

Универзитет “Св. Кирил и Методиј” - Скопје
Медицински факултет
Универзитетска Клиника за Кардиологија



д-р Ирена Митевска

**ДИЈАГНОЗА И ПРОГНОЗА НА КОРОНАРНА АРТЕРИСКА
БОЛЕСТ КАЈ АСИМПТОМАТСКИ ПАЦИЕНТИ СО УМЕРЕН И
ВИСОК КАРДИОВАСКУЛАРЕН РИЗИК: УЛОГА НА
БИОМАРКЕРИ И ТЕХНИКИ НА МИОКАРДНА
ВИЗУЕЛИЗАЦИЈА**

- Докторска дисертација -

Скопје, 2017 година

МЕНТОР: Проф. д-р сци. Наталија Долненец Банева
Редовен професор по неврологија
Медицински факултет
Универзитет “Св. Кирил и Методиј”
Скопје

Особена чест ми причинува можноста искрено да се заблагодарам на менторот Професор д-р. Наталија Банева Долненец за дадената поддршката и стучните совети при изработка на овој докторски труд.

Посебна благодарност изразувам кон Професор Давчева за целокупната мината стручна соработка, поддршката и помошта во почетниот процес на докторските студии.

Чест и задоволство е можноста да се заблагодарам на Проф. д-р Сашко Кедев како претседател на рецензионата комисија и соработник во кардиологијата дадената поддршка и поттик за изработка на оваа докторска дисертација.

Голема благодарност изразувам на Проф д-р Елизабета Србиновска Костовска, како член на рецензионата комисија и долгогодишен соработник во каридологијата и ехокардиографијата за поддршката, помошта и советите при изработката на трудот.

Голема благодарност изразувам на останатите членови на рецензионата комисија за нивната поддршка и корисните совети во изготвување на овој труд.

Посебно се заблагодарувам на колегите од Институтот за Патофизиологија и Нуклеарна Медицина за одличната соработка и постојаните размени на искуства, дискусии и ентузијазам за проучување на секојдневните клинички предизвици.

Благодарност изразувам и до колегите од Институтот за Радиологија за нивната соработка во изготвувањето на докторскиот труд.

На моето семејство и моите родители им заблагодарам за постојаната поддршка, разбирање и помош, без кои не ќе беше можно да се заврши ова дело, кое го посветувам на моите мали ангелчиња Филип и Иван.

СОДРЖИНА

Извадок

Abstract

Список на кратенки

1	ВОБЕД	1
1.1	Епидемиологија на коронарна артериска болест	1
1.2	Патоанатомија и патофизиологија на коронарна артериска болест	2
1.2.1	Патогенеза на атеросклероза	2
1.2.2	Инфламација и коронарна артериска болест	3
1.3	Нови биомаркери за ризик стратификација на коронарна артериска болест	4
1.3.1	С-реактивен протеин и неговото значење во ризик стратификација на пациенти со коронарна артериска болест	5
1.4	Патоанатомска и патофизиолошка основа на пореметување на коронарниот крвен проток	7
1.5	Миокардна исхемија	9
1.5.1	Клинички манифестации на миокардна исхемија	10
1.5.1.1	Асимптоматска миокардна исхемија	11
1.5.1.2	Патофизиологија на тивка миокардна исхемија	11
1.5.1.3	Прогностичко значење на тивка миокардна исхемија	12
1.6	Процена на кардиоваскуларен ризик	14
1.6.1	Рекласификација на кардиоваскуларен ризик - индивидуална ризик стратификација	16
1.7	Методи на неинвазивна васкуларна и миокардна визуализација	17
1.7.1	Детекција на субклиничка атеросклероза	18
1.7.2	Техники за детекција на морфолошки промени на васкуларниот ѕид	19
1.7.2.1	Прогностичко значење на интима медија задебелување (с-ИМТ) на каротидните артерии	19

1.7.2.2	Прогностичко значење на коронарен калциумски скор	19
1.7.3	Техники за функционална процена на коронарна артериска болест	21
1.7.3.1	Дијагностичко и прогностичко значење на миокардна перфузиона томосцинтиграфија	21
1.7.4	Прогностичка вредност на 2D колор доплер ехокардиографија	25
1.7.4.1	Прогностичка вредност на систолна левокоморна функција	26
1.7.4.2	Прогностичка вредност на дијастолна срцева дисфункција	27
1.7.4.3	Нови ехокардиографски техники за процена на субклиничка систолна левокоморна функција	28
1.7.4.3.1	Процена на глобална левокоморна лонгитудинална деформација	28
2.	МОТИВ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	30
3.	ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	31
4.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	32
4.1	Карактеристики на пациентите	32
4.2	Протокол за работа	34
4.3	Крајни точки на проспективно следење	52
4.4	Етички стандарди на студијата	52
4.5	СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ	52
5.	РЕЗУЛТАТИ	54
5.1	Базични карактеристики на пациентите	54
5.1.2	Споредбена анализа на лабораториски параметри кај двете групи пациенти	57
5.1.3	Анализа на медикаментозниот третам кај двете испитувани групи	59
5.2	Споредбена анализа на hs-CRP кај испитуваните групи	61
5.3	Споредбена анализа на наодите од ултрасонографијата на каротидните артерии кај испитуваните групи	64
5.4	Споредбена анализа на коронарниот калциумски скор кај испитуваните групи пациенти	66
5.5	Споредбена анализа на наодите од миокардната перфузиона	69

	сцинтиграфија кај испитуваните групи пациенти	
5.5.1	Предиктори за присуство на миокардна исхемија	79
5.5.2	Анализа на клинички и демографски предиктори за присуство на умерена и тешка миокардна исхемија	79
5.5.3	Анализа на предиктори од визуелизациони техники за присуство на умерена и тешка миокардна исхемија	83
5.6	Споредбена анализа на ехокардиограмските наоди кај испитуваните групи пациенти	84
5.6.1	Процена на глобална и регионална систолна левокоморна функција	84
5.6.2	Предиктори за редуцирана глобална лонгитудинална левокоморна функција	88
5.7	Рекласификација на кардиовасуларен ризик	90
5.8	Дијагноза на КАБ и појава на несакани срцеви настани во тек на клиничкото следење на пациентите	91
5.8.1	Асоцираност на категориските демографско клинички обележја со појавата на сите несакани срцеви настани	94
5.8.2	Асоцираност на континуирани клинички и биохемиски обележја со појавата на сите несакани срцеви настани	96
5.8.2.1	Асоцираност на обејжја добиени во тек на фармаколошкото оптеретувањето со појавата на сите несакани срцеви настани	97
5.8.2.2	Асоцираност на перфузиони обележја добиени од миокардната перфузиона сцинтиграфија со појава на сите несакани срцеви настани	97
5.8.2.3	Асоцираност на функционалните обележја добиени од сцинтиграфијата со појавата на сите несакани срцеви настани	99
5.8.2.4	Обележја кои се значајно асоцирани со реваскуларизација	100
5.8.2.5	Предиктивен модел за појава на сите несакани срцеви настани	102
5.8.2.6	Предиктивен модел за реваскуларизација	105
5.9	Ризик за појава на несакани срцеви настани	107
5.9.1	Ризик за појава на сите несакани срцеви настани со Сох-ова униваријантна регресиона анализа	108
5.9.2	Ризик за појава на сите несакани срцеви со Сох-ова ултиваријантна регресиона анализа	106
5.9.3	Ризик за појава на реваскуларизација со Сох-ова униваријантна	107

	регресиона анализа	
5.9.4	Ризик за појава на реваскуларизација со Соx-ова мултиваријантна регресиона анализа	108
5.10	Анализа на појава на несакани срцеви настани со конструирање на Kaplan-Meier-ови криви	108
6.	ДИСКУСИЈА	117
6.1	Главни резултати на истражувањето	117
6.2	Прогностички импликации на коронарниот калциумски скор врз кардиоваскуларниот скрининг и кардиоваскуларната ризик стратификација	118
6.2.1	Прогностичко значење на тивка миокардна исхемија кај пациенти со умерен и висок кардиоваскуларен ризик	120
6.2.2	Асоцираност на коронарниот калциум скор со миокардна исхемија и предикција на несакани срцеви настани	124
6.2.3	Каротидна интима медија задебелување и коронарна атеросклероза	125
6.2.4	Тераписки импликации од рана детекција на коронарна атеросклероза и миокардна исхемија кај асимптоматските пациенти со висок кардиоваскуларен ризик	126
6.3	Улога на hs-CRP во предикција на миокардна исхемија и прогноза кај пациенти со суспектна коронарна артериска болест	128
6.4	Прогностичко значење на перфузионите и функционални параметри добиени од миокардната перфузиона сцинтиграфија	132
6.4.1	Прогностичко значење на нормален сцинтиграфски скен	132
6.4.2	Дијагностичко и прогностичко значење на патолошки сцинтиграфски наод	135
6.4.3	Прогностичко значење на глобалните левокоморни функционални параметри	138
6.4.4	Прогностичко значење на регионалните функционални параметри на левата комора	140
6.4.5	Прогностичко значење на други сцинтиграфски обележја кои не се поврзани со миокардната перфузија (транзиторна исхемична дилатација на левата комора, приказ на десна комора при оптоварување)	142
6.4.6	Подобрување на предикцијата на срцевите збиднувања со додавање на	144

	сцинтигравските резултати кај пациентите со коронарна артериска болест	
6.5	Улога на ехокардиографијата во детекција на субклиничка левокоморна дисфункција кај асимптоматски пациенти со зголемен КВ ризик	146
6.5.1	Асоцираност помеѓу миокардна исхемија и систолна левокоморна дисфункција	146
6.5.2	Асоцираност помеѓу миокардна исхемија и дијастолна левокоморна дисфункција	149
7.0	ЗАКЛУЧОЦИ	150
8.0	БИБЛИОГРАФИЈА	152

ИЗВАДОК

Коронарната артериска болест (КАБ) е водечка причина за морбидитет и морталитет во современиот свет со тенденција за натамошен пораст во земјите на развој, вклучувајќи ја и Р. Македонија. Имајќи го во предвид големиот економски и здравствен товар од лекувањето на пациентите со КАБ и последиците од нејзините компликации, како и ограничените ресурси во здравствениот систем, се поактуелна е потребата од навремена дијагноза и софистицирана ризик стратификација на КАБ, со што би се подобрил терапискиот пристап кај оваа бројна група болни. Со ова би се подобриле и мерките за кардиоваскуларна превенција и компликациите од касно поставената дијагноза.

Современите техники за миокардна и васкуларна визуелизација како миокардната перфузиона сцинтиграфија (МПС), новите ехокардиографски техники, компјутеризираната томографија на коронарните артерии, како и серумскиот биомаркер високо сензитивен С-реактивен протеин (hs-CRP) овозможуваат предвидување на ризикот за настанување на несакани срцеви настани во субклиничка фаза на болеста, што представуваше мотив за ова истражување.

Во студијата беа вклучени 110 асимтоматски пациенти (50 со умерен и 60 со висок КВ ризик), без предходно позната или докажана КАБ. Пациентите беа амбулантски иследувани на Универзитетската Клиника за Кардиологија. Кај сите пациенти направени се стандарни лабораториски анализи, hs-CRP, микроалбумија кај пациентите со ДМТ2 и хипертензија, како и ултразвук на каротидни артерии. Кај пациентите со умерен КВ ризик беше иследуван коронарниот калциумски скор (САС) за детекција на коронарна атеросклероза, а кај селектирани пациенти со САС>400АЕ и кај сите пациенти со висок КВ ризик се изведуваше МПС за детекција на миокардна исхемија во рамките на рутинското иследување во соработка со Институтот за Патофизиологија и Нуклеарна Медицина. Пациентите беа клинички следени средно 20+/-4 месеци за појава на тврди (срцева смрт и акутен коронарен синдром - нестабилна ангина пекторис, миокарден инфаркт со и без СТ сегмент елевација) и меки несакани срцеви настани (реваскуларизација и срцева слабост).

Резултатите од нашето иследување покажаа висока застапеност на тивка миокардна исхемија кај 27 пациенти (39.7% од испитаниците). Независни предиктори за миокардна исхемија беа дијабетесот во траење од 5-10 години; ЛДЛ- холестеролот, пушењето и редуцираната глобална лонгитудинална левокоморна деформација (ГЛД) и присуство на каротидни плаки. Субклиничка атеросклероза е најдена кај 26 испитаници (52%) и истата корелираше со тежината на миокардна исхемија.

Најдена е значајна асоцираност на параметрите добиени од МПС, особено перфузионите обележја и миокардната исхемија со настанување на несакани срцеви настани (НСН). Пациентите кои имаа умерена миокардна исхемија (10-15% од миокардот на левата комора) за 9,45 пати имаа поголема веројатност за

несакани срцеви настани во однос на пациентите кои немаа миокардна исхемија. Делувањето на умерената миокардна исхемија беше значајно (95%CI: 1,45-11,21; $p=0,001$). Пациентите кои имаа тешка исхемија (>15% од миокардот на левата комора) за 12,32 пати имаа поголема веројатност за несакани настани во однос на пациентите кои немаа миокардна исхемија, а делувањето на тешката исхемија беше значајно (95%CI: 1,23-17,67; $p=0,000$). Како значајни независни предиктори на сите НСН се покажаа САС и сумираниот диференцијален скор (СДС), кои ја одразуваат тежината на коронарната атеросклероза и миокардна исхемија, а со маргинална значајност се покажа и присуството на абнормален скен (ССС>0).

Најдени значајни разлики во вредностите на каротидната интима медија задебелување (с-ИМТ) со зголемувањето на тежината на миокардната исхемија. с-ИМТ се зголемуваше со зголемувањето на САС. Каротидните плаки беа независни предиктори за миокардна исхемија.

Редуцирана глобална лонгитудинална функција деформација на ЛК (ГЛД) е најдена кај 16 пациенти со висок КВ ризик (48,1%). Редуцираната глобална лонгитудинална ЛК деформација се покажа како независен сигнификантен предиктор за присуство на миокардна исхемија.

Испитуваниот серумски биомаркер високо сензитивен С реактивен протеин (hs-CRP) се покажа како независен предиктор за миокардна исхемија само во униваријантната логистичка регресиона анализа, но и за несакани срцеви настани.

Миокардната перфузиона сцинтиграфија (МПС) се потврди како неинвазивна метода која овозможува јасно, прецизно и едноставно предвидување на ризикот за настанување на несакани срцеви настани кај асимптоматски пациенти со висок КВ ризик. Компаративната анализа на клиничките податоци, податоците од hs-CRP, САС, глобалната лонгитудинална ЛК деформација и МПС параметрите покажа дека во предвидувањето на разните видови на несакани срцеви настани со најголемо значење се перфузионите обејжја добиени од МПС. Како најзначаен предиктор се изводи големината и тежината на миокардната исхемија изразена преку сумираниот диференцијален МПС скор (СДС). Нормалната МПС се одликува со висока негативна предиктивна вредност за појава на НСН во периодот на следењето.

Студијата докажа дека неинвазивните техники за миокардна и васкуларна визуелизација ја подобруваат ризик стратификацијата на пациентите со умерен КВ ризик во однос на традиционалните ризик фактори и влијаат на краткорочната и среднорочна прогноза.

Клучни зборови: коронарна артериска болест, миокардна перфузиона сцинтиграфија, ризик стратификација, коронарна атеросклероза, hs-CRP

SUMMARY

Coronary artery disease (CAD) is a leading cause for morbidity and mortality in the modern world, with the tendency for further increase, especially in the developing countries, which includes R. Macedonia. Having in mind the big economic and health burden of treating patients with CAD and its complications and the limitations for health care resources from other side, there is an actual need for early CAD diagnosis and sophisticated risk stratification, which would improve patient's management. This approach is expected also to improve cardiovascular prevention measures and complications of lately established diagnosis.

Modern techniques for myocardial and vascular imaging like myocardial perfusion scintigraphy (MPS), new echocardiography techniques, computed tomography of coronary arteries and high sensitive C reactive protein (hs-CRP) enables the improved prediction of cardiac events risk in the subclinical phase of the disease, which was a motivation for this research.

The study includes 110 asymptomatic patient's (50 with moderate and 60 with high CV risk), without previously known or established CAD. The patients were ambulatory examined at the University Cardiology Clinic. In all patients standard laboratory analyses were performed, microalbuminuria in patients with hypertension and diabetes type 2, hs-CRP and carotid ultrasound. In patients with moderate CV risk we have assessed coronary arteries calcium score (CAC) for detection of coronary atherosclerosis. Selected patients with CAC>400AE and all patients with high CV risk were referred for MPS for detection of myocardial ischemia in the frames of routine examination in collaboration with Institute for Pathophysiology and Nuclear Medicine.

Patients were clinically followed mean 20+/-4 months for the hard events (cardiac death and acute coronary syndromes – unstable angina, non ST and ST elevation myocardial infarction) and soft events (revascularization and heart failure).

Our study results showed high prevalence of silence myocardial ischemia in 16 patients (48,1%). Independent predictors for myocardial ischemia were diabetes type 2 induration over 5 years, LDL cholesterol, smoking and reduced global longitudinal left ventricular function. Subclinical atherosclerosis was found in 26 patients (52%) and it correlates with the severity of myocardial ischemia.

We found significant association of MPS parameters, especially perfusion variables and myocardial ischemia with cardiac events. Patients with moderate ischemia (10-15% of left ventricle) had 9,45 times increased risk for cardiac events in comparison with patients without ischemia. The impact of moderate ischemia was significant (95%CI: 1,45-11,21; p=0,001). Patients with severe ischemia (>15% of left ventricle) had 12,32 times higher risk for cardiac events comparing to the patients without ischemia. The impact of severe ischemia was significant (95%CI: 1,23-17,67; p=0,000). Significant independent predictors for all cardiac events were coronary atherosclerosis and myocardial ischemia, with marginal significance of the presence of abnormal MPS scan result (SSS>0).

We did not find significant differences in the values of c-IMT with increase of the myocardial ischemia severity, contrary c-IMT increases with the increase of CAC. The

presence of carotid plaques increases with the increase of the severity of myocardial ischemia.

Reduced global longitudinal left ventricular function was found in 23 high risk patients (38,3%). From all included parameters from non invasive imaging techniques, only reduced global left ventricular longitudinal function at rest was significant independent predictor for the presence of myocardial ischemia.

The evaluated biomarker high sensitivity C reactive protein (hs-CRP), was independent predictor for myocardial ischemia in the univariate regression analysis, however it was not predictor for cardiac events.

We confirmed that MPS in a noninvasive imaging method which enables clear, precise and simple prediction of the risk for cardiac events in asymptomatic patients with moderate and high CV risk. Comparative analysis of clinical data, hs-CRP, CAC, global left ventricular longitudinal function and MPS variables have shown that in the prediction of different risks for cardiac events, MPS perfusion parameters have the most significant clinical value. The most important predictor was severity and extensity of myocardial ischemia expressed through summed differential MPS score (SDS). Normal MPS has high negative predictive value for future cardiac events in the follow up period.

The study showed that noninvasive myocardial and vascular imaging techniques improve risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk in comparison with traditional risk factors and improved shorter and intermediate term prognosis in high risk patients.

Key words: coronary artery disease, myocardial perfusion scintigraphy, risk stratification, coronary atherosclerosis, hs-CRP

КРАТЕНКИ

<i>АЕ</i>	<i>Агатстон единици</i>
<i>АФИ</i>	<i>автоматска функционална визуализација</i>
<i>БМИ</i>	<i>индекс на телесна тежина</i>
<i>ГЛД</i>	<i>глобална лонгитудинална деформација</i>
<i>ГФР</i>	<i>гломеруларна фракција</i>
<i>ДСБ</i>	<i>двосадовна коронарна артериска болест</i>
<i>ДСС</i>	<i>дијастолна срцева слабост</i>
<i>ДМТ2</i>	<i>дијабетес мелитус тип 2</i>
<i>ЕКГ</i>	<i>електрокардиограм</i>
<i>КДВ</i>	<i>крајно дијастолен волумен</i>
<i>КСВ</i>	<i>крајно систолен волумен</i>
<i>ЕХО</i>	<i>ехокардиографија</i>
<i>ЕСБ</i>	<i>едно садовна коронарна артериска болест</i>
<i>КАБ</i>	<i>коронарна артериска болест</i>
<i>КВ</i>	<i>кардиоваскуларен</i>
<i>КП</i>	<i>крвен притисок</i>
<i>КСТ</i>	<i>коронарен стрес тест</i>
<i>LAD</i>	<i>лева предна десцендентна артерија</i>
<i>LCx</i>	<i>циркумфлексна артерија</i>
<i>ЛК</i>	<i>лева комора</i>
<i>LM</i>	<i>главно стебло на левата коронарна артерија</i>
<i>ЛА</i>	<i>лева предкомора</i>
<i>ЛВХ</i>	<i>левокоморна хипертрофија</i>
<i>ЛН</i>	<i>лажно негативен</i>
<i>ЛП</i>	<i>лажно позитивен</i>

<i>ЛКЕФ</i>	<i>левокоморна ежекциона фракција</i>
<i>МПС</i>	<i>миокардна перфузиона томосцинтиграфија</i>
<i>МРИ</i>	<i>магнетна резонанца</i>
<i>МССТ</i>	<i>повеќеслојна компјутеризирана томографија</i>
<i>НПВ</i>	<i>невативна предиктивна вредност</i>
<i>нон-ХДЛ</i>	<i>нон-ХДЛ холестерол</i>
<i>ПАД</i>	<i>периферна артериска болест</i>
<i>ПЕТ</i>	<i>позитрон емисиона томографија</i>
<i>РСИ</i>	<i>перкутана коронарна интервенција</i>
<i>ППВ</i>	<i>позитивна предиктивна вредност</i>
<i>RCA</i>	<i>десна коронарна артерија</i>
<i>САС</i>	<i>коронарен калциумски скор</i>
<i>СДС</i>	<i>сумиран скор на разлики во перфузија</i>
<i>с-ИМТ</i>	<i>каротидна интима мадија задебелување</i>
<i>СК</i>	<i>селективна коронарографија</i>
<i>СН</i>	<i>сензитивност</i>
<i>СП</i>	<i>специфичност</i>
<i>СТ</i>	<i>компјутеризирана томографија</i>
<i>СПЕСТ</i>	<i>поединечна фотон емисиона компјутеризирана томографија</i>
<i>СРС</i>	<i>сумиран скор на перфузија во мирување</i>
<i>ССС</i>	<i>сумиран скорна перфузија во оптоварување</i>
<i>СФ</i>	<i>срцева фреквенција</i>
<i>ЦВИ</i>	<i>цереброваскуларен инсулт</i>
<i>hs-CRP</i>	<i>високо сензитивен С реактивен протеин</i>
<i>ХТА</i>	<i>хипертензија</i>
<i>Т</i>	<i>точност</i>
<i>ТИА</i>	<i>транзиторна исхемична атака</i>
<i>ТИД</i>	<i>транзиторна исхемична дилатација на левата комора</i>

<i>ТМИ</i>	<i>тивка миокардна исхемија</i>
<i>ТН</i>	<i>точно неагтивен</i>
<i>ТП</i>	<i>точно позитивен</i>
<i>ТСБ</i>	<i>тросадовна коронарна артериска болест</i>
<i>WMI</i>	<i>индекс на сидно движење</i>
<i>WT</i>	<i>сидно задебелување</i>

1. ВОВЕД

1.1 Епидемиологија на коронарна артериска болест

Коронарната артериска болест (КАБ) е водечка причина за морбидитет и морталитет во современиот свет (1). Во Европа, кардиоваскуларните (КВ) заболувања се должни за 41% од вкупниот морталитет кај жените и 32% од вкупниот морталитет кај мажите (слика 1), додека КАБ зазема 20% од годишниот морталитет (2,3). Во Р Македонија КВ-заболувањата според податоците од Светската здравствена организација (СЗО) од 2011 година, заземаат над 60% од вкупните причини за морталитет од кои 16% се должат на КАБ (4). Покрај намалувањето на морбидитетот од КАБ во последниве 10 години, кој се должи на напредокот на превентивните мерки, дијагностичките процедури, медикаментозниот и инвазивен третман, компликациите на КАБ, особено исхемичната срцева слабост, остануваат важен клинички проблем, бидејќи луѓето со исхемична срцева болест живеат подолго.

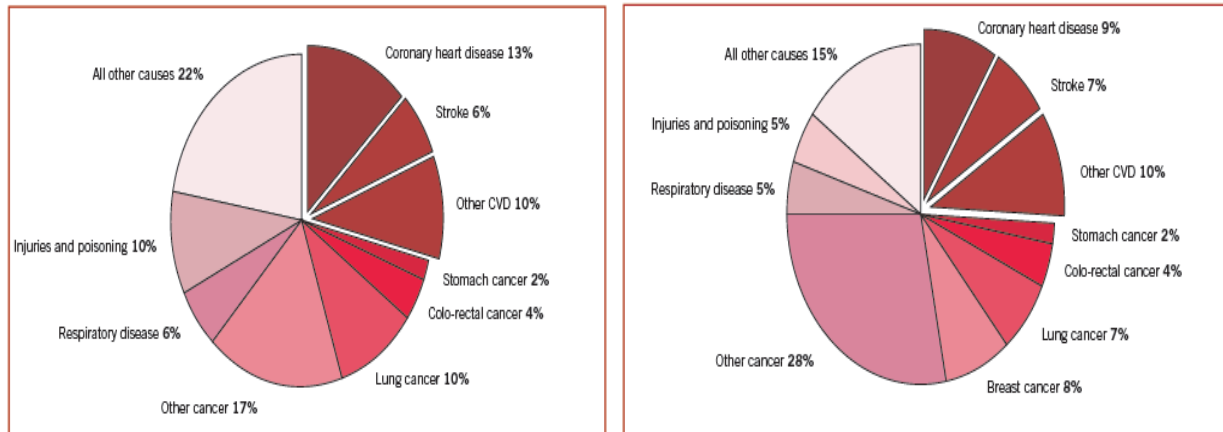
Епидемијата на атеросклеротичните кардиоваскуларни заболувања е екстремно динамична и е под влијание на промената на кардиоваскуларните ризик фактори и зголемената можност за таргетирани интервенции за превенција и третман на овие заболувања. Според предвидувањата на СЗО, морталитетот од КАБ двојно ќе се зголеми во 2025 година, од што најголемиот пораст ќе се случи во земјите во развој (3,4). Брзиот социоекономски развој на овие земји го зголемува изложувањето на познатите ризик фактори за КАБ, како хипертензијата, дијабетесот, хиперхолестеролемијата, обезноста и пушењето. Променетиот животниот стил и исхрана, стресот и инсуфициентните мерки за примарна превенција, заедно со недоволната едуцираност за соодветна контрола на ризик факторите значајно ја зголемуваат преваленцата на болеста. Резултатите од најновите епидемиолошки студии укажуваат на поместување на старосната граница на преваленцата на КАБ кон популацијата под 50-годишна возраст (5,6).

Во Р Македонија морталитет од кардиоваскуларните заболувања постојано се зголемува - од 37,3% во 1975 година, 58,7% во 2006 година, 61,2% во 2011 година или 578 смртни случаи на 100 000 жители, од кои 100 случаи на 100 000 жители зазема КАБ (3). Овој тренд на морталитет се должи на недостатотците во примарната превенција, контролата на ризик факторите, животниот стил и социоекономските прилики.

Последниве години, околу 44% од намалувањето на КВ-морталитетот во Европа се должат на редуција и контрола на ризик факторите, вклучувајќи го холестеролот, крвниот притисок, пушењето и физичката активност, иако оваа редуција се намалува поради пораст на обезноста и дијабетесот (5). Останатата 47% редуција на КВ-болести се должи на секундарна превенција по акутен инфаркт, миокардна реваскуларизација, современ третман на акутниот коронарен синдром и срцевата слабост. Резултатите од MONICA студијата (Multinational MONItoring of trends and determinants in CARdiovascular disease), покажаа дека само дел од варијациите во временскиот тренд на коронарните настани може да бидат предвидени преку трендот на ризик факторите (6).

Современиот начин на користење на медицинските податоци, како што е медицината базирана на докази и анализата на односот трошоци-ефективност,

што подразбира најголем здравствен придонес по единица потрошени средства, се актуелни и прифатени во развиениот свет (7). Од друга страна, економскиот товар од користењето на новите методи и тераписки достигнувања станува позначаен имајќи ги предвид ограничените финансиски ресурси на здравствениот систем. Сите наведени податоци наложуваат особен акцент на раната дијагноза, превенција, индивидуална ризик стратификација и навремен третман на пациентите со суспектна КАБ.



Слика 1. Смртност од сите причини во Европа, кај машка популација (А) и женска популација (В). European Cardiovascular Statistics 2012

1.2 Патоанатомија и патофизиологија на коронарна артериска болест

1.2.1 Патогенеза на атеросклерозата

Нашето знаење за патофизиологијата и прогресијата на КАБ бележи револуционерен развој. Истражувањата докажаа дека атеросклерозата е само еден елемент во комплексниот и мултифакторијален патофизиолошки процес, кој вклучува инфламација, микроваскуларна коронарна дисфункција, ендотелна дисфункција, тромбоза и ангиогенеза (8). Особен интерес последниве неколку години е даден во проучувањето на улогата на инфламацијата и процесот на атерогенеза. Етиологијата на КАБ во 99% од случаите е резултат на процесот на атерогенезата, односно создавање на атеросклеротична плака. Процесот на атеросклероза е динамичен, започнува од детството и останува тивок повеќе децении (9). Атеросклерозата е артериопатија на средните и големи артерии. Терминот го вовел *Marchand* (1904), укажувајќи на два основни факти кои учествуваат во создавање на карактеристичните промени: атером и фиброзна „капа“, која во хроничниот стадиум ја прекрива атероматозната маса. Постојат повеќе теории кои го објаснуваат механизмот за настанок на атеросклерозата. Во минатото две биле водечки: теоријата на *R. Virchow* и теоријата на *von Rokitanski*. Денес многу блиска на теоријата на *R. Virchow* е „липидната теорија“ на *Brown* и *Goldstein*, по која почетниот чекор во настанок на атеросклероза е депонирањето на вишок липиди во ѕидот на крвниот сад. Од друга страна, блиска на теоријата на *von Rokitanski* е теоријата за „одговор на оштетување“ на *Ross* и *Glomsett*, според која тромбоцитите имаат примарна улога во започнување на атеросклеротичниот процес (10).

Почетокот на настанок на атеросклерозата е оштетување на ендотелот на артерискиот ѕид, а причините за оштетување се различни: механички, холестерол, токсични, имунолошки и вирусни. Традиционалниот концепт на атеросклерозата се состои во сознанието дека циркулирачките липопротеини депонираат холестерол во ѕидот на крвните садови, се до моментот кога наносот и последователната клеточна реакција не постигнат одредена големина која е доволна да го наруши протокот на крвта низ луменот на зафатениот крвен сад и предизвика клиничка манифестација на болеста. Последниве години се добија докази дека атеросклеротичната плака не претставува пасивно стеснување на крвниот сад, туку е активен воспалителен процес што може да доведе до нагло прекинување на крвниот проток и во отсуство на значајни коронарни стенози. Атеросклерозата е прогресивен процес кој минува низ повеќе фази (11). Ендотелната дисфункција создава услови за манифестација на вазоспастичните, протромботични и провоспалителни процеси (леукоцитна адхезија, липиден нанос, пролиферација), што играат централна улога во започнувањето и прогресијата на процесот на атеросклерозата, односно нејзините клинички последици: артериска хипертензија, коронарна артериска болест (КАБ) и срцева слабост (11).

1.2.2 Инфламација и коронарна артериска болест

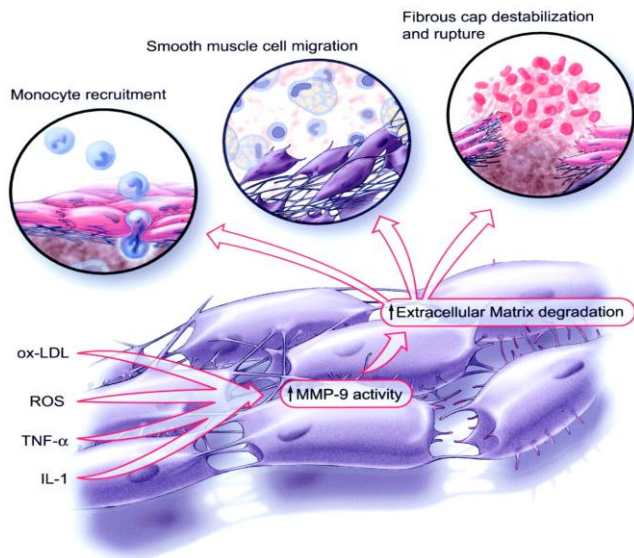
Во литературата постојат бројни докази дека инфламацијата претставува клучен фактор во патогенезата и развојот на атеросклерозата (11,12). Фазите на создавањето и еволуцијата на атеросклеротичната плака може да се разгледуваат како инфламаторен „одговор на повреда“ на ендотелот. Процесот на инфламација е придружен со губиток на вазодилаторните и антитромботични својства на васкуларниот ендотел (13). Според тоа, ендотелната дисфункција и инфламацијата се најважните детерминанти за развитокот на КАБ.

Бројните медијатори кои ги излучува васкуларниот ендотел, како азотен оксид, простаглицин и ендотелин кои го регулираат тонусот на крвниот сад, тромбоцитната активност и коагулационите фактори, имаат влијание и врз инфламаторниот процес и миграцијата на клетки кон васкуларниот ѕид. Во присуство на стандардните ризик фактори, ендотелот одговара со активација на протеин киназата C и транскрипциониот messenger нуклеарен фактор-кВ (NF-кВ), што доведува до регулација на гените кои кодираат и индуцираат активност на ангиотензин конвертирачкиот ензим, локална продукција на ангиотензин II и експресија на површни адхезиони молекули на ендотелните клетки (14). Ендотелната повреда доведува до дисбаланс помеѓу вазоконстрикторните и вазодилаторни ендотелни фактори, што доведува до нарушена ендотелна вазодилатација, која е главна карактеристика на ендотелната дисфункција.

Во создавањето на атеросклеротичните лезии учествуваа интеракцијата на клетките од циркулацијата, како моноцитите, тромбоцитите и леукоцитите, кои заедно со ендотелот, разраснатите мазни мускулни клетки и ЛДЛ-холестеролот во повеќе фазен процес формираат атеросклеротична плака.

1.3 Нови биомаркери за ризик стратификација на коронарна артериска болест

Преку многубојни клинички студии добро етаблирани се бројни проинфламаторни ризик фактори коишто може да се евалуираат, како на пример примарните проинфламаторни цитокини (интерлеукин-1, тумор-некротизирачки фактор алфа), солубилните атхециони молекули (ICAM-1, селектини), инфламаторните цитокини (интерлеукин-6), продуктите на хепаталната фаза, особено С-реактивниот протеин (hs-CRP) и други реактанти на акутната фаза (15,16).



Слика 2. Инфламацијата како иницијатор за продукција на проинфламаторни цитокини во артерискиот ѕид. Преземено од: Circulation. 2003;108:2041-2048

Современото сваќање на поврзаноста помеѓу инфламацијата и атеросклерозата овозможува активно искористување на биолошките маркери како индикатори на атеросклеротичниот процес, но и како предиктори на компликациите во нејзиниот еволутивен развој (слика 2). Подоброто расветлување на комплексните патогенетски механизми на атеросклерозата даде можности за воведување нови ризик фактори за коронарната артериска болест, кои донеодамна беа непознати или слабо проужувани (како некои метаболни тромбогени, хемостатски и имунолошки маркери). Новите биомаркери се надоврзуваат на добро познатите, конвенционални ризик фактори и постепено го етаблираат своето место во процената на кардиоваскуларниот ризик.

Истражувањата и студиите за улогата на новите биомаркери во кардиоваскуларната ризик стратификација произлегуваат од ограничувањата на стандардните модели за ризик стратификација (Framingham, SCORE, PROCAM). Околу 20% од пациентите со КАБ немаат традиционални ризик фактори, а околу 40% имаат само еден. Стандардните модели и ризик фактори не укажуваат ефективно кои асимптоматски пациенти би имале наод на миокардна исхемија. Тестирањата на новите биомаркери, проценети со стандардизирани и валидирани методи ја споредувале нивната можност да го модифицираат КВ-ризиот во споредба со постојните ризик модели користени во клиничката пракса (процена на цена-ефективност). Идентификувани се две групи на системски биомаркери релевантни за КВ ризик стратификација:

- *инфламаторни биомаркери*: hs-CRP, фибриноген
- *тромботични биомаркери*: хомоцистеин, липопротеин асоцирана фосфолипаза (LpPLA2)
- *маркер на ендотелна дисфункција*: IL-6, IL-8, простагландин Ф, тумор-некротизирачки фактор -TNF, металопротеинази, микроалбуминурија)
- *органоспецифични маркери*: оштетување на целни органи (срце, бубрези, цереброваскуларен систем, периферни артерии).

Покрај постоење на повеќе студии кои ја покажале асоцираноста на горе наведените биомаркери со појава на атеросклероза и КВ несакани настани, освен за hs-CRP не постои консензус и препорака за рутинска евалуација на останатите наведени маркери во процена на КВ-ризик, со исклучок на посебни состојби кај индивидуи со силна фамилијарна предиспозиција (5).

Бројните нови биомаркери за сега имаат лимитирана дополнителна улога во КВ ризик стратификација, додадени на SCORE ризик моделот. Најдврсти докази постојат за високо hs-CRP, кој би можел да се користи кај индивидуи со умерен КВ-ризик и силна фамилијарна предиспозиција, според европските препораки за КВ-превенција (5).

1.3.1 С-реактивен протеин и неговото значење во ризик стратификација на пациенти со коронарна артериска болест

С-реактивниот протеин (CRP) претставува реактант на акутната фаза, комплексен протеин, познат над повеќе од осумдесет години, кој организмот го произведува кога е соочен со инфекција или траума. Неговото значење кај КВ-заболувањата почна да се открива во деведесеттите години од минатиот век, за да во изминатите години настане значајно зголемување на интересот во неговата примена и тој да стане клинички најексплоатиран кардиоваскуларен инфламаторен маркер. За тоа многу придонесоа неговите биолошки својства и аналитички особености: 1. Неговиот полуживот е релативно долг и изнесува околу 18 часа; 2. Одредувањето не е поврзано со состојбата на нахранетост, ниту постојат дневни варијации што го прави релативно стабилен протеин во споредба со многу други инфламаторни маркери; 3. Есеите за негово одредување се репродукцибилни, сензитивни, меѓународно стандардизирани, имаат прифатлива цена и се лесно клинички достапни (17). Инфламаторниот процес кај КАБ е со слаб интензитет, за кој е потребно воведување на методи со низок детекциски лимит (околу 0,2 mg/l), односно користење на т.н. високо сензитивен CRP-есеј, при што добиениот CRP се означува како високо сензитивен CRP (18).

Докажано е дека секој организам произведува различни количества CRP во зависност од многу фактори, почнувајќи од генетските предиспозиции до оние стекнати во текот на животот. Генерално, пушачите, дијабетичарите, хипертоничарите, индивидуи со зголемена телесна тежина и неактивен стил на живеење имаат повисоки вредности на CRP, кои може да се модифицираат со

промена на стекнатите навики и животниот стил. Се смета дека околу 40% од варијациите во вредностите на CRP се наследни (19).

Во повеќе студии hs-CRP се покажал како силен независен предиктор на ризикот за несакани случувања кај пациенти со докажана КАБ, при што пациентите со висок CRP имале зголемен ризик за миокарден инфаркт, мозочен удар, срцева смрт и периферна васкуларна болест (20). hs-CRP е моќен предиктор на морталитет кај пациенти со акутен миокарден инфаркт (20). Во студија на пациенти со стабилна КАБ без дијабетес, најдени се зголемени вредности на hs-CRP кај оние пациенти кај кои во периодот на следење настапило несакано срцево збиднување, а вредностите повисоки од 1 mg/l биле асоцирани со релативен ризик од 2,78, при што hs-CRP се издвоил како независен предиктор за несакани срцеви збиднувања (21).

hs-CRP има улога во ризик стратификацијата на пациентите без докажана КАБ, при што оние со повисок hs-CRP имаат поголем ризик од ризикот проценет само врз основа на традиционалните ризик фактори (22). Овој податок ја поткрепува активната инфламација како дел од атеросклерозата и улогата на hs-CRP во овој процес. Предиктивната вредност на hs-CRP датира од студии од пред повеќе од дваесет години, кога за прв пат е покажано дека во група првобитно здрави мажи, учесници во Physicians' Health Study, испитаниците со највисок CRP имале три пати поголем релативен ризик за миокарден инфаркт и два пати поголем ризик за мозочен удар, споредено со испитаниците од најниската квантила, за период на следење подолг од осум години (23).

Во голема популациона студија на здрави индивидуи следени во период од осум години за појава на миокарден инфаркт, исхемичен мозочен удар, коронарна ревакуларизација или срцева смрт, релативниот ризик за несакано збиднување бил за 2,3 пати поголем кај оние индивидуи од квантилата со највисок hs-CRP споредено со квантилата со најнизок hs-CRP (20). Прогностичките информации од оваа студија овозможиле да се воспостават три различни групи на ризик според нивото на hs-CRP: а) група со низок ризик (hs-CRP <1mg/l); б) група со среден ризик (hs-CRP 1-2 mg/l) в) група со висок ризик (hs-CRP >3mg/l), кога одредувањето на hs-CRP ќе се надовзе на традиционалните ризик фактори (20). Дополнителна стратификација на ризикот може да доведе до подобра прогностичка информација или модификација на терапискиот пристап кај пациентите со висок ризик.

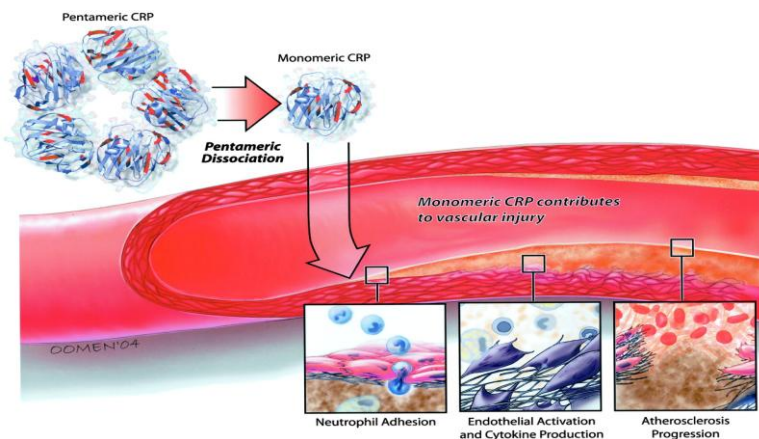
hs-CRP е маркер на атеросклеротичниот процес преку повеќе механизми. Тој директно ја промовира ендотелната дисфункција преку редукција на продукцијата на азотен оксид и простаглицин, зголемување на бројот на ендотелни адхезивни молекули, зголемување на хемотаксата и продукција на проинфламаторни цитокини, пролиферација и миграција на мазни мускулни клетки во васкуларниот ѕид, како и неointимална формација (24). hs-CRP ја предиспонира руптурата на плаката преку зголемување на активноста на матрикс-металопротеиназите, директно ја инхибира фибринолизата преку активирање на плазминоген активатор инхибитор-1 (PAI-1) и го инхибира плазминоген активаторот (tPA) во ендотелот (слика 2).

Новите сознанија упатуваат дека hs-CRP сем во хепарот се ослободува и од ендотелните клетки, васкуларните мазни мускулни клетки, па дури и од адипоцитите. Докажано е неговото присуство и во коронарни атероми, како и во

атероми од други локализации (25). Овие податоци доведуваат до заклучок дека е можно CRP да има улога на локален фактор кој е вклучен во процесот на атеротромбоза преку автокрина и паракрина секреција (слика 3).

Терапијата со статини го намалува hs-CRP независно до редуцијата на ЛДЛ-холестеролот, што се должи на плејотронпните, антиинфламаторни својства на статините придонесуваат значајно за нивната ефикасност. Меѓународната студија JUPITER студија во која биле вклучени 17 802 здрави испитаници со низок ЛДЛ-холестерол и покачен hs-CRP, докажала дека групата поставена на терапија со росувастатин имала сигнификантно помал број на несакани кардиоваскуларни збиднувања - миокарден инфаркт, мозочен удар, артериска реваскуларизација, нестабилна ангина или кардиоваскуларна смрт (28).

Од друга страна, некои последни генетски студии се противат на можното проатерогено дејство на hs-CRP (26). Во голема популациона студија е утврдено дека ризикот за исхемична срцева болест и цереброваскуларна болест бил зголемен за 1,6 односно 1,3 пати респективно, кај испитаниците со висок CRP. Анализата на полиморфизмот на CRP-генот покажала дека оние генотипски комбинации кои биле поврзани со пораст на нивото на CRP не биле асоцирани со зголемен ризик за исхемична васкуларна болест (27).



Слика 3. Учество на hs-CRP во процесите кои се поврзани со развој на атеросклероза. Преземено од: British Medical Journal

1.4 Патоанатомска и патофизиолошка основа на нарушување на коронарниот крвен проток

Коронарниот крвен проток се одвива преку големите коронарни артерии, левата предна десцендентна гранка (LAD) и циркумфлексната артерија (LCx) како гранки на левата коронарна артерија (LM) и десната коронарна артерија (RCA) и нивните примарни гранки сместени епикардно. Крвниот проток во коронарното васкуларно корито зависи од перфузиониот притисок и васкуларниот отпор кои го регулираат низа контролни механизми:

- 1) **метаболичка регулација** преку ослободување на вазоактивни медијатори во услови на редуцирана перфузија и кислородна сатурација
- 2) **ендотелна регулација** преку синтеза од страна на ендотелот на низа вазодилатори и вазоконстриктори. Ендотелната дисфункција е одговорна за вазоконстрикторните, инфламаторните и тромбогените манифестации на атеросклерозата

3) **авторегулација** - подразбира состојба на одржување на миокардната перфузија на константно ниво наспроти промените на перфузиониот притисок. Тоа значи дека во присуство на стеснет епикарден крвен сад, редукцијата на перфузиониот притисок дистално од местото на стенозата води до компензаторна авторегулаторна дилатација на резистентните, пенетрантни крвни садови. Ова го објаснува и механизмот на детекција на КАБ со фармаколошки стресови (дипиридабол и аденозин)

4) **неврална регулација**: истата е од вегетативниот нервен систем, каде што преку активација на симпатичкиот или парасимпатичкиот дел се моделира коронарниот вазомоторен тонус

5) **екстравакуларни компресивни сили**: за време на срцевиот циклус, во систолната фаза доаѓа до компресија на интрамиокардните крвни садови од левокоморниот систолен сиден притисок, што е основна причина за одвивање на коронарниот крвен проток главно во дијастола. Се разликуваат две компоненти на екстравакуларните компресивни сили: а) **екстравакуларни систолни компресивни сили** составени од левокоморен систолен интракавитарен притисок и левокоморна систолна сидна компресија за време на коморна контракција и б) **екстравакуларни дијастолни компресивни сили**: коронарната перфузија е последица на градиентот на левокоморниот притисок и притисокот на коронарното васкуларно корито.

Основен фактор кој ја намалува коронарната перфузија претставува коронарната стеноза која може да биде:

1. **фиксна**: атеросклеротична плака која може да биде концентрична или ексцентрична, а во поглед на стабилноста можат да бидат стабилни плаки со интактни капсули и фиксна редукција на коронарниот лумен и нестабилни плаки кои се најчесто неопструктивни, со тенка фиброзна капсула, склона кон руптурирање, тромбозирање и инфламаторен инфилтрат во јадрото.

2. **динамична**: предизвикана од коронарен спазам и/или тромбоцитна агрегација. Овие лезии најчесто се состојат од ексцентрични атеросклеротични плаки кои зафаќаат само дел од луменот на крвниот сад, додека останатиот дел може да го менува луминалниот калибар.

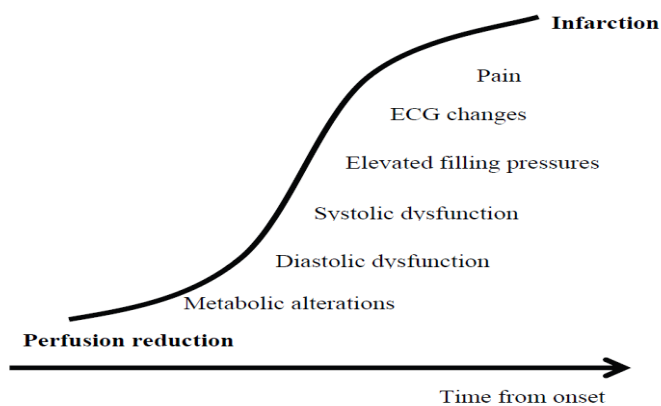
Влијание на коронарната стеноза врз коронарниот крвен проток

Ефектот на коронарната стеноза зависи од степенот до кој васкуларниот отпор на стенотичниот сегмент може да биде компензиран со дилатација на артериолите дистално од стенозата. Базалниот крвен проток не е нарушен сè додека стенозата не достигне 85% од луминалниот дијаметар. Спротивно пак, како последица на редукција на коронарната васкуларна резистенција за 20%, максималниот коронарен крвен проток може да се зголеми за 5-6 пати во интактно васкуларно корито како одговор на зголемена кислородна побарувачка (при физички напор, стрес). Максималниот коронарен крвен проток почнува да се намалува кога степенот на редукција на луминалниот дијаметар е над 50% (29). Коронарната проточна резерва претставува разлика помеѓу базалниот коронарен крвен проток и максималниот крвен проток за време на реактивна хиперимија која се јавува после транзитрна коронарна артериска оклузија, физичко оптоварување, стрес или фармаколошко оптоварување.

1.5 Миокардна исхемија

Зборот „исхемија“ потекнува од грчките зборови: *ischo*, што значи задршка и *haima*, што значи крв. Миокардната исхемија е состојба која настанува поради редуција на миокардната перфузија што доведува до намалено кислородно снабдување и неадекватна елиминација на метаболитите од миокардот (30). Истата настанува како последица на нерамнотежа помеѓу миокардната кислородна потрошувачка и кислородно снабдување. Во присуство на коронарна стеноза, зголемувањето на миокардната кислородна побарувачка провоцирана од напор, тахикардија или ментален стрес води до т.н. исхемија поради зголемени потреби и лежи во основа на најголем број на ангинозни епизоди кај стабилна ангина пекторис. Во други состојби нерамнотежата е последица на редуција на кислородното снабдување како последица на зголемен васкуларен тонус (вазоспазам) или тромбоцитна агрегација и води до исхемија поради недоволен дотур, која лежи во основа на миокардниот инфаркт и нестабилната ангина пекторис. Накалемен вазоспазам на подлога на анатомска стеноза може да претставува дополнителен механизам на настанување на исхемија кај стабилна ангина пекторис, што укажува дека во низа случаи исхемијата е резултат на двата механизми, означена како мешан тип на исхемија.

Според одговорот на ткивото на редуциран крвен проток постојат две специфични форми на исхемија: биохемиска и физиолошка исхемија. Кај првата постои ослободување на биохемиски маркери во крвта, каде коронарниот крвен проток не е во состојба да одржи стабилна метаболичка состојба. Физиолошката исхемија е состојба каде коронарниот крвен проток не е во состојба да му овозможи на срцето како орган да обезбеди доволна перфузија на органите и ткивата во ранговите на физиолошките активности. Sigwart и соработниците го воведуваат концептот на исхемична каскада која се одвива во неколку етапи кои започнуваат од метаболичко ниво со нарушен клеточен метаболизам, дијастолна лево коморна дисфункција, систолна дисфункција со промени во регионална миокардна кинетика, ЕКГ-промени со денивелација на СТ-сегментот и во финалната фаза на оваа каскада појава на градна болка (слика 4) (28,31). Благодарение на новите техники на миокардна визуализација и процена на миокардниот метаболизам, возможна е детекција на КАБ во раната фаза на претходно опишаните патофизиолошки промени.



Слика 4. Концепт на исхемична каскада. Приказ на секвенца на перфузиони, метаболички, функционални и ЕКГ-промени кои кумулираат во клинички манифестации во финалната фаза на исхемичниот континуум. Преземено од Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* 1987;57:23C-30C.

1.5.1 Клинички манифестации на миокардна исхемија

Клинички КАБ може да се манифестира во форма на асимптоматска КАБ, стабилна ангина пекторис, акутен коронарен синдром, исхемична срцева слабост и нагла срцева смрт. Процесот на атеросклероза е динамичен, започнува од детството и останува тивок повеќе децении (32). Сè уште кај 40% од пациентите со КАБ, акутниот миокарден инфаркт е прва клиничка манифестација на болеста. Околу 35% од пациентите со акутен коронарен синдром умираат во првата година по настанот, од кои околу 60% немаат никакви претходни симптоми. Од особено клиничко значење е во која фаза на развој на патофизиолошките промени ќе ја детектираме болеста кај навидум здрава популација и навремено ќе преземеме соодветни превентивни и тераписки мерки.

1.5.1.1 Асимптоматска миокардна исхемија

Дефиниција и преваленца

Асимптоматската или тивка миокардна исхемија (ТМИ) се дефинира преку објективен наод на исхемија со помош на неинвазивните техники на миокардна визуализација (перфузиони абнормалности докажани со миокардна сцинтиграфија, позитрон-емисиона томографија, магнетна резонанса со оптоварување, абнормалности во регионалната кинетика при стрес-ехокардиографија), позитивен коронарен стрес-тест или наод на СТ-сегмент промени на 24h холтер ЕКГ-мониторирање со ангиографски доказ за постоење на КАБ, кај пациент без симптоми на градна болка или нејзини еквиваленти (33,34). Од нејзиниот прв опис во 1970 година, тивката исхемија е интензивно проучувана и нејзината клиничка значајност денес е добро етаблирана. 70-80% од епизодите на транзиторна исхемија се асимптоматски. Раната детекција на ТМИ има важно јавно здравствено значење, бидејќи со тоа можеме да превенираме многу епизоди на нагла срцева смрт на годишно ниво. Докажано е дека кај 40-60% од пациентите со КАБ, миокардниот инфаркт е прва манифестација на болеста. Епизоди на асимптоматска исхемија се случуваат кај 25-50% од пациентите со КАБ и можат да ги надминат епизодите на симптоматска исхемија во однос над 20:1.

Иако не е позната точната преваленца на супклиничка атеросклероза, Cardiovascular Health Study укажува на преваленца на супклиничка атеросклероза од 36% кај женската и 38,7% кај машката популација која се зголемува со возраста (36). Клиничкото значење на асимптоматската исхемија кај пациентите со умерен и висок КВ-ризик произлегува од фактот што таа доведува до подоцнежнo дијагностицирање на КАБ во фаза на можни КВ-компликации. Во оваа фаза лекувањето е скапо и не е секогаш успешно. КАБ има долг асимптоматски период кој ни овозможува рана дијагноза и соодветна тераписка интервенција. Овој факт е особено важен во ера на агресивен медикаментозен третман (статици, антиагрегациони лекови, АКЕ-инхибитори, бета-блокатори) и брз прогрес на интервентните кардиолошки процедури (drug eluting стентови, биодеградабилни стентови, инхибитори на АДП-рецепторите).

Веројатноста за појава на акутен коронарен настан е значајно повисока кај асимптоматски пациенти кои имаат епизоди на СТ-сегмент депресија на 24h холтер ЕКГ-мониторинг, особено ако вкупното исхемично време е над еден час во тек на 24-часовно мониторирање за време на 30-дневно следење на пациентите. Докажано е дека асимптоматската миокардна исхемија е почеста од симптоматската исхемија кај пациенти со КАБ. Во студија за ТМИ, 33% од пациентите со дијабетес и минимум еден КВ ризик фактор имале ТМИ, додека 24% од навидум здрави индивидуи имале абнормален коронарен стрес тест или исхемија на миокардна перфузиона скинтиграфија.

Дијабетичарите имаат поголема преваленца на ТМИ и тивок миокарден инфаркт во споредба со пациентите без дијабетес, податок што ја влошува прогнозата кај овие пациенти. Според податоци од литературата, преваленцата на ТМИ кај дијабетичарите достигнува до 60%, во зависност од времетраењето на дијабетесот, ризик факторите, користените методи за детекција на ТМИ (37). ТМИ кај оваа популација е во корелација со дијабетската невропатија и е асоцирана со поголеми вредности на HbA1C, микроалбуминурија и полиморфизам на генот за ангиотензин-конвертирачкиот ензим. Докажана е независна асоцијација помеѓу метаболичкиот синдром и инсулин-резистенцијата со тивката миокардна исхемија кај пациенти со ДМ тип 2.

1.5.1.2 Патофизиологија на тивка миокардна исхемија

Постојат три групи на пациенти со ТМИ: 1. Комплетно асимптоматски пациенти со КАБ; 2. асимптоматски пациенти по прележан миокарден инфаркт; 3. пациенти со симптоматски и асимптоматски епизоди, т.е. пациенти со стабилна ангина пекторис, вазоспастична ангина или нестабилна ангина пекторис, кои се и најчесто застапена популација со ТМИ (38).

Механизмите на ТМИ се резултат на комбинација на намалена сензитивност на болни стимули и коронарна микроциркулаторна дисфункција. Пациентите со дијабетес, хипертензија, хронична бубрежна слабост, повозрасната популација и пациенти со периферна артериска болест имаат почести епизоди на ТМИ. Асоцијацијата помеѓу дијабетесот и тивката миокардна исхемија се должи на дијабетската невропатија. Истражувањата на ова поле сугерираат дека ТМИ може да се должи на церебрална и кортикална дисфункција, со абнормално процесирање на аферентните болни импулси од срцето кон фронталниот кортекс. Зголемена вагална стимулација, емоционалниот статус, персонално чувство на болка со зголемени нивоа на бета-ендорфин се докажани кај пациенти со ТМИ. Неколку студии докажале значајно зголемени вредности на антиинфламаторни цитокини (интерлеукин-4 и 10, трансформирачки фактор на раст-бета) кај пациенти со тивка миокардна исхемија. Комбинацијата на зголемена миокардна кислородна побарувачка со намален миокарден дотур на крв поради абнормалност во микроваскулатурата и одговорот на ендотелот се исто така еден од механизмите со кои се објаснува тивката миокардна исхемија (39).

1.5.1.3 Прогностичко значење на тивка миокардна исхемија

Прогностичкото значење на ТМИ е докажано во бројни студии кои ги проучуваат нејзините клинички импликации и покрај постојните контроверзии за нејзиното значење. ТМИ е дел од континуумот на КАБ. Екстензитетот и тежината на стрес-индуцираната миокардна исхемија провоцирана со физичко оптоварување или фармаколошки стресор за време на сцинтиграфски студии, стрес-ехокардиографија или магнетна резонанса, влијае врз прогнозата и појавата на идни КВ-збиднувања. Присуството и екстензитетот на исхемијата, независно дали е тивка или клинички манифестна, индицира зголемен ризик за КВ-настани. Од особено прогностичко значење е прагот на кој се јавува миокардната исхемија.

Идејата за рана детекција на миокардна исхемија потекнала од хистопатолошките студии кои покажале дека епизодите на рекурентна исхемија можат да доведат до ирверзибилни миокардни промени, појава на фиброза, која е супстрат за развој на малигни аритмии и срцева слабост. Пациентите немаат симптоми и не бараат навремена лекарска помош. Ова е причина зошто многу често болеста ја детектираме во доцна фаза на постоење на напредната КАБ и исхемична кардиомиопатија или пак се манифестира во форма на тивок миокарден инфаркт со и без компликации. Во неколку студии зголемувањето на ризикот за идни КВ-збиднувања се покажал пропорционален со траењето и големината на исхемијата (39). Од друга страна, DIAD-студијата која ја проценувала застапеноста и прогнозата на дијабетичари со тивка миокардна исхемија, утврдила дека пациентите со миокардна исхемија имале добра среднорочна прогноза (40). Големината на исхемијата во DIAD 2 студијата кај истите пациенти во период од две години се намалила под влијание на интензивна медикаментозна терапија.

Студиите на пациенти со ТМИ ги проширија нашите сфаќања за бројните патофизиолошки процеси кои се во основа на природниот тек на КАБ. Детекцијата на миокардна исхемија без оглед на нејзината клиничка презентација се прави кај добро селектирана популација со техники кои овозможуваат максимална клиничка апликативност на добиените резултати.

Во однос на потребата од детекција, прогностичката вредност и терапискиот пристап кон ТМИ, се наметнуваат неколку клинички важни прашања:

- Која е корисноста од рана детекција на ТМИ?
- Дали тераписката стратегија кај асимптоматски пациенти со ТМИ ја менува прогнозата?
- Каква е улогата на неинвазивните техники за детекција на ТМИ и следење на овие пациенти?

Зошто е важен скринингот за коронарна артериска болест кај асимптоматски пациенти?

Скринингот за КАБ има за цел рана дијагноза и агресивен третман на болеста кај навидум здрави индивидуи со зголемен КВ-ризик. Стратегијата има за

цел детекција на ризични пациенти, соодветен третман и подигање на свеста за КВ-превенција. Студиите покажале дека 30% од соодветно третираните пациенти во примарната превенција имаат резидуален КВ-ризик и покрај максималната контрола на ризик фактори. Клиничката корист од скринингот на асимптоматските индивидуи и улогата на неинвазивните техники на миокардна визуализација не се до крај докажани во споредба со изолираната контрола на ризик факторите. Lievre и соработниците во студија за скрининг за КАБ кај асимптоматски дијабетичари следени во тек на три и пол години покажале дека пациентите со наод на исхемија на МПС-студија имале помала инциденца на нефатален миокарден инфаркт, во споредба со пациентите кои биле следени без претходна МПС-студија (RR = 0,61 [0,29 to 1,29], p = 0,20) (39). Резултатите од МПС-групата од COURAGE студијата кај високо ризични пациенти не покажала прогностичка корист од перкутаните коронарни интервенции во однос на интензивен медикаментозен третман кај пациенти со наод на исхемија (41). Во BARI 2D студијата слично, не е најдена разлика во преживувањето помеѓу пациентите тертирани со перкутани интервенции и оние на медикаментозен третман - (88,3%) и (87,8%) соодветно (42). Од друга страна, Shoelte и соработниците покажале дека асимптоматските дијабетичари со сцинтиграфска умерена исхемија биле ревакуларизирани и имале значајно помалку несакани КВ-настани во периодот на следење во однос на пациентите кај кои не бил направен неинвазивен скрининг за КАБ (43). DYNAMIT (*Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type-2 diabetes*), DIAD-2 и студијата на Schoelte и соработниците се единствените проспективни прогностички студии за асимптоматска миокардна исхемија кај дијабетичари кои го евалуираат прашањето на скринингот на тивка миокардна исхемија (39,44). Петгодишното следење во DIAD-2 студијата покажало 6 пати поголем ризик од срцева смрт и нефатален миокарден инфаркт кај пациенти со умерена и тешка исхемија на МПС СПЕКТ-скеновите во однос на пациентите со лесна исхемија и со нормални наоди (2,4% vs 0,45, p<0,001) (44).

Пациентите со ДМ тип 2 имаат 2-4 пати поголем ризик за КАБ во однос на недијабетската популација и идентичен ризик за појава на коронарни збиднувања во тек на десет години како пациентите со докажана КАБ, поради што ДМ тип 2 е окарактеризиран како КАБ ризик еквивалент (*ATP III* панел) (45). Се проценува дека од 16-59% од дијабетичарите имаат асимптоматска КАБ, кај кои дијагнозата често се поставува во доцната фаза (46). Метаболичките промени кај оваа популација се асоцирани со дифузна КАБ, комплексни лезии, почести тромбогени компликации, тивки инфаркти и чест развој на срцева слабост. ДМ тип 2 е независен ризик фактор за развој и прогресија на атеросклеротична болест на сите васкуларни териотрии. Американската асоцијација за дијабетес препорачува скрининг за КАБ кај дијабетичари со траење на дијабетес тип 1 над 10 години, ДМ тип 2 над 15 години, над два ризик фактори, присуство на периферна артериска болест, каротидна артериска болест, ЕКГ-промени во мир (47). Студиите покажаа дека овие препораки се недоволни за детекција на асимптоматска исхемија кај дијабетичарите. Податокот дека еден од пет дијабетичари имаат високо ризичен МПС-скен укажува на хетерогеноста на КВ-ризик кај оваа популација и потреба од индивидуален скрининг, со цел идентификација на пациенти кои ќе имат корист од коронарна ревакуларизација (48). Студиите сугерираат дека комбинацијата на конвенционалните ризик

фактори, траењето на дијабетесот, макро- и микроваскулопатијата, hs-CRP, фибриногенот, PAI-1 и САС-скорот, можат да бидат користни во конструкција на високоризичен профил на асимптоматски пациенти кои имаат полоша долгорочна прогноза (48).

Резултатите од 10 проспективни студии на асимптоматски пациенти со дијабетес тип 2 кај кои е правен скрининг за КАБ со помош на СПЕКТ миокардна перфузија, следени во период од 1-6 години, укажуваат на кумулативна преваленца на ТМИ од 26,1%. Пациентите со ТМИ имале зголемен ризик за појава на несакани КВ-настани и тоа за срцева смрт за 4,60 пати; за нефатални срцеви збиднувања 3,48 пати, за вкупни КВ-настани 5,78 пати и завкупна смртност 2,20 пати (49). Ризикот за срцева смрт и нефатални КВ-настани се зголемувал пропорционално со тежината на миокардните перфузиони испади.

Во неколку студии медикаментозно третираниите пациенти со ТМИ и екстензивна КАБ имале полоша прогноза во однос на симптоматските пациенти поради задоцнета дијагноза. Резултатите од прогностичките студии укажуваат дека тивката миокардна исхемија има слично прогностичко значење како и симптоматската исхемија и е во корелација со ЛК-функција, големината и тежината на миокардната исхемија (50,51). Иако кардиоваскуларните заболувања доведуваат до поголема смртност и трајни оштетувања во споредба со сите видови канцери заедно, не постојат унифицирани национални скрининг-препораки за асимптоматска (супклиничка) атеросклероза. *Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force* претставува нова база за кардиоваскуларен скрининг на асимптоматски пациенти, која ја дава основата на американските препораки за кардиоваскуларен ризик кај асимптоматски индивидуи (52).

Со цел скринингот за КАБ да биде успешен потребно е задоволување на неколку критериуми:

- Преваленцата на болеста во испитуваната популација да е доволно голема
- Скрининг-тестот треба точно да идентификува пациенти со низок и висок КВ-ризик
- Идентификацијата на индивидуи со КАБ треба да доведе до тераписки мерки кои ќе го подобрат клиничкиот исход
- Процесот треба да биде позитивен во однос на односот трошок-ефективност (cost effectiveness)

1.6 Процена на кардиоваскуларен ризик

Модифицирачките ризик фактори како хиперлипидемијата, хипертензијата, обезноста, пушењето, дијабетесот се водечки фактори за појава на КАБ, врз чие присуство се темели концептот на ризик стратификација за идни кардиоваскуларни збиднувања. Сите водичи за кардиоваскуларна превенција се базирани на процена на кардиоваскуларен ризик кој е основа за понатамошен третман со цел редукација на КВ морталитет и морбидитет. Постојат повеќе

модели на ризик стратификација (Framingham, Procam, SCORE кои се најчесто користени) чија цел е идентификација на индивидуи кои би имале корист од поагресивен тераписки пристап (53-54). Европскиот SCORE-модел за процена на КВ-ризик е базиран на податоци од 12 европски кохортни студии кои вклучиле 205 178 илјади испитаници иследени од 1970 до 1988 година кои имале 7 934 случаи на КВ-смрт (5,53,56,57). Целта на овој модел е процена на КВ-ризик кај навидум здрави индивидуи со процена на 10-годишниот ризик од прв фатален атеросклеротичен настан, кој вклучува миокарден инфаркт, мозочен удар, аневризма на аорта и други. Процената на ризикот вклучува пол, возраст, присуство на хипертензија, пушење, вредности на холестерол, според кој скор пациентите се делат на пациенти со мал, умерен, висок и многу висок ризик. Пациентите со низок КВ-ризик имаат <1% ризик за појава на фатално КВ-збиднување во наредните 10 години, додека пациентите со умерен ризик имаат 1-5% ризик. Пациентите со висок и многу висок ризик се оние со 5-10% и над 10% ризик за фатални настани во 10-годишен период (5,53).

Кај пациентите со низок КВ-ризик целта е одржување на ниското ниво на ризик. Високо ризичната популација веднаш се поставува на интензивен медикаментозен третман, па затоа парадоксално популацијата со умерен КВ-ризик има зголемена инциденца на несакани КВ-збиднувања, бидејќи е побројна и во помал фокус на КВ превентивни мерки. Основата на најновите препораки за КВ-превенција од Европското кардиолошко здружение се следните факти: а) ризик факторите се силно асоцирани со КВ морталитет и морбидитет; б) КВ-болестите најчесто се продукт на интеракција на повеќе ризик фактори, кои можат да го мултиплицираат глобалниот КВ-ризик; в) постои можност за редукација на КВ-ризик; г) потреба од комплетен третман на пациентот не само на ризик факторите; д) потреба од процена на ниво на КВ-ризик за соодветен третман на пациентите (идентификација на високо ризични пациенти кои имаат најголема корист од модификација на ризик факторите и активна терапија); е) епидемиолошките податоци дозволуваат процена на глобален КВ-ризик.

Според препораките за третман на дислипидемии и препораките за КВ-превенција од 2016 година на Европското кардиолошко здружение (ESC), во група со *многу висок ризик* се следните индивидуи: 1) пациенти со докажана КАБ преку инвазивни или неинвазивни иследувања, претходен миокарден инфаркт или акутен коронарен синдром, претходна перкутана или хируршка реваascularизација на миокардот, исхемичен мозочен удар, периферна артериска болест; 2) асимптоматски пациенти со висок КВ-ризик поради а) повеќе ризик фактори и SCORE-ризик >10%; б) значајно покачени вредности на еден ризик фактор - холестерол >8mmol/l, ЛДЛ >6 mmol/l, неконтролирана хипертензија >180/110mmHg; в) ДМ тип 2 или ДМ тип 1 со микроалбуминурија; г) асимптоматски дијабетичари со оштетување на целни органи; д) умерена или тешка хронична бубрежна слабост ГФР <60мл/мин; 3. блиски роднини со рана појава на КАБ. *Индивидуи со висок ризик* се пациенти со значајно зголемен поединечен ризик фактор со или без оштетување на таргет органи и калкулиран 10-годишен SCORE ризик 5-10%. Калкулираниот ризик во различни клинички ситуации може да го потцени реалниот КВ-ризик (5).

Резултатите од литературата наметнале дилема во однос на КВ ризик стратификација и методите на КВ-скрининг кај асимптоматската популација од една страна и нивниот терапевски и прогностички ефект од друга страна. Секако треба да се има на ум трошок/ефикасност (cost/effectiveness) стратегијата, односно што добиваме од КВ-скрининг во однос на вложените трошоци. Од особено значење во клиничката пракса е индивидуалниот пристап кон секој пациент. Важно клиничко прашање е и улогата на скринингот кај асимптоматски дијабетичари во услови кога дијабетесот се смета за еквивалент на КАБ. Не помалку од интерес е и рекласификацијата на КВ ризик кај пациенти со умерен КВ-ризик со помош на неинвазивните методи за васкуларна визуализација.

Ограничувања на ризик моделите

Достапните модели на КВ-ризик стратификација имаат свои слабости, имено кај дел од популацијата го потценуваат односно натценуваат КВ-ризикот. Иако дијагностичката специфичност на овие модели е висока (околу 90%), нивната сензитивност е ниска (помала од 40%, со позитивна предиктивна вредност од 20 до 30%) Најчестите лимитации се следните: 1) КВ-ризик модели можат да го натценат ризикот во земји и региони со популација со понизок КВ-ризик и да го потценат ризикот во земји со висок КВ-ризик; 2) можат да го потценат индивидуалниот КВ-ризик (помлада популација); 3) за која било возраст, ризикот е помал кај женската популација во однос на машката, бидејќи е дефиниран како ризик за 10 години; 4) ризик моделите не вклучуваат неколку ризик фактори силно асоцирани со КВ-морталитет со повисок реален во однос на калкулираниот КВ-ризик (обезност, хипертриглицеридемија, низок ХДЛ, фамилијарна предиспозиција); 5) предикција на краткотраен ризик (10-годишен). Овие модели не прават квантификација на ризик факторите и не го вклучуваат нивното времетраење. Европскиот SKORE-модел не го вклучува дијабетесот, хипертриглицеридемијата, обезноста, фамилијарната предиспозиција. Новите биомаркери, особено hs-CRP, можат да имаат дополнителна улога во КВ ризик стратификација кај селектирани пациенти.

Користењето на неинвазивни техники за васкуларна и миокардна визуализација овозможуваат терапевски дејства кои го менуваат природниот тек на болеста, со што се намалува ризикот за идни кардиоваскуларни настани. Од особен интерес се пациентите со умерен ризик, кај кои овие методи овозможуваат детекција на атеросклероза и миокардна исхемија, како и пософистицирана ризик стратификација, што овозможува појасен натамошен терапевски пристап.

1.6.1 Рекласификација на КВ-ризик - индивидуална ризик стратификација

Пациенти со етаблирана супклиничка атеросклероза

Процентата на КВ-ризик и скринингот за КАБ кај асимптоматски индивидуи треба да содржи систематичност базирана на научни препораки и докази со запазени елементи на индивидуален пристап кон секој пациент. Третманот на асимптоматските пациенти со умерен КВ-ризик сè уште претставува клинички предизвик, особено што овие пациенти доминираат при презентацијата со акутен

коронарен синдром. Вкупниот КВ-ризик може да биде повисок од оној проценет со Framingham или SCORE-табелите при постоење на претклиничка атеросклероза, со доказ на морфолошки абнормалности на васкуларниот сид детектирани со помош на ултрасонографија (каротидни плаки, зголемена каротидна интима медија задебелување (с-IMT), СТ-скен на коронарни артерии со процена на калциум скор - САС, глуждно-брахијален индекс (ABI), намалена проточно провоцирана вазодилатација (FMD). Индивидуалната процена на КВ-ризиот е од особено значење кај индивидуи со умерен КВ-ризик, а истиот се модифицира во присуство на обезност, низок ХДЛ, високи триглицериди, низок ароА-I, покачен hs-CRP, микроалбуминурија, физичка неактивност, социјална депривација, позитивна фамилијарна историја за КВ-болести, психолошки фактори и специфични коморбидитети (автоимуни заболувања, васкулити, хронична белодробна болест, слип апнеа и некои ендокринопатии). Сите овие фактори индицираат поголем КВ ризик кај двата пола, во сите возрасни групи и за сите нивоа на ризик.

Индивидуалната процена на КВ ризик со процена на така наречената „васкуларна возраст“ подразбира идентификација на индивидуи со акцелерирана атеросклероза детектирана со помош на достапни, неинвазивни, научно докажани, евтини, објективни методи со добра репродукцибилност. Ризик стратификацијата за идни КВ-збиднувања е од особено значење кај групата пациенти со умерен КВ-ризик (SCORE <5%). Кај пациентите со висок КВ-ризик помага во интензивирање на контролата на ризик фактори и употреба на интензивен медикаментозен третман (5). Со оглед дека атеросклеротичниот КВ-континуум е резултат на интеракција на повеќе ризик фактори, а актуелните и препорачани модели на КВ-ризик вклучуваат само некои од нив, докажано е во повеќе студии дека истите понекогаш го потценуваат реалниот КВ-ризик на пациентот, а со тоа и неговиот третман и прогноза. Во студија за КВ ризик стратификација, 40% од пациентите со висок КВ и дури 70% од пациентите со проценет умерен и низок КВ-ризик имале КВ-настан (57).

Техниките за миокардна и васкуларна визуализација користени во стратификацијата на КВ-ризик треба да дадат значајна дополнителна информација над онаа добиена со Framingham или SCORE-моделот кои ги користат традиционалните ризик фактори (58-59). Концептот на процена на васкуларна возраст со евалуација на вкупното атеросклеротично оптоварување и детекција на супклиничка атеросклероза е мошне актуелен. Доколку васкуларната возраст е пониска од хронолошката возраст, пациентот може да биде рекласифициран во пониска ризик категорија. Спротивно, доколку васкуларната возраст е поголема од хронолошката, пациентот може да се рекласифицира во повисока ризик категорија (59,60).

1.7 Методи на неинвазивна васкуларна и миокардна визуализација

Неинвазивни техники за васкуларна и миокардна визуализација овозможуваат потенцијална детекција на атеросклероза и миокардна исхемија, како и тераписки дејства кои можат да го сменат природниот тек на болеста. Овие методи овозможуваат предвидување на ризикот за идни кардиоваскуларни

компликации. Од особен интерес се пациентите со умерен КВ-ризик, кај кои дополнителната стратификација, односно евентуална рекласификација на ризикот овозможува појасен натамошен тераписки пристап. Од друга страна, детекцијата на атеросклероза и ТМИ е особено важна кај асимптоматските високо ризични пациенти и дијабетичарите, со оглед на преваленца на ТМИ кај оваа популација.

Евалуацијата на зголемената прогностичка вредност на еден тест станува централна во процената на сите неинвазивни иследувања. Од особено значење е информацијата која дополнително ја дава соодветното тестирање во однос на податоците кои веќе се претходно познати. Во праксата тоа најчесто значи демонстрирање на способноста на тестот да даде супериорна независна предвидливост на идните несакани збиднувања споредено со познатите клинички податоци за статусот на пациентот (пред-тест информации).

1.7.1 Детекција на супклиничка атеросклероза

Наглата срцева смрт кај многу индивидуи е првата манифестација на КАБ. Руптура или ерозија на вулнерабилна но хемодинамски несигнификантна плака лежи во основата на над 70% од акутните коронарни синдроми. Овој податок е силен аргумент за користење на техниките за неинвазивна визуализација на атеросклерозата (директно на коронарната атеросклероза или каротидните артерии како сурогат маркер за васкуларна морфолошка промена) со цел евалуација на ризикот за идни КВ-настани. Раната детекција на асимптоматска КАБ е круцијална за спроведување на адекватни тераписки мерки и софистицирање на КВ-ризик стратификација (61,62). На секое ниво на експозиција на одреден ризик фактор, постои значајна варијабилност во обемот на атеросклеротичните промени. Овие варијации се должат на одредени генетски предиспозиции, комбинација на повеќе ризик фактори и интеракцијата помеѓу генетските и надворешните фактори. Докажано е дека детекцијата на супклиничка атеросклероза може да го модифицира КВ-ризикот. Техниките за миокардна и васкуларна визуализација визуализираат различни аспекти на КАБ и даваат можност за супклиничка детекција на атеросклероза и исхемија.

Клиничарите можат да користат *два пристапа* во процена на КВ-ризик. Првиот е процена на КВ-ризикот според европскиот SCORE-модел и присуство на ризик фактори. Втората стратегија инволвира додатна ризик стратификација базирана на резултатите од неинвазивните техники на миокардна и васкуларна визуализација.

Претклиничките маркери за атеросклероза се асоцирани со присуство на ризик фактори, мултифокална локација на атеросклеротичните промени и тежината на КАБ (63). Различните методи на миокардна визуализација даваат комплементарни информации за различните аспекти на КАБ. Американската срцева асоцијација (АНА/АСС) во 2010 година ги дава препораките за процена на кардиоваскуларен ризик кај асимптоматски индивидуи, со посебен осврт на неинвазивните техники на миокардна визуализација (64).

Маркерите за супклиничка атеросклероза се класифицирани во неколку групи:

1. **функционални васкуларни параметри** (параметри на артериска крутост) - aortic pulse wave velocity (PWV), глуждно-брахијален систолен притисочен индекс
2. **морфолошки параметри** (интима медија задебелување на сидот на каротидните артерии (с-ИМТ), повеќеслојна компјутеризирана томографија (MSCT) за процена на коронарен калциумски скор-CAC, магнетна резонанса (MRI), MSCT-ангиографија)
3. **функционална процена** на КАБ, со користење на миокардната перфузиона сцинтиграфија (МПС), позитрон-емисионата томографија (ПЕТ), МРИ со оптоварување и стрес-ехокардиографијата.

1.7.2 Техники за детекција на морфолошки промени на васкуларниот сид

1.7.2.1 Прогностичко значење на интима медија задебелување (с-ИМТ) на каротидните артерии

Неинвазивната детекција на атеросклеротичните промени на артерискиот сид јасно го потврдува постоењето на претклиничка атеросклероза, состојба која го зголемува КВ-ризикот (65,66). Поради корелација помеѓу тежината на атеросклерозата во една васкуларна територија и инволвирањето на другите артерии, логична е иницијалната неинвазивна процена на периферните артерии. Ултразвукот е релативно евтина, широко достапна неинвазивна метода со добра репродукцибилност. Ултразвукот на каротидните артерии е добро етаблирана и препорачана метода за КВ-скрининг на претклиничка атеросклероза, односно процена на васкуларната возраст. Ултразвукот на каротидните артерии ги проценува морфолошките промени на васкуларниот сид на каротидните артерии. Каротидната интима медија задебелување (с-ИМТ) значајно корелира со бројот, интензитетот и времетраењето на традиционалните ризик фактори. Зголемената с-ИМТ е исто така асоцирана со ендотелна дисфункција (67). Каротидната с-ИМТ е параметар не само на рана атеросклероза туку и на хиперплазија на мазната мускулатура на васкуларниот сид, која може да биде асоцирана со генетски фактори, хипертензија и возраст. ИМТ над 0,8 mm се смета за абнормална вредност, односно зголемена каротидна с-ИМТ. Зголемената с-ИМТ индицира мултифокална атеросклероза и е предиктор за оштетување на таргет органи, мозочен удар и КАБ (68,69). Kuoro Ischemic Heart Disease студијата е прва која демонстрира дека за секое зголемување на с-ИМТ за 0,1mm, ризикот за акутен миокарден инфаркт се зголемил за 11% кај пациенти на возраст 45-65 години (70). Метаанализа на 8 популациони студии регистрирала зголемена инциденца на МИИ (15%) и мозочен удар (18%) за секое зголемување на каротидната ИМТ за 0,1mm (71,72).

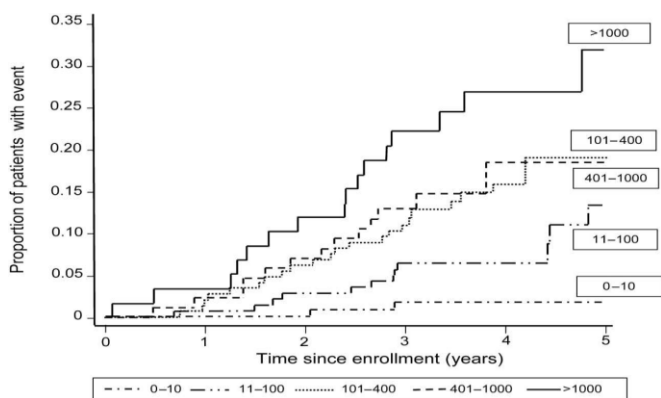
1.7.2.2 Прогностичко значење на коронарен калциум скор

Дебатата за вредноста на вклучувањето на маркерите на атеросклероза и инфламација кон класичните ризик фактори во процената на КВ-ризик е многу актуелна. Комбинираниот пристап покажал ветувачки резултати, бидејќи

оптовареноста со коронарни плаки и системската инфламација имаат важна улога во патогенезата на овие настани. Иако коронарниот калциумски скор (САС) е маркер за вкупното оптоварување со коронарна атеросклероза, но не и со вулнерабилни плаки, системската инфламација претставува предиспозиција за зголемен ризик од руптура на плака и тромбоза.

Процентот на калциумот во коронарните артерии со помош на повеќеслојна компјутеризирана томографија (МССТ) овозможува детекција на атеросклероза и евалуација на композицијата на атеросклеротичните плаки (73). Метаанализа на 4 студии на 3 980 асимптоматски пациенти покажала линерна корелација помеѓу САС-скорот и релативниот КВ-ризик (од 3,0 до 17,0 за САС >400), што ја потврдила неговата прогностичка моќ. Anand и соработниците укажуваат дека САС-скорот над 400 Агатстон единици (АЕ) е индикација за изведување на МПС-студија (74). Постои лимитиран број на студии кои ја евалуираат улогата на МПС и САС-скорот во дијагноза и прогноза на асимптоматска КАБ. Во студија на 3 895 асимптоматски пациенти, од кои 411 имале МПС-скен, 46% од пациентите со САС-скор над 400 имале стрес индуцирана исхемија (78). Кај пациенти со умерен КВ-ризик, САС-скорот е значаен параметар за рекласификација на КВ-ризик (79). САС-скорот како директен одраз за атеросклерозата на коронарните артерии се покажал како значаен предиктор на КВ-настани во големи проспективни студии (74-77). САС-скорот покажал независна предиктивна моќ во однос на Framingham скорот и биомаркерите во КВ ризик стратификација (79).

Супклиничката атеросклероза, мерена со коронарен калциумски скор, се покажала супериорна во однос на етаблираните ризик фактори за предикција на несакани срцеви настани (НСН). Ротердам студијата укажува на 12 пати зголемен ризик од миокарден инфаркт кај пациенти со САС >1000, независно од класичните ризик фактори и возраста. Според вредноста на САС во Агатстон единици (АЕ), добиените резултати укажуваат на следното: САС 0 - отсутен калциум во коронарните артерии - низок ризик за КВ-настани; САС 1-10 низок САС - минимална атеросклероза - минимален КВ-ризик; САС 11-100 - лесна атеросклероза - лесен КВ-ризик; САС 101-400- умерена атеросклероза и умерен КВ-ризик; САС 400-1000 - висок скор и висок ризик за КВ-настани во наредните 5 години, САС >1000 многу висок скор и многу висок ризик за КВ-настани (73). Улогата и објаснувањето за употребата на САС како иницијален неинвазивен тест кај асимптоматски пациенти е податокот дека САС е најсензитивен маркер за детекција на рана атеросклероза со ниско ниво на зрачење. Според европските препораки за кардиоваскуларна превенција, како и препораките од Американското кардиолошко здружение за скрининг кај асимптоматски пациенти, САС може да се користи кај пациенти со умерен КВ-ризик. Кај пациентите со САС >400 АЕ, МПС може да се користи со цел детекција на миокардна исхемија (5,64).



Графикон 1. Пропорција на пациенти со кардиоваскуларни настани во зависност од коронарниот калциум скор (АЕ), *PREDICT study*; *Eur Heart J* 2008;29:2244–2251

1.7.3 Техники за функционална процена на КАБ

1.7.3.1 Дијагностичко и прогностичко значење на миокардна перфузиона томосцинтиграфија

Миокардната перфузиона сцинтиграфија (МПС) е добор етаблирана неинвазивна метода која многу успешно се користи во клиничката пракса за дијагноза и прогноза на КАБ. Методата од примарно дијагностичка, прерасна во метода со моќна прогностичка апликативна вредност, како за пациентите со суспектна КАБ, така и за оние со предходно позната болест. Моќта на МПС SPECT методата се должи на бројните студии и метаанализи акумулирани последните 40 години искуство со оваа техника. Методата има потврдена високата негативна предиктивна вредност, сензитивност од 85-93% и специфичност за детекција на КАБ од 83% (80). МПС може да го предвиди клиничкиот исход и да помогне во одлуката за инвазивно иследување и миокардна ревакуларизација. Одредените познати слабости на методата, како потценување на миокардната исхемија и зрачењето, прогресивно се редуцирани преку софистицирање на харвердски и софтверски решенија, нови гама-камери, користење на позитрон емисиона томографија (PET) со процена на апсолутен коронарен проток и фузија со компјутеризирана томографија во методи на хибридна миокардна визуализација, како и само стрес протоколи (81).

Лимитираната улога на МПС кај асимптоматски пациенти со ризик фактори за КАБ се должи на релативно ниската преваленца на абнормални студии кои пакажуваат исхемија, а со тоа и не се препорачува рутинска примена на оваа метода кај асимптоматски пациенти. Поради тоа од особено значење е соодветната селекција на асимптоматски пациенти кај кои би се извела МПС. Веројатноста за абнормален МПС-наод се зголемува до 25% кај асимптоматски пациенти кои имаат минимум умерен САС и до 40% кај пациенти со висок САС-скор (82).

Еден од првите публикувани трудови за прогностичката вредност на МПС известува дека бројот на реверзибилни дефекти бил најдобриот предиктор за срцева смрт или миокарден инфаркт на група од 100 испитаници без претходно позната КАБ (83). Оваа студија покажала дека кај одредени групи пациенти, прогностичката информација значително се зголемила со додавање на

податоците од МПС-студијата откако претходно биле евалуирани анамнестичките, клиничките и податоците од коронарниот стрес-тест. Многу големи студии потоа ја потврдуваат одличната негативна предиктивна вредност на МПС за несакани срцеви збиднувања. Последниве 20 години во клиничката пракса се користи технициумот и тоа Тс-99м сестамиби како радиопрепарат за МПС. Во метаанализата на Iskander, која вклучила над 12 000 пациенти, била утврдена годишна стапка на “тврди” срцеви збиднувања од 0,6% кај пациенти со уреден перфузионен наод, наспроти 12 пати поголемиот ризик кој го имале пациентите со патолошки наод, со годишна стапка на несакани збиднувања од 7,4% (83). Shaw и сорботниците кај пациенти следени во период од 3 години, без претходно позната КАБ, нашле годишна стапка на срцеви збиднувања од 0,6% доколку скенот бил нормален, без оглед на применетиот трасер. Дури и пациенти следени подолг временски период (7,4 години) со нормален МПС-скен оптоварени имале ниска стапка на срцеви збиднувања од 0,7% годишно (84). Сите овие резултати потврдуваат дека пациентите со нормален МПС-скен имаат значително ниска стапка на несакани срцеви збиднувања, помала од 1% годишно. Verma и соработниците во својата судија реферираат дека пациентите со нормален скен имале ниска стапка на срцеви збиднувања, без оглед на тоа каква била веројатноста за КАБ пред изведувањето на МПС. Од 90 пациенти кои биле класифицирани со >85% веројатност за КАБ врз основа на податоците од коронарниот стрес-тест, а биле со уреден скенски наод, ниту еден во периодот на следење немал несакано срцево збиднување (85).

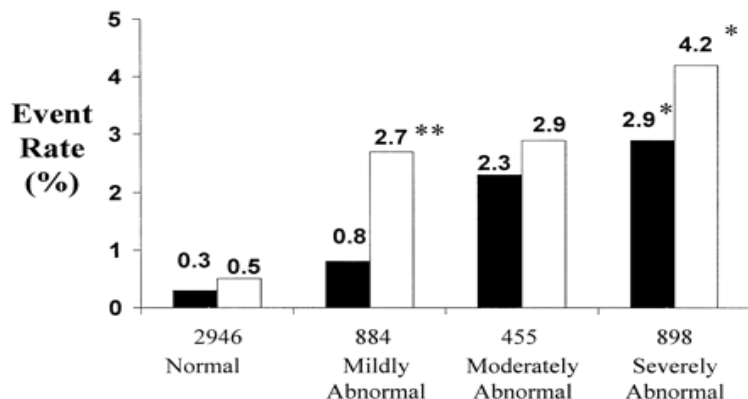
МПС може со ист успех да биде користена во дијагностички и прогностички цели кога се користи фармаколошко оптоварување (дипиридабол, добутамин, аденозин). Дијагностичката вредност на МПС е докажана во многубројни студии и се темели на присуство на реверзибилни перфузиони испади, кои се параметер за присуство на миокардна исхемија. МПС ги детектира перфузионите испади рано во секвенцата на исхемичната каскада, пред настапот на метаболичките, функционални, ЕКГ и клинички промени. Големината на исхемијата корелира со степенот на коронарна стеноза, екстензитетот на дефектите со тежината на исхемијата, а локацијата на реверзибилните дефекти често корелира со одредена коронарна васкуларна регија (86). Присуството на фиксен перфузионен испад со нарушена регионална кинетика укажува на фиброза, односно можна секвела од прележан миокарден инфаркт. Како главни прогностички варијабли кои се добиваат со МПС се наведуваат: 1. големината на перфузиониот дефект на стрес-студијата, 2. дефекти во >1 васкуларна територија кои сугерираат повеќесадовна КАБ, 3. реверзибилен перфузионен испад како одраз на индуцибилна исхемија во повеќе миокардни сегменти, 4. екстензивен фиксен дефект дури и во само една васкуларна регија, 5. Транзиторна исхемична дилатација на левата комора на скеновите при оптоварување, 6. Зголемена белодробна акумулација на радиотрасерот и 7. Левокоморна ежекциона фракција (ЛКЕФ) во мир <40% (87).

Пациентите кои имаат стрес индуцирани перфузиони испади имаат повисок ризик од срцева смрт во услови на исхемија, односно миокарден инфаркт во присуство на фиброза, пропорционално со скенските абнормалности. Во проспективна студија на 2 964 пациенти со нормален скенски наод, стапката на срцева смрт изнесувала 0,3% годишно, споредено со 0,8 кај пациентите со лесно абнормален скенски наод и 2,9% кај пациентите кои имале изразито патолошки

скен. Стапката на нефатален миокарден инфаркт во оваа студија исто така се зголемувала во релација со степенот на перфузионите абнормалности изразени преку ССС (графикон 2) (88). Повеќе студии укажуваат на полоша прогноза кај асимптоматски дијабетичари со и без два или повеќе ризик фактори кои имаат нормален МПС-скен. Типичен пример за ова се пациенти со дијабетес, особено жените дијабетичари, кои со нормална МПС-студија имаат годишна стапка на срцеви збиднувања од 1,8-3,3% (89). Оваа значајно варијабилна стапка на срцеви збиднувања кај популацијата со дијабетес и нормален МПС-наод укажува на потребата од дополнителни клинички или податоци од визуализационите методи со цел селектирање на пациенти кои би имале корист од скринингот за окултна КАБ.

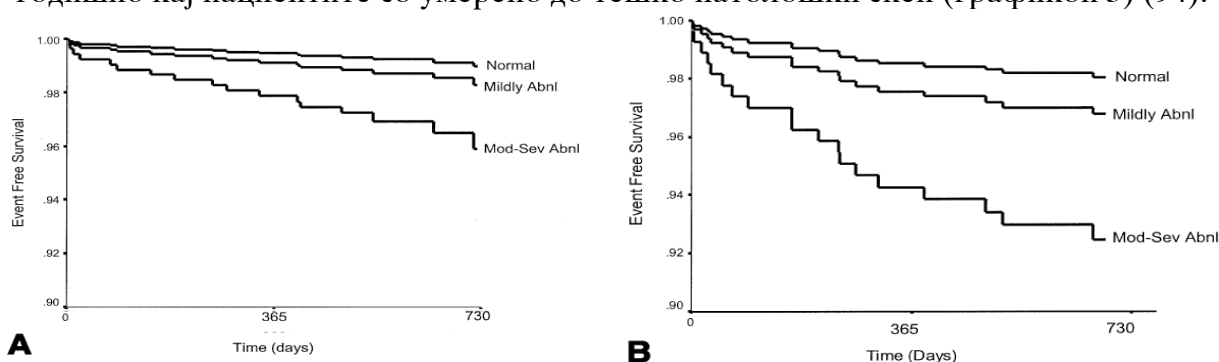
Одредени супгрупи на асимптоматски пациенти изискуваат особено внимание, кај кои употребата на МПС е соодветна: пациенти со фамилијарна предиспозиција за КАБ, пациенти со КАД ризик еквиваленти (дијабетес тип 2 со абнормално ЕКГ, над два ризик фактори и висок САС, периферна артериска болест, хронична бубрежна слабост, пациенти со висок и многу висок КВ-ризик). Кај пациентите со САС од 100-400 АЕ, МПС е оправдана доколку се работи за пациенти со присутен минимум еден од следните критериуми: дијабетес со метаболички синдром, дијабетес и возраст >65 години, траење на дијабетес над 10 години, присутни компликации на дијабетес (90,91). Кај пациентите со САС >400 АЕ се продолжува со изведување на МПС. Уредниот МПС-наод индицира интензивен медикаментозен третман. Присуството на минимум умерена миокардна исхемија (>10% од миокардот на левата комора) е индикација за коронарографија според најновите препораки за миокардна ревакуларизација и третман на стабилна КАБ од Европското кардиолошко здружение (92). Дали овој пристап ја менува долгорочната прогноза кај овие пациенти во споредба со оптималниот третман останува да одговораат проспективните студии кои се во тек (ISCHEMIA Trial).

МПС исто така има многу важна улога во донесување на тераписка одлука врз база на добиените резултати, што е покажано во бројни студии. Последната од нив, COURAGE нуклеарната супстудија го компарира оптималниот медикаментозен третман во однос на инвазивниот третман врз регресијата на миокардната исхемија. Во период на следење од 6-18 месеци редукцијата на миокардна исхемија била значајно поголема кај пациентите кои биле инвазивно третирани, особено пациентите со умерена и тешка исхемија (93).



Графикон 2. Годишна стапка на несакани срцеви настани (срцева смрт и нефатален миокарден инфаркт) во однос на скинтиграфскиот наод со стрес Тс-99м сестамиби. Преземено од Nachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ et al. *Circulation* 1998; 97(6):553-43

Многубројни студии спроведени на испитаници со висока веројатност за КАБ, примената на МПС овозможила успешна понатамошна стратификација на ризикот. Во студијата на Nachamovitch дури 47% од иследуваните 1 271 пациент имале нормална МПС, иако претходно биле сметани за високо ризични. Наодот на ниско ризичен скен овозможил овие пациенти да не се подложат на инвазивни иследувања (коронарна ангиографија), што обезбедило заштеда на значителни средства и ја покажува ефективноста на методата во однос на трошоците. Стапката на тешки срцеви збиднувања во групата со нормален скенски наод изнесувала 1,3% годишно, 1,8% за лесно патолошки скен, а се искачила на 7% годишно кај пациентите со умерено до тешко патолошки скен (графикон 3) (94).



Графикон 3. Криви на преживување без збиднувања за пациенти оптоварени со КСТ (А) или аденозин (В) како функција од SPECT-резултатите. Преземено од Nachamovitch R. *JACC* 2004; 43:200-8

Изведувањето на МПС студиите вклучува паралелна ЕКГ аквизиција на перфузионите и функционалните податоци од срцевиот циклус, со што се зголемува прогностичката моќ на методата. Можноста за истовремена процена на левокоморната перфузијата и функцијата на во мир и по оптоварување ја издвојува методата во однос на другите неинвазивни методи. Преку интеграција на перфузионите и функционалните параметри се добиваат прогностички информации кои ја надминуваат прогностичката вредност на клиничките, КСТ и ангиографски податоци. Анализирањето на контрактилноста на поедините миокардни сегменти (сидно движење и сидно задебелување) во региите на перфузионите испади, овозможува дополнителна процена на степенот на исхемично нарушување на миокардот.

Факторите кои го проценуваат степенот на ЛК-дисфункција, како што се ЛКЕФ, распространетоста на инфарктиран миокард (секвела), транзитрна исхемична ЛК-дилатација (ТИД) и зголемената задршка на радиоизотопот во белите дробови се значајни предиктори на срцева смртност. Наспроти нив, индикаторите за стрес индуцибилна исхемија, како што се појавата на клинички знаци во текот на оптоварувањето, ЕКГ-промени, распространетост на реверзибилни перфузиони испади и стрес индуцирана ЛК-дисинергија, се подобри предиктори на идни акутни исхемични синдроми.

Повеќе студии кои ја анализирале акумулацијата на Тс-99м сестамиби во белите дробови кај пациенти со ангиографски докажана КАБ докажале дека односот срце/бели дробови добиен од скеновите по оптоварување сигнификантно се разликува кај пациентите со КАБ и вредноста на истиот е во зависност од бројот на засегнатите садови (96-98). Овој сооднос е индикатор на глобална стрес индуцирана ЛК-дисфункција и претставува одраз на пулмоналната венска хипертензија кај повеќесадовна КАБ.

Појава на транзитрна исхемична ЛК-дилатација (ТИД) во студија при оптоварување, која се регистрира како разлика во големината на ЛК-кавитети на скеновите добиени по оптоварување и во мирување, поврзана е со тешка проксимална лезија на левата десцендентна коронарна артерија (ЛАД) или со екстензивна КАБ (двосадовна или тросадовна) и истата дава значајна прогностичка информација (99,100).

1.7.4 Прогностичка вредност на 2D колор доплер ехокардиографија

Ехокардиографијата е точна, брза, евтина, безбедна, репродуцибилна и најчесто користена неинвазивна метода на миокардна визуализација. Овозможува морфолошка и функционална процена на левата и десна комора и на останатите срцеви структури. 2D колор доплер ехокардиографијата дава можност за евалуација на систолната и дијастолна ЛК-функција. Ткивниот доплер и поновите ехокардиографски техники за процена на лонгитудиналната, циркумференцијална и радијална ЛК-деформација овозможуваат супклиничка детекција на ЛК-дисфункција.

За одржување на миокардните перформанси, левата комора мора да испумпа адекватен ударен волумен при артерискиот притисок (систолна функција) и да се наполни без потреба од зголемување на атријалните притисоци (дијастолна ЛК-функција). Пациентите со умерен и висок КВ-ризик без позната КАБ во присуство на повеќе ризик фактори често имаат нарушена систолна и/или дијастолна ЛК-функција во раната фаза на болеста, без присуство на симптоми. Со тоа детекцијата на супклиничка ЛК-дисфункција е мошне актуелна и од особено клиничко значење со оглед на последиците од напреднатата фаза на недијагностицирана и нелекувана болест.

Пациентите со хипертензија, дијабетес, обезност или присуство на повеќе ризик фактори поминуваат низ асимптоматска фаза на морфолошки (ЛК-хипертрофија) и функционални (нарушена ЛК-релаксација) миокардни промени кои доколку не се навремено детектирани можат да доведат до развој на срцева слабост. Првиот стадиум на супклиничка ЛК-дисфункција (стадиум А) вклучува асимптоматски пациенти со ризик фактори (хипертензија, дијабетес, обезност) кои имаат нормална ЛК морфологија и функција. Во стадиумот Б овие пациенти сеуште се асимптоматски, но со веќе присутни структурни и функционални ЛК-абнормалности. Околу 56% од адултната популација над 45-годишна возраст се наоѓаат во групата А (супклиничка ЛК-дисфункција). Транзицијата од фазата Б во фаза Ц на манифестна срцева слабост е асоцирана со пет пати поголем морталитет, со што ја потврдува важноста за идентификација на пациентите во

стадиумот Б со цел рана дијагноза на срцева дисфункција и соодветен третман (101).

1.7.4.1 Прогностичка вредност на систолна левокоморна функција

Процената на левокоморната функција има клучно прогностичко значење, бидејќи во многубројни проспективни прогностички студии левокоморната ежекциона фракција (ЛКЕФ) се докажала како независен и најважен параметар за долгорочна прогноза (102). Процената ЛКЕФ значајно ја подобрува инцијалната клиничка процена. Присуството на редуцирана ЛКЕФ или сидни абнормалности сигнификантно ја зголемува веројатноста за опструктивна КАБ. Од друга страна пациентите со сочувана ЛК-функција имаат значајно подобра долгорочна прогноза дури и во присуство на миокардна исхемија.

ЛКЕФ е најдобро етаблиран и најчесто користен прогностички параметар во литературата (102). Систолната ЛК-функција конвенционално (иако не секогаш точно) се мери преку левокоморната ежекциона фракција (ЛКЕФ). ЛКЕФ >50% укажува на сочувана ЛК-систолна функција. Зачувана ЛК-систолна функција подразбира нормални индекси на миокардна перформанса, нормален ударен волумен и работа, нормално систолно скратување и уредни останати параметри за процена на ЛК-систолна функција (dpP/dT , индекс на миокардна перформанса). За поточна процена на ЛКЕФ се препорачува методот на Симпсон или метод на дискови, кој ги евалуира срцевите волумени (103,104). Систолната срцева слабост докажано корелира со зголемен морталитет, број на хоспитализации и значајно нарушен квалитет на живот (105). Во MESA-студијата изведена на 281 испитаник без претходно позната КАБ, прогресивното нарушување на миокардната контрактилност и покрај нормалната ЛКЕФ било асоцирано со тежината на атеросклерозата детектирана со повеќеслојна компјутеризирана томографија (MSCT) (106).

Миокардот на левата комора се состои од мускулни влакна распоредени лонгитудинално, циркумференцијално и радијално, чија функција ја чини комплексноста на миокардната механика. Ткивниот доплер е прва ехокардиографска техника на миокардна визуализација со која може да се процени систолната, дијастолната, лонгитудиналната и радијалната ЛК-функција. Неговата висока темпорална резолуција овозможува соодветна детерминација на миокардните брзини дури и при релативно лоша ендокардна делинеација (104). Иследувањата на ЛК лонгитудинална функција која е најсензитивна на промените на миокардниот проток, можат да откријат знаци на рана систолна дисфункција, пред промените во ЛКЕФ. DAVES студијата изведена на 1 097 асимптоматски испитаници со повеќе ризик фактори, следени 26+/11 месеци, сигнификантни независни предиктори за несакани срцеви настани ги издвоила возраста, обезноста и систолната ЛК-дисфункција (107). Оваа студија покажала дека претклиничките функционални и структурални миокардни абнормалности можат да бидат детектирани ехокардиографски кај асимптоматски индивидуи со 2 и повеќе ризик фактори за КАБ без ЕКГ-промени со мир.

1.7.4.2 Прогностичка вредност на дијастолна срцева дисфункција

Дијастолната срцева слабост (ДСС) е погресивна ЛК-дисфункција која се карактеризира со нарушена ЛК-релаксација, зголемена ЛК-крутост, зголемена интерстицијална депозиција на колаген и протеини на екстрацелуларен матрикс. Дијастолната срцева слабост се карактеризира со зачувана ЛКЕФ (ЕФ >50%) и зазема околу 40-50% од сите пациенти со срцева слабост. Морталитетот од дијастолна срцева слабост достигнува 15% годишно, односно 30-35% за пет години кај пациентите над 65-годишна возраст (108). Прогнозата е слична како кај пациентите со систолна срцева слабост и не е многу променета последниве 20 години во споредба со прогнозата кај пациентите со систолна слабост. Постојат многу докази дека ризик факторите како возраста, хипертензијата, дијабетесот и обезноста се асоцирани со зголемена преваленца на ДСС (109).

Коронарната артериска болест е една од причините за појава на дијастолна ЛК-дисфункција изолирано или со присуство на нарушена систолна ЛК-функција (110). Прогресивното влошување на ЛК-релаксацијата корелира со тежината на коронарната атеросклероза и бројот на засегнати коронарни артерии (110).

Евалуацијата на дијастолната ЛК-функција вклучува процена на миокардната релаксација, притисоците на полнење на ЛК и ЛК-комплијанса. Конвенционалните ехокардиографски техники за процена на дијастолна ЛК-дисфункција како ткивниот доплер за процена на брзините на движењата на митралниот анулус, пулсен доплер за процена на протокот низ митралната валвула и пулмоналниот венски проток даваат можност за неинвазивна евалуација на карактеристиките на полнењето на ЛК и притисоците во левата преткомора (111).

Дијастолната дисфункција поминува низ четири стадиуми, од кои во најраната фаза се бележи нарушена ЛК-релаксација, се до развој на рестриктивен тип на дисфункција во крајниот стадиум. Важен параметар во процената на ЛК-дијастолната функција е и волуменот на левата преткомора (ЛА) (112). Зголемен ЛА-волумен индицира зголемени ЛК-притисоци на полнење и претставува лесно достапен параметар на дијастолна дисфункција. Во Olmsted-студијата лесната, умерена и тешка супклиничка дијастолна дисфункција коригирана за возраста, полот и ЛКЕФ, биле предиктори на вкупниот морталитет (HR 8,31, $p < 0,001$ и HR 10,17; $p < 0,001$ соодветно) (113). Во Copenhagen City Heart Study изведена на 1 026 испитаници, ниските систолни брзини (S') и (A') оние добиени со колор доплер техниката (како параметри на дијастолна дисфункција) биле независни предиктори на вкупниот морталитет. Дури и кај асимптоматски пациенти, нарушената ЛК-релаксација како почетен стадиум на дијастолна ЛК-дисфункција е асоцирана со 5 пати зголемен петгодишен морталитет во споредба со индивидуи со нормална дијастолна функција (114).

ЛК-хипертрофијата е честа причина за дијастолна дисфункција. Пациентите со хипертензија често имаат концентрично ремоделирање или концентрична хипертрофија, со нормални ЛК-димензии и нормална ЛКЕФ, дури и во присуство на редуцирана лонгитудинална ЛК-функција. Најдена е корелација помеѓу левокоморна хипертрофија и маркерите за хронична инфламација кај пациенти со дијабетес тип 2. Во *Strong Heart Study*, која вклучила 1 299 дијабетичари, пациентите со левокоморна хипертрофија имале повисоки вредности на фибриноген, h-CRP и микроалбуминурија, независно од останатите ризик

фактори (115). ЛК-хипертрофијата е знак за присуство на оштетување на целен орган, додека типот на ЛК-ремоделирање е предиктивно за инциденца на КВ-настани (116).

1.7.4.3 Нови ехокардиографски техники за процена на супклиничка систолна левокоморна функција

1.7.4.3.1 Процена на глобална ЛК-лонгитудинална деформација (*техника на следење на миокардни просветлувања*)

Миокардот на ЛК има комплексни механички движења за време на срцевиот циклус, во кој срцето се скратува и издолжува во лонгитудинална насока, се задебелува и истенчува во радијална насока и се скратува и издолжува циркумференцијално. Лонгитудиналната ЛК-деформација е дефинирана како процент на промена на должината на миокардните сегменти при систолна контракција во однос на почетната должина, односно како степен на промена на должината поделен со оригиналната должина. Брзината со која се случуваат овие промени во единица време се нарекува рата на деформацијата (strain rate-SR). Визуализацијата на миокардната деформација е релативно понова ехокардиографска техника која овозможува процена на регионалната миокардна функција во реално време (117). Методата детектира миокардни просветлувања (speckles) и ја следи промената во локацијата на овие просветлувања во тек на срцевиот циклус (систолна лонгитудинална деформација). За време на овој период лонгитудиналната деформација има негативна вредност, бидејќи должината на регијата од интерес се намалува. Во научна смисла „strain” означува деформација. Почетните мерења на миокардната деформација започнале со ткивен доплер, но истата има повеќе недостатоци, кои ја лимитираат нејзината клиничка апликативност (зголемено присуство на акустични шумови кои вилјаат на доплер анализата, зависност од доплер аголот, потреба од оптимална ткивна визуализација, влијание на пасивни движења од околните сегменти). Дополнително мерките се прават долж една насока на ултразвучниот бран (еднодимензионална процена на миокардната деформација) со што не можат да се проценат сите компоненти на ЛК-деформацијата (радијална, циркумференцијална и лонгитудинална). Новите техники како што се следењето на миокардни просветлувања (*speckle tracking*), се независни од позицијата на аголот и помалку подложни на грешки. Оваа техника овозможува мерења во циркумференцијална, радијална и лонгитудинална ЛК-деформација (118).

Воведот на поновите ехокардиографски техники дозволува детекција на суптилни абнормалности на левокоморната систолна и дијастолна функција. Ткивниот доплер (ТДИ) кој ги мери брзините на движењата на митралниот анулус или сидот на миокардот и ткивниот мапинг (*tracking*) дава дополнителни информации за глобалната и регионална миокардна функција. Врз база на колор доплер миокардната визуализација, регионалната деформација и кривите на квантитетот на промените на деформацијата во единица време можат да се калкулираат преку споредување на профилите на регионалните миокардни брзини. Овие методи ја квантифицираат актуелната миокардна деформација

(изразена во проценти) во систола и дијастола. Секој пиксел на аголно поместување е мерка на степенот и правецот на регионалните движења на секој миокарден сегмент (119). Неколку студии ја потврдија вредноста на ехокардиографскиот метод на автоматска функционална визуализација (*automated functional imaging-AFI*) базиран на дводимензионално следење на миокардните просветлувања кај пациенти со дијабетес тип 2 (120,121). Левокоморната глобална лонгитудинална функција била независно поврзана со присуство на коронарна атеросклероза и имала сигнификантна клиничка вредност во однос на клиничките карактеристики и левокоморната дијастолна дисфункција за идентификација на пациенти со коронарна атеросклероза (122). Во студија изведена на 245 испитаници, мултиваријабилната анализа на клинички и ехокардиографски карактеристики покажала дека само високата пред-тест веројатност за КАБ (OR 3,21, 95% CI 1,02-10,09, $p = 0,046$), дијастолната дисфункција (OR 3,72, 95% CI 1,44-9,57, $p=0,006$) и глобалната лонгитудинална деформација (ГЛД) (OR 1,97; 95% CI 1,43-2,71, $p < 0,001$) биле асоцирани со опструктивна КАБ. Вредноста на ГЛД $> -17,4\%$ имала висока сензитивност и специфичност за идентификација на пациенти со опструктивна КАБ (83% и 77% соодветно), давајќи сигнификантна дополнителна вредност над преттест веројатноста за КАБ и дијастолната дисфункција (123).

2. МОТИВ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Можноста за навремена дијагноза на КАБ и предвидување на ризикот за несакани срцеви збиднувања кај асимптоматски пациенти со умерен и висок кардиоваскуларен ризик претставува клинички предизвик. Со тоа директно се влијае врз донесувањето на одлуките за натамошно оптимално лекување и водење на оваа бројна група на пациенти. Крајниот баланс помеѓу користа и трошоците од употребата на неинвазивни методи за визуализација и новите биомаркери кај асимптоматски пациенти со умерен и висок КВ-ризик е контроверзен, особено во ера на модерна агресивна терапија и контрола на ризик фактори.

Недостатоците на постојните модели за предикција на КВ-ризик ме мотивираа да ја истражам на сопствен материјал улогата на неинвазивните техники за миокардна и васкуларна визуализација и биомаркерите од кои би произлегле клинички апликативни, предиктивни прогностички модели. Одредени циркулирачки серумски биомаркери се применуваат како предиктори на кардиоваскуларен ризик, а некои од нив се потврдуваат како комплементарни или подобри од традиционалните ризик фактори.

Перфузионите и функционални параметри од миокардната перфузиона томосцинтиграфија се докажани независни предиктори на идни несакани срцеви збиднувања кај пациенти со и без позната КАБ. Постојат малку студии кои истовремено ја проценуваат прогностичката улога на миокардната томосцинтиграфија, коронарниот калциумски скор и лонгитудиналната ЛК-функција кај асимптоматска популација со умерен и висок КВ-ризик.

Компликациите од доцна поставената дијагноза, како и сè уште несоодветната примарна превенција на КАБ во нашата држава се факти со кои се соочуваме во секојдневната клиничка работа. Овие податоци исто така ме мотивираа да дадам свој придонес во подобрувањето на индивидуалниот пристап и дефинирањето на асимптоматски пациенти со умерен и висок КВ-ризик кои би имале корист од детекција на миокардна исхемија и навремен третман на КАБ.

3.0 ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

1. Евалуација на улогата на с-ИМТ, коронарната атеросклероза и биомаркерите во кардиоваскуларната ризик стратификација во однос на стандардните ризик фактори кај асимптоматски пациенти со умерен и висок кардиоваскуларен ризик
2. Процена на клиничката вредност на коронарниот калциум скор за предикција на миокардна исхемија и несакани срцеви настани во периодот на следење
3. Процена на преваленца на асимптоматска исхемија и предиктори за абнормален резултат од миокардна перфузиона сцинтиграфија (МПС)
4. Одредување на улогата на перфузионите и функционални параметри од МПС во дијагноза и прогноза на КАБ кај асимптоматски пациенти со висок КВ-ризик
5. Детекција на супклиничка ЛК-дисфункција и корелација со присуството на миокардна исхемија и ризик факторите за КАБ
6. Да се детерминира кои од испитуваните параметри се прогностички најзначајни во период на двегодишно следење на испитуваната популација

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

4.1 МАТЕРИЈАЛ

4.1.1 Карактеристики на пациентите

Во истражувањето беа вклучени 110 консекутивни асимптоматски амбулантски пациенти, иследувани на Универзитетската клиника за кардиологија во периодот од март 2012 година до октомври 2013 година. Вклучени се пациенти на возраст од 53 до 75 години без претходно позната или докажана КАБ. Пациентите се препратени од интернисти на Клиниката за кардиологија за третман на ризик фактори, регулација на хипертензија, хиперлипидемија и детекција на суспектна КАБ.

4.1.2 Критериуми за вклучување во студијата

- пациенти без градни болки или еквиваленти на КАБ
- умерен и висок кардиоваскуларен ризик
- пациенти без претходно позната или ангиографски докажана КАБ
- синус ритам
- добар технички квалитет gated-SPECT МПС-студиите во мир и оптоварување
- добар технички квалитет на ехокардиографските наоди

4.1.3 Критериуми за исклучување од студијата

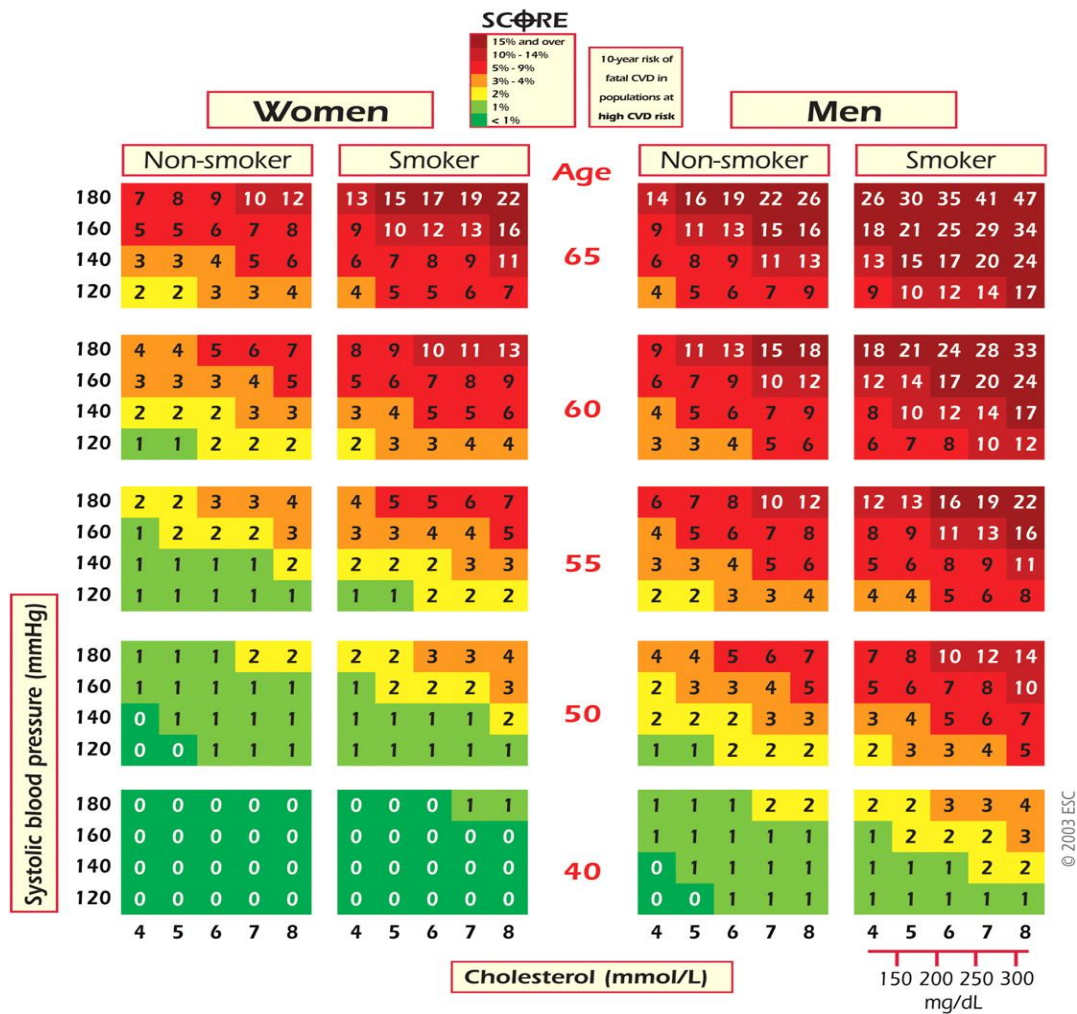
- пациенти со типични градни болки
- пациенти со позната КАБ (миокарден инфаркт или друга форма на акутен коронарен синдром, ангиографски докажана КАБ; претходна перкутана коронарна интервенција или аортокоронарен бајпас)
- пациенти со ЛКЕФ <50%
- пациенти со тешко валвуларно или конгенитално срцево заболување
- ЕКГ во мир со атријален фибрилофлатер/атријална фибрилација, блок на лева гранка или ритам на електростимулатор
- пациенти со активна хронична белодробна опструктивна болест која е контраиндикација за оптоварување со дипиридамол
- пациенти со системска, локална или акутна инфламација или траума
- пациенти лекувани од карциноми
- пациенти изгубени во периодот на следење

4.1.4 Групирање на пациентите

Пациентите беа поделени во две групи врз база на SCORE-моделот за КВ ризик стратификација и присуство на ризик фактори препорачан од Европското кардиолошко здружение:

група 1: 50 пациенти со умерен КВ-ризик (SCORE ризик <5%)

група 2: 60 пациенти со висок КВ-ризик (SCORE ризик 5-10%)



Слика 1. SCORE-табели за КВ ризик стратификација (*ESC guidelines on CV prevention 2016, Eu Heart Jour*)

4.2 МЕТОДОЛОГИЈА

4.2.1 ПРОТОКОЛ ЗА РАБОТА

Тип на студија

Истражувањето претставува нерандомизирана кохортна проспективна клиничка студија. Пациентите се следени во период од 18 до 24 месеци, во кои беа анализирани следните обележја:

1. **Демографски податоци:** пол и возраст.

2. **Клинички обележја:** Комплетна анамнеза, историја на болест и физикален преглед по системи е направен кај сите пациенти при амбулантскиот преглед. За секој пациент податоците се впишувани во специјално изготвени формулари кои ги содржат сите иследувани параметри, ризик фактори и коморбидитети. Следено е присуство на следните ризик фактори: хипертензија, дијабетес, хиперлипидемија, обезност, пушење, периферна васкуларна болест, каротидна артериска болест, фамилијарна оптовареност со КАБ. Од коморбидитети евалуирано е присуство и степен на: хронична бубрежна слабост, активна хронична белодробна болест и претходен исхемичен мозочен удар (како доказ е земен извештај од невролог и нефролог, отпусна листа од хоспитализација, КТМ-наод на глава, извештаи од пулмолошки анализи, лабораториски анализи на плазма креатинин, ГРФ, неинвазивни методи на визуализација и процена на бубрежна функција). Кај пациентите со дијабетес тип 2 се евалуираше времетраењето на дијабетесот, степенот на гликорегулацијата, начинот на лекување, компликациите од дијабетесот. За секој пациент се анализираше висина, телесна тежина со (боди мас индекс -БМИ - kg/m^2), обем на половина во см (во моментот на амбулантскиот преглед).

3. **Клиничка состојба на пациентот** е проценувана во моментот на прегледот и при изведување на МПС-студија.

- Асимптоматскиот статус е потврден со ROSE-прашалникот за ангина пекторис на Светската здравствена организација - СЗО (*Rose Angina Questionnaire*).

- Проценувано е присуство на клинички симптоми на срцева слабост

4. **Лабораториски анализи:** сите пациенти вклучени во истражувањето доставија на денот на изведување на МПС-студијата лабораториски анализи од последните 30 дена, по 12 часа гладување, кои претходно беа амбулантски назначени. Анализите се правени во лабораторијата за клиничка биохемија при Клиничкиот центар во Скопје, со користење на апарат Abbot ARCHITECT c8000. Анализите вклучија: крвна слика, гликемија на гладно, уреа, креатинин, мочна киселина, натриум, калиум, липиден статус - вкупни липиди, холестерол, ЛДЛ, ХДЛ, триглицериди, АСТ, АЛТ, СРК, hs-CRP. Кај пациентите со дијабетес тип 2 евалуиран е HbA1C%, а кај пациентите со дијабетес и хипертензија испитувана е и 24-часовна микроалбуминурија. Лабораториската анализа на липидниот статус е повторена по 8-12 недели. Натомошното следење на липидниот статус е правено

во зависност од постигнатите целни вредности на ЛДЛ-холестерол, а кај дијабетичарите и нон-ХДЛ и триглицеридите.

4.1 Протокол за одредување на hs-CRP

Кај сите пациенти иследуван е високо сензивитен CRP (hs-CRP) од примерок на крв земен до 10 дена пред изведувањето на МПС-студијата. Вредностите на hs-CRP во крвта беа квантитативно одредувани со апарат Abbot ARCHITECT c8000, со имунотурбидиметриска метода, со аналитичка сензитивност од 0,1 -5mg/L (високо сензивитен есеј). Тестовите се изработени на Клиниката за клиничка биохемија при Универзитетскиот клинички центар во Скопје, на примерок од 4мл плазма. Процена на hs-CRP не е правена кај пациенти со акутна инфективна состојба, системска инфламација или траума.

Следните вредности на hs-CRP го класифицираа ризикот за несакани срцеви збиднувања

- CRP<1mg/L низок ризик
- 1 до 3 mg/L среден ризик
- CRP>3mg/L висок ризик

4.2.1.1 Дефиниции на користени критериуми

1. Критериуми за стадиум на нарушена бубрежна функција

За проценка на бубрежната функција кај сите пациенти евалуирана е ГФР според MDRD-формула со помош на компјутерски калкулатори (Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study) за возрасни (SI-единици). Формулата се базира на нивото на серумски креатинин, возраст, пол и раса. За нормална бубрежна функција се сметаше гломеруларна филтрациона стапка (ГФР) над 100ml/min/1,73m². ГФР-вредност под 60ml/min/1,73 m² повеќе од три месеци е земена како критериум за хронична бубрежна слабост.

Стадиуми на нарушена бубрежна функција

- Стадиум 1: GFR 90 -100ml/min/1,73 m²
- Стадиум 2: GFR 60–89 mL/min/1,73 m²
- Стадиум 3: GFR 30–59 mL/min/1,73 m²
- Стадиум 4: GFR 15–29 mL/min/1,73 m²
- Стадиум 5: GFR <15 mL/min/1,73 m²

2. Критериум на хипертензија. Според водичите за хипертензија од Европското кардиолошко здружение од 2013 година, хипертензијата е дефинирана како вредност на крвниот притисок >140/90mmHg.

- Хипертензија прв степен 140-159/90-99 mmHg
- Хипертензија од втор степен 160-179/100-109 mmHg
- Хипертензија трет степен $\geq 180/\geq 110$ mmHg
- Изолирана систолна хипертензија $\geq 140/<90$ mmHg

3. Критериум за хиперлипидемија. Според водичите за третман на дислипидемии од Европското кардиолошко здружение од 2016 година, за нерегулирани вредности на липидните фракции земени се следните параметри:

- ЛДЛ >2,5 mmol/l кај пациенти со умерен и >1,8mmol/l кај пациенти со висок КВ-ризик
- Триглицериди (ТГЛ)>1,7 mmol/l
- ХДЛ (мажи<1,0 mmol/L, жени<1,3 mmol/l)
- нон-ХДЛ >2,6 mmol/l

4. Критериум за дијагноза на дијабетес тип 2 (ДМ тип 2). Кај пациентите без претходно познат дијабетес тип 2 според водичите за дијабетес и срцеви болести од 2013 година и Американската асоцијација за дијабетес од 2014 година, за новооткриен дијабетес се земаат следните критериуми:

- глюкоза на гладно над 7mmol/l (по минимум 8 часа гладување) и >11,0 mmol/l постпрандијално мерена во два наврати во присуство на симптоми на дијабетес (жед, зачестено уринирање, рекурентни уринарни инфекции, загуба на телесна тежина, вртоглавици, слабост и кома)
- Патолошки ОГТТ (кај пациенти со гликемија на гладно >5,6mmol/l, без претходно познат или лекуван дијабетес): плазма глюкоза \geq 11,1 mmol/l по 2 часа од оптоварување со раствор од 75 г глюкоза
- HbA1c над >6,5%

За докажан дијабетес тип 2 се земаше податокот за претходно и тековно лекуван ДМ тип 2 (орална терапија, инсулин или комбинација). За времетраење на дијабетесот се земаше временскиот период од првата декетрирана хипергликемија на гладно, патолошки ОГТТ или покачен HbA1c (%) до денот на вклучувањето на пациентот во истражувањето.

5. Критериум за микроалбуминурија

Присуство на микроалбуминурија се дефинираше како присуство на албумин во 24-часовна урина од 30-300 мг/24h (првата урина се исфрлаше и се почнуваше собирање на втората утринска урина до утринската урина наредниот ден).

6. Критериум за обезност

Според водичите за кардиоваскуларна превенција на Европското кардиолошко здружение од 2016 година, како критериум за обезност се земаат следните вредности на БМИ:

- зголемена телесна тежина BMI > 25 kg/m²
- обезност BMI >30 kg/m²

За зголемен обем на половина се сметаше обем на половина кај мажи >94 см, кај жени>80 см, мерена на ниво на горните илијачни кристи од карличната коска.

7. Критериум за фамилијарна предиспозиција за КАБ: појава на КАБ кај блиски роднини (прво колено по хоризонтала или вертикала) на возраст под 55 години за машка роднина, односно под 65 години кај женска роднина.

4.2.1.2. Електрокардиограм (ЕКГ): кај сите пациенти е направено 12-канално ЕКГ во мирување на денот на прегледот и на денот на изведување на МПС-студијата.

4.2.1.3 Колор доплер ултрасонографија на каротидни артерии

2D колор доплер каротидната ултрасонографија е направена кај сите пациенти со помош на ултрасонографски апарат со висока резолуција (Philips HD11XE; Agilent Image Donil NX, software Philips) и линеарна сонда. Прегледот е изведен во лежечка позиција на пациентот со екстендиран врат под агол од 45° контралатерално од иследуваната страна. Сите ултрасонографски иследувања се направени во васкуларната лабораторија на Универзитетската клиника за кардиологија. Каротидните артерии се евалуирани во кратка и долга оска. Мерена е интима медија задебелувањето (ИМТ), присуство и карактеризација на каротидни плаки и процена на присутна каротидна стеноза.

Интима медија задебелување на каротидните артерии (с-ИМТ) е дефинирано како дистанца од крајниот дел на првата ехогена линија од луменот на крвниот сад - интимата до крајот на втората ехогена линија на медија-адвентиција слојот на сидот на крвниот сад (leading edge to leading edge). Користени се Mannheim консензус критериумите за каротидна ИМТ и каротидни плаки (2011 година). ИМТ е мерена во сегмент долг 10мм во крајна дијастола (минимална димензија) на задниот сид на артеријата, проксимално од каротидниот булбус во заедничката каротидна артерија, каротидната бифуркација и почетниот дел од внатрешната каротидна артерија од двете страни. ИМТ-мерењата се правени во артериски сегменти каде нема плаки. За абнормални вредности на ИМТ земени се ИМТ > 0,8mm.

Каротидните плаки се дефинирани како фокална структура во сидот на каротидната артерија со димензии $\geq 0,5\text{mm}$ или >50% од добиениот однос на интима медија задебелувањето или која било ИМТ-вредност >1,3mm. Плаките се карактеризирани по број, локација, големина, ирегуларност и ехогеност (ехолуцентни или калцифицирани).

Каротидната стеноза е градирана на следниот начин: 1. отсутна стеноза; 2. незначајна - стеноза <50%; 3. умерена - стеноза од 50%-70%; 4. високо степена стеноза - 70-80%; 5. стеноза од многу висок степен - 80-99%; 6. оклузија.

4.2.1.4 Компјутеризирана томографија во повеќе пресеци (MSCT)

Методата е направена кај сите пациенти со умерен КВ-ризик за евалуација на атеросклероза на коронарните артерии преку процена на калциумски скор (САС). Иследувањето е изведено во соработка со Клиниката за радиологија при Универзитетскиот клинички центар во Скопје, на апарат MDCT, Simens Definition AS, 128 Slices, со темпорална резолуција 150 msec и пресеци од 0,5mm. Иследувањето не содржи контрастно средство и се изведувше во вкупно траење од околу 10 минути. Дозата на зрачење на овој апарат со проспективно ЕКГ-

тригерирање изнесува под 1 mSV. Скенирањето е правено при 10 секунди задршка на воздух и ЕКГ-синхронизација за контрола на процесирањето на скеновите. Евалуиран е вкупен САС и САС по васкуларни регии. Коронарниот калциум скор е изразен во Агатстон единици (АЕ) според препораките на Американското и Европското кардиолошко здружение, кои ја квантифицираат содржината на коронарниот калциум на следниот бодовен начин:

- САС 0 - отсутен калциум во коронарните артерии
- САС 1-10 - низок скор - минимална атеросклероза
- САС 11-99 - лесен скор - лесна атеросклероза
- САС 100 - 399 - умерен скор- умерена атеросклероза
- САС 400-1000 - висок скор, висока атеросклероза
- САС >1000 - многу висок скор, напредната атеросклероза

Сите пациенти со умерен КВ-ризик кои имаат САС >400АЕ се упатувани на миокардна перфузиона сцинтиграфија (МПС) за детекција на миокардна исхемија, базирано на европските и американските најновите препораки за скрининг на КАБ кај асимптоматски пациенти. Пациентите со срцева фреквенција над 80/мин, беа поставувани на терапија со бета-блокатор на контролниот преглед пред евалуацијата на САС. Пациентите добиваа изготвен лист со информации за ова испитување.

4.2.1.5. Миокардна перфузиона сцинтиграфија (SPECT МПС)

4.2.1.5.1 Протокол за изведување на миокардна перфузиона сцинтиграфија (МПС) gated-SPECT

МПС-студијата се изведуваше кај сите пациенти со висок КВ-ризик и кај пациентите со умерен КВ-ризик кои имаат САС >400 Агатстон единици како дел од рутинската соработка со Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина. Беше користен еднодневен протокол во мир и по фармаколошко оптоварување со дипиридамол со радиопрепарат Тс-99м сестамиби и ЕКГ-синхронизација (Gated SPECT).

4.2.1.5.2 Подготовка на пациентите

Кај сите пациенти беше советуван прекин на терапијата со бета-блокатор и долгодејствувачки калциум антагонист од 48 часа, долгодејствувачки нитратен препарат од 24 часа, како и прекин на внесот на пијалаци и препарати кои содржат кофеин, теофилин и теобромин најмалку 12 часа пред почетокот на испитувањето и во текот на испитувањето. Сите пациенти беа информирани за начинот на сликање и советувани да бидат гладни пред почетокот на тестот. На денот на скенирањето пациентите потпишуваа информирана согласност за изведување на иследувањето.

4.2.1.6 Изведување на МПС-студијата

МПС-студијата во мирување беше изведувана со апликација на 10 mCi Tc-99m сестамиби интравенозно на гладно. Скенирањето започнуваше најрано еден час по апликацијата на препаратот. Апликацијата во мир и оптоварувањето се изведуваа на Универзитетската клиника за кардиологија, а скенирањето, обработката и читањето на резултатите се изведуваше на Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина во склоп на рутинската соработка за оваа метода.

Оптоварувањето (стрес-студијата) беше правено со помош на фармаколошко оптоварување со дипиридабол преку интравенозна апликација во тек на 4 минути, со стандардна доза која се применува при МПС-студиите (0,56 mg/kg/TT). Радиопрепаратот беше аплициран интравенозно три минути по завршувањето на инфузијата преку истата линија, во доза од 25 mCi. Две до три минути по апликацијата на радиотрасерот се даваше аминофилин како антидот во доза од 125 мг интравенозно кај пациенти кои имаа појава на посериозни нусефекти. При пролонгирани симптоми се додаваше дополнителна доза на аминофилин од 125 мг и пациентите беа подолго време опсервирани. За време на стрес-студијата, пациентите беа континуирано мониторираны електоркардиографски преку 12 одводи за појава на ЕКГ-промени. Крвниот притисок и срцевата фреквенција беа мониторираны во интервали од 2-3 минути, како и најмалку 5-10 минути по завршувањето на оптоварувањето. Беше следена појава на симптоми за време на стрес-студијата (градни болки, диспнеа, главоболка, палпитации). Второто скенирање по стрес-студијата започнуваше еден час по прекилот на оптоварувањето. Растојанието помеѓу двете апликации на Tc-99m сестамиби изнесуваше најмалку 2,5 часа.

Скенирањата беа изведувани со едноглава гама-камера, модел Siemens e.cam Signature series. За време на еден срцев циклус (од R до R ЕКГ забел), направени се 16 слики (16 frames per cycle, R-R window 20%) на миокардот на левата комора за прецизна процена на функционалните параметри на ЛК. Беа направени 64 проекции на орбита од 180°, со времетраење на секоја проекција од 25 секунди за рест-студијата и 20 секунди за стрес-студијата. Вкупното времетраење на скенирањето на еден пациент изнесуваше од 20-25 минути.

4.2.1.7 Процесирање на податоците

Добиените податоци беа реконструирани и процесирани за обработка со користење на инсталиран софтвер на камерата 4D-MSPECT. Беше користена автоматска реориентација со мануелна корекција по потреба. Не беше користена корекција на атенуација.

За контрола на квалитетот на секоја студија беше користено разгледување на веќе реконструирани тродимензионални податоци во т.н. динамичен ротирачки или cine modus, со што се овозможува детектирање на: а) поизразити движења на пациентот за време на сликањето (потенцијален извор на артефакти); б) мекоткивна атенуација од висок стоеж на дијафрагма или атенуација од дојка. Во случаи на движење на пациентот беше направена автоматска корекција на движењата со посебна програма од софтверот на гама-камерата. Случаите каде што имаше поизразити движења или, пак, од други

причини техничкиот квалитет на функционалната студија не задоволуваше, не беа вклучени во испитувањето.

Разгледувањето и анализирањето на скеновите од двете студии се вршеше со директно читање од компјутерскиот екран.

4.2.1.8 Интерпретација на перфузионите наоди од МПС

Скенограмите беа интерпретирани од страна на два искусни лекари, по пат на консензус. Резултатите од скеновите се проценуваа визуелно, семиквантитативно со перфузии и функционални скорови и квантитативно според софтверска анализа на релативната задршка на радиотрасерот, регионалната кинетика, сидно задебелување и ЛК-волумени. Со квалитативна анализа на скеновите се вршеше детекција, локализација и карактеризирање на перфузионите испади (нивниот екстензитет и тежина). Анализирана е и големината и формата на ЛК-кавитет, дебелината на миокардните сидови, како и евентуално прикажување на десната комора.

За евалуација на регионалната кинетика и перфузија беше користен 17-сегментен модел на поделба на миокардот на левата комора, препорачан од Американскиот колеџ по кардиологија, Американската срцева асоцијација и Американското здружение за нуклеарна кардиологија (ACC/AHA/ASNC), со следните сегменти: апикален, антеро-апикален, инферо-апикален, септално-апикален, латеро-апикален, антеро-средишен, инферо-средишен, антеро-септално средишен, инферо-септално средишен, антеро-латерално средишен, инферолатерално средишен, антериорен базален, инфериорен базален, антеро-септално базален, инферо-септално базален, антеро-латерално базален и инферо-латерално базален. Секој сегмент претставува 6% од миокардот на левата комора. Седум сегменти припаѓаат на васкуларна регија на LAD, 5 сегменти на васкуларна регија на RCA и 5 сегменти на васкуларна регија на LCx (слика 2).

За квантитативна анализа на перфузионите и функционални параметри беше користен софтверскиот пакет 4D-MSPECT. Квантитативната анализа на перфузијата, регионалната кинетика и сидното задебелување ќе се прави преку Bull's eye анализата. За бодување на перфузијата по сегменти беше применет 5-бодовниот систем од 4D-MSPECT, базиран на компарација на перфузијата кај испитаникот со датабазата на нормални МПС-наоди, изразени во стандардни девијации (SD) на отстапување од нормалата, со следната градираност:

- 0- нормална перфузија
- 1- лесно редуцирана перфузија
- 2- умерено редуцирана перфузија
- 3- силно редуцирана перфузија
- 4- отсутна перфузија

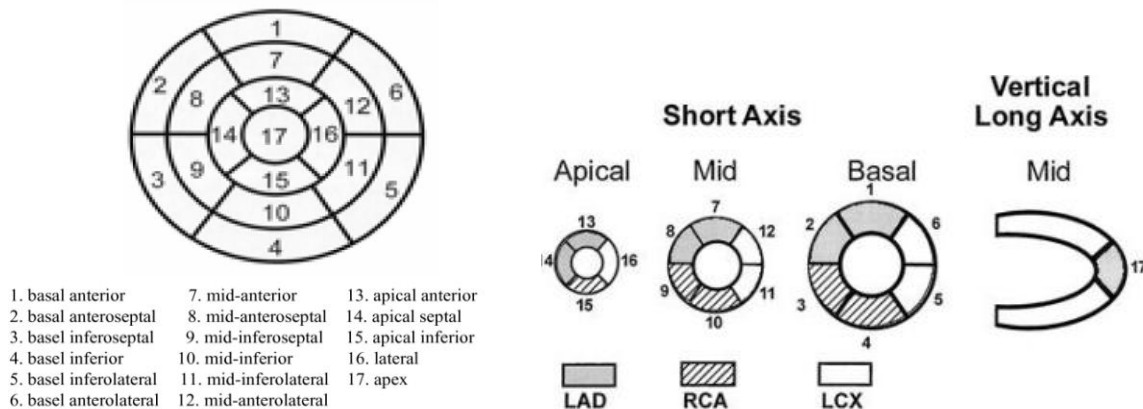
За обединување на сите карактеристики на перфузиониот дефект (големина, тежина и реверзибилност) беше користен т.н. скор систем, при што секој од 17-те сегменти се бодуваше од 0-4 и се добиваше: CCC-сумиран скор на перфузија при оптоварување, CPC-сумиран скор на перфузија во мир, CDS-скор на разлика на перфузија при оптоварување и во мирување или скор на реверзибилност, односно скор на исхемијата (CDS=CCC-CPC). CDS <2 се сметаше за отсутна

исхемија. Процентот на миокардна исхемија е добиен преку делење на СДС со 68 (максималниот скор на абнормална перфузија во сите 17 сегменти) помножен со 100. Врз основа на овие скорови се квалификуваше и степенот на абнормалност на скенот, користејќи ја следната поделба:

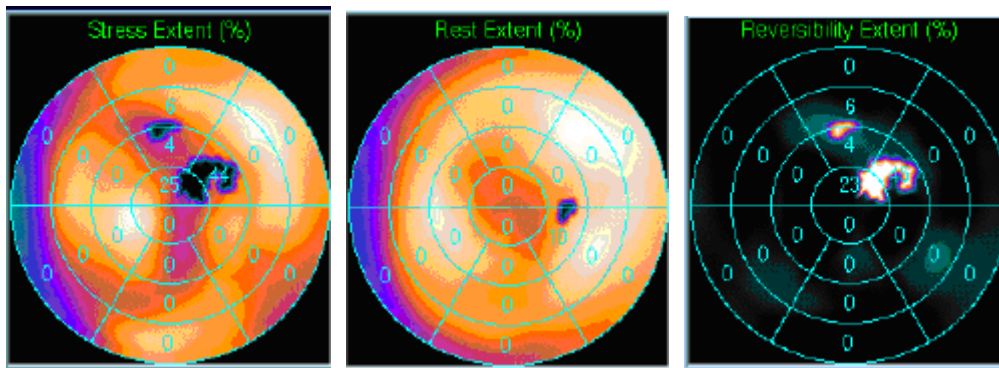
<i>Тежина на исхемија семиквантитативно:</i>	<i>Број на сегменти</i>
СДС 2-7 (лесна исхемија <10% од ЛК)	1 - 2
СДС 7-10 (умерена исхемија 10-15% од ЛК)	3-4
СДС >10 (тешка исхемија >15% од ЛК)	>5

<i>ССС (сумиран стрес скор):</i>	<i>абнормалност на скенот</i>
0-3	нормален
4-8	лесно патолошки
9-13	умерено патолошки
> 13	тешко патолошки

Индекс на транзиторна исхемична дилатација на левата комора (ТИД). Овој индекс беше пресметуван од функционалните студии по стрес и во мирување со софтверскиот пакет 4D-MSPECT. Кај пациенти оптоварени со фармаколошки агенс дипиридамомл за присуство на ТИД се смета вредноста >1,2.



Слика 2. Приказ на 17 сегмент модел на поделба на лева комора по васкуларни територии. *Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A Statement for Healthcare Professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation 2002;105:539–542.*



Слика 3. Tc-99m сестамиби SPECT: квантитативна анализа на акумулацијата на радиотрасерот во миокардот на левата комора (поларна мапа)

4.2.1.9 Функционални параметри добиени од МПС

Глобална левокоморна функција. Беа пресметани следните глобални функционални параметри на ЛК:

- ЛКЕФ (%) во мир
- ЛКЕФ (%) по оптоварување
- Крајно систолни и дијастолни волумени (милилитри) во мир и оптоварување

Пад на ЛКЕФ при оптоварување за >5% во однос на ЛКЕФ во мирување се сметаше за хемодинамски значајно.

Регионална левокоморна функција. Со анализа на 2D и 3D приказот од gated-SPECT студиите се добиваа податоци за сидно движење и сидно задебелување на миокардот на ЛК во студијата во мир и при оптоварување. Збирот на сите скорови на сидна кинетика поделен на 17 го даваше индексот на сидна кинетика (wall motion index-WMI), кој е семиквантитативен параметар на ЛК систолна функција. Слично како при степенувањето на перфузијата и за степенување на кинетиката (wall motion) беше користен 5-бодовен систем од 4D-MSPECT базиран на апсолутни единици, со следните карактеристики:

- | | | |
|----|-----------------------|----------------------------|
| 0- | нормална кинетика | (>5 мм сидна екскурзија) |
| 1- | лесна хипокинезија | (>4 мм сидна екскурзија) |
| 2- | изразена хипокинезија | (>3 мм сидна екскурзија) |
| 3- | акинезија | (>1,5 мм сидна екскурзија) |
| 4- | дискинезија | (<1,5 мм сидна екскурзија) |

За анализа на сидното задебелување (wall thickening) беше користен 4-бодовен систем од 4D-MSPECT, базиран на апсолутни единици, изразен во проценти од дебелината на сидот во тек на крајна систола, со следните карактеристики:

- | | | |
|----|-----------------------|--------|
| 0- | нормално задебелување | (>40%) |
| 1- | лесно редуцирано | (>30%) |
| 2- | изразено редуцирано | (>20%) |
| 3- | отсутно | (<20%) |

Со собирање бодови за сите сегменти на ЛК се добиваа следните скорови кои претставуваа одраз на регионалните нарушувања во кинетиката на ЛК, а беше анализирана и разликата во скоровите добиени по оптоварување и во мирување:

- сумиран скор на сидно движење по оптоварување (WMI_s)
- сумиран скор на сидно движење во мирување (WMI_s)
- разлика на сумираните скорови на сидно движење (Δ WMI)

Беше анализирана следните карактеристики на перфузионите дефекти:

- **реверзибилност на дефект** (три типа на дефекти, прикажани во табела 1);
- **големина на дефект** (големина на ЛК мускулна маса со вкупен дефект - големина на реверзибилен и големина на фиксен дефект изразена во проценти);
- **локација на дефект** (беше користен 17-сегментен модел за васкуларна локација на перфузионите дефекти).

Карактеристиките на поедините типови на перфузиони дефекти се прикажани во табела 1.

Класификациите на перфузионите дефекти според големината на вкупниот дефект и фиксните дефекти се прикажани во табела 2 и 3.

Табела 1. Одлики на дефектот според неговата реверзибилност:

Тип на дефект	Карактеристики на дефектот
Фиксен дефект	нема пораст на релативната фиксација на радиопрепаратот, или тој е <10% или и покрај порастот тој е <50%
Реверзибилен дефект	пораст на релативната фиксација на радиопрепаратот од студијат при оптоварување во однос на студијата во мир за >10%
Реверзен дефект	Влошување на релативната фиксација на радиотрасерот во мир во споредба со студијата при оптоварување

Табела 2. Класификација според големината на вкупниот перфузионен дефект

Тип на дефект	Карактеристики на дефектот
Мал вкупен дефект	<20% од ЛК мускулна маса
Умерен вкупен дефект	21-39% од ЛК мускулна маса
Голем вкупен дефект	>40% од ЛК мускулна маса

Табела 3. Класификација според големината на фиксниот дефект

Тип на дефект	Карактеристики на дефектот
Мал фиксен дефект	<10% од ЛК мускулна маса
Умерен фиксен дефект	11-20% од ЛК мускулна маса
Голем фиксен дефект	>20% од ЛК мускулна маса

4.2.2.0 Трансторакална 2D колор доплер ехокардиографија

Кај сите пациенти е направена трансторакална 2D колор доплер ехокардиографија во ехокардиографската лабораторија на Универзитетската клиника за кардиологија во период до 7 дена пред или по МПС-студијата. Пациенти со субоптимален ехокардиографски приказ се исклучени од студијата. За ехокардиографското иследување е користен ехо апарат GE Vivid 7. Пациентите се меморирани во ехо апаратот, а параметрите анализирани со повикување од меморијата и базата на ехо апаратот, како и од EchoPASC работната станица. Користена е 3,5 MHz ехокардиографска сонда. Пациентите се иследувани во легната лева латерална позиција со левата рака поставена под главата. Поставени се три ЕКГ-електроди за симултано изведување на ехокардиографскиот преглед со ЕКГ-запис. За секој пациент правени се соодветни подесувања со цел да се добие максимална резолуција на сликата (длабочината на пропагацијата на ултразвукот - gain/depth, број на слики во единица време - frame rate 50-70/s), избегнување на кратење на приказот на апексот, идентификација на крајна систола и дијастола (преку движења на митрална валвула, димензиите на ЛК-кавитети и ЕКГ-записот).

Користени се стандардните ехокардиографски пресеци: парастернална долга оска, парастернална кратка оска, апикален петшуплински, четиришуплински, тришуплински и двошуплински пресек, супкостален пресек и супраклавикуларен пресек. Сите мерења се правени со 100м/сек (sweep speed/ data acquisition time). Правени се комплетни M-mode, 2D колор доплер, пулсен доплер, ткивен доплер и автоматска функционална визуализација со анализа на миокардни акустични просветлувања за процена на ЛК-систола и дијастола функција, ЛК-маса. Во просек се снимани од 5-10 срцеви циклуси за M-mode, 2D и доплер параметрите. Сите мерења со цел да се процени систолната и дијастолната левокоморна функција се правени според заедничките препораки за квантификација на ЛК-функцијата на Европската и Американската асоцијација за ехокардиографија од 2015 година.

4.2.2.1 Параметри на левокоморна систолна функција

Ехокардиографски се евалуирани индексите на пумпната ЛК- функција (ежекција на крвен волумен и ЛК-ежекциона фракција) и индекси фокусирани на силата на миокардната контракција.

4.2.1.6.1 Процена на ЛКЕФ со 2D ехокардиографија

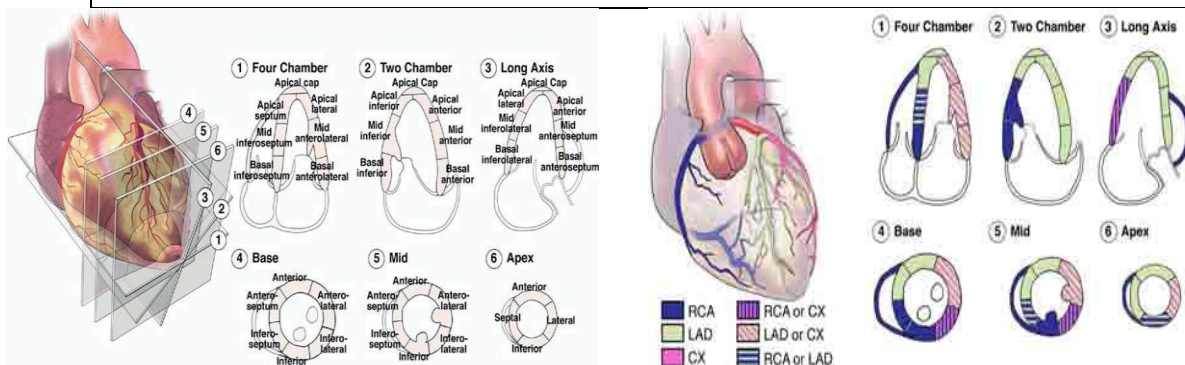
Според последните препораки на Европската и Американската асоцијација за ехокардиографија, глобалната ЛК-сistolна функција се евалуираше по методата на biplane Simpson или методот на дискови, со која се проценуваат ЛК-волумени. Крајнодијастолните и крајносistolни граници на ЛК се евалуирани од апикален четири- и двошуплински пресек. Пациентите кај кои не беше возможно да се добие пресек без скратување на апексот или немаа квалитетен ехокардиографски приказ беа исклучени од истражувањето. За нормална систолна левокоморна функција е земена ЛКЕФ >50%.

4.2.1.6.2 Ехокардиографска проценка на регионална левокоморна кинетика

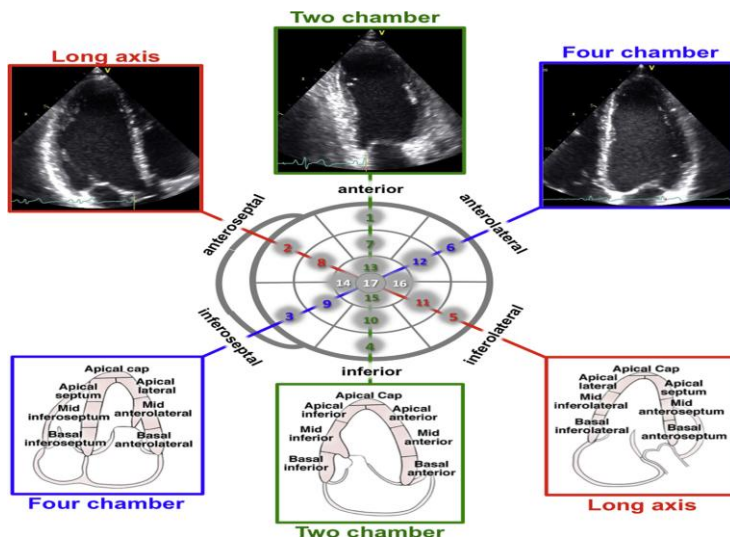
ЛК-кинетиката е проценувана според препораки на Европското и Американското здружение за ехокардиографија за квантификација на ЛК-функција од 2015 година. Сидните движења се проценувани од апикален дво-, три- и четиришуплински пресек, парастернална кратка оска на ниво на апекс, папиларни мускули и митрална валвула. Внимавано е да се добие јасна дефиниција на ендокардот. Проценувана е кинетиката и сидното задебелување во 17 миокардни сегменти. Регионалната кинетика е анализирана од позиција на три пресеци на апикална долга оска (апикален тришуплински, четиришуплински и двошуплински пресек) и три пресеци на парастернална кратка оска на левата комора, со приказ на типична дистрибуција на десната коронарна артерија (RCA), левата предна десцендентна артерија (LAD) и левата циркумфлексна артерија (LCX), слика 4.

Табела 4. Евалуација на регионалните сидни движења на левата комора

Визуелни/субјективни Нормална кинетика, хипокинезија, акинезија, дискинезија
Семиквантитативна Скор на сидно задебелување (wall motion score-WMS) или wall motion score WMSI 1. = нормална кинетика 2. = хипокинезија - редуцирана ендокардна екскурзија и сидно задебелување 3. = акинезија, отсуство на ендокардни екскурзии и задебелување 4. = дискинезија, систолно балонирање и безсидно задебелување WMSI = Вкупен скор на сите сегменти/ вкупен број на сегменти



Слика 4. 17-сегментен модел за проценка на регионална ЛК-кинетика



Слика 5. Ориентација на апикален четиришуплински, двошуплински и апикален долг пресек во однос на приказот на сегментите на левата комора на поларна мапа (bull's eye).

4.2.2.2 Ехокардиографска процена на дијастолна левокоморна функција

ЛК глобална дијастолна функција е евалуирана преку процена на протокот низ митралната валвула со помош на пулсен доплер како и со ткивен доплер на септалниот и латерален митрален анулус, со процена на просечна вредност од добиените брзини. Анализирани се и големината, ареата и волумените на левата преткомора, процена на присуство на ЛК-хипертрофија.

1. **Митрален проток.** За процена на митралниот проток, користен е 1-3мм примерок на волумен, поставен помеѓу врвовите на митралните залистоци во дијастола во апикален 4-шуплински пресек со помош на пулсен доплер, со цел процена на митралните проточни брзини кои ги евалуираат притисоците на полнење на ЛК. Снимани се над 3 консекутивни срцеви циклуси во краен експириум.

Мерењата на митралниот проток ги вклучуваа брзините на ран трансмитрален проток (рано ЛК полнење - **Е-бран**); брзина на доцен трансмитрален проток (доцно дијастолно полнење - **А-бран**), **Е/А** однос, време на децелерација на Е-бранот (**ДТ**), време на изоволуметриска контракција (**IVRT**).

2. **Ткивен доплер на митрален анулус:** Ткивен доплер (ТДИ) е направен од апикален 4-шуплински пресек со примерок на волумен позициониран на септалната и латерална инсерција на митралните залистоци (митрален анулус), за процена на лонгитудиналната екскурзија на митралниот анулус во систола и дијастола. Од 1 до 3 мм примерок на волумен е позициониран помеѓу врвовите на митралните залистоци за време на дијастола со цел да се добие јасен запис на доплер кривата на митрален проток. Поставена е ангулација <20% помеѓу ултразвучниот бран и површината на миокардни движења.

Со ткивен доплер мерени се раната (e') брзина на дијастолна релаксација на септалниот и латералниот дел од митралниот анулус од база кон апекс во см/сек и проценуван е количникот E/e' лат, E/e' септ, E/e' средно за септалниот односно за латералниот дел од митралниот анулус.

При процената на дијастолната ЛК-функција особено внимание е посветувано на возраста и срцевата фреквенција на пациентот. Дијастолната ЛК-дисфункција е градирана на четири степени според заедничките препораки на Европското и Американското здружение за ехокардиографска проценка на дијастолна левокоморна функција од 2009 година.

Степен 1 - нарушена релаксација со нормални притисоци на полнење

Степен 2 - псевдонормализација на митралниот проточен запис

Степен 3 - реверзибилна рестриктивна дисфункција

Степен 4 - ирреверзибилна рестриктивна дисфункција

Валсалва маневар

Валсалва маневарот се изведуваше со форсиран експириум со затворена уста и нос, со цел демаскирање на псевдонормална дијастолна дисфункција и детекција на нарушена ЛК-релаксација. Намалувањето за 20 cm/s на митралната максимална Е-бран брзина се смета за адекватен одговор на Валсалва маневар кај пациенти без рестриктивно ЛК-полнење.

Табела 5. Ехокардиографски параметри и градација на левокоморна дијастолна дисфункција (*ASE/EAE Guid for diastolic dysfunction assessment 2009*)

	Нормална дијастолна функција	Степен 1 Нарушена релаксација	Степен 2 Псевдо-нормализација	Степен 3 Рестриктивен тип 1	Степен 4 Рестриктивен тип 2
IVRT	<90 msec	>100msec	<100 msec	<60msec	<60msec
E/A	>1,5	<1	1-1,5	>2	>2
DT (msec)	160-230	>230	160-230	<160	<160
Септален e'	>8cm/s	<8cm/s	<8cm/s	<8cm/s	<8cm/s
Латерален e'	>10cm/s	<10cm/s	<10cm/s	<10cm/s	<10cm/s
E/e'	<8	<8	8-15	>15	>15
ЛА волумен (мл)	нормален	нормален	Зголемен	Зголемен	Зголемен
Ar/A	Ar<A <0ms	Ar<A <0ms	Ar>A >30ms	Ar>A >30ms	Ar>A >30ms
Валсалва E/A		<0,5	>0,5	>0,5	>0,5
Пулм S/D		S/D >1	S/D <1	S/D <1	S/D <1

4.2.2.3 Ехокардиографска процена на левокоморна маса и хипертрофија

ЛК-маса и релативното сидно задебелување (P33) се калкулирани врз база на линеарни мерења на дијаметрите на ЛК-внатрешни кавитети и сидното задебелување на меѓукоморниот септум (ИВС) и задниот сид на ЛК (ЗЗЛК) од 2D парастернална долга оска на ниво на врвовите на митралните залистоци, со M-mode курсор поставен под прав агол на парастерналната долга оска. ЛК-маса е калкулирана автоматски од страна на ехокардиографскиот апарат, базирано на формулата на Devereux, каде што се мерени крајнодијастолните димензии на левата комора, димензиите на меѓукоморниот септум и задниот сид на ЛК во дијастола. ЛК-маса е индексирани на ареата на телесната површина (body surface area- LVM /BSA (g/m²)).

Формула на Devereux за калкулирање на ЛК-маса
 $0,8\{1,04[(LVEDD + IVSd + PWd)^3 - LVEDD^3]\} + 0,6$

Релативното сидно задебелување е калкулирано како однос на 2x димензии на заден сид во дијастола/ЛК крајно дијастолни димензии. Нормално релативно сидно задебелување е земено <0,43.

Левокоморната хипертрофија (ЛВХ) е дефинирана како зголемување на масата на ЛК. Користени се препорачаните горни гранични вредности за ЛК-масен индекс над 95 g/m² за женската и 115 g/m² за машката популација за присуство на ЛК-хипертрофија. Нормална ЛК-маса изнесува 96-200 г за машката и 66-150 г за женската популација.

Табела 6. Ехокардиографски параметри на градација на левокоморна хипертрофија (ASE/EAE Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension 2015)

Степен на задебелување на ИВС	Мажи	Жени	ЛКМ/БСА (ЛВХ)	Мажи	Жени
Нормално (мм)	6-10	6-9	Нормална (g/m ²)	50-102	44-88
Лесна хипертрофија на ИВС	11-13	10-12	Лесна (g/m ²)	103-116	89-100
Умерена хипертрофија на ИВС	14-16	13-15	Умерена (g/m ²)	117-130	101-112
Тешка хипертрофија на ИВС	>17	>16	Тешка (g/m ²)	>131	>113

Ехокардиографска процена на димензии и функција на лева преткомора

Волуменот на левата преткомора е мерен од апикален четири- и двошуплински пресек (biplane Simpson) во крајна систола. За нормален ЛА-волумен е земен волумен <58 мл за машка и <52 мл за женска популација. Димензиите на ЛА се проценувани од парастернална долга оска во крајна систола при најголемата ЛА-димензија. ЛА-ареа е евалуирана од апикален 4-шуплински пресек. Нормалната ЛА-ареа изнесува <20cm².

4.2.2.4 Автоматска функционална визуализација (АФИ) на лонгитудинална ЛК-деформација

Глобалната 2D лонгитудинална ЛК деформација е проценувана со АФИ-техниката (автоматизирана функционална визуализација) со софтвер инкорпориран во ехокардиографскиот апарат GE Vivid7, според најновите препораки на Европското кардиолошко здружение за квантификација на ЛК-функција и стандардизација на 2D spekle tracking ехокардиографија од 2015 година. Иследувањето е направено кај 52 пациенти со висок КВ-ризик. Кај останатите 8 пациенти истото не е изведено поради неможност за добивање на соодветен квалитет на студиите (лош квалитет на ехо приказ поради обезност, со неможност за добра визуализација на над 2 сегменти по пресек кај 5 пациенти, и чести коморни екстрасистоли со варијабилност во срцевата фреквенција кај 3 пациенти).

Снимањата се правени во минимум три срцеви циклуси со континуиран ЕКГ-мониторинг со снимање. За оваа анализа правен е сет од 3 лонгитудинални 2D-пресеци (апикална долга оска-APLAX, апикален четири- и двошуплински пресек). На секој пресек маркирани се 3 точки на анализа во миокардниот сид (две на базалните делови од двете страни на митралниот анулус и една позиција на ниво на апекс). Ендокардните и епикардните граници се автоматски трасирани во крајна систола и креирани регии од интерес, кои по потреба се мануелно подесувани кон дебелината на миокардот. Трите точки се тригерирани со автоматски процес на анализа на миокардните движења преку следење на природните акустични просветлувања. Користениот софтвер на ехо апаратот автоматски секој пресек го подели на 6 сегменти (базален, мид антеролатерален, апикален латерален, базален, мид инферосептален и апикален септален сегмент во парастернална долга оска, латерален и септален базален, мидвентрикуларен и апикален сегмент во апикален 4-коморен пресек и инфериорен и anteriорен базален, мид вентрикуларен и апикален сегмент во апикален двокоморен пресек). Автоматски е маркирано времето на затворањето на аортната валвула на апикална долга оска, со цел детерминирање на крајна систола. Истото е валидирано преку дефинирање на крајот на Т-бранот на ЕКГ-записот. Квалитетот на маркирањето е валидиран во сите сегменти од трите апикални пресеци. Сликите се направени со брзина на слика во единица време 50-70/сек.

Анализата на лонгитудиналната деформација од сите 3 пресеци е правена автоматски од софтверот на ехо апаратот, со можност на мануелна корекција. Резултатите се прикажани во единечна 17-сегментна параметриска bull's eye

анализа и како криви на регионална лонгитудинална функција на секој од анализираните сегменти во трите пресеци (апикална долга оска-APLAX, апикален двошуплински и четиришуплински пресек). Анализирани се следните параметри:

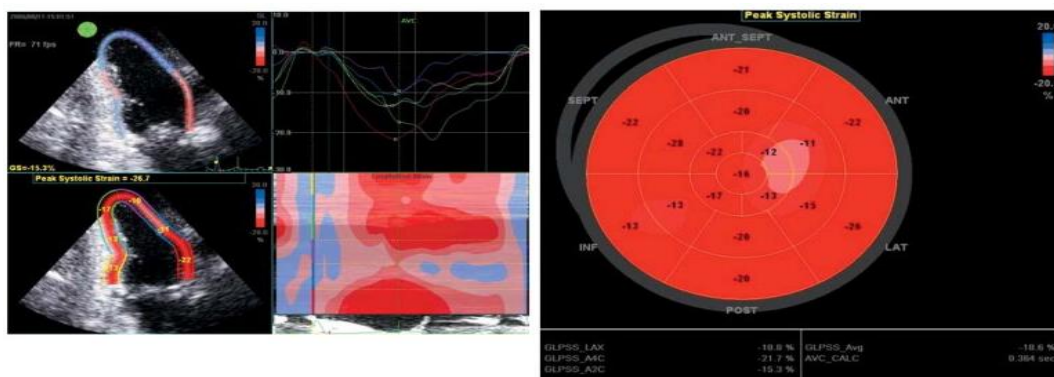
- **глобална лонгитудинална деформација (ГЛД)** - глобална деформација на ЛК изразена во проценти (%). За нормална лонгитудинална деформација е земена вредноста на негативна деформација (strain) > -18% (дефинирана од софтверот на користениот ехокардиографски апарат GE Vivid 7).
- **Регионална крајно систолна деформација** - регионална деформација во крајна систола. Базирано на 17-сегментниот модел на поделба на миокардот на левата комора, анализирана е регионалната деформација по васкуларни територии во соодветните миокардни сегменти:

LAD (7 сегменти: апекс, антериорни апикални, мид и базални сегменти, апикални, мид и базални антеросептални сегменти)

RCA (5 сегменти: апикален, мид и базален инфериорен сегмент, мид и базален инферосептален сегмент)

LCx (5 сегменти: апикален, мид и базален латерален сегмент, мид и базален инферолатерален сегмент)

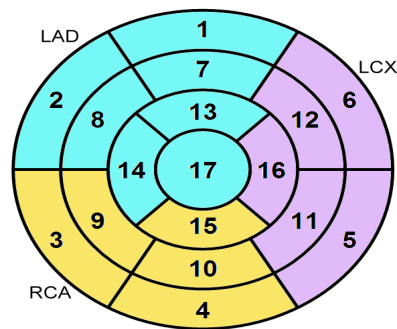
Негативната деформација е класифицирана како миокардно задебелување и претставува контракција, колор кодирана во црвена боја. Позитивната деформација ја рефлектира миокардната релаксација, колор кодирана во сина боја. Намалувањето на негативниот процент укажува на редуцирана регионална лонгитудинална деформација, додека позитивирањето на оваа вредност укажува на најтежок степен на нарушување на регионалната деформација.



Слика 6. Bull's eye мапа и колор анатомски M-mode приказ на АФИ-студија за процена на лонгитудинална левокоморна деформација (strain imaging)

17-segment model of coronary territory

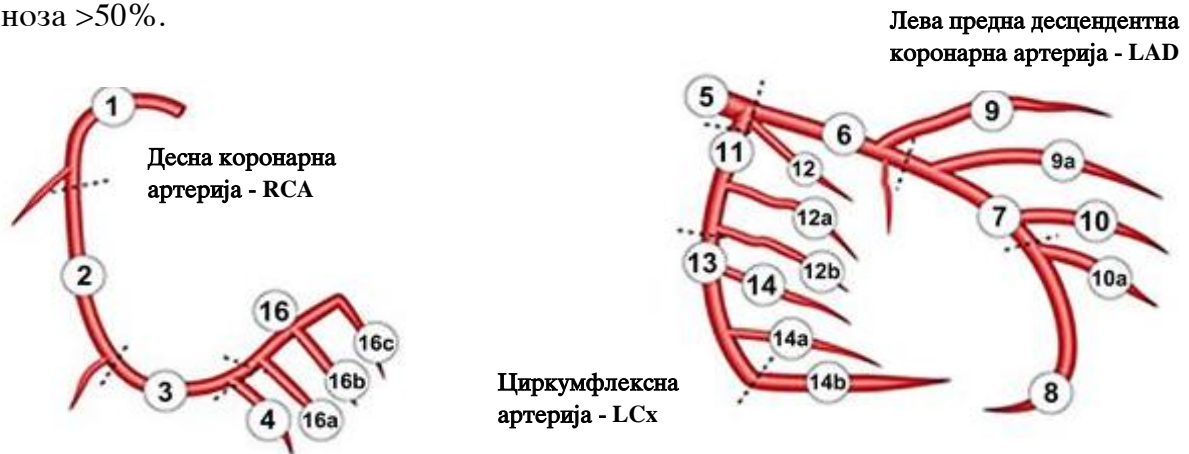
1. Basal Anterior
2. Basal Anteroseptal
3. Basal Inferoseptal
4. Basal Inferior
5. Basal Inferolateral
6. Basal Anterolateral
7. Mid Anterior
8. Mid Anteroseptal
9. Mid Inferoseptal
10. Mid Inferior
11. Mid Inferolateral
12. Mid Anterolateral
13. Apical Anterior
14. Apical Septal
15. Apical Inferior
16. Apical Lateral
17. Apex



Слика 7. 17-сегментен модел на поделба на миокардот на левата комора за анализа на регионална лонгитудинална функција по васкуларни територии

4.2.2.5 Коронарна ангиографија

Коронарографија е направена кај сите пациенти со умерена и тешка исхемија на МПС-наодите (*ESC Revascularisation Guid 2010*) по стандардни процедури во лабораторијата за интервентна кардиологија. Инвазивно иследените пациенти беа запознаени со процедурата и потпишаа информирана согласност за коронарографија. Врз основа на анатомските наоди, пациентите беа соодветно третираани. Анализите на коронарографските наоди се вршеа визуелно со користење на стандарди. Проценуван е бројот на зафатени крвни садови, дистрибуција и степен на коронарна стеноза според SYNTAX-скорот. Овој скор ја проценува комплексноста на КАБ. За значајна КАБ се сметаше коронарна стеноза >50%.



Слика 8. Шематски приказ на коронарни артерии и васкуларни сегменти за калкулирање на SYNTAX-скор

4.3 Крајни точки на проспективно следење

Пациентите без следени во период од 18-24 месеци (21+/-3). Анализираниите несакани збиднувања беа поделени во две групи:

1) „тврди“ **срцеви збиднувања (hard events)**: срцева смрт, акутен коронарен синдром (нефатален миокарден инфаркт со ST-сегмент елевација – STEMI, акутен миокарден инфаркт без ST-сегмент елевација – NSTEMI, нестабилна ангина пекторис).

2) „меки“ **срцеви збиднувања (soft events)**: миокардна реваскуларизација (PCI или CABG), појава на срцева слабост, градни болки при напор – стабилна ангина пекторис.

Пациентите беа следени преку амбулантски контроли на Универзитетската клиника за кардиологија на секои 6 месеци во периодот на следење или порано при промена на клиничкиот статус или појава на несакани збиднувања. За добивање на податоците во текот на следењето беше користен методот на интервју, податоци од редовните кардиолошки контроли, како и од расположливата медицинска документација на пациентите од направените параклинички испитувања и отпусните писма од хоспиталните лекувања.

4.4 Етички стандарди на студијата

Пациентите потпишаа писмена согласност за учество во студијата. Студијата се одвиваше согласно Хелсиншката декларација за клинички студии.

4.5 СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ

Податоците се анализирани со помош на статистичкиот пакет SPSS 18,0 и Statistica 7,1, со користење на следните статистички тестови:

1. Категориските обележја беа претставени во проценти, а континуираните варијабли со мерки на централна тенденција – аритметичка средина, медијана, модус и стандардна девијација. Статистичката значајност на разликите помеѓу аритметичките средини на нумеричките варијабли беше пресметана со Студентов *t*-тест.
2. Зависноста кај категориските параметри беше одредувана со помош на Pearson Chi-квадрат тест, Fisher Exact тест/ Monte Carlo Sig. (p)
3. Корелациите беа изведувани по методот на Pearson, како и со помош на логистичка регресиона анализа, за корелација на повеќе варијабли меѓусебно.
4. Дистрибуцијата на податоците е тестирана со: Kolmogorov-Smirnov test; Lilliefors test; Shapiro-Wilks test (p).
5. Универзијантна логистичка регресиона анализа беше применета за одредување на зависноста на појава на одредено несакано збиднување од дадено обележје. Вршена е и анализа на клинички, лабораториски и параметри од визуализациони

техники (ехокардиографски, САС-скор, каротидна ИМТ и каротидни плаки) како предиктори за миокардна исхемија.

6. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа беше користена за одредување на зависноста од појава на одредено несакано збиднување од група обележја (клинички, лабораториски, параметри од визуализационите техники (ехокардиографски, САС, ултрасонографија на каротидни артерии), како и идентификација на предиктори за миокардна исхемија.

7. беше користен униваријантен и мултиваријантен *Cox*-ов пропорционален регресионен модел за процена на ризикот од несакани срцеви збиднувања со разгледување на клиничките, биохемиски, како и податоците од неинвазивните методи на васкуларна и миокарна визуализација (САС-скор, ехокардиографија, МПС).

8. За сите користени статистички тестови вредноста $p < 0,05$ беше сметана за статистички сигнификантна. Податоците се прикажани табеларно и графички.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1 Базични карактеристики на испитаниците

Во истражувањето беа вклучени вкупно 110 асимптоматски испитаници со сомнение за КАБ, 50 (45,45%) пациенти со умерен и 60 (54,55%) со висок КВ-ризик според европскиот SCORE-модел за КВ-ризик стратификација и КВ-ризик фактори. Кај испитаниците беа анализирани 80 обележја (демографски, клинички, биохемиски, ехокардиографски, обележја од коронарниот калциумски скор, обележја од ултрасонографија на каротидни артерии, перфузии и функционални параметри добиени од МПС-студии во мир и по фармаколошко оптоварување, параметри добиени од коронарографија кај пациенти упатени на инвазивно иследување).

5.1.1 Демографско-клинички обележја на испитуваната популација

На табелите 1, 2 и 3 се прикажани демографските и клинички карактеристики на испитуваните пациенти. 62 (56,3%) од испитаниците беа од машки пол, додека 48 (43,6%) испитаници беа од женски пол. Просечната возраст на испитаниците изнесуваше 65 години (65+/-9). Во групата со висок КВ-ризик 35 (58,0%) беа мажи, додека 25 (42,0%) беа пациенти од женска популација. Во групата со умерен КВ-ризик 27 (54,0%) беа од машки, а 23 (46,0%) од женски пол. Машкиот пол беше застапен и во двете групи пациенти.

Табела 1. Приказ на полова застапеност кај двете групи пациенти

			Пол		Вкупно
			Машки	Женски	
Група	Висок ризик	Број	35	25	60
		%	58,0%	42,0%	100,0%
	Умерен ризик	Број	27	23	50
		%	54,0%	46,0%	100,0%
Вкупно		Број	62	48	110
		%	56,3%	43,7%	100,0%

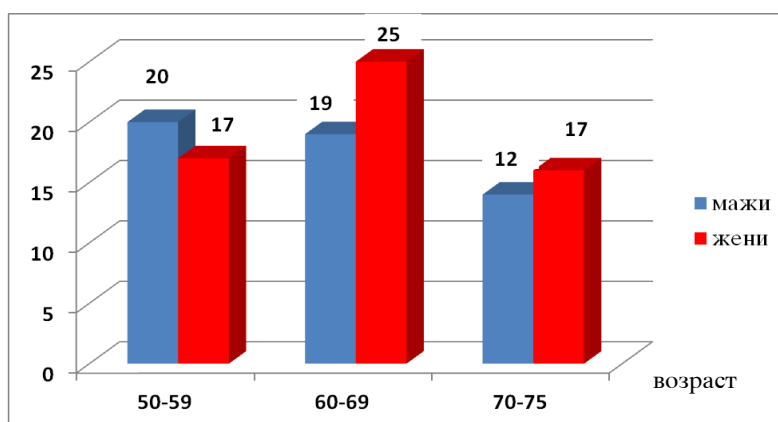
За $t=0,64$ и $p>0,05$ ($p=0,53$) не е најдена значајна разлика во возраста помеѓу пациентите со умерен и висок КВ-ризик (табела 2).

Возраста на испитаниците е претставена графички и табеларно, при што најголемиот број се во возрастната група од 60-69 години и 50-59 години, кои

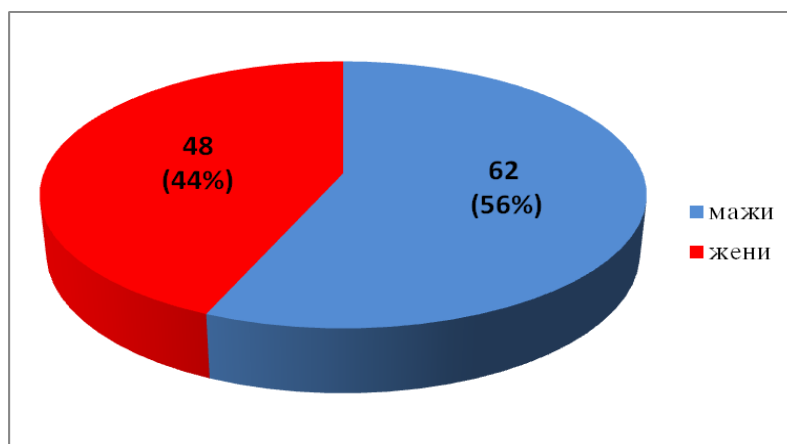
заедно вклучуваат 74,6% од сите испитаници (граф. 1). Од графикон 1 видно е дека испитаниците од женски пол беа повозрасни споредено со испитаниците од машки пол.

Табела 2. Приказ на возрасна распределба на пациентите во двете групи

Група / Возраст	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Висок ризик	60	50	74	64,35	6,33
Умерен ризик	50	53	74	63,62	5,51
Valid N	110				

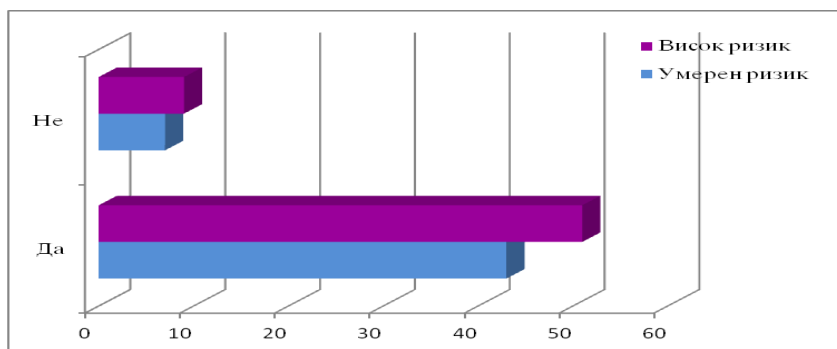


Графикон 1. Дистрибуција на пациентите по возрасни групи според полот



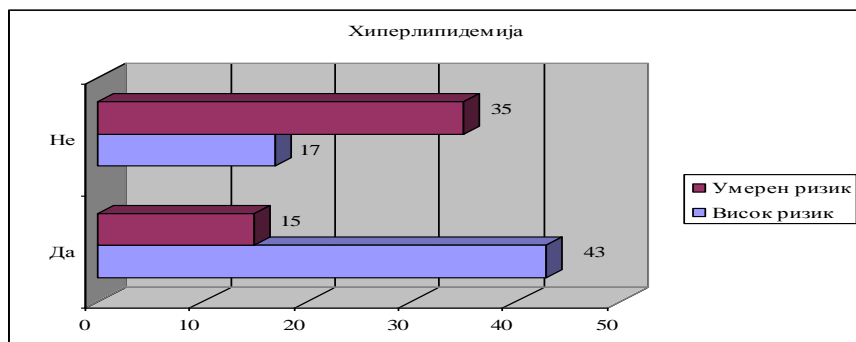
Графикон 2. Полова распределба на испитаниците

Од ризик факторите најзастапена беше хипертензијата кај 94 испитаници (85,4%), а истата ја имаа 51 пациент (85,0%) со висок и 43 пациенти (86,0%) со умерен КВ-ризик. Во прикажаната дистрибуција на фреквенции помеѓу двете групи на пациенти за Pearson Chi-Square=1,08 и $p < 0,01$ ($p = 0,145$) не постои значајна разлика во присуството на хипертензија како ризик фактор.



Графикон 4. Приказ на застапеност на хипертензија во двете групи испитаници

Бројот на испитаници со покачена телесна тежина (БМИ 25-30 кг/м²) изнесува 27 (24,5%). Обезност (БМИ >30 кг/м²) имаа 11 пациенти (10,0%), од кои 7 имаа висок КВ-ризик. Во прикажаната дистрибуција на фреквенции помеѓу двете групи на пациенти за Pearson Chi-Square=34,53 и p<0,001(p=0,000) постои значајна разлика во присуството на обезност како ризик фактор.



Графикон 5. Приказ на застапеност на хиперлипидемија во двете групи испитаници

Хиперлипидемија имаа 58 (52,7%) пациенти, од кои 43 (71,6%) беа со висок КВ-ризик, а 15 (30%) со умерен КВ-ризик. Во прикажаната дистрибуција на фреквенции помеѓу двете групи на пациенти за Pearson Chi-Square=18,99 и p<0,001(p=0,000) постои значајна разлика во присуството на хиперлипидемија како ризик фактор (табела 3).

Триесет и два пациенти (29,0%) беа пушачи, од кои 12 имаа висок КВ-ризик. Ниеден од пациентите немаше клинички знаци за срцева слабост. 98 испитаници имаа очувана бубрежна функција, 12 пациенти со висок КВ-ризик имаа редуцирана бубрежна функција, од кои 7 испитаници имаа прв стадиум на ХБИ, а 5 пациенти втор стадиум на ХБИ со ГФР 60-90 мл/м². Во прикажаната дистрибуција на фреквенции помеѓу двете групи на пациенти за p=0,42 / Fisher's Exact Test постои значајна разлика во присуството на хронична бубрежна инсуфициенција. Претходен мозочен удар имаа 5 испитаници (4,5%), а ПАБ 9 пациенти (8,1%). (табела 3).

Просечниот број на ризик фактори изнесуваше 3+/-1, и тоа 2+/-1 во групата со умерен и 3+/-1 во групата со висок КВ-ризик. ДМ тип 2 имаа сите 60 пациенти (54,4%) со висок КВ-ризик. Во однос на времетраењето на дијабетесот, 14 пациенти

(23,3%) имаа дијабетес во траење под 5 години, 28 пациенти (46,6%) имаа дијабетес во траење од 5-10 години и 18 пациенти (30,0%) имаа дијабетес над 10 години. Микроалбуминурија имаа 34 испитаници од 93 кај кои истата е испитувана (36,5%).

Табела 3. Демографски и клинички карактеристики на пациентите со умерен и висок кардиоваскуларен ризик

	Сите пациенти н = 110 (%)	Умерен КВ ризик н = 50 (%)	Висок КВ ризик н = 60 (%)	р вредност
Пол (мажи)	62 (56,3%)	27 (54,0%)	35 (59,0%)	0,231
(жени)	48 (43,6%)	23 (46,0%)	25 (43,0%)	0,061
Возраст	65+/-9	64+/-5	66+/-8	0,254
Дијабетес	60 (54,5%)	/	60	0,01
ДМ траење-год	9+/-6			0,001
ДМ 1-5 год	14 (23,3%)	/	10 (16,6%)	0,002
ДМ 5-10 год	28 (46,6%)	/	31 (51,6%)	0,004
ДМ >10 год	18 (30,0%)	/	19 (31,6%)	0,001
Хипертензија	94 (85,4%)	43 (86,0%)	51 (85,0%)	0,145
Хиперлипидемија	58 (52,7%)	15 (30,0%)	43 (71,6%)	0,000
Пушење	32 (29,0%)	12 (24,0%)	20 (33,3%)	0,001
БМИ 25-30 кг/м ²	27 (24,5%)	15 (30,0%)	12 (20,0%)	0,01
Обезност БМИ >30 кг/м ²	11 (100,0%)	4 (8,0%)	7 (11,6%)	0,061
Микроалбум.	34/93 (36,5%)	7 (14,0%)	27 (45,0%)	0,000
ПАБ	9 (8,1%)	/	9 (15,0%)	0,000
Фам. анамнеза	21 (19,0%)	9 (18,0%)	13 (21,6%)	0,082
Мозочен удар	5 (4,5%)	0	5 (8,3%)	0,000
ХБИ	12 (10,9%)	/	12 (20,0%)	0,000
GFR 90 - 100mL/min	7/12 (58,4%)			
GFR 60 -89mL/min	5 /12(41,6%)			

5.1.2 Споредбена анализа на лабораториски параметри кај двете групи пациенти

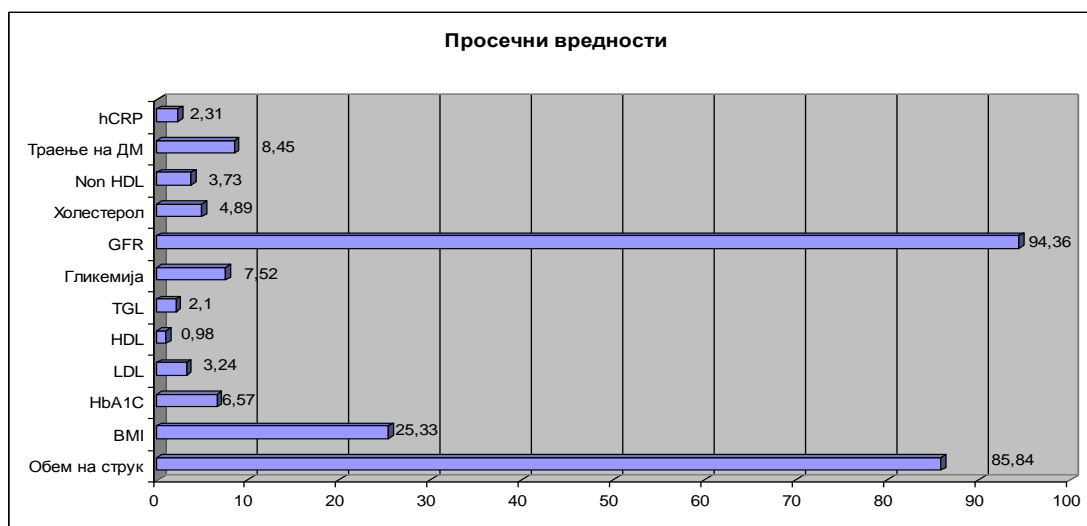
Во истражувањето добивме значајни разлики во вредностите на hs-CRP, вкупниот холестерол, ЛДЛ-холестеролот и нон-ХДЛ холестеролот помеѓу двете групи пациенти. На табела 4 прикажани се резултатите од лабораториските иследувања во однос на липидниот статус и hs-CRP кај двете групи пациенти.

Табела 4. Лабораториски карактеристики на пациентите со умерен и висок кардиоваскуларен ризик, со и без наод на миокардна исхемија

	Сите пациенти n =110	Умерен КВ ризик n = 50	Висок КВ ризик n = 60	p вредност
hs-CRP (ng/l)	2,4+/-0,9	2,5+/-0,7	2,8+/-0,5	0,041
Холестерол (mmol/l)	4,9+/-0,4	4,4+/-0,4	5,4+/-1,7	0,01
ЛДЛ (mmol/l)	3,2+/-0,9	3,5+/-0,6	4,6+/-0,9	0,001
ХДЛ (mmol/l)	1,1+/-0,3	1,0+/-0,4	0,9+/-0,3	0,124
ТГЛ (mmol/l)	2,3+/-0,5	2,2+/-0,6	2,3+/-0,5	0,211
Нон-ХДЛ (mmol/l)	2,6+/-0,4	2,9+/-0,5	3,1+/-0,4	0,01

5.1.2.1 Група со висок кардиоваскуларен ризик

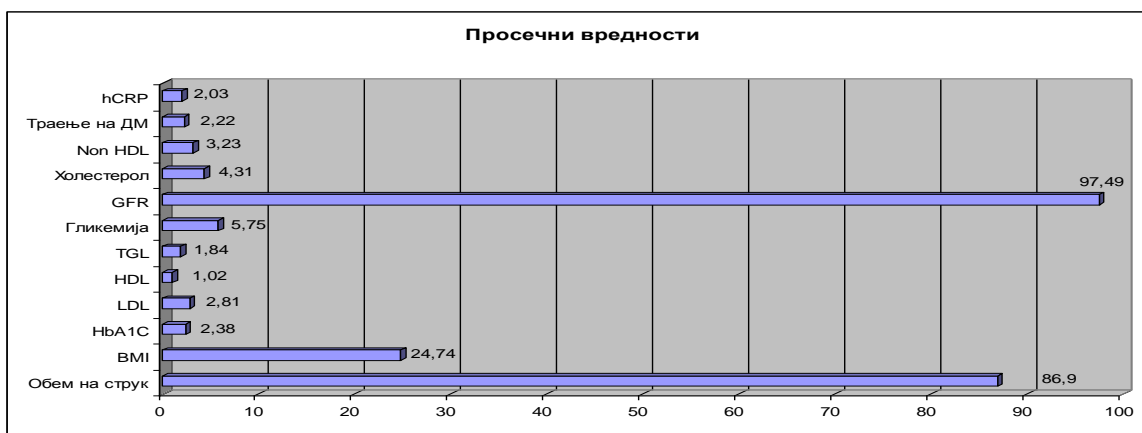
На графикон 6 прикажана е дескриптивна статистика на следните анализирани параметри: обем на половина, БМИ, НбА1С, ЛДЛ-холестерол, ХДЛ-холестерол, триглицериди, гликемија, ГФР, холестерол, нон-ХДЛ холестерол, времетраење на ДМ, hs-CRP кај пациентите во групата со висок кардиоваскуларен ризик.



Графикон 6. Приказ на вредностите на клиничките и лабораториски параметри во групата пациенти со умерен кардиоваскуларен ризик

5.1.2.2 Група со умерен кардиоваскуларен ризик

На табела 4 и графикон 6 и 7 прикажана е дескриптивна статистика на следните анализирани параметри: обем на половина, БМИ, НбА1С, ЛДЛ-холестерол, ХДЛ-холестерол, триглицериди, гликемија, ГФР, холестерол, нон-ХДЛ холестерол, времетраење на ДМ, hs-CRP кај пациентите во групата со умерен кардиоваскуларен ризик.



Графикон 7. Приказ на вредностите на клиничките и лабораториски параметри во групата пациенти со висок кардиоваскуларен ризик

5.1.2.3. Анализа на разликите помеѓу двете групи пациенти во категориjsки параметри

Резултатите прикажани на табела 5 се однесуваат на разликите во анализираните параметри помеѓу групите на пациенти со висок и умерен кардиоваскуларен ризик.

Значајна разлика помеѓу двете групи пациенти е добиена во следните параметри:

Помеѓу вредностите на HbA1C кај пациентите со висок ($x=6,57$) и умерен ($x=2,38$) кардиоваскуларен ризик за $Z=5,65$ и $p=0,000$ постои значајна разлика.

Помеѓу вредностите на ЛДЛ-холестеролот кај пациентите со висок ($x=3,24$) и умерен ($x=2,81$) кардиоваскуларен ризик за $Z=2,91$ и $p=0,004$ постои значајна разлика.

Помеѓу вредностите на триглицериди кај пациентите со висок ($x=2,10$) и умерен ($x=1,84$) кардиоваскуларен ризик за $Z=2,73$ и $p=0,006$ постои значајна разлика.

Помеѓу вредностите на гликемијата кај пациентите со висок ($x=7,52$) и умерен ($x=5,75$) кардиоваскуларен ризик за $Z=5,59$ и $p=0,000$ постои значајна разлика.

Помеѓу вредностите на холестерол кај пациентите со висок ($x=4,89$) и умерен ($x=4,31$) кардиоваскуларен ризик за $Z=3,80$ и $p=0,000$ постои значајна разлика.

Помеѓу вредностите на non-ХДЛ кај пациентите со висок ($x=3,73$) и умерен ($x=3,23$) кардиоваскуларен ризик за $Z=3,50$ и $p=0,000$ постои значајна разлика.

Помеѓу вредностите на hs-CRP кај пациентите со висок ($x=2,31$) и умерен ($x=2,03$) кардиоваскуларен ризик за $Z=2,02$ и $p=0,04$ постои значајна разлика.

Табела 5. Дескриптивна статистика на разликите во категориските клинички и лабораториски параметри помеѓу двете групи пациенти

	Група	Z	р вредност
ЛДЛ	Висок ризик / Умерен ризик	2,91	0,004
ХДЛ	Висок ризик / Умерен ризик	-1,92	0,06
ТГЛ	Висок ризик / Умерен ризик	2,73	0,006
Гликемија	Висок ризик / Умерен ризик	5,59	0,000
ГФР	Висок ризик / Умерен ризик	-1,88	0,02
Холестерол	Висок ризик / Умерен ризик	3,80	0,000
Нон-ХДЛ	Висок ризик / Умерен ризик	3,50	0,000
hs-CRP	Висок ризик / Умерен ризик	2,02	0,041
Албуминурија	Висок ризик / Умерен ризик	1,67	0,072

5.1.4 Анализа на медикаментозниот третман кај двете испитувани групи

Во студијата ја иследувавме и застапеноста на поедини медикаменти за третман на хипертензија, хиперлипидемија и дијабетес на почетокот и на крајот од иследувањето, прикажани во табела 6. На крајот од периодот на следење значајно е зголемена употребата на АКЕ-инхибитори/АРБ, со што е добиена подобра контрола на крвниот притисок кај двете испитувани групи. Сите високо ризични пациенти беа поставени на високи дози на статини и аспирин. На антиагрегациска терапија со клопидогрел поставени се 14 пациенти, кај кои е направена перкутана коронарна реваскуларизација.

Табела 6. Карактеристики на медикаментозната терапија кај двете групи пациенти на почетокот и на крајот од истражувањето

	Почеток на студијата n=110	Умерен КВ ризик n=50	Висок КВ ризик n=60	p вредност	Крај на студија n=110	p вредност
АКЕ/АРБ	94 (85,4%)	43 (86,0%)	51 (85,0%)	0.145	102 (92,7%)	0,01
Са-антагонист	54 (49,0%)	24 (48,0%)	30 (50,0%)	0.31	52 (47,2%)	0,115
Диуретик	84 (76,3%)	31 (62,0%)	35 (58,3%)	0.122	86 (78,1%)	0,22
Бета-блокатор	65 (59,0%)	26 (52,0%)	39 (65,0%)	0.011	58 (52,7%)	0,05
Аспирин	85 (77,0%)	25 (50,0%)	60 (100%)	0.000	85 (77,0%)	0,161
Статин	71 (64,5%)	11 (22,2%)	60 (100%)	0.001	76 (69,0%)	0,05
Клопидогрел	0	/	/	/	14/14 (100%)	/
Орален антид.	30/60(50,0%)	/	30 (50,0%)	/	28/60 (46,6%)	0,05
Инсулин	21/60 (35,0%)	/	21 (35,0%)	/	23/60 (38,2%)	0,145
Комбинирана антидијабетес тх	9/60 (15,0%)	/	9 (15,0%)	/	9/60 (15,0%)	0,11

5.2 Споредбена анализа на hs-CRP кај испитуваните групи

Вредностите на испитуваниот серумски hs-CRP се претставени табеларно и графички (таб. 7-9, граф. 8). Hs-CRP >1mg/l е најден кај 49 пациенти (44,5%), од кои 19 беа со умерен, а 30 со висок КВ-ризик. Средната вредност на hs-CRP изнесуваше 2,04 (медиана 2,10). Компарацијата на вредностите на hs-CRP кај двете групи испитаници покажа значајна разлика во средните вредности на овој параметар, кога беше користен Т-тест на независни примероци. Анализирајќи ги корелациите помеѓу hs-CRP и клиничките карактеристики на пациентите, најдена е сигнификантна корелација помеѓу hs-CRP и обезноста (БМИ>30kg/m²) (Pearsons r=0,68, p=0,001); ХДЛ-холестеролот (Pearsons r 0,58, p=0,001); нон-ХДЛ холестеролот, и обемот на половината (Pearsons r 0,60, p=0,001).

Вредностите на hs-CRP значајно варираа во зависност од пушачкиот статус (p=0.01) и хиперлипидемијата, p=0,02). Во просек актуелните пушачи имаа повисоки вредности на hs-CRP во споредба со поранешните пушачи и непушачите (2,45+/-0,3 вс. 1,91+/-0,2, p=0,01). Пациентите со хиперлипидемија имаа пониски вредности на hs-CRP во споредба со пациентите без хиперлипидемија (1,81+/-0,3 вс. 2,21+/-0,2), што веројатно се должи на агресивниот статински третман на пациентите со хиперлипидемија. Докажано е дека статините ги намалуваат вредностите на hs-CRP во крвта.

Табела 7. Вредности на hs-CRP кај двете испитувани групи, како и кај пациентите со и без наод на миокардна исхемија

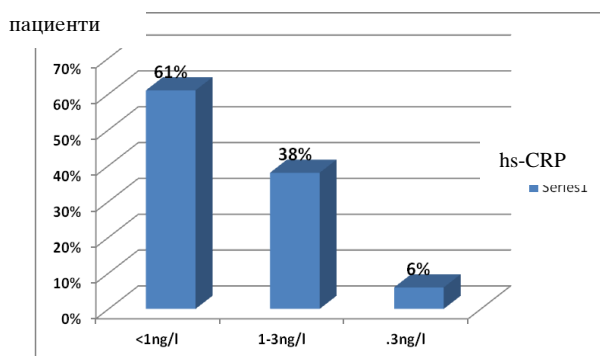
	hs-CRP (mg/L)			hs-CRP (mg/L)		
	група 1	група 2	sig.	без исхем	исхем	sig.
Mean	1,68	2,25	0,041	2,12	2,86	0,018
Median	2,01	2,13	0,029	2,21	2,53	0,006
Std. Deviation	0,32	0,97	0,016	0,65	0,71	0,051
Range	2,10	2,67		2,30	2,78	
Minimum	1,10	1,67		1,94	2,31	
Maximum	2,26	3,30		2,35	3,31	

Табела 8. Вредности на hs-CRP кај испитаниците според полот

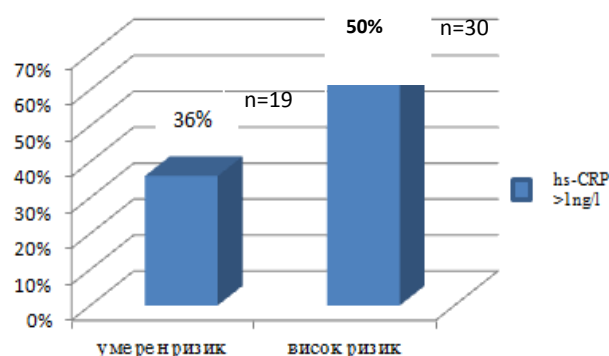
	hs-CRP (mg/L)		sig.
	мажи	жени	
Mean	1,71	2,37	0,051
Median	1,95	2,26	0,032
Std. Deviation	0,75	0,63	0,016
Range	2,2	2,30	
Minimum	1,10	1,30	
Maximum	2,75	3,30	

Табела 9. Вредности на hs-CRP кај сите испитаници

	hs-CRP (mg/L)
Mean	2,04
Median	2,10
Std. Deviation	0,54
Range	3,10
Minimum	1,10
Maximum	3,30



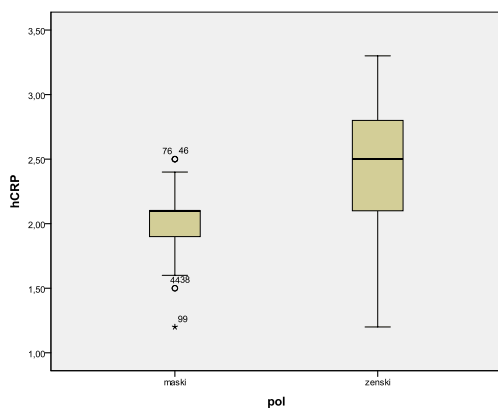
Графикон 8. Приказ на вредности на hs-CRP кај испитуваната популација



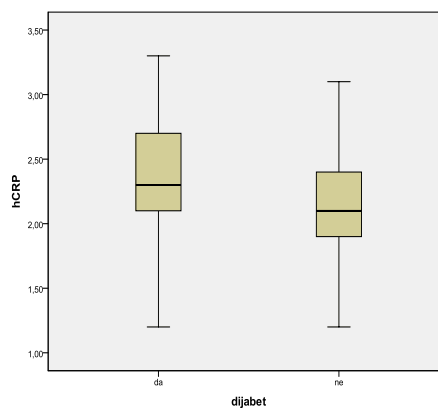
Графикон 9. Застапеност на hs-CRP >1mg/l кај пациентите според KB-ризик

Табела 10. Корелации помеѓу hs-CRP, коронарниот калциумски скор и сцинтиграфските параметри

N=110		hCRP	Sig. (2-tailed)
САС	Pearson Correlation	,401*	,051
исхемија процент	Pearson Correlation	,540**	,001
ССС	Pearson Correlation	,527	,017
СРС	Pearson Correlation	,298	,024
СДС	Pearson Correlation	,654	,001



Графикон 10. Приказ на вредностите на hs-CRP според полот



Графикон 11. Приказ на вредностите на hs-CRP кај пациенти со и без дијабетес

Средните вредности на hs-CRP беа повисоки во група на пациенти со висок КВ-ризик, дијабетичарите како и кај женската популација. Најдовме значајна разлика во средните вредности на овој параметар помеѓу пациентите со и без присутна миокардна исхемија, како и значајна корелација во средните вредности на hs-CRP кај пациентите со различна големина на миокардна исхемија (r 0,540, $p < 0,01$), (табела 7). Најдена е сигнификантна корелација помеѓу вредностите на hs-CRP и вредностите на коронарниот калциумски скор (CAC) (r 0,501, $p < 0,01$). Не е најдена корелација помеѓу вредностите на hs-CRP и присуството на супклиничка ЛК-дисфункција. Резултатите укажуваат на поврзаноста на инфламацијата со присуство на атеросклероза и миокардна исхемија.

Табела 11. hs-CRP вредности кај испитуваните пациенти според тежината на миокардната исхемија (n=40)

	Нормален МПС наод	Лесна исхемија СДС 4-7	Умерена исхемија СДС 7-10	Тешка исхемија СДС >10
hs-CRP (ng/l) Mean +/- SD	1,88 +/- 0,4	2,41 +/- 0,3	2,52 +/- 0,4	2,61 +/- 0,4

Табела 12. Корелации помеѓу hs-CRP, клиничките и лабораториски параметри

	N 110	hCRP	Sig. (2-tailed)
возраст	Pearson Correlation	-,010)	,920
Систолен КП	Pearson Correlation	-,034)	,870
HgA1C (%)	Pearson Correlation	,341	,005
BMI	Pearson Correlation	,245**	,001
ЛДЛ	Pearson Correlation	-,114)	,415
ХДЛ	Pearson Correlation	-,170)**	,311
ТГЛ	Pearson Correlation	,248**	,147
Нон-ХДЛ	Pearson Correlation	,352**	,000
холестерол	Pearson Correlation	,298**	,002

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

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

5.3 Споредбена анализа на наодите од ултрасонографијата на каротидните артерии кај испитуваните групи

Клиничките карактеристики на испитаниците во однос на наодите од каротидната ултрасонографија се прикажани во табела 14. Седумдесет и два пациенти (65,4%) имаа зголемена с-ИМТ. Повеќето од нив беа повозрасни, со дијабетес тип 2, хипертензија и хиперлипидемија како доминирачки ризик фактори. Каротидни плаки се најдени кај 38 пациенти (34,5%), а каротидна стеноза од 50-70% кај 5 пациенти (4,5%). Пациентите со висок КВ-ризик имаа значајно поголема застапеност на зголемена с-ИМТ, каротидни плаки и каротидна стеноза (таб. 13).

Табела 13. Анализа на каротидната доплер ултрасонографија кај двете групи испитаници

	Сите испитаници n=110 Mean +/-SD	Умерен ризик n=50 Mean +/-SD	Висок ризик n=60 Mean +/-SD	р вредност
ИМТ	0,9+/-0,3	0,7+/-0,1	1,0+/-0,2	0,021
ИМТ>0,8mm	72 (65,4%)	16 (32,0%)	56 (93,0%)	0,001
Плаки	38 (34,5%)	6 (12,0%)	32 (53,0%)	0,000
Стеноза 50-70%	5 (4,5%)	/	5 (4,5%)	0,000

Табела 14. Клинички карактеристики на испитаниците во зависност од наодите од каротидната ултрасонографија

Варијабли	с-ИМТ >0,8 n=72	Плаки n=38	Каротидна стеноза 50-70% n=5
Возраст	65+/-4	68+/-2	70+/-2
Пол	42м; 29 ж	19м; 13 ж	1м; 1 ж
Дијабетес	54 (75%)	27 (71%)	3 /5
Хипертензија	70 (97,2%)	20 (52,6%)	4/5
Хиперлипидемија	39 (54,1%)	23 (60,5%)	4/5
Обезност	7 (9,7%)	3 (7,8%)	1/5
Фамилијарна анамнеза	3 (4,1%)	7 (18,4%)	2/5
Активен пушач	13 (18,0%)	11 (28,9%)	3/5

5.3.1 Асоцираност помеѓу каротидната интима медија задебелување и каротидните плаки со коронарниот САС, биохемиските и клинички параметри

На табелите 15 и 16 се прикажани вредностите на с-ИМТ и присуството на каротидни плаки споредбено со наодите од миокардната перфузиона сцинтиграфија и коронарниот калциумски скор. Најдени се значајни разлики во вредностите на с-ИМТ со зголемувањето на тежината на миокардната исхемија, особено кај пациентите со тешка миокардна исхемија. с-ИМТ се зголемуваше со зголемувањето на САС. Овие податоци укажуваат на поврзаноста помеѓу екстракоронарната и коронарната атеросклероза и нејзината паралелна присутност кај еден ист пациент. Присуството на каротидни плаки исто така се зголемуваше со зголемувањето на тежината на миокардната исхемија.

Анализата на корелациите помеѓу с-ИМТ со биохемиските, клиничките параметри, САС и МПС параметрите, покажа сигнификантна корелација помеѓу с-ИМТ и ДМТ2, (Pearsons r 0,714, $p=0,00$); САС>0 (Pearsons r 0,682, $p=0,00$); ХТА (Pearsons r 0,575, $p=0,01$); нон-ХДЛ холестерол (Pearsons r 0,622, $p=0,001$) и пушењето (Pearsons r 0,515, $p=0,01$) (табела 17).

Табела 15. Вредности на параметрите од каротидната ултрасонографија во зависност од наодите од миокардната перфузиона сцинтиграфија

Обележја	Нормален МПС-наод n=38	Лесна исхемија n=11	Умерена исхемија n=10	Тешка исхемија n=6
с-ИМТ	0,7+/-0,1	0,8+/-0,1	0,8+/-0,1	1,0+/-0,1
Каротидни плаки	14 (36,8%)	8 (72,2%)	9 (90,0%)	5 (83,3%)

Табела 16. Вредности на параметрите од каротидната ултрасонографија во зависност од вредностите на коронарниот калциумски скор

Обележја	САС 0 n=24	САС 0-10 n=6	САС 10-99 n=7	САС 100-399 n=5	САС 400-100 n=8
с-ИМТ	0,8+/-0,1	0,8+/-0,1	0,8+/-0,2	0,9+/-0,1	1,0+/-0,1
Каротидни плаки	0	0	4/7 (57,1%)	3/5 (60,0%)	7/8 (87,5%)

Табела 17. Приказ на асоцираност помеѓу с-ИМТ, биохемиските и клинички параметри и присуство на коронарна атеросклероза САС >0AE

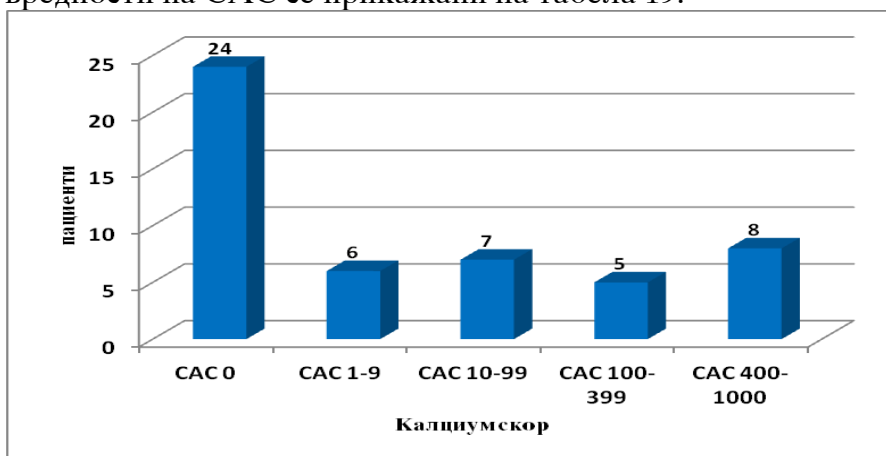
	с-ИМТ>0.8 Pearson Correlation	Sig. (2-tailed)
DM tip 2	,714**	,000
САС>0	,682**	,000
HTA	,575**	,001
Non-HDL	0,622**	,001
Smoking	0.515**	0,01

5.4 Споредбена анализа на коронарниот калциумски скор кај испитуваните групи

5.4.1 Наоди од MSCT на коронарните артерии (коронарен калциумски скор)

Коронарниот калциумски скор (CAC) е проценет кај 50 пациенти со умерен КВ-ризик или во вкупно 150 коронарни артерии. Дваесет и четири пациенти (48%) немаа знаци за коронарна атеросклероза - CAC 0. Супклиничка атеросклероза со CAC >0 е најдена кај 26 пациенти (52%); 6 пациенти (12%) имаа несигнификантен CAC <10 Агатстон единици; 7 пациенти (14,0%) имаа лесно покачен CAC (11-99); 5 пациенти (10%) имаа умерено покачен CAC (100-399) и 8 пациенти (16%) имаа екстензивна коронарна калцификација со CAC (400-1000). Ниеден од пациентите со умерен КВ-ризик немаше CAC над 1000АЕ. CAC беше покачен во левата предна десцендентна артерија (LAD) кај 11 пациенти, во предната циркумфлексна артерија (LXc) заедно со атеросклероза на LAD кај 6 пациенти и во десната коронарна артерија (RCA) кај 9 пациенти. Наод за покачен CAC во два крвни сада имаа 6 пациенти. Просечната вредност на CAC изнесуваше 176+/-42. Просечната вредност на CAC во LAD-артерија изнесуваше (489+/-72), значајно повеќе во споредба со CAC во LCX (98 +/-56) и RCA-артерија (132+/-68).

Осум пациенти кои имаа високо покачен CAC (CAC>400 Агатстон единици), беа упатени на миокардна перфузиона скинтиграфија за детекција на миокардна исхемија. Клиничките карактеристики на пациентите со различни вредности на CAC се прикажани на табела 19.



Графикон 12. Приказ на вредностите на коронарниот калциум скор кај пациентите со умерен кардиоваскуларен ризик

Табела 18. Вредности на CAC во групата испитаници со умерен КВ-ризик

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
калциум скор	50	0,0	760,0	176,960	117,3266

Табела 19. Клиничко-демографски, лабораториски и параметри од каротидната ултрасонографија кај пациентите со иследуван коронарен калциумски скор

Обележја	САС 0 n = 24	САС 0-9 n =6	САС 10-99 n =7	САС 100-399 n = 5	САС 400-1000 n = 8
Клиничко/ демографски					
Возраст	62+/-6	64+/-3	65+/-4	69+/-4	70+/-3
Пол ж/м	14/10	4/2	4/3	3/2	5/3
Хипертензија	9	5	6	11	12
Хиперлипидемија	2	2	3	3	6
Обезност	0	0	1	2	1
БМИ (kg/m ²)	24+/-1,3	24+/-1,1	23+/-0,98	25+/-1,2	25+/-2,4
Фамилијарна анам.	0	1	3	1	5
Пушење	2	1	2	3	4
Серум маркери					
hs-CRP (ng/l)	1,4+/-0,3	1,5+/-0,2	1,5+/-0,4	1,9+/-0,2	2,1+/-0,3
Холестерол (mmol/l)	4,6+/-1,0	4,9+/-1,2	5,4+/-1,0	5,2+/-1,3	5,8+/-1,1
ЛДЛ (mmol/l)	3,2+/-1,0	2,7+/-0,6	2,5+/-1,1	3,1+/-0,5	4,2+/-0,9
ХДЛ (mmol/l)	1,0+/-0,4	1,1+/-0,3	1,1+/-0,2	1,0+/-0,3	0,9+/-0,2
ТГЛ (mmol/l)	1,7+/-0,5	2,1+/-0,4	2,3+/-0,6	1,9+/-0,4	2,6+/-1,5
Нон-ХДЛ (mmol/l)	2,1+/-0,4	2,2+/-0,5	2,4+/-0,5	2,3+/-0,4	2,8+/-0,6
Каротиден УЗ					
Зглемена с-ИМТ	4	1	1	5	5
Каротидни плаки	0	0	0	2	4

5.4.1.2 Асоцираност на демографско-клинички и лабораториски обележја со присуство на коронарна атеросклероза

Споредено со пациентите без коронарна атеросклероза (САС<0; n=24), пациентите со коронарна атеросклероза (САС>0; n=26) беа постари, почесто хипертоничари, обезни и пушачи, имаа покачен ЛДЛ-холестерол, hs-CRP и зголемена с-ИМТ.

Униваријантната логистичка регресиона анализа на асоцираноста на демографско-клиничките и лабораториски обележја со присуство на коронарна атеросклероза (САС >0), за независни предиктори за присуство на коронарна атеросклероза (САС >0) ги издвои возраста >70 години (OR 3,032; 95% (CI) 1,05-8,81, p=0,05); пушењето (OR 2,517; 95% (CI) 1,000-7,35, p=0,05); ЛДЛ-холестеролот (OR 2,96, 95% CI: 0,91-6,46, p=0,01), обезноста (OR 1,980, 95% CI: 1,35-6,877, p=0,01) и вредностите на hs-CRP (OR 1,89; 95% (CI) 0,96-9,18, p=0,05) Резултатите од униваријантната анализа се прикажани во табела 20.

Мултиваријантната логистичка регресиона анализа за независни предиктори за присуство на коронарна атеросклероза (САС >0) беа возраста >70 години (OR 2,568; 95% (CI) 1,05-5,92, p=0,026); ЛДЛ-холестеролот (OR 2,89, 95% CI: 1,131-5,921,

p=0,052) и пушењето (OR 1,73; 95% CI: 1,21-3,238, p=0,041). Резултатите од мултиваријантната анализа се прикажани во табела 21.

Табела 20. Униваријантна логистичка регресиона анализа на асоцираноста на демографско-клинички и лабораториски обележја со присуство на коронарна атеросклероза

Обележје	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
Пол (мажи)	0,021	1,765	0,147	1,01	0,92	1,76
Возраст >70	0,031	3,032	0,05	1,02	1,05	8,81
Возраст <70	0,016	0,91	0,42	0,89	0,67	1,87
Дијастолен КП	0,052	1,98	0,112	1,02	1,20	1,03
Систолен КП	0,043	1,61	0,165	1,01	1,00	1,45
Пушење	0,54	2,517	0,05	1,17	1,00	7,35
ЛДЛ	0,003	2,96	0,01	1,002	0,91	6,46
низок ХДЛ	0,024	2,56	0,09	1,01	1,00	2,32
нон-ХДЛ	0,041	2,15	0,134	1,05	1,26	1,82
Обезност	0,22	1,980	0,01	1,35	1,45	6,87
Фам анамнеза	0,46	1,03	0,71	1,00	1,72	1,032
hs-CRP	0,002	1,89	0,05	1,00	0,96	9,18
Микроалбуминурија	0,013	0,31	0,136	1,00	1,00	1,79

Табела 21. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа за предиктори на присуство на коронарна атеросклероза, која вклучи демографско-клинички и лабораториски параметри

	B	S.E.	Wald	df	Sign	OR	95%CI ¹	
							Lower	Upper
ЛДЛ	1,315	0,341	4,510	1	0,000	2,891	1,131	5,192
возраст >70	1,032	0,573	6,329	1	0,000	2,568	1,050	4,920
пушење	1,541	1,762	5,363	1	0,000	1,931	1,214	3,238

Табела 22. Приказ на корелација помеѓу коронарна атеросклероза (САС>0), клиничките и биохемиски параметри

N 50 hCRP	Pearson Correlation	Sig. (2-tailed)
возраст	-,020)	,870
Систолен КП	,031	,716
hs-CRP	,558)**	,005
ЛДЛ	,613*	,001
ХДЛ	-,210)	,176
ТГЛ	,248**	,147
Нон- ХДЛ	,132	,214
Обем на струк	,037	,615
БМИ	,638**	,001
Албуминурија	,513)**	,004

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

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

Анализата на корелација помеѓу САС, клиничките и биохемиски параметри, најде сигнификантна корелација помеѓу присуството на коронарна атеросклероза (САС>0); hs-CRP (r-0,558, p0,05), ЛДЛ- холестерол (r-0,613; p-0,01), БМИ (kg/m²) (r-0,638, p-0,01) и микроалбуминуријата (r- 0,51, p 0,01) (табела 22).

5.5 Споредбена анализа на наодите од миокардната перфузиона сцинтиграфија кај испитуваните групи пациенти

5.5.1 Карактеристики на испитаниците според перфузиониот наод

Миокардната перфузиона сцинтиграфија (МПС) според протоколот за работа е направена кај сите пациенти со висок КВ ризик и кај 8 пациенти со умерен КВ-ризик кои имаат САС> 400 Агатстон единици, односно кај вкупно 68 пациенти. Направена е субанализа во која испитаниците се поделени и анализирани според наодот добиен од МПС - нормален или патолошки, односно присутна миокардна исхемија, фиброза или комбинирани дефекти. Анализирани се вкупно 1 156 сегменти во 204 васкуларни регии.

5.5.1.1 Споредбена анализа на демографско-клинички и биохемиски карактеристики на испитаниците според МПС-наодот

Уреден МПС-наод е најден кај 38 пациенти (56,0%), додека патолошки наод е најден кај 30 пациенти (44,1%) (графикон 14). Од нив наод за миокардна исхемија имаа 27 пациенти (39,7%), а тројца пациенти имаа фиксни дефекти (4,4%). Клиничките карактеристики на пациентите со и без миокардна исхемија се прикажани на табела 24. Миокардната исхемија беше позастапена кај

повозрасната машка популација, дијабетес тип 2 во траење од над 10 години, хипертензија, хиперлипидемија, микроалбуминурија, како и поголема застапеност на пушачи (табела 23). Вредностите на hs-CRP, ЛДЛ-холестеролот, нон-ХДЛ холестеролот и HgA1C%, средно беа повисоки во групата на пациенти со миокардна исхемија, кога беше користен т-тест за независни примероци со претпоставени нееднакви варијанси, како што беше во случајот.

Табела 23. Приказ на категориски клиничко-демографски и лабораториски параметри кај пациенти со уреден МПС-наод и миокардна исхемија

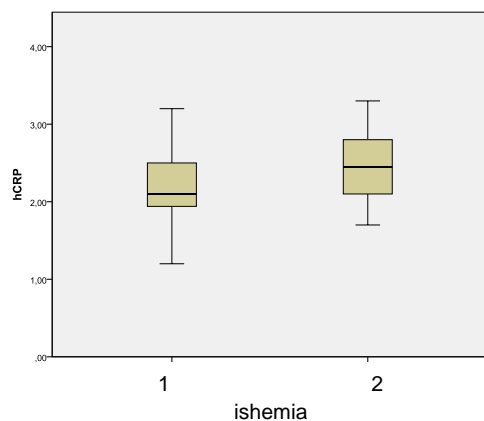
Обележја	Миокардна исхемија n = 27	Уреден МПС наод n = 38	p вредност
Клинички варијабли	n (%)	n (%)	
Пол (мажи)	16 (59,2%)	21 (55,2%)	0,755
(жени)	11 (40,7%)	17 (44,7%)	0,131
Возраст	69+/-4	67+/-6	0,174
Дијабетес	27/60 (45,0%)	30/60 (50,0%)	0,051
Хипертензија	19 (70,3%)	33 (86,8%)	0,142
Хиперлипидемија	24 (88,8%)	19 (50,0%)	0,016
Пушење	11 (40,7%)	9 (23,6%)	0,028
БМИ 25-30kg/m ²	5 (18,5%)	7 (18,4%)	0,134
БМИ >30 kg/m ²	3 (11,1%)	4 (10,5%)	0,142
Микроалбуминурија	15 (55,5%)	19 (49,0%)	0,312
ПАБ	4 (14,8%)	5 (13,1%)	0,242
Фам. анамнеза	7 (25,9%)	8 (21,0%)	0,301
ХБИ	5 (18,5%)	7 (18,4%)	0,05

Табела 24. Приказ на континуирани клиничко-демографски и лабораториски параметри кај пациенти со уреден МПС-наод и миокардна исхемија

Обележја	Миокардна исхемија n = 27	Уреден МПС-наод n = 38	p вредност
Возраст n (%)	69+/-4	67+/-6	0,131
hs-CRP (ng/l)	2,9+/-0,4	2,3+/-0,2	0,013
Холестерол (mmol/l)	4,5+/-0,8	4,3+/-0,6	0,221
ЛДЛ (mmol/l)	3,3+/-0,7	2,7+/-0,5	0,047
ХДЛ (mmol/l)	0,9+/-0,2	1,0+/-0,3	0,145
ТГЛ (mmol/l)	1,9+/-0,3	1,8+/-0,4	0,241
Нон-ХДЛ (mmol/l)	2,9+/-0,3	2,3+/-0,4	0,021
HgA1C %	8,5+/-1,3	7,4+/-1,2	0,016
GFR mL/min/1,73m ²	89+/-13	92+/-19	0,231

Табела 25. Вредности на hs-CRP кај пациентите со и без миокардна исхемија

	hs-CRP (ng/L)		sig.
	исхемија	без исхемија	
Mean	2,86	2,12	0,018
Median	2,53	2,21	0,006
Std. Deviation	0,65	0,71	0,051
Range	2,78	2,30	
Minimum	3,31	1,94	
Maximum	3,31	2,35	



Граф 13. Вредности на hs-CRP кај пациенти со уреден МПС-наод (1) и миокардна исхемија (2)

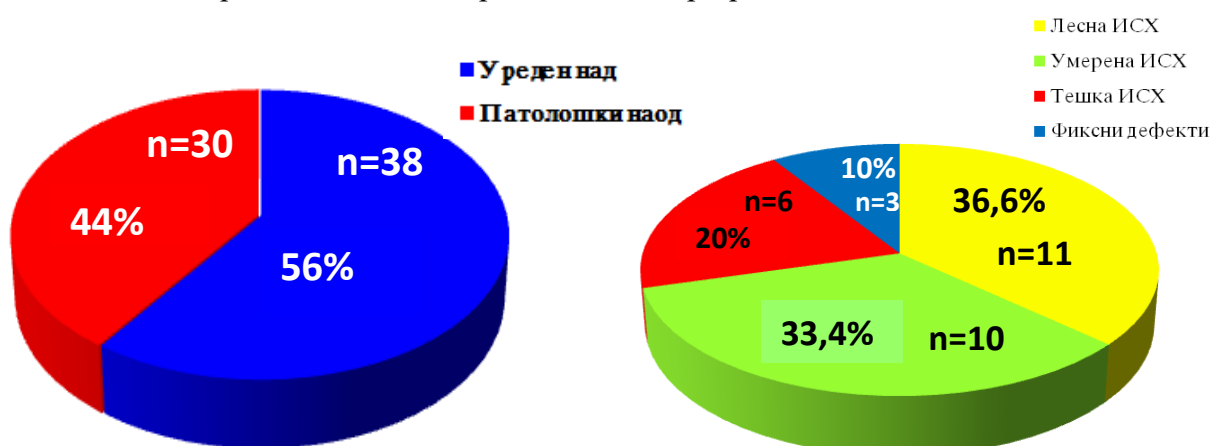
5.5.1.2 Споредбена анализа на перфузионите и функционални МПС-параметри кај пациентите со и без миокардна исхемија

МПС-студиите кај сите вклучени пациенти беа со добар технички квалитет. Лесна миокардна исхемија со сумиран диференцијален скор (СДС) <7 е најдена кај 11 пациенти (36,6%), умерена исхемија со СДС 7-10 е најдена кај 10 пациенти (33,4%), додека тешка миокардна исхемија беше присутна кај 6 пациенти (20,0%). Фиксен перфузионен испад имаа 3 пациенти (10%). Пациентите со умерена и тешка исхемија имаа повисок сумиран стрес скор (ССС) и СДС-скор во однос на пациентите со лесна исхемија и уреден наод (6+/-2 vs. 15+/-3 и 3+/-1 vs. 9+/-2 соодветно) (табела 29). Исто така, пациентите со минимум умерена миокардна исхемија имаа почеста застапеност на инсуфициентна инотропна резерва манифестирана преку пад на ЛК ежекциона фракција (ЛКЕФ) при оптоварување со зголемување на крајно систолните волумени (КСВ) при напор и појава на транзиторна исхемична дилатација на ЛК (ТИД). Приказ на десна комора при оптоварување беше значајно почеста кај пациентите со тешка миокардна исхемија во споредба со пациентите со лесна исхемија и нормален наод (табела 28). Пациентите со фиксни перфузиони испади, како знак за фиброза односно прележан тивок миокарден инфаркт имаа поголеми крајно дијастолни волумени (КДВ) во мир и при оптоварување и повисок индекс на сидна кинетика во мир и оптоварување во споредба со пациентите без наод фиксни перфузиони испади.

Табела 26. Статистички приказ на сумираните перфузиони скорови во стрес и во мир

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SSS	74	18	0	18	5,15	5,003
SRS	74	12	0	13	1,87	3,041
SDS	74	15	0	14	3,35	3,866

На табела 26 се прикажани вредностите на перфузионите скорови (минимални, средни и максимални вредности). Најдена е значајна разлика помеѓу перфузионите скинтиграфски скорови во мир и при оптоварување и диференцијалните скорови помеѓу пациентите со уреден и патолошки МПС-наод (табела 27). Пациентите со умерени и тешки реверзибилни испади имаа поголеми средни вредности на ССС и СДС во однос на пациентите со лесна исхемија, чиј износ корелираше со тежината на миокардна исхемија. Процентуалната застапеност на уредни и патолошки МПС-наоди, како и застапеноста на тежината на одредени испади е прикажана на графикон 14 и 15.



Графикон 14. Плочест дијаграм на процентуална застапеност на уредни и патолошки МПС-наоди

Графикон 15. Плочест дијаграм за процентуална застапеност на тип на патолошки МПС-наоди кај испитаните пациенти

Табела 27. Статистички приказ на вредностите на перфузионите и функционални обележја во зависност од сцинтиграфскиот наод

Варијабли	Уреден наод н=38	Лесна исхемија н=11	Умерена исхемија н=10	Тешка исхемија н=6
Сегменти	13+/-4	2+/-1	3+/-1	3+/-1
ССС	3+/-1	6+/-2	14+/-3	17+/-2
СРС	1+/-1	3+/-1	6+/-2	7+/-3
СДС	2+/-1	3+/-1	8+/-1	10+/-1
ВПД (%)	/	4+/-1%	11+/-1%	14+/-2%
ЕФс (%)	70+/-3	68+/-5	57+/-6	50+/-4
ЕФр (%)	67+/-5	65+/-4	64+/-8	63+/-7
ΔЕФ (%)	6+/-1	5+/-2	7+/-2	11+/-3
КДВс (мл)	134+/-16	110+/-12	125+/-23	155+/-31
КДВр (мл)	110+/-12	115+/-24	122+/-32	137+/-33
КСВс (мл)	36+/-8	29+/-9	33+/-8	35+/-7
КСВр (мл)	57+/-11	21+/-4	28+/-6	41+/-6
WMIs	1,1+/-0,2	1,2+/-0,4	1,6+/-0,3	2,2+/-0,4
WMIr	1,1+/-0,1	1,2+/-0,2	1,5+/-0,3	1,7+/-0,3
ДК (пациенти)	0/38	0/11	3/10 (30,0%)	4/6 (60,0%)
ТИД	/	/	4/10	3/6

Табела 28. Статистички приказ на вредностите на континуираните функции сцинтиграфски обележја по стрес-студија и во мирување

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ЕФ во мир	110	48	33	81	65,19	6,120
ЕФ во стрес	110	41	37	78	64,40	6,930
ЕДВ во мир	110	208	1	209	94,13	31,445
ЕСВ во мир	110	216	5	221	34,88	30,750
ЕДВ во стрес	110	1938	39	1977	111,34	182,169
ЕСВ во стрес	110	108	10	118	33,62	21,099
ТИД	110	3,5	,7	4,2	1,140	,3361
WMIs	74	9	1,5	2,4	2,14	1,130
WMIr	74	21	1,1	1,5	1,41	2,089

Пациентите со наод на миокардна исхемија имаа значајно повисоки вредности на крајно систолните и дијастолни волумени при оптоварување, како и значајно пониска ЛК ЕФ при оптоварување во споредба со пациентите кои имаа уредни МПС-наоди, што укажува на нарушена инотропна резерва и нарушена левокоморна функција при напор под влијание на миокардната хипоерфузија (табела 27). Четири пациенти со умерена и тешка миокардна исхемија имаа хипокинезија во мирување, додека останатите 12 имаа хипокинезија при напор која се нормализираше во мир.

5.5.1.3 Анализа на перфузионите МПС-наоди во зависност од васкуларната локација на испадите

Резултатите од нашата студија покажаа дека највисоки ССС и СДС, односно најголема тежина на исхемија имаа пациентите со ЛАД-стеноза, како и пациентите со повеќесадовна КАБ. Осум пациенти имаа исхемија во васкуларна регија на LAD, 5 пациенти во васкуларна регија на RCA, тројца пациенти имаа исхемија во васкуларна регија на LCx. Наод за исхемија во една васкуларна регија имаа 6 пациенти, додека наод за исхемија во повеќе васкуларни регии имаа 10 пациенти (табела 29). На табела 29 прикажана е просечната вредност на перфузионите МСП-скорови во зависност од локацијата и бројот на засегнати коронарни артерии според МПС-наодот. Исто така пациентите со повеќесадовна КАБ имаа поголем КДВ, поголем пад на ЛКЕФ при оптоварување и повисок индекс на сидна кинетика. Васкуларната застапеност на КАБ е прикажана на графикон 16 и 17.

Табела 29. Приказ на просечната вредност на перфузионите скорови и васкуларна локација на перфузионите испади

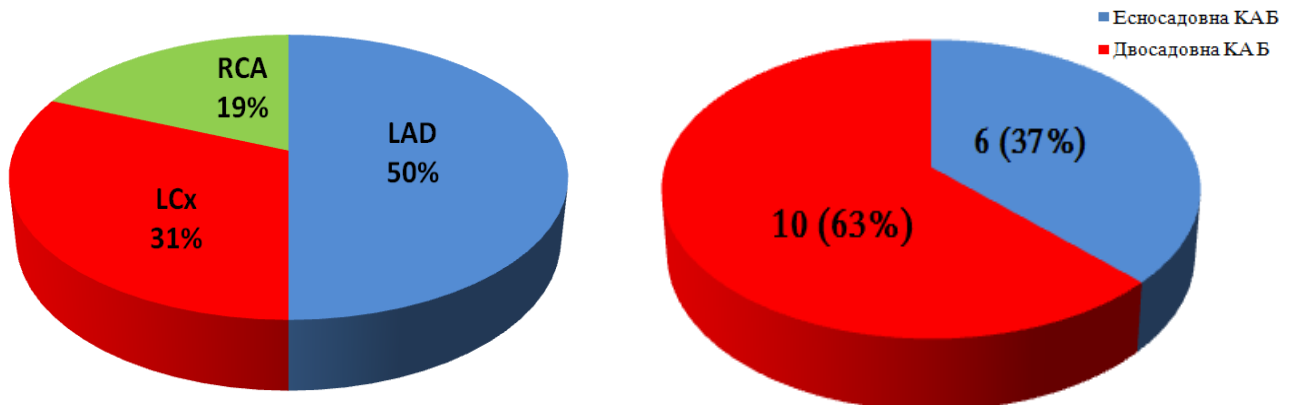
Варијабли	Пациенти n=16	ССС	СРС	СДС	ВПД (%)
LAD	8 (50,0%)	10+/-2	3+/-1	7+/-1	10+/-2
RCA	5 (31,3%)	8+/-3	4+/-1	4+/-2	7+/-2
LCx	3 (18,7%)	6+/-3	3+/-2	3+/-1	6+/-3
Едносадовна КАБ	6 (37,5%)	10+/-3	3+/-2	7+/-1	9+/-3
Двосадовна КАБ	10 (62,5%)	14+/-3	5+/-2	9+/-1	15+/-2

Табела 30. Приказ на просечната вредност на функционалните МПС варијабли во зависност од васкуларната локација на перфузионите испади

Варијабли	ЕФс	ЕФр	Δ ЕФ (%)	КДВс (мл)	КСВс (мл)	КДВр (мл)	КСВр (мл)
LAD	68+/-3	65+/-3	7+/-3	135+/-12	45+/-9	145+/-19	44+/-7
RCA	73+/-2	67+/-2	5+/-2	141+/-13	42+/-10	135+/-15	31+/-5
LCx	70+/-3	65+/-3	5+/-3	129+/-26	36+/-7	141+/-22	32+/-9
Едносадовна КАБ	69+/-4	62+/-3	6+/-2	132+/-14	39+/-13	125+/-17	35+/-10
Двосоадовна КАБ	68+/-3	60+/-4	-7+/-3	172+/-29	56+/-24	155+/-21	55+/-7

Табела 31. Приказ на просечната вредност на индексот на сидна кинетика и бројот на сегменти со нарушена регионална функција во зависност од васкуларната локација на перфузионите испади

Варијабли	WMI мир	WMI стрес	Хипокинезија (бр сегменти)	Акинезија (бр сегменти)	Дискинезија (бр сегменти)
Вкупно	1,21+/-0,5	1,25+/-0,3	503+/-21	75+/-13	15+/-3
LAD	1,52+/-0,3	1,84+/-0,3	207+/-16,3	42+/-8	0
RCA	1,31+/-0,3	1,51+/-0,4	178+/-28	33+/-5	0
LCx	1,29+/-0,4	1,42+/-0,3	118+/-22	0	0
Едносадовна КАБ	1,41+/-0,3	1,61+/-0,3	3+/-1	0	0
Двосоадовна КАБ	1,82+/-0,3	2,01+/-0,3	4+/-1	75+/-13	0



Графикон 16. Графички приказ на застапеност на миокардната исхемија по васкуларни територии

Графикон 17. Застапеност на едносадовна двоадовна КАБ според МПС-наодот

5.5.1.4 Обележја добиени од фармаколошкото оптоварување со Дипиридабол

Сите вклучени пациенти според протоколот беа оптоварени со фармаколошко оптоварување со дипиридабол. Пациентите кои имаа миокардна исхемија имаа поголема застапеност на СТ-сегмент депресија при оптоварувањето (59,2%) и поголема застапеност на диспнеа (табела 32). Не се најдени значајни разлики во хемодинамскиот одговор (срцева фреквенција и крвен приток) помеѓу пациентите со уреден и патолошки МПС-наод.

Табела 32. Приказ на хемодинамски одговор на фармаколошкото оптоварување со дипиридабол кај испитуваните пациенти

Варијабли	Уреден наод n=38 Mean +/-SD	Миокардна исхемија n=27 Mean +/-SD	p вредност
СФ мир	75+/-5	70+/-6	0,145
СФ стрес	95+/-6	92+/-4	0,314
Систолен КП (mmHg)	180+/-15	175+/-15	0,154
Дијастолен КП (mmHg)	85+/-5	80+/-5	0,165
СТ- депресија	4 (10,5%)	16 (59,2%)	0,001
Градна болка	17 (44,7%)	21 (66,6%)	0,042
Диспнеа	16 (42,1%)	11 (40,7%)	0,133

5.5.1.5 Споредбена анализа на ехокардиографските карактеристики кај испитаниците според МПС-наодот

Сите пациенти кај кои е направена МПС-студија имаа ехокардиографски уредна глобална систолна левокоморна функција и регионална кинетика. Пациентите со наод за миокардна исхемија имаа пониски вредности на глобалната лонгитудинална левокоморна деформација (ГЛД), во споредба со пациентите со уреден МПС-наод (ГЛД -16+/-1,1% вс. -20+/-2,4%). Исто така помеѓу пациентите со нормален и патолошки МПС-наод постоеше значајна разлика во параметрите на дијастолна функција, што е прикажано во табела 33.

Табела 33. Приказ на континуирани ехокардиографски обележја кај пациенти со уреден МПС-наод и миокардна исхемија

Обележја	Миокардна исхемија n = 27 Mean +/-SD	Уреден МПС-наод n = 38 Mean +/-SD	p вредност
ЕФ %	66+/-4	67+/-2	0,315
КСВ (ml)	33+/-15	39+/-14	0,05
КДВ (ml)	132+/-23	118+/-18	0,021
ЛА (ml)	32+/-13	29+/-17	0,251
ЛА ареа (cm ²)	17+/-2,1	16+/-2.8	0,144
Е-бран (m/sek)	0,69+/-0,15	0,71+/-0,20	0,312
А-бран (m/sek)	0,71+/-0,16	0,69+/-0,22	0,142
Е/А	0,82+/-0,23	1,0+/-0,21	0,153
ДТ Е-бран (msec)	245+/-27	231+/-33	0,116
e' (cm/s)	7,34+/-2,14	9,03+/-1,71	0,010
Е/e'	8,2+/-2,2	7,5+/-1,2	0,05
ЛК хипертрофија	9 (33,3%)	15 (39,4%)	0,012
ЛК маса (gr)	289+/-27	245+/-19	0,041
ЛВ мас индекс (g/m ²)	92+/-19	86+/-16	0,024
ГЛД (%)	-16,0+/-1,1	-20,0+/-2,4	0,001

Табела 34. Приказ на континуирани ехокардиографски обележја кај пациенти со умерен и висок КВ-ризик

Обележја	Умерен КВ-ризик n = 50 Mean +/-SD	Висок КВ-ризик n = 60 Mean +/-SD	p вредност
ЕФ %	65+/-6	69+/-5	0,412
КСВ (ml)	35+/-11	37+/-8	0,045
КДВ (ml)	128+/-20	121+/-15	0,035
Дијастолна дисфункција	31/50 (62%)	36/60 (60%)	0,233
ЛА ареа (cm ²)	18+/-1,6	7/-2,5	0,355
ЛК-хипертрофија	23 (46,0%)	25 (41,6%)	0,012
ЛК-маса (gr)	289+/-27	245+/-19	0,041
ЛВ-мас индекс (g/m ²)	94+/-10	98+/-8	0,014
ГЛД (%)	/	-22,0+/-1,7	

5.5.1.6 Анализа на наодите од миокардната перфузиона сцинтиграфија и наодите од доплерот на каротидните артерии

Во студијата е иследуван односот помеѓу с-ИМТ и застапеноста на каротидните плаки и SPECT-сцинтиграфските резултати. Не е најдена значајна разлика во вредностите на с-ИМТ со зголемувањето на тежината на миокардната исхемија, но е најдена поголема застапеност на каротидни плаки кај пациентите со умерена и тешка миокардна исхемија (табела 34 и 35).

Табела 34. Приказ на вредностите на с-ИМТ и присуство на каротидни плаки во зависност од МПС-наодот и тежината на миокардната исхемија

Варијабли	Нормален МПС-наод n=38	Лесна исхемија n=11	Умерена исхемија n=10	Тешка исхемија n=6
с-ИМТ	0,70+/-0,1	0,80+/-0,1	0,8+/-0,1	1,00+/-0,1
Плаки	16/38	4/11	7/10	5/6
Стеноза 50-70%	0	0	2/10	3/6

Табела 35. Приказ на категориски обележја добиени од ултразвукот на каротидните артерии кај пациенти со уреден МПС-наод и миокардна исхемија

Обележја	Патолошки МПС-наод n = 30	Уреден МПС- наод n = 38	p вредност
Зголемена ИМТ	26 (86,6%)	30 (78,9%)	0,052
Каротидни плаки	17 (56,6%)	15 (39,4%)	0,001

5.5.1.7 Анализа на наодите од миокардната перфузиона сцинтиграфија со присуство на коронарна атеросклероза (коронарен калциумски скор)

Кај 8 пациенти со умерен КВ-ризик кои имаа САС>400 направена е МПС-студија според протоколот за работа. Средната вредност на САС беше значајно повисока кај пациенти со умерена миокардна исхемија и истата изнесуваше 398+/-52 Агатстон единици (табела 36). Ниту еден пациент со умерен КВ-ризик и САС над 400 Агатстон единици немаше тешка миокардна исхемија. Два пациенти со умерен КВ-ризик и САС > 400 имаа уреден МПС-наод, со САС 481+/-21 (табела 36).

Табела 36. Приказ на просечната вредност на САС во зависност од МПС-наодите кај 8 пациенти со умерен кардиоваскуларен ризик и САС над 400 Агатстон единици

Варијабла	Уреден МПС наод n=2	Лесна исхемија n=2	Умерена и тешка исхемија n=4
САС>400	481+/-56	465+/-25	511+/-52

5.5.1.8 Предиктори за присуство на миокардна исхемија

5.5.1.8.1 Анализа на клинички и демографски предиктори за присуство на умерена и тешка миокардна исхемија

Во униваријантната регресиона анализа за предиктори на умерена и тешка миокардна исхемија, беа анализирани следните демографско-клинички и лабораториски параметри: пол, возраст, хипертензија, дијабетес тип 2, времетраење на дијабетесот, обезност, HgA1C, пушење, зголемена с-ИМТ, хиперлипидемија, ЛДЛ-холестерол, ХДЛ-холестерол, триглицериди, нон-ХДЛ холестерол, hs-CRP и албуминурија. Резултатите се прикажани во табела 38. Вредностите на логистичкиот метод (Forward Stepwise/Conditional) да се претскаже исходот (миокардна исхемија) прикажани се на табела 37. Глобалната точност на овој модел изнесува 88,2%, сензитивноста изнесува 85,2%, специфичноста 90,2%, позитивната предиктивна вредност 88,89% и негативната предиктивна вредност изнесува 90,24%.

Табела 37. Логистички метод (Forward Stepwise/Conditional) за претсткажување миокардна исхемија кој вклучи демографско-клинички и лабораториски параметри

Observed			Predicted		
			Исхемија		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Исхемија	Не	37	4	90,2
		Да	6	21	77,8
	Overall Percentage				85,3
Step 2	Исхемија	Не	37	4	90,2
		Да	6	21	77,8
	Overall Percentage				85,3
Step 3	Исхемија	Не	38	3	92,7
		Да	4	23	85,2
	Overall Percentage				89,7
Step 4	Исхемија	Не	37	4	90,2
		Да	4	23	85,2
	Overall Percentage				88,2

Табела 38. Униваријантна анализа на асоцираноста на демографско-клиничките и лабораториски обележја со присуство на умерена и тешка миокардна исхемија

Обележје	B	S.E	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI for OR	
							Lower	Upper
Пол (мажи)	0,031	0,56	2,41	1	0,05	2,01	1,07	3,94
Пол (жени)	0,052	0,23	1,02	1	0,122	1,00	0,56	1,83
Возраст >70	0,024	0,38	0,021	1	0,071	1,05	1,00	1,92
Возраст <70	0,033	0,44	0,81	1	0,31	1,02	1,00	2,13
ДМТ2	1,80	0,90	6,02	1	0,001	4,08	1,06	15,16
ДМТ2 5	1,71	0,88	1,27	1	0,121	2,82	1,03	4,21
ДМТ2 10	1,95	0,52	7,01	1	0,000	6,06	1,04	21,20
Хипертензија	0,033	0,56	1,28	1	0,36	1,03	1,00	3,06
Пушење	1,93	0,84	5,33	1	0,001	8,10	1,70	19,99
ЛДЛ	1,76	0,39	7,17	1	0,000	5,78	1,50	11,59
ХДЛ	1,22	0,31	2,98	1	0,08	1,005	0,93	1,04
нон-ХДЛ	1,29	0,45	4,02	1	0,025	3,63	1,18	9,44
ТГЛ	0,049	0,63	2,61	1	0,164	1,04	1,10	1,59
Обезност	1,17	0,55	2,45	1	0,134	1,06	1,14	2,13
hs-CRP	1,98	0,28	3,13	1	0,05	1,42	1,00	3,15
Микроалбуминурија	0,54	0,72	1,86	1	0,91	1,00	1,22	1,98
НбА1С%	0,042	0,65	2,54	1	0,105	1,00	0,96	1,03

Во униваријантната анализа следните обележја се покажаа како значајни предиктори асоцирани со присуство на умерена и тешка миокардна исхемија: ЛДЛ-холестерол (Wald =7,17; $p < 0,000$), дијабетес во траење од 5-10 години (Wald =7,01; $p = 0,000$); присуство на ДМТ2 (Wald =6,02; $p = 0,001$); пушењето (Wald =5,33; $p = 0,011$); non-HDL холестерол (Wald = 4,02; $p = 0,025$); машкиот пол (Wald =2,41; $p = 0,05$) и hs-CRP (Wald =3,31; $p = 0,05$), што е прикажано во табела 38.

Зголемувањето на вредноста на ЛДЛ-холестеролот за единечна вредност (mmol/l) за Exp(B)=5,78 значајно ја зголемува веројатноста за присуство на миокардна исхемија (95% CI: 1,50-11,59/ $p < 0,000$).

Зголемувањето на вредноста на нон-ХДЛ холестеролот за единечна вредност (mmol/l) за $\text{Exp}(B)=3,63/(263\%)$ значајно ја зголемува веројатноста за присуство на миокардна исхемија (95%CI:1,81 -9,44/ $p<0,025$).

Пушењето за 8,10 пати ($\text{Exp}(B)=8,10$) ја зголемува веројатноста за миокардна исхемија во однос на непушењето и дејствувањето на пушењето е значајно (95%CI:1,70 -19,99; $p<0,001$).

Зголемувањето на hs-CRP за единечна вредност (%) за $\text{Exp}(B)=1,42$ значајно ја зголемува веројатноста за присуство на миокардна исхемија (95%CI:1,00 -3,15; $p<0,05$).

Машкиот пол го зголемува ризикот за присуство на миокардна исхемија за $\text{Exp}(B)=2,01$ (95%CI: 1,07-3,94; $p<0,05$).

Пациентите кои имале дијабетес во траење од 5 до 10 години (DM10) за 6,06 пати ($\text{Exp}(B)=6,06$) имаа поголема веројатност за присуство на миокардна исхемија во однос на пациентите со времетраење на дијабетес под 5 години. Присуството на дијабетес тип 2 како ризик фактор го зголеми ризикот за појава на миокардна исхемија за 4,08 пати ($\text{Exp}(B)=4,08$) ; (95%CI: 1,06-15,16; $p<0,000$), во споредба со пациентите кои не беа дијабетичари.

Табела 39. Мултиваријабилна постапна (forward stepwise) регресиона анализа за предикција на присуство на миокардна исхемија која вклучува клинички и демографски карактеристики

	B	S.E.	Wald	df	Sign	Exp(B)	95% CI	
ДМТ2 10	1,92	0,41	5,36	1	0,000	6,932	1,398	13,147
ЛДЛ	1,04	0,556	6,57	1	0,000	5,446	1,734	9,567
Пушење	1,59	0,84	5,25	1	0,000	4,145	1,398	7,471

Мултиваријабилната постапна (forward stepwise) регресиона анализа која ги вклучи клиничките параметри кои се покажаа како сигнификантни предиктори за исхемија во униваријантната анализа со $p<0,05$, како независни сигнификантни предиктори за умерена и тешка миокардна исхемија ги издвои дијабетесот во траење од 5-10 години (Wald = 5,63; $p=0,000$); ЛДЛ-холестеролот (Wald = 6,57; $p=0,001$); и пушењето (Wald = 5,25; $p=0,000$).

Зголемувањето на вредноста на ЛДЛ-холестеролот за единечна вредност (mmol/l) за $\text{Exp}(B)=5,446$ значајно ја зголемува веројатноста за присуство на миокардна исхемија (95%CI: 1,724-9,567; $p<0,000$).

Присуството на дијабетес тип 2 во траење од 5 до 10 години го зголеми ризикот за појава на миокардна исхемија за 6,932 пати (95%CI: 1,398-13,147; $p<0,000$).

Пушењето за 4,125 пати ја зголемува веројатноста за миокардна исхемија во однос на непушењето, и тоа дејствување е значајно (95%CI:1,398 -7,471; $p<0,000$).

5.5.1.8.2 Анализа на предиктори од визуелизациони техники за присуство на умерена и тешка миокардна исхемија

Во униваријантната регресиона анализа за предиктори на умерена и тешка миокардна исхемија, беа анализирани следните параметри од визуелизационите техники: с-ИМТ, присуство на каротидни плаки, дијастолна ЛК-дисфункција, ГЛД. Во оваа анализа не е вклучен САС поради малиот број на пациенти со САС>400АЕ кај кои е направена МПС-студија. Резултатите се прикажани во табела 41.

Вредностите на логистичкиот метод (Forward Stepwise/Conditional) да се претскаже исходот (миокардна исхемија) прикажани се на табела 40. Глобалната точност на овој модел изнесува 88,2%, сензитивноста изнесува 85,2%, специфичноста изнесува 90,2%, позитивната предикативна вредност изнесува 88,89%, а негативната предикативна вредност изнесува 90,24%.

Табела 40. Логистички метод (Forward Stepwise/Conditional) за претскажување миокардна исхемија која вклучи параметри од визуелизациони техники (с-ИМТ, присуство на каротидни плаки, дијастолна ЛК-дисфункција, ГЛД)

Observed			Predicted		
			Исхемија		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Исхемија	Не	27	14	65,9
		Да	2	25	92,6
	Overall Percentage				76,5
Step 2	Исхемија	Не	35	6	85,4
		Да	6	21	77,8
	Overall Percentage				82,4

Од сите влучени параметри од неинвазивните техники за васкуларна и миокардна визуелизација, редуцираната глобална лонгитудинална левокоморна деформација (ГЛД) и присуството на каротидни плаки се покажа како независен сигнификантен предиктор за присуство на миокардна исхемија. При утврдувањето на значајноста на придонесот за присуството на миокардна исхемија утврдено е дека поголемо влијание има ГЛД (Wald=15,62; p=0,000), додека влијанието на дијастолната дисфункција на левата комора е незначајно (Wald=1,01; p=0,106). Ова укажува дека

супклиничката ЛК-дисфункција и присуството на каротидни плаки се параметри кои кај асимптоматските пациенти со умерен и висок КВ-ризик може да ја подобри селекцијата на пациенти кои имаат поголем ризик од присуство на миокардна исхемија.

Пациентите кои имале редуцирана ГЛД <-18% (глобална лонгитудинална левокоморна деформација) за 6,11 пати (OR=6,11) имаат поголема веројатност за присуство на миокардна исхемија во однос на пациентите кои имаат зачувана глобална лонгитудинална ЛК-функција (ГЛД) и дејствувањето на овој параметар е значајно (95%CI:4,98 -14,84; p-0,000). Пациентите кои имале каротидни плаки за 1,88 пати (OR=1,88) имаат поголема веројатност за присуство на миокардна исхемија и дејствувањето на овој параметар е значајно (95%CI:1,01 -2,41; p-0,033).

Табела 41. Мултиваријантна анализа на асоцираноста на неинвазивните визуализациони параметри со присуство на умерена и тешка миокардна исхемија

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
ГЛД (<-18%)	3,18	,81	15,62	1	,000	6,11	4,98	14,84
Дијаст.дисф	2,05	,74	1,01	1	,106	0,92	1,12	2,36
c-IMT	2,98	,91	2,52	1	,134	0,87	0,87	2,11
Carotid Plaques	2,56	,69	2,41	1	,033	1,88	1,01	2,41

5.6 Споредбена анализа на ехокардиографските наоди кај испитуваните групи пациенти

5.6.1 Процена на глобална и регионална систолна левокоморна функција

Трансторакална 2D-ехокардиографија е направена кај сите пациенти. Сите пациенти имаа нормална систолна левокоморна функција со просечна ЕФ 65+/-6%. Не е најдена значајна разлика во ЛКЕФ и левокоморните димензии и волумени и регионалната кинетика ниту помеѓу пациентите со умерен и висок КВ-ризик, како и пациентите со уредна МПС-студија и наод за исхемија (64+/-3% вс. 66+/-4%, p=0,081). Глобалната лонгитудинална ЛК-деформација е проценета кај 52 пациенти со висок КВ-ризик. Кај останатите 8 пациенти анализата не е направена поради неможност за добивање соодветен квалитет на студиите (лош квалитет на ехо приказ поради обезност, со неможност за добра визуализација на над 2 сегменти по пресек кај 5 пациенти, и чести коморни екстрасистоли со варијабилност во срцевата фреквенција кај 3 пациенти).

Редуцирана ГЛД е најдена кај 27 пациенти со висок КВ-ризик (52,0%), кој изнесуваше $-17,5\pm 2,1\%$, што е лесно под нормалните вредности за користениот ехокардиографски апарат. Најдена е разлика помеѓу регионалната и глобалната лонгитудинална функција кај пациентите со и без МПС-миокардна исхемија (табела 40, 42). Пациентите со умерена и тешка миокардна исхемија имаа поизразено редуцирана глобална и регионална лонгитудинална ЛК-деформација во однос на пациентите со уреден МПС-наод ($-20,4\pm 2,3$ vs. $-15,6\pm 2,8$) (табела 44). Пациентите со редуцирана глобална лонгитудинална левокоморна функција имаа поголема застапеност на дијабетес, хипертензија, обезност и беа повозрасни. Најголема редукција на ГЛД најдовме кај пациентите со локација на миокардна исхемија во васкуларна регија на ЛАД, како и кај пациентите со исхемија во повеќе васкуларни регии (табела 44). Клиничките и ехокардиографски карактеристики на пациентите во зависност од сочуваноста на глобалната лонгитудинална ЛК-функција се прикажани во табела 48. Ехокардиографските карактеристики на испитуваните групи пациенти се прикажани во табели 42 и 43.

Табела 42. Карактеристики на ехокардиографските параметри на левокоморна систолна функција кај испитуваните групи пациенти во зависност од МПС-наодот

	Умерен ризик n=50	Висок ризик n=60	р вредност	Уреден МПС n=38	Исхемија n=27	р вредност
EF (%)	68 \pm 4	66 \pm 3	0,134	65 \pm 4	67 \pm 5	0,217
КДД (mm)	47 \pm 5	50 \pm 4	0,312	49 \pm 5	46 \pm 6	0,311
КСД (mm)	33 \pm 5	35 \pm 4	0,154	41 \pm 5	39 \pm 7	0,117
КДВ (ml)	118 \pm 28	112 \pm 25	0,156	109 \pm 21	122 \pm 13	0,014
КСВ (ml)	39 \pm 26	42 \pm 12	0,117	31 \pm 14	33 \pm 22	0,133
ГЛД (%)	/	-17,5 \pm 2,1	/	-20,4\pm2,3	-16,3\pm2,1	0,001
WMI	1,08 \pm 0,24	1,19 \pm 0,27	0,213	1,05 \pm 0,16	1,21 \pm 0,15	0,015

Табела 43. Карактеристики на ехокардиографските параметри на левокоморна дијастолна функција кај испитуваните групи пациенти

	Умерен ризик n=50	Висок ризик n=60	Уреден МПС n=38	Исхемија n=27
ИВСд	11 \pm 2	12 \pm 2	11 \pm 3	12 \pm 2
ЛВМ (gr)	240 \pm 66	265 \pm 57	235 \pm 31	256 \pm 25
ЛВХ	15/50	27/60	13/44	12/30
ЛА ареа (cm ²)	15 \pm 5	16 \pm 4	14 \pm 4	17 \pm 4
ЛА волумен (ml)	36 \pm 13	31 \pm 9	29 \pm 14	36 \pm 12
Е бран (m/s)	0,07 \pm 0,02	0,08 \pm 0,02	0,08 \pm 0,03	0,06 \pm 0,02
А бран (m/s)	0,09 \pm 0,02	1,1 \pm 0,3	1,0 \pm 0,2	1,0 \pm 0,3
Е/А	0,89 \pm 0,37	0,67 \pm 0,18	0,92 \pm 0,23	0,62 \pm 0,24
DT (msec)	189 \pm 25	245 \pm 31	210 \pm 22	267 \pm 29
Е' (m/sec)	10 \pm 3	8 \pm 2	9 \pm 2	8 \pm 3
Е/Е'	6 \pm 2	10 \pm 2	8 \pm 2	11 \pm 3
Дијастолна дисфункција n=72 (65,4%)	31/50 (62,0%)	41/60 (68,3%)	17/44 (42,5%)	19/30 (63,3%)

Табела 44. Карактеристики на лонгитудинална левокоморна деформација во зависност од локацијата и тежината на исхемијата

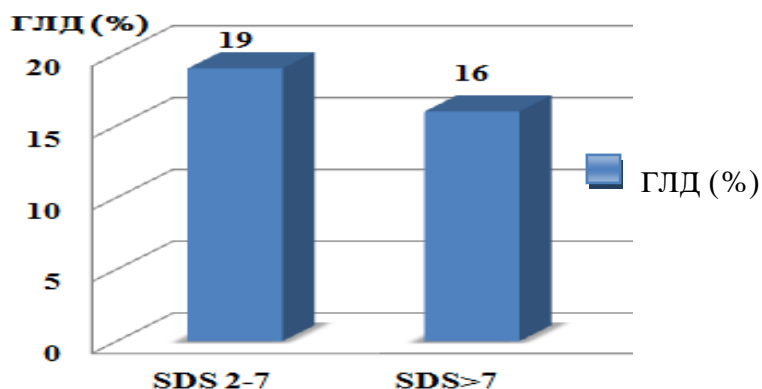
ГЛД (%) n=52					
	МПС исхемија LAD n=8	МПС исхемија RCA n=5	МПС исхемија LCx n=3	Исхемија во повеќе регии n=10	Уреден МПС наод n=38
ГЛД (%)	-15,2+/-2,5	-16,1+/-1,2	17,2+/-2,3	-15,6+/-2,8	20,3+/-1,1

Нашите резултати покажаа значајна корелација помеѓу редуцираниот ГЛД и дијабетесот ($r = -0,752$; $p < 0,000$); хипертензијата ($r = 0,548$; $p = 0,001$) и возраста >70 год. ($r = 0,551$; $p = 0,011$), што е прикажано во табела 47. Значајна корелација помеѓу редуцираниот ГЛС е најдена со следните скинтиграфски и ехокардиографски параметри: СДС ($p = 0,751$; $p = 0,000$); ССС ($p = 0,548$; $p = 0,001$); пад на ЕФ во стрес $>5\%$ ($p = 0,601$; $p = 0,05$) и присуство на ЛК-хипертрофија ($p = 0,711$; $p = 0,00$) (таб. 48).

Од 30 пациенти кои имаа патолошки МПС-наод, од кои 27 имаа миокардна исхемија, редуцирана ГЛД е најдена кај 16 пациенти (48,1%). Редуцирана ГЛД и регионална ЛК-деформација имаа сите пациенти со тешка миокардна исхемија, 3 пациенти со умерена исхемија, и пациентите со фиксни дефекти. Редуцирана регионална ЛК-деформација со очувана ГЛД имаа 3 пациенти. Шест пациенти со уреден МПС-наод имаа редуцирана ГЛД. Овие пациенти имаа хипертензија и ЛК хипертрофија, што укажува дека овие параметри доведуваат до редукција на лонгитудиналната ЛК-функција и без присуство на миокардна исхемија. Кај пациентите со хипертензија и ЛК-хипертрофија доминираше редукција на регионалната ЛКД во базалните сегменти на ЛК, особено на септалните сегменти со просечна вредност од $(-17,2 \pm 1,5\%)$, додека редукцијата на ГЛД кај пациентите со дијабетес беше без особена сегментна дистрибуција. Редукцијата на ГЛД кај пациентите со МПС-исхемија ги засегаше сегментите во зависност од васкуларната локација и екстензитетот на перфузионите испади (табела 46). Во однос на совпаѓањето во локацијата по васкуларни територии помеѓу МПС и ГЛД како ехокардиографски параметар, најдовме совпаѓање кај сите пациенти со исхемија во регија на LAD (8/8 пациенти). Помало совпаѓање најдовме кај пациентите со миокардна исхемија во регија на RCA (3/5 пациенти), како и во регија на LCx (1/3 пациенти), прикажано на табела 45.

Табела 45. Приказ на совпаѓање помеѓу васкуларната локација на миокардната исхемија и локацијата на регионално редуцираната лонгитудинална левокоморна деформација

Васкуларна локација	МПС-исхемија LAD n=8	МПС-исхемија RCA n=5	МПС-исхемија LCx n=3
Редуцирана ГЛД LAD	7/8	/	/
Редуцирана ГЛД RCA	/	3/5	1/3
Редуцирана ГЛД LCx	1/8	1/5	1/3



Граф 18 . Приказ на вредностите на глобалната лонгитудинална деформација кај пациенти со лесна и умерена/тешка исхемија

Табела 46. Приказ на редуција на регионалната лонгитудинална левокоморна функција кај пациенти со хипертензија, дијабетес и исхемија

	Хипертензија со уреден МПС-наод	ДМТ2 со уреден МПС-наод	Исхемија
ГЛД (%)	-17,4+/-1,6	-17,7+/-1,3	-15,4+/-2,1
Базална ЛД (%)	-16,2+/-1,3	-17,2+/-1,1	-16,4+/-1,3
Мид коморна ЛД (%)	-17,6+/-1,1	-18,8+/-1,5	-17,6+/-2,1
Апикална ЛД (%)	-20,5+/-1,4	-21,5+/-1,6	-18,2+/-1,6

Табела 47. Корелација помеѓу глобалната лонгитудинална деформација (ГЛД) со клинички параметри

	Pearson Correlation	Sig. (2-tailed)
ДМТ2	,751**	,000
ХТА	,548*	,001
Возраст > 70 год.	,551*	,011

Табела 48. Корелација помеѓу глобалната лонгитудинална деформација (ГЛД) со ехокардиографски и сцинтиграфски параметри

	Pearson Correlation	Sig. (2-tailed)
СДС	,751**	,000
ССС	,548*	,001
ΔEF>5	,691*	,005
ЛВХ	,711	,000

Во однос на клиничките и демографски обележја, нашите резултати покажаа дека значајна разлика помеѓу пациентите со нормална и редуцирана глобална лонгитудинална ЛК-функција имаат пациентите со дијабетес, хипертензија, обезност. Пациентите со редуцирана ГЛД имаат повисоки вредности на САС, што укажува на присуство на понапреднат стадиум на атеросклероза кај оваа група пациенти (таб. 49).

Табела 49. Приказ на демографско-клинички, лабораториски параметри и коронарен калциумски скор кај пациенти со нормална и редуцирана левокоморна глобална лонгитудинална функција

Обележја	ГЛД >-18%, n=25	ГЛД <-18%, n=27	p вредност
Клинички варијабли			
Пол (мажи)	14 (56,8%)	15 (60,8%)	0,061
(жени)	10 (43,2%)	10 (39,1%)	0,072
Возраст	63+/-6	69+/-5	0,174
Дијабетес	13 (54,0%)	18 (69,5%)	0,032
Хипертензија	17 (67,5%)	16 (60,8%)	0,041
ХЛП	4 (21,6%)	7 (21,7%)	0,412
Пушење	5 (18,9%)	5 (17,3%)	0,136
БМИ >30 (kg/m ²)	2 (8,1%)	3 (13,0%)	0,01
Серум маркери			
hs-CRP (ng/l)	2,2+/-0,4	2,3+/-0,5	0,216
Холестерол (mmol/l)	4,2+/-0,6	4,4+/-0,4	0,114
ЛДЛ (mmol/l)	3,9+/-0,6	4,1+/-0,5	0,071
ХДЛ (mmol/l)	1,0+/-0,3	1,1+/-0,2	0,227
ТГЛ (mmol/l)	1,7+/-0,4	1,9 +/-0,6	0,092
САС (n=50)	42+/-12	89+/-42	0,01

5.6.2 Предиктори за редуцирана глобална лонгитудинална левокоморна функција

Во нашата студија со помош на униваријантна и мултиваријабилна логистичка регресиона анализа (stepwise forward analysis) ги евалуиравме предикторите за редуцирана глобална лонгитудинална ЛК-деформација (ГЛД) (таб. 50 и таб. 51). Во анализите беа вклучени клинички варијабли, САС и МПС варијабли.

Во униваријантната анализа следните обележја се покажаа како значајни предиктори асоцирани со присуство на редуцирана ГЛД: ДМТ тип 2 (Wald = 3,24; $p < 0,001$), хипертензија (Wald = 2,38; $p = 0,031$); SDS4-7 (Wald = 4,15; $p = 0,001$) и SDS >7 (Wald = 6,21; $p = 0,000$), што е прикажано во табела 50.

Присуството на дијабетес тип 2 за 5,89 пати ($\text{Exp}(B) = 5,89$) значајно ја зголемува веројатноста за присуство на редуцирана глобална лонгитудинална ЛК-деформација (95% CI: 1,42-11,74; $p < 0,001$).

Присуството на хипертензија за 3,53 пати ($\text{Exp}(B) = 3,53$) значајно ја зголемува веројатноста за присуство на редуцирана глобална лонгитудинална ЛК-деформација (95% CI: 1,0-9,06; $p < 0,031$).

Присуството на минимум умерена миокардна исхемија, изразена преку СДС >7 за 12,42 пати ($\text{Exp}(B) = 12,42$) значајно ја зголемува веројатноста за присуство на редуцирана глобална лонгитудинална ЛК-деформација (95% CI: 1,50-22,15; $p < 0,000$).

Присуството на вкупен перфузионен испад >15% (ВПД>15%), за 6,98 пати (Exp(B)=6,98) значајно ја зголемува веројатноста за присуство на редуцирана глобална лонгитудинална ЛК-деформација (95% CI: 1,14-16,31; p<0,001).

Табела 50. Униваријантна анализа на асоцираноста на демографско-клиничките, САС и МПС обележја со присуство на редуцирана глобална лонгитудинална ЛК-деформација

Обележје	B	S.E	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
Возраст >70	0,034	0,56	0,011	1	0,072	1,05	1,00	1,92
Возраст <70	0,128	0,98	2,91	1	0,174	1,02	1,00	2,13
ДМТ2	1,044	0,44	3,24	1	0,001	5,89	1,42	11,74
ХТА	1,231	0,28	2,38	1	0,031	3,53	1,00	9,06
Пушење	0,035	0,91	0,71	1	0,242	1,06	1,00	1,09
ХЛП	0,452	0,35	0,82	1	0,074	1,93	0,99	3,71
Обезност	0,715	0,67	1,046	1	0,105	1,47	0,97	2,32
hs-CRP	0,004	0,38	0,98	1	0,217	1,005	0,93	1,04
WMI>1.2	0,185	0,88	0,35	1	0,187	1,61	1,34	3,21
СДС<4	1,413	0,91	2,31	1	0,081	2,14	1,92	6,67
СДС 4-7	1,322	0,56	4,15	1	0,001	7,15	1,95	14,36
СДС >7	1,486	0,45	6,21	1	0,000	12,42	1,50	22,15
ВПД>15%	1,571	0,61	6,22	1	0,001	6,98	1,14	16,31
ТИД	1,389	0,45	2,15	1	0,078	1,67	1,49	4,22

Табела 51. Мултиваријабилна логистичка регресиона анализа за предиктори на редуцирана ГЛД, која вклучи демографско-клинички, лабораториски, САС и МПС

	B	S.E.	Wald	df	Sign	OR	95% CI	
ДМ	1,715	0,411	4,590	1	0,002	5,622	1,198	10,147
НТА	1,377	0,497	3,123	1	0,003	3,117	1,756	6,168
СДС>7	1,592	0,911	5,789	1	0,000	9,219	1,528	19,257

Независни предиктори за редуцирана ГЛД во мултиваријабилната анализа беа следните параметри: ДМ тип 2 (Wald = 4,590; p=0,002); хипертензија (Wald = 3,123;

$p=0,003$) и $СДС>7$ ($Wald = 5,789$; $p=0,000$). Предиктор со најголема сигнификантност беше $СДС>7$, односно присуството на миокардна исхемија од умерен и тежок степен. Нашите резултати потврдуваат дека во исхемичната каскада присуството на миокардна исхемија и нејзини репетитивни епизоди доведуваат до супклиничка ЛК-дисфункција пред да настапат промени во регионалната кинетика во мир.

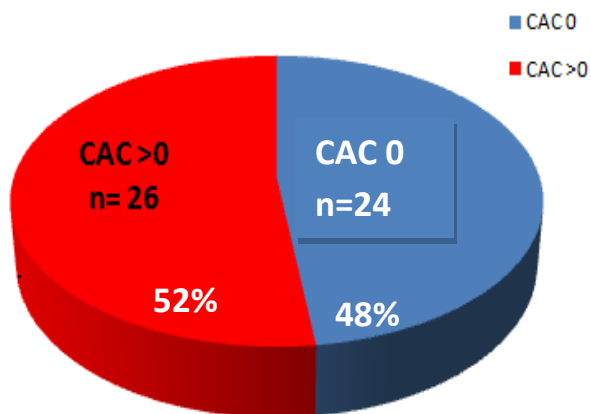
Присуството на дијабетес тип 2 за 5,622 пати ($OR=5,622$) значајно ја зголемува веројатноста за присуство на редуцирана глобална лонгитудинална ЛК-функција (95% CI: 1,198-10,147; $p<0,002$).

Присуството на хипертензија за 3,117 пати ($OR=3,117$) значајно ја зголемува веројатноста за присуство на редуцирана глобална лонгитудинална ЛК-функција (95% CI: 1,756-6.168; $p<0,003$).

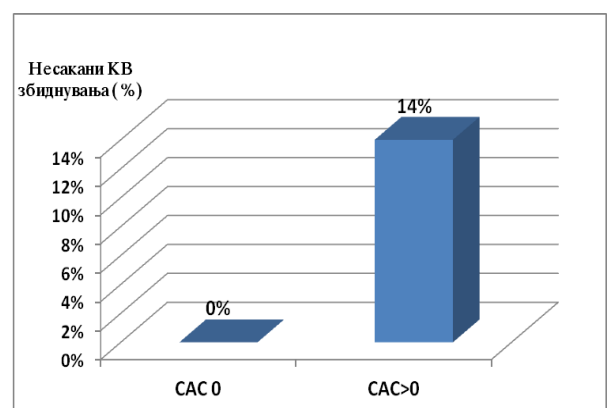
Присуството на минимум умерена миокардна исхемија, изразена преку $СДС >7$ за 9,219 пати ($OR=9,219$) значајно ја зголемува веројатноста за присуство на редуцирана глобална лонгитудинална ЛК-функција (95% CI: 1,528-19,257; $p<0,000$).

5.7 Рекласификација на кардиоваскуларен ризик

Од 50 пациенти со умерен КВ-ризик, 13 пациенти имаа коронарна атеросклероза со $САС>100$, од кои 8 имаа значајни коронарни калцификации ($САС >400$). Зголемена с-ИМТ е најдена кај 16 пациенти, а каротидни плаки кај 2 пациенти со умерен КВ според SCORE-моделот. Седум пациенти имаа микроалбуминурија, 9 пациенти имаа $ns-CRP$ над $3ng/l$ и 9 пациенти имаа ЛК-хипертрофија. Резултатите укажуваа дека 16 пациенти со умерен КВ-ризик (32%) имаа потенцијално поголем ризик од НСН. Осумте пациенти (16%) со $САС >400$ беа анализирани во групата со висок КВ-ризик и кај нив беше направена МПС-студија. Од овие 8 пациенти уредна МПС-студија имаа 2 пациенти, додека кај останатите 6 пациенти имаа умерена миокардна исхемија и беа упатени на коронарографија се цел докажување на присуство на КАБ.



Графикон 19. Застапеност на коронарна артеросклероза кај пациенти со умерен кардиоваскуларен ризик



Графикон 20. Приказ на процентуална застапеност на сите несакани срцеви настани кај пациенти со умерен КВ-ризик со и без присутна коронарна атеросклероза

Седум пациенти со умерен КВ-ризик според SCORE-моделот во текот на периодот на следење имаа несакани срцеви збиднувања, од кои 6 имаа миокардна реваскуларизација поради присуство на умерена исхемија, а еден пациент беше хоспитализиран поради акутен коронарен синдром (нестабилна ангина пекторис). Нашите резултати финално потврдија рекласификација на КВ-ризик кај 7 пациенти со умерен КВ-ризик во пациенти со висок КВ-ризик, односно кај 14% од иследуваните пациенти со умерен КВ-ризик.

5.8 Дијагноза на КАБ и појава на несакани срцеви збиднувања во тек на клиничкото следење на пациентите

Со цел да се процени прогностичкото значење на перфузионите и функционални параметри добиени од МСП-студиите, ехокардиографската супклиничка дисфункција, параметрите од каротидната ултрасонографија и hs-CRP, пациентите беа следени средно во период од 21,3+/-3,4 месеци, најмалку 18, а најдолго 24 месеци. Ниеден пациент не е изгубен од следење во периодот предвиден спореден протоколот на студијата. Не е регистрирана срцева смрт ниту миокарден инфаркт со и без СТ-сегмент елевација. Несакани срцеви збиднувања се најдени кај вкупно 18 пациенти (16,3%). Регистрирани се 15 меки несакани збиднувања (миокардна реваскуларизација - 13,6%) и тоа кај 5 пациенти (5/18-27,7%) од групата со иницијално умерен КВ-ризик и кај 10 (10/18-55,5%) од групата со висок КВ-ризик, кои имаа умерена и тешка миокардна исхемија.

По направената коронарографија кај 16 пациенти, КАБ е докажана кај 15 пациенти со висок КВ-ризик. Седум пациенти имаа едносадовна, додека 8 пациенти имаа двосадовна КАБ. Уредна коронарографија имаше еден пациент со претходен наод на умерена миокардна исхемија. Миокардна реваскуларизација со поставување стент е направена кај 14 пациенти и тоа: кај 4 пациенти е поставен стент на LAD, кај 2 пациенти стент на RCA, кај еден пациент стент на LCx и кај 8 пациенти поставени се стентови на LAD и LCx и LAD и RCA соодветно. Просечниот Syntax скор кај пациентите со едносадовна КАБ изнесуваше 8+/-2, а кај пациентите со двосадовна КАБ - 14+/-3. Присуството на сигнификантa КАБ (коронарна стеноза >50%) значајно корелираше со пушењето, тежината на миокардната исхемија изразена преку сцинтиграфскиот скор (СДС) и индексот на видна кинетика во стрес.

Тројца пациенти беа хоспитализирани поради нестабилна ангина пекторис (2,7%) 11+/-4 месеци од вклучувањето во истражувањето, од кои двајца беа со висок КВ-ризик и еден со иницијално умерен КВ-ризик. Двајца од нив имаа претходна умерена миокардна исхемија и претходна перкутана коронарна интервенција, еден од овие пациенти имаше лесна миокардна исхемија и коронарографски наод за КАБ со PCI на LCx при акутниот коронарен настан. Во текот на следењето кај останатите пациенти не е најдена појава на нова типична ангина пекторис. Клиничките карактеристики и карактеристиките од визуализационите техники на пациентите со КВ-збиднувања се прикажани на

табела 52. Резултатите од коронарографските наоди се прикажани на графикон 22.

Табела 52. Период на следење на пациентите изразен во месеци

N	Valid	110
	Missing	0
Mean		21,34
Median		24,00
Std. Deviation		3,14
Range		21
Minimum		18
Maximum		24

Табела 53. Предиктори за присуство на КАБ според униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа

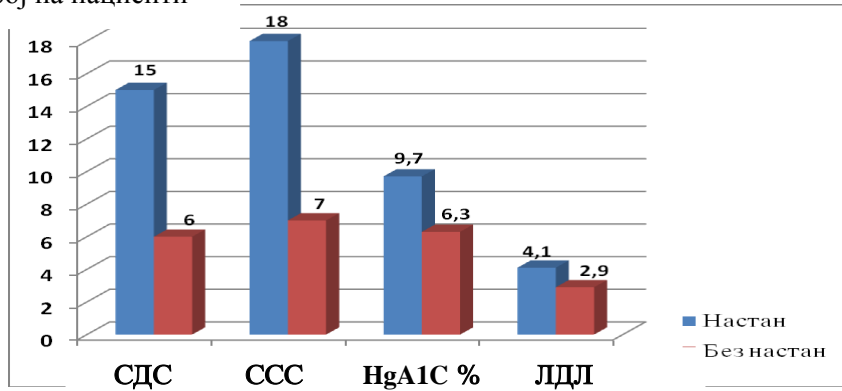
Униваријантна логистичка регресиона анализа								
Обележје	B	S.E	Wald	df	Sig.	OR	95% CI for EXP(B)	
Возраст >70	0,021	0,66	0,041	1	0,012	1,04	1,00	2,19
Пушење	1,052	0,41	3,48	1	0,001	2,59	1,42	7,24
WMI>1,2	1,341	0,33	2,18	1	0,032	3,63	1,00	11,04
СДС >7	0,825	0,71	0,62	1	0,001	3,06	1,36	16,31
ВПД>15%	0,418	0,34	0,87	1	0,024	2,73	0,78	10,71
Мултиваријантна логистичка регресиона анализа								
Пушење	0,031	0,47	0,88	1	0,023	1,05	1,43	6,04
WMI>1,2	0,057	0,63	1,04	1	0,001	2,14	1,98	14,89
СДС >7	0,285	0,58	5,11	1	0,000	5,24	1,10	19,56

Мултиваријантната логистичка регресиона анализа како независни предиктори за присуство на КАБ ги издвои пушењето (Exp(B) 1,005; 95% CI for EXP(B) 1,43-6,04); WMI>1,2 (Exp(B) 2,14; 95% CI for EXP(B) 1,98-14,89) и SDS>7 (Exp(B) 5,24; 95% CI for EXP(B) 1,10-19,56). Хиперлипидемијата не се покажа како независен предиктор, што би се објаснило со употребата на високи дози

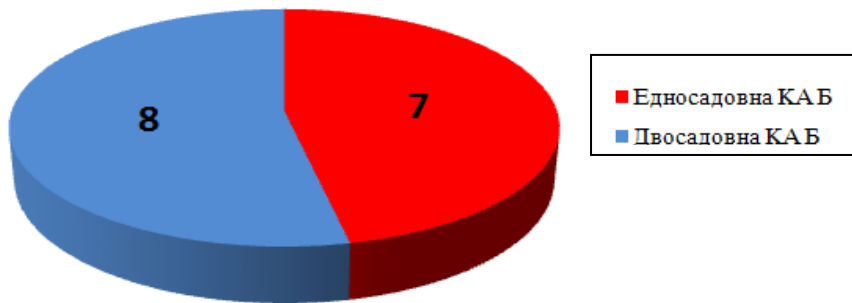
Табела 54. Фреквенција на регистрирани несакани кардиоваскуларни збиднувања

Несакани настани	Реваскуларизација (PCI)	АПНС
N	18	3
	(16,3%)	(2,7%)

Број на пациенти



Графикон 21. Приказ на вредностите на перфузиониот сумиран стрес скор (ССС), диференцијален перфузионен скор (СДС), HgA1C и ЛДЛ- холестерол кај пациентите со и без несакани кардиоваскуларни настани



Графикон 22. Приказ на застапеноста на едносадовна и двосадовна коронарна артериска болест

Табела 55. Ехокардиографски и сцинтиграфски карактеристики на пациентите со висок КВ-ризик и несакано срцево збиднување во споредба со пациентите без несакани КВ-настани

Обележја	Несакано збиднување n=18	Без несакано збиднување n=50	p вредност
ЕФ (%)	67+/-5%	65+/-4%	0,134
ГЛД (%)	-15+/-3,2	-21+/-1,6	0,001
ССС	14+/-5	5+/-3	0,000
СДС	12+/-3	3+/-2	0,000
ВПД (%)	15+/-5	3+/-1	0,000
МПС повеќесадовна КАБ	8/15	0/42	0,000
ДФФс	9+/-5,3	4+/-2,1	0,001
ТИД	11/15	9/42	0,000

Најдена е значајна разлика во вредностите на ГЛД, ССС, СДС, ВПД, присуство на назначена десна комора и ТИД помеѓу пациентите со и без несакан срцев настан, што е прикажано на табела 55. Пациентите со НСН имаа значајно понизок ГЛД, поголема регија на исхемија, поголем вкупен перфузионен дефект, како и поголем пад на ЛКЕФ при напор (таб. 55)

Табела 56. Клинички карактеристики на пациентите со несакано срцево збиднување во споредба со пациентите без несакано срцево збиднување

	Несакано збиднување n=18	Без несакано збиднување n=92	p вредност
Пол	10м / 6ж	52м / 38ж	0,134 / 0,041
Возраст	67+/-5	69+/-7	0,231
ДМтип 2	16/18 (88,8%)	44/92 (47,8%)	0,000
Хипертензија	13/18 (72,2%)	81/92 (88,0%)	0,211
Хиперлипидемија	9/18 (50,0%)	49/92 (53,2%)	0,024
Пушење	10/18 (55,5%)	22/92 (23,9%)	0,001
Обезност	5/18 (27,7%)	6/92 (6,5%)	0,034
hs-CRP	2,3+/-0,5	1,7+/-0,6	0,062

5.8.1 Асоцираност на категориите демографско клинички обележја со појавата на сите несакани срцеви збиднувања

Во групата на пациенти со висок КВ ризик (група 2), имаше сигнификантно повеќе несакани срцеви збиднувања, кога истите беа сумирано анализирани (реваскуларизација, нестабилна ангина пекторис). Притоа релативниот ризик (odds ratio=OR) за појава на НСН во втората група беше сигнификантно поголем во споредба со групата 1, за дури 5,67 пати (таб. 57)

Табела 57. Фреквенција на појава на НСЗ во двете групи испитаници

			Сите НКЗ		Вкупно
			не	да	
Групи	Група 1	N	43	7	50
		% од целата група	86%	14%	100,0%
	Група 2	N	49	11	60
		% целата група	80%	20%	100,0%
Вкупно			92	18	110
			83,6%	16,4%	100,0%
			100,0%		

Chi-Square Sig.	Correl.	Sig.	OR (95% CI)	Sig.
0,000	0,315	0,000	5,67 (2,17-25,31)	0,001

Табела 58. Униваријантна анализа на асоцираноста на категориите демографско-клинички обележја со појавата на НСЗ

Обележје	Chi-Square Sig.	Correl.	Sig.	OR (95% CI)	Sig.
Пол (мажи)	0,024	0,257	0,034	2,89 (1,17-6,23)	0,018
ДМТ2	0,031	0,059	0,015	5,32 (0,78-9,12)	0,026
ХТА	0,214	-0,158	0,147	1,23 (0,56-3,45)	0,167
ХЛП	0,072	0,105	0,048	2,7 (0,52-514)	0,452
Пушење	0,319	0,058	0,159	1,78 (1,04-4,95)	0,71
(BMI>30kg/m2)	0,417	-0,079	0,227	1,22 (0,89-2,61)	0,29
c-ИМТ >0,8mm	0,212	0,036	0,119	0,894	0,762
Амбуминурија	0,338	0,094	0,336	0,712	0,081

Сигнификантна асоцираност со појава на НСН покажаа машкиот пол и присуството на дијабетес (OR 2,89, $p=0,034$ и OR 5,32; $p=0,015$ соодветно), со неси́гнификантно значење на хиперлипидемијата (табела 58). Присуството на ДМТ2 за 5,32 пати го зголемува ризикот за појава на НСН.

5.8.2 Асоцираност на континуирани клинички и биохемиски обележја со појавата на сите несакани срцеви збиднувања

Нашите резултати покажаа сигнификантна асоцираност со појавата на НСН на HbA1C (Wald= 4,674; p=0,03) и нон-ХДЛ холестеролот (Wald=5,771; p=0,033). Интересно е дека не е најдена значајна асоцираност помеѓу ЛДЛ-холестеролот и НСН, што би се објаснило со фактот дека сите пациенти со хиперлипидемија беа на високи дози на статини и повеќето имаа и постигнати целни вредности на ЛДЛ-холестеролот. Маргинална асоцијација е најдена со високите вредности на hs-CRP и појавата на НСН (Wald=1,279; p=0,134) (таб. 59).

Зголемувањето на вредноста на нон-ХДЛ холестеролот за единечна вредност (mmol/l) за Exp(B)= 5,32 значајно ја зголемува веројатноста за несакани настани (95% CI: 0,98-3,57; p=0,033). Зголемувањето на вредноста на HgA1C за единечна вредност (%) за Exp(B)= 4,90 значајно ја зголемува веројатноста за несакани настани (95% CI: 0,67-6,31; p=0,021) (таб. 59).

Табела 59. Униваријантна анализа на асоцираноста на континуираните демографско-клинички обележја со појавата на НСН

Обележје	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I for Exp(B)	
Возраст	-0,014	0,314	0,015	1,834	0,18	1,45
hs-CRP 0-1mg/l	0,006	0,279	0,134	1,05	0,26	2,71
hs-CRP 1,1-3mg/l	0,047	0,316	0,147	1,45	0,67	2,29
hs-CRP >3mg/l	0,019	2,155	0,057	2,78	0,98	3,57
HgA1C (%)	0,308	1,137	0,021	4,90	0,67	6,31
ЛДЛ	0,417	4,674	0,078	1,22	0,96	2,14
ХДЛ	0,552	1,267	0,145	1,45	1,89	1,95
Нон-ХДЛ	0,017	0,316	0,033	5,32	0,68	7,43

5.8.2.1 Асоцираност на обележја добиени во тек на фармаколошкото оптоварување со појава на сите несакани срцеви збиднувања

Ниту едно од обележјата добиени при фармаколошкото оптоварување не покажа асоцираност со појава на НСН. Единствено маргинална асоцијација

можеше да се регистрира со постоењето на СТ-депресија при оптоварувањето со дипиридамол.

Табела 60. Униваријантна анализа на асоцираноста на обележјата добиени при оптоварување со дипиридамол со појава на сите несакани кардиоваскуларни збиднувања

Обележје	B	Wald	Sign	Exp (B)	95% CI for EXP (B)	
Дипиридамол СТ-депресија	1,465	3,14	0,086	1,132	1,023	2,14
Дипиридамол диспнеа	1,012	0,81	0,61	0,93	0,73	1,56
Отсутен одговор на СФ	-0,028	1.241	1,245	0,75	0,95	1,91

5.8.2.2 Асоцираност на перфузиони обележја добиени од миокардната перфузиона сцинтиграфија со појава на сите несакани срцеви настани

Нашите резултати покажаа силна поврзаност на перфузионите параметри поврзани со големината на стрес-индуцирана исхемија, како ССС и СДС и изведените од нив категориски обележја со појавата на сите несакани срцеви настани. Сигнификантна поврзаност е најдена и со бројот на афектирани коронарни садови (скенски одреден) (таб. 61 и 62).

Табела 61. Униваријантна анализа на асоцираноста на категориските перфузиони обележја со појавата на сите НСН

Обележје	Chi-Square Sig.	Correl.	Sig.	OR (95% CI)	Sig.
ССС>4	0,000	0,259	0,000	5,57 (2,17-23,16)	0,018
ССС<4	0,001	0,338	0,001	3,23 (0,56-3,45)	0,167
Исхемија (да/не)	0,527	0,691	0,050	4,75 (0,52-12,14)	0,450
Фиксен дефект (да/не)	0,376	0,071	0,113	1,52 (0,97-3,41)	0,441

Табела 62. Униваријантна анализа на асоцираноста на континуираните и ординални перфузиони обележја со појавата на сите НСН

Обележје	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I for Exp(B)	
ССС	0,054	9,31	0,001	1,834	1,245	4,452
ССС 0-3	1,29	7,34	0,012	2,67	1,026	5,22
ССС 4-8	1,62	8,07	0,034	4,05	1,167	11,71
ССС 9-13	1,54	7,31	0,001	5,45	1,32	13,22
ССС >13	1,73	9,22	0,000	8,34	1,65	15,31
СРС	0,134	3,15	0,057	1,78	1,11	4,29
СДС	0,981	13,45	0,021	8,56	1,34	21,78
Исхемија (%)	0,689	4,67	0,117	1,22	1,37	4,57
0-9%	0,135	6,26	0,001	9,45	1,45	11,21
10- 15%	0,216	7,45	0,000	12,32	1,23	17,67
>15%	0,533	1,31	0,320	1,08	1,09	3,76
Фиксен дефект (%)	-0,621	1,58	0,234	1,14	1,29	2,50
Фиксен дефект	-0,22	1,88	0,131	1,48	0,97	3,31
0-9%	0,33	1,67	1,87	1,81	0,73	3,14
10-19%						
>20%						
Број на коронарни артерии	0,56	1,23	0,134	1,01	0,45	1,95
0	-1,55	2,45	0,012	5,45	1,62	7,13
1	-1,34	8,43	0,000	15,2	1,77	24,43

Пациентите кои имаа умерена миокардна исхемија (10-15%) за 9,45 пати ($\text{Exp}(B)=9,45$) имаа поголема веројатност за несакани настани во однос на пациентите кои немаа миокардна исхемија и дејствувањето на умерена исхемија е значајно (95%CI: 1,45-11,21; $p=0,001$). Пациентите кои имаа тешка исхемија (>15%) за 12,32 пати ($\text{Exp}(B)=12,32$) имаа поголема веројатност за несакани настани во однос на пациентите кои немаа миокардна исхемија и дејствувањето на тешката исхемија е значајно (95%CI: 1,23-17,67; $p=0,000$).

Пациентите кои имаа исхемија во над две васкуларни регии за 15,22 пати ($\text{Exp}(B)=15,22$) имаа поголема веројатност за несакани настани во однос на пациентите кои немаа засегнато ниеден крвен сад, а дејствувањето на оваа варијабла е значајно (95%CI:1,77-24,43; $p<0,000$). Пациентите кои имаа исхемија во една васкуларна регија за 5,45 пати ($\text{Exp}(B)=5,45$) имаа поголема веројатност за несакани настани во однос на пациентите кои немаа засегнато ниеден крвен сад, односно имаа уреден

МПС-наод, а дејствувањето на оваа варијабла е исто така значајно (95%CI:1,62-7,13; $p<0,012$).

5.8.2.3 Асоцираност на функционални обележја добиени од МПС со појавата на сите несакани срцеви настани

Најдена е асоцираност на функционалните параметри добиени од МПС-студиите со појавата на сите несакани срцеви настани и тоа најсилна поврзаност е најдена кај разликата на индексот на сидна кинетика при оптоварување и во мирување и падот на ЛКЕФ при оптоварување. Маргинална поврзаност е најдена со крајно систолните волумени при оптоварување. Останатите функционални параметри не покажаа значајна поврзаност.

Табела 63. Униваријантна анализа на асоцираноста на функционалните МПС-обележја со појавата на сите НСН

Обележје	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I for Exp(B)	
WMIr	0,024	1,31	0,121	1,13	1,14	2,98
WMIs	0,671	3,14	0,162	2,57	1,92	3,76
Δ WMI	1,51	4,22	0,003	5,09	1,16	5,71
КДВс	1,690	1,25	0,231	1,45	1,05	2,22
КДВр	0,86	0,82	0,190	0,89	1,07	1,41
КСВс	1,133	4,15	0,059	2,78	1,28	4,19
КСВр	0,946	1,35	0,155	1,56	1,52	2,18
ЕФс	-0,124	1,46	0,450	1,90	1,00	2,91
ЕФр	0,677		0,117	1,12	1,00	1,97
Δ ЕФ	0,190	0,97	0,019	6,42	1,21	12,21
ВПД	0,225	1,83	0,133	2,45	1,17	3,29

5.8.2.4 Асоцираност на обележја добиени од сите методи за васкуларна и миокардна визуализација со појава на сите несакани срцеви збиднувања

Со цел процена на асоцираноста на обележјата добиени од сите користени методи за васкуларна и миокардна визуализација во логистичка регресиона анализа ги вклучивме следните параметри: каротидна интима медија задебелување (с-ИМТ), глобалната лонгитудинална ЛК-деформација (ГЛД), сумиран диференцијален скор (СДС), вкупен перфузионен дефект (ВПД).

Најголема значајност како предиктивни параметри имаа СДС (Wald=11,56; $p=0,000$ и ВПД (Wald=7,34; $p=0,016$) и САС (Wald=3,31; $p=0,023$). Зголемувањето на вредноста на СДС за единечна вредност за $\text{Exp}(B)=8,274$ значајно ја зголемува веројатноста за појава на срцеви несакани настани (95%CI:1,13-18,45; $p=0,000$).

Зголемувањето на вредноста на ВПД (вкупен перфузионен дефект) за единечна вредност за $\text{Exp}(B)=7,34$ значајно ја зголемува веројатноста за појава на несакани срцеви настани (95%CI:1,12-13,22/ $p=0,016$).

Табела 64. Униваријантна логистичка регресиона анализа на асоцираноста на параметрите од методите за васкуларна и миокардна визуализација со појава на сите НСН

Обележје	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I for Exp(B)	
СДС	0,082	11,56	0,000	8,274	1,13	18,45
ТПД	1,85	7,34	0,016	5,67	1,03	13,22
ГЛД	1,53	1,07	0,117	1,24	1,22	3,45
c-IMT	1,27	0,89	0,120	1,26	1,12	2,31

5.8.2.5 Обележја значајно асоцирани со ревакуларизација

Од обележјата кои покажаа значајна асоцираност со миокардна ревакуларизација доминираа оние присутни претходно кај сите несакани срцеви настани што е и разбирливо со оглед дека ревакуларизацијата е најчесто застапениот настан, но се појавија и некои нови како на пример ЕКГ СТ-сегмент депресија при оптоварување, ТИД, пад на ЛКЕФ при оптоварување и пушењето (табела 63,64).

Табела 64. Фреквенција на ревакуларизација во двете групи испитаници

			Сите НКЗ		Вкупно
			не	да	
Групи	Група 1	N	44	6	50
		% од целата група	88%	12%	100,0%
	Група 2	N	50	10	60
		% од целата група	84,0%	16,0%	100,0%
Вкупно			94	16	110
			85,4%	14,6%	100,0%

Табела 65. Униваријантна анализа на категориските клинички и визуализациони обележја кои се значајно асоцирани со ревакуларизација

Обележје	Chi-Square Sig.	Correl.	Sig.	OR (95% CI)	Sig.
СДС >7	0,000	0,36	0,000	9,57 (1,17-21,14)	0,001
СДС <7	0,078	0,16	0,060	4,59 (0,78-18,12)	0,156
ΔWMI	0,318	0,21	0,013	7,65 (1,21-17,56)	0,012
ТИД	0,145	0,44	0,213	4,21 (1,1-8,23)	0,02
Исхемија (да/не)	0,001	0,45	0,001	12,23 (0,96-3,45)	0,019
ДМ	0,127	0,07	0,013	8,75 (0,52-514)	0,002
ХТА	0,041	0,34	0,145	2,59 (0,78-5,12)	0,133
Пушење	0,001	0,67	0,023	7,23 (1,56-14,45)	0,016
ХЛП	0,015	0,28	0,071	2,75 (0,52-5,14)	0,092
ЕКГ СТ депресија	0,168	0,52	0,004		0,027

При утврдувањето на значајноста на придонесот за ревакуларизација утврдено е дека значајно влијание има умерената исхемија (ССС 9-13) (Wald=7,54; p=0,001 и тешка исхемија (ССС>13) (Wald=9,33; p=0,000) (таб.65). Пациентите кои имаа умерена исхемија за 7,15 пати (Exp(B)=7,15) имаа поголема веројатност за ревакуларизација во однос на пациентите кои немаа миокардна исхемија, а дејствувањето на умерената исхемија е значајно (95%CI:2,32-13,22 p=0,000). Пациентите кои имаа тешка исхемија за 9,33 пати (Exp(B)=9,33) имаа поголема веројатност за ревакуларизација во однос на пациентите кои немаа миокардна исхемија, а дејствувањето на тешката исхемија е значајно (95%CI:1,95 -15,31; p=0,000 (таб.66).

Пациентите кои имаа транзитрна исхемична дилатација (ТИД>1,2) имаа за 4,21 пати поголема веројатност (Exp(B)=4,21) за ревакуларизација во однос на пациентите кои немаа ТИД и дејствувањето на ТИД е значајно (95%CI:1,73 -8,14; p=0,017). Пациентите кои имаа пад на ЛКЕФ при оптоварување (ЕФ>5%) имаа за 5,01 пати (Exp(B)=5,01) поголема веројатност за ревакуларизација во однос на пациентите кои немаа пад на ЛКЕФ, со значајно дејствување на овој параметар (95%CI:1,73 -8,14; p=0,017). Присуството на миокардна исхемија во над две васкуларни регии доведува до 8,09 пати поголема веројатност (Exp(B)=8,09) за миокардна ревакуларизација во однос на пациентите кои имаа уреден МПС-наод. Присуството на ЕКГ СТ-сегмент депресија при фармаколошкото оптоварување има за 4,35 пати поголема веројатност (Exp(B)=4,35) за ревакуларизација во однос на пациентите кои немаа СТ-сегмент депресија и дејствувањето на истата е значајно (95% CI:1,99 -6,23; p=0,012) (таб 66).

Табела 66. Униваријантна анализа на асоцираноста на континуираните и ординални перфузиони обележја со миокардна реваскуларизација

Обележје	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I for Exp(B)	
ССС	1,664	6,81	0,001	5,34	1,14	9,42
ССС 0-3	-0,13	3,14	0,112	1,67	1,82	5,22
ССС 4-8	1,37	4,12	0,134	2,05	2,27	19,61
ССС 9-13	1,69	7,54	0,001	7,15	2,32	13,22
ССС >13	1,82	9,33	0,000	10,25	1,95	15,31
СДС	1,22	21,25	0,000	15,88	2,01	18,19
Исхемија (%)						
Исхемија						
0-9%	1,094	7,46	0,127	3,92	1,07	3,57
10- 15%	0,389	10,67	0,001	8,15	1,55	11,09
>15%	0,065	24,26	0,000	23,88	2,13	17,27
Број на коронарни артерии						
0	0,443	1,31	0,120	1,18	1,39	3,76
1	0,781	2,77	0,234	4,54	2,29	4,10
>2	1,22	6,38	0,001	8,09	1,67	7,31
ТИД >1,2	0,56	3,35	0,017	4,21	1,73	8,14
ΔЕФ >5%	1,55	5,66	0,034	4,35	1,23	7,45

5.8.2.6 Предиктивен модел за појава на сите несакани КВ-настани со постапно внесување на 1) клиничките и биохемиски; 2) САС; 3) ГЛД и 4) МПС перфузионите и функционални обележја

1) Во мултиваријантната регресиона анализа најпрво беа внесени клиничките обележја кои во униваријантната анализа покажаа сигнификантна асоцираност со појава на сите несакани КВ-настани (машки пол, ДМТ2, хиперлипидемија), при што се доби модел со $X^2=14,71$ и точност на предвидување 74,2% за да по внесувањето на САС во моделот со forward stepwise постапка X^2 значајно порасне на 22,34 ($p=0,000$) со точност на предвидување од 79,2% (табела 69)

Табела 67. Значење на предиктивниот модел за сите НСН со клиничките параметри, точност 74,2%

	Chi-square	df	Sig.
Step 1	14,71	3	,005
Step	14,71	3	,005
Block	14,71	3	,005

Табела 68. Сигнификантност на клиничките обележја во предиктивниот модел за сите НСН

Обележје	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I for Exp(B)	
Step 1(a) Pol(m)	0,763	9,31	,041	2,315	1,024	6,534
DMT2	-,734	3,14	,021	,670	,282	1,096
HLP	1,087	4,12	,078	2,887	1,065	3,51
Constant	-1,610	17,54	,004	,317		

Табела 69. Зголемување на глобалниот X^2 на предиктивниот модел за сите НСН со внесување на САС-модел 2, точност 79,2% и воведување на ГЛД, модел 3, точност² 82,4%

	Chi-square	df	Sig.
Step 2	8,53	1	,007
Block	8,53	1	,007
Step 3	9,1	4	,005
Block	9,11	1	,005
	25,41	4	,000

Табела 70. Сигнификантност на клиничките обележја, САС и ГЛД во предиктивниот модел за сите НСН

Обележје	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I for Exp(B)	
Step 2(a) Pol(m)	,827	4,426	,025	2,615	1,074	5,624
DMT2	-,568	4,388	,028	5,417	,162	10,835
HLP	,967	2,578	,092	2,547	,875	2,512
hs-CRP	,370	2,161	,112	3,747	1,458	8,269
CAC	1,733	8,261	,001	,158		11,586
Constant	-1,456	12,367	,000	,094		
Step 3(a) Pol(m)	,913	2,45	,167	2,115	1,014	2,894
DMT2	-,834	4,34	,033	6,870	,552	12,096
HLP	1,147	2,89	,041	2,417	,790	3,113
hs-CRP	-1,580	1,54	,132	2,159	,550	1,410
CAC	,761	8,14	,002	7,347	1,367	7,310
GLD	1,390	7,55	,005	5,672	1,314	6,227
Constant	-1,556	11,567	,001	,401		

2) Во мултиваријабилната регресиона анализа во која постапно кон клиничките беше внесен и САС се доби модел со $X^2=22,34$ и точност на предвидување 79,2%.

3) По внесувањето на ГЛД во нов модел, X^2 значајно порасна на 25,41 ($p=0,000$) со точност на предвидување од 82,4%.

4) Во последниот чекор во предиктивниот модел беа внесени перфузионите обележја, со што глобалниот X^2 понатаму значајно се зголеми и достигна вредност 38,67 и точност на предвидување од 85,4% (таб. 71 и 72). На крај како значајни независни предиктори на сите НСН се покажаа САС и СДС, кои ја одразуваат тежината коронарната атеросклероза и миокардна исхемијата, а со маргинална значајност се покажа и присуството на абнормален скен (ССС>0). Ниту едно од функционалните МПС-обележја, ниту обележјата од фармаколошкото оптоварување се покажаа како предиктори за сите НСН (таб 71).

Табела 71. Зголемување на глобалниот X^2 на предиктивниот модел за сите НСН со внесување на перфузионите МПС-обележја, точност 85,4%

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	14,71	1	,000
	Block	14,71	1	,000
	Model	38,67	4	,000
Step 2	Step	16,82	1	,021
	Block	16,82	3	,000
	Model	42,26	5	,000

Табела 72. Сигнификантност на клиничките, САС, ГЛД и МПС обележја во предиктивниот модел за сите НСН

Обележје		B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I for Exp(B)	
Step 1(a)	Pol(m)	,767	4,426	,025	2,615	1,074	5,624
	DMT2	1,254	4,388	,028	5,417	,162	10,835
	HLP	-,881	2,578	,092	2,547	,875	2,512
	CAC	,250	8,261	,012	3,747	1,458	8,269
	GLD	-1,274	12,3674	,001	6,158	1,228	11,586
	SDS	,448	7,289	,000	9,322	1,756	15,437
	Constant	-2,231					
	Step 2(a)	Pol(m)	,591	2,452	,167	2,115	1,014
DMT2		1,106	2,140	,153	2,110	,882	3,012
HLP		-,634	3,390	,081	2,647	,570	4,566
CAC		1,440	2,584	,002	3,317	1,337	6,250
GLD		1,389	7,892	,015	4,882	1,994	8,897
SDS		,197	6,119	,001	7,156	1,358	11,346
SSS>0		,215	10,347	,031	5,314	,975	8,445
Constant		-3,259					

5.8.2.7 Предиктивен модел за реваскуларизација со постапно внесување на 1) клиничките, биохемиските, обележјата од фармаколошкото оптоварување, 2) САС, 3) ГЛД и 4) перфузионите МПС-параметри

1) Во мултиваријабилната регресиона анализа прво беа внесени клиничките обележја кои во униваријантната анализа покажаа сигнификантна асоцираност со реваскуларизација (пушење и ДМТ2) при што со постапно внесување на hs-CRP се доби модел со $X^2=13,51$ и точност на предвидување 83,1%. По внесување на ЕКГ СТ-сегмент депресијата при фармаколошкото оптоварување, X^2 на моделот значајно порасна на 19,62 ($p=0,000$) со точност на предвидување од 86,5% (табела 73).

Табела 73. Значење на предиктивниот модел за реваскуларизација со клиничките параметри, точност 74,2%

	Chi-square	df	Sig.
Step 1	9,68	1	,000
Step	9,68,	2	,000
Block	13,51	4	,000
Step 2 Model	8,12	4	,011
Step	8,12	4	,000
Block	19,62	4	,000
Model			

Табела 74. Сигнификантност на клиничките, биохемиски обележја, САС и ГЛД во предиктивниот модел за реваскуларизација

Обележје	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I for Exp(B)	
Step 1(a) DMT2	,227	5,126	,025	4,775	1,004	5,624
пушење	1,114	2,178	,118	2,017	1,552	2,815
hs-CRP	-,971	1,518	,072	1,901	,675	3,432
CAC	,310	3,241	,012	6,747	1,018	12,200
EKG ST promeni	1,558	5,227	,001	,158		
Constant	-1,150	15,365	,000	,083		
Step 2(a) DMT2	,996	,550	,478	6,231	,902	7,059
пушење	-,514	1,450	,023	6,231	,902	7,059
hs-CRP	1,340	1,424	,070	1,997	,740	3,996
EKG ST promeni	1,221	5,782	,199	1,015	1,238	3,110
CAC	,877	4,331	,052	5,882	1,784	6,867
GLD	-2,335	7,107	,031	2,336		
Constant	1,378	2,001	,001	6,014	1,448	5,116
	-1,980	51,399	,136	2,105	1,330	2,490
			,000	,056		

2) Во мултиваријабилната регресиона анализа во која постапно кон клиничките, биохемиските и ЕКГ промени беше внесен и САС, при што се доби модел со $X^2=25,34$ и точност на предвидување 86,8%,

3) По внесувањето на ГЛД во нов модел, X^2 значајно порасна на 31,59 ($p=0,000$) со точност на предвидување од 89,1% (табела 74).

4) По постапното внесување на сите претходни обележја, внесувањето на перфузионите МПС-обележја со forward stepwise постапката значајно го зголеми глобалниот X^2 на предиктивниот модел на 43,901 ($p=0,000$), со точност на предикција од 86,4% (таб.74). Единствени значајни предиктори за ревакуларизација беа процентот на исхемија, абнормален МПС-скен ($ССС>0$) и присуството на дијабетес, при што релативниот ризик за секој процент на исхемија растеше за 91,6 %. Присуството на ДМТ2 го зголемуваше ризикот за 5,24 пати, присуството на исхемија го зголемуваше ризикот за ревакуларизација 9,88 пати. (таб. 76)

Табела 75. Зголемување на глобалниот X^2 на предиктивниот модел за сите НСН со внесување на перфузионите МПС-обележја, точност 86,4%

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	23,754	1	,000
	Block	23,754	1	,000
	Model	36,224	5	,000
Step 2	Step	6,931	1	,012
	Block	32,455	2	,000
	Model	43,901	6	,000

Табела 76. Сигнификантност на клиничките и перфузиони обележја во предиктивен модел за ревакуларизација

Обележје	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I for Exp(B)		
Step 1(a)	Pol(m)	,256	,356	,135	1,925	1,091	3,894
	DMT2	1,267	2,148	,078	2,177	,062	3,001
	HLP	,691	1,878	,082	2,105	,565	2,682
	исхемија %	,109	22,651	,000	5,897	1,668	12,449
	Constant	-3,924	48,547	,000	,021		
Step 2(a)	Pol(m)	1,134	3,370	,233	2,110	1,017	3,219
	DMT2	-,698	4,126	,010	5,240	1,678	8,110
	HLP	1,330	1,874	,122	1,317	,878	2,316
	исхемија %	1,939	6,112	,021	9,882	,780	10,006
	SSS>0	11,215	7,899	,000	7,156	1,001	9,115
	Constant	-22,315	,000	,082	,000		

5.9 Ризик за појава на несакани срцеви настани

Анализата за ризикот (hazard ratio=HR) за појава на несакани срцеви збиднувања беше направена со користење на униваријантен и мултиваријантен Сох-ов пропорционален регресионен модел. За статистички значајна вредност кај моделите беше сметан $p < 0,05$. Анализирани беа оние параметри кои претходно покажаа значајна асоцираност со појавата на несаканите срцеви настани во униваријантната анализа.

5.9.1 Ризик за појава на сите несакани срцеви настани (НСН) со Сох-ова униваријантна регресиона анализа

Со помош на Сох-ва униваријантна регресиона анализа беше анализиран ризикот за појава на сите НСН, под претпоставка дека предвидениот ризик е константен во текот на целото време на следење (таб. 77). Со зголемување на перфузионите абнормалности (ССС) растеше и ризикот за сите НСН, па така вредноста на $ССС > 13$ го зголеми ризикот за 5,12 пати споредено со $ССС 0-3$, процентот на исхемија помеѓу 10-19% (умерена исхемија) за 9,75 пати, а присуството на тешка исхемија ($> 20\%$) за 13,31 пати. Присуството на ДМТ2 го зголеми ризикот за сите НСН за 6,04 пати, додека hs-CRP за 2,45 пати (таб.77)

Табела 77. Обележја кои со Сох-овата униваријантна регресиона анализа покажаа значајност за процена на ризикот за појава на сите НСЗ

	B	SE	Wald	Sig.	HR	95.0% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Пол (м)	,856	,326	5,134	0,014	2,334	1,125	3,987
ДМТ2	,713	,138	3,356	0,018	6,047	1,559	10,490
ССС>0	1,590	,430	9,225	,002	6,415	1,347	4,901
СДС>0	1,227	,374	13,860	,000	5,039	1,334	21,451
Исхемија да/не	1,039	,411	9,004	,005	3,880	1,022	8,781
ССС	0,39	,450	14,075	,000	1,409	1,091	2,753
ССС 4-8	1,592	,038	8,109	0,03	3,608	2,113	3,220
ССС 9-13	1,780	,056	9,345	0,02	4,425	1,140	8,700
ССС>13	0,33	0,32	15,089	,018	5,127	1,670	13,950
СДС	,192	,312	6,231	,000	2,895	1,004	1,289
% исхемија	0,41	,409	24,390	,000	1,045	2,501	4,533
Исхемија 10-19%	,840	,539	12,452	,001	9,754	1,914	12,210
Исхемија >20%	1,392	,310	14,568	,000	13,312	1,233	19,338
ΔEF	-,034	,890	7,251	,002	3,294	1,550	4,100

Од функционалните обележја најголема поврзаност со ризикот за појава на сите НСН покажа разликата во ЛКЕФ во мир и при оптоварување (ΔЕФ), како одраз на инотропна резерва, разликата во КСВ во мир и при оптоварување (ΔКСВ) и разликата во индексот на сидна кинетика во мир и по оптоварување (ΔWMI).

5.9.2 Ризик за појава на сите НСН со Сох-ова мултиваријантна регресиона анализа

Обележјата од униваријантната анализа кои се покажаа како предиктори за појава на сите НСН беа ставени во Сох-ов мултиваријантен регресионен модел со forward-stepwise постапка. Како независни предиктори за сите НСН во моделот се прикажаа hs-CRP, тежината на исхемијата изразена преку СДС, разликата во индексот на сидна кинетика (ΔWMI) и дијабетесот. СДС го зголеми ризикот за НСН за 7,3 пати (OR 7,317), (95%CI: 1,445-16,890; p=0,000), hs-CRP за 2,18 пати (95%CI: 0,882-4,476; p=0,042), (ΔWMI) го зголеми ризикот за 2,119 пати (95%CI: 1,224-6,907; p=0,022), додека DMT2 го зголеми ризикот за сите НСН за 5,9 пати (OR 5,907), (95%CI: 1,095-9,511; p=0,029) (таб. 78).

Табела 78. Обележја кои со Сох-овата мултиваријантна регресиона анализа се покажаа како независни предиктори за појава на сите НСН

	B	SE	Wald	Sig.	OR	95% C.I for Exp(B)	
						Lower	Upper
Pol(m)	0,705	,451	1,906	,051	1,315	1,024	3,004
hs-CRP	-,539	,361	2,534	,042	2,180	,882	4,476
DMT2	1,077	,427	2,954	,029	5,907	1,095	9,511
SDS	2,110	,321	12,256	,000	7,317	1,445	16,890
ΔEF	,459	,449	6,657	,084	1,180	1,902	4,773
ΔKSV	1,206	1,034	4,954	,641	0,959	1,321	3,467
ΔWMI	1,007	,045	5,661	,022	2,119	1,224	6,907

5.9.3 Ризик за појава на ревакуларизација со Сох-ова униваријантна регресиона анализа

Униваријантната Сох-ова регресиона анализа како најголеми предиктори за ревакуларизација очекувано ги издвои МПС-перфузионите обележја кои директно или индиректно ја отсликуваат стрес-индуцираната исхемија (ССС, СДС, % на исхемија, број на засегнати крвни садови според МПС-наодот). Единствено функционално обележје кое значајно го предвидуваше ризикот за ревакуларизација беше разликата во индексот на сидна кинетика во мир и оптоварување (ΔWMI). Од клиничките параметри значајни предиктори за ревакуларизација беа ДМТ2, кој го зголеми ризикот за 5,0 пати во однос на пациентите без ДМТ2 (HR 5,057) и hs-CRP, кој го зголеми ризикот за ревакуларизација за 4,5 (HR 4,556) (таб. 79).

Табела 79. Обележја кои со Сох-овата униваријантна регресиона анализа покажаа значајност во процена на ризикот за реваскуларизација

	B	SE	Wald	Sig.	HR	95.0% CI for	
						Exp(B) Lower	Upper
ХТА	1,268	,347	4,115	,031	1,550	1,357	5,213
ДМТ2	1,025	,428	6,136	,005	5,057	1,339	4,330
hs-CRP	,980	,556	3,217	,134	4,556	1,890	2,994
ССС>0	1,350	,620	4,325	,002	6,995	,890	4,431
СДС>0	1,336	,594	5,220	,000	35,069	1,134	43,471
Исхемија да/не	1,052	,661	8,434	,001	9,230	1,781	31,461
ССС	0,89	,530	4,575	,000	1,540	1,713	2,343
ССС 4-8	1,092	,138	4,379	,003	6,788	2,314	13,450
ССС 9-13	1,440	,066	9,115	,015	8,235	1,561	37,560
ССС>13	0,53	0,41	17,089	,018	5,783	1,410	37,130
СДС	,982	,890	34,221	,000	2,115	1,224	9,289
% исхемија	1,224	,180	29,290	,000	1,945	2,906	4,003
Исхемија 10-19%	1,092	,178	6,982	,001	5,771	1,894	25,110
>20%	1,772	,321	23,288	,000	19,282	1,001	56,808
Број на коронарни садови							
1	1,489	,807	4,047	,021	4,410	1,658	23,340
>2	2,268		8,990	,003	9,721	1,233	42,309
ΔWMI	1,05	0,69	5,32	0,67	2,77	1,24	5,21

5.9.4 Ризик за појава на реваскуларизација со Сох-ова мултиваријантна регресиона анализа

Во Сох-овиот мултиваријантен регресионен модел независни предиктори на ризикот за реваскуларизација беа следните параметри: тежината на исхемијата (СДС), која го зголеми ризикот за реваскуларизација за 7,1 пати (HR 7,132; $p=0,000$) и во помал степен ДМТ2, кој го зголеми ризикот за реваскуларизација за 3,7 пати (HR 3,726; $p=0,045$) (таб. 80).

Табела 80. Обележја кои со Сох-овата мултиваријабилна регресиона анализа се покажаа како независни предиктори за реваскуларизација

	B	SE	Wald	Sig.	HR	95% C.I for Exp(B)	
						Lower	Upper
HTA	0,885	,481	1,786	,061	1,445	1,014	3,334
hs-CRP	-,669	,451	2,664	,087	1,570	,962	2,456
DMT2	1,337	,877	3,114	,045	3,727	1,345	5,511
SSS>0	2,980	,311	4,246	,091	2,227	1,675	3,690
SDS	1,589	,892	5,723	,000	7,135	1,950	12,356

5.10 Анализа на појава на несакани срцеви збиднувања со конструирање на Kaplan-Meier-ови криви

Со конструирање на Kaplan-Meier-ови криви беше прикажана појавата на несакани срцеви настани. Во анализата беше користено времето на следење до настанување на некое несакано збиднување кое го анализиравме, а случаите каде што не се забележани несакани настани беа цензорирани.

5.10.1 Анализа на појава на сите несакани срцеви настани со конструирање на Kaplan-Meier-ови криви

Со конструирање на Kaplan-Meier-ови криви, беа анализирани неколку обележја за појава на сите несакани срцеви збиднувања, како и присуство и тежина на миокардна исхемија. Влијанието на hs-CRP беше анализирано како континуирано обележје, но и како категориско обележје според трите нивоа на вредности. Иако hs-CRP како континуирано обележје покажа предиктивна моќ за појава на сите НСН, разгледуван како ординално обележје според трите нивоа на вредности не покажа предиктивна моќ за појава на несакани срцеви збиднувања. Резултатите покажаа дека пациентите со највисоки вредности на hs-CRP имаа поголем број несакани срцеви збиднувања (8/19, 42,1%), прикажано во табела 81.

Табела 81. Број на сите несакани збиднувања кај пациентите со различни нивоа на hs-CRP

hs-CRP N	Total	Број на НСЗ	Censored	
			N	Percent
0-0,99	51	0	51	100%
1-2,99	40	11	29	72,5%
>3	9	7	2	22,2%
Overall	110	18	92	83,6%

Средното време ослободено од сите несакани КВ-настани во групата со највисок hs-CRP >3 mg/l беше пократко во споредба со групата на пациентите со hs-CRP вредност < 3 mg/l (19,2 месеци споредено со 23,1 месеци) (таб. 81).

Табела 82. Средно време ослободено од сите несакани КВ-збиднувања (event free survival) кај пациентите со различни нивоа на hs-CRP

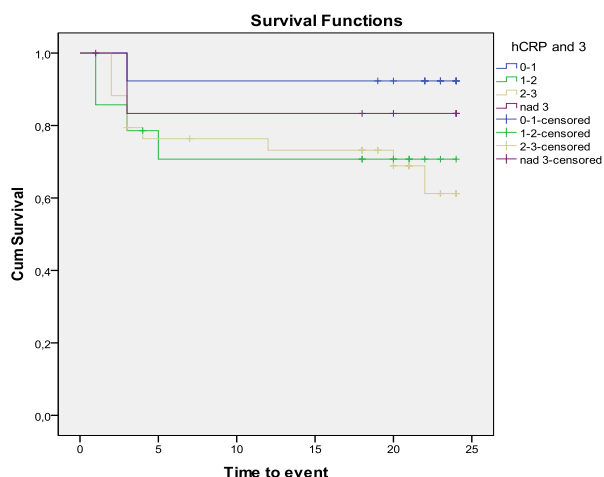
hs-CRP	Средно време (месеци)			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0-0,99	23,143	1,015	21,534	25,425
1-2,99	21,316	1,211	19,257	23,538
>3,00	19,214	1,362	17,251	21,978
Overall	23,134	0,891	12,175	23,647

Споредба на пациентите според вредностите на hs-CRP е направена и со long rank тестот, Breslow и Tarone-Ware тесот, со цел да се испита нултата хипотеза дека функцијата за појавување на сите несакани срцеви настани е иста во сите три групи на вредности на hs-CRP (табела 83).

Табела 83. Тестирање на еднаквоста на дистрибуцијата на НСН кај пациентите со различни нивоа на hs-CRP

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,660	3	,301
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,999	3	,377
Tarone-Ware	3,348	3	,341

На графикон 23 се прикажани Kaplan Meier-овите криви за кумулативно отсуство на сите несакани срцеви настани (event free survival), зависно од вредностите на hs-CRP.



Графикон 23. Kaplan Meier-ови криви (event free survival) за појава на сите несакани срцеви настани кај пациентите според вредностите на hs-CRP

Пациентите со наод за умерена и тешка миокардна исхемија на МПС-скенот (СДС >7) имаа зголемена инциденца на ревакуларизација 85,8%, наспроти 1,4% кај пациентите со лесна исхемија. Пациентите со уреден МПС-наод немаа ревакуларизација во текот на периодот на следење. Ова укажува дека високо ризичните пациенти со ДМТ2 и уреден МПС-наод имаат добра прогноза во период на следење до 24 месеци. Од друга страна, тие имаа пократко средно време на преживување ослободено од ревакуларизација (6,34 месеци вс. 21,14 месеци) (таб. 85)

Најзначајна разлика во бројот на сите несакани срцеви настани е најдена во зависност од МПС-наодот, односно од присуството и тежината на миокардната исхемија. Инциденцата на исхемични срцеви настани изнесуваше 1/38 (2,1%) во групата со уреден МПС-наод, односно 6,6% во групата со миокардна исхемија, која беше од умерен и тежок степен. Средното време ослободено од НСН во групата со миокардна исхемија беше пократко и изнесуваше 5+/-3 месеци, наспроти 14+/-5 месеци во групата без миокардна исхемија (таб. 85)

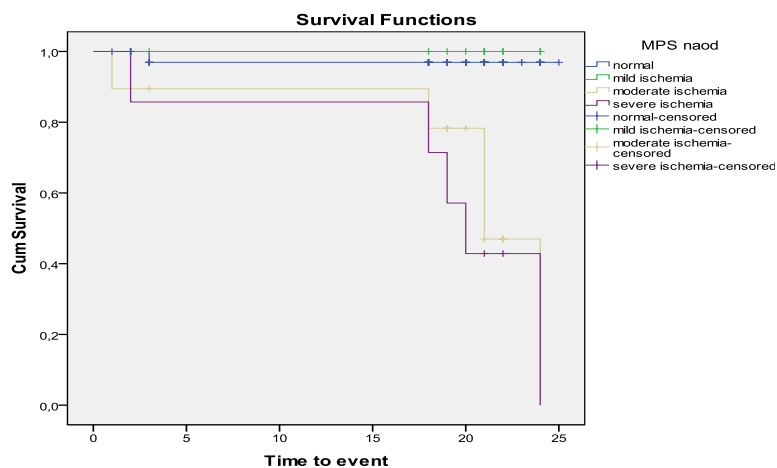
Табела 84. Број на сите несакани КВ-настани кај пациенти со нормален МПС-скен и присутна миокардна исхемија

МПС уреден	Total N	Број на НСН	Censored	
			N	Percent
да	38	17	21	55.2%
не	30	1	29	96,6%
Overall	68	18	50	73.5%

Табела 85. Средно време ослободено од сите несакани КВ-збиднувања (event free survival) кај пациентите со нормален МПС-наод и присуство на миокардна исхемија

МПС уреден	Средно време (месеци)			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
да	5,298	,421	4,534	7,425
не	14,466	,981	13,257	18,518
Overall	13,544	,683	12,175	16,772

На графиконот 25 прикажани се Kaplan-Meier-овите криви за кумулативно отсуство на сите НСН (event free survival), зависно од абнормалноста на скенот. Анализирани според процентот на исхемија, најмногу НСН се појавија кај пациентите кои имаа најизразена миокардна исхемија на МПС-наодот (СДС >13 или >15% исхемија). Кај сите пациенти со тешка исхемија направена е реваскуларизација со перкутана коронарна интервенција, а двајца пациенти имаа и акутен коронарен настан. Средното време ослободено од настани беше најкратко кај пациентите со умерена и тешка миокардна исхемија (4,1 и 2,1 месеци), со постоење на сигнификантна разлика во преживувањето ослободено од несакани КВ-настани помеѓу пациентите со различен степен на исхемија (табела 87).



Графикон 24. Kaplan Meier-ови криви (event free survival) за појава на сите несакани КВ-настани кај пациентите во зависност од МПС-наодот

Табела 86. Тестирање на еднаквоста на дистрибуцијата на несаканите КВ-настани кај пациентите во зависност од МПС-наодот

N	% ishemija	Total	Број на НСН	Censored	
				N	Percent
	Уреден наод	38	1	37	97,3%
	Ишемија				
	<10%	11	1	10	81,8%
	10-15%	10	10	0	100,0%
	>15%	6	6	0	100,0%
	Overall	65	18	47	72,3%

Табела 87. Тестирање на еднаквоста на дистрибуцијата на несаканите КВ-настани во зависност од тежината на исхемијата

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	44,261	3	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	30,944	3	,000
Tarone-Ware	36,961	3	,000

Табела 87. Средно време на преживување ослободено од ревакуларизација кај пациенти со умерена и тешка миокардна исхемија

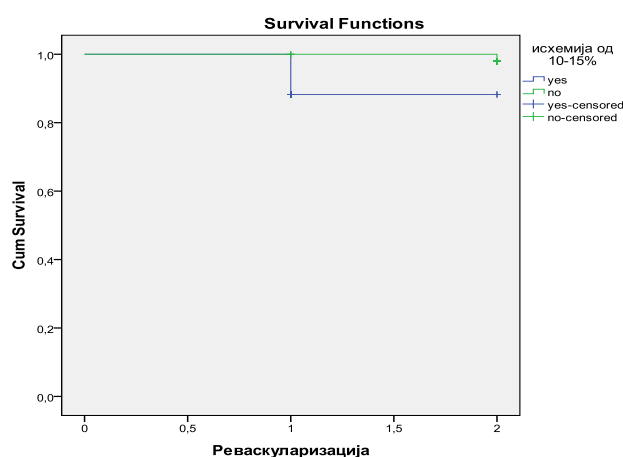
исхемија од 10-15%	Mean			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
да	6,342	,078	1,729	5,036
не	21,140	,000	2,000	23,000
Overall	1,971	,025	1,921	2,020

Табела 88. Број на ревакуларизации кај пациенти со СДС >7 и СДС <7

SDS >7	Total N	Број на ревакуларизации	Censored	
			N	
да	16	14	да	2
не	11	1	не	10
Overall	27	15	Overall	12

Табела 89. Тестирање на еднаквоста на дистрибуцијата на преживување без реваскуларизација кај пациентите со умерена и тешка миокардна исхемија

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,242	1	,022
Breslow (Generalized Wilcoxon)	5,537	1	,019
Tarone-Ware	5,405	1	,020



Графикон 26. Kaplan Meier-ови криви (event free survival) за појава на сите несакани КВ-настани кај пациентите со умерена и тешка миокардна исхемија

Пациентите со МПС-наод за повеќесадовна КАБ имаа повеќе несакани исхемични несакани настани (реваскуларизација (87,5%) и хоспитализација поради акутен коронарен синдром (12,5%), споредено со пациентите со наод за едносадовна КАБ (реваскуларизација 9,0%, и отсутна хоспитализација поради акутен коронарен синдром). Еден пациент со уреден МПС-наод имаше хоспитализација поради акутен коронарен синдром (2,6%) по 19 месеци од вклучувањето во иследувањето. Ова го објаснуваме со можно присуство на балансирана исхемија кај пациенти со повеќесадовна умерена КАБ, која не дава испади во миокардната перфузија и се добива уреден МПС-наод. Средно време ослободено од исхемични несакани настани кај пациентите со наод за повеќесадовна КАБ на МПС-наодите беше значајно пократко - 5,4 месеци вс. 17,2 месеци (таб. 91). Преживувањето без несакани КВ-настани изразено во проценти за 24 месеци според бројот на засегнати крвни садови според МСП-наодот изнесуваше 91% кај пациентите со едносадовна КАБ и 75,2% кај пациентите со повеќесадовна КАБ (таб. 90 и 91). Двајцата пациенти со нестабилна ангина пекторис кои имаа умерена миокардна исхемија имаа реваскуларизација на еден крвен сад со коронарна стеноза над 70%. Едниот имаше само едносадовна КАБ и плаки на останатите крвни садови, додека другиот имаше двосадовна КАБ со наод за стеноза <70% во крвниот сад кој не беше реваскуларизиран при елективната коронарографија.

Табела 90. Број на несакани срцеви настани во зависност од бројот на засегнати коронарни садови (според МПС)

Број на коронарни садови	Total N	Број на несакани срцеви настани	Censored	
			N	Percent
0	38	1	37	97,3%
1	12	1	11	91,6%
>2	18	16	2	11,1%
Overall	68	18	50	73,5%

Табела 91. Средно време на преживување ослободено од несакани срцеви настани (event free survival) во зависност од бројот на засегнати коронарни садови (според МПС)

Број на коронарни садови	Mean			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0	23,452	,078	21,629	24,000
1	19,867	1,340	17,470	21,781
>2	5,246	1,029	4,921	7,223
Overall	22,341	1,349	18,237	19,445

Табела 92. Тестирање на еднаквоста на дистрибуцијата на преживување без несакани КВ-настани во зависност од бројот на засегнати коронарни садови (според МПС)

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,462	2	,006
Breslow (Generalized Wilcoxon)	8,767	2	,003
Tarone-Ware	6,675	2	,021

6.0 ДИСКУСИЈА

6.1 Главни резултати на истражувањето

Добиените резултати од студијата покажаа дека параметрите кои се добиени од МПС наодите, особено перфузионите параметри, овозможуваат подобро предвидување на ризикот за несакани срцеви настани (НСН) кај асимптоматски пациенти со умерен и висок КВ-ризик. Од категоријските демографско-клинички обележја, сигнификантна асоцираност со појава на НСН покажаа машкиот пол и присуството на дијабетес. Сигнификантна асоцираност со појавата на НСН покажаа Н_bA1C и нон-ХДЛ холестеролот како континуирани клинички обележја. Најзначајна асоцираност со НСН покажаа МПС-варијалите и тоа ССС, СДС, разликата во индексот на сидна кинетика при оптоварување и во мирување и падот на ЛКЕФ при оптоварување. Во период на 24-месечно следење кај пациентите не е регистрирана смрт како несакан срцев настан. МПС-резултатите директно влијаат врз донесувањето на одлуките за понатамошно оптимално лекување на оваа клинички важна група на пациенти.

Коронарна атеросклероза (коронарен калциумски скор - САС>0) е најдена кај 26 испитаници (52%). Коронарниот калциумски скор овозможува софистицирање на КВ-ризик и рекласификација на истиот кај асимптоматски пациенти со умерен КВ-ризик проценет врз база на стандардните ризик фактори според SCORE-моделот. Тежината на коронарната атеросклероза изразена преку САС корелира со присуството на миокардна исхемија. Студијата го потврди САС како параметар кој е одраз на васкуларните промени под кумулативното влијание на ризик факторите, како и неговата улога во детекција на супклиничка атеросклероза.

Каротидната ИМТ не се покажа како независен предиктор за присуство на миокардна исхемија и несакани срцеви настани (НСН) во периодот на следење на пациентите. Присуството на каротидни плаки беше значаен предиктор за миокардна исхемија и НСН.

Од серумските биомаркери, испитуваниот hs-CRP покажа значајна корелација со тежината на миокардната исхемија, но не се покажа како независен предиктор за ризик за настанување на НСН анализирани сумирано, ниту се покажа како независен предиктор за присуство на миокардна исхемија во мултиваријабилната регресиона анализа.

Резултатите од студијата покажаа преваленца на тивка миокардна исхемија кај 27 асимптоматски пациенти (39,7%) со умерен и висок КВ-ризик. Независни предиктори за миокардна исхемија беа дијабетесот во траење од 5-10 години; ЛДЛ-холестеролот, пушењето и редуцираната глобална лонгитудинална левокоморна деформација (ГЛД) и присуство на каротидни плаки.

Супклиничка левокоморна систолна дисфункција во вид на редуцирана глобална лонгитудинална ЛК-деформација е најдена кај 32 пациенти (38,5%) и истата корелираше со тежината на миокардната исхемија, редуцираната инотропната резерва, ЛК-хипертрофија, дијабетесот, хипертензијата и возраста.

КАБ е дијагностицирана кај 15 пациенти со висок КВ-ризик кои имаат умерена и тешка миокардна исхемија. Мултиваријантната логистичка регресиона анализа како независни предиктори за присуство на КАБ ги издвои пушењето, $WMI > 1,2$ одредено со МПС и $SDS > 7$.

Компаративната анализа на клиничките податоци, лабораториските параметри, hs-CRP, како и параметрите од користените неинвазивни методи за миокардна и васкуларна визуализација, покажа дека во предвидување на појавата на сите НСН, како и поединечно во предвидување на ризик од миокардна реваскуларизација, најголемо значење имаат перфузионите параметри кои ја одразуваат миокардната исхемија - особено СДС и процентот на исхемија како најзначајни обележја. Нормалната МПС се одликува со висока негативна предиктивна вредност за настанување на НСН во периодот на следењето.

6.2 Прогностички импликации на коронарниот калциумски скор врз кардиоваскуларниот скрининг и кардиоваскуларната ризик стратификација

Процената на КВ-ризик е иницијалниот и сопствен дел од КВ-превенција, која дава насоки за примена на соодветни терапевтски стратегии. Постојните модели за КВ-ризик стратификација (Framingham, SCORE, PROCAM) кои се добро докажани и појдовни елементи во превентивниот третман, имаат многу недостатоци (124). Иако секој од најчесто користените модели за КВ-ризик стратификација го проценува 10-годишниот ризик за појава на несакано КВ-збиднување, традиционалните ризик фактори на кои се базираат овие модели имаат мала сензитивност и специфичност за предикција на акутни коронарни настани (125). Овие модели базирани на ризик фактори даваат предикција на околу 60-65% од КВ-ризик, што укажува дека околу 40% од пациентите имаат несакани КВ-настани воотсуство на традиционални ризик фактори. Податоците од епидемиолошките и опсервациски студии укажуваат дека околу 25% од пациентите со КАБ имаат асимптоматска презентација, а дури до 40% од пациентите со акутен миокарден инфаркт немаат претходно никакви симптоми. Хиперлипидемијата е застапена кај помалку од 40% од пациентите со миокарден инфаркт (126). Овие податоци ја потврдуваат потребата од подобрување на мерките за процена на КВ-ризик.

Коронарниот калциум (САС) е интегрален дел од атеросклеротичната болест на коронарните артерии, односно претставува експресија на нивните васкуларни промени. Атеросклеротичните плаки поминуваат низ неколку стадиуми кои може да резултираат во руптура и заздравување на лезиите, кои се следени со калцификација. Присуството на калциум се смета за понапреднат маркер на коронарна атеросклероза. Хистолошките студии докажале дека екстензитетот на калциумот во коронарните артерии (САС) е значајно асоциран со вкупниот атеросклеротичен товар на коронарните артерии (aterosclerotic plaque burden) (127). Тежината на коронарната калцификација изразена во Агатстон единици (АЕ) корелира со екстензитетот на атеросклеротичната плака. САС над 400 АЕ е асоциран со повисок ризик од присуство на миокардна исхемија и зголемен ризик за појава на несакани срцеви настани. Со зголемување на САС се зголемува и веројатноста за постоење на значајна КАБ. Од друга страна, САС нула има голема негативна предиктивна вредност за присуство на КАБ, односно

исклучување на постоење на значајна атеросклероза и низок годишен ризик (<0,1%) за КВ-настани во тек на 2-5 години (127,128).

Процената на таканаречената васкуларна возраст на пациентот е сè поактуелна со оглед дека овозможува подобра индивидуална ризик стратификација и тераписки пристап (129). Неинвазивните техники за васкуларна и миокардна визуализација (САС, стрес ехокардиографија, МПС, MSCT, каротидниот ултразвук), според препораките за КВ-скрининг имаат рангирање на ниво на соодветно користење на секоја од овие методи. Концептот на „соодветност“ на одредена метода, не укажува дека истата апсолутно мора секогаш да се користи кај секој пациент, но упатува дека пристапот треба да биде индивидуален во зависност од клиничката презентација и карактеристики на секој индивидуален пациент.

Ризикот кај асимптоматските пациенти со дијабетес тип 2 варира од понизок кај една третина од пациентите со САС 0АЕ до висок КВ-ризик особено кај жени, напредната атеросклероза со САС >400АЕ, повеќе ризик фактори, ПАД, ХБИ, симптоми за КАБ. САС-скринингот нуди најсензитивна ризик стратификација на асимптоматски пациенти со умерен КВ, преку рекласификација на нивниот ризик во низок или висок, што доведува до интензивирање на терапијата со статини, АКЕ-инхибитори и ригорозна контрола на ризик факторите. Пациентите со умерен КВ-ризик и САС 0 не мораат да бидат третирани со статини, односно потребен е само ригорозен третман на ризик фактори, со следење на постигнување на целните вредности на ЛДЛ-холестеролот (130). Оваа модификација на третманот овозможува тераписки заштеди и фокусирање на поригорозните мерки кај популацијата со повисок ризик. Сознанието за присутна атеросклероза доведува до значајно подобрување на соработката со пациентите и придржување кон пропишаната терапија и режим на животни навики.

Кај високо ризичните пациенти САС укажува на потреба од скрининг за миокардна исхемија со цел понатамошна модификација на третманот. Кај оваа група пациенти скринингот со помош на САС и МПС има прогностичко значење, бидејќи се тоа пациенти веќе поставени на оптимална медикаментозна терапија со високи дози на статини. Ова се две неинвазивни методи кои овозможуваат процена на васкуларните промени под влијание на ризик факторите и функционалните реперкусији на КАБ, преку евалуација на миокардна исхемија, левокоморна регионална и глобална функција.

Неколку понови студии кои комбинирани ја евалуирале коронарната атеросклероза со помош на MSCT проценет САС, како и детекција на исхемија со МПС-студија, провоцираат неколку нови размислувања (130-134). Податоците на 1 274 пациенти на студија од медицинскиот центар Cedar-Sinai индицираат дека сè додека САС не е над 400АЕ, невообичаено е да се сретне умерена и тешка миокардна исхемија на МПС-студиите (135-137). Исто така неколку студии нашле висока преваленца на калцификација на коронарните артерии кај пациенти со нормален МПС-наод, што укажува дека анатомските васкуларни промени дури и од понапреднат степен, не секогаш резултираат во функционална сигнификантност на КАБ. Во студија на 1 119 пациенти со нормална МПС, 56% имале САС >100АЕ, 20% имале САС > 400-999АЕ и 11% имале САС > 1000АЕ. Дури и во групата на пациенти со нормален МПС-наод,

годишната рата на несакани срцеви настани изнесувала 0,4% за пациенти со САС 11-100, 1% за пациенти со САС 101-400 и 1,9% за пациенти со САС >400 (138). Оваа студија дала важна порака во однос на групата на пациенти со умерен КВ-ризик за потреба од присуство на САС >100 и покачен hs-CRP со цел преземање на поагресивни мерки на КВ-превенција.

Иако овој пристап со селективно и постапно користење на САС и МПС ја подобрило ризик стратификацијата кај пациенти со умерен КВ-ризик, сè уште не е докажано дали третманот зависен од резултатите на овие методи во ера на агресивен медикаментозен третман ќе ја подобри и долгорочната прогноза кај овие пациенти, за што се потребни големи проспективни студии.

Повеќе опсервациски студии покажале дека пациентите со зголемен САС имаат 10 пати поголем ризик за срцеви настани во наредните 3-5 години (139,140). САС се покажал како подобар предиктор за несакани срцеви настани во споредба со hs-CRP и каротидната ИМТ (140). Ragi и соработниците публикувале студија на 10 377 асимптоматски индивидуи следени во тек на 5 години кај кои е направен САС-скрининг (139). Ризикот за КВ-морталитет се зголемувал пропорционално со зголемувањето на вредноста на САС. Кај пациентите со дијабетес постоело 44% зголемување на ризикот од смрт за секое зголемување на САС, почнувајќи од САС 11-100; 101-400, 401 -100 и над 1000АЕ ($p < 0.0001$) (139). Од друга страна отсуство на калциум, САС 0АЕ било асоцирано со низок краткотраен ризик за КВ-смртност (околу 1% на 5 години) за пациентите со и без дијабетес.

Европските препораки за КВ-превенција и консензус ставовите на работната група за нуклеарна кардиологија и компјутеризирана томографија на Европското здружение за кардиологија препорачуваат постепен пристап кон користење на методите за васкуларна и миокардна визуализација (141). Истите укажуваат дека по направен САС кај асимптоматски пациенти со умерен КВ-ризик, оние со САС >400АЕ можат да продолжат со изведување на МПС-студија.

6.2.1 Прогностичко значење на тивка миокардна исхемија кај пациенти со умерен и висок кардиоваскуларен ризик

МПС е докажана метода за детекција на миокардна исхемија, КВ-ризик стратификација и прогноза кај пациенти со суспектна и докажана КАБ. Овозможува паралелна процена на ЛК-функција и миокардна перфузија во мир и оптоварување, односно процена на функционалната реперкусија на КАБ. Уредниот МПС-наод индицира добра интермедијарна прогноза, додека присуството на умерена и тешка миокардна исхемија укажува на зголемен ризик од НСН, особено од акутни исхемични срцеви настани (142). Репетитивните епизоди на миокардна исхемија доведуваат до миокардно зашеметување, миокардна хибернација и развој на апоптоза и фиброза доколку не се преземат навремени тераписки мерки. Фиброзата може да доведе до левокоморна систолна дисфункција и животни загрозувачки аритмии (142).

Дијабетесот се смета за еквивалент на КАБ, по резултатите на Finish студијата кои покажаа дека пациентите со ДМТ2 имаат иста прогноза како и пациентите без дијабетес со прележан миокарден инфаркт (143). Преваленцата

на КАБ кај пациентите со ДМ тип 2 изнесува околу 55%, споредено со околу 2-4% во општата популација (144). КАБ е должна за 75% од смртноста кај пациентите со дијабетес тип 2. Дијабетската невропатија е одговорна за асимптоматскиот развој на КАБ, која често ја откриваме кај ова популација во доцна фаза со веќе присутни знаци за срцева слабост и повеќесадовна КАБ. Автономната невропатија се смета за консеквенца на ризик факторите, хипергликемијата, дислипидемијата и реналната афекција кај долготрајниот дијабетес. Неколку студии најдоа директна корелација на дијабетската невропатија и присуството на тивка миокардна исхемија (147-149). Дијабетесот како дел од кардиоваскуларниот континуум не само што изискува ран скрининг за КАБ, соодветен и навремен третман во фаза кога може да очекуваме значајно подобар тераписки ефект, но и софистицирање на индивидуалниот ризик, со вклучување на параметри добиени од процената на васкуларните промени и присуство на миокардна исхемија.

Повеќе студии покажале дека нормалниот МПС-наод кај пациенти со ДМ тип 2 укажува на поголем годишен ризик за НСН во однос на пациентите без дијабетес (<1% вс. <1,7%). Петгодишното следење во MISAD-студијата (Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes) покажало дека абнормалниот МПС-скен бил асоциран со 5 пати поголем ризик за фатален миокарден инфаркт и нефатални срцеви настани (150). Ризикот за НСН и кај пациентите со дијабетес бил директно пропорционален со големината на стрес индуцираната исхемија. Уредниот МПС-наод кај пациенти со присутна КАБ, може да е резултатот на балансирана хипоперфузија кај умерена повеќесадовна КАБ, присутна едносадовна КАБ и колатерални крвни садови.

Иако дијагнозата на КАБ кај асимптоматски пациенти со дијабетес е се уште предизвик, базирано на досегашните податоци рутинскиот скрининг на КАБ кај сите дијабетичари не се препорачува, бидејќи истиот не го променил терапискиот пристап. Целта на сите дискусии и студии за детекција на тивка исхемија кај асимптоматски високо ризични пациенти и пациенти со дијабетес е како да се селектираат пациентите кои би имале корист од скринингот на исхемија, вон користењето на стандардните ризик модели (Framingham, SCORE, UKPDS). Поединечните стандардни ризик фактори не се покажале доволно ефикасни за детерминирање кои асимптоматски пациенти би имале поголема веројатност за присуство на миокардна исхемија. Во нашата студија сите 60 пациенти во групата со висок КВ-ризик имаа ДМТ2. Инциденцата на тивка миокардна исхемија кај пациентите со ДМ тип 2 изнесуваше 39,7%, односно 23,5% инциденца на умерена и тешка исхемија, што корелира со преваленцата на тивка исхемија опишана во литературата (151-156). Разликите во преваленцата на тивка миокардна исхемија кај пациентите со ДМ тип 2 може да се објаснат со разликите во селекцијата на пациентите, нивниот ризичен профил, времетраење на дијабетесот и успешност на третманот, методот на оптоварување и скенирање, дефинирање и интерпретација на миокардната исхемија. Нашата мултиваријабилна постапна (forward stepwise) регресиона анализа која ги вклучи клиничките параметри како независни сигнификантни предиктори за умерена и тешка миокардна исхемија ги издвои дијабетесот во траење од 5-10 години (Wald = 5,63; p=0,000); ЛДЛ-холестеролот (Wald = 6,57; p=0,001) и пушењето (Wald = 5,25; p=0,000). Не најдовме влијание на полот врз присуството на тивка исхемија, слично како во студијата на Sargin и соработниците (151). Ова може да се должи на загуба на

протекцијата на женскиот пол од КВ-болести кај популација над 55-годишна возраст. Во однос на преваленцата на тивка миокардна исхемија, нашите резултати се совпаѓаат со податоците од литературата, кои укажуваат дека истата е присутна кај еден од пет асимптоматски пациенти со ДМ тип 2, или со опишана прваленца од 6-59% (145-146).

Повеќе студии на асимптоматски пациенти со ДМ тип 2 ја иследувале предиктивната моќ на бројот на ризик фактори врз присуството на индуцирана исхемија. Во студијата на Cosoon пушењето и фамилијарната предиспозиција за КАБ биле најзначајни предиктори за тивка исхемија кај пациенти со дијабетес (157). Траењето на дијабетесот, дијабетската невропатија и машката популација биле независни предиктори за тивка исхемија во DIAD-студијата, додека традиционалните ризик фактори и новите биомаркери (hs-CRP, хомоцистеинот, липидните фракции и плазминоген активатор инхибиторот -1) не се најдени како предиктори за абнормален МП-скен (158). Независни предиктори за миокардна исхемија во нашата студија беа дијабетесот во траење од 5-10 години; ЛДЛ-холестеролот, пушењето и редуцираната глобална лонгитудинална левокоморна деформација (ГЛД) и присуство на каротидни плаки, но не и за НСН. Нашите резултати можат да се објаснат со влијанието на терапијата со статини врз нивоата на ЛДЛ-холестеролот и останатите липидни фракции, кога истите се анализирани во мултиваријабилен модел за предикција на НСН. Неколку студии за скрининг на КАБ кај пациенти со ДМ тип 2 кои не нашле асоцираност на традиционалните ризик фактори со присуството на миокардна исхемија. Слични наоди се објаснети од Wackers преку податокот за поагресивен третман на ризик факторите за КАБ пред се со статини и АКЕ-инхибитори, со што се намалува или губи предиктивната моќ на одредени ризик фактори (153).

Во нашата студија пациентите со траење на дијабетес над 10 години и повисоки вредности на HgA1C, како и пациентите на инсулинска терапија имаа потежок степен на исхемија. DeLuca и соработниците нашле сигнификантна позитивна корелација помеѓу нивото на HgA1C и инциденцата на тивка миокардна исхемија (159). Иако дијабетесот повеќе го зголемува релативниот КВ-ризик кај жените споредено со машката популација, апсолутниот ризик за КВ-настани е сè уште е повисок кај мажите споредено со жените со ДМ тип 2 (160). Нашата студија од сите вклучени параметри од неинвазивните техники за васкуларна и миокардна визуализација, само редуцираната глобална лонгитудинална левокоморна деформација во мир (ГЛД) ја издвои како независен сигнификантен предиктор за присуство на миокардна исхемија. При утврдувањето на значајноста на придонесот за присуството на миокардна исхемија утврдено е дека поголемо влијание има ГЛД (Wald=15,62; p=0,000), додека влијанието на дијастолната дисфункција на левата комора е незначајно (Wald=1,68; p=0,106). Ова укажува дека супклиничката ЛК-дисфункција е параметар кој кај асимптоматските пациенти со висок КВ-ризик може да ја подобри селекцијата на пациенти кои имаат поголем ризик од присуство на миокардна исхемија. Овој параметар има потенцијално влијание врз терапевскиот пристап, во зависност од големината и тежината на исхемијата. Предноста на нашето иследување е дека истото е едно од ретките кое ја проценува асоцијацијата и предиктивната вредност на супклиничката ЛК-дисфункција кај пациенти со асимптоматска миокардна исхемија.

Нашите резултати за клинички предиктори на тивка исхемија се слични со некои од студиите од литературата, имајќи предвид дека во нашето иследување не е евалуирана дијабетската невропатија. Возраста е важен детерминант на КВ-ризик, а со тоа и преваленцата на тивка исхемија е значајно поголема кај пациенти над 65-годишна возраст (161). Shoelte во својата студија на дијабетичари кои имале над 2 дополнителни ризик фактори, ги наведува пушењето, времетраењето на дијабетесот и односот холестерол/ХДЛ како независни предиктори за абнормален МПС-скен (167). Во мета-анализа на 14 прогностички студии кои користеле МПС со Тс-99м сестамиби, во кои се вклучени 60% пациенти без позната КАБ, следени од 2,2 до 4,8 години, годишниот ризик за нефатален миокарден инфаркт и срцева смрт изнесувал од 0,41 до 3,24%. Оваа метаанализа покажала уште еднаш дека дијабетичарите со уреден МПС-наод имаат 1,6% годишен ризик за НСН, со што оваа популација и покрај уредниот МПС-наод спаѓа во група на пациенти со релативно висок ризик (162). Секако треба да се има предвид значајната хетерогеност на иследуваната популација на дијабетичари во овие студии. Нашите резултати укажаа на годишен ризик од 2,1% од акутен коронарен синдром (кој не вклучува миокарден инфаркт) и ревакуларизација кај пациентите со ДМТ2, кој корелира со податоците од литературата.

Се уште се дебатира дали пациентите со ДМ тип 2 без позната КАБ треба да бидат третирани еднакво како и пациентите со докажана КАБ и дали треба да бидат подобро стратифицирани со цел интензивирање на тераписките мерки. Повеќе студии покажале дека КВ-ризик кај пациентите со ДМТ2 е доста хетероген. Многу актуелно е прашањето за потенцијалната корист (cost-effectiveness) од ревакуларизацијата во редукцијата на несакани КВ-настани кај асимптоматските пациенти со висок КВ-ризик и дијабетес, односно кои пациенти, како и кога да бидат подложени на скрининг за КАБ (163-165). Резултатите од неколку студии кај дијабетичари кои користеле МПС за детекција на КАБ, утврдиле дека КАБ не би била детектирана кај 41% од пациентите со ДМ тип 2, доколку стриктно би се користеле критериумите за скрининг на КАБ од Американската асоцијација за дијабетес. Кај асимптоматските пациенти со ДМ тип 2 одредени дополнителни клинички параметри како микроалбинурија, ПАБ, хронична бубрежна слабост, абнормално ЕКГ, дијабетска невропатија, ретинопатија, диспнеа, hs-CRP, САС, помагаат во идентификација на пациенти со зголемен ризик од НСЗ (166).

Стратегијата на софистицирање на КВ-ризик со користење на неинвазивни техники за васкуларна и миокардна визуализација (САС, каротиден ултразвук, МПС) се очекува да доведе до намалување на КВ морталитет и морбидитет преку индивидуализирање на терапискиот пристап преку интензивирање на медикаментозниот третман и употреба на селективно инвазивно иследување. Во 10 проспективни студии на 1 360 асимптоматски пациенти со ДМ тип 2 кај кои е направен скрининг за КАБ со СПЕСТ МПС, кумулативната преваленца на ТМИ била 26,1%. Пациентите со ТМИ имале зголемен ризик за несакани КВ-настани во споредба со пациентите без ТМИ и тоа: RR (95% CI) за срцева смрт 4,60 (1,78-1,84); за нефатални срцеви збиднувања 3,48 (2,30-5,28), вкупни срцеви настани 3,48 (2,59-4,58) и вкупен морталитет за 2,2 (1,14-4,25) (167-169). Ризикот за срцева смрт и нефатални срцеви настани се зголемил паралелно со тежината на МПС-детектираните абнормалности.

6.2.2 Асоцираност на коронарниот калциум скор со миокардна исхемија и предикција на несакани срцеви настани

Осум опсервациски студии на вкупно 54 741 пациент и 7 проспективни студии укажуваат дека екстензитетот на САС е асоциран со преваленцата на индуцибилна исхемија на МПС SPECT студиите (170). САС има покачени вредности кај пациентите со дијабетес и метаболички синдром, а се зголемува и со возраста. САС се покажал како подобар предиктор за несакани КВ-настани (85 настани по осум и пол години следење) споредено со Framingham ризик скорот и UKPDS-скорот (area под крива - area under the curve 0,76, 0,70 и 0,69 соодветно, за сите $p < 0,05$). Дополнително САС ја подобрил класификацијата на ризик споредено со Framingham скорот (индекс на рекласификација на ризик-net reclassification index-(NRI 0,19) и UKPDS-скорот (NRI: 0,21). Во MESA-студијата 38% од пациентите со ДМ тип 2 имале САС 0, додека во HNR-студијата (Heinz Nixdorf Recall study) 39,3% од жените со дијабетес имале САС 0, што било асоцирано со низок краткотраен ризик од срцева смрт (околу 1% за 5 години) (171,172). Овие две студии исто така покажале дека традиционалните ризик фактори се асоцирани со прогресија на САС, особено вредностите на гликемија на гладно. Кардиоваскуларниот морталитет се зголемувал со зголемување на секоја категорија на САС, со што се добило софистицирање на КВ-ризик стратификација. Во PREDICT-студија која вклучила 589 асимптоматски пациенти со дијабетес тип 2 без позната КАБ, САС бил сигнификантен независен предиктор за несакани срцеви настани, со зголемување на ризикот за НСН за 29% за секое удвојување на вредноста на САС (173). Неколку студии кои го евалуирале САС во прогностички цели, го брануваат ставот за ДМ тип 2 како еквивалент на КАБ и зборуваат за хетерогеноста на КВ-ризик кај пациентите со ДМ тип 2. Студиите покажале дека 15-30% од дијабетичарите имаат САС 0, што го намалува нивниот ризик. Се смета дека пациентите со ДМ тип 2 и помал КВ-ризик (САС 0), може да се постават на пониски дози статини и имаат добра интермедиерна прогноза (174-175).

Важно е да се напомене дека пациентите со САС 0АЕ имаат добра прогноза и ниска веројатност за НСН, но истиот скор не исклучува и присуство на меки нестабилни коронарни плаки кои се често причина за акутен коронарен синдром. Овие меки плаки можат да се детектираат при MSCT-ангиографска студија. Исто така неколку студии покажале дека околу 7-9% од пациентите со уреден МПС-наод имале САС >400АЕ, што укажува на добра прогноза на овие пациенти, но и од потреба на интензивен медикаментозен третман, со високи дози на статини и контрола на ризик фактори со цел регресија на коронарната атеросклероза (176-177). Докажана е асоцијацијата помеѓу прогресијата на САС и појавата на несакани КВ-настани. Во ретроспективна анализа на 1 153 пациенти следени од една до три години, пациентите кои имале миокарден инфаркт имале значајно поголема прогресија на САС. Студијата исто така покажала дека терапијата со статини довела до регресија на вредноста на САС (177).

Во нашето истражување 24 пациенти (48%) немаа знаци за коронарна атеросклероза - САС 0. Супклиничка атеросклероза со САС >0 е најдена кај 26 пациенти (52%). Шест пациенти (12%) имаа несигнификантен САС <10АЕ; 7 пациенти (14,0%) имаа лесно покачен САС (11-99АЕ); 5 пациенти (10%) имаа

умерено покачен САС (100-399АЕ) и 8 пациенти (16%) имаа екстензивна коронарна калцификација со САС (400-1000АЕ). Осум пациенти кои имаа високо покачен САС (САС>400АЕ), беа упатени на миокардна перфузиона сцинтиграфија за детекција на миокардна исхемија. Споредено со пациентите без коронарна атеросклероза, пациентите со коронарна атеросклероза беа постари, почесто хипертоничари, обезни и пушачи, имаа покачен ЛДЛ-холестерол, hs-CRP и зголемена с-ИМТ. Мултиваријантната логистичка регресиона анализа за независни предиктори за присуство на коронарна атеросклероза (САС >0) ги издвои возраста >70 години (OR 2,568; 95% CI) 1,05-5,92, p=0,026); ЛДЛ-холестеролот (OR 2,89, 95% CI: 1,131-5,921, p=0,052) и пушењето (OR 1,73, 95% CI: 1,21-3,238, p=0,041). Најдовме сигнификантна корелација помеѓу присуството на коронарна атеросклероза (САС>0) и hs-CRP (r=0,558, p=0,05), ЛДЛ-холестерол (r=0,613; p=0,01), БМИ (kg/m²) (r=0,638, p=0,01) и албуминиријата (r=0,51, p=0,01). Нашите резултати ја потврдуваат асоцираноста помеѓу коронарната атеросклероза и ризик факторите за КАБ.

6.2.3 Каротидна интима медија задебелување и коронарна атеросклероза

Каротидната интима медија задебелување (с-ИМТ) ја прикажува каротидната атеросклероза како нејзин сурогатен маркер. Нејзината корист е основана на нејзината можност за предикција на идни несакани КВ-настани. Lorenz и соработниците во нивната метаанализа на осум студии покажале дека релативниот ризик за миокарден инфаркт според возраст и пол изнесувал 1,26 (95% CI 1,21–1,30) и 1,32 за мозочен удар за секој единечен пораст на с-ИМТ (178). Иако с-ИМТ не дала предикција за идни НСН, била добар предиктор за цереброваскуларни настани. Naqvi во својата студија ја споредувал с-ИМТ со САС на кохорта од 6 698 индивидуи на возраст од 45-84 години во четири етнички групи вклучени во МЕСА-студијата. Ризикот за несакани КВ-настани се зголемил за 2,1 пати (95% CI 1,8–2,5) за секое зголемување на САС и за 1,3 пати (95% CI 1,1–1,4) кај пациентите со најголема с-ИМТ (179). Ризикот за КАБ се зголемил за 2,5 пати за секое единечно зголемување на САС и за 1,2 пати за секое единечно зголемување на с-ИМТ. Студијата покажала дека САС како маркер за коронарна атеросклероза е супериорен во однос на с-ИМТ за предикција на КВ-настани (ареа под крива 0,81 vs. 0,78). Друга студија покажала дека САС бил подобар предиктор за КАБ од с-ИМТ за секое единечно зголемување на нивните вредности (OR 8,0 vs. 1,7 соодветно) (180). с-ИМТ се покажала како подобар предиктор за несакани КВ-настани кај пациенти со коронарна микроваскуларна дисфункција во однос на САС (180). Во нашето истражување с-ИМТ не се покажа како независен предиктор за присуство на миокардна исхемија ниту НСН во мултиваријантната анализа. Најдена е сигнификантна корелација помеѓу с-ИМТ и ДМТ2, САС>0; ХТА; нон-ХДЛ холестерол и пушењето. Во нашето истражување каротидни плаки се најдени кај 32 пациенти (32,7%). Истите беа предиктори за присуство на миокардна исхемија и НСН. Каротидните плаки се докажани како предиктори за несакани срцеви настани во повеќе студии (179,180). Оваа асоцијација укажува на поврзаноста на

коронарните и екстракоронарни васкуларни промени и кумулативното влијание на ризик факторите врз развојот на атеросклероза во повеќе васкуларни корита.

6.2.4 Тераписки импликации од рана детекција на коронарна атеросклероза и миокардна исхемија кај асимптоматските пациенти со висок КВ-ризик

Целта на користењето на неинвазивните техники за проценка на васкуларните промени односно коронарна атеросклероза и функционалната значајност на КАБ е идентификација на дополнителни параметри кои би придонеле за промени во третманот и подобрување на прогнозата на пациентите во споредба со традиционалните ризик фактори. DIAD 2 студијата во која се следи прогресијата на исхемијата во тек на 3-годишно следење на пациентите од DIAD 1 студијата, наоѓа регресија на истата од 22% на 12% на контролната МПС-студија, под влијание на агресивен медикаментозен третман и контрола на ризик факторите. Дури 79% од пациентите од DIAD-студијата имале нормализирање на МПС-наодот (153,181). Овие резултати ја потврдуваат моќноста на терапијата со статини, АКЕ-инхибитори и контролата на ризик факторите. Оваа регресија на исхемијата настапила независно од иницијалната големина на перфузионите дефекти. Многубројни студии укажуваат дека големината на исхемијата директно корелира со појавата на НСН (182,183,184). Досегашните сознанија укажуваат дека инвазивниот третман со перкутани интервенции ја подобрува прогнозата кај пациентите со минимум умерена миокардна исхемија. Од друга страна, докажано е во повеќе студии и метаанализи дека уредниот МСП-наод укажува на добра прогноза со годишен ризик за несакани срцеви збиднувања <1% и индицира следење на пациентите со медикаментозен третман и контрола на ризик фактори (183). Иако во DIAD-студијата скринингот за КАБ немал прогностичко влијание, МПС-наодите ефектно ги стратифицирале пациентите во група со повисок ризик (умерени и тешки перфузиони дефекти) и пациенти со понизок ризик (лесни перфузиони испади и нормален МПС-наод) (181).

Во COURAGE студијата (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) која вклучила 2 287 пациенти без позната КАБ, стапката на несакани годишни срцеви настани изнесувала 5%, што индицира значаен резидуален ризик како во групата со интензивен медикаментозен третман, така и во групата третирани со перкутани интервенции (185). Студијата не нашла разлики во однос на несаканите КВ-збиднувања во групата третирана со медикаментозен и инвазивен третман. Супгрупа на 327 пациенти кај кои е направена МСП-студија покажала дека пациентите третирани со перкутани интервенции имале значајна редукција на регијата на миокардна исхемија (>5%) во однос на групата третирани со медикаментозен третман, иако истиот наод во период на следење во просек од 28 месеци немал прогностички импликации. CARDS студијата (Collaborative Atrovastatin Diabetes Study), која вклучила дијабетичари без позната КАБ, покажала дека и пациентите кои имале целни ЛДЛ-вредности, сè уште имале висок КВ-морталитет (186). Овие наоди сугерираат дека пациентите со ДМ тип 2 и покрај интензивниот третман базиран на препораки имаат резидуален умерен ризик за несакани срцеви збиднувања (1-2% годишно). Овој висок морталитет може да се должи во голема мера на тивка КАБ, која кај пациентите со дијабетес е често дифузна, повеќесадовна, со склоност кон компликации. Метаанализата на Nachamovitch на над

10 000 пациенти во кои КАБ била детектирана со МПС, покажала дека детекцијата и ревакуларизацијата на умерена и голема регија на миокардна исхемија (>10%) ја подобрила прогнозата во споредба со медикаментозниот третман. Оваа метаанализа била аргумент за детекција на исхемија како еден од критериумите за инвазивно иследување и ревакуларизација кај пациенти со суспектна и докажана КАБ, според последните европски препораки за ревакуларизација и третман на стабилна КАБ. Но, треба да се има предвид дека овие постари студии се изведени во период кога не бил застапен агресивниот медикаментозен третман, со кој би се споредила прогнозата на пациентите третирани со ревакуларизацијата и докажана миокардна исхемија.

Современиот третман на високо ризичните пациенти и пациентите со ДМ тип 2 без оглед на присуство на симптоми или позната КАБ, подразбира агресивен третман на сите ризик фактори и гликемијата. Резултатите од BARI 2D студијата во која се споредува медикаментозниот наспроти инвазивниот третман на 2 368 пациенти со ДМ тип 2 и стабилна КАБ, не нашле сигнификантна разлика во смртноста и мајорните КВ-несакани настани помеѓу двете групи на пациенти, освен кај пациентите третирани со аорто коронарна бајпас ревакуларизација (187). Студијата сугерира дека пациентите со ДМ тип 2 и екстензивна КАБ се оние кои имаат најголема корист од ревакуларизацијата. COURAGE и BARI 2D студиите имаат свои недостатоци. Во двете студии пациентите се рандомизирани по позната коронарна анатомија (по направена коронарографија), а детекцијата на миокардна исхемија не е земена како критериум за избор на третман. Се очекува големата проспективна двојно слепа рандомизирана студија ISHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches), чија цел е евалуација на користа на медикаментозниот наспроти инвазивниот третман на пациенти со суспектна или докажана стабилна КАБ кои имаат умерена или тешка миокардна исхемија, да даде одговор за улогата на умерената и тешка миокардна исхемија во прогнозата во зависност од добиениот третман.

Постојат лимитиран број на студии кои ја иследуваат улогата на САС и МПС заедно во детекција на тивка исхемија и прогноза (188). Wong во студија на 1 043 пациенти без позната КАБ (140 со ДМ тип 2), наоѓа дека САС под 100АЕ бил асоциран со отсуство на миокардна исхемија на МПС (189). Веројатноста за присуство на миокардна исхемија се зголемувала пропорционално со зголемување на вредноста на САС, односно екстензитетот на коронарната калцификација. Anand со студија на 510 асимптоматски дијабетичари утврдил исто така дека присуството на миокардна исхемија корелирало директно со вредноста на САС ($r\ 0,75$, $p<0,001$) (175). Во текот на следење од 18+/-5 месеци не се најдени НСН кај пациентите со САС под 10АЕ, споредено со 82% од НСН кои се појавиле кај пациентите со САС над 400АЕ. Екстензитетот на коронарниот калциумски скор и миокардната исхемија биле единствените предиктори за НСН (175).

Кај пациентите со умерен КВ-ризик САС дава можност за рекласификација на ризикот преку процена на присуство на атеросклероза. Акутните коронарни настани најчесто се случуваат кај пациенти со умерен КВ-ризик, со оглед дека оваа популација е најбројна, кај која генерално мерките за КВ-превенција и скрининг за КАБ, често не се соодветно применувани (190). Во студија која прави процена на КВ-ризик и прогноза, мултиваријабилната Cox регресиона анализа покажала дека САС >400АЕ и миокардната исхемија имале независна

дополнителна вредност по додавање на клиничките варијабли (глобалниот χ^2 се зголемил од 13 на 98 за срцева смрт и од 19 на 105 за сите несакани настани, $p < 0,0001$ за двете анализи) (192).

Резултатите од нашата студија укажуваат на добра двегодишна прогноза кај пациентите со уреден МПС-наод поставени на оптимален медикаментозен третман и ригорозна контрола на ризик факторите. Пациентите со присуство на умерена и тешка миокардна исхемија беа упатени на инвазивно иследување и последователна реваскуларизација според степенот на коронарната стеноза, паралелно со интензивен медикаментозен третман и контрола на ризик факторите и животните навики. Еден пациент со уреден МСП-наод беше хоспитализиран поради нестабилна ангина пекторис, што може да се објасни со присуство на балансирана миокардна хипоперфузија кај пациенти со повеќесадовна КАБ. Истиот е реваскуларизиран со поставени два стента на LAD и LCx. Останатите два пациенти хоспитализирани поради нестабилна ангина пекторис имаа претходна тешка исхемија и беа реваскуларизирани со стентирање на LAD и RCA. Истите имаа незначайна стеноза на LCx и LAD, кои многу веројатно биле нестабилни плаки кои довеле до акутен коронарен синдром и дополнително се перкутано реваскуларизирани.

6.3 Улога на hs-CRP во предикција на миокардна исхемија и прогноза кај пациенти со суспектна КАБ

Последнава деценија, анализирана е улогата на бројни биомаркери во КВ-ризик стратификација и прогноза. Идеалниот биомаркер за скрининг на КАБ треба да демонстрира квантитативна разлика помеѓу пациентите со и без присутна болест. Исто така треба да има предиктивна вредност докажана во проспективни студии и дополнителна корист над стандардните ризик фактори. Целта на неговата процена би требало да биде не само влијанието врз КВ-ризик, туку добивање на податок кој би го променил прагот на пред-тест ризикот и би влијаел на донесување на терапевска стратегија со позитивен однос ризик-корист. Најголемо внимание е поставено на hs-CRP, кој покажал од сите нив умерена асоцијација со КВ-заболувања.

Првото соопштение за С-реактивниот протеин како силен независен предиктор на миокарден инфаркт и мозочен удар кога е одреден со високо сензитивен есеј (hs-CRP), потекнува од Ridker од пред 20 години, еден од најголемите изучувачи, поборници и промотори на неговата клиничка примена (208). Ова откритие послужи како основа за потврда на хипотезата за инфламаторната генеза на атеротромботичниот процес. Од тогаш во многу големи популациски студии е потврдено неговото прогностичко значење за КВ морбидитет и морталитет, независно од предикцијата на ризик што ја даваат традиционалните ризик фактори, при што вредности $>3\text{mg/l}$ значително го зголемуваат ризикот. Врз основа на овие докази во 2003 го за прв пат се дадени и првите препораки за употреба на овој биомаркер како дополнителен маркер при глобалната предикција на кардиоваскуларниот ризик (209).

Улогата на инфламацијата во започнувањето и прогресијата на атеросклерозата е добро етаблирана (192). Атеросклерозата се смета за хронична инфламаторна состојба, во која оксидираните ЛДЛ холестерол

партикли имаат иницијална улога во активирањето на процесот. Од патофизиолошка гледна точка, сите стадиуми на атеросклерозата од иницијалната до руптура на плака се сметаат како инфламаторен одговор на повреда (193). CRP ја потпомага моноцитната адхезија и имиграција во васкуларниот ѕид, која е критична фаза во развојот на атеросклерозата. Дополнително овој биомаркер ја намалува вазореактивноста и доведува до ендотелна дисфункција. Ендотелната дисфункција тригерира каскада на настани кои го модулираат инфламаторниот одговор, доведувајќи до активација на леукоцити во крвниот ѕид, формирање на петнести клетки и развој на атеросклеротични лезии. Од големата лепеза на инфламаторни биомаркери кои се проучувани, hs-CRP побудил најголем интерес како потенцијален маркер во скринингот за КАБ, ризик рекласификација и прогноза (194).

Додавањето на hs-CRP кон Framingham ризик скорот довело до мало подобрување на ризик дискриминацијата, поради високата корелација на hs-CRP со ризик факторите веќе вклучени во моделот (195). Неговата долгорочна предиктивна вредност е многу веројатно рефлексивна на инфламаторниот процес асоциран со атеросклеротичниот ризик. Епидемиолошките студии, експерименталните истражувања и големите клинички студии не даваат конклузивни докази за улогата на рутинското тестирање на hs-CRP во ризик предикцијата како параметар за иницирање на терапија со статини. Статините имаат позитивно прогностичко влијание кај пациентите со и без покачени вредности на hs-CRP (196). hs-CRP е силен предиктор за КВ-морбидитет, првенствено при акутните коронарни настани причинети од акутна тромбоза. Постојат докази дека hs-CRP не е само маркер туку и активен медијатор на акцелерирачка васкуларна тромбоза.

hs-CRP е инволвиран во имунолошки процеси кои го тригерираат васкуларното ремоделирање и формирањето на атеросклеротичните плаки и е асоциран со зголемен КВ-ризик. Кај пациентите со ДМ тип 2 тумор некротизирачкиот фактор алфа (TNF-алфа), инсулинската резистенција, интерлеукин-6 и hs-CRP се во релација со гликемиската контрола и ендотелната дисфункција. Високите вредности на hs-CRP се асоцирани со напреднат стадиум на атеросклероза кај пациентите со ДМ тип 2, особено кај индивидуи со високи вредности на HbA1C. Постои јасна асоцијација помеѓу процесот на руптура на плака и ризикот за идни срцеви настани со инфламаторните биомаркери: зголемен hs-CRP, фибриноген, TNF-алфа кај пациенти со ДМ тип 2 (197).

Анализирајќи ги корелациите помеѓу hs-CRP и клиничките карактеристики на пациентите во нашата студија, најдена е сигнификантна корелација помеѓу hs-CRP и обезноста (БМИ > 30 kg/m²) (Pearsons r 0,68, p=0,001) и нон-ХДЛ холестеролот. Вредностите на hs-CRP значајно варираа во зависност од пушачкиот статус (p=0,01). Во просек актуелните пушачи имаа повисоки вредности на hs-CRP во споредба со поранешните пушачи и непушачите (2,45 +/- 0,3 вс. 1,91 +/- 0,2, p=0,01). Пациентите со хиперлипидемија имаа пониски вредности на hs-CRP во споредба со пациентите без хиперлипидемија (1,81 +/- 0,3 вс. 2,21 +/- 0,2), што веројатно се должи на агресивниот статински третман на пациентите со хиперлипидемија. Докажано е дека статините ги намалуваат вредностите на hs-CRP во крвта. Средните вредности на hs-CRP беа повисоки во

група на пациенти со висок КВ-ризик, дијабетичарите како и кај женската популација, што е слично на резултатите добиени до повеќе студии, кои исто така нашле асоцираност помеѓу hs-CRP, обезноста, дијабетесот и метаболичкиот синдром. Најдовме значајна разлика во средните вредности на овој параметар помеѓу пациентите со и без присутна миокардна исхемија, како и значајна корелација во средните вредности на hs-CRP кај пациентите со различна големина на миокардна исхемија (r 0,540, $p < 0,01$). Најдена е сигнификантна корелација помеѓу вредностите на hs-CRP и САС (r 0,501, $p < 0,01$). Овие наоди одат во прилог на докажаната улога на инфламацијата во развојот и присуството на атеросклерозата.

Пациентите со умерена и тешка миокардна исхемија имаа повисоки вредности на hs-CRP во споредба со пациентите со уреден МПС-наод или лесна исхемија. hs-CRP се покажа како независен предиктор за присуство на миокардна исхемија. Резултатите од нашата студија индицираат дека покачените вредности на hs-CRP кај асимптоматските пациенти со висок КВ-ризик може да бидат уште еден параметар во селекција на пациенти со зголемен ризик за присуство на миокардна исхемија, што дава можност за подобрување на селекцијата на пациенти за неинвазивно иследување. Во мултиваријабилната анализа која вклучи клинички параметри и hs-CRP, истиот не се покажа како независен предиктор на несакани срцеви збиднувања. Постојат мислења дека можеби степенот на инфламаторната активност и ендотелната дисфункција кај високо ризичните пациенти и пациентите со ДМ тип 2 е детерминанта која влијае на различната експресија и екстензитет на васкуларните промени кај оваа популација (198). Се смета дека инфламацијата игра улога на мост помеѓу метаболичкиот синдром и инсулинската резистенција и атеросклерозата. Асоцираност со покачени вредности на hs-CRP и присуство на миокардна исхемија е покажана во неколку студии (199-202).

И покрај сите горенаведени податоци од студии и клинички искуства, сеуште се дебатира за предиктивната вредност и дополнителното влијание на hs-CRP во КВ-ризик стратификација во однос на стандарните ризик фактори. Европските препораки за КВ-превенција укажуваат дека hs-CRP може да се користи само кај селектирана група на пациенти со умерен КВ-ризик и значајна фамилијарна предиспозиција за КАБ или постоење на останати нестандартни ризик фактори за КАБ (190). Вредноста на hs-CRP $> 3\text{mg/l}$ е независно асоцирана со 60% зголемување на инциденцата на КАБ во споредба со вредностите $< 1\text{mg/l}$ (RR 1,60; 95% CI 1,43-1,78) и по вклучувањето на сите ризик варијабли од Framingham ризик моделот (203). Пациентите со метаболички синдром, дијабетес, обезност и инсулинска резистенција имаат зголемени вредности на hs-CRP. Emerging risk factor Collaboration (ERFC) нашле асоцијација помеѓу зголемените вредности на hs-CRP, КВ ризик фактори и васкуларниот ризик кај 160 309 индивидуи од 54 проспективни студии (204). Кај 27 769 пациенти кои имале фатален или нефатален настан, hs-CRP концентрацијата била еднакво асоцирана со зголемен ризик и за исхемичен срцев настан (RR: 1,68; 95% CI: 1,59 to 1,78), мозочен удар (RR: 1,46; 95% CI: 1,32 to 1,61), смрт од васкуларни (RR: 1,82; 95% CI: 1,66 to 2,00) и невакуларни причини, како канцер, хронична белодробна болест и повреда (RR: 1,55; 95% CI: 1,46 to 1,66). Покачените вредности на hs-CRP биле асоцирани и со бројни други инфламаторни маркери, вклучувајќи фибриноген, ниво на леукоцити и седиментација на еритроцити (204).

Конфликтни се податоците за независната улога на hs-CRP за предикција на прв несакан КВ-настан (205-206). Иако некои студии покажале лесно подобрување на предиктивната вредност, други пак не нашле независна вредност на додавањето на hs-CRP кон конвенционалните ризик фактори за КАБ. МЕСА-студијата на 1 330 пациенти со умерен КВ-ризик покажала дека помеѓу различните нови лабораториски и визуализациони маркери-САС, каротидната интима медија задебелување, глуждно-надлактиот индекс, вазодилатацијата индуцирана од брахијален проток, hs-CRP и фамилијарната историја за КАД биле најзначајно асоцирани со НСН (hazard ratio [HR]: 2,60; 95% CI: 1,94 to 3,50; $p < 0,01$). Истите параметри биле подобри предиктори за КВ-ризик во однос на Framingham скорот (AUC improved from 0,623 to 0,784) in at-risk individuals). Од сите горе наведени параметри, hs-CRP имал најмала статистичка значајност за предикција на КВ ризик (HR: 1,28; 95% CI: 1,00 to 1,64; $p = 0,05$) (207).

Ниските вредности на hs-CRP кај пациенти со висок КВ-ризик, не го намалуваат значајно КВ-ризикот, поради ниската сензитивност и ниската негативна предиктивна вредност (208). Исто така употребата на вредностите на hs-CRP не придонела за значајна промена во терапискиот пристап кај оваа популација. Голем тераписки предизвик се пациентите со умерен КВ-ризик, кај кои hs-CRP може да се користи како прогностички параметар кај индивидуи со фамилијарна предиспозиција или постоење на зголемени вредности на некој невообичаен ризик фактор. Rotterdam и MESA-студиите компарирале неколку лабораториски и неинвазивни визуализациони параметри и демонстрирале дека индексот на рекласификација на ризик (net reclassification index-NRI) изнесувал 2,5% и 7,9% при додавање на hs-CRP во споредба со 19,3% и 65,9% кога е додаден САС кон Framingham ризик моделот (207,209). Засега не постои рандомизирана студија која би потврдила дека интензивирањето на терапијата со статини со или без познати вредности на hs-CRP го менува клиничкиот исход.

Во нашата студија hs-CRP корелираше со тежината на исхемијата, но не се покажа како прогностички значаен серумски биомаркер кај асимптоматски пациенти со умерен и висок КВ-ризик. Пациентите со тешка миокардна исхемија имаа просечно повисоки вредности на hs-CRP во споредба со пациентите со лесна исхемија и уреден МПС-наод. Ова го потврдува влијанието на hs-CRP во активниот процес на исхемично загрозиениот миокард преку влијание на воспалителната компонента и ендотелната дисфункција. Иако постојат бројни студии во кои hs-CRP бил сигнификантно асоциран со сите НСН кај пациенти со КАБ, истиот не се покажал како тераписка цел која ја менува прогнозата кај овие пациенти. Европските препораки за третман на стабилна КАБ и КВ превенција не го препорачуваат како параметар потребен за стандардно иследување.

Додавањето на hs-CRP во Reynolds ризик скорот, кој покрај традиционалните ризик фактори дополнително ги вклучува фамилијарната анамнеза и нивото на hs-CRP, доведува до рекласификација на речиси 50% од испитаниците во групите претходно проценети со 5-10% и 10-20% 10-годишен ризик. Reynolds ризик скорот значително ја подобрил предикцијата на КВ-ризик помеѓу популација на жени со 5%-10% 10-годишен ризик за КВ-настани проценет со Framingham скорот (multiethnic Women's Health Initiative), изведена на популација над 3 500 жени (211).

Потполна етаблираност на овој биомаркер во рутинската клиничка пракса и покрај сите досегашни докази сеуште нема. Оние што го спорат неговото значење главно се потпираат на резултатите од неколку студии, како Framingham Offspring study, PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) и Dallas Heart Study, каде што hs-CRP дал скромни или незначителни дополнителни информации во предикција на ризикот споредено со познатите ризик фактори (212,213). Во студија на Мајсторов и соработниците, на пациенти со суспектна и докажана КАБ, вредностите на hs-CRP биле пониски кај пациентите со нормална МПС-студија во однос на пациентите со патолошки МПС-наод (202). Во друга студија на Masood и колегите нашле сигнификантна корелација помеѓу вредностите на hs-CRP и коронарниот Генсини скор, кој го изразува екстензитетот на КАБ (215). Спротивно на овие студии, во неколку други истражувања не е најдена асоцијација помеѓу hs-CRP и екстензитетот на КАБ. Geluk и соработниците, наоѓаат сигнификантна корелација помеѓу зголемените вредности на hs-CRP и дијабетесот, хипертензијата и позитивната фамилијарна историја за КАБ (216).

6.4 Прогностичко значење на перфузионите и функционални параметри добиени од миокардната перфузиона сцинтиграфија

6.4.1 Прогностичко значење на нормален сцинтигравски наод

Една од примарните цели на миокардната перфузиона сцинтиграфија е прогностичката евалуација, како најчесто користена метода во нуклеарната кардиологија. Целокупната процена на пациентите со суспектна КАБ бара не подразбира само откривање на хемодинамски значајна коронарна стеноза, туку и евалуација на идниот ризик од несакани срцеви збиднувања.

Познавањето на ризикот е потребно за донесување клинички одлука, дали е потребно пациентот да се упати на понатамошно инвазивно иследување и колкава е итноста со таквиот третман. МПС е добро етаблирана метода за процена на ризикот од несакани срцеви збиднувања, а најчесто користени обележја во таа насока долго време беа перфузионите параметри. Со воведувањето на функционалната студија во сцинтигравските иследувањата се доби можност да се вклучат и функционалните параметри во процената на разните видови кардиоваскуларен ризик.

Во нашата студија покрај параметрите на глобална ЛК-функција беа вклучени и параметрите на регионалната ЛК-функција, што овозможи едновремено да се процени прогностичкото значење на сите информации добиени со методата. Покрај тоа, беа вклучени и серумскиот биомаркер hs-CRP, вредностите на плазма-липидните фракции, албуминуријата, како и параметрите од каротидната ултрасонографија, коронарниот калциумски скор и ехокардиографијата со нивната потенцијална предиктивна моќ и истите беа напоредно анализирани со МПС-обележјата, што е уште една специфичност на истражувањето.

Познато е дека нормалниот МПС-резултат има висока негативна предиктивна моќ на несакани срцеви збиднувања и индицира добра прогноза во период до 3 години, кај пациентите со суспектна или докажана КАБ (217). Негативната предиктивна вредност на уредниот МПС-резултат во нашата студија изнесуваше 97,9%, што корелира со резултатите од литературата за пациенти со ДМТ2 без позната КАБ. Во нашата студија кумулативно само кај еден пациент со уредна МПС (1,4%) од 68 кај кои е направена во текот на следењето настапи меко несакано КВ-збиднување (нестабилна ангина пекторис со миокардна ревакуларизација), наспроти 2 (7,4%) во групата со патолошка МПС, при што ризикот за појава на НСН за пациентите во групата со висок КВ-ризик и присутна миокардна исхемија беше значајно повисок и изнесуваше 7,06 за период од 20+/-4 месечно следење. Соx-овиот мултиваријантен регресионен модел со forward-stepwise постапка, како независен предиктор за сите НСН ја издвои тежината на исхемијата изразена преку СДС и патолошкиот МПС-скен (ССС>0) како скенографски обележја. СДС го зголемува ризикот за НСН за 9,3 пати (HR 9,317), (95%CI: 1,445-23,890; p=0,000). Ваквите резултати овозможуваат јасна ризик стратификација на пациенти во група со ниска и група со висока веројатност за појава на НСН. Нашите резултати корелираат со податоците добиени од прогностичките МПС-студии, кои укажуваат на добра прогноза на пациентите во текот на двегодишно следење кај индивидуите со уреден МПС-наод и покрај високиот КВ-ризик (218,219,220). Но, и покрај добрата интермедијарна прогноза, пациентите со дијабетес и уреден МПС-наод имаат зголемен ризик од НСН во однос на пациентите без дијабетес. Во литературата инциденцата на НСН кај пациенти со ДМТ2 и уреден МПС-наод изнесува од 1,3-2,9% годишно(221). Нашата студија не регистрира тврди несакани КВ-збиднувања (срцева смрт, фатален миокарден инфаркт или фатален мозочен удар) во периодот на следење.

Табела 101. Прогностичко значење на нормални и умерено до високо ризични МПС-наоди во процена на годишната стапка на срцева смрт и нефатален миокарден инфаркт (Преземено од Shaw LJ, et al. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT . J Nucl Card 2004; 11; 171-85)

Year	Author	n	Agent	Average follow-up (y)	Annual event rate	High risk	Low risk
2003	Elhendy ⁷²	327	MIBI	7.0	3.8	6.9	—
2003	Patel ⁷³	174	MIBI	3.5	2.0	4.3	0.9
2003	Zellweger ⁷⁴	356	Tl-201/MIBI	4.0	4.7	17.3	4.3
2003	Berman ⁷⁵	6,173	Tl-201/MIBI	2.3	1.0	4.6	0.6
	Nondiabetic						
	Diabetic					7.4	2.2
2002	Hachamovitch ⁷⁶	10,627	Tl-201/MIBI	1.9	0.7	6.7	0.7
2003	Schinkel ⁷⁷	648	Tetro	4.0	4.3	14.9	1.0
2003	Elhendy ⁷⁸	224	MIBI	7.0	3.5	7.3	—
2003	Acampa ⁷⁹	206	MIBI	3.1	3.8	5.8	1.0
2002	Schinkel ⁸⁰	528	MIBI	8.0	1.6	3.4	1.2
2002	De Lorenzo ⁸¹	108	MIBI	3.0	6.3	10.3	1.0
2002	Bravo ⁸²	150	Tl-201	4.3	20.0	14.7	3.0
2002	Schinkel ⁸³	721	Tetro	3.1	2.8	5.1	1.0
2002	Feola ⁸⁴	82	Tl-201	2.3	3.0	11.9	0.0
2003	Hachamovitch ⁸⁵	3,058	Tl-201/MIBI	18.0	1.4	3.9	0.4
2002	GROUTARS ⁸⁶	597	Tetro	2.0	3.9	5.3	0.7
2001	Calnon ⁸⁷	308	MIBI	1.8	5.8	10.0	2.3
2001	Galassi ⁸⁷	459	Tetro	3.2	2.5	10.7	0.9
2001	Cottin ⁸⁸	152	Tl-201	3.3	3.2	8.4	0.9
2001	Diaz ⁵⁰	7,163	Tl-201	6.7	1.8	3.6	1.3
2000	Shaw ⁵³	8,411	MIBI/Tl-201	2.5	1.2	5.0	0.5

Во голема метаанализа од 24 студии на 14 918 пациенти, Navare и соработниците ги компарирале фармаколошкиот стрес и коронарниот стрес-тест во ризик стратификацијата на пациенти со позната КАБ или под сомнение за КАБ и утврдиле дека иако и кај двете групи нормалниот скен е асоциран со ниска стапка на несакани срцеви настани, постојат сигнификантни разлики. Имено, нормална МПС со фармаколошки стрес имала 1,78% годишна стапка на мајорни НСН наспроти 0,65% кога е користен коронарниот стрес-тест како метод на оптоварување, што се објаснува со почестото присуство на лоши прогностички фактори кај пациентите подложени на фармаколошки тест (222). Ова е група на пациенти кои почесто имаат намален функционален капацитет и не можат соодветно да бидат оптоварени по тредмил лента. Во друга метаанализа се наведува уште пониска годишна стапка од 0,45% за тврди несакани срцеви збиднувања при нормален скен (223).

Покрај видот на оптоварувањето, присуството на бројни други фактори влијае на распределба на пациентите во клинички високо ризична група, како на пример присуство на дијабетес, напредната возраст, нарушена левокоморна функција при оптоварување, исхемични ЕКГ-промени во тек на фармаколошкооптоварување, присуство на ХБИ и слично (224). Кај оваа клинички ризична група, нормалната МПС-студија е поврзана со повисока стапка на срцеви збиднувања и постои тенденција кон намалување на т.н „гарантен период“ на нормалниот скенски наод („warranty period“ of normal study), односно и покрај утврдената уредна МПС-студија високо ризичните пациенти влегуваат во групата со интермедијарен ризик според МПС-наодот, иако краткорочно гледано ризикот е сепак низок (225). Nachamovitch при средно следење од 665 дена на 7 376 пациенти со нормална МПС (оптоварени со КСТ или аденозин), соопштува за сигнификантни разлики во стапката на тврди срцеви збиднувања помеѓу пациенти без и пациенти со потврдена КАБ (0,4% вс. 1,4% годишно), со највисока стапка кај жени со дијабетес (1,8% годишно) (226). Ова уште еднаш ја потврдува потребата од индивидуалната процена на ризикот за НСН, при што инкорпорирањето на сите анамнестички, клинички и податоци добиени во тек на оптоварувањето со наодот од МПС ја дава целокупна слика на крајниот ризик за секој индивидуален пациент.

Нормалната МПС предвидува и ниска стапка на меки срцеви збиднувања (реваскуларизација и појава на срцева слабост). Во нашата студија регистрирани се 15 меки несакани срцеви настани (реваскуларизација) и 3 тврди несакани кардиоваскуларни настани (акутен коронарен синдром во форма на нестабилна ангина пекторис). Со зголемување на перфузионите абнормалности (ССС), растеше и ризикот за сите НСН, па така вредноста на $ССС > 13$ го зголеми ризикот за 5,12 пати споредено со $ССС 0-3$, процентот на исхемија помеѓу 10-19% (умерена исхемија) за 4,75 пати, а присуството на тешка исхемија ($> 20\%$) за 7,31 пати.

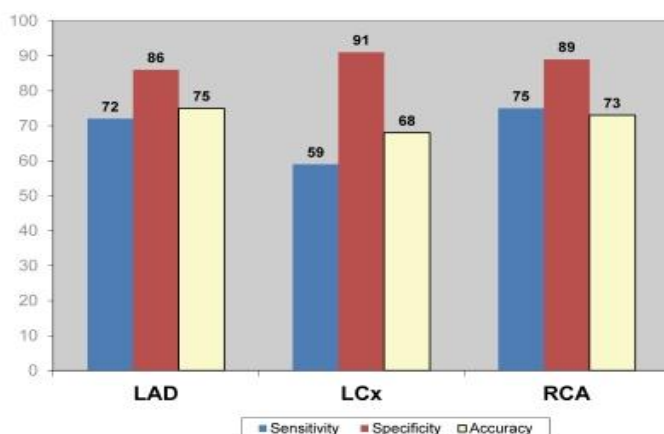
Моќната негативна предиктивна вредност на нормалната МПС-студија заслужува особено внимание ако се знае дека од природата на коронарната артериска болест општо познато е дека најголемиот број на акутни коронарни тромбози настануваат на нестабилните коронарни плаки, кои се карактеризираат со лесна или сосема незабележителна коронарна стеноза. Таа,

пак, најчесто не може да се открие ниту ангиографски, ниту пак со МПС-студија. Едно од можните објаснувања зошто МПС и покрај тоа е многу ефикасна метода во предикција на идниот кардиоваскуларен ризик е лимитираната перфузиона резерва во присуство на КАБ. Таа е условена од ендотелната дисфункција како индиректен знак за нестабилноста на плаката. Второ можно објаснување е дека пациентите со несигнификантни стенози, кои имаат екстензивни плаки, често имаат на други локации на коронарните садови потешки, хемодинамски релевантни стенози, кои може да се детектираат со МПС-студија.

6.4.2 Дијагностичко и прогностичко значење на патолошки МПС-наод

Коронарната ангиографија е златниот стандард за дијагноза на КАБ, но е инвазивна процедура која носи ризик од компликации. Податоците од литературата укажуваат дека околу 20-40% од сите дијагностички коронарографии завршуваат без интервенција, со уредни наоди или исклучуваат сигнификантна КАБ. МПС е добро етаблирана неинвазивна метода за дијагноза и прогноза на пациенти со суспектна КАБ. Методата има сензитивност за дијагноза на КАБ околу 85%-90%, специфичност од 89%, негативна предиктивна вредност од 91% и точност од 92% (227). Дијагностичката моќ за детекција на КАБ по коронарни крвни садови е прикажана на графикон 29. Методата има повисока дијагностичка моќ кај пациенти со повеќесадовна КАБ, а истата е пониска кај пациенти со едносадовна КАБ, особено при локација на левата циркумфлексна артерија, во услови на ниско ниво на оптоварување, присуство на артефакти и претходна терапија со бета-блокатори.

Графикон 29. Сензитивност, специфичност и точност на миокардната перфузиона сцинтиграфија за детекција на КАБ според васкуларни територии. Преземено од Go V, Bhatt MR, Hendel RC.et all. J Nucl Med. 2004 May; 45(5):912-21.



Миокардната перфузиона сцинтиграфија има централна улога во ризик стратификацијата на пациенти со суспектна или позната КАБ, за која како неинвазивна визуализациона метода постојат најголем број студии. Ризик стратификацијата има особено значење во оптимизацијата и избор на третман, предикција на прогноза и заштеда од непотребни скапи иследувања. Нејзината

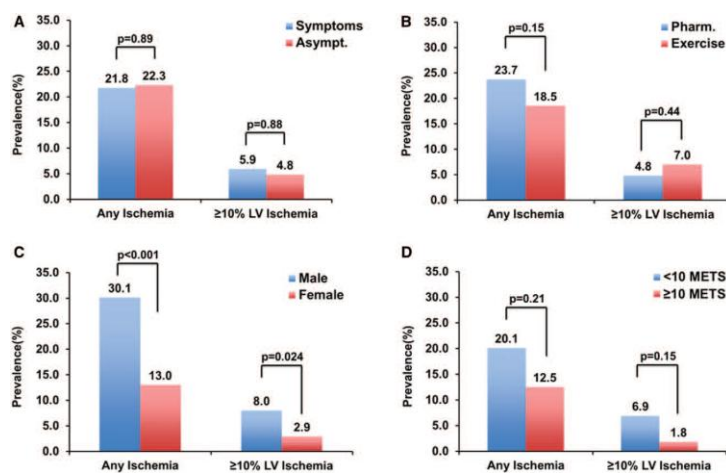
апликативна вредност е во т.н. ризик или настан базирана стратегија во процена на болните со суспектна или позната КАБ (228). Последователната анализа на клинички, функционални и скенографски информации има за цел да ја идентификува популацијата со низок ризик од несакани срцеви збиднувања, кои не бараат понатамошна евалуација и изискуваат медикаментозен третман, наспроти пациентите со умерен и висок ризик кои се кандидати за реваскуларизација за намалување на нивниот ризик. Методата овозможува спроведување на индивидуален тераписки и прогностички пристап кон секој пациент.

Пациентите со абнормален МПС-наод докажано имаат почеста појава на НСЗ. Многубројни студии ја покажаа директната корелација помеѓу тежината на миокардната исхемија и појавата на несакани КВ-настани, а со тоа и лошата прогноза (229,230). Уредниот МПС-наод исто така превенира употреба на непотребен инвазивен третман на пациентите со суспектна КАБ, што доведува до заштеда на медицински трошоци и намалување на здравствени ризици. Присуството на минимум умерена миокардна исхемија, која опфаќа над 10% од миокардот на ЛК, базирано на резултати од повеќе студии и најновите европски препораки за третман на стабилна КАБ и миокарна реваскуларизација, индицира инвазивно лекување на пациентот (231). Дилемите сè уште постојат во однос на прогностичкото значење на реваскуларизацијата во однос на оптималниот медикаментозен третман кај пациенти со минимум умерена миокардна исхемија во ера на софистицирани интервентни процедури, интензивен медикаментозен третман и контрола на ризик факторите.

Во нашата студија лесна миокардна исхемија е најдена кај 11 пациенти (40,7%), умерена исхемија кај 10 пациенти (37,0%), додека тешка миокардна исхемија беше присутна кај 6 пациенти (22,2%). Фиксен перфузионен испад имаа 3 пациенти (6,6%). Пациентите со умерена и тешка исхемија имаа повисок ССС и СДС скор во однос на пациентите со лесна исхемија и уреден наод ($6+/-2$ vs. $15+/-3$ и $3+/-1$ vs. $9+/-2$ соодветно) (табела 29). Испитаниците со патолошки МПС-наод, односно со присуство на умерена и тешка миокардна исхемија имаа значајно повеќе несакани исхемични настани во однос на пациентите со уреден МПС-наод (7,4% vs. 2,1%, $p<0,000$). Од испитаните параметри добиени од МПС, перфузионите обележја беа значајно асоцирани со појава на несакани КВ-настани, особено оние кои се однесуваат на постоење на миокардна исхемија (ССС и СДС), како и присуство на самата исхемија како категориско обележје. Најголемо прогностично значење имаше тежината и екстензитетот на исхемијата изразени преку перфузионите скорови (ССС, СРС, СДС), вкупниот перфузионен дефект и бројот на исхемични сегменти. Со зголемување на перфузионите абнормалности (ССС) растеше и ризикот за сите НСН, па така вредноста на $ССС>13$ го зголеми ризикот за 5,12 пати споредено со пациентите со уреден МПС-наод, процентот на исхемија помеѓу 10-19% (умерена исхемија) за 4,75 пати, а присуството на тешка исхемија ($>20\%$) за 7,31 пати. Истовремено, со зголемување на перфузионите абнормалности изразени преку ССС како мерило за екстензивноста и тежината на перфузионите испади по стрес, како и со зголемување на вредноста на СДС како одраз на тежината на миокардната исхемија се намалувааше периодот на преживување ослободен од реваскуларизација, како што е прикажано на Kaplan-Meierovite криви во резултатите од студијата. Мултиваријабилната постапна (forward stepwise)

регресиона анализа како независни сигнификантни предиктори за умерена и тешка миокардна исхемија ги издвои дијабетесот во траење од 5-10 години, ЛДЛ-холестеролот и пушењето. Зголемувањето на вредноста на ЛДЛ-холестеролот за единечна вредност (mmol/l) за 5,4 пати значајно ја зголемува веројатноста за присуство на миокардна исхемија ($p < 0,000$). Присуството на дијабетес тип 2 во траење од 5 до 10 години го зголеми ризикот за појава на миокардна исхемија за 6,932 пати ($p < 0,000$).

Во еден голем преглед на резултати од 39 студии, кои вклучиле вкупно 69 655 пациенти, јасно е демонстрирано различното прогностичко значење на МПС помеѓу пациентите со ниско ризичен и високо ризичен скен врз основа на перфузионите карактеристики следени во период од 2 до 4 години (232). Средната стапка на срцева смрт или нефатален миокарден инфаркт за високоризичната група изнесувала 5,9%, наспроти 0,85% за пациентите со нормален МПС-наод.



Графикон 30. Преваленца на умерена миокардна исхемија во зависност од (А) присуство на симптоми; (Б) тип на оптоварување; (С) пол и (Д) ниво на постигнато оптоварување. Преземено од Jamieson M. Bourque, Chetan A. Patel et al, Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6:466-

Дефинирањето на тоа што претставува високо ризичен скен не е едноставно бидејќи тој во себе вклучува повеќе карактеристики. Се почнува од перфузионите, преку функционалните па до карактеристики кои не се поврзани директно со перфузијата, но имаат дијагностичко и прогностичко значење (како на пр. односот бели дробови/срце, присуство на транзитрна исхемична дилатација на ЛК, пад на ЛКЕФ $< 40\%$ при оптоварување, кои се често асоцирани со повеќесадовна КАБ). Од перфузионите обележја во повеќето публикации високоризичниот скен вклучува присуство на умерено до тешко перфузионо нарушување, перфузиони промени кои зафаќаат повеќе васкуларни територии или сумиран стрес скор (ССС) кој е над 8 (231).

Студиите покажале дека прогностичката вредност на МПС е еднаква кај пациенти со и без симптоми за КАБ. Утврдено е дека прогнозата е директно детерминирана од тежината и екстензитетот на исхемичните промени и ЛК-функција, а не од симптоматскиот статус. Според Асапра и сор. бројот на реверзибилни перфузиони дефекти е најмоќното обележје кое го детерминира ризикот од миокарден инфаркт, додека бројот на фиксни перфузиони испади, како одраз на миокардна некроза или невијабилен миокард го детерминира ризикот за ненадејна срцева смрт (231). Во истата студија, ниту бројот на

засегнати крвни садови, ниту присуството на СТ-сегмент ЕКГ-промени при оптоварување не дале дополнителни прогностички информации.

Докажана е супериорноста на МПС во однос на клиничките фактори и клиничката ризик стратификација за предикција на КВ-ризик. Студија на 12 000 пациенти, како обележја во прогноза на ризикот за идни несакани КВ-настани ги детерминира бројот, големината и локацијата на перфузионите дефекти (232). Nachamovitch покажал дека пациентите со лесен перфузионен испад имаат добра прогноза, независно од користената терапија, за разлика од пациентите со умерен или голем перфузионен испад, кои имаат подобар исход доколку се подложат на ревакуларизација (233). Сумираниот стрес скор (ССС) во себе ги содржи и двата типа на перфузиони промени, поради што дава избалансиран пристап во предикцијата на исхемични збиднувања и срцева смрт. Сумираниот диференцијален скор, кој е одраз на тежината на исхемијата, доминантно укажува на ризикот од исхемични несакани настани и користа од ревакуларизацијата. Во нашата студија и двата параметри беа добри предиктори на ризикот за ревакуларизација, како и ризикот за појава на сите несакани КВ-настани (ревакуларизација и акутен коронарен синдром). Сумираниот рест скор (СРС) како одраз на фиксниот дефект кореспондира со зоната на секела од миокарден инфаркт. Во нашата студија фиксни дефекти суспектни за секвела од прележан тивок миокарден инфаркт, а кои не се должат на артефакти имаа 3 пациенти (5%), кои во периодот на следење немаа несакани КВ-настани. Овој процент корелира со процентот на застапеност на тивки миокардни инфаркти кај пациентите со дијабетес опишан во литературата (4-17,5%) (234,239). Поради малиот број на пациенти со фиксни перфузиони испади, не е правена анализа на предиктори за присуство на истите. Еден пациент имаше ЕКГ-промени во мир (Q запци), како и хипокинезија на МПС-студиите во мир. Преваленцата на тивок миокарден инфаркт кај пациентите со дијабетес варира зависно од вклучувачките критериуми во студиите како пол, возраст, времетраење на дијабетесот, присуство на метаболички, КВ или нефролошки компликации, како и методите кои се користени за дефинирање на тивок миокарден инфаркт, со што се усложнува директната компарација на резултатите од студиите.

6.4.3 Прогностичко значење на глобалните левокоморни функционални параметри

Со цел добивање на параметри за глобалната и регионална левокоморна функција, изведувањето на МПС подразбира примена на ЕКГ аквирирана студија или gated-SPECT техника. Дополнувањето на перфузионите со функционалните параметри овозможува понатамошно, дополнително стратифицирање на ризикот за НСН кај пациентите со сомнение за КАБ. Резултатите од повеќе студии покажаа дека функционалната евалуација со gated-SPECT е особено важна во предикција на тврдите НСН, пред се срцевата смрт.

Во повеќе студии иметаанализи на над 5400 пациенти, утврдено е дека ЛКЕФ и крајно-систолиот волумен биле единствените независни предиктори на тврдите НСН (срцева смрт и миокарден инфаркт), а перфузионите варијабли се

значајни предиктори за меките збиднувања, односно ревакуларизацијата како краен исход (235). Во студија на пациенти со различен степен на значајна перфузиони абнормалности, постоењето на ЛКЕФ по стрес помала од 45% или крајно-систолен волумен поголем од 70мл драматично ја влошило стапката на срцева смрт во текот на следењето. Интересно е дека групата со ЛКЕФ <45% со помош на крајно-систолен волумен можела да биде понатаму стратифицирана за ризикот од срцева смрт. Истите автори во поголема студија на околу 2 700 пациенти, ги иследуваа поединечно предикторите на срцева смрт и нефатален миокарден инфаркт (238). Како најмоќен предиктор на срцева смрт се јавила ЛКЕФ по стрес, додека степенот на исхемија изразен преку СДС бил најдобар предиктор на миокарден инфаркт. Интегрирањето на податоците за степенот на стрес индуцираната исхемија со ЛКЕФ по оптоварување довело до клинички важна стратификација на пациентите во групи со низок, среден и висок ризик за срцева смрт. Врз основа на подобрената ризик стратификација, пациентите со лесен до умерен степен на исхемија понатаму биле поделени во група со нормална ЛК-функција кои имале низок ризик за срцева смрт и кај кои понатаму било предложено медикаментозно лекување и на група со умерено редуцирана ЕФ (30-50%) кои имале умерен годишен ризик за НСЗ (1-3%), кај кои понатаму би се советуваа ревакуларизација. Пациентите со ниска ЛКЕФ (<30%) без оглед на перфузионите карактеристики имаат висок ризик за срцева смрт (>3% годишно). Идентификацијата на каков било степен на исхемија кај оваа популација налага инвазивно иследување со цел изведување на миокардна ревакуларизација (241).

Во нашето испитување при анализата на појава на сите несакани срцеви настани (ревакуларизација и акутен коронарен синдром), асоцираност со функционалните ЛК-параметри покажаа следните варијабли: ЛК ежекциона фракција по стрес (значајна асоцираност) и крајно-систолен волумен по стрес (умерена асоцираност). Падот на ЛКЕФ при оптоварување укажува на нарушена инотропна миокардна резерва како последица на позначајна миокардна исхемија. Нашите наоди корелираат со прогностичкото значење на овие функционални параметри опишани во повеќе студии (236,237). Во нашата студија имавме појава на 3 хоспитализации поради нестабилна ангина пекторис во периодот на следење. Нашето иследување не регистрира појава на срцева слабост, миокарден инфаркт и срцева смрт. Ова укажува дека пациентите со умерен и висок КВ-ризик со суспектна КАБ кои имаат нормална левокоморна функција во мир и сочувана инотропна резерва имаат добра двегодишна прогноза по однос на преживувањето, без оглед на присуството на миокардна исхемија.

Од функционалните обележја најголема поврзаност со ризикот за појава на сите НСН покажа разликата во ЛКЕФ во мир и при оптоварување (Δ ЕФ), разликата во ЕСВ во мир и при оптоварување (Δ ЕСВ) и разликата во индексот на сидна кинетика во мир и по оптоварување (Δ WMI). Пациентите со наод на миокардна исхемија имаа значајно повисоки вредности на крајно-систолените и дијастолни волумени при оптоварување, како и пониска ЛК ЕФ при оптоварување во споредба со пациентите кои имаа уредни МПС-наоди, што укажува на нарушена инотропна резерва и нарушена левокоморна функција при напор под влијание на миокардната хипоерфузија. При засебна анализа на предикција за ревакуларизација како крајна точка на следење, се доби многу

појасна слика за врската помеѓу глобалните функционални обележја и видот на ризикот. Имено, ниту едно од овие обележја не беше асоцирано со реваскуларизација, за која доминантна независна улога имаа перфузионите параметри, како што е претходно наведено.

Слично на нашите резултати, неколку студии го издвоиле крајно-систолниот волумен по стрес како најдобар предиктор на срцеви збиднувања во униваријантната анализа. Други значајни функционални параметри биле крајно-систолниот и крајно-дијастолниот волумен во мир, крајно-дијастолен волумен по стрес и ЛКЕФ по стрес. Независни предиктори на тврдите збиднувања во мултиваријантната анализа биле крајно-систолниот волумен по стрес и ЛКЕФ по стрес (238).

Прогностичката моќ на функционалните МПС студии е иследувана во студија на пациенти на >75-годишна возраст во која е докажано дека ЛКЕФ по оптоварување и во мир биле најзначајни предиктори на вкупниот морталитет (240). Испитувајќи ја популацијата на пациенти со умерен КВ-ризик и хипертензија, Bigi во својата студија наоѓа дека во присуство на нормална перфузија, стапката на срцеви збиднувања била ниска независно од вредноста на крајно-систолниот волумен по стрес. Во случај на умерени до тешки перфузиони испади, вредностите на крајно-систолниот волумен >74мл ги идентификувале субјектите со несакано КВ-збиднување. Овој параметер бил значајно поврзан со појава на срцева смрт (241).

Функционалните сцинтиграфски обележја не само што ги дополнуваат перфузионите обележја, туку тие се јавуваат и како предиктори на срцева смрт и со тоа помагаат да се зголеми прецизноста на стратифицирањето на пациентите во различни нивоа на ризик за срцеви збиднувања. Кога ЛКЕФ по стрес е ниска или се бележи над >5% во однос на ЛКЕФ во мир (нарушена интортопна резерва), тој податок укажува на иреверзибилно оштетен миокард и за исхемично загрозен миокард, со што ЛКЕФ при оптоварување се јавува како сигнификантно посилен предиктор на идните срцеви збиднувања отколку ЛКЕФ во мирување.

6.4.4 Прогностичко значење на левокоморните регионалните функционални параметри

Параметрите кои се доиваат од глобалната левокоморна функција, особено оние добиени по стрес, не секогаш се доволно сензитивни за да можат да идентификуваат состојба на пролонгирана миокардна дисфункција настаната по стрес индуцирана исхемија, позната како миокардно зашеметување. Со помош на ехокардиографијата утврдено е дека оваа регионална систолна дисфункција може да перзистира од 30 до 240 минути по оптоварувањето, но најчесто исчезнува по првите 30 до 60 минути откако ќе заврши оптоварувањето. Поради тоа, функционалната студија добиена со ЕКФ аквизиција по стрес има потенцијал да го прикаже овој феномен. Целта е скенирањето да започне што порано по студијата со оптоварување по тредмил лента или еден час по фармаколошко оптоварување. Студиите рокажале дека пациентите со стрес-

индуцирана исхемија често пати имале пад на ЛКЕФ по стрес за повеќе од 5%, со истовремена појава на нови абнормалности во сидното движење, што било индикативно за постисхемично зашеметување (242). Постојат податоци дека појавата на нови промени во сидното движење по стрес во регион на миокард каде што постои тежок реверзибилен дефект е во прилог на висока стеноза на соодветната коронарна артерија. Промените во сидната кинетика по стрес дури и кога постои лесен до умерен реверзибилен дефект сугерираат постоење на сигнификантна коронарна стеноза (243).

Користејќи ја функционалната ЕКГ активирана МСП техника, докажано е дека регионалната миокардна дисфункција по оптоварување често пати се појавува во отсуство на значајна редукција на глобалната ЛК-функција. Ова несовпаѓање на глобалната и регионалната функција би можело да се објасни со присуство на помалку екстензивна КАБ или како резултат на временско задоцнување помеѓу настанувањето на исхемичното збиднување по стрес и времето на аквизиција на студијата. Во еволуцијата на КАБ настапува состојба кога одреден степен на регионална дисфункција по стрес сеуште е присутен во моментот кога веќе настапило комплетно закрепнување на глобалната ЛК-функција (изразена преку ЛКЕФ по стрес). Појавата на нови нарушувања во регионалната кинетика по оптоварување дава моќна прогностичка информација, која е и посилна од ЛКЕФ по студијата со оптоварување. Пад на ЛКЕФ по стрес во нашата студија имаа сите пациенти со тешка миокардна исхемија и 5 пациенти со умерена миокардна исхемија кои имаа и хипокинезија при напор.

Travin и соработниците испитувале 3 207 пациенти со gated-SPECT и ги следеле приближно 2 години за појава на нефатален миокарден инфаркт и срцева смрт. Тие утврдиле дека појавата на абнормален скор на сидно движење била асоцирана со годишна стапка на збиднувања од 6,1% споредено со 1,6% кај испитаниците со нормален скор на сидно движење (236). При постоење на нормална перфузија, абнормалниот скор на сидно движење ја зголемил инциденцата на кумулативни збиднувања од 2,7% на 8,2%, додека при постоење и на патолошка перфузија кумулативната стапка се зголемила од 5,1% на 12,3%. Намалувањето на ЛКЕФ ги зголемило стапките на тврди збиднувања кај двете групи со нормална и патолошка перфузија.

Во студија на над 300 пациенти најдено е дека од сите клинички, перфузиони и функционални МПС-обележја, единствени независни предиктори на тврдите несакани настани (вклучувајќи хоспитализација поради нестабилна ангина) биле големината на стрес индуцираната исхемија и степенот на нарушено сидно движење по стрес (227). Со помош на мултиваријабилен Cox-ов модел за предикција на несакани настани во студијата утврдено е дека регионалната функција по стрес била помоќен предиктор од исхемијата кај тврдите НСН. Оваа студија е меѓу првите студии која укажала на зголемената предиктивна моќ на регионалната кинетика во однос на перфузионите параметри и глобалната ЛК функција. Во ризик стратификацијата, главниот придонес на падот на ЛКЕФ при оптоварување е најзначајно кај пациентите со лесна до умерена исхемија - значајно повисока стапка на абнормално сидно движење. Појавата на реверзибилни промени во регионалната кинетика идентификува пациенти со поекстензивна КАБ и зголемен ризик од несакани срцеви збиднувања.

Во нашите резултати од обележјата кои ја отсликуваат регионалната кинетика (сумиран скор на сидно задебелување и сумиран скор за сидно движење), не најдовме значајна асоцираност со појавата на сите НСН. Разликата на сумираниот скор на сидно движење при оптоварување и во мир (ΔWMI) беше независен предиктор за миокардна ревакуларизација и истиот го зголеми ризикот за ревакуларизација за 7,65 пати. Овој параметар овозможи регистрирање на промените во регионалната кинетика настанати како резултат на индуцираната исхемија.

6.4.5 Прогностичко значење на МПС обележја кои не се поврзани со миокардната перфузија

Од МПС студиите покрај перфузионите и функционални обележја кои се добиваат, постојат и неколку други обележја (транзиторна исхемична дилатација на левата комора, приказ на десна комора при оптоварување), кои доколку се присутни, се важни независни предиктори на повисок ризик од КАБ и идни НСН. Овие параметри имаат особено значење во случаи кога перфузијата изгледа навидум уредна, а кај пациентот ангиографски се детектираат сигнификантни промени на коронарните артерии. Вакви состојби доминантно се сретнуваат кога постои повеќесадовна напредната КАБ при што настапува рамномерно или избалансирано редуцирање на протокот низ коронарните артерии, што оневозможува детектирање на јасни перфузионен испади со што се добиваат лажно негативни МПС резултати. Дополнителните обележја можат да бидат од голема помош за правилна интерпретација на скенскиот наод при вакви состојби.

Миокардното зашметување како состојба ба задоцнет опоравок на контрактилната функција на ЛК по реперфузија и покрај отсуство на иреверзибилно миокардно оштетување по воспоставување на нормален коронарен проток за прв пат е опишано од Braunwald и Kloner (244). Миокардното зашметување на функционалните МПС студии се манифестира како абнормалност во сидните движења на ЛК или како пост-стреспад на ЛКЕФ при оптоварување, што е докажано асоциран со присуство на екстензивна КАБ.

Во дополнителните функционални скинтиграфски обележја се вбројуваат следните параметри: 1) односот бели дробови/ срце; 2) индексот на транзиторна исхемична дилатација на ЛК (ТИД); 3) зголемен крајно-систолен и крајно-дијастолен волумен на ЛК по оптоварување; 4) намалување на систолната функција на ЛК по стрес и 5) зголемена акумулација на радиотрасерот во десната комора по стрес.

Во нашата студија беа анализирани последните 4 параметри. Индексот на ТИД $>1,20$ кај пациенти оптоварени со фармаколошки агенс (дипиридабол) покажа асоцираност со ревакуларизацијата, и тоа од маргинално значење, при што пациентите со зголемен ТИД имаа за 4,11 зголемен ризик за ревакуларизација. Исто така пациентите со минимум умерена миокардна исхемија имаа почеста застапеност на инсуфициентна инотропна резерва манифестирана преку пад на ЕФ при оптоварување со зголемување на ЕСВ при напор и појава на транзиторна исхемична дилатација на ЛК (ТИД). Приказ на

десна комора при оптоварување беше значајно почеста кај пациентите со умерена и тешка миокардна исхемија во споредба со пациентите со лесна исхемија и нормален наод.

Транзиторната исхемична дилатација на ЛК (ТИД) се дефинира како значајно зголемување на ЛК-кавитет по стрес споредено со студијата во мирување, видливо на перфузионите скенови од МПС. Вообичаено ТИД се квантифицира како однос помеѓу просечната големина (површина) на ЛК во стрес и во мирување (245). Оваа појава се објаснува преку два патофизиолошки механизма: 1) вистинско зголемување на ЛК-кавитети по стрес студијата како резултат на исхемично индуцирана систолна дисфункција и физичка дилатација на ЛК, или 2) лажно или вештачко дилатирање на ЛК поради дифузна субендокарна хипоперфузија кај пациенти со тешка исхемија во сите васкуларни територии.

Во повеќе ТИД била асоцирана со повеќесадовна КАБ, според кои овој параметар се карактеризира со висока специфичност, но ниска сензитивност за детекција на екстензивна КАБ (245). Вообичаено пациентите со ТИД имаат пониска ежекциона фракција по оптоварување поради пораст на крајниот систолен волумен на ЛК.

Присуството ТИД не е зависна од видот на користениот радиотрасерот или, користениот стрес модалитет, но може да се сретне и кај други состојби како хипертензија, ЛК-хипертрофија, дијабетес, дилатациона и хипертрофична кардиомиопатија и кај пациенти со мал ЛК-кавитет (женска популација). Повеќето од овие состојби се асоцирани со зголеми КВ морталитет и морбидитет, со што ТИД се јавува како независен предиктор на идните срцеви збиднувања независно од нивната етиологија (246).

Зголемувањето на крајно-систолените и крајно-дијастолните волумени при оптоварување е честа појава кај пациенти со пад на ЕФ >5% при оптоварување, што укажува на нарушена инотропна функција на ЛК под влијание на миокардна исхемија. Зголемените волумени при оптоварување индицираат стрес индуцирана срцева дисфункција. Во нашата студија 15 од 16 пациенти со умерена и тешка миокардна исхемија имаа пад на ЕФ >5% при оптоварување, како и зголемување на ЕСВ при напор. Падот на ЕФ при напор и порастот на ЕСВ при напор беа асоцирани со средна вредност на СДС од 11,5+/-4,1. Но, исто така и 11 од 38 пациенти со нормален МПС-наод имаа пад на ЕФ при оптоварување, од кои 9 имаа дијабетес тип 2. Нашите резултати се во корелација со податоците од литературата кои зборуваат за присуство на стрес индуцирано миокардно зашметување кај пациентите со умерена и тешка миокардна исхемија. Sharir и соработниците во својата студија нашле дека перфузионите варијабли и ЕСВ биле независни предиктори за сите коронарни настани, додека ЛКЕФ и ЕСВ се покажале како предиктори за срцева смрт и миокарден инфаркт.

Зголемената задршка на радиотрасерот во десната комора во стрес студијата, укажува на ДК притисочно оптоварување кај пациенти со КАБ. Во отсуство на белодробно заболување или потешко валвуларно срцево заболување, приказот на ДК укажува на ЛК-дисфункција, варијабла која има значајна негативна прогностичка вредност. Во нашата студија 5 пациенти со умерена и тешка

исхемија имаа приказ на ДК при напор, иако овој параметар не беше независен предиктор на миокардна исхемија и НСЗ. Овој параметар докажано може брзо и едноставно да ги идентификува пациентите со потенцијално значајна КАБ (повеќесадовна КАБ, ЛМН) и ДК притисочно оптоварување, како дополнителен функционален параметар.

6.4.6 Подобрување на предикцијата на несаканите срцеви настани со додавање на МПС-резултати кај пациентите со КАБ

Со предиктивните модели за појава на НСЗ покажавме дека воведувањето на обележјата добиени од МПС доведе до значајно зголемување на прогностичките информации кај асимптоматските пациенти со умерен и висок КВ-ризик. Детекцијата на умерена и тешка миокардна исхемија беше асоцирана со зголемен ризик за миокардна ревакуларизација и нестабилна ангина пекторис. Нормалниот МПС-наод беше асоциран со добра двегодишна прогноза кај испитуваните групи пациенти. Во нашите резултати во предиктивниот модел за појава на сите НСЗ, внесувањето на перфузионите обележја (СДС и ССС) го зголеми глобалниот χ^2 на моделот, првобитно конструиран само од клиничките и биохемиските обележја (hs-CRP), од 17,21 на 38,67 ($p < 0,001$). Во предиктивниот модел за миокардна ревакуларизација порастот на глобалниот χ^2 по внесувањето на процентот на исхемија и ССС од МПС исто така беше сигнификантен и изнесуваше 43,90 (од 15,24 на 35,91, $p < 0,001$). И во двата модели перфузионите обележја се покажаа како моќни, независни предиктори на НСН, за разлика од сите останати пред-скенски обележја со исклучок на hs-CRP во првиот модел. Резултатите од нашата студија ја потврдуваат предиктивната прогностичка моќ на МПС перфузионите варијабли внесени во повеќе постапни модели, слично како во повеќе претходни студии (218,243). САС-скорот не е внесен во овие модели, бидејќи истиот е направен само кај пациентите со умерен КВ-ризик, од кои само кај 8 пациенти со САС над 400 АЕ понатаму е направен МПС-скен.

Во студијата на Iskandrian и соработниците, екстензивноста на перфузионите абнормалности регистрирани со МПС била најзначајниот прогностички предиктор за тврдите НСН (247). Vorque во својот ревијален труд истакнува повеќе студии во кои во мултиваријантните модели составени од клинички, КСТ и МПС обележја, главен предиктор на срцевите збиднувања бил абнормалниот перфузионен скенски наод (218). Во повеќе студии се соопштува дека обележјата добиени од МПС водат до зголемување на прогностичката вредност кога се компарираат со разни комбинации на клинички, КСТ и ангиографски обележја. Така, Nachatovich и сор. утврдиле дека откако биле воведени сите клинички и пост-КСТ информации во мултиваријантниот модел, додавањето на најпредиктивното МПС-обележје - сумираниот стрес скор (ССС), довело до статистички сигнификантно дополнително зголемување на предиктивната моќ (248).

Бројни студии кои ја вклучиле МПС со Тс-сестамиби, Тс-тетрофосмин и талиум ја докажале прогностичката вредност на абнормалниот МПС-скен врз КВ-прогноза (таб. 102 и 103). Резултатите од нашата студија, како и од многуте претходно цитирани студии, покажуваат дека обележјата добиени од МПС имаат

способност едновременно да се појават и како независни предиктори, но и значајно да ја зголемат целокупната прогностичка информација за идните срцеви збиднувања. Преку евалуација на присуството и големината на миокардната исхемија како најзначаен дијагностички и прогностички параметар, се овозможува поточна и подобра ризик стратификација и индиректна дијагноза на КАБ, што понатаму води до соодветен оптимален избор на тераписките опции кои стојат на располагање за секој пациенти индивидуално.

Табела 102. Приказ на студии за вредноста на МПС за предикција на реваскуларизација и нестабилна ангина пекторис. Преземено од Jamieson M. Bourque. *J Am Coll Cardiol Img.* 2011; 4 (12):1305-1319

Table 2 Studies of the Value of Exercise Myocardial Perfusion Imaging to Predict Revascularization and Unstable Angina									
Reference	Radionuclide Used	n	Mean Age (yrs)	Women (%)	Prior MI (%)	Mean Follow-Up (Months)	Event Rate After Negative Test (%) (95% CI)	Negative Predictive Value (%) (95% CI)	Annualized Event Rate (%)
Boyne et al. (141)	MIBI	155	58	50	27	19	1.3	98.7	0.81
Chatzioannou et al. (142)	MIBI	230	54	13	20	18	1.7	98.3	1.16
del Val Gomez et al. (143)	Tl	85	56	53	*	24	1.2	98.8	0.59
Elhendy et al. (156)	MIBI	218	53	50	6	89	6.9	93.1	0.93
Galassi et al. (144)	Tetro	106	58	22	55	38	5.7	94.3	1.79
Kaminek et al. (145)	Tl/MIBI	147	*	28	*	24	4.1	95.9	2.04
Olmos et al. (154)	Tl	115	56	24	35	44	3.5	96.5	0.95
Raiker et al. (152)	MIBI	208	59	48	4.8	14	1.9	98.1	1.65
Sugihara et al. (148)	MIBI	104	68	42	18	13	3.8	96.2	3.55
Vanzetto et al. (147)	Tl	388	55	25	24	72	0.6/yr	99.4	0.60
Summary estimate		1,756	51.7	35.5		35.5	3.42 (2.61-4.40)	96.6 (95.6-97.4)	1.25

Табела 103. Приказ на студии за вредноста на МПС за предикција на миокарден инфаркт и срцева смрт. Преземено од J. M. Bourque. *J Am Coll Cardiol Img.* 2011; 4 (12):1305-1319

Table 1 Studies of the Value of Exercise Myocardial Perfusion Imaging to Predict MI and Cardiac Death									
Reference	Radionuclide Used	n	Mean Age (yrs)	Women (%)	Prior MI (%)	Mean Follow-Up (Months)	Event Rate After Negative Test (%) (95% CI)	Negative Predictive Value (%) (95% CI)	Annualized Event Rate (%)
Ambrosi et al. (157)	Tl	84	59	28	*	46	3.6	96.4	0.93
Boyne et al. (141)	MIBI	155	58	50	27	19	1.3	98.7	0.81
Chatzioannou et al. (142)	MIBI	230	54	13	20	18	0	100	0
del Val Gomez et al. (143)	Tl	85	56	53	*	24	0	100	0
Elhendy et al. (156)	MIBI	218	53	50	6	89	5.0	95.0	0.68
Galassi et al. (144)	Tetro	106	58	22	55	38	2.8	97.2	0.89
Hachamovitch et al. (155)	Tl/MIBI	4,791	61	49	0	22	0.4	99.6	0.2
Kaminek et al. (145)	Tl or MIBI	147	*	28	*	24	0.7	99.3	0.34
Olmos et al. (154)	Tl	115	56	24	35	44	3.5	96.5	0.95
Pattillo et al. (153)	Tl	196	59	29	47	41	3.6	96.4	1.0
Raiker et al. (152)	MIBI	208	59	48	4.8	14	0.5	99.5	0.41
Schinkel et al. (151)	Tetro	294	56	33	27	48	1.0	99.0	<0.3
Soman et al. (150)	MIBI	426	56	42	6	30	0	100	0
Stratmann et al. (149)	MIBI	206	*	2	35	13	0.5	99.5	0.45
Sugihara et al. (148)	MIBI	104	68	42	18	13	0	100	0
Vanzetto et al. (147)	Tl	388	55	25	24	72	3.4	96.6	0.56
Zerahn et al. (146)	MIBI	255	57	36	51	59	3.1	96.9	0.64
Summary estimate		8,008	54.1	33.8		36.1	1.21 (0.98-1.48)	98.8 (98.5-99.0)	0.45

6.5 Улога на ехокардиографијата во детекција на супклиничка левокоморна дисфункција кај асимптоматски пациенти со зголемен КВ-ризик

6.5.1 Асоцираност помеѓу миокардна исхемија и систолна левокоморна дисфункција

Ехокардиографијата е најчесто користена неинвазивна метода за проценка на левокоморната функција, чија редуција е добро етаблиран прогностички параметар. Нарушувањата на регионалната кинетика се јавуваат во доцната фаза на исхемичната каскада. Како последица на присутна КАБ прво настапуваат промените во дијастолната функција, по што следуваат промените во систолната ЛК-функција, не секогаш следени со ЕКГ-промени. Докажано е дека несаканите коронарни настани се најчести кај популацијата со умерен КВ-ризик, бидејќи истата е најбројна, а од друга страна кај оваа популација се обрнува помалку внимание на мерките за КВ превенција и скрининг за рана атеросклероза и евентуална КАБ.

Фактот дека регионалната хипокинезија е доцна манифестација на КАБ, побудил интерес за развој на нови ехокардиографски техники за проценка на суптилни абнормалности на левокоморната функција, пред да настане регионална хипокинезија. Последниве десетина години е воведена методата на 2D-следење на промените во природно акустичните партикли во миокардот на ЛК (speckle tracking) кои настануваат во тек на срцевиот циклус. На оваа метода се базира автоматската функционална визуализација на ЛК (AFI-automatic functional imaging) (261). Ехокардиографски терминот миокардна деформација (strain imaging) се користи со цел да го опише регионалното скратување, задебелување и издолжување на миокардот во тек на срцевиот циклус како параметар на регионалната ЛК-функција. Последнава деценија интензивно се проучува механиката на ЛК, како комплексна структура составена од миоцити поставени во три насоки (лонгитудинално, циркумференцијално и радијално). Миокардот се издолжува и скратува во лонгитудинална и циркумференцијална насока, а се задебелува во радијална насока. Движењата на секои од овие мускулни влакна се менуваат при одредени патолошки состојби на миокардот (252). Суптилните промени се случуваат во систолната и дијастолната функција, а најчесто и во двете. Лонгитудинално субендокардно поставениот слој на миокардни мускулни влакна е одговорен за активната контракција на миокардот и е најподложен на функционални промени под влијание на миокардна исхемија и присутна КАБ (252). Иако нормалните вредности на глобалната лонгитудинална деформација (ГЛД) зависат од апаратурата и софтверот на која се изведува испитувањето, за нормален ГЛД генерално се сметаат вредностите од -18 до -25% и истите варираат во зависно од полот и возраста. Во однос на апликативноста за иследување на супклиничка ЛК-дисфункција кај пациенти со суспектна или докажана КАБ, најголемо значење има редуцијата на пик систолната деформација (peak systolic strain) и присуството на пост-систолно скратување, односно намалување на регионалната лонгитудинална деформација која настапува по затворањето на аортната валвула. Редуцираната регионална лонгитудинална ЛК-деформација и времето за кое тоа настапува (strain rate) со голема точност идентификува пациенти со суспектна болест на главното коронарно стебло или повеќесадовна КАБ (252). Редуцијата на регионална

лонгитудинална функција во базалните ЛК-сегменти е најдена при постоење на проксимална коронарна стеноза. ГЛД и регионалната ЛК-функција се намалуваат паралелно со тежината на КАБ. Во неколку студии ГЛД се покажала како независен предиктор за дијагноза на КАБ во однос на конвенционалните ехокардиографски параметри, како што е регионалната кинетика и параметрите од коронарниот стрес тест. Параметрите од регионалната и глобална лонгитудинална ЛК-функција идентификуваат пациенти со зголемен ризик од НСН и покрај постоење на уредна регионална и глобална ЛК-функција во мир (253,254). Нашите резултати потврдија дека ГЛД ја зголемува веројатноста за детекција на миокардна исхемија и се покажа како независен предиктор за миокардна исхемија во мултиваријантната анализа.

Во клиничките студии најмногу се истражувани промените во издолжувањата и скратувањата во лонгитудинална насока (longitudinal strain) за време на срцевиот циклус, кој има и најголема клиничка апликативна вредност. Глобалната лонгитудинална функција има добра корелација со ЛКЕФ (252). Редукцијата на глобалната и регионална лонгитудинална функција кај пациенти со стабилна КАБ често настанува пред настапот на сегментна хипокинезија и редукција на ЛКЕФ. Со ова е овозможена детекција на суптилните промени во ЛК-функција во порана фаза од развојот на болеста, кога е присутна уредна регионална кинетика во мирување. Методата е валидирана и има добра корелација со наодите со контрастна магнетна резонанса и коронарографија.

Во нашата студија ја иследувавме застапеноста на ЛК супклиничка дисфункција во популацијата со висок КВ-ризик, како и асоцираноста помеѓу супклиничката ЛК-дисфункција, САС и миокардната исхемија. Независни предиктори за редуциран ГЛД во мултиваријабилната анализа беа ДМ тип 2 (OR 3,662; 95% CI 2,198-7,1470), возраста над 70 години (OR 2,458; 95% CI 1,934-8,567); хипертензијата (OR 1,377; 95%CI 1,756-6,168) и СДС>7 (OR 4,219; 95%CI 2,528-11,257). Предиктор со најголема сигнификантност беше СДС>7, односно присуството на миокардна исхемија од умерен и тежок степен. Нашите резултати покажаа значајна корелација помеѓу редуцираниот ГЛД и дијабетесот ($r = -0,752$; $p < 0,000$); хипертензијата ($r = -0,548$; $p = 0,001$) и возраста >70 год. ($r = -0,551$; $p = 0,011$). Значајна корелација помеѓу редуцираниот ГЛД е најдена со следните сцинтиграфски и ехокардиографски параметри: СДС ($p = 0,751$; $p = 0,000$); ССС ($p = 0,548$; $p = 0,001$); пад на ЕФ во стрес $>5\%$ ($p = 0,601$; $p = 0,05$) и присуство на ЛК-хипертрофија ($p = 0,711$; $p = 0,00$). Пациентите со висок КВ-ризик имаа лесно редуцирана, но сепак статистички значајна редукција на ГЛД. Пациентите со умерена и тешка миокардна исхемија имаа значајно понизок ГЛД во споредба со пациентите со уреден МПС-наод и лесна миокардна исхемија ($p < 0,001$). Најдовме значајна корелација помеѓу присутна миокардна исхемија во васкуларна регија на ЛАД и наод за повеќесадовна КАБ и локацијата на регионално редуцираната миокардна деформација. Нашите резултати покажаа дека редукцијата на ГЛД дава дополнителни информации вон клиничките податоци во однос на идентификација на асимптоматски пациенти со миокардна исхемија и евентуална КАБ. Пациентите кои имаа умерена атеросклероза (САС $>100\text{AE}$) имаа редуцирана ГЛД во услови на нормална ЛКЕФ во споредба со пациентите кои имаа САС 11-100 и САС 0, што го рефлектира присуството на супклиничка ЛК-дисфункција (ГЛС $-16,5 \pm 2,8$ вс. $-19,8 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$ и $20,2 \pm 2,5$, $p < 0,001$ соодветно). При утврдувањето на значајноста на придонесот за присуството на

миокардна исхемија утврдено е дека поголемо влијание има глобална лонгитудинална деформација ($Wald=15,62$; $p=0,000$), додека влијанието на дијастолната дисфункција на ЛК е незначајно ($Wald=1,68$; $p=0,106$). Ова укажува дека супклиничката ЛК-дисфункција е параметар кој кај асимптоматските пациенти со висок КВ-ризик може да ја подобри селекцијата на пациенти кои имаат поголем ризик од присуство на миокардна исхемија, кои би имале корист од понатамошни иследувања. Овој параметар има потенцијално влијание врз терапискиот пристап, во зависност од големината и тежината на исхемијата.

Неколку студии кои ја анализирале супклиничката левокоморна систолна дисфункција со помош на визуализација на лонгитудиналната ЛК-деформација во однос на КАБ објавуваат конфликтни резултати. Volognesi и соработниците, опсервираат нарушено ЛК лонгитудинално скратување (проценето преку ткивен доплер и M-mode ехо по долга оска), и покрај постоење на нормална ЛКЕФ кај пациенти со КАБ (256). Shoelte и соработниците во својата студија нашле корелација помеѓу редуцираниот ГЛД и присуството на коронарна атеросклероза. Ендотелната дисфункција и репетитивните епизоди на миокардната исхемија (миокардно зашеметување) можат да индуцираат супклиничко миокардно оштетување (253). Неколку опсервациски студии покажале дека субендокардните миокардни влакна се најподложни на исхемија поради КАБ, што е детектирано со помош на ехокардиографски студии на миокардна деформација (268,269). Перзистентната нарушеност на ЛК систолна лонгитудинална функција во мир ја поддржува хипотезата дека миокардот во услови на исхемија поминува низ перманентно структурно ремоделирање поради редуциран коронарен проток и репетитивни исхемични епизоди. Ехокардиографската метода за проценка на миокардната лонгитудинална деформација е валидирана во повеќе студии и е споредувана со контрастната магнетна резонанса, каде што се најдени регии на микрофиброза кај пациентите со редуцирана ГЛД (257).

Редуцираниот ГЛД укажува на нарушено субендокардно скратување. Sorensen во својата студија на 296 пациенти со суспектна КАБ укажува дека редуцираната глобална ЛК-деформација (ГЛД) во мир е независен предиктор за сигнификантна КАБ и значајно ја подобрува дијагностичката моќ на коронарниот стрес тест (258).

Супклиничката ЛК-дисфункција е присутна при повеќе состојби, кои вклучуваат хипертензија, дијабетес, атријална фибрилација, срцева слабост со сочувана ЛК-функција, КАБ (259). Во нашата студија покажавме исто така дека степенот на редуцирана ГЛД сигнификантно корелира со СДС-скорот од МПС-студиите, односно со тежината на миокардната исхемија. Овој наод е независен од клиничките карактеристики и останатите конвенционални ехокардиографски параметри. Пациентите кои направија коронарографија и имаа докажана КАБ, особено проксимална ЛАД и двосадовна КАБ имаа редуцирана ГЛД. Комбинацијата на присутна миокардна исхемија детектирана со МПС-студија, присуството на значајна коронарна атеросклероза и редуцираната ГЛД идентификува група на пациенти со повисок КВ-ризик. Ризикот за присуство на повеќесадовна КАБ се зголемува паралелно со намалувањето на ГЛД и регионалната ЛК-деформација. Слично како и резултатите од неколку претходни студии, и во нашата студија најдовме дека редуцијата на

лонгитудиналната ЛК-деформација на базалните миокардни сегменти е повеќе застапена кај пациенти со наод на проксимална КАБ, особено ЛАД и двосадовна КАБ. Специфичноста на нашата студија е процена на миокардна исхемија, коронарна атеросклероза и супклиничка ЛК-дисфункција кај асимптоматски пациенти со умерен и висок КВ-ризик.

6.5.2 Асоцираност помеѓу миокардна исхемија и дијастолна левокоморна дисфункција

КАБ се смета за една од потенцијалните причини за ЛК дијастолна дисфункција. Повеќе студии покажаа висока преваленца на дијастолна ЛК-дисфункција кај пациенти со КАБ и нормална ЛК систолна функција (260). Прогресивното влошување на ЛК-релаксација корелира со тежината на коронарната атеросклероза и бројот на засегнати крвни садови, а докажано е повлекување на овие промени по направена перкутана коронарна реваскуларизација. Постојат неколку механизми кои ја објаснуваат оваа асоцијација. Се смета дека репетитивните епизоди на субендокардна исхемија може да ја оштетат левокоморната релаксација, која е активен енергетски зависен процес. Дополнително присуството и тежината на редуциран коронарен проток, присуството на метаболички промени и хипертензија тригерираат одредени маладаптивни одговори кои ја зголемуваат миокардната крутост и доведуваат до дијастолна дисфункција (261). Дијастолната ЛК-дисфункција претставува и консеквенција на повеќе метаболички промени, како што се обезноста, хипертензијата, глукозната интолеранција и хипертриглицеридемијата, во чија заедничка основа е инсулинската резистенција (261). Инсулинската резистенција позитивно корелира со пролонгираната изоволуметриска релаксација, независно од промените во ЛК-геометрија и зголеменото постоптоварување. Истата доведува и до зголемена интрацелуларна задршка на калциум. Лептините продуцирани од адипозното ткиво исто така доведуваат до пролонгирање на ЛК-релаксација и консекутивно до дијастолна ЛК-дисфункција (262).

Во нашата студија дијастолната дисфункција не беше независен предиктор за присуство на миокардна исхемија и КАБ. Дијастолната дисфункција од типот на нарушена ЛК-релаксација беше најзастапена кај пациентите со дијабетес и хипертензија, што потенцијално ја редуцира вредноста на дијастолната дисфункција како предиктор за КАБ. Слични наоди се најдени и во други студии (264,265). Кај пациентите со дијабетес тип 2, дијастолната ЛК-дисфункција сигнификантно корелира со инсулин резистенцијата, нарушена гликоза на гладно и податок за микроваскуларна коронарна болест (265). Нарушената дијастолна функција, со $E/e' > 15$ е асоцирана со 1,08-1,61 пати поголем ризик за несакани КВ-настани кај дијабетската популација. Во нашата студија најдовме поголема застапеност на нарушена дијастолна ЛК-функција кај пациентите со дијабетес, хипертензија и $SAC > 100AE$. Кај пациентите со нарушена дијастолна ЛК-функција доминираше дисфункцијата од типот на нарушена ЛК-релаксација.

7. ЗАКЛУЧОЦИ:

Врз основа на добиените резултати од нашето истражување и направената статистичка обработка, донесени се следите заклучоци:

1. Супклиничка атеросклероза е најдена кај 26 пациенти (52%). Коронарниот калциум скор (САС) ја подобрува ризик стратификацијата на пациентите со умерен КВ-ризик во споредба со традиционалните ризик фактори. Најдена е значајна корелација помеѓу тежината на миокардната исхемија и вредностите на САС >400АЕ.
2. Редуцирана глобална лонгитудинална функција е најдена кај 21 пациент (40,3%) и истата корелираше со тежината на миокардната исхемија, редуцираната инотропната резерва, ЛК-хипертрофија, дијабетесот, хипертензијата и возраста.
3. Испитуваниот серумски биомаркер hs-CRP е независен предиктор за миокардна исхемија само во униваријантната логистичка регресиона анализа, но не и за несакани срцеви настани. Истиот може да служи како маркер кој ја подобрува селекцијата на асимптоматски пациенти со зголемен КВ-ризик кои би имале дополнителна корист од изведување на МПС-студија.
4. Тивка миокардна исхемија е најдена кај 27 асимптоматски пациенти со висок КВ-ризик (39,7%).
5. Независни предиктори за миокардна исхемија беа дијабетесот во траење над 5 години; ЛДЛ-холестеролот, пушењето и редуцираната глобална лонгитудинална левокоморна деформација (ГЛД) и присуството на каротидни плаки.
6. Пациентите со дијабетес тип 2, уреден МПС-наод и без левокоморна хипертрофија имаа голема застапеност на левокоморна супклиничка дисфункција.
7. Миокардната перфузиона скинтиграфија (МПС) се потврди како неинвазивна метода која овозможува јасно, прецизно и едноставно предвидување на ризикот за настанување на исхемични срцеви настани кај асимптоматски пациенти со висок КВ-ризик.
8. Нормалната МПС се одликува со висока негативна предиктивна вредност за настанување на несакани срцеви збиднувања во периодот на следењето.
9. Патолошката МПС значајно е почесто асоцирана со појава на несакани срцеви збиднувања, особено ревакуларизација, при што со зголемување на степенот на перфузионите абнормалности и тежината на перфузионите испади, расте и веројатноста за инвазивен третман и ризикот за идни исхемични срцеви збиднувања.

10. Глобалните и регионални функционални параметри на ЛК добиени од МПС, ги дополнуваат перфузионите параметри во процена на прогнозата. Регионалните функционални параметри (ΔWMI , пад на ЛКЕФ при оптоварување и ТИД) беа значајно асоцирани со исхемични срцеви настани.
11. Присуството на КАБ значајно корелираше со пушењето, тежината на миокардната исхемија изразена преку сцинтиграфскиот скор (СДС) и индексот на сидна кинетика во стрес.
12. Независни предиктори, по редот на статистичка значајност се:
 - а) на сите несакани срцеви збиднувања: сумираниот диференцијален скор (СДС), сумираниот стрес скор (ССС) и бројот на афектирани коронарни садови (скенски одреден)
 - б) на ризикот од реваскуларизација: СДС, СССР, ТИД и ЕКГ СТ сегмент депресија при оптоварување
13. Обележјата добиени од МПС беа најзначајни независни предиктори на идните несакани срцеви збиднувања. Овие параметри ја индивидуализираат процената и ја зголемуваат целокупната прогностичка информација, со што се овозможува подобра и попрецизна ризик стратификација на пациентите со суспектна КАБ и донесување одлуки за нивно оптимално лекување.

8. БИБЛИОГРАФИЈА

1. Fuster V, Mearns BM. The CVD paradox: mortality vs prevalence. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 669
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e188–209
3. Nick Townsend N, Lauren Wilson L, Prachi Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal* (2016) 0, 1–14
4. Prevention of Cardiovascular Disease: Guidelines for Assessment and Management of Cardiovascular Risk. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81
6. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA Project. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *Int J Epidemiol*. 2001 Oct;30 Suppl 1:S35-40
7. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic disease. Overcoming impediments to prevention and control. *JAMA* 2004;291:2616–2622
8. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al, for the SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient—part III: executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006; 98: 2–15
9. Raja BS, Sushma AM, Yan-Jun X. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp Clin Cardiol*. 2002 Spring; 7(1): 40–53
10. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant Activity in Hemostasis and Thrombosis: Virchow's Triad Revisited. *Anesth Analg*. 2012 Feb; 114(2): 275–285
11. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):868-74.
12. Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*.2001; 88:10K-15K
13. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk. *Circulation* 1999; 100: 1148-1150
14. Antoniadou C, Tousoulis D, Tountas C et al. Vascular endothelium and inflammatory process in patients with combined Type 2 diabetes mellitus and coronary atherosclerosis: the effects of vitamin C. *Diabet Med* 2004; 21: 552-8
15. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002; 90:40-48

16. Pearson TA et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers of disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511
17. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem*.2003; 49: 1258-1271
18. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L et al. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000; 46:461-468
19. Ridker RM, Hennekens CH, Buring JE et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-843
20. Retterstol L, Eikvar L, Bohn M et al. C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction: a 10 year follow-up study. *Atherosclerosis* 2002;160:433-440
21. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009;302:49–57.
22. Holten TC, Leonie FW, Philip G. et al. Circulating Biomarkers for Predicting Cardiovascular Disease Risk; a Systematic Review and Comprehensive Overview of Meta-Analyses. *Systematic Review of a CVD Meta-Analyses*. 2013; Volume 8: Issue 4
23. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II--a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol*. 2000 Feb;10(2):125-34
24. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375: 132–140
25. Jialal JL, Deveraj S, Singh U. Sources of CRP in human atherosclerotic lesion. *Am J Pathol*. 2006; 168:1054-1056
26. Kobayashi S, Inoue N, Ohashi Y, et al. Intereaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of C-reactive protein. *Arterioscler Thromb Vsasc Biol*. 2003;23:1398-1404
27. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P et al. Genetically elevated C-Reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008;359:1897-908
28. Ridker PM. JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*. 2003;108:2292-229
29. Brosh D, Higano ST, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Lerman A. Effect of lesion length on fractional flow reserve in intermediate coronary lesions. *Am Heart J*. 2005 Aug;150(2):338-43
30. Elizabeth G. Nabel, M.D., and Eugene Braunwald, M.D. A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2012; 366:54-63

31. Sigwart U, Grbic M, Payot M, Essinger A, Fischer A. Ischemic events during coronary artery balloon obstruction. in: W Rutishauser, H Roskamm (Eds.) *Silent Myocardial Ischemia*. Springer-Verlag, Berlin; 1984:29–36
32. Crossman DC. The pathophysiology of myocardial ischaemia. *Heart*. 2004 May; 90(5): 576–580.
33. Peter F. Cohn, MD; Kim M. Fox, MD; Review: *Clinical Cardiology: New Frontiers Silent Myocardial Ischemia*. *Circulation*. 2003; 108: 1263-1277
34. Annette Maznyczka , Sayan Sen, Christopher Cook and Darrel P Franci. The ischaemic constellation: an alternative to the ischaemic cascade—implications for the validation of new ischaemic tests. *Open Heart* 2015;2: 1-14
35. Cohn PF, Fox KM. *Silent Myocardial Ischemia*. *Circulation*. 2003; 108: 1263-1277
36. Subclinical cardiovascular disease in older adults: insights from the Cardiovascular Health Study. Chaves PH, Kuller LH, O'Leary DH, Manolio TA, Newman AB; Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol*. 2004 May-Jun;13(3):137-51. Review.
37. Falcone C, Nespoli L, Geroldi D, et al. Silent myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2003 Aug;90(2-3):219-27.
38. Conti RC, Bavry AA, Petersen JW. Silent Ischemia Clinical Relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(5):435-441
39. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet CC and the DYNAMIT investigators Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials*. 2011 Jan 26;12:23
40. Wackers FJ, Chyun DA, Young LH et al. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Study.
41. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1503-16
42. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360: 2503–2515
43. Scholte AJ, Bax JJ, Wackers FJ. Screening of asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus for silent coronary artery disease: combined use of stress myocardial perfusion imaging and coronary calcium scoring. *J Nucl Cardiol* 2006;13: 11–18
44. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–1555
45. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines.; National Heart, Lung and Blood Institute: American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *Circulation* 2004;110:227–239

46. Chopra S and Soumia P. Screening for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: An evidence-based review. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Jan-Feb; 16(1): 94–101
47. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 1998; 21:1551–9
48. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30: 2729–2736
49. Zhang L, Li H, Zhang S, Jaacks LM, Li Y, Ji L. Silent myocardial ischemia detected by single photon emission computed tomography (SPECT) and risk of cardiac events among asymptomatic patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *J Diabetes Complications.* 2014 May-Jun;28(3):413-8
50. Peix A. Usefulness of nuclear cardiology techniques for silent ischemia detection in diabetics. *MEDIC Rev.* vol.15 n.1 Oakland Jan. 2013
51. Zellweger MJ. Prognostic significance of silent coronary artery disease in type 2 diabetes. *Herz* 2006;31:240–245
52. M Naghavi, E Falk, HS. Hecht. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient—Part III: Executive Summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force Report. *Am J Cardiol* 2006;98 [suppl]:2H–15H
53. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987–1003
54. Kotseva K, Wood D, Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Lancet.* 2009 Mar 14;373(9667):929-40
55. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004;25:543–550
56. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105:310–315.
57. Kannel WB, McGee DI. Diabetes and Cardiovascular Disease: the Framingham study. *JAMA* 1979; 241:2035-2038
58. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007;297:611– 619
59. Chaves PH, Kuller LH, O'Leary DH, Manolio TA, Newman AB; Cardiovascular Health Study. Subclinical cardiovascular disease in older adults: insights from the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol.* 2004 May-Jun;13(3):137-51.
60. Erbel R, Budoff M. Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: the memory of lifetime risk factor exposure *European Heart Journal* (2012) 33, 1201–1217

61. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 98–105.
62. Henrik Sillesen, Erling Falk, Rigshospitalet et al. Why not screen for subclinical atherosclerosis? *The Lancet* 2011; 03:28; 759-762
63. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. A review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1209–1227
64. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: e50–103
65. Robertson CM, Gerry F, Fowkes R, Price JF. Carotid intima-media thickness and the prediction of vascular events. *Vasc Med*. 2012 Aug;17(4):239-48
66. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Oct;7(10):1025-38
67. Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A et al. Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis. *J Hypertens*. 2006 Aug;24(8):1581-8.
68. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation*. 1997;96:1432–7
69. V.Nambi, L.Chambless, A. R. Folsom. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 April 13; 55(15): 1600–1607
70. J.T. Salonen, R. Salonen. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*, 11 (1991), pp. 1245–1249
71. D.H. O'Leary, J.F. Polak, R.A. Kronmal, *et al*. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*, 23 (1992), pp. 1752–1760
72. M.W. Lorenz, C. Schaefer, H. Steinmetz, M. Sitzer. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J*, 31 (2010), pp. 2041–2048
73. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/ AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:378–402
74. Kramer CK, Zinman B, Gross JL et al. Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346;1-13

75. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713–721.
76. Cushman M, McClelland R, Folsom A, et al. Inflammation factors, coronary calcium and risk of cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;116: 321–329
77. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, et al.; PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J* 2008;29:2244–2251
78. Kang X, Berman DS, Lewin H et al (1999) Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J* 137:949–957
79. Karim R, Hodis HN, Detrano R, Liu CR, Liu CH, Mack WJ. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites *Am J Cardiol* 2008;102:825–30
80. Hachamovitch R, Di Carli MF. Methods and limitations of assessing new noninvasive tests. Part II: outcome-based validation and reliability assessment of noninvasive testing. *Circulation* 2008;117:2793–2801
81. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD et al. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but not known CA. *JACC* 2004; 43:200-8
82. Chang SM, Nabi F, Xu J, Peterson LE, Achari A, Pratt CM, Mahmarian JJ. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1872–1882
83. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:57–62
84. Shaw L, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2004; 11(2):171–185
85. Berman DS, Wong ND, Gransar H, Miranda-Peats R, Dahlbeck, J. Hayes SW, et al. Relationship between stress induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:923-30
86. Bourque JM, Beller BA. Stress Myocardial Perfusion Imaging for Assessing Prognosis: An Update. *JACC CV Imaging*, Volume 4, Issue 12, December 2011, Pages 1305–1319
87. Tragardh E, Hesse B, Knuuti J, et all. Reporting nuclear cardiology: a joint position paper by the European Association of Nuclear Medicine (EANM) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2015) 16, 272–279
88. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ et al. Incremental Prognostic Value of Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography for the Prediction of Cardiac Death Differential Stratification for Risk of Cardiac Death and Myocardial Infarction. *Circulation* 1998; 97(6):553-43)

89. Yamasaki Y, Nakajima K, Kusuoka H, et al. Prognostic Value of Gated Myocardial Perfusion Imaging for Asymptomatic Patients With Type 2 Diabetes The J-ACCESS 2 investigation. *Diabetes Care* November 2010; 33 (11): 2320-2326
90. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress singlephoton emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:43–49
91. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30: 2729–2736.
92. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct; 34(38):2949-3003
93. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008 Mar 11;117(10):1283-91
94. Berman DS, Wong ND, Gransar H et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44(4):923-30.
95. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2011; 22:167-172
96. Shaw LJ, Wilson PW, Hachamovitch R, Hendel RC, Borges-Neto S, Berman DS. Improved near-term coronary artery disease risk classification with gated stress myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol Img* 2010;3:1139–48
97. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 1999; 100(10):1035–1042
98. Leslie WD, Tully SA, Yogendran MS et al. Prognostic Value of Lung Sestamibi Uptake in Myocardial Perfusion Imaging of Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1676-1682
99. Abidov A, Bax JJ, Hayes SW et al. Transient ischemic dilation ratio of the left ventricle is a significant predictor of future cardiac events in patients with otherwise normal myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(10):1818-1825
100. Yuan Xu, Reza Arsanjani, Morgan Clond et al. Transient Ischemic Dilation for Coronary Artery Disease in Quantitative analysis of Same-day Sestamibi Myocardial Perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2012 Jun; 19(3): 465–473.

101. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure—A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016;(5): 435-482
102. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, et al., Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology, *J Am Soc Echocardiogr*, 2006;19:943–54
103. Lang RM, Badano LP, Avi VM, Afilalo J, 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. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2015) 16, 233–271
104. Avi VM, Lang RM, Badano LP, et al. Current Evolving Echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac Mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography: EAE Position papers. *EJE* (2011) 12, 167–205
105. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202
106. Edvardsen T, Detrano R, Rosen BD et al. Coronary artery atherosclerosis is related to reduced regional left ventricular function in individuals without history of clinical cardiovascular disease: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Jan;26(1):206-11
107. Carerj S, Carrubba SL, Salustri A, et al. on behalf of DAVES Study investigators. Asymptomatic systolic and diastolic dysfunction in patients with risk factors referred for echocardiography. The DAVES study by the Italian Society of Cardiovascular Echography. *Journal of Cardiovascular Echography*. Vol 22, (1), 29–36
108. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975
109. 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 Jan;159(1):148-57
110. Carerj S, Penco M, La Carrubba S. Asymptomatic systolic and diastolic dysfunction in patients with risk factors referred for echocardiography. The DAVES study by the Italian Society of Cardiovascular Echography. *J Cardiovasc Med*. 200 Jul;7(7):457-63.
111. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert CP. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography* (2009) 10, 165–193
112. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA et al. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. *Circulation* 119 (20), 2679–2685 (2009).

113. Ammar KA, Makwana R, Redfield MM et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Am Heart J.* 2006 Apr;151(4):799-805
114. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, et al.: Tissue Doppler echocardiography in person with hypertension, diabetes, or ischemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J.* 2009, 30: 731-739
115. Lee ET, Welty TK, Fabsitz R et al. The Strong Heart Study. A study of cardiovascular disease in American Indians: design and methods. *Am J Epidemiol.* 1990 Dec;132(6):1141-55.
116. Thomas H. Marwick, Thierry C. Gillebert, Gerard Aurigemma, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2015) 16, 577–605
117. Zacà V. Echocardiography in the assessment of left ventricular longitudinal systolic function: current methodology and clinical applications. January 2010, Volume 15, Issue 1, pp 23-37
118. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Jun;17(6):630-3.
119. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, et al.. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1-11 126.
120. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2:356-364.
121. Scholte AJ, Nucifora G, Delgado V. Subclinical left ventricular dysfunction and coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *European Journal of Echocardiography* (2011) 12, 148–155
122. Lee WH, Liu YW, Yang LT, Tsai WC. Prognostic value of longitudinal strain of subepicardial myocardium in patients with hypertension. *J Hypertens.* 2016 Jun;34(6):1195-200
123. Andersson C, Gislason GH, Weeke P, Hoffmann S, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Søgaard P. Diabetes is associated with impaired myocardial performance in patients without significant coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2010 Jan 18;9:1-6.
124. Uthoff H, Staub D, Socrates T, et al. PROCAM, FRAMINGHAM, SCORE and SMART risk score for predicting cardiovascular morbidity and mortality in patients with overt atherosclerosis. *Vasa.* 2010 Nov;39(4):325-33
125. Go A.S, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ et al. Heart disease and stroke statistics-2014 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2014, 129: 28–292
126. Siontis GM, Tzoulaki J, Ioannidis JP. Comparisons of established risk prediction models for cardiovascular disease: systematic review. *BMJ* 2012; 344: 125-131

127. Zeb I, Budoff M. Coronary Artery Calcium Screening: Does it Perform Better than Other Cardiovascular Risk Stratification Tools? *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16: 6606-6620
128. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003, 228: 826–833
129. Greenland P, LaBree L, Azen S.P, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004, 291:210–215
130. Okwuosa TM, Greenland P, Ning H et al. Distribution of coronary artery calcium scores by Framingham 10-year risk strata in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) potential implications for coronary risk assessment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011, 57: 1838–1845
131. Okwuosa TM, Greenland P, Burke GL et al. Lloyd-Jones, D.M. Prediction of coronary artery calcium progression in individuals with low Framingham Risk Score: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2012, 5: 144–153
132. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley P.G. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: Mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005, 46: 807–814
133. Di Carli MF, Hachamovitch R: Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? *J. Am. Coll. Cardiol.* 45: 50-53, 2005
134. Shaw LJ, Raggi P, Schicterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003;228: 826-33
135. Yao, Z, Liu, XJ, Shi, R, et al. A comparison of 99mTc – MIBI myocardial SPECT with electron beam computed tomography in the assessment of coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1997;24:115–120
136. Budoff MJ, Gillespie R, Georgiou D et al. Comparison of exercise electron beam computed tomography and Sestamibi in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;81:682–87
137. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch. Int. Med.* 2008, 168, 1333–1339
138. Anand DJ, Lim E, Raval U, Lipkin D, Lahiri A. Prevalence of silent myocardial ischemia in asymptomatic individuals with subclinical atherosclerosis detected by electron beam tomography. *J Nucl Cardiol* 2004;11:450-7
139. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1663–9
140. Moebus S, Stang A, Möhlenkamp S, et al., for the Heinz Nixdorf Recall Study Group. Association of impaired fasting glucose and coronary artery calcification as a marker of subclinical atherosclerosis in a population-based cohort—results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Diabetologia* 2009;52: 81–9

141. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Jul; 23(11): 314-328
142. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, Friedman JD, Germano G, Van Train K, Diamond GA. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99 m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* (1995); 26: 639-647
143. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care.* 2005 Dec;28(12):2901-7.151.
144. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease mortality in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;161:1717-23
145. González-Clemente J.M., Palma S. Is Diabetes Mellitus a Coronary Heart Disease Equivalent? Results of a Meta-Analysis of Prospective Studies. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1167-76
146. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO et al. Identifying High-Risk Asymptomatic Diabetic Patients Who are candidate for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *JACC*, 45: 43- 9, 2005.
147. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients *Eur Heart J*, 25, 2004: 543-550
148. Wackers F, Young L, Inzucchi S et al. Assessing Cardiovascular Risk in Asymptomatic Diabetes: The DIAD Study *Diabetes Care.*, 27: 1954-1961, 2004
149. Hublin C, Lehtovirta M, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Napping and the risk of type 2 diabetes: a population-based prospective study. *Sleep Med.* 2016 Jan;17:144-8
150. Faglia E, Favales F, Calia P, Paleari F et al. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care.* 2002 Nov;25(11):2032-6.
151. Sargin H, Ozisik M, Ozisik NC et al. The prevalence of silent ischemia in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med.* 2005 Apr;205(4):351-5.
152. Benjamin M. Scirica, MD, MPH. Prevalence, Incidence, and Implications of Silent Myocardial Infarctions in Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2013; 127: 965-967
153. Wackers FJ, Chyun DA, Young LH et al. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Investigators. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care.* 2007;30(11):2892-2898
154. Deluca A, Saulle L, Aronow W et al. Prevalence of silent myocardial ischemia in persons with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance and association of hemoglobin A_{1c} with prevalence of silent myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.*, 95: 1472-4, 2005.

155. Schoelte AJ, Bax JJ, Wackers FJ. Screening of asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus for silent coronary artery disease: Combined use of stress myocardial perfusion imaging and coronary calcium scoring. *J. Nucl. Cardiol.*, 13: 11-18, 2006
156. Amany HA, Shankar KJ, Eftekhari H et al. Silent myocardial ischemia: Current perspectives and future directions. *Exp Clin Cardiol.* 2007; 12(4): 189–196
157. Cosson E, Attali J, Valensi P et al. Markers for silent myocardial ischemia in diabetes. Are they helpful? *31: 205-213*, 2005
158. Bax JJ, Bonow RO, Young LH et al. Screening for Coronary Artery Disease in Patients With Diabetes. *Diabetes Care.*, 30: 2729-36, 2007
159. DeLuca AJ, Saulle LN, Aronow WS, Ravipati G, Weiss MB. Prevalence of silent myocardial ischemia in persons with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance and association of hemoglobin A1c with prevalence of silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 2005 Jun 15;95(12):1472-4.
160. Livre MM, Moulin P, Thivolet C et al. The DYNAMIT investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 12; 23: 1-7, 2011
161. Anand DV, Lim E, Hopkins D et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy *Eur Heart J*, 27 (2006), pp. 713–721
162. Scholte AJ, Schuijf JD, Kharagjitsingh AV, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, van der Wall EE, Bax JJ. Prevalence and predictors of an abnormal stress myocardial perfusion study in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Apr;36(4):567-75
163. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Thomson LE, Germano G, Berman DS. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation.* 2009;120(22):2197-2206
164. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23):2900-7. Epub 2003 May 27
165. Robert S. Elkeles, Ian F. Godsland et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study., *European Heart Journal* Volume 29, Issue 18; 2244 – 2251
166. Yeboah J, Erbel R, Delaney JC, et al. Development of a new diabetes risk prediction tool fozaqr incident coronary heart disease events: The Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis and the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis* 2014;236: 411–7
167. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, et al. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia both necessary? *J Nucl Cardiol.* 2006;13:768-778
168. Bourque JM, Beller GA. Stress myocardial perfusion imaging for assessing prognosis: an update. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011 Dec;4(12):1305-19
169. Bateman MT Prognostic value of myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 1997;1:171-73.

170. Ziegler FV, Brendel M, Uebleis C, et al. SPECT myocardial perfusion imaging as an adjunct to coronary calcium score for the detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis. *BMC Cardiovascular Disorders*; 2012 (12):116-121
171. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative G. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: The heinz nixdorf recall study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1397–1406
172. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch. Int. Med*. 2008, 168: 1333–1339
173. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F, Humphries SE, Richmond W, Flather MD; PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18):2244-51
174. Berman DS, Wong ND, Gransar H, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:923–30
175. Anand DV, Lim E, Hopkins D et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006;27(6):713-721
176. Cantoni V, Green R, Acampa W, Petretta M, Bonaduce D, Salvatore M, Cuocolo A. Long-term prognostic value of stress myocardial perfusion imaging and coronary computed tomography angiography: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2016 Apr;23(2):185-97
177. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, Kronmal RA, et al. Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 26;61(12):1231-9
178. Lorenz, MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007, 115: 459–467
179. Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F et al., High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham Risk Score: Potential implications for screening for subclinical atherosclerosis. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2010, 23, 809–815
180. Terry JG, Carr JJ, Tang R et al. Coronary artery calcium outperforms carotid artery intima-media thickness as a noninvasive index of prevalent coronary artery stenosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2005, 25, 1723–1728
181. Wackers FJ, Lawrence H, Zauber D et al.: Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects. The DIAD study, *Diabetic Care*., 27: 1954-1961, 2004
182. Bourque JM, Beller GA. Stress Myocardial Perfusion Imaging for Assessing Prognosis: An Update. *J Am Coll Cardiol Img*. 2011;4(12):1305-1319

183. Acampa W, Gaemperli O, Gimelli A, Knaapen P, Schindler TH, Verberne HJ, Zellweger MJ. Role of risk stratification by SPECT, PET, and hybrid imaging in guiding management of stable patients with ischaemic heart disease: expert panel of the EANM cardiovascular committee and EACVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Dec;16(12):1289-98
184. Sharir T. Role of regional myocardial dysfunction by gated myocardial perfusion SPECT in the prognostic evaluation of patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2005 Jan-Feb;12(1):5-8
185. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ et al. COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008 Mar 11;117(10):1283-91
186. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96
187. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study Group. Baseline characteristics of patients with diabetes and coronary artery disease enrolled in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Am Heart J*. 2008;156(3):528-536
188. Raymond Y, Kwong MD, Di Carli MF. Interrelation of Coronary Calcification, Myocardial Ischemia, and Outcomes in Patients With Intermediate Likelihood of Coronary Artery Disease A Combined Positron Emission Tomography/Computed Tomography Study *Circulation*. 2008;117:1693-1700
189. Wong ND, Nelson JC, Granston T et al. Metabolic syndrome, diabetes, and incidence and progression of coronary calcium: the Multiethnic Study of Atherosclerosis study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Apr;5(4):358-66
190. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2016: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Authors/Task Force Members. *Eur J Prev Cardiology*; July 2016 vol. 23 no. 11:1-96
191. Zhang L, Hong L, Zhang S, et al. Silent myocardial ischemia detected by single photon emission computed tomography (SPECT) and risk of cardiac events among asymptomatic patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies *Journal of Diabetes and its Complications*. Volume 28, Issue 3, 2014: 413–418
192. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–26
193. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010;74:213–20
194. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109:II2–II10
195. Paul M Ridker. C-Reactive Protein. A Simple Test to Help Predict Risk of Heart Attack and Stroke. *Circulation* 2003; 108 (12): 215-221
196. Mouridsen MR, Nielsen OW, Carlsen OM. High-sensitivity C-reactive protein and exercise-induced changes in subjects suspected of coronary artery disease. *J Inflamm Res*. 2014; 7: 45–55

197. Ulucay A, Demirbag R, Yilmaz R. The relationship between plasma C- reactive protein levels and presence and severity of coronary stenosis in patients with stable angina. *Angiology* 2008; 58: 65-72
198. Wong ND, Rozanski A, Gransar H, et al. Metabolic syndrome and diabetes are associated with an increased likelihood of inducible myocardial ischemia among patients with subclinical atherosclerosis. *Diabetes Care* 2005;28:1445–50
199. Berman DS, Wong ND, Gransar H, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:923–30
200. Raymond Y, Kwong MD, Di Carli MF. Interrelation of Coronary Calcification, Myocardial Ischemia, and Outcomes in Patients With Intermediate Likelihood of Coronary Artery Disease A Combined Positron Emission Tomography/Computed Tomography Study *Circulation.* 2008;117:1693-1700
201. Ziegler FV, Brendel M, Uebleis C, et all. SPECT myocardial perfusion imaging as an adjunct to coronary calcium score for the detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis. *BMC Cardiovascular Disorders*; 2012 (12):116-121
202. Majstorov V, Pop Gjorceva D, Vaskova O, Vavlukis M, Peovska I, Maksimovic J, Kuzmanovska S, Zdraveska-Kocovska M. C-reactive protein in patients with normal perfusion and mild to moderate perfusion defects who have undergone myocardial perfusion imaging with 99m- Tc sestamibi gated spect. *Prilozi.* 2008 Jul;29(1):67-76
203. Mohammad Assadpour Piranfar. The Correlation between High-Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) Serum Levels and Severity of Coronary Atherosclerosis. *International Cardiovascular Research Journal.* 2014 January; 8(1): 6-8
204. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. The Emerging Risk Factors Collaboration. *Lancet.* 2010 Jan 9; 375(9709): 132–140
205. Espliguero R, Avanzas P, Quiles J, Kaski JC. Predictive value of coronary artery stenoses and C-reactive protein levels in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2009;204:239–43
206. Pfutzner A, Schondorf T, Hanefeld M, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein predicts cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients: effects of insulin-sensitizing treatment with pioglitazone. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:706–16
207. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, Kronmal RA, et all. Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2013 Mar 26;61(12):1231-9
208. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731–3
209. Elias-Smale SE, Proença RV, Koller MT et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Oct 19;56(17):1407-14

210. Gaibazzi N, Rigo F, Facchetti R et al. Differential incremental value of ultrasound carotid intima-media thickness, carotid plaque, and cardiac calcium to predict angiographic coronary artery disease across Framingham risk score strata in the APRES multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;17(9):991-1000
211. Cook NR, Paynter NP, Eaton CB et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic Women's Health Initiative. *Circulation*. 2012 Apr 10;125(14):1748-56
212. Ford I, Jan Blauw G, Murphy MB et al. and the PROSPER Study Group. A Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER): Screening Experience and Baseline Characteristics. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2002; 3(1): 8-16
213. Victor RG, Haley RW, Willett DL et al. Dallas Heart Study Investigators. The Dallas Heart Study: a population-based probability sample for the multidisciplinary study of ethnic differences in cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2004 Jun 15;93(12):1473-80
214. Rashidinejad H, Moazanzadeh M, Mirshekarpour H, Ebrahimi F. The relationship between HS-CRP serum levels with the results of cardiac perfusion SPECT imaging in patients with suspected coronary artery disease. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 5(50), 2015,30-33
215. Masood A, Jafar SS, Akram Z. Serum high sensitivity C-reactive protein levels and the severity of coronary atherosclerosis assessed by angiographic gensini score. *J Pak Med Assoc*. 2011 Apr;61(4):325-7.
216. Geluk CA, Post WJ, Hillege HL, Tio RA, Tijssen JGP, van Dijk RB, et al. C-reactive protein and angiographic characteristics of stable and unstable coronary artery disease: data from the prospective PREVENT cohort. *Atherosclerosis* 2008;196(1):372-82
217. Go V, Bhatt MR, Hendel RC. The diagnostic and prognostic value of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2004 May;45(5):912-21
218. Bourque JM, Beller GA. Stress Myocardial Perfusion Imaging for Assessing Prognosis: An Update. *J Am Coll Cardiol Img*. 2011;4(12):1305-1319
219. Paul Cremer, Rory Hachamovitch, Balaji Tamarappoo. Clinical Decision Making With Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease. *Semin Nucl Med*. 2014 Jul; 44(4): 320–329
220. Arenja N, Mueller C, Ehl NF, Brinkert M et al. Prevalence, extent, and independent predictors of silent myocardial infarction. *Am J Med*. 2013 Jun;126(6):515-22
221. Wanda Acampa, MD, Valeria Cantoni, MS, Roberta Green, et al. Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging in diabetic patients: A meta-analysis
222. Navare SM, Mather JF, Shaw LJ, Fowler MS, Heller GV. Comparison of risk stratification with pharmacologic and exercise stress myocardial perfusion imaging: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2004 Sep-Oct;11(5):551-61.
223. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, Friedman JD, Germano G, Van Train K, Diamond GA. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *Am Coll Cardiol* 1996 Mar 1;27(3):756. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(3):639-647

224. Elhendy A, Schinkel AF, van Domburg RT, Bax JJ, Valkema R, Biagini E, Poldermans D. Prognostic value of stress 99mTc-tetrofosmin myocardial perfusion imaging in predicting all-cause mortality: a 6-year follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Oct;33(10):1157-61
225. Romero-Farina G, Candell-Riera J, Aguadé-Bruix S et al. Warranty periods for normal myocardial perfusion stress SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2015 Feb;22(1):44-54
226. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. A prognostic score for prediction of cardiac mortality risk after adenosine stress myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):722-729
227. Petix NR, Sestini S, Coppola A et al. Prognostic value of combined perfusion and function by stress technetium-99m sestamibi gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005 Jun 1;95(11):1351-7
228. Johansen A, Høilund-Carlsen PF, Vach W, Christensen HW, Møldrup M, Haghfelt T. Prognostic value of myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected stable angina pectoris: evaluation in a setting in which myocardial perfusion imaging did not influence the choice of treatment. *Clin Physiol Funct Imaging* (2006); 26: 288–295
229. Schinkel AF, Elhendy A, van Domburg RT et al. Incremental value of exercise technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion single-photon emission computed tomography for the prediction of cardiac events. *Am J Cardiol*. 2003 Feb 15;91(4):408-11.
230. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. A prognostic score for prediction of cardiac mortality risk after adenosine stress myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):722-729
231. Acampa W, Gaemperli O, Gimelli A, Knaapen P, Schindler TH, Verberne HJ, Zellweger MJ. Role of risk stratification by SPECT, PET, and hybrid imaging in guiding management of stable patients with ischaemic heart disease: expert panel of the EANM cardiovascular committee and EACVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Dec;16(12):1289-98
232. Amanullah AM, Berman DS, Erel J, Kiat H, Cohen I, Germano G, Friedman JD, Hachamovitch R. Incremental prognostic value of adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* (1998); 82: 725–730
233. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*, 107 (2003), pp. 2900–2907
234. De Winter O, Velghe A, Van de Veire N et al. Incremental prognostic value of combined perfusion and function assessment during myocardial gated SPECT in patients aged 75 years or older. *J Nucl Cardiol*. 2005 Nov-Dec;12(6):662-70
235. Sharir T, Bacher-Stier C, Dhar S, et al. Identification of severe and extensive coronary artery disease by postexercise regional wall motion abnormalities in Tc-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol*. 2000 Dec 1;86(11):1171-5
236. Travin MI, Heller GV, Johnson LL, et al. The prognostic value of ECG-gated SPECT imaging in patients undergoing stress Tc-99m sestamibi myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2004 May-Jun;11(3):253-62

237. Chareonthaitawee P, Sorajja P, Rajagopalan N et al. Prevalence and prognosis of left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients without known coronary artery disease referred for stress single-photon emission computed tomography and assessment of left ventricular function. *Am Heart J.* 2007 Sep;154(3):567-74.
238. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 1999 Sep 7;100(10):1035-42.
239. Nisha Arenja, Christian Mueller, Niklas F. Ehl et al. Prevalence, Extent, and Independent Predictors of Silent Myocardial Infarction. *The Am Jour Med.* 2013; Volume 126 (6): 515–522
240. De Winter O, Van De Veire N, De Bondt P et al. Poststress left ventricular ejection fraction is an independent predictor of major cardiac events in patients with coronary artery disease and impaired left ventricular function. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Sep;52(3):296-304
241. Bigi R, Bestetti A, Strinchini A, et all. Combined assessment of left ventricular perfusion and function by gated single-photon emission computed tomography for the risk stratification of high-risk hypertensive patients. *J Hypertens.* 2006 Apr;24(4):767-73
242. Johnson LL, Verdesca SA, Aude WY et all. Postischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post-stress gated sestamibi tomograms. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Dec;30(7):1641-8
243. Cantoni V, Green R, Acampa W, Petretta M, Bonaduce D, Salvatore M, Cuocolo A. Long-term prognostic value of stress myocardial perfusion imaging and coronary computed tomography angiography: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol.* 2016 Apr;23(2):185-97
244. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation.* 1982;66:1146–9
245. Abidov A, Bax JJ, Hayes SW, Cohen I, Gerlach J, Kang X, Friedman JD, Germano G, Hachamovitch R, Berman DS. Transient Ischemic Dilation Ratio of the Left Ventricle Is a Significant Predictor of Future Cardiac Events in Patients with Otherwise Normal Myocardial Perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1818-1825
246. Toyama T, Caner BE, Tamaki N et all. Transient ischemic dilatation of the left ventricle observed on dipyridamole-stressed thallium-201 scintigraphy. *Kaku Igaku.* 1993 Jun;30(6):605-11
247. Iskandrian ADS, Chae SC, Hco J, Stanberry CD, Wasserleben V, Cave V. Independent and incremental prognostic value of exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol (1993);* 22: 665–670
248. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et all. A prognostic score for prediction of cardiac mortality risk after adenosine stress myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):722-729
249. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH et all. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014 Oct;7(10):1001-10

250. Biering-Sørensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Jan;7(1):58-65
251. Roberto M. Lang Luigi, Badano P, 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. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2015) 16, 233–271
252. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2015) 16, 1–11
253. Scholte AJ, Nucifora G, Delgado V, et al. Subclinical left ventricular dysfunction and coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Feb;12(2):148-55
254. 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
255. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A et al. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 2016 Apr 14; 37(15): 1196–1207
256. 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 Aug;14(8):764-72.
257. Lamacie MM, Thavendiranathan P, Hanneman K et al. Quantification of global myocardial function by cine MRI deformable registration-based analysis: Comparison with MR feature tracking and speckle-tracking echocardiography. *Eur Radiol*. 2016 Aug 4 (9): 413-439.
258. Biering-Sørensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Jan;7(1):58-65
259. Victor Mor-Avi, Roberto M. Lang, Luigi P. Badano et al. Current Evolving Echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac Mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography: EAE Position papers. *EJE* (2011) 12, 167–205
260. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D: Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33: 1948-1955
261. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D: Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995, 26: 1565-1574
262. Ohara T, Little WC. Evolving focus on diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2010 Nov;25(6):613-21

263. Achong N, Wahi S, Marwick TH. Evolution and outcome of diastolic dysfunction. *Heart*. 2009;95:813–818
264. Patil VC, Patil HV, Shah KB et al. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011 Oct-Dec; 2(4): 213–222.
265. Patil MB, Burji NP. Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2012 May;60:23-6