± 1,1   | -0,7 ± 1,2    | 0,01 ± 0,1   |
|               | <b>n</b> | 39           | 34           | 34           | 39            | 39           |
| <b>Добут.</b> |          | -0,5 ± 7,9   | -4,5 ± 10,4  | -1,5 ± 1,3   | -2,1 ± 2,2    | -0,04 ± 0,1  |
|               | <b>Р</b> | <b>0,450</b> | <b>0,745</b> | <b>0,163</b> | <b>0,0001</b> | <b>0,002</b> |

Δ=разлика помеѓу вредноста пред и по оптоварување.

Овие резултати се потврдија и со анализата на корелациите по Pearson, која покажа дека *добутамин* како стресор е значајно поврзан со зголемување на вредноста на брзината на движењето на митралниот прстен во систола при максимално оптоварување ( $r=0,413$ ,  $p=0,0001$ ), неговата делта вредност ( $r=-0,378$ ,  $p=0,0001$ ), како и зголемување на скорот на САД при максимално оптоварување ( $r=0,241$ ,  $p=0,013$ ) и неговата делта вредност ( $r=-0,211$ ,  $p=0,034$ ).

Кога направивме споредба на систолните параметри пред и по оптоварување во зависност од тоа дали пациентите имаа ангиографски утврдено постоење на новооткриена или влошена претходно постоечка КАБ, ги добивме резултатите претставени во табела 19.

**Табела 19.** Ехокардиографска проценка на промената на параметрите како одраз на ЛК систолна функција кај пациентите поделени според присуство/отсуство на ангиографски утврдена КАБ.

| КАБ      |      | Параметар                    | Пред оптоварување | Максимално оптоварување | Р      |
|----------|------|------------------------------|-------------------|-------------------------|--------|
| Има КАБ  | n=20 | ЛКЕФ (%)                     | 59,0 ± 8,2        | 60,0 ± 8,2              | 0,380  |
|          | n=18 | УВ/BSA                       | 41,3 ± 13,4       | 48,7 ± 11,3             | 0,193  |
|          | n=18 | CI (L/min/m <sup>2</sup> )   | 3,4 ± 1,6         | 5,0 ± 1,5               | 0,0001 |
|          | n=20 | MAPSVa (cm/s)                | 7,6 ± 1,3         | 9,7 ± 2,6               | 0,001  |
|          | n=20 | САД скор                     | 1,12±0,10         | 1,21±0,20               | 0,076  |
| Нема КАБ | n=41 | ЛКЕФ (%)                     | 61,0 ± 8,7        | 61,6 ± 10,0             | 0,768  |
|          | n=38 | УВ/BSA (ml/ m <sup>2</sup> ) | 42,7 ± 10,5       | 49,4 ± 11,9             | 0,0001 |
|          | n=38 | CI (L/min/m <sup>2</sup> )   | 3,1 ± 0,9         | 4,6 ± 1,6               | 0,0001 |
|          | n=41 | MAPSVa(cm/s)                 | 7,6 ± 1,3         | 8,3 ± 1,6               | 0,001  |
|          | n=41 | САД скор                     | 1,10±0,14         | 1,08±0,11               | 0,364  |

BSA = body surface area (површина на тело); ЛКЕФ = левокоморна ејекциона фракција; УВ = ударен волумен; CI = cardiac index (срцев индекс) - индексираниот минутен волумен; MAPSVa (mitral annular plane of systolic velocity) = брзина на движење на митралниот прстен во систола како просек од обата зида; САД = сидни абнормални движења.

Кај пациентите со КАБ дојде до незначаен пораст на ЛКЕФ, незначаен пораст на индексираниот ударен волумен, значаен пораст на индексираниот минутен волумен најверојатно поради значајниот пораст на СФ, значајно зголемување на брзината на систолното движење на митралниот прстен и гранично значајно влошување на САД скорот. Кај пациентите, пак, без КАБ дојде речиси до идентични промени, со пораст на обата волумена, но дојде и до незначјано подобрување на САД.

Споредбата, пак, на делта вредностите дадена во табела 20 покажа дека промените на индексираниот волумен, брзината на систолното движење на

митралниот прстен и САД скорот кај пациентите со КАБ статистички значајно се разликуваа од оние без КАБ.

**Табела 20.** Приказ на делта вредностите на параметрите на систолна функција во зависност од применетиот стресор.

| КАБ      |   | $\Delta$ ЛКЕФ | $\Delta$ УВ/BSA | $\Delta$ СИ  | $\Delta$ MAPSVa | $\Delta$ САД |
|----------|---|---------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|
|          | n | 20            | 18              | 18           | 20              | 20           |
| Има КАБ  |   | -1,0 ± 8,4    | -7,3 ± 18,2     | -1,5 ± 1,0   | -2,1 ± 2,1      | -0,09 ± 0,2  |
|          | n | 41            | 38              | 38           | 41              | 41           |
| Нема КАБ |   | -0,5 ± 7,7    | -6,7 ± 8,6      | -1,4 ± 1,2   | -0,7 ± 1,3      | 0,02 ± 0,1   |
|          | P | <b>0,797</b>  | <b>0,004</b>    | <b>0,934</b> | <b>0,002</b>    | <b>0,536</b> |

$\Delta$ = разлика помеѓу вредноста пред и по оптоварување.

Со оглед на тоа што САД скорот покажа разлики во смисла на негово подобрување кај пациентите оптоварени со *дипиридамол*, односно влошување кај пациентите оптоварени со *добутамин* (табела 17) и покажа влошување кај пациентите со КАБ, односно подобрување кај оние без КАБ (табела 15), направивме споредби кај пациентите со или без КАБ во однос на употребениот стресор (табела 21) и притоа го добивме следново: *добутамин* е стресор кој предизвикува значајно влошување на САД скорот при максимално оптоварување кај пациентите со КАБ со што го прави и тестот позитивен.

**Табела 21.** Ехокардиографска проценка на промената на САД скорот кај пациентите поделени според присуство/отсуство на ангиографски утврдена КАБ, односно тип на употребен стресор.

| КАБкоро | Типстресор     | N   | Mean | Std. Deviation |        |
|---------|----------------|-----|------|----------------|--------|
| нема    | САД скор стрес | Дуп | 33   | 1.0661         | .09788 |
|         |                | Dob | 8    | 1.1463         | .14774 |
| има     | САД скор стрес | Дуп | 7    | 1.1357         | .11928 |
|         |                | Dob | 13   | 1.2523         | .23213 |

| Independent Samples Test |                |                             |   |      |                              |        |                 |                 |                       |   |        |
|--------------------------|----------------|-----------------------------|---|------|------------------------------|--------|-----------------|-----------------|-----------------------|---|--------|
| КАБкоро                  |                |                             | Levene's Test for Equality of Variances |      | t-test for Equality of Means |        |                 |                 |                       |   |        |
|                          |                |                             | F                                       | Sig. | t                            | df     | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | Std. Error Difference | 95% Confidence Interval of the Difference |        |
|                          |                |                             |   |      |                              |        |                 |                 | Lower                 | Upper                                     |        |
| нема                     | САД скор стрес | Equal variances assumed     | 3.193                                   | .082 | -1.875                       | 39     | .068            | -.08019         | .04277                | -.16670                                   | .00632 |
|                          |                | Equal variances not assumed |   |      | -1.460                       | 8.548  | .180            | -.08019         | .05494                | -.20549                                   | .04511 |
| има                      | САД скор стрес | Equal variances assumed     | 7.220                                   | .015 | -1.233                       | 18     | .233            | -.11659         | .09454                | -.31521                                   | .08203 |
|                          |                | Equal variances not assumed |   |      | -1.483                       | 17.998 | .155            | -.11659         | .07860                | -.28172                                   | .04854 |

Овој заклучок се потврди и генерално за сите пациенти, без оглед дали имаат или немаат КАБ. Така, добивме позитивна корелација на САД скорот при

оптоварување со изборот на *добутамин* како стресор ( $r=0,241$ ,  $p=0,013$ ), односно негативна корелација со истото значење на делта вредноста за САД скор со изборот на *добутамин* како стресор ( $r=-0,211$ ,  $p=0,031$ ).

Направивме и анализа на големината на САД скорот при максимално оптоварување и неговата промена во однос на изразеноста на КАБ, поделена како едносадовна и повеќесадовна КАБ (табела 22, графикон 13).

**Табела 22.** Ехокардиографска проценка на САД скорот и неговата промена при максимално оптоварување кај пациентите поделени според изразеноста на ангиографски утврдената КАБ.

|                |               | Descriptives |        |                |            |                                  |             |         |         |
|----------------|---------------|--------------|--------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|                |               | N            | Mean   | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|                |               |              |        |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| САД скор стрес | нема          | 41           | 1.0817 | .11189         | .01747     | 1.0464                           | 1.1170      | 1.00    | 1.35    |
|                | едносадовна   | 6            | 1.1533 | .13574         | .05542     | 1.0109                           | 1.2958      | 1.00    | 1.35    |
|                | повеќесадовна | 14           | 1.2364 | .22748         | .06080     | 1.1051                           | 1.3678      | 1.00    | 1.64    |
|                | Total         | 61           | 1.1243 | .15922         | .02039     | 1.0835                           | 1.1650      | 1.00    | 1.64    |
| Делта САД скор | нема          | 41           | .0241  | .14529         | .02269     | -.0217                           | .0700       | -.35    | .51     |
|                | едносадовна   | 6            | -.0917 | .22436         | .09159     | -.3271                           | .1438       | -.35    | .20     |
|                | повеќесадовна | 14           | -.0900 | .21846         | .05838     | -.2161                           | .0361       | -.47    | .17     |
|                | Total         | 61           | -.0134 | .17763         | .02274     | -.0589                           | .0321       | -.47    | .51     |

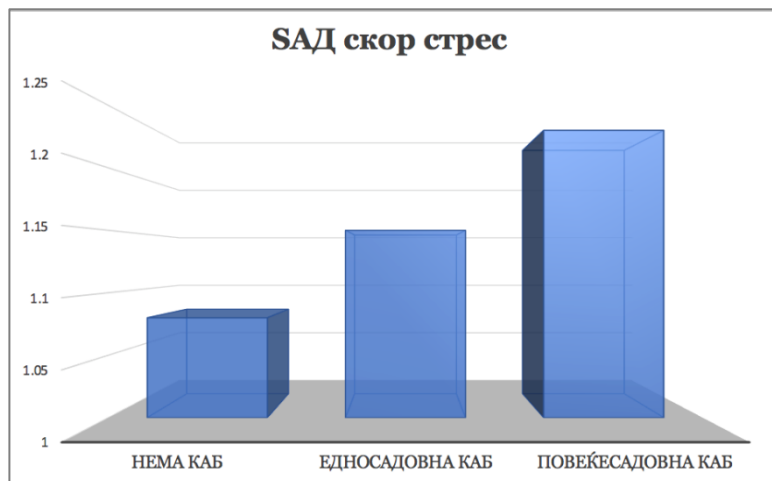
|                |                | ANOVA          |    |             |       |      |
|----------------|----------------|----------------|----|-------------|-------|------|
|                |                | Sum of Squares | df | Mean Square | F     | Sig. |
| САД скор стрес | Between Groups | .255           | 2  | .128        | 5.853 | .005 |
|                | Within Groups  | 1.266          | 58 | .022        |       |      |
|                | Total          | 1.521          | 60 |             |       |      |
| Делта САД скор | Between Groups | .177           | 2  | .088        | 2.985 | .058 |
|                | Within Groups  | 1.716          | 58 | .030        |       |      |
|                | Total          | 1.893          | 60 |             |       |      |

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

|                    |                | Bonferroni     |                       |            |       |                         |             |
|--------------------|----------------|----------------|-----------------------|------------|-------|-------------------------|-------------|
| Dependent Variable | (I) НоваКАБтип | (J) НоваКАБтип | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig.  | 95% Confidence Interval |             |
|                    |                |                |                       |            |       | Lower Bound             | Upper Bound |
| САД скор стрес     | нема           | едносадовна    | -.07163               | .06457     | .816  | -.2308                  | .0876       |
|                    |                | повеќесадовна  | -.15472*              | .04573     | .004  | -.2675                  | -.0420      |
|                    | едносадовна    | нема           | .07163                | .06457     | .816  | -.0876                  | .2308       |
|                    |                | повеќесадовна  | -.08310               | .07208     | .761  | -.2608                  | .0946       |
|                    | повеќесадовна  | нема           | .15472*               | .04573     | .004  | .0420                   | .2675       |
|                    |                | едносадовна    | .08310                | .07208     | .761  | -.0946                  | .2608       |
| Делта САД скор     | нема           | едносадовна    | .11581                | .07519     | .387  | -.0696                  | .3012       |
|                    |                | повеќесадовна  | .11415                | .05325     | .109  | -.0171                  | .2454       |
|                    | едносадовна    | нема           | -.11581               | .07519     | .387  | -.3012                  | .0696       |
|                    |                | повеќесадовна  | -.00167               | .08394     | 1.000 | -.2086                  | .2053       |
|                    | повеќесадовна  | нема           | -.11415               | .05325     | .109  | -.2454                  | .0171       |
|                    |                | едносадовна    | .00167                | .08394     | 1.000 | -.2053                  | .2086       |

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.



**Графикон 13.** Вредност на САД скорот при максимално оптоварување кај пациенти поделени според ангиографски утврдената изразеност на КАБ.

Притоа анализата на варијансата со покажа следново: САД скорот при максимално оптоварување достигнува статистички значајно најголема вредност кај пациентите со повеќесадовна КАБ и оваа разлика со *post hoc* анализата на Bonferroni покажа дека се однесува само во однос на оние пациенти без КАБ. Добивме статистички гранично значајна разлика во однос на неговите делта вредности, иако кај пациентите без КАБ отсутствуваше пораст на САД при оптоварување, туку дојде и до негово намалување.

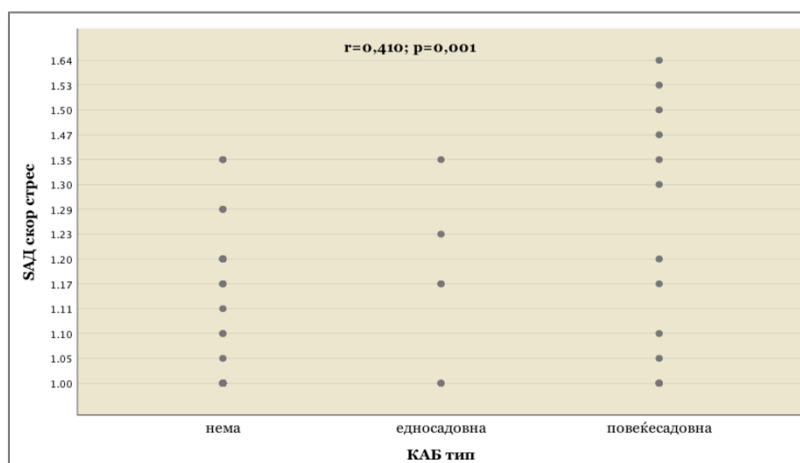
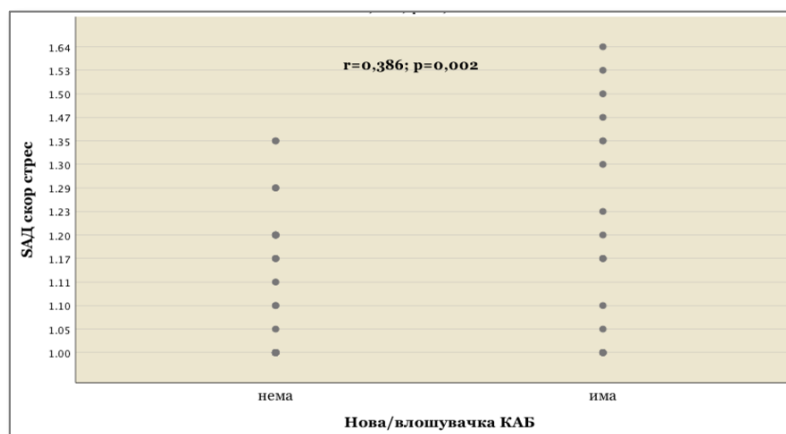
Кога направивме корелација по Pearson на сите параметри на систолна функција при максимално оптоварување и нивните делта вредности со **присуството на КАБ и/или нејзината изразеност**, резултатите покажаа отсуство на статистички значајна поврзаност со ЛКЕФ и индексираниот ударен и минутен волумен. Интересно, постоеше позитивна корелација на порастот на брзината на митралниот прстен во систола (MAPSVa) и присуството ( $r=0,300$ ;  $p=0,019$ ), односно изразеноста на КАБ ( $r=0,339$ ,  $p=0,008$ ), како и поголемиот Syntax скор ( $0,402$ ,  $p=0,001$ ). Но, тоа е сепак проценка на систолната функција локализирана само на ниво на два сегмента во ЛК. Оттука, значаен е резултатот во однос на САД скорот при максимално оптоварување кој се однесува на сите 17 сегменти на срцето и чиешто влошување при напор (негов пораст) покажа значајна позитивна корелација со присуството ( $r=386$ ,  $p=0,002$ ), изразеноста на КАБ ( $r=410$ ,  $p=0,001$ ) и големината на Syntax скорот ( $r=308$ ,  $p=0,016$ ) (табела 23, графикон 14). Ваквите наоди се потврдија и при корелацијата на делта вредноста на САД скорот која покажа значајна корелација со истите параметри, освен со Syntax скорот ( $r=-0,180$ ,  $p=0,164$ ) (табела 21).

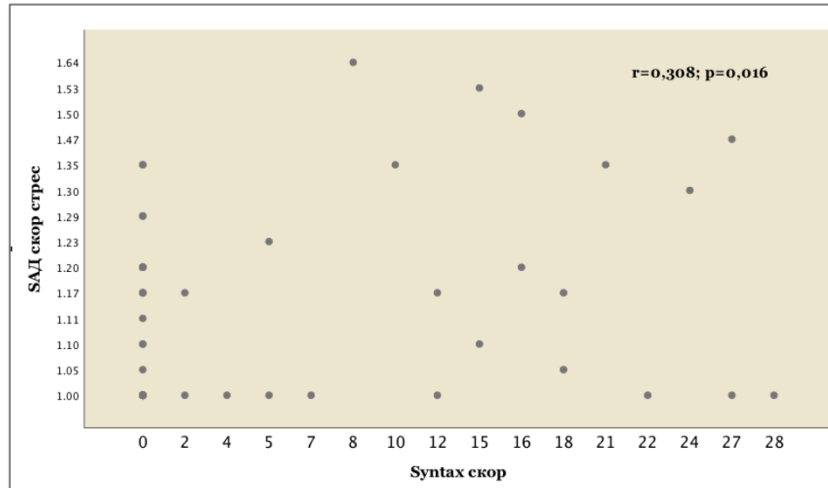


**Табела 23.** Корелации на САД скорот и неговата промена за време на максимално оптоварување со присуството и изразеноста на ангиографски докажаната КАБ.

|                     |                     | Correlations   |                |                     |         |             |
|---------------------|---------------------|----------------|----------------|---------------------|---------|-------------|
|                     |                     | Делта САД скор | САД скор стрес | Нова/влошувачка КАБ | КАБ тип | Syntax скор |
| Делта САД скор      | Pearson Correlation | 1              | -.645**        | -.305*              | -.289*  | -.180       |
|                     | Sig. (2-tailed)     |                | .000           | .017                | .024    | .164        |
|                     | N                   | 105            | 105            | 61                  | 61      | 61          |
| САД скор стрес      | Pearson Correlation | -.645**        | 1              | .386**              | .410**  | .308*       |
|                     | Sig. (2-tailed)     | .000           |                | .002                | .001    | .016        |
|                     | N                   | 105            | 105            | 61                  | 61      | 61          |
| Нова/влошувачка КАБ | Pearson Correlation | -.305*         | .386**         | 1                   | .950**  | .839**      |
|                     | Sig. (2-tailed)     | .017           | .002           |                     | .000    | .000        |
|                     | N                   | 61             | 61             | 61                  | 61      | 61          |
| КАБ тип             | Pearson Correlation | -.289*         | .410**         | .950**              | 1       | .921**      |
|                     | Sig. (2-tailed)     | .024           | .001           | .000                |         | .000        |
|                     | N                   | 61             | 61             | 61                  | 61      | 61          |
| Syntax скор         | Pearson Correlation | -.180          | .308*          | .839**              | .921**  | 1           |
|                     | Sig. (2-tailed)     | .164           | .016           | .000                | .000    |             |
|                     | N                   | 61             | 61             | 61                  | 61      | 61          |

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).  
\* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

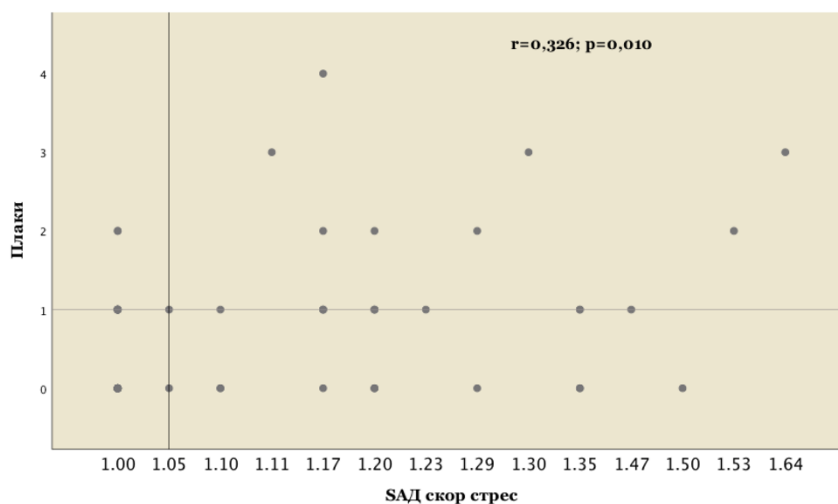




**Графикон 14.** Графички приказ на корелациите на САД скорот со присуството и/или изразеноста на КАБ кај 61 пациент.

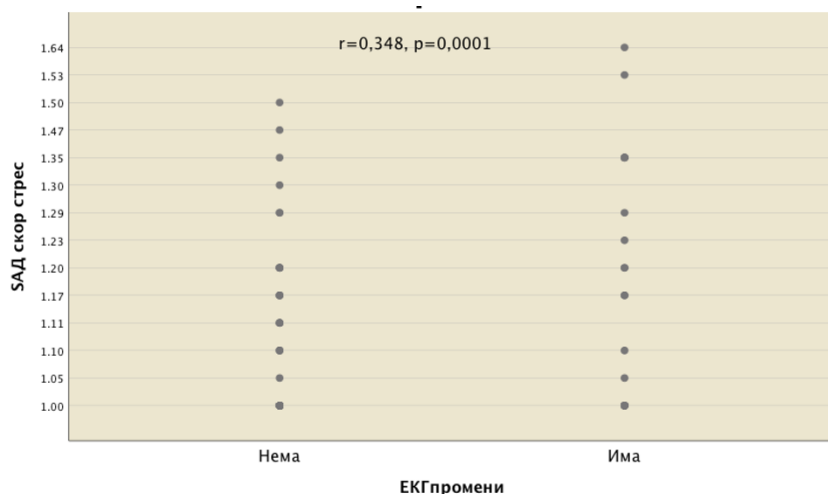
Статистички значајна позитивна поврзаност беше забележана помеѓу бројот на коронарни артерии со присутни плаки и САД скорот по максимално оптоварување ( $r=0,326$ ;  $p=0,010$ ), што значи дека со зголемување на бројот на коронарни артерии со присутни плаки се зголемува и САД скорот со оптоварување (графикон 15).

Испитувањето на корелациите со Pearson анализата покажа дека ниту САД скорот при максимално оптоварување, ниту промените на САД скорот (делта) не беа значајно поврзани со **ризик-факторите за КАБ**, ниту со оценката на коронарниот стрес тест (КСТ).

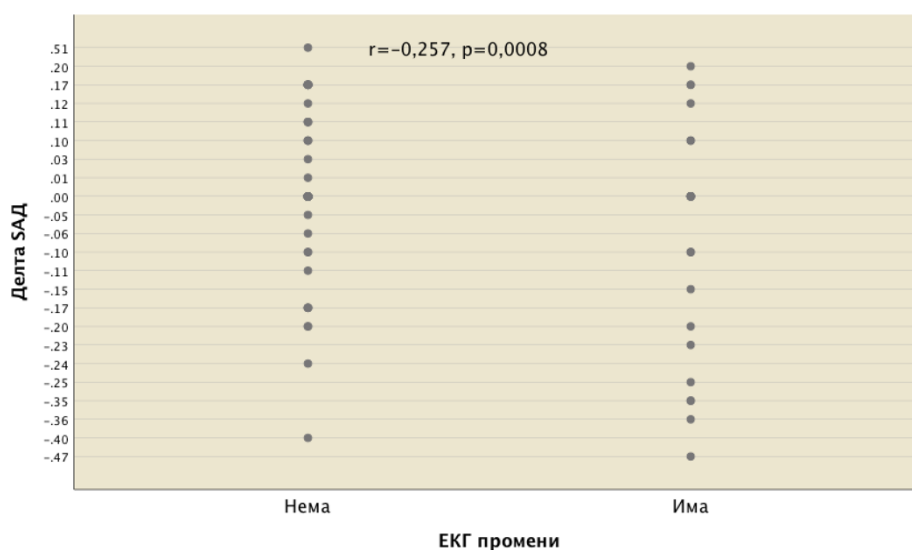


**Графикон 15.** Приказ на корелација помеѓу САД скор при максимално оптоварување и бројот на коронарни артерии со присутни плаки.

Во однос на **симптомите, ЕКГ промените и нарушувањата на срцевиот ритам**, САД скорот при максимално оптоварување и неговата делта вредност покажаа статистички значајни корелации само во однос на ЕКГ промените ( $r=0.348$ ,  $p=0.0001$ ;  $r=-0.257$ ,  $p=0.008$ ; последователно), што значи дека со зголемување на САД скорот со оптоварување почесто се јавуваат и ЕКГ промени (графикон 16 и 17).



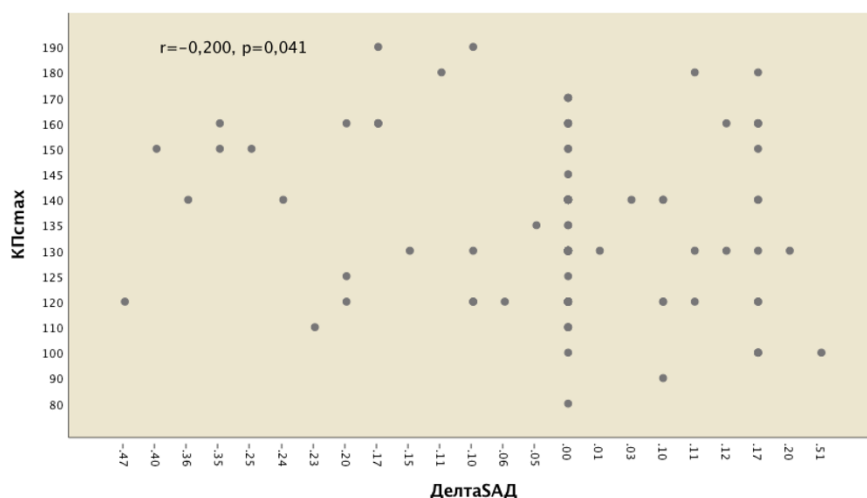
**Графикон 16.** Приказ на корелација помеѓу САД скорот и ЕКГ промените при максимално оптоварување.



**Графикон 17.** Приказ на корелација помеѓу делта вредноста на САД скорот и ЕКГ промените при максимално оптоварување.

Во однос на **КП и СФ** за време на СТЕ, анализата на корелациите покажа дека поголемата промена на САД скорот (делта вредност) беше статистички значајно поврзана со порастот на КП во систола ( $r=-0.200$ ,  $p=0.041$ ) (графикон 18), со гранична значајност со промената (делта) на

систолниот КП ( $r=0,189$ ,  $p=0,053$ ) и значајно поврзана со променета (делта) на СФ ( $r=0,211$ ,  $p=0,031$ ).



**Графикон 18.**

Приказ на корелација помеѓу делта вредноста на САД скорот и КП во систола при максимално оптоварување.

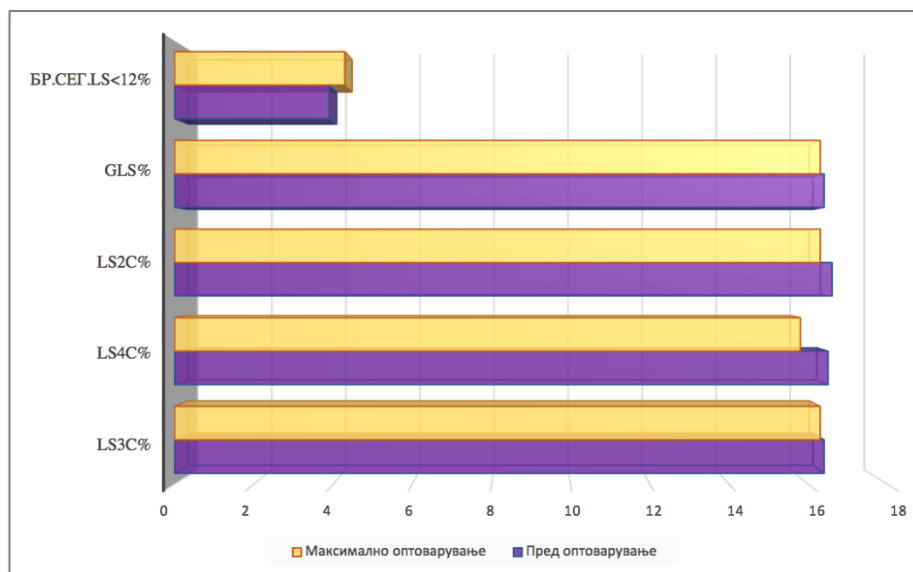
### ***Проценка на промени на ЛК лонгитудинална систолна деформација и нејзината поврзаност со другите параметри***

Споредбата на ЛК систолна лонгитудинална деформација во три пресеци и глобално, како и бројот на сегменти со лонгитудинална деформација покажа пораст по максимално оптоварување, односно влошување на ЛК лонгитудинална деформација во сите 3 пресеци и глобално (табела 24, графикон 19, слика 16), но статистички значајни разлики на вредностите пред и по максимално оптоварување беа најдени само во однос на лонгитудиналната деформација во четиришуплински поглед ( $p=0,0001$ ). Во однос на бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од  $<12\%$  покажа статистички незначајно зголемување на бројот по максимално оптоварување (табела 24, графикон 19, слика 16). Отсуството на постоење статистички значајни разлики на GLS% не се промени и кога параметрите ги анализиравме по основ на полот на испитаниците (табела 21).

**Табела 24.** Ехокардиографска проценка на промената со оптоварување на лонгитудинална ЛК систолна деформација кај 105 пациенти.

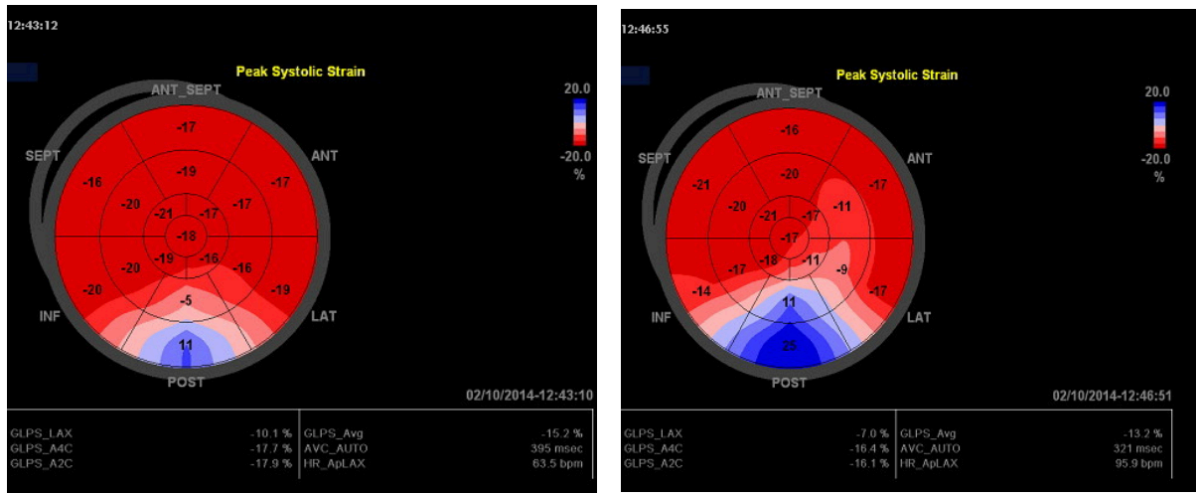
| ЛК деформација                | Пред оптоварување<br>n= 105 | Максимално оптоварување<br>n= 105 | p      |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------|
| LS-3Ch (%)                    | -16,4 ± 4,7                 | -16,3 ± 5,9                       | 0,819  |
| LS-4Ch (%)                    | -16,5 ± 3,9                 | -15,8 ± 5,6                       | 0,0001 |
| LS-2Ch (%)                    | -16,6 ± 4,2                 | -16,3 ± 4,8                       | 0,879  |
| GLS просек (%)                | -16,4 ± 3,5                 | -16,3 ± 4,2                       | 0,470  |
| Мажи                          | -15,8 ± 2,9                 | -15,7 ± 4,2                       | 0,372  |
| Жени                          | -16,8 ± 3,7                 | -16,6 ± 4,2                       | 0,776  |
| Број на сегменти со LS <- 12% | 3,9 ± 2,8                   | 4,3 ± 3,4                         | 0,230  |
| Мажи                          | 4,0 ± 2,6                   | 4,5 ± 3,4                         | 0,175  |
| Жени                          | 3,9 ± 2,9                   | 4,2 ± 3,4                         | 0,574  |

LS = лонгитудинална деформација; GLS = global longitudinal strain (глобална лонгитудинална деформација); 3C = надолжен тришуплински (chamber) апикален пресек; 4C = четиришуплински (chamber) апикален пресек; 2C = двошуплински (chamber) апикален пресек.



**Графикон 19.** Приказ на промената на ЛК лонгитудинална деформација при максимално оптоварување.

Со цел да утврдиме дали овие промени се разликуваат во зависност од применетиот фармаколошки стресор, направивме споредба и утврдиме (табела 25) дека типот на фармаколошкиот стресор не влијае врз значајноста на добиените разлики, но направивме и анализа на добиените делта вредности како разлика од базалните и оние добиени при максимално оптоварување (табела 26).



**Слика 16.** „Bull eye” приказ на сегментна и глобална 2Д ЛК лонгитудинална деформација со помош на STI пред (горе) и при максимално оптоварување (долу) кај пациент Е.К. (маж, 51 год.) со претходна КАБ.

**Табела 25.** Ехокардиографска проценка на промената на параметрите како одраз на ЛК систолна функција кај 105 пациенти поделени според употребениот стресор.

| Тип на стресор            | Параметар                   | Пред оптоварување | Максимално оптоварување | p     |
|---------------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------------|-------|
| <b>Дитиридамол (n=66)</b> | <b>LS-3Ch (%)</b>           | -17,0 ± 4,8       | -16,7 ± 6,3             | 0,837 |
|                           | <b>LS-4Ch (%)</b>           | -16,6 ± 3,9       | -16,2 ± 6,3             | 0,538 |
|                           | <b>LS-2Ch (%)</b>           | -16,7 ± 4,4       | -17,0 ± 4,9             | 0,423 |
|                           | <b>GLS просек (%)</b>       | -16,2 ± 5,4       | -16,8 ± 4,3             | 0,254 |
|                           | <b>Бр. сег. LS &lt; 12%</b> | 3,7 ± 2,7         | 3,8 ± 3,2               | 0,719 |
| <b>Добутамин (n=39)</b>   | <b>LS-3Ch (%)</b>           | -16,4 ± 4,7       | -15,6 ± 5,1             | 0,572 |
|                           | <b>LS-4Ch (%)</b>           | -16,2 ± 3,8       | -15,3 ± 4,3             | 0,182 |
|                           | <b>LS-2Ch (%)</b>           | -16,2 ± 3,8       | -15,2 ± 4,4             | 0,434 |
|                           | <b>GLS просек (%)</b>       | -15,9 ± 3,1       | -15,4 ± 4,0             | 0,811 |
|                           | <b>Бр. сег. LS &lt; 12%</b> | 4,3 ± 2,8         | 5,2 ± 3,6               | 0,160 |

LS = лонгитудинална деформација; GLS = global longitudinal strain (глобална лонгитудинална деформација); 3C = надолжен тришуплински (chamber) апикален пресек; 4C = четиришуплински (chamber) апикален пресек; 2C = двошуплински (chamber) апикален пресек.

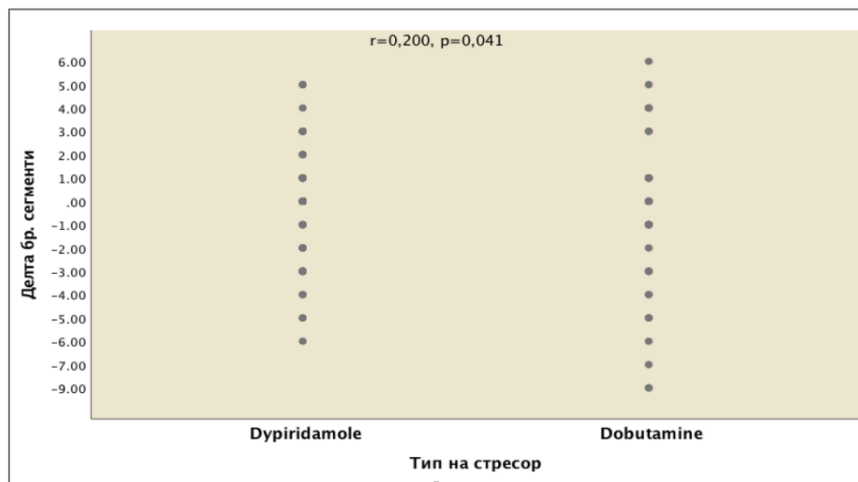
Повторно, иако вредностите за ЛК лонгитудинална деформација стануваа пониски кај пациентите кај кои беше даван *добутамин* во однос на оние со *дитиридамол*, разликата не се покажа статистички значајна, освен за промената на бројот на сегменти со лонгитудинална деформација која беше статистички значајно поголема кај пациентите со *добутамин* (табела 23).

**Табела 26.** Приказ на делта вредностите на параметрите на ЛК лонгитудинална деформација во зависност од применетиот стресор.

| Стресор |   | $\Delta$ LS-3Ch (%) | $\Delta$ LS-4Ch (%) | $\Delta$ LS-2Ch (%) | $\Delta$ GLS пр. (%) | $\Delta$ Бр. сег. LS<12% |
|---------|---|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|--------------------------|
|         | n | 66                  | 66                  | 66                  | 66                   | 66                       |
| Дипир.  |   | -0,32 ± 5,14        | -0,38 ± 6,02        | 0,22 ± 4,61         | 0,61 ± 4,2           | -0,10 ± 2,32             |
|         | n | 39                  | 39                  | 39                  | 39                   | 39                       |
| Добут.  |   | 0,45 ± 5,15         | -0,99 ± 5,30        | -0,97 ± 4,59        | -0,51 ± 3,9          | -0,89 ± 3,54             |
|         | P | <b>0,801</b>        | <b>0,926</b>        | <b>0,752</b>        | <b>0,355</b>         | <b>0,011</b>             |

$\Delta$ =разлика помеѓу вредноста пред и по оптоварување.

Испитувањето на корелациите по Pearson, покажа дека давањето *добутамин* како стресор е значајно поврзано со зголемениот број сегменти со лонгитудинална деформација на ЛК од <12% ( $r=0,200$ ;  $p=0,041$ , графикон 20).



**Графикон 20.** Приказ на корелација помеѓу делта вредноста на бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од <12% и типот на употребен стресор.

Кога направивме споредба на ЛК лонгитудинална деформација пред и по оптоварување во зависност од тоа дали пациентите имаа ангиографски утврдено постоење на КАБ, не најдовме статистички значајни разлики (табела 27). GLS% при максимално оптоварување покажуваше влошување кај пациентите со КАБ (освен за тришуплинскиот пресек каде имаше подобрување), а незначајно подобрување кај оние без КАБ (позитивизирање), но отсутуваше статистичка значајност во разликите. Најниски вредности за ЛК лонгитудинална деформација се добија за двошуплинскиот пресек, односно сегментите кои припаѓаат на долниот и предниот сид. Бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од <12% статистички незначајно се зголемуваше

при максимално оптоварување кај пациентите со КАБ , односно се намалуваше кај оние без КАБ (табела 27).

**Табела 27.** Ехокардиографска проценка на промената на ЛК лонгитудинална деформација во три пресеци и земена како глобална кај пациентите поделени според присуство/отсуство на ангиографски утврдена КАБ.

| КАБ                | Параметар         | Пред оптоварување | Максимално оптоварување | р     |
|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|-------|
| Има КАБ<br>(n=20)  | LS-3Ch (%)        | -14,2 ± 4,2       | -15,1 ± 4,8             | 0,614 |
|                    | LS-4Ch (%)        | -15,1 ± 3,2       | -14,1 ± 3,6             | 0,130 |
|                    | LS-2Ch (%)        | -14,0 ± 3,5       | -13,5 ± 3,9             | 0,709 |
|                    | GLS просек (%)    | -14,4 ± 2,7       | -14,2 ± 3,6             | 0,881 |
|                    | Бр. сег. LS < 12% | 4,9 ± 2,7         | 5,9 ± 3,8               | 0,274 |
| Нема КАБ<br>(n=41) | LS-3Ch (%)        | -16,1 ± 4,4       | -16,3 ± 4,8             | 0,814 |
|                    | LS-4Ch (%)        | -16,1 ± 3,6       | -16,4 ± 4,1             | 0,635 |
|                    | LS-2Ch (%)        | -16,3 ± 3,6       | -16,6 ± 4,9             | 0,347 |
|                    | GLS просек (%)    | -16,1 ± 3,1       | -16,4 ± 3,7             | 0,438 |
|                    | Бр. сег. LS < 12% | 4,4 ± 2,6         | 4,1 ± 2,9               | 0,454 |

LS = лонгитудинална деформација; GLS = global longitudinal strain (глобална лонгитудинална деформација); 3C = надолжен тришуплински (chamber) апикален пресек; 4C = четиришуплински (chamber) апикален пресек; 2C = двошуплински (chamber) апикален пресек.

Споредбата на делта вредностите на параметрите на ЛК лонгитудинална деформација кај пациентите поделени според присуство, односно отсуство на КАБ дадени на табела 28, исто така покажа отсуство на статистички значајни разлики и покрај забележаните промени, освен за Бр. сег. LS < 12% пред и при максимално оптоварување, која покажуваше статистички значајно влошување/пораст на бројот на сегменти при максимално оптоварување кај пациентите со КАБ во однос на оние без КАБ.

**Табела 28.** Приказ на делта вредностите на параметрите на ЛК лонгитудинална деформација во зависност од присуството/отсуството на КАБ.

| КАБ      |   | Δ LS-3Ch (%) | Δ LS-4Ch (%) | Δ LS-2Ch (%) | Δ GLS (%)    | Δ Бр. сег. LS < 12% |
|----------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|
|          | n | 20           | 20           | 20           | 20           | 20                  |
| Има КАБ  |   | 0,92 ± 4,76  | -0,97 ± 4,12 | -0,48 ± 4,37 | -0,14 ± 3,03 | -1,0 ± 3,41         |
|          | n | 41           | 41           | 41           | 41           | 41                  |
| Нема КАБ |   | 0,19 ± 3,71  | 0,21 ± 3,39  | 0,21 ± 2,43  | 0,21 ± 2,43  | 0,29 ± 2,32         |
|          | р | <b>0,290</b> | <b>0,912</b> | <b>0,889</b> | <b>0,377</b> | <b>0,042</b>        |

Δ = разлика помеѓу вредноста пред и по оптоварување<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Доколку делта вредноста е негативна значи доаѓа до намалување на GLS%, односно негово позитивизирање/влошување, и обратно, доколку таа е позитивна тогаш со



Направивме и анализа на ЛК лонгитудинална деформација во зависност од изразеноста на КАБ (табела 29, графикон 21) и добивме статистички значајно влошување на ЛК лонгитудинална деформација во двошуплински пресек кај пациентите со повеќесадовна КАБ во однос на оние без КАБ, односно гранично значајно влошување кај GLS% и Бр.сег.LS<12%.

**Табела 29.** Анализа на варијансата на вредностите на ЛК лонгитудинална деформација при максимално оптоварување кај пациенти поделени според изразеноста на КАБ и Post Hoc тестот по Bonferroni за вредноста со статистичка значајност.

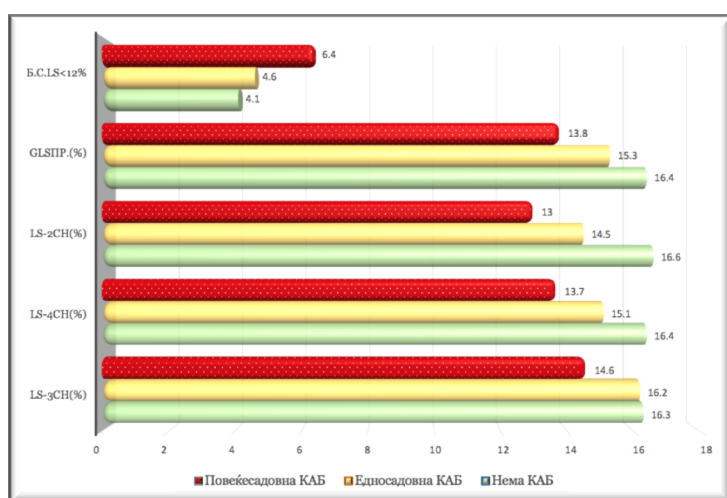
|            | Нема КАБ<br>(n=41) | Едносадовна<br>(n=6) | Повеќесадовна<br>(n=14) | p     |
|------------|--------------------|----------------------|-------------------------|-------|
| LS-3Ch(%)  | -16,3 ± 4,8        | -16,2 ± 3,9          | -14,6 ± 5,2             | 0,519 |
| LS-4Ch(%)  | -16,4 ± 4,1        | -15,1 ± 4,4          | -13,7 ± 3,3             | 0,103 |
| LS-2Ch(%)  | -16,6 ± 4,9        | -14,5 ± 4,5          | -13,0 ± 3,7             | 0,043 |
| GLSnp.(%)  | -16,4 ± 3,7        | -15,3 ± 3,8          | -13,8 ± 3,5             | 0,092 |
| Б.с.LS<12% | 4,1 ± 2,9          | 4,6 ± 2,9            | 6,4 ± 4,2               | 0,095 |

LS = лонгитудинална деформација; GLS = global longitudinal strain (глобална лонгитудинална деформација); 3C = надолжен тришуплински (chamber) апикален пресек; 4C = четиришуплински (chamber) апикален пресек; 2C = двошуплински (chamber) апикален пресек.

**Multiple Comparisons**

Bonferroni

| Dependent Variable | (I) НоваКАБтип | (J) НоваКАБтип | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig.  | 95% Confidence Interval |             |
|--------------------|----------------|----------------|-----------------------|------------|-------|-------------------------|-------------|
|                    |                |                |                       |            |       | Lower Bound             | Upper Bound |
| Strain2сстрес      | нема           | едносадовна    | -2,1476               | 2,0333     | .886  | -7,161                  | 2,865       |
|                    |                | повеќесадовна  | -3,6118*              | 1,4400     | .045  | -7,162                  | -,062       |
|                    | едносадовна    | нема           | 2,1476                | 2,0333     | .886  | -2,865                  | 7,161       |
|                    |                | повеќесадовна  | -1,4643               | 2,2699     | 1.000 | -7,060                  | 4,132       |
|                    | повеќесадовна  | нема           | 3,6118*               | 1,4400     | .045  | ,062                    | 7,162       |
|                    |                | едносадовна    | 1,4643                | 2,2699     | 1.000 | -4,132                  | 7,060       |



**Графикон 21.** Графички приказ на ЛК лонгитудинална деформација кај пациентите поделени според изразеноста на КАБ.

напор се подобрува, негативизира. Ова не важи за бројот на сегменти каде толкувањето е: пораст на бројот сегменти-делта е негативна, и обратно.

Кога направивме корелација по Pearson на GLS% и делта вредноста, како и бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од <12% (Бр.сег. LS<12%) и делта вредноста со параметрите кои би имале влијание врз нивната вредност, ги добивме резултатите дадени во табела 30.

**Табела 30.** Приказ на значајни и гранично значајни корелации на вредностите на глобалната ЛК деформација и нејзина промена, како и бројот на сегменти со LS<12% и неговата промена при максимално оптоварување со одредени параметри кај 105 пациенти.

| Параметри                               | GLS% стрес                 | $\Delta$ GLS (%)            | Бр.сег<br>LS<12%           | $\Delta$ Бр.сег.<br>LS<12% |
|---|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| ХТА (%)                                 | $r=0,183$ ,<br>$p=0,061^*$ | $r=-0,185$ ,<br>$p=0,059^*$ | $r=0,226$ ,<br>$p=0,021$   |                            |
| Дијабетес (%)                           | $r=0,236$ ,<br>$p=0,015$   |                             |                            |                            |
| ВМИ (kg/m <sup>2</sup> )                | $r=0,182$ ,<br>$p=0,063^*$ |                             | $r=0,211$ ,<br>$p=0,030$   |                            |
| Присутна КАБ                            | $r=0,262$ ,<br>$p=0,042$   |                             | $r=0,242$ ,<br>$p=0,060^*$ |                            |
| Изразеност на КАБ                       | $r=0,281$ ,<br>$p=0,029$   |                             | $r=0,273$ ,<br>$p=0,033$   |                            |
| Присутна плака на КА                    | $r=0,257$ ,<br>$p=0,046$   |                             | $r=0,232$ ,<br>$p=0,071^*$ | $r=-0,331$ ,<br>$p=0,009$  |
| Број на плаки                           | $r=0,296$ ,<br>$p=0,021$   | $r=-0,251$ ,<br>$p=0,051^*$ | $r=0,326$ ,<br>$p=0,010$   | $r=-0,353$ ,<br>$p=0,005$  |
| Syntax скор                             | $r=0,306$ ,<br>$p=0,016$   |                             | $r=0,253$ ,<br>$p=0,049$   |                            |
| ФР макс. стрес                          | $r=0,293$ ,<br>$p=0,002$   | $r=-0,185$ ,<br>$p=0,059$   | $r=0,332$ ,<br>$p=0,001$   | $r=-0,192$ ,<br>$p=0,049$  |
| $\Delta$ ФР<br>(удари/мин)              |                            |                             | $r=-0,231$ ,<br>$p=0,018$  | $r=0,282$ ,<br>$p=0,004$   |
| ЛКЕФ стрес (%)                          | $r=-0,350$ ,<br>$p=0,0001$ |                             | $r=-0,266$ ,<br>$p=0,006$  |                            |
| $\Delta$ УВ/BSA<br>(ml/m <sup>2</sup> ) |                            |                             | $r=-0,239$ ,<br>$p=0,021$  |                            |
| SAD стрес                               | $r=0,361$ ,<br>$p=0,0001$  |                             | $r=0,429$ ,<br>$p=0,0001$  | $r=-0,239$ ,<br>$p=0,014$  |
| $\Delta$ SAD                            |                            |                             |                            | $r=-0,209$ ,<br>$p=0,032$  |

\* Гранична статистичка значајност

ХТА = артериска хипертензија; ВМИ = body mass index (индекс на телесна маса); КАБ = коронарна артериска болест; КА = коронарни артерии;  $\Delta$  = делта промена: пред оптоварување минус при максимално оптоварување; ФР = срцева фреквенција; ЕФ = ејекциона фракција; SAD = сидни абнормални движења.

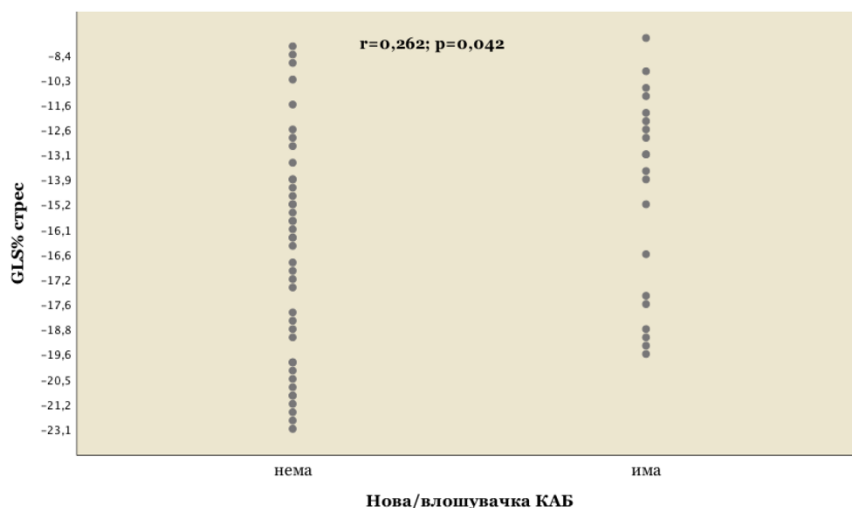
Намалената (позитивизирана, влошена) ЛК GLS% при максимално оптоварување во однос на **ризик-факторите за КАБ** беше статистички

значајно поврзана со присуство на дијабетес ( $r=0,236$ ,  $p=0,015$ , графикон 22) и со гранична статистичка значајност поврзана со присуство на артериска хипертензија и зголемен индекс на телесна маса (BMI) (табела 30), а нејзината делта вредност (негативна) како одраз на влошување на GLS% со напор беше со гранична статистичка значајност поврзано со присуството на артериска хипертензија ( $=-0,185$ ,  $p=0,059$ ). Исто така, добивме статистички значајна позитивна поврзаност со Бр. сег. LS<12% и ризик-факторите. Така, присуството на артериска хипертензија и зголемениот индекс на телесна маса беа поврзани со зголемен број вакви сегменти при максимално оптоварување (табела 30).

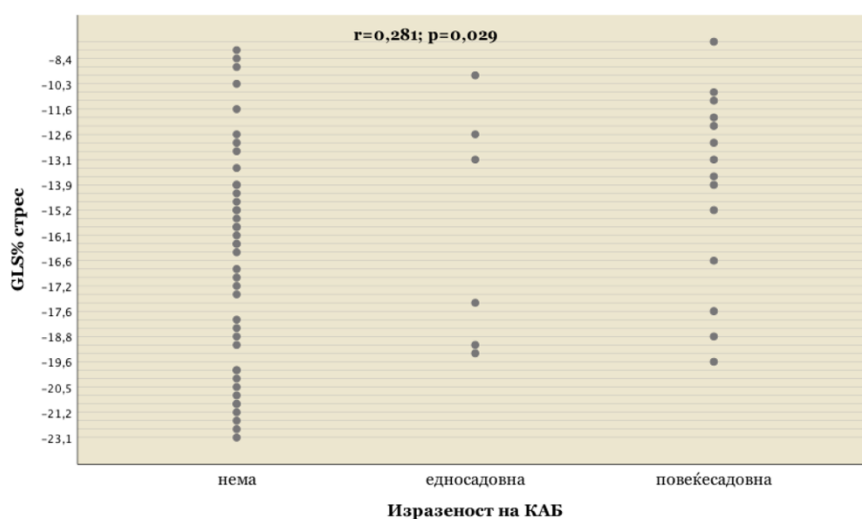


**Графикон 22.**  
Приказ на корелација помеѓу присуството на дијабетес мелитус и големината на GLS% при максимално оптоварување.

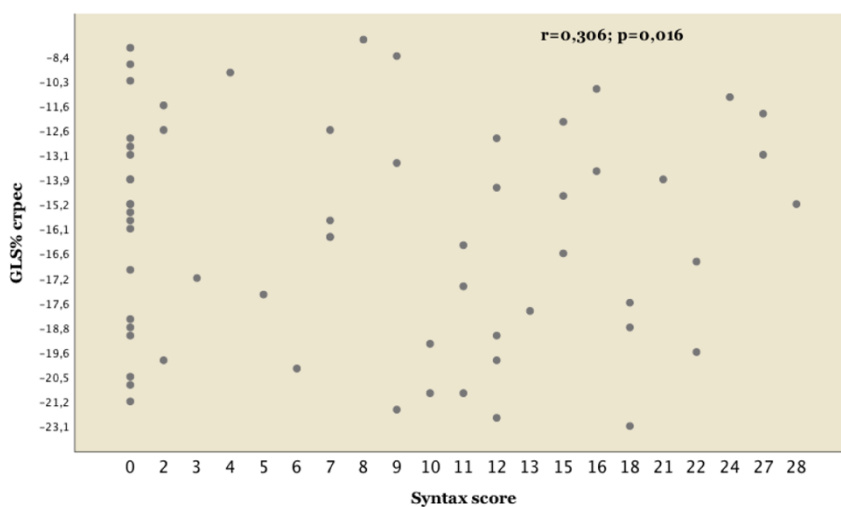
Во однос на **КАБ и нејзините карактеристики**, резултатите покажаа дека присуството на новооткриена или влошена КАБ е значајно поврзано со влошена (намалена, позитивизирана) GLS% по максимално оптоварување ( $r=0,262$ ,  $p=0,042$ ) (табела 30, графикон 23) и со гранична значајност за Бр. сег. LS<12% ( $r=0,242$ ,  $p=0,060$ ). Понатаму, повеќесадовната КАБ беше значајно поврзана со влошувањето на GLS% ( $r=0,281$ ,  $p=0,029$ ) (табела 30, графикон 24) и со поголемиот Бр. сег. LS<12% ( $r=0,273$ ,  $p=0,033$ ) (табела 30), а повисокиот Syntax скор беше статистички значајно поврзан со влошена (намалена, позитивизирана) GLS% по максимално оптоварување ( $r=-0,306$ ,  $p=0,016$ ) (табела 30, графикон 25).



**Графикон 23.** Приказ на корелација помеѓу присуството на новооткриена и/или влошена КАБ и големината на GLS% при максимално оптоварување.



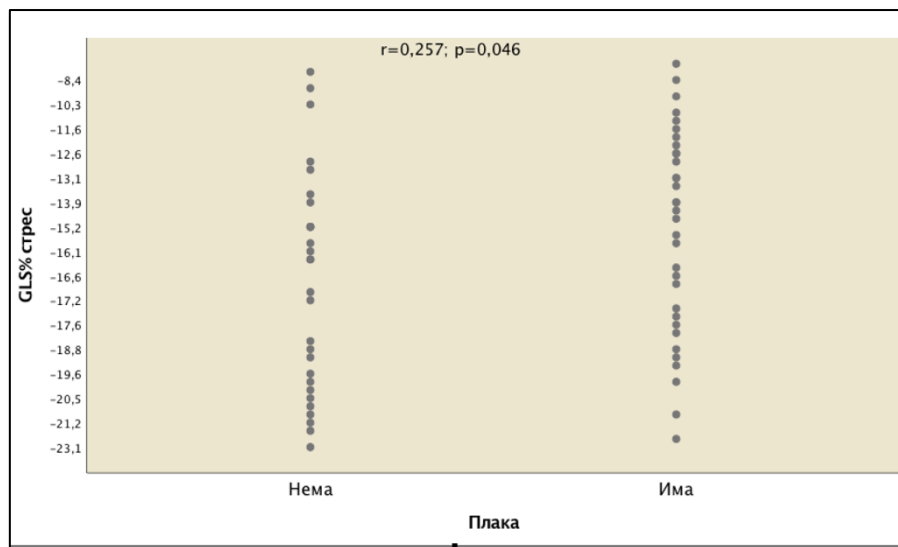
**Графикон 24.** Приказ на корелација помеѓу изразеност на новооткриена и/или влошена КАБ и големината на GLS% при максимално оптоварување.



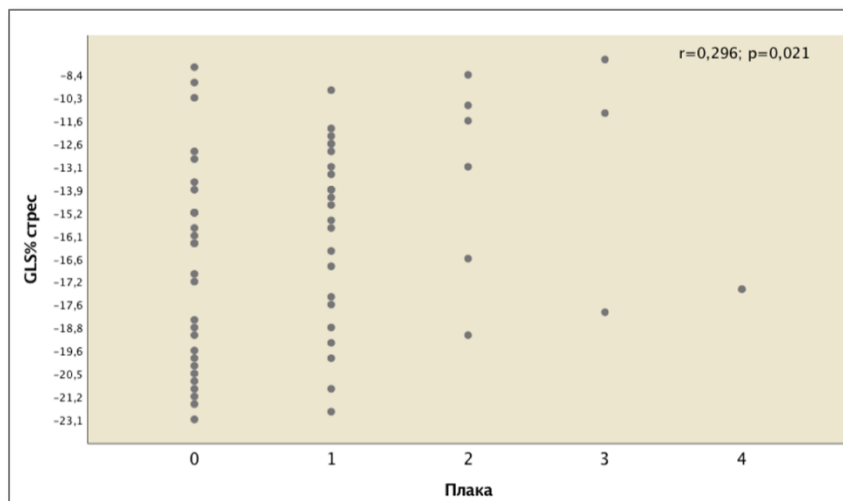
**Графикон 25.** Приказ на корелација помеѓу изразеност на новооткриена и/или влошена КАБ изразена како Syntax скор и големината на GLS% при максимално оптоварување.

Присуството, пак, на плака на коронарните артерии, односно поголемиот број на коронарни крвни садови со плаки беа статистички значајно поврзани со влошената (намалена, позитивизирана) ЛК GLS% при максимално оптоварување ( $r=0,257$ ,  $p=0,046$ ;  $r=0,296$ ,  $p=0,021$ ; последователно, графикони 26 и 27). Влошувањето (делта) на GLS% по напор беше со гранична статистичка значајност поврзано со поголемиот број коронарни крвни садови со плаки ( $r=-0,251$ ,  $p=0,051$ ). Во однос, пак, на зголемениот Бр. сег. LS<12% при максимално оптоварување, односно зголемувањето на бројот изразено како делта вредност, постоеше нивна статистички значајна поврзаност со присуството и бројот на плаки на коронарните артерии (табела 30).

Во однос на **хемодинамските параметри**, односно СФ и КП при оптоварување, резултатите покажаа дека зголемената срцева фреквенција и нејзиниот зголемен пораст за време на максималното оптоварување беше статистички значајно поврзано со позитивизирање, односно влошената GLS% при напор, како и зголемениот Бр. сег. LS<12% (табела 30).

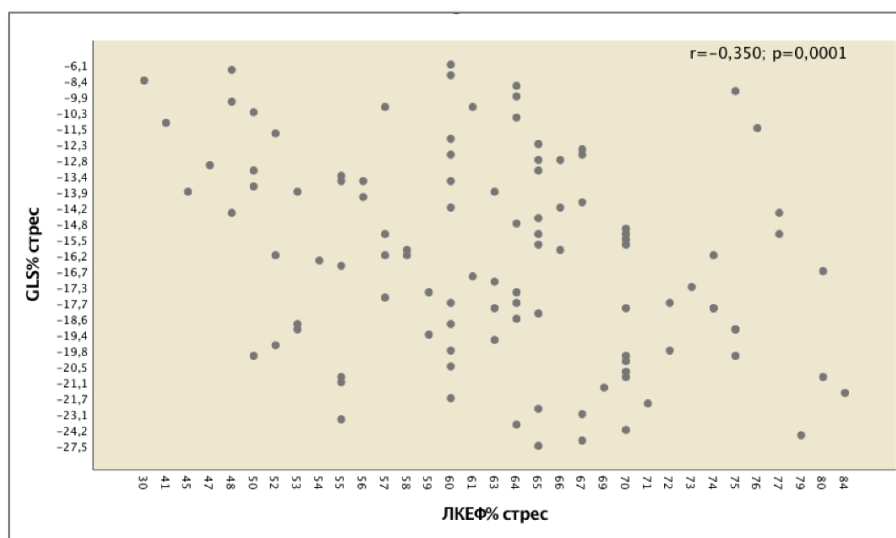


**Графикон 26.** Приказ на корелација помеѓу присуството на плака на коронарните артерии и големината на GLS% при максимално оптоварување

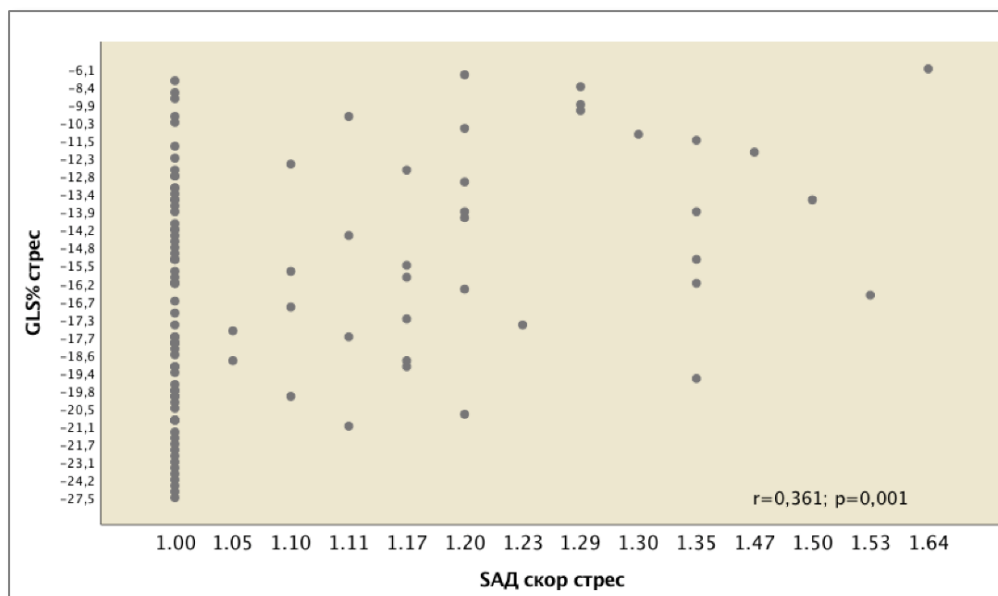


**Графикон 27.** Приказ на корелација помеѓу бројот на плаки на коронарните артерии и големината на GLS% при максимално оптоварување.

Во однос на параметрите на систолна функција, намалената GLS% (влошена) беше статистички значајно поврзана со намалената ЛКЕФ при максимално оптоварување ( $r=-0,350$ ,  $p=0,0001$ , табела 30, графикон 28), односно со зголемениот САД скор ( $r=0,361$ ,  $p=0,001$ , табела 30, графикон 29). Зголемениот Бр.сег. LS<12% беше значајно поврзан со намалувањето на индексираниот за површина на телото УВ при напор ( $r=-0,239$ ,  $p=0,021$ ).



**Графикон 28.** Приказ на корелација помеѓу големината на ЛКЕФ% и големината на GLS% при максимално оптоварување.



**Графикон 29.** Приказ на корелација помеѓу големината на САД скорот и големината на GLS% при максимално оптоварување.

### **Проценка на промени на левата преткомора и дијастолната функција и нејзината поврзаност со другите параметри**

Наодите од споредбата на индексираниот ЛП волумен и параметрите кои претставуваат одраз на ЛК дијастолна функција со употреба на пулсен, континуиран и ткивен доплер пред и при максимално оптоварување, се дадени во табела 31.

Споредбата на параметрите пред и при максимално оптоварување покажа (табела 31) отсуство на статистички значајни разлики во вредностите на индексираниот ЛП волумен, статистички значаен пораст на брзината на трансмитралниот проток во фаза на рано полнење (Е бран), скратување на времето на децелерација на трансмитралниот проток во фаза на рано полнење (DT), скратување на релаксационото изоволуметриско време и зголемување на брзината на движењето на митралниот прстен во фаза на рана (e') и доцна дијастола (a'). Беше забележано отсуство на значајни разлики во односот на брзината на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен (E/e'), односно овој однос како одраз на притисокот во ЛП, односно притисокот на полнење на ЛК како средна вредност остана речиси непроменет со оптоварувањето.

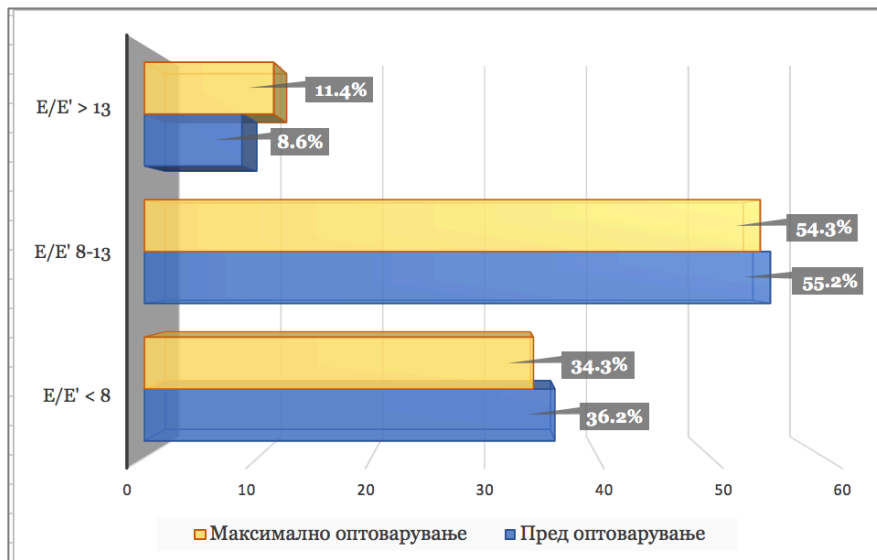
**Табела 31.** Ехокардиографска проценка на промената со оптоварување на ЛП волумен и параметрите кои претставуваат одраз на ЛК дијастолна функција кај 105 пациенти.

| Параметар                 | Пред оптоварување<br>n=105 | Максимално оптоварување<br>n=105 | p      |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------------|--------|
| ЛПВИ (ml/m <sup>2</sup> ) | 18,8±5,8                   | 19,3±6,1                         | 0,152  |
| E (cm/s)                  | 80,0±10,0                  | 91,0±18,8                        | 0,003  |
| E/A                       | 1,0±0,2                    | 0,9±0,3                          | 0,080  |
| DT (ms)                   | 202,2±49,3                 | 155,0±52,5                       | 0,0001 |
| IVRT (ms)                 | 84,7±15,5                  | 64,6±9,6                         | 0,0001 |
| e' (cm/s)                 |                            |                                  |        |
| e's                       | 8,8±2,0                    | 9,9±2,4                          | 0,0001 |
| e'l                       | 10,1±2,6                   | 11,1±3,0                         | 0,0001 |
| e' просек                 | 9,5±2,0                    | 10,5±2,4                         | 0,0001 |
| a' (cm/s)                 |                            |                                  |        |

|                    |         |          |        |
|--------------------|---------|----------|--------|
| <b>a's</b>         | 9,1±2,1 | 11,2±2,7 | 0,0001 |
| <b>a'l</b>         | 9,8±2,3 | 11,1±2,8 | 0,0001 |
| <b>a' просек</b>   | 9,5±1,8 | 11,2±2,3 | 0,0001 |
| <b>E/e'</b>        |         |          |        |
| <b>E/e's</b>       | 9,8±2,9 | 9,6±2,9  | 0,535  |
| <b>E/e'l</b>       | 8,6±2,7 | 8,6±2,8  | 0,700  |
| <b>E/e' просек</b> | 9,1±2,5 | 9,1±2,6  | 0,767  |

ЛПВИ = левопреткоморен волумен индексиран за површина на телото; E = брзина на трансмитралниот проток на рано полнење; DT = децелерационо време на трансмитралниот проток на рано полнење; E/A = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење; IVRT = изоволуметриско релаксационо време; e' = брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; a' = брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен; E/e' = однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен.

Анализата на вредностите за E/e' при максимално оптоварување покажа мали разлики со измерените вредности во мирување (графикон 7), односно вредностите од < 8 се намалија и беа присутни кај 36/34,3% пациенти, вредностите на E/e' од 8-13 се намалија и беа присутни кај 57/54,3% пациенти, додека вредностите кај пациентите со однос од E/e' >13 се зголемија во однос на мирување и беа присутни кај 12/11,4% пациенти (графикон 23).



**Графикон 23.** Процентуална застапеност на вредностите за ЛК притисок на полнење претставен како E/e' однос кај пациентите пред и при максимално оптоварување.

Со цел да утврдиме дали овие промени се разликуваат во зависност од применетиот фармаколошки стресор, направивме споредба и утврдивме (табела 32) дека типот на фармаколошкиот стресор не влијае врз значајноста



на добиените разлики со оглед на тоа што беа речиси идентични за обата стресора.

Споредбата на делта вредностите на дијастолните параметри покажа дека со давање *добутамин* статистички значајно со оптоварување се менува, односно зголемува (влошува)  $E/e'$  односот како одраз на ЛК притисок на полнење, додека при давање *дипиридабол* овој однос опаѓа. Разлики во делта вредностите на другите параметри помеѓу двата стресора не беа најдени (табела 32).

**Табела 32.** Ехокардиографска проценка на промената на параметрите како одраз на ЛК дијастолна функција кај 105 пациенти поделени според употребениот стресор.

| Тип на стресор               | Параметар                 | Пред оптоварување | Максимално оптоварување | p      |
|------------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------------|--------|
| <b>Дипиридабол</b><br>(n=66) | ЛПВИ (ml/m <sup>2</sup> ) | 18,2 ± 5,7        | 19,2 ± 6,6              | 0,110  |
|                              | E (cm/s)                  | 83,4 ± 15,7       | 89,8 ± 17,5             | 0,010  |
|                              | E/A                       | 1,0 ± 0,2         | 1,0 ± 0,3               | 0,737  |
|                              | DT (ms)                   | 197,2 ± 51,0      | 146,6 ± 43,5            | 0,0001 |
|                              | IVRT (ms)                 | 86,0 ± 15,2       | 65,8 ± 9,0              | 0,0001 |
|                              | e' просек                 | 9,5 ± 2,1         | 10,5 ± 2,5              | 0,0001 |
|                              | a' просек                 | 9,5 ± 1,7         | 10,8 ± 2,3              | 0,0001 |
|                              | E/e' просек               | 9,07±2,45         | 8,97±2,61               | 0,967  |
| <b>Добутамин</b><br>(n=39)   | ЛПВИ (ml/m <sup>2</sup> ) | 19,7 ± 5,8        | 19,6 ± 6,5              | 0,780  |
|                              | E (cm/s)                  | 83,2 ± 18,1       | 93,1 ± 21,0             | 0,080  |
|                              | E/A                       | 0,9 ± 0,2         | 0,9 ± 0,2               | 0,012  |
|                              | DT (ms)                   | 210,7 ± 45,6      | 169,3 ± 63,1            | 0,0001 |
|                              | IVRT (ms)                 | 82,5 ± 15,8       | 62,7 ± 10,2             | 0,0001 |
|                              | e' просек                 | 9,4 ± 1,8         | 10,4 ± 2,2              | 0,001  |
|                              | a' просек                 | 9,4 ± 2,0         | 11,6 ± 2,5              | 0,0001 |
|                              | E/e' просек               | 9,19±2,79         | 9,53±2,77               | 0,625  |

ЛПВИ = левопреткоморен волумен индексирани за површина на телото; E = брзина на трансмитралниот проток на рано полнење; DT = децелерационо време на трансмитралниот проток на рано полнење; E/A = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење; IVRT = изоволуметриско релаксационо време; e' = брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; a' = брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен; E/e' = однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен.

**Табела 33.** Приказ на делта вредностите на параметрите на дијастолна функција во зависност од применетиот стресор.

| Стресор       |          | $\Delta E/A$ | $\Delta DT$  | $\Delta IVRT$ | $\Delta e'$  | $\Delta a'$  | $\Delta E/e'$ |
|---------------|----------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
|               | <b>n</b> | 66           | 66           | 66            | 66           | 66           | 66            |
| <b>Дипир.</b> |          | -0,0±0,3     | 50,6±53,8    | 20,2±18,3     | -1,0±1,8     | -1,3±2,3     | 0,09±2,7      |
|               | <b>n</b> | 39           | 39           | 39            | 39           | 39           | 39            |
| <b>Добут.</b> |          | -0,1±0,2     | 41,4±60,1    | 19,8±17,9     | -1,0±1,7     | -2,2±1,6     | -0,33 ± 3,5   |
|               | <b>P</b> | <b>0,233</b> | <b>0,790</b> | <b>0,163</b>  | <b>0,929</b> | <b>0,142</b> | <b>0,018</b>  |

$\Delta$ =разлика помеѓу вредноста пред и по оптоварување.

Кога направивме споредба на систолните параметри пред и по оптоварување во зависност од тоа дали пациентите имаа ангиографски утврдено постоење на КАБ, ги добивме следниве резултати (табела 34): кај пациентите со КАБ дојде до незначаен пораст на брзината на трансмитралниот проток на рана дијастола, значајно скратување на децелерационото и изоволуметриското релаксационо време, како и значајно зголемување на брзината на рано и доцно дијастолно движење на митралниот прстен, а овие промени беа идентични со оние кај пациентите без КАБ. Иако статистички незначајни беа забележани промените на  $E/e'$  односот кој покажа пораст кај пациентите со КАБ, односно речиси да немаше промена кај пациентите без КАБ (табела 34).

**Табела 34.** Ехокардиографска проценка на промената на параметрите како одраз на ЛК дијастолна функција кај пациентите поделени според присуство/отсуство на ангиографски утврдена КАБ.

| КАБ                        | Параметар                      | Пред оптоварување | Максимално оптоварување | р      |
|----------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------------|--------|
| <b>Има КАБ<br/>(n=20)</b>  | <b>ЛПВИ (ml/m<sup>2</sup>)</b> | 20,6 ± 5,2        | 21,2 ± 5,9              | 0,709  |
|                            | <b>E (cm/s)</b>                | 84,5 ± 18,3       | 96,7 ± 14,6             | 0,059  |
|                            | <b>E/A</b>                     | 1,0 ± 0,2         | 0,9 ± 0,3               | 0,225  |
|                            | <b>DT (ms)</b>                 | 201,9 ± 53,3      | 158,9 ± 65,5            | 0,016  |
|                            | <b>IVRT (ms)</b>               | 81,8 ± 18,9       | 60,5 ± 9,4              | 0,001  |
|                            | <b>e' просек</b>               | 9,3 ± 1,9         | 10,6 ± 2,2              | 0,001  |
|                            | <b>a' просек</b>               | 10,0 ± 1,6        | 12,1 ± 1,9              | 0,0001 |
|                            | <b>E/e' просек</b>             | 9,3 ± 2,9         | 9,4 ± 2,6               | 0,794  |
| <b>Нема КАБ<br/>(n=41)</b> | <b>ЛПВИ (ml/m<sup>2</sup>)</b> | 19,3 ± 5,1        | 19,5 ± 6,3              | 0,547  |
|                            | <b>E (cm/s)</b>                | 83,3 ± 15,5       | 89,9 ± 20,6             | 0,015  |
|                            | <b>E/A</b>                     | 1,0 ± 0,2         | 1,0 ± 0,3               | 0,747  |
|                            | <b>DT (ms)</b>                 | 197,4 ± 49,0      | 151,2 ± 51,2            | 0,0001 |
|                            | <b>IVRT (ms)</b>               | 85,0 ± 15,9       | 65,7 ± 9,6              | 0,0001 |
|                            | <b>e' просек</b>               | 9,8 ± 2,3         | 10,9 ± 2,5              | 0,002  |
|                            | <b>a' просек</b>               | 9,1 ± 1,8         | 10,9 ± 2,5              | 0,0001 |
|                            | <b>E/e' просек</b>             | 8,8 ± 2,4         | 8,8 ± 2,6               | 0,761  |

ЛПВИ = левопреткоморен волумен индексан за површина на телото; E = брзина на трансмитралниот проток на рано полнење; DT = децелерационо време на трансмитралниот

проток на рано полнење;  $E/A$  = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење;  $IVRT$  = изоволуметриско релаксационо време;  $e'$  = брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен;  $a'$  = брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен;  $E/e'$  = однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен.

Од друга страна, пак, споредбата на делта вредностите на параметрите на дијастолна функција кај пациентите поделени според присуство, односно отсуство на КАБ дадени во табела 35, покажа отсуство на статистички значајни разлики, освен за  $E/e'$  односот кој покажа значајна промена (зголемување) кај пациентите со присутна КАБ за разлика од оние без КАБ кои не покажаа никаква промена.

Споредбата на дијастолните параметри кај пациентите со различна изразеност на КАБ (нема, едносадовна, повеќесадовна КАБ) покажа отсуство на каква било статистичка значајност.

Кога направивме корелација по Pearson на параметрите на дијастолна функција и нивните делта вредности со параметрите кои би имале влијание врз нивната вредност, ги добивме резултатите дадени во табелите 36 и 37.

**Табела 35.** Приказ на делта вредностите на параметрите на дијастолна функција во зависност од применетиот стресор.

| КАБ      |   | $\Delta DT$  | $\Delta IVRT$ | $\Delta e'$  | $\Delta a'$  | $\Delta E/e'$ |
|----------|---|--------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
|          | n | 20           | 20            | 20           | 20           | 20            |
| Има КАБ  |   | 43,0±68,9    | 21,3±20,5     | -1,32±1,94   | -2,07±1,60   | -0,01±2,57    |
|          | n | 41           | 41            | 41           | 41           | 41            |
| Нема КАБ |   | 46,1±54,6    | 19,2±20,1     | -1,02±1,91   | -1,84±2,18   | -0,02±3,60    |
|          | P | <b>0,371</b> | <b>0,830</b>  | <b>0,937</b> | <b>0,060</b> | <b>0,045</b>  |

$\Delta$ =разлика помеѓу вредноста пред и по оптоварување.

**Табела 36.** Приказ на значајни корелации на  $E/A$  и  $DT$  вредностите и нивните промени при максимално оптоварување со одредени параметри кај 105 пациенти.

| Параметри                | $E/A_{ст.}$               | $\Delta E/A$             | $DT_{ст.}$                | $\Delta DT$              |
|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Возраст (год)            | $r=-0,323$ ,<br>$p=0,001$ | $r=0,211$ ,<br>$p=0,030$ |                           |                          |
| ВМІ (kg/m <sup>2</sup> ) |                           |                          | $r=-0,210$ ,<br>$p=0,032$ | $r=0,234$ ,<br>$p=0,016$ |
| Дијабетес (%)            | $r=-0,278$ ,<br>$p=0,004$ |                          | $r=-0,332$ ,<br>$p=0,001$ | $r=0,218$ ,<br>$p=0,026$ |
| ЛКЕФ стрес (%)           | $r=0,257$ ,<br>$p=0,008$  |                          | $r=0,210$ ,<br>$p=0,032$  |                          |

|                         |                     |  |                      |  |
|-------------------------|---------------------|--|----------------------|--|
| <b>ΔGLS (%)</b>         | r=0,252,<br>p=0,009 |  | r=-0,332,<br>p=0,001 |  |
| <b>Бр.сер.LS&lt;12%</b> |                     |  | r=-0,270,<br>p=0,004 |  |

E/A = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење; DT = децелерационо време на трансмитралниот проток на рано полнење; Δ = делта промена: пред оптоварување минус при максимално оптоварување; BMI = body mass index (индекс на телесна маса); ЛКЕФ = левокоморна ејекциона фракција; УВ/BSA = индексирани ударен волумен; GLS = глобална лонгитудинална деформација на ЛК; LS = лонгитудинална ЛК деформација.

Во однос на **ризик-факторите за КАБ**, статистички значајно повисоката возраст беше поврзана со намалениот E/A однос, намалената e' вредност и зголемениот E/e' однос при максимално оптоварување, односно со влошувањето на дијастолната функција. Присуството на артериска хипертензија беше со гранична значајност поврзано со зголемениот E/e' однос. Повисокиот индекс на телесна маса (BMI) беше статистички значајно поврзан со скратувањето на децелерационото време при максимално оптоварување, а присуството на дијабетес мелитус беше значајно поврзано со намалувањето на E/A односот и скратувањето на децелерационото време, но не и со E/e' односот како одраз на влошување на дијастолната функција.

**Табела 37.** Приказ на значајни корелации на  $e'$  и  $E/e'$  вредностите и нивните промени при максимално оптоварување со одредени параметри кај 105 пациенти.

| Параметри                      | $e'$ ст.                  | $\Delta e'$               | $E/e'$ ст.                |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Возраст (год.)</b>          | $r=-0,380,$<br>$p=0,0001$ |                           | $r=0,320,$<br>$p=0,001$   |
| <b>ХТА (%)</b>                 |                           |                           | $r=0,183$<br>$p=0,062^*$  |
| <b>Повеќесадов на КАБ</b>      |                           |                           | $r=0,234,$<br>$p=0,069^*$ |
| <b>MAPSVa (cm/s)</b>           | $r=0,288,$<br>$p=0,003$   |                           |                           |
| <b><math>\Delta</math>ЛКЕФ</b> |                           | $r=0,191,$<br>$p=0,051^*$ |                           |

\*Гранична статистичка значајност

$E'$  = брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен;  $E/E'$  = однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; КАБ = коронарна артериска болест;  $\Delta$  = делта промена: пред оптоварување минус при максимално оптоварување; ЛКЕФ = левокоморна ејекциона фракција.

Во однос на **систолната функција на ЛК**, намалувањето на ЛКЕФ при максимално оптоварување беше поврзано со намалениот  $E/A$  однос, скратеното децелерационо време (DT) и намалената  $e'$  вредност, односно со влошување на дијастолната функција. Намалената брзина на движење на митралниот прстен (MAPSVa) земена како просек од обата сида беше значајно поврзана со намалувањето на вредноста  $e'$ .

Корелациите со **левокоморната лонгитудинална деформација** покажаа дека постои статистички значајна поврзаност на промената на глобалната деформација ( $\Delta$ GLS), односно порастот (влошувањето) на GLS со порастот на  $E/A$  односот и скратувањето на DT, во прилог на влошување на дијастолната функција, што се потврди и со значајната поврзаност на скратувањето на DT со зголемување на бројот на сегменти со ЛК лонгитудинална деформација од  $<12\%$ .

### **Статистички значајни предиктори на присуство/влошување на КАБ и сензитивност/специфичност на СТЕ**

Со цел да утврдиме дали постојат предиктивни фактори за постоење/влошување на КАБ кај пациентите при максимално оптоварување со

користење на СТЕ направивме мултиваријантна логистичка (бинарна) регресиона анализа во која како коваријанти ги внесовме сите оние ехокардиографски карактеристики за кои утврдивме дека се значајно поврзани со КАБ: GLS% стрес и негова делта вредност, Бр.сег.LS<12% стрес и негова делта вредност и САД скор стрес и негова делта вредност. Притоа анализата покажа дека како независен предиктор се јавува зголемениот САД скор при максимално оптоварување (табела 38). Ризикот за постоење/влошување на КАБ беше 219 пати поголем доколку САД скорот е поголем (OR=219,6; 95%CI 4,5-10495,1; p=0.006).

**Табела 38.** Бинарна логистичка регресиона анализа на присуство/влошување на КАБ како зависна варијабла и ехокардиографските карактеристики како независни предиктивни варијабли.

|                                    | B      | S.E.  | Wald  | df | Sig. | Exp(B)  | 95% C.I. for EXP(B) |           |
|------------------------------------|--------|-------|-------|----|------|---------|---------------------|-----------|
|                                    |        |       |       |    |      |         | Lower               | Upper     |
| Step 1 <sup>a</sup> САД скор стрес | 5.392  | 1.973 | 7.468 | 1  | .006 | 219.591 | 4.595               | 10495.153 |
| Constant                           | -6.849 | 2.271 | 9.097 | 1  | .003 | .001    |                     |           |

a. Variable(s) entered on step 1: САД скор стрес.

| Step | -2 Log likelihood   | Cox & Snell R Square | Nagelkerke R Square |
|------|---------------------|----------------------|---------------------|
| 1    | 68.212 <sup>a</sup> | .137                 | .191                |

a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than .001.

| Step | Chi-square | df | Sig. |
|------|------------|----|------|
| 1    | 3.714      | 4  | .446 |

**Classification Table<sup>a</sup>**

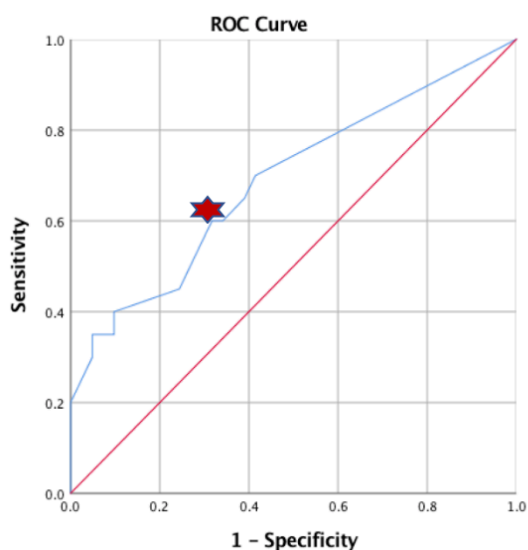
| Observed             |      | Predicted          |     | Percentage Correct |
|----------------------|------|--------------------|-----|--------------------|
|                      |      | Нова/влошувач нема | има |                    |
| Step 1 Нова/влошувач | нема | 37                 | 4   | 90.2               |
|                      | има  | 13                 | 7   | 35.0               |
| Overall Percentage   |      |                    |     | 72.1               |

a. The cut value is .500

Впечатлив е многу високиот ризик, кој е сигнификантен, при што го проверивме моделот и сите податоци зборуваа дека е релативно добро одбран и дека дава добра предикција, но најверојатно бројката се должи на малиот примерок. Поради тоа, овој резултат може да се толкува и како постоење на **многу, многу висок ризик** за КАБ.

Точноста на моделот изнесуваше 72,1%, сензитивноста 35%, а специфичноста 90,2%. Позитивната предиктивна вредност беше 63,6%, а негативната предиктивна вредност изнесуваше 74%.

Изведовме и ROC (Receiver Operating Characteristics) крива (графикон 24) со предиктивната варијабла и притоа добивме дека AUC (area under the curve) за САД скорот изнесуваше 0,689, што значи дека во речиси 70% од сите можни парови на има/нема КАБ, овој скор ќе го предвиди постоењето на КАБ. Притоа од кривата се доби оптимална **сензитивност од 60% и специфичност од (1-0,25) 75% за овој модел.**



**Area Under the Curve**

Test Result Variable(s): Predicted probability

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .689 | .076                    | .017                         | .540                               | .838        |

The test result variable(s): Predicted probability has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

**Графикон 24.** ROC крива за моделот каде САД скорот се јавува како значаен независен предиктор за постоење/влошување на КАБ.

Кога во моделот го внесовме и постоењето на дијабетес мелитус како независна предиктивна варијабла, дојде до подобрување на сензитивноста и специфичноста на моделот, односно се зголеми уште повеќе предиктивната вредност и на САД скорот за постоење/влошување на КАБ (табела 39).

Анализата покажа дека како независен предиктор за присуство/влошување на КАБ се јавуваат зголемениот САД скор при максимално оптоварување (WMA score стрес, табела 39) и дијабетес мелитус. Притоа, ризикот за постоење/влошување на КАБ беше 375 пати поголем доколку САД скорот е поголем (OR=375,8; 95%CI 6,2-22649,7; p=0,005), односно речиси 4 пати поголем доколку има дијабетес мелитус (OR=3,8; 95%CI 1,078-13,396; p=0,038).

**Табела 39.** Бинарна логистичка регресиона анализа на присуство/влошување на КАБ како зависна варијабла и ехокардиографските карактеристики, односно дијабетес мелитус како независни предиктивни варијабли.

|                     |                | B      | S.E.  | Wald  | df | Sig. | Exp(B)  | 95% C.I. for EXP(B) |           |
|---------------------|----------------|--------|-------|-------|----|------|---------|---------------------|-----------|
|                     |                |        |       |       |    |      |         | Lower               | Upper     |
| Step 1 <sup>a</sup> | САД скор стрес | 5.392  | 1.973 | 7.468 | 1  | .006 | 219.591 | 4.595               | 10495.153 |
|                     | Constant       | -6.849 | 2.271 | 9.097 | 1  | .003 | .001    |                     |           |
| Step 2 <sup>b</sup> | САД скор стрес | 5.929  | 2.091 | 8.038 | 1  | .005 | 375.803 | 6.236               | 22646.768 |
|                     | ДМ присуство   | -1.335 | .643  | 4.314 | 1  | .038 | .263    | .075                | .927      |
|                     | Constant       | -6.828 | 2.351 | 8.438 | 1  | .004 | .001    |                     |           |

a. Variable(s) entered on step 1: САД скор стрес.

b. Variable(s) entered on step 2: ДМ присус.

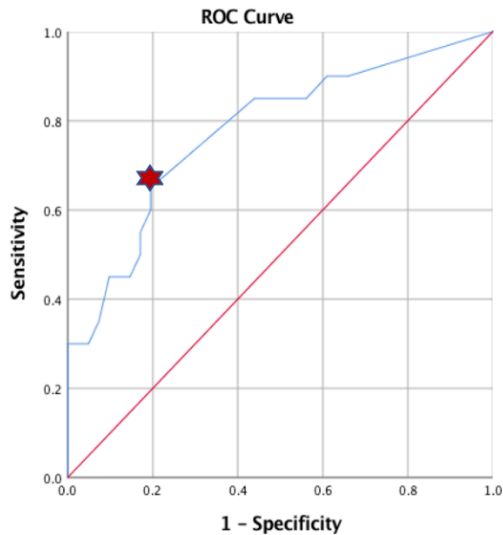
|        | Observed           | Predicted             |     | Percentage Correct |      |
|--------|--------------------|-----------------------|-----|--------------------|------|
|        |                    | Нова/влошувач<br>нема | има |                    |      |
| Step 1 | Нова/влошувач      | нема                  | 37  | 4                  | 90.2 |
|        |                    | има                   | 13  | 7                  | 35.0 |
|        | Overall Percentage |                       |     |                    | 72.1 |
| Step 2 | Нова/влошувач      | нема                  | 37  | 4                  | 90.2 |
|        |                    | има                   | 11  | 9                  | 45.0 |
|        | Overall Percentage |                       |     |                    | 75.4 |

a. The cut value is .500

Точноста на моделот со присуството на дијабетес мелитус се зголеми на 75,4% (само со САД беше 72,1%), сензитивноста порасна на 45%, а специфичноста остана висока од 90,2%. Позитивната предиктивна вредност беше 69,2%, а негативната предиктивна вредност изнесуваше 77%.

Изведовме и ROC крива (графикон 25) со предиктивната варијабла и притоа добивме дека AUC за моделот (САД скор + присутна дијабетес мелитус) е зголемена и изнесува 0,777, што значи дека во речиси 78% од сите можни парови на има/нема КАБ, овој модел ќе го предвиди постоењето на КАБ. Притоа од кривата се доби оптимална **сензитивност од 64% и специфичност од (1-0,20) 80% за овој модел.**





**Area Under the Curve**

Test Result Variable(s): Predicted probability

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .777 | .066                    | .000                         | .648                               | .907        |

The test result variable(s): Predicted probability has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

- a. Under the nonparametric assumption  
b. Null hypothesis: true area = 0.5

**Графикон 25.** ROC крива за моделот каде САД скорот и дијабетес мелитус се јавуваат како значајни независни предиктори за постоење/влошување на КАБ.

Сакавме да провериме дали GLS%, Бр.сег.LG<12% и дијабетес мелитус во комбинација би се јавиле како независни предиктори на присуство/влошување на КАБ без да го внесуваме САД скорот, при што направивме логистичка (бинарна) регресиона анализа и добивме дека ризикот за постоење/влошување на КАБ е 1,1 пати поголем доколку при максимално оптоварување дојде до позитивизирање, влошување на GLS% (OR=1,165; 95%CI 1,001-1,356; p=0,048) (табела 40). Присуството на дијабетес во овој модел, значи во комбинација со GLS%, не се јави како независен предиктор, што е интересен податок.

**Табела 40.** Бинарна логистичка регресиона анализа на присуство/влошување на КАБ како зависна варијабла и ехокардиографските карактеристики како независни предиктивни варијабли.

#### Variables in the Equation

|                     |            | B     | S.E.  | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) |       |
|---------------------|------------|-------|-------|-------|----|------|--------|---------------------|-------|
|                     |            |       |       |       |    |      |        | Lower               | Upper |
| Step 1 <sup>a</sup> | GLS% стрес | .153  | .077  | 3.913 | 1  | .048 | 1.165  | 1.001               | 1.356 |
|                     | Constant   | 1.630 | 1.197 | 1.855 | 1  | .173 | 5.104  |                     |       |

a. Variable(s) entered on step 1: GLS% стрес.

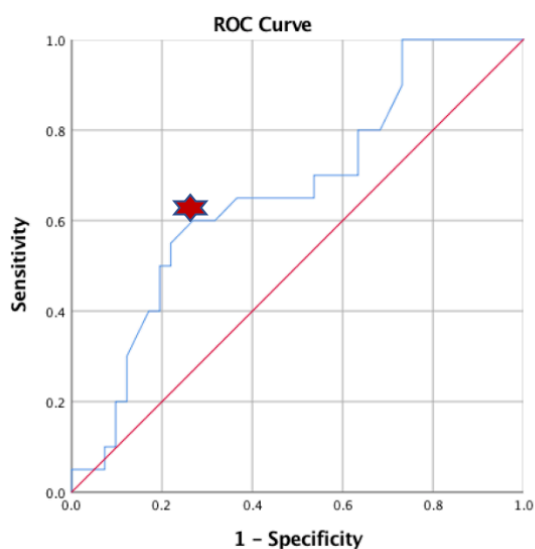
#### Classification Table<sup>a</sup>

| Observed           |                    | Predicted          |     | Percentage Correct |
|--------------------|--------------------|--------------------|-----|--------------------|
|                    |                    | Нова/влошувач нема | има |                    |
| Step 1             | Нова/влошувач нема | 37                 | 4   | 90.2               |
|                    | има                | 18                 | 2   | 10.0               |
| Overall Percentage |                    |                    |     | 63.9               |

a. The cut value is .500

Точноста на моделот за утврдување на постоење/влошување на КАБ изнесуваше 63,9% (само со САД беше 72,1%), со многу ниска сензитивност од 10%, а специфичноста остана висока од 90,2%. Позитивната предиктивна вредност беше 33,3%, а негативната предиктивна вредност изнесуваше 56,9%.

Со цел да ја определеме оптималната сензитивност и специфичност на GLS% во предикцијата на КАБ, изведовме и ROC крива (графикон 26) со предиктивната варијабла и притоа добивме дека AUC за моделот изнесуваше 0,666, што значи дека во речиси 67% од сите можни парови на има/нема КАБ, овој модел ќе го предвиди постоењето на КАБ. Притоа од кривата се доби оптимална **сензитивност од 60% и специфичност од (1-0,25) 75% за овој модел.**



| Area Under the Curve                           |                         |                              |                                    |             |
|--|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
| Test Result Variable(s): Predicted probability |                         |                              |                                    |             |
| Area   | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|  |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .666   | .074                    | .037                         | .522                               | .810        |

The test result variable(s): Predicted probability has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

**Графикон 26.** ROC крива за моделот каде GLS% при максимално оптоварување се јавува како значаен независен предиктор за постоење/влошување на КАБ.

Затоа, се обидовме да направиме логистичка регресиона анализа во која наместо апсолутна бројка за САД скор би ја внеле само делта вредноста на САД скорот, односно неговата промена со максимално оптоварување. Резултатот покажа дека ризикот за постоење/влошување на КАБ е 1,2 пати поголем доколку при максимално оптоварување дојде до позитивизирање, влошување на GLS% (OR=1,165; 95%CI 1,001-1,356; p=0,048) и 0,02 пати поголем доколку дојде до промена (пораст) на САД скорот (OR=0,018; 95%CI 0,001-0,576; p=0,023) (табела 41).

**Табела 41.** Бинарна логистичка регресиона анализа на присуство/влошување на КАБ како зависна варијабла и ехокардиографските карактеристики како независни предиктивни варијабли.

|                     |            | Variables in the Equation |       |       |    |      | 95% C.I. for EXP(B) |       |       |
|---------------------|------------|---------------------------|-------|-------|----|------|---------------------|-------|-------|
|                     |            | B                         | S.E.  | Wald  | df | Sig. | Exp(B)              | Lower | Upper |
| Step 1 <sup>a</sup> | ДелтаСАД   | -3.944                    | 1.731 | 5.189 | 1  | .023 | .019                | .001  | .577  |
|                     | Constant   | -.839                     | .296  | 8.015 | 1  | .005 | .432                |       |       |
| Step 2 <sup>b</sup> | ДелтаСАД   | -4.025                    | 1.772 | 5.160 | 1  | .023 | .018                | .001  | .576  |
|                     | GLS% стрес | .172                      | .088  | 3.845 | 1  | .050 | 1.188               | 1.000 | 1.410 |
|                     | Constant   | 1.829                     | 1.360 | 1.807 | 1  | .179 | 6.226               |       |       |

a. Variable(s) entered on step 1: ДелтаСАД.

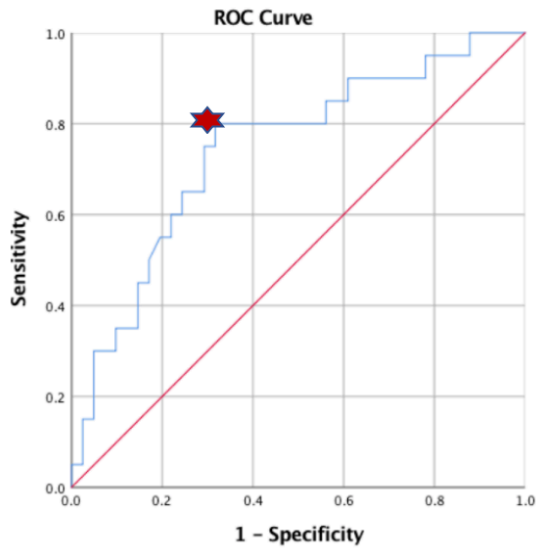
b. Variable(s) entered on step 2: StrainLVglobстрес.

|                    |               | Predicted             |     |   | Percentage Correct |
|--------------------|---------------|-----------------------|-----|---|--------------------|
| Observed           |               | Нова/влошувач<br>нема | има |   |                    |
| Step 1             | Нова/влошувач | нема                  | 40  | 1 | 97.6               |
|                    |               | има                   | 13  | 7 | 35.0               |
| Overall Percentage |               |                       |     |   | 77.0               |
| Step 2             | Нова/влошувач | нема                  | 37  | 4 | 90.2               |
|                    |               | има                   | 14  | 6 | 30.0               |
| Overall Percentage |               |                       |     |   | 70.5               |

a. The cut value is .500

Точноста на моделот за утврдување на постоење/влошување на КАБ изнесуваше 70,5% (само со САД беше 72,1%), со сензитивност од 30%, а специфичноста остана висока од 90,2%. Позитивната предиктивна вредност беше 60,0%, а негативната предиктивна вредност изнесуваше 60,6%.

Со цел да ја определиме оптималната сензитивност и специфичност на GLS% во предикцијата на КАБ, изведовме и ROC крива (графикон 27) со предиктивната варијабла и притоа добивме дека AUC за моделот изнесуваше 0,743, што значи дека во речиси 74% од сите можни парови на има/нема КАБ, овој модел ќе го предвиди постоењето на КАБ. Притоа од кривата се доби оптимална **сензитивност од 80% и специфичност од (1-0,25) 70% за овој модел.**



**Area Under the Curve**

Test Result Variable(s): Predicted probability

| Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| .743 | .068                    | .002                         | .609                               | .877        |

The test result variable(s): Predicted probability has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption  
b. Null hypothesis: true area = 0.5

**Графикон 27.** ROC крива за моделот каде GLS% и промената на САД скорот при максимално оптоварување се јавуваат како значајни независни предиктори за постоење/влошување на КАБ.

Претставени сите модели заедно во табела 42 во предикцијата на постоење/влошување на КАБ при изведување на фармаколошка стрес-ехокардиографија покажаа дека најдобра оптимална сензитивност и специфичност имаше моделот во кој како независни предиктори се појавија промената на САД скорот со оптоварување и вредноста на GLS% при максимално оптоварување.

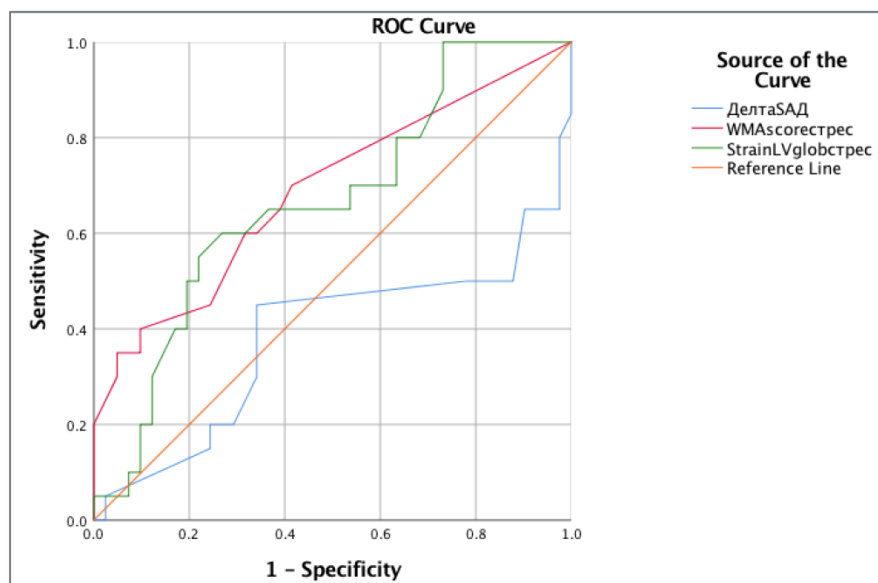
**Табела 42.** Приказ на моделите од логистичката регресиона анализа.

| Модел                    | AUC   | Точност | Сензитив.  | Специф.    |
|--------------------------|-------|---------|------------|------------|
| САД скор стрес           | 0,689 | 70%     | 60%        | 75%        |
| САД скор стрес + ДМ      | 0,777 | 78%     | 64%        | <b>80%</b> |
| GLS%стрес                | 0,666 | 67%     | 60%        | 75%        |
| GLS%стрес + $\Delta$ САД | 0,743 | 74%     | <b>80%</b> | <b>70%</b> |

AUC = area under the curve; САД = сидни абнормални движења; ДМ = дијабетес мелитус; GLS = global longitudinal strain (глобална лонгитудинална деформација);  $\Delta$  = разлика на вредноста пред и при максимално оптоварување.

Земајќи го ова предвид, сакавме да видиме која би била cut-off вредноста на GLS%, САД скорот и неговата промена кои би дале најголема сензитивност и специфичност во предвидувањето на постоење/влошување на постоечката КАБ. Конструиравме ROC крива (графикон 28) со овие варијабли. Анализата покажа

дека GLS% има поголема сензитивност (да открие постоење на КАБ), а САД скорот поголема специфичност (да отфрли постоење на КАБ).



Area Under the Curve

| Test Result Variable(s) | Area | Std. Error <sup>a</sup> | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|-------------------------|------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|                         |      |                         |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| ДелтаСАД                | .383 | .087                    | .140                         | .213                               | .553        |
| САД скор стрес          | .689 | .076                    | .017                         | .540                               | .838        |
| GLS% стрес              | .666 | .074                    | .037                         | .522                               | .810        |

The test result variable(s): ДелтаСАД, САД скор стрес, GLS% стрес has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

**Графикон 28.** ROC крива за моделот во кој како предиктивни варијабли се јавуваат GLS%, САД скорот и неговата промена.

Како cut-off вредности со оптимална сензитивност и специфичност се одвоија:

– За **САД скорот при максимално оптоварување, cut-off вредноста е 1,14** која дава сензитивност од 60% и специфичност од 68% во откривање на постоење/влошување на КАБ. Тоа се најмалку 2 сегмента со хипокинезија (скор 2) во 17-сегментен модел.

– **За GLS% при максимално оптоварување, cut-off вредноста е -13,95% (-14,0%)** која дава сензитивност од 60% и специфичност од 73% во откривање на постоење/влошување на КАБ.

– **За делта САД скор при максимално оптоварување, cut-off вредноста е -0,05** која дава сензитивност од 45% и специфичност од 66% во откривање на постоење/влошување на КАБ.

Со цел да провериме дали постојат независни предиктори за изразеност на КАБ (едносадовна, повеќесадовна КАБ), направивме повеќекратна линеарна регресиона анализа во која како независни предиктори ги внесовме сите варијабли кои беа значајно поврзани: GLS% стрес и нејзина делта вредност, Бр.сег.LS<12% стрес и нивна делта вредност, САД скор стрес и негова делта вредност. Анализата покажа (табела 43) дека за присуство на повеќесадовна КАБ како независен предиктор се јавува зголемениот САД скор при максимално оптоварување. Притоа, за секоја 0,1 единица зголемување на САД скорот ризикот за постоење на повеќесадовна КАБ беше поголем за 2,1% (95%CI 0,915-3,444;  $p=0,001$ ).

**Табела 43.** Повеќекратна постепена регресиона анализа на повеќесадовна КАБ како зависна варијабла и ехокардиографските параметри како независни предиктивни варијабли.

| Coefficients <sup>a</sup> |                |                             |            |                           |        |      |                                 |             |
|---------------------------|----------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|---------------------------------|-------------|
| Model                     |                | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t      | Sig. | 95.0% Confidence Interval for B |             |
|                           |                | B                           | Std. Error | Beta                      |        |      | Lower Bound                     | Upper Bound |
| 1                         | (Constant)     | -1.893                      | .717       |                           | -2.639 | .011 | -3.328                          | -.458       |
|                           | САД скор стрес | 2.179                       | .632       | .410                      | 3.449  | .001 | .915                            | 3.444       |

a. Dependent Variable: КАБтип

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson тест покажа вредност од 1,985, што потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор.

И во линеарната регресиона анализа, ако го исклучевме САД скорот како апсолутна бројка и го оставевме само  $\Delta$ САД скорот, или промената на САД скорот при максимално оптоварување, тогаш како независни варијабли во предикцијата на повеќесадовна КАБ се јавуваа GLS% и  $\Delta$ САД скорот. Анализата покажа (табела 44) дека за секој еден процент зголемување (влошување) на GLS%, ризикот за постоење на повеќесадовна КАБ е поголем за 0,06% (95%CI 0,008-0,114;  $p=0,025$ ) и за секоја единица зголемување (влошување) на  $\Delta$ САД

скорот, ризикот за постоење на повеќесадовна КАБ е поголем за 1,3% [95%CI - 2,515- (-0,219); p=0,025].

**Табела 44.** Повеќекратна постепена регресиона анализа на повеќесадовна КАБ како зависна варијабла и ехокардиографските параметри како независни предиктивни варијабли.

|       |            | Coefficients <sup>a</sup>   |            |                           |        |      |                                 |             |
|-------|------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|------|---------------------------------|-------------|
| Model |            | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients | t      | Sig. | 95.0% Confidence Interval for B |             |
|       |            | B                           | Std. Error | Beta                      |        |      | Lower Bound                     | Upper Bound |
| 1     | (Constant) | .539                        | .105       |                           | 5.132  | .000 | .329                            | .749        |
|       | ДелтаСАД   | -1.380                      | .594       | -.289                     | -2.323 | .024 | -2.569                          | -.191       |
| 2     | (Constant) | 1.501                       | .429       |                           | 3.499  | .001 | .642                            | 2.360       |
|       | ДелтаСАД   | -1.367                      | .574       | -.287                     | -2.384 | .020 | -2.515                          | -.219       |
|       | GLS% стрес | .061                        | .027       | .278                      | 2.309  | .025 | .008                            | .114        |

a. Dependent Variable: КАБтип

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson тест покажа вредност од 2,066, што потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор.

## 8.ДИСКУСИЈА

Во нашата студија ние користевме дипиридамолен стрес-ехокардиографија (СЕ) кај 66/62,9% пациенти и добутамин СЕ кај 39/37,1% пациенти, имајќи предвид дека и дипиридамолот и добутаминот имаат добра толеранција и изводливост, и дека изборот на еден тест во однос на другиот зависи од карактеристиките на пациентот, локалната цена на лекот и преференцата на лекарот<sup>123</sup>.

Неколку клинички студии и мета-анализи потврдија дека кога се користел најсовремен протокол, дипиридамолен и добутамин стрес-ехокардиографија имаат споредлива висока дијагностичка точност<sup>63,124</sup>, што во некои од студиите не било проблем, кој го истакнале трендот кон поголема чувствителност на добутамин и малку повисока специфичност на дипиридамолен, без оглед на изразеноста на КАБ<sup>19,125-127</sup>. Сепак, Европското кардиолошко здружение за водење на пациенти со стабилна КАБ (2013), има нагласено дека податоците за дијагностичката точност, чувствителноста и специфичноста се потпираат на старите студии кои користеле само анализа на сидни абнормални движења (САД) за откривање на КАБ, што значи дека користењето на нови визуелизациони техники може да ги подобри дијагностичките перформанси на СЕ со подобрување на способноста на ехокардиографијата да ја детектираат исхемијата надвор од проценката на сидните движења<sup>89</sup>.

### ***Анализа на симптоми, промени на ЕКГ, нарушување на ритам и крвен притисок при изведување на фармаколошка стрес-ехокардиографија***

Анализата за тоа дали симптомите, промените на ЕКГ и нарушувања на ритамот зависат од присуството/отсуството на ангиографски докажано нова или влошување на постоечката КАБ, покажа недостаток на значајни разлики во нивната појава. Ваквите резултати беа потврдени со отсуство на каква било корелација меѓу симптомите, ЕКГ промените и нарушувањата на ритамот со присуството на КАБ. Сепак, беа забележани значајни корелации помеѓу промените на ЕКГ и порастот на САД во максимален стрес.



Болката и ЕКГ промените се релативно ретки по инфузијата со дипиридамола. Albro и сор.<sup>128</sup> откриле дека само 3% од пациентите кои биле подложени на СЕ имале ЕКГ промени, додека Lerro и сор.<sup>129</sup> објавиле дека само 10% од пациентите со КАБ имале ЕКГ промени. Покрај тоа, Cortigiani и сор.<sup>130</sup> го анализирале одговорот на ЕКГ кај 178 пациенти со ехокардиографски докази за миокардна исхемија за време на дипиридамола СЕ и откриле ЕКГ промени кај 59% од нив. Пациентите со ЕКГ промени имале повисока инциденција на ехокардиографски знаци на исхемија од пациентите со непроменет електрокардиограм (50% наспроти 23%,  $p = 0,002$ ). Исто така, кај 41% од пациентите со повеќесадовна КАБ било најдено дека имале ЕКГ промени за време на СЕ, додека 21% од пациентите биле без ЕКГ промени ( $p = 0,029$ ). Понатаму, Marwick и сор.<sup>131</sup> во студијата со динамична ехокардиографија изведена кај 479 последователни пациенти, нашле дека > 30% од пациентите биле со депресија на ST сегментот, но предиктивната моќ на оваа варијабла била надмината со наодот за исхемија при динамична ехокардиографија. Сепак, иако градната болка и депресија на ST сегментот се стандардни дијагностички индекси на позитивен тест при динамично оптоварување, најчестите податоци од претходните студии укажуваат на тоа дека сензитивноста и специфичноста на ЕКГ промените и ангинозните симптоми се пониски во однос на појавата на нови САД<sup>125,131,132</sup>. Можното објаснување за ваквите наоди е постоење на миокардна исхемична каскада<sup>59,123</sup> во која различните маркери на исхемија се појавуваат во строга временска секвенца така што САД обично се појавуваат пред да се појават ЕКГ промени и/или градна болка. Освен тоа, со оглед на тоа што жените почесто беа присутни во нашата студија, не можевме, а да не забележиме дека за разлика од спроведените студии кај пациенти од машки пол каде што градната болка обично била придружена со КАБ и/или индуцирана миокардна исхемија, во студиите спроведени кај жени градната болка била резултат на абнормален сензибилитет на срцето за хронотропни и инотропни ефекти на добутаминаот<sup>133,134</sup>.

Сепак, градната болка и абнормалната реполаризација на ЕКГ може да се појават без ангиографски докази за КАБ како последица од системска ендотелијална дисфункција или несоодветен вазодилататорски одговор кон зголемување за миокардна потреба од кислород или како одговор на

вазодилататорните стимули (познат како кардијален синдром X или микроваскуларна болест)<sup>61,133-136</sup>. Понатаму, кај пациенти со хипертензија, како што беа повеќето пациенти во нашата студија, и особено присуството на ЛК хипертрофија, вистинската екстензивна субендокардијална хипоperfузија може да се развие заедно со реални САД и ЕКГ промени и/или градна болка без ангиографски докажана КАБ<sup>123,133,61,137,138</sup>. Конечно, лажните позитивни резултати може да се должат на проблемите во интерпретацијата на сликите добиени од СЕ, како и на ангиографијата<sup>139</sup>.

Физиолошката реакција на различни видови стрес во однос на крвниот притисок (КП) и промени на срцевата фреквенција (СФ) е добро позната, и таквите промени не се разликуваат во нашата студија во која користевме дипиридамол и добутамин. Сепак, разликите може да се појават кога се работи за миокардна исхемија. Така, споредбата на вредностите на делта (разликата помеѓу мирување и максимално оптоварување) во нашата студија, покажа дека кај пациентите со КАБ систолниот КП се зголеми, а беше намален кај оние без КАБ, додека, пак, дијастолниот КП не покажа значајна разлика. Во однос на СФ, беше најден значителен нејзин пораст кај пациентите со КАБ во споредба со оние без КАБ. Резултатите покажаа постоење на значајна корелација на ангиографски докажана нова или влошување на постоечката КАБ и максималната СФ и/или нејзина промена во тек на СЕ, што беше потврдено и со корелација на СФ со промена на САД за време на СЕ. Ваквите резултати беа во согласност со повеќето студии во кои се истакнува дека од големо значење е да се постигне целна СФ со цел да се зголеми сензитивноста на СЕ во предвидувањето на постоење на КАБ<sup>63,123,131,124</sup>. Сепак, Cohen и сор.<sup>140</sup> првпат укажале дека миокардната исхемија се јавува за време на добутамин СЕ при понизок систолен КП, пониска СФ и понизок СФ-КП производ во однос на динамичната СЕ. Исто така, Dagianti и сор.<sup>125</sup> покажале порелевантна улога за систолниот КП од СФ во текот на СЕ, при што ја потенцирале важната улога на лежечката положба за време на испитувањето, што може да услови исхемичниот праг да се појави при помала СФ заради зголемувањето на венското враќање, централниот крвен волумен и, последователно зголемување на стресот на страничниот ѕид на левата комора, земајќи ја предвид и зголемената контрактилност на миокардот за време на инфузијата со добутамин.

Понатаму, во нашата студија откривме дека нема корелација помеѓу ангиографски докажана КАБ и одговор на систолниот КП и/или негова промена во текот на СЕ, и постоење на корелација на зголемување на систолниот КП со промена (делта) на СДИ како вистински маркер на миокардна исхемија.

Што може да биде причина за оваа несовпаѓање?

Прво, зголемувањето на систолниот КП и/или производот на фреквенција-притисок во текот на СЕ може да го зголеми непропорционално по оптоварувањето и да го намали степенот на ејекција што доведува до САД, кои се честопати тешки, локализирани во повеќе регии на ЛК, без ангиографски докажана КАБ, давајќи можност за лажно позитивни резултати<sup>21</sup>. Така, во студијата на На Jong-Won<sup>138</sup> и сор. се покажало дека хипертензивниот одговор, кој се јавил при физичко оптоварување, бил поврзан со поголема веројатност за нови или влошувачки абнормалности во тек на оптоварување во отсуство на ангиографски значајна стеноза на коронарна артерија. Лажно позитивните резултати биле двојно поголеми кај пациенти со хипертензивен одговор при оптоварување, а веројатноста за лажно позитивни резултати се зголемила со зголемување на систолниот и дијастолниот КП. Способноста абнормалното оптоварување да предизвика САД е поддржана и со наодот кај здрави млади адулти кои можат да развијат абнормална коморна контрактилност при изведување на ненадејно енергично физичко оптоварување<sup>140</sup>.

Второ, покачена СФ и висок КП можат да го намалат регионалното систолно задебелување на миокардот кај пациенти со нормални коронарни артерии, што предизвикува треперење на миокардот и може да доведе до лажно позитивни резултати<sup>141</sup>.

Во ретроспективна студија со вклучени 1477 пациенти кај кои била изведена СЕ, било на движечка лента или со добутамин, From и сор.<sup>142</sup> нашле лажно позитивни резултати кај 32,5% од пациентите, за што главно бил одговорен хипертензивниот одговор на оптоварувањето. Пациентите со лажно позитивни резултати најчесто имале позитивен ефект на ацетилхолин што сугерира постоење на ендотелна дисфункција и нарушена вазодилататорна резерва; некои од нив имале индуциран коронарен спазам за време на коронарната ангиографија, односно миокарден “bridging” или присуство на

аномални коронарни артерии, како и евентуално ЛК миопатија. Но, интересно е што по 2,4 години следење, не постоела разлика во морталитетот помеѓу пациентите со лажно и вистински позитивни резултати, поради што авторите сугерираат дека пациентите со лажно позитивните резултати за време на СЕ и понатаму треба да претставуваат целна група на интензивно справување со ризик-факторите за КАБ и нивно внимателно клиничко следење.

Понатаму, некои пациенти со хипертензија или дијабетес мелитус честопати имаат покачен периферен васкуларен отпор што не може веднаш да се надмине со вазодилатација предизвикана од стресорите, заедно со фактот што скромните вазоконстрикторни ефекти на добутаминот можат да бидат потенцирани кај хипертензивни пациенти кои имаат преосетливост на симпатичниот нервен систем<sup>143</sup>. Во овој контекст уште Wilson и сор.<sup>144</sup> во нивниот труд од 1990 год. нашле дека вкупната периферна резистенција кај пациентите со хипертензивен одговор на тест на оптоварување не опаѓа соодветно за да го компензира порастот на минутниот волумен. Така, хипертензивниот одговор би се толкувал како пораст на периферниот васкуларен отпор и нарушена способност за индуцирана вазодилатација за време на оптоварувањето, што се должи на зголемената симпатичка реактивност и зголемен васкуларен одговор на адренергична стимулација. Од друга страна, пак, тој може да се должи на истенчување на артериоларниот ѕид, што ја намалува способноста да одговори на вазоконстрикторни стимули<sup>145</sup>. Резултатите од неколку студии укажаа дека ваквиот одговор на оптоварување кај нормотензивни лица би можел да се должи на промени на срцевата структура и функција кои се јавуваат во почетокот на хипертензивната болест<sup>146,147</sup>.

Сепак, најновата студија на Abram и сор.<sup>148</sup>, која вклучила 21949 пациенти подложени на добутамин СЕ, токму напротив, покажала дека пациентите со хипертензивен одговор во текот на СЕ биле со поголема веројатност да имаат со стрес индуцирана миокардна исхемија во споредба со оние со нормален или хипотензивен одговор на КП. Иако ова води до помалку лажно позитивни резултати, треба да се нагласи дека е помалку веројатно ваквите пациенти да имаат поизразена и/или повеќесадовна КАБ. Опсервацијата дека пациентите со хипертензивен одговор ќе имаат помалку изразена КАБ сугерира дека се работи најверојатно за акутен пораст на

послеоптоварувањето при добутамин CE, што доведува до развој на транзиторни абнормалности во САД и/или нарушување на систолната ЛК функција.

### ***Проценка на промени на ЛК систолна функција***

Во нашата студија споредбата на параметрите кои претставуваат одраз на систолната функција пред и по оптоварување земени генерално покажа статистички незначаен пораст на ЛКЕФ по оптоварување, статистички значаен пораст на индексираниот ударен и минутен волумен, како и брзината на движењето на митралниот прстен во систола.

Кога направивме споредба на систолните параметри пред и по оптоварување, во зависност од тоа дали пациентите имаа ангиографски утврдено постоење на новооткриена или влошена претходно постоечка КАБ, видовме дека кај пациентите со КАБ дојде до незначаен пораст на ЛКЕФ, незначаен пораст на индексираниот ударен волумен, значаен пораст на индексираниот минутен волумен, најверојатно поради значајниот пораст на СФ и значајно зголемување на брзината на систолното движење на митралниот прстен. Кај пациентите без КАБ дојде речиси до идентични промени.

Споредбата, пак, на типот на стресорот покажа дека со давање *добутамин* статистички значајно со оптоварување се менува, односно зголемува (подобрува) брзината на движењето на митралниот прстен во систола.

Нормалниот одговор на оптоварување вклучува регионални и глобални промени кои зависат од типот на стресорот, односно од присуство/отсуство на КАБ и нејзина изразеност<sup>61</sup>. Така, добутаминот кој претставува синтетички катехоламин кој ги стимулира алфа и бета-адренергичните рецептори во нормални услови, односно кај пациенти без КАБ, доведува до зголемени инотропни и хронотропни ефекти со намалување на периферниот отпор, односно до зголемување на ЛКЕФ, ударниот и минутен волумен и намалување на крајно-систолниот ЛК волумен. Во услови, пак, на постоење на КАБ, добутаминот провоцира исхемија низ неговиот основен механизам провоцирајќи кислородна зголемена потреба, што се манифестира со опаѓање на ЛК функција и контракција на регионално ниво, но на глобално ниво одговорот е нормален, а само ретко исхемијата предизвикува опаѓање на ЛКЕФ,

односно многу ретко доаѓа до дилатација на внатрешните димензии на ЛК<sup>61</sup>. Очекуваниот одговор на стимулација со дипиридабол е идентичен<sup>61</sup>.

Нашите резултати не отстапуваат од сознанијата во литературата кои исхемичниот одговор на тестот го врзуваат за поизразена КАБ, а во нашето испитување се работеше за пациенти со понизок процент на повеќесадовна болест (присутна кај 14 од вкупно 20 пациенти, 32,8%) и со во просек релативно низок Syntax скор од 5,1. Во овој контекст, Squeri и сор.<sup>149</sup> извеле дипиридабол CE кај 150 пациенти кај кои била изведена и коронарна ангиографија после максимум 60 дена, при што забележале дека ЛКЕФ пораснала кај сите пациенти, освен кај оние со трисадовна КАБ или болест на главното стебло (left main) кај кои дошло до опаѓање на ЛКЕФ по CE што главно се должело на порастот на крајно-систолиот волумен при максимално оптоварување, но не се исклучува и улогата на механизмот на коронарна кражба (coronary steal), кој при употреба на вазодилататорен стресор доведува до субендокардна исхемија<sup>150</sup>. Ваквите резултати биле објавени и од страна на Dobala и сор.<sup>151</sup>, кои користеле вазодилататорен стрес <sup>82</sup>Rb PET/CT кај 510 пациенти со сомневање за КАБ и нашле дека во супгрупата од 68 пациенти, кај кои направиле коронарна ангиографија и кои ги поделиле според распространетоста на КАБ (0, 1, 2 или 3/left main садовна), кај оние со 3-садовна или left main болест дошло до опаѓање на ЛКЕФ за време на стрес. ЛКЕФ резерва имала 15% позитивна предиктивна вредност, односно 97% предиктивна негативна вредност, што довело до заклучок дека порастот на ЛКЕФ за време на вазодилататорен стрес значајно исклучува постоење на изразена КАБ. Исклучување на постоење на значајна КАБ е многу важна импликација за преземање натамошни дијагностички процедури и/или определување на прогнозата. Речиси идентични резултати добиле и Chen и сор.<sup>152</sup> кои користеле dipyrindamole <sup>201</sup>Tl gated SPECT.

Слични сознанија се добиени и при употреба на добутамин CE. Уште Olson и сор.<sup>153</sup> ги мереле ЛК волумени кај пациенти кои потоа биле и ангиографски испитани, при што забележиле дека отсуство на значајно намалување на ЛК волумени за време на CE било поврзано со изразеност на КАБ. Кавите сознанија се подоцна потврдени и во студијата на El-Mahalawy и сор.<sup>154</sup>, каде авторите направиле анализа на ЛК волумени и ЛКЕФ кај пациенти на кои била изведена добутамин CE и заклучиле дека пациентите со

повеќесадовна КАБ се со поголема веројатност да развијат транзиторна исхемична дилатација на ЛК. Тие утврдиле и гранична вредност на промената на ЛК волумени од 1,12 без оглед дали се работело за крајно-дијастолен или крајно-систолен волумен, но сепак, промената на крајно-систолниот волумен покажала повисока сензитивност и специфичност во откривањето на повеќесадовна КАБ. Слично на нив, Yao и сор.<sup>155</sup> дефинирале гранична вредност од 1,17 за промената на ЛК волумени како индикатор за изразена и екстензивна КАБ со сензитивност од 100%, но со пониска специфичност од 54%.

Но, мора да се земат предвид и можни други механизми кои се одговорни за евентуалното опаѓање на ЛКЕФ и/или транзиторната постстрес дилатација на ЛК волумени, а кои не се должат на миокардна исхемија. Така, студиите ги поврзуваат со долготрајна артериска хипертензија и/или присуство на дијабетес мелитус, односно постоење на зголемен периферен васкуларен отпор и отсуство на васкуларна резерва на малите крвни садови<sup>156-159</sup>. Исто така, Суосољо и сор<sup>160</sup>, објавиле дека хипертензивните пациенти, чија ЛКЕФ не се зголемила соодветно со максимално оптоварување, имале значајно поголема индексирана ЛК маса и нарушено дијастолено полнење, што поради отсуството на еластичност на ЛК доведува до зголемување на крајно-дијастолниот волумен за време на оптоварување со цел да се одржи систолната функција. Слично на ова тврдење, и Kasner и Wachter<sup>161,162</sup> покажале дека ЛК крајно-дијастолен волумен и ударниот волумен значајно се намалиле кај пациенти со срцева слабост со сочувана ЛКЕФ (ССсЕФ). Од друга страна, пак, несоодветниот одговор на стрес кај пациенти со дијабетес мелитус, кој се манифестира со опаѓање на ЛКЕФ<sup>163</sup> во отсуство на КАБ, се претпоставува дека се должи на губиток на контрактилна резерва, зголемена ЛК маса и дисфункција на коронарните артерии без манифестна нивна стеноза, односно се должи на карактеристиките на дијабетична кардиомиопатија и следствено на промените на систолната ЛК функција<sup>170</sup>.

За улогата на проценката на систолната брзина на движење на митралниот прстен мерена со ткивен доплер (s'TДИ) како дополнителен параметар за време на СЕ, постојат сè уште одредени дилеми. Со цел да ги разрешат, Agarwal и сор.<sup>31</sup> извеле систематски преглед и мета-анализа да ја утврдат ефикасноста на ТДИ во дијагноза на КАБ при користење на СЕ со

физички напор, дипиридамол или добутамин. Притоа, резултатите покажале дека доаѓа до значајно намалување на максималниот s'TДИ кај пациенти со КАБ кога ќе се споредат со оние без КАБ така што овој параметар би можел да се користи како дополнителен, најчесто на САД скорот во подобрување на детекцијата на КАБ, особено кај пациенти кои немаат оптимален ехокардиографски прозорец. Во овој контекст треба да се нагласи и дека неколку автори нашле редукција на s'TДИ по оптоварување во услови на отсуство на КАБ, но присуство на дијабетес мелитус и/или артериска хипертензија<sup>42, 165, 166</sup>.

Но, сепак, постојат повеќе ограничувања: не е дефинирана граничната (cut-off) вредност на опаѓање за време на СЕ; постои зависност на мерењата од аголот, мерењето се одвива само на едно ниво од ЛК; постои влијание на движење на околните структури и протокот на крвта; вклучување на хетерогена популација во смисла на различна изразеност на КАБ; присуство на ризик-фактори за КАБ (особено хипертензија, ЛК хипертрофија и/или дијабетес мелитус); различна возраст, како и користење на различни ехокардиографски машини (вендори) и стресори. И покрај сите наведени ограничувања, сепак, овој параметар се препорачува во дополнителното уточнување на постоење на значајна и изразена КАБ<sup>30</sup>.

Добиените вредности за s'TДИ во нашето испитување навидум не се совпаѓаат со резултатите од литературата со оглед на тоа што пациентите, без оглед на присуството на КАБ, покажаа пораст на s'TДИ со оптоварување. Но, ако се занемарат евентуалните технички потешкотии (зависноста од аголот на мерењата), причините треба да ги бараме во отсуството на изразена КАБ во испитуваната популација, во принцип добриот капацитет на оптоварување и присуството на животоспособен миокард во базалните сегменти на ЛК каде е изведувано мерењето<sup>167</sup>.

### ***Разлики во дипиридамол и добутамин СЕ***

Стрес-ехокардиографијата претставува веќе воспоставена и потврдена алатка при донесувањето на клинички одлуки, со просечна прецизност од >80% кај откривањето на сигнификантни коронарни артериски стенози во големите студии. За жал, фармаколошката СЕ има некои важни ограничувања, кои се однесуваат на дефинирањето на границата на ендокардот и



субјективната проценка и интерпретација на САД. И покрај напредокот, сè уште постојат значајни разлики во интерпретацијата на фармаколошката СЕ помеѓу искусните ехокардиографисти.

Според Препораките за дијагноза и третман на стабилна ангина пекторис<sup>19</sup>, значи КАБ, секогаш се преферира избор на СЕ која користи физичко оптоварување, односно доколку има поизразени САД во мирување или, пак, пациентот не може физички да биде оптоварен, се препорачува да се користи добутамин како фармаколошки стресор. Притоа, сензитивноста и специфичноста за дијагноза на КАБ се проценува дека се 80-85% и 80-88%, последователно за СЕ со оптоварување, односно 79-83% и 82-86%, последователно за добутамин СЕ. Што се однесува, пак, за вазодилаторните стресори како дипиридамолот, сензитивноста и специфичноста за дијагноза на КАБ се проценува дека се 72-79% и 92-95%. Ваквите резултати се исползувани од Нејјенброк-Кал и сор., кои направиле анализа на 11 мета-анализи и дошле до спомнативе сознанија за различна сензитивност и специфичност на поедини стресори, така што кој од нив ќе се користи, сепак, ќе зависи од потребите да се потврди или исклучи постоење на КАБ<sup>126</sup>.

Во Препораките за СЕ на Европската асоцијација за ехокардиографија<sup>62</sup> се потенцира дека физичкото оптоварување, добутаминот и вазодилаторите (во соодветна висока доза) се еднакво потентни исхемични стресори за индуцирање на САД во услови на стеноза на некоја од коронарните артерии.

Објавените резултати на неколку мета-анализи кои имале за цел споредба на стресорите за СЕ<sup>178-171</sup> укажуваат дека дипиридамолот има поголема специфичност од добутаминот за дијагноза на КАБ, додека физичкото оптоварување и добутаминот имаат повисока сензитивност во однос на дипиридамолот. Понатаму, студијата на Nedeljkovic и сор.<sup>124</sup> покажа дека кога се користат современи и адекватни протоколи, дипиридамолот и добутамин СЕ имаат споредбена дијагностичка сензитивност и точност, слично на непосредната постоптоварувачка СЕ.

Иако нашата студија немаше за цел одредување на сензитивноста и специфичноста на употребените стресори, со оглед на веќе валидизирани и прифатени проценти од литературата, сепак, се обидовме да видиме дали ќе има промени во резултатите во зависност од употребениот стресор. И согласно објавените и претходно изнесени резултати, го добивме следново: добутаминот

е стресор кој значајно предизвикува влошување на САД скорот при максимално оптоварување кај пациентите со КАБ со што го прави и тестот позитивен. Од друга страна, пак, изгледа дека дипиридамолот е јак коронарен вазодилатор кој значајно не ја зголемува побарувачката за кислород на миокардот и исто така е моќен исхемичен стресор.

### ***Анализа на сидни абнормални движења во тек на стрес-ехокардиографија во проценка на КАБ***

Резултатите на нашето испитување покажаа дека кај пациентите со КАБ дојде до гранично значајно влошување на САД скорот за разлика од пациентите без КАБ каде дојде до незначајно подобрување на САД. Големината на САД скорот при максимално оптоварување достигна статистички значајно најголема вредност кај пациентите со повеќесадовна КАБ во однос на оние без КАБ. Понатаму, САД скорот при максимално оптоварување покажа значајна позитивна корелација со присуството и изразеноста на КАБ, како и со големината на Syntax скорот. Но, интересно е што добивме и значајна позитивна поврзаност помеѓу бројот на коронарни артерии со присутни плаки и САД скорот по максимално оптоварување, што значи дека со зголемување на бројот на коронарни артерии со присутни плаки се зголемуваше и САД скорот со оптоварување. Притоа, САД скорот се јави како независен предиктор за постоење/влошување на КАБ кај пациентите при максимално оптоварување со **многу, многу висок ризик**. Ако се земе само САД во определување на присуство на КАБ, се добива точност од 70%, сензитивност од 60% и специфичност од 75%.

Истовремено, зголемувањето на САД скорот со оптоварување значајно корелираше со појавата на ЕКГ промени, со порастот на КП во систола и со промената на СФ.

Добро е познат фактот дека во услови на намален коронарен проток како резултат на различната изразеност на стеснувањето на коронарните артерии, регионалната кинетика или сидното задебелување стануваат линеарно зависни од протокот. Така, намалувањето на коронарниот проток за околу 50% доведува до хипокинезија, намалувањето на протокот од 80% до акинезија, додека намалувањето на протокот од 80-100% се манифестира како дискинезија и најчесто се толкува како состојба на загрозен миокард <sup>7, 16</sup>. Исто така, добро е

позната и документирана корелацијата помеѓу регионалниот коронарен проток и контрактилната функција во соодветната територија<sup>13-15</sup>. Секако колатералната циркулација може да го наруши овој класичен распоред на коронарна васкуларизација<sup>9</sup>.

Сензитивноста на стрес-ехокардиографијата (со оптоварување, висока доза на *добутамин* или *дипиридабол*) во детектирањето на коронарната артериска стеноза од  $\geq 50\%$ , врз основа на проценка на САД, се движи од 72-85%, односно со специфичност од 82-95%, иако се споменуваат вредности за сензитивност и специфичност кои се повисоки од овие<sup>19,50,61,62</sup>. Точноста, сензитивноста и специфичноста на трите модалитети на стрес-ехокардиографијата се слични и компарабилни<sup>62</sup>, така што која од методите ќе биде употребена зависи од индивидуалниот пристап кон пациентот со цел да се избегнат апсолутните и/или релативни контраиндикации, фамилијарноста на ехокардиографската лабораторија и лекарите во неа со некој од протоколите, како и самата цена на чинење на фармаколошкиот стресор.

Пониските вредности на сензитивност и специфичност кои се добиени во нашата студија може да имаат повеќе објаснувања.

Прво, изборот на популација. Добро е познато дека дијагностичката точност на кој било тест зависи од веројатноста при преттестирање за постоење на КАБ во популацијата што се тестира. Така, ако веројатноста при преттестирањето е ниска, ќе се очекува повеќето позитивни тестови да се лажни што ќе даде пониска специфичност, односно ако веројатноста при преттестирањето е висока, ќе се очекува повеќе негативните тестови да се лажни, што ќе даде и пониска сензитивност<sup>172</sup>. Во овој контекст, во нашето испитување КАБ беше присутна само кај 32,8% од пациентите. Од друга страна, пак, Beleslin и сор.<sup>173</sup> направиле анализа на споредба на стрес-ехокардиографија изведена со динамично оптоварување со добутамин и дипиридабол кај 136 пациенти, од кои кај 87,5% била присутна КАБ. Тие нашле сензитивност на динамично оптоварување, добутамин и дипиридабол од 88%, 82% и 74%, последователно и специфичност од 82%, 77% и 94%, последователно, што одговара на високиот процент на застапеност на КАБ. Слично на ова испитување, Nedeljkovic и сор.<sup>124</sup> во 2006 год. објавија резултати од споредбената анализа на трите модалитети на СЕ кај 117 пациенти без САД во мирување кај кои во 59% од случаите била ангиографски потврдена КАБ.

Сензитивноста и специфичноста на фармаколошката СЕ била повисока најверојатно затоа што користеле протоколи со додавка на атропин на добутаминот и дипиридамолот, а кој е во состојба да го заобиколи ефектот на бета-блокаторите присутен во терапијата на пациентите како уште една причина за зголемен процент на лажно негативни резултати (помала сензитивност). Тие нашле сензитивност на динамично оптоварување, добутамин и дипиридамолот од 90%, 96% и 93%, последователно и специфичност од 87%, 92% и 92%, последователно. Резултатите од ова испитување се во согласност и со резултатите од други автори кои ја потврдуваат улогата на атропинот во зголемување на сензитивноста на добутаминот и дипиридамолот кај пациентите со негативни резултати од СЕ<sup>174-177</sup>. Исто така, овие резултати се во согласност и со резултатите на неколку мета-анализи кои ја потврдија зголемената улога на брзиот дипиридамолот протокол, односно додавката на атропин во зголемувањето на сензитивноста на резултатите, без намалување на специфичноста<sup>63,126,168,169,171</sup>. Земајќи го ова предвид, секако има значење кој и каков протокол ќе се одбере во тестирањето на пациентите. Ние во нашето испитување го користевме брзиот дипиридамолот протокол и протоколот на висока доза добутамин, но многу ретко или речиси воопшто не користевме атропин во протоколот, што евентуално можеше да има влијание врз пониските вредности за сензитивност и специфичност што ги добивме.

Улогата на антиангинозните лекови, особено бета-блокаторите во намалување на сензитивноста на резултатите од СЕ, без оглед дали се работи за добутамин или дипиридамолот, е добро позната<sup>62,178</sup>. Интересно е што и покрај вазодилаторниот ефект на дипиридамолот кој се темели врз акумулацијата на аденозинот, сепак, бета-адренергичните лекови може да превенираат појава на миокардна исхемија. Ова Lattanzzi и сор<sup>179</sup> како и Picanò и сор.<sup>171</sup> го објаснуваат со т.н. “burning” ефект (ефект на „согорување“) на миокардот кога е изложен на зголемено количество аденозин, односно екцесивна вазодилатација, што може да биде превенирано или намалено со употреба на бета-адренергични блокатори, нитрати или калциум-антагонисти кои имаат моќен “anti-steal” („анти-кражба“) ефект со зголемена редистрибуција на хиперемичниот проток кон субендокардот, со што добиваат улога на протективен “sunshade umbrella” на миокардот изложен на феноменот на кражба. Воведувањето на атропин во СЕ протоколите секако го надминува

ефектот на бета-блокаторите и со тоа ја зголемува сензитивноста на тестовите<sup>174-177</sup>. Нашите пациенти беа под терапија со бета-адренергични блокатори во 57,1% од случаи, а калциум канал блокатори примаа 22,9% од нив.

Најпосле, но не и помалку важно, е фактот што пониската вредност за сензитивност на резултатите од СЕ може да се должи и на помалата изразеност на КАБ (50-75%), односно присуството на поголем процент на едносадовна КАБ и поголем процент на застапеност на левата кружна (циркумфлексна) артерија што се идентификува со отсуство на нови САД, односно помала промена на САД скор индексот<sup>177,180-182</sup>.

Во нашата студија од 32,8% од пациентите со КАБ, едносадовна болест беше присутна кај 9,8%, а повеќесадовна кај 23% од пациентите. Syntax-скорот во просек беше низок и изнесуваше  $5,1 \pm 8,4$  што зборува за помалата комплексност на КАБ. Но, нашите резултати истовремено покажаа значајна позитивна корелација на големината на САД скорот при максимално оптоварување со изразеноста на КАБ, со големината на Syntax скорот, но и со поголемиот број коронарни артерии со присутни плаки.

Неколку студии покажале релативна поврзаност помеѓу степенот на тежината на коронарната стеноза, која била одредена преку квантитативни артериографски варијабли (процент на дијаметарот на стенозата, минимален луминален дијаметар) и стрес-ехокардиографијата<sup>181-183</sup>. Генерално е најдено дека ангиографска стеноза на дијаметарот на коронарните артерии од 52%-58% доведува до појава на САД кои можат да бидат детектирани<sup>184</sup>. Но, покрај корелацијата со изразеноста и комплексноста на самата КАБ, од литературата стана јасно дека и комплексноста во морфологијата на стенозите игра важна улога во појавата на повисок индекс на нарушување на сегментната кинетика во трите региони на васкуларизација на главните коронарни артерии<sup>184-187</sup>. Дефинирањето и описот на значајните коронарни стенози најчесто се базира на визуелната, и сè почесто на квантитативната проценка<sup>180,188,189</sup>, без разлика на фактот што јасниот анатомско-геометриски пристап овозможува само една димензија од коронарната стеноза. Всушност, варијаблите на коронарната стеноза, како што се морфологијата на плаката и ендотелната функција, се покажале од огромна важност во патофизиологијата на КАБ и клиничкиот исход од неа.

Кое би било можното објаснување на оваа состојба? Tousoulis и сор.<sup>190</sup> ја евалуирале поврзаноста на морфологијата на коронарната стеноза и вазомоторниот ефект на серотонинот, при што нашле дека кај пациенти со стабилна и спастична ангина пекторис изразеноста на вазоконстрикторниот одговор на серотонин на ниво на атеросклеротичната коронарна плака е позначајно поврзан со нерегуларниот облик на плаката отколку со изразеноста на стенозата. Но, зголемената реактивност на вазоконстрикторните стимули и зголемената предиспонираност кон исхемија по вазодилататорен стрес може да се два различни испреплетени аспекти на истиот патофизиолошки дефект на ендотелно ниво на комплексната плака. Нарушувањето на ендотелот истовремено води кон нарушување на вазодилататорниот капацитет, а ја зголемува и чувствителноста кон вазоконстрикторните стимули. Понатаму, Lu и сор.<sup>187</sup> морфологијата на плаката, односно нејзината комплексност и позитивниот одговор на дипиридабол и/или динамичното оптоварување го објаснуваат со поизразената ендотелна дисфункција. Авторите сугерираат дека различната морфологија на плаката не само што имплицира различна реакција на исхемија, туку и го изразува различниот степен на ендотелна дисфункција, и дека промените на коронарниот тонус се главната причина за редукција на проточната резерва кај комплексните лезии. Како резултат на тоа, дилатацијата на постстенотичните епикардни сегменти ќе води до поизразено опаѓање на притисокот на ниво на стенозираната лезија и, се разбира, поизразен исхемичен одговор поради опаѓање на субендокардниот перфузиски притисок („вертикален феномен на кражба“). Bealeslin и сор.<sup>185</sup> на 167 пациенти ги примениле сите три модалитета на СЕ - динамична, добутамин и дипиридабол и направиле квантитативна и квалитативна проценка на коронарните стенози со висок процент на интеробсервер варијабилност (91%). Притоа интегрираната евалуација на ангиографските лезии ја потврдила важната улога и на морфологијата на самата плака при користење на добутамин и дипиридабол СЕ, додека за време на динамичната СЕ изразеноста на стенозата била доминантен фактор. Секако, постојат и испитувања кои не ги потврдуваат овие сознанија<sup>191</sup>, но мора да се каже дека отсуството на употреба на интраваскуларен ултразвук во проценката на морфологијата на плаката е едно од ограничувачките причини во проценката на улогата на морфологијата на самата плака.

И додека СЕ има одлична сензитивност за идентификација на стеноза на предната десцендентна коронарна артерија (LAD), како и повеќесадовна КАБ, добро е познато дека СЕ има помала сензитивност за идентификација на стеноза на кружната (Сх) коронарна артерија, така што вообичаено методите кои користат проценка на коронарна перфузија се сметаат за посоодветни за нејзина проценка<sup>192</sup>. Така, во нашето испитување беше најдено дека најчесто со стеноза/оклузија беше зафатена предната десцендентна артерија - кај 52,5% од пациентите, потоа десната коронарна артерија - кај 34,4% од пациентите и најмалку кружната артерија (Сх) - кај 21,3% од пациентите, но сепак во доволен процент за да може евентуално да има влијание врз намалување на сензитивноста на методот.

Од друга страна, пак, намалувањето на специфичноста на СЕ може да се должи на зголемен процент на лажно позитивни резултати кои се јавуваат како резултат на отсуство на вистинска исхемија или како резултат на постоење на вистинска исхемија, но поизразена од реалната.

Така, лажно позитивни резултати во отсуство на вистинска исхемија може да се должат на: хуман фактор - отсуство на искуство во толкување на САД и натценување на САД, неоптимален ехокардиографски прозорец кој условува грешки во толкувањето - постоење на САД кои реално ги нема, постоење на кардиомиопатија, односно хипертрофична кардиомиопатија со појава на реална хипоперфузија на субендокардниот слој во отсуство на коронарна лезија или појава на екцесивен пораст на систолниот крвен притисок или срцева фреквенција за време на оптоварувањето<sup>138,139,193,194</sup>.

Во придонесот за можно намалување на специфичноста на СЕ, односно зголемување на појавата на лажно позитивни резултати како резултат на натценување на веќе постоечка но незначајно изразена КАБ, како потенцијални механизми се споменуваат<sup>193,194</sup>: дополнителното влијание на коронарниот спазам, неадекватната ангиографска визуелизација, присуството на кардиомиопатија, појавата на екцесивен пораст на систолниот крвен притисок или срцева фреквенција за време на оптоварувањето, како и изразената редукција на протокот кај несигнификантни стенози поради дистална вазодилатација, односно поради присуство на колатерали. Доколку постојат колатерали, се создаваат услови при примена на вазодилататорен стресор да дојде до појава на „феномен на хоризонтална кражба“, односно

поради дилатацијата на крвниот сад кој ги обезбедува колатералите доаѓа до опаѓање на притисокот на проток низ колатералите кон стенозираниот крвен сад и така се потенцира неговата стеноза. Колку парадоксално тоа и да звучи, дипиридамол СЕ колатералите, ако ги има, ја олеснуваат појавата на феноменот на кражба и со тоа евентуално може да го зголемат процентот на лажно позитивни резултати ако како златен стандард се користи коронарната ангиографија<sup>194-196</sup>.

Ваквите сознанија за комплексноста на исхемичниот одговор на различни стресори мора да се имаат предвид секогаш при интерпретацијата на резултатите од тестот.

### ***Улогата на ЛК лонгитудинална систолна деформација за време на оптоварување во проценка на КАБ***

Стандардната стрес-ехокардиографија која во проценката на КАБ користи визуелна идентификација на постоење на САД е квалитативна и со тоа субјективен метод кој, и покрај обидите за стандардизација и подобрување на условите за визуелизација (контраст), сепак покажува варијабилна репродуцибилност поради субјективната интерпретација и нејзината зависност од квалитетот на сликата и искуството. Потребата од попрецизен квантитативен метод за евалуација со стрес-ехокардиографија доведе до воведување на неколку визуелни методи. Овие напреднати ехокардиографски техники, како што е проценката на брзината и изразеноста на ЛК деформација (strain), имаа за цел воведување и на квантитативна проценка со користење најпрво само на ткивниот доплер (ТДИ), а потоа и на софтверската програма за акустично следење на лунички (speckle tracking)-СТЕ<sup>90,100</sup>.

Во нашето испитување, ЛК систолна лонгитудинална деформација покажа пораст по максимално оптоварување, односно влошување во сите 3 пресеци и глобално, но статистички значајни разлики на вредностите пред и по максималното оптоварување беа најдени само во однос на лонгитудиналната деформација во четиришуплински поглед. Бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од <12% покажа статистички незначајно зголемување по максимално оптоварување. Истовремено, утврдивме дека типот на фармаколошкиот стресор не влијае врз значајноста на добиените разлики, освен за промената на бројот на сегменти со лонгитудинална



деформација која беше статистички значајно поголема кај пациентите со *добутамин*, што се потврди и со постоење на нивна значајна корелација. Истовремено, најдовме дека GLS% како бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од <12% при максимално оптоварување покажуваше влошување, односно зголемување на бројот кај пациентите со КАБ, а незначајно подобрување, односно намалување на бројот кај оние без КАБ, но отсутствуваше статистичка значајност во разликите. Статистички значајно влошување на ЛК лонгитудинална деформација во двошуплински пресек беше најдено кај пациентите со повеќесадовна КАБ во однос на оние без КАБ, односно гранично значајно влошување кај GLS% и Бр. сег. LS<12%.

И покрај тоа што овие резултати беа со гранична значајност, испитувањето на корелациите ги расчисти некои од појавените дилеми околу улогата на ЛК лонгитудинална деформација. Така, резултатите покажаа дека присуство на новооткриена или влошена КАБ е значајно поврзано со влошена (намалена, позитивизирана) GLS% по максимално оптоварување и со Бр. сег. LS<12%, а повеќесадовната КАБ беше значајно поврзана со влошувањето на GLS% и со поголемиот Бр. сег. LS<12%. Повисокиот, пак, Syntax скор беше статистички значајно поврзан со влошена (намалена, позитивизирана) GLS% по максимално оптоварување. Ризикот за постоење/влошување на КАБ беше 1,2 пати поголем доколку при максимално оптоварување дојдеше до позитивизирање, влошување на GLS% и 0,02 пати поголем доколку дојде до промена (пораств) на САД скорот.

Присуството, пак, на плака на коронарните артерии, односно поголемиот број на коронарни крвни садови со плаки беа статистички значајно поврзани со влошената (намалена, позитивизирана) ЛК GLS% при максимално оптоварување, односно со зголемениот Бр. сег. LS<12% при максимално оптоварување.

И додека анализата во нашето испитување покажа дека проценката на GLS% има идентична сензитивност (60%) и специфичност (75%) како и проценката на САД, ставањето на обете варијабли во предиктивен модел ја зголеми сензитивноста (75%), додека специфичноста речиси остана иста (70%), со што дефинитивно ја потврдивме дополнителната позитивна улога на ЛК лонгитудинална деформација во толкувањето на резултатите од СЕ.

Но, што вели литературата?

До денеска се објавени резултати од низа студии кои ја потврдуваат дијагностичката точност во детекцијата на миокардната исхемија и/или постоењето и/или изразеноста на КАБ на методот на СЕ со користење на ЛК лонгитудинална деформација, било со употреба на ТДИ или со СТЕ. Една од првите студии која ја покажа вредноста на определувањето на изразеноста и брзината на ЛК деформација со употреба на ТДИ и 2Д беше онаа на Voight и сор.<sup>89</sup> изведена кај 44 пациенти со постоечка/КАБ или со сомнеж за постоење на КАБ. Резултатите покажале дека ЛК лонгитудинална деформација и нејзината брзина (strain&strain rate) биле намалени во исхемичните сегменти, а постсистолично скратување имало во 100% од случаите во исхемичните сегменти во однос на 47% во неисхемичните сегменти што дало сензитивност и специфилност на методот од 86% и 95%, последователно, во споредба со 81% и 82%, последователно, кога се користел само скорот на САД. Набрзо потоа се објавија резултатите и на неколку други важни студии. Така, Ingul и сор.<sup>94</sup> ги објавија резултатите на релативно поголема студија спроведена кај 197 пациенти (76 со и 61 без КАБ, како и 60 пациенти со низок ризик за КАБ), со користење на добутамин 2Д СЕ и ТДИ, и покажаа дека ЛК лонгитудинална деформација кога ќе се употреби, покрај САД скорот, значајно ја зголемува сензитивноста (84% vs. 75% кога се употребува САД скор) во идентификацијата на постоење на КАБ, но само кога методот ја изведуваат експерти. Меѓутоа, авторите нагласуваат дека способноста на ЛК лонгитудинална деформација да идентификува постоење на повеќесадовна КАБ е релативно ниска со сензитивност од само 40% до 50%, што и не мора да биде значајно ограничување со оглед на тоа што пациентите кога ќе се открие исхемија, без оглед на изразеноста, задолжително се упатуваат на коронарна ангиографија. Истата година, Nanekom и сор.<sup>95</sup> ги објавија резултатите од за прв пат направената споредба на ТДИ и СТЕ како додавка на добутамин СЕ кај 150 пациенти кои биле подложени на коронарна ангиографија. Притоа проценката на ЛК лонгитудинална деформација (врвна систолна деформација, крајно-систолична деформација и врвна деформација) за време на СЕ покажала дека двата метода поседуваат дијагностичка точност за детекција на значајна КАБ која се должи на болест на предната десцендентна артерија (LAD), но СТЕ се покажала помалку точна за проценка на сегментите на долниот ѕид кои биле васкуларизирани од десната коронарна артерија (RCA). Авторите сметаат дека

постојат проблеми со следење (tracking) на миокардното придвижување за време на максимално оптоварување поради хипердинамичниот ЛК контрактилитет и екцесивното движење на митралниот прстен на базата на срцето, што крајно го усложнува толкувањето на промените кои се должат на нарушување на васкуларизацијата во задно-страничниот ѕид на срцето. Понатаму, во студијата на Ng и сор.<sup>97</sup> сензитивноста, специфичноста и точноста на лонгитудиналната ЛК деформација (GLS%) се покажала како супериорна во однос на циркуферентната (GCS%) и радијалната (GRS%) за откривање на значајна КАБ кај 102 пациенти подложни на клинички индицирана добутамин СЕ за евалуација на исхемијата и последователна дијагностичка коронарна ангиографија. Сензитивноста на GLS%, GCS%, GRS% и скорот на САД изнесувала 84,2%, 73,9%, 78,3% и 76%, последователно. Притоа GLS% и скорот на САД имале слична точност (85,2% vs. 82,1%), додека точноста на GCS% (75,7%) GRS (70,3%) била помала. На крај, речиси идентично како во нашата студија, авторите заклучуваат дека додавката на GLS% на експертски проценетиот скор на САД ја зголемува дијагностичката точност во детекцијата на значајна КАБ. Во студијата на Aggeli и сор.<sup>197</sup> кај 100 пациенти со КАБ или само сомнеж за нејзино постоење примениле добутамин СЕ и коронарна ангиографија и ги анализирале вредностите на скорот на САД, ЛК глобална лонгитудинална деформација (GLS%) и ЛК торзија во мирување и при максимално оптоварување. Притоа утврдиле сензитивност и специфичност за детекција на КАБ: за скорот на САД од 78% и 88%, последователно; за GLS% 81% и 72%, последователно; и за ЛК торзија 81% и 82%, последователно. Комбинацијата на разликите од мирување до оптоварување (делта вредности) за скорот на САД и ЛК торзија значајно ја зголемила сензитивноста за сметка на специфичноста за откривање на КАБ (сензитивност и специфичност од 91% и 79%, последователно). Исто така, значајна придобивка на оваа студија е и потврдување на наодите од претходно цитираниот Hanekom и сор.<sup>95</sup> во однос на територијата на коронарните крвни садови. И оваа студија ја потврдила супериорноста во проценката на ЛК деформација во делот на територијата васкуларизирана од левата предна десцендентна артерија (LAD) во однос на постериорната циркулација со идентично објаснување како цитираниот автор. Слично на ова, Uusitalo и сор.<sup>198</sup> исто така сакале да ја утврдат улогата на СТЕ со добутамин СЕ во детекцијата на присуство, распространетост и изразеност на

КАБ за што испитале 50 пациенти на возраст над 60 год. кои имале умерена веројатност за постоење на КАБ. Максималната доза на добутаминаот била релативно ниска, од 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tt}$ , но без оглед на тоа забележиле дека порастот на ЛК деформација веднаш по прекин на давањето на фармаколошкиот стресор бил најсилен предиктор за постоење на КАБ, а комбинацијата на САД и СТЕ ја зголемил дијагностичката точност во споредба само со анализата на САД. Јоусе и сор.<sup>199</sup> ја испитувале улогата на добутамин СЕ со користење на СТЕ во споредба со конвенционалната визуелна анализа на САД кај 105 пациенти 3 месеци по акутен миокарден инфаркт со ST-сегмент елевација (СТЕМИ). Тие нашле дека пациентите со значајна КАБ покажале и најголемо влошување на глобалната систолна ЛК деформација во споредба со пациентите без значајна КАБ, со сензитивност од 87% и специфичност од 46% доколку промената од мирување до стрес изнесувала  $\geq 1,9\%$ . Истовремено забележале дека колку промената се случува во поголем број сегменти, толку е почесто поврзана со значајна КАБ, што се совпаѓа и со резултатите од нашето испитување во кое со присуство на КАБ се зголемуваше и бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од  $<12\%$ .

Во однос, пак, на Syntax скорот, нашето испитување покажа дека неговата повисока вредност беше статистички значајно поврзана со влошена (намалена, позитивизирана) GLS% по максимално оптоварување што е во согласност со објавените резултати на Vrettos и сор.<sup>200</sup> кои утврдиле корелација помеѓу GLS% и понискиот ( $< 22$ ), но не и со повисокиот ( $> 22$ ) Syntax скор, што било потврдено и во испитувањето на Tanaka и сор.<sup>201</sup> за време на стрес SPECT. Ваквите наоди би можеле да се должат на фактот што високиот Syntax скор не се врзува само со бројот на коронарните артерии со стенози/оклузии, туку и со нивната комплексност - калцификации, тортуозност, локализација, така што повисокиот скор не ја рефлектира задолжително изразеноста на миокардната исхемија со што се објаснува отсуството на неговата корелација со GLS%.

Мора да се нагласи дека не помалку значајни се сознанијата кои покажале дека промените на ЛК лонгитудинална деформација се случуваат уште на почетокот на добутамин СЕ, односно при помали дози на фармаколошкиот стресор кога сè уште не дошло до појава на САД<sup>96</sup> со што уште еднаш се потенцира сензитивноста на СТЕ во идентификацијата на постоење на КАБ. Според Choi и сор.<sup>41</sup> пациентите со болест на главното коронарно стебло

или повеќесадовна КАБ, иако немаат САД во мирување, сепак имаат пониска ЛК лонгитудинална деформација, што зборува за раната појава на субендокардна исхемија која се детектира на почетокот на исхемичната каскада кога уште не се појавиле САД, а што се потврди и во нашата студија. Така, 2Д ЛК лонгитудинална деформација може да се пресметува на кое било ниво од СЕ, што овозможува добивање на значајни информации за постоење на миокардна исхемија дури и при мали дози на стресор<sup>96,202,203</sup>.

Улогата пак, на СТЕ во комбинација со дипиридабол СЕ беше објавена во студијата на Lowenstein и сор.<sup>214</sup>, која иако мала (41 пациент), покажа дека СТЕ и при користење на дипиридабол има дијагностичка вредност со сензитивност од 83,3% и специфичност од 88,5%, кои се покажаа подобри од визуелната анализа само на САД. Дипиридабол СТЕ поради отсуство на висока срцева фреквенција, која се јавува при тестовите на оптоварување или при давање добутамин, станува идеален стресор за проценка на СТЕ. Авторите покажале и дека порастот од >5% на ЛК деформација за време на тестот помага да се исклучи постоење на исхемија што се должи на постоење на висока негативна предиктивна вредност (92%).

Но, не смее да се заборави дека беше објавена и студија која не ја потврди улогата на ЛК лонгитудинална деформација при добутамин СЕ во зголемување на дијагностичката сензитивност во однос на САД во предикцијата за постоење на значајна КАБ. Така, Celutkienė и сор.<sup>98</sup> во анализа на 151 пациент ги користеле параметрите на дијастолна функција, скорот на САД и процентот и брзината на ЛК лонгитудинална деформација, при што утврдиле дека секој поединечен параметар има ограничена вредност во детекцијата на значајна КАБ, а дека скорот на САД има малку поголема сензитивност во однос на испитуваните параметри.

Со цел да се надминат дилемите околу улогата на ЛК деформација за време на СЕ во предикцијата на постоење на КАБ верифицирана со коронарна ангиографија, Nogum и сор.<sup>205</sup> направиле систематичен преглед на пребарување на 4 големи и познати електронски бази на податоци: Embase, Medline, Cochrane и PubMed. Биле анализирани вкупно 166 цитирања, од кои 6 ги исполнувале сите услови за валидност на толкување. Од 781 вклучен пациент, КАБ била најдена кај 397 (60%). Глобалната ЛК деформација - GLS% во мирување била -17,2% кај оние со КАБ во однос на -19,2% кај оние без КАБ;

значи 2% што не е доволно за убедлива дискриминација, но кое, пак, се елиминира и станува позначајно при максимално оптоварување со добутамин. Иако повеќето студии ја покажаа способноста на ЛК деформација да ја зголеми дијагностичката точност, сепак, авторите заклучуваат дека се потребни дополнителни студии. Со оглед на тоа што овој систематичен преглед е изготвен во 2015 година, до денес се објавени и други студии кои без исклучок имаат афирмативен карактер за употребата на СТЕ.

И на крај нешто за плаките кои се среќаваат на коронарните артерии и нивното значење. Иако Choi и сор.<sup>41</sup> нашле докази за пониска ЛК лонгитудинална деформација во мирување во отсуство на САД кај пациенти со КАБ која е дефинирана како стеноза на луменот од > 70%, Montgomery и сор. нашле дека вакви промени се јавуваат во мирување и кога постои стеноза на коронарните артерии од само 50%, што зборува за исклучителната сензитивност на адаптацијата на миокардот дури и во присуство на неоклузивна КАБ. Оваа навидум незначајна стеноза од 50%, сепак доведува до ремоделирање на ЛК најверојатно како резултат на репетитивни исхемични епизоди. Овие неопструктивни атеросклеротични плаки можат да послужат како подлога за руптура со консеквентна појава на акутен коронарен синдром без претходно значајна коронарна стеноза<sup>206</sup>. Објаснувањето зошто плаката на коронарните артерии, односно нивната дифузност доведува и до влошена GLS% или зголемен Бр. сег. LS<12% при максимално оптоварување што беше најдено во нашето испитување се темели врз фактот што плаките се поврзани почесто со ендотелна дисфункција, може да претставуваат подлога за вазоспазам и појава на миокардно зашметување (stunning), кое пак може да е резултат и на краткотрајни коронарни оклузии. Студии на животни<sup>207</sup> покажале дека краткотрајни интермитетни коронарни оклузии водат до перзистентна редукција на субендокардната контрактилна резерва која може да стане перманентна, односно комплетно да не се повлече и така да даде абнормалности и во мирување.

Со цел да ја утврдиме поврзаноста на ЛК деформација со хемодинамските и параметрите на систолна функција, во нашата студија направивме анализа на корелациите кои покажаа дека намалената GLS% (влошена), како и зголемениот Бр. сег. LS<12% беа статистички значајно поврзани со зголемената срцева фреквенција и нејзиниот зголемен пораст за

време на максималното оптоварување, како и со намалената ЛКЕФ при максимално оптоварување. Иако е потврдено дека СТЕ е валиден метод за проценка на реална исхемија во широка рамка на срцева фреквенца која се јавува при оптоварување, сепак, мора да се нагласи дека се можни и лажно позитивни резултати<sup>208</sup>. Исто така, од литературата е добро позната корелацијата на ЛКЕФ и ЛК лонгитудинална деформација, иако обете мерат различни компоненти на ЛК функција<sup>209,210</sup>, особено ако се работи за популација без значајна ЛК хипертрофија или карактеристики на срцева слабост со сочувана ЛКЕФ при што оваа корелација вообичаено се губи<sup>211</sup>.

### ***Проценка на промените на левата преткомора и дијастолната функција и нејзината поврзаност со другите параметри***

Исхемијата срцева болест е една од многуте причини кои предизвикуваат дијастолна срцева слабост. Од друга страна, дијастолната функција е првата срцева функција која се влошува кај исхемијата болест на срцето<sup>212</sup>. Присуството на дијастолна дисфункција е предиктор за лоша прогноза кај пациенти со коронарна артериска болест.

Во нашата студија направивме анализа на параметрите кои претставуваат одраз на ЛК дијастолна функција со употреба на пулсен, континуиран и ткивен доплер пред и во тек на максимално оптоварување. Притоа, како најсоодветен параметар за проценка на присуство на дијастолна функција го зедовме односот  $E/e'$ <sup>213</sup>. Анализата на вредностите за  $E/e'$  при максимално оптоварување покажаа мали разлики со измерените вредности во мирување, а исто така утврдивме дека типот на фармаколошкиот стресор не влијае врз значајноста на добиените разлики со оглед на тоа што беа речиси идентични за обата стресори. Кога направивме споредба на дијастолните параметри пред и по оптоварување, во зависност од тоа дали пациентите имаа ангиографски утврдено постоење на КАБ, најдовме дека промената на  $E/e'$  односот од мирување при напор покажа значаен пораст кај пациентите со КАБ, односно речиси да немаше промена кај пациентите без КАБ, што оди во прилог на влошување на дијастолната функција кај оние со КАБ.

Односот  $E/e'$  претставува одраз на големината на притисокот на ЛК полнење, односно претставува среден ЛП притисок кој е валидиран и може да се мери за време на оптоварување<sup>77,213,214</sup>. Средниот ЛП притисок за време на

оптоварување останува непроменет во нормални граници кај здрави лица, така што се очекува неговиот пораст да укаже на присуство на абнормалности, како што е случајот со резултатот од нашето испитување и со многу од наодите од литературата. Имајќи предвид дека вредноста на овој параметар го одразува степенот на способноста за релаксација на ЛК<sup>215</sup>, објавени се многу студии за неговата предиктивна вредност особено кај пациенти со артериска хипертензија, срцева слабост со сочувана ЛКЕФ и пациенти по миокарден инфаркт<sup>216</sup>. Но, сепак, поврзаноста помеѓу супклиничкото ниво на атеросклероза и дијастолната дисфункција (ДД) не е сè уште добро докажана. Тое се лимитирани и контрадикторни ставови кои сугерираат дека атеросклерозата може или не мора да има инверзна врска со мерењата на ДД<sup>217,218</sup>. Jamiel и сор.<sup>219</sup> ја анализирале поврзаноста помеѓу КАБ и коронарниот артериски калциум скор (КАКС) определен со коронарна компјутеризирана томографска ангиографија, и мерење на ЛК дијастолна функција со ехокардиографија. Зголемувањето на КАКС било поврзано со повисок однос на  $E/e'$ , повисок  $E/A$  и поголема вредност за ЛАВИ, но авторите не нашле независна и сигнификантна поврзаност помеѓу КАКС и ДД. Garcia и сор.<sup>220</sup> покажале дека раниот стадиум на супклиничка атеросклеротична болест, проценет преку интима медиа задебелувањето на каротидната артерија како репер, е негативно поврзана со дијастолни параметри кај здрави лица, без разлика на возраст и клинички карактеристики. Авторите сметаат дека поврзаноста на супклиничката атеросклероза и дијастолната функција најверојатно се должи на васкуларната функција, односно на редуцираната вазодилаторна резерва на епикардните коронарни крвни садови поради ендотелната дисфункција што може да се случува во отсуство на манифестна коронарна стеноза. Понатаму, атеросклерозата може да ја зголеми крутоста на главните артерии како што е аортата или каротидните артерии и да доведе до зголемување на послеоптоварувањето (afterload) на ЛК со негативни ефекти врз дијастолната функција.

Што се случува со дијастолните параметри за време на СЕ? Elsherbini<sup>78</sup> кај 60 пациенти со сомнеж за ангина пекторис извеле 2Д добутамин СЕ, ТДИ и коронарна ангиографија 1 месец по испитувањето со цел да утврдат како присуството и изразеноста на КАБ имаат влијание врз односот  $E/e'$  за време на стрес. Резултатите покажале дека кај пациентите со КАБ при максимален стрес



дошло до значајно намалување на вредноста на  $e'$ ,  $s'$  и зголемување на односот  $E/e'$  кој пропорционално расте со бројот на стенозирани коронарни артерии, што оди во прилог на директна корелација со изразеноста на миокардната исхемија. Авторите добиле висока сензитивност и специфичност за дијагноза на КАБ користејќи го односот  $E/e'$  како параметар. Ваквите резултати се во согласност со резултатите од нашата студија кои покажаа пораст на односот  $E/e'$  кај пациентите со КАБ и постоење на гранично значајна корелација на висината на односот и постоењето на повеќесадовна КАБ. Истовремено, овие резултати се во согласност со резултатите добиени од студиите на Tsougos и сор.<sup>79</sup> и Nyodo и сор.<sup>80</sup>, кои влошувањето на односот  $E/e'$  за време на добутамин СЕ го идентификуваат како сензитивен маркер за постоење на КАБ. Ваквите резултати се потврдени и во поголема добро дизајнирана студија на Nakajima и сор.<sup>82</sup>, кои извеле добутамин СЕ кај 221 пациенти над 40-годишна возраст? за евалуација на постоечка КАБ или сомнеж за нејзино постоење. Притоа, резултатите покажале дека симптомите и појавата на миокардната исхемија за време на СЕ биле директно и значајно поврзани со намалувањето на  $e'$  и зголемувањето на односот  $E/e'$ . Важно е да се напомене дека овие промени перзистирале и во раната фаза на опоравување што е важно, имајќи ги предвид ограничувањата во толкувањето при повисока срцева фреквенција (спојување на Е и А брановите). Се смета дека ДД кај пациентите со КАБ може да перзистира 30 минути, еден час, па дури и со денови по стрес тестот со оглед на тоа што повторувачката исхемија може да има кумулативен ефект кој се опишува како дијастолно зашметување (stunning) или исхемично помнење што води до задоцнета дијастолна релаксација и полнење поради регионалната крутост<sup>88,221,222</sup> Понатаму, Mansour и сор.<sup>223</sup> имале за цел да ја испитаат корелацијата помеѓу влошувањето на параметрите на дијастолна функција и појавата на миокардна исхемија за време на СЕ со физичко оптоварување за што испитале 191 пациент, а потврдата за реална исхемија ја направиле со испитување на КАКС со употреба на ангиографска компјутеризирана томографија. Резултатите покажале дека кај пациентите со миокардна исхемија на тестот доаѓа до зголемување на односот  $E/e'$  и дека промената од  $> 25\%$  (стрес-рест) е значајно поврзана со позитивна СЕ и абнормален КАКС. Пациентите без промени на дијастолната функција или со подобрување на

функцијата од мирување имале 91% негативна предиктивна вредност за нормален/неопструктивен наод на компјутеризираната ангиографија.

Во нашата студија, исто така, покажавме дека намалувањето на  $e'$  регистриран со ТДИ, е значајно поврзано со намалената брзина на движење на митралниот прстен (MAPSVa) земена како просек од обата зида, односно неговата промена за време на оптоварување, како и со намалување на ЛКЕФ, што претставува одраз на истовременото нарушување и на систолната функција. Дури и влошувањето на GLS% за време на оптоварување покажа корелација со нарушувањето на вредностите на трансмитралниот проток и децелерационото време кои ја отсликуваа ДД, што беше во согласност со објавените резултати од литературата<sup>74,220</sup>.

Секако мора да се споменат и можните извори на лажно позитивни или лажно негативни резултати. Така, редуцијата на брзината на  $e'$  може да се должи на влијанија на движењето на срцето, односно поради треперење на соседните сегменти. Понатаму, реално постои и неможност за проценката на трансмитралниот проток поради фузијата на Е и А бранот при забрзаната работа на срцето. Исто така, движењето на ЛК митрален прстен кон врвот на срцето е нехомоген кај здрави лица, што може да биде потенцирано во присуство на миокардна исхемија, но да не значи и поизразена КАБ<sup>82,220,224</sup>. Во проценката на КАБ мора да се споменат и влијанијата кои може да ги имаат присутните ризик-фактори како артериска хипертензија, дијабетес мелитус и ЛК хипертрофија, а кои може да придонесат кон зголемување на процентот на лажно позитивни резултати за време на СЕ.

Но сепак, најчеста причина за дијастолна дисфункција е хроничната хипертензија. Левокоморната хипертрофија и зголемената дебелина на сврзното ткиво се резултат на дијастолна дисфункција, која влијае на срцевата комплијанса. Затоа, направивме и анализа за влијанието на ризик-факторите за КАБ и нивната поврзаност со дијастолната функција на ЛК. Статистички значајно повисоката возраст беше поврзана со намалениот Е/А однос, намалената  $e'$  вредност и зголемениот Е/ $e'$  однос при максимално оптоварување, односно со влошувањето на дијастолната функција. Присуството на артериска хипертензија беше со гранична значајност поврзано со зголемениот Е/ $e'$  однос. Во студијата на Sara Hosseini<sup>225</sup> се покажало дека не постои значајна разлика во дијастолен бран (Е), на дијастолниот бран (А) и Е/А

кај пациенти со хипертензија во споредба со нормотензивни пациенти. До ваков резултат дошле и Verdecchia и сор.<sup>226</sup>, кои не пријавиле никаква значајна разлика во однос на E, A и E/A помеѓу хипертензивните пациенти и контролна група. Ние, исто така, не најдовме значајна разлика во доцната дијастолна брзина на митралниот анулус. Omten и сор. покажале извонредно пониско e' кај хипертензивни пациенти. Намалувањето на раната дијастолна брзина (e') се покажало во несоодветната релаксација, каде што се зголемува притисокот на полнење на ЛК<sup>227</sup>. E/e' соодносот е значително повисок кај хипертензивните пациенти отколку кај контролните. Nagueh и сор.<sup>228</sup> заклучиле дека E/e' е корисна како алатка за проценка на притисоките на полнење на ЛК, што ја комбинира ефикасноста на преносниот притисок и миокардна релаксација и е идентификувана како најдобар параметар за дијагноза во споредба со други доплер мерки<sup>22,161,226,229-231</sup>. Во однос на дијастолната функција, имало значајно намалување на E/A соодносот при максимален стрес кај пациентите отколку кај контролните групи; ова било слично на Lamb HJ и сор. кои откриле дека E/A соодносот се намалил при максимален стрес кај хипертензивните пациенти во однос на контролните<sup>232</sup>. Во нашата студија, E/e' соодносот покажа зголемување кај пациентите со хипертензија при максимален стрес отколку при одмор. Ова може да биде објаснето со податокот дека кај лица со нормална миокардна релаксација, E и e' се зголемуваат пропорционално, а односот E/e' останува стабилен или се намалува. Сепак, кај пациенти со оштетена миокардна релаксација, подобрувањето кај e' при стрес е многу помало од она на стапката на E, така што односот на E/e' се зголемува. Промената на функционалните податоци на систолната функција на левата комора, или подобро од нејзиното подобрување во мир до максимално оптоварување, е помалку изразена кај пациенти со ДМ, како и параметрите на дијастолна функција и нејзината промена со стрес беа речиси незначителни (малку зголемување на E/e' во ДМ), не можевме да го најдеме значајниот функционален маркер за да направиме разлика кај пациентите со и без ДМ.

### ***Влијание на ризик-факторите врз испитуваните параметри***

Во однос на ризик-факторите за КАБ, статистички значајно повисоката возраст беше поврзана со намалениот E/A однос, намалената e' вредност и зголемениот E/e' однос при максимално оптоварување, односно со

влошувањето на дијастолната функција, како и со зголемениот број сегменти со  $LS < 12\%$  како одраз на супклиничка систолна дисфункција.

Добро е познато дека возраста е еден од ризик-факторите за појава на ДД. Бројни механизми учествуваат во нејзината појава, а се поврзани со возраста; такви се: промени во структурата на миокардот и неговата намалена релаксација, односно зголемена крутост, крутоста и на артериите чијашто растегливост значајно се намалува и со тоа се зголемува периферниот отпор намалувајќи ја контрактилноста, зголемување на миокардната маса, зголемен придонес на преткоморната компонента на трансмитралниот проток, невроендокрини фактори и друго<sup>233-235</sup>. Поради тоа, честопати е тешко да се разграничи дали во основата на појавата на ДД влијае само возраста, или пак и други фактори како артериска хипертензија, ЛК хипертрофија, и/или КАБ<sup>236</sup>.

Присуството на артериска хипертензија беше со гранична значајност поврзано со зголемениот  $E/e'$  однос, што оди во прилог на објаснувањата дека хроничната артериска хипертензија доведува до ДД главно преку постоење на ЛК хипертрофија и/или зголемена миокардна крутост и дека дури и лесна активност ќе доведе до зголемување на крајно-дијастолниот волумен и следствено до пораст на ЛК притисок на полнење<sup>77,237,238</sup>. Вакви резултати се добиени во мала студија на Hosseini и сор.<sup>225</sup>, кои кај 30 хипертензивни пациенти со сочувана ЛКЕФ и 30 контролни пациенти извеле добутаминам СЕ. Така, авторите утврдиле дека кај хипертензивните пациенти за време на стрес доаѓа до значајно намалување на  $E/A$  односот, односно значајно зголемување на  $E/e'$  во споредба со контролните, што може да се должи на нарушена релаксација. Omten и сор.<sup>227</sup> покажале дека и редуцијата на  $e'$  бранот се случува во состојби на неадекватна релаксација. Исто така, во литературата покажано е дека постои инверзна релација помеѓу покачениот крвен притисок, особено дијастолниот, со големината на  $E$  бранот без оглед на постоење на ЛК структурни промени<sup>235,239</sup>. Понудени се два механизма за ваквите случувања, а тоа е со посредство на зголемено послеоптоварување (afterload) намалување на контракцијата и намалување на релаксацијата на ЛК. Ваквите сознанија само ја потврдуваат улогата на СЕ со употреба и на доплер во евалуацијата на пациентите со хипертензија.

Во нашата студија најдовме дека повисокиот индекс на телесна маса (BMI) беше статистички значајно поврзан со скратувањето на децелерационото

време при максимално оптоварување и со гранична значајност со зголемениот GLS% при напор и со значајност со бројот на сегменти со  $LS < 12\%$ , како одраз на супклиничка систолна дисфункција. Резултатите на повеќе студии покажуваат дека зголемената телесна тежина, односно поголемиот ВМІ е значаен предиктор на појавата и/или постоење на ДД<sup>240-242</sup>. Истовремено и неколку објавени студии покажуваат дека обезноста е поврзана со супклиничка ЛК дисфункција, што треба да се има предвид при толкувањето на резултатите во контекст на евентуално постоење на исхемична болест на срцето<sup>243,244</sup>.

И на крајот, тргнувајќи од фактот што промените на ЛК систолна функција или нејзиното подобрување од мирување до максимално оптоварување беа помалку изразени кај пациентите со дијабетес мелитус (ДМ), како што впрочем беа и параметрите на дијастолната функција и нивната промена со стрес, ние не можевме да најдеме сигнификантен функционален маркер со цел да направиме разлика помеѓу пациентите со и без ДМ. Ваквите резултати главно се разликуваа од нашите очекувања со оглед на тоа што пациентите со ДМ беа значајно постари, имаа почесто хипертензија и значајно повеќе нови или влошувачки САД, односно почесто имаа повеќесадовна КАБ и повисок Syntax скор.

Иако бројни студии укажуваат на улогата на дијастолниот стрес како предиктор на КАБ и нејзината прогноза<sup>165,166,245-247</sup> и кај пациентите со ДМ, ние не можевме да обезбедиме такви докази најверојатно поради малиот број пациенти со ДМ во нашата студија, отсуство на коронарна ангиографија кај сите пациенти, веројатно поради селектирана популација со добро контролирани ризик-фактори, како и влијанието на добро познатите технички фактори кои ја ограничуваат точноста на методот на TDI<sup>248</sup>. Исто така, резултатите од нашата студија се совпаѓаат со оние на Fang и сор.<sup>249</sup> кои детектирале нормален одговор на стрес кај пациентите со ДМ без значајна разлика од оној кај контролните пациенти, што авторите го припишуваат на раната фаза на дијабетична кардиомиопатија.

Понатаму, во нашата студија утврдивме дека скорот на САД не покажа вредности кои би ги разграничиле пациентите со ДМ во однос на другите, дури парадоксално покажа лесно зголемување кај пациентите без ДМ. За разлика од скорот на САД, глобалната лонгитудинална ЛК деформација (GLS%) кај пациентите со ДМ покажа значајно влошување при максимален стрес што

значајно се разликуваше во однос на оние без ДМ кај кои GLS% се подобруваше. Присуството на ДМ беше значајно поврзано со влошување на GLS% при максимален стрес, за разлика од скорот на САД каде ваква корелација отсутуваше со што се потврди дискриминирачката улога на ЛК деформација кај оваа популација. Како и да е, скорот на САД заедно со присуството на ДМ се покажаа како значајни предиктори за присуство на нова и/или влошување на постоечка КАБ за време на СЕ со сензитивноста и специфичноста на моделот од 64% и 80%, последователно.

Во литературата се објавени резултати од низа студии кои ја покажуваат прогностичката улога на СЕ кај пациентите со ДМ земајќи го предвид скорот на САД <sup>30,98,250-252</sup>. Значи, степенот на влошување на САД за време на СЕ, особено нивната повеќесадовна дистрибуција корелира со изразеноста на КАБ, што се совпаѓаше и со резултатите од нашата студија, но што е уште поважно, постои корелација со зголемената појава на несакани збиднувања, вклучително и смрт во следните години. Така, треба да се има на ум дека податоците од студиите<sup>30,253</sup> потенцираат дека, без оглед на негативните резултати од СЕ кои се базираат само на проценка на САД кај пациентите со ДМ, се поврзани со полоша прогноза поради што користењето на GLS% би требало да има предност. Иако ние не можевме да го потврдиме GLS% како независен предиктивен фактор за КАБ било кај пациентите со ДМ или без него, вредноста на GLS% при максимална СЕ се јавува како значаен дискриминаторен параметар за присуство на ДМ како и за поизразена КАБ, што е во согласност со наодите од студијата на Wierzbowska-Drabik и сор.<sup>202</sup> кои нашле поизразено влошување на GLS% кај пациентите со ДМ и КАБ како во мирување, така и при максимална СЕ во споредба со оние со КАБ, но без ДМ. Така, тие заклучиле дека КАБ и ДМ во комбинација имаат влошувачки ефект врз ЛК деформација. Исто така, Philouze и сор.<sup>254</sup> во нивната студија потврдија дека добутамин СЕ кај пациентите со ДМ ги демаскира функционалните нарушувања кои се манифестираат со промени во миокардната механика, а кои не можат главно да бидат детектирани во мирување кај асимптоматски пациенти со некомплицирани ДМ.

## ЗАКЛУЧОЦИ

1. Електрокардиографските промени, зголемувањето на крвниот притисок и срцевата фреквенција за време на добутамин или дипиридамол стрес-ехокардиографија (СЕ) се значајно поврзани со појавата на нови или влошувачки видни абнормални движења (САД) кај пациенти со или без коронарна артериска болест (КАБ), односно покачувањето на максималната срцева фреквенција за време на СЕ значајно корелираше со присуството на КАБ и со влошувањето на глобалната левокоморна (ЛК) лонгитудинална деформација (GLS%), односно со зголемениот број сегменти со деформација  $<12\%$  (LG $<12\%$ ). Електрокардиографските промени значајно почесто се јавуваат со зголемување на САД скорот со оптоварување.
2. Споредбата на параметрите кои претставуваат одраз на систолна функција пред и по оптоварување земени генерално покажа статистички незначаен пораст на ЛК ејекциона фракција по оптоварување, статистички значаен пораст на индексираниот ударен и минутен волумен, како и брзината на движењето на митралниот прстен во систола што се должеше на изборот на пациенти со сочувана ЛК систолна функција, релативно добриот капацитет на оптоварување и помалку изразената КАБ.
3. Анализата на параметрите на дијастолна функција за време на СЕ (дијастолен стрес) покажа дека промената на  $E/e'$  односот од мирување при напор покажа значаен пораст кај пациентите со КАБ, односно речиси да немаше промена кај пациентите без КАБ што оди во прилог на влошување на дијастолната функција кај оние со КАБ. Но, дијастолната дисфункција за време на СЕ не се покажа како независен предиктор ниту за постоење/влошување, ниту за изразеност на КАБ.
4. Анализа на големината на САД скорот при максимално оптоварување и неговата промена во однос на изразеноста на КАБ, поделена како едносадовна и повеќесадовна КАБ покажа дека САД скорот при максимално оптоварување достигнува статистички значајно најголема вредност кај пациентите со повеќесадовна КАБ. Анализата покажа дека САД скор при максималното оптоварување се јавува како независен предиктор за постоење/влошување на КАБ, со многу, многу, многу висок ризик. За овој параметар во откривањето на

постоење/влошување на КАБ се доби оптимална сензитивност од 60% и специфичност од 75%.

**5.** Независната предиктивна вредност на САД скорот за постоење/влошување на КАБ значајно се зголемува доколку се земе предвид и присуството на дијабетес мелитус како ризик-фактор. Притоа, ризикот за постоење/влошување на КАБ е 375 пати поголем доколку САД скорот е поголем, односно речиси 4 пати поголем доколку пациентот има дијабетес мелитус. Овие два параметра ги зголемија сензитивноста и специфичноста во откривањето на постоење/влошување на КАБ, така што се доби сензитивност од 64% и специфичност од 80%.

**6.** Влошувањето (порастот) на САД скорот при максимално оптоварување има значајна позитивна корелација со присуството и изразеноста на КАБ, големината на Syntax скорот како одраз на комплексноста на КАБ, како и со бројот на коронарни артерии со присутни плаки.

**7.** Зголемениот САД скор при максимално оптоварување се јави како независен предиктор за присуство на повеќесадовна КАБ. Притоа за секоја 0,1 единица зголемување на САД скорот ризикот за постоење на повеќесадовна КАБ е поголем за 2,1%.

**8.** Глобалната ЛК систолна лонгитудинална деформација (GLS%) како и бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од <12% при максимално оптоварување покажуваше почесто влошување, односно зголемување на бројот кај пациентите со КАБ во споредба со оние без неа, што се потврди и во постоење на значајни корелации помеѓу нив.

**9.** Резултатите покажаа дека присуство на новооткриена или влошена КАБ е значајно поврзано (корелира) со влошена (намалена, позитивизирана) GLS% по максимално оптоварување и со Бр. сег. LS<12%, а повеќесадовната КАБ беше значајно поврзана со влошувањето на GLS% и со поголемиот број сегменти со LS<12%. Истовремено, повисокиот Syntax скор беше статистички значајно поврзан со влошена (намалена, позитивизирана) GLS% по максимално оптоварување.

**10.** Ризикот за постоење/влошување на КАБ беше 1,2 пати поголем доколку при максимално оптоварување дојдеше до позитивизирање, влошување на GLS% и 0,02 пати поголем доколку дојде до промена (пораст) на САД скорот.



**11.** Присуството на плака на коронарните артерии, односно поголемиот број коронарни крвни садови со плаки беа статистички значајно поврзани со влошената (намалена, позитивизирана) GLS% при максимално оптоварување, односно со зголемениот број сегменти со  $LS < 12\%$  при максимално оптоварување.

**12.** Во однос на постоење на повеќесадовна КАБ, анализата покажа дека за секој еден процент зголемување (влошување) на GLS% ризикот за постоење на повеќесадовна КАБ е поголем за 0,06% и за секоја единица зголемување (влошување) на промената на САД скорот ризикот за постоење на повеќесадовна КАБ е поголем за 1,3%.

**13.** И додека анализата во нашето испитување покажа дека проценката на GLS% има идентична сензитивност (60%) и специфичност (75%) како и проценката на САД, ставањето на обете варијабли во предиктивен модел ја зголеми сензитивноста (75%), додека специфичноста остана речиси иста (70%), со што дефинитивно ја потврдивме дополнителната позитивна улога на ЛК лонгитудинална деформација во толкувањето на резултатите од СЕ.

**14.** Претставени сите модели заедно во предикцијата на постоење/влошување на КАБ при изведување на фармаколошка СЕ покажаа дека најдобра оптимална специфичност имаше моделот кога скорот на САД и присуството на дијабетес мелитус се земаа како независни предиктори, а највисока сензитивност имаше моделот во кој како независни предиктори се појавија промената на САД скорот со оптоварување и вредноста на GLS% при максимално оптоварување.

**15.** Анализата на двата независни предиктора за појава/влошување на КАБ покажа дека GLS% има поголема сензитивност (да открие постоење на КАБ), а САД скорот поголема специфичност (да отфрли постоење на КАБ).

**16.** Како cut-off вредности со оптимална сензитивност и специфичност за постоење/влошување на КАБ се одвоија:

– За **САД скорот при максимално оптоварување, cut-off вредноста е 1,14** која дава сензитивност од 60% и специфичност од 68%. Тоа се најмалку 2 сегменти со хипокинезија (скор 2) во 17-сегментен модел.

– За **GLS% при максимално оптоварување, cut-off вредноста е -13,95% (-14,0%)** која дава сензитивност од 60% и специфичност од 73%.

– **За делта САД скор при максимално оптоварување, cut-off вредноста е -0,05** која дава сензитивност од 45% и специфичност од 66%.

17. Иако нашата студија немаше за цел одредување на сензитивноста и специфичноста на употребените стресори, со оглед на веќе валидизирани и прифатени проценти од литературата, сепак, го добивме следново: добутаминот е стресор кој значајно предизвикува влошување на САД скорот при максимално оптоварување кај пациентите со КАБ и е значајно поврзан со зголемениот број сегменти со лонгитудинална деформација на ЛК од <12%, односно со пораст на ЛК притисок на полнење (E/e') со што го прави и тестот позитивен. Од друга страна, пак, изгледа дека дипиридамолот е јак коронарен вазодилатор кој значајно не ја зголемува побарувачката за кислород на миокардот и исто така е моќен исхемичен стресор.

### ***Клиничка импликација***

Медицинските техники никогаш не се статични. Со секоја нова напредната технологија, ние ги упатуваме пациентите на различни патишта. Со секој напреднат чекор се среќаваме со дилема: како и кога да се аплицира новата клиничка алатка.

За новите техники мора да се одговори на три основни прашања:

1. Кај кои пациенти да ги употребиме?
2. Како може добиените податоци да ги интегрираме во веќе познатите факти?
3. Развој и интегрирање на стандардните тестови, како и до кој степен; мора да се етаблираат идеите и да имаат практична употреба со новите техники.

Многу поранешни студии покажуваат дека техниката за миокардната деформација може да идентификува ризичен пациент со суспектен акутен коронарен синдром без специфични ЕКГ промени или абнормалности во миокардните ензими<sup>255</sup>. Техниката може да даде проценка кај оние пациенти каде со око не може да се процени или визуелизира патолошката промена. Иако е прерано да се прифати безрезервно примената на ЛК деформација, сепак, изгледа постојат доволно податоци коишто укажуваат дека таа повремено може да го најде своето место и во секојдневната практика при изведување на СЕ, надвор од нејзината примена само како субјект за истражување.

Стрес тестот со физичко оптоварување останува најпопуларен, најценет и најмногу изведуван метод за провокација на миокардна исхемија. Меѓутоа, изведувањето на физичкото оптоварување многу зависи од мотивацијата на пациентите и способноста да се направи. Ехокардиографските стрес тестови со дипиридабол и добутамин даваат можност да се индуцира и детектира миокардна исхемија и може да послужат како замена за физичко оптоварување кај пациенти кои не можат или се слабо мотивирани соодветно да го изведат физичкото оптоварување. Накратко, иако фармаколошката СЕ е добро потврдена и ефективна дијагностичка и прогностичка алатка, потенцијалните ограничувања околу квалитетот на сликата и потпирањето врз експертско толкување може да ја оспорат дијагностичката точност за откривање на исхемија. Покрај воспоставените техники, како што се употребата на контраст за подобрување на визуелизацијата, примената на квантитативните техники, како што е проценка на деформацијата, може да ја подобри веродостојноста и репродуктивноста на СЕ, овозможувајќи квантификација на регионалната миокардна функција, со што се намалува зависноста од експертските толкувања. Деформационите слики добиени со ТДИ или STE методи можат да се интегрираат во фармаколошките СЕ протоколи, чијашто цел е откривање на присуството на КАБ и/или стрес-индуцирана исхемија, како и зашметен, хиберниран или оштетен миокард<sup>100</sup>.

Крајниот одговор секако е на средина помеѓу старото и новото, балансирајќи меѓу сивните движења со дополнителни информации од деформацијата со цел да се постигне семиквантификација. Во секојдневната клиничка практика, каде третманот на пациентите не е само наука туку и уметност, додавајќи боја на само црното или само белото, дава една друга димензија на носењето конечна одлука<sup>90</sup>.

### **Безбедност**

Безбедноста на кој било дијагностички тест е главен проблем при одлучувањето за неговата практичност и економичност. Безбедносниот профил на ехокардиографскиот стрес тест зависи од тоа каков стресор се употребува. Физичкото оптоварување е најбезбеден стресор, како што се покажало кај најголемиот примерок пациенти - долготрајно искуство од стрес тестот со електрокардиограм<sup>256</sup>. Смртноста е со инцидентна стапка од 1 на 10.000

тестирања. Поголеми ефекти опасни по живот (миокарден инфаркт, коморна фибрилација, опстојувачка коморна тахикардија, мозочен удар) се појавуваат кај отприлика 1 од 6.000 пациенти, забележани во Интернационалниот регистар за стрес-ехокардиографија – пет пати помалку отколку ехокардиографијата со дипиридабол и десет пати помалку отколку ехокардиографијата со добутамин. Во студијата на Beleslin<sup>173</sup> се направени анализи на споредба на стрес-ехокардиографија изведена со динамично оптоварување, добутамин и дипиридабол. Стапката на несакани појави била највисока за време на тестот со добутамин ( $p < .01$ ). Вообичаени несакани дејства за фармаколошките стрес тестови се појавиле кај помалку од 20% од пациентите и вклучувале зацрвенување, главоболка и отежнато дишење. Пациентите добро ги поднеле сите симптоми и симптомите биле оценети како благи. Сите симптоми и електрокардиограмски нарушувања запреле речиси веднаш по прекилот на инфузија со добутамин и на ниту еден од пациентите не му била потребна дополнителна терапија. Varga и сор<sup>257</sup> објавиле регистар за компликации при изведување на стрес-ехокардиографија. Имале за цел да ја проценат безбедноста на различни стрес-ехокардиографски модалитети во „реалниот свет“. Од февруари 1998 до јануари 2004 година, бил дистрибуиран едноставен писмен прашалник до лабораториите за ехокардиографија ширум светот, познати за извршување на СЕ. Биле следени појави на следните големи компликации при нејзино изведување: опстојувачка коморна тахикардија, коморна фибрилација, миокарден инфаркт, преткоморно-коморен блок од трет степен, тешка хипотензија која бара терапија, срцева асистолија, срцева руптура, мозочен удар и смрт. Вкупно биле анализираи 85.997 пациенти. Динамично оптоварување се користело кај 26.295 случаи, добутамин во 35.103 и дипиридабол во 24.599 случаи. Животозагрозувачки компликации биле пријавени кај 86 случаи: за време на динамично оптоварување кај 4 пациенти (стапка на збиднување 1 во 6.574), при инфузија на добутамин (мала доза за одржливост и/или голема доза за исхемија) кај 63 пациенти (стапка на збиднување 1 во 557), и за време на тестирање на дипиридабол кај 19 пациенти (стапка на збиднување 1 во 1.294). Од 86 пациенти со компликации, 5 починале за време на добутамин стрес тестирање (коморна фибрилација,  $n = 2$ , срцева руптура,  $n = 3$ ) и 1 по тестирање на дипиридабол (кардиоген шок). Како заклучок од ова иследување произлегло дека СЕ е сигурен метод во реалниот

свет, но може да се појават сериозни компликации. Динамичното оптоварување се чини побезбедно од фармаколошкиот стрес и дипиридамол посигурен од добутамин, најверојатно поради предизбор.

### ***Перспективи***

Долго време, подрачјето на стрес ехото (СЕ) се фокусираше на коронарна артериска болест (КАБ)<sup>258,259</sup>. Во последните 10 години, СЕ екстремно многу се проширила и пронашла различна примена<sup>259,260</sup>. Од еден приод еднаков за сите (сидните движења со 2Д ехокардиографија кај пациенти со позната или суспектна КАБ), полето забележало континуирано напредување во современи лаборатории кои користат разновидни технологии коишто го опфаќаат целиот спектар на сериозни заболувања кај пациенти (од елитни атлетичари до пациенти во краен стадиум на срцева слабост) и возрасти (од деца со конгенитално срцево заболување, до постари со стеноза на аорта). Сето ова претставува предизвик. Исто така, ова претставува и можност бидејќи денеска СЕ има неспоредлива предност на економска одржливост, нема зрачење, преносливост и непостојаност, што го прави особено привлечен метод во ова време на зголемени општествени грижи за трошоците на снимањето на срцето и долготрајните ризици поради јонизирачкото зрачење<sup>261</sup>.

„Стрес ехо 2020“<sup>262</sup> е потенцијално, мултицентрично, интернационално истражување кое вклучува повеќе од 100 СЕ лаборатории со краткорочни, среднорочни и долгорочни цели: 1) Во краток рок (12 месеци) да создаде културолошка, дигитална и научна инфраструктура која поврзува големи, акредитирани СЕ лаборатории кои делат заеднички критериуми на индикација, изведба, известување и складирање на снимките на СЕ; 2) Среднорочни цели (2 до 3 години) кои треба да обезбедат безбедност, изводливост и исход на податоците во дијагностичките полињата каде има малку докази: контрактилна резерва за предвидување на срцева ресинхронизација или одговор на медицинска терапија; стрес Б-линии на срцева слабост; хипертрофична кардиомиопатија; срцева слабост со сочувана ЛКЕФ; функција на митралниот залисток и залисток на аортата по перкутана замена на залистокот на аортата или негово хируршко имплантирање; контрактилна резерва на коригираната Tetralogia Fallot. 3. Долгорочните цели (на крајот од петгодишниот проект) се да се воспостави платформа за идните

проспективни, рандомизирани студии со одредени интервенции за одредени болести врз основа на резултатите на СЕ.

Истиот концептуален и оперативен образец на СЕ 2020 бил зададен и спроведен пред речиси 30 години, на почеток на ерата на СЕ, кога италијанските мултицентрични истражувања од првата генерација обезбедиле уникатен доказ за употребата на истражувањето на фармаколошко тестирање со дипиридамол (EPIC; Echo-Persantine International Cooperative) и со добутамин (EDIC; Echo-Dobutamine International Cooperative) за дијагноза на КАБ. Тие обрнувале внимание на клучните аспекти на стрес тестирањето како што се безбедноста и прогностичката вредност кај специфични подгрупи на пациенти<sup>263-266</sup>. Од 1992 до 2012 биле објавени преку 30 статии од мултицентричната мрежа во (добро) индексирани списанија, и што е уште поважно, тие резултати многу брзо ја оформиле клиничката практика и научните упатства<sup>61,62</sup>, бидејќи полесно е да се смени практиката кога тој што придонел за правење на негова/нејзина лабораторија има докази. Во овој образец, ќе се следи истата парадигма и денес со СЕ 2020. Во тоа време, главниот фокус бил на КАБ, а денес на условите надвор од КАБ. Вчера, клучниот знак биле САД со 2-Д ехокардиографија, а денес палета на дијагностички маркери за конкретна болест (од Б-линии со ултразвук на бели дробови до коронарна проточна резерва со пулсирачки доплер). Во тоа време, оние што први ја прифатиле главно биле заинтересирани поради научни цели, а денес речиси секоја лабораторија може да игра улога, и е мотивирана од клинички интерес за да сподели искуства и стандардизира јазици во широкото либерализирано поле<sup>262</sup>. Вчера, водечката сила и главниот тим на истражувачи доаѓале од истражувачки институти (Италијански национален совет за истражување) со директен приод, од истражувачка визија, а денес од научни здруженија (Италијанско здружение за ехокардиографија) поврзувајќи ги сите заинтересирани клинички кардиолози со инклузивен приод кој генерира индиректни стратегии, каде што секоја различна експертиза се додава во заедничката интелектуална архитектура.<sup>262</sup> Начелото на првата и втората генерација истражувања е исто. Pícano вели:<sup>262</sup> „Како научници и како доктори треба повеќе да дејствуваме врз основа на ефективност, реални податоци од реални пациенти, реални доктори и реални проблеми отколку на објавени

ефикасни податоци во идеални услови, кои не се секогаш реален показател за вистинскиот живот“.

Инаку, истражувањето СЕ 2020 официјално започнало истиот ден кога американскиот поет и пејач Боб Дилан добива Нобелова награда за литература во декември 2016 – и можеби истото важи и за СЕ „времињата се менуваат“. СЕ 2020 ќе ги координира и канализира напорите на ехокардиографското општество за да ја одржи СЕ на местото на кое се наоѓа сега и да се придвижи надвор од КАБ и над регионалните абнормалности на движење на сидот, пополнувајќи ги дупките во моменталното/сегашното поле на СЕ кое е сиромашно со докази: „Линијата е повлечена, насоката е зададена. Бавниот сега, ќе стане брз подоцна, исто како што сегашноста ќе стане минато, редот брзо бледнее. И првиот сега, подоцна ќе биде последен, бидејќи времињата се менуваат“<sup>262</sup>.

## Кратенки употребени во текстот

|  |   |
|--|---|
| a' - брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен   | САД - скор индекс-скор индекс на сидни абнормални движења   |
| АКЕИ - ангиотензин - конверирачки ензим инхибитор  | IVRT - Isovolumic relaxation time (времетраење на изоволуметриската релаксација)                        |
| АРБ - ангиотензин рецептор блокатор  | КА - коронарни артерии  |
| АСА - ацетил-салицилна киселина  | КАБ - коронарна артериска болест  |
| АСЕ - American Society of echocardiography   | КВЗ - кардиоваскуларни заболувања   |
| ББ - бета-адренергичен блокатор  | КДВ - крајно-дијастолен волумен   |
| ВМI - body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) - индекс на телесна маса  | 28 ККБ - калциум канал блокатор   |
| BSA - body surface area - површина на тело   | КПд - дијастолен крвен притисок   |
| GLS - global longitudinal strain (глобална лонгитудинална деформација)   | КПс - систолен крвен притисок   |
| Делта ( $\Delta$ ) - разлика помеѓу вредноста пред и по оптоварување   | КСВ - крајно-систолен волумен   |
| ДМ - дијабетес мелитус   | КСТ - коронарен стрес тест  |
| Dob - добутамин  | КТ - компјутеризирана томографија   |
| DT - децелерационо време на трансмитралниот проток на рано полнење   | LAD - лева предна десцендентна коронарна артерија   |
| Дур - дипиридабол  | LDL - холестерол - Low-Density Lipoprotein  |
| Е - брзина на трансмитралниот проток на рано полнење   | left main - главна коронарна артерија   |
| e' - брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен  | ЛК - лева комора  |
| Е/А - однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење                                    | ЛКЕФ - ЛК ејекциона фракција  |
| EDRF - ендотелен релаксирачки фактор   | ЛККДд - левокоморна крајна димензија во дијастола   |
| Е/е' - однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано движење на митралниот прстен | ЛККДс - левокоморна крајна димензија во систола   |
| ЕКГ - електрокардиограм  | ЛП - лева преткомора  |
| САД - сидни абнормални движења   | ЛПВИ - левопреткоморен волумен индексирани за површина на телото  |
|  | MAPSV - (mitral annular plane of systolic velocity) - брзина на движење на митралниот прстен во систола |
|  | МЕТs - количество на изведена работа изразено во метаболички единици                                    |
|  | МИ - миокарден инфаркт  |
|  | МКП - меѓукоморна преграда  |



|  |   |
|--|---|
| MPI - миокардна перфузиона<br>визуелизација                                    | 4C - четиришуплински (chamber)<br>апикален пресек |
| MRA - минералокортикоид рецептор<br>блокатор                                   | 2C - двошуплински (chamber)<br>апикален пресек    |
| MRI - Magnetic resonance imaging   |   |
| PET - Positron emission tomography<br>(позитрон емисиона<br>томографија)       |   |
| ПСС - постсистољното скратување  |   |
| PW - доплер - Pulsed Wave доплер   |   |
| RCA - десна коронарна артерија   |   |
| s' - лонгитудинално систолно<br>скратување                                     |   |
| СМР - срцева магнетна резонанца  |   |
| SPECT - Single - photon емисиона<br>компјутеризирана томографија               |   |
| STE - speckle tracking<br>echocardiography                                     |   |
| СТЕ - стрес - ехокардиографија   |   |
| strain - регионално миокардна<br>деформација                                   |   |
| strain rate - брзина на деформација  |   |
| СФ - срцева фреквенција  |   |
| ТДИ - ткивен доплер (Tissue Doppler<br>Imaging)                                |   |
| УВ - ударен волумен  |   |
| HDL холестерол - High - Density<br>Lipoprotein                                 |   |
| ХОББ - хронична опструктивна<br>белодробна болест                              |   |
| ХТА - артериска хипертензија   |   |
| CASS класификација - (Canadian<br>Cardiovascular Society grading of<br>angina) |   |
| CI- cardiac index (срцев индекс) -<br>индексиран минутен волумен               |   |
| СТА - коронарна компјутеризирана<br>ангиографија                               |   |
| Сх - циркумфлексна артерија  |   |
| CCS - Canadian Cardiovascular Society  |   |
| WPW - Wolff - Parkinson - White  |   |
| 3C - надолжен тришуплински<br>(chamber) апикален пресек                        |   |

## ЛИТЕРАТУРА

1. Seidel D. Significance of risk factors. In: *Atherosclerosis Reviews*. New York: Raven Press, 1993; 25:293-9
2. Pearson T, Rapaport E, Crigui M et al. Optimal risk factor management in the patient the patient after coronary revascularisation: a statement for health care professionals from American Heart association. *Circulation* 1994; 90:3125-33
3. Roberts W, Brewer B, Hirsh J et al. Atherothrombosis. *Am J Cardiol* 1995; 23: 6-97
4. Libby P. molecular basis of acute myocardial syndromes. *Circulation* 1995; 91; 2844-9
5. Aviram M. Modified forms of low density lipoprotein and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993; 98:1
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2012; 33:1635-701.
7. Георгиевска-Исмаил Љ. Коронарна артериска болест. Превенција, дијагноза и третман. Скопје: Форум, 2004.
8. Flachskampf FA, Daniel WG. Cardiac imaging in the patient with chest pain: echocardiography. *Heart* 2010; 96:1063-72.
9. Otto CM. Clinical textbook of echocardiography, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J-Cardiovasc Imag* 2015; 16:233-71.
11. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. 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; 18:1440-63.
12. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7:79-108.
13. Tennant R, Wiggers CJ. The effect of coronary artery occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935; 12:351.
14. Gallagher KP, Matsuzaki M, Osakada G, et al. Effect of exercise on the relationship between myocardial blood flow and systolic wall thickening in dogs with acute coronary stenosis. *Circ Res* 1983; 52:716-729.
15. Nihoyannopoulos P, Vanoverschelde JL. Myocardial ischemia and viability. The pivotal role of echocardiography. *Eur Heart J* 2011; 32:810-9.
16. Picano E. Stress echocardiography, 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1997.
17. Chang SM, Hakeem A, Nagueh SF. Predicting clinically unrecognized coronary artery disease: use of two-dimensional echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2009, 7:10.
18. Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, Roelandt JR. Significance of resting wall motion abnormalities in 2-dimensional echocardiography in patients without previous myocardial infarction referred for pharmacologic stress testing. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13:1-8.
19. Montalescot G, Sechtem U, Achenbac, et al. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34:2949-3003
20. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, et al. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24: 532-40.
21. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE Recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J-Cardiovasc Imag* 2012; 13: 1-46.
22. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:107-133.
23. Nishimura RA, Tajik J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinicians's Rosetta stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:8-18.
24. Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, et al. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1819-26.
25. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, et al. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the clinical applications of ultrasonic contrast agents in echocardiography. *J Am*

- Soc Echocardiogr* 2008;21:1179-201.
26. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on methodology and indications. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:277-313.
  27. Derumeaux G, Ovize M, Loufoua J, et al. Doppler tissue imaging quantitates regional wall motion during myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1998;97: 1970-7.
  28. Bolognesi R, Tsialtas D, Barilli AL, et al. Detection of early abnormalities of left ventricular function by hemodynamic, echo-tissue Doppler imaging, and mitral Doppler flow techniques in patients with coronary artery disease and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:764-72.
  29. Hoffmann S, Mogelvang R, Olsen NT, et al. Tissue Doppler echocardiography reveals distinct patterns of impaired myocardial velocities in different degrees of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:544-9.
  30. Hoffmann S, Jensen JS, Zeeberg A, et al. Tissue Doppler echocardiography improves the diagnosis of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Eur Heart J-Cardiovasc Imag* 2012; 13: 724-9.
  31. Agarwal R, Goasin P, Kirkpatrick JN, et al. Tissue Doppler imaging for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound* 2012, 10:47.
  32. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: Fundamentals and clinical applications.
  33. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle-tracking echocardiography. A new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med* 2011; 30:71-83
  34. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: Ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1313-27.
  35. Blessberger H and Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010; 96:716-22.
  36. Gorcsan III J, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1401-13.
  37. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging* doi 10.1007/s10554-007-9286-9
  38. Hoit BD. Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:179-90.
  39. Jamal F, Sutherland GR, Weidemann F, et al. Can changes in systolic longitudinal deformation quantify regional myocardial function after an acute infarction? An ultrasonic strain rate and strain study. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:723-30.
  40. Liang HY, Cauduro S, Pellikka P, Wang J, Urheim S, Yang EH, Rihal C, Belohlavek M, Khandheria B, Miller FA, Abraham TP. Usefulness of two-dimensional speckle strain for evaluation of left ventricular diastolic deformation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;98:1581-6.
  41. Choi JO, Cho SW, Song YB, et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:695-701.
  42. Nucifora G, Schuijf JD, Delgado V, et al. Incremental value of subclinical left ventricular systolic dysfunction for the identification of patients with obstructive coronary artery disease. *Am Heart J* 2010;159:148-57.
  43. Park YH, Kang SJ, Song JK, et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:262-7.
  44. Roes SD, Mollema SA, Lamb HJ, et al. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2009; 104:312-7.
  45. Singh J, Kannan A, Saleh A, Abidov A. Diagnostic accuracy of 2D-speckle tracking echocardiography for detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. Downloaded From: <http://content.onlinejacc.org/> on 04/06/2015
  46. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/ SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475-97.
  47. Florian A, Jurcut R, Ghingina C, Bogaert J. Cardiac magnetic resonance imaging in ischemic

- heart disease: a clinical review. *J Med Life* 2011; 14:330-45.
48. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108: 1263-77.
  49. Георгиевска-Исмаил Љ. Асимптоматска миокардна исхемија, ед. Форум: Скопје, 2000.
  50. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32:1316-30.
  51. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:873-934.
  52. Gibbons RJ, chair et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing. *Circulation* 2002; 106:1883-92.
  53. Weiner DA, McCabe C, Hueter DC, et al. The predictive value of anginal chest pain as an indicator of coronary disease during exercise testing. *Am Heart J* 1978;96:458-62.
  54. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med* 2005;353:1889-98.
  55. Kim ES, Ishwaran H, Blackstone E, Lauer MS. External prognostic validations and comparisons of age- and gender-adjusted exercise capacity predictions. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1867-75.
  56. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:849-53.
  57. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000;284:1392-8.
  58. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011;124:1239-49.
  59. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* 1987;59:23C-30C.
  60. Gaemperli O, Luscher TF, and Bax JJ. View point: what should the future design of clinical imaging studies be? *Eur Heart J* 2013;34:2432-5.
  61. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, et al. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. *J Am Soci Echocardiogr* 2007; 20:1021-41.
  62. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9:415-37.
  63. Picano E, Molinaro S and Pasanisi E. The diagnostic accuracy of pharmacological stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound* 2008, 6:30.
  64. Quinones M, Verani M, Haichin R, et al. Exercise echocardiography versus 201Tl single- photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease: analysis of 292 patients. *Circulation* 1992;85:1217-8.
  65. Marwick T, D'Hondt A, Baudhuin T, et al. Optimal use of dobutamine stress for the detection and evaluation of coronary artery disease: combination with echocardiography or scintigraphy, or both? *J Am Coll Cardiol* 1993;22:159-67.
  66. Fleischmann K, Hunink M, Kuntz K, Douglas P. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;280:913-20.
  67. Schinkel A, Bax J, Geleijnse M, et al. Noninvasive evaluation of ischemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789-800.
  68. Smart S, Bhatia A, Hellman R, et al. Dobutamine-atropine stress echocardiography and dipyridamole sestamibi scintigraphy for the detection of coronary artery disease: limitations and concordance. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1265-73.
  69. Mahajan N, Polavaram L, Vankayala H, et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart* 2010;96:956-66.
  70. Peteiro J, Pinon P, Perez R, et al. Comparison of 2- and 3-dimensional exercise echocardiography for the detection of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 959-67.
  71. Varnero S, Santagata P, Pratali L, Basso M, Gandolfo A, Bellotti P. Head to head comparison of 2D vs real time 3D dipyridamole stress echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:31.
  72. Marwick TH. Quantitative techniques for stress echocardiography: Dream or reality? *Eur J Echocardiogr* 2002; 3:171-6.
  73. Pasquet A, Armstrong G, Rimmerman CM, Marwick TH. Correlation of myocardial Doppler velocity response to exercise with independent evidence of myocardial ischemia by dual isotope

- single photon emission computed tomography. *Am J Cardiol* 2000; 85: 536-42.
74. Galderisi M, Rapacciuolo A, Yadollahi M. Tissue doppler imaging in the assessment of myocardial systolic and diastolic functions in patients with stable angina pectoris. *Rev Clin Med.* 2014;1:125-30.
  75. Badran HM, Elnoamany MF, and Seteha M. Tissue velocity imaging with dobutamine stress echocardiography—A quantitative technique for identification of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:820-31.
  76. Zagatina A, Zhuravskaya N, Kotelnikova A. Application of tissue Doppler to interpretation of exercise echocardiography: diagnostics of ischemia localization in patients with ischemic heart disease. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:463-9.
  77. Burgess M, Jenkins C, Sharman J, et al. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *Am J Cardiol* 2006;47:1891-900.
  78. Elsherbiny IA. The significance of E/E' to detect coronary artery disease during dobutamine stress echocardiography. *Egyptian Heart J* 2012;64:21-6.
  79. Tsougos E, Elias L, Panou F, et al. Exercise-induced changes in E/E' ratio in patients with suspected coronary artery disease. *Cor Artery Dis* 2008;19:405-11.
  80. Hyodo E, Hirata K, Hirose M, et al. Clinical use of Doppler echocardiography and Doppler tissue imaging in the estimation of myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:331-6.
  81. Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise. *Circ Cardio Imaging* 2010;3:149-56.
  82. Nakajima Y, Kane GC, McCully RB, et al. Left ventricular diastolic filling pressures during dobutamine stress echocardiography: relationship to symptoms and ischemia. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:947-53.
  83. Pislaru R, Bruce P, Anagnostopoulos L, et al. Ultrasound strain imaging of altered myocardial stiffness: stunned versus infarcted reperfused myocardium. *Circulation* 2004;109:2905-10.
  84. Abraham T, Belohlavek M, Thomson H, et al. Time to onset of regional relaxation: feasibility, variability and utility of a novel index of regional myocardial function by strain rate imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1531-7.
  85. Voigt J, Nixdorff U, Bogdan R, et al. Comparison of deformation imaging and velocity imaging for detecting regional inducible ischemia during dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25:1517-25.
  86. Merli E, Sutherland G. Can we quantify ischemia during dobutamine stress echocardiography in clinical practice? *Eur Heart J* 2004;25:1477-9.
  87. Yip G, Khandheria B, Belohlavek M. Strain echocardiography tracks dobutamine-induced decrease in regional myocardial perfusion in nonocclusive coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1664-71.
  88. Williams RI, Payne N, Phillips T, D'hooge J, Fraser AG. Strain rate imaging after dynamic stress provides objective evidence of persistent regional myocardial dysfunction in ischaemic myocardium: regional stunning identified? *Heart* 2005;91:152-60.
  89. Voight JU, Exner B, Schmiedehausen K, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003;107:2120-26.
  90. Argyle RA and Ray SG. Stress and strain: double trouble or useful tool? *Eur J Echocardiogr* 2009;10:716-22.
  91. Lowenstein J, Darú V, Amor M, et al. Simultaneous Analysis of Two-Dimensional Strain, Coronary Flow Reserve and Wall Motion during Dipyridamole Stress Echocardiography. Comparative Outcomes. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:499-506.
  92. Reant P, Labrousse L, Lafitte S, et al. Experimental validation of circumferential, longitudinal, and radial 2-Dimensional strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:149-57.
  93. Caballero L, Lan P. Exercise 2D Strain Echocardiography: Is it Feasible? *Rev Argent Cardiol* 2014;82:83-4
  94. Ingul CB, Stoylen A, Slordahl SA, et al. Automated analysis of myocardial deformation at dobutamine stress echocardiography: an angiographic validation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1651-9.

95. Hanekom L, Cho G-Y, Leano R, et al. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *Eur Heart J* 2007;28:1765-72.
96. Yu Y, Villarraga HR, Saleh HK, et al. Can ischemia and dyssynchrony be detected during early stages of dobutamine stress echocardiography by 2-dimensional speckle tracking echocardiography? *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:95-102.
97. Ng ACT, Sitges M, Pham PN, et al. Incremental value of 2-dimensional speckle tracking strain imaging to wall motion analysis for detection of coronary artery disease in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Am Heart J* 2009;158:836-44.
98. Celutkienė J, Zakarkaite D, Skorniakov V, et al. Quantitative approach using multiple single parameters versus visual assessment in dobutamine stress echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound* 2012, 10:31.
99. Bijmens B, Claus P, Weidemann F, et al. Investigating cardiac function using motion and deformation analysis in the setting of coronary artery disease. *Circulation* 2007;116:2453-64.
100. Joyce E, Delgado V, Bax JJ, Marsan NA. Advanced techniques in dobutamine stress echocardiography: focus on myocardial deformation analysis. *Heart* 2015;101:72-81.
101. Kodali V, Saha SK, Parcham-Azad K, et al. Additive value of 2d speckle tracking strain to dobutamine stress echocardiography for improving sensitivity of detecting coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (Suppl 14):E767.
102. Hwang HJ, Lee HM, Yang IH, et al. The Value of Assessing Myocardial Deformation at Recovery after Dobutamine Stress Echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound* 2014;22:127-33.
103. Yamada A, Luis SA, Sathianathan D, et al. Reproducibility of regional and global longitudinal strains derived from two-dimensional speckle-tracking and doppler tissue imaging between expert and novice readers during quantitative dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:880-7.
104. Caniggia C, Amor M, Lowenstein Haber D, et al. Feasibility and value of global and regional 2d strain during exercise stress echocardiography. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:102-8.
105. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2003;108:1404-18.
106. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, et al. Diagnostic accuracy of rest/ stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006;13:24-33.
107. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, et al. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:603-13.
108. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999;99:763-70.
109. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:126-40.
110. Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijff JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135-44.
111. Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:32.
112. Kato S, Kitagawa K, Ishida N, et al. Assessment of coronary artery disease using magnetic resonance coronary angiography: a national multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:983-91.
113. Sakuma H. Coronary CT versus MR angiography: the role of MR angiography. *Radiology* 2011;258:340-9.
114. Scanlon PJ and Faxon DP, et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1756-824.
115. Grossman W. Cardiac catheterization and angiography. 3rd ed. Philadelphia: Lea&Febiger, 1986.
116. Windacker S, Kohl P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.

117. Sianos G, Morel M, Kappetein AP, et al The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of artery disease. *Euro Interv* 2005;1:219-27.
118. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A Report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-84.
119. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
120. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic Z et al. Normal ranges of left ventricular strain: A meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:185-91.
121. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J - Cardiovasc Imag* 2017;18:833-40.
122. Stanton T, Leano R and Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: Comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:356-64.
123. Sicari R and Cortigiani L. The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease *Cardiovasc Ultrasound* 2017; 15:7.
124. Nedeljkovic I, Ostojic M, Beleslin B, et al. Comparison of exercise, dobutamine-atropine and dipyridamole-atropine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. *Cardiovasc Ultrasound* 2006;4:22.
125. Dagianti A, Penco M, Agati L, et al. Stress echocardiography: Comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:18-25
126. Heijenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J* 2007;154:415-23.
127. Previtalli M, Lanzarini L, Fetiveau R, et el. Comparison of dobutamin stress echocardiography, dipyridamole stress echocardiography and exercise stress testing for diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72:865-70.
128. Albro PC, Gould KL, Westcott RJ, et al. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. III. Clinical trial. *Am J Cardiol* 1978;42:751-60.
129. Leppo J, Boucher CA, Okada RD, et al. Serial thallium-201 myocardial imaging after dipyridamole infusion: diagnostic utility in detecting coronary stenoses and relationship to regional wall motion. *Circulation* 1982;66:649-57
130. Cortigiani L, Lombardi M, Michelassi C, et al. Significance of myocardial ischemic electrocardiographic changes during dipyridamole stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1998;82:1008-12.
131. Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 83-90.
132. Chelliah R, Ababtharam B, Burden L and al. Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:875-82.
133. Panza JA, Laurienzo JM, Curie1 RV, et al. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:293-301.
134. Sizemore C and Lewis J. Clinical relevance of chest pain during dobutamine stress echocardiography in women. *Clin Cardiol* 1999; 22:715-18.
135. Reis SE, Holubkov R, Lee JS, et al. Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary disease Results From the Pilot Phase of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1469-75.

136. Marinescu MA, Loffler AI, Ouellette M, et al. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imag* 2015;8:210-20
137. Yuda S, Khoury V, Marwick TH. Influence of wall stress and left ventricular geometry on the accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1311-19.
138. Ha JW, Juracan EM, Mahoney DW, et al. Hypertensive response to exercise: A potential cause for new wall motion abnormality in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;16:39:323-7.
139. Bach DS, Muller DWM, Gros BJ, Armstrong WF. False positive dobutamine stress echocardiograms: Characterization of clinical, echocardiographic and angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:928-33.
140. Cohen JL, Ottenwellcr JE, George AK, Duvvuri S. Comparison of dobutamine and exercise echocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72:1226-31.
141. Barnard RJ, MacAlpin R, Kattus AA, Buckberg GD. Ischemic response to sudden strenuous exercise in healthy men. *Circulation* 1973;48:936-42.
142. From AM, Kane G, Bruce C, et al. Characteristics and outcomes of patients with abnormal stress echocardiograms and angiographically mild coronary artery disease (<50% stenoses) or normal coronary arteries. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:207-14.
143. Abram S, Arruda-Olson AM, Scott CG, et al. Typical blood pressure response during dobutamine stress echocardiography of patients without known cardiovascular disease who have normal stress echocardiograms. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:557-63.
144. Wilson MF, Sung BH, Pincomb GA, Lovallo WR. Exaggerated pressure response to exercise in men at risk for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990, 66:731-6.
145. Kavey RW, Kveselis DA, Gaum WE. Exaggerated blood pressure response to exercise in children with increased low-density lipoprotein cholesterol. *Am Heart J* 1997, 133:162-8.
146. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, et al. Echocardiographic left ventricular mass and electrolyte intake predict arterial hypertension. *Ann Int Med* 1991, 114:202-9.
147. Kucukler N, Yalcın F, Abraham TP and Garcia MJ. Stress induced hypertensive response: should it be evaluated more carefully? *Cardiovascular Ultrasound* 2011, 9:22.
148. Abram S, Arruda-Olson AM, Scott CG, et al. Frequency, predictors, and implications of abnormal blood pressure responses during dobutamine stress echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005444.
149. Squeri A, Gaibazzi N, Reverberi C, et al. Ejection fraction change and coronary artery disease severity: A vasodilator contrast stress-echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:454-9
150. Akinboboye OO, Idris O, Chou RL, et al. Absolute quantitation of coronary steal induced by intravenous dipyridamole. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:109-116.
151. Dorbala S, Vangala D, Sampson U, et al. Value of vasodilator left ventricular ejection fraction reserve in evaluating the magnitude of myocardium at risk and the extent of angiographic coronary artery disease: a <sup>82</sup>Rb PET/CT study. *J Nucl Med* 2007;48:349-58.
152. Chen HD, Feng CC, Yang KT, Hung GU. The effects of dipyridamole on left ventricular function evaluated by stress-rest gated <sup>201</sup>Tl Myocardial Perfusion SPECT. *Ann Nucl Med Sci* 2007;20:129-135
153. Olson C, Porter T, Deligonul U, et al. Left ventricular volume change during dobutamine stress echocardiography identify patients with more extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1268-73.
154. El-Mahalawy N, Abdel-Salam Z, Samir A, Mohasseb W, Nammas W. Left ventricular transient ischemic dilation during dobutamine stress echocardiography predicts multi-vessel coronary artery disease. *J Cardiol*. 2009 Oct;54(2):255-61.
155. Yao S, Shah A, Bangalore S, Chaudhry FA. Transient ischemic left ventricular cavity dilation is a significant predictor of severe and extensive coronary artery disease and adverse outcome in patients undergoing stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:352-8.
156. Leschke M, Schoebel FC, Vogt M, et al. Reduced peripheral and coronary vasomotion in systemic hypertension. *Eur Heart J*. 1992;13(suppl D):96-9.
157. Sax FL, Cannon RO 3rd, Hanson C, Epstein SE. Impaired forearm vasodilator reserve in patients with microvascular angina: evidence of a generalized disorder of vascular function? *N Engl J Med*. 1987;317:1366-1370.
158. Fallahi B, Beiki D, Fard-Esfahani A, et al. The additive value of transient left ventricular dilation using two-day dipyridamole <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPET for screening coronary artery disease in patients



- with otherwise normal myocardial perfusion: a comparison between diabetic and non-diabetic cases. *Hell J Nucl Med.* 2010;13:246–252.
159. Emmett L, Magee M, Freedman SB, et al. The role of left ventricular hypertrophy and diabetes in the presence of transient ischemic dilation of the left ventricle on myocardial perfusion SPECT images. *J Nucl Med.* 2005;46: 1596–1601.
  160. Cuocolo A, Sax FL, Brush JE, Maron BJ, Bacharach SL, Bonow RO. Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: Diastolic mechanisms for systolic dysfunction during exercise. *Circulation* 1990;81:978–986.
  161. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Dröse S, Poller W, Schultheiss HP, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 2008;117:2051–2060.
  162. Wachter R, Schmidt Schweda S, Westermann D, Post H, Edelmann F, Kasner M, et al. Blunted frequency: dependent upregulation of cardiac output is related to impaired relaxation in diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30:3027–3036.
  163. Ferro A, Petretta M, Acampa W, et al. Post-stress left ventricular ejection fraction drop in patients with diabetes: a gated myocardial perfusion imaging study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013;13:99.
  164. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O’Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard BV: Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101:2271–76.
  165. Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev.* 2013;18:149–66.
  166. Ha J-W, Lee H-C, Kang E-S, et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography. *Heart* 2007;93:1571–6.
  167. Rambadi R, Poldermans D, Bax J. Doppler tissue velocity sampling improves diagnostic accuracy during dobutamine stress echocardiography for the assessment of viable myocardium in patients with left ventricular dysfunction. *Eur Heart* 2000;74: 107–13.
  168. Kim C, Kwok YS, Heagerty P, Redberg R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *Am Heart J* 2001; 142:934-944.
  169. Noguchi Y, Nagata-Kobayashi S, et al. A meta-analytic comparison of Echocardiographic stressors. *Intl J Cardiovasc Imaging* 2005, 21:189-207.
  170. Albuquerque Fonseca L, Picano E. Comparison of dipyridamole and exercise stress echocardiography in detection of coronary artery disease (A meta-analytsis). *Am J Cardiol* 2001; 87:1193-1196.
  171. Picano E, Bedetti G, Varga A, Cseh E. The comparable diagnostic accuracies of dobutamine-stress and dipyridamole-stress echocardiographies: a meta-analysis. *Coronary Artery Disease* 2000;11:151-9.
  172. Senior R, Monaghan M, Becher H, et al. Stress echocardiography for the diagnosis and risk stratification of patients with suspected or known coronary artery disease: a critical appraisal. Supported by the British Society of Echocardiography. *Heart* 2005;91:427-36.
  173. Beleslin B, Miodrag Ostojic, Jelena Stepanovic Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia Head-Head comparasion of execise, Dobutamine and Dypiridamole tests. *Circulation* 1994 Sep;90(3):1168-76.
  174. McNeil AJ, Fioretti PM, el-Said SM, et al. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1992; 70:41-6.
  175. Picano E, Pingitore A, Conti U, et al. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dipyridamole echocardiography. *Eur Heart J* 1993;14:1216-22
  176. Pingitore A, Picano E, Colosso MQ, et al. The atropine factor in pharmacologic stress echocardiography. Echo Persantine (EPIC) and Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Groups. *J Am Coll Cardiol* 1996;1164-70.
  177. Fioretti PM, Poldermans D, Salustri A, et al. Atropine increases the accuracy of dobutamine stress echocardiography in patients taking beta-blockers. *Eur Heart J.* 1994;15:355–360.
  178. Ferrara N, Longobardi G, Nicolino A, et al. Effect of beta-adrenoreceptor blockade on dipyridamole-induced myocardial asynergies in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;70:724-7.

179. Lattanzi F, Picano E, Bolognese L, et al. Inhibition of dipyridamole-induced ischemia by antianginal therapy in humans. Correlation with exercise electrocardiography. *Circulation* 1991; 83:1256-1262.
180. Picano E, Parodi O, Lattanzi F, et al. Assessment of anatomic and physiologic severity of single-vessel coronary artery lesions by dipyridamole echocardiography. Comparison with positron emission tomography and quantitative arteriography. *Circulation* 1994;89:753-61.
181. Segar DS, Brown SE, Sawada SG, Ryan T, Feigenbaum H. Dobutamine stress echocardiography: correlation with coronary lesion severity as determined by quantitative angiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1197-202.
182. Baptista J, Arnese M, Roelandt JRTC, et al. Quantitative coronary angiography in the estimation of the functional significance of coronary stenosis: correlations with dobutamine-atropine stress test. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1434-9.
183. Bartunek J, Marwick TH, Rodrigues ACT, et al. Dobutamine-induced wall motion abnormalities: correlations with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1429-36.
184. Beleslin B, Ostojic M, Djordjevic-Dikic A, Babic R, Nedeljkovic M et al. Integrated Evaluation of Relation Between Coronary Lesion Features and Stress Echocardiography Results: The Importance of Coronary Lesion Morphology. *JACC* 1999; 33:717-26.
185. Fathi R, Short L, Haluska B, Garrahy P, Anderson V, Marwick TH . Independent contribution of plaque complexity to myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography. *Am. J. Cardiol* 92;2003,1026-1030.
186. Mohr-Kahaly S, Wagner S et Meyer J. Relationship between coronary lesion morphology and inducible wall motion abnormalities. *Eur Heart J* 1997;18:543-544.
187. Lu C, Picano E, Pingitore A, et al. Complex coronary artery lesion morphology influences results of stress echocardiography. *Circulation* 1995;91:1669-75.
188. Zijlstra F, Fioretti P, Reiber JHC, Serruys PW. Which cineangiographically assessed anatomic variable correlates best with functional measurements of stenosis severity? A comparison of quantitative analyses of the coronary cineangiogram with measured coronary flow reserve and exercise/redistribution thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:686-691.
189. Sheikh KH, Bengtson JR, Helmy S, et al. Relation of quantitative coronary lesion measurements to the development of exercise-induced ischemia assessed by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1043-51.
190. Tousoulis D, Davies G, McFadden E, et al. Coronary vasomotor effects of serotonin in patients with angina: relation to coronary stenosis morphology. *Circulation* 1993;88:1518-26.
191. Heyman J, Salvade P, Picano E, et al. The elusive link between coronary lesion morphology and dobutamine stress echocardiography results. The EDIC (Echo Dobutamine International Cooperative) Study Group. *Int J Card Imaging* 1997;13:395-401.
192. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092-197.
193. Sicari R and Cortigiani L. The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease. *Cardiovascular Ultrasound* 2017;15:7.
194. Picano E. Stress echocardiography, 5th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2009.
195. Gliozheni E, Picano E, Bernardino L, et al. Angiographically assessed coronary collateral circulation increases vulnerability to myocardial ischemia during vasodilator stress testing. *Am J Cardiol* 1996;78:1419-24.
196. Kaul S. Assessment of myocardial collateral blood flow with contrast echocardiography. *Korean Circ J* 2015;45:351-6.
197. Aggeli C, Lagoudakou S, Felekos I, Panagopoulou V, Kastellanos S. Two-dimensional speckle tracking for the assessment of coronary artery disease during dobutamine stress echo: clinical tool or merely research method. *Cardiovasc Ultrasound* 2015; 13: 43.
198. Uustalo V, Luotolahti M, Pietila M, et al. Two-dimensional speckle-tracking during dobutamine stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia in patients with suspected coronary artery disease. *Am Soc Echocardiogr* 2016;29:470-9.
199. Joyce E, Hoogslag GE, Amri A, et al. Quantitative dobutamine stress echocardiography using speckle-tracking analysis versus conventional visual analysis for detection of significant coronary artery disease after ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1379-89.

200. Vrettos A, Dawson D, Grigoratos C and Nihoyannopoulos P. Correlation between global longitudinal peak systolic strain and coronary artery disease severity as assessed by the angiographically derived SYNTAX score. *Echo Res Pract* 2016 Jun;3(2):29-34
201. Tanaka H, Chikamori T, Hida S, et al. Relationship of SYNTAX score to myocardial ischemia as assessed on myocardial perfusion imaging. *Circulation* 2013;77:2772-7.
202. Wierzbowska-Drabik K, Hamala P, Roszczyk N, et al. Feasibility and correlation of standard 2D speckle tracking echocardiography and automated function imaging derived parameters of left ventricular function during dobutamine stress test. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30:729-37.
203. Govind SC, Gopal AS, Netyo A, et al. Quantification of low-dose dobutamine stress using speckle tracking echocardiography in coronary artery disease. *Eur J of Echocardiogr* 2009;10:607-12.
204. Lowenstein J, Daru V, Amor M, et al. Simultaneous analysis of two-dimensional strain, coronary flow reserve and wall motion during dipyridamole stress echocardiography. Comparative outcomes. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:507-11.
205. Norum IB, Ruddox V, Edvardsen T and Otterstad JE. Diagnostic accuracy of left ventricular longitudinal function by speckle tracking echocardiography to predict significant coronary artery stenosis. A systematic review. *BMC Medical Imaging* 2015;15:25.
206. Montgomery DE, Puthumana JJ, Fox JM, and Ogunyankin KO. Global longitudinal strain aids the detection of non-obstructive coronary artery disease in the resting echocardiogram. *Eur Heart J-Cardiovasc Imag* 2012;13:579-87.
207. Pomar F, Cosin J, Portoles M, et al. Functional and ultrastructural alterations of canine myocardium subjected to very brief coronary occlusions. *Eur Heart J* 1995;16:1482 – 90.
208. Hodzic A, Chayer B, Wang D, et al. Accuracy of speckle tracking in the context of stress echocardiography in short axis view: An in vitro validation study. *PLoS One*. 2018 Mar 27;13(3):e0193805
209. Onishi T, Saha SK, Delgado-Montero A, et al. Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:587-96.
210. Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK, et al. Geometry as a confounder when assessing ventricular systolic function: Comparison between ejection fraction and strain. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:942-54.
211. MacIver DH, Adeniran I, Zhang H. Left ventricular ejection fraction is determined by both global myocardial strain and wall thickness. *IJC Heart & Vasculature* 2015; 7:113-8.
212. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W. Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation* 1985;71:889-900.
213. Ha JW, Oh JK, Pellikka PA, et al. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:63-8.
214. Reuss CS, Moreno CA, Appleton CP, Lester SJ. Doppler tissue imaging during supine and upright exercise in healthy adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1343-8.
215. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, et al. Unlocking the mysteries of diastolic function. Deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:679-89.
216. Galderisi M, Rapacciuolo A, Esposito R, et al. Site-dependency of the E/e' ratio in predicting invasive left ventricular filling pressure in patients with suspected or ascertained coronary artery disease. *Eur Heart J-Cardiovasc Imag* 2013;14:555-61.
217. Fernandes VR, Polak JF, Cheng S, Rosen BD, Carvalho B, Nasir K, et al. Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: The Multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:194-201.
218. Parrinello G, Colomba D, Bologna P, Licata A, Pinto A, Paterna S, et al. Early carotid atherosclerosis and cardiac diastolic abnormalities in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2004;18:201-5.
219. Jamiel A, Ahmed AM, Farah I and Al-Mallah MH. Correlation between Diastolic Dysfunction and Coronary Artery Disease on Coronary Computed Tomography Angiography. *Heart Views* 2016 Jan-Mar; 17(1): 13-18.
220. Garcia MM, Rodrigues MG, Reis Neto JA, Correia LC. Influence of subclinical atherosclerosis on diastolic function in individuals free of cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:473-8.
221. Erdei T, Aakhus S, Marino P, et al. Pathophysiological rationale and diagnostic targets for diastolic stress testing. *Heart* 2015;101:1355-60.

222. Ishii K, Imai M, Suyama T, et al. Exercise-induced post-ischemic left ventricular delayed relaxation or diastolic stunning. Is it reliable marker in detecting coronary artery disease? *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 698–705.
223. Mansour MJ, Aljaroudi W, Mroueh A, Hamoui O, Honeine W, Khoury N, et al. Stress-induced worsening of left ventricular diastolic function as a marker of myocardial ischemia. *J Cardiovasc Echography* 2017;27:45-51.
224. Galderisi M, Rapacciuolo A, Esposito R, et al. Site-dependency of the E/e' ratio in predicting invasive left ventricular filling pressure in patients with suspected or ascertained coronary artery disease. *Eur Heart J-Cardiovasc Imag* 2013;14:555-61.
225. Hosseini S, Fazlinezhad A, Jalalyazdi M, Mahmoodi Gharaee A, Hosseini L, and Sobhan Sheikh Andalibi M. Diastolic Function Changes during Stress Echocardiography in Hypertensive Patients. *Int J Med* 2017; 5(2):e42876.
226. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Boldrini F, Gatteschi C, Benemio G, et al. Prevalence and determinants of left ventricular diastolic filling abnormalities in an unselected hypertensive population. *Eur Heart J* 1990;11(8):679–91.
227. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102(15):1788–94.
228. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1527–33.
229. Brach C, Marin D, Kuntz S. Analysis of mitral annulus ex-cursion with tissue doppler. *Echocardiography* 1999;88(8):353–62.
230. Avdic S , Mujcinovic Z , Asceric M , Nukic S , Kusljugic Z , Smajic E. Left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Bosnian J bas Med Sci* 2007;7(1):15–20.
231. Kasner M, Sinning D, Lober J, Post H, Fraser AG, Pieske B, et al. Heterogeneous responses of systolic and diastolic left ventricular function to exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2015;2(3):121–32.
232. Lamb HJ, Beyerbacht HP, van der Laarse A, Stoel BC, Doornbos J, van der Wall EE, et al. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardi. *Circulation* 1999;99(17):2261-7.
233. Morley JE, Reese SS. Clinical implications of the aging heart. *Am J Med* 1989;86:77–86.
234. Chatterjee K. Primary diastolic heart failure. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11(3):178-87
235. Preverill RE, Chou B, Donelan L, et al. Possible mechanisms underlying aging- related changes in early diastolic filling and long axis motion-left ventricular length and blood pressure. *PLoS ONE* 2016; 11(6): e0158302.
236. Salmasi AM, Alimo A, Jepson E, and Dancy M. Age-associated changes in left ventricular diastolic function are related to increasing left ventricular mass. *AJH* 2003;16:473-77.
237. Matsumura Y, Elliot PM, Virdee MS, et al. Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. *Heart* 2002; 87:247-51.
238. Slama M, Susic D, Varagic J, Frohlich ED. Diastolic dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:368–7.
239. Kapuku GK, Seto S, Mori H, et al. ) Impaired left ventricular filling in borderline hypertensive patients without cardiac structural changes. *Am Heart J* 1993;125: 1710-16.
240. AlJaroudi W, Halley C, Houghtaling P, et al. Impact of body mass index on diastolic function in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Nutrition and Diabetes* 2012;2:e39.
241. Russo C, Jin Z, Homma S, et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1368-74.
242. Seo JS, Jin HY, Jang JS, et al. The Relationships between body mass index and left ventricular diastolic function in a structurally normal heart with normal ejection fraction. *J Cardiovasc Ultrasound* 2017;25:5-11.
243. Yaseen RI, Ahmed MK, Hamed WA. Assessment of abnormal LV myocardial deformation properties in obese patients by 2D based strain and strain rate imaging. *The Egyptian Heart J* 2015; 67: 183–191.
244. Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucc A. Relationship between preclinical abnormalities of global and regional left ventricular function and insulin resistance in severe obesity: a Color Doppler Imaging Study. *Int J Obes* 2006;30:948–56.

245. Cogner et al. New concept of myocardial longitudinal strain reserve assessed by dipyridamole infusion using 2D echocardiography: the impact of diabetes and age, and the prognostic value. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12: 84.
246. Cherubini A, Cioffi G, Mazzone C, Faganello G, Barbati G et al. Echocardiographic markers on inducible myocardial ischemia at baseline evaluation preparatory to exercise stress echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2016; 14:21.
247. Andersson C, Gislason GH, Møgelvang R, Hoffmann S, Mérie C, Køber L, Torp-Pedersen C, Søgaard P. Importance and inter-relationship of tissue Doppler variables for predicting adverse outcomes in high-risk patients: an analysis of 388 diabetic patients referred for coronary angiography. *Eur J Cardiovascular Imaging* 2012;13:643–649.
248. Griffin ME, Nikookam K, Teh MM, McCann H, O'Meara NM, Firth RG. Dobutamine stress echocardiography: false positive scans in proteinuric patients with type 1 diabetes mellitus at high risk of ischaemic heart disease. *Diabet Med* 1998;15:427–30.
249. Fang YZ, Najos-Valencia O, Leano R, Marwick TH, Brisbane F. Echo Assessment of Diabetes and Mitral Regurgitation Patients With Early Diabetic Heart Disease Demonstrate a Normal Myocardial Response to Dobutamine. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:446-453.
250. Bigi R, Desideri A, Cortigiani L, Bax JJ, Celegon L, Fiorentini C. Stress echocardiography for risk stratification of diabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care* 2001;24:1596–601.
251. Marwick TH, Case C, Sawada S, Vasey C, Short L, Lauer M. Use of stress echocardiography to predict mortality in patients with diabetes and known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care* 2002;25:1042–8.
252. Nagy AI, Sahlen A, Manouras A, et al. Combination of contrast-enhanced wall motion analysis and myocardial deformation imaging during dobutamine stress echocardiography. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* 2015;16(1):88-95.
253. Budoff MJ, Raggi P, Beller GA, et al. UCLA UCLA Previously Published Works Title Noninvasive Cardiovascular Risk Assessment of the Asymptomatic Diabetic Patient The Imaging Council of the American College of Cardiology. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:176-192.
254. Philouze C, Obert P, Nottin S, Benamor A, Barthez O, Aboukhoudir F. Dobutamine stress echocardiography unmasks early left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with uncomplicated type 2 diabetes: A comprehensive two-dimensional speckle-tracking imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31(5):587-97.
255. Schroeder J, Hamada S, Gründlinger N, et. al. Myocardial deformation by strain echocardiography identifies patients with acute coronary syndrome and non-diagnostic ECG presenting in a chest pain unit: a prospective study of diagnostic accuracy. *Clin Res Cardiol* 2016;105:248-56.
256. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694–740.
257. Varga A, Garcia MA, Picano E; International Stress Echo Complication Regist, Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol.* 2006 15;98(4):541-3.
258. Picano E. Stress echocardiography. From pathophysiological toy to diagnostic tool. Point of view. *Circulation* 1992;85:1604–12.
259. The emerging role of exercise testing Pellikka PA. Stress echocardiography in the evaluation of chest pain and accuracy in the diagnosis of coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39:523–32.
260. Picano E, Pellikka PA. Stress echo applications beyond coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014;35:1033–40
261. Picano E, Vañó E, Rehani MM, Cuocolo A, Mont L, Bodi V, Bar O, Maccia C, Pierard L, Sicari R, Plein S, Mahrholdt H, Lancellotti P, Knuuti J, Heidbuchel H, Di Mario C, Badano LP. The appropriate and justified use of medical radiation in cardiovascular imaging: a position document of the ESC Associations of Cardiovascular Imaging, Percutaneous Cardiovascular Interventions and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2014;35:665–72.
262. Picano et al. Stress echo 2020: the international stress echo study in ischemic and non-ischemic heart disease *Cardiovascular Ultrasound* (2017) 15:3
263. Picano E, Marini C, Pirelli S, Maffei S, Bolognese L, Chiriatti GP, Chiarella F, Orlandini A, et al on behalf of the EPIC study group. Safety of intravenous high-dose dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol.* 1992;70:252–6.

264. Picano E, Mathias Jr W, Pingitore A, Bigi R, Previtali M, on behalf of the EDIC study group. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, large scale, multicenter trial. *Lancet* 1994; 344:1190-2.
265. Picano E, Landi P, Bolognese L, Chiarandà G, Chiarella F, Seveso G, Scavo MG, Gandolfo N et al on behalf of the EPIC study group. Prognostic value of dipyridamole echocardiography early after uncomplicated myocardial infarction: a large scale multicenter trial. *Am J Med* 1993;11:608-18.
266. Sicari R, Cortigiani L, Bigi R, Landi P, Raciti M, Picano E, on behalf of the Echo-Persantine International Cooperative (EPIC) and Echo-Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Groups. The prognostic value of pharmacological stress echo is affected by concomitant anti-ischemic therapy at the time of testing. *Circulation* 2004;109:2428-31.