

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ljiljana Lj. Bojić**

**DIJAGNOSTIČKI I PROGNOŠTIČKI  
ZNAČAJ TOMOGRAFSKE PERFUZIONI  
SCINTIGRAFIJE MIOKARDA U PROCJENI  
FUNKCIJE I PERFUZIJE LIJEVE KOMORE  
KOD BOLESNIKA SA ISHEMIJSKOM  
BOLEŠĆU SRCA**

**doktorska disertacija**

**Beograd, 2014.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**SCHOOL OF MEDICINE**

**Ljiljana Lj. Bojić**

**DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE  
OF TOMOGRAPHIC MYOCARDIAL  
PERFUSION IMAGING: THE ASSESSMENT  
OF LEFT VENTRICLE FUNCTION AND  
PERFUSION IN PATIENTS WITH  
CORONARY ARTERY DISEASE**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2014.**

**MENTOR:**

**Prof. dr Dragana Šobić - Šaranović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta,  
Univerziteta u Beogradu

**ČLANOVI KOMISIJE:**

**1. Prof. dr Vera Artiko**, redovni profesor Medicinskog fakulteta  
u Beogradu

**2. Doc. dr Ana Đorđević - Dikić**, docent Medicinskog fakulteta u  
Beogradu

**3. Akademik, prof. dr Goran Nikolić**, dekan i redovni profesor Medicinskog  
fakulteta u Podgorici

**DATUM ODBRANE:** \_\_\_\_\_

## ZAHVALNICA

Neizmjernu zahvalnost dugujem prof. dr Dragani Šobić - Šaranović, mom uvaženom mentoru, koja me strpljivo i brižljivo vodila kroz dosadašnji stručni i naučno-istraživački rad u nuklearnoj medicini, uključujući ovu disertaciju kao najvažniji, ali nadam se ne i poslednji vid naše saradnje. Zahvalna sam Vam što ste mi nesebično prenosili svoje znanje, ali i ljubav prema nauci i nuklearnoj medicini. Hvala na ukazanom povjerenju, hvala što ste uvijek bili dostupni, spremni da pomognete, pružite podršku i riješite sve moje dileme, uprkos brojnim obavezama koje imate kao vrhunski ljekar, posvećeni profesor i istaknuti naučnik.

Veliku zahvalnost dugujem i prof. dr Veri Artiko na prijateljskom odnosu tokom naše dugogodišnje saradnje, koja je takođe bila jedan od mojih najvažnijih učitelja u nuklearnoj medicini. Hvala što ste mi omogućili da aktivno doprinosim Vašim istraživanjima još u toku specijalističkih studija i što ste učestvovali u ocjeni i odbrani moje doktorske disertacije.

Hvala doc. dr Ani Đorđević – Dikić na nesebičnoj stručnoj pomoći u toku trajanja ovog istraživanja, kao i na podršci i učešću u ocjeni i odbrani ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem Acc. prof. dr Goranu Nikoliću, mom prvom načelniku, koji je velikim dijelom meni i mojim kolegama sa Odjeljenja nuklearne medicine u Podgorici omogućio saradnju sa našim uvaženim profesorima iz Beograda, a čiji je plod, pored ostalog, i ova doktorska disertacija. Hvala Vam na iskrenoj podršci u mom dosadašnjem naučno – istraživačkom radu i na podstreku da istrajem u svojim težnjama i ostvarim svoje ambicije u tom domenu. Hvala na sugestijama i pomoći koju ste mi pružili, kao i na učešću u ocjeni i odbrani ove doktorske teze.

Zahvaljujem prof. dr Vladimiru Obradoviću, direktoru Centra za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije, bez čije podrške i saglasnosti moje učešće u ovoj studiji ne bi bilo moguće.

Veliku zahvalnost dugujem i dr sci. med. Zorici Petrašinović, kardiologu, na stručnoj pomoći tokom cijelog trajanja ovog istraživanja i iskrenom interesovanju za kliničku studiju iz koje je nastala ova doktorska disertacija.

Zahvaljujem se i medicinskom osoblju Odjeljenja za nuklearnu kardiologiju Centra za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije i pacijentima koji su učestvovali u istraživanju.

*Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima, pokojnom ocu Ljubisavu i majci  
Rosi, s ljubavlju i zahvalnošću.*

# DIJAGNOSTIČKI I PROGNOСТИČKI ZNAČAJ TOMOGRAFSKE PERFUZIONE SCINTIGRAFIJE MIOKARDA U PROCJENI FUNKCIJE I PERFUZIJE LIJEVE KOMORE KOD BOLESNIKA SA ISHEMIJSKOM BOLEŠĆU SRCA

Ljiljana Bojić

## **REZIME:**

**Cilj:** uporediti kvalitet slika, perfuzione i funkcionalne parametre lijeve komore (LK) između ranog (RS) i standardnog (SS) post-stres “gated” SPECT protokola; procijeniti dijagnostički značaj RS u odnosu na koronarnu angiografiju (KA); uporediti rezultate RS sa rezultatima dopamin stres ehokardiografije (DSE) i odrediti da li parametri RS mogu predvideti nastanak neželjenih srčanih događaja u budućnosti.

**Materijal i metodologija:** U studiju su uključena 63 pacijenta sa normalnom ili blago poremećenom funkcijom LK i intermedijarnim Duke Treadmill skorom. Kod svih pacijenata je sproveden dvodnevni stres-rest “gated” SPECT MIBI protokol, sa post-stres akvizicijom podataka nakon 15 minuta (RS) i 60 minuta (SS) od i.v. ubrizgavanja 740 MBq <sup>99m</sup>Tc-MIBI-ja. Rezultati dobijeni nakon RS upoređivani su sa rezultatima nakon SS i KA kako bi se odredila njihova senzitivnost/specifičnost za otkrivanje stenoze koronarnih arterija koja je veća od 70%. Procjenjivali smo stepen slaganja RS protokola sa DSE, i poredili dijagnostički značaj ove dvije metode za detekciju ishemijske bolesti srca. Informacija o prisutvu novih srčanih događaja dobijena je nakon 26±6 meseci praćenja.

**Rezultati:** Parametri perfuzije se nisu značajno razlikovali između RS i SS protokola. Ejekciona frakcija (EF) je bila značajno niža, a poremećaji kontraktilnosti značajno viši nakon RS u odnosu na SS. Odgovarajući perfuzioni i funkcionalni parametri su pokazali snažnu međusobnu korelaciju (nagib linearne regresije iznosio je 0.65–1.00, intercept -0.36–8.5, R<sup>2</sup> 0.98–0.75). RS parametri i rezultati DSE su pokazali visok nivo slaganja, visoku senzitivnost (96% vs. 93%) i specifičnost (83% vs. 80%) za otkrivanje stenoze koronarnih arterija koja je >70%. Niža EF nakon RS u odnosu na rest (>5%), veće vrijednosti EDV

nakon RS u odnosu na EDV u miru, i rani SSS >8 pokazali su se kao značajni prediktori novonastalih srčanih događaja.

**Zaključak:** Ranim post-stres „gated” SPECT MIBI protokolom dobijeni su funkcionalni i perfuzioni parametri koji se mogu porediti sa standardnim post-stres protokolom. Parametri RS protokola su korisni kako za potvrdu postojeće IBS, tako i u predviđanju budućih kardijalnih događaja. DSE predstavlja visoko seзитivan i specifičan metod za detekciju IBS.

**Ključne riječi:** Rani post-stres protokol, Gated SPECT MIBI, Dijagnostički značaj, Prediktivna vrijednost, Dobutamin stres ehokardiografija.

# DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF TOMOGRAPHIC MYOCARDIAL PERFUSION IMAGING: THE ASSESSMENT OF LEFT VENTRICLE FUNCTION AND PERFUSION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Ljiljana Bojić

## **SUMMARY:**

**Aim:** To compare image quality, perfusion and functional parameters between early (ES) and standard (SS) post-stress gated SPECT MIBI; to validate ES against coronary angiography (CA); to correlate ES and dobutamine stress echocardiography (DSE) findings and to determine whether ES parameters can predict future cardiac events.

**Materials and methods:** The sample included 63 patients with normal or mildly impaired left ventricular function and intermediate Duke Treadmill Score. They underwent a 2-day stress-rest gated SPECT MIBI with the post-stress data acquired at 15 minutes (ES) and 60 minutes (SS) after i.v. injection of 740 MBq of <sup>99m</sup>Tc-MIBI. The ES findings were compared to SS and CA to determine their sensitivity/specificity for detecting >70% stenosis. Also, the ES findings were correlated with DSE results in order to assess a level of accordance and diagnostic value of these two methods for detection of ischemic heart disease. The information about new-onset cardiac events was collected 26±6 months later.

**Results:** Perfusion parameters did not significantly differ between ES and SS. Ejection fraction was significantly lower and regional wall motion abnormalities were significantly higher on ES than SS. The corresponding perfusion and functional parameters were strongly related (linear regression slope 0.65–1.00, intercept -0.36–8.5, R<sup>2</sup> 0.98–0.75). ES parameters and DSE results show strong correlation, high sensitivity (96% vs. 93%) and specificity (83% vs. 80%) for detecting >70% stenosis, compared with CA as a gold standard. Lower early stress than rest EF (>5%), higher early stress than rest EDV, and early SSS >8 emerged as significant predictors of new-onset cardiac events.



**Conclusions:** Early post-stress gated SPECT MIBI yields comparable perfusion and functional parameters as the standard post-stress protocol. ES parameters are useful for detecting the existing coronary disease and for predicting future cardiac events. ES shows strong correlation with DSE, which is, also, very sensitive and specific method for detection of IBS. ES protocol is recommended for improving patient compliance and efficiency of nuclear cardiology services.

**Key words:** Early post-stress protocol, Gated SPECT MIBI, Diagnostic value, Predictive value, Dobutamin stress echocardiography

# SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1-22
1.1. Ishemijska bolest srca – socio-epidemiološki podaci .....	1
1.2. Perfuziona scintigrafija miokarda .....	2-16
1.2.1. Indikacije za perfuzionu scintigrafiju miokarda .....	4-5
1.2.2. Stres testovi .....	6-8
1.2.2.1. Fizičko opterećenje .....	6-7
1.2.2.2. Farmakološko opterećenje .....	8
1.2.3. Radiofarmaci .....	9
1.2.4. Dijagnostički i prognostički značaj „gated“ SPECT PSM .....	9-14
1.2.5. Potencijalne prednosti RS u odnosu na SS protokol .....	15-16
1.3. Stres ehokardiografski test .....	17-20
1.3.1. Indikacije za izvođenje DSE testa.....	17-18
1.3.2. Dijagnostički kriterijumi za DSE testiranje .....	19-20
1.4. Koronarna angiografija .....	20-22
1.4.1. Indikacije za izvođenje koronarne angiografije (KA) .....	21-22
2. RADNE HIPOTEZE .....	23
3. CILJEVI RADA .....	24

4. MATERIJAL I METODE	25-30
4.1. Ispitanici – jedinice posmatranja	25-26
4.2. Akvizicija podataka	26
4.3. Rekonstrukcija podataka i obrada slika	27-28
4.4. Metodologija DSE i KA ispitivanja	28-29
4.5. Statistička obrada podataka	29-30
5. REZULTATI	31-50
5.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitivane populacije	31-32
5.2. Poređenje kvaliteta slika između RS i SS protokola	32-33
5.3. Poređenje perfuzionih i funkcionalnih parametara između RS i SS protokola	33-42
5.4. Poređenje nalaza RS „gated” SPECT protokola i KA	43-44
5.5. RS “gated” SPECT u odnosu na DSE i dg značaj DSE za detekciju IBS	44-46
5.6. Prognostički značaj parametara RS “gated” SPECT protokola	47-50
6. DISKUSIJA	51-62
6.1. Poređenje kvaliteta slika između RS i SS protokola	51-54
6.2. Poređenje perfuzionih i funkcionalnih parametara između RS i SS protokola	54-55
6.3. Dijagnostički značaj RS „gated“ SPECT za detekciju IBS u odnosu na KA	56-57
6.4. RS “gated” SPECT u odnosu na DSE i dg značaj DSE za detekciju IBS	58-59
6.5. Prognostički značaj parametra RS „gated“ SPECT protokola	59-61
6.6. Ograničenja studije	62
7. ZAKLJUČCI	63
8. LITERATURA	64-81

# 1.UVOD

## 1.1. ISHEMIJSKA BOLEST SRCA– SOCIO-EPIDEMIOLOŠKI PODACI

Prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije, kardiovaskularna oboljenja predstavljaju vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta širom svijeta. Procjenjuje se da usled navedenog razloga u svijetu umire 17.5 miliona ljudi na godišnjem nivou, a predviđa se da će se stopa mortaliteta od ishemijske bolesti srca (IBS) do 2020 god. udvostručiti sa porastom od čak 82% u razvijenim zemljama.<sup>1,2</sup> Prateći ovaj trend porasta očekuje se da će do 2030 god. 23 miliona ljudi širom svijeta, godišnje umreti od IBS, od čega će više od trećine populacije biti mlađe od 70 godina.<sup>3</sup> Ovo se objašnjava naglim socio-ekonomskim razvojem i pojačanom ekspozicijom faktorima rizika kao što su dijabetes, hiperholesterolemija, hipertenzija i pušenje.

Imajući u vidu da je proces ateroskleroze sporog toka – počinje još u djetinjstvu i razvija se bez simptoma u toku više decenija, manifestna bolest najčešće nastaje kod pacijenata srednje do starije životne dobi. Iako se unazad poslednje dvije dekade velika pažnja posvećuje primarnoj i sekundarnoj prevenciji, naročito u razvijenim zemljama sveta, broj obolelih od IBS u svijetu i prevalenca faktora rizika koji joj prethode su u stalnom porastu.

Kako bi se smanjila stopa smrtnosti od IBS od krucijalnog značaja je prepoznati pacijente sa uznapredovalom aterosklerozom (bez obzira da li imaju simptome ili nemaju) i na vrijeme započeti njihovo liječenje (medikamentozna terapija ili interventna/hirurška revaskularizacija).

Uspješan klinički menadžment pacijenata sa IBS najviše zavisi od ranog otkrivanja bolesti, procjene rizika koja je od najvećeg značaja za planiranje liječenja ovih pacijenata i njegovog brzog i adekvatnog sprovođenja. Postoje mnoge tehnike savremene medicine kojima se može dijagnostikovati i procjenjivati koronarna bolest. Njima se dobijaju različiti, uglavnom komplementarni podaci o anatomiji i fiziologiji srca koji imaju dijagnostički, ali i prognostički značaj.

## 1.2. PERFUZIONA SCINTIGRAFIJA MIOKARDA

Neinvazivne nuklearno-medicinske tehnike, u prvom redu perfuziona scintigrafija miokarda (PSM) imaju centralnu ulogu u dijagnostikovanju i procjeni rizika kod pacijenata sa poznatom ili suspektom IBS. U USA i Kanadi, i u drugim razvijenim zemljama sveta, PSM predstavlja najčešće korišćenu, visoko senzitivnu i dijagnostički tačnu metodu za otkrivanje, procjenu proširenosti i ozbiljnosti IBS koja osim nabrojanog obezbjeđuje i odličnu prognostičku informaciju, u čemu je u prednosti u odnosu na ostale dijagnostičke modalitete.<sup>4-12</sup>

Metodom „gated“ SPECT imidžinga (EKG vođena kompjuterizovana emisiona tomografija pojedinačnim fotonima) se nakon intravenozne aplikacije radiofarmaka dobijaju trodimenzionalne slike koje zapravo predstavljaju specifičnu biodistribuciju radioaktivne komponente u srčanom mišiću. Izvođenjem snimanja, nakon opterećenja i u mirovanju i komparacijom dobijenih slika, ovom tehnikom otkrivamo ishemiju miokarda i istovremeno procjenjujemo funkciju lijeve komore (LK). Korišćenjem stres testova možemo na neinvazivan način detektovati stenozu koronarnih arterija i uticati na vrstu daljeg tretmana (medikamentozni ili hirurški) i konačno, poboljšati sam ishod liječenja za svakog pacijenta pojedinačno.

Takođe, SPECT PSM ima veliki značaj za procjenu vijabilnosti miokarda prije revaskularizacionih procedura, kao i u praćenju benefita nakon njih. Protokoli za izvođenje PSM sa nitratima su zahvaljujući svojoj dijagnostičkoj tačnosti, jednostavnosti izvođenja i niskoj cijeni, u širokoj upotrebi širom svijeta. Naime, procjenom vijabilnog miokarda selektujemo pacijente koji će imati koristi od revaskularizacije, a sa druge strane, pacijenti sa nevijabilnim miokardom na ovaj način izbjegavaju rizik od komplikacija hirurške procedure od koje ne bi imali značajnu korist.

Kada se donosi odluka o potrebi izvođenja ove metode, ključnu ulogu ima kardiološka procjena tkz. ishemijskog ekvivalenta koji čine niz simptoma ili znakova koji mogu ukazivati na IBS. U prvom redu to je pojava bola u grudima (anginozni bol), ali i bol u epigastrijumu, u ramenu ili vilici, potom promjene na EKG-u u miru, otežano disanje i pojava fizičkog zamora pri svakodnevnim aktivnostima. Ako se ustanovi da postoje simptomi suspektne IBS, prije izbora odgovarajućeg dijagnostičkog testa kojim će se procjenjivati suspektna IBS, kliničar mora na osnovu analize prisutnih simptoma, pola i

starosti pacijenta odrediti pre-test vjerovatnoću za IBS. Po preporukama ACCF/AHA vodiča za stabilnu IBS iz 2012. god. trebalo bi primijeniti sledeći algoritam:<sup>13</sup>

- Niska pre-test vjerovatnoća podrazumeva vjerovatnoću za IBS koja je  $< 10\%$ ;
- Intermedijarna pre-test vjerovatnoća je vjerovatnoća za IBS koja je  $>10\%$ , a  $<90\%$ ;
- Visoka pre-test vjerovatnoća podrazumeva vjerovatnoću za IBS koja je  $> 90\%$ .

S druge strane, postoje standardni metodi na osnovu kojih kliničari procjenjuju globalni rizik za pojavu srčanih događaja (infarkt miokarda i iznenadna srčana smrt) kod asimptomatskih pacijenata u određenom vremenskom periodu, a koji su prezentovani u poznatim vodičima<sup>14,15</sup>. Po izvještaju ATP III (Adult Treatment Panel III) navedeni globalni rizik klasifikuje se na sledeći način:<sup>15</sup>

- Nizak globalni rizik za pojavu IBS podrazumijeva rizik za pojavu navedenih srčanih događaja koji je  $< 10\%$  na 10 – godišnjem nivou;
- Intermedijarni globalni rizik za pojavu IBS je rizik za pojavu navedenih srčanih događaja koji je  $>10\%$ , a  $< 20\%$  posmatrano za period narednih 10 godina;
- Visok globalni rizik za pojavu IBS podrazumijeva rizik za pojavu navedenih srčanih događaja koji je  $>20\%$ , takođe u periodu narednih 10 godina.

Prisustvo komorbiditeta koji se mogu smatrati ekvivalentima IBS (dijabetes melitus, periferna arterijska bolest) takođe može predstavljati visok globalni IBS rizik.

Broj vodiča sa preporukama za izvođenje nuklearno – kardioloških procedura je veliki i uglavnom se odnose na akutna i hronična kardiovaskularna oboljenja, preoperativnu procjenu pacijenata sa IBS i srčanu insuficijenciju. Ove preporuke su ustanovljene i propisane od strane poznatih stručnih udruženja kao što su Američki koledž kardiologije (ACC), Američko udruženje za srce (AHA), Evropsko udruženje za srce (ESC), i mogu se naći u širokom obimu u literaturi. U skladu sa ovim „evidence based“ vodičima preporučeni su odgovarajući kriterijumi i kliničke indikacije za izvođenje PSM koji su u upotrebi u zdravstvenim sistemima u većini zemalja širom svijeta.

Treba napomenuti da direktna primjena ovih vodiča u lokalnim i nacionalnim zdravstvenim sistemima i institucijama nije uvijek doslovno moguća, usled ekonomskih, kulturalnih i bioloških razlika koje utiču na sam tok i učestalost oboljevanja od kardiovaskularnih oboljenja.

Prema vodičima ACC/AHA i ESC (The American College of Cardiology/American Heart Association, The European Society of Cardiology), PSM se preporučuje kod pacijenata sa suspektom ili poznatom IBS, kako u dijagnostičke svrhe, tako i u proceni rizika od neželjenih srčanih događaja.<sup>16-20</sup>

1.2.1. Detaljnije indikacije za perfuzionu scintigrafiju miokarda prema najnovijim preporukama su:<sup>21</sup>

#### PROCJENA SUSPEKTNE IBS KOD PACIJENATA SA SIMPTOMIMA

- Pacijenti sa intermedijarnom (> 10% do < 90%) ili visokom (> 90%) pre-test vjerovatnoćom za IBS, bez obzira na interpretabilnost EKG nalaza i mogućnost vježbanja;
- Pacijenti sa niskom pre-test vjerovatnoćom za IBS (<10%), sa ne-interpretabilnim EKG-om u miru, kao i oni koji iz nekog razloga ne mogu da urade ergometriju.

#### OSTALA KARDIOVASKULARNA STANJA KOJA MOGU UKAZIVATI NA IBS

- Novodijagnostikovana srčana insuficijencija (sistolna ili dijastolna);
- Ventrikularna tahikardija ili ventrikularna fibrilacija;
- Učestala pojava prematurnih ventrikularnih kontrakcija (PVCs);
- Prije započinjanja terapije sa antiaritmikima kod pacijenata sa visokim globalnim rizikom za pojavu IBS;
- Pojava sinkope kod asimptomatskih pacijenata sa intermedijarnim/visokim rizikom za pojavu IBS.

## INDIKACIJE ZA PSM U ODNOSU NA REZULTATE PRETHODNIH TESTIRANJA

- Potencijalno ishemijske promjene na EKG-u u miru kod pacijenata sa niskim, intermedijarnim ili visokim globalnim rizikom za pojavu IBS;
- Pacijenti sa prethodno pozitivnim nalazom ergometrije za IBS;
- Nalaz kompjuterizovane tomografske koronarne angiografije (CCTA) ili invazivne koronarne angiografije (KA) koji ukazuje na stenozu koronarnih arterija;
- Pacijenti koji imaju ekvivokalan (neodređen) ili diskordantan nalaz EKG-a u miru, ergometrije, CCTA ili KA;
- Pacijenti sa CCTA Agatston kalcijum skorom >100.

## PROCJENA RIZIKA I PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ

- Procjena ishemijskog ekvivalenta kod pacijenata kod kojih su prisutni simptomi IBS nakon procedura revaskularizacije (uključujući ugradnju stenta (PCI) i ugradnju „by-pass“-a (CABG));
- Asimptomatski pacijenti kod kojih se razmatra dodatno liječenje procedurama revaskularizacije miokarda (inkompletna prethodna revaskularizacija);
- Praćenje pacijenata koji imaju nove ili pogoršanje starih simptoma, bez obzira na prethodni nalaz ergometrije, CCTA ili KA;
- Pojava novih ili pogoršanje starih simptoma kod pacijenata sa vrijednošću CCTA kalcijum Agaston skora >100.

## PREOPERATIVNA PROCJENA PACIJENATA KOD KOJIH SE PLANIRA EKSTRAKARDIJALNA HIRURŠKA INTERVENCIJA

- Pacijenti kod kojih se planira operacija na ekstrakardijalnim krvnim sudovima koji imaju  $\geq 1$  klinički faktor rizika;
- Pacijenti kod kojih se planira transplantacija bubrega ili jetre.



## 1.2.2. STRES TESTOVI

U nuklearnoj kardiologiji se koristi nekoliko vrsta stres testova uključujući: fizičko opterećenje, farmakološko opterećenje i kombinaciju fizičkog i farmakološkog opterećenja knjiga. Uopšteno, upotreba bilo kojeg stres modaliteta ima za cilj da izazove vazodilataciju koronarnih krvnih sudova, da bi se nakon i.v. davanja radiofarmaka omogućilo njegovo preuzimanje u srčanom mišiću na osnovu čega se može neinvazivnim putem dijagnostikovati prisustvo značajne stenozе koronarnih arterija.<sup>22-24</sup>

### 1.2.2.1. Fizičko opterećenje

Test fizičkog opterećenja je najčešće korišćen test za otkrivanje ishemije. Usled oslobađanja kateholamina i simpatičke stimulacije vježbanje dovodi do porasta pokazatelja potrošnje kiseonika u srčanom mišiću uključujući: srčanu frakvenciju, krvni pritisak i kontraktilnost miokarda. Vježbanje izaziva koronarnu vazodilataciju putem biohemijjskih mehanizama, što ima za posledicu povećan protok krvi kroz srčani mišić.

Hemodinamski značajna stenozа koronarnih arterija koja potencijalno izaziva ishemiju, prikazuje se kao smanjeno preuzimanje radiofarmaka na perfuzionim slikama.<sup>25</sup> Pod normalnim okolnostima, protok krvi kroz miokard se trostruko povećava u momentu maksimalnog opterećenja u poređenju sa bazalnom vrijednošću. Razlika između ove dvije vrijednosti se naziva „koronarna rezerva“.

Fizičko opterećenje predstavlja metod izbora za sve pacijente koji su u stanju da ga izvedu, jer se njime obezbjeđuju dodatne informacije kao što su: ukupno vrijeme trajanja testa, promjene u ST segmentu, razvoj simptoma (bol u grudima), hemodinamske promjene (krvni pritisak i srčana frekvencija), kao i pojava nepravilnog srčanog ritma. Takođe, kvalitet slika perfuzije dobijen uz pomoć testa opterećenja je bolji u odnosu na farmakološki stres, zbog manjeg subdijafragmalnog preuzimanja radiofarmaka i manje pojave artefakata donjeg zida.<sup>26</sup>

U toku izvođenja testa fizičkog opterećenja pažljivo se snimaju i prate EKG, srčana frekvencija i krvni pritisak za vrijeme trajanja cijelog testa. Prati se pojava bola u grudima, pojava nepravilnog srčanog ritma, promjene ST segmenta i drugi znakovi ishemije miokarda na EKG-u. Cilj testa je da se dostigne maksimalna vrednost srčane frekvencije za odgovarajuću starost pacijenta ( $220 - \text{starost u godinama} = \text{maksimalna srčana frekvencija}$  (broj otkucaja srca/min)). Ako pacijent ne može da dostigne ovu vrijednost, sasvim je

prihvatljivo da ostvari 85% predviđene maksimalne vrijednosti. Test fizičkog opterećenja se najčešće izvodi na pokretnoj traci ili ergo – biciklu po Bruce-ovom protokolu. Doktor koji vodi test opterećenja procjenjuje kada je najpovoljniji momenat da se i.v. ubrizga radiofarmak, s tim što pacijent nastavlja vježbanje 1-2 minuta nakon injekcije.<sup>27</sup>

Jedan od najčešće korišćenih sistema skorovanja, kada je u pitanju test fizičkog opterećenja je Duke treadmill skor, koji je preporučen na osnovu vodiča Američkog koledža kardiologije i Američkog udruženja za srce za stres testove (ACC/AHA)<sup>24</sup>. Vrijednost izračunatog Duke treadmill skora ima veliku ulogu u procjeni rizika za razvoj neželjenih kardijalnih događaja, a takođe predstavlja smjernicu za izvođenje daljih dijagnostičkih procedura u grupi pacijenata sa suspektom ili ustanovljenom IBS. Pokazano je da je izvođenje PSM od najvećeg značaja za pacijente čiji Duke treadmill skor ukazuje na intermedijarni rizik.

Izračunava se na sledeći način:<sup>28</sup>

Duke treadmill skor = maksimalno vrijeme vježbanja u minutima – 5× devijacija ST segmenta u mm – 4×angina indeks. Pri tom, vrijednost indeksa 0= označava odsustvo anginoznih smetnji, 1= anginozne smetnje koje ne ometaju vježbanje i 2 = anginozne smetnje koje ometaju vježbanje.

- Skor  $\geq 5$  pokazuje mali rizik za razvoj kardijalnih događaja (predviđeno 4 – godišnje preživljavanje je 99%). Ovi pacijenti ne zahtijevaju dalje ispitivanje koronarnom angiografijom (KA).
- Skor manji od –10 pokazuje visok rizik za kardijalne događaje u budućnosti (predviđeno 4 – godišnje preživljavanje je 79%). Ovi pacijenti zahtijevaju dalju dijagnostičku koronarno angiografsku obradu.
- Skore između 4 i –10 pokazuje intermedijaran rizik. Ove pacijente treba uputiti na PSM ili KA, ili oboje, u zavisnosti od pre-test vjerovatnoće za IBS.

#### 1.2.2.2. Farmakološko opterećenje

Farmakološko opterećenje se izvodi u sledećim indikacijama: <sup>27</sup>

- Nemogućnost izvođenja testa fizičkog opterećenja;
- Nemogućnost postizanja 85% od predviđene maksimalne srčane frekvencije u odsustvu tipičnih anginoznih smetnji ili depresije ST segmenta na EKG-u;
- Prisustvo bloka lijeve grane Hisovog snopa (LBBB) ili pejsmejкера;
- Pacijenti koji koriste beta blokatore ili kalcijumske antagoniste (konkurentna  $\beta$  blokada) – relativna indikacija.

Dipiridamol inhibira enzim adenozin deaminazu koji je ogovoran za razgradnju endogeno stvorenog adenzina. Na taj način se blokira ponovno preuzimanje adenzina od strane ćelija, zbog čega se povećava koncentracija ekstrakleularnog adenzina koji dovodi do vazodilatacije. <sup>29</sup>

Adenozin izaziva vazodilataciju direktnom aktivacijom A<sub>2</sub> receptora. U miokardu sa normalnim koronarnim arterijama protok krvi povećava se 3-4 puta pomoću dipiridamola, a 4-5 puta u odnosu na bazičnu vrijednost dejstvom adenzina, dok je porast miokardijalnog krvnog protoka značajno manji u miokardu koga snadbijevaju stenozirane koronarne arterije. <sup>30,31</sup>

Selektivni agonisti A<sub>2</sub> receptora su takodje dostupni u rutinskoj upotrebi. Iako je pokazao sličnu dijagnostičku tačnost sa adenzinom kada je u pitanju detekcija IBS, regadenozin se u USA koristi od 2008 god., jer ima manje neželjenih efekata. <sup>32,33</sup>

Dobutamin je beta adrenergički agonist koji povećava srčanu frekvenciju i kontraktilnost miokarda, izazivajući koronarnu vazodilataciju sličnim mehanizmom kao i fizičko opterećenje. <sup>34</sup>

### 1.2.3. RADIOFARMACI

Najčešće korišćeni radiofarmaci za izvođenje SPECT PSM su  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (methoxyisobutylisonitrile) i  $^{99m}\text{Tc}$ - tetrofosmin.  $^{201}\text{Tl}$ -hlorid je ranijih godina predstavljao zlatni standard, ali je u poslednje vrijeme njegova primjena značajno smanjena u korist tehnecijumom obježenih radiofarmaka. Razlog za to je što  $^{99m}\text{Tc}$  radiofarmaci imaju povoljnije fizičke karakteristike: energiju fotona koja obezbeđuje istovremeno bolji kvalitet slika i manju radijacionu dozu za ispitivane pacijente. Za razliku od  $^{201}\text{Tl}$ , nema značajne redistribucije i daju se odvojene doze kako za stres, tako i za rest studiju.

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, koji je korišten u ovoj studiji, predstavlja lipofilni monovalentni katjonski kompleks koji u ćelije miokarda ulazi procesom difuzije i vezuje se u mitohondrijama. Na njegovu akumulaciju u miocitima utiču razni faktori kao što su elektrohemijski potencijal membrane mitohondrija i vrednost unutarćelijskog Ph. Nevijabilni miociti neće preuzimati radiofarmak, dok stanje hiperpolarizovane mitohondrijalne membrane povećava ulazak  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-ja u miocite. Takođe, preuzimanje  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-ja direktno je proporcionalno krvnom protoku, a u stanju mirovanja ekstrakcija iz krvi u miokard iznosi 1-2% od aplikovanog radiofarmaka. Izlučuje se sporo, uglavnom preko hepatobilijarnog trakta i putem bubrega.<sup>35,36</sup>

### 1.2.4. DIJAGNOSTIČKI I PROGNOСТИČKI ZNAČAJ „gated“ SPECT PSM

Kompletna procjena pacijenata sa suspektom ili ustanovljenom IBS zahtijeva ne samo tačnu dijagnozu stenozе koronarnih arterija i oštećenog koronarnog protoka, već i procjenu funkcionalnog efekta stenozе na srčani mišić, kao i evaluaciju rizika od budućih neželjenih srčanih događaja: infarkta miokarda i srčane smrti.

Korišćenjem radiofarmaka,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-ja, koji se akumulira u vijabilnim srčanim ćelijama u zavisnosti od očuvanosti protoka kroz srčani mišić, SPECT PSM omogućuje procjenu prokrvljenosti (perfuzije) miokarda u miru i fizičkom ili farmakološkom opterećenju. Komparacijom dobijenih snimaka u mirovanju (rest snimci) i u uslovima opterećenja (stres snimci) dobija se informacija o perfuziji srčanog mišića. „Gated“ SPECT PSM (EKG vođena SPECT PSM) omogućuje dobijanje većeg broja tomograma koji odgovaraju različitim fazama srčanog ciklusa. Na ovaj način je moguća vizuelna i kvantitativna procjena kontraktilnosti i sistolnog zadebljanja srčanog mišića kao i

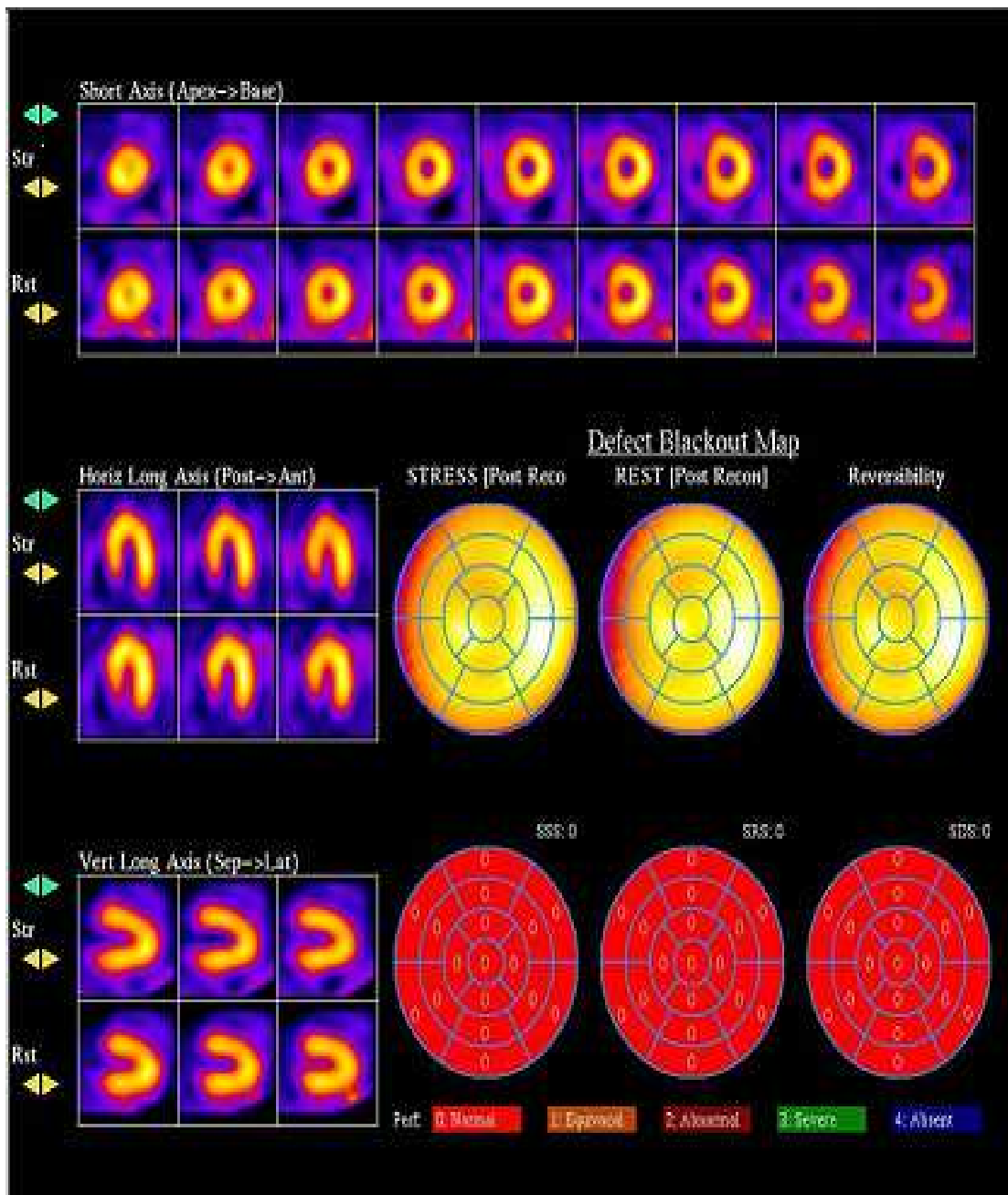
izračunavanje funkcionalnih parametara LK - ejeckione frakcije (EF), end-dijastolnog volumena (EDV) i end-sistolnog volumena (ESV).

Dakle, „gated“ SPECT PSM pruža informacije o sledećim aspektima: procentu srčanog mišića koji je pod rizikom, veličini i ozbiljnosti perfuzionih defekata, reverzibilnosti promjena u perfuziji, o globalnoj i regionalnoj funkciji LK, kao i o mogućem prisustvu tranzitorne ishemijske disfunkcije LK.<sup>37-40</sup> Ove činjenice su od velikog značaja, jer su funkcionalni parametri i pojava pomenute tranzitorne disfunkcionalnosti LK indukovane stresom prepoznati kao glavni prediktori neželjenih kardijalnih događaja kod pacijenata sa IBS.<sup>41-43</sup> Petix i sar. su svojim istraživanjem ukazali da su jedini nezavisni prediktori pomenutih događaja bili veličina stresom indukovane ishemije i stepen post-stres disfunkcije LK.<sup>44</sup>

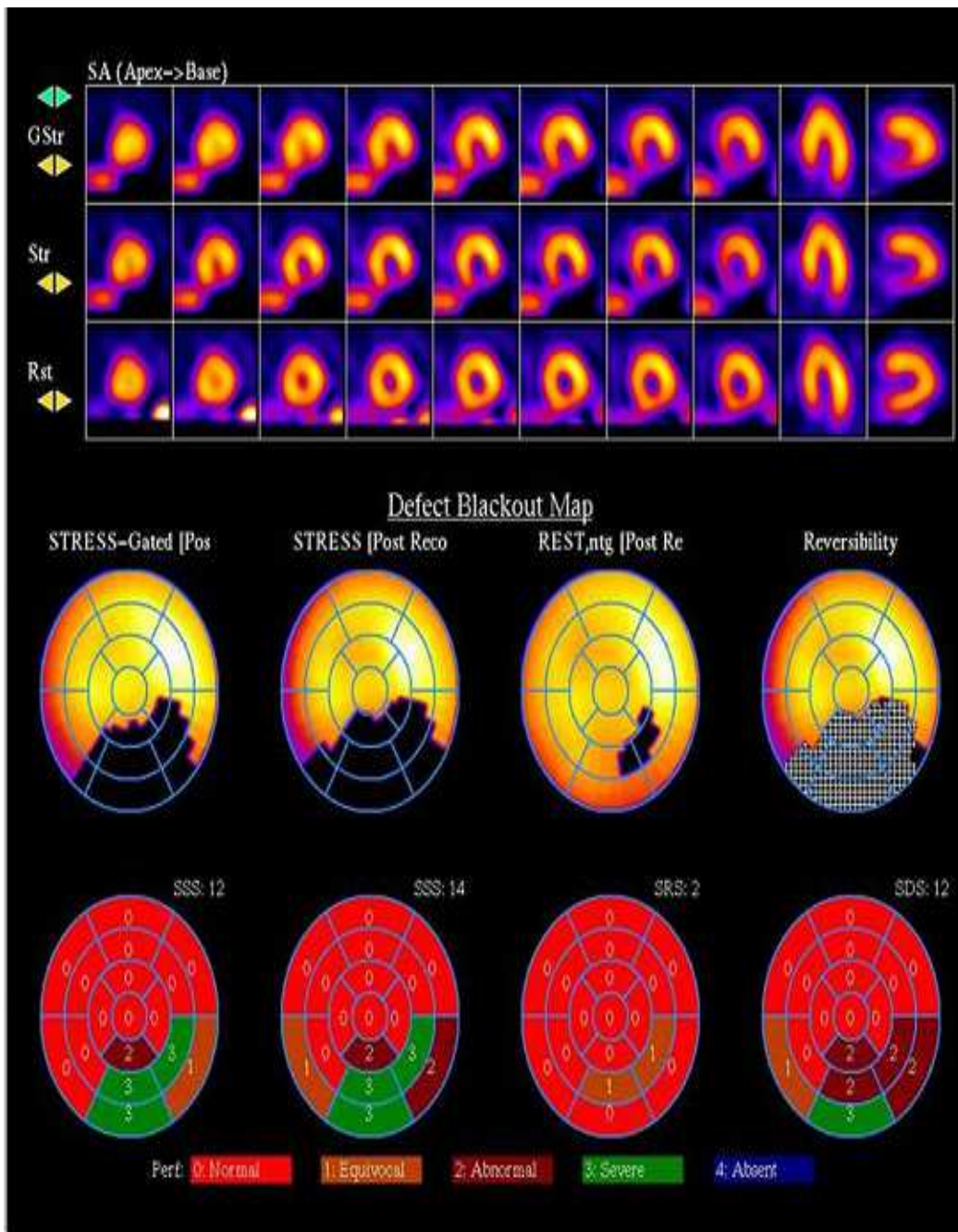
Velikim brojem studija je pokazano da su promjene u perfuziji srčanog mišića značajniji prediktori neželjenog srčanog događaja u odnosu na kliničke podatke i da „gated“ SPECT PSM ima značajan doprinos u procjeni rizika od srčane smrti i ne-fatalnog infarkta miokarda. Procena rizika od velikog je značaja za dalji terapijski menadžment pacijenata sa IBS, posebno kada treba donijeti odluku o potrebi revaskularizacije miokarda.<sup>45,46</sup> Produžena regionalna ili globalna disfunkcija miokarda nakon stresom indukovane ishemije, poznata i pod nazivom „ošamućeni“ miokard („stunning“, engl.) ukazuje na srčani mišić koji je nestabilan i pod rizikom i zahtijeva brzu revaskularizaciju.<sup>47,48</sup> Koncept hibernacije miokarda je uveden da bi se opisalo upravo stanje poremećene kontraktilnosti miokarda koje je uzrokovano hipoperfuzijom kod pacijenata sa IBS, a kod kojih bi revaskularizacija dovela do oporavka funkcije LK. Pojam „stunning“-a se može definisati kao nastanak spontanog, reverzibilnog poremećaja kontraktilnosti koji je indukovanom ishemičnom epizodom u prisustvu normalnog srčanog krvnog protoka u miru. Preciznije, „ošamućeni“ miokard predstavlja pogoršanje kontraktilnosti miokarda nakon stresa u odnosu na rest koje se pojavljuje u najmanje dvije odvojene tačke u dva susjedna segmenta miokarda i najčešće je udružen sa post-stres opadanjem EF u odnosu na rest.

Tranzitorna ishemijska dilatacija (TID) se odnosi na signifikantno post-stres uvećanje LK u odnosu na mirovanje. U uslovima ishemije, TID usled „ošamućenosti“ miokarda dovodi do povećanja end-sistolnog volumena (ESV), što rezultira opadanjem EF.<sup>49</sup>

Johnson i saradnici su pokazali da je pomenuto post-stres opadanje EF kod pacijenata sa reverzibilnim perfuzionim defektima iznosilo >5%, i da je bilo povezano sa regionalnim poremećajem kontraktilnosti indukovanim ishemijom.<sup>50</sup> Poznato je da određivanje post-stres vrednosti EF LK pomoću „gated“ SPECT PSM može imati dodatnu, nezavisnu prognostičku vrednost za neželjeni kardijalni događaj kod bolesnika sa ishemijskom bolešću u odnosu na kliničke podatke, vrednost EF u miru i rezultate dobijene standardnim stres testovima.<sup>51</sup> Trajanje ovih tranzitornih promena korelira sa veličinom i ozbiljnošću promjena u perfuziji i zajedno obično ukazuju na značajnu stenozu koronarnih arterija. Međutim, poznato je da funkcionalni post-stres poremećaji LK mogu ukazivati na značajnu stenozu koronarnih krvnih sudova, čak i ako su poremećaji perfuzije lakšeg stepena i ako ne postoji značajno smanjenje globalne funkcije LK, što ukazuje na njihov veliki dijagnostički značaj. Travin i saradnici su pokazali da pojava tranzitorne post-stres disfunkcionalnosti LK obezbeđuje i značajnu prognostičku informaciju, jer su prijavili značajno višu stopu kardijalnih događaja kod pacijenata sa poremećajem u regionalnoj kontraktilnosti u poređenju sa pacijentima koji su imali normalnu kontraktilnost.<sup>52</sup>



Slika br. 1. Uredan nalaz perfuzije scintigrafije miokarda (SSS -0; SRS -0; SDS - 0)

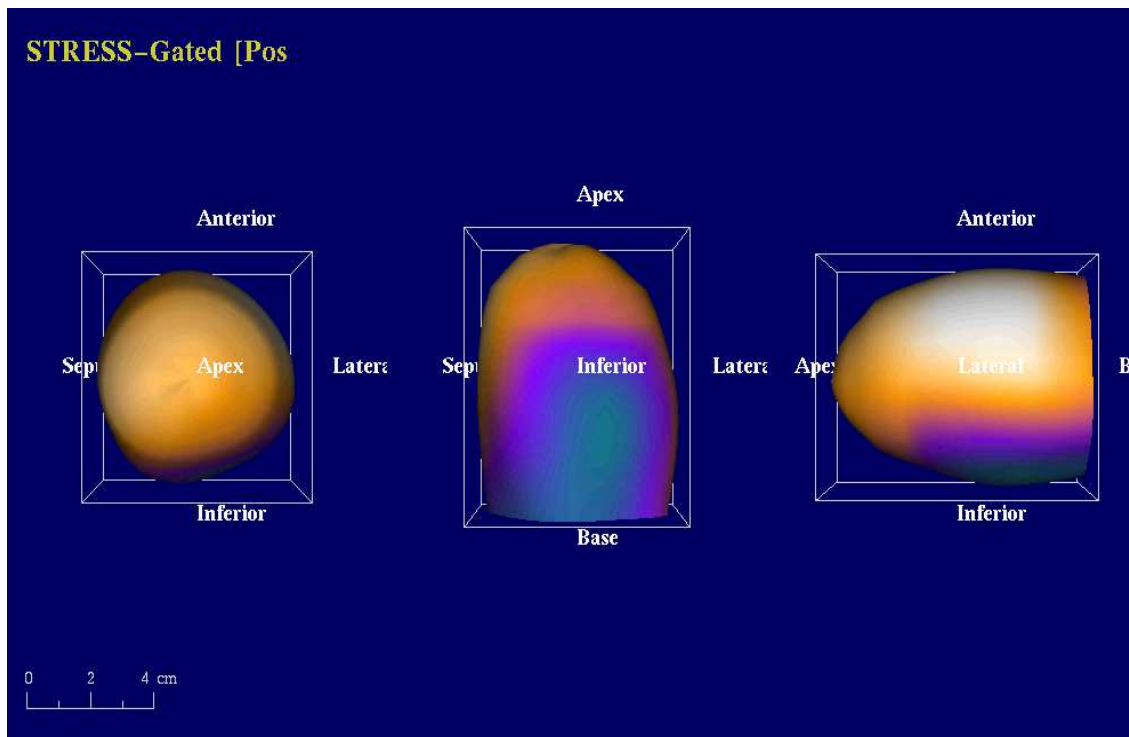


Slika br.2. Perfuziona scintigrafija miokarda - ishemija donjeg zida:

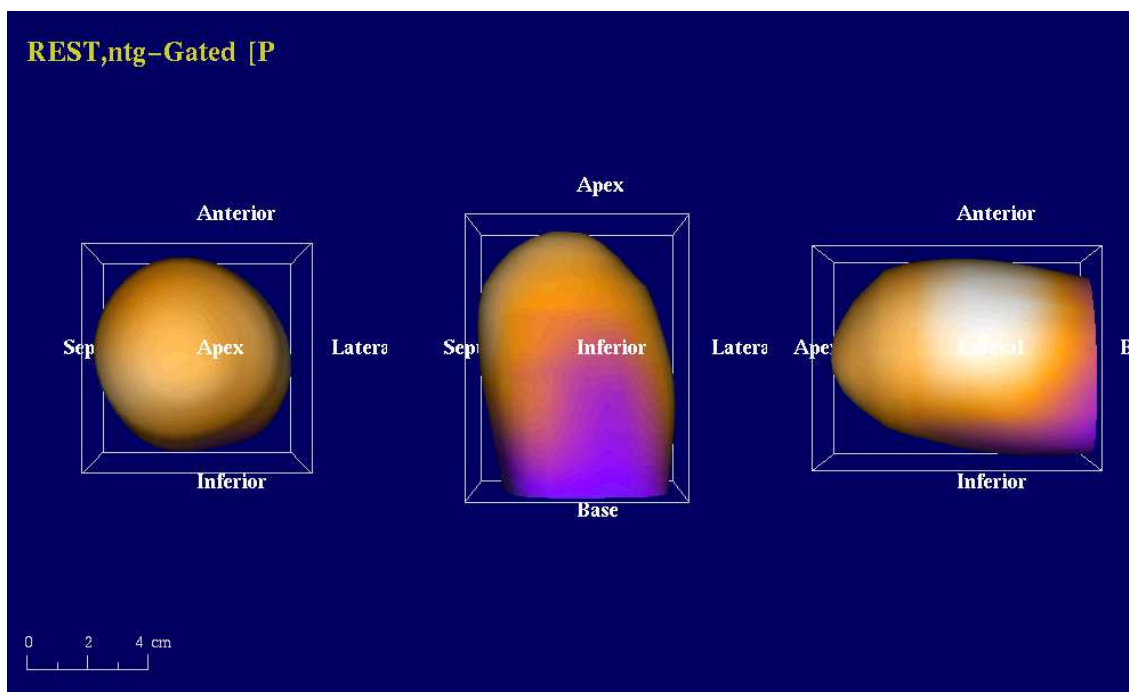
(SSS =14, SRS = 2, SDS = 12);



A



B



Slika br. 3. Trodimenzionalni prikaz lijeve komore kod istog pacijenta nakon fizičkog opterećenja (A) i u miru (B) („gated” SPECT PSM).

### 1.2.5. POTENCIJALNE PREDNOSTI RS U ODNOSU NA SS PROTOKOL

Kod standardnih stres-rest protokola PSM se izvodi 45 do 60 minuta posle intravenskog davanja tehnećijumom obeleženog radiofarmaka ( $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ ) zbog njegovog relativno sporog izlučivanja iz jetre i žučnih puteva i male prostorne udaljenosti ovih organa od srca, što može uticati na tačnost interpretacije nalaza. S druge strane, usled odloženog snimanja (nakon 60 minuta), opisane promjene koje ukazuju na tranzitornu disfunkciju LK nastalu usled ishemije izazavane testom opterećenja mogu se smanjiti ili potpuno nestati. Zbog toga bi izvođenjem rane post-stres tomografske scintigrafije miokarda u kraćem intervalu od davanja radiofarmaka bilo moguće detektovati reverzibilne ishemijske promjene miokarda koje, zbog svoje tranzitornosti, ne bi bile uočljive ukoliko se primenjuje standardni, odloženi protokol. <sup>53-55</sup>

Znamo da trajanje tranzitorne post-ishemijske disfunkcije LK nakon opterećenja varira u odnosu na ozbiljnost i veličinu ishemije kod pacijenata sa suspektnom ili već dijagnostikovanom IBS. Samo u nekih bolesnika produženo trajanje poremećaja kontraktilnosti, „ošamućeni“ miokard se može otkriti i 30 minuta, čak i jedan sat posle stresom izazvane ishemije. <sup>56</sup> Upravo zbog ove činjenice se pretpostavlja da bi primjena RS protokola za izvođenje PSM imala poseban dijagnostički i prognostički značaj u grupi pacijenata sa intermedijernim Duke treadmill skorom i normalnom do blago poremećenom funkcijom LK.

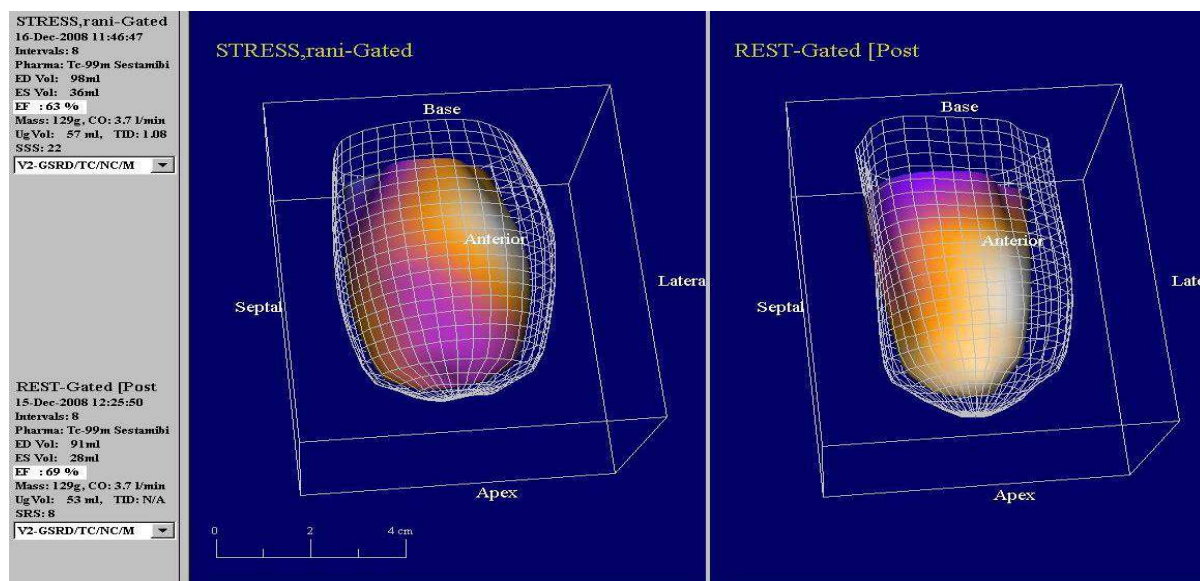
Osim ovoga, RS „gated” SPECT imidžing bi mogao imati i nekoliko drugih potencijalnih prednosti. Kraće ukupno vrijeme trajanja studije bilo bi prikladnije za pacijente, a imalo bi i uticaj na odnos cijena/efektivnost same nuklearno-medicinske usluge. Brže izvođenje ispitivanja omogućilo bi proširenje indikacija uz uključivanje većeg broja pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom.

Nedavno izvedena multicentrična studija koju je sprovela Myoview grupa za optimizaciju imidžinga pokazala je da je dijagnostička tačnost rezultata ranog i standardnog, odloženog  $^{99m}\text{Tc-tetrofosmin}$  imidžinga u potpunosti komparabilna i klinički prihvatljiva. <sup>57</sup> I druge studije sa tetrofosminom su pokazale rapidan klirens radiofarmaka iz krvi, jetre, i pluća i maksimalno preuzimanje u srčanom mišiću već nakon 5 min, tako da su ovi istraživači preporučili izvođenje akvizicije nakon 15 min. <sup>58</sup> S druge strane, posmatrano, klinički značaj ranog „gated” SPECT-a sa  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -jem može biti limitiran pojavom većih artefakata donjeg zida usled pojačanog sub-dijafragmalnog preuzimanja radiofarmaka i od

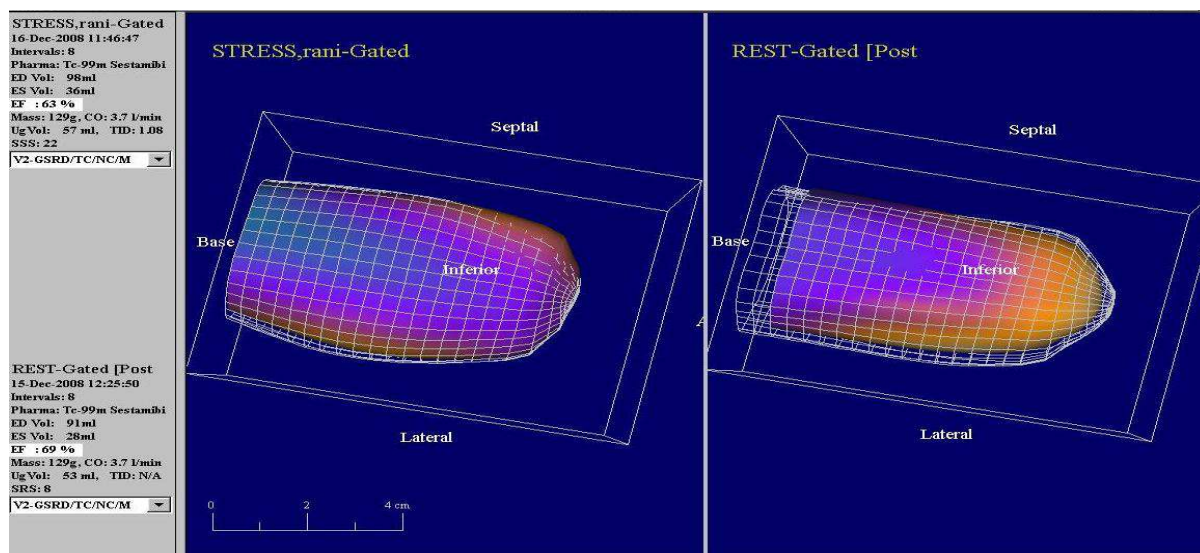
strane jetre.<sup>59</sup> Usled ovog razloga i spore eliminacije ovog radiofarmaka hepatobilijarnim putem, Evropsko Udruženje Nuklearne Medicine i Evropsko udruženje za srce (ESNM/ESC), ipak, preporučuju izvođenje PSM nakon 30-60 min. posle i.v. davanja radiofarmaka.<sup>20</sup>

Postavlja se pitanje, da li i u kojoj mjeri rani post-stres „gated” SPECT imidžing sa <sup>99m</sup>Tc-sestambijem može biti klinički koristan u odnosu na standardni post-stress imidžing?

A



B



Slika br. 4 RS sken - tranzitorni poremećaj kontraktilnosti indukovano stresom („stunning“) prednjeg (A) i donjeg zida (B) kod pacijenta kod kojeg je koronarnom angiografijom naknadno potvrđena dvosudovna IBS (stenoza LAD>70%; totalna okluzija RCA). Tranzitorna ishemijska dilatacija (TID) – tranzitorno uvećanje LK indukovano stresom.

### 1.3. STRES EHOKARDIOGRAFSKI TEST

Stres ehokardiografski testovi podrazumevaju izlaganje doziranom fizičkom opterećenju (stres eho sa fizičkim opterećenjem na ležećem biciklu) ili korišćenje odgovarajućeg farmakološkog agensa - najčešće dobutamina ili dipiridamola (farmakološko opterećenje) u cilju izazivanja ishemije miokarda. U poslednjih nekoliko decenija, dobutamin stres ehokardiografija (DSE) postala je jedna od najčešće izvođenih neinvazivnih metoda za procjenu pacijenata sa suspektnom koronarnom bolešću srca, kako zbog jednostavnosti i sigurnosti izvođenja, tako i zbog veoma dobre senzitivnosti i specifičnosti.<sup>60-67</sup>

1.3.1. Prema najnovijim preporukama ACC/AHA najvažnije indikacije za dobutamin stres ehokardiografsko ispitivanje su:<sup>21</sup>

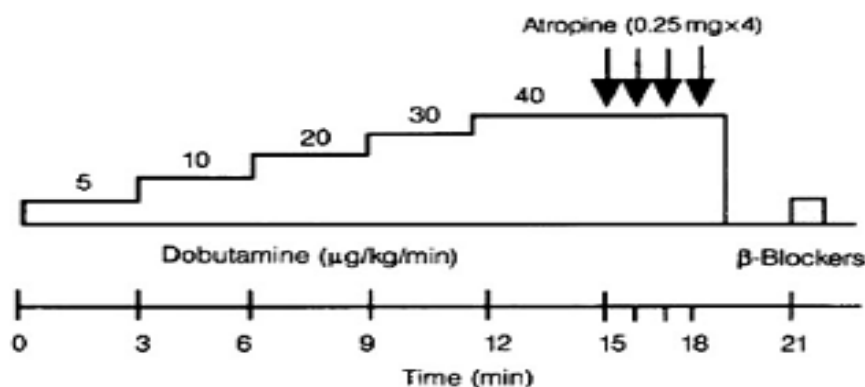
- Dijagnostikovanje suspektne koronarne bolesti kod pacijenata sa intermedijernom i visokom pre-test vjerovatnoćom za IBS;
- Neinterpretabilan EKG u miru ili nemogućnost izvođenja ergometrijskog testa;
- Pacijenti sa potencijalno ishemijskim promenama na EKG-u u miru, kao što su blok lijeve grane (LBBB), inverzija T-talasa, kao i pacijenti koji imaju nizak, intermedijaran ili visok globalni rizik za razvoj kardijalnog događaja u budućnosti;
- Pacijenti sa neodređenim (ekvivokalnim) nalazima CCTA ili KA;
- Praćenje pacijenata koji imaju nove ili pogoršanje starih simptoma i prethodno uredan nalaz drugih neinvazivnih testova ili koronarne angiografije;
- Praćenje pacijenata koji imaju nove ili pogoršanje starih simptoma (prethodno pozitivan nalaz neinvazivnog testiranja, Agatston CCTA skor >100 ili dokazana stenoza koronarnih arterija invazivnom koronarografijom);
- Praćenje pacijenata nakon revaskularizacije (PCI ili CABG);
- Procena rizika prije većih hirurških intervencija;
- Novodijagnostikovana srčana insuficijencija;
- Procjena aritmija kod asimptomatskih pacijenata (ventrikularna tahikardija i ventrikularna fibrilacija);

Dobutamin je sintetski kateholamin sa relativno kratkim poluživotom u plazmi koji iznosi oko 2 min. Pokazuje snažno dejstvo na  $\beta_1$  receptore i nešto slabiji uticaj na  $\alpha_1$  i  $\beta_2$  receptore. U dozi do 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ispoljava inotropni efekat, dok u visokoj dozi ima i

pozitivno hronotropno delovanje. Povećanje srčane frekvencije do submaksimalnog nivoa kod nekih pacijenata postiže se dodavanjem atropina koji ima vagolitički efekat. <sup>68</sup>

Kontraindikacije za izvođenje DSE obuhvataju kritičnu aortnu stenozu, hipertrofičnu opstruktivnu kardiomiopatiju, neregulisanu hipertenziju, nekontrolisanu atrijalnu fibrilaciju, kompleksne ventrikularne aritmije i hipokalijemiju. <sup>69</sup>

Protokol za izvođenje DSE se razlikuje od ustanove do ustanove i varira u zavisnosti od doze dobutamina (između 20 i 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), doze primijenjenog atropina (između 0 i 2 mg), kao i vremena davanja različitih doza dobutamina (između 2 i 8 min). Najrasprostanjeniji je sledeći protokol za DSE: nakon bazne ehokardiografske studije, dobutamin se daje intravenozno u početnoj dozi od 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  tokom 3 min, koja se zatim povećava prvo na 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  tokom sledeća 3 minuta, zatim na 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  tokom narednih 3 min, pa na 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  u dodatna 3 minuta, sve do maksimalne doze od 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  čije davanje traje takođe 3 minuta. Ukoliko po isteku maksimalne doze dobutamina nije postignuta submaksimalna frekvencija, započinje se sa davanjem atropina u dozi od 0,25 mg/min do maksimalne doze od 2 mg atropina (slika br. 6). Uz EKG praćenje i monitoring krvnog pritiska na svaka 3 minuta, kontinuirano se prati ehokardiogram uz zapis na video traci završnog minuta svakog stadijuma. Snimaju se uzdužni i poprečni parasternalni presjek, kao i apikalni presjeci četiri odnosno dvije šupljine. <sup>70</sup>



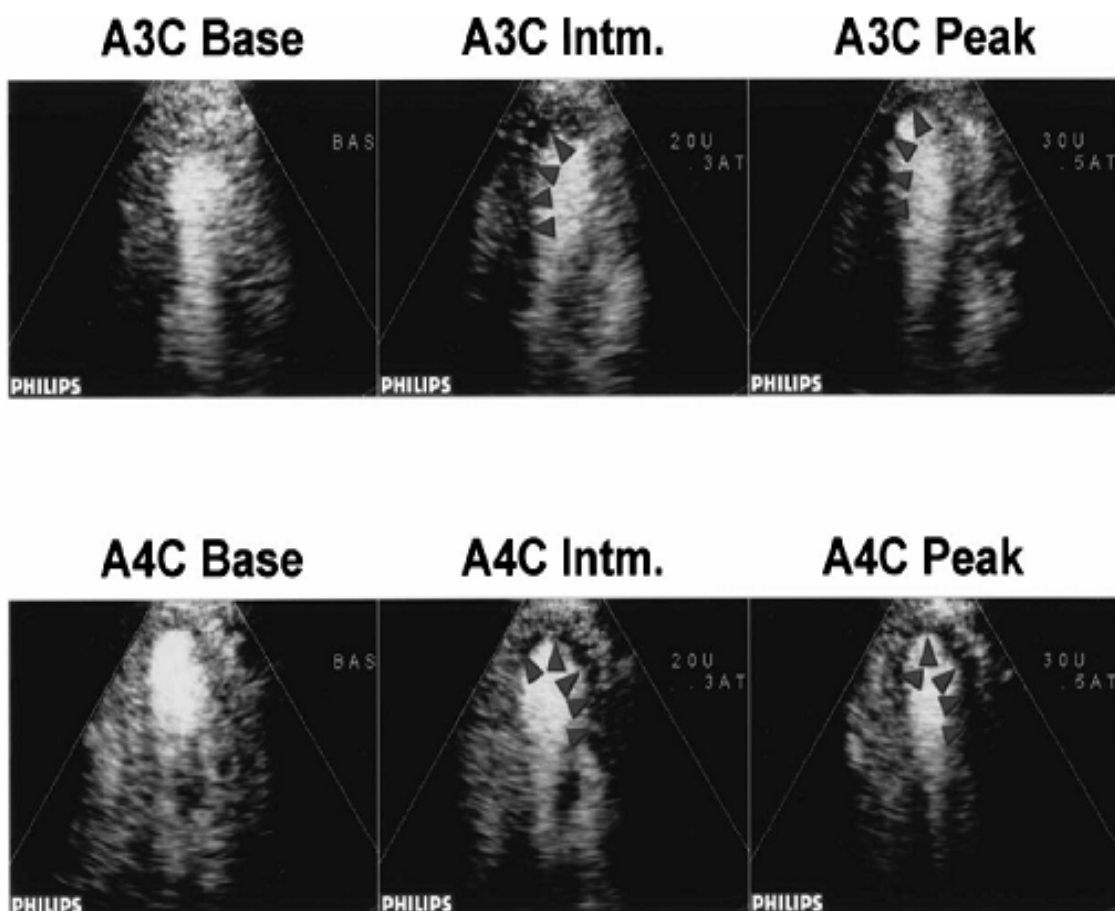
Slika br. 5. Protokol izvođenja dobutamin stres ehokardiografskog testa.

*Eur J Echocardiogr. 2008;(9):415-437.*

### 1.3.2. Dijagnostički kriterijumi za DSE testiranje

Ehokardiografske dijagnoze mogu se podijeliti u 4 kategorije: normalan, ishemičan, vijabilan i nekrotičan miokard. Normalan nalaz podrazumeva normokinetičan segment u miru koji je tokom izvođenja stresa i dalje normokinetičan ili hiperkinetičan. Ishemija podrazumijeva pogoršanje segmentne funkcije tokom stresa iz normokinetičnog u hipokinetičan, diskinetičan ili akinetičan (za pozitivan test najčešće je potrebno dobiti ovakav nalaz kod dva susjedna segmenta srca). Nekrotičan segment je onaj koji pokazuje fiksiranu akineziju ili diskineziju i u miru i tokom opterećenja. Vijabilnim segmentom se proglašava onaj koji je akinetičan u miru, a hipokinetičan ili normokinetičan tokom stresa.<sup>67,71</sup>

Prednosti DSE su: odsustvo jonizujućeg zračenja, niska cijena, izvođenje procedure u jednom danu, dodatne informacije o srčanim zaliscima i perikardu. Nedostaci su: suboptimalan kvalitet slika, subjektivnost i interobserver varijabilnost metode, artefakti usled respiratornih pokreta. S druge strane prednosti PSM u odnosu na DSE su istovremena procjena i perfuzije i kontraktilnosti LK, a nedostaci izloženost jonizujućem zračenju i visoka cijena nuklearno-medicinske opreme.<sup>72</sup>



Slika br.6. Ehokardiografski prikaz (apikalni presek 3 i 4 srčane šupljine) u miru (rest), intermedijarnom stadijumu (Intm) i u vrhuncu opterećenja dobutaminom (peak) kod pacijenta sa dvosudovnom IBS (poremećaji u kontraktilnosti indukovani dobutaminom označeni su strelicama). *J Am Coll Cardiol*, 2004;44(11):2185-91.

#### 1.4. KORONARNA ANGIOGRAFIJA

Uprkos mnogim, savremenim neinvazivnim metodama kardijalnog imidžinga, invazivna KA decenijama unazad predstavlja zlatni standard za otkrivanje i procenu hemodinamski značajnog suženja koronarnih arterija arterija.<sup>73-76</sup> Ovom metodom se dobijaju najtačniji podaci o mjestu, ozbiljnosti i morfologiji koronarnih plakova i hemodinamici koronarnih krvnih sudova. Uopšteno rečeno, osnovni razlog za izvođenje ove dijagnostičke procedure jeste ispitivanje anatomije srca kod pacijenata kod kojih je klinički suspektna ili dokazana ishemijska ili disfunkcija srčanog mišića. Selektivna koronarografija predstavlja najtačniji metod za procenu veličine opstrukcije koronarnih arterija, čime se dobija značajna

informacija koja služi kao vodič za revaskularizaciju srčanog mišića. Generalno, možemo reći da se izvođenje ove procedure preporučuje kod pacijenata sa suspektnom ishemijskom bolešću srca koja se ne može ustanoviti neinvazivnim tehnikama kardijalnog imidžinga.

1.4.1. Indikacije za KA po prerorukama ACC/AHA iz 2012 godine su <sup>77</sup>

- Kardiogeni šok nastao usled suspektnog akutnog koronarnog sindroma;
- Akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta;
- Nestabilna angina ili infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta;
- Suspektna IBS kod pacijenata sa simptomima i visokom pre-test vjerovatnoćom za IBS;
- Suspektan akutni koronarni sindrom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim poremećajem kontraktilnosti srčanih zidova ili novodijagnostikovanim perfuzionim defektom;
- Pacijenti kod kojih prethodni nalazi neinvazivnog testiranja ukazuju na visok rizik (ergometrija - Duke treadmill skor  $\leq 11$ ; PSM:  $> 10$  % ishemičnog miokarda; TID; prisustvo "ošamućenog miokarda");
- Pacijenti sa simptomima kod kojih su dobijeni neodređeni rezultati prethodnih neinvazivnih testiranja;
- Pacijenti sa simptomima kod kojih je ultrazvučno utvrđena novonastala disfunkcija LK iz nepoznatog razloga ( $EF \leq 49\%$ );
- Pacijenti kod kojih rezultati CCTA ukazuju na stenozu koronarne arterije(a) koja je  $\geq 50\%$  kao i pacijenti sa neodređenim nalazom CCTA (moguća stenozna koronarnih arterija);
- Pacijenti sa poznatom IBS na medikamentoznoj terapiji kod kojih postoji pogoršanje simptoma, a rezultati neinvazivnog testiranja ukazuju na intermedijaran/visok globalni rizik za neželjeni srčani događaj u budućnosti;
- Pacijenti sa poznatom IBS nakon procedura revaskularizacije (PCI ili CABG) kod kojih postoji pogoršanje simptoma, a rezultati neinvazivnog testiranja ukazuju na intermedijeran/visok globalni rizik za neželjeni srčani događaju budućnosti;
- Ventrikularna tahikardija ili ventrikularna fibrilacija;
- Oboljenja srčanih zalistaka;
- Kardiomiopatije sa ili bez srčane insuficijencije;
- Oboljenja perikarda.



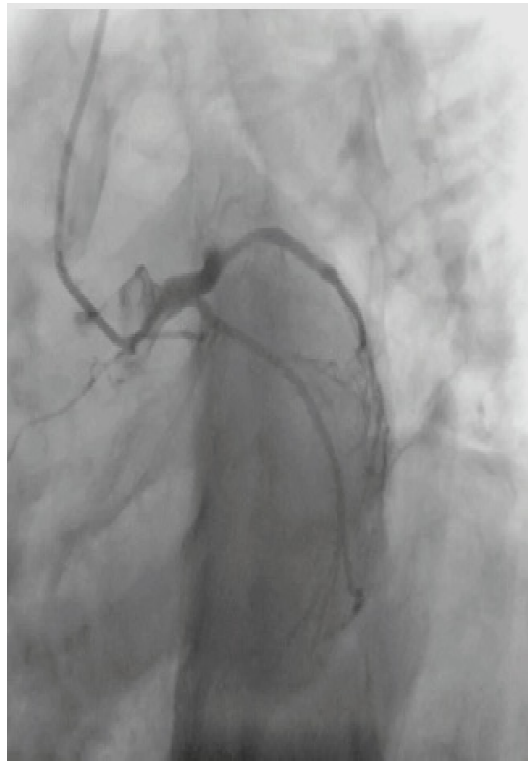
Praktično, ne postoje apsolutne kontraindikacije za izvođenje ove procedure, dok relativne kontraindikacije uključuju: nekontrolisanu hipertenziju, akutna krvarenja u želucu i crijevima, alergiju na radiografski kontrast, akutnu bubrežnu insuficijenciju, izraženu anemiju i teže koagulopatije, aktivne infekcije i poremećaje elektrolita <sup>76</sup>

Ako se kateter uvodi kroz femoralnu arteriju, postupak je poznat kao “*kateterizacija lijevog srca*“, jer se kateterom iz femoralne arterije ulazi u aortu, zatim u lijevu komoru i koronarne arterije. To je jedna od najčešće primjenjivanih procedura. Ubrizgavanjem jodnih kontrasta kroz kateter dobija se potpun prikaz koronarnih arterija koji se fluroskopijom prati na monitoru (slika br.8)

A



B



Slika br. 7. A - Normalna lijeva prednja descendentna arterija (LAD); B - Totalna okluzija lijeve prednje descendentne arterije (LAD).

## 2. RADNE HIPOTEZE

- Kvalitet ranih post-stres scintigrama se ne razlikuje značajno od standardnih post-stres scintigrama i ne utiče na interpretaciju nalaza i dijagnostičku vrijednost testa;
- Perfuzioni i funkcionalni parametri LK se značajno ne razlikuju između RS i SS protokola;
- Prisustvo ošamućenog miokarda („stunning“) ili tranzitorne post-ishemijske disfunkcije LK se mogu bolje detektovati na ranim post-stres scintigramima u poređenju sa standardnim i predstavljaju dodatan rizik za pojavu neželjenog kardijalnog događaja;
- RS protokol ima visoku dijagnostičku vrednost u otkrivanju koronarne bolesti;
- RS protokol korelira sa rezultatima dobutamin stres ehokardiografskog testiranja u detekciji IBS;
- Veličina i stepen reverzibilnih perfuzionih defekata kao i parametri funkcije LK dobijeni RS protokolom osim dijagnostičke imaju i prognostičku vrijednost za razvoj neželjenih kardijalnih događaja.

### 3. CILJEVI RADA

1. Procijeniti kvalitet slika dobijenih RS protokolom u odnosu na slike dobijene SS protokolom;
2. Uporediti abnormalnosti u perfuziji i funkcionalne parametre LK između RS i SS protokola;
3. Procijeniti dijagnostičku vrijednost RS u odnosu na koronarnu angiografiju (KA) za detekciju abnormalnosti udruženih sa značajnom stenozom koronarnih krvnih sudova (stenozna >70%);
4. Procijeniti korelaciju između rezultata RS protokola i DSE i porediti dijagnostički značaj ove dvije metode za detekciju IBS;
5. Odrediti koji parametri RS mogu biti prediktori neželjenih srčanih događaja u budućnosti.

## 4. MATERIJAL I METODE

### 4.1. ISPITANICI – JEDINICE POSMATRANJA

Studija je prospektivna kohortna, populacionog karaktera, gdje sami pacijenti predstavljaju sopstvenu kontrolnu grupu. Istraživanje je sprovedeno u Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije, na odjeljenju za Nuklearnu kardiologiju u periodu od 2008-2011. godine.

U studiju su uključena 63 pacijenta (prosječne starosti 58±8 godina, 47 muškog i 16 ženskog pola) sa suspektnom ili već potvrđenom IBS.

#### Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili:

- Starost iznad 18 godina;
- Normalna ili lako poremećena funkcija LK (EF > 50%, mjerena ehokardiografski);
- Sposobnost izvođenja fizičkog testa opterećenja; Duke treadmill skor tokom fizičkog testa opterećenja u opsegu od -10 to +4 (intermedijarni rang).

#### Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su:

- Blok lijeve grane Hisovog snopa (LBBB) ili pacijenti sa ugrađenim pejsmejkerom;
- Atrijalna fibrilacija ili druge aritmije srca koje ograničavaju EKG gejtovanje;
- Značajno oboljenje srčanih zalistaka;
- Ugrađen „by-pass” koronarnih arterija (CABG) prije uključivanja u studiju;
- Idiopatska dilatativna kardiomiopatija;
- Komorbideti koji ograničavaju sposobnost vježbanja na ergo-biciklu i dostizanje ciljane srčane frekvencije;
- Hronična opstruktivna bolest pluća sa znacima plućne hipertenzije;
- Trudnoća i laktacija.

Kod svih pacijenata su uvidom u medicinsku dokumentaciju, laboratorijske analize i detaljnom anamnezom dobijeni podaci o postojećim faktorima rizika za IBS kao i o prisutnim komorbidetima.

Kod svih pacijenata je urađen DSE, kao i KA u toku jednog meseca nakon izvođenja „gated” SPECT PSM.

Informacije o nastanku novih neželjenih srčanih događaja dobijane su putem telefonskog intervjua u toku  $26\pm 6$  meseci (opseg 10-39 meseci) nakon izvođenja „gated” SPECT PSM od strane istraživača koji nije bio upoznat sa rezultatima studije.

Kardijalni događaji od interesa uključivali su: srčanu smrt, ne-fatalni infarkt miokarda, hospitalizaciju usled akutnog koronarnog sindroma, perkutanu koronarnu intervenciju (ugradnja „stenta”- PCI) ili ugradnju „by-pass”-a (CABG) najmanje 3 meseca nakon „gated” SPECT MIBI ispitivanja.

Protokol ispitivanja odobren je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, a učesnici studije dobijali su uputstvo o studiji u pisanoj formi.

#### 4.2. AKVIZICIJA PODATAKA

Svi učesnici su bili podvrgnuti dvodnevnom stres/rest protokolu koristeći „gated” SPECT imidžing sa  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-jem. Prvog dana je izvođen test fizičkog opterećenja na ergo-biciklu. Kraj testa označavalo je dostizanje srčane frekvencije 85% ili više od maksimalno predviđene, simptomi ozbiljne angine, ili 2-mm depresija ST-segmenta na EKG-u. Na kraju stres testa pacijentima je i.v. ubrizgavano 740 MBq (20 mCi)  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-ja, a „gated” SPECT snimanje je počelo  $15\pm 5$  minuta kasnije (rani stres, RS). Snimanje je ponavljano  $60\pm 5$  minuta nakon i.v. administracije radiofarmaka uz ista podešavanja na kameri i nakon repositioniranja pacijenta (standard stres, SS). Sledećeg dana, izvedeno je SPECT snimanje u miru (RE)  $60\pm 15$  minuta nakon i.v. davanja 740 MBq (20 mCi)  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-ja. Pacijent je tokom snimanja bio u ležećem položaju, a snimanje je izvedeno na jednoglavoj SPECT gama kameri (e.cam, Siemens), korišćenjem paralelnog kolimatora, visoke rezolucije i niske energije. Glava gama kamere je kružila oko grudnog koša bolesnika u polukrugu od  $180^\circ$  (od desnog prednjeg kosog položaja pod uglom od  $45^\circ$  do zadnjeg lijevog kosog položaja pod uglom od  $135^\circ$ ), sa ukupno 64 projekcije, sa trajanjem od 15 s po projekciji, u zumu 1.45, matrici  $64\times 64\times 16$ , „gejtovano“ sa 8 slika („frame“) u toku svakog snimljenog srčanog ciklusa, sa  $\pm 50\%$  R-R prozorom i energetskim prozorom podešenim na  $140\pm 10\%$  KeV.

#### 4.3. REKONSTRUKCIJA PODATAKA I ANALIZA SLIKA

Kvalitet slika je procenjivan vizuelno i na osnovu odnosa aktivnosti srce/jetra (H/L) pomoću ocrtanih regiona od interesa u anteriornoj projekciji (u 20-oj od 64 projekcije). Uz pomoć komercijalnog e.soft softvera, dobijeni su transaksijalni tomogrami obradom gejtovanih podataka, rekonstruisanih pomoću „filtered back-projected” algoritma, nakon reorijentacije, kako bi se dobili tomogrami paralelni sa dugom i poprečnom, kratkom osom LK. Rekonstrukcijom podataka dobijeni su miokardni tomografski preseki po poprečnoj - kratkoj osi srca, vertikalnoj - dugoj osi i horizontalnoj - dugoj osi srca. „Gated” SPECT MIBI podaci su potom obrađivani i analizirani upotrebom 4D-MSPECT softvera.<sup>78</sup> Miokard je bio podijeljen na 17 segmenata po preporukama vodiča Američkog Udruženja nuklearne kardiologije, Američkog koledža za Kardiologiju, Američkog udruženja za srce /American Society of Nuclear Cardiology/American College of Cardiology/American Heart Association (ASNC/ACC/AHA).<sup>79</sup> Za procjenu vezivanja MIBI-ja u srčanom mišiću korišten je sledeći sistem skorovanja (4= nema nakupljanja/samo pozadinska aktivnost, 3= značajno smanjeno nakupljanje, 2= umjereno smanjeno nakupljanje, 1= blago smanjeno nakupljanje, 0= normalno nakupljanje). Ukupni skorovi preuzimanja MIBI-ja izračunavani su na slikama RS, SS i u RE, i imenovani kao: sumirani skor u opterećenju (SSS) („the summed stress score” - engl.), sumirani skor u mirovanju (SRS) („the summed rest score” -engl.) i kao razlika između sumiranih skorova u stresu i restu (SDS) („the summed difference score” - engl.).

Regionalni poremećaji u kontraktilnosti procenjivani su vizuelnim posmatranjem „gated” SPECT perfuzionih slika u “cine” – modu. Procjena je vršena od strane dva iskusna specijalista nuklearne medicine, koji su poremećaje u regionalnoj kontraktilnosti skorovali na sledeći način: 0= normalan nalaz, 1= blaga hipokinezija, 2= umerena hipokinezija, 3= značajna hipokinezija, i 4= akinezija ili diskinezija). Sumirani skor za kontraktilnost u opterećenju (SSWMS) („the summed stress wall motion score” - engl.) i sumirani skor za kontraktilnost u miru (SRWMS) – („the summed rest wall motion score” - engl.), izračunavan je pojedinačno za RS, SS, RE slike. SDWMS („the summed difference wall motion score” - engl.) predstavljao je razliku između sumiranih skorova u opterećenju i mirovanju. „Ošamućeni” miokard („stunning”- engl.) je definisan kao pogoršanje kontraktilnosti nakon stresa u odnosu na rest u najmanje dvije tačke i u najmanje dva

susjedna segmenta miokarda, i/ili kao opadanje EF nakon stresa za najmanje 5% u odnosu na rest.

End-dijastolni volumen LK (EDV), end-sistolni volumen (ESV), i EF su određeni korišćenjem 4D-MSPECT softvera. Automatski dobijene ivice LK su provjeravane i ukoliko je bilo neophodno, ručno korigovane.

#### 4.4. METODOLOGIJA DSE I KA ISPITIVANJA

DSE test je izvođen u Kabinetu za ergometriju i funkcionalno ispitivanje, Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije. Dobutamin je primjenjivan u obliku intravenske infuzije u dozama od 5, 10, 20 30 i 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , u intervalima od 3 minuta. Kod pacijenata koji nisu dostigli adekvatnu srčanu frekvenciju dodavan je i atropin u dozama od 0,5 mg (maksimalno 2mg). Razlozi za prekid testa su bili: predviđena maksimalna srčana frekvencija za pol i godine pacijenta, pojava tipičnih anginoznih bolova, pojava značajne ST depresija na EKG-u, sistolna hipotenzija (smanjenje krvnog pritiska za 20 mmHg) ili hipertenzija (povećanje krvnog pritiska preko 220 mmHg za sistolni, ili preko 120 mmHg za dijastolni krvni pritisak), pojava učestalih i kompleksnih ventrikularnih ili supraventrikularnih aritmija, pojava drugih subjektivnih tegoba koje su uslovljavale prekid testa. Tokom davanja dobutamina kod svih pacijenata je monitorski praćen EKG, a EKG snimanje je rađeno na početku, na kraju svakog stadijuma, i na kraju infuzije.

Tokom davanja dobutamina svo vrijeme je rađen 2-D ehokardiografski pregled u lijevom lateralnom ležećem položaju, a snimci su napravljeni u miru, na kraju svakog stadijuma, na kraju testa, ili u slučaju prevremenog prekida testa. Kod svakog pacijenta su rađeni standardni ehokardiografski preseci: parasternalni presek kratke i duge osovine, kao i apikalni presek sa evaluacijom srčanih šupljina. Stres ehokardiografski test je interpretiran posle testa. Za potrebe analize segmetne pokretljivosti leve komore, lijeva komora je podijeljena na 16 segmenata. Segmetna pokretljivost je računata na osnovu preporuka Američkog društva za ehokardiografiju kao: 1- normalna, 2- hipokinetična, 3- akinetična i 4 - diskinetična.<sup>80</sup>

Stres ehokardiografski test je smatran pozitivnim za miokardnu ishemiju ako je došlo do pogoršanja u pokretljivosti ili pogoršanja u zadebljavanju miokarda kod najmanje 2 susjedna segmenta lijeve komore.

Kod svih pacijenata je uradjena selektivna koronarna angiografija. Svi koronarni angiogrami su snimani, a potom analizirani putem posebnog programa za kvantitativnu koronarnu angiografiju. Nakon kalibracije katetera vodiča, pristupalo se definisanju segmenta koji se analizira pozicioniranjem proksimalne i distalne tačke duž koronarne arterije. Putem kvantitativne koronarne arteriografije dobijene su vrijednosti minimalnog luminalnog dijametra, procenta dijametra stenozе, referentnog dijametra, procenta lumena stenozе, i dužine lezije. Značajna koronarna bolest je definisana sa stenozom jednakom ili većom od 70%. Lokalizacija stenozе je definisana tako što su koronarne arterije: LAD, Cx i RCA podijeljene na proksimalni, medijalni i distalni segment.

#### 4.5. STATISTIČKE ANALIZE

U ovoj studiji korišćeni su deskriptivni i analitički statistički metodi.

Od deskriptivnih metoda korišćeni su:

- Apsolutni i relativni brojevi (n,%)
- Mjere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana)
- Mjere disperzije (standardna devijacija, interval varijacije)

Od analitičkih metoda korišćeni su testovi razlike: parametarski i neparametarski.

Razlika u H/L odnosu između RS i SS protokola testirana je Studentovim t-test-om za vezane uzorke, kako bi se upoređio kvalitet slika (cilj br. 1).

U cilju br. 2, vršena je serija poređenja između rezultata RS i SS. Perfuzioni parametri i parametri koji su se odnosili na regionalnu kontraktilnost miokarda poređeni su parametarskim Wilcoxon-ovim rank testom, dok su globalni parametri LK (EDV, ESV, EF) poređeni Studentovim t-testom za vezane uzorke.

Korelacija između parametara procenjena je Pirson- Spirmanovom korelacionom analizom. Nakon toga je procenjena povezanost između pojedinačnih rezultata RS i SS metodom linearne regresije, a slaganje je procenjeno Bland-Altman-ovim metodom (bias, granice slaganja). Slaganje navedenih parametara između RS i SS grafički je prikazano Bland-Altmanovim grafičkim prikazima.



Da bi se utvrdio značaj SPECT parametara RS protokola u odnosu na KA kao zlatni standard za detekciju značajne IBS korišćen je Mc’Nemar-ov test. Isti test smo koristili za procjenu dijagnostičkog značaja DSE za detekciju IBS, takođe koristeći KA kao zlatni standard, dok je kappa ( $\kappa$ ) koeficijent korišten za određivanje slaganja između metoda. Senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrijednost parametara RS i DSE nalaza izračunavana je pomoću standardnih formula.

Urađena je čitava serija analiza kako bi se ustanovilo koji su RS parametri značajno udruženi sa razvojem novih srčanih događaja. Za poređenje grupa sa i bez neželjenih srčanih događaja koristili smo t-test za nevezane uzorke za kontinuirane varijable ili  $X^2$  test za kategorijske varijable. Univarijantna i multivarijantna Cox proporcionalna hazardna regresiona analiza korištene su kako bi se utvrdilo koje su varijable RS bile snažni prediktori novih srčanih događaja. Kumulativno preživljavanje bez razvoja srčanih događaja izračunavano je korišćenjem Kaplan-Meier-ove procedure i poređeno korišćenjem log-rank testa.

Rezultati su predstavljeni kao srednja  $\pm$  standardna devijacija (SD), a prikazani su tabelarno i grafički. Vrijednosti  $p < 0.05$  smatrane su značajnim.

Svi podaci obrađeni su u SPSS 20.0 (IBM korporacija) softverskom paketu.

## 5. REZULTATI

### 5.1 Demografske i kliničke karakteristike ispitivane populacije

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike ispitivane populacije

Karakteristika	Vrijednost
Broj	63
Prosječna starost (godine)	58±8 (34-78)
Raspon	
Pol	
Muškarci	47 (75%)
Žene	16 (25%)
Pušači	46 (73%)
Hiperlipidemija	56 (90%)
Hipertenzija	55 (87%)
Diabetes mellitus	11 (18%)
Pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularne bolesti	34 (54%)
Prethodni infarkt miokarda	27 (43%)
Prethodni PCI	26 (41%)
Terapija	
Beta blokatori	52 (83%)
Kalcijum antagonisti	20 (32%)
ACE inhibitori	47 (75%)
Nitrati	25 (40%)

Demografske i kliničke karakteristike 63 pacijenta ukazuju na visok rizik za razvoj koronarne bolesti srca ili ishemije. Većinu pacijenata predstavljali su muškarci (75%), pušaci (74%), pacijenti sa pozitivnom porodičnom anamnezom hiperlipidemije (90%), hipertenzijom (87%), i kardiovaskularnim bolestima (54%). Takođe, 43% pacijenata je imalo prethodni infarkt miokarda, a 41% ugrađen „stent” (PCI). Većina pacijenata je u vrijeme izvođenja SPECT studije dobijala beta blokatore (83%) ili inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (75%).

## 5.2. Poređenje kvaliteta slika između RS i SS protokola

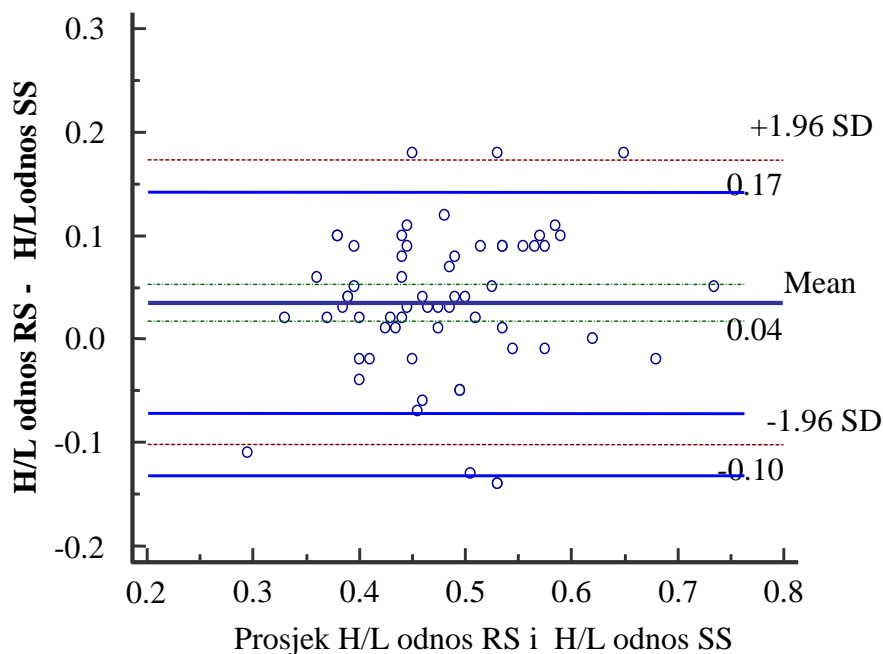
Tabela br. 2. Poređenje H/L odnosa između RS i SS

	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
H/L SS	63	0.50	0.09	0.48	0.24	0.76
H/L RS	63	0.46	0.09	0.45	0.32	0.71

Na osnovu rezultata Studentovog t- testa za vezane uzorke utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između ova dva mjerenja ( $t=3.987$ ;  $p<0.001$ ) i prosječna razlika iznosi  $0.035\pm 0.070$ .

Korelacija ova dva parametra je visoka ( $r=0.702$ ;  $p<0.001$ ), pozitivnog je smjera i visoko statistički značajna.

Na osnovu vizuelne inspekcije, sve “gated” SPECT MIBI slike (ES, SS, RE) smatrane su pogodnim (prihvatljivim) za semi-kvantitativnu analizu. Vrijednosti H/L odnosa su bile značajno više u standardnom (SS) u odnosu na rani stres protokol (RS): ( $0.50\pm 0.09$  vs.  $0.46\pm 0.09$ ,  $p<0.001$ ). Rezltati su i grafički prikazani (Grafik br. 1).



Grafik br 1. Bland-Altman grafički prikaz : H/L odnos RS-SS

### 5.3. Poređenje perfuzionih i funkcionalnih parametara između RS i SS protokola

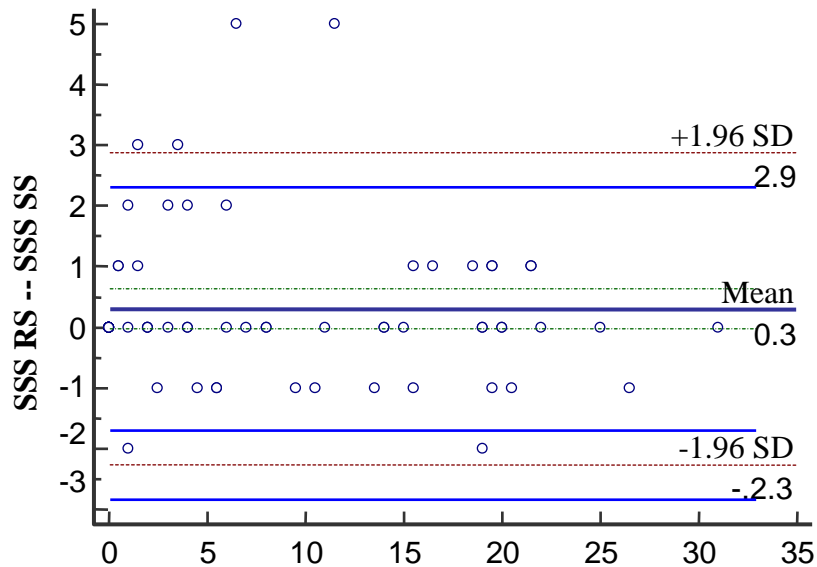
Tabela br.3. Poređenje SSS između RS i SS

	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
SSS RS	63	9.4	8.5	7.0	0	31
SSS SS	63	9.1	8.7	6.0	0	31

Na osnovu Wilcoxon Signed Ranks testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ova dva mjerenja ( $Z=-1.590$ ;  $p=0.112$ ).

Spirmanovom korelacionom analizom uvrđeno je da postoji visoko statistički značajna korelacija ( $\rho=0.974$ ;  $p<0.001$ ), pozitivnog je smjera i visokog koeficijenta.

Rezultati su prikazani i grafički (grafik br. 2).



Prosjek SSS RS i SSS SS

Grafik br. 2. Bland – Altman grafički prikaz: SSS: RS-SS

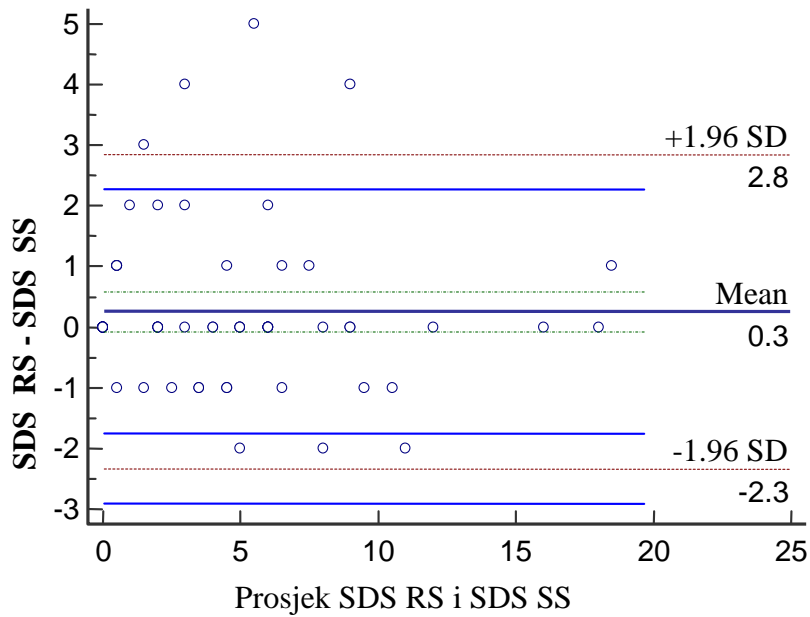
Tabela br. 4. Poređenje SDS između RS i SS

	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
SDS RS	63	4.5	4.4	4.0	0	19
SDS SS	63	4.3	4.5	4.0	0	18

Na osnovu Wilcoxon Signed Ranks testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ova dva mjerenja ( $Z=-1.260$ ;  $p=0.208$ ).

Spirmanovom korelacionom analizom uvrđeno je da postoji visoko statistički značajna korelacija ( $\rho=0.936$ ;  $p<0.001$ ), pozitivnog je smjera i visokog koeficijenta.

Rezultati su i grafički prikazani – grafik br. 3.



Grafik br 3. Bland -Altman grafički prikaz: SDS: RS-SS

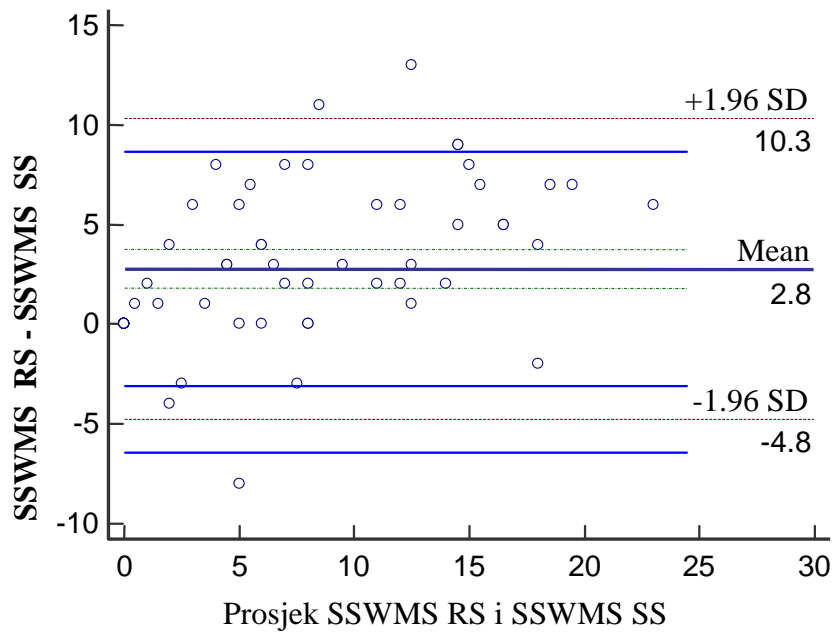
Tabela br. 5. Poređenje SSWMS između RS i SS

	N	Aritmetička		Median	Minimum	Maksimum
		sredina	SD			
SSWMS RS	63	8.5	7.5	8.0	0	26
SSWMS SS	63	5.7	5.6	4.0	0	20

Na osnovu Wilcoxon Signed Ranks testa utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između ova dva mjerenja ( $Z=-4.653$ ;  $p<0.001$ ).

Spirmanovom korelacionom analizom uvrđeno je da postoji visoko statistički značajna korelacija ( $\rho=0.868$ ;  $p<0.001$ ), pozitivnog je smjera i visokog koeficijenta.

Rezultati su i grafički prikazani – grafik br.4.



Grafik br.4. Bland – Altman grafički prikaz: SSWMS: RS - SS

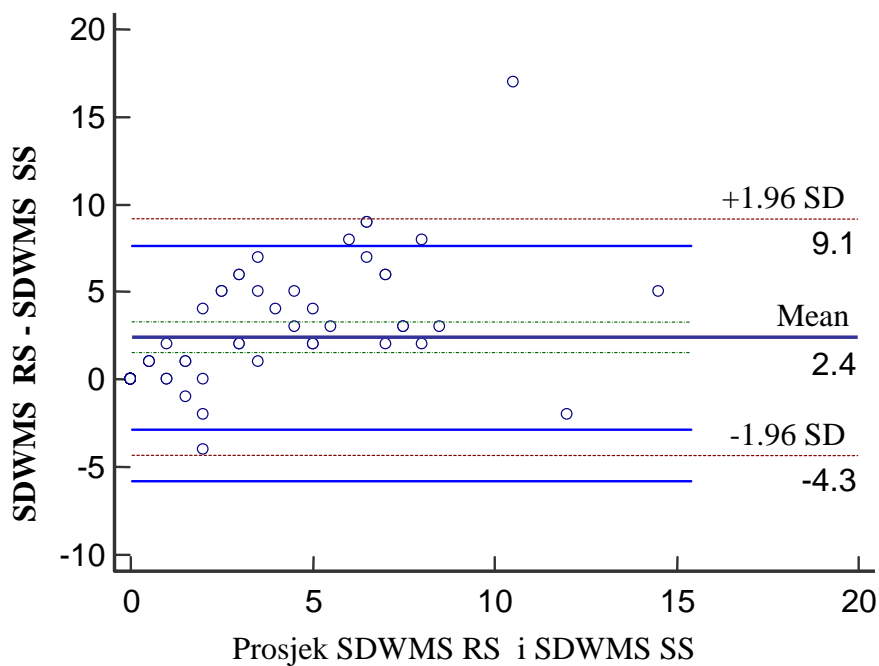
Tabela br. 6. Poređenje SDWMS između RS i SS

	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
SDWMS RS	63	4.4	4.6	4.00	0	19
SDWMS SS	63	1.9	2.7	1.00	0	13

Na osnovu Wilcoxon Signed Ranks testa utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između ova dva mjerenja ( $Z=-4.924$ ;  $p<0.001$ ).

Spirmanovom korelacionom analizom uvrđeno je da postoji visoko statistički značajna korelacija ( $\rho=0.742$ ;  $p<0.001$ ), pozitivnog je smjera i solidne jačine.

Rezultati su i grafički prikazani – grafik br.5.



Grafik br. 5. Bland – Altman grafički prikaz za SDWMS: RS-SS

Tabela br 7. Poređenje EF između RS i SS

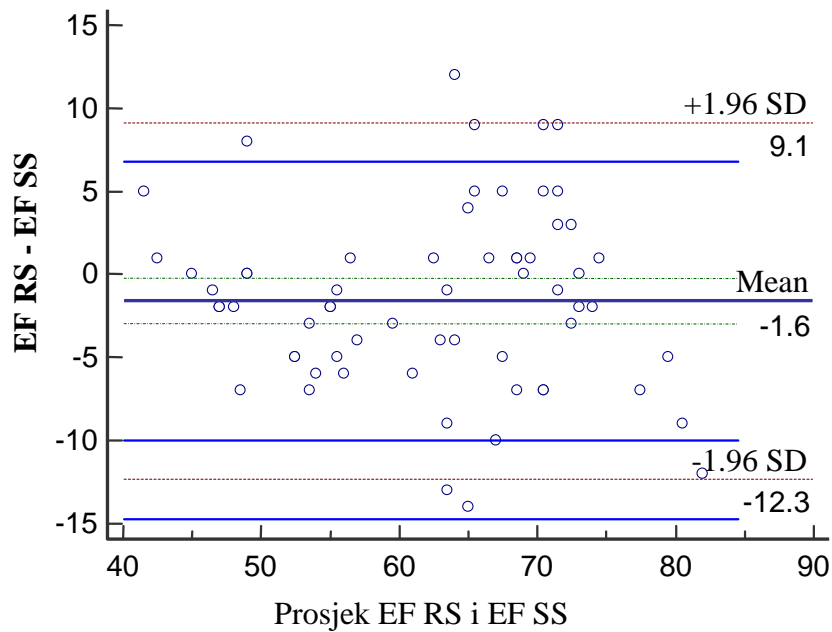
	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
EF RS	63	62	10.4	63	43	77
EF SS	63	63	10.6	65	39	88

Na osnovu Studentovog t-testa za vezane uzorke utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između ova dva mjerenja ( $t=-2.323$   $p=0.024$ )

Spirmanovom korelacionom analizom uvrđeno je da postoji visoko statistički značajna korelacija ( $\rho=0.846$ ;  $p<0.001$ ), pozitivnog je smjera i visokog koeficijenta.

Rezultati su i grafički prikazani – grafik br.6.





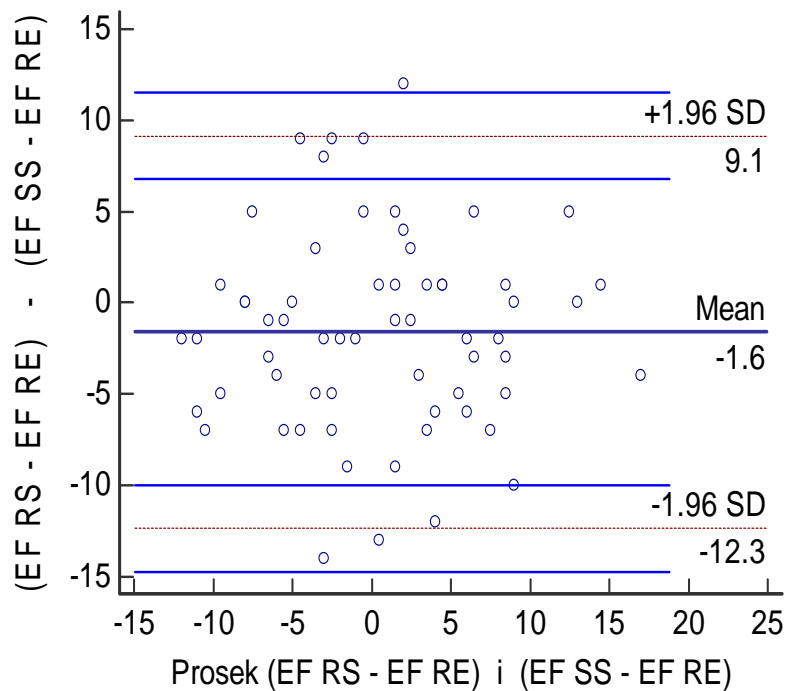
Grafik br. 6. Bland –Altman grafički prikaz za EF: RS-SS

Tabela br. 8. Poređenje razlike EF stres – EF rest između RS i SS

	N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Mediana	Minimum	Maksimum
EF RS – EF RE	63	-0.3	7.3	1.00	-14	15
EF SS – EF RE	63	1.3	7.3	1.00	-11	19

Na osnovu Studentovog t-testa za vezane uzorke utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između ova dva merenja ( $t=-2.323$   $p=0.024$ ).

Rezultati su i grafički prikazani – grafik br.7.



Grafik br 7. Bland – Altman grafički prikaz za EF stres – EF rest: RS-SS

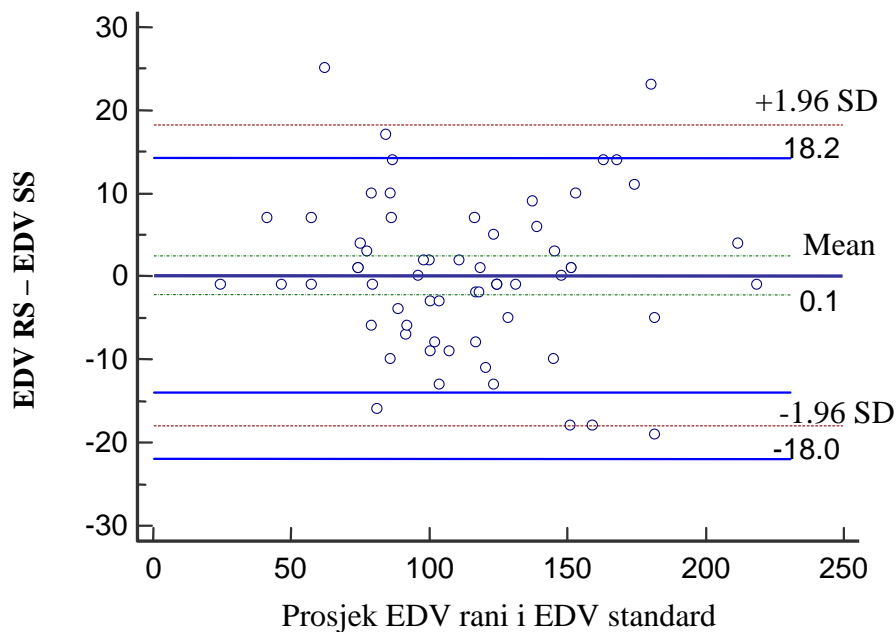
Tabela br 9. Poređenje EDV između RS i SS

	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
EDV RS	63	114	40	112	24	218
EDV SS	63	113	40	112	25	219

Na osnovu rezultata Studentovog t-testa za vezane uzorke utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ova dva mjerenja ( $t=0.095$ ;  $p=0.924$ ) i prosječna razlika iznosi  $0.111 \pm 9.239$ .

Korelacija ova dva parametra je izuzetno visoka ( $r=0.974$ ;  $p<0.001$ ), pozitivnog je smjera i visoko statistički značajna.

Rezultati su i grafički prikazani – grafik br.8.



Grafik br. 8. Bland-Altman grafički prikaz za EDV: RS-SS

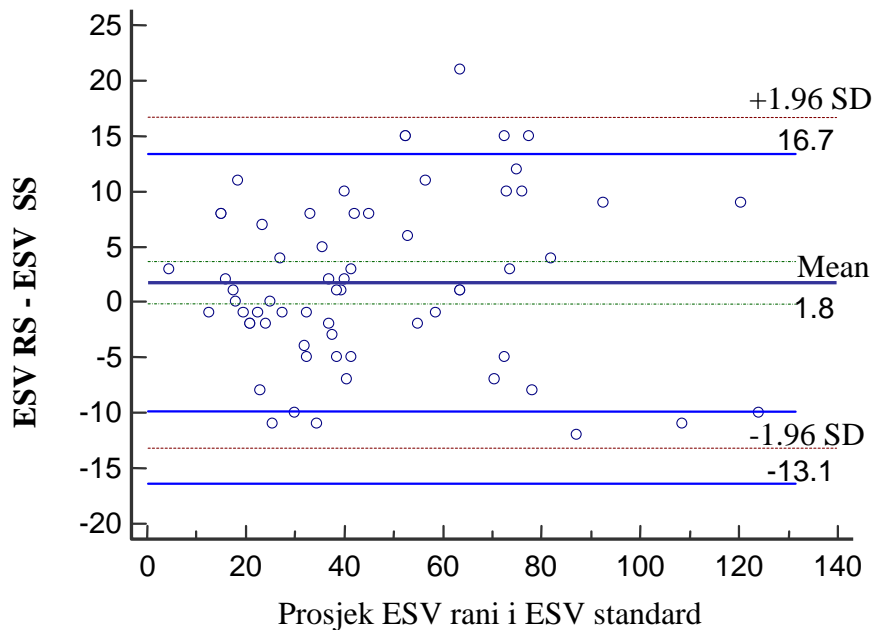
Tabela br 10. Poređenje ESV između RS i SS

	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ESV RS	63	47.3	27.4	39	6	125
ESV SS	63	45.6	26.8	39	3	129

Na osnovu Studentovog t-testa za vezane uzorke utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ova dva mjerenja ( $t=1.839$   $p=0.071$ ).

Spirmanovom korelacionom analizom uvrđeno je da postoji visoko statistički značajna korelacija ( $\rho=0.954$ ;  $p<0.001$ ), pozitivnog je smjera i visokog koeficijenta.

Rezultati su i grafički prikazani – grafik br.9.



Grafik br. 9. Bland- Altman grafički prikaz za ESV: RS-SS

Parametri perfuzije SSS i SDS se nisu statistički značajno razlikovali između RS i SS protokola. Iako se EDV i ESV vrednosti nisu značajno razlikovale, EF je bila značajno niža u RS u odnosu na SS. Stres-rest razlika u EF bila je prosječno negativna u RS, a pozitivna u SS, što je rezultiralo značajnom razlikom između ova dva protokola. Abnormalnosti u kontraktilnosti (SSWMS i SDWMS) bile su značajno više u RS u odnosu na SS. Analiza linearne regresije sa RS kao ulaznom varijablom i SS kao zavisnom varijablom pokazala je značajnost za sve parametre ( $p < 0.001$ ) - tabela br 11. (lijevo). Uklapanje („goodness of linear fit” – engl.) je bilo gotovo savršeno za SSS, SDS, EDV i ESV ( $0.92 < R^2 < 0.98$ ), i nešto niže za EF i SSWMS ( $R^2 = 0.75$ ). Za pomenuta 4 parametra, nagib („slope” – engl.) je iznosio skoro 1, a odsječak („intercept” – engl.) gotovo 0, što ukazuje na skoro savršen odnos između pojedinačnih RS i SS rezultata.

EF je pokazala najniži nagib (0.65) a SSWMS je imao najviši odsječak (8.5).

Rezultati Bland-Altman-ove analize ukazali su da je srednja razlika između RS i SS parova bila mala za sve parametre za 95% širinu intervala povjerenja (tabela br. 11., desno). Vizuelnim posmatranjem Bland-Altman grafičkih prikaza nisu dokazana sistemska odstupanja između parametara RS i SS protokola preko graničnih vrijednosti.

Tabela br. 11. Linearno regresiona analiza (nagib („slope”-engl.) , odsječak („intercept” – engl.) i uklapanje („goodness of fit”) ( $R^2$ , p vrednost) za procjenu prediktivnog značaja standardnih i ranih SPECT parametara i Bland-Altmanova analiza odstupanja (bias) ( $\pm$ SD) i 95% granice slaganja („limits of agreement”-engl.) između RS i SS SPECT parametara

Standard SPECT (zavisna varijabla)	Linearna regresija (rani SPECT nezavisna varijabla)				Bland-Altmanova analiza	
	Nagib (95% IP)	Odsječak (95% IP)	$R^2$	p	Bias	95% granice slaganja
SSS	1.00 (0.97 – 1.05)	-0.36 (-0.86 – 0.14)	0.98	<0.001	0.30 (1.32)	-2.28 – 2.88
SDS	0.97 (0.90 – 1.05)	-0.14 (-0.62 – 0.34)	0.92	<0.001	0.25 (1.32)	-2.33 – 2.84
EF (%)	0.89 (0.76 – 1.02)	8.50 (0.26 – 16.74)	0.75	<0.001	-1.60 (5.48)	-12.34 – 9.14
SSWMS	0.65 (0.55 – 0.74)	0.24 (-0.83 – 1.31)	0.75	<0.001	2.76 (3.85)	-4.78 – 10.30
EDV (ml)	0.98 (0.93 – 1.04)	1.74 (-5.33 – 8.80)	0.95	<0.001	0.11 (9.24)	-18.0 – 18.2
ESV (ml)	0.94 (0.87 – 1.01)	1.00 (-2.79 – 4.79)	0.92	<0.001	1.76 (7.60)	-13.1 – 16.6.

#### 5.4. Poređenje nalaza RS „gated” SPECT protokola i KA

Tabela br.12. Poređenje između nalaza RS „gated” SPECT i KA

		KA		Ukupno	
		-	+		
RS „gated“ SPECT	-	N	10	2	12
		% od SPECT	83%	17%	100%
		% od KA	83%	4%	19%
		N	2	49	51
Ukupno	+	% od SPECT	4,0%	96,%	100,%
		% od KA	17%	96%	81%
		N	12	51	63
	% od SPECT	19%	81%	100%	
	% od KA	100%	100%	100%	

Koronarnom angiografijom dobijen je pozitivan nalaz za hemodinamski značajnu stenozu koronarnih arterija (>70%) kod 51 pacijenta (81%), dok je 14 (22%) pacijenata imalo negativan nalaz.

Na osnovu Mc’Nemar testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između rezultata ove dvije metode (p=1.000).

Kappa koeficijent ( $\kappa$ ) =0.793; (95% IP: 0.60 – 0.99, p<0.001) odnosno slaganje je solidno i statistički je značajno.

Procenat slaganja iznosi  $(10+49)/63=0.94$  odnosno 94%.

RS „gated“ SPECT MIBI protokolom dobijene su visoke vrijednosti senzitivnosti i specifičnosti za detekciju IBS, kao i pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti (95% IP), što je prikazano u tabeli br. 13.

Tabela br. 13. Senzitivnost, specifičnost, PPV i NPV RS „gated“ SPECT u odnosu na KA

		95% IP
Senzitivnost	96%	86% - 99%
Specifičnost	83%	52% - 98%
PPV	96%	86% - 99%
NPV	83%	52% - 98%

5.5. RS „gated“ SPECT u odnosu na DSE i dijagnostički značaj DSE za detekciju IBS

Tabela. br. 14. Poređenje RS „gated“ SPECT RS i DSE rezultata

		DSE		Ukupno	
		-	+		
RS „gated“ SPECT	-	N	9	2	11
		% od SPECT	82%	18%	100%
		% od DSE	75%	5%	20%
	+	N	2	42	44
		% od SPECT	7%	93%	100%
		% od DSE	25%	85%	80%
Ukupno	N	12	43	55	
	% od SPECT	22%	78%	100%	
	% od DSE	100%	100%	100%	

Dobutamin stres ehokardiografski test urađen je kod svih pacijenata. Jasno pozitivan nalaz imalo je 43 (68%) pacijenata, 12 (18%) pacijenata imalo je negativan rezultat testa, dok je 8 (13%) pacijenata imalo neodređen (ekvivokalan) nalaz. Kako nismo imali pacijente sa neodređenim nalazom RS SPECT PSM, u obzir smo uzeli jasno pozitivne i negativne nalaze DSE testiranja (ukupno 55 pacijenata) kako bi mogli procijeniti slaganje ovih metoda i izračunati senzitivnost, specifičnost, PPV i NPV DSE u odnosu na KA kao zlatni standard. Na osnovu Mc' Nemar testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između rezultata RS "gated" SPECT-a i DSE (p=1.000).

Kappa koeficijent slaganja ( $\kappa$ ) iznosio je 0.725 (IP 95%: 0.499-0.952; p<0.001), što ukazuje na statistički solidno slaganje ove dve metode.

Procenat slaganja bio je visok i iznosio je  $9+41/55=0.91$  odnosno 91%

Tabela br. 15. Poređenje DSE sa nalazom KA

		KA		Ukupno		
		-	+			
DSE	-	N	8	3	11	
		% od DSE	73%	27%	100%	
		% od KA	80.0%	7%	20 %	
	+	N	2	41	43	
			% od DSE	5 %	95%	100 %
			% od KA	20 %	93 %	79 %
Ukupno	N	10	45	55		
		% od DSE	18 %	82 %	100 %	
		% od KA	100 %	100%	100%	

Na osnovu Mc' Nemar testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između rezultata ove dvije metode (p=1.000).

Kappa=0.705; (95% IP: 0.463-0.947; p<0.001) odnosno slaganje je solidno i statistički je značajno.

Procenat slaganja iznosi  $(8+41)/55=0.89$  odnosno 89%.



Izračunata je i senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost DSE u odnosu na KA kao zlatni standard za detekciju IBS. Dobijene su visoke vrijednosti senzitivnosti i specifičnosti DSE kao dijagnostičke metode za detekciju IBS, koje se nisu bitno razlikovale u odnosu na RS “gated”SPECT, što ukazuje na komparabilnu i odličnu dijagnostičku tačnost obe metode.

Rezultati su prikazani u tabeli br. 16.

Tabela br. 16. Senzitivnost, specifičnost, PPV i NPV za DSE u odnosu na KA

		IP (95%)
Senzitivnost	93%	81% - 98%
Specifičnost	80%	44% - 97%
PPV	95%	84% - 99%
NPV	73%	39% - 94%

## 5.6. Prognostički značaj parametara RS “gated” SPECT

Tabela br. 17. Poređenje rezultata SPECT-a RS i RE između pacijenata sa i bez novih neželjenih srčanih događaja tokom 26±6 mjeseci praćenja

Parametar	Bez neželjenih srčanih događaja (n=39)	Sa neželjenim srčanim događajima (n=21)	p vrijednost
SSS rani	5.2±6.5	17.5±6.0	<0.001
SRS	2.5±4.4	9.5±6.2	<0.001
SDS	2.7±2.5	8.1±4.9	<0.001
EF rani post-stres (%)	64±10	54±8	<0.001
EF rest (%)	63±9	60±7	0.353
EDV rani post-stres (ml)	103±38	137±39	0.002
EDV rest (ml)	105±37	130±35	0.017
ESV rani post-stres (ml)	41±25	63±26	0.002
ESV rest (ml)	41±22	53±22	0.039
SSWMS rani	7.2±4.3	12.0±6.7	0.017
SRWMS	4.7±5.5	5.7±4.3	0.490

Informacija o razvoju novih srčanih događaja dobijena je od strane svakog pacijenta ponaosob. Utvrđeno je da se u ispitivanoj grupi pacijenata razvio ukupno 21 srčani događaj od interesa, uključujući 2 (3.2%) srčane smrti, 2 (3.2%) ne-fatalna infarkta miokarda, 1 (1.6%) hospitalizacija zbog akutnih koronarnih smetnji i 16 (25%) naknadnih revaskularizacija (5 (7.7%) pacijenata sa CABG, 11(17.5%) sa PCI). Detaljni rezultati SPECT-a kod pacijenata sa i bez neželjenih srčanih događaja predstavljeni su u tabeli br. 17.

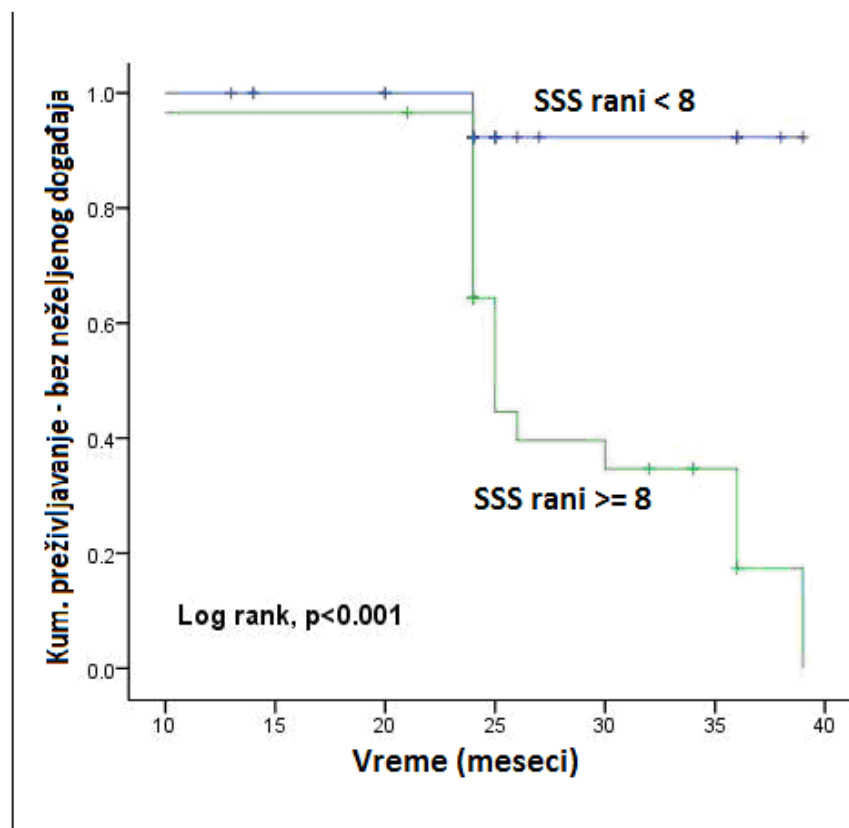
Tabela br.18. Varijable ranog post-stres SPECT-a i njihov značaj u predviđanju budućih srčanih događaja (Cox proporcionalna hazardna regresiona analiza)

	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	OR	95% IP	P	OR	95% IP	P
<b>EF rani stres &lt; EF rest (više od 5%)</b>	<b>15.2</b>	<b>3.1-74.7</b>	<b>0.001</b>	<b>11.2</b>	<b>1.4-88.6</b>	<b>0.022</b>
ESV rani stres > ESV rest	6.8	1.9-24.1	0.003	1.1	0.1-11.1	0.969
<b>EDV rani stres &gt; EDV rest</b>	<b>4.5</b>	<b>1.4-13.9</b>	<b>0.009</b>	<b>4.8</b>	<b>1.0-22.5</b>	<b>0.044</b>
SDS rani $\geq 6$	13.7	3.8-49.7	<0.001	3.1	0.5-20.2	0.235
<b>SSS rani <math>\geq 8</math></b>	<b>27.5</b>	<b>5.4-39.8</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>8.8</b>	<b>1.1-70.7</b>	<b>0.040</b>
SSWMS rani $\geq 8$	3.0	0.7-12.1	0.122	0.00	-	0.999
SDWMS rani $\geq 6$	7.0	1.7-27.7	0.006	1.5	-	0.999

OR- odds ratio; IP- interval povjerenja; p-vrijednost za logistički regresioni model

Šest RS parametara bili su značajno povezani sa razvojem novih kardijalnih događaja na osnovu univarijantne Cox proporcionalne hazardne regresione analize (Tabela br. 18). Tri od ovih šest parametara bila su značajna i nakon multivarijantne analize, i to:

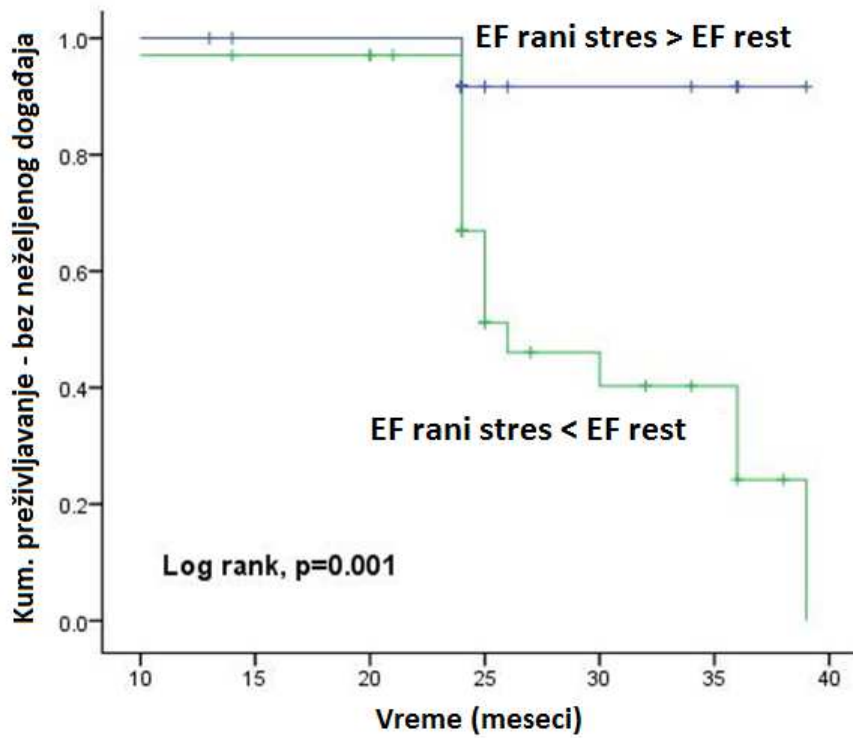
niža vrednost EF za > 5% nakon ranog stresa u odnosu na rest, više vrijednosti EDV nakon ranog stresa u odnosu na rest, i  $SSS \geq 8$ . Kao što pokazuju Kaplan-Mayers- ove krivulje (grafici br.11 i 12.), stopa preživljavanja bila je značajno veća kod pacijenata sa manje izraženim poremećajima perfuzije u toku ranog stresa ( $SSS < 8$ ) i višim vrijednostima EF nakon RS u odnosu na vrijednosti u mirovanju (log-rank test,  $p=0.001$  i  $p < 0.001$ ).



—	2	0	0	0	0	0	0	0
—	9	1	4	2	3	0	0	0

Broj rizičnih pacijanata

Grafik.br. 10. Kaplan Meier-ova krivulja kod pacijenata sa ozbiljnim post-stres poremećajima perfuzije u odnosu na pacijente sa lakim - umjerenim poremećajima perfuzije ( $SSS \geq 8$  vs.  $SSS \leq 8$ ).



—	2	0	0	0	0	0	0	0
—	6	4	3	2	2	2	0	0

Broj rizičnih pacijenata

Grafik br.11. Kaplan Meier-ova krivulja kod pacijenata sa nižom vrijednošću post-stres EF u odnosu na EF u restu u odnosu na pacijente sa višom vrijednošću post-stres EF u odnosu na rest.

## 6. DISKUSIJA

Naša studija o dijagnostičkoj i prognostičkoj vrijednosti RS „gated” SPECT  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI protokola ukazala je na neke nove rezultate. Prvenstveno, kvalitet slika koje su dobijene nakon RS protokola su sasvim prihvatljive za kliničku interpretaciju. Drugo, perfuzioni i funkcionalni parametri se bitno ne razlikuju između RS i SS protokola, iako su RS protokolom dobijeni prosječno niža EF i izraženiji poremećaji kontraktilnosti srčanih zidova u odnosu na SS protokol. Treće, RS parametri imaju visoku senzitivnost i specifičnost za otkrivanje značajne stenozе koronarnih krvnih sudova u poređenju sa koronarnom angiografijom kao zlatnim standardom.

Osim ovih novih rezultata, potvrdili smo i neke već dokazane činjenice. Tako smo pokazali da DSE, kao dijagnostički modalitet, ima visoku dijagnostičku tačnost za detekciju IBS posmatrano u odnosu na koronarnu angiografiju kao zlatni standard, kao i visok stepen slaganja sa RS “gated” SPECT protokolom kada je u pitanju njihov dijagnostički značaj u procjeni pacijenata sa suspektnom ili poznatom IBS.

Potvrdili smo da RS “gated” SPECT osim svoje dijagnostičke ima i jako značajnu prognostičku vrednost, slično kao i SS protokol. Pokazali smo da niža vrednost EF tokom stresa u odnosu na rest i ozbiljni reverzibilni poremećaji perfuzije predstavljaju značajne prediktore neželjenih srčanih događaja u budućnosti.<sup>81</sup>

### 6.1. Poređenje kvaliteta slika između RS i SS protokola

Generalno gledano, u prethodnim studijama kojima je procenjivan kvalitet slika između RS i SS protokola, dobijeni su neki suprotstavljeni (konfliktni) rezultati.

Poznato je da se  $^{99m}\text{Tc}$ -obilježeni radiofarmaci ( $^{99m}\text{Tc}$  MIBI i  $^{99m}\text{Tc}$  tetrafosmin) inicijalno nakupljaju u jetri, a potom izlučuju putem hepatobilijarnog trakta u duodenum. Odatle se aktivnost premješta u tanko crijevo, koje je pozicionirano u gornjem lijevom kvadrantu abdomena. Često dolazi do pojave refluksa u želudac, koji se nalazi u neposrednoj blizini donjeg zida LK srca. Ovakva sub-dijafragmalna aktivnost može stvoriti artefakte, a samim tim uticati na kvalitet slika dobijenih izvođenjem ranog post-stres imidžinga, što su potvrdile brojne studije. Uopšteno, kvalitet perfuzionih slika obrnuto je srazmjeran intenzitetu sub-

dijafragmalne aktivnosti.<sup>82-86</sup> Osim ovog, najvažnijeg, ograničavajućeg faktora, kvalitet slika zavisi i od veličine srca kao i od veličine perfuzionih defekata.<sup>87,88</sup>

Ranije studije su istraživale načine kojima bi se smanjio uticaj ekstrakardijalne aktivnosti na kvalitet slika. Većina tih radova bazirana je na proučavanju uticaja različitih vrsta hrane i lijekova, ali i vremena između aplikacije radiofarmaka i snimanja. Međutim, u velikom broju ovih istraživanja efekat vremena na kvalitet slika proučavan je u kombinaciji sa jednim ili više faktora u randomizovanim, slijepim trajalima sa više pod-grupa pacijenata, gdje sami pacijenti nisu predstavljali sopstvenu kontrolnu grupu.<sup>89-93</sup> Poznato je da primjena algoritma iterativne rekonstrukcije ili korekcija atenuacije mogu značajno smanjiti uticaj opisane pozadinske aktivnosti na donji zid srca, ali ih često nije moguće primijeniti.<sup>94</sup>

U našem istraživanju analizirali smo kvalitet slika dobijenim RS i SS protokolom tako što smo upoređivali H/L odnos između njih. Ustanovili smo da postoji viša sub-dijafragmalna aktivnost na slikama ranog post-stresa u odnosu na slike dobijene standardnim post-stres protokolom ( $0.46 \pm 0.09$  vs.  $0.50 \pm 0.09$ ;  $p < 0.001$ ). Međutim, ta razlika je, uprkos statističkoj značajnosti, bila mala i klinički beznačajna, zato što artefakti nisu uticali na kliničku interpretaciju i kvantitativnu procjenu rezultata.<sup>81</sup>

Ideja da se testira efekat vremena na sub-dijafragmalnu aktivnost datira još od 1996. god. kada su Matsunari i saradnici procjenjivali kvalitet slika između RS i SS protokola kod 13 zdravih volontera, i zaključili da je bolje sprovoditi odloženo snimanje, zbog prisustva značajnog nakupljanja u jetri i tehničkih artefakata koji su davali lažno pozitivne nalaze na donjem zidu srca. Nekoliko godina kasnije, Ferreira i saradnici došli su do sličnih zaključaka.<sup>95,96</sup>

Albuitahi i sar. su u nedavno izvedenoj studiji sa tetrafosminom pokazali da količina sub-dijafragmalne aktivnosti na ranom <sup>99m</sup>Tc-tetrafosmin skenu utiče na automatsko ocrtavanje granice donjeg zida što ima za posledicu nepouzdanu kvantifikaciju "gated" SPECT parametara. Ova grupa autora je saopštila da je kod čak 88% pacijenata došlo do opadanja sub-dijafragmalne aktivnosti na kasnim u odnosu na slike ranog post-stres imidžinga, te da se korišćenjem tetrafosmina dobija bolji kontrast između kardijalne i ekstrakardijalne aktivnosti ako se sprovodi odloženo snimanje, što je u suprotnosti sa našim rezultatima.<sup>97</sup>

S druge strane, u literaturi postoje podaci koji u potpunosti podržavaju naše rezultate. Bez obzira što nisu koristili korekciju atenuacije ni algoritam iterativne rekonstrukcije, Myoview grupa za optimizaciju imidžinga je u svojoj multicentričnoj studiji dokazala da je kvalitet ranih post-stres slika (nakon 15 min od davanja radiofarmaka) pogodan za interpretaciju i da promjene u sub-dijafragmalnoj aktivnosti nakon 15 i 60 min od i.v aplikacije radiofarmaka nisu bitnije uticale na gustinu nakupljenih impulsa u srcu. Kvalitet slika dobijen ranim  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin imidžingom se mogao porediti sa standardnim, odloženim skenom, što je u saglasnosti sa našim  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI rezultatima.<sup>57</sup>

Costo i sar. su iste godine utvrdili da je RS protokol izvođenja PSM sa tetrofosminom (nakon 10') u potpunosti reproducibilan i da obezbeđuje adekvatnu funkcionalnu procjenu LK.<sup>98</sup> U studiji koji su objavili Guernou i sar. korišten je  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, a snimanje izvođeno nakon 10' od aplikacije radiofarmaka. Saopšteni rezultati pokazuju da je RS protokol primjenljiv, jer obezbeđuje adekvatnu procjenu perfuzionih parametara u poređenju sa standardnim.<sup>99</sup>

U studiji Philippe i saradnika iz 2011 god. poređen je kvalitet slika, perfuzioni i funkcionalni parametri između  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin SPECT studija koje su izvođene nakon 5' i nakon 30' od fizičkog ili farmakološkog opterećenja. Kvalitet slika dobijen RS protokolom je bio dobar/odličan u 93% pacijenata i sličan kvalitetu slika dobijenim nakon 30' kod 96% pacijenata. Slično kao u našem radu, poređen je odnos H/L između dva protokola, a dobijeni rezultati se uprkos manjoj razlici, nisu statistički značajno razlikovali. Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima SSS, SSWS, ESV i EDV između ova dva protokola. Jedina statistički značajna razlika utvrđena je za vrijednosti EF koja je bila nešto viša u RS u odnosu na SS ( $P < 0.001$ ).<sup>100</sup>

Takođe, najnovija studija Pirich-a i koautora upoređivala je dijagnostičku tačnost između RS i SS protokola i kvalitet slika dobijenih nakon 15 i 45 min od i.v. aplikacije  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina. Slično našem istraživanju, utvrdili su da je ekstra-kardijalna aktivnost veća na slikama dobijenim RS u odnosu na SS (43% vs. 38%), ali ta razlika nije imala uticaj na dijagnostičku tačnost RS kod više od 95%. Ovom studijom je dokazana statistički značajna razlika između dva protokola za vrijednosti SSS koji je bio značajno viši u RS u odnosu na SS ( $6.4 \pm 6.3$  vs.  $5.6 \pm 6.1$ ,  $p = 0.009$ ), dok su vrednosti EF bile nešto niže u RS protokolu, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na SS ( $52 \pm 11\%$  vs.  $55 \pm 11\%$ ,  $p > 0.05$ ). Zaključili su da je izvođenje PSM sa ranom post-stres akvizicijom u potpunosti primjenljivo



u praksi i da se RS po dijagnostičkoj tačnosti ne razlikuje u odnosu na standardni protokol snimanja.<sup>101</sup>

Kada sve sumiramo, možemo reći da dosadašnji rezultati generalno ukazuju na to da kvalitet RS slika treba detaljno procijeniti prije dalje obrade i kliničke interpretacije.

## 6.2. . Poredjenje perfuzionih i funkcionalnih parametara između RS i SS protokola

Koristili smo nekoliko metoda za poredjenje globalnih parametara LK između RS i SS protokola. Uopšteno, dobijeni rezultati ukazuju na blisku povezanost između RS i SS parametara, izuzev za niže vrednosti post-stres EF u odnosu na rest na RS skenu ( $EF_{RS} - EF_{RE}$  vs.  $EF_{SS} - EF_{RE}$  ( $-0.3 \pm 7.3$  vs.  $1.3 \pm 7.3$ ,  $p=0.024$ ).<sup>81</sup> Kao što je već spomenuto, Albutuihi i sar. su nižu vrijednost EF na ranom tetrofosmin skenu objasnili većom sub-dijafragmalnom aktivnošću što je za posledicu imalo nepouzdanu automatsko ocrtavanje ivice donjeg zida.<sup>97</sup> Međutim, visoka interobserver i intraobserver varijabilnost saopštena za našu laboratoriju<sup>102</sup> i ručno korigovane ivice sa sigurnošću ukazuju da opadanje vrijednosti EF nakon stresa u odnosu na rest u našem radu ukazuje na „ošamućeni” miokard. Prema tome, možemo zaključiti da se kod pacijenata sa normalnom ili lako poremećenom funkcijom LK i intermedijarnim Duke Treadmill skorom „stunning” bolje detektovao na slikama RS protokola u odnosu na SS. Dodatno, pojava izraženijih poremećaja regionalne kontraktilnosti u RS u odnosu na SS u našoj studiji u skladu je sa prethodnim tvrdnjama da su poremećaji regionalne kontraktilnosti indukovani stresom visoko specifični za značajnu stenozu krvnih sudova srca i da ukazuju na nestabilan, ošamućeni miokard koji je pod rizikom.<sup>39,103,104</sup> Rezultati praćenja u našem radu potvrdili su ove tvrdnje, jer su pacijenti koji su imali dokazano prisustvo „stunning”-a na RS imali i veću stopu novih kardijalnih događaja. Rezultate slične našim, pronašli smo u nekoliko nedavno objavljenih studija.

U studiji koju su izveli Dostbil i saradnici, „gated” SPECT PSM izvođena je nakon 20' i nakon 40' od završetka fizičkog opterećenja pacijenata. Poređene su vrijednosti funkcionalnih parametara LK dobijene ranim i standardnim post-stres protokolom. Rezultati istraživanja nisu ukazali na stasistički značajnu razliku između vrednosti EF, EDV i ESV koje su dobijene ranom i standardnom akvizicijom ( $p > 0.05$ ), tako da je ova grupa autora pokazala da je izvođenje akvizicije unutar 20-40 min. nakon fizičkog opterećenja ne daje

različite rezultate za vrijednosti funkcionalnih parametara LK.<sup>105</sup> Skorašnja studija Barone R. i koautora poredila je vrijednosti funkcionalnih parametara LK (EF, ESV, EDV) u miru i nakon ranog post-stresa (12 min nakon fizičkog opterećenja) kod 1481 pacijenta sa suspektnom ili poznatom IBS. Zlatni standard za verifikaciju koronarne bolesti predstavljala je invazivna koronarografija. Kod pacijenata kod kojih IBS nije potvrđena i onih sa blažim ishemijskim promjenama nije postojala statistički značajna razlika u vrijednostima EF, ESV i EDV dobijenih u miru i nakon ranog post-stresa. Međutim, u grupi pacijenata sa umjerenim-ozbiljnim ishemijskim promjenama vrijednost EF je pokazala značajno opadanje nakon RS u odnosu na mir ( $55\pm 11$  vs.  $58\pm 11$ ,  $p < 0.001$ ), što ukazuje da rana SPECT akvizicija omogućava otkrivanje disfunkcije LK u ovoj grupi pacijenata. Takođe su ukazali da RS parametri obezbjeđuju dodatne informacije koje služe za usmjeravanje pacijenata na KA i procedure revaskularizacije.<sup>106</sup> Visoku senzitivnost RS parametara za detekciju IBS prijavili su Fallachi i koatori.<sup>107</sup>

Chen i koautori su ispitali povezanost između stresom indukovane ishemije i poremećaja kontraktilnosti LK koristeći <sup>201</sup>Tl. Zaključili su da je stresom indukovana ishemija povezana sa pojavom poremećaja u kontraktilnosti – tj. pojavom „stunning”-a u grupi pacijenata kod kojih je kasnije dokazana značajana stenoza koronarnih krvnih sudova. Pokazali su da je „stunning” u ovoj grupi pacijenata povezan sa stresom indukovanim opadanjem EF.<sup>108</sup> Slični rezultati dobijeni su i prethodnim istraživanjima ove grupe autora. Hung GU i saradnici su pokazali da je opadanje EF u toku farmakološkog opterećenja dipiridamolom u značajnoj korelaciji sa pojavom „stunning”-a i da predstavlja snažan indikator značajne stenozе koronarnih krvnih sudova.<sup>109,110</sup>

U radu koji su objavili Lee i sar. izvođenjem <sup>99m</sup>Tc-sestamibi PSM takođe su dokazani poremećaji kontraktilnosti indukovani ishemijom kod polovine pacijenata sa IBS.<sup>111</sup>

Prema tome, naši rezultati, u skladu sa podacima iz literature, ukazuju da RS protokol ima komparabilnu dijagnostičku vrednost sa SS protokolom i da se rezultati jednog i drugog mogu praktično naizmjenično koristiti. RS se pokazao senzitivnijim u odnosu na SS kada je u pitanju detekcija „stunninga”, pa možemo reći da su RS i SS protokoli međusobno komplementarni u neinvazivnoj dijagnostici IBS.

### 6.3. Dijagnostički značaj RS „gated“ SPECT za detekciju IBS u odnosu na KA

Kappa ( $\kappa$ ) koeficijent kojim je procijenjeno slaganje između rezultata RS i KA u našem istraživanju pokazao je visoku vrijednost i variranje u rasponu značajnog do gotovo savršenog poklapanja ( $\kappa$ ) = 0.793; (95% IP: 0.60 – 0.99,  $p < 0.001$ ).<sup>112</sup> Visoka senzitivnost i specifičnost rezultata RS protokola u odnosu na KA rezultate (96% i 83%)<sup>81</sup> u skladu je sa rezultatima meta – analize kojom je ispitivana dijagnostička tačnost SS „gated“ SPECT MIBI imidžinga za otkrivanje značajne stenoze.<sup>113</sup>

Postoji veliki broj podataka u literaturi koji podržavaju naše rezultate i ukazuju na veliki dijagnostički značaj „gated“ SPECT PSM.

Tako su Aboul-Enein i saradnici pokazali da je čak 80% pacijenata bez prethodno potvrđene IBS imalo perfuzione defekte i kasnije verifikovanu značajnu stenozu koronarnih arterija invazivnom koronarografijom.<sup>114</sup> Mossala i koatori saopštili su visoke vrednosti senzitivnosti, specifičnosti, i pozitivne prediktivne vrijednosti PSM u detekciji IBS koja je angiografski potvrđena i koje su iznosile: 88.5%, 71.4% i 94.3%.<sup>115</sup> Meta analizom koja se sastojala od 33 studije utvrđeno je da je senzitivnost PSM iznosila 87%, a specifičnost 73%.<sup>116</sup> Iako su u ranijim istraživanjima već referisali visoke vrednosti senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne prediktivne vrednosti i dijagnostičke tačnosti PSM, Fallachi i saradnici su posebno naglasili dijagnostički značaj RS protokola, ukazavši da je korelacija između nalaza koronarografije i “gated” SPECT PSM bila značajnija u RS nego u SS.<sup>117</sup>

2010 god. objavljeni su rezultati velike ekspertske analize neinvazivnih tehnika za dijagnostikovanje IBS. Cilj ove analize bio je da se utvrdi dijagnostička tačnost PSM u poređenju sa invazivnom koronarografijom. U skladu sa našim rezultatima, saopštene su visoke vrednosti senzitivnosti i specifičnosti PSM koje su iznosile 88% i 70% za studiju u kojoj je korišćen <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, a 84%, odnosno 71% za studije koje su koristile <sup>201</sup>Tl. Dijagnostička tačnost metode se nije bitno razlikovala u odnosu na izbor stres testa, a dobijeni rezultati su pokazali visoku senzitivnost i specifičnost metode u oba slučaja (86% i 68% za fizičko, odnosno 86% i 76% za farmakološko opterećenje).<sup>118</sup>

Nakazato i saradnici su ispitivali dijagnostičku tačnost PSM u odnosu na invazivnu koronarografiju i došli su do zaključka da postoji snažna, pozitivna korelacija dvije metode. Senzitivnost i specifičnost PSM iznosile su 94% i 86%.<sup>119</sup> Nešto ranije izvedeno istraživanje

saopštilo je takođe visoke vrijednosti i senzitivnosti i specifičnosti PSM koje su iznosile 85% i 65%.<sup>120</sup> ROBUST studijom su poređene tehničke i kliničke performanse tri radiofarmaka (<sup>99m</sup>Tc-setamibi, <sup>201</sup>Tl i <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin). Senzitivnost i specifičnost PSM se nije statistički razlikovala u odnosu na izbor radiofarmaka i iznosila je 91%, odnosno 87%. Poređenje se odnosilo na koronarografiju kao zlatni standard za dokazivanje značajne stenozе koronarnih arterija.<sup>121</sup> Multicentrična analiza koja se sastojala iz 79 studija, saopštila je da je senzitivnost PSM za detekciju koronarne bolesti u odnosu na invazivnu koronarografiju iznosila 86%, a specifičnost 74%.<sup>122</sup>

Slične rezultate našima objavili su i Han PP i sar. Njihovi rezultati ukazuju na visoku povezanost između nalaza PSM i invazivne koronarografije. Oni su pokazali da se nalazi koronarografije visoko statistički razlikuju između grupa pacijenata sa urednim i abnormalnim nalazom PSM, odnosno da je broj pacijenata sa angiografski potvrđenom značajnom stenozom koronarnih arterija značajno veći u grupi pacijenata sa SSS >4 (p<0.001).<sup>123</sup>

Posebno je interesantno i dokumentovano u literaturi da PSM ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost za detekciju IBS, što smo i mi dokazali u radu (NPV (RS) – 83%)<sup>81</sup>. Ovaj podatak ima poseban značaj, jer se na osnovu negativnog scintigrafskog nalaza može pouzdano isključiti potreba za daljim invazivnim procedurama.<sup>124,125</sup> Nallamothu i sar. su pokazali da je stopa pacijenata kod kojih je sprovedena revaskularizacija u okviru 3 mjeseca od scintigrafskog ispitivanja bila 36% kod pacijenata sa abnormalnim nalazom PSM u odnosu na 3% u grupi pacijenata sa normalnim nalazom.<sup>126</sup> I drugim studijama procjenjivana je povezanost između nalaza PSM i invazivne koronarografije i revaskularizacije. Zaključeno je da je na osnovu urednog PSM nalaza gotovo polovina pacijenata sa suspektom IBS mogla biti pošteđena nepotrebnih koronarografskih ispitivanja, dok je procedura revaskularizacije izbjegnuta kod petine pacijenata.<sup>127,128</sup> Na osnovu navedenog, nameće se zaključak da se dijagnostička tačnost RS i SS protokola u odnosu na KA kao zlatni standard za detekciju IBS, međusobno bitno ne razlikuje i da se rezultati jednog i drugog mogu koristiti u kliničkoj praksi.

#### 6.4. RS „gated” SPECT u odnosu na DSE i dijagnostički značaj DSE za detekciju IBS

Naše istraživanje je pokazalo da se rezultati RS „gated” SPECT PSM i DSE visoko i značajno poklapaju ( $\kappa$  koeficijent iznosio je 0.725, a procenat slaganja 91%). Osim ovoga, pokazali smo da stres EHO kao metoda za detekciju IBS pokazuje visoke vrijednosti senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV u odnosu na invazivnu koronarografiju kao zlatni standard (93%, 80%, 95%, 73%). Kada poredimo vrijednosti ranog post-stres protokola PSM u odnosu na DSE, a uzimajući koronarografiju kao zlatni standard, primjećujemo da obje metode imaju visoke i slične vrijednosti senzitivnosti i specifičnosti, koje se nisu bitno razlikovale (senzitivnost 96% vs. 93% i specifičnost 83% vs 80%).<sup>81</sup>

U nešto ranije izvedenoj studiji upoređivani su senzitivnost i specifičnost ova dva dijagnostička metoda u grupi pacijenata sa suspektom IBS i dokazanom aortnom stenozom. Slično našim rezultatima, obje metode su pokazale odličnu i u ovom slučaju identičnu senzitivnost koja je iznosila 85%, dok je specifičnost stres-EHO bila značajno viša u odnosu na PSM (96% vs. 76%,  $p < 0.001$ ).<sup>129</sup>

Visoka dijagnostička tačnost DSE pokazana je u mnogim prethodnim istraživanjima. Studija kojom je poređena dijagnostička tačnost ovog dijagnostičkog modaliteta u odnosu na PSM za otkrivanje koronarne bolesti kod hipertenzivnih pacijenata sa i bez ventrikularne hipertrofije, pokazala je da su senzitivnost, specifičnost i tačnost stres ehokardiografije i PSM iznosili 73%, 83% i 75% vs. 67%, 83% i 70%, ( $p > 0.5$ ), što je u skladu sa našim rezultatima.<sup>130</sup> Autorski rad Veranija MS je takođe pokazao da su i stres-EHO i PSM korisne metode za otkrivanje IBS kod pacijenata sa suspektom ili ustanovljenom IBS. Stres-EHO je imao nešto veću specifičnost, i nižu senzitivnost u odnosu na PSM, ali ova razlika nije bila statistički značajna ( $p > 0.05$ ).<sup>131</sup>

S druge strane, u većini literaturnih izvora navodi se značajno viša specifičnost DSE u odnosu na PSM, što nije pokazano našim istraživanjem.

Tako su Samuels i koautori pokazali visoku senzitivnost obje metode (92% za PSM i 85% za DSE, ), dok je specifičnost DSE bila 96% naspram 71% za PSM ( $p < 0.001$ ).<sup>132</sup>

Rezultati meta analize koju su izveli Geleijnse i sar. 2007 ukazuju na DSE i PSM imaju sličnu senzitivnost za detekciju ishemije (77% vs. 73%, ), ali i da je specifičnost DSE

kao metode značajno viša u odnosu na PSM (90% vs. 70%,  $p < 0.0001$ ). Slične rezultate pokazale su i druge ranije izvedene studije. <sup>133-135</sup> Conti i koautori su poredili dijagnostički značaj DSE i PSM kod pacijenata sa suspektnom IBS. DSE je pokazao višu dijagnostičku tačnost u odnosu na PSM, optimalnu specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrijednost (93% vs. 89%, 95% vs. 90% i 81% vs 67%).<sup>136</sup>

Odsustvo statistički značajne razlike kada je u pitanju specifičnost ove dvije metode u našoj studiji može se djelimično objasniti i činjenicom da smo u cilju određivanja senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV DSE kao dijagnostičke metode za detekciju IBS, u ovom dijelu istraživanja morali eliminisati 8 pacijenata sa ekvivokalnim nalazima DSE testiranja.

### 6.5. Prognostički značaj RS „gated” SPECT protokola

Jedna od najznačajnijih uloga “gated” SPECT PSM kao metode je svakako njen prognostički značaj, tj. procjena rizika za razvoj neželjenih kardijalnih događaja kod pacijenata sa suspektnom ili potvrđenom IBS.

Veliki broj literaturnih podataka ukazuje da pacijenti sa normalnim nalazom PSM imaju značajno manji broj neželjenih srčanih događaja u budućnosti u odnosu na pacijente sa abnormalnim PSM skenom. Tako su Brown i saradnici pokazali da je u grupi pacijenata sa urednom perfuzionom scintigrafijom miokarda godišnja incidenca neželjenih događaja iznosila  $< 1\%$ .<sup>137</sup> Nasuprot tome, dvije ranije izvedene, ali značajne studije koje su istraživale prognostički značaj PSM ukazale su da je stopa razvoja teških srčanih događaja kod pacijenata koji su imali abnormalan PSM nalaz iznosila 5-7%.<sup>138,139</sup> Prognostički značaj PSM metode potvrđen je i mnogim kasnije izvedenim studijama.<sup>140-149</sup>

Naša studija je potvrdila da su RS parametri, uključujući niže post-stres vrijednosti EF u odnosu na rest, veće post-stres vrijednosti EDV u odnosu na rest, i  $SSS \geq 8$ , značajni prediktori srčanih događaja u budućnosti. U skladu sa tim rezultatima, pokazali smo da je stopa preživljavanja bila značajno veća kod pacijenata sa manje izraženim poremećajima perfuzije u toku ranog stresa ( $SSS < 8$ ) i višim vrijednostima EF nakon RS u odnosu na vrijednosti u mirovanju.<sup>81</sup> Brojni literaturni podaci podržavaju naše rezultate.

Već je dokazano da funkcionalni parametri, dobijeni SS protokolom, kao što su značajno niže vrijednosti post-stres EF i ESV u odnosu na rest, povećavaju prognostički

značaj kliničkih i perfuzionih parametara u predviđanju srčane smrti i obezbjeđuju klinički korisnu informaciju.<sup>150</sup> Mclaughlin i saradnici su svojom studijom ukazali da su smanjena post-stres vrijednost EF uz povišene vrijednosti EDV i povećano preuzimanje <sup>201</sup>Tl u plućima značajni indikatori rizika u grupi pacijenata sa IBS. Takođe su naveli i povezanost između tranzitorne ishemijske dilatacije LK nastale usled subendokardijalne hipoperfuzije indukovane stresom i neželjenih sčanih događaja u budućnosti. Kod ovih pacijenata je ustanovljena veća incidenca dvosudovne i trosudovne bolesti srca i lošiji klinički ishod.<sup>151</sup>

Slične rezultate pokazala je studija Sharir i koautora kojom je post-stres opadanje EF prepoznato kao najbolji prediktor srčane smrti. Oni su pokazali su da su pacijenti sa smanjenom EF imali značajno veću stopu mortaliteta na godišnjem nivou u odnosu na pacijente sa normalnim vrednostima EF (9.2% u odnosu na <1%,  $p < 0.00001$ ).<sup>152</sup>

Poznato je da je rizik od nastanka neželjenih događaja veći ukoliko scintigrafski nalaz ukazuje na multiple perfuzione defekte, ako je defektima zahvaćeno više regiona koje snadbijevaju različite koronarne arterije i ako je ekstenzivnost perfuzionih defekta veća.<sup>153</sup>

U studiji kojom je procjenjivan rizik od srčane smrti kod pacijenata sa umjerenom do ozbiljnom sistolnom disfunkcijom LK i suspektom IBS, na osnovu viizuelne procjene i semikvantitativne analize utvrđeno je da je najznačajniji, nezavistan prediktor za pojavu srčane smrti bila upravo ekstenzivnost perfuzionih poremećaja. Pacijenti sa  $SSS > 8$  imali su dva puta veću vjerovatnoću da umru od srčane smrti u odnosu na grupu pacijenata kod koji je  $SSS \leq 8$ . Kumulativno petogodišnje preživljavanje u grupi sa  $SSS > 8$  iznosilo je 67.3% u odnosu 85.6% u grupi sa  $SSS \leq 8$  ( $p < 0.001$ ). Vrijednosti EF se nisu bitnije statistički razlikovale između ove dvije grupe pacijenata ( $30.8 \pm 7.4\%$  vs.  $30.4 \pm 7.6\%$ ,  $p > 0.05$ ).<sup>154</sup> Studija Candell- Riera i sar. objavljena 2009. god. ukazala je da je ishemija dokazana pomoću PSM nezavistan, snažan indikator srčane smrti. S druge strane, uredan nalaz PSM je uprkos kasnije dokazanoj značajnoj stenozu koronarnih arterija invazivnom koronarografijom, bio u snažnoj korelaciji sa odsustvom neželjenih kardijalnih događaja i dobrom prognozom.<sup>155</sup> Meta analiza koju su objavili Iskander i ostali pokazala je da je incidenca kardijalnih događaja kod pacijenata koji su imali izraženije poremećaje perfuzije na godišnjem nivou iznosila 7.4%, što potvrđuje tezu da je učestalost neželjenih kardijalnih događaja direktno proporcionalna veličini i ozbiljnosti perfuzionih defekata.<sup>156</sup>

U radu Gimelli i koatora pokazano je da PSM ima veliku dijagnostičku tačnost za otkrivanje ishemije i da je veličina perfuzionih defekata bila bolji prediktor neželjenih događaja u odnosu na EF.<sup>157</sup>

Koliko je PSM značajna u predviđanju neželjenih kardijalnih događaja, pokazale su studije koje su ukazale na izvjesne prednosti ove metode u odnosu na KA. Dvije decenije unazad pokazana je superiornost PSM u odnosu na KA kada je u pitanju stratifikacija rizika i prognostički značaj u grupi pacijenata sa suspektom IBS.<sup>158</sup>

Velika multicentrična studija iz 2009 godina proučavala je prognostički značaj više nezavisnih faktora rizika, uključujući pol, hipertenziju, dijabetes i hiperlipidemiju, kao i parametre PSM i koronarografije kao nezavisne varijable. Došli su do zaključka da su perfuzioni i funkcionalni parametri PSM, pored angiografskih rezultata bili najznačajniji prediktori srčane smrti, ne-fatalnog infarkta miokarda i ozbiljne srčane insuficijencije. Multivarijantna analiza je pokazala da su SDS i ESV bili najsnažniji nezavisni prediktori za pojavu navedenih događaja čija je prediktivna vrijednost bila veća u odnosu na invazivnu koronarografiju.<sup>159</sup>

U radu Miernik i koautora upoređivana je prognostička tačnost PSM u odnosu na KA kod pacijentkinja sa pozitivnom ergometrijom i suspektom IBS. Ova grupa autora je došla do zanimljivih rezultata koji su ukazali da PSM ima prognostičku tačnost za neželjene kardijalne događaje od 93.6% u odnosu na 89.7% za koronarografiju. Analiza preživljavanja pokazala je da je negativan nalaz PSM garantuje dobru prognozu u grupi pacijenata sa suspektom IBS (SE -100%, NPV-100%).<sup>160</sup> Slične rezultate objavili su Raziei i sar. koji su tokom jedne godine pratili klinički ishod i pojavu fatalnih i ne-fatalnih srčanih događaja kod 1047 pacijenata koji su imali suspektu IBS i uredan nalaz PSM. Stopa mortaliteta od infarkta miokarda iznosila je 0.19%, a ukupan procenat pacijenata kod koji su se pojavili srčani događaji iznosio je 1.25%. Ovom studijom je potvrđena visoka negativna prediktivna vrijednost naše metode i izvanredan prognostički značaj. Obzirom na nisku incidencu srčanih događaja u ovoj grupi pacijenata, ova grupa autora zaključila je da se nepotrebna invazivna dijagnostika može zaobići u najvećem broju pacijenata sa urednim nalazom PSM u toku godinu dana od ispitivanja.<sup>161</sup> Slične rezultate objavile su i drugi istraživači.<sup>162</sup>

Nasuprot tome, U WISE studiji je pokazano da uredan nalaz koronarografije ne mora ukazivati na dobru prognozu, naročito u ženskoj populaciji sa suspektom IBS, što dodatno potvrđuje izvanredan prognostički značaj PSM.<sup>163</sup>



## 6.6. Ograničenja studije

Ova studija je imala izvjesna ograničenja. Prvenstveno, nije bilo moguće izvršiti korekciju atenuacije na SPECT slikama u cilju da se smanje mogući artefakti. Drugo, regionalni poremećaji kontraktilnosti su vizuelno procjenjivani od strane dva iskusna specijalista nuklearne medicine. Iako nije savršen, mišljenja smo da je ovakav pristup prihvatljiviji u odnosu na dostupnu automatsku – kompjuterizovanu semi-kvantitativnu analizu. Međutim, primijenjen je dvodnevni stres-rest protokol po kome su aplikovane odvojene, visoke doze radiofarmaka (za razliku od jednodnevnog protokola po kome se daju niske doze radiofarmaka u stresu a visoke u restu), čime smo omogućili dobijanje visoko kvalitetnih slika na kojima je bilo moguće pouzdano procijeniti poremećaje u kontraktilnosti. Na kraju, broj novih srčanih događaja bio je prilično mali, zbog čega nismo mogli analizirati svaki pojedinačan srčani događaj (srčana smrt, infarkt miokarda, naknadna revaskularizacija) kao posleban klinički ishod.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Kvalitet slika dobijenih RS protokolom se značajno nije razlikovao u odnosu na SS protokol i u potpunosti je prihvatljiv za kliničku interpretaciju;
2. Funkcionalni i perfuzioni parametri RS „gated” SPECT mogu se porediti sa rezultatima standardnog protokola i na osnovu njih se može pouzdano dijagnostikovati suspektna ili verifikovana IBS;
3. Potencijalna prednost RS nad SS „gated” SPECT MIBI protokolom je bolje uočavanje „ošamućenog” miokarda zbog kraćeg vremena čekanja između testa opterećenja i SPECT snimanja;
4. RS i SS „gated” SPECT MIBI protokol se mogu posmatrati kao komplementarni jedan drugom u neinvazivnoj procjeni IBS;
5. RS protokol je pokazao visok procenat slaganja sa KA kao zlatnim standardnom i visoke vrijednosti senzitivnosti i specifičnosti za detekciju hemodinamski značajne stenoze koronarnih arterija (>70%);
6. DSE je takođe visoko senzitivnan i specifičan metod za detekciju IBS. Pokazali smo da RS „gated” SPECT i DSE imaju visok stepen slaganja kao različiti dijagnostički modaliteti za detekciju IBS;
7. Dokazali smo da RS „gated” SPECT protokol ima veliki značaj za predikciju neželjenih kardijalnih događaja, naročito u grupi pacijenata sa ozbiljnim poremećajima perfuzije u toku RS i nižim vrijednostima EF nakon RS u odnosu na rest;
8. Očekujemo da bi uvođenje RS „gated” SPECT protokola u rutinku primjenu omogućilo veći komfor tokom snimanja pacijentima sa suspektnom ili poznatom IBS, ali i bolji odnos efektivnost/troškovi kada su u pitanju kardiološko nuklearno-medicinske usluge.

## 8. LITERATURA

1. WORLD HEALTH ORGANISATION, The World Health Report 2003 - Shaping the future, Chapter 6: Neglected Global Epidemics: Three Growing Threats, WHO, Geneva 2003.
2. Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J.* 2004;148:7-15.
3. International Agency of Atomic Energy. Nuclear Cardiology: its role in cost-effective care, Chapter 2: Epidemiology of cardiovascular disease in developing countries. IAEA Human Health series N018, Vienna 2012.
4. Smanio PA, Watson DD, Sequalla DJ, Vinson EL, Smith WH, Beller GA. Value of gating of technetium-99m sestamibi single photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1687-1692.
5. Strauss HW, Miller DD, Wittry MD, Cerqueira MD, Garcia EV, Iskandrian AS, et al. Procedure guideline for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med Technol.* 2008;36:155-161.
6. Beller GA, Zaret BB. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;101:465-478.
7. Beller GA, Verani S. Clinical value of myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2003;10:529-542.
8. Amanullah AM. Diagnostic and prognostic value of myocardial perfusion in patients with known or suspected stable coronary artery disease. *Echocardiography.* 2000; 17:587-595.
9. Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:64-70.
10. Clarck AN, Beller GA. The present role of nuclear cardiology in clinical practice. *QJ Nucl Med Mol Imaging.* 2005;49:43-58.
11. Wilson PW, D'Agostino RB, Lew D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-1847.

12. Assmann G, Schulte H, Cullen P. New and classical risk factors – the Munster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res.* 1997;2:237-242.
13. FihnSD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology, Foundation-American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Intervention, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012;126(25):354-471.
14. Assman G, Cullen P, Shulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-years follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105:310-315.
15. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
16. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation.* 2003;107:149-158.
17. Brindis RG, Douglas RS, Hendel RC, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM, et al. ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI): a report of the American college of Cardiology Foundation Quality Strategic Directors Committee Appropriateness Criteria Working Group and the American Society of Nuclear Cardiology endorsed by the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1587-605.
18. American Society of Nuclear Cardiology, ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, *J Nucl Cardiol.* 2007;14:39-60.
19. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MT, Heindenreich PA, Henkin RE, Pellikka AA et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM. 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: a report of the American College of Cardiology

- Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine, *J Am Coll Cardiol*. 2009;119:561-587.
20. Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, Anagnostopoulos C, Bardiés M, Bax J, et al. EANM-ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:855-897.
  21. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS2013Multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2014;20(2):65-90.
  22. Kim C, Kwok Ys, Heagerty P, Redberg R. Pharmacological stress testing for coronary heart disease diagnosis: a meta analysis. *Am Heart J*. 2001;142:934-944.
  23. Henzlova MJ, Cerqueira MD, Mahmarian JJ, Yao SS. Quality Assurance Committee of the American Society of Nuclear Cardiology, Stress protocols and tracers, *J. Nucl. Cardiol*. 2006;13:80-90.
  24. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary article, a report of the American College of Cardiology-American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines), *Circulation*. 2002; 106:1883-1892.
  25. Iskandrian AE, Heo J, Kong B, Lyons E. Effect of exercise level on the ability of thallium-201 imaging in detecting coronary artery disease: Analysis of 461 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1989,14:1477-1486.
  26. Henzlova MJ, Cerqueira MD, Hansen CL, Taillefer R, Yao SS. ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(2):p331.

27. International Atomic Energy Agency. Nuclear Cardiology: Guidance and Recommendations for Implementation in Developing Countries, Chapter 3: Stress modalities and protocols for MPI. IAEA human health series, N023, Vienna 2012.
28. Mark DB, Shaw L, Harrell FE, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatient with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1991;325(12):849-853.
29. Stratmann HG, Tamesis BR, Younis LT, Wittry MD, Miller DD. Prognostic value of dipyridamole with technetium sestamibi myocardial tomography in patients with stable chest pain who are unable to exercise. *Am J Cardiol.* 1995;73:647-652.
30. Cramer MJ, Verzijlbergen JF, van der Wall EE, Vermeersch PH, Niemeyer MG, Zwinderman AH, et al. Comparison of adenosine and high dose dipyridamole both combined with low level exercise stress for 99mTc-MIBI SPECT myocardial perfusion imaging. *Nucl Med Commun.* 1995;17:97-104.
31. Lee TH, Bouther CA. Clinical practice, non-invasive test in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2001;344:1840-1845.
32. Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC, et al. Adenosine versus regadenosin comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: Results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *J Nucl Cardiol.* 2007;14:645-658.
33. Thomas GS, Tammelin BB, Schiffman GL, Marquez R, Rice DL, Milikien D, et al. Safety of regadenosin, a selective adenosine A2 receptor, in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind placebo – controlled trial (RegCOPD trial). *J Nucl Cardiol.* 2008;15:319-328.
34. Geleijnse ML, Elphendy A, Fioretti PM, Roelandt JR. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging. *J Am Coll. Cardiol.* 2000;36:2017-2027.
35. Beller GA, Bergmann SR. Myocardial perfusion imaging agents: SPECT and PET. *J Nucl Cardiol.* 2004;11(1):71-78.
36. Wachters FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, et al. Technetium-99 hexakis 2-methylisobutyl isontril: human biodistribution, dosimetry, safety and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med.* 1989;30(3):301-311.

37. Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Vansant JP, Nichols KJ, DePuey EG, et al. Left ventricular function and perfusion from gated SPECT perfusion images: An integrated method. *J Nucl Med.* 1999;40:650-659.
38. Abidov A, Germano G, Hachamovitch R, Berman DS. Gated SPECT in assessment of regional and global left ventricular function: Major tool of modern nuclear imaging. *J Nucl Cardiol.* 2006; 13: 261-279.
39. Sobic-Saranovic D, Pavlovic S, Beleslin B, Petrasinovic ZR, Kozarevic NDj, Todorovic-Tirnanic MV et al. Site of myocardial infarction and severity of perfusion abnormalities impact on post-stress left ventricular function in patients with single-vessel disease: gated single-photon emission computed tomography methoxyisobutylisonitrile study. *Nucl Med Commun.* 2009; 30:148–154.
40. Grozdic I, Sobic-Saranovic D, Pavlovic S, Artiko V, Petrasinovic Z, Jaksic E, et al, Usefulness of gated SPECT myocardial imaging in evaluation of patients with inferior myocardial infarction. *Ann Nucl Med.* 2011;7:494-500.
41. Lee KL, Pryor DB, Pieper KS, Harrell FE Jr, Califf RM, Mark DB, et al. The prognostic value of radionuclide angiography in medical treated patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1990;82:1705-1717.
42. Jones RH, Johnson SH, Bigelov C, Pieper KS, Coleman RE, Cobb FR, et al. Exercise radionuclide angiocardiology predicts cardiac death in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1991;84:152-158.
43. Pryor DB, Harrel FR, Lee KL, Rosati RA, Coleman RE, Cobb FR, et al. Prognostic indicators from radionuclide angiography in medicaly treated patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1984;53:18-22.
44. Petix NR, Sestini S, Marcucci G, Copola A, Arena A, Nassi F, et al. Can the reversible regional wall motion abnormalities on stress gated Tc-99m sestamibi SPECT predict a future cardiac event? *J Nucl Cardiol.* 2005;12:20-31.
45. Hachamovith R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and impact on subsequent patient menegment. *Circulation.* 1996;93:905-914.
46. Hachamovith R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico A, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death. *Cirulation.* 1998;97:553-543.

47. Homans DC, Sublett E, Dai XZ, Bache RJ. Persistence of regional left ventricular dysfunction after exercise-induced myocardial ischemia. *J Clin Invest.* 1986;77:66-73.
48. Ambrosio G, Betocchi S, Pace L, Losi MA, Perrone-Filardi P, Soricelli A et al. Prolonged impairment of regional contractile function after resolution of exercise-induced angina. Evidence of myocardial stunning in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1996;94:2455-2464.
49. Hung GU, Lee KW, Chen CP, Lin WY, Yang KT. Relationship of transient ischemic dilation in dipyridamole myocardial perfusion imaging and stress-induced changes of functional parameters evaluated by Tl-201 gated SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2005;12(3):268-275.
50. Johnson LL, Verdesca SA, Aude WY, Xavier RC, Nott LT, Campanella MW et al. Postischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on poststress gated sestamibi tomograms. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1641-1648.
51. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC, et al. Incremental prognostic value of post-stress ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 1999;100:1035-1042.
52. Travin MI, Heller GV, Johnson LL, Katten D, Ahlberg AW, Isasi CR et al. The prognostic value of ECG-gated SPECT imaging in patients undergoing stress Tc-99m sestamibi myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2004;11:253-262.
53. Toba M, Kumita S, Cho K, Ibuki C, Kumazaki T, Takano T, et al. Usefulness of gated myocardial perfusion SPECT imaging soon after exercise to identify post exercise stunning in patients with single-vessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2004; 11: 697-703.
54. Bavelaar-Croon CDL, America YGCJ, Atsma DE, Dibbets-Schneider P, Zwinderman AH, Stokkel MP, et al. Comparison of left ventricular function at rest and post-stress in patients with myocardial infarction: evaluation with gated SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2001; 8:10-18.
55. Ben-Haim S, Gips S, Merder A, Front A, Tamir A. Myocardial stunning demonstrated with rest and post-stress measurements of left ventricular function using dual-isotope gated myocardial perfusion SPECT. *Nucl Med Commun.* 2004;25:657-663.



56. Kloner RA, Allen J, Cox TA, Zheng Y, Ruiz CE. Stunned left ventricular myocardium after exercise treadmill testing in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1991;68:329-334.
57. Giorgetti A, Rossi M, Stanislao M, Valle G, Bertolaccini P, Maneschi A, et al. Feasibility and Diagnostic accuracy of gated SPECT early-imaging protocol: a multicenter study of the Myoview Imaging optimization group. *J Nucl Med.* 2007;48:1670-1657.
58. GE health care. Myoview Kit – Preparation of <sup>99m</sup>Tc tetrofosmin for injection. Princeton, NJ: GE health care; 2006.
59. Manka-Waluch A, Palmedo H, Reinhardt MJ, Joe AY, Manka C, Guhlke S, et al. Myocardial uptake characteristics of three <sup>99m</sup>Tc-labeled tracers for myocardial perfusion imaging one hour after rest injection. *Ann Nucl Med.* 2006;20:663-670.
60. Smart SC, Bhatia A, Hellman R, Stoiber T, Krasnow A, Collier BD, et al. Dobutamine/ atropine stress echocardiography and dipyridamole setamibi scintigraphy for the detection of coronary artery disease: limitation and concordance. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1265-1273.
61. Elhendy A, van Domburg RT, Roelandt JR, Geleijnse ML, Cornel JH, el-Said GM, et al. Accuracy of dopamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery stenosis in patients with myocardial infarction: the impact of extent and severity of left ventricular dysfunction. *Heart.* 1996;76:123-128.
62. Baudhin T, Marwick T, Melin J, Wijns W, D'Hondt AM, Detry JM. Diagnosis of coronary artery disease in elderly patients: safety and efficacy of dobutamine echocardiography. *Eur Heart J.* 1993;14:799-803.
63. Marwick T, Willemart B, D'Hondt AM, Baudhin T, Wijns W, Detry JM, et al. Selection of the optimal nonexercise stress for the evaluation of ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion. Comparison of dobutamine and adenosine using echocardiography and <sup>99m</sup>Tc-MIBI single photon emission computed tomography. *Circulation.* 1993;87:345-354.
64. Armstrong WF, Zoghbi WA. Stress echocardiography: Current methodology and clinical applications. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(1):739-747.65.
65. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Boersma E, Rahimtoola SH. Sensitivity, specificity and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol.* 2005;26:142-186.66.

66. Bart BA, Erlien DA, Heryog CA, Asinger RW. Marked differences between patients referred for stress echocardiography and myocardial perfusion imaging studies. *Am Heart J.* 2005;149(5):888-893.
67. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D et al. Stress echocardiography expert consensus statement. *Eur J Echocardiogr.* 2008;(9):415-437.
68. McNeill AJ, Fioretti PM, El-Said EM, Salustri A, Forster T, Raelandt JR. Enhanced sensitivity, for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol.* 1992;70:41-46.69.
69. Coma - Canella I. Changes in plasma potassium during the dobutamine stress test. *Int J Cardiol.* 1991;33:55-60.
70. Miloradovic VM, Popovic AD, Ostojic MC. Methodology and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography in assessment of ischemic heart disease. *Medicus,* 2002. 3(1):31-35.
71. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography – summary article: a report of the American College of Cardiology-American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the clinical application of echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:954-970.
72. Magri CJ, Xuereb RG. Stress echocardiography vs. nuclear stress imaging in clinical cardiology. *Br J Hosp Med.* 2012;73(6):324-331.
73. Judkins MP. Selective coronary angiography. A percutaneous transfemoral approach. *Radiology.* 1967,89:815-824.
74. Beaumon GJ, Vogel RA. Accuracy of individual and panel visual interpretation of coronary angiograms: implications for clinical decisions. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:108-113.
75. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines /Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation.* 1999;99:2345-2357.

76. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002. guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1366-1374.
77. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, Chambers CE, Chan PS, Dehmer GJ et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 Appropriate Use Criteria for Diagnostic Catheterization : A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(22):1995-2027.
78. Ficaro EP, Kritzman JN, Corbett JR. Development and clinical validation of normal Tc-99m sestamibi database: Comparison of 4D-MSPECT to CEQUAL. *J Nucl Med.* 1999; 40:125p.
79. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK et al. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration of Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;105:539–542.
80. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2:358-367.
81. Sobic Saranovic D, Bojic L, Petrasinovic Z, Grozdic-Milojevic IT, Pavlovic S, Artiko V, et al. Diagnostic and prognostic value of gated SPECT MIBI early post-stress imaging in patients with intermediate Duke treadmill score. *Clin Nucl Med.* 2013;38(10):784-789.

82. Rehm PK, Atkins FB, Ziessman HA, Green SE, Akin EA, Fox LM, et al. Frequency of extra-cardiac activity and its effect on 99mTc-MIBI cardiac SPET interpretation. *Nucl Med Commun.* 1996;17:851-856.
83. Hambye ASE, Delsarte P, Vervaet AM. Influence of different biokinetics of sestamibi and tetrofosmin on the interpretation of myocardial perfusion imaging in daily practice. *Nucl Med Commun.* 2007;28:383-390.
84. Middleton GW, Williams JH. Interference from duodeno-gastric reflux of 99mTc radiopharmaceuticals in SPET myocardial perfusion imaging. *Nucl Med Commun.* 1996;17:114-118.
85. Peace RA, Lloyd JJ. The effect of imaging time, radiopharmaceutical, full fat milk and water on interfering extra-cardiac activity in myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun.* 2005;26:17-24.
86. Acampa W, Cuocolo A, Sullo P, Varrone A, Nicolai E, Pace L, et al. Direct comparison of technetium 99m-sestamibi and technetium 99m-tetrofosmin cardiac single photon emission computed tomography in patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 1998;5:265–274.
87. Ficaro EP, Corbett JR. Technical considerations in quantifying myocardial perfusion and function. In: Heller GV, Mann A, Hendel RC. *Nuclear Cardiology: Technical applications.* New York, NY: Mc Grow-Hill Medical; 2008:167-186.
88. Lavender FM, Meades RT, Al-Nahhas A, Nijran KS. Factors affecting the measurement of left ventricular ejection fraction in myocardial perfusion imaging. *Nucl Med Commun.* 2009;30:350-355.
89. Boz A, Gungor F, Karaylacin B, Yildiz A. The effects of solid food in prevention of intestinal activity in 99m-Tc tetrofosmin myocardial perfusion scintigraphy. *J Nucl Cardiol.* 2003;10:161-167.
90. Hurwitz GA. Increased extra-cardiac background uptake on immediate and delayed post-stress images with 99Tc sestamibi: determinations, independence and significance of counts in lungs, abdomen and myocardium. *Clin Nucl Med.* 2000;21:887-895.
91. Iqbal SM, Khalil ME, Lone BA, Gorski R, Blum S, Heller EN. Simple techniques to reduce bowel activity in cardiac SPECT imaging. *Nucl Med Commun.* 2004;25:355-359.

92. Lyngholm AM, Pedersen BH, Petersen PJ. Randomized, single-blind, factorial design study of the interaction of food and time on intestinal activity in <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin stress myocardial perfusion scintigraphy. *Nucl Med Commun.* 2008;29:759-763.
93. Van-Dongen AJ, Rijk PP. Minimizing liver, bowel and gastric activity in myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med.* 2000;41:1315-1317.
94. Bateman TM, O'Keefe JH, Dong VM, Barnhart C, Ligon RW. Coronary angiographic rates after stress single-photon emission computed tomographic scintigraphy. *J Nucl Cardiol.* 1995;2:217-223.
95. Matsunari I, Tanishima Y, Taki J, Ono K, Nishide H, Fujino S, et al. Early and delayed technetium <sup>99m</sup> tetrofosmin myocardial SPECT compared in normal volunteers. *J Nucl Med.* 1996;37:1622-1626.
96. Ferreira M, Ferrer Antunes AI, Lima J. Fast ninety minute Tc-<sup>99m</sup>-tetrofosmin stress-rest imaging protocol: results on a small simple. *J Nucl Cardiol.* 1999;2:15-59.
97. Albutaihi I, Van der Veen L, Scholte A, Stokkel MP. The effect of early and late scanning on image quality and functional parameters in myocardial perfusion imaging. *Clin Nucl Med.* 2010;35:764-769.
98. Costo S, Hugentobler A, Parienti J, Bouvard G, Grollier G, Agostini D et al. Usefulness of early post-stress tetrofosmin gated SPECT in comparison with delayed imaging to detect myocardial perfusion damages. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:S224.
99. Guerno S, Manrique A, Benhabib H, F. Valette, A. Amaral, C. Joret, et al. Evaluation de la faisibilite de la tomographie myocardique precoce au sestamibi synchronisee a l' electrocardiogramme. *Med Nucl* 2007.31;647-655.
100. Philippe L, Merino B, Blaire T, Bailliez A, Casset-Senon D, Levy M, et al. Tetrofosmin early time gated post-stress single photon emission computed tomography imaging: feasibility and potential benefits. *J Nucl Cardiol.* 2011;18(1):62-72.
101. Pirich C, Keinrath P, Rettenbacher L, Rendl G, Holzmannhofer J, Hammerer M, et al. <sup>99m</sup>Tc tetrofosmin myocardial perfusion scintigraphy in CAD. Performance with early and standard delayed acquisition and fractional flow reserve. *Nuklearmedizin* 2014;53(3):111-116.

102. Beleslin B, Dobric M, Sobic-Saranovic D, Giga V, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, et al. Fractional flow reserve and myocardial viability as assessed by SPECT perfusion scintigraphy in patients with prior myocardial infarction. *J Nucl Cardiol.* 2010;17:817-824.
103. Emmett L, Iwanochko RM, Freeman MR, Barolet A, Lee DS, Husain M. Reversible regional wall motion abnormalities on exercise technetium-99m-gated cardiac single photon emission computed tomography predict high-grade angiographic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:991-998.
104. Wahba FFM, Bavelaar-Croon CDL, Bauer LHB, Zwinderman AH, Van Roosmalen RPM, Pauwels EKJ, et al. Detection of residual wall motion after sustained myocardial infarction by gated <sup>99m</sup>-tetrofosmin SPECT: a comparison with echocardiography. *Nucl Med Commun.* 2001;22:175-182.
105. Dotsbil Z, Elbey MA, Ariturk Z, Cil H, Tekbas E, Tasdemir B. Effect of imaging time on post stress left ventricular ejection fraction and volume measures by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Clin Exp Invest.* 2010;1(3):177-181.
106. Barone R, Pau FM, Menghini ML, Perino M, Scappaticci M, Ghilardi P, et al. Relevance of early post-stress variation in left ventricular function studied by gated-SPECT: evaluation in different clinical settings and relationship with angiography results. *Nucl Med Commun.* 2014;35(8):824-831.
107. Fallahi B, Beiki D, Gholamrezanezhad A, Mahmoudian B, Ansari Gilani K, Eftekhari M, et al. Single Tc99m sestamibi injection, double acquisition gated SPECT after stress and during low-dose dobutamin infusion: a new suggested protocol for evaluation of myocardial perfusion. *Int J Cardiovasc Imag.* 2008;24(8):825-835.
108. Chen CC, Shen TY, Chang MC, Hung GU, Chen WC, Kao CH, et al. Stress-induced myocardial ischemia is associated with early post stress left ventricular mechanical dyssynchrony as assessed by phase analysis of 201Tl gated SPECT myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1904-1909.
109. Hung GU, Chen CP, Yang KT. Incremental value of ischemic stunning on the detection of severe and extensive coronary artery disease in dipyridamole Tl-201 gated myocardial perfusion imaging. *Int J Cardiol.* 2005;105:110.

110. Hung GU, Lee KW, Chen CP, Yang KT, Lin WY. Worsening of left ventricular ejection fraction induced by dipyridamol on Tl-201 gated perfusion imaging predicts significant coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2006;13:225-232.
111. Lee DS, Yeo S, Chung JK, Lee MM, Lee MC. Transient prolonged stunning induced by dipyridamole and shown on 1- and 24 hours post-stress <sup>99m</sup>Tc-MIBI gated SPECT. *J Nucl Med.* 2000;41:27-35.
112. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33:159-174.
113. De Jong MC, Genders TSS, van Geuns RJ, Moelker A, Hunink MG. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systemic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2012; 22:1881-1895.
114. Aboul- Enein FA, Hayes SW, Matsumoto N, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Rest perfusion defects in patients with no history of myocardial infarction predict the presence of a critical coronary artery stenosis. *J Nucl Cardiol.* 2003;10:656-662.
115. Mossala SM, Tavakoli H, Gholamrezanezhad. A study of demographic and clinical features of patients referred to the nuclear medicine department of a military hospital for myocardial perfusion scintigraphy. *J Nucl Med.* 2009;17(1):34-40.
116. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclid imaging. Executive summary: a report of the American College of Cardiology-American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the clinical use of cardiac radionuclid imaging). *Circulation.* 2003;108:1404-1418.
117. Fallahi B, Haghigatafshar M, Farhoudi F, Salehi Y, Aghahosseini F. Comparative evaluation of the diagnostic accuracy of <sup>99m</sup>Tc-setamibi gated SPECT using five different sets of image acquisitions in stress and rest phases for the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;4(1):10-16.
118. Single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease. An evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2010;10(8):1-64.

119. Nakazato R, Tamarappoo B, Kang X, Wolak F, Kite S, Hayes W, et al. Quantitative upright – supine high speed SPECT myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: correlation with invasive coronary angiography. *J Nucl Med.* 2010;51(11):1724-1731.
120. Nishina H, Slomka PJ, Abidov A, Yoda S, Akincioglu C, Kang X, et al. Combined supine et prone quantitative myocardial perfusion SPECT: method development and clinical validation in patients with no known coronary artery disease. *J Nucl Med.* 2006;47:51-58
121. Kapur A, Latus KA, Davies G, Rhanju Dhawan, Sian Eastick, Peter Jarritt et al. A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice: the ROBUST study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29:1608-1616.
122. Underwood SR, Anagnostopoulos, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence based. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(2):261-291.
123. Han PP, Tian Y, Fanf M, Yang MF, Zhang XL, Shen R, et al. Impact myocardial perfusion imaging on in-hospital coronary angiography and revascularisation of patients with suspected coronary artery disease. *Chinese Medical Journal* 2011;124(11):1603-1609.
124. Marcassa C, Bax JJ, Bengel F, Hesse CL, Petersen E, Reyes R, et al. European Council of Nuclear Cardiology (ECNC); European Society of Cardiology Working Group 5 (Nuclear Cardiology and Cardiac CT); European Association of Nuclear Medicine Cardiovascular Committee. Clinical value, cost-effectiveness, and safety of myocardial perfusion scintigraphy: a position statement. *Eur Heart J.* 2008;29:557-563.
125. Miller TD, Hodge DO, Milavetz JJ, Gibbons R. A normal stress SPECT scan is an effective gatekeeper for coronary angiography. *J Nucl Cardiol.* 2007;14:187-93.
126. Nallamothe N, Pancholy SB, Lee KR, Heo J, Iskandrian AS. Impact of exercise single-photon emission computed tomographic thallium imaging on patient management and outcome. *J Nucl Cardiol.* 1995;2334-2338.
127. Sharples L, Hughes V, Crean A, Dyer M, Buxton M, Goldsmith K, et al. Cost-effectiveness of functional cardiac testing in the diagnosis and management of coronary artery disease: a randomised controlled trial. The CECAT trial. *Health Technol Asses.* 2007;11(49): iii-iv, ix-115.



128. Hoiland-Carlsen PF, Johanesen A, Christiansen HW, Vach W, Møldrup M, Bartram P, et al. Potential impact of myocardial perfusion scintigraphy as gatekeeper for invasive examination and treatment in patients with stable angina pectoris: observational study without post-test referral bias. *Eur Heart J*. 2006;27:29-34.
129. Patsilnakos SP, Kranidis AI, Antonelis IP, Filippatos G, Houssianakou IK, Zamanis NI, et al. Detection of coronary artery disease in patients with severe aortic stenosis with noninvasive methods. *Angiology*. 1999;50(4):309-317.
130. Elhendy A, Geleijnse ML, van Domburg RT, Bax JJ, Nierop PR, Beerens SA, et al. Comparison of dobutamine stress echocardiography and technetium-99m sestamibi single-photon emission tomography for the diagnosis of coronary artery disease in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 1998;25:69-78.
131. Verani MS. Stress myocardial perfusion imaging versus echocardiography for the diagnosis and risk stratification of patients with known or suspected coronary artery disease. *Semin Nucl Med*. 1999;29(4):319-329.
132. Samuels B, Kiat H, Friedman JD, Berman DS. Adenosine pharmacologic stress myocardial perfusion tomographic imaging in patients with significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:99-106.
133. Geleijnse ML, Krenning BJ, Soliman OI, Nemes A, Galema TW, ten Cate FJ. Dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in women. *Am J Cardiol*. 2007;99:714-717.
134. O'Keefe JH, Barnhart CS, Bateman TM. Comparison of stress echocardiography and stress myocardial perfusion scintigraphy for diagnosing coronary artery disease and assessing its severity. *Am J Cardiol*. 1995;75:25-35.
135. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;280:913-920.
136. Conti A, Sammiceli L, Gallini C, Costanzo EN, Antoniucci D, Barletta G. Assessment of patients with low-risk chest pain in the emergency department: Head-to-head comparison of exercise stress echocardiography and exercise myocardial SPECT. *Am Heart J*. 2005;149(5):894-901.
137. Brown KA, Atland E, Rowen M. Prognostic value of normal technetium-99m-sestamibi cardiac imaging. *J Nucl Med*. 1994;35:554-557.

138. Berman DS, Hachamovich, R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease; a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(3):639-647.
139. Miller TD, Christian TF, Hopfenspirger MR, Hodge DO, Gersh BJ, Gibbons RJ. Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic 99mTc sestamibi imaging predicts subsequent mortality. *Circulation.* 1995;92:334-337.
140. Soman P, Parsons A, Lahiri N, Lahiri A. The prognostic value of a normal Tc-99m sestamibi SPECT study in suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 1999;6(3):252-256.
141. Show LJ, Berman DS, Hendel RC, Alazraki N, Krawczynska E, Borges-Neto S, et al. Cardiovascular disease risk stratification with stress single-photon emission computed tomography technetium-99m tetrofosmin imaging in patients with the metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2006;97:1538-1544.
142. Shaw LJ, Hendel RC, Borges-Neto S, Lauer MS, Alazraki N, Burnette J, et al. Myoview Multicenter Registry. Prognostic value of normal exercise and adenosine (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4728 patients. *J Nucl Med.* 2003;44:134-139.
143. Thomas GS, Miyamoto MI, Morello AP, Majmundar H, Thomas JJ, Sampson CH, et al. Technetium 99m sestamibi myocardial perfusion imaging predicts clinical outcome in the community outpatient setting: the Nuclear Utility in the Community (NUC) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:213-223.
144. Boiten HJ, Van der Sijde JN, Ruitinga PR, Valkema R, Geleijnse ML, Sijbrands EJG, et al. Long-term prognostic value of exercise technetium -99m tetrofosmin myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol.* 2012;19:907-913.
145. Doukky R, Hayes K, Frogge N, Balakrishnan G, Dontaraju VS, Rangelet MO, et al. Impact of appropriate use on the prognostic value of single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Circulation.* 2013;128:1634-1644.

146. Elhendy A, Shinkel AF, Van Domburg RT, Bax JJ, Valkema R, Huurman A, et al. Prognostic value of exercise stress technetium 99m-terofosmin myocardial perfusion imaging in patients with normal baseline electrocardiograms. *Am J Cardiol.* 2006;98:585-590.
147. Shinkel AF, Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, Vourvouri EC, Bountiokos M, et al. Incremental value of exercise technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac events. *Am J Cardiol.* 2003;91:408-411.
148. Kaminek M, Myslivecek M, Skvarilova M, Husák V, Koranda P, Lang O. Prognostic value of myocardial perfusion tomographic imaging in patients after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Nucl Med.* 2000; 25:775-778.
149. Zhang X, Liu X, He ZX, Shi R, Yang M, Gao R, et al. Long-term prognostic value of exercise 99mTc-MIBI SPECT myocardial perfusion imaging in patients after percutaneous coronary intervention. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:655-662.
150. Carvalho PA, Aguiar PM, Grossman GB, Moraes JF, Baptista IS, Hirakata VN, et al. Prognostic implications of the difference between left ventricular ejection fractions after stress and at rest in addition to the quantification of myocardial perfusion abnormalities obtained with Gated SPECT. *Clin Nucl Med.* 2012;37:748-754
151. McLaughlin MG, Danias PG. Transient ischemic dilatation: a powerful diagnostic and prognostic finding on stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2002;9:663-667. Erratum in: *J Nucl Cardiol.* 2003;10(2):218.
152. Sharir T, Germano G, Kang X, Lewin HC, Miranda R, Cohen I, et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress induced ischemia and the poststress ejection fraction. *J Nucl Med.* 2001;42:831-837.
153. Georgoulas P, Valotassiou V, Tsougos I, Demakopoulos N. Myocardial perfusion SPECT imaging in patients after percutaneous coronary intervention. *Curr Cardiol Rev.* 2010; 2:98-103.
154. Ahlberg AW, Kazi FA, Azemi T, Katten DM, O'Sullivan DM, Papaioannou GI et al. Usefulness of stress gated technetium-99m single photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for the prediction of cardiac death in patients in patients with moderate to severe left ventricular systolic dysfunction and suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2012;109:26-30.

155. Candell-Riera J, Romero-Farina G, Aguade- Bruix S, Castell-Conesa J, de León G, García-Dorado D. Prognostic value of myocardial perfusion- gated SPECT in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol*. 2009;16:212-221.
156. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:57-62.
157. Gimelli A, Rossi G, Landi P, Marzullo P, Iervasi G, L'abbate A, et al. Stress-rest myocardial perfusion abnormalities by gated SPECT: still the best predictor of cardiac events in stable ischemic heart disease. *J Nucl Med*. 2009;50(4):546-553.
158. Pollock SG, Abbott RD, Boucher CA, Beller GA, Kaul S. Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease. *Circulation*. 1992;85:237-248.
159. Momose M, Nakajima K, Nishimura T. Prognostic significance of stress myocardial gated SPECT among Japanese patients referred for coronary angiography: A study of data from J-ACCESS database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:1369-1337.
160. Miernik S, Kazmierczak-Dziuk A, Kaminski G, Dziuk M. The prognostic value of myocardial perfusion scintigraphy compared to coronary angiography in women with positive stress test results. *Nucl Med Rev*. 2012;15(1):31-38.
161. Raziei G, Tavakoli A, Seifollahi A, Amoiei M, Javadi H, Assadi M. One - year prognosis of patients with normal myocardial perfusion imaging using technetium-99m sestamibi in suspected coronary artery disease: a single-center experience of 1047 patients. *Perfusion*. 2011;26(4):309-314.
162. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography. A meta analysis. *J Am Cardiol*. 2007;49:227-237.
163. Fox K, Garcia MAA, Ardisino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341-1381.

# LISTA KORIŠĆENIH SKRAĆENICA

ACC (American College of Cardiology) – Američki Koledž kardiologije

AHA (American Heart Association) - Američko udruženje za srce

CABG (Coronary Artery by-pass Grafting) – premoščavanje koronarnih arterija graftom

CCTA (coronary computed tomography angiography) - kompjuterizovana tomografska angiografija koronarnih arterija

Cx – cirkumfleksna koronarna arterija

DSE – dobutamin stres ehokardiografija

EDV – end-dijastolni volumen

EANM (European Association of Nuclear Medicine) – Evropsko udruženje za nuklearnu medicinu

EF – ejekciona frakcija

EKG - elektrokardiogram

ESC (European Society of Cardiology) – Evropsko udruženje za srce

ESV – end-dijastolni volumen

IBS – ishemijska bolest srca

IAEA (International Atomic Energy Agency) – Internacionalna agencija za atomsku energiju

IP – interval povjerenja

SPECT (Single Photon Emmission Computed Tomography) – jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija

KA - koronarna angiografija

LAD (left anterior descending artery) – lijeva prednja silazna arterija

LK – lijeva komora

MIBI (methoxy-isobutyl-isonitryl) – metoksi-izobutil-izonitril

NPV – negativna prediktivna vrijednost

OR – odds ratio

PCI (Percutaneous Coronary Intervention) – perkutana koronarna intervencija (ugradnja stenta)

PPV – pozitivna prediktivna vrijednost

PSM – perfuziona scintigrafija miokarda

PVC(s) –prematurne ventrikularne kontrakcije

RCA (right coronary artery) – desna koronarna arterija

RE – rest (mir)

RS – rani stres protokol

SDS („The summed difference scor“) – suma diferens skor (razlika sumiranih skorova između SSS i SRS)

SDWMS („The summed wall motion score“) – razlika sumiranih skorova kontraktilnosti između SSWMS i SRWMS

SRS („ The summed rest scor“) – suma rest skor (sumirani skor u miru)

SS – standardni stres protokol

SSS („The summed stress scor“) – suma stres skor (sumirani skor u opterećenju)

SRWMS („The rest wall motion scor“) – sumirani skor kontraktilnosti u miru

SSWMS („The summed wall motion scor“) – sumirani skor kontraktilnosti u opterećenju

# BIOGRAFIJA

Dr Ljiljana Bojić je rođena 3.11.1976. godine u Podgorici. Osnovno i srednje obrazovanje završila je kao učenik generacije i dobitnik diplome „Luča”. Medicinski fakultet u Beogradu završila je 2004. godine, sa srednjom ocjenom 9,23. Iste godine upisala je poslediplomske magistarske studije iz oblasti endokrinologije na Institutu za endokrinologiju i bolesti metabolizma Medicinskog fakultetu u Beogradu, kao stipendista Ministarstva nauke Crne Gore. Po završetku opšteg ljekarskog staža i kraćeg rada u opštoj praksi, 2006 godine započela je specijalizaciju iz nuklearne medicine za potrebe Kliničkog Centra Crne Gore u Podgorici, a specijalistički ispit je položila u julu 2010 godine u Beogradu, sa odličnim uspjehom. Magistarsku tezu pod nazivom „Analiza parametara lipidnog statusa u predijabetesu i dijabetes melitusu tip 2 i njihov uticaj na razvoj ishemijske bolesti srca” odbranila je u aprilu iste godine, takođe sa odličnim uspehom. Od jula 2010 godine zaposlena je na neodređeno vrijeme kao specijalista nuklearne medicine na Odjeljenju nuklearne medicine, Klinike za onkologiju i radioterapiju Kliničkog centra Crne Gore u Podgorici.

Završila je dvomjesečnu obuku za samostalan rad iz oblasti Ehosonografije vrata i abdomena, kod prof. dr Mirjane Perišić u Kliničkom centru Srbije.

Polaznik je više seminara Evropske škole nuklearne medicine, kao i nekoliko internacionalnih simpozijuma i regionalnih trening kurseva iz oblasti hibridnog imidžinga i nuklearne kardiologije (Vilnius 2012, IMIC – Beč, 2013; Novi Sad, 2012 и 2014; Sarajevo, 2014...).

Nacionalni je koordinator aktivnog projekta pri Ministarstvu nauke Crne Gore pod nazivom „**Strengthening SPECT/CT and PET/CT applications for diagnostics of chronic diseases**”, a koji se realizuje pod pokroviteljstvom Internacionalne agencije za atomsku energiju (IAEA).

Autor je i koautor u više stručnih radova i publikacija, koje prezentuje na domaćim i inostranim kongresima.



Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a: Lilijana Bojić

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Dijagnostički i prognostički značaj tomografske perfuzione scintigrafije miokarda u procjeni funkcije i perfuzije lijeve komore kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca“

- 
- 
- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
  - da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
  - da su rezultati korektno navedeni i
  - da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10.12.2014.

Lilijana Bojić

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Ljiljana Bojić

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada „Dijagnostički i prognostički značaj tomografske perfuzione scintigrafije miokarda u procjeni funkcije i perfuzije lijeve komore kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca“

---

Mentor: Prof. Dr Dragana Šobić - Šaranović

Potpisani: Ljiljana Bojić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 10.12.2014. god.

Potpis doktoranda

Ljiljana Bojić

Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**„Dijagnostički i prognostički značaj tomografske perfuzione scintigrafije miokarda u procjeni funkcije i perfuzije lijeve komore kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca“**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na polednjoj listi).

U Beogradu, 10.12.2014. god.

Potpis doktoranda

