

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Z. Jovanović

**„Analiza odnosa rezerve koronarnog protoka, TIMI
protoka i indeksa naprezanja leve komore kod
bolesnica sa sindromom X“**

Doktorska disertacija

Beograd, 2020

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Ivana Z. Jovanović

**„Analysis of coronary flow velocity reserve, TIMI
flow and global longitudinal strain in women with
cardiac syndrome X“**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2020

Mentor:

Prof. Dr Ana Đorđević-Dikić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,
Klinika za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije

Članovi komisije:

Prof. Dr Milan Nedeljković, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,
Klinika za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije

Prof. Dr Branko Beleslin, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika
za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije

Prof. Dr Miloje Tomašević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Kragujevcu,
Klinika za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije

Datum odbrane:

Zahvaljujem se

*Profesorki **Ani Dorđević-Dikić**, mom mentoru i prijatelju na kreativnim idejama, dragocenim savetima, velikoj pomoći i podršci tokom celog procesa izrade ove teze.*

*Profesoru **Branku Beleslinu** uz koga sam napravila prve korake u naučnom radu, na konstruktivnim sugestijama i idejama koji su oblikovali ovu disertaciju u svoju konačnu formu.*

*Kolegama i prijateljima **Ass. Dr Miloradu Tešiću** i **Doc. Dr Vojislavu Gigi** na učešću u svim fazama izrade ove teze, zbog čega ih smatram ravnopravnim autorima.*

***Ass. Dr Milanu Dobriću** na iskrenoj prijateljskoj i stručnoj podršci koju mi je pružao od samog početka ovog projekta.*

*Doktorima **Nikoli Boškoviću** i **Jeleni Vratonjić** na nesebičnoj tehničkoj podršci pri izradi teze.*

*Pokojnoj Profesorki **Jeleni Stepanović** na njenoj iskrenoj zainteresovanosti i inicijativi za započinjanje izrade ove disertacije.*

***Sestrama iz Kabineta za ergometriju** sa kojima je bilo neizmerno zadovoljstvo raditi.*

***Osoblju Kabineta za ehokardiografiju** na saradnji i velikoj pomoći prilikom izrade ove teze.*

*Rad posvećujem svojim roditeljima **Vlasti i Zoranu** i bratu **Bojanu** na nesebičnoj podršci koju mi pružaju čitavog života.*

Analiza odnosa rezerve koronarnog protoka, TIMI protoka i indeksa naprezanja leve komore kod bolesnica sa sindromom X

Sažetak

Uvod: Populacija osoba sa bolom u grudima i normalnim nalazom koronarografije je heterogena. Kardijalni sindrom X (eng. Cardiac Syndrome X - CSX) je najčešće zastupljen kod žena perimenopauzalne životne dobi, a definisan je pojavom bola u grudima, depresijom ST segmenta na testu opterećenja i angiografski isključenom epikardnom koronarnom bolesti. Mikrovaskularna disfunkcija (MVD) i posledična ishemija povezana je sa lošijom kliničkom prognozom i najverovatnije je objašnjenje elektrokardiografske pozitivnosti stres eho testova i simptoma bola u grudima kod žena sa CSX. Longitudinalna funkcija leve komore (LK) je posebno vulnerabilna na pojavu mikrovaskularne ishemije te se ona smatra ranim markerom subkliničke sistolne disfunkcije LK. Iako su u dosadašnjoj literaturi CSX i angiografski fenomen usporenog protoka kontrasta (eng. Slow Coronary Flow - SCF), koji se karakteriše usporenom opacifikacijom koronarnih arterija kontrastnim sredstvom u odsustvu epikardne bolesti, posmatrani kao zasebni klinički entiteti, bitno je napomenuti činjenicu da oni imaju zajednički patofiziološki supstrat – primarnu abnormalnost koronarne mikrocirkulacije - MVD. U tom smislu u aktuelnoj literaturi do sada nema podataka o proceni očuvanosti mikrovaskularne funkcije i sistolne longitudinalne funkcije LK u CSX populaciji stratifikovanoj prema prisustvu SCF.

Cilj: Osnovni cilj naše studije je bio da se kod bolesnica sa CSX stratifikovanih po podgrupama u zavisnosti od prisustva SCF, analizira mikrovaskularna funkcija kvantifikacijom koronarne rezerve protoka (eng. Coronary Flow Velocity Reserve - CFVR) i kontraktilna funkcija LK metodom globalnog indeksa naprezanja (eng. Global Longitudinal Strain - GLS).

Metode: Ispitivana populacija je uključivala 70 žena sa CSX (61±7 godina starosti) i 34 po godinama adaptiranih žena iz kontrolne grupe. Ovo istraživanje je sprovedeno u periodu od januara 2014. godine do juna 2019. godine na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. CSX grupa je stratifikovana u dve podgrupe u zavisnosti od prisustva SCF utvrđenog koronarnom angiografijom: CSX- eng. Thrombolysis In Myocardial Infarction -TIMI 3- podgrupa sa normalnim protokom (n = 38) i CSX-TIMI 2- podgrupa sa SCF (n = 32). Ispitanicama iz CSX i kontrolne grupe učinjen je klinički i ehokardiografski pregled, stres eho test, merenja CFVR-a za levu prednje descendntnu (eng. left anterior descending - LAD) i posterodendentnu (eng. posterior descending - PD) koronarnu arteriju, kao i kvantifikacija GLS LK u miru i nakon opterećenja. Kateterizacija levog srca je učinjena svim ženama iz CSX grupe, dok kontrole nisu koronarografisane iz etičkih razloga.

Klinički status bolesnica sa CSX evaluiran je uz pomoć Seattle Angina upitnika (eng. Seattle Angina Questionnaire - SAQ). Statistička korelacija između ehokardiografskih varijabli je ispitivana pomoću Pirsonovog koeficijenta korelacije, dok je intra – i inter- opservaciona varijabilnost merenja GLS LK analizirana pomoću intraklas koeficijenta korelacije.

Rezultati: Vrednosti CFVR za LAD (2.34 ± 0.25 vs 3.05 ± 0.21 , $p < 0.001$) i PD (2.32 ± 0.24 vs 3.01 ± 0.13 , $p < 0.001$) arteriju su bile značajno niže u CSX grupi u poređenju sa kontrolama, dok su u analizi po podgrupama CFVR i za LAD i PD bili značajnije redukovani u CSX- TIMI 2 podgrupi. Vrednosti GLS LK su i u miru i pri opterećenju bile značajno niže u CSX grupi (za sve $p < 0.001$), kao i kod CSX- TIMI 2 bolesnica na osnovu analize po podgrupama (za sve $p < 0.001$). Kontraktilna rezerva LK iskazana kroz vrednosti Δ GLS LK je bila značajno redukovana kako u CSX grupi u poređenju sa kontrolama ($p < 0.001$), tako i u CSX- TIMI 2 podgrupi u odnosu na CSX- TIMI 3 ($p < 0.001$). Za celu ispitivanu populaciju najviši stepen korelacije je utvrđen između vrednosti GLS LK pri opterećenju i CFVR LAD ($r = - 0.784$, $p < 0.001$) i PD ($r = - 0.772$, $p < 0.001$). Značajne korelacije su utvrđene i između GLS LK u miru i CFVR za obe ispitivane arterije (za oba $p < 0.001$), kao i između Δ GLS i CFVR za LAD i PD (za oba $p < 0.001$).

U kontekstu ehokardiografskih parametara, sve žene uključene u studiju su imale očuvane vrednosti ejskacione frakcije LK bez statistički značajne razlike između CSX grupe i kontrola. Prosečne vrednosti anteroposteriornog dijametra leve pretkomore i indeksiranog volumena leve pretkomore (LAVI) su bile veće u CSX grupi u poređenju sa kontrolama, iako u referentnim vrednostima. Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu ehokardiografskih parametara između CSX-TIMI 2 i CSX-TIMI 3 podgrupe. Analizom parametara dijastolne funkcije kod žena iz CSX grupe uočeni su znaci usporavanja relaksacije leve komore, kao jedne od najranijih abnormalnosti u razvoju dijastolne disfunkcije.

Shodno SAQ upitniku, CSX – TIMI 2 podgrupa je imala češće simptome bola u grudima i značajnije umanjen kvalitet života.

Zaključak: Rezultati naše studije upućuju na činjenicu da žene sa CSX imaju izraženu MVD koja igra značajnu ulogu u patogenezi sistolnog oštećenja LK evidentirane kako u miru, tako i prilikom opterećenja. Prisustvo SCF u ovoj populaciji je u vezi sa još većom redukcijom CFVR-a, značajnijim oštećenjem globalne sistolne funkcije LK i istaknutijim kliničkim simptomima.

Ključne reči: kardijalni sindrom X; usporen koronarni protok; koronarna rezerva protoka; globalni indeks naprežanja leve komore; mikrovaskularna disfunkcija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiologija

Analysis of coronary flow velocity reserve, TIMI flow and global longitudinal strain in women with cardiac syndrome X

Abstract

Background: Patients with chest pain and normal coronary arteries represent a rather nonhomogeneous population. Cardiac syndrome X (CSX) is defined by angina-like chest pain, ST segment depression during exercise and normal coronary arteries found mostly in post-menopausal women. Microvascular dysfunction (MVD) and consecutive ischemia carry an adverse prognosis, and most probably account for angina symptoms and electrocardiographically positive stress tests in women with CSX. Left ventricular (LV) longitudinal function is particularly susceptible to the effects of microvascular ischemia and as such is considered an early marker of subclinical systolic dysfunction. Although angiographic phenomenon of slow coronary flow (SCF) characterized by delayed opacification of coronary arteries in the absence of an obstructive coronary disease and CSX are still considered separate clinical entities in the contemporary literature, it is important to note that they share the same underlying mechanism of primary abnormality of microvascular function – MVD. In that sense, evaluation of microvascular and LV systolic longitudinal function in CSX patients with regard to the presence of SCF have not been investigated yet.

Objective: The main objective of our study was to assess microvascular function by coronary flow velocity reserve (CFVR) and LV contractile function by global longitudinal strain (GLS) in CSX patients with respect to presence of SCF.

Methods: Study population consisted of 70 women with CSX (mean age 61 ± 7 years) and 34 age- and gender matched controls. All the women were recruited at the Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia, Belgrade, during the period from January 2014 to June 2019. CSX group was stratified into two subgroups depending on SCF presence: CSX- Thrombolysis In Myocardial Infarction -TIMI 3 normal flow subgroup (n=38) and CSX-TIMI 2- SCF subgroup (n=32) as defined by coronary angiography. Both women from the CSX and the control group had clinical and echocardiographic examination, stress echo test, CFVR measurements for left anterior descending (LAD) and posterior descending (PD) artery as well as LV GLS at rest and during exercise performed. Left heart catheterization was performed for the whole CSX group, while none of the controls have undergone coronary angiography because of ethical reasons. Clinical status of the women from the CSX group was evaluated on the basis of Seattle Angina Questionnaire (SAQ). Statistical correlation between echocardiographic variables was examined with Pearson's linear

correlation coefficient, while intra- and inter-observer variability of LVGLS measurements was assessed using the intraclass correlation coefficient.

Results: CFVR values for LAD (2.34 ± 0.25 vs 3.05 ± 0.21 , $p<0.001$) and PD (2.32 ± 0.24 vs 3.01 ± 0.13 , $p<0.001$) were markedly impaired in CSX group compared to controls, while further subgroup analysis showed that both CFVR LAD and PD were significantly more reduced in CSX-TIMI 2 patients. LV GLS values both in resting conditions and during exercise were significantly lower in CSX group (for all $p<0.001$), and according to subgroup analysis they were further more reduced in CSX – TIMI 2 women (for all $p<0.001$). LV contractile reserve assessed by Δ LV GLS was impaired in CSX group in comparison to controls ($p<0.001$), and it was particularly more reduced in CSX-TIMI 2 subgroup compared to CSX- TIMI 3 patients ($p<0.001$). For the whole study population the strongest correlation was found between peak values of LV GLS and CFVR LAD ($r = -0.784$, $p<0.001$) and PD ($r = -0.772$, $p<0.001$). Significant correlations were also found between resting LVGLS and CFVR for both arteries, as well as between Δ LV GLS and CFVR both for LAD and PD (for all $p<0.001$).

Concerning the echocardiographic parameters, all the women included in the study had preserved LV ejection fraction (normal values), without the difference between the CSX group and controls. Mean values of antero-posterior left atrial diameter as well as the left atrial volume index (LAVI) were significantly larger in the CSX group compared to controls, although both parameters were within the normal range. As for the CSX subgroups, there was no statistical difference between the CSX-TIMI 2 and CSX-TIMI 3 subgroups regarding the analyzed echocardiographic parameters. Concerning the LV diastolic indices, women from the CSX group had delayed relaxation filling pattern. Impaired diastolic properties observed in the CSX group represent the earliest abnormalities in the ‘‘natural course’’ of diastolic function impairment. According to SAQ, women from CSX-TIMI 2 subgroup had more impaired quality of life and higher angina frequency.

Conclusion: Our results strongly support the notion that women with CSX have marked MVD which is related to subtle LV systolic function impairments both in resting conditions and during exercise. Presence of SCF in this population is associated with even greater CFVR reduction and therefore further worsening of global LV systolic function, accompanied by more pronounced clinical symptoms.

Key words: cardiac syndrome X; slow coronary flow; coronary flow velocity reserve; left ventricular global longitudinal strain; microvascular dysfunction

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Cardiology

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1 Mehanizmi regulacije protoka na nivou koronarne cirkulacije.....	1
1.2 Koronarna mikrovaskularna disfunkcija i mikrovaskularna angina.....	2
1.3 Kardijalni sindrom X.....	6
1.4 Specifičnosti nalaza stres eho testova kod bolesnica sa CSX.....	9
1.5 Uloga rezerve koronarnog protoka u detekciji mikrovaskularne disfunkcije kod bolesnica sa CSX.....	10
1.6 Fenomen usporenog protoka kontrasta.....	13
1.7 Uloga indeksa naprezanja u detekciji sistolnih oštećenja leve komore kod bolesnica sa CSX.....	15
1.8 Značaj mikrovaskularne disfunkcije u oštećenju dijastolne funkcije leve komore.....	18
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	21
3. METODOLOGIJA	22
3.1 Studijska populacija i protokol.....	22
3.2 Ehokardiografska i merenja rezerve koronarnog protoka	23
3.3 Stres ehokardiografija.....	24
3.4 Globalni indeks naprezanja leve komore	25
3.5 Koronarna angiografija i klasifikacija koronarnog protoka	26
3.6 Seattle angina upitnik	26
3.7 Statistička analiza	26
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	28
4.1 Kliničke karakteristike ispitivane populacije	28
4.2 Ehokardiografski parametri.....	32
4.3 Analiza koronarnog protoka i vrednosti koronarne rezerve protoka.....	37
4.4 Globalni indeks naprezanja leve komore u miru i pri opterećenju.....	40
4.5 Povezanost rezerve koronarnog protoka i indeksa naprezanja leve komore.....	46
4.6 Povezanost rezerve koronarnog protoka i parametara dijastolne funkcije leve komore.....	49
4.7 Rezultati Seattle angina upitnika	54
5. DISKUSIJA	55
6. ZAKLJUČCI	65
7. LITERATURA	67

1. UVOD

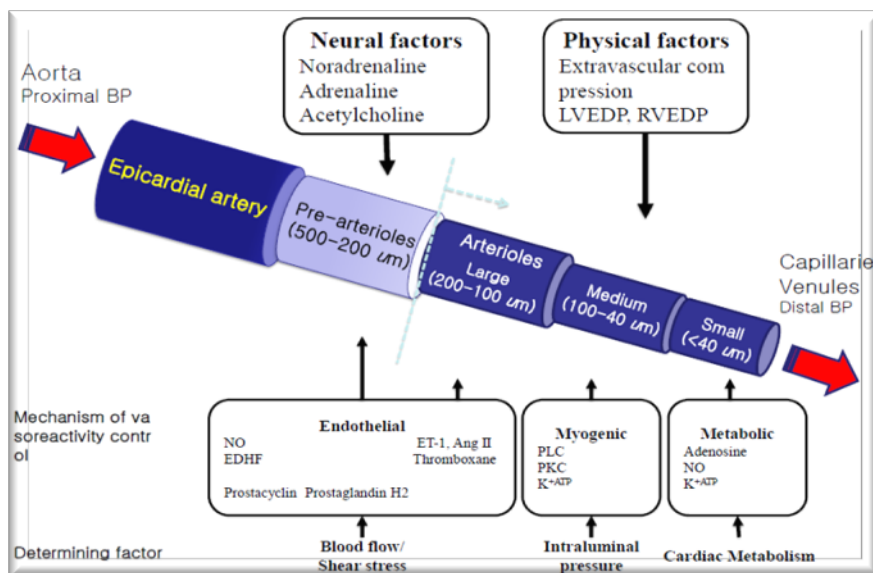
1.1 Mehanizmi regulacije protoka na nivou koronarne cirkulacije

Koronarni protok se ostvaruje zahvaljujući razlici pritisaka između aorte i kapilarne mreže miokarda, pri čemu je on dodatno modulisan mehaničkim i neurogenim mehanizmima koji regulišu vazomotorni odgovor mikrocirkulacije.

U odsustvu obstruktivnih stenoza, epikardni krvni sudovi se ponašaju kao tzv. konduiti, sprovodnici, pružajući veoma malo oko 10% rezistencije koronarnom protoku krvi. Kapilari i venule učestvuju takođe sa samo 10% otpora koronarnom protoku i ponašaju se kao tzv. kapacitanti krvni sudovi, zadržavajući 90% ukupnog koronarnog volumena krvi (1).

U fiziološkim okolnostima, a u značajnoj meri i patološkim, koronarna vaskularna rezistencija je dominantno kontrolisana na nivou pre-arteriola (krvni sudovi prečnika 200 - 500 μm) i arteriola (krvni sudovi prečnika manjeg od 200 μm). Ovi segmenti mikrocirkulacije su pod kontrolom različitih mehanizama vazoreaktivnosti (endotel-zavisnih, miogenih i metaboličkih) koji se aktiviraju različitim stimulusima. Prearteriole su zapravo epikardni (van-miokardni) krvni sudovi koji reagujući na intravaskularne promene pritiska i sam mehanički stres protoka krvi na zid krvnog suda održavaju adekvatan perfuzioni pritisak distalnih segmenata vaskularnog korita. One su odgovorne za oko 25% ukupne koronarne vaskularne rezistencije (2). Arteriole predstavljaju pravu intramiokardnu regulatornu komponentu koronarne cirkulacije. Ovi krvni sudovi u najvećoj meri sa oko 55 % doprinose ukupnoj koronarnoj vaskularnoj rezistenciji. Arteriole se shodno dijamentru i dominantom mehanizmu koji reguliše njihov vaskularni tonus dele na: veće arteriole (dijametar lumena 100-200 μm) koje su pod kontrolom endotel zavisnih vazoreaktivnih mehanizama gde promene samog protoka kao stimulus generišu vazomotorni odgovor (npr. vazodilataciju sa povećanjem koronarnog protoka); arteriole srednje veličine (dijametar lumena 40-100 μm) dominantno reaguju na intraluminalne promene pritiska registrovane preko receptora lokalizovanih u glatkomišićnim ćelijama. Ova tzv. miogena kontrola podrazumeva da pri povećanju intraluminalnog pritiska dolazi do vazokonstrikcije, dok pri padu pritiska dolazi do vazodilatacije (3); vaskularni tonus malih arteriola (dijametar lumena manji od 40 μm) je modulisan metaboličkom aktivnošću miokarda (**Slika 1**).

U tom smislu, povećana metabolička aktivnost miokarda dovodi do vazodilatacije malih arteriola, a ovo do pada pritiska u arterioloma srednjeg diametra i miogene dilatacije. Usled ovoga dolazi do povećanja protoka kroz arteriole najvećeg diametra rezultujući endotel zavisnom vazodilatacijom (1,2).



Slika 1. Prikaz segmenata koronarne cirkulacije i mehanizama vazoreaktivnosti indukovanih različitim fiziološkim stimulusima Preuzeto iz: Herrmann J, Kaski JC et al. Eur Heart J. 2012;33(22):2771–81 (1)

Ovi mehanizmi na vrlo efikasan način omogućavaju regulaciju perfuzije miokarda na nivou mikrocirkulacije i to kako u bazalnim uslovima, tako i pri različitim nivoima metaboličkih potreba.

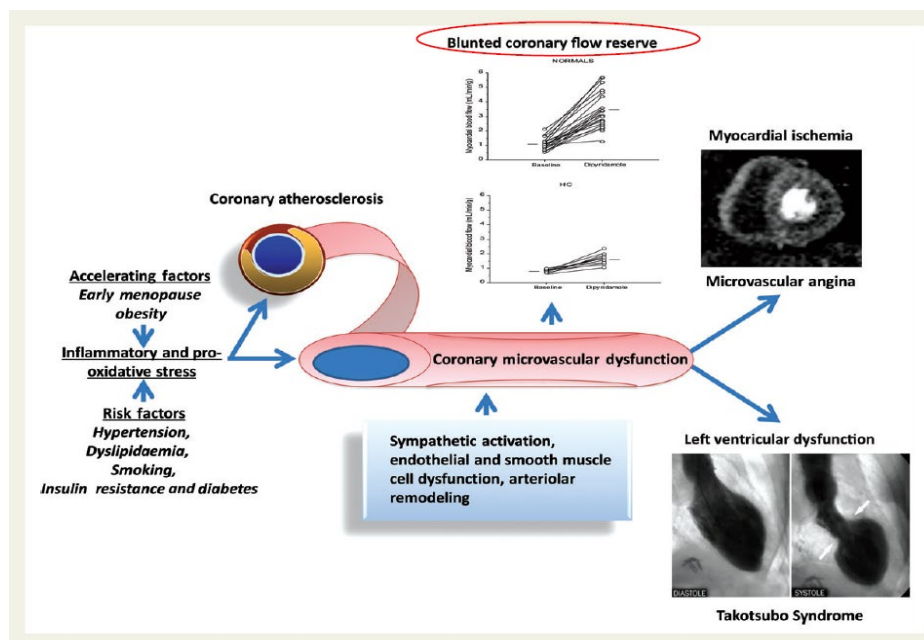
1.2 Koronarna mikrovaskularna disfunkcija i mikrovaskularna angina

Gotovo 40% bolesnika (pretežno ženskog pola), od onih koji se upućuju na kateterizaciju srca pod kliničkom sumnjom na postojanje opstruktivne koronarne bolesti ima normalan koronarni angiogram (4,5). Koronarnom angiografijom se inače može vizuelizovati epikardna vaskulatura koja čini samo 5 % ukupne površine koronarnog vaskularnog korita. Kako se anatomija mikrocirkulacije ne može vizuelizovati na ovaj način (obzirom da se ne mogu uočiti krvni sudovi prečnika manjeg od 0.5 mm), očuvanost njenog integriteta se u kliničkoj praksi utvrđuje sa funkcionalnog aspekta - invazivnim i neinvazivnim testovima (1,6).

Pojam mikrovaskularne disfunkcije podrazumeva nemogućnost mikrocirkulacije da adaptira tj. poveća koronarni protok prema metaboličkim potrebama miokarda što za posledicu ima nastanak mikrovaskularne ishemije (1,7) (Slika 2).

Smatra se da mikrovaskularna disfunkcija nastaje na terenu funkcionalnih i strukturnih abnormalnosti mikrocirkulacije, predstavljenih sledećim mehanizmima:

- 1) poremećenim bazalnim vaskularnim tonusom kao posledicom endotelne ili disfunkcije na nivou samih glatko mišićnih ćelija
- 2) izmenjenom vazoreaktivnošću, odnosno neadekvatnim vaskularnim odgovorom na konstriktorne i/ili vazodilatatorne stimule
- 3) smanjenom površinom arteriolarne ili kapilarne mreže – rarefikacija krvnih sudova
- 4) patohistološkim promenama koje doprinose smanjenju površine lumena kapilara i njihovoj remodelaciji (8,9).



Slika 2. Potencijalni etiološki činioci i posledice koronarne mikrovaskularne disfunkcije
Preuzeto iz: Crea F, Camici PG. Eur Heart J. 2014;35(17):1101–11 (5)

Danas se takođe smatra da procesi incipijentne ateroskleroze i generalizovane inflamacije niskog intenziteta zapravo predstavljaju deo jedinstvenog patofiziološkog procesa odgovornog za nastanak kako epikardne, tako i izolovano mikrovaskularne bolesti srca (8,10,11).

Nedostatak adekvatnih dijagnostičkih tehnika kao i konsenzusa o dijagnostičkim kriterijumima i nomenklaturi mikrovaskularne disfunkcije otežavala je afirmisanje njenog značaja kao posebnog

entiteta u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Camici i Crea su 2007. god predložili i danas aktuelnu kliničku i patofiziološku klasifikaciju mikrovaskularne disfunkcije, definisane u 4 osnovne kategorije (5) (**Tabela I**). Mikrovaskularna disfunkcija prisutna kod žena sa tzv. sindromom X (eng. Cardiac Syndrome X - CSX) po ovoj klasifikaciji pripada njenoj prvoj grupi koju karakteriše odsustvo epikardne opstruktivne koronarne bolesti kao i bolesti miokarda (5,12).

Tabela I. Klasifikacija koronarne mikrovaskularne disfunkcije

Tipovi MVD	Klinička prezentacija	Patofiziološki mehanizam
TIP 1: u odsustvu bolesti miokarda i obstruktivne KB	mikrovaskularna angina	endotelna disfunkcija disfunkcija glatkomišićnih ćelija vaskularno remodelovanje
TIP 2: u bolestima miokarda	hipertrofična kardiomiopatija dilatativna kardiomiopatija miokarditis amiloidoza Anderson-Fabrey bolest aortna stenoza	vaskularno remodelovanje disfunkcija glatkomišićnih ćelija ekstramuralna kompresija luminalna opstrukcija
TIP 3: kod obstruktivne KB	stabilna angina pectoris akutni koronarni sindrom	endotelna disfunkcija disfunkcija glatkomišićnih ćelija luminalna opstrukcija
TIP 4: jatrogeni učinak	perkutana koronarna angioplastika hirurška revaskularizacija miokarda	luminalna opstrukcija disfunkcija autonomnog sistema

MVD, mikrovaskularna disfunkcija; KB, koronarna bolest;

Modifikovano prema: Crea F, Camici PG. Eur Heart J. 2014;35(17):1101–11 (5)

Termin mikrovaskularne angine su još 1985. god u literaturu uveli Cannon i Epstein u pokušaju da definišu funkcionalnu abnormalnost koronarne mikrocirkulacije kod bolesnika sa bolom u grudima i normalnim nalazom na angiografiji (12). Postavljanje dijagnoze mikrovaskularne angine zahteva postojanje kliničkih simptoma uz dokaz patološkog odgovora mikrocirkulacije na funkcionalne testove. U etiologiji bola u grudima bez prisustva opstruktivne koronarne bolesti se mogu nalaziti nekardijalni razlozi (pulmološka, gastrointestinalna, muskuloskeletna ili psihijatrijska oboljenja), kao i kardijalni ne-ishemijski uzroci u vidu perikardnog bola i neadekvatne percepcije

bola. Najveća pažnja u razumevanju ovog fenomena se ipak poklanja kardijalnoj ishemijskoj etiologiji koja postoji na terenu kompleksnih patofizioloških poremećaja koji dovode do nastanka mikrovaskularne disfunkcije (klinički manifestne kao mikrovaskularna angina) ili pak spazma koronarnih arterija (**Slika 3**) (10).

Bolesnici sa CSX imaju tzv. stabilnu formu mikrovaskularne angine, koju karakteriše pojava bola u grudima najčešće prilikom napora. Specifičnost tj. atipičnost bola po tipu mikrovaskularne angine se ogleda u tome što on ne prestaje neposredno po obustavi fizičke aktivnosti, a uz to pokazuje i slab odgovor na kratko-delujuće nitrate (13). Nitrati ostvaruju povoljan efekat na simptome mikrovaskularne angine umanjujući miokardnu potrošnju kiseonika najpre vazodilatacijom perifernog venskog pa i arterijskog sistema smanjujući tako enddiastolni volumen leve komore (eng. pre-load) i sistemsku vaskularnu rezistenciju (eng. after-load). Oni takođe u izvesnoj meri ispoljavaju vazodilatatorne efekte i na nivou koronarne mikrocirkulacije, ali su oni na nivou samih rezistentnih arteriola vrlo skromni. Smatra se da je ovo u vezi sa nemogućnošću ovih malih krvnih sudova da konvertuju nitroglicerina u njegovu aktivnu supstancu – nitrosotiol, iz koje se konačno oslobađa azotmonoksid (NO) (14,15). Kuriozitet dejstva kratko-delujućih nitrata predstavlja njihov potencijalno paradoksan efekat koji mogu ispoljiti na nivou mikrocirkulacije a odnosi se na to da oni mogu dovesti do pada koronarnog perfuzionog pritiska i refleksne aktivacije adrenergičnog sistema što rezultuje nastankom vazokonstrikcije. Ovaj fenomen može biti posebno izražen u disfunkcionalnim segmentima mikrocirkulacije. Uz to, vazodilatacija koju ovi lekovi izazivaju u njenim zdravim segmentima, može dovesti do tzv. “fenomena krađe” (eng. steal phenomenon) u obolelim regijama, pogoršavajući tako mikrovaskularnu ishemiju (13).

Prag fizičke aktivnosti koji dovodi do pojave anginoznog bola kod osoba sa CSX je varijabilan, i često može biti podstaknut psihičkim uzbuđenjem i osećajem palpitacija. Ova „atipičnost“ anginoznih simptoma se viđa najčešće u ženskoj populaciji, i ogleda se još i u osećaju generalizovane slabosti, malaksalosti, otežanim disanjem, kao i lokalizaciji bola u regiji vrata i ramena. U tom smislu je poznato da žene sa kliničkim simptomima (tipičnim ili atipičnim) sugestivnim na ishemijsku miokarda imaju manju verovatnoću za postojanje obstruktivne koronarne bolesti u poređenju sa muškarcima (16). Na ovo su se nadovezali rezultati WISE (eng. Women's Ischemia Syndrome Evaluation) studije koji su pokazali da je od 323 žene koronarografisane po kliničkoj indikaciji na postojanje koronarne bolesti, njih 57% nije imalo obstruktivne stenoze (dijametar stenoze <50%) (17,18).

I pored višedecenijskog istraživanja abnormalnosti koronarne mikrocirkulacije kod bolesnica sa CSX, svi patofiziološki mehanizmi i aspekti kojima bi se objasnila veza između CSX, mikrovaskularne disfunkcije i mikrovaskularne angine i dalje ostaju nedovoljno razjašnjeni.

1.3 Kardijalni sindrom X

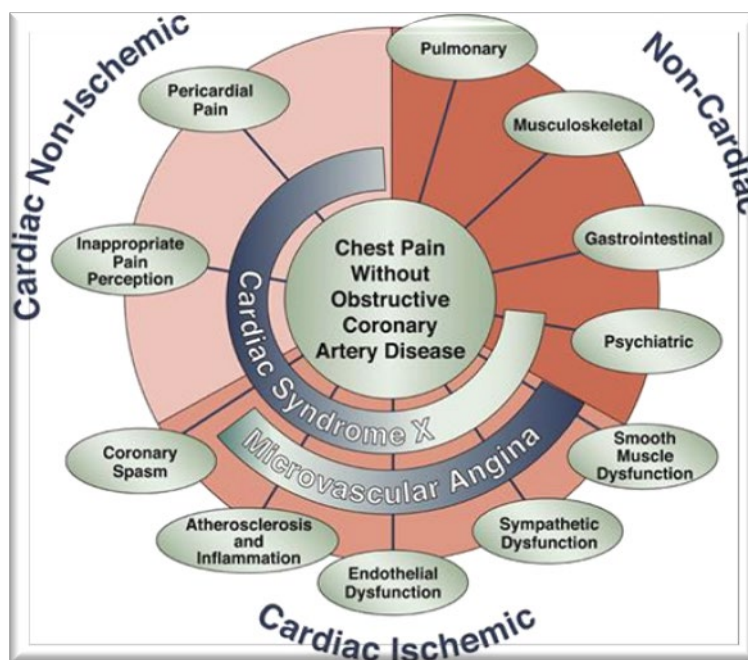
Još tokom šezdesetih godina prošlog veka sa sve češćom primenom koronarne angiografije u svakodnevnoj kliničkoj praksi, uočeno je da izvestan procenat bolesnika upućen na ovu proceduru pod sumnjom na koronarnu bolest, ipak nema nalaz značajnih suženja na koronarnim arterijama. Tako su Likoff i saradnici 1967. godine primetili i opisali 15 žena sa bolom u grudima, abnormalnostima u elektrokardiogramu (EKG) i normalnim nalazom koronarografije (19). Potom su 1973. godine Kemp i saradnici po prvi put u literaturu uveli pojam CSX pokušavajući da ovakve bolesnike sa nejasnom etiologijom bola u grudima definišu kao zaseban klinički entitet (20). Danas se smatra da bol u grudima prisutan u ovoj populaciji, kako je već pomenuto, postoji na terenu “interakcije” kardijalih - ishemijskih, -neishemijskih kao i nekardijalnih činilaca (**Slika 3**).

Iako bolesnice sa CSX predstavljaju relativno nehomogenu populaciju (21), koju nije uvek lako klasifikovati, definicija CSX podrazumeva populaciju žena dominantno menopauzalne životne dobi sa čestim simptomima bola u grudima, elektrokardiografski pozitivnim a ehokardiografski negativnim rezultatom stres eho testa, i normalnim nalazom koronarne angiografije (21–27).

Rezultati skorašnjih istraživanja sprovedenih na značajno većem broju ispitanika su potvrdili inicijalna zapažanja; naime skoro 60-70% žena i oko 30% muškaraca koji se upućuju na angiografiju pod sumnjom na koronarnu bolest srca nemaju nalaz opstruktivnih suženja na koronarnim arterijama (28). Ovaj tzv. “neopstruktivni fenomen” je češći kod žena uprkos činjenici da su one prosečno starije životne dobi od muškaraca u momentu pojave simptoma i da često imaju veći broj faktora rizika (hipertenzija, dijabetes pušenje, povišene lipide) (29).

Iako svi aspekti patofiziološke kompleksnosti CSX i dalje nisu u potpunosti rasvetljeni, među brojnim impliciranim mehanizmima kao najdominantniji se izdvaja mikrovaskularna disfunkcija, koja je rezultat anatomskih i funkcionalnih abnormalnosti koronarne mikrocirkulacije (1,21). Pored mikrovaskularne disfunkcije, složenosti ovog sindroma doprinosi i polno specifičan hormonalni status ovih bolesnica - deficijencija estrogena (hipoestrogenemija, menopauza), prisustvo tradicionalnih faktora rizika za koronarnu bolest, veća incidenca blažih formi psihijatrijskih bolesti kao i abnormalna percepcija i smanjen prag bola (11). Ova povećana senzitivnost na bol u značajnoj

meri doprinosi težini simptoma, i u literaturi je poznata pod nazivom fenomen hipersenzitivnog srca (30).



Slika 3. Patofiziološki mehanizmi odgovorni za pojavu sindroma bola u grudima bez opstruktivne koronarne bolesti grupisani u tri kategorije Preuzeto iz: Marinescu MA, Löffler AI et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(2):210–20 (10)

Kada je reč o metaboličkom aspektu CSX, kod ovih bolesnika su uočene povišene vrednosti insulina (stimulisana hiperinsulinemija) koje se dovode u vezu sa nastankom mikrovaskularne disfunkcije u ovoj populaciji (31).

Uloga deficijencije estrogena u patogenezi simptoma bolesnika sa CSX potvrđena je nalazom značajnog smanjenja učestalosti bola u grudima kod žena koje su dobijale supstitucionu terapiju ovim hormonom (17-β estradiolom) (32). Poznato je da estrogene imaju vazodilatativna svojstva koja se najpre ogledaju u potenciranju efekata vazodilatacije posredovane aktivnošću adenozičkih A2 receptora, što posledično smanjuje ekscesivnu sintezu samog adenozina koji je inače poznat algogen, i dovodi se u vezu sa povećanom senzitivnošću na bol kod bolesnika sa CSX (32,33).

Motz i saradnici su u ovoj populaciji identifikovali nedostatak vazodilatatornog odgovora rezistentnih arteriola na acetilholin, potvrdivši tako značaj endotelne disfunkcije, kao jednog od aspekata mikrovaskularne disfunkcije, u manifestaciji kliničkih tegoba kod ovih bolesnika (34). Par godina kasnije, studija Egashire i saradnika je na striktnije definisanoj ispitivanoj populaciji

(ispitanici nisu imali tradicionalne faktore rizika koji takođe nepovoljno utiču na endotelnu funkciju) potvrdila da je acetilholinom ispitivana endotel zavisna dilatacija rezistentnih arteriola oštećena kod bolesnika sa CSX, što najverovatnije doprinosi disregulaciji perfuzije miokarda i pojavi anginoznih tegoba kod ovih bolesnika (35).

Oštećenje endotelne funkcije kod bolesnika sa CSX pokazano je i kroz disbalans vazoaktivnih supstanci, i to na prvom mestu povišenim oslobađanjem i plazma koncentracijom vazokonstriktornog peptida endotelina -1 (ET-1) kao i smanjenom sintezom NO (36–38).

Povišene vrednosti intracelularnog adhezionog molekula -1 (ICAM-1) i vaskularnog adhezionog molekula -1 (VCAM-1) su ukazale na postojanje hronične inflamatorne aktivnosti nastale na terenu aktivacije endotela kod bolesnika sa CSX. Ovo je dodatno potvrđeno nalazom povišenih vrednosti visoko senzitivnog proteina C (eng. high sensitive C reactive protein - hs CRP) u ovoj populaciji. Takođe je pokazano da visoke vrednosti ovog markera inflamacije korelišu sa simptomima bolesti (učestalijom pojavom i dužim trajanjem anginoznih napada) i ishemijskim promenama na EKG -u kod ovih bolesnika (39,40).

Početak osamdesetih godina Opherk i saradnici su opisali značajno smanjen vazodilatatorni kapacitet mikrocirkulacije (nakon administracije dipiridamola) i redukovanu rezervu koronarnog protoka kod 21 bolesnice sa CSX (41). Nakon ovoga je usledio koncept neinvazivne evaluacije rezerve koronarnog protoka kod ovih bolesnika (27).

Sa ovom i drugim kompleksnim dijagnostičkim metodama i saznanjima, definicija CSX je evoluirala u svoju najširu formu do sada koja podrazumeva: bolesnice sa bolovima u grudima sličnim anginoznim, stresokardiografskim testovima sa prisutnim EKG promenama (depresija ST segmenta) koje nisu praćene ispadima kinetike leve komore, normalnim nalazom koronarne angiografije i patološkim nalazom funkcionalnih testova (smanjenom vrednošću rezerve koronarnog protoka i/ili povišenim indeksom mikrovaskularne rezistencije (42), paradoksnom vazokonstrikcijom na acetilholinskom testu (43)).

Nasuprot ranijim shvatanjima i pojedinim publikacijama, normalan nalaz koronarografije ne podrazumeva i dobru kliničku prognozu kod ovakvih bolesnika, što su potvrdili i rezultati velike WISE studije (44,45). Takođe je pokazano da su redukovane vrednosti rezerve koronarnog protoka u vezi sa povećanim rizikom od nastanka velikih kardiovaskularnih događaja u ovoj populaciji (46).

Tokom kliničkog praćenja ovakvih bolesnika često se javlja potreba za rekoronarografijom zbog ponavljanih anginoznih tegoba što sa sobom nosi rizik od same intervencije, iziskuje neophodnost ponovnih hospitalizacija, finansijski opterećuje zdravstveni sistem i značajno smanjuje kvalitet

života (29,47,48). Jedna od analiza WISE studije je tako pokazala da tokom višegodišnjeg perioda praćenja žena sa neobstruktivnom koronarnom bolešću stopa njihovih rekoronarografija raste (u prvoj, trećoj i petoj godini praćenja iznosila je 3.7%, 12.2% i 15.7% respektivno) (49).

Klinički entitet CSX u čiju su patogenezu implicirani mnogobrojni i danas nepotpuno razjašnjeni mehanizmi, obuhvata heterogenu populaciju sa perzistentnim simptomima i povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih događaja, te iz ovih razloga i dalje predstavlja izazov aktuelne naučne javnosti u smislu rasvetljavanja svih njegovih patofizioloških aspekata radi adekvatnije stratifikacije i lečenja ovih bolesnika.

1.4 Specifičnosti nalaza stres eho testova kod bolesnica sa CSX

Kardiolozi se decenijama unazad oslanjaju na konceptualni model tzv. “klasične ishemijske kaskade” u tumačenju nalaza stres testova i donošenju kliničkih odluka kod bolesnika sa obstruktivnom koronarnom bolešću gde perfuzioni defekti i ispadi segmentne kinetike leve komore imaju značajno višu senzitivnost u odnosu na prateće EKG promene. Shvatanjem ishemijske reflektovane samo kroz klasičnu ishemijsku kaskadu ne mogu se objasniti nalazi stres eho testova kod osoba sa CSX koji se karakterišu kliničkim simptomima, promenama ST segmenta i ehokardiografskom “nemošću”. Picano i sar. su ovo objasnili postojanjem tzv. “alternativne” ishemijske kaskade gde prisustvo izolovane mikrovaskularne bolesti i provokacija ishemijske najpre dovodi do EKG promena, praćenih pojavom bola u grudima, a potom nastankom defekata u perfuziji miokarda bez manifestnih ehokardiografskih znakova pogoršanja kinetike leve komore (50). Ovakve karakteristike stres eho testova predstavljaju dijagnostički kuriozitet bolesnica sa CSX i ukazuju na činjenicu da se miokardna ishemija ne ispoljava uvek na isti način (26).

Maseri i sar. su predložili koncept po kome abnormalnosti mikrocirkulacije (nastale najpre na terenu disfunkcije prearteriola) kod ovih bolesnika nisu eksplicitno lokalizovane u zoni vaskularizacije određene epikardne arterije, već su one rasprostranjene po miokardu na jedan više “rasut”, difuzan način. Ovakvom distribucijom perfuzionih abnormalnosti se mogu objasniti poteškoće u objektivizaciji ishemijske konvencionalnim neinvazivnim dijagnostičkim metodama (5,51,52). Ove fokalne zone ishemijske iako dovoljne da izazovu EKG promene i perfuzione abnormalnosti na scintigrafiji, ipak ne mogu da izazovu vidljive ispade kinetike leve komore obzirom na normalnu perfuziju i očuvanu kontraktilnost okolnog tkiva (5). Ovo se dalje objašnjava činjenicom da ne postoji dovoljno tzv. “kritične ishemijske mase” potrebne za generisanje

tranzitornih ispada segmentne kontraktilnosti leve komore kojima se inače definiše pozitivnost stres eho testa (53). Nalazi stres eho testova kod bolesnica sa CSX praktično predstavljaju “fiziološke skotome” stres ehokardiografije. Uz to, “anatomske laži” elektrokardiografije na ovakvim testovima se mogu shvatiti kao predznak fiziološke istine obzirom na aspekt prisutne mikrovaskularne disfunkcije kod ovih bolesnica (50).

1.5 Uloga rezerve koronarnog protoka u detekciji mikrovaskularne disfunkcije kod bolesnica sa CSX

Mikrocirkulacija (dominantno na nivou pre-arteriola i arteriola) determiniše gotovo 80% koronarne vaskularne rezistencije, te stoga ima najznačajniju ulogu u regulaciji perfuzije miokarda (1,51,52). U skladu sa nalazima Chiana i sar. (54), koronarna cirkulacija adaptira protok krvi shodno kiseoničnim potrebama miokarda usaglašavajući vaskularnu rezistenciju unutar različitih mikrovaskularnih “domena” koji su pod kontrolom zasebnih regulatornih mehanizama.

Mikrovaskularna disfunkcija koja podrazumeva kako strukturne abnormalnosti, tako i funkcionalne poremećaje na nivou ovih segmenata cirkulacije, smatra se jednim od glavnih etioloških činilaca mikrovaskularne ishemije kod bolesnica sa CSX (41,55–57).

Kako danas još uvek ne postoji dijagnostička tehnika koja bi omogućila vizuelizaciju anatomije koronarne mikrocirkulacije u in vivo uslovima, procena očuvanosti njenog integriteta vrši se sa primarno funkcionalnog aspekta. Funkcionalni status mikrocirkulacije ispituje se invazivnim i neinvazivnim metodama koje se zasnivaju na proceni njenog vazodilatatornog kapaciteta nakon administracije vazoaktivnog stimulusa. Merenjem promene odnosno očekivanog povećanja koronarnog protoka, procenjuje se očuvanost endotel – zavisnih i endotel nezavisnih vazoaktivnih mehanizama (30,58).

Adenozin i dipiridamol su najčešće korišćeni agensi za ispitivanje očuvanosti endotel nezavisnih mehanizama vazoreaktivnosti na nivou mikrocirkulacije. Adenozin, kao najvažniji fiziološki regulator koronarnog protoka, svoj efekat ostvaruje aktivacijom adenozičkih A2A i A2B receptora na glatkomišićnim ćelijama izazivajući potentnu vazodilataciju. Potencijalni neželjeni efekti adenozina su bradikardija i dispnea, oba posredovana aktivnošću A1 receptora. Njegov vrlo kratak polu-život u plazmi pak doprinosi brzom regresiji ovih neželjenih efekata (58).

Dipiridamol, takođe često korišćen u kliničkoj praksi, svoj efekat ostvaruje inhibicijom adenozin deaminaze, enzima koji kataboliše adenozin u inozin (59,60). Obe ove supstance se smatraju jednako potentnim u cilju izazivanja maksimalne koronarne vazodilatacije (61).

Intrakoronarna administracija acetilholina (ACH) se najčešće koristi u proceni očuvanosti endotel-zavisnih mehanizama vazoreaktivnosti. Naime u prisustvu očuvanog integriteta i funkcije endotela, ACH aktivacijom muskarinskih receptora dovodi do relaksacije vaskularnih glatkomišićnih ćelija i posledične vazodilatacije. Izostanak ACH-om indukovane vazodilatacije i izazivanje tzv. paradoksnе vazokonstrikcije, smatra se pokazateljem endotelne disfunkcije i kod bolesnika sa opstruktivnom koronarnom bolešću, kao i kod osoba sa normalnim nalazom koronarografije gde ukazuje na postojanje mikrovaskularne disfunkcije (60,62,63).

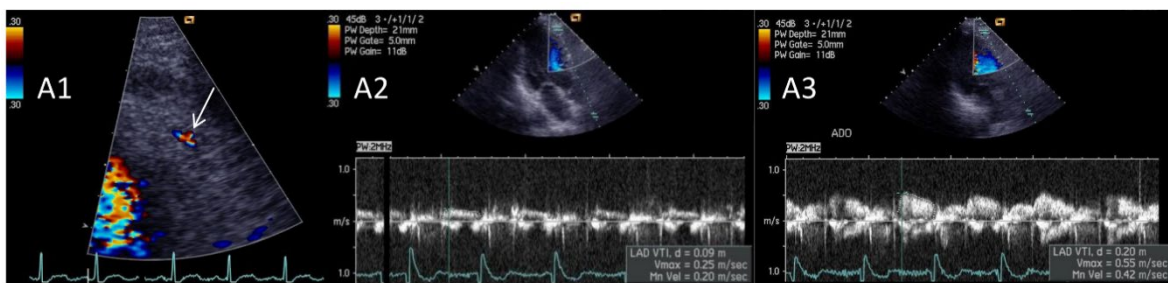
Koronarni protok po definiciji podrazumeva količinu krvi koja prođe kroz koronarni krvni sud u jedinici vremena, i obično se izražava u mililitrima u minuti (ml/min) (64). Najpreciznije merenje miokardnog protoka krvi vrši se pomoću pozitronske emisione tomografije (PET) koja omogućava kvantifikaciju količine protoka krvi u minuti po jedinici mase (izražava se u ml/min/gr) (64).

Rezerva koronarnog protoka predstavlja kapacitet povećanja koronarnog protoka u uslovima maksimalne hiperemije indukovane vazoaktivnim agensima (intrakoronarnom ili intravenskom administracijom adenzina, ili intravenskom primenom dipiridamola) u odnosu na bazalne uslove (52). Koncept samog merenja rezerve koronarnog protoka se zasniva na principu da je brzina protoka krvi proporcionalna apsolutnoj vrednosti protoka pod pretpostavkom da dijametar (odnosno površina lumena) epikardnog krvnog suda ostaje konstantna tj. nepromenjena pri administraciji vazodilatatornog agensa. Obzirom da se koronarni protok dominantno odvija u dijastoli, rezerva koronarnog protoka je definisana kao odnos (količnik) maksimalne dijastolne brzine protoka u hiperemiji i maksimalne brzine protoka u bazalnim uslovima (52,53).

Sa patofiziološkog aspekta, rezerva koronarnog protoka reflektuje integrisanu posledicu difuznog procesa ateroskleroze, vaskularnog remodelovanja, epikardne i mikrovaskularne koronarne bolesti na perfuziju miokarda (65). Kako rezerva koronarnog protoka predstavlja kompozitnu determinantu koronarne makro- i mikrovaskularne funkcije, ona u odsustvu epikardnih stenoza reflektuje integritet mikrocirkulacije (52,66–70), i služi kao adekvatna tehnika za kvantifikovanje oštećenja mikrocirkulacije kod bolesnika sa CSX (71).

Transtoraksnom Doppler ehokardiografijom (TDE) rezerva koronarnog protoka (eng. Coronary Flow Velocity Reserve - CFVR) se kvantifikuje za levu prednje descendntnu (eng. Left Anterior Descending, LAD) i posterodendentnu (eng. Posterior Descending, PD) koronarnu arteriju

(Slika 4 i 5). Cirkumfleksna koronarna arterija obzirom na svoju anatomsku lokalizaciju nije pristupačna za ovaj vid pregleda, te se njen CFVR rutinski neinvazivnim putem ne kvantifikuje. Vrednost rezerve koronarnog protoka manja od 2 (CFVR <2) se smatra redukovanom (53,72). Prednosti TDE CFVR se ogledaju u lakoj dostupnosti, neinvazivnosti i visokoj reproducibilnosti ove metode, kratkom vremenu potrebnom za akviziciju snimaka kao i ekonomičnosti. Ova metoda ima značajan dijagnostički i prognostički potencijal u evaluaciji i stratifikaciji koronarne bolesti, a važan je pokazatelj i praćenja efekata terapije (58). Limitaciju ove metode predstavlja njena nešto manja izvodljivost za PD, a posebno za cirkumfleksnu koronarnu arteriju. TDE CFVR LAD značajno koreliše sa koronarnom rezervom protoka (eng. coronary flow reserve - CFR) kvantifikovanom PET –om, neinvazivnim zlatnim standardom za merenje rezerve koronarnog protoka (73,74). Korelacija između ove dve metode pokazana je i u populaciji žena sa bolom u grudima i normalnim nalazom na koronarografiji (74).



Slika 4. Prikaz protoka i merenje rezerve koronarnog protoka za levu prednju descendentnu arteriju

A1: registrovanje koronarnog protoka Color Doppler signalom **A2:** merenje maksimalnih dijastolnih brzina u bazalnim uslovima **A3:** merenje maksimalnih dijastolnih brzina u hiperemiji



Slika 5. Prikaz protoka i merenje rezerve koronarnog protoka za posterodescendentnu arteriju

B1: registrovanje koronarnog protoka Color Doppler signalom **B2:** merenje maksimalnih dijastolnih brzina u bazalnim uslovima **B3:** merenje maksimalnih dijastolnih brzina u hiperemiji

Obzirom na neizostavan značaj kvantifikacije CFVR-a u smislu evaluacije mikrovaskularne funkcije u ovoj populaciji, ova dijagnostička metoda je uvrštena među kriterijume neophodne za postavljanje dijagnoze samog CSX (5,7,68,75–77).

1.6 Fenomen usporenog protoka kontrasta

Usporen protok kontrasta (eng. Slow Coronary Flow - SCF) je angiografski fenomen definisan usporenom opacifikacijom koronarnih arterija kontrastnim sredstvom u odsustvu epikardne obstruktivne bolesti (78–80). Incidenca ove pojave se kreće između 1-7% bolesnika na godišnjem nivou od onih izloženih dijagnostičkoj koronarografiji pod sumnjom na koronarnu bolest srca (56,78,81). Ovaj mikrovaskularni poremećaj su prvi put opisali Tambe i sar. 1972. god. na 6 bolesnika sa bolom u grudima i normalnim nalazom koronarografije (80).

Ovu tzv. primarnu formu SCF treba razlikovati od drugih stanja u kojima je SCF sekundarne prirode i posledica je drugih poznatih abnormalnosti koronarne cirkulacije kao što su ektazije koronarnih arterija (poremećen laminarni protok krvi na mestima anatomskih abnormalnosti-kurvatura), koronarni spazam i/ili stenoza, mikroembolizacije ili koronarna angioplastika u akutnom infarktu miokarda (reperfuziono oštećenje mikrocirkulacije, poremećeno reološko stanje krvi). SCF može postojati i na terenu srčane insuficijencije (povišen intrakavitarni pritisak) i valvularnih bolesti srca (povišen end-dijastolni pritisak leve komore) (78).

Patofiziološka pozadina ovog entiteta se objašnjava najpre kombinacijom strukturnih i funkcionalnih abnormalnosti mikrocirkulacije (56,57,78,82).

Izučavanjem histopatološkog supstrata SCF, Mosseri i sar. su opisali postojanje fibromuskularne hiperplazije, miointimalne proliferacije, hipertrofije medije i edema endotela na nivou mikrocirkulacije. Oni su takođe istakli okluzivnu bolest mikrovaskularnog korita kao jednog od mogućih etioloških faktora SCF (57). Mangieri i sar. su u endomiokardnim uzorcima biopsije leve komore uočili mitohondrijalne abnormalnosti, zadebljanje zidova i smanjen intraluminalni dijametar malih krvnih sudova kod bolesnika sa SCF, što je shvaćeno kao jedan od mogućih razloga povišene rezistencije koronarnog protoka primećenog kod ovih osoba. Takođe je uočeno da su ove histološke abnormalnosti bile raspoređene na jedan relativno „rasut“ način, tj. da su u istom uzorku bile okružene zonama normalnog tkiva (56). Ista grupa autora je opisala da kod bolesnika sa

normalnim nalazom koronarografije postoje perfuzione abnormalnosti miokarda prilikom testa opterećenja u zonama vaskularizacije koronarnih arterija sa usporenim protokom kontrasta (83).

Metodom intravaskularnog ultrazvuka, Cin i sar. su pokazali da kod bolesnika sa SCF postoje difuzna zadebljanja intime, neopstruktivne aterosklerotske lezije uz masivne zone kalcifikacija duž zidova koronarnih arterija (84). Studija Pekdemira i sar. je potvrdila ove nalaze ekstenzivnih zona kalcifikacija i ukazala na to da prisustvo SCF odlikava subkliničku fazu difuzne, neobstruktivne aterosklerotske bolesti koja zahvata kako epikardne arterije tako i mikrocirkulaciju (85).

Kada je reč o funkcionalnom aspektu ovog mikrovaskularnog poremećaja, Beltrame i sar. su pokazali da njega u bazalnim uslovima karakteriše povišen vazomotorni tonus na nivou rezistentnih krvnih sudova što rezultuje niskom saturacijom kiseonika u koronarnom sinusu (82). Neuropeptid Y, endotelin -1 i tromboksan A2 su modulišući faktori (autakoidi) za koje se smatra da se ponašaju kao medijatori vazokonstrikcije kod bolesnika sa SCF (82). Iako je u dosadašnjoj literaturi ovaj fenomen usporenog protoka češće opisivani kod muškaraca i pušača, pokazano je i da administracija neuropeptida Y kod bolesnika sa CSX dovodi do pojave SCF (7,82,86).

Očuvan integritet endotela je od ključnog značaja u regulaciji koronarnog protoka. Takođe je poznato da endotel ima značajnu ulogu u regulaciji vaskularnog tonusa, aktivnosti trombocita i leukocita kao i proliferaciji glatko mišićnih ćelija. Njegova disfunkcija se karakteriše disbalansom vazodilatatornih i vazokonstriktornih agenasa kao i aktivacijom difuznih inflamatornih mehanizama koji su u vezi sa indukcijom procesa ateroskleroze (78,87).

ET-1 predstavlja najpotentniji vazokonstriktorni peptid koji povećava koronarnu vaskularnu rezistenciju i ima značajan mitogeni potencijal usmeren na glatkomišićne ćelije. Pokazano je da su kod bolesnika sa SCF i u bazalnim uslovima i prilikom opterećenja vrednosti ET-1 povišene, dok su vrednosti NO kao endotel zavisnog vazodilatatora snižene. Ovakvi nalazi govore u prilog činjenici da endotelna disfunkcija ima značajnu ulogu u patofiziologiji SCF i nastanku mikrovaskularne ishemije kod ovih bolesnika (38).

U brojnim studijama do sada ukazano je na postojanje veze između povišenih vrednosti homocisteina i endotelne disfunkcije. Naime, smatra se da do oštećenja endotela dolazi usled generisanja reaktivnih kiseoničnih radikala tokom procesa autooksidacije homocisteina, kao i da sam homocistein utiče na smanjenu bazalnu sintezu NO. Pokazano je da bolesnici sa SCF imaju povišene plazma vrednosti homocisteina u poređenju sa kontrolama koje imaju normalan koronarni protok, ukazujući na to da homocistein ima ulogu u patogenezi SCF (88).

U poslednje vreme dosta pažnje se posvećuje adiponektinu kao važnom modulatoru inflamatornog odgovora. Pokazano je da adiponektin ostvaruje višestruke protektivne efekte na vaskularni endotel utičući na atenuaciju adhezije monocita putem smanjenja ekspresije adhezivnih molekula, zatim suprimiranjem transformacije makrofaga u penaste ćelije, kao i smanjenjem proliferacije i migracije glatkomišićnih ćelija (89,90). Adiponektin takođe stimuliše i endotelnu sintezu NO (91). U ovom smislu je pokazano da bolesnici sa SCF imaju značajno snižene vrednosti adiponektina u plazmi sugerišući time da endotelna disfunkcija i inflamatorni procesi imaju udela u patogenezi SCF (92).

Kada je reč o metaboličkom aspektu, uočeno je značajno češće prisustvo intolerancije na glukozu kod bolesnika sa SCF u poređenju sa kontrolama sugerišući da bi ovo mogao biti jedan od etioloških činilaca ovog fenomena obzirom na već pokazanu vezu stanja hiperglikemije sa disfunkcijom vaskularnog endotela i progresijom ateroskleroze (93,94).

Impliciranost inflamatornih mehanizama u patofiziologiju SCF dokazana je kroz povišene plazma vrednosti senzitivnog markera sistemske inflamacije - CRP-a, kao i interleukina 6 kod ovih bolesnika (95). U ovoj populaciji registrovane su i povišene plazma vrednosti solubilnih adhezivnih molekula ICAM – 1, VCAM – 1 i E selektina (96). Od ranije je poznata veza između serumskih vrednosti mokraćne kiseline i markera inflamacije, oksidativnog stresa i pokazatelja endotelne disfunkcije (97). U tom smislu je analizirano i utvrđeno da bolesnici sa SCF imaju značajno povišene vrednosti mokraćne kiseline u poređenju sa kontrolama sa normalnim koronarnim protokom. Egzaktan patofiziološki mehanizam kojim mokraćna kiselina utiče na regulaciju koronarnog protoka nije još u potpunosti rasvetljen (98).

Interesantno je napomenuti da CSX i SCF imaju zajednički patofiziološki supstrat – primarnu abnormalnost koronarne mikrocirkulacije, koja se klinički manifestuje pojavom mikrovaskularne angine (1,86).

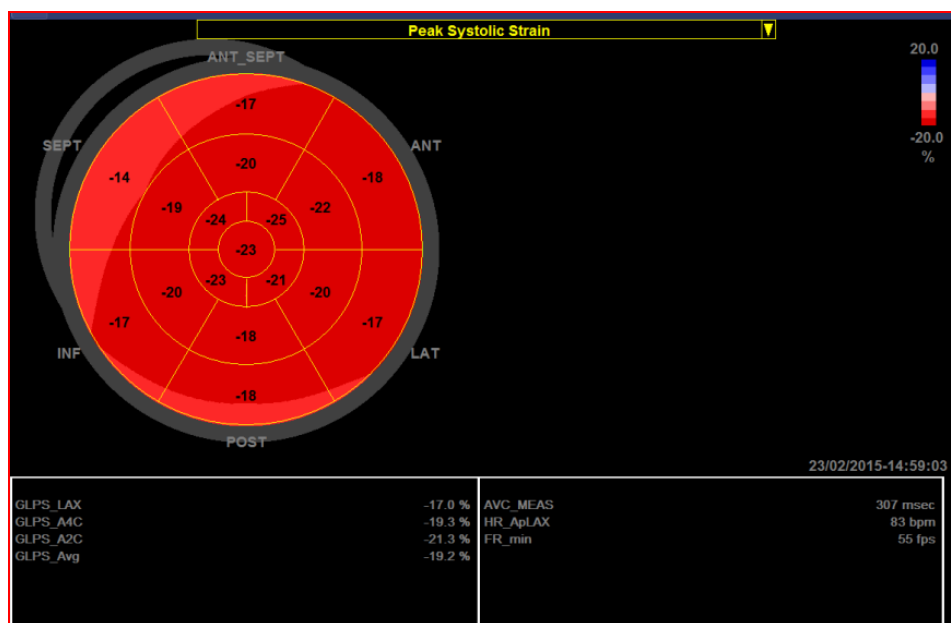
1.7 Uloga indeksa naprežanja u detekciji sistolnih oštećenja leve komore kod bolesnika sa CSX

Pojam “deformacije” miokarda podrazumeva promenu njegovog oblika i dimenzija tokom srčanog ciklusa. Kako je miokard sačinjen od tri vrste vlakana, deformacija može biti longitudinalna, radijalna i cirkumferentna. Ehokardiografska metoda pod nazivom eng. *strain imaging* predstavlja način kvantifikacije deformacije (regionalne ili globalne) miokarda. Sam termin eng. *strain* označava naprežanje, odnosno skraćanje miokardnih vlakana, i odraz je kontraktilnosti miokarda

kada po konvenciji ima negativnu vrednost. Pozitivna vrednost strain-a pak označava elongaciju (izduživanje) vlakana, i viđa se u ishemijskoj bolesti srca - npr. u regiji ožiljka. Strain kao parametar deformacije nema jedinicu mere, već predstavlja indeks opisane promene dužine miokardnih vlakana tokom srčanog ciklusa i izražava se u procentima (99,100). Strain, odnosno indeks naprezanja leve komore, može se kvantifikovati metodom tkivnog Dopplera (eng. Tissue Doppler Imaging - TDI) ili dvodimenzionalnom "speckle-tracking" ehokardiografskom (STE) tehnikom.

TDI metoda je u kliničku praksu uvedena početkom devedesetih godina, a bazira se na principu registrovanja gradijenta brzina pokreta miokarda na osnovu kojih se generiše brzina naprezanja odnosno tzv. eng. strain rate. Sam indeks longitudinalnog naprezanja (eng. Longitudinal Strain - LS) se izvodi kao vremenski integral strain rate-a. Osnovni nedostaci ove metode su što na njene vrednosti utiču translacioni pokreti miokarda, zavisna je od ugla Doppler signala, i konačno njom se ne može kvantifikovati vrednost globalnog longitudinalnog strain-a odnosno indeksa naprezanja (eng. Global Longitudinal Strain - GLS), već su vrednosti indeksa naprezanja iskazane samo za pojedinačne segmente leve komore (101).

STE metoda se zasniva na fenomenu gde prirodni akustički markeri prisutni u tzv. sivoj skali ultrazvučnih prikaza srca interferiraju sa tkivom miokarda stvarajući tzv. speckle-ove. Ovi signali su prilično stabilni tokom izvesnog perioda vremena. "Praćenjem" promene položaja ovih intramiokardnih akustičkih markera (speckle-ova) tokom srčanog ciklusa generišu se parametri deformacije miokarda (102). Moderni softveri pružaju mnogostruke opcije za prikazivanje parametara deformacije – najpre u vidu kriva deformacije, ali i kolor i M – mod prikaze. Konačno, rezultati analize deformacije miokarda mogu biti prikazani u formi tzv. polarne mape (eng. Bull's eye) koja omogućava prikaz svih segmentnih vrednosti indeksa naprezanja leve komore sačinjenih iz tri standardna apikalna preseka kao i njihovu uprosečenu vrednost predstavljenu globalnim indeksom naprezanja leve komore (GLS LK) (**Slika 6**).



Slika 6. Polarna mapa (eng. Bull's eye). Prikaz svih segmentnih vrednosti indeksa naprezanja leve komore (17 – segmentni model) i vrednosti globalnog indeksa naprezanja leve komore

Ovaj parametar deformacije miokarda se već izvesno vreme koristi u rutinskoj kliničkoj praksi u cilju procene očuvanosti sistolne funkcije leve komore.

STE metoda je danas značajno više korišćena u poređenju sa TDI tehnikom zahvaljujući većoj praktičnosti primene i značajno manjoj zavisnosti od ugla Doppler signala. Promena položaja speckle – ova se može pratiti u bilo kom pravcu unutar ravni skreniranja što omogućava kompleksniju i detaljniju analizu deformacije miokarda u poređenju sa TDI tehnikom. Značajnu limitaciju STE metode predstavlja njena zavisnost od kvaliteta slike tj. dobrog akustičkog prozora što je posebno izraženo kada je reč o akviziciji snimaka prilikom fizičkog opterećenja.

Kroz dosadašnju literaturu je pokazano da izolovano mikrovaskularna disfunkcija bez prisustva opstruktivnih epikardnih stenoza, može da kompromituje perfuziju miokarda i dovede do oštećenja sistolne funkcije leve komore (5,68,75–77,103). Ovakva, najčešće diskretna oštećenja sistolne funkcije se ne manifestuju jasnim ispadima kontraktilnosti, te ih nije moguće detektovati konvencionalnim ehokardiografskim metodama (1,26,104).

Uloga globalnog longitudinalnog indeksa naprezanja (GLS) u mogućnosti registrovanja ovako suptilnih sistolnih oštećenja leve komore i njene kontraktilne rezerve objašnjava se prvenstveno anatomskom lokalizacijom mikrocirkulacije u subendokardu koji je sačinjen od dominantno longitudinalno orjentisanih mišićnih vlakana. Upravo su ova vlakna, u poređenju sa

radijalnim i cirkumferentnim (105–107), najosetljivija na perfuzione abnormalnosti i pojavu ishemije (103,108).

U aktuelnoj literaturi nema podataka o proceni očuvanosti parametara deformacije leve komore (u miru, pri opterećenju, kontraktilna rezerva) u CSX populaciji stratifikovanoj prema prisustvu SCF.

1.8 Značaj mikrovaskularne disfunkcije u oštećenju dijastolne funkcije leve komore

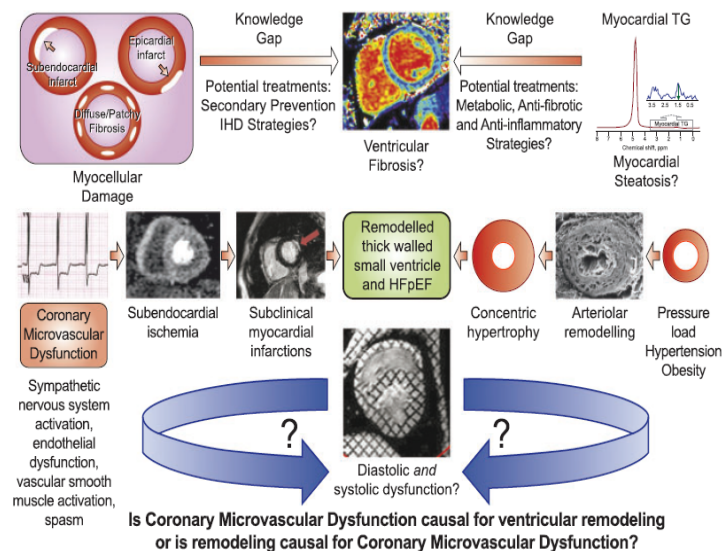
Patofiziološku okosnicu CSX predstavlja mikrovaskularna disfunkcija reflektovana redukovanom rezervom koronarnog protoka koji se dominantno odvija u dijastoli. Ovo sa razlogom otvara pitanje stanja i potencijalnog oštećenja dijastolne funkcije u ovoj populaciji.

Važno je naglasiti da postojanje očuvane ejeckione frakcije leve komore ne isključuje mogućnost prisustva dijastolne disfunkcije (109). Poznato je i da klasični faktori rizika za koronarnu bolest kao što su hipertenzija i diabetes melitus, uz veću starosnu dob bolesnika doprinose oštećenju dijastolne funkcije (110–112).

Danas se posebna pažnja posvećuje shvatanju patofizioloških odnosa između dijastolne disfunkcije i nastanka srčane slabosti sa očuvanom ejeckionom frakcijom (eng. heart failure with preserved ejection fraction- HFpEF) pri čemu je došlo do promene paradigme od tzv. tradicionalnog „mehaničkog“ modela po kome je za primarni proces u nastanku dijastolnog oštećenja i HFpEF smatrano strukturno remodelovanje leve komore nastalo u odgovoru na opterećenje pritiskom (najčešće u uslovima sistemske hipertenzije), na danas aktuelnu “mikrovaskularnu hipotezu” koja favorizuje mikrovaskularnu disfunkciju kao uzrok ali i mehanizam održavanja i progresije dijastolne disfunkcije do nastanka HFpEF. Noel Bairey Merz sa Cedars-Sinai instituta i sar., kroz brojne do sada objavljene publikacije sugerišu da mikrovaskularna disfunkcija putem istih patofizioloških mehanizama doprinosi simptomima i znacima ishemije kod bolesnika sa i bez obstruktivne koronarne bolesti, i konačno samoj HFpEF (113–115). Danas se zapravo smatra da su mikrovaskularna disfunkcija i HFpEF deo jednog kontinuuma koji se bazira na patološkim promenama mikrocirkulacije (116,117).

Iako kauzalitet svih patofizioloških događaja i dalje nije u potpunosti jasan, smatra se da opterećenje komorbiditetima i udruženim faktorima rizika (hipertenzija, hiperlipidemija, disregulacija glikemije i deficit estrogena) promoviše nastanak pro-inflamatornog i stanja oksidativnog stresa koji narušavaju homeostazu endotela, perivaskularnog prostora i tako kompleksnim patofiziološkim mehanizmima suštinski cele mikrocirkulacije (**Slika 7**) (117–119).

Ishemija nastala na terenu mikrovaskularne disfunkcije inicijalno kompromituje aktivnu fazu relaksacije leve komore, narušavajući tako integritet dijastolne funkcije. Naime, poznato je da je adenzin-tri-fosfat (ATP) neophodan za ostvarivanje nekoliko faza u procesu relaksacije miocita uključujući disocijaciju miozina od aktina, disocijaciju kalcijuma od troponina C, sekvestraciju kalcijuma u sarkoplazmatski retikulum i istiskivanje kalcijuma iz citoplazme. Smatra se da tokom ishemije dolazi do kardiometaboličke disregulacije gde se umesto slobodnih masnih kiselina (koje u najvećoj meri generišu ATP) kao substrata energetskog metabolizma počinje iskorišćavati glukoza, pri čemu dolazi do porasta intramiokardnog sadržaja triglicerida. Ovaj relativno nov patofiziološki koncept naziva se miokardna steatoza (115). U ovom smislu kod osoba bez obstruktivne koronarne bolesti pokazan je visok stepen korelacije između intramiokardnog sadržaja triglicerida i brzine dijastolne cirkumferentne deformacije miokarda ($r = -0.779$; $p=0.002$), govoreći u prilog postojanja bliske veze između mikrovaskularne ishemije i dijastolne disfunkcije (120).



Slika 7. Uloga mikrovaskularne disfunkcije u remodelovanju komore i oštećenju dijastolne funkcije Preuzeto iz: Nelson MD, Wei J, Bairey Merz CN. Eur Heart J. 2018;39(10):850–2 (115)

Paulus i sar. su 2013. godine predstavili koncept prema kome je sistemska inflamacija prisutna na terenu komorbiditeta zapravo induktor nastanka mikrovaskularne disfunkcije kao “primum movens” dalje evolucije u HFpEF (117). Komplement ovakvom razmišljanju predstavlja činjenica da povišene vrednosti inflamatornog biomarkera interleukina - 6 značajno utiču na predikciju hospitalizacije zbog srčanog popuštanja (HFpEF) kao i stope opšteg mortaliteta kod žena sa mikrovaskularnom bolešću (121). Moguće je da se mikrovaskularna disfunkcija i inflamacija

međusobno indukuju, pri čemu hipoksija i lokalno oslobođeni inflamatorni citokini podstiču razvoj intersticijalne fibroze (118,122).

Smatra se da se ponavljane epizode latentne ishemije nalaze u centru patofiziološkog dešavanja u kome nedovoljno snabdevanje tkiva kiseonikom dovodi do oštećenja relaksacije miocita, nastanka miokardne fibroze, remodelovanja komore i oštećenja dijastolne funkcije. Mikrovaskularna ishemija dodatno stimuliše oslobađanje reaktivnih kiseoničnih radikala zatvarajući ovako ovaj “circulus vitiosus” (**Slika 7**) (114,115,119,123–125).

Interesantno je da je oštećenje mikrocirkulacije kod bolesnika bez opstruktivne koronarne bolesti sa HFpEF pokazano i kroz prisustvo usporenog protoka kontrasta metodom kvantifikovanja broja kadrova (eng. TIMI frame count-TFC) za LAD i CX arteriju (126), govoreći u prilog patofiziološke kompleksnosti mikrovaskularne disfunkcije.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U ovom istraživanju smo se bavili detaljnom analizom mikrovaskularne i kontraktilne funkcije leve komore kod bolesnica sa CSX sa ciljevima da se:

1. Ispita očuvanost rezerve koronarnog protoka za LAD i PD arteriju kod bolesnica sa CSX u poređenju sa kontrolama.
2. Uporede vrednosti koronarne rezerve protoka za obe ispitivane arterije između dve podgrupe bolesnica sa CSX definisanih shodno prisustvu normalnog ili usporenog protoka kontrasta.
3. Ispita očuvanost indeksa naprezanja leve komore u miru i prilikom opterećenja kod bolesnica sa CSX u poređenju sa kontrolama.
4. Uporede vrednosti indeksa naprezanja leve komore u miru i prilikom opterećenja između podgrupa bolesnica sa CSX.
5. Analizira očuvanost kontraktilne rezerve leve komore kvantifikovane metodom indeksa naprezanja u CSX grupi u poređenju sa kontrolama.
6. Uporede vrednosti kontraktilne rezerve leve komore kvantifikovane metodom indeksa naprezanja unutar ispitivanih podgrupa bolesnica sa CSX.
7. Utvrdi povezanost između parametara indeksa naprezanja leve komore (u miru, pri opterećenju, kontraktilna rezerva) i vrednosti rezerve koronarnog protoka za LAD i PD arteriju.
8. Uporede parametri dijastolne funkcije leve komore između ispitivane grupe i kontrola, kao i između podgrupa bolesnica sa CSX.
9. Uporede parametri funkcionalnog statusa između CSX podgrupa pomoću „Seattle Angina“ upitnika.

3. METODOLOGIJA

3.1 Studijska populacija i protokol

Studijska populacija je inicijalno uključivala 116 bolesnica. Sedam bolesnica je isključeno iz dalje analize zbog suboptimalnog akustičkog prozora koji je onemogućavao preciznu kvantifikaciju GLS LK u miru (2 bolesnice) i tokom opterećenja (5 bolesnica), dok merenje CFVR-a nije bilo tehnički izvodljivo ni za LAD ni PD arteriju kod 3 bolesnice. Jedna bolesnica je isključena iz daljeg istraživanja zbog permanentne atrijalne fibrilacije, a jedna zbog bloka leve grane Hisovog snopa u EKG-u. Konačnu studijsku populaciju je tako činilo 104 bolesnice, od čega je ispitivanu grupu sačinjavalo 70 postmenopauzalnih žena sa CSX (starosne dobi 61 ± 7 godina), dok su 34 žene predstavljale kontrolnu grupu (starosne dobi 59 ± 7 godina). Ova prospektivna opservaciona studija je sprovedena na Klinici za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu, u periodu od januara 2014. godine do juna 2019. godine. Prikupljeni podaci o bolesnicama su uneti u jedinstvenu elektronsku bazu podataka.

Dijagnoza samog CSX postavljena je na osnovu anamnestičkih podataka o prisustvu bola u grudima, elektrokardiografski pozitivnog a ehokardiografski negativnog nalaza stres eho (SEHO) testa i normalnog nalaza koronarne angiografije (manje od 20% diameter stenozе) (22,26,27).

Kontrolnu grupu su činile zdrave, asimptomatične žene sa elektrokardiografski i ehokardiografski negativnim SEHO testom i niskom pre-test verovatnoćom (<5%) za postojanje opstruktivne koronarne bolesti srca (16).

Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili: prisustvo epikardnih stenoza i izaženih tortuoziteta koronarnih arterija, postojanje miokardnih mostova, kardiomiopatija, značajne hipertrofije zidova leve komore, umerenih i značajnih valvularnih bolesti srca, ranijeg infarkta miokarda i procedura revaskularizacije, hipertiroidizma, hipotiroidizma, atrioventrikularnog bloka drugog stepena, ejskzione frakcije leve komore manje od 55%, permanentne atrijalne fibrilacije, bloka leve ili desne grane Hisovog snopa i hronične opstruktivne bolesti pluća.

Kod svih ispitanica uključenih u ovo istraživanje učinjen je detaljan klinički i ehokardiografski pregled, SEHO test, kvantifikacija globalnog indeksa naprežanja leve komore (u miru i pri opterećenju) i merenje rezerve koronarnog protoka. Koronarografija je učinjena kod svih žena iz ispitivane grupe, dok žene iz kontrolne grupe nisu koronarografisane iz etičkih razloga. Odluka o izvođenju koronarografije kod bolesnica iz ispitivane grupe uprkos ehokardiografski negativnom SEHO testu bila je klinički indikovana.

Ova studija je dobila saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Sve ispitanice su potpisale informisani pristanak za učešće u ovoj studiji.

3.2 Ehokardiografska i merenja rezerve koronarnog protoka

Standardni transtoraksni ehokardiografski pregled kao i akvizicija snimaka kontraktilnosti leve komore prilikom izvođenja SEHO testova obavljani su na komercijalno dostupnom ultrazvučnom aparatu General Electric (GE) Vivid E9 (GE Vingmed ultrazvučni sistem, Horten, Norveška) opremljenim sa kardiološkom sondom 1.3-4.0 MHz (GE Vivid M5S sonda). Svi standardni ehokardiografski preseki, dvo-dimenzionalna, M – mod i Doppler merenja su izvršena prema aktuelnim preporukama (127). Volumeni leve pretkomore i leve komore, kao i ejskciona frakcija (EF) leve komore kvantifikovani su po Simpsonovoj dvodimenzionalnoj metodi. Volumen leve pretkomore je indeksiran prema površini tela (eng. left atrial volume index - LAVI) (127). Navedeni ehokardiografski parametri predstavljaju uprosečenu vrednost merenja u tri srčana ciklusa.

Pored globalnog indeksa naprežanja (GLS), sistolna longitudinalna funkcija leve komore analizirana je i TDI metodom sa volumnim uzorkom pozicioniranim na septalnom i lateralnom rubu mitralnog anulusa iz apikalnog četvorošupljinskog preseka merenjem maksimalnih sistolnih brzina pokreta anulusa (Sm).

Dijastolna funkcija leve komore je analizirana shodno aktuelnim preporukama evropskog i američkog ehokardiografskog uduženja (128). Iz apikalnog četvorošupljinskog preseka pulsni Dopplerom pozicioniranim na vrhu mitralnih listića u dijastoli vršena su merenja ranih (E talas) i kasnih (A talas) transmitralnih brzina. U cilju procene profila transmitralnog protoka, kvantifikovan je količnik E i A brzina (E/A). Takođe je mereno i deceleraciono vreme. TDI metodom sa volumnim uzorkom pozicioniranim na septalnom i lateralnom rubu mitralnog anulusa iz apikalnog četvorošupljinskog preseka merene su maksimalne rane (e') i kasne (a') dijastolne brzine pokreta mitralnog anulusa. Istom tehnikom mereno je i izovolumetrijsko relaksaciono vreme (eng. isovolumetric relaxation time - IVRT). Količnici brzina ranog transmitralnog utoka i ranih brzina pokreta lateralnog i septalnog ruba mitralnog anulusa u dijastoli (E/e') kvantifikovani su radi indirektno procene pritiska punjenja leve komore (67,77,103). Sva merenja su vršena na kraju ekspirijuma.

Merenje rezerve koronarnog protoka – CFVR, je učinjeno na ultrazvučnom aparatu Acuson Sequoia C 256 (eng. Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) sa sondom od 4 MHz. Sa

bolesnicama postavljenim u levom lateralnom dekubitusu, koronarni protok za distalni segment LAD arterije je uzorkovan iz modifikovanog apikalnog tro-šupljinskog preseka (sa sondom postavljenom na srčanom vrhu ili jedan interkostalni prostor iznad). Evaluacija i kvantifikovanje protoka za PD arteriju je vršeno iz apikalnog dvošupljinskog preseka. Položaj sonde je uvek bio adaptiran tako da snop ultrazvučnih talasa bude što paralelniji pravcu protoka krvi. Kolor Doppler vizuelizacija koronarnog protoka je vršena smanjivanjem Nyquist-ove granice brzine na 16-24 cm/s. Sa volumnim uzorkom 3-5 mm širine postavljenim na kolor Doppler signal LAD ili PD arterije u dijastoli, pulsni Dopplerom su zabeležene maksimalne brzine protoka. Nakon akvizicije maksimalnih brzina protoka u dijastoli u bazalnim uslovima, pod kontinuiranim elektrokardiografskim i ehokardiografskim praćenjem, administriran je intravenskim putem adenozin u dozi od 140 µg/kg/min tokom perioda od 2 minuta kako bi se registrovale maksimalne dijastolne brzine protoka za LAD i PD arteriju u hiperemiji. Teofilin i proizvodi koji sadrže kofein su obustavljeni najmanje 12 h pre početka CFVR testa. Na osnovu snimljena po tri optimalna profila protoka u bazalnim uslovima i u hiperemiji, rezultati su uprosečavani. CFVR je kvantifikovan kao količnik hiperemijske i bazalne brzine protoka, a smatran je očuvanim ukoliko mu je vrednost veća od 2 (67,79,129). Merenja CFVR-a su izvršila dva eksperta iz ove oblasti (A.Đ.D., M.T.) bez poznavanja drugih podataka o bolesnicama. Skoro publikovana interopservaciona saglasnost za procenu CFVR-a našeg stresehokardiografskog kabineta iznosila je 96% (129), dok je izvodljivost ove metode u aktuelnoj studiji za LAD iznosila 97.2%, a za PD arteriju 83.2%.

3.3 Stresehokardiografija

Sve ispitanice su podvrgnute maksimalnom, simptom-limitirajućem SEHO testu prema Bruce tredmil protokolu (130). EKG i vrednosti krvnog pritiska su kontinuirano praćeni tokom testa. EKG zapis je smatran pozitivnim za ishemiju miokarda pri postojanju horizontalne ili nishodne depresije ST segmenta ≥ 1.0 mm u trajanju od 80 msec nakon J tačke u tri uzastopna srčana ciklusa (130,131). U cilju uočavanja ispada kontraktilnosti leve komore, analizirani su standardni apikalni preseki (četvoro - , dvo- , i tro- šupljinski) snimljeni u miru i pri maksimalnom opterećenju.

3.4 Globalni indeks naprežanja leve komore

Globalni indeks naprežanja kvantifikovan je na osnovu dvodimenzionalnih snimaka apikalnih preseka leve komore (četvoro - , dvo- i tro- šupljinskog) učinjenih u miru i neposredno nakon opterećenja (SEHO test) pri temporalnoj senzitivnosti od 60 do 90 frejmova u sekundi. Za analizu GLS LK korišćen je komercijalni softver sa tzv. eng. "speckle tracking" tehnologijom (GE Echo PAC verzija 112, Horten, Norveška). Pre početka analize, momenti otvaranja i zatvaranja aortne valvule definisani su tzv. vremenskom funkcijom (eng. event timing function). Granica endokarda je opcrтана u sva tri apikalna preseka, a automatski generisana regija interesa je dodatno manuelno adaptirana radi veće preciznosti kvantifikacije parametara deformacije koji su potom učinjeni za sve prihvaćene segmente leve komore. GLS LK je kvantifikovan i izražen kao prosečna vrednost svih analiziranih segmentnih vrednosti indeksa naprežanja za sedamnaesto-segmentni model leve komore. GLS i njegove segmentne vrednosti su izražene u apsolutnim brojevima. Shodno aktuelnim preporukama, segmenti sa suboptimalnom vizuelizacijom su isključeni iz dalje analize (77,99).

Parametri kontraktilne rezerve leve komore su kvantifikovani kao apsolutna razlika između vrednosti GLS (Δ GLS) i EF (Δ EF) u miru i nakon opterećenja.

U našoj studiji je vršena analiza reproducibilnosti merenja GLS LK nasumičnim odabirom 20 prethodno učinjenih pregleda. Bez uvida u prvobitne analize, dva nezavisna eksperta iz ove oblasti (A.Đ.D., I.J.) su bila uključena u procenu intra- i inter- opservacione varijabilnosti koja je izračunata uz pomoć intraklas koeficijenata korelacije. Rezultati ove analize su pokazali da je intra-opservacioni intraklas koeficijent korelacije za GLS LK u miru i pri opterećenju iznosio 0.95 [95% CI; 0.86 - 0.98] i 0.93 [95% CI; 0.84 - 0.97] respektivno, dok je inter- opservacioni intraklas koeficijent korelacije za GLS LK u miru i pri opterećenju iznosio 0.92 [95% CI; 0.80 - 0.97] i 0.91 [95% CI; 0.78 - 0.97] respektivno (**Tabela 1**).

Tabela 1. Intraopservaciona i interopservaciona varijabilnost

GLS LK	Intraklas CC (95% CI)		Intraklas CC (95% CI)	
	Intra-opservacioni	p	Inter- opservacioni	p
Mir	0.95 (0.86 - 0.98)	< 0.001	0.92 (0.80 - 0.97)	< 0.001
Opterećenje	0.93 (0.84 - 0.97)	< 0.001	0.91 (0.78 - 0.97)	< 0.001

GLS LK: globalni indeks naprežanja leve komore; CC: koeficijent korelacije; CI: interval poverenja

3.5 Koronarna angiografija i klasifikacija koronarnog protoka

Koronarna angiografija je izvođena radijalnim pristupom, po standardnom protokolu. Koronarni protok su procenjivala naša dva najiskusnija interventna kardiologa (B.B., D.O.) na osnovu Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) klasifikacije koja označava brzinu i kompletnost ispunjavanja koronarne vaskulature kontrastnim sredstvom. TIMI – 2 protok je definisan kao usporen protok kontrasta koji zahteva tri ili više srčana ciklusa kako bi se kontrastnim sredstvom opacifikovao distalni segment koronarne arterije (132–134).

3.6 Seattle angina upitnik

Prisustvo simptoma i umanjenje kvaliteta zdravlja kod bolesnica u CSX grupi procenjivani su uz pomoć Seattle angina upitnika (eng. Seattle Angina Questionnaire - SAQ) koji su ispitanice samostalno popunile u pisanoj formi. Ovaj upitnik je dizajniran sa ciljem da identifikuje i kvantifikuje bolesnikovu percepciju simptoma bolesti, kvaliteta života kao i ograničenja fizičkog funkcionisanja. SAQ sadrži 19 pitanja vezanih za koronarnu bolest grupisanih u pet domena, odnosno dimenzija funkcionalnog statusa – limitaciju fizičke aktivnosti, stabilnost anginoznih tegoba, učestalost anginoznih tegoba, zadovoljstvo aktuelnom terapijom i procenu kvaliteta života (135).

Postupak kvantifikacije zasniva se na dodeljivanju bodova svakom od odgovora iz ovog upitnika i njihovom sumiranju po odgovarajućim domenima. Sumiranje bodova se ostvaruje na skali od 0 do 100, pri čemu se vrednost nula (0) dodeljuje najnižem/najlošijem nivou aktivnosti (tj. stepenu funkcionisanja) odnosno satisfakcije terapijom (kvalitetom života), dok ukupan broj bodova od 100 po domenu predstavlja najbolji mogući rezultat.

3.7 Statistička analiza

Koristeći metode deskriptivne statistike za opisivanje demografskih i kliničkih karakteristika ispitanica, sva numerička obeležja posmatranja su prikazana kao aritmetička sredina sa standardnom devijacijom (SD), a atributivna kao njihove učestalosti odnosno proporcije. *Kolmogorov-Smirnov* testom ispitivana je normalnost raspodele numeričkih varijabli. Značajnost

razlike kontinuiranih numeričkih obeležja posmatranja testirana je pomoću *Student*-ovog t-testa. Značajnost razlike učestalosti atributivnih obeležja posmatranja testirana je pomoć χ^2 testa ili *Fišerovog testa*. Povezanost između ehokardiografskih parametara testirana je pomoću *Pearson*-ovog koeficijenta korelacije. Intra- i inter-opservaciona varijabilnost merenja globalnog indeksa napreznja procenjivana je pomoću *intraklasnog koeficijenta korelacije*. Statistička značajnost je postavljena na $p < 0.05$. Svi podaci dobijeni tokom ovog istraživanja unešeni su u bazu podataka i analizirani u statističkom programu SPSS 21 (SPSS, Čikago, Illinois, SAD).

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

4.1 Kliničke karakteristike ispitivane populacije

Kliničke karakteristike bolesnica iz CSX i kontrolne grupe prikazane su u **Tabeli 2**. Kao što je prethodno i navedeno, od 104 žene uključene u ovu studiju, 70 žena je činilo CSX grupu, dok su 34 žene adaptirane po starosnoj dobi i površini tela (eng. Body Surface Area - BSA) činile kontrolnu grupu. CSX grupa je podeljena u dve podgrupe zavisno od prisustva usporenog protoka kontrasta (SCF): podgrupa sa normalnim protokom je nazvana CSX-TIMI 3 (n=38), dok je podgrupa sa usporenim protokom nazvana CSX -TIMI 2 (n=32). Analiza kliničkih karakteristika ispitanica po CSX podgrupama prikazane su u **Tabeli 3**.

Između ispitivanih grupa i podgrupa nije postojala statistički značajna razlika u pogledu učestalosti prisustva faktora rizika za koronarnu bolest. Vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, kao i srčana frekvenca se takođe nisu značajno razlikovali između CSX grupe i kontrola, kao ni između CSX -TIMI 2 i CSX-TIMI 3 podgrupe (**Tabela 2 i 3**).

Tabela 2. Kliničke karakteristike - CSX i kontrolna grupa

Varijable	Kontrole (n=34)	CSX (n=70)	p vrednost CSX vs. Kontrole
Starosno doba – godine	59±7	61±7	0.282
BSA – m²	1.79±0.18	1.80±0.14	0.796
Pušači - br. (%)	14 (41)	29 (41)	0.980
Hipertenzija – br. (%)	26 (76)	62 (88)	0.109
Diabetes melitus – br. (%)	3 (9)	9 (13)	0.546
Hiperlipidemija – br. (%)	21 (62)	54 (77)	0.101
Hereditet za KB – br. (%)	20 (59)	39 (58)	0.764
Dijastolni pritisak– mmHg	77±6	77±7	0.914
Sistolni pritisak – mmHg	124±9	123±13	0.499
Srčana frekvenca – udar/min	68±7	67±8	0.796
Bol u grudima SEHO - br. (%)	0 (0)	27 (39)	<0.001

Srednja vrednost ±SD, BSA: površina tela, KB: koronarna bolest, SEHO: stres eho test, CSX: kardijalni sindrom X

Tabela 3. Kliničke karakteristike - CSX podgrupe

Varijable	CSX		p vrednost TIMI 2 vs. TIMI 3
	TIMI 2 (n=32)	TIMI 3 (n=38)	
Starosno doba – godine	60±6	62±7	0.237
BSA – m ²	1.81±0.15	1.78±0.13	0.269
Pušači - br. (%)	14 (44)	15 (39)	0.717
Hipertenzija – br. (%)	29 (91)	33 (87)	0.620
Diabetes melitus – br. (%)	6 (19)	3 (8)	0.283
Hiperlipidemija – br. (%)	27 (84)	27 (71)	0.186
Hereditet za KB – br. (%)	16 (50)	23 (60)	0.377
Dijastolni pritisak – mmHg	77±8	77±7	0.906
Sistolni pritisak – mmHg	122±15	123±10	0.923
Srčana frekvenca – udar/min	68±8	67±8	0.672
Bol u grudima SEHO - br. (%)	22 (69)	5 (13)	<0.001

Srednja vrednost ±SD, BSA: površina tela, KB: koronarna bolest, SEHO: stres eho test, CSX: kardijalni sindrom X, TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction

U pogledu medikamentne terapije, upotreba trimetazidina je bila očekivano učestalija u CSX grupi u poređenju sa kontrolama ($p < 0.001$). Takođe je uočena češća upotreba beta blokatora ($p = 0.003$) i diuretika ($p = 0.005$) u CSX grupi u poređenju sa kontrolnom grupom (**Tabela 4**).

Tabela 4. Medikamentna terapija – CSX i kontrolna grupa

Varijable	Kontrole (n=34)	CSX (n=70)	p vrednost CSX vs. Kontrole
Medikamentna terapija – br. (%)			
Beta blokatori	17 (50)	55 (79)	0.003
ACE inhibitori	16 (47)	39 (56)	0.407
Angiotenzin receptor blokator	2 (6)	6 (8)	0.629
Blokatori kalcijumskih kanala	10 (29)	25 (36)	0.523
Statini	16 (47)	45 (64)	0.094
Dugodelujući nitrati	0 (0)	5 (7)	0.170
Diuretici	9 (26)	39 (56)	0.005
Trimetazidin	0 (0)	33 (47)	<0.001

ACE: angiotenzin konvertujući enzim, CSX: kardijalni sindrom X

U analizi po CSX podgrupama, nije bilo značajne razlike u upotrebi trimetazidina ($p=0.967$), niti drugih korišćenih medikamenata (**Tabela 5**).

Tabela 5. Medikamentna terapija - CSX podgrupe

Varijable	CSX		p vrednost TIMI 2 vs. TIMI 3
	TIMI 2 (n=32)	TIMI 3 (n=38)	
Medikamentna terapija – br. (%)			
Beta blokatori	27 (84)	28 (74)	0.278
ACE inhibitori	16 (50)	23 (60)	0.377
Angiotenzin receptor blokator	5 (16)	1 (3)	0.086
Blokatori kalcijumskih kanala	10 (31)	15 (39)	0.474
Statini	22 (69)	23 (60)	0.474
Dugodelujući nitrati	2 (6)	3 (8)	0.790
Diuretici	18 (56)	21 (55)	0.934
Trimetazidin	15 (47)	18 (47)	0.967

ACE: angiotenzin konvertujući enzim, TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction, CSX: kardijalni sindrom X

4.2 Ehokardiografski parametri

Ehokardiografski parametri CSX i kontrolne grupe prikazani su u **Tabeli 6**. Vrednost kardijalnog indeksa se nije razlikovala između kontrola i CSX grupe ($p=0.690$). Masa leve komore indeksirana po BSA je bila normalna (bez znakova hipertrofije) i takođe bez razlike između grupa ($p=0.065$).

Prosečna vrednost anteroposteriornog dijametra leve pretkomore je bila veća u CSX grupi u poređenju sa kontrolama ($p=0.005$), iako u okviru referentnih vrednosti za obe grupe. Prosečna vrednost indeksiranog volumena leve pretkomore – LAVI je takođe bila veća u CSX grupi u poređenju sa kontrolama ($p=0.016$). Iako su vrednosti LAVI bile numerički veće u CSX grupi, važno je napomenuti da su one za obe grupe bile u okviru referentnih vrednosti. Obzirom na ovo, u **Tabeli 6** je prikazan posebno procenat osoba sa uvećanim LAVI ($LAVI >34 \text{ ml/m}^2$) čime je

pokazano da u tom pogledu nije bilo statistički značajne razlike između kontrola i CSX grupe (p=0.476).

Tabela 6. Ehokardiografski parametri - CSX i kontrole

Varijable	Kontrole (n=34)	CSX (n=70)	p vrednost CSX vs. Kontrole
EDD LK - mm	46±5	48±5	0.316
ESD LK - mm	29±3	30±4	0.130
Kardijalni indeks - L/min/m²	2.7±0.7	2.7±0.6	0.690
Dimenzija leve pretkomore - mm	34±3	36±4	0.005
LAVI - ml/m²	24±6	28±7	0.016
LAVI > 34 ml/m² – br. (%)	4 (12)	12 (17)	0.476
Masa LK/BSA - gr/m²	71±16	77±17	0.065

Srednja vrednost ±SD, LK: leva komora, EDD: enddiastolna dimenzija, ESD: endsistolna dimenzija, BSA: površina tela, LAVI: volumen leve pretkomore indeksiran po površini tela, CSX: kardijalni sindrom X

Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu ehokardiografskih parametara između CSX-TIMI 2 i CSX-TIMI 3 podgrupe (**Tabela 7**). Sve žene uključene u studiju su imale očuvanu e젝cionu frakciju leve komore (EF LK), bez razlike u prosečnim vrednostima između kontrola i CSX grupe (68.5±4.2 vs 66.8±5.4, p =0.129), kao i između CSX-TIMI 2 i CSX-TIMI 3 podgrupe (66±5.7 vs 67.5±5.2, p= 0.244) (**Grafikon br. 7 i 8**).

Tabela 7. Ehokardiografski parametri - CSX podgrupe

Varijable	CSX		p vrednost TIMI 2 vs. TIMI 3
	TIMI 2 (n=32)	TIMI 3 (n=38)	
EDD LK - mm	48±6	47±3	0.454
ESD LK - mm	30±5	29±3	0.281
Kardijalni indeks - L/min/m²	2.7±0.7	2.6±0.5	0.493
Dimenzija leve pretkomore - mm	36±5	36±3	0.469
LAVI - ml/m²	28±6	27±8	0.636
LAVI > 34 ml/m² – br. (%)	5 (16)	7 (18)	0.600
Masa LK/BSA - gr/m²	81±20	74±13	0.123

Srednja vrednost ±SD, LK: leva komora, EDD: enddijastolna dimenzija, ESD: endsistolna dimenzija, BSA: površina tela, LAVI: volumen leve pretkomore indeksiran po površini tela, CSX: kardijalni sindrom X, TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction

Analizom parametara dijastolne funkcije leve komore, ispitanice u CSX grupi su u poređenju sa kontrolama imale značajno niže vrednosti E brzina (0.57 ± 0.1 vs 0.69 ± 0.1 , $p<0.001$) i odnosa E/A (0.90 ± 0.3 vs 1.0 ± 0.3 , $p=0.022$), dok je deceleraciono vreme bilo produženo (218 ± 40 vs 186 ± 27 , $p<0.001$) (**Tabela 8**).

Tabela 8. Parametri dijastolne funkcije i sistolne longitudinalne funkcije leve komore - CSX i kontrole

Varijable	Kontrole (n=34)	CSX (n=70)	p vrednost CSX vs. Kontrole
E talas- m/s	0.69±0.1	0.57±0.1	<0.001
A talas- m/s	0.70±0.2	0.66±0.2	0.332
E/A	1.0±0.3	0.90±0.3	0.022
E deceleraciono vreme - msec	186±27	218±40	<0.001
e' lateralnog mitralnog anulusa - m/s	0.106±0.026	0.084±0.021	<0.001
a' lateralnog mitralnog anulusa - m/s	0.107±0.023	0.115±0.098	0.644
Sm lateralnog mitralnog anulusa - m/s	0.089±0.015	0.079±0.012	0.001
Lateralno mitralno IVRT - msec	71±12	84±16	<0.001
E/e' lateralno	6.80±1.51	6.96±2.04	0.694
e' septalnog mitralnog anulusa - m/s	0.084±0.020	0.064±0.014	<0.001
a' septalnog mitralnog anulusa - m/s	0.099±0.019	0.105±0.098	0.730
Sm septalnog mitralnog anulusa - m/s	0.078±0.012	0.066±0.009	<0.001
Septalno mitralno IVRT - msec	68±11	85±17	<0.001
E/e' septalno	8.5±2.0	9.1±2.2	0.191
E/e' prosečna vrednost	7.7±1.7	8.0±2.0	0.341

Srednja vrednost ± SD, CSX: kardijalni sindrom X; E: transmitralna brzina ranog dijastolnog punjenja leve komore; A: transmitralna brzina kasnog dijastolnog punjenja leve komore; IVRT: izovolumetrijsko relaksaciono vreme; e': rana dijastolna brzina pokreta mitralnog anulusa; a': kasna dijastolna brzina pokreta mitralnog anulusa; Sm: sistolna brzina pokreta mitralnog anulusa

Tabela 9. Parametri dijastolne funkcije i sistolne longitudinalne funkcije leve komore – CSX podgrupe

Varijable	CSX		p vrednost TIMI 2 vs. TIMI 3
	TIMI 2 (n=32)	TIMI 3 (n=38)	
E talas- m/s	0.57±0.13	0.57±0.14	0.972
A talas- m/s	0.66±0.20	0.66±0.13	0.924
E/A	0.93±0.33	0.88±0.27	0.503
E deceleraciono vreme - msec	225±38	212±42	0.165
e' lateralnog mitralnog anulusa - m/s	0.084±0.023	0.085±0.020	0.867
a' lateralnog mitralnog anulusa - m/s	0.127±0.144	0.105±0.023	0.371
Sm lateralnog mitralnog anulusa - m/s	0.077±0.014	0.081±0.011	0.203
Lateralno mitralno IVRT - msec	85±16	84±16	0.880
E/e' lateralno	7.14±2.45	6.80±1.63	0.479
e' septalnog mitralnog anulusa - m/s	0.063±0.013	0.064±0.015	0.634
a' septalnog mitralnog anulusa - m/s	0.117±0.144	0.095±0.018	0.344
Sm septalnog mitralnog anulusa - m/s	0.064±0.008	0.068±0.010	0.117
Septalno mitralno IVRT - msec	85±15	85±18	0.500
E/e' septalno	9.2±2.4	9.0±2.1	0.679
E/e' prosečna vrednost	8.2±2.3	7.9±1.7	0.524

Srednja vrednost ± SD, CSX: kardijalni sindrom X; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction; E: transmitralna brzina ranog dijastolnog punjenja leve komore; A: transmitralna brzina kasnog dijastolnog punjenja leve komore; IVRT: izovolumetrijsko relaksaciono vreme; e': rana dijastolna brzina pokreta mitralnog anulusa; a': kasna dijastolna brzina pokreta mitralnog anulusa; Sm: sistolna brzina pokreta mitralnog anulusa

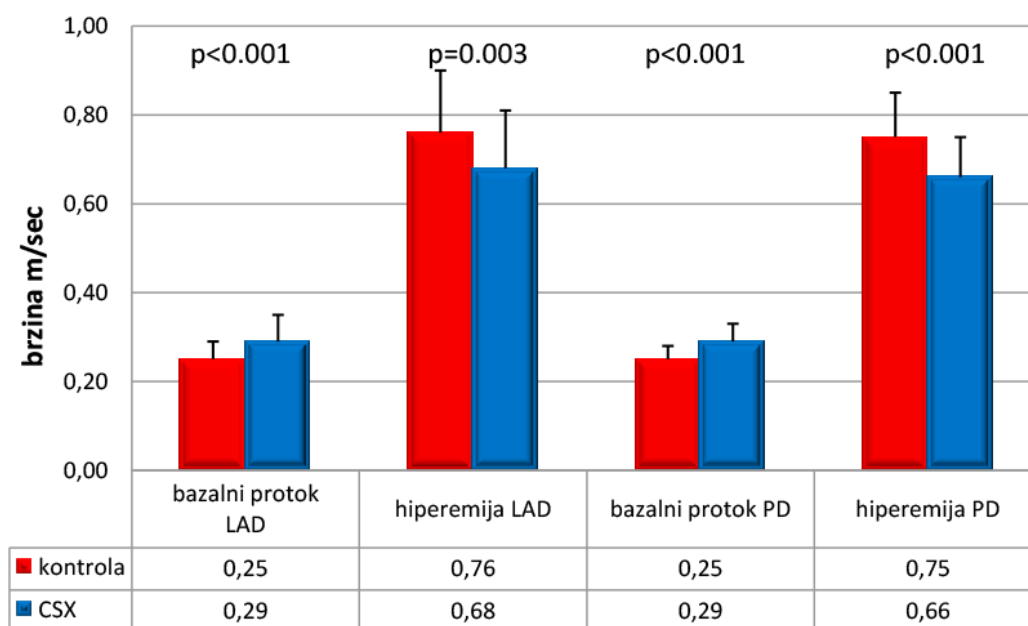
Rane dijastolne brzine (e') i lateralnog (0.084±0.021 vs 0.106±0.026, p<0.001) i septalnog (0.064±0.014 vs 0.084±0.020, p<0.001) ruba mitralnog anulusa su bile značajno niže, dok su septalno (85±17 vs 68±11, p<0.001) i lateralno (84±16 vs 71±12, p<0.001) IVRT biti produženi u

CSX grupi u poređenju sa kontrolama. Razlika u prosečnoj vrednosti količnika E/e' (8.0 ± 2.0 vs 7.7 ± 1.7 , $p=0.341$) nije postigla nivo statističke značajnosti između grupa (**Tabela 8**).

Između CSX-TIMI 2 i CSX-TIMI 3 podgrupe nije bilo statistički značajne razlike u pogledu parametara dijastolne funkcije leve komore (**Tabela 9**).

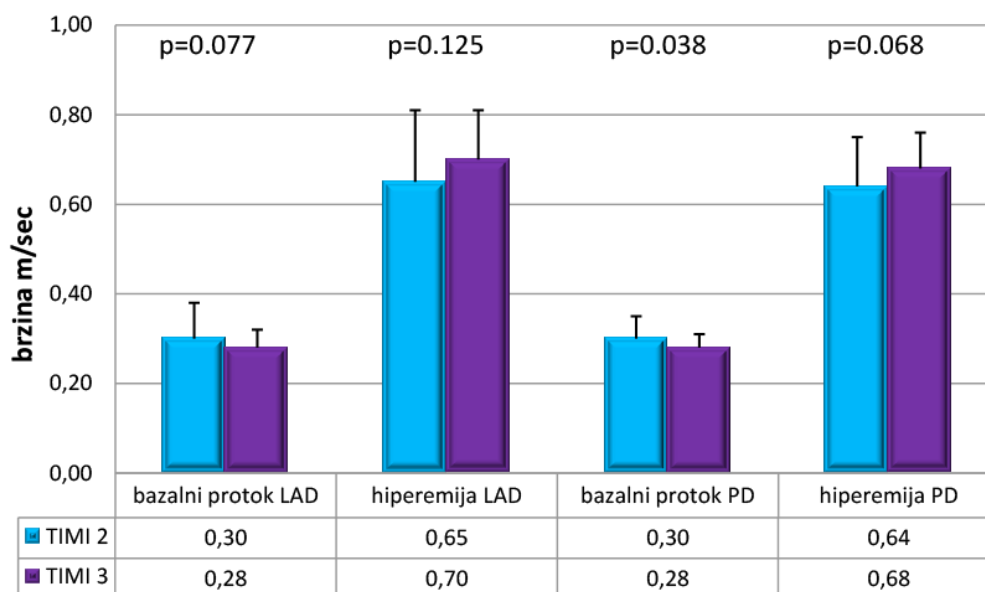
4.3 Analiza koronarnog protoka i vrednosti koronarne rezerve protoka

Maksimalne dijastolne brzine koronarnog protoka registrovane u bazalnim uslovima i tokom hiperemije prikazane su na **Grafikonu 1**. Bazalne brzine koronarnog protoka i za LAD (0.29 ± 0.06 vs 0.25 ± 0.04 , $p < 0.001$) i PD arteriju (0.29 ± 0.04 vs 0.25 ± 0.03 , $p < 0.001$) su bile značajno povišene u CSX grupi u odnosu na kontrole. Hiperemijske brzine protoka za obe ispitivane arterije (LAD: 0.68 ± 0.13 vs 0.76 ± 0.14 , $p=0.003$; PD: 0.66 ± 0.09 vs 0.75 ± 0.10 , $p < 0.001$) su pak bile značajno redukovane u CSX grupi u poređenju sa kontrolama.



Grafikon 1. Bazalne i hiperemijske brzine protoka za LAD i PD arteriju - kontrolna i CSX grupa

Na **Grafikonu 2**, prikazane su vrednosti bazalnih i hiperemijskih brzina protoka za LAD i PD arteriju analizirano za CSX-TIMI 2 i CSX-TIMI 3 podgrupu.

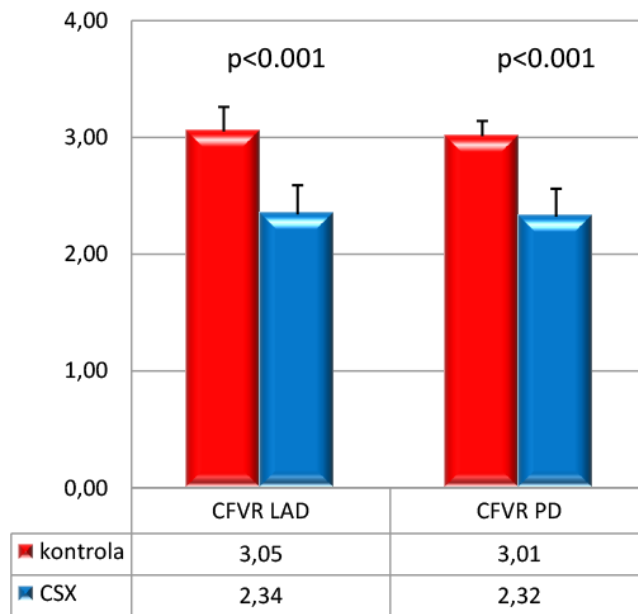


Grafikon 2. Bazalne i hiperemijske brzine protoka za LAD i PD arteriju – CSX podgrupe

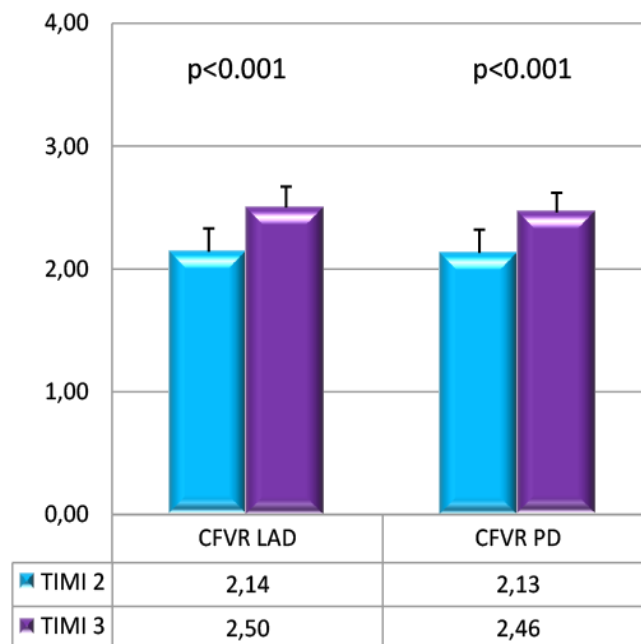
Bazalne brzine protoka za PD arteriju su bile više u CSX – TIMI 2 podgrupi u poređenju sa CSX - TIMI 3 bolesnicama (0.30 ± 0.05 vs 0.28 ± 0.03 , $p=0.038$). U pogledu bazalnih brzina protoka za LAD arteriju (0.30 ± 0.08 vs 0.28 ± 0.04 , $p=0.077$), kao i hiperemijskih brzina protoka za obe ispitivane arterije (LAD 0.65 ± 0.16 vs 0.70 ± 0.11 , $p=0.125$; PD 0.64 ± 0.11 vs 0.68 ± 0.08 , $p=0.068$) nije postojala statistički značajna razlika između CSX – TIMI 2 i CSX – TIMI 3 podgrupe.

Vrednosti koronarne rezerve protoka, CFVR za LAD (2.34 ± 0.25 vs 3.05 ± 0.21 , $p < 0.001$) i PD (2.32 ± 0.24 vs 3.01 ± 0.13 , $p < 0.001$) arteriju su bile značajno niže u ispitivanoj CSX grupi u poređenju sa kontrolama (**Grafikon 3**).

Analizom po podgrupama je pokazano da je u CSX-TIMI 2 podgrupi CFVR i za LAD (2.14 ± 0.19 vs 2.50 ± 0.17 , $p < 0.001$) i za PD (2.13 ± 0.19 vs 2.46 ± 0.16 , $p < 0.001$) arteriju bio značajnije redukovan u poređenju sa CSX-TIMI 3 podgrupom (**Grafikon 4**).



Grafikon 3. CFVR LAD i CFVR PD - kontrolna i CSX grupa

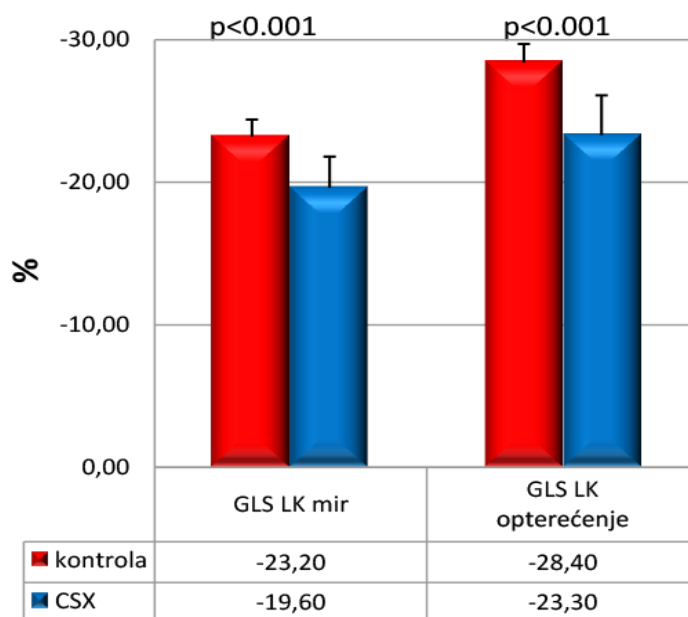


Grafikon 4. CFVR LAD i CFVR PD - CSX podgrupe

4.4 Globalni indeks naprežanja leve komore u miru i pri opterećenju

Vrednosti GLS LK u miru i pri opterećenju prikazane su na **Grafikonima 5 i 6**.

Vrednosti GLS LK u miru su bile značajno niže u CSX grupi u poređenju sa kontroloma (-19.6±2.2 vs -23.2±1.2, p<0.001) (**Grafikon 5**).

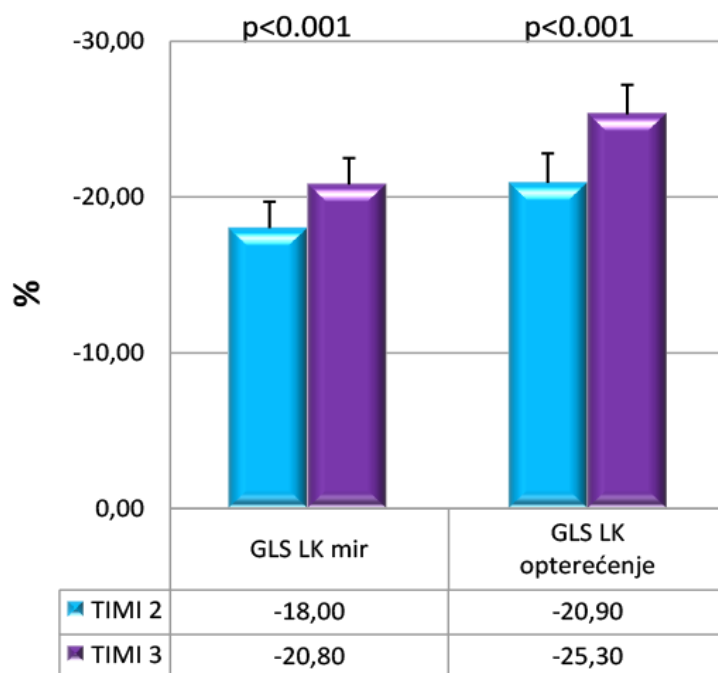


Grafikon 5. GLS LK u miru i pri opterećenju – kontrolna i CSX grupa

Daljom analizom po podgrupama pokazano je da su vrednosti GLS LK u miru bile značajnije redukovane u CSX-TIMI 2 podgrupi u poređenju sa CSX-TIMI 3 bolesnicama (-18.0±1.7 vs -20.8±1.7, p<0.001) (**Grafikon 6**).

Sistolna longitudinalna funkcija leve komore u bazalnim uslovima evaluirana je i TDI tehnikom kojom je pokazano da su sistolne brzine (Sm) i septalnog (0.066±0.009 vs 0.078±0.012, p <0.001) i lateralnog (0.079±0.012 vs 0.089±0.015, p=0.001) ruba mitralnog anulusa bile značajno redukovane u CSX grupi u poređenju sa kontrolama (**Tabela 8**), dok između CSX-TIMI 2 i CSX-TIMI 3 podgrupe nije bilo statistički značajne razlike ni u pogledu lateralnih (0.077±0.014 vs 0.081±0.011,

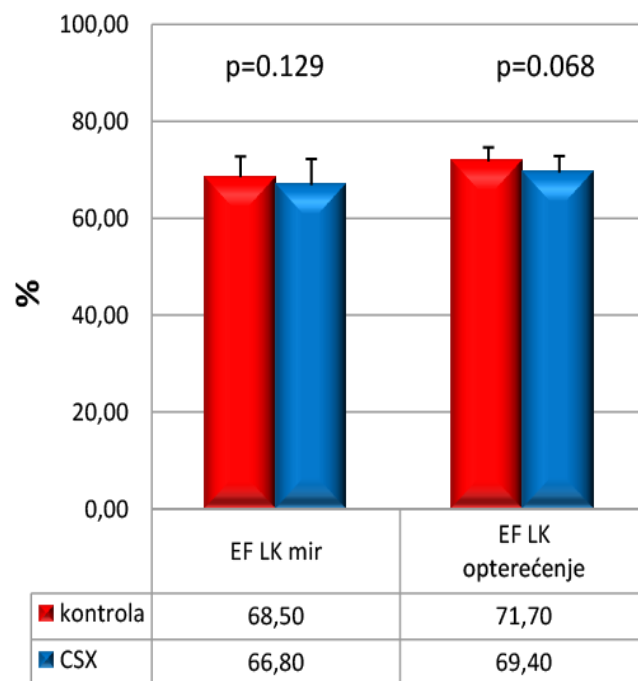
p=0.203) ni septalnih (0.064 ± 0.008 vs 0.068 ± 0.010 , $p=0.117$) Sm brzina mitralnog anulusa (**Tabela 9**).



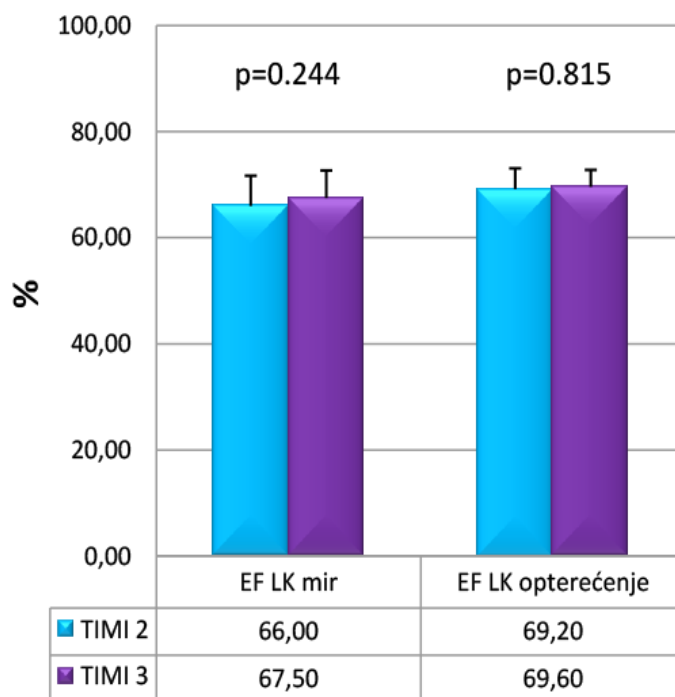
Grafikon 6. GLS LK u miru i pri opterećenju – CSX podgrupe

Pri maksimalnom opterećenju vrednosti GLS LK su značajno više porasle u kontrolnoj u poređenju sa CSX grupom (-28.4 ± 1.3 vs -23.3 ± 2.8 , $p<0.001$) (**Grafikon 5**). U analizi po podgrupama, vrednosti GLS LK su bile značajno više kod CSX-TIMI 3 bolesnica u poređenju sa CSX-TIMI 2 podgrupom (-25.3 ± 1.9 vs -20.9 ± 1.8 , $p<0.001$) (**Grafikon 6**). Bolesnice iz CSX-TIMI 2 podgrupe su imale i češću pojavu bola u grudima tokom SEHO testa ($p<0.001$) (**Tabela 3**).

U pogledu vrednosti EF LK pri maksimumu opterećenja nije postojala statistički značajna razlika između kontrolne i CSX grupe (71.7 ± 2.9 vs 69.4 ± 3.4 , $p=0.068$), kao ni između CSX - TIMI 2 i CSX - TIMI 3 podgrupa (69.2 ± 3.9 vs 69.6 ± 3.2 , $p=0.815$) (**Grafikon 7** i **Grafikon 8**).

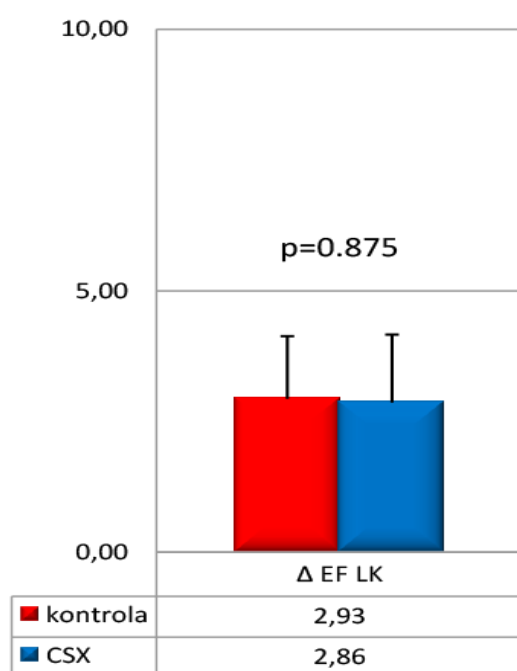


Grafikon 7. EF LK u miru i pri opterećenju – kontrolna i CSX grupa

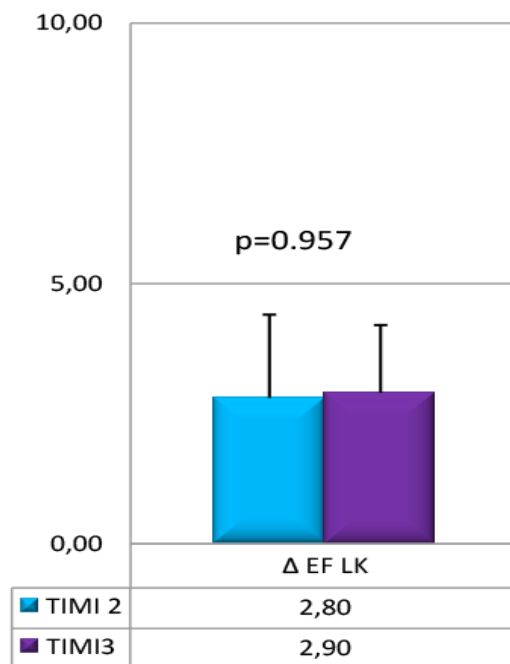


Grafikon 8. EF LK u miru i pri opterećenju – CSX podgrupe

Analizirajući kontraktilnu rezervu leve komore, u pogledu promene ejekeione frakcije ΔEF LK nije postojala značajna razlika između kontrolne i CSX grupe (2.93 ± 1.2 vs 2.86 ± 1.3 $p=0.875$), kao ni između CSX-TIMI 2 i CSX-TIMI 3 podgrupe (2.8 ± 1.6 vs 2.9 ± 1.2 $p= 0.957$) (Grafikon 9 i 10).



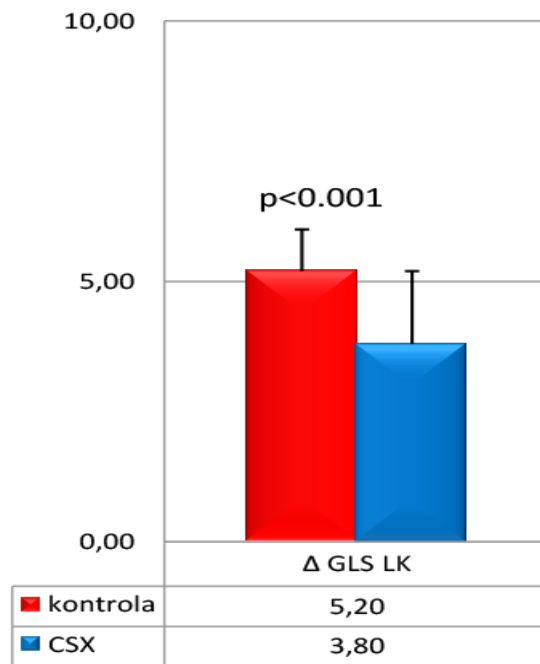
Grafikon 9. Kontraktilna rezerva ΔEF LK – kontrolna i CSX grupa



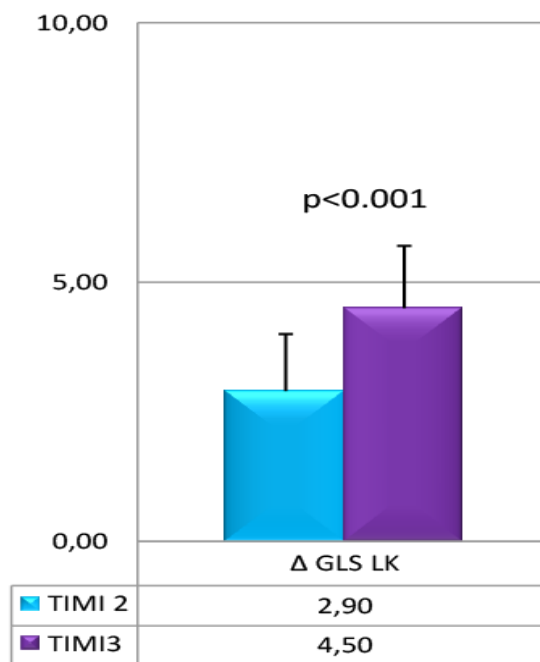
Grafikon 10. Kontraktilna rezerva Δ EF LK – CSX podgrupe

Nasuprot ovome, procenom kontraktilne rezerve leve komore na osnovu promene indeksa naprezanja Δ GLS LK je pokazano da je ona značajno smanjena u CSX grupi u poređenju sa kontrolama (3.8 ± 1.4 vs 5.2 ± 0.8 , $p < 0.001$) (**Grafikon 11**).

Analizom po podgrupama pokazano je da je Δ GLS LK bio značajnije redukovan kod CSX-TIMI 2 bolesnica u poređenju sa CSX-TIMI 3 podgrupom (2.9 ± 1.1 vs 4.5 ± 1.2 , $p < 0.001$) (**Grafikon 12**).



Grafikon 11. Kontraktilna rezerva Δ GLS LK - kontrolna i CSX grupa

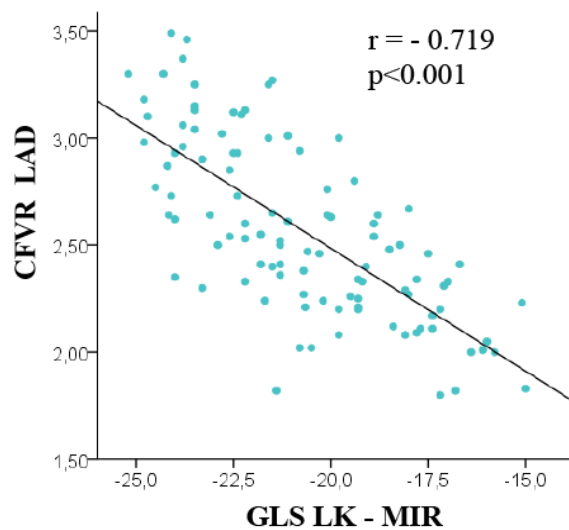


Grafikon 12. Kontraktilna rezerva Δ GLS LK - CSX podgrupe

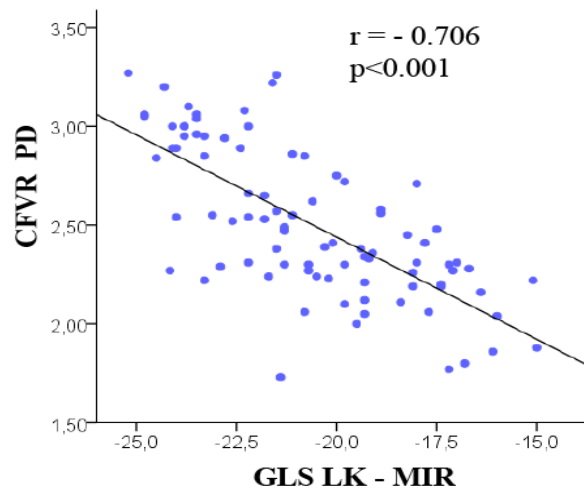
4.5 Povezanost rezerve koronarnog protoka i indeksa naprezanja leve komore

Za celu ispitivanu populaciju je pokazano postojanje povezanosti između rezerve koronarnog protoka (za obe ispitivane arterije) i parametara indeksa naprezanja leve komore.

Značajne korelacije su utvrđene između GLS LK u miru i CFVR za LAD ($r = -0.719$, $p < 0.001$) i PD ($r = -0.706$, $p < 0.001$) arteriju (**Grafikon 13 i 14**).

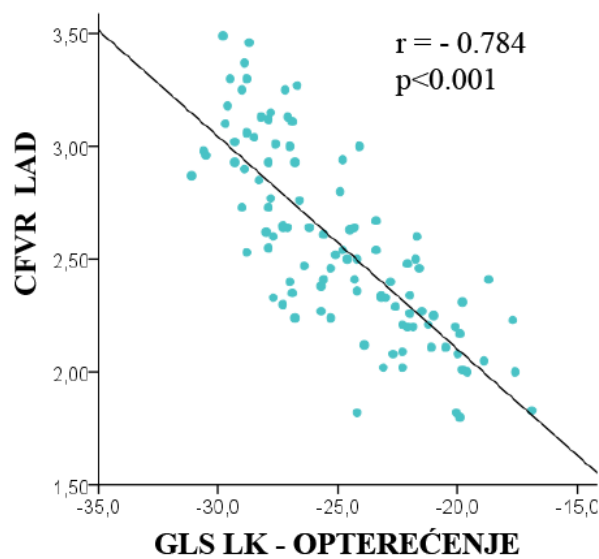


Grafikon 13. Povezanost GLS LK u miru i CFVR za LAD

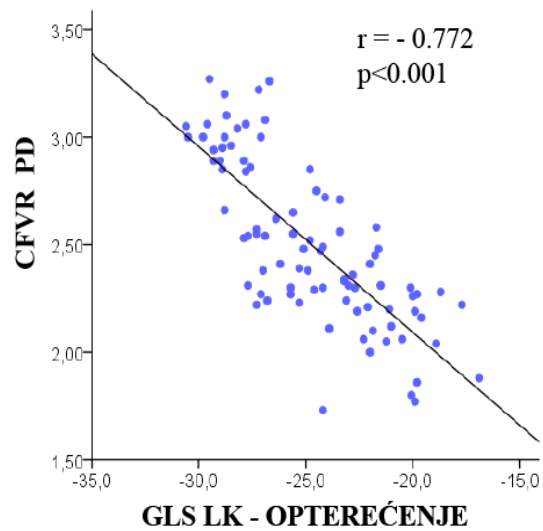


Grafikon 14. Povezanost GLS LK u miru i CFVR za PD

Najviši stepen korelacije je utvrđen između vrednosti GLS LK pri opterećenju i CFVR za LAD ($r = - 0.784$, $p < 0.001$) i PD ($r = - 0.772$, $p < 0.001$) (Grafikon 15 i 16).

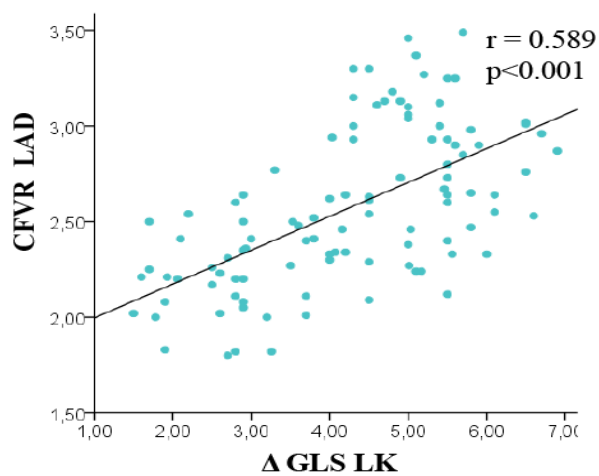


Grafikon 15. Povezanost GLS LK pri opterećenju i CFVR za LAD

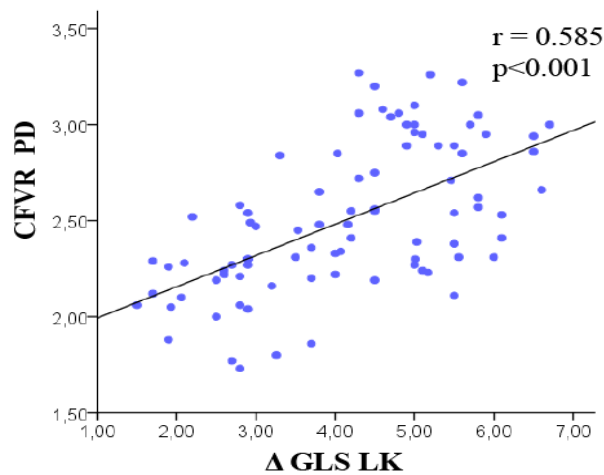


Grafikon 16. Povezanost GLS LK pri opterećenju i CFVR za PD

Takođe, pokazane su i značajne korelacije između vrednosti kontraktilne rezerve Δ GLS LK i CFVR za LAD ($r = 0.589$, $p < 0.001$) i PD ($r = 0.585$, $p < 0.001$) (**Grafikon 17 i 18**).



Grafikon 17. Povezanost Δ GLS LK i CFVR LAD

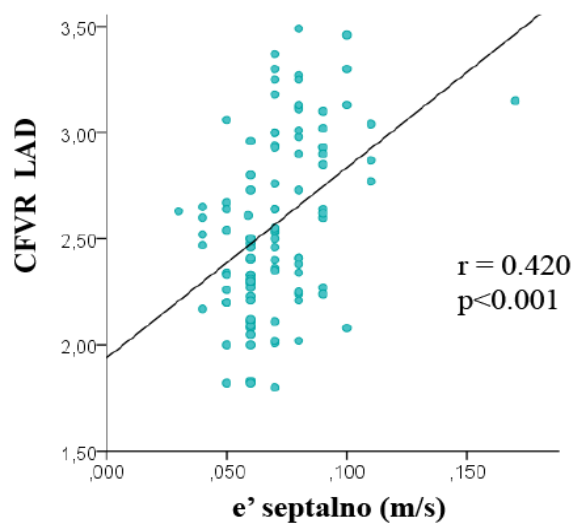


Grafikon 18. Povezanost Δ GLS LK i CFVR PD

4.6 Povezanost rezerve koronarnog protoka i parametara dijastolne funkcije leve komore

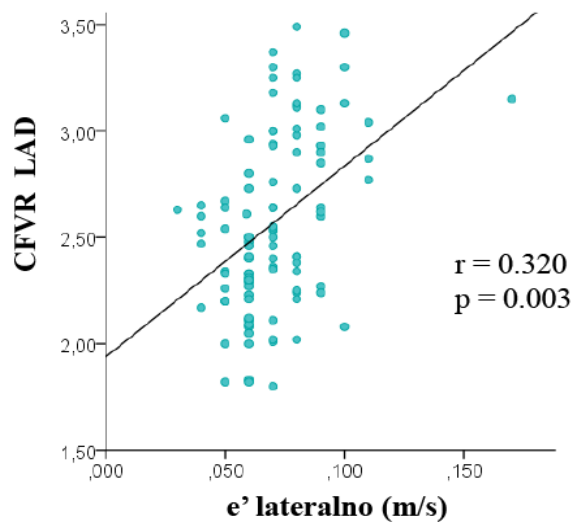
Rezultati naše studije su pokazali da za celu ispitivanu populaciju postoji povezanost između rezerve koronarnog protoka (za obe ispitivane arterije) kao pokazatelja integriteta mikrocirkulacije i parametara dijastolne funkcije leve komore.

U tom smislu, pokazana je značajna direktna korelacija između vrednosti CFVR LAD i ranih dijastolnih brzina (e') septalnog ruba mitralnog anulusa ($r = 0.420$, $p < 0.001$) (**Grafikon 19**).

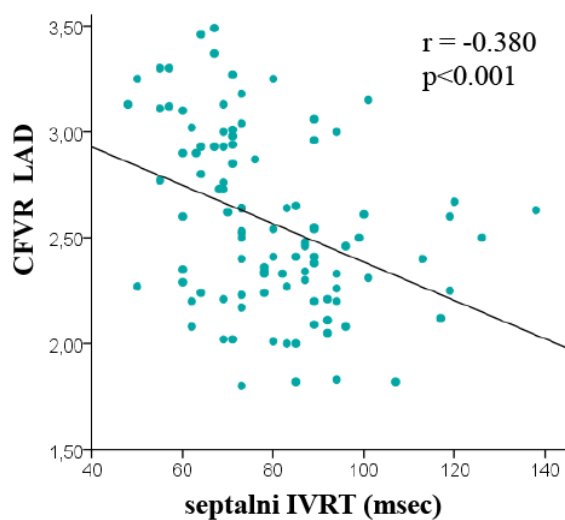


Grafikon 19. Povezanost CFVR LAD i e' septalno

Takođe, značajna direktna korelacija pokazana je i između vrednosti CFVR LAD i ranih dijastolnih brzina (e') lateralnog ruba mitralnog anulusa ($r = 0.320$, $p = 0.003$) (**Grafikon 20**).

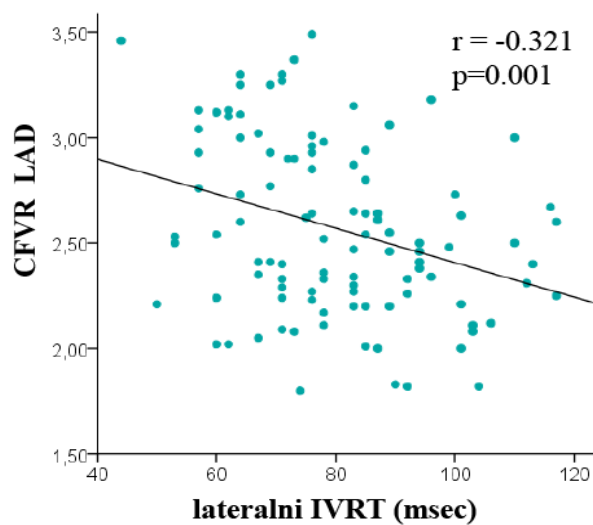


Grafikon 20. Povezanost CFVR LAD i e' lateralno

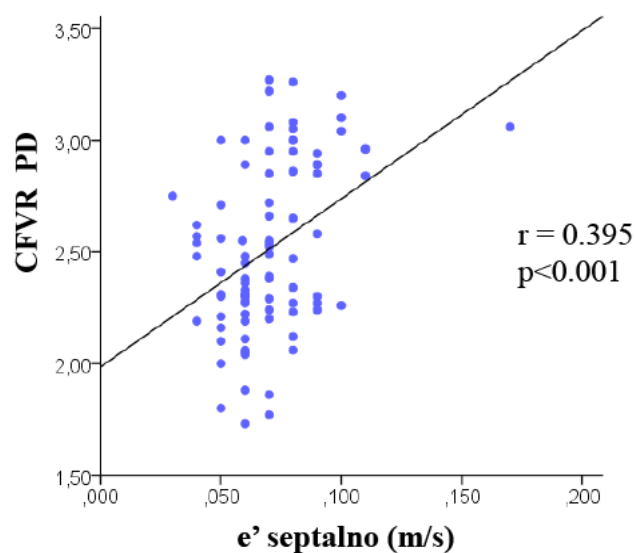


Grafikon 21. Povezanost CFVR LAD i septalnog IVRT

Značajna inverzna korelacija pokazana je između vrednosti CFVR LAD i septalnog i lateralnog izovolumetrijskog relaksacionog vremena (IVRT) ($r = -0.380$, $p < 0.001$, $r = -0.321$, $p = 0.001$ respektivno) (Grafikon 21 i 22).

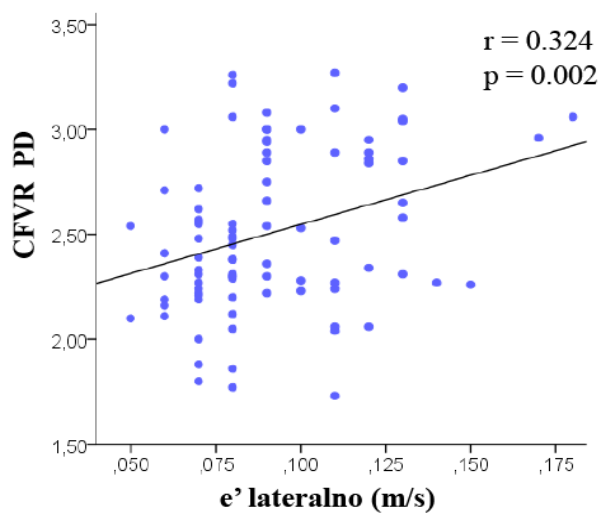


Grafikon 22. Povezanost CFVR LAD i lateralnog IVRT

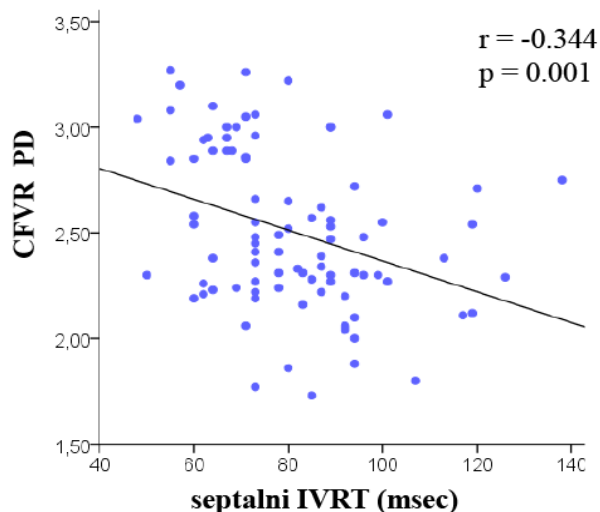


Grafikon 23. Povezanost CFVR PD i e' septalno

Značajne direktne korelacije pokazane su i između vrednosti CFVR PD i ranih dijastolnih brzina (e') i septalnog i lateralnog ruba mitralnog anulusa ($r = 0.395$, $p < 0.001$, $r = 0.324$, $p = 0.002$ respektivno) (Grafikon 23 i 24).

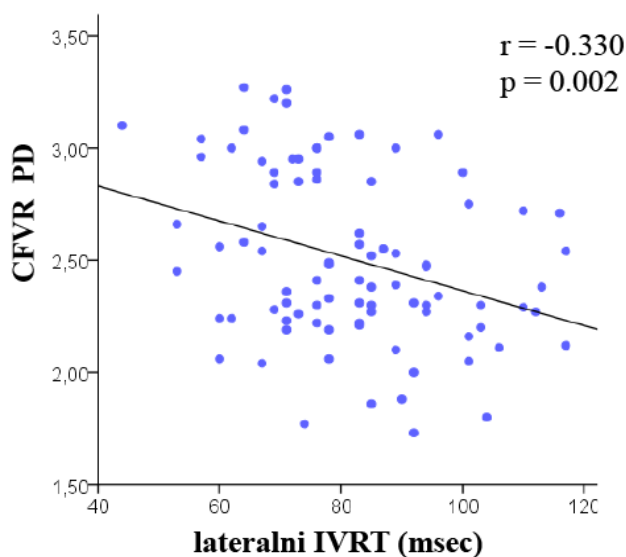


Grafikon 24. Povezanost CFVR PD i e' lateralno



Grafikon 25. Povezanost CFVR PD i septalnog IVRT

Značajne inverzne korelacije pokazane su između vrednosti CFVR PD i septalnog i lateralnog IVRT ($r = -0.344$, $p=0.001$, $r = -0.330$, $p=0.002$ respektivno) (**Grafikon 25 i 26**).



Grafikon 26. Povezanost CFVR PD i lateralnog IVRT

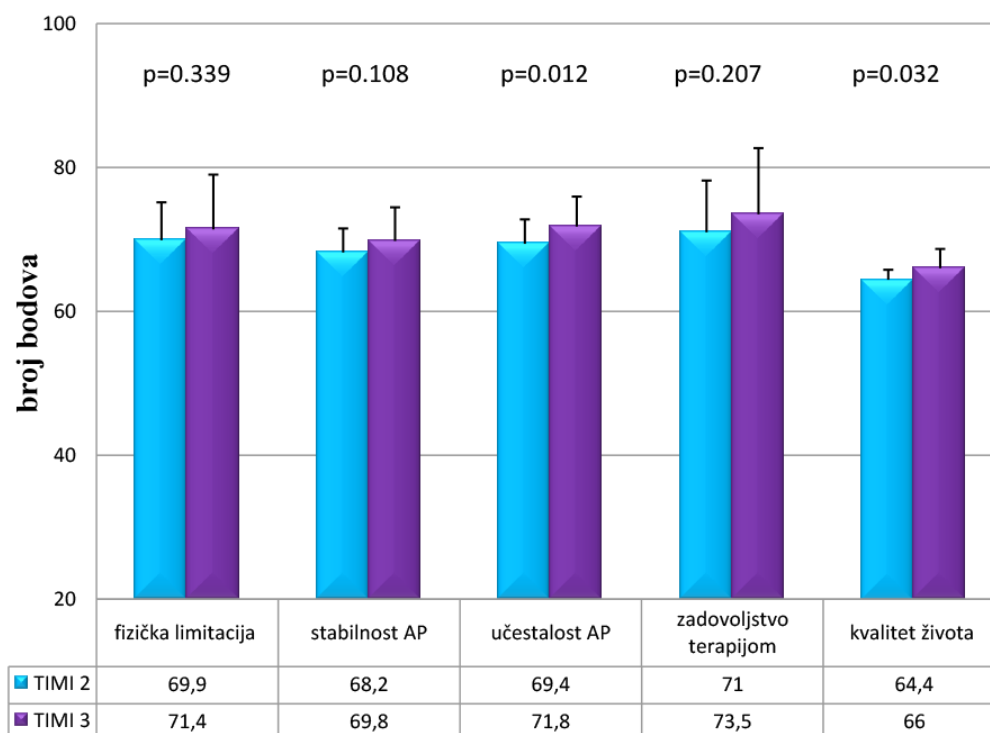
Kada je reč o odnosu rezerve koronarnog protoka i količnika E/e' kao pokazatelja pritiska punjenja leve komore, nisu pokazane značajne korelacije između vrednosti CFVR (ni za LAD ni PD arteriju) i E/e' (**Tabela 10**).

Tabela 10. Povezanost rezerve koronarnog protoka i odnosa E/e'

	E/e' septalno	E/e' lateralno	E/e' srednje
CFVR LAD	r=- 0.157 p= 0.112	r=- 0.068 p= 0.491	r=- 0.128 p= 0.194
CFVR PD	r=- 0.167 p= 0.117	r=- 0.157 p= 0.142	r=- 0.178 p= 0.095

4.7 Rezultati Seattle angina upitnika

Pomoću Seattle angina upitnika analiziran je funkcionalni status bolesnica unutar CSX grupe (**Grafikon 27**). Evaluacijom 5 domena SAQ-a pokazano je da su žene u CSX-TIMI 2 podgrupi imale veću učestalost pojave anginoznih tegoba (p= 0.012) i značajnije smanjen kvalitet života (p= 0.032) u poređenju sa bolesnicama iz CSX-TIMI 3 podgrupe. U pogledu ograničenja fizičkih aktivnosti (p=0.339), stabilnosti anginoznih tegoba (p=0.108), i zadovoljstva aktuelnom terapijom (p=0.207) nije bilo statistički značajne razlike između CSX-TIMI 2 i CSX-TIMI 3 podgrupe.



TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction, AP: angina pectoris

Grafikon 27. Seattle angina upitnik

5. DISKUSIJA

U ovom istraživanju bavili smo se detaljnom analizom oštećenja mikrovaskularne i kontraktilne funkcije leve komore procenom rezerve koronarnog protoka i globalnog indeksa naprežanja kod bolesnica sa CSX podeljenih u podgrupe shodno prisustvu usporenog protoka kontrasta.

Najvažniji nalazi našeg ispitivanja su: (1) CFVR za LAD i PD arteriju, zatim vrednosti GLS LK u miru, pri opterećenju, kao i kontraktilna rezerva (Δ GLS) su značajno redukovani kod žena sa CSX u poređenju sa kontrolama; (2) vrednosti CFVR za obe ispitivane arterije kao i svih navedenih parametara GLS LK su značajno niže u CSX- TIMI 2 u poređenju sa CSX- TIMI 3 podgrupom; (3) utvrđene su značajne korelacije između vrednosti CFVR za obe ispitivane arterije i parametara GLS LK; (4) shodno Seattle angina upitniku, CSX-TIMI 2 podgrupa je imala češće simptome bola u grudima i značajnije smanjen kvalitet života u poređenju sa bolesnicama iz CSX-TIMI 3 podgrupe.

Uvidom u dosadašnju literaturu, u našoj studiji su po prvi put žene sa CSX stratifikovane na osnovu prisustva usporenog protoka kontrasta na angiografiji, čime je pokazano da je mikrovaskularna funkcija značajnije oštećena u podgrupi bolesnica sa usporenim protokom (CSX-TIMI 2).

Još jedno od metodoloških osobenosti našeg istraživanja je predstavljalo kvantifikovanje rezerve koronarnog protoka i za LAD i PD arteriju koje je ukazalo na to da distribucija mikrovaskularne disfunkcije u ovoj populaciji nije lokalizovana eksplicitno u zoni vaskularizacije pojedinih epikardnih arterija, već ona zahvata miokard na jedan više difuzan način (1,5).

Od brojnih mehanizama koji leže u osnovi patogeneze i kliničke manifestacije CSX, najdominantnijim se smatra mikrovaskularna disfunkcija koja se manifestuje poremećenom vazoreaktivnošću nastalom na terenu endotelne - ili glatko-mišićne disfunkcije, autonomne disregulacije i oštećenja mikrocirkulacije uzrokovane aterosklerotskim i generalizovanim inflamatornim procesima (8). Prisustvo fenomena usporenog protoka kontrasta dodatno doprinosi patofiziološkoj kompleksnosti mikrovaskularne disfunkcije u ovoj populaciji (78,136). Poznato je da izolovano mikrovaskularna disfunkcija, i bez prisustva epikardne opstruktivne bolesti, može da kompromituje perfuziju miokarda i time rezultuje oštećenjem sistolne funkcije leve komore (5,75–77,103).

Sa aspekta kliničke prognoze osoba sa CSX, meta-analizom Vermeltfoort-a i sar. nije pokazano da one imaju lošiju prognozu u odnosu na opštu populaciju, iako je uočeno da su imali češću pojavu anginoznih tegoba koje su im značajno smanjivale kvalitet života (44). Nasuprot ovome, rezultati

WISE studije, koja je prema dosadašnjoj literaturi uključivala najveći broj ispitanica sa CSX, su pokazali da je tokom petogodišnjeg perioda praćenja postojala značajna razlika u stopi pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja između žena sa neopstruktivnim stenozama (16%), simptomatičnih žena bez koronarnih stenoza – CSX (7.9%) i kontrolne grupe (2.4%) ($p \leq 0.002$) ukazujući na to da su žene sa simptomima i znacima ishemije a bez opstruktivne koronarne bolesti u povišenom riziku od nastanka kardiovaskularnih događaja u poređenju sa zdravom populacijom (45). Sve ovo zajedno sa nedostatkom adekvatnih dijagnostičkih i terapijskih strategija, ukazuje na značaj istraživanja mikrovaskularne disfunkcije u populaciji sa CSX.

Baveći se analizom oštećenja mikrocirkulacije kod žena sa CSX, Galiuto i sar. su pokazali da su vrednosti TDE CFVR LAD bile značajno niže u CSX grupi u poređenju sa kontrolama. Ova studija je bila izvedena na malom broju ispitanika (17 bolesnika CSX grupe i 17 kontrola) što je predstavljalo i njenu osnovnu limitaciju (27). Još jedno istraživanje koje takođe nije uključivalo veliki broj ispitanika, je pokazalo da je TDE CFVR za LAD značajno redukovano kod bolesnika koji imaju usporen protok kontrasta na angiografiji. Klasifikacija TIMI protoka vršena je metodom kvantifikovanja broja kadrova (TFC) potrebnih da kontrast ispuni distalne segmente ispitivane koronarne arterije. U tom smislu je pokazano i da postoji značajna inverzna korelacija između vrednosti CFVR LAD i TFC ($r = -0.641$, $p < 0.001$) (79).

Sicari i sar. su pokazali da CFVR doprinosi prognostičkoj stratifikaciji bolesnika sa nalazom neopstruktivnih stenoza na koronarografiji i negativnim rezultatima SEHO testova. Naime, kod 394 bolesnika tokom perioda praćenja od 51 mesec, CFVR se izdvojio kao nezavistan prediktor velikih kardiovaskularnih događaja (smrt i nefatalni infarkt miokarda – sa ili bez elevacije ST segmenta) (HR 16.4, 95% CI 6.7 - 40.2). Keiplan – Meier analizom preživljavanja za velike kardiovaskularne događaje je pokazano da su bolesnici sa očuvanom rezervom protoka (CFVR za LAD > 2) imali značajno bolji ishod (preživljavanje) u poređenju sa grupom koja je imala redukovano CFVR (96% vs 55%, $p < 0.001$, u 48 mesecu praćenja) (53).

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je CFVR za obe ispitivane koronarne arterije bio redukovano kod bolesnica sa CSX, a posebno u njihovoj CSX-TIMI 2 podgrupi.

Interesantan je podatak da su u ispitivanoj CSX grupi registrovane značajno povišene bazalne brzine koronarnog protoka i u LAD i PD arteriji u poređenju sa kontrolama. Iako patofiziološki mehanizam ove pojave nije u potpunosti razjašnjen, ovakav nalaz sugerise na postojanje poremećaja regulacije miokardnog protoka, što je u skladu sa rezultatima nekoliko ranijih publikacija koje su se bavile ovom patologijom (137–139). Naime, Galassi i sar. su uz pomoć PET-a dokazali postojanje povišenih bazalnih vrednosti miokardnog protoka krvi (eng. myocardial blood

flow - MBF) kod bolesnika sa CSX u poređenju sa zdravom populacijom (137). Nekoliko godina ranije istom tehnikom (PET), Geltman i sar. su kod bolesnika sa anginoznim tegobama i normalnim nalazom na koronarnoj angiografiji takođe registrovali povišene bazalne vrednosti MBF, uz redukovani maksimalni MBF (indukovan dipiridamolom), i konsekvantno smanjenu miokardnu perfuzionu rezervu. Ove abnormalnosti protoka su opisane kao globalne za celu levu komoru, bez postojanja regionalnih varijabilnosti (139). Jedno od mogućih objašnjenja za ovakav opis distribucije promena protoka je što su u ovoj studiji analizirane veće regije tzv. tkiva od interesa. Nasuprot ovome, u pomenutoj publikaciji Galassija i sar. (137) analizom većeg broja manjih regija tkiva od interesa je pokazano da je koeficijent varijacije između njih bio značajno viši u CSX grupi u poređenju sa kontrolama i grupom bolesnika sa jednosudovnom koronarnom bolešću. Po celom miokardu je uočeno postojanje tzv. "cluster-a", odnosno grupisanih regija tkiva od interesa sa povišenim MBF u bazalnim uslovima, što je pak u skladu sa inače opisanom i shvaćenom načinom distribucije mikrovaskularne disfunkcije kod bolesnika sa CSX (5,51). U studiji Taqueti- ja i sar. koja se bavila ulogom i značajem mikrovaskularne disfunkcije u kontekstu rizika od nastanka srčane slabosti sa očuvanom ejakcionom frakcijom, je takođe registrovan značajno povišen MBF u bazalnim uslovima u grupi ispitanika sa smanjenom rezervom koronarnog protoka (kvantifikovane PET-om) u poređenju sa grupom sa očuvanim CFR-om ($p < 0.01$) (68). Rinkevich i sar. su putem miokardne kontrastne ehokardiografije pokazali da kod žena sa CSX postoje značajno povišene vrednosti bazalnih brzina protoka i bazalnih vrednosti MBF, ukazujući da su koronarni rezistentni krvni sudovi (arteriole) mesto nastanka mikrovaskularne disfunkcije (138).

Nalazi povišenih bazalnih brzina koronarnog protoka za obe koronarne arterije (LAD i PD) pokazani u našem istraživanju su u skladu sa rezultatima prethodno navedenih studija, dodatno potvrđujući činjenicu da se radi o generalizovanom mikrovaskularnom poremećaju.

Histopatološke promene na nivou mikrocirkulacije uočene u ovoj populaciji sa još jednog aspekta doprinose disregulaciji miokardnog protoka. Naime, opisanom zadebljanjima vaskularnog zida i redukcijom površine lumena krvnog suda (56,57) se dodatno objašnjava neophodno povećanje brzine koronarnog protoka u bazalnim uslovima kako bi se održala adekvatna koronarna perfuzija (140,141).

Pored povećanja bazalnih brzina koronarnog protoka, na redukciju vrednosti CFVR utiče i smanjena brzina protoka u hiperemiji. U tom kontekstu, rezultati našeg istraživanja su pokazali da su bolesnice iz CSX grupe, a analizom po podgrupama posebno bolesnice iz CSX-TIMI 2 podgrupe, imale značajno niže vrednosti brzine koronarnog protoka pri maksimalnoj hiperemiji što je dodatno doprinelo redukciji CFVR-a. Ovi rezultati su u skladu sa nalazima studije Lua i sar. koji

su termodilucionom metodom pokazali da kod žena sa CSX postoji povišena koronarna mikrovaskularna rezistencija iskazana povišenom vrednošću indeksa mikrovaskularne rezistencije (eng. index of microvascular resistance - IMR). Povišen IMR uz nalaz redukovanoog CFR-a, pružio je prvi direktan dokaz mikrovaskularne disfunkcije u ovoj populaciji (142).

U dosadašnjoj literaturi je opisivano oštećenje koronarne rezerve protoka i longitudinalne funkcije leve komore kod bolesnika sa usporenim protokom kontrasta ili CSX (27,79,103,136), ali se do sada publikovane studije nisu bavile istovremenom analizom oštećenja mikrovaskularne funkcije i parametara deformacije miokarda kod bolesnika sa CSX stratifikovanih prema prisustvu usporenog protoka kontrasta u ovoj populaciji što je upravo bio predmet istraživanja naše studije.

Subendokard je sačinjen od dominantno longitudinalno orjentisanih mišićnih vlakana odgovornih za 70% longitudinalne sistolne funkcije leve komore (103,143), i posebno je vulnerabilan na ishemijsko oštećenje (144). Ovo se najpre objašnjava činjenicom da je on tokom sistole izložen značajnim ekstravaskularnim kompresivnim silama i tkivnim pritiscima (145) koji obstruiraju dotok kiseonika tokom kontrakcije, i uz inače povećane metaboličke potrebe ove regije miokarda čine ga predisponiranim na perfuziono oštećenje, a sve ovo doprinosi i poremećaju procesa autoregulacije koronarnog protoka (146,147).

Kako je longitudinalna funkcija leve komore procenjena metodom globalnog indeksa naprezanja izrazito osetljiva na miokardnu ishemiju, redukovane vrednosti GLS smatraju se prvim znacima subkliničke sistolne disfunkcije leve komore (105,106,148). U dosadašnjoj literaturi je pokazano da je GLS LK kao metoda, senzitivnija u poređenju sa EF LK u detekciji suptilnih promena sistolne funkcije leve komore (148–150). Ova istaknuta senzitivnost globalnog longitudinalnog indeksa naprezanja - GLS u detekciji incipijentnih kontraktilnih abnormalnosti leve komore kod bolesnika sa očuvanom ejakcionom frakcijom (77,101,151), potvrđena je i u našem istraživanju.

U našoj studiji je po prvi put pokazano da žene sa CSX imaju značajno snižene vrednosti GLS LK već u miru ($p < 0.001$), a posebno njihova CSX-TIMI 2 podgrupa ($p < 0.001$). U studiji Cadeddu i sar. nije pokazana statistički značajna razlika u vrednostima GLS LK u miru između CSX grupe i kontrola. Ovo istraživanje je pak uključivalo značajno manji broj ispitanica (22 žene sa CSX i 20 žena iz kontrolne grupe), u kojem bolesnice iz CSX grupe nisu bile stratifikovane shodno prisustvu usporenog protoka kontrasta. Za razliku od naše, ova studija se nije bavila analizom mikrovaskularne funkcije u ovoj populaciji, te stoga nije kvantifikovana rezerva koronarnog protoka (103). Michelsen i saradnici su stratifikovali žene sa mikrovaskularnom disfunkcijom na osnovu vrednosti CFVR-a, ali takođe nisu pokazali značajnu razliku u vrednostima GLS LK u miru

unutar ispitivanih podgrupa (77). Ispitivana grupa u ovom istraživanju je bila značajno heterogenija od naše, dok je nedostatak kontrolne grupe adaptirane po polu i godinama predstavljalo drugu značajnu metodološku razliku u poređenju sa našom studijom. Inače, prosečne vrednosti GLS LK u miru dobijene za kontrolnu grupu u našoj studiji su u skladu sa publikovanim normalnim vrednostima ovog parametra deformacije za zdravu populaciju u aktuelnim preporukama (127) i dosadašnjoj literaturi (152,153).

Sistolna longitudinalna funkcija leve komore u miru je u našem istraživanju analizirana i uz pomoć TDI tehnike kojom su kvantifikovane sistolne brzine pokreta septalnog i lateralnog ruba mitralnog anulusa. CSX grupa je imala značajno redukovane brzine pokreta i septalnog ($p < 0.001$) i lateralnog ruba mitralnog anulusa ($p = 0.001$) u poređenju sa kontrolama, što je u skladu sa takođe redukovanim vrednostima GLS LK za ovu populaciju. Ipak, analizom po podgrupama, TDI metoda nije mogla da napravi diskriminaciju u pogledu razlike sistolnih anularnih brzina između CSX – TIMI 2 i CSX – TIMI 3 podgrupe (lateralni anulus $p = 0.203$, septalni anulus $p = 0.117$), za razliku od GLS LK metode koja je izdvojila CSX-TIMI 2 kao podgrupu sa značajnije oštećenom longitudinalnom sistolnom funkcijom ($p < 0.001$).

Obzirom da se ejeccionom frakcijom kontraktilna snaga miokarda suštinski procenjuje na osnovu promene volumena leve komore tokom srčanog ciklusa, ova metoda nije dovoljno senzitivna za detektovanje potencijalnih ultrastrukturnih promena koje dovode do suptilnih poremećaja deformacije miokarda (151,154). Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa ovim obzirom da je EF LK u miru bila očuvana i u CSX i u kontrolnoj grupi, a uz to nije postojala statistički značajna razlika u vrednostima EF LK ni između ispitivanih grupa ($p = 0.129$), kao ni između CSX-TIMI 2 i CSX-TIMI 3 podgrupe ($p = 0.244$). Kada je reč o proceni kontraktilne rezerve leve komore na osnovu promene EF, naši rezultati su pokazali da su se vrednosti EF LK povećale prilikom opterećenja i kod kontrola i kod bolesnica sa CSX, ali bez statistički značajne razlike između ispitivanih grupa i podgrupa kako u pogledu EF LK ($p = 0.068$, $p = 0.815$ respektivno) tako i Δ EF LK ($p = 0.875$, $p = 0.957$ respektivno), potvrđujući tako činjenicu da ova metoda nije dovoljno senzitivna da bi registrovala incipijentna oštećenja sistolne funkcije leve komore prisutne kod bolesnica sa CSX.

Nasuprot ovome, od procene deformacionog kapaciteta miokarda pri opterećenju (SEHO testu) bi se očekivalo da pruži detaljnije informacije o očuvanosti sistolne funkcije leve komore kod žena sa CSX (77,155,156). Naši rezultati su pokazali da su vrednosti GLS LK pri opterećenju bile značajno niže u CSX grupi ($p < 0.001$), a posebno u njenoj podgrupi sa usporenim protokom kontrasta, CSX-TIMI 2 ($p < 0.001$). Pored toga što Δ GLS LK kao parametar ima već ustaljenu

kliničku primenu u proceni težine kardiomiopatija i hemodinamske značajnosti valvularnih mana (155), ovakva analiza oštećenja kontraktilne rezerve leve komore ima potencijal da pruži dodatne kliničke i prognostičke informacije i kod bolesnica sa CSX. U tom smislu, naši rezultati značajno redukovanih vrednosti Δ GLS LK u CSX grupi u poređenju sa kontrolama ($p < 0.001$) suštinski impliciraju na smanjen doprinos longitudinalnih vlakana sistolnoj funkciji leve komore (103,105,106,143). Prosečne vrednosti Δ GLS LK dobijene za kontrolnu grupu u našem istraživanju u skladu su sa studijom Larsena i sar. koja se bavila utvrđivanjem normalnih vrednosti Δ GLS LK u zdravoj odrasloj populaciji (156). Nalaz značajnije oštećenog Δ GLS LK u CSX-TIMI 2 podgrupi ($p < 0.001$), upućuje na to da je prisustvo usporenog protoka kontrasta u vezi sa još izraženijim oštećenjem kontraktilne rezerve leve komore.

Značajno redukovane hiperemijske vrednosti GLS LK kao i oštećena kontraktilna rezerva (Δ GLS LK) kod žena sa mikrovaskularnom disfunkcijom (definisanom za vrednosti CFVR < 2.0) pokazane su i u jednoj od poslednjih publikacija iPOWER studije (eng. Improve diagnosis and treatment of Women with angina pectoris and microvessel disease), koja se bavila analizom oštećenja kontraktilne funkcije leve komore na terenu mikrovaskularne disfunkcije kod žena sa anginoznim tegobama i neobstruktivnom koronarnom bolešću (77). Ova studija je takođe ukazala na postojanje korelacije između Δ GLS LK i CFVR za LAD, što je skladu sa još sveobuhvatnijim rezultatima našeg istraživanja koje je pokazalo postojanje visoko značajnih korelacija između CFVR i za LAD i PD i parametara GLS LK (u miru $r = -0.719$, $r = -0.706$; pri opterećenju $r = -0.784$, $r = -0.772$; kao i kontraktilne rezerve $r = 0.589$, $r = 0.585$; respektivno, za sve $p < 0.001$), ukazujući na povezanost integriteta mikrovaskularne funkcije i očuvanosti sistolne (longitudinalne) funkcije leve komore.

Nalazi našeg istraživanja sugerišu da kod žena sa CSX izražena mikrovaskularna disfunkcija predstavljena redukovanim vrednostima rezerve koronarnog protoka (CFVR) ima značajnu ulogu u patogenezi suptilnog oštećenja sistolne longitudinalne funkcije leve komore (GLS LK). Prisustvo usporenog protoka kontrasta u ovoj populaciji je u vezi sa još značajnijim oštećenjem mikrovaskularne funkcije i globalne sistolne funkcije leve komore.

Izraženije oštećenje mikrovaskularne funkcije u CSX-TIMI 2 podgrupi reflektovano je i kroz klinički status ovih bolesnica koje su prema SAQ upitniku imale češću pojavu anginoznih napada ($p = 0.012$) i značajnije smanjen kvalitet života ($p = 0.032$) u poređenju sa CSX-TIMI 3 podgrupom.

U dosadašnjoj literaturi nema mnogo podataka, ni većih studija o dijasolnoj funkciji kod žena sa neobstruktivnom koronarnom bolešću (157–159). Kod ispitanica u našoj studiji je

analizirana dijastolna funkcija leve komore sa aspekta njene očuvanosti, kao i odnosa sa rezervom koronarnog protoka kao pokazatelja stanja mikrovaskularne funkcije. Analizom parametara dijastolne funkcije kod žena iz CSX grupe uočeni su znaci usporavanja relaksacije leve komore, kao jedne od najranijih abnormalnosti u nastanku dijastolne disfunkcije (128).

Veličina leve pretkomore posebno njen indeksiran volumen – LAVI, predstavlja senzitivnu morfo-fiziološku ekspresiju dijastolne funkcije leve komore. Naši rezultati su pokazali da su i anteroposteriorni dijametar leve pretkomore ($p=0.005$) i LAVI ($p=0.016$) bili veći u CSX grupi u poređenju sa kontrolama, iako u referentnim vrednostima. LAVI verodostojno odslikava hroničnu izloženost leve pretkomore uslovima narušenog integriteta dijastolne funkcije, iako on često može biti normalan u najranijim fazama dijastolne disfunkcije (160). U tom smislu je moguće da je usporavanje relaksacije u CSX grupi doprinelo nalazu numerički većih vrednosti LAVI u poređenju sa kontrolama.

Rane dijastolne brzine pokreta mitralnog anulusa (e') pružaju značajne fiziološke informacije i predstavljaju marker očuvanosti dijastolne funkcije leve komore. Poznato je da je relaksacija leve komore jedna od glavnih hemodinamskih determinanti e' brzine (uz sile obnavljanja i transmuralnu promenu pritiska u komori pri otvaranju mitralne valvule kao mere distenzije komore u ranoj fazi punjenja) (161). Merenje e' brzina je našlo svoju čestu primenu u kliničkoj praksi obzirom da je pokazano da ona visoko značajno koreliše sa tzv. vremenskom konstantom izovolumnog pada pritiska u komori – tau (τ), koja predstavlja invazivno procenjenu dinamiku relaksacije leve komore (162). Opdahl i sar. su izučavanjem dijastolne funkcije između ostalog pokazali da miokardna ishemija dovodi do redukcije e' brzina. Ovo smanjenje e' je objašnjeno slabljenjem tzv. sila obnavljanja (koje nakon maksimalnog skraćanja komore u sistoli, tokom rane dijastole podstiču vraćanje miokardnih vlakana u prvobitan relaksiran oblik i dužinu), i usporavanjem relaksacije leve komore utvrđene na osnovu značajnog produžavanja tau (τ) (161). Naši rezultati su u skladu sa ovim pokazali da su rane dijastolne brzine i lateralnog i medijalnog ruba mitralnog anulusa bile značajno niže u CSX grupi u poređenju sa kontrolama (za oba $p < 0.001$), ukazujući na usporavanje relaksacije leve komore u ovoj populaciji.

IVRT je često korišćen parametar u proceni poremećaja relaksacije leve komore, a definisan je vremenom od momenta zatvaranja aortne valvule do trenutka otvaranja mitralnih zalistaka. U tom smislu IVRT je značajan pokazatelj očuvanosti dijastolne funkcije, i suštinski predstavlja neinvazivni korelat relaksacione vremenske konstante (τ), što potvrđuje i pokazana direktna značajna povezanost između ova dva parametra (IVRT i τ). U uslovima usporene relaksacije leve komore, IVRT je produžen (163–165). U našoj studiji je pokazano da su kod bolesnica iz CSX

grupe i septalno i lateralno IVRT bili značajno duži u poređenju sa kontrolama (za oba $p < 0.001$), što uz niže vrednosti e' brzina dodatno govori u prilog trendu pogoršanja dijastolne funkcije u ispitivanoj (CSX) grupi naspram kontrola. Deceleraciono vreme, parametar uslovljen relaksacijom, dijastolnim pritiscima i krutošću leve komore je takođe bilo značajno duže u CSX grupi u poređenju sa kontrolama ($p < 0.001$).

Pokazano je da odnos tj. količnik rane transmitralne dijastolne brzine (E) i rane brzine pokreta mitralnog anulusa u dijastoli (e') E/e' , korelira sa end-dijastolnim pritiskom u levoj komori. U tom smislu su povišene vrednosti E/e' prihvaćene kao klinički pokazatelj povišenog dijastolnog pritiska leve komore (161,166). Prosečne vrednosti $E/e' < 8$ najčešće podrazumevaju normalne pritiske punjenja leve komore, dok su prosečne vrednosti $E/e' > 14$ visoko specifičan marker povišenih pritisaka punjenja i one se izuzetno retko sreću kod incipijentnih poremećaja dijastolne funkcije (128). U tom smislu, naši rezultati su pokazali da nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima pritisaka punjenja leve komore između CSX grupe i kontrola (8.0 ± 2.0 vs 7.7 ± 1.7 , $p = 0.341$), kao ni između CSX-TIMI 2 i CSX-TIMI 3 podgrupa ($p = 0.524$).

Analizirajući odnos mikrovaskularne funkcije predstavljene rezervom koronarnog protoka i parametara dijastolne funkcije leve komore rezultati našeg istraživanja su pokazali da je postojala značajna direktna korelacija između vrednosti CFVR LAD i dijastolnih brzina e' i septalnog i lateralnog ruba mitralnog anulusa ($r = 0.420$, $p < 0.001$; $r = 0.320$, $p = 0.003$ respektivno). Takođe, značajna direktna povezanost pokazana je i između vrednosti CFVR PD i dijastolnih brzina e' septalnog i lateralnog ruba mitralnog anulusa ($r = 0.395$, $p < 0.001$, $r = 0.324$, $p = 0.002$ respektivno). Pored toga što su niže vrednosti CFVR-a za obe arterije bile praćene redukovanim vrednostima e' kao jednom od glavnih determinati oštećenja dijastolne funkcije, redukovani CFVR je bio praćen i prolongiranim IVRT-om kao još jednim pokazateljem usporavanja relaksacije leve komore. Povezanost između rezerve koronarnog protoka i IVRT-a pokazana je značajnim inverznim korelacijama između CFVR LAD i septalnog i lateralnog IVRT ($r = -0.380$, $p < 0.001$, $r = -0.321$, $p = 0.001$ respektivno), kao i između CFVR PD i septalnog i lateralnog IVRT ($r = -0.344$, $p = 0.001$, $r = -0.330$, $p = 0.002$ respektivno).

Kada je reč o kliničkim ishodima, studija Taqueti-ja i sar. je pokazala da je oštećenje mikrovaskularne funkcije definisano redukovanom rezervom koronarnog protoka ($CFR < 2$, kvantifikovan PET-om) u prisustvu dijastolne disfunkcije predstavljalo prediktor petostruko većeg rizika od hospitalizacije zbog HFpEF ($p < 0.001$) tokom perioda praćenja od 4.1 godine. Ova studija je uključivala ispitanike sa stabilnom anginom, kod kojih je opstruktivna koronarna bolest isključivana na osnovu odsustva segmentnih perfuzionih defekata na PET-u. Iako visoko

specijalizovan centar za ovu vrstu dijagnostike, ovo je ipak predstavljalo jednu od limitacija ove studije obzirom da je prisustvo okultne koronarne bolesti moglo doprineti većoj učestalosti neželjenih događaja (68). Takođe, u ovoj studiji nisu prikazani podaci o masi i dimenzijama leve komore, tako da nije poznato da li je značajna hipertrofija zidova komore mogla doprineti nastanku dijastolne disfunkcije. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su bolesnice iz CSX grupe imale normalnu masu leve komore indeksiranu po BSA, bez značajne razlike između ispitivanih grupa ($p=0.065$) kao i podgrupa ($p=0.123$), što je u skladu i sa dosadašnjim istraživanjima Noel Bairey Merz i njene grupe saradnika sugerišući da koncentrično remodelovanje (hipertrofija zidova) leve komore nije neophodan uslov za razvoj dijastolne disfunkcije (115).

Taqueti i sar. su takođe pokazali da su bolesnici sa redukovanim CFR-om u poređenju sa onima sa očuvanom rezervom protoka imali značajno povišene vrednosti troponina (31.5 vs.18.3%, $p= 0.03$), kao i poremećene parametre dijastolne funkcije u smislu nižih vrednosti e' i povišenih vrednosti E/e' ($p< 0.01$ za oba, lateralni i septalni anulus). Uočeno je i da je u prisustvu povišenih (detektibilnih) vrednosti troponina postojao viši stepen korelacije između CFR-a i parametara dijastolne funkcije (e' i E/e'), pri čemu su redukovane vrednosti CFR-a bile praćene pogoršanjem dijastolne funkcije (68). Ovo je dodatno afirmisalo danas aktuelnu hipotezu po kojoj lezija kardiomiocita uzrokovana ponavljanim epizodama mikrovaskularne ishemije dovodi do nastanka difuzne miokardne fibroze i posledično oštećenja dijastolne funkcije najpre manifestne poremećenom relaksacijom i povećanom krutošću leve komore (115). Podaci ove studije pružaju do sada možda i jedan od najargumentovanih dokaza u pogledu definisanja kauzaliteta patofizioloških događaja na putu nastanka dijastolne disfunkcije i HFpEF kod osoba sa neobstruktivnom koronarnom bolešću.

Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali postojanje značajnih korelacija između vrednosti E/e' i CFVR (ni za LAD ni PD arteriju), kao ni razliku između CSX grupe i kontrola u pogledu prosečnih vrednosti pritisaka punjenja leve komore. Ovo se najpre objašnjava time da strukturne promene miokarda u CSX populaciji ipak nisu u tolikoj meri izražene da bi dovele do značajno povećane krutosti leve komore i posledično povišenih pritisaka punjenja (E/e'), koji zbog toga još uvek ne utiču na koronarni protok.

Poremećeni parametri dijastolne funkcije leve komore uočeni u CSX grupi zapravo predstavljaju najraniji tip abnormalnosti u “prirodnom toku” nastanka i progresije dijastolne disfunkcije (128,167). Ovakva prisutna incipijentna oštećenja i sistolne i dijastolne funkcije leve komore govore u prilog činjenice da su one u fiziološkom smislu usko povezane.

Rezultati ove studije bazirani su na podacima prikupljenim u jednom istraživačkom centru (Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije), ali na većem uzorku i sa preciznije definisanim inkluzionim kriterijumima ispitivane CSX grupe u poređenju sa do sada publikovanim istraživanjima koja su se bavila patofiziološkim aspektima CSX.

Sam dizajn naše studije, koja je bila studija preseka, ograničava je u mogućnosti da utvrdi kauzalitet između patofizioloških entiteta - redukovano CFVR-a i oštećenja GLS LK. U tom smislu je važno napomenuti da je kroz dosadašnju literaturu već pokazano da izolovana mikrovaskularna disfunkcija u odsustvu epikardne bolesti može da kompromituje perfuziju miokarda i dovede do suptilnih oštećenja sistolne funkcije leve komore (5,68,76,103).

U našu studiju su bili uključeni ispitanici sa tradicionalnim faktorima rizika koji mogu uticati na vaskularnu funkciju i doprineti nastanku mikrovaskularne disfunkcije. Imajući ovo u vidu, između žena sa CSX i kontrolne grupe nije bilo razlike u učestalostima pojave faktora rizika, što daje snagu i pouzdanost našim rezultatima.

U ovom istraživanju su analizirani endotel-nezavisni mehanizmi odgovorni za nastanak mikrovaskularne disfunkcije. U tom smislu, jednu od osnovnih limitacija pri merenju CFVR-a predstavlja činjenica da se njime ne meri apsolutni protok (volumetrijski), već brzina protoka krvi. Validnost ove metode se zasniva na pretpostavci da se dijametar epikardnog krvnog suda ne menja, tj. ostaje konstantan, i u bazalnim uslovima i tokom hiperemije. Pod ovakvim uslovima, promene brzine protoka reflektuju apsolutnu promenu protoka (volumetrijsku) na nivou rezistentnih arteriola koje predstavljaju „usko grlo“ protoku krvi u hiperemiji (79). Procena apsolutne (maksimalne) brzine protoka može biti potcenjena velikim incidentalnim uglom između pravca Doppler signala i pravca protoka krvi. Ipak, činjenica da CFVR predstavlja količnik (odnos) hiperemijske i bazalne brzine protoka koje su izmerene odnosno uzorkovane na istom mestu, omogućava pouzdanu procenu rezerve koronarnog protoka. Takođe gledano sa tehničkog aspekta, prilikom merenja CFVR -a naši istraživači su se trudili da ugao ultrazvučnog talasa bude što paralelniji sa pravcem protoka krvi. Procena CFVR i za LAD i PD arteriju je bila tehnički mnogo zahtevnija, ali klinički značajna kako bi se pokazao sličan način distribucije mikrovaskularne disfunkcije u različitim zonama vaskularizacije tj. miokardnim teritorijama. U ranijim publikacijama koja su se bavila patofiziologijom CSX, CFVR nije do sada kvantifikovan za obe koronarne arterije (LAD i PD).

Potreba za izuzetno dobrim kvalitetom akustičkog prozora je limitacija karakteristična posebno za merenje indeksa naprezanja leve komore, koja je naročito istaknuta tokom fizičkog opterećenja. Povećanje broja srčanih otkucaja prilikom fizičkog opterećenja dodatno umanjuje preciznost kvantifikacije GLS LK, te je u tom smislu iskustvo operatera od velikog značaja.

6. ZAKLJUČCI

1. Rezerva koronarnog protoka (CFVR) i za LAD i PD arteriju je značajno redukovana kod bolesnica sa CSX u poređenju sa kontrolama.
2. CFVR kao parametar integriteta mikrovaskularne funkcije je i za LAD i PD arteriju značajnije redukovano u podgrupi sa usporenim protokom kontrasta CSX - TIMI 2, u odnosu na CSX - TIMI 3 podgrupu.
3. Vrednosti indeksa naprežanja leve komore (GLS LK) u miru su značajno niže u CSX grupi u poređenju sa kontrolama.
4. Vrednosti indeksa naprežanja leve komore (GLS LK) pri opterećenju su značajno redukovane u CSX grupi u odnosu na kontrole.
5. Bolesnice iz CSX-TIMI 2 podgrupe imaju značajno niže vrednosti GLS LK i u miru i pri opterećenju u poređenju sa CSX-TIMI 3 podgrupom.
6. Kontraktilna rezerva leve komore kvantifikovana metodom indeksa naprežanja (Δ GLS LK) je redukovana u CSX grupi u poređenju sa kontrolama.
7. Kontraktilna rezerva Δ GLS LK je značajnije oštećena u podgrupi bolesnica sa usporenim protokom kontrasta CSX-TIMI 2, u poređenju sa CSX-TIMI 3 podgrupom.
8. Postoji značajna povezanost između GLS LK u miru i CFVR i za LAD i PD arteriju.
9. Najviši stepen korelacije je utvrđen između vrednosti GLS LK pri opterećenju i CFVR za LAD i PD arteriju.
10. Vrednosti kontraktilne rezerve Δ GLS LK značajno korelišu sa vrednostima CFVR i za LAD i PD arteriju.
11. Analizom kliničkog statusa bolesnica sa CSX, prema SAQ upitniku, žene iz CSX-TIMI 2 podgrupe su imale češću pojavu anginoznih napada i značajnije smanjen kvalitet života u poređenju sa CSX-TIMI 3 podgrupom.
12. Rane dijastolne brzine (e') i lateralnog i septalnog ruba mitralnog anulusa su značajno niže, dok je septalno i lateralno izovolumno relaksaciono vreme (IVRT) produženo u CSX grupi u poređenju sa kontrolama. Između CSX-TIMI 2 i CSX-TIMI 3 podgrupe nije bilo statistički značajne razlike u pogledu parametara dijastolne funkcije.

13. Vrednosti CFVR LAD značajno direktno korelišu sa ranim dijastolnim brzinama (e') i lateralnog i septalnog ruba mitralnog anulusa, dok između CFVR LAD i septalnog i lateralnog IVRT postoji značajna inverzna korelacija.
14. Vrednosti CFVR PD značajno direktno korelišu sa ranim dijastolnim brzinama (e') i lateralnog i septalnog ruba mitralnog anulusa, dok između CFVR PD i septalnog i lateralnog IVRT postoji značajna inverzna korelacija.

7. LITERATURA

1. Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: From mystery to reality. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2771–81.
2. Patel B, Fisher M. Therapeutic advances in myocardial microvascular resistance: Unravelling the enigma. *Pharmacol Ther*. 2010;127(2):131–47.
3. Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circ Res*. 1990;66(3):860–6.
4. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886–95.
5. Crea F, Camici PG, Merz CNB. Coronary microvascular dysfunction: An update. *Eur Heart J*. 2014;35(17):1101–11.
6. Beltrame JF, Crea F, Camici P. Advances in Coronary Microvascular Dysfunction. *Hear Lung Circ*. 2009;17(1):19–27.
7. Gori T, Fineschi M. Two Coronary “Orphan” Diseases in Search of Clinical Consideration: Coronary Syndromes X and Y. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(2):e58-65.
8. Merz CNB, Pepine CJ. Syndrome X and microvascular coronary dysfunction. *Circulation*. 2011;124(13):1477–80.
9. Antonios TFT, Kaski JC, Hasan KM, Brown SJ, Singer DRJ. Rarefaction of skin capillaries in patients with anginal chest pain and normal coronary arteriograms. *Eur Heart J*. 2001;22(13):1144–8.
10. Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, Smith L, Kramer CM, Bourque JM. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):210–20.
11. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CNB. Women and Ischemic Heart Disease. Evolving Knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(17):1561–75.
12. Cannon RO, Epstein SE. “Microvascular angina” as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 1988;61(15):1338–43.
13. Russo G, Di Franco A, Lamendola P, Tarzia P, Nerla R, Stazi A, et al. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27(3):229–34.
14. Harrison DG, Bates JN. The nitrovasodilators. New ideas about old drugs. *Circulation*. 2012;87(5):1461–7.

15. Kurz MA, Lamping KG, Bates JN, Eastham CL, Marcus ML, Harrison DG. Mechanisms responsible for the heterogeneous coronary microvascular response to nitroglycerin. *Circ Res.* 1991;68(3):847–55.
16. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary-Artery Disease. *N Engl J Med.* 1979;300(24):1350–8.
17. Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, Reis SE, Reichek N, Rogers WJ, et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] study angiographic core laboratory). *Am J Cardiol.* 2001;87(8):937–41.
18. Gulati M, Shaw LJ, Bairey Merz CN. Myocardial ischemia in women: Lessons from the NHLBI WISE study. *Clin Cardiol.* 2012;35(3):141–8.
19. Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of Normal Selective Coronary Arteriograms in Patients Considered to Have Unmistakable Coronary Heart Disease. *N Engl J Med.* 1967;276(19):1063–6.
20. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med.* 1973;54(6):735–42.
21. Melikian N, De Bruyne B, Fearon WF, MacCarthy PA. The Pathophysiology and Clinical Course of the Normal Coronary Angina Syndrome (Cardiac Syndrome X). *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;50(4):294–310.
22. Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. Cardiac Syndrome X: Update 2014. *Cardiol Clin.* 2014;32(3):463–78.
23. Kaski JC. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. *Cardiovasc Res.* 2002;53(3):620–6.
24. Beltrame JF. Advances in understanding the mechanisms of angina pectoris in cardiac syndrome X. *Eur Heart J.* 2005;26(10):946–8.
25. Parsyan A, Pilote L. Cardiac Syndrome X: Mystery Continues. *Can J Cardiol.* 2012;28(2 SUPPL.):S3-6.
26. Nihoyannopoulos P, Carlos Kaski J, Crake T, Maseri A. Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(6):1463–70.
27. Galiuto L, Sestito A, Barchetta S, Sgueglia GA, Infusino F, La Rosa C, et al. Noninvasive Evaluation of Flow Reserve in the Left Anterior Descending Coronary Artery in Patients With Cardiac Syndrome X. *Am J Cardiol.* 2007;99(10):1378–83.
28. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks

- of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33(6):734–44.
29. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M, et al. Emergence of Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Woman’s Problem and Need for Change in Definition on Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(17):1918–33.
 30. Crea F, Lanza GA. Treatment of microvascular angina: The need for precision medicine. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1514–6.
 31. Jones CJH, Hutchison SJ, Henderson AH, Dean JD, Peters JR. Hyperinsulinaemia and microvascular angina (“syndrome X”). *Lancet*. 1991;337(8739):456–7.
 32. Rosano GMC, Peters NS, Lefroy D, Lindsay DC, Sarrel PM, Collins P, et al. 17-Beta-estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1500–5.
 33. Volterrani M, Rosano G, Coats A, Beale C, Collins P. Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *Am J Med*. 1995;99(2):119–22.
 34. Motz W, Vogt M, Rabenau O, Scheler S, Lückhoff A, Strauer BE. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol*. 1991;68(10):996–1003.
 35. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of Impaired Endothelium-Dependent Coronary Vasodilatation in Patients with Angina Pectoris and Normal Coronary Angiograms. *N Engl J Med*. 1993;328(23):1659–64.
 36. Lanza GA, Lüscher TF, Pasceri V, Shaw SG, Buffon A, Montenero AS, et al. Effects of atrial pacing on arterial and coronary sinus endothelin-1 levels in syndrome X. *Am J Cardiol*. 1999;84(10):1187–91.
 37. Kaski JC, Elliott PM, Salomone O, Dickinson K, Gordon D, Hann C, et al. Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms. *Heart*. 1995;74(6):620–4.
 38. Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, Polat G, Akkus MN, Doven O, et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J*. 2003;67(12):1022–8.
 39. Tousoulis D, Davies GJ, Asimakopoulos G, Homaei H, Zouridakis E, Ahmed N, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 serum level in patients with chest pain and normal coronary arteries (syndrome X). *Clin Cardiol*. 2001;24(4):301–4.
 40. Cosín-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll*

- Cardiol. 2003;41(9):1468–74.
41. Opherk D, Zebe H, Weihe E, Mall G, Dürr C, Gravert B, et al. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation*. 1981;63(4):817–25.
 42. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(23):2841–55.
 43. Gutiérrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elízaga J, Lerman A, Francisco FA. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(41):3175–3181.
 44. Vermeltfoort IAC, Teule GJJ, van Dijk AB, Muntinga HJ, Raijmakers PGHM. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X: A review. *Netherlands Hear J*. 2012;20:365–371.
 45. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: A report from the women’s ischemia syndrome evaluation study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):843–50.
 46. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia. Results From the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women’s Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2825–32.
 47. Merz CNB, Johnson BD, Kelsey SF, Reis SE, Lewis JF, Reichek N, et al. Diagnostic, prognostic, and cost assessment of coronary artery disease in women. *Am J Manag Care*. 2001;7(10):959–65.
 48. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Part I: Gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3 SUPPL.):S4–20.
 49. Shaw LJ, Merz CNB, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kip KE, et al. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: Results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation*. 2006;114(9):894–904.
 50. Picano E, E. P. The alternative “ischemic” cascade in coronary microvascular disease. *Cardiologia*. 1999;44(9):791–5.
 51. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am*

- Coll Cardiol. 1991;17(2):499–506.
52. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* 2007;356(8):830–40.
 53. Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, Gherardi S, Galderisi M, Picano E. Additive Prognostic Value of Coronary Flow Reserve in Patients With Chest Pain Syndrome and Normal or Near-Normal Coronary Arteries. *Am J Cardiol.* 2009;103(5):626–31.
 54. Chilian WM. Coronary microcirculation in health and disease: Summary of an NHLBI workshop. *Circulation.* 1997;95(2):522–8.
 55. Jones E, Eteiba W, Merz NB. Cardiac Syndrome X and Microvascular Coronary Dysfunction. *Trends Cardiovasc Med.* 2012;22(6):161–8.
 56. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barillà F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1996;37(4):375–81.
 57. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation.* 1986;74(5):964–72.
 58. Lanza GA, Camici PG, Galiuto L, Niccoli G, Pizzi C, Di Monaco A, et al. Methods to investigate coronary microvascular function in clinical practice. *J Cardiovasc Med.* 2013;14(1):1–18.
 59. Layland J, Carrick D, Lee M, Oldroyd K, Berry C. Adenosine: Physiology, pharmacology, and clinical applications. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(6):581–91.
 60. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. *J Nucl Cardiol.* 2001;8(2):197–206.
 61. Lim HE, Shim WJ, Rhee H, Kim SM, Hwang GS, Kim YH, et al. Assessment of coronary flow reserve with transthoracic Doppler echocardiography: Comparison among adenosine, standard-dose dipyridamole, and high-dose dipyridamole. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(4):264–70.
 62. Furchgott RF, Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373–6.
 63. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: A study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation.* 2004;109(21):2518–23.
 64. Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow measurement by PET: Technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med.* 2005;46(1):75–88.

65. Taqueti VR, Ridker PM. Inflammation, coronary flow reserve, and microvascular dysfunction: Moving beyond cardiac syndrome X. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):668–71.
66. Camici PG, D'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: Mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(1):48–62.
67. Tesic M, Seferovic J, Trifunovic D, Djordjevic-Dikic A, Giga V, Jovanovic I, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is related with coronary flow velocity reserve and diastolic dysfunction in patients with asymmetric hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2017;70(4):323–8.
68. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, Desai AS, Groarke JD, Osborne MT, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39(10):840–9.
69. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease: Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1639–53.
70. Taqueti VR, Di Carli MF. Clinical significance of noninvasive coronary flow reserve assessment in patients with ischemic heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(6):662–9.
71. Reis SE, Holubkov R, Lee JS, Sharaf B, Reichek N, Rogers WJ, et al. Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary disease. Results from the pilot phase of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1469–75.
72. Rigo F, Sicari R, Gherardi S, Djordjevic-Dikic A, Cortigiani L, Picano E. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *Eur Heart J*. 2008;29(1):79–88.
73. Saraste M, Koskenvuo JW, Knuuti J, Toikka JO, Laine H, Niemi P, et al. Coronary flow reserve: Measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography. *Clin Physiol*. 2001;21(1):114–22.
74. Michelsen MM, Mygind ND, Pena A, Olsen RH, Christensen TE, Ghotbi AA, et al. Transthoracic Doppler echocardiography compared with positron emission tomography for assessment of coronary microvascular dysfunction: The iPOWER study. *Int J Cardiol*. 2017;228:435–43.
75. Buchthal SD, Den Hollander JA, Merz CNB, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichek N, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women

- with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med.* 2000;342(12):829–35.
76. Panting JR, Gatehouse PD, Yang G-Z, Grothues F, Firmin DN, Collins P, et al. Abnormal Subendocardial Perfusion in Cardiac Syndrome X Detected by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *N Engl J Med.* 2002;346(25):1948–53.
 77. Michelsen MM, Pena A, Mygind ND, Bech J, Gustafsson I, Kastrup J, et al. Coronary microvascular dysfunction and myocardial contractile reserve in women with angina and no obstructive coronary artery disease. *Echocardiography.* 2018;35(2):196–203.
 78. Xiao Wang S-PN. The coronary slow flow phenomenon: characteristics, mechanisms and implications. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2011;1(1):37–43.
 79. Erdogan D, Caliskan M, Gullu H, Sezgin AT, Yildirim A, Muderrisoglu H. Coronary flow reserve is impaired in patients with slow coronary flow. *Atherosclerosis.* 2007;191(1):168–74.
 80. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries-A new angiographic finding. *Am Heart J.* 1972;84(1):66–71.
 81. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology.* 2001;52(8):507–14.
 82. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J.* 2003;146(1):84–90.
 83. Ciavolella M, Avella A, Bellagamba S, Mangieri E, Nigri A, Reale A. Angina and normal epicardial coronary arteries: radionuclide features and pathophysiological implications at long-term follow-up. *Coron Artery Dis.* 1994;5(6):493–9.
 84. Cin VG, Pekdemir H, Çamsar A, Çiçek D, Akkus MN, Parmaksýz T, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J.* 2003;44(6):907–19.
 85. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Çamsari A, Cicek D, Akkus MN, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol.* 2004;97(1):35–41.
 86. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder. *Cardiology.* 2002;97(4):197–202.
 87. Sezgin N, Barutcu I, Sezgin TA, Gullu H, Turkmen M, Esen AM, et al. Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary flow phenomenon. *Int Heart J.* 2005;46(3):373–82.
 88. Riza Erbay A, Turhan H, Yasar AS, Ayaz S, Sahin O, Senen K, et al. Elevated level of plasma homocysteine in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol.* 2005;102(3):419–23.

89. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100(25):2473–6.
90. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001;103(8):1057–63.
91. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin Stimulates Production of Nitric Oxide in Vascular Endothelial Cells. *J Biol Chem*. 2003;278(45):45021–6.
92. Selcuk H, Selcuk MT, Temizhan A, Maden O, Saydam GS, Ulupinar H, et al. Decreased plasma concentrations of adiponectin in patients with slow coronary flow. *Heart Vessels*. 2009;24(1):1–7.
93. Binak E, Gunduz H, Sahin M, Kurtoglu N, Dindar I. The relation between impaired glucose tolerance and slow coronary flow. *Int J Cardiol*. 2006;111(1):142–6.
94. Kawamori R. Asymptomatic hyperglycaemia and early atherosclerotic changes. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;40(SUPPL.):S35–42.
95. Li JJ, Qin XW, Li ZC, Zeng HS, Gao Z, Xu B, et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. *Clin Chim Acta*. 2007;385(1–2):43–7.
96. Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, Ayaz S, Yasar AS, Aksoy Y, et al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol*. 2006;108(2):224–30.
97. Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, Kotani K, Kinugawa T, Ogino K, et al. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol*. 2005;96(11):1576–8.
98. Yildiz A, Yilmaz R, Demirbag R, Gur M, Bas MM, Erel O. Association of serum uric acid level and coronary blood flow. *Coron Artery Dis*. 2007;18(8):607–13.
99. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, 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):1–11.
100. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and 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. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(3):167–205.
101. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: How useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J.* 2016;37(15):1196-1207b.
 102. Mada RO, Duchenne J, Voigt JU. Tissue Doppler, strain and strain rate in ischemic heart disease “How I do it.” *Cardiovasc Ultrasound.* 2014;12(1):38.
 103. Cadeddu C, Nocco S, Deidda M, Pau F, Colonna P, Mercuro G. Altered transmural contractility in postmenopausal women affected by cardiac syndrome X. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(2):208–14.
 104. Kaski JC. Pathophysiology and Management of Patients with Chest Pain and Normal Coronary Arteriograms (Cardiac Syndrome X). *Circulation.* 2004;109(5):568–72.
 105. Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic Dysfunction in Heart Failure with Normal Ejection Fraction: Speckle-Tracking Echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;49(3):207–14.
 106. Vinereanu D, Lim PO, Frenneaux MP, Fraser AG. Reduced myocardial velocities of left ventricular long-axis contraction identify both systolic and diastolic heart failure - A comparison with brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(4):512–9.
 107. Hasegawa H, Little WC, Ohno M, Brucks S, Morimoto A, Cheng HJ, et al. Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1590–7.
 108. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(4):351–69.
 109. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation.* 2011;124(23):2491–501.
 110. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Thibault H, Pignonblanc PG, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: Is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(11):1268-1275.e1.
 111. Henein M, Lindqvist P, Francis D, Mörner S, Waldenström A, Kazzam E. Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behaviour and filling: A cross-sectional study of healthy hearts (the Umeå General Population Heart Study). *Eur Heart J.* 2002;23(2):162–71.
 112. Tighe DA, Vinch CS, Hill JC, Meyer TE, Goldberg RJ, Aurigemma GP. Influence of age on assessment of diastolic function by Doppler tissue imaging. *Am J Cardiol.* 2003;91(2):254–7.

113. Noel Bairey Merz C, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation*. 2017;135(11):1075–92.
114. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN, Sechtem U, Shimokawa H, Ogawa H, et al. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *Eur Heart J*. 2017;38:473–7.
115. Nelson MD, Wei J, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction as female-pattern cardiovascular disease: The chicken or the egg? *Eur Heart J*. 2018;39(10):850–2.
116. Bakir M, Nelson MD, Jones E, Li Q, Wei J, Sharif B, et al. Heart failure hospitalization in women with signs and symptoms of ischemia: A report from the women’s ischemia syndrome evaluation study. *Int J Cardiol*. 2016;223:936–9.
117. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–71.
118. Ohanyan V, Sisakian H, Peketi P, Parikh A, Chilian W. A chicken and egg conundrum: Coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2018;314(6):H1262–3.
119. D’Amario D, Migliaro S, Borovac JA, Restivo A, Vergallo R, Galli M, et al. Microvascular Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Physiol*. 2019;10:1347.
120. Wei J, Nelson MD, Szczepaniak EW, Smith L, Mehta PK, Thomson LEJ, et al. Myocardial steatosis as a possible mechanistic link between diastolic dysfunction and coronary microvascular dysfunction in women. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2016;310(1):H14–9.
121. Al Badri A, Lai K, Wei J, Landes S, Mehta PK, Li Q, et al. Inflammatory biomarkers as predictors of heart failure in women without obstructive coronary artery disease: A report from the NHLBI-sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *PLoS One*. 2017;12(5).
122. D’Elia E, Vaduganathan M, Gori M, Gavazzi A, Butler J, Senni M. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: Critical appraisal and practical use. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1231–9.
123. Graziani F, Varone F, Crea F, Richeldi L. Treating heart failure with preserved ejection fraction: learning from pulmonary fibrosis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(10):1385–91.
124. Pepine CJ, Petersen JW, Bairey Merz CN. A microvascular-myocardial diastolic dysfunctional state and risk for mental stress ischemia: A revised concept of ischemia during

- daily life. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(4):362–5.
125. Tschöpe C, Post H. Latent ischaemia as a trigger for a circulus vitiosus of inflammation, fibrosis, and stiffness in HFPEF. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1210–2.
 126. Sucato V, Evola S, Novo G, Sansone A, Quagliana A, Andolina G, et al. Angiographic Evaluation of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Microcirculation*. 2015;22(7):528–33.
 127. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–71.
 128. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:277–314.
 129. Djordjevic Dikic A, Tesic M, Boskovic N, Giga V, Stepanovic J, Petrovic M, et al. Prognostic Value of Preserved Coronary Flow Velocity Reserve by Noninvasive Transthoracic Doppler Echocardiography in Patients With Angiographically Intermediate Left Main Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):74–80.
 130. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Stojkovic S, Nedeljkovic M, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia: Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. *Circulation*. 1994;90(3):1168–76.
 131. Guiteras P, Chaitman BR, Waters DD, Bourassa MG, Scholl JM, Ferguson RJ, et al. Diagnostic accuracy of exercise ECG lead systems in clinical subsets of women. *Circulation*. 1982;65(7 I):1465–74.
 132. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med*. 1985;312(14):932–6.
 133. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76(1):142–54.
 134. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Freedman SB, Horowitz JD. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):57–62.
 135. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonnell M, et al.

- Development and evaluation of the Seattle Angina questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):333–41.
136. Nurkalem Z, Gorgulu S, Uslu N, Orhan AL, Alper AT, Erer B, et al. Longitudinal left ventricular systolic function is impaired in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25(1):25–32.
 137. Galassi AR, Crea F, Araujo LI, Lammertsma AA, Pupita G, Yamamoto Y, et al. Comparison of regional myocardial blood flow in syndrome X and one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1993;72(2):134–9.
 138. Rinkevich D, Belcik T, Gupta NC, Cannard E, Alkayed NJ, Kaul S. Coronary autoregulation is abnormal in syndrome X: Insights using myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(3):290–6.
 139. Geltman EM, Henes CG, Senneff MJ, Sobel BE, Bergmann SR. Increased myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16(3):586–95.
 140. Anderson HV, Stokes MJ, Leon M, Abu-Halawa SA, Stuart Y, Kirkeeide RL. Coronary artery flow velocity is related to lumen area and regional left ventricular mass. *Circulation.* 2000;102(1):48–54.
 141. Wieneke H, Von Birgelen C, Haude M, Eggebrecht H, Möhlenkamp S, Schmermund A, et al. Determinants of coronary blood flow in humans: Quantification by intracoronary Doppler and ultrasound. *J Appl Physiol.* 2005;98(3):1076–82.
 142. Luo C, Long M, Hu X, Huang Z, Hu C, Gao X, et al. Thermodilution-derived coronary microvascular resistance and flow reserve in patients with cardiac syndrome x. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(1):43–8.
 143. Hashimoto I, Li X, Bhat AH, Jones M, Zetts AD, Sahn DJ. Myocardial Strain Rate Is a Superior Method for Evaluation of Left Ventricular Subendocardial Function Compared with Tissue Doppler Imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(9):1574–83.
 144. Koyanagi S, Eastham CL, Harrison DG, Marcus ML. Transmural variation in the relationship between myocardial infarct size and risk area. *Am J Physiol.* 1982;242(5):H867–74.
 145. Stein PD, Marzilli M, Sabbah HN, Lee T. Systolic and diastolic pressure gradients within the left ventricular wall. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 1980;7(5):H625–30.
 146. Weiss HR, Sinha AK. Regional oxygen saturation of small arteries and veins in the canine myocardium. *Circ Res.* 1978;42(1):119–26.
 147. Chilian WM. Microvascular pressures and resistances in the left ventricular subepicardium

- and subendocardium. *Circ Res.* 1991;69(3):561–70.
148. Russo C, Jin Z, Elkind MSV, Rundek T, Homma S, Sacco RL, et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(12):1301–9.
 149. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(23):2511–22.
 150. Kang Y, Xu X, Cheng L, Li L, Sun M, Chen H, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with high-sensitive cardiac troponin T in early detection and prediction of cardiotoxicity during epirubicin-based chemotherapy. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(3):300–8.
 151. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(3):307–13.
 152. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: A meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(2):185–91.
 153. Takigiku K, on behalf of the JUSTICE investigators, Sakata K, Yuda S, Nakatani S, Izumi C, et al. Normal Range of Left Ventricular 2-Dimensional Strain. *Circ J.* 2012;76(11):2623–32.
 154. Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJMR, Delgado V, Hoke U, Ewe SH, et al. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(1):69–76.
 155. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(11):1191–229.
 156. Larsen AH, Clemmensen TS, Wiggers H, Poulsen SH. Left Ventricular Myocardial Contractile Reserve during Exercise Stress in Healthy Adults: A Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(10):1116-1126.e1.
 157. Moreno R, García-Fernández MA, Moreno M, Puerta P, Bermejo J, Ortega A, et al. Regional diastolic function in microvascular angina studied by pulsed-wave Doppler tissue imaging. *Echocardiography.* 1999;16(3):239–44.
 158. D’Andrea A, Nistri S, Castaldo F, Galderisi M, Mele D, Agricola E, et al. The relationship between early left ventricular myocardial alterations and reduced coronary flow reserve in non-insulin-dependent diabetic patients with microvascular angina. *Int J Cardiol.*

2012;154(3):250–5.

159. Nelson MD, Szczepaniak LS, Wei J, Haftabaradaren A, Bharadwaj M, Sharif B, et al. Diastolic dysfunction in women with signs and symptoms of ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: A hypothesis-generating study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):510–6.
160. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol*. 2002;90(12):1284–9.
161. Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, Lyseggen E, Vartdal T, Pettersen E, et al. Determinants of left ventricular early-diastolic lengthening velocity independent contributions from left ventricular relaxation, restoring forces, and lengthening load. *Circulation*. 2009;119(19):2578–86.
162. Firstenberg MS, Greenberg NL, Main ML, Drinko JK, Odabashian JA, Thomas JD, et al. Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: Influences of relaxation and preload. *J Appl Physiol*. 2001;90(1):299–307.
163. Thomas JD, Flachskampf FA, Chen C, Guererro JL, Picard MH, Levine RA, et al. Isovolumic relaxation time varies predictably with its time constant and aortic and left atrial pressures: Implications for the noninvasive evaluation of ventricular relaxation. *Am Heart J*. 1992;124(5):1305–13.
164. Myreng Y, Smiseth OA. Assessment of left ventricular relaxation by Doppler echocardiography: Comparison of isovolumic relaxation time and transmitral flow velocities with time constant of isovolumic relaxation. *Circulation*. 1990;81(1):260–6.
165. Litwin SE, Zile MR. Should We Test for Diastolic Dysfunction? How and How Often? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1):297–309.
166. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527–33.
167. Gabriel RS, Klein AL. Modern evaluation of left ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *Curr Cardiol Rep*. 2009;11(3):231–8.

LISTA SKRAĆENICA

CSX – kardijalni sindrom X

EKG - elektrokardiogram

NO – azot monoksid

ET-1 - endotelin -1

ICAM-1 - intracelularni adhezioni molekul -1

VCAM-1 - vaskularni adhezioni molekul -1

CRP - visoko senzitivni protein C

WISE - Women's Ischemia Syndrome Evaluation

ACH – acetilholin

PET - pozitronska emisiona tomografija

TDE - transtoraksna Doppler ehokardiografija

CFVR - rezerva koronarnog protoka (kvantifikovana na osnovu merenja brzina protoka)

CFR - rezerva koronarnog protoka (kvantifikovana PET –om ili invazivno)

LAD - leva prednje descendentna koronarna arterija

PD – posterodescendentna koronarna arterija

SCF - usporen protok kontrasta

TDI - tkivni Doppler

STE - “speckle-tracking” ehokardiografska tehnika

LS – longitudinalni indeks naprezanja

GLS LK – globalni longitudinalni indeks naprezanja leve komore

HFpEF - srčana slabost sa očuvanom ejekcionom frakcijom

TFC – klasifikacija koronarnog protoka metodom kvantifikovanja broja kadrova

SAQ - Seattle angina upitnik

MBF - miokardni protok krvi

IMR - indeks mikrovaskularne rezistencije

EF LK - ejekciona frakcija leve komore

LAVI – volumen leve pretkomore indeksiran po površini tela

SEHO - stres eho test

Sm - maksimalna sistolna brzina pokreta mitralnog anulusa

E – rana transmitralna brzina

A – kasna transmitralna brzina

e' – rana dijastolna brzina pokreta mitralnog anulusa

a' - kasna dijastolna brzina pokreta mitralnog anulusa

IVRT - izovolumetrijsko relaksaciono vreme

Δ GLS LK – kontraktilna rezerva leve komore kvantifikovana na osnovu promene globalnog indeksa naprezanja

Δ EF LK - kontraktilna rezerva leve komore kvantifikovana na osnovu promene ejekcione frakcije

TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction klasifikacija koronarnog protoka

BSA – površina tela

iPOWER - Improve diagnosis and treatment of women with angina pectoris and microvessel disease

τ - vremenska konstanta izovolumnog pada pritiska u komori

ATP - adenzin-tri-fosfat

BIOGRAFIJA

Dr Ivana Jovanović, rođena je 17.06.1979. godine u Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisala 1998. godine. Diplomirala je u aprilu 2006. godine sa prosečnom ocenom 9,11.

Od 2009. godine je zaposlena na Klinici za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije, u službi neinvazivne dijagnostike.

Jula 2010. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu odbranila je završni rad specijalističkih akademskih studija iz oblasti Kliničke farmakologije pod nazivom „Uporedna analiza kliničko-farmakoloških karakteristika statina“.

Oktobra 2013. godine položila je specijalistički ispit iz interne medicine sa odličnim uspehom.

Januara 2018. godine je odbranila završni rad uže specijalizacije pod nazivom „Mikrovaskularna disfunkcija i indeks naprezanja leve komore kod bolesnica sa CSX“ i stekla zvanje subspecijaliste kardiologije.

Član je udruženja kardiologa Srbije, evropskog udruženja kardiologa i evropske asocijacije za ehokardiografiju.

Dr Ivana Jovanović do sada ima publikovano 7 radova u celini u časopisima sa CC/SCI liste. Autor i koautor je većeg broja radova objavljenih u domaćim časopisima, kao i sažetaka objavljenih u zbornicima nacionalnog i međunarodnog skupa.

Iz aktuelnog kliničkog materijala doktorske disertacije objavila je 2020 god. rad u časopisu „Journal of Cardiology“. Deo rezultata iz doktorske disertacije je usmeno prezentovala na Evropskom kongresu ehokardiografije u Beču 2014. godine.

Govori fluentno engleski jezik.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: **Ивана Јовановић**

Број индекса: **КА-05/10**

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Анализа односа резерве коронарног протока, ТИМИ протока и индекса напрезања леве коморе код болесница са синдромом Х“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 07.07.2020.



Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: **Ивана Јовановић**

Број индекса: **КА-05/10**

Студијски програм: **Кардиологија**

Наслов рада: **„Анализа односа резерве коронарног протока, ТИМИ протока и индекса напрезања леве коморе код болесника са синдромом Х“**

Ментор: **Проф. Др Ана Ђорђевић-Дикић**

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 07.07.2020.



Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Анализа односа резерве коронарног протока, ТИМИ протока и индекса напрезања леве коморе код болесница са синдромом Х“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.


Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 07.07.2020.



1. Ауторство. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прерада. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.