

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

ANITA JUKIĆ

**Pokazatelji aritmogeneze u bolesnika sa stabilnom koronarnom
bolešću prije i nakon intervencijskog liječenja**

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2017.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

ANITA JUKIĆ

**Pokazatelji aritmogeneze u bolesnika sa stabilnom koronarnom
bolešću prije i nakon intervencijskog liječenja**

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2017.

Istraživanje je provedeno u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu pod mentorstvom prof. dr. sc. Damira Fabijanića.

Zahvaljujem se osoblju Klinike za bolesti srca i krvnih žila, napose osoblju Invazivnog i Neinvazivnog laboratorija, na pomoći pri provođenju istraživanja.

Osobitu zahvalnost iskazujem dipl. ing. Vesni Čapkun za statističku obradu i savjete prilikom iznošenja rezultata prikazanog istraživanja.

Prikazano istraživanje objavljeno je u obliku izvornog znanstvenog rada:

Jukić A, Carević V, Zekanović D, Stojanović-Stipić S, Runjić F, Ljubković M, Fabijanić D.
*Impact of Percutaneous Coronary Intervention on Exercise-Induced Repolarization Changes
in Patients With Stable Coronary Artery Disease.* Am J Cardiol 2015;116:853-7.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Patofiziologija koronarne bolesti srca	2
1.2.	Elektrofiziologija i elektrokardiografija	4
1.3.	Ishemija i aritmogeneza	9
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	22
3.	ISPITANICI I METODE	23
3.1.	Osobine ispitanika i kriteriji uključivanja	23
3.2.	Protokol istraživanja	24
3.3.	Postupci	27
3.4.	Statistička obrada podataka	33
4.	REZULTATI	35
4.1.	Prvi dio istraživanja	37
4.2.	Drugi dio istraživanja	42
4.3.	Zbirni prikaz promjena pokazatelja aritmogeneze tijekom opterećenja	48
5.	RASPRAVA	51
6.	OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA	57
7.	ZAKLJUČCI	59
8.	SAŽETAK	60
9.	SUMMARY	61
10.	LITERATURA	62
11.	ŽIVOTOPIS	73

Popis i tumačenje kratica:

ACE-I: inhibitori konvertaze angiotenzina (od engl. *angiotenzin convertase inhibitors*)

ARB: blokatori angiotenzinskih receptora (od engl. *angiotenzin receptor blockers*)

CxA: cirkumfleksna arterija (od engl. *circumflex artery*)

EKG: elektrokardiogram

ICD: implantibilni kardioverter defibrilator (od engl. *implantable cardioverter defibrillator*)

IVSd: interventrikulski septum u dijastoli (od engl. *interventricular septum in diastole*)

KBS: koronarna bolest srca

LAD: lijeva silazna koronarna arterija (od engl. *left anterior descending artery*)

LM: deblo lijeve koronarne arterije (od engl. *left main coronary artery*)

LVIDd: promjer lijevog ventrikula u dijastoli (od engl. *left ventricular diastolic diameter*)

LVM: masa lijevog vrtrikula (od engl. *left ventricular mass*)

LVPWd: stražnja stijenka lijevog ventrikula u dijastoli (od engl. *left ventricular posterior wall in diastole*)

MET: metabolički ekvivalent

NYHA: od engl. *New York Heart Association*

PCI: perkutana koronarna intervencija (od engl. *percutaneous coronary intervention*)

QTc interval: korigirani QT interval (od engl. *QT interval corrected*)

QTc disperzija: korigirana QT disperzija (od engl. *QT dispersion corrected*)

Tpe: od engl. *Tpeak to T end interval*

RCA: desna koronarna arterija (od engl. *right coronary artery*)

VT: ventrikulska tahikardija

VF: ventrikulska fibrilacija

1. UVOD

Koronarna bolest srca (KBS), uzrokovana aterosklerotskim promjenama na koronarnim arterijama, čini 50% pobola i 25% smrtnosti u razvijenim zemljama Zapada.¹ Više od 50% umrlih od KBS umre iznenadnom smrću, u podlozi koje su maligni poremećaji ritma: ventrikulska tahikardija (VT) i ventrikulska fibrilacija (VF). Štoviše, iznenadna srčana smrt uzrokovana malignim poremećajima ritma često je prva klinička prezentacija KBS.^{1,2}

U više od 90% iznenadno umrlih nalazi se KBS sa suženjem lumena koronarne arterije $\geq 75\%$. Gotovo 80% tih bolesnika ima promjene na ≥ 2 koronarne arterije; promjene se najčešće nalaze na prednjoj silaznoj koronarnoj arteriji, a najrjeđe na deblu lijeve koronarne arterije.²

Značajno smanjenje smrtnosti, uključujući i smanjenje učestalosti iznenadne srčane smrti uslijed malignih poremećaja srčanog ritma, koje je u koronarnih bolesnika zabilježeno tijekom posljednjih desetljeća, rezultat je bolje primjene konzervativnih i reperfuzijskih metoda liječenja.³⁻⁵

Primjena beta-blokatora, inhibitora konvertaze angiotenzina I (ACE-I), blokatora angiotenzinskih receptora (ARB), hipolipemika (napose statina), spironolaktona i antiagregacijskih sredstava (acetilsalicilna kiselina, tienopiridini), smanjuje aritmogeni potencijal srčanog mišića neposrednim ili posrednim učincima na procese funkcionalnog i strukturnog remodeliranja. U konačnici, primjena navedenih lijekova - unatoč nepostojanju neposrednih antiaritmičnih učinaka - prekidanjem ili usporavanjem nepoželjnog procesa remodeliranja doprinosi elektrofiziološkom stabiliziranju srčanog mišića.⁴

Unatoč pretpostavci da perkutana ili kirurška revaskularizacija, uspostavljanjem primjerene opskrbe krvlju u prethodno ishemijskom pogođenim područjima miokarda, rezultiraju električnim stabiliziranjem i smanjenjem aritmogenog potencijala, time i smanjenjem smrtnosti u bolesnika sa stabilnom KBS, rezultati do danas objavljenih metaanaliza su još uvijek proturječni.⁵⁻⁷

1.1. Patofiziologija KBS

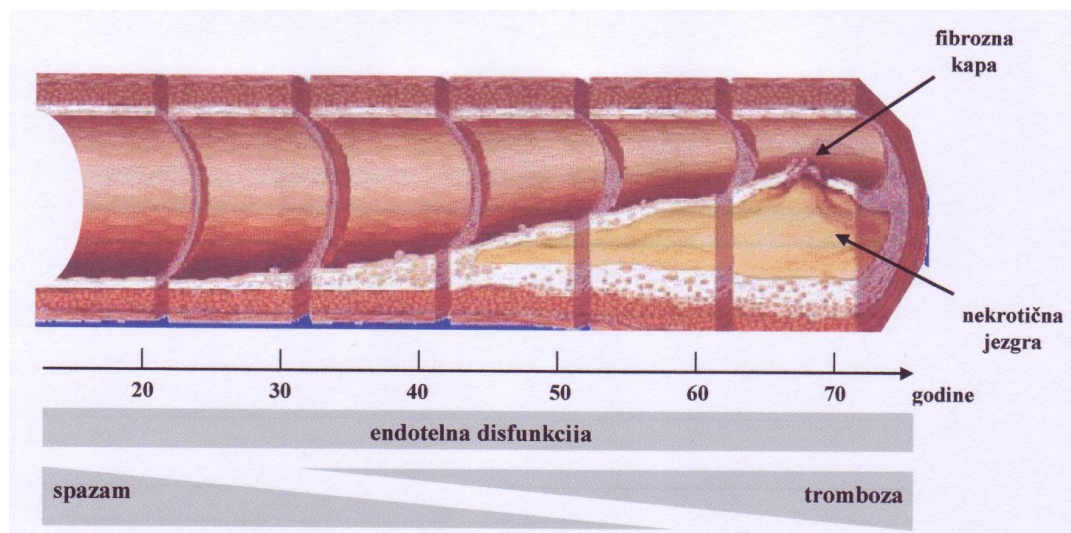
Razvoju koronarne ateroskleroze pogoduje međudjelovanje nepromjenjivih (genetskih) i promjenjivih (okolišnih) čimbenika rizika (tbl. 1).⁸⁻¹¹ Pod utjecajem navedenih čimbenika aterosklerotski proces, ovisno o genetskoj predispoziciji, započinje već u adolescenciji i

neprimjetno - asimptomatski - napreduje tijekom narednih desetljeća života do pojave aterosklerotskih plakova (ateroma), koji u različitom stupnju sužavaju lumen koronarne arterije.⁸⁻¹¹

Istodobna prisutnost većeg broja čimbenika, multiplicira rizik i ubrzava nastajanje značajnih suženja koronarnih arterija (sl. 1).⁸⁻¹¹

Tablica 1. Tradicionalni i novi čimbenici srčanožilnog rizika

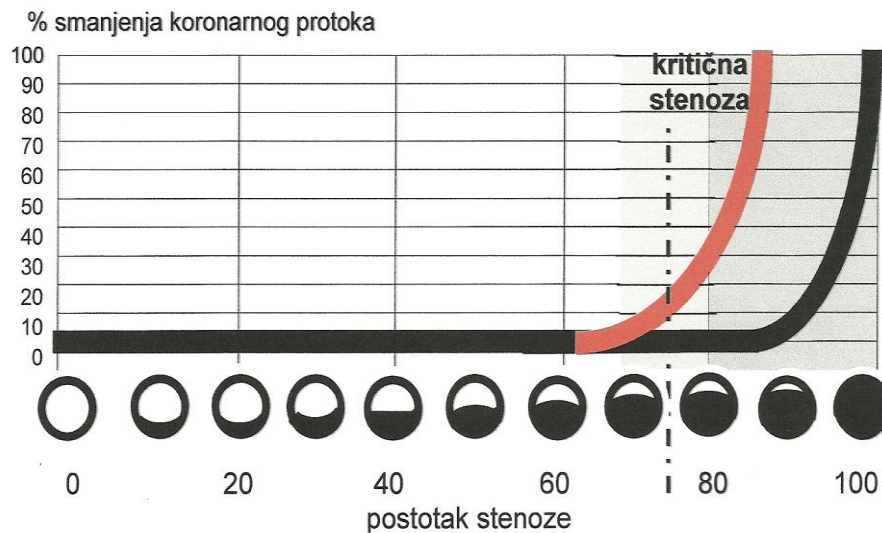
Tradicionalni čimbenici	Noviji čimbenici
- starenje	- oksidacija LDL-kolesterola
- muški spol	- aktivacija sustava renin-angiotenzin
- pozitivna obiteljska anamneza za koronarnu bolest	- hiperhomocisteinemija
- hiperlipidemija	- lipoprotein (a)
- pušenje	- fibrinogen
- arterijska hipertenzija	- faktor VII
- šećerna bolest	- von Willebrandov faktor
- pretilost	- inaktivator aktivatora plazminogena-1
	- poslijemenopauza
	- specifični genetski poremećaji
	- infekcija (<i>H. pylori</i> , <i>C. pneumoniae</i>)
	- C-reaktivni protein



Slika 1. Patofiziologija koronarne bolesti

Značajnom stenozom koronarne arterije smatra se suženje $\geq 50\%$.¹² Ipak, klinički manifestna - simptomatska - KBS nastaje kad se promjer koronarne arterije smanji za više od 70%.¹² U tom je slučaju preostali lumen koronarne arterije dostatan za opskrbu srčanog mišića samo u mirovanju. Povećana tjelesna aktivnost, prvenstveno povećanjem frekvencije srca, povećava

potražnju srčanog mišića za kisikom, što u slučaju hemodinamski značajnih suženja koronarnih arterija rezultira ishemijom i pojavom znakova i simptoma KBS (sl. 2).¹²



Slika 2. Postotak smanjenja koronarnog protoka u odnosu na stupanj smanjenja protočnog lumena koronarne arterije. Stupanj smanjenja protočnog lumena je obrnuto proporcionalan stupnju opterećenja u kojem se javljaju simptomi. Nasuprot suženju lumena od 70% (crvena crta), u kojem se smanjenje koronarnog protoka prokazuje tek tijekom intenzivne tjelesne aktivnosti, suženje $\geq 85\%$ (crna crta) prokazuje se već u minimalnim aktivnostima ili u mirovanju.

Dio kliničke prezentacije KBS su poremećaji srčanog ritma, među njima i maligni poremećaji ventrikulskog ritma - VT i VF - koji predstavljaju najčešće mehanizme iznenadne srčane smrti.^{1,2} Naime, maligni poremećaji srčanog ritma uzrok su smrti u $>80\%$ iznenadno umrlih bolesnika.^{1,2}

Unatoč spoznaji da je ishemija u opterećenju najčešći pokretač ventrikulskih aritmija u bolesnika s KBS, značenje opterećenjem izazvanih aritmija u predviđanju smrtnog ishoda koronarnih bolesnika je još uvijek dvojbeno.¹³ Dosadašnjim istraživanjima kao mogući mehanizam u nastajanju malignih aritmija u bolesnika s KBS istaknute su promjene u repolarizaciji srčanog mišića nastale tijekom ishemije.¹³⁻¹⁷ Pokazatelji nepostojanosti repolarizacije miokarda nastali tijekom tjelesnog opterećenja koronarnih bolesnika, odraz su aritmijske vulnerabilnosti srčanog mišića, a time, posredno, i visokog rizika iznenadne srčane smrti.¹³⁻¹⁶

1.2. Elektrofiziologija i elektrokardiografija

1.2.1. Transmembranski akcijski potencijal i elektrokardiogram

Elektrokardiogram (EKG) je neinvazivna, lako dostupna i jeftina pretraga primjenjiva u otkrivanju poremećaja srčanog ritma, ishemijske bolesti srca, hipertrofije klijetki i procjeni učinaka niza čimbenika, poput elektrolitskih i hormonskih poremećaja te toksičnih tvari/lijekova, na srce.^{18,19} EKG na površini tijela bilježi električnu aktivnost srca - promjenu potencijala električnog polja nastalog u srcu - koje djeluje kao središnji elektromotorni pokretač navedenih promjena.^{18,19}

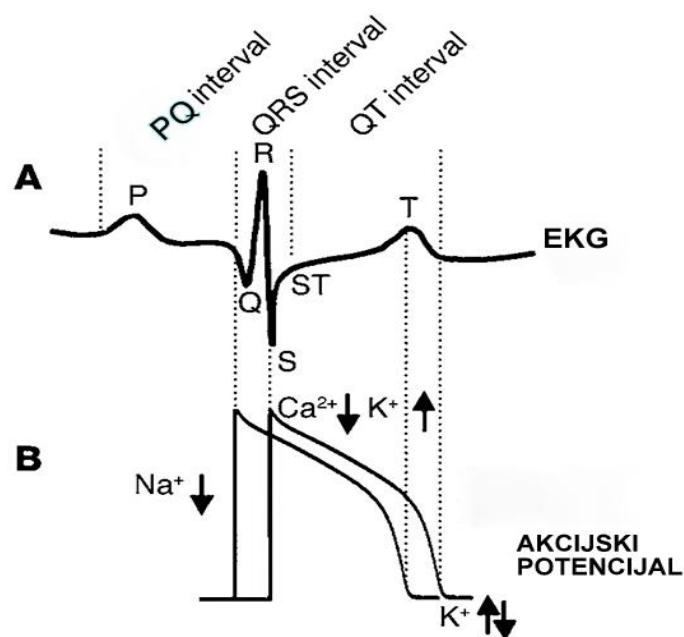
Anatomija i fiziologija specijaliziranog provodnog sustava i radne miškulatura srca određuju kako će se srce aktivirati. Tijekom normalnog srčanog ciklusa, električni podražaj nastaje u sinusnom čvoru, aktivira atrijske, prolazi kroz atrioventrikularni čvor i Hisov snop te konačno stiže u ventrikule. Električna aktivacija - depolarizacija - atrijska na EKG zapisu je prikazana P valom, a oporavak - repolarizacija - PQ intervalom. Depolarizacija ventrikula je prikazana QRS kompleksom, a repolarizacija s J (Osborn), T i U valovima.^{18,19}

QRS kompleks predstavlja zbroj prostornih modela aktivacije ventrikula. Podražaj ventrikula brzo se širi duž specijaliziranog His-Purkinjeovog provodnog sustava u endokard, što već za nekoliko milisekunda rezultira depolarizacijom najvećeg dijela površine endokarda oba ventrikula. Aktivacijska fronta se potom širi od endokarda do epikarda, započinjući u spojevima Purkinjeovih i mišićnih stanica, a zatim provođenjem sa stanice na stanicu kroz mišićni sloj ventrikula, do epikarda. Oporavak ventrikula se poput njegove aktivacije događa na geometrijski stereotipski način. Ipak, tijekom procesa oporavka nastaje razlika u vremenu oporavka, kako između pojedinih slojeva stijenke ventrikula, tako i između pojedinih područja lijevog i desnog ventrikula. Rezultat navedenog je karakteristična morfologija ST-T segmenta u EKG-u (sl. 3a).^{18,19}

Prolaz iona kroz staničnu membranu miocita je reguliran specifičnim ionskim kanalima koji proizvode cikličku depolarizaciju i repolarizaciju stanice nazvanu akcijski potencijal (sl. 3b). Akcijski potencijal radnog miocita počinje kad se stanica depolarizira iz svog dijastoličkog transmembranskog potencijala od -90 mV do potencijala od oko -50 mV. Kod ovog praga podražaja otvaraju se Na^+ kanali ovisni o naponu, što rezultira brzom depolarizacijom koju posreduje utok Na^+ niz strmim koncentracijski gradijent. Brzi Na^+ kanali se potom inaktiviraju te prestaje utok Na^+ , no otvaraju se drugi ionski kanali ovisni o vremenu i naponu,

omogućavajući Ca^{2+} da ulazi kroz spore Ca^{2+} kanale (depolarizirajući događaj) i K^+ da izlazi kroz K^+ kanale (repolarizirajući događaj).^{18,19}

U početku su ova dva procesa usklađena i održavaju pozitivni transmembranski potencijal, produljujući fazu platoa akcijskog potencijala. Tijekom ove faze, Ca^{2+} koji ulazi u stanicu je odgovoran za elektromehaničko spajanje i kontrakciju miocita (depolarizacija). Nakon nekog vremena, utok Ca^{2+} prestaje i izlaz K^+ se povećava, uzrokujući brzu repolarizaciju stanice do razine transmembranskog potencijala u mirovanju od -90 mV . Istodobno uklanjanje Ca^{2+} iz citosola deaktivira kontraktilne proteine, a srčani se mišić relaksira.^{18,19}



Slika 3. Vremenski odnosi akcijskog potencijala i otklona u EKG. (A) Otkloni i intervali normalnog EKG. (B) Shematski prikaz akcijskog potencijala ventrikula i njegovih glavnih ionskih struja. Strelica usmjerena dolje prikazuje ulaz iona u stanicu, a gore, izlaz iona iz stanice.

Dok je depolarizirana, stanica je otporna (refraktorna) na daljnje depolarizirajuće događaje. U početnoj fazi repolarizacije ponovna depolarizacija nije moguća (apsolutni refraktorni period); u završnoj fazi (još uvijek nepotpune) repolarizacije, moguća je nova depolarizacija (relativni refraktorni period), no takva je depolarizacija znatno sporija od normalnog elektrofiziološkog procesa.¹⁸⁻²⁰

Većinu malignih ventrikulskih aritmija uzrokuje kružni mehanizam (engl. *reentry*), neke nastaju zbog pojačanog normalnog automatizma ili uslijed poremećenog automatizma.²⁰

Kružno širenje impulsa kroz 2 međusobno povezana puta s različitim svojstvima provođenja i refraktornim periodima najčešće je potaknuto prijevremenim otkucajem. U normalnim uvjetima kruženje impulsa sprečava refraktornost tkiva nakon podražaja.²⁰

Tri stanja pogoduju nastajanju kružnog mehanizma:

- skraćivanje perioda refraktornosti tkiva (npr. simpatičkim podraživanjem)
- produživanje provodnog puta (npr. zbog hipertrofije ili abnormalnih provodnih putova)
- usporavanje provođenja impulsa (npr. uslijed ishemije).²⁰

1.2.2. Heterogenost repolarizacije

Temeljna i klinička istraživanja električne aktivnosti u stijenci ventrikula, provedena tijekom protekla dva desetljeća, značajno su unaprijedila spoznaje o ionskim i staničnim promjenama koje nastaju tijekom repolarizacije klijetki i njihovom kliničkom značenju.

Istraživanja stanične osnove T vala su započela prije više od stoljeća, u vrijeme kad je tehnika EKG snimanja bila u začetcima i nastavila su se tijekom cijelog 20. stoljeća.²¹⁻²⁷ Sukladno biofizičkim principima EKG snimanja da svi EKG otkloni zabilježeni na površini tijela odražavaju voltažne razlike (gradijente) unutar srca, pokazano je da je pozitivan T val, čiji je polaritet jednak polaritetu QRS kompleksa, odraz voltažnog gradijenta koji nastaje tijekom repolarizacije ventrikula.²⁵⁻²⁷ Pritom, podudarnost polariteta QRS kompleksa i T vala upućuje da se valovi depolarizacije i repolarizacije ventrikula šire u suprotnim smjerovima. Dakle, da bi se u EKG zabilježili QRS i T otkloni jednakog polariteta, regije ventrikula koje su se prve depolarizirale moraju se posljednje repolarizirati.²⁵⁻²⁷

Cohen i sur. su 1976. g pokazali različito trajanje akcijskog potencijala u vršku i bazi lijevog ventrikula ovce, sugerirajući da je za pozitivnost T vala odgovoran voltažni gradijent između ovih dijelova ventrikula, prostorni, apiko-bazalni gradijent.²³ Ipak, kasnijim istraživanjima je pokazano da značajna voltažna razlika između vrška i baze srca ne postoji ako se mjerne elektrode postave u iste slojeve stijenke.²⁷ Moguće je, stoga, da je razlika u trajanju akcijskog potencijala, odnosno voltažni gradijent između apeksa i baze srca, zabilježena u istraživanju Cohena i sur. predstavljala razliku vrijednosti akcijskih potencijala izmjerenih u epikardu apeksa i endokardu baze srca.²³

Drugo tumačenje podudarnosti polariteta QRS kompleksa i T vala je mogućnost da je u normalnim uvjetima električna repolarizacija ventrikula suprotna njegovoj depolarizaciji, što za posljedicu ima transmuralni voltažni gradijent.²⁵⁻²⁷ Istraživanjem provedenim u ranim osamdesetim godinama prošlog stoljeća, Higuchi i Nakaya su pokazali učinak repolarizacije pojedinih dijelova stijenke ventrikula na polaritet T vala.²⁶ U tom je istraživanju hlađenje površine epikarda kunića rezultiralo duljim akcijskim potencijalom u epikardu i negativnim EKG zapisom T vala. Suprotno tomu, zagrijavanje epikarda je uzrokovalo skraćenje akcijskog potencijala u epikardu i zapisom pozitivnog T vala. Istraživanje je uputilo na zaključak da za pozitivan polaritet T vala akcijski potencijal u endokardu mora biti duži za najmanje 40-60 ms od akcijskog potencijala u epikardu.²⁶

1.2.3. M stanice

Ionska i stanična osnova transmuralnog gradijenta dokazana je početkom devedesetih godina prošlog stoljeća, pronalaskom nove skupine stanica u lijevom ventriklu kunića. Ove je stanice, naknadno nazvane M (Moe, engl. *midmyocardial*, Masonic) stanice, otkrio tim istraživača pod vodstvom C. Antzelevitcha.^{28,31}

M stanice su smještene u lijevom ventriklu, duboko u subendokardijalnom sloju.²⁸⁻³¹ Histološki su slične stanicama epikarda i endokarda, a elektrofiziološki i farmakološki one su hibrid Purkinjeovih stanica i stanica ventrikula.²⁸

Kao i Purkinjeova vlakna, M stanice na primjenu blokatora brzo-aktivirajućih ispravljčkih K⁺ kanala (*IKr*), reagiraju izrazitim produljenjem akcijskog potencijala i nastajanjem rane naknadne depolarizacije; ove se promjene značajno rjeđe događaju u stanicama epikarda i endokarda. Jednako tako, i u Purkinjeovim vlaknima i u M stanicama, tvari koje povećavaju izvanstaničnu ili staničnu razinu Ca²⁺ rezultirat će odgođenom naknadnom depolarizacijom. Moguće je da upravo ovim mehanizmima M stanice sudjeluju u nastajanju poremećaja srčanog ritma.^{28,31}

Dakle, epikardijalne, endokardijalne i M stanice se primarno razlikuju po repolarizacijskim svojstvima. Obilježje M stanica je da se - prilikom smanjenja srčane frekvencije ili primjene lijekova koji produljuju akcijski potencijal - njihov akcijski potencijal produljuje nesrazmjerno produljenju akcijskog potencijala u stanicama epikarda i endokarda, što je

temelj za nastajanje abnormalnih ventrikularnih repolarizacija, poput onih u sindromu dugog QT.²⁷

Raspodjela M stanica unutar stijenke ventrikula je istražena detaljno na lijevom ventrikulu kunića. Iako se ove stanice nalaze posvuda u stijenci lijevog ventrikula, M stanice s najdužim akcijskim potencijalom (u temeljnom ciklusu dužina akcijskog potencijala im je ≥ 2000 ms) su najčešće smještene u dubokom subendokardnom sloju i sredini mišićnog sloja prednje stijenke lijeve te stijenci izlaznog trakta desne klijetke.³² M stanice se, također, nalaze u dubljim slojevima endokarda, uključujući papilarne mišiće, trabekule i interventrikulski septum.^{32,33} Sukladno tomu, Sicouri i sur. su pokazali da je heterogenost repolarizacije u interventrikulskom septuma kunića veća nego u slobodnoj stijenci lijevog ventrikula.³³

Stanice s osobinama M stanica nađene su u stijenci ventrikula niza životinjskih vrsta, uključujući kunića, psa, zamorca, zeca i svinje.^{28,33-37} Još je uvijek nedovoljan broj istraživanja kojim je potvrđeno njihovo postojanje u srcu čovjeka.^{29,37,38} Drouin i sur. su, mjerenjima pomoću mikroelektroda postavljenim na isječcima tkiva zdravog ljudskog srca, prvi pokazali postojanje M stanica u ljudi.²⁹ Podudarni su rezultati Li i sur. koji su određivanjem osobina stanica prethodno enzimatski izdvojenih iz zdravog i strukturno izmijenjenog ljudskog srca identificirali stanice s osobinama M stanica.³⁸ Opthof i sur. su, u istraživanju *in vivo*, primjenom unipolarne poniruće elektrode, pokušali *mapirati* transmuralne razlike repolarizacije u ljudskom srcu no, pritom, nisu potvrdili postojanje M stanica niti transmuralnu disperziju repolarizacije.³⁹

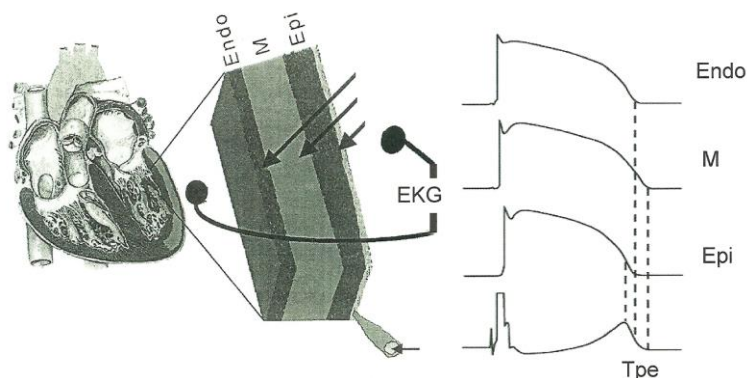
1.2.4. Odnos stanične transmembranske aktivnosti i EKG zapisa

U normalnim uvjetima struktura koja se prva repolarizira posljednja se depolarizira. Rana repolarizacija epikarda određuje jednak polaritet T vala i prethodećeg QRS kompleksa.³¹ Početak T vala je zbog postupnosti njegovog nastajanja često teško odrediv; uzrok je brži pad nagiba platoa ili 2. faze akcijskog potencijala u stanicama epikarda praćen stvaranjem transmuralnog voltažnog gradijenta. Gradijent se povećava postupno, usporedno s nastavkom repolarizacije stanica epikarda i dostiže maksimum u trenutku njegove potpune repolarizacije. Točka potpune repolarizacije epikarda odgovara vršku T vala.³⁰

Nedugo nakon epikarda, plato akcijskog potencijala se događa i u stanicama endokarda zbog čega između endokarda i M regije nastaje voltažni gradijent smjera suprotnog voltažnom gradijentu nastalom između M regije i epikarda.³⁰ U normalnim okolnostima, struja između M

regije i epikarda jača je od struje nastale između M regije i endokarda, što rezultira ispisom početnog kraka T vala prema gore. Nakon potpune repolarizacije epikarda, nastavak repolarizacije endokarda uzrokuje progresivno veći voltažni gradijent između endokarda i M regije, što na EKG zapisu odgovara početku silaznog kraka pozitivnog T vala. Posljednje se repolariziraju M stanice, a njihova repolarizacija je u EKG predstavljena završnim segmentom T vala. Završetak T vala označava potpunu repolarizaciju M regije (sl.4).³⁰

Stoga, vremenski interval između vrška i završetka T vala predstavlja najveću razliku trajanja završne repolarizacije - disperziju repolarizacije - kroz stijenku ventrikula (transmuralna disperzija repolarizacije).³⁰



Slika 4. Simultani zapis akcijskog potencijala 3 vrste miokardijalnih stanica i pripadajućeg pseudo-EKG zapisa (bilježi se elektrodama postavljenim na isječak stijenke ventrikula).

Završna repolarizacija epikardijalnih stanica podudarna je s EKG zapisom vrška T vala, a završetak repolarizacije M stanica s krajem T vala. Tpe (engl. *T peak – T end*) interval predstavlja razliku trajanja akcijskih potencijala pojedinih stanica i usko korelira s transmuralnom disperzijom repolarizacije.

1.3. Ishemija i aritmogeneza

1.3.1. Biokemijski čimbenici

Akutna ishemija miokarda je povezana sa značajnim izvanstaničnim i unutarstaničnim ionskim i metaboličkim promjenama miokarda. Izvanstanične promjene uključuju: porast

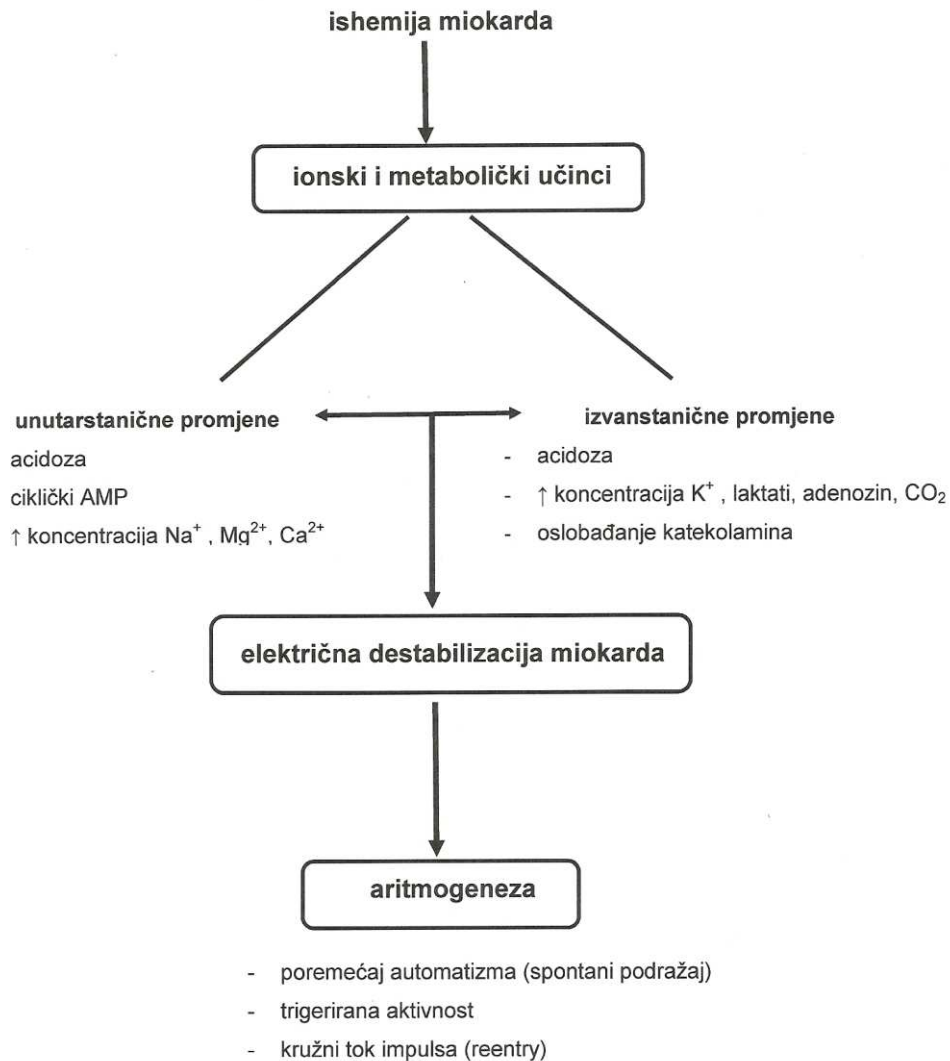
koncentracije kalija, lizofosfoglicerida i adenzina, povećano stvaranje laktata i ugljičnog dioksida, acidozu i otpuštanje katekolamina. Usporedne unutarstanične promjene uključuju: acidozu, porast cikličnog adenzin monofofata (cAMP) te povećanje koncentracije iona kalcija, magnezija i natrija.^{40,41}

Navedene biokemijske i metaboličke promjene utječu na funkciju ulaznih i izlaznih transmembranskih ionskih kanala, uzrokujući značajne promjene odrednica membranskog i akcijskog potencijala miocita u mirovanju.^{40,41}

Pod utjecajem ishemije mogu nastati promjene poput depolarizacije membranskog potencijala u mirovanju, smanjene brzine ulaženja iona u stanicu, usporenog provođenja impulsa, smanjene podražljivost, skraćivanja akcijskog potencijala, promjene refraktornosti, povećane disperzije repolarizacije i abnormalnog automatizma.^{20,40,41}

Sve navedene biokemijske i električne promjene ne događaju se istodobno, već se razvijaju postupno, stvarajući elektrofiziološki okidač i anatomske supstrate neophodne za poticanje gotovo svih poznatih mehanizama aritmogeneze:

- povećani automatizam (spontani podražaj)
- potaknutu aktivnost
- kruženje impulsa (*reentry*) (sl. 5).^{20,40,41}



Slika 5. Utjecaj ishemije miokarda na aritmogenezu

1.3.2. Biljezi aritmogenog rizika

Istraživanja aritmogeneze u bolesnika s KBS provedena tijekom posljednjih desetljeća bila su usmjerena na značenje QT i QTc (korigiranog QT) intervala te QT i QTc (korigirane QT) disperzije.^{14-16,42-50} U tom se slijedu spoznalo da je produženi QT interval pokazatelj produženog vremena repolarizacije,⁴⁹ a povećana QT disperzija odraz prostornih razlika repolarizacije miokarda klijetki.⁵⁰

Posljednjih se godina ističu dva novija EKG pokazatelja aritmogeneze:

1. Tpe (engl. *T peak-to-end*) interval
2. Tpe/QT omjer.⁵¹⁻⁶⁵

Prema dosadašnjim iskustvima, ti su EKG pokazatelji jasno povezani s transmuralnom disperzijom ventrikulske repolarizacije, a njihove promjene obećavajući su pokazatelj aritmogenog potencijala.⁵¹⁻⁶⁵

1.3.2.1. QT/QTc interval

QT interval (u EKG predstavlja zapis od početka QRS kompleksa do kraja T vala), označava vrijeme od početka depolarizacije do kraja repolarizacije klijetki.^{18,19} Normalne vrijednosti ovog pokazatelja su promjenjive, nešto su duže u žena i uz sporiju frekvenciju srca, zbog čega zahtijevaju usklađivanje s frekvencijom srca: korigirani QT interval – QTc interval.¹⁹

Poremećaji QT intervala mogu se svrstati u 3 oblika:

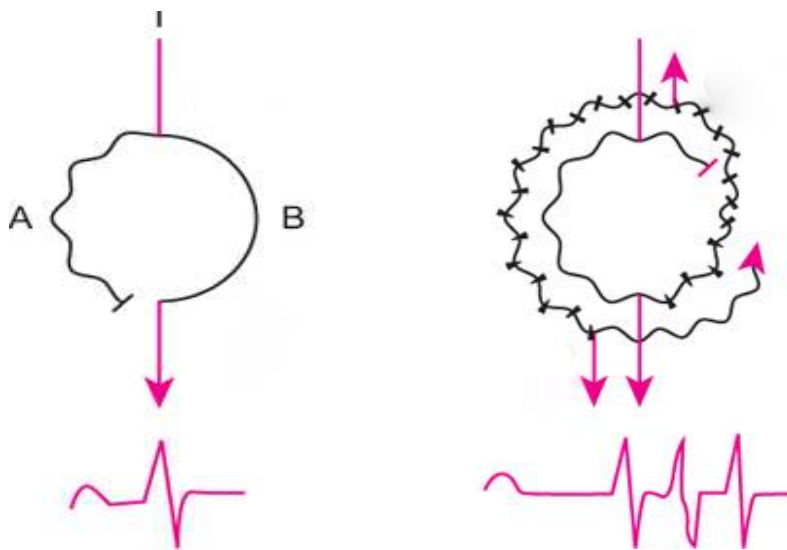
1. produljenje QT intervala
2. povećanje disperzije QT intervala (QT disperzije)
3. poremećaji QT intervala ovisni o promjeni srčane frekvencije (promjene QTc intervala).⁶⁶

Ove promjene QT intervala nisu nužno povezane i svaki od poremećaja se može pojaviti samostalno. Dakle, vrijednosti jednog pokazatelja mogu biti patološke, a da su, istodobno, vrijednosti ostalih pokazatelja u granicama normalnih, referentnih, raspona.⁶⁶

Budući da QT interval obuhvaća i depolarizaciju ventrikula vrijednost mu je ograničena u slučajevima kad njegovom produljenju doprinosi dulje trajanje QRS. Zato se u kliničkom radu vrijednosti QT intervala u pravilu ne određuju u bolesnika s blokovima grana Hisovog snopa ili nespecifičnim produljenjem interventrikulskog provođenja s trajanjem QRS kompleksa ≥ 120 ms.^{19,66}

Osim što produljenje QT intervala prokazuje povećanu sklonost nastajanju aritmija, ono je samo po sebi aritmogeno.⁶⁷ Povećanu smrtnost u osoba s produljenim QT intervalom moguće je objasniti pomoću nekoliko mehanizama. Naime, istraživanjima na životinjama pokazana je povezanost produljenog QT intervala s nastajanjem rane naknadne depolarizacije, u kojoj abnormalna depolarizacija nastaje u 2. i 3. fazi akcijskog potencijala, dakle prije kraja repolarizacije, tijekom razdoblja relativne refraktornosti.⁶⁷ Dulji QT interval, posljedično

duljem trajanju akcijskog potencijala ventrikula, neupitno rezultira većom prostornom i vremenskom heterogenošću repolarizacije, pa je u tom slučaju repolarizacijska rezerva značajno smanjena.⁶⁸ Nezreli, potaknuti akcijski potencijali, nastali u fazi relativne refraktornosti, mogu pokrenuti funkcionalno kruženje impulsa, u kojem aktivirana područja miokarda ventrikula ponovno aktiviraju područja s kraćim akcijskim potencijalom, uzrokujući postojeane polimorfne VT koje, pak, mogu napredovati u VF i iznenadnu srčanu smrt (sl.6).^{20,67-69}



Slika 6. Mehanizam tipičnog kruženja impulsa (engl. *reentry*)

Dva provodna puta povezuju iste točke. Provodni put A sporije provodi impuls i ima kraći refraktorni period. Provodni put B provodi impuls normalnom brzinom i ima duži refraktorni period. Ako je provođenje kroz provodni put A dovoljno sporo, prijevremeni impuls može nastaviti unatrag skroz do provodnog puta B, kojem je sada istekao refraktorni period. Ako je, u međuvremenu, i provodnom putu A istekao refraktorni period, impuls može kružnim mehanizmom ponovno krenuti provodnim putem A i nastaviti kružiti, odašiljući svakim ciklusom impuls ventrikulima proizvođeći postojanu tahikardiju kružnog tipa.

1.3.2.1.1. Formule za izračun QTc intervala

Od početka 20. stoljeća poznato je da duljina QT intervala ovisi o frekvenciji srca. U tom se slijedu težilo usklađivanju ovih pokazatelja. Jedan od prvih pokušaja usklađivanja frekvencije i trajanja QT intervala bila je formula korekcije po Bazettu iz 1920. godine:

$$QTc = QT / RR^{1/2}$$

pri čemu je RR određen trajanjem prethodećeg RR intervala.⁷⁰ Ova se formula i danas najčešće koristi prilikom usklađivanja trajanja QT intervala s frekvencijom srca; vrijednost QTc intervala izražava se u ms.^{71,72}

Iako ova, eksponencijalna, metoda omogućuje uspoređivanje QT intervala pri različitim frekvencijama srca, najtočniji su izračuni u rasponima frekvencije od 60-100/min. Istodobno, pri frekvencijama <60 ili >100/min česti su netočni (podcijenjeni ili precijenjeni) rezultati.^{71,72}

Eksponencijalna korekcija formulom po Fridericiji

$$QTc = QT / RR^{1/3}$$

datira, također, iz 1920. i ima ista ograničenja pri sporoj frekvenciji. Njezina prednost pred Bazettovom su točniji izračuni pri frekvencijama >100/min.⁷³

Dostupnost niza (čak više od 20) formula za izračun QTc intervala, uz jasna ograničenja koja ih obilježavaju, dokaz je njihove nesavršenosti i opravdanje ograničene primjene ovog pokazatelja u kliničkom radu. Ujedno, različitost formula primjenjivanih u nizu znanstvenih istraživanja objašnjenje je značajnih razlika u zabilježenim rezultatima i zaključcima o QTc intervalu kao možebitnom navjestitelju neželjenih ishoda, napose ukupne i srčano-žilne smrtnosti u općoj populaciji i u bolesnika s različitim srčano-žilnim bolestima.^{71,72}

1.3.2.1.2. QT/QTc interval kao navjestitelj smrtnog ishoda

Prvo opažanje o povezanosti duljine QTc intervala sa smrtnim ishodom rezultat je 28-godišnjeg praćenja 3091 nizozemska vojna obveznika i njihovih bračnih partnera u dobi od 40-65 godina.⁴⁴ U ispitanika u kojih je QTc interval prilikom uključivanja u istraživanje bio umjereno (420-440 ms) ili izrazito (>440 ms) produljen, zabilježena je veća ukupna smrtnost i smrtnost uslijed srčano-žilnih događaja (uključujući i smrtnost zbog KBS). Naime, smrtnost je

u skupinama ispitanika s umjereno ili izrazito produljenim QTc intervalom bila za 1,5 do 1,7 puta veća u odnosu na ispitanike u kojih su početne vrijednosti QTc intervala bile <420 ms.⁴⁴

Podudarni su i rezultati istraživanja pod nazivom Zupten (engl. *The Zupten Study*), u kojem je rizik nastanka simptomatske KBS u naizgled zdrave osobe srednje dobi s QTc intervalom >420 ms bila za 4,3 puta veća u odnosu na osobe istih kliničkih osobina s QTc intervalom <385 ms.⁴⁵

U Rotterdamskoj studiji, u kojoj su prosječne vrijednosti QTc intervala zabilježenog tijekom 24 satnog EKG praćenja po Holteru u 104 ispitanika bez strukturne bolesti srca umrlih iznenadnom srčanom smrću uspoređene s prosječnim vrijednostima QTc intervala 201 ispitanika slučajno odabranih iz studijske kohorte od 6693 ispitanika, pokazano je da je srednji QTc interval >440 ms bio povezan s 2,3 puta većim relativnim rizikom iznenadne srčane smrti u odnosu na vrijednosti QTc intervala od 400-440 ms.⁴⁶⁻⁴⁸ Štoviše, podanalizom 5241 ispitanika starijih dobnih skupina (srednja dob 68±9 godina) bez simptomatskih srčano-žilnih bolesti, utvrđena je nezavisna pozitivna povezanost vrijednosti QTc intervala s ukupnom smrtnošću i smrtnošću uslijed srčano-žilnih događaja.⁴⁸

Mehanizam moguće povezanosti dužine QTc intervala i srčane smrti nije razjašnjen. Jedno od objašnjenja je, da je produljenje QTc intervala odraz dugotrajne supkliničke ateroskleroze.^{74,75} Naime, istraživanje Festa i sur. je pokazalo nezavisnu povezanost duljine QTc intervala s debljinom intime i medije karotidnih arterija, prihvaćenim biljegom okultnog aterosklerotskog procesa.⁷⁴ Također, pokazana je povezanost tjelesne neaktivnosti (kao jednog od čimbenika srčano-žilnog rizika) s autonomnim dekondicioniranjem, koje je samo po sebi praćeno produljenjem QTc intervala i iznenadnom srčanom smrću.⁷⁶ Istodobno, zbudujuće je opažanje da je QTc interval produljen i u tjelesno aktivnih osoba u kojih je, također, nerijetko praćen i ventrikulskim poremećajima ritma.^{77,78}

Drugo objašnjenje povezanosti produljenog QTc intervala i nepovoljnih ishoda u naoko zdravih osoba su genetske, a ne fiziološke, razlike.⁷⁹ U tom slijedu se pretpostavlja da produljeni QTc interval nije posljedica bolesti već genetske predispozicije te da su bolesne osobe s produljenim QTc intervalom iste vrijednosti QTc intervala imale i prije nastajanja/otkrivanja bolesti. Pritom se prvenstveno pomišlja na oboljele od tzv. kanalopatija (primjerice, Brugada sindroma i sindroma produljenog QT intervala), čije je kliničko prepoznavanje nerijetko rezultat primjene lijekova koji dodatno produljuju QT interval

(primjerice, tricikličkih antidepresiva, nekih antipsihotika, antihistaminika i antibiotika).^{80,81} Dakako, zbog nepostojanja istraživanja o vrijednostima QTc intervala prije i nakon otkrivanja bolesti, nema znanstveno utemeljenih dokaza u prilog ovoj pretpostavci.⁷⁹

U osoba s KBS u kojih su tijekom testa opterećenja zabilježeni ventrikulski poremećaji ritma, pokazane su dulje vrijednosti QTc intervala u mirovanju koje se tijekom opterećenja dodatno povećavaju.⁸² Ipak, vrijednosti QTc intervala koje bi predviđale pojavu malignih poremećaja ritma nisu utvrđene. Naime, čak i vrijednosti QTc intervala >440 ms imaju nedovoljnu osjetljivost (43%), specifičnost (72%) i pozitivnu prediktivnu vrijednost (63%).⁶⁶

Moguće je, stoga, zaključiti da unatoč brojnim istraživanjima, uloga QTc intervala u predviđanju malignih ventrikulskih aritmija, kako u naoko zdravih osoba tako i u bolesnika sa strukturnom bolešću srca, nije nedvojbeno potvrđena, pa se ovaj pokazatelj ne može sa sigurnošću primjenjivati u svakodnevnom kliničkom radu.

1.3.2.2. QT/QTc disperzija

QT disperzija - razlika između najdužeg i najkraćeg QT-intervalu na 12-kanalnom EKG - je prihvaćena kao mjera prostorne heterogenosti repolarizacije miokarda.^{83,84} Povećana QT disperzija upućuje na električki heterogen miokard, kao moguću posljedicu ishemije ili fibroze te na mogućnost posljedičnog kruženja impulsa kao patofiziološkog temelja za nastajanje maligne ventrikulske aritmije i njom izazvane iznenadne srčane smrti.^{83,84}

U tom slijedu, istraživanjem Perkiomaki i sur. je pokazana pozitivna povezanost povećane QT disperzije s pojavom VT, nezavisno o stupnju disfunkcije lijeve klijetke i drugih kliničkih osobina bolesnika, temeljem čega se ističe kako ova jednostavna neinvazivna mjera dobivena iz standardnog 12-kanalnog EKG značajno doprinosi prepoznavanju rizika nagle srčane smrti.⁸⁴

Ipak, nasuprot tom, niz drugih istraživanja - poput onog naziva *The Strong Heart Study* u koje je bilo uključeno 1839 američkih Indijanaca i podanalize ValHeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*) u koju je uključeno 313 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca - pokazala su da je QT disperzija snažniji navjestitelj ukupne, nego srčano-žilne smrtnosti.^{85,86}

U literaturi se navode i drugi značajni nedostaci ovog EKG pokazatelja. Naime, unatoč pokušaju određivanja normalnih i patoloških vrijednosti QT disperzije (smatra se da su vrijednosti QT disperzije u mirovanju u zdravih osoba u rasponu od 30-60 ms, a u bolesnika s

KBS od 60-80 ms), niz je istraživanja pokazao preklapanje vrijednosti u ispitanika s i bez strukturne bolesti srca.^{83,84} Također, zbog nepostojanja standardiziranog postupka, opažene su značajne razlike u određivanju (mjeranju) ovog pokazatelja.⁸⁷ Konačno, u procjeni prostorne heterogenosti repolarizacije i aritmogenog rizika dostupni su i drugi provjereni elektrofiziološki biljezi, poput smanjene varijabilnosti srčane frekvencije (engl. *RR variability*), koji su bolje povezani sa sklonošću aritmijama od povećane QT disperzije.⁸⁷

U tom je slijedu grupa elektrofiziologa razmatrala koncept QT disperzije kao biljega heterogenosti repolarizacije, dovodeći u pitanje postojanje fizičke osnove ovog fenomena.⁸⁸ Štoviše, zbog niza - u ranijem tekstu navedenih - tehničkih ograničenja prilikom određivanja QT disperzije, mišljenja su da je - ukoliko ne dođe do korijenitih promjena u tehnologiji ili metodologiji njezinog određivanja - malo vjerojatno da će određivanje QT disperzije biti korisno u svakodnevnom kliničkom radu.

1.3.2.3. Tpe interval i Tpe/QT omjer

U kontekstu aritmogeneze, posljednjih godina se sve više ističu dva novija EKG pokazatelja repolarizacije:

- Tpe (engl. *T peak-to-end*) interval
- Tpe/QT omjer.⁵¹⁻⁶⁵

Tpe interval, vrijeme je repolarizacije miokarda koje se na standardnom EKG zapisu određuje mjerenjem udaljenosti od vrha do kraja T vala. Tpe/QT omjer, omjer je tih biljega određenih u istom EKG odvodu.

Prema dosadašnjim iskustvima, ti su EKG pokazatelji repolarizacije jasno povezani s prostornom - po svemu sudeći transmuralnom - disperzijom ventrikulske repolarizacije, a njihove promjene obećavajući su pokazatelj aritmogenog rizika.⁵²⁻⁵⁷ Naime, transmuralna disperzija repolarizacije miokarda odražava neujednačenost repolarizacije ventrikula, koja rezultira razlikom napona (voltažnim gradijentom) unutar ventrikulske stijenke.⁵²⁻⁵⁷

Mehanizam produljenja Tpe intervala i posljedičnog poremećaja ventrikulske repolarizacije predstavili su Antzelevich i sur.^{30,31} Prema njihovim opažanjima, tijekom razdoblja u kojem je epikard repolariziran i u cijelosti podražljiv, M stanice su još uvijek u procesu repolarizacije i sklone nastajanju rane naknadne depolarizacije.^{30,31} U takvom stanju, rana naknadna

depolarizacija s ishodištem u M stanicama može započeti kruženje impulsa i održavati ga dovoljno dugo za nastajanje polimorfne VT ili VF.

Naknadnim istraživanjima, pokazana je nedvojbeno povezanost ovog EKG biljega s povećanim rizikom nastajanja ventrikulskih aritmija u nizu kliničkih stanja. Njegovo je produljenje zabilježeno u bolesnika s produljenim QT sindromom (kongenitalnim ili stečenim), kratkim QT sindromom, Brugada sindromom, akutnim infarktom miokarda i hipertrofijskom kardiomiopatijom.⁵¹⁻⁵⁸

Dva novija istraživanja su ojačala stavove o Tpe intervalu kao pokazatelju sklonosti nastajanju ventrikulskih aritmija. Tatlisu i sur. su pokazali da su Tpe interval i Tpe interval uprosječen prema frekvenciji srca (korigirani Tpe - Tpe_c) dobar navjestitelj bolničke i dugoročne smrtnosti bolesnika s akutnim infarktom podvrgnutih primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI, od engl. *percutaneous coronary intervention*).⁶² Hetland i sur. su, pak, pokazali da je Tpe interval nezavisni navjestitelj potrebe ugradnje implantabilnog kardioverter defibrilatora (ICD, od engl. *implantable cardioverter defibrillator*) u bolesnika nakon preboljelog infarkta miokarda.⁶³ Naime, nakon prilagođavanja prema dobi, istisnoj frakciji i trajanju QRS kompleksa, pokazali su da je Tpe interval u bolesnika sa zabilježenim ventrikulskim aritmijama značajno duži od istog u bolesnika bez potvrđenih ventrikulskih aritmija.⁶³

Tpe/QT omjer se, prema dosadašnjim opažanjima, doima još osjetljivijim aritmogenim pokazateljem, budući da je stalan i neovisan o promjenama u frekvenciji srca; naime, vrijednosti Tpe i QT intervala tijekom povećanja frekvencije mijenjaju se u razmjernim i usporednim omjerima.⁶⁴ Rezultati niza istraživanja pokazuju da je Tpe/QT omjer značajan biljeg aritmogeneze u stanjima s kratkim, normalnim i dugim QT intervalom, kao i u stečenim i prirođenim kanalopatijama. Poput Tpe intervala, Tpe/QT omjer se povećava u akutnom infarktu miokarda, produženom i skraćenom QT sindromu, u bolesnika s Brugada sindromom te u bolesnika u kojih su ventrikulske aritmije izazvane elektrofiziološkim postupcima, poput programirane ventrikulske stimulacije.^{51,56}

Produljenje Tpe intervala i Tpe/QT omjera, a time moguće i veća sklonost malignim poremećajima ritma, pokazana je i u bolesnika s ektazijom koronarnih arterija i fenomenom sporog protoka nakon PCI (engl. *slow re-flow phenomenon*).^{59,60} Jednake promjene novih

biljega aritmogeneze pokazane su i u bolesnika sa završnim stadijem zatajivanja bubrega te bolesnika na dijalizi.⁶¹

Najveću osjetljivost novi biljezi aritmogeneze imaju ako se određuju u prekordijskim odvodima.^{89,90} Prekordijski EKG odvodi su unipolarni odvodi usmjereni prema središtu Einthovenovog trokuta, odnosno središtu srca, čije električne potencijale bilježe preko stijenke lijeve klijetke.⁹¹ Zbog toga se pretpostavlja da Tpe interval zabilježen u prekordijskim odvodima najbolje odražava transmuralnu disperziju repolarizacije nastalu u pojedinim segmentima lijeve klijetke. Nasuprot prekordijskim odvodima, bipolarni odvodi s udova, uključujući i I, II, III odvod, ne bilježe električne potencijale srca preko stijenke ventrikula, zbog čega Tpe intervali određeni u tim odvodima - iako mogu biti pokazatelji transmuralne disperzije repolarizacije - vjerojatnije odražavaju globalnu (uključujući i apikobazalnu i interventrikulsku) disperziju repolarizacije.^{39,92}

Smatra se da je povećanje transmuralne disperzije repolarizacije osobito aritmogeno iz razloga što razlike u repolarizaciji i refraktornosti nastaju na vrlo maloj udaljenosti (određenoj tek debljinom stijenke ventrikula), stvarajući vrlo strm repolarizacijski gradijent.^{14,92} Pretpostavlja se da je upravo strmina repolarizacijskog gradijenta, prije nego li njegov intenzitet, glavna odrednica aritmogenosti. Prostorne - apikobazalna ili interventrikulska - disperzije repolarizacije su od manjeg značenja za nastajanje aritmija, budući da se događaju na većoj udaljenosti/površini i značajno su rjeđe udružene sa strmim repolarizacijskim gradijentom.^{93,94}

U razmatranju transmuralne disperzije repolarizacije značajno je da je ona bitno drugačija u različitim područjima ventrikulskog miokarda, napose u patološkim uvjetima. Posljedično tomu, preporuka je da se vrijednosti Tpe intervala određuju neovisno, u svakom od prekordijskih odvoda, te da se vrijednosti Tpe intervala izmjerene u nekoliko različitih odvoda ne uprosječuju, već da se najveća od njih koristi u procjeni aritmogenog potencijala.⁹³

1.3.2.3. EKG biljezi aritmogenog rizika u bolesnika sa stabilnom KBS

Postupno opterećenje uzrokuje aktivaciju simpatičkog sustava, acidozu i povećanje tjelesne temperature što rezultira pokretanjem niza fizioloških refleksa, među kojima i povećanje frekvencije srca.⁹⁵ Srčana frekvencija se povećava usporedo s povećanjem jačine opterećenja, nasuprot udarnog volumena koji se povećava samo na njegovom početku i ubrzo dostiže

plato.⁹⁵ Povećanje frekvencije srca na početku opterećenja je posredovano smanjenjem tonusa vagusa, a potom podraživanjem sinoatrijskog čvora aktiviranim simpatičkim sustavom i povećanom razinom cirkulirajućih katekolamina.⁹⁵

I frekvencija srca i promjene tonusa autonomnog živčanog sustava utječu na trajanje akcijskog potencijala.^{40,41} Stoga je malo vjerojatno da će mehanizmi koji povezuju trajanje repolarizacije s frekvencijom srca ostati stabilni tijekom izlaganja tjelesnom opterećenju.

U strukturno izmijenjenom srcu promjene akcijskog potencijala mogu biti različite u različitim dijelovima srca. Zato tjelesna aktivnost, poput drugih modulatora autonomnog živčanog tonusa, može uticati na heterogenost repolarizacije i povećan rizik za nastajanje aritmija. Ishemija miokarda može biti osobito proaritmogena u slučaju visoke razine cirkulirajućih katekolamina, koje su dio fizioloških promjena tijekom intenzivne tjelesne aktivnosti bolesnika s hemodinamski značajnim promjenama koronarnih arterija.^{40,41}

Dosadašnjim je istraživanjima pokazano da je QT interval pri određenoj frekvenciji srca u mirovanju kraći od QT intervala pri istoj frekvenciji tijekom opterećenja, što je nazvano QT histereza.⁹⁶ QT histereza je osobito izražena u bolesnika s prirođeno produženim QT sindromom, bolesti koja je povezana sa značajno većim rizikom iznenadne srčane smrti.⁹⁶ Mehanizam QT histereze je barem dijelom povezan s promjenama autonomnog sustava uzrokovanih opterećenjem i moguće je pojašnjenje povećanog rizika od iznenadne smrti tijekom i nakon opterećenja u naoko zdravih osoba, ali i u bolesnika sa strukturnom bolešću srca. U istom je slijedu, u dosadašnjim istraživanjima zabilježeno da se u bolesnika s KBS tijekom opterećenja QT interval skraćuje manje nego u bolesnika bez koronarne bolesti.^{97,98}

Podudarna su i opažanja da se QT disperzija tijekom opterećenja smanjivala u bolesnika s i bez strukturne bolesti srca.^{99,100} Unatoč tomu, na vrhuncu opterećenja ispitanici s KBS su, u odnosu na bolesnike bez KBS, imali značajno veće vrijednosti QT disperzije.^{100,101} Štoviše, veća QT disperzija zabilježena je u koronarnih bolesnika i nakon prestanka tjelesnih aktivnosti (u fazi opravka), što je moguće tumačenje za pojavu malignih poremećaja ritma i iznenadne smrti koronarnih bolesnika nakon izlaganja tjelesnim naporima.¹⁰⁰

Povezanost QT disperzije i težine ishemije miokarda nastale tijekom opterećenja potvrđena je neposrednom povezanošću količine laktata (metaboličkog biljega ishemije) oslobođenih iz ishemijom pogođenih područja miokarda i QT disperzije, u bolesnika s trožilnom KBS izloženih povećanju frekvencije srca stimulacijom atrijske. U istom je istraživanju tijekom

ishemije izazvane opterećenjem zabilježeno i produljenje QT intervala.¹⁴ U istraživanju Ammann i sur., QT disperzija je neposredno po opterećenju bila značajno veća u bolesnika sa nego bez stenoza koronarnih arterija >50%.¹⁰¹

Nasuprot nizu istraživanja o promjenama starih EKG biljega aritmogeneze tijekom tjelesnih aktivnosti/testa opterećenja u zdravih osoba i bolesnika sa strukturnim promjenama srca, promjene novih pokazatelja aritmogenog rizika - Tpe intervala i Tpe/QT omjera - tijekom tjelesnih aktivnosti u bolesnika sa stabilnom KBS bila su tema tek jednog istraživanja. Koranzopulos i sur. su u bolesnika sa stabilnom KBS pokazali da se Tpe interval i Tpe/QT omjer povećavaju nakon postizanja vršnog opterećenja u testu opterećenja na pokretnoj traci, čak i u slučaju nepostojanja EKG pokazatelja ishemije srčanog mišića.⁵⁵ Moguće je, stoga, pretpostaviti da je transmuralna disperzija repolarizacije u koronarnih bolesnika povećana tijekom opterećenja čak i u slučaju izostajanja EKG znakova ishemije miokarda. Istodobno, moguća potvrda navedene pretpostavke je opažanje da se, u osoba bez KBS, tijekom vršnog opterećenja Tpe interval skraćuje, a Tpe/QT omjer ostaje nepromijenjen.⁵⁵

Dakako, u navedenom istraživanju istaknut je niz ograničenja zbog kojih dobivene rezultate nije moguće neposredno projicirati na ukupnu populaciju bolesnika s KBS.⁵⁵ U istraživanje su bili uključeni koronarni bolesnici s pridruženim komorbiditetima - poput hiperterofije lijeve klijetke, preboljelog infarkta miokarda - koji sami za sebe mogu imati značajan proaritmogeni potencijal.^{57,62} Nadalje, unatoč značajnim spolno uvjetovanim razlikama u vrijednostima biljega aritmogeneze, aritmogenom riziku i mehanizmu nastajanja aritmija, u istraživanje su uključeni ispitanici oba spola.^{102,103} Konačno, upitna je i definicija KBS budući nije izvršena invazivna kardiološka dijagnostika (koronarografija), a neinvazivnim testiranjem - testom opterećenja na pokretnoj traci - niti u jednog ispitanika (bilo u kontrolnoj ili skupini koronarnih bolesnika) nije zabilježen pozitivan test koronarne rezerve.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi i postavke istraživanja su bili:

1. Usporediti pokazatelje aritmogeneze u bolesnika s angiografski značajnim suženjima i bolesnika bez angiografski značajnih suženja koronarnih arterija.

Na temelju rezultata ranijih istraživanja u kojima su korišteni stariji (QTc interval) i noviji (Tpe interval, Tpe/QT omjer) pokazatelji aritmogeneze tijekom testa opterećenja u bolesnika sa značajnim suženjima koronarnih arterija u vršnom opterećenju se očekuje povećanje njihovih vrijednosti za $\geq 15\%$, u odnosu na vrijednosti zabilježene u početnom EKG. Istodobno, u bolesnika bez hemodinamski značajnih suženja koronarnih arterija, tijekom testa opterećenja se ne očekuje povećanje vrijednosti navedenih pokazatelja.

2. Usporediti pokazatelje aritmogeneze u bolesnika s angiografski značajnim suženjima koronarnih arterija nakon intervencijskog liječenja s istim u bolesnika bez značajnih suženja.

Očekuje se da će se nakon uspješne PCI, promjene EKG biljega aritmogeneze zabilježene tijekom testa opterećenja, u bolesnika s prethodno značajnim suženjima koronarnih arterija izjednačiti s promjenama ovih pokazatelja u bolesnika bez značajnih suženja.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Osobine ispitanika i kriteriji uključivanja

Istraživanje je provedeno u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split, u razdoblju od rujna 2012. do prosinca 2014. godine. Uključeno je 40 bolesnika sa stabilnom KBS koji su nakon ambulantnih kardioloških pregleda bili upućeni na invazivnu kardiološku obradu, sukladno smjernicama za postupanje s bolesnicima sa stabilnom koronarnom bolešću.¹² Razlozi upućivanja na invazivnu kardiološku obradu bili su: anginozne tegobe unatoč optimalnom konzervativnom liječenju KBS, nejasna dijagnoza KBS nakon izvršene neinvazivne kardiološke obrade, posebni zahtjevi radnog mjesta (primjerice, profesionalni vozači, strojovođe, ronionci) u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika za KBS te ponavljane hospitalizacije zbog prsne boli koja u diferencijalno-dijagnostičkom razmatranju uključuje i KBS.¹²

Zbog spolnih razlika u aritmogenezi,^{102,103} u istraživanje su uključeni isključivo muškarci, u dobi od 18-79 godina (početna i krajnja dob bolesnika određena za testiranje protokolom po Bruceu),¹⁰⁴ u sinusnom ritmu, sposobni izvršiti ergometrijsko testiranje na pokretnoj traci.

Zbog mogućeg utjecaja na ispitivane pokazatelje aritmogeneze, u istraživanje nisu uključeni bolesnici:

- s preboljelim infarktom miokarda
- prethodno podvrgnuti perkutanoj ili kirurškoj revaskularizaciji miokarda
- s popuštanjem srca klasificiranog u II ili viši razred prema NYHA (od engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji
- s EKG promjenama koje ometaju procjenu ispitivanih pokazatelja (primjerice, bolesnici s blokom lijeve ili desne grane Hisova snopa, preekscitacijom, 2. i 3. stupnjem atrioventrikulskog bloka, trajnim elektrostimulatorom ili implantabilnim kardioverter defibrilatorom)
- koji su u liječenju koristili antiaritmike I. (primjerice, propafenon, dizopiramid) i III. skupine (primjerice, amiodaron, dronedaron) ili druge lijekove s utjecajem na provodni sustav (primjerice, digitalis, verapamil, diltiazem) i QT interval (primjerice, triciklički antidepresivi)
- s poremećajima funkcije štitne žlijezde (hipotireoza, hipertireoza)

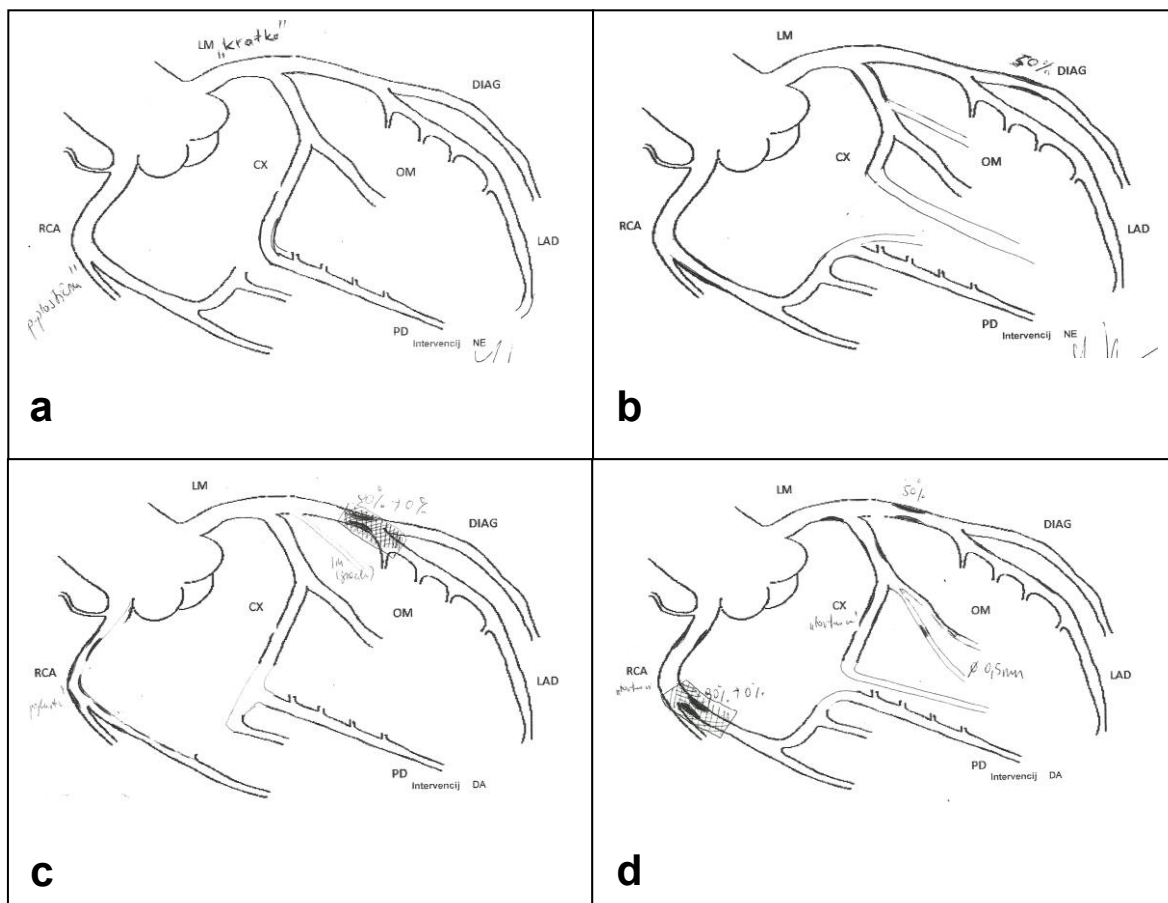
- s akutnim ili kroničnim infekcijama, malignom bolešću, bubrežnim zatajenjem i elektrolitskim poremećajima
- s ehokardiografski potvrđenom bolešću zalistaka srca, povećanom masom miokarda (hipertrofijom) lijeve klijetke ili smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (ejekcijska frakcija <50%).

Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom, odobreno je od etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (Klasa: 003-08/12-03/0002; Ur. broj: 2181-198-03-04/10-12-0018, od 12. lipnja 2012. g; privitak 1). Suglasnost za sudjelovanje u istraživanju bolesnici su potvrdili potpisivanjem informiranog pristanka (privitak 2).

3.2. Protokol istraživanja

Od 620 muškaraca koji su tijekom razdoblja u kojem je studija provedena upućeni na invazivnu kardiološku obradu, 81 bolesnik je ispunjavao kriterije za uključivanje u istraživanje. Oni su podvrgnuti kliničkom pregledu, laboratorijskom uzorkovanju i ultrazvučnom pregledu srca, nakon kojeg je - temeljem ehokardiografskih kriterija - 5 ispitanika isključeno iz istraživanja; preostalih 76 ispitanika je podvrgnuto ergometrijskom testiranju na pokretnoj traci. Dan nakon ergometrije bolesnici su podvrgnuti koronarografiji, a temeljem koronarografskih kriterija susljedno su razvrstavani u kontrolnu i intervencijsku skupinu, do njihovog popunjavanja s po 20 ispitanika. Istodobno, ispitanici koji nisu zadovoljavali koronarografske kriterije, isključivani su iz istraživanja.

Kontrolnu skupinu su činili bolesnici bez angiografski značajnih suženja ($\leq 50\%$) na koronarnim arterijama. Intervencijsku skupinu su činili bolesnici s angiografski značajnim suženjima koronarnih arterija pogodni za intervencijsko liječenje (sl. 7). U ovu su skupinu uključeni bolesnici sa suženjem koronarnih arterija $\geq 75\%$, lokaliziranim na proksimalnom ili srednjem segmentu jedne od epikardijalnih koronarnih arterija: lijeve silazne koronarne arterije (LAD, engl. *left anterior descending*), desne koronarne arterije (RCA, engl. *right coronary artery*) ili cirkumfleksne arterije (CxA, engl. *circumflex artery*), bez dodatnih stenoza $>50\%$ bilo na ciljnoj ili drugim koronarnim arterijama, uključujući i anatomske značajnim dijagonalnim ili marginalnim ograncima lijeve silazne ili cirkumfleksne arterije.



Slika 7. Primjeri koronarografskih nalaza temeljem kojih su ispitanici razvrstavani u kontrolnu (sl. a i b) ili intervencijsku skupinu (sl. c i d)

Od 76 potencijalnih ispitanika, 36 ih je nakon koronarografije isključeno iz istraživanja:

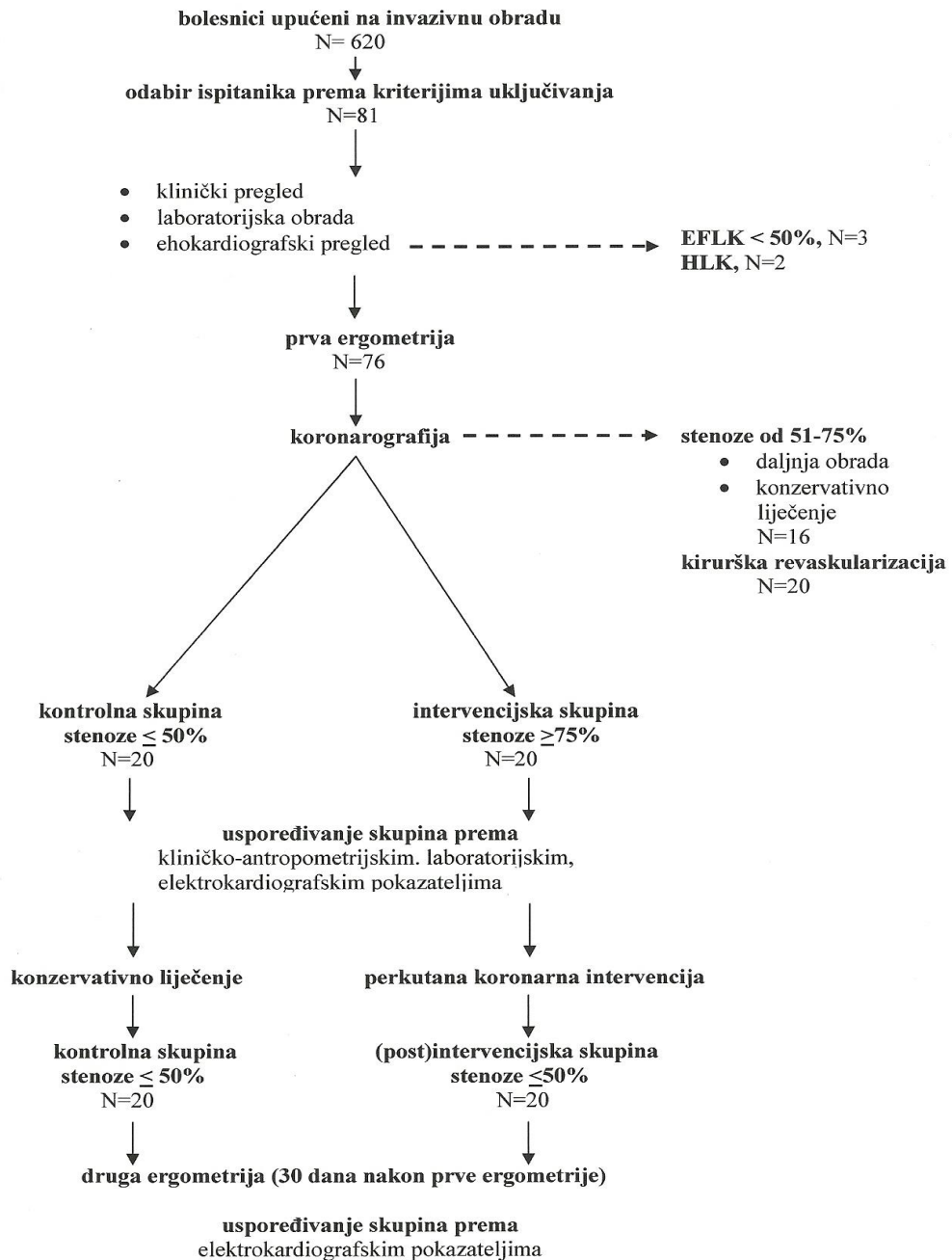
- u 16 bolesnika su koronarografijom zabilježene stenoze koronarnih arterija od 51-74% te im je sukladno smjernicama za liječenje bolesnika sa stabilnom KBS preporučeno daljnje farmakološko liječenje ili dodatno funkcionalno testiranje kojim bi se potvrdila značajnost ishemijske miokarda i potreba za perkutanom ili kirurškom revaskularizacijom
- u 20 bolesnika su zabilježena značajna suženja koronarnih arterija nepogodna za perkutanu revaskularizaciju (višežilna koronarna bolest sa SYNTAX zbrojem većim od >22), zbog čega su upućeni na kardiokiruršku revaskularizaciju (postavljanje aorto-koronarnih prenosnica).¹²

U kontrolnoj i intervencijskoj skupini, test opterećenja na pokretnoj traci je ponovljen 30 dana nakon koronarografije ili PCI.

Prilikom procjene ishoda istraživanja, uspoređivane su metričke vrijednosti pokazatelja aritmogeneze između ispitanika uključenih u kontrolnu i intervencijsku skupinu, određenih iz

EKG zapisa zabilježenih tijekom prve ergometrije (izvršene dan prije) i druge ergometrije (izvršene 30 dana nakon koronarografije ili PCI).

Protokol istraživanja je prikazan na sl. 8.



EFLK: ejekeijska frakcija lijeve klijetke; HLK: hipertrofija lijeve klijetke

Slika 8. Protokol istraživanja

3.3. Postupci

U svih bolesnika uključenih u istraživanje određeni su antropometrijski, klinički, laboratorijski, ehokardiografski, koronarografski i EKG pokazatelji, čiji je opis dan u tekstu koji slijedi.

3.3.1. Kliničko - antropometrijski parametri

U individualnu test-listu (privitak 3), bilježeni su antropometrijski parametri i podatci iz osobne anamneze: dob (god), visina (cm), tjelesna masa (kg), indeks tjelesne mase (ITM; kg/m^2), podatci o tradicionalnim čimbenicima rizika za KBS (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, pušenje) i primjena lijekova s utjecajem na srčano-žilni sustav (acetilsalicilna kiselina, klopidogrel, beta-blokatori, antagonisti kalcijevih kanala, ACE-I, ARB, statini), tijekom najmanje 6 mjeseci prije uključivanja u istraživanje.

3.3.2. Laboratorijski postupci

Uzorkovanje krvi vršilo se punktiranjem kubitalne vene, u jutarnjim satima, nakon 12 satnog gladovanja. Testiranje uzoraka vršeno je neposredno nakon njihovog prijama u Zavod za kliničku biokemiju i laboratorijsku dijagnostiku KBC Split. U svih bolesnika određivani su: broj eritrocita (broj/l), koncentracija hemoglobina (g/l), vrijednost ukupnog kolesterola (mmol/l), LDL-kolesterola (mmol/l), HDL-kolesterola (mmol/l) i triglicerida (mmol/l), serumska koncentracija kreatinina ($\mu\text{mol/l}$) i ureje (mmol/l), vrijednost natrija, kalija, kalcija, magnezija (mmol/l), koncentracija glukoze (mmol/l) te vrijednosti visoko osjetljivog C-reaktivnog proteina (hs-CRP; mg/l).

Obrada navedenih hematoloških i biokemijskih parametara izvršena je standardnim laboratorijskim tehnikama.

3.3.3. Definicija čimbenika kardiovaskularnog rizika

Arterijska hipertenzija je definirana vrijednostima arterijskog tlaka $>140/90$ mm Hg zabilježenima u najmanje dva uzastopna mjerenja tijekom dva dana ili primjenom antihipertenziva prilikom uključivanja u istraživanje.

Šećerna bolest definirana je glikemijom natašte $> 6,9$ mmol/L ili glikemijom $> 11,0$ mmol/l zabilježenom u bilo koje vrijeme, odnosno primjenom inzulina i/ili peroralnih hipoglikemika prilikom uključivanja u istraživanje.

Hiperkolesterolemija je definirana vrijednostima ukupnog kolesterola $> 5,0$ mmol/l i/ili LDL-kolesterola $> 3,0$ mmol/l i/ili primjenom hipolipemika prilikom uključivanja u istraživanje.

Hipertrigliceridemija je definirana vrijednostima triglicerida $> 1,8$ mmol/l i/ili primjenom hipolipemika (napose iz skupine fibrata) prilikom uključivanja u istraživanje.

Pušenje je definirano kao dnevno konzumiranje duhanskih proizvoda (neovisno o njihovoj vrsti i količini), dulje od 12 mjeseci prije uključivanja u istraživanje.

3.3.4. Ehokardiografski pregled

Ehokardiografski pregled je izvršen u ležećem položaju bolesnika na lijevom boku, nakon 15 minutnog mirovanja. Mjerenja su vršena na kraju izdaha, korištenjem standarnog (komercijalnog) programa, primjenom ehokardiografskih uređaja Toshiba Xario (Toshiba, Tokio, Japan) i Vivid 9 (GE, USA). Promjeri lijeve klijetke na kraju dijastole i sistole te debljina interventrikulskog septuma i stražnje stijenke lijeve klijetke na kraju dijastole, određivani su tijekom prikaza lijeve klijetke u parasternalnoj dugoj osi. Istisna frakcija lijeve klijetke određivana je metodom po Simpsonu. U statističkoj obradi korištene su srednje vrijednosti pojedinačnih mjerenja dobivenih iz 3 susljedna srčana ciklusa.

Masa lijeve klijetke izračunata je pomoću Devereaux-ove formule ($LVM = 1,04 [(IVSd+LVPWd+LVIDd)^3 - LVIDd^3] - 13,6$ g).¹⁰⁵ Tako dobivena vrijednost je potom uprosječena prema tjelesnoj površini bolesnika i iskazana je kao indeks mase lijeve klijetke u g/m^2 . Indeks mase lijeve klijetke > 134 g/m^2 smatran je hipertrofijom miokarda.

3.3.5. Ergometrijsko testiranje

Ergometrijsko testiranje je provedeno na pokretnoj traci (Q-Stress TM55, Quinton Cardiology, Inc. Bothell, WA, SAD), prema Bruceovom protokolu.¹⁰⁴ Svi bolesnici su podvrgnuti testiranju do najmanje submaksimalne -85%-tne - frekvencije pulsa predviđenog za dob. Tijekom testiranja bilježeni su podatci o frekvenciji srca prije početka opterećenja, na vršnom opterećenju te frekvencija u 3. i 6. minuti oporavka, trajanje opterećenja (izraženo u min), metabolički ekvivalent (MET; 1 MET odgovara potrošnji kisika od 3,5 ml/kg/min,

kakva se bilježi tijekom mirnog sjedenja),¹⁰⁴ najveća denivelacija ST segmenta (izražena u mm), te prisutnost subjektivnih tegoba (osjećaj pritiska/nelagode u prsima, nedostatak zraka, anginozna bol).

EKG pozitivnim testom koronarne rezerve smatrana je horizontalna ili silazna denivelacija ST segmenta ≥ 1 mm, trajanja najmanje 0,08 s od J točke, zabilježena u najmanje 3 susljedna QRS kompleksa. U bolesnika u kojih je depresija ST segmenta zabilježena već u mirovanju, u EKG zabilježenom prije početka testiranja, pozitivnim testom smatrana je denivelacije ST segmenta uvećana za najmanje 1 mm u odnosu na početnu.¹²

Zbog utjecaja na pojavu opterećenjem izazvane ishemije i trajanje opterećenja, bolesnicima koji su ih prije uključivanja u istraživanje primjenjivali, beta-blokatori su ukinuti 2 dana prije podvrgavanja testu opterećenja.¹²

3.3.6. EKG pokazatelji

Tijekom obje ergometrije, EKG je bilježen u stojećem položaju bolesnika, u mirovanju (prije podvrgavanja testu opterećenja – bazalni EKG) i nakon postizanja maksimalnog opterećenja (vršni EKG). EKG pokazatelje aritmogeneze određivao je kardiolog iskusan u tumačenju EKG, koji nije bio upoznat s drugim ispitivanim varijablama, na EKG zapisu zabilježenom pri brzini od 50 mm/s. Testiranjem ispitanika u jutarnjim satima, u razdoblju od 9 do 11 sati, umanjen je mogući utjecaj dnevnog ritma na pokazatelje aritmogeneze.

Određivani su sljedeći pokazatelji aritmogeneze:

1. **QT interval**, vrijeme od početka QRS kompleksa do točke vraćanja T vala na izoelektričnu liniju.
2. **QTc** – QT interval korigiran prema frekvenciji srca, izračunat je pomoću Bazettove ($QTc=QT/RR^{1/2}$) i Fredericijeve ($QTc=QT/RR^{1/3}$) formule^{70,73}
3. **Tpe interval**, razlika vrijednosti QT – QTpeak.
4. **Tpe/QT omjer**, omjer vrijednosti oba pokazatelja dobivenih prethodno opisanim načinom mjerenja.

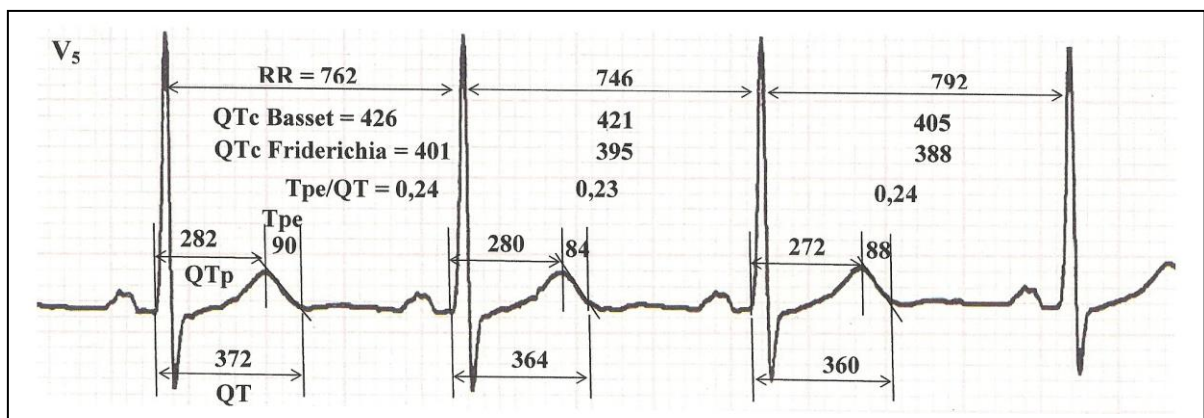
Prilikom izračunavanja pokazatelja aritmogeneze korištena je metodologija preporučena u ranijim istraživanjima.^{27,55,65,93,94} Izračun je vršen u „ergometrijskim“ EKG odvodima DII, aVF, V2, V5, V6 tako da su QT i pripadajući QTc intervali izračunati kao prosječna

vrijednost ovih pokazatelja u 3 susljedna QRS kompleksa u najvećem mogućem broju odvoda. U statističkoj obradi je potom korištena najveća vrijednost ovih pokazatelja.

Tpe i njemu pripadajući Tpe/QT omjer mjereni su isključivo u prekordijskim odvodima. Određivana je prosječna vrijednost ovih pokazatelja u 3 susljedna QRS kompleksa, u najvećem mogućem broju odvoda. U daljnjim izračunima je korištena najveća prosječna vrijednost ovih pokazatelja.^{65,94}

Svi intervali izraženi su u milisekundama (ms), a njihovi omjeri izraženi su apsolutnim brojevima.

Primjer odabira izračunatih pokazatelja aritmogeneze prikazan je na sl. 9 i tbl. 2.



pokazatelj	vrijednost 1	vrijednost 2	vrijednost 3	prosjek
QT	372	364	360	365
QTc Bazett	426	421	405	417
QTc Fridericia	401	395	388	394
Tpe	90	84	88	87
Tpe/QT	0,24	0,23	0,24	0,24

- vrijednosti QT, QTc i Tpe izražene su u ms, a Tpe/QT omjer kao apsolutni broj

Slika 9. Shematski prikaz izračunavanja pokazatelja aritmogeneze: QT intervala, korigiranog QT intervala, Tpe intervala i Tpe/QT omjera

Tablica 2. Primjer odabira pokazatelja aritmogeneze.

EKG odvod	QT interval	QTc interval (B)	QTc interval (F)	Tpe interval	Tpe/QT omjer
DII	372	426	401	-	-
aVF	364	421	395	-	-
V1	377	423	397	88	0,24
V3	373	427	403	87	0,24
V6	368	424	395	89	0,22

- žutom bojom su označene odabrane - najveće prosječne - vrijednosti pojedinih pokazatelja
- QTc interval (B) – QTc interval izračunat metodom po Bazettu
- QTc interval (F) – QTc interval izračunat metodom po Fridericiji
- vrijednosti QT, QTc i Tpe izražene su u ms, a Tpe/QT omjer kao apsolutni broj

3.3.7. Angiografija koronarnih arterija

Selektivna angiografija koronarnih arterija u svih bolesnika izvršena je Judkinsovom tehnikom, femoralnim ili radijalnim pristupom. Raspodjelu i težinu aterosklerotskih promjena na koronarnim arterijama procjenjivao je intervencijski kardiolog koji nije bio upoznat s drugim značajkama bolesnika, tijekom koronarografije, procjenjivanjem promjena na četiri osnovne epikardijalne koronarne arterije:

- deblu lijeve koronarne arterije (LM, engl. *left main coronary artery*)
- LAD, uključujući i dijagonalne ogranke
- CxA, uključujući i marginalne ogranke
- RCA.

Kvantitativna procjena težine KBS određena je pomoću SYNTAX bodovnog sustava,¹⁰⁶ za svakog bolesnika, neposredno nakon učinjene koronarografije.

U SYNTAX bodovnom sustavu vrednovanja težine koronarne bolesti, sustav epikardijalnih koronarnih arterija je podijeljen na 16 segmenata. Bodovi se dodjeljuju svakom suženju >50%, na koronarnoj arteriji promjera > 1,5 mm. Svaki segment s >50%-tnom stenozom boduje se s 1 ili 2 boda, a potom se dodijeljeni broj množi s čimbenikom u rasponu od 3,5 (ako je, primjerice, zahvaćen proksimalni segment LAD) do 5 (ako je, primjerice, zahvaćen LM); čimbenik 0,5 koristi se za stenozu na manjim ograncima glavnih epikardijalnih arterija.¹⁰⁶

Ogranci promjera <1,5 mm ne vrednuju se SYNTAX bodovnim sustavom, pa i u slučaju stenoza >50%. Ovaj bodovni sustav, također, ne uzima u obzir niti postotak stenoze; naime, procjenjuje se tek postojanje stenoza $\leq 50\%$, stenoza od 51-99% te potpuna okluzija lumena koronarne arterije (100%). Pritom se za neokluzivne lezije koristi čimbenik multipliciranja 2, a okluzivne 5.¹⁰⁶

Na temelju određenih obilježja koronarnih stenoza pridružuju im se dodatni bodovi:

- potpuna okluzija koronarne arterije trajanja > 3 mjeseca, tupi batrljak, premoštenje, stenoze na prvom vidljivom segmentu iza potpune okluzije te na postraničnim ograncima promjera >1,5 mm dobivaju po 1 bod
- trifurkacijske lezije boduju se 1 bodom
- segmenti s po 2 lezije s 4 boda, 3 lezije 5 bodova, a 4 lezije 6 bodova
- bifurkacijske lezije tip A, B i C boduju se s 1 bodom, a tip D, E, F i G s 2 boda
- aorto-ostijalne lezije boduju se s 1 bodom, izrazita vijugavost (tortuoznost) s 2 boda
- lezija duljine > 20 mm s 1 bodom, izražena kalcifikacija lezija s 2 boda, tromb unutar lumena arterije s 1 bodom, a difuzna bolest ili zahvaćenost malih arterija s 1 bodom po svakom zahvaćenom segmentu (sl. 10).¹⁰⁶

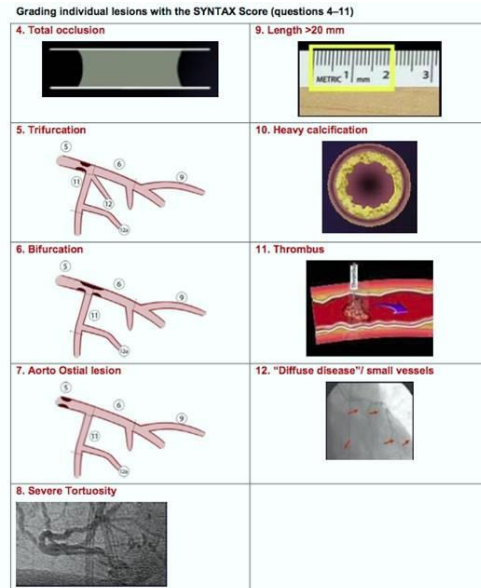
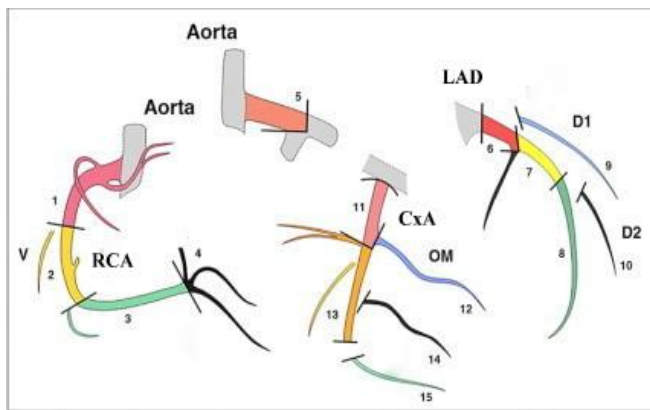
Višestruke lezije koje se prostiru na segmentu arterije čija je duljina manja od tri promjera referentne arterije, vrednuju se kao jedna lezija. U slučaju da se višestruke lezije protežu na duljini većoj od 3 promjera referentne koronarne arterije, tretiraju se kao odvojene lezije.

Tip bifurkacije prikazan je na sl. 10. Segment u kojem se bifurkacija nalazi vrednuje se jednako kao u slučaju kad je lezijom zahvaćen proksimalni segment LAD ili LM, srednji segment LAD, proksimalni ili srednji segment CxA te dijeljenje RCA.¹⁰⁶

Kao i u slučaju trifurkacijskih lezija, i bifurkacijskim se pridružuju bodovi sukladni broju zahvaćenih segmenata.

Bodovi procijenjeni za svaku pojedinu leziju potom se zbrajaju u ukupan SYNTAX zbroj na temelju kojeg se procjenjuje primjerena metoda revaskularizacije miokarda – PCI ili kirurška revaskularizacija.^{12,106}

SYNTAX zbroj < 18 indikacija je za PCI, vrijednosti od 18-27 su kategorija u kojoj su moguće obje revaskularizacijske opcije, a zbroj >27 ukazuje na potrebu kardiokirurškog zahvata.^{12,106}



Slika 10. Shematski prikaz bodovanja koronarografskog nalaza prema SYNTAX metodi.

Temeljem navedenog bodovnog sustava i postupnicima Europskog kardiološkog društva za postupanje s bolesnicima sa stabilnom KBS, bolesnicima je preporučeno konzervativno (neintervencijsko) liječenje, PCI ili kirurška revaskularizacija.¹²

Bolesnici kojima je indicirana PCI, istoj su bili podvrgnuti u istom aktu. Uspješnom revaskularizacijom smatran je postintervencijski protok razine TIMI 3 (protok kroz prethodno stenozirani segment koronarne arterije koji u cijelosti puni njezine distalne segmente).¹²

3.4. Statistička obrada podataka

Kategorijske varijable su prikazane kao apsolutni brojevi ili proporcije, a kontinuirane kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija ili medijan (25-75 percentila), ako njihove vrijednosti nisu bile normalno raspoređene. Za procjenu normalnosti distribucije je korišten Kolmogorov-Smirnov test. U testiranju razlika između kontinuiranih varijabli korišten je Studentov test ili neparametrijski Wilcoxonov test, a kategoričkih varijabli χ^2 – test. Spearmanovim testom korelacije procijenjena je povezanost vrijednosti hemoglobina i hematokrita, istisne frakcije lijeve klijetke, mase miokarda, težine koronarne bolesti i vrijednosti hs-CRP s pokazateljima aritmogeneze.

Rezultati su izraženi kao vrijednost P. Razina statističke značajnosti određena je kao $P < 0,05$.

Na temelju procjene snage uzorka za razinu statističke značajnosti od 0,05 i snagu istraživanja 0,80 u svaku skupinu je bilo potrebno uključiti po 11 ispitanika.

U obradi podataka korišten je statistički program *SPSS Statistics* (verzija 12.0, *SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD*).

4. REZULTATI

4.1. Kliničke osobine ispitanika

Kliničke i demografske osobine ispitanika prikazane su u tbl. 3. Ispitanici uključeni u kontrolnu i intervencijsku skupinu nisu se razlikovali prema dobi, indeksu tjelesne mase, učestalosti tradicionalnih čimbenika srčano-žilnog rizika i vrijednostima standardnih laboratorijskih pokazatelja.

Tablica 3. Klinički i laboratorijski pokazatelji

Pokazatelji	Kontrolna skupina (n=20)	Intervencijska skupina (n=20)	P
Čimbenici srčano-žilnog rizika			
Dob (god)	57±8	56±8	0,399
Index tjelesne mase (kg/m ²)	27,5±2,8	26,43±3,24	0,510
Šećerna bolest	3 (15)	3 (15)	-
Arterijska hipertenzija	14 (70)	12 (60)	0,507
Hiperlipidemija	14 (70)	15 (75)	0,723
Pušenje	6 (30)	7 (35)	0,736
Laboratorijski pokazatelji			
Hemoglobin (g/l)	146±11	146±9,14	0,755
Natrij (mmol/l)	140,1±3,02	141,3±2,17	0,552
Kalij (mmol/l)	4,4±0,47	4,4±0,46	0,648
Magnezij (mmol/l)	0,88±0,06	0,85±0,07	0,323
Kreatinin (mmol/l)	68,25±13,2	72,5±13	0,139
Glukoza (mmol/l)	5,6±1,4	5,95±2	0,792
Ukupni kolesterol (mmol/l)	4,9±1	5,2±1,2	0,456
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,41±0,52	1,32±0,23	0,755
LDL-kolesterol (mmol/l)	2,77±0,89	3,17±1,03	0,427
Trigliceridi (mmol/l)	1,83±1,05	1,5±0,6	0,323
hs-CRP (mmol/l)	2,59±3,05	2,23±2,74	0,829

Rezultati su prilazani kao srednja vrijednost ± SD ili kao broj (%).

Također, između ispitivanih skupina nije zabilježena razlika u primjeni lijekova preporučenih u liječenju KBS do uključivanja u istraživanje (tbl. 4).

Tablica 4. Lijekovi korišteni do uključivanja u istraživanje

Lijekovi	Kontrolna skupina (n=20)	Intervencijska skupina (n=20)	P
Acetilsalicilna kiselina (n; %)	12 (60)	14 (70)	0,507
Beta-blokeri (n;%)	10 (50)	11 (55)	0,621
ACE-I/ARBs (n;%)	11 (55)	9 (45)	0,527
Statini (n;%)	11 (55)	14 (70)	0,327
Antagonisti kalcija (n;%)	6 (30)	2 (10)	0,114

Rezultati su prilazani kao broj (%).

ACE-I – inhibitori konvertaze angiotenzina I

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora

Ispitanici uključeni u kontrolnu i intervencijsku skupinu nisu se razlikovali u vrijednostima istisne frakcije i mase lijeve klijetke. Istisna frakcija lijeve klijetke u ispitanika uključenih u kontrolnu skupinu iznosila je $65,55 \pm 5,7\%$, a u intervencijsku $64,25 \pm 7,75\%$ ($z = -0,978$; $P = 0,347$). Masa lijeve klijetke uprosječna prema površini tijela ispitanika u kontrolnoj je skupini iznosila $100,6 \pm 12,7 \text{ g/m}^2$, a u intervencijskoj $103,1 \pm 19 \text{ g/m}^2$ ($t = 0,50$, $P = 0,619$).

U bolesnika uključenih u kontrolnu skupinu koronarografijom nisu zabilježene stenoze koronarnih arterija $>50\%$. Vrijednost SYNTAX zbroja je u toj skupini bila 0.

U svih ispitanika uključenih u intervencijsku skupinu koronarografijom su zabilježene stenoze $\geq 75\%$ pogodne za intervencijsko liječenje. U 9 (45%) bolesnika ciljna stenoza je zabilježena na LAD, u 7 (35%) na RCA, a u 4 (20%) bolesnika na CxA. Prosječna vrijednost stenoza bila je $89 \pm 5\%$ (na LAD $91 \pm 3\%$, RCA $86 \pm 5\%$, CxA $92 \pm 4\%$).

Vrijednost SYNTAX zbroja za intervencijsku skupinu iznosila je $7,2 \pm 3$, što je bolesnike svrstavalo u skupinu malog rizika - bolesnici su bili pogodni za perkutanu revaskularizaciju.

4.2. PRVI DIO ISTRAŽIVANJA

4.2.1. Prva ergometrija

Ergometrijskim testiranjem kojem su bolesnici bili podvrgnuti 1. dana istraživanja, između ispitanika uključenih u kontrolnu i intervencijsku skupinu, zabilježene su podudarne vrijednosti svih funkcionalnih pokazatelja. Naime, između skupina, nisu zabilježene značajne razlike u vrijednostima frekvencije srca u mirovanju, frekvencije srca u vršnom opterećenju te frekvencije srca nakon 3. i 6. minute oporavka. Također, nisu zabilježene značajne razlike u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka zabilježene u mirovanju i tijekom vršnog opterećenja, vremena trajanja opterećenja i ostvarenog metaboličkog ekvivalenta (tbl. 5).

U 5 (25%) ispitanika u kontrolnoj skupini, ergometrijskim testiranjem, je zabilježena horizontalna denivelacija ST segmenta od 1 mm, praćena nespecifičnim tegobama u vidu nelagode/pritiska u prsištu. Zbog angiografski potvrđenog nepostojanja hemodinamski značajnih stenoza koronarnih arterija, test koronarne rezerve je u tih bolesnika procijenjen lažno pozitivnim.

Istodobno, prije podvrgavanja PCI, klinički i EKG pozitivan test koronarne rezerve zabilježen je u 18 (90%) bolesnika uključenih u intervencijsku skupinu. U 2 (10%) bolesnika iz ove skupine, test koronarne rezerve je bio negativan unatoč postojanju hemodinamski značajnih stenoza - lažno negativan test koronarne rezerve. Maksimalna denivelacija ST segmenta u intervencijskoj skupini iznosila je $1,7 \pm 0,45$ mm.

Tablica 5. Pokazatelji zabilježeni tijekom testa opterećenja na pokretnoj traci provedenog 1. dana istraživanja u kontrolnoj i intervencijskoj skupini bolesnika

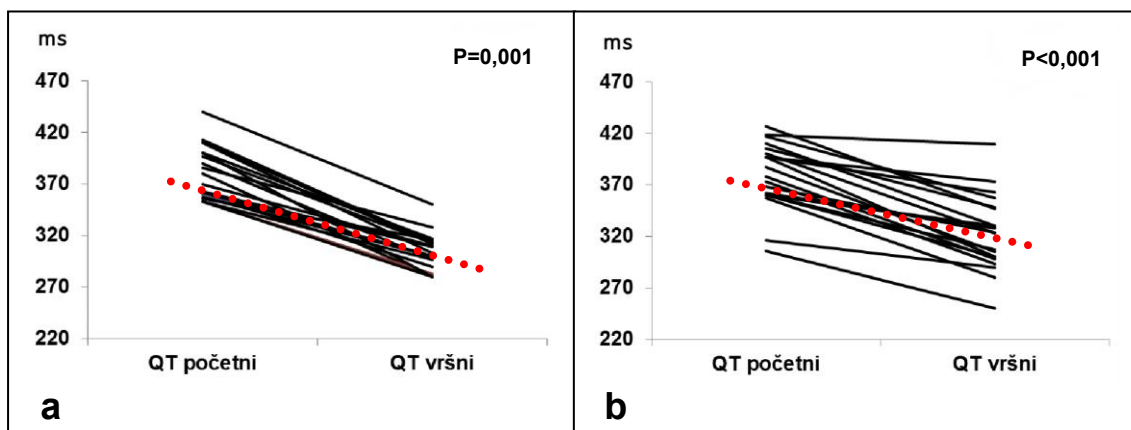
Pokazatelji	Kontrolna skupina	Intervencijska skupina	P
Frekvencija u mirovanju (otkucaji/min)	77 (65-87)	72 (63-81)	0,905
Frekvencija u vršnom opterećenju (otkucaji/min)	141 (128-153)	134 (120-147)	0,427
Sistolički tlak u mirovanju (mm Hg)	129 (117-140)	131 (118-140)	0,943
Dijastolički tlak u mirovanju (mm Hg)	81 (77-90)	79 (70-90)	0,755
Sistolički tlak u vršnom opterećenju (mm Hg)	169 (150-180)	161 (140-180)	0,614
Dijastolički tlak u vršnom opterećenju (mm Hg)	77 (70-90)	75 (70-82)	0,456
Metabolički ekvivalent (MET)	9,5 (9-10)	9 (8-10)	0,152
Trajanje opterećenja (min)	7,9 (5-10)	7,7 (5,7-10)	0,129
Frekvencija srca u oporavku, 3. min (otkucaji/min)	46 (35-42)	48 (44-53)	0,102
Frekvencija srca u oporavku, 6. min (otkucaji/min)	50 (44-48)	55 (50-58)	0,046

4.2.2. Pokazatelji aritmogeneze

4.2.2.1. QT interval

U kontrolnoj skupini, vrijednosti QT intervala u vršnom opterećenju su bile značajno manje od vrijednosti u mirovanju (sl. 11a). Naime, 1. dana istraživanja vrijednost QT intervala se s početnih 373 (354-402) ms u mirovanju, u vršnom opterećenju smanjila na 301 (292-344) ms, $z=3,9$; $P=0,001$. U svih 20 bolesnika zabilježen je isti, silazni, trend.

Identičan trend za QT interval je tijekom 1. ergometrije zabilježen u svih ispitanika uključenih u intervencijsku skupinu (sl. 11b). Naime, vrijednost QT intervala se s početnih 374 (358-402) ms zabilježenih u mirovanju, u vršnom opterećenju smanjila na 324 (298-348) ms, $z=3,85$; $P<0,001$.



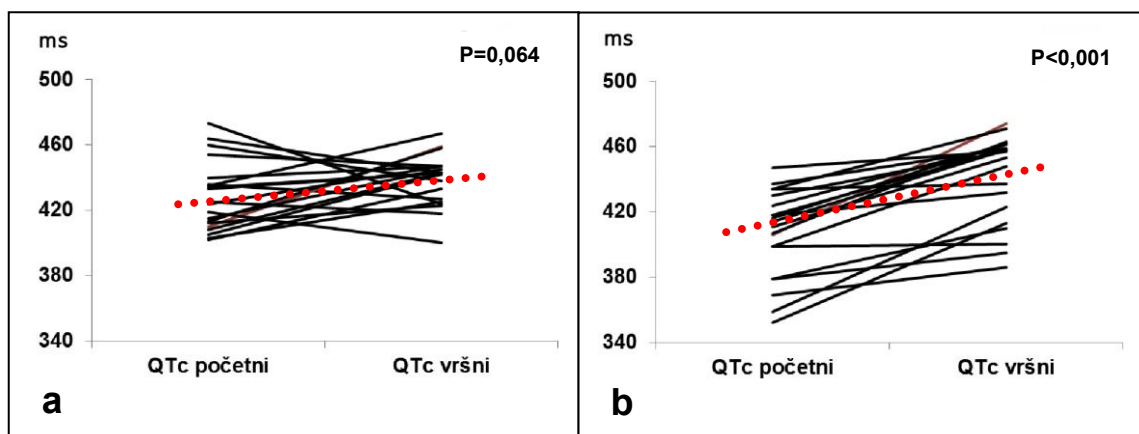
Slika 11. Vrijednosti QT intervala u mirovanju i vršnom opterećenju zabilježene u (a) kontrolnoj i (b) intervencijskoj skupini bolesnika tijekom ergometrijskog testiranja 1. dana istraživanja (..... prikazuje trend promjena)

Unatoč jednakom trendu promjena, u kontrolnoj skupini smanjenje vrijednosti QT intervala (Δ QT) u vršnom opterećenju je bilo značajno izraženije nego u intervencijskoj skupini: Δ QT za kontrolnu skupinu iznosio je $-71,5$ (-120 do -40), a za intervencijsku $-58,5$ (-97 do 24), $z=2,4$, $P=0,017$.

4.2.2.2. QTc interval

Prvog dana istraživanja, u bolesnika uključenih u kontrolnu skupinu, vrijednosti QTc intervala određene formulom po Bazettu, u mirovanju i tijekom vršnog opterećenja, se nisu razlikovale (sl. 12a). U mirovanju su zabilježene vrijednosti QTc intervala od 424 (410 - 439) ms, a u vršnom opterećenju 443 (425 - 447) ms, $z=1,85$; $P=0,064$. U svih bolesnika nije zabilježen jednak trend promjena vrijednosti QTc intervala: u 13 (65%) bolesnika je zabilježeno povećanje, a u 7 (35%) bolesnika smanjenje vrijednosti ovog pokazatelja.

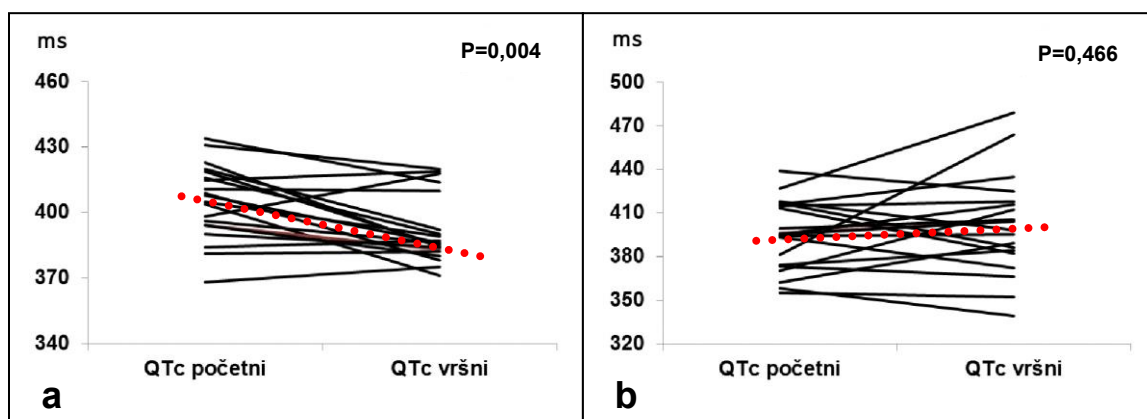
U intervencijskoj skupini, tijekom 1. ergometrije, vrijednosti QTc intervala određene Bazettovom formulom su se s 412 (384 - 428) ms u mirovanju povećale na 455 (415 - 460) ms u vršnom opterećenju, $z=3,92$; $P<0,001$. U 17 (85%) bolesnika je zabilježeno povećanje vrijednosti ovog pokazatelja, dok je u 3 (15%) ispitanika zabilježen suprotan, silazni, trend (sl. 12b).



Slika 12. Vrijednosti QTc intervala određenog formulom po Bazettu, u (a) kontrolnoj i (b) intervencijskoj skupini ispitanika, u mirovanju i vršnom opterećenju, 1. dana istraživanja

U kontrolnoj skupini, vrijednosti QTc intervala određene formulom po Fridericiji su se tijekom opterećenja značajno smanjile, s početnih 406 (368-434) ms zabilježenih u mirovanju na 386 (371-420) ms u vršnom opterećenju, $z=2,9$; $P=0,004$. U 15 (75%) ispitanika zabilježen silazni trend vrijednosti (sl. 13a).

U intervencijskoj skupini, tijekom ergometrije provedene prije revaskularizacije miokarda, vrijednosti QTc intervala određene formulom po Fridericiji, u mirovanju i vršnom opterećenju se nisu razlikovale (sl. 13b). U mirovanju su zabilježene vrijednosti QTc intervala od 395 (355-439) ms, a u vršnom opterećenju 401 (339-407) ms, $z=0,728$; $P=0,466$. U 10 (50%) ispitanika zabilježeno je povećanje vrijednosti, u 7 (35%) smanjenje, a u 3 (15%) bolesnika vrijednosti ovog pokazatelja su tijekom opterećenja ostale nepromijenjene.



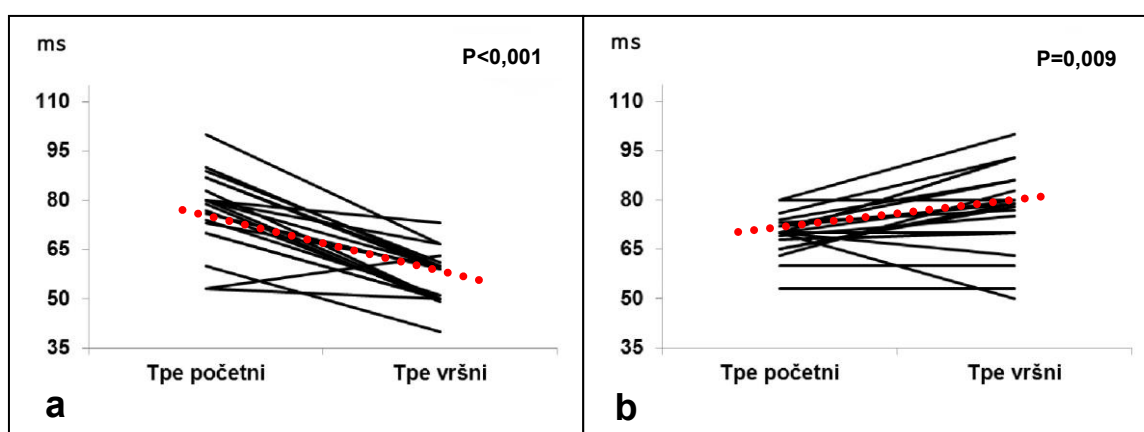
Slika 13. Vrijednosti QTc intervala određenog formulom po Fridericiji, u (a) kontrolnoj i (b) intervencijskoj skupini ispitanika, u mirovanju i vršnom opterećenju, 1. dana istraživanja

4.2.2.3. Tpe interval i Tpe/QT omjer

Tijekom testa opterećenja u kontrolnoj skupini je zabilježeno značajno smanjenje vrijednosti Tpe i Tpe/QT intervala.

Naime, u ovoj su se skupini vrijednosti Tpe intervala s početnih 79 (70-85) ms zabilježenih u mirovanju, u vršnom opterećenju smanjile na 59 (50-61) ms, $z=3,81$; $P<0,001$. Smanjenje vrijednosti zabilježeno je u 19 (95%) ispitanika (sl. 14a).

U intervencijskoj skupini je zabilježen suprotan trend (sl. 14b). Naime, tijekom ergometrijskog testiranja, u ovoj su se skupini vrijednosti Tpe intervala s početnih 70 (63-71) ms zabilježenih u mirovanju, u vršnom opterećenju povećale na 79 (70-86) ms, $z=2,61$; $P=0,009$. U 13 (65%) ispitanika zabilježeno je povećanje vrijednosti Tpe intervala, u 5 (25%) bolesnika vrijednosti se nisu promijenile, dok je u 2 (10%) ispitanika zabilježen suprotan, silazni, trend.

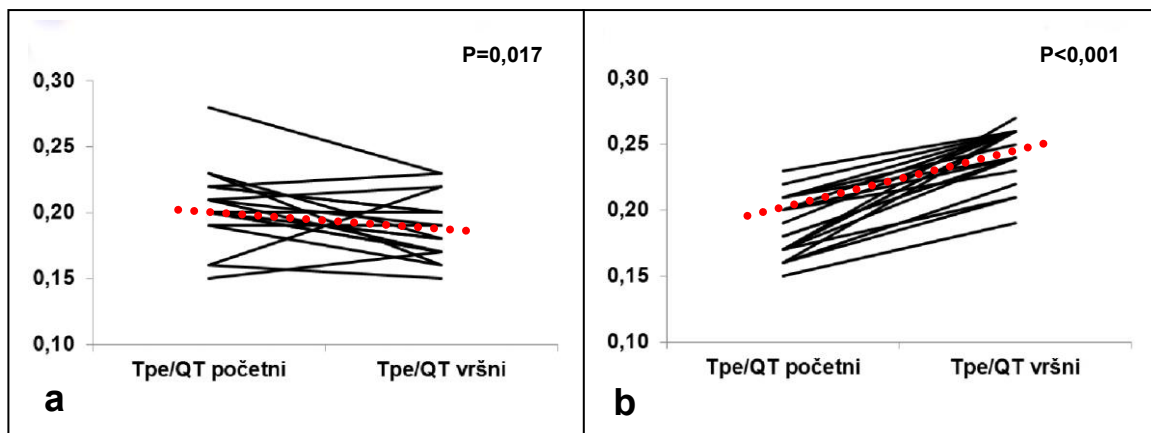


Slika 14. Vrijednosti Tpe intervala u (a) kontrolnoj i (b) intervencijskoj skupini ispitanika u mirovanju i vršnom opterećenju, 1. dana istraživanja.

Vrijednost Tpe/QT omjera, u kontrolnoj skupini se 1. dana istraživanja s početnih 0,20 (0,18-0,21), u vršnom opterećenju smanjila na 0,18 (0,17-0,20), $z=2,4$; $P=0,017$. U 13 (65%) ispitanika vrijednosti Tpe/QT omjera su se smanjile, u 3 (15%) ispitanika su ostale nepromijenjene, a u 4 (20%) ispitanika je - suprotno trendu skupine - zabilježeno povećanje vrijednosti ovog pokazatelja (sl. 15a).

Tijekom testiranja provedenog 1. dana istraživanja, u intervencijskoj skupini je zabilježen trend povećanja vrijednosti Tpe/QT omjera. Naime, vrijednosti Tpe/QT omjera su s početnih

0,19 (0,18-0,21) u mirovanju porasle na 0,24 (0,23-0,26) u vršnom opterećenju, $z=3,93$; $P<0,001$. U svih 20 ispitanika zabilježeno je povećanje vrijednosti (sl. 15b).



Slika 15. Vrijednosti Tpe/QT omjera u (a) kontrolnoj i (b) intervencijskoj skupini ispitanika u mirovanju i vršnom opterećenju, 1. dana istraživanja.

4.3. DRUGI DIO ISTRAŽIVANJA

4.3.1. Druga ergometrija

Ergometrijskim testiranjem kojem su ispitanici bili podvrgnuti 30 dana nakon invazivne kardiološke obrade ili PCI, između kontrolne i intervencijske skupine nisu zabilježene značajne razlike u pokazateljima kardio-respiratorne funkcije. Ovim ergometrijskim testiranjem, kao i testiranjem provedenim 1. dana istraživanja, zabilježene su podudarne vrijednosti frekvencije srca u mirovanju i u vršnom opterećenju te podudarna frekvencija srca u 3. i 6. minuti oporavka. Također, nisu zabilježene razlike u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka u mirovanju i tijekom vršnog opterećenja te trajanja opterećenja i ostvarenog metaboličkog ekvivalenta (tbl. 6).

I prilikom kontrolnog ergometrijskog testiranja u 5 bolesnika u kojih koronarografijom nisu zabilježene hemodinamski značajne stenoze (kontrolna skupina), zabilježeno je perzistiranje 1 mm denivelacije ST segmenta.

Ista – 1 mm – denivelacija ST segmenta, bez pratećih simptoma, zabilježena je u 8 (40%) – od 18 bolesnika iz intervencijske skupine koji su prije PCI bili pozitivni na ishemiju. Značajno je, pritom, da je u intervencijskoj skupini, najveća zabilježena denivelacija ST segmenta

iskazana u mm, nakon izvršene PCI bila značajno manja u odnosu na denivelaciju ST segmenta zabilježenu prije intervencije ($1,7 \pm 0,45$ prema $0,425 \pm 0,495$, $z=5$; $P < 0,001$).

U bolesnika s EKG pozitivnim testom opterećenja, *stress* ehokardiografijom su isključeni regionalni ispadi kontraktilnosti lijeve klijetke, čime je s velikom vjerojatnošću isključena ishemija uslijed možebitne rane restenoze/okluzije stenta.

Tablica 6. Pokazatelji zabilježeni tijekom testa opterećenja na pokretnoj traci primjenom protokola po Bruceu u intervencijskoj skupini bolesnika, 1. i 30. dana istraživanja

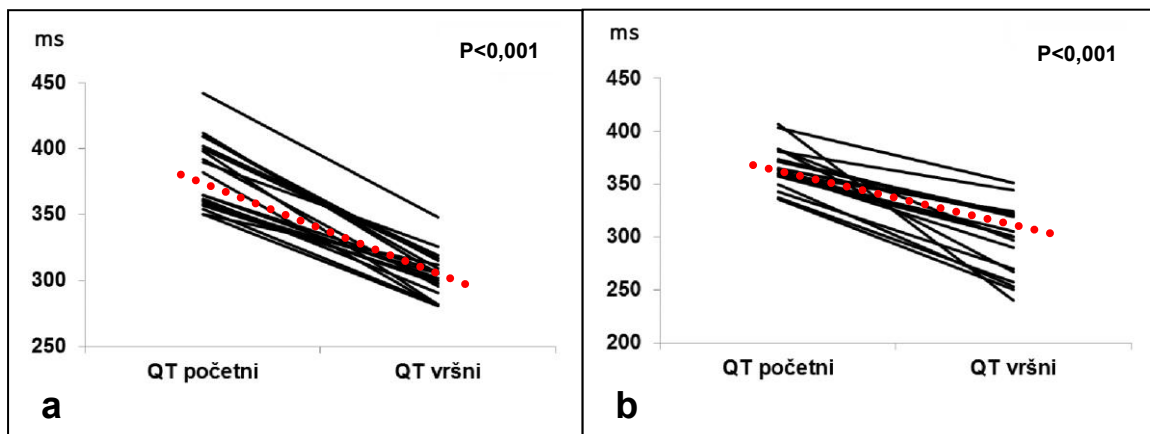
Pokazatelji	Kontrolna skupina	Intervencijska skupina	P
Frekvencija u mirovanju (otkucaji/min)	75 (64-87)	74 (66-79)	0,665
Frekvencija u vršnom opterećenju (otkucaji/min)	139 (130-154)	141 (129-154)	0,903
Sistolički tlak u mirovanju (mm Hg)	130 (122-140)	133 (120-145)	0,711
Dijastolički tlak u mirovanju (mm Hg)	80 (79-85)	80 (70-89)	0,479
Sistolički tlak u vršnom opterećenju (mm Hg)	175 (167-180)	171 (157-182)	0,633
Dijastolički tlak u vršnom opterećenju (mm Hg)	80 (70-80)	75 (70-80)	0,714
Metabolički ekvivalent (MET)	9,9 (91-10,2)	9,6 (8-10)	0,925
Trajanje opterećenja (min)	7,9 (7,3-8,8)	8,4 (5,7-10)	0,611
Frekvencija srca u oporavku, 3. min (otkucaji/min)	47 (41-53)	48 (45-50)	0,665
Frekvencija srca u oporavku, 6. min (otkucaji/min)	54 (50-64)	59 (58-60)	0,447

4.3.2. Pokazatelji aritmogeneze

4.3.2.1. QT interval

U svih ispitanika iz kontrolne skupine, silazni trend vrijednosti QT intervala je zabilježen i tijekom kontrolne ergometrije (sl. 16a). Naime, 30 dana nakon učinjene koronarografije vrijednosti QT intervala su se s 372 (351-400) ms u mirovanju, u vršnom opterećenju smanjile na 303 (293-313) ms, $z=3,9$; $P<0,001$.

Isti je trend zabilježen i u intervencijskoj skupini, u kojoj su se vrijednosti QT intervala 30 dana po učinjenoj PCI s početnih 366 (355-378) ms, u vršnom opterećenju smanjila na 300 (268-321) ms, $z=3,92$; $P<0,001$. U svih 20 bolesnika zabilježen je isti, silazni, trend (sl. 16b).



Slika 16. Vrijednosti QT intervala u mirovanju i vršnom opterećenju zabilježene u (a) kontrolnoj i (b) intervencijskoj skupini bolesnika tijekom ergometrijskog testiranja 30. dana istraživanja

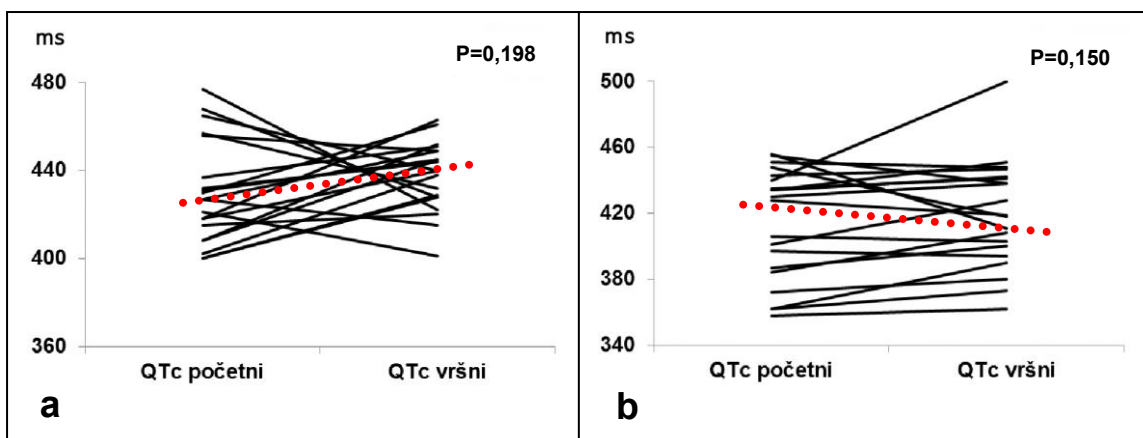
Usporedbom promjene vrijednosti QT intervala (Δ QT) u kontrolnoj i intervencijskoj skupini, nisu zabilježene značajne razlike u intenzitetu promjena: Δ QT kontrolne skupine bio je -71,5 (-116 do -38), a intervencijske -58,5 (-167 do -36), $z=1,8$; $P=0,074$.

4.3.2.2. QTc interval

Tijekom kontrolnog ergometrijskog testiranja, u kontrolnoj skupini vrijednosti QTc intervala određenog formulom po Bazettu, zabilježene na početku i u vršnom opterećenju, nisu se razlikovale (sl. 17a). Naime, u mirovanju je zabilježena vrijednost od 427 (411-446) ms, a u vršnom opterećenju 440 (428-449) ms, $z=1,29$; $P=0,198$. U 13 (65%) bolesnika je zabilježeno

povećanje vrijednosti ovog pokazatelja, dok je u 7 (35%) ispitanika zabilježen suprotan, silazni, trend.

Isto je zabilježeno i u bolesnika uključenih u intervencijsku skupinu (sl. 17b). Naime, tijekom ergometrijskog testiranja učinjenog 30 dana nakon revaskularizacije, u mirovanju su zabilježene vrijednosti QTc intervala od 429 (385-442) ms, a u vršnom opterećenju 418 (395-442) ms, $z=1,44$; $P=0,150$. Dakako, niti u ovom testiranju u svih bolesnika nije zabilježen jednak trend promjena vrijednosti: u 13 (65%) bolesnika je zabilježeno povećanje, u 3 (15%) bolesnika smanjenje vrijednosti, dok se u 4 (20%) bolesnika vrijednosti ovog pokazatelja izmjerene u mirovanju i u vršnom opterećenju nisu značajno razlikovale.



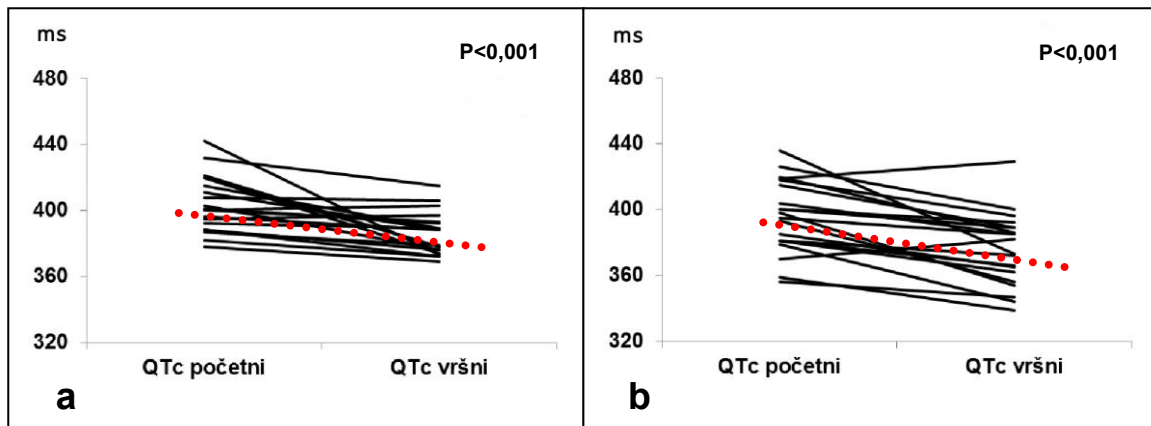
Slika 17. Vrijednosti QTc intervala određenog formulom po Bazettu, u (a) kontrolnoj i (b) intervencijskoj skupini ispitanika, u mirovanju i vršnom opterećenju, 30. dana istraživanja.

Vrijednosti QTc intervala određene formulom po Fridericiji u obje je skupine ispitanika karakterizirao trend smanjenja vrijednosti (sl. 18a i 18b).

Naime, u kontrolnoj skupini testiranjem provedenim 30. dana, vrijednosti QTc su se s početnih 400 (378-442) ms zabilježenih u mirovanju, u vršnom opterećenju smanjile na 383 (369-415) ms, $z=3,7$; $P<0,001$. U 16 (80%) ispitanika zabilježen je silazni trend, a u 4 (20%) ispitanika vrijednosti ovog pokazatelja su ostale nepromijenjene (sl. 18a).

Istodobno, u intervencijskoj skupini, testiranjem provedenim 30 dana po učinjenoj revaskularizaciji, vrijednosti QTc su se s početnih 396 (356-436) ms zabilježenih u mirovanju, u vršnom opterećenju smanjile na 377 (333-429) ms, $z=3,5$; $P<0,001$. U 19 (95%) ispitanika zabilježeno je smanjenje, a u 1 (5%) povećanje vrijednosti navedenog pokazatelja (sl. 18b).

Usporedba promjena vrijednosti QTc intervala (ΔQT_c) određenog formulom po Fridericiji nije pokazala razlike između skupina. Naime, ΔQT_c u kontrolnoj skupini iznosila je -11 (-69 do 3), a u intervencijskoj -19,5 (-63 do 12), $z=0,853$, $P=0,394$.



Slika 18. Vrijednosti QTc intervala određenog formulom po Fridericiji, u (a) kontrolnoj i (b) intervencijskoj skupini ispitanika, u mirovanju i vršnom opterećenju, 30. dana istraživanja.

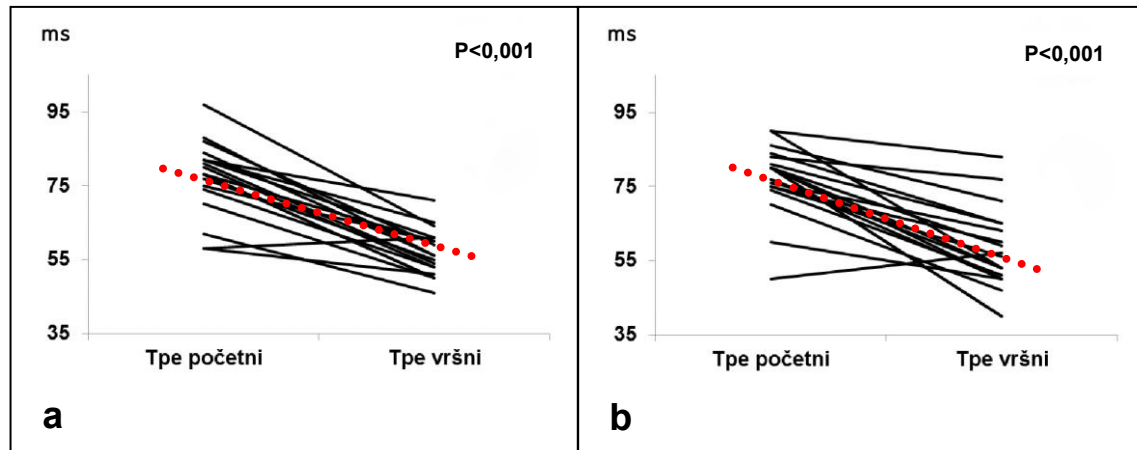
4.3.2.3. Tpe interval i Tpe/QT omjer

Tijekom kontrolne ergometrije zabilježen je silazni trend vrijednosti Tpe intervala i Tpe/QT omjera, s početnih u mirovanju do vrijednosti u vršnom opterećenju.

Tridesetog dana istraživanja, vrijednosti Tpe intervala u mirovanju su u ispitanika u kontrolnoj skupini bile 78 (73-82) ms, a u vršnom opterećenju 56 (52-60) ms, $z=3,89$; $P<0,001$. Tijekom kontrolnog testiranja vrijednosti Tpe intervala suprotne trendu zabilježene su u 1 (5%) ispitanika (sl. 19a).

Istodobno, tijekom ergometrijskog testiranja provedenog 30 dana po izvršenoj PCI, u bolesnika uključenih u intervencijsku skupinu vrijednosti Tpe intervala su se s 80 (75-82) ms zabilježeni u mirovanju, u vršnom opterećenju smanjile na 54 (50-64) ms, $z=3,13$; $P<0,001$. Tijekom kontrolnog testiranja, promjena vrijednosti Tpe intervala suprotna trendu skupine zabilježena je u 1 (5%) ispitanika (sl. 19b).

Usporedba opaženih razlika Tpe kontrolne (-21 [-33 do 3]) i intervencijske skupine (-20 [-40 do 7]) nije ispalala statistički značajna, $z=0,406$; $P=0,684$.

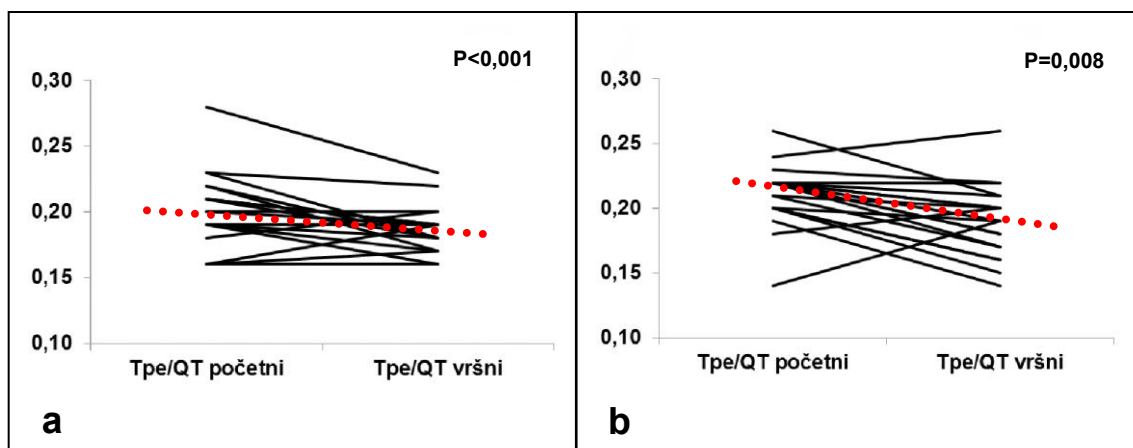


Slika 19. Vrijednosti Tpe intervala, u (a) kontrolnoj i (b) intervencijskoj skupini ispitanika, u mirovanju i vršnom opterećenju, 30. dana istraživanja.

Tridesetog dana, u kontrolnoj skupini su u mirovanju zabilježene vrijednosti Tpe/QT omjera od 0,20 (0,17-0,22) ms, a u vršnom opterećenju 0,19 (0,17-0,19) ms, $z=2,47$; $P<0,001$. Nasuprot silaznom trendu skupine, vrijednosti Tpe/QT omjera su tijekom opterećenja u 3 (15%) ispitanika porasle, a u 4 (20%) ispitanika ostale nepromijenjene (sl. 20a).

Isto je kretanje zabilježeno u intervencijskoj skupini (sl. 20b). Naime, vrijednosti Tpe/QT omjera su 30 dana nakon PCI u vršnom opterećenju bile značajno manje od početnih, zabilježenih u mirovanju: 0,22 (0,20-0,22) prema 0,19 (0,17-0,21), $z=2,63$; $P=0,008$. U 3 (15%) ispitanika, suprotno trendu skupine, zabilježen je porast vrijednosti ovog pokazatelja, dok su u 1 (5%) ispitanika vrijednosti Tpe/QT omjera ostale nepromijenjene.

Δ Tpe/QT u kontrolnoj skupini iznosila je -0,015 (-0,05 do 0,03), a u intervencijskoj -0,025 (-0,05 do 0,05), $z=1,03$, $P=0,306$.



Slika 20. Vrijednosti Tpe/QT omjera, u (a) kontrolnoj i (b) intervencijskoj skupini ispitanika, u mirovanju i vršnom opterećenju, 30. dana istraživanja.

4.4. Zbirni prikaz promjena pokazatelja aritmogeneze tijekom opterećenja

I 1. i 30. dana istraživanja, u kontrolnoj skupini ispitanika, vrijednosti QT intervala, QTc intervala određenog formulom po Fridericiji, Tpe intervala i Tpe/QT omjera su u vršnom opterećenju bile značajno manje od njihovih vrijednosti zabilježenih u mirovanju, na početku testa opterećenja. Vrijednosti QTc intervala izračunatog Bazettovom formulom se tijekom testa opterećenja nisu mijenjale, niti 1., niti 30. dana istraživanja.

U intervencijskoj skupini, 1. dana istraživanja samo su vrijednosti QT intervala pokazivale silazni trend, dok su vrijednosti QTc intervala određenog Bazettovom formulom, Tpe intervala i Tpe/QT omjera rastle. Vrijednost QTc intervala određene formulom po Fridericiji, tijekom opterećenja se nisu mijenjale.

Testiranjem izvršenim 30 dana nakon PCI, za sve je pokazatelje zabilježen trend promjena podudaran trendu zabilježenom u kontrolnoj skupini ispitanika. Naime, nakon revaskularizacije, vrijednosti QT intervala, QTc intervala određenog formulom po Fridericiji, Tpe intervala i Tpe/QT omjera su u vršnom opterećenju bile značajno manje od njihovih vrijednosti zabilježenih u mirovanju dok se, istodobno, vrijednosti QTc intervala izračunatog primjenom Bazettove formule tijekom opterećenja nisu mijenjale (tbl. 7).

Tablica 7. Zbirni prikaz promjena pokazatelja aritmogeneze tijekom opterećenja

Pokazatelji	Promjene pokazatelja aritmogeneze			
	Kontrolna skupina		Intervencijska skupina	
	1. dan	30. dan	prije PCI	nakon PCI
QT interval	↓	↓	↓	↓
QTc interval (Bazett)	↔	↔	↑	↔
QTc interval (Fridericia)	↓	↓	↔	↓
Tpe interval	↓	↓	↑	↓
Tpe/QT omjer	↓	↓	↑	↓

Spearmanovim testom korelacije zabilježena je pozitivna povezanost vrijednosti Tpe intervala u mirovanju i vršnom opterećenju te Tpe/QT omjera u vršnom opterećenju s težinom stenoza koronarnih arterija iskazanih SYNTAX zbrojem. Povezanost drugih pokazatelja s možebitnim utjecajem na aritmogenezu s pokazateljima aritmogeneze nije zabilježena (tbl. 8 i 9).

Tablica 8. Korelacija laboratorijskih, ehokardiografskih i koronarografskih pokazatelja s pokazateljima aritmogeneze prije opterećenja

		QT	QTcB	QTcF	Tpe	Tpe/QT
Hemoglobin g/l	r	0,0357	0,105	-0,045	0,207	0,1706
	p	0,827	0,520	0,784	0,200	0,292
Hematokrit (%)	P	0,0387	0,177	-0,024	0,095	0,065
	r	0,812	0,273	0,883	0,559	0,688
Hs-CRP (mg/l)	r	-0,209	-0,095	0,180	-0,185	-0,053
	p	0,195	0,560	0,168	0,253	0,743
Istisna frakcija LK (%)	r	0,198	0,043	-0,002	0,215	0,101
	p	0,221	0,793	0,989	0,182	0,536
Masa LK (g)	r	-0,009	-0,044	-0,120	0,104	0,050
	p	0,957	0,787	0,459	0,525	0,760
SYNTAX skor	r	-0,146	0,184	-0,214	-0,398	-0,285
	p	0,375	0,261	0,191	0,012	0,078

LK – lijeva klijetka; QTcB – QTc po Bazettu; QTcF – QTc po Fridericiji

Tablica 9. Korelacija laboratorijskih, ehokardiografskih i koronarografskih pokazatelja s pokazateljima aritmogeneze u vršnom opterećenju

		QT	QTcB	QTcF	Tpe	Tpe/QT
Hemoglobin g/l	r	-0,102	0,040	-0,080	0,039	0,158
	p	0,532	0,806	0,623	0,810	0,330
Hematokrit (%)	P	-0,125	-0,011	-0,145	0,078	0,181
	r	0,443	0,945	0,372	0,634	0,264
Hs-CRP (mg/l)	r	-0,074	-0,836	0,003	-0,181	-0,184
	p	0,649	0,608	0,982	-0,263	0,255
Istisna frakcija LK (%)	r	0,005	0,0453	0,020	-0,070	-0,115
	p	0,976	0,782	0,900	0,666	0,478
Masa LK (g)	r	0,122	-0,068	-0,102	0,064	-0,133
	p	0,453	0,675	0,532	0,695	0,414
SYNTAX skor	r	0,223	0,211	0,115	0,556	0,599
	p	0,127	0,197	0,486	<0,001	<0,001

LK – lijeva klijetka; QTcB – QTc po Bazettu; QTcF – QTc po Fridericiji

5. RASPRAVA

Osnovno opažanje prikazanog istraživanja je da se u bolesnika sa značajnim stenozama koronarnih arterija vrijednosti EKG pokazatelja aritmogeneze tijekom ergometrijskog testiranja mijenjaju suprotno od onih u bolesnika bez angiografski značajnih stenoza. Nakon uspješne revaskularizacije miokarda, trend promjena pokazatelja aritmogeneze u intervencijskoj skupini postaje jednak trendu promjena u kontrolnoj skupini. U tom su slijedu naši rezultati sukladni ranijim opažanjima o ishemijskoj bolesti kao pokretaču malignih aritmija i EKG biljezima kao mogućim navjestiteljima povećanog aritmogenog rizika u bolesnika s KBS.

Maligni poremećaji srčanog ritma, koji rezultiraju iznenadnom srčanom smrću, su vodeći uzrok smrtnosti stanovništva razvijenih zemalja zapadnog svijeta.^{1,2} Pretpostavlja se da je 75-80% iznenadnih smrti posljedica KBS hemodinamski značajnim stenozama koronarnih arterija. Štoviše, u većine umrlih osoba s KBS, iznenadna srčana smrt je prvi znak te bolesti.^{1,2} Stoga, prepoznavanje rizika za nastajanje malignih poremećaja ritma i njihovo pravodobno sprečavanje postaje jedan od vodećih izazova suvremene kardiologije.

Značajan broj koronarnih bolesnika naglom smrću umre tijekom ili neposredno nakon intenzivne tjelesne aktivnosti, što kao središnji patofiziološki mehanizam iznenadne srčane smrti bolesnika s KBS ističe elektrofiziološke poremećaje uzrokovane ishemijskom miokarda.^{13,107} Osim ishemijske miokarda, nastajanje elektrofizioloških poremećaja odgovornih za pojavu malignih aritmija tijekom intenzivnog tjelesnog opterećenja doprinose povećana aktivacija simpatičkog sustava i povećana razina katekolamina, koje posredstvom ionskih i biokemijskih poremećaja stvaraju električki nestabilnu sredinu pogodnu za funkcionalno kruženje impulsa.^{40,41}

Tijekom proteklih desetljeća brojna su istraživanja pokazala da niz pokazatelja mjerljivih u standardnom 12-kanalnom EKG pruža značajne informacije o pridruženim patološkim stanjima i upućuje na povećanu mogućnost nastajanja malignih aritmija, a time, posredno, i na mogućnost iznenadne srčane smrti. Rana istraživanja su se bavila značenjem QT intervala i iz njega izvedenih EKG pokazatelja, poput QTc intervala, QT i QTc disperzije.^{14-16,42-50} Istraživanja provedena tijekom posljednjih desetak godina u prvi su plan postavila novije EKG biljege, poput Tpe intervala i Tpe/QT omjera.⁵¹⁻⁶⁵

Obje skupine EKG biljege aritmogenog rizika upućuju na poremećaje repolarizacije i mogući su odraz kašnjenja ili potpunog prekida u provođenju električnog impulsa u pojedinim

dijelovima srčanog mišića, pa tako i mogućeg početka njegovog kruženja kojim će nastati maligni poremećaji ventrikulskog ritma.⁶⁷⁻⁶⁹ No, iako promijenjene vrijednosti - i starih i novih - biljega aritmogeneze odražavaju isti patofiziološki fenomen - heterogenost (neujednačenost) repolarizacije srčanog mišića - tumačenje njegovog nastanka se, ovisno o tomu koji se biljezi primjenjuju, djelomično razlikuje.

Povezanost produljenog QT i QTc intervala s povećanim rizikom pojave malignih aritmija objašnjava se ranom naknadnom depolarizacijom koja nastaje tijekom 2. i 3. faze akcijskog potencijala, prije nego li je repolarizacija završila.^{28,67-69} Novonastali impuls, naišavši na područje miokarda s relativnom refraktornošću, započinje funkcionalno kruženje u kojem aktivirana područja ventrikulskog miokarda opetovano aktiviraju područja s kraćim akcijskim potencijalom čineći osnovu postojanosti ventrikulskih aritmija.^{20,28,67,68} Dulji QT/QTc interval se u tom slijedu smatra odrazom duljeg akcijskog potencijala u stanicama ventrikulskog miokarda, odnosno vremenske heterogenosti repolarizacije.

Njegova izvedenica, QT/QTc disperzija je odraz razlike repolarizacije između pojedinih područja ventrikula - prostorne heterogenosti repolarizacije - koja u bolesnika s KBS može nastati zbog razlika akcijskog potencijala između regija miokarda koje su normalno opskrbljene krvlju i regija pogođenih ishemijom uslijed smanjene opskrbe krvlju preko značajno stenozirane koronarne arterije.^{83,84}

Novi pokazatelji aritmogenog rizika - Tpe interval i Tpe/QT omjer - pokazatelji su transmuralne heterogenosti repolarizacije, odnosno razlike napona nastalog između pojedinih slojeva istog segmenta stijenke ventrikula.^{34,36,65} Razlika repolarizacije u stijenci ventrikula vjerojatna je posljedica značajnih razlika elektrofizioloških svojstava epikardnih, M i endokardnih stanica. U tom slijedu je pokazano da razlika potencijala između epikardnih stanica koje se najranije repolariziraju i M stanica koje se repolariziraju posljednje, može biti dostatna za pokretanje funkcionalnog kruženja impulsa.^{34,36} Budući da je završetak repolarizacije u epikardijalnim stanicama u EKG predstavljen vrškom T vala, a M stanica krajem T vala, smatra se da je vrijednost Tpe intervala razmjerna voltažnom gradijentu unutar stijenke ventrikula.^{34,36}

Hemodinamska značajnost stenoza koronarnih arterija prokazuje se tijekom povećanja potrebe miokarda za kisikom, koju u najvećoj mjeri uzrokuje povećana frekvencija srca tijekom tjelesnih aktivnosti.^{12,108} Stoga podatak da se iznenadna smrt u velikom broju

koronarnih bolesnika događa tijekom tjelesne aktivnosti/opterećenja, kao temeljni patofiziološki mehanizam za nastanak voltažnog gradijenta i posljedičnih malignih aritmija ističe ishemiju miokarda u područjima koje opskrbljuju koronarne arterije s hemodinamski značajnim suženjima.^{12,13} U tom su slijedu značajna istraživanja o promjenama biljega aritmogeneze - kao surogata potencijalnih nepovoljnih kliničkih ishoda - tijekom opterećenja.

U istraživanju Yi i sur. uočena je pozitivna povezanost produljenja QT i QTc intervala zabilježenog tijekom opterećenja u bolesnika s preboljelim infarktom miokarda i rizikom od iznenadne srčane smrti.¹⁵ Istodobno, u tom istraživanju nije zabilježena pozitivna veza između ishemijom potaknutog povećanja QT disperzije i iznenadne srčane smrti.¹⁵ Nasuprot tomu, tri istraživanja provedena u bolesnika s KBS pokazala su pozitivnu povezanost ishemije s povećanjem QT disperzije zabilježene tijekom testa opterećenja.^{14,16,109} Tek je jedno istraživanje, ono Koranzopulosa i sur., procijenilo promjene novih pokazatelja aritmogeneze u koronaropata podvrgnutih testu opterećenja na pokretnoj traci.⁵⁵

U tom je istraživanju zabilježeno da se u bolesnika sa stabilnom KBS vrijednosti QTc intervala, Tpe intervala i Tpe/QT omjera značajno povećavaju tijekom opterećenja.⁵⁵ Time je iznova pokazano da ishemija miokarda koja nastaje ili se pogoršava tijekom intenzivne tjelesne aktivnosti smanjuje repolarizacijsku rezervu, izlažući bolesnike s KBS povećanom riziku za nastajanje malignih poremećaja ritma. Manji aritmogeni rizik u ispitanika bez KBS pokazan je skrećenjem Tpe intervala tijekom vršnog opterećenja te nepromijenjenim vrijednostima QTc intervala i Tpe/QT omjera. Navedeno je istraživanje bilo prvo koje je pokazalo pogoršavanje novih pokazatelja aritmogeneze u bolesnika s KBS tijekom opterećenja, upućujući na mogućnost da ishemija uzrokovana ili pogoršana opterećenjem povećava aritmogeni rizik pri hemodinamski značajnim stenozama koronarnih arterija.⁵⁵

Osnovno ograničenje istraživanja Koranzopulosa i sur. je nedostatak koronarografske potvrde značajnih suženja koronarnih arterija.⁵⁵ Kontrolna skupina sastavljena od zdravih ispitanika i skupina koronarnih bolesnika ustrojene su tek na temelju kliničkih i laboratorijskih pokazatelja. Zanimljivo je da u niti jednog ispitanika uključenog u skupinu sa stabilnom KBS (kao niti u ispitanika uključenih u kontrolnu skupinu) tijekom ergometrijskog testiranja nije zabilježen pozitivan test koronarne rezerve. Također, u istraživanje je uključena heterogena skupina ispitanika oba spola (unatoč podacima iste skupine autora o značajnoj spolnoj određenosti pokazatelja aritmogeneze), s nizom kliničkih stanja/entiteta koja sama po sebi imaju snažan aritmogeni potencijal (primjerice, bolesnici s preboljelim infarktom miokarda,

hipertrofijom lijeve klijetke, sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke).^{55,57,103} U tom je slijedu upitna primjenjivost rezultata ovog istraživanja na bolesnike sa stabilnom KBS bez pridruženih aritmogenih stanja, a napose potvrda pretpostavke da ishemija uzrokovana hemodinamski značajnim stenozama koronarnih arterija uzrokuje ili doprinosi nastajanju malignih aritmija.

Nastavljajući se na istraživanje Koranzopulosa i sur., naše je istraživanje prvo u kojem su istraživani učinci opterećenjem izazvane ishemije na nove pokazatelje aritmogeneze u bolesnika sa stabilnom KBS svrstanim prema nalazu koronarografije. Također, po prvi put su promjene novih pokazatelja aritmogeneze u bolesnika sa značajnim stenozama koronarnih arterija uspoređene prije i nakon uspješne PCI. Budući da su kriteriji uključivanja omogućili formiranje homogene skupine ispitanika i umanjili utjecaj komorbiditeta, rezultati našeg rada se s velikom sigurnošću mogu tumačiti u kontekstu utjecaja opterećenjem potaknute ishemije na pogoršanje heterogenosti repolarizacije kao temelja za kruženje impulsa i nastajanje malignih aritmija u bolesnika sa stabilnom KBS.

Uz manje razlike, naše je istraživanje pokazalo promjene pokazatelja aritmogeneze poput onih zabilježenih u istraživanju Koranzopulosa i sur.⁵⁵ Naime, u skupini ispitanika sa značajnim stenozama koronarnih arterija tijekom opterećenja zabilježeno je smanjenje vrijednosti QT intervala, povećanje vrijednosti QTc intervala određenog formulom po Bazettu, Tpe intervala i Tpe/QT omjera te nepromijenjena vrijednost QTc intervala određenog formulom po Fridericiji. U kontrolnoj skupini zabilježili smo smanjenje vrijednosti svih pokazatelja aritmogeneze osim vrijednosti QTc intervala određenog formulom po Bazettu, koje se tijekom testa opterećenja nisu mijenjale.

QT interval se povećanjem frekvencije srca skraćuje. Ipak, u ranijim je istraživanjima uočeno da je QT interval pri određenoj frekvenciji srca u mirovanju kraći od QT intervala pri istoj frekvenciji tijekom opterećenja, što je nazvano QT histerezom.⁹⁷ Mehanizam QT histereze je dijelom povezan s promjenama autonomnog živčanog sustava tijekom opterećenja i moguće je pojašnjenje povećanog rizika od iznenadne smrti tijekom i nakon opterećenja u naoko zdravih osoba, ali i u osoba sa strukturnom bolešću srca.^{98,99} Štoviše, pokazano je da se u bolesnika s KBS tijekom opterećenja QT interval skraćuje manje nego u bolesnika bez koronarne bolesti.^{98,99} Sukladno tomu je opažanje našeg istraživanja da se vrijednosti QT intervala u koronarnih bolesnika prije PCI tijekom testa opterećenja smanjuju značajno manje nego u kontrolnoj skupini. U tom je slijedu i manje skraćivanje QT intervala tijekom

opterećenja u bolesnika s hemodinamski značajnim stenozama, zabilježen u našem istraživanju, mogući pokazatelj povećanog aritmogenog rizika. Nakon revaskularizacije, usporedbom intenziteta promjena QT intervala u kontrolnoj i intervencijskoj skupini nisu zabilježene statistički značajne razlike.

U našem smo istraživanju, sukladno rezultatima Koranzopulosa i sur.,⁵⁵ u intervencijskoj skupini zabilježili produljenje QTc intervala određenog formulom po Bazettu, dok se vrijednosti ovog pokazatelja u kontrolnoj skupini nisu mijenjale. Nasuprot tomu, QTc interval određen formulom po Fridericiji se u intervencijskoj skupini tijekom opterećenja nije mijenjao, a u kontrolnoj su se vrijednosti ovog pokazatelja smanjivale. Nakon revaskularizacije trendovi promjena ovog pokazatelja su se u objema skupinama izjednačili: vrijednosti QTc određenog Bazettovom formulom su tijekom opterećenja ostajale nepromijenjene, dok su se vrijednosti QTc intervala određenog po Fridericiji smanjivale.

Navedeni su rezultati potvrda da na vrijednost QTc intervala, a time i na zaključke istraživanja donesene temeljem analize tih vrijednosti, utječu formule koje se primjenjuje pri usklađivanju QT intervala s frekvencijom srca. Bazettova formula, koja je korištena u radu Koranzopulosa i sur.,⁵⁵ u pravilu precjenjuje vrijednost QTc intervala pri frekvenciji srca >100/min; u tom je slučaju primjerenije QTc interval odrediti Fridericijevom formulom.^{71,72} Vodeći se ovom spoznajom, primjenom formule po Fridericiji, u našem smo istraživanju zabilježili da je u intervencijskoj skupini promjena QTc intervala nakon PCI postala sukladna promjenama u kontrolnoj skupini. Štoviše, nakon intervencije promjene QTc intervala određenog prema Fridericiji postale su identične promjenama novih pokazatelja aritmogeneze.

Ranijim istraživanjima u kojima je kao EKG biljeg aritmogeneze korištena QT disperzija, pokazano je smanjenje aritmogenog potencijala nakon PCI.¹¹⁰⁻¹¹² Dakako, i u ovim su istraživanjima, kao i u novijim u kojima su kao biljezi aritmogeneze korišteni Tpe interval i Tpe/QT omjer, vrijednosti biljega aritmogeneze određene iz standardnog EKG-a u mirovanju. U bolesnika s akutnim infarktom miokarda zabilježeno je značajno smanjenje vrijednosti Tpe intervala i Tpe/QT omjera nakon primarne PCI.^{54,63} Također, zabilježeno je da su vrijednosti novih biljega aritmogeneze, a time i rizik od nastajanja malignih aritmija i posredno iznenadne srčane smrti, značajno bolje u koronarnih bolesnika s razvijenom mrežom arterijskih kolaterala (i posljedično manjom ishemijom), kao i nakon uspješnog otvaranja kronično okludirane koronarne arterije.^{64,113} Istraživanje Koranzopulosa i sur., jedino je

istraživanje u kojem su promjene novih biljega aritmogeneze u koronarnih bolesnika promatrane tijekom tjelesne aktivnosti/opterećenja.⁵⁵

Sukladno rezultatima Koranzopulosa i sur.,⁵⁵ i u našem je istraživanju tijekom testa opterećenja zabilježeno povećanje vrijednosti Tpe intervala i Tpe/QT omjera u bolesnika sa značajnim stenozama koronarnih arterija. Nasuprot tomu, u bolesnika bez značajnih stenoz koronarnih arterija vrijednosti ovih pokazatelja su se tijekom opterećenja smanjivale. Štoviše, u našem istraživanju vrijednosti Tpe intervala i Tpe/QT omjera su jedine od pokazatelja aritmogeneze pozitivno korelirale s težinom KBS iskazane SYNTAX skorom. Ova opažanja upućuju na vjerojatnost da u bolesnika s KBS opterećenjem potaknuta ishemija, u sudjelovanju s povećanom simpatičkom aktivnošću i povećanom razinom cirkulirajućih katekolamina, povećava rasap repolarizacije klijetki te tako potiče fenomen kruženja impulsa i pojavu VT/VF.

Nakon PCI, pokazatelji aritmogeneze tijekom opterećenja se u koronarnih bolesnika izjednačavaju s kontrolnom skupinom ispitanika bez značajnih stenoz koronarnih arterija. Izgledno je, stoga, da ponovna uspostava opskrbe krvlju normalizira opterećenjem potaknute promjene repolarizacije, upućujući na zaključak da revaskularizacija prethodno ishemičnog miokarda smanjuje aritmogeni potencijal srčanog mišića u bolesnika sa stabilnom KBS.

6. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

U provedenom istraživanju nismo ispitivali učinak opterećenjem potaknute/potencirane ishemije i reperfuzije na QT disperziju. Naime, zbog bilježenja EKG zapisa pri 50 mm brzini ergometrijski uređaj je mogao istodobno bilježiti najviše 6 EKG odvoda što je bilo dovoljno za određivanje svih EKG biljega aritmogeneze osim QT disperzije; za njezino je određivanje neophodno istodobno bilježenje svih 12 EKG odvoda.

Budući da je QT disperzija stari pokazatelj aritmogeneze, dobro istražen u nizu ranijih istraživanja, smatramo da je naše istraživanje u cijelosti odgovorilo na postavljene ciljeve. Istodobno, opažen je niz otvorenih pitanja koja predstavljaju moguće polazište novog/novih istraživanja o biljezima aritmogeneze u bolesnika sa stabilnom KBS.

Broj bolesnika uključenih u ovo istraživanje je bio dostatan za statističku utemeljenost odgovora na postavljene ciljeve istraživanja. Istodobno, broj ispitanika je bio nedostatan za podanalizu utjecaja lokalizacije stenozе koronarnih arterija na promjene EKG pokazatelja aritmogeneze. Moguće je pretpostaviti da lokalizacija stenozе na različitim epikardijalnim koronarnim arterijama (primjerice na LAD ili RCA) značajno utječe na promjene EKG pokazatelja aritmogeneze a time, posredno, i na rizik nastajanja malignih poremećaja ritma i iznenadne srčane smrti.

Također, ispitanici su uključeni u istraživanje temeljem indikacija za invazivnu kardiološku obradu koje su postavili njihovi kardiolozi tijekom ambulantnog praćenja/liječenja. U tom slijedu nismo ih bili u mogućnosti podrgrnuti drugim metodama (primjerice, scintigrafiji miokarda) kojima bi kvantificirali veličinu ishemijom pogođenog područja miokarda prije i nakon izvršene revaskularizacije. Prema opće prihvaćenim stavovima, stenozе koronarnih arterija $\leq 50\%$ ne uzrokuju ishemiju, dok je, suprotno tomu stenozе $\geq 75\%$ u pravilu uzrokuju. Istodobno, prisutna je *siva zona* u slučaju stenozа od 51-74%, čiju hemodinamsku značajnost (odnosno posljedičnu ishemiju) treba potvrditi dodatnim slikovnim i funkcionalnim tehnikama. U tom slijedu, u istraživanje smo uključivali samo bolesnike s jasnim pokazateljima hemodinamske neznačajnosti ($\leq 50\%$) ili značajnosti ($\geq 75\%$) stenozа koronarnih arterija.

Konačno, cilj prikazanog istraživanja je bio procijeniti promjene EKG biljega aritmogeneze u bolesnika s i bez hemodinamski značajnih stenozа te u bolesnika sa značajnim stenozama prije i nakon uspješne revaskularizacije. Stoga rezultate i zaključke ovog istraživanja ne treba

tumačiti u kontekstu možebitnog utjecaja na rizik nastajanja ili, pak, na smanjenje rizika za nastajanje iznenadne srčane smrti. Ova nedorečenost može biti polazište budućim istraživanjima koja će promjene EKG pokazatelja aritmogeneze u bolesnika s hemodinamski značajnim stenozama potvrditi praćenjem kliničkih ishoda (ukupna smrtnost, srčano-žilna smrtnost, iznenadna srčana smrt) ili njihovog surogata (primjerice, bilježenjem složenosti aritmija zabilježenih tijekom 24-satnog EKG praćenja po Holteru).

7. ZAKLJUČCI

Zaključci prikazanog istraživanja su:

1. u bolesnika sa značajnim stenozama koronarnih arterija vrijednosti EKG pokazatelja aritmogeneze se tijekom ergometrijskog testiranja mijenjaju suprotno trendu zabilježenom u bolesnika bez angiografski značajnih stenoza
2. nakon perkutane revaskularizacije, trend promjena pokazatelja aritmogeneze se u koronarnih bolesnika s prethodno angiografski značajnim stenozama izjednačava s trendom promjena istih pokazatelja u bolesnika bez značajnih stenoza
3. promjene pokazatelja aritmogeneze zabilježene tijekom opterećenja u koronarnih bolesnika prije i nakon perkutane revaskularizacije s velikom vjerojatnošću upućuju da revaskularizacija prethodno ishemičnog miokarda, u bolesnika sa stabilnom KBS, rezultira smanjenjem aritmogenog rizika.

8. SAŽETAK

CILJ: Ranija istraživanja su pokazala vijednost elektrokardiografskih (EKG) pokazatelja u naviještanju povećanog rizika za nastajanje aritmija u bolesnika s koronarnom bolešću srca (KBS). U našem smo istraživanju istražili promjene navedenih pokazatelja u bolesnika sa stabilnom KBS tijekom opterećenja, prije i nakon podvrgavanja perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI).

METODE: U istraživanje je susljedno uključeno 40 bolesnika, 20 sa značajnim stenozama koronarnih arterija ($\geq 75\%$) pogodnih za PCI koji su činili intervencijsku skupinu i 20 bolesnika bez značajnih stenoza ($< 50\%$) koji su činili kontrolnu skupinu. Dan prije i 30 dana nakon podvrgavanja koronarografiji svi bolesnici su bili podvrgnuti opterećenju na pokretnoj traci. EKG pokazatelji repolarizacije (QT interval, QTc interval određen formulama po Bazettu [QTcB] i Fridericiji [QTcF], Tpe interval i Tpe/QT omjer) su procijenjeni na početku testa i u vršnom opterećenju.

REZULTATI: U kontrolnoj skupini, vrijednosti QT intervala ($P=0,001$), QTcF intervala ($P=0,004$), Tpe intervala ($P<0,001$) i Tpe/QT omjera ($P=0,0017$) su na vršnom opterećenju bile značajno manje u odnosu na vrijednosti zabilježene prije testiranja; vrijednosti QTcB intervala se tijekom opterećenja nisu značajno mijenjale ($P=0,064$). Nasuprot tomu, u intervencijskoj skupini prije PCI zabilježeno je povećanje vrijednosti QTcB intervala ($P<0,001$), Tpe intervala ($P=0,009$) i Tpe/QT omjera ($P<0,001$); vrijednosti QTcF intervala tijekom opterećenja se nisu mijenjale ($P=0,466$), a vrijednosti QT intervala su se smanjivale ($P<0,001$). Trideset dana nakon PCI, vrijednosti QTcB tijekom opterećenja se nisu mijenjale, dok su vrijednosti ostalih pokazatelja aritmogeneze izmjerene u vršnom opterećenju bile značajno manje u odnosu na početne, pokazujući trend promjena jednak trendu zabilježenom u kontrolnoj skupini.

ZAKLJUČAK: Uspostava opskrbe krvlju normalizira naporom potaknute promjene repolarizacije, sugerirajući da revaskularizacija prethodno ishemičnog miokarda u bolesnika sa stabilnom KBS smanjuje aritmogeni potencijal.

Ključne riječi: Koronarna bolest srca; Perkutana koronarna intervencija; Repolarizacija; QT interval; QTc interval; Tpe interval; Tpe/QT omjer;

9. SUMMARY

BACKGROUND: Previous reports suggest several electrocardiographic (ECG) indices as valuable markers of increased arrhythmogenic risk in patients with coronary artery disease (CAD). We aimed to examine the exercise-induced changes in these indices among stable CAD patients before and after percutaneous coronary intervention (PCI).

METHODS: Following coronarography 40 examinees were consecutively allocated either in the Intervention group [(n=20); significant coronary lesions ($\geq 75\%$ luminal narrowing) suitable for PCI] or in the Control group [(n=20), no significant lesions ($< 50\%$ luminal narrowing)]. One day before and 30 days after coronarography, all patients underwent a treadmill stress test, and the ECG indices of impaired repolarization [QT interval, QTc interval using the Bazett's (QTcB) and Fridericia's (QTcF) formulas, Tpe interval and Tpe/QT ratio] were assessed at baseline and peak exercise intensity.

RESULTS: At peak exercise intensity the QT interval, QTcF, Tpe interval, and Tpe/QT ratio decreased significantly from baseline values in the Control group ($P=0.001$, $p=0.004$, $P<0.001$, and $P=0.017$, respectively), while QTcB remained unchanged. Conversely, in the Intervention group, an increase in QTcB, Tpe and Tpe/QT ratio was observed at peak exercise (before PCI; $P=0.009$, and $P<0.001$, respectively), and only the QT interval decreased significantly from the baseline ($P<0.001$). Thirty days after PCI, all ECG arrhythmogenic indices at peak exercise decreased significantly in this group, resembling the controls.

CONCLUSION: Restoration of blood supply normalizes exercise-induced repolarization abnormalities, suggesting that revascularization of a previously ischemic myocardium lowers its arrhythmogenic potential in stable CAD.

Keys words: Coronary artery disease; Percutaneous coronary intervention; Repolarization; QT interval; QTc interval; Tpe interval; Tpe/QT ratio

10. LITERATURA

1. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C i sur. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:213-28.
2. Petrač D. Iznenadna srčana smrt. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina*, 4. promijenjeno i dopunjeno izd. Zagreb: Ljevak; 2008, str. 482-5.
3. Gottlieb, SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489–97.
4. Alberte C, Zipes DP. Use of nonantiarrhythmic drugs for prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S87–S95.
5. Schömig A, Mehilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:894-904.
6. Katritsis DG, Ioannidis JPA. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111: 2906-12.
7. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for nonacute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373:911-8.
8. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
9. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010;74:213-20.
10. Husain K, Hernandez W, Ansari RA, Ferder L. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World J Biol Chem* 2015;6:209-17.

11. Carević V, Kuzmanić M, Rumboldt M i sur; INTERHEART Investigators. Predictive impact of coronary risk factors in southern Croatia: a case control study. *Coll Antropol* 2010;34:1363-8.
12. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J i sur. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 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 Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44-e164.
13. Elhendy A, Chandrasekaran K, Gersh BJ, Mahoney D, Burger KN, Pellikka PA. Functional and prognostic significance of exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;90:95-100.
14. Stierle U, Giannitsis E, Sheikhzadeh A i sur. Relation between QT dispersion and the extent of myocardial ischemia in patients with three-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;81:564-8.
15. Yi G, Crook R, Guo XH, Staunton A, Camm AJ, Malik M. Exercise-induced changes in the QT interval duration and dispersion in patients with sudden cardiac death after myocardial infarction. *Intern J Cardiol* 1998;63:271-9.
16. Masaki N, Takase B, Matsui T, Kosuda S, Ohsuzu F, Ishihara M. QT peak dispersion, not QT dispersion, is a more useful diagnostic marker for detecting exercise-induced myocardial ischemia. *Heart Rhythm* 2006;3:424-32.
17. Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest* 2005;115:2305-15.
18. Hlaing T, DiMino T, Kowey PR, Yan GX. ECG repolarization waves: their genesis and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:211-23.

19. Barić Lj. Elektrokardiografija u praksi. Zagreb: Lek; 2003, str. 11-36.
20. Lukas A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. *Cardiovasc Res* 1996;32:593-603.
21. Mines GR. On functional analysis by the action of electrolytes. *J Physiol* 1913;188-235.
22. Asham R, Ferguson FP, Gremillion AL i sur. The effect of cycle length changes upon the form and amplitude of the T deflection of the electrocardiogram. *Am J Physiol* 1945;143:453-67.
23. Cohen IS, Giles WR, Noble D. Cellular basis for the T wave of the electrocardiogram. *Nature* 1976;262:657-61.
24. Noble D, Cohen IS. The interpretation of the T wave of the electrocardiogram. *Cardiovasc Res* 1978;12:13-27.
25. Burgess MJ. Relation of ventricular repolarization to electrocardiographic T wave form and arrhythmia vulnerability. *Am J Physiol* 1979;236:H391-H402.
26. Higuchi T, Nakaya Y. T wave polarity related to the repolarization process of epicardial and endocardial ventricular surfaces. *Am Heart J* 1984;108:290-5.
27. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation* 1998;98:1928-36.
28. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle: The M cell. *Circ Res* 1991;68:1729-41.
29. Drouin E, Charpentier F, Gauthier C i sur. Electrophysiological characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: Evidence for the presence of M cells. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:185-92.

30. Yan GX, Shimizu W, Antzelevitch C. The characteristics and distribution of M cells in arterially-perfused canine left ventricular wedge preparations. *Circulation* 1998;98:1921-7.
31. Antzelevitch C, Shimizu M, Yan GX i sur. The M cell: Its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1124-52.
32. Sicouri S, Antzelevitch C. Electrophysiologic characteristics of M cells in the canine left ventricular free wall. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:591-603.
33. Sicouri S, Glass A, Ferreiro M, Antzelevitch C. Transseptal dispersion of repolarization and its role in the development of torsade de pointes arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:441-7.
34. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Rosen MR. Regional differences in electrophysiologic properties of epicardium, midmyocardium and endocardium: In vitro and in vivo correlations. *Circulation* 1996;94:1981-8.
35. Liu DW, Antzelevitch C. Characteristics of the delayed rectifier current (IKr and IKs) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes. A weaker IKs contributes to the longer action potential of the M cell. *Circ Res* 1995;76:351-65.
36. Antzelevitch C, Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. Role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:259-77.
37. Weirich J, Bernhardt R, Loewen N, Wenzel W, Antoni H. Regional- and species-dependent effects of K-channel blocking agents on subendocardium and mid-wall slices of human, rabbit, and guinea pig myocardium. *Pflügers Arch* 1996;431:R130.
38. Li GR, Feng J, Yue L, Carrier M. Transmural heterogeneity of action potentials and Ito1 in myocytes isolated from the human right ventricle. *Am J Physiol* 1998;275:H369-H377.
39. Opthof T, Coronel R, Wilms-Schopman FJ i sur. Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: T(p-e) interval does not reflect transmural dispersion. *Heart Rhythm* 2007;4:341-8.

40. Ghuran AV, Camm AJ. Ischaemic heart disease presenting as arrhythmias. *Br Med Bull* 2001;59:193-210.
41. De Groot JR, Coronel R. Acute ischemia-induced gap junctional uncoupling and arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* 2004;62:323-4.
42. Zaputović L, Mavrić Z, Zaninović-Jurjević T, Matana A, Bradić N. Relationship between QT dispersion and the incidence of early ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1997;62:211-6.
43. Aberg A, Savola J, Pentikainen PJ, Pyorala K. Diseases and drugs causing prolongation on the QT interval. *Am J Cardiol* 1987;59:862-5.
44. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P i sur. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991;84:1516-23.
45. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P i sur. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen study. *Circulation* 1994;90:779-85.
46. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR i sur. QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death. *Br Heart J* 1993;70:43-8.
47. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR i sur. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991;83:1888-94.
48. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA i sur. Prolonged QT interval predicts cardiac and all cause mortality in the elderly: The Rotterdam study. *Eur Heart J* 1999;20:278-84.
49. Kupersmith J. Long QT sindrom. U: Singer I, Kupersmith J. *Clinical manual of electrophysiology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993, str.143-68.
50. Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dispersion: a noninvasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1993;71:511-4.

51. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace* 2010;12:271-4.
52. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E i sur. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2009;42:555-60.
53. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A i sur. Prolonged Tpeak-to-Tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:441-7.
54. Karaman K, Altunkaş F, Cetin M i sur. New markers for ventricular repolarization in coronary slow flow: Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015;20:338-44.
55. Korantzopoulos P, Letsas KP, Christogiannis Z i sur. Exercise-induced repolarization changes in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2011;107:37-40.
56. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F i sur. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1828-34.
57. Shimizu M, Ino H, Okeie K i sur. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol* 2002;25:335-9.
58. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H i sur. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:671-6.
59. Zehir R, Karabay CY, Kalaycı A, Akgün T, Kılıçgedik A, Kıрма C. Evaluation of Tpe interval and Tpe/QT ratio in patients with slow coronary flow. *Anatol J Cardiol* 2015;15:463-7.
60. Karaagac K, Yontar OC, Tenekecioglu E i sur. Evaluation of Tp-Te interval and Tp-Te/QTc ratio in patients with coronary artery ectasia. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:2865-70.

61. Kalantzi K, Gouva C, Letsas KP i sur. The impact of hemodialysis on the dispersion of ventricular repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:322-7.
62. Tatlısu MA, Özcan KS, Güngör B i sur. Can the T-peak to T-end interval be a predictor of mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction? *Coron Artery Dis* 2014;25:399-404.
63. Hetland M, Haugaa KH, Sarvari SI, Erikssen G, Kongsgaard E, Edvardsen T. A novel ECG-index for prediction of ventricular arrhythmias in patients after myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;19:330-7.
64. Taşolar H, Ballı M, Çetin M, Oflu YÖ, Altun B, Bayramoğlu A. Effects of the coronary collateral circulation on the Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with stable coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015;20:53-61.
65. Gupta P, Patel C, Patel H i sur. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008;41:567-74.
66. Davey P. QT interval and mortality from coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2000;42:359-84
67. Zabel M, Hohnloser SH, Behrens S, Li YG, Woosley RL, Franz MR. Electrophysiologic features of torsades de pointes: insights from a new isolated rabbit heart model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:1148-58.
68. Roden DM. Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. *J Intern Med* 2006;259:59-69.
69. Elming H, Sonne J, Lublin HK. The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:96-101.
70. Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-70
71. Benatar A, Decraene T. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children. *Heart* 2001;86:199-202.
72. Rabkin SW, Cheng XB. Nomenclature, categorization and usage of formulae to adjust QT interval for heart rate. *World J Cardiol* 2015;7:315-25.

73. Fridericia LS. Die Systolendauern im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand* 1920;53:469-86.
74. Festa R, D'Agostino R, Rautaharju P i sur. Is QT interval a marker of subclinical atherosclerosis in nondiabetic subjects? The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Stroke* 1999;30:1566-71.
75. Lo SS, Sutton MS, Leslie RD. Information on type 1 diabetes mellitus and QT interval from identical twins. *Am J Cardiol* 1993;72:305-9.
76. Jordaens L, Missault L, Pelleman G i sur. Comparison of athletes with life-threatening ventricular arrhythmias with two groups of healthy athletes and a group of normal control subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:1124-8.
77. Palatini P, Maraglino G, Mos L i sur. Effect of endurance training on QT interval and cardiac electrical stability in boys aged 10 to 14. Ventricular arrhythmias in trained boys. *Cardiology* 1987;74:400-7.
78. Palatini P, Maraglino G, Sperti G i sur. Prevalence and possible mechanisms of ventricular arrhythmias in athletes. *Am Heart J* 1985;110:560-7.
79. Hanson B, Tuna N, Bouchard T i sur. Genetic factors in the electrocardiogram and heart rate of twins reared apart and together. *Am J Cardiol* 1989;63:606-9.
80. Kaufman FS. Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome. *Heart Rhythm* 2009;6(Suppl 8):S51-5.
81. Isbister GK. Risk assessment of drug-induced QT prolongation. *Aust Prescr* 2015;38:20-4.
82. Cuomo S, De Caprio L, Acanfora D i sur. Relationship between QT interval duration and exercise induced ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 1989;10:622-7.
83. Kautzner J, Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *PACE* 1997;20:2625-40.
84. Perkimki J, Koistinen MJ, Yli-Myry S, Huikuru H. Measurement of QT dispersion identifies patients at risk. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:174-9.

85. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians. The Strong Heart Study. *Circulation* 2000;101:61-6.
86. Senft MK. QT-Dispersion bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Subgruppenanalyse der 313 deutschen Studienteilnehmer der ValHeFT-Studie. Thesis. Dostupno na: URL: <http://tumb1.biblio.tu-muenchen.de/pub/diss/me/2001/senf.pdf>
87. Rautaharju PM. QT and dispersion of ventricular repolarization: The greatest fallacy in electrocardiography in the 1990's. *Circulation* 1999;99:2476-9.
88. Coumel P, Maison-Blanche P, Badilini F. Dispersion of ventricular repolarization: Reality? Illusion? Significance? *Circulation* 1998;97:2491-3.
89. Antzelevitch C. T peak-T end interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur J Clin Invest* 2001;31:555-7.
90. Emori T, Antzelevitch C. Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined IKr and IKs block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1369-78.
91. Einthoven W. Die galvanometrische Registrierung des menschlichen Elektrokardiogramms, zugleich eine Beurtheilung der Anwendung des Capillar-Elektrometers in der Physiologie. *Pflugers Arch Ges Physiol* 1903; 99: 472–80.
92. Xia Y, Liang Y, Kongstad O i sur. In vivo validation of the coincidence of the peak and end of the T wave with full repolarization of the epicardium and endocardium in swine. *Heart Rhythm* 2005;2:162-9.
93. Aiba T, Shimizu W, Hidaka I i sur. Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model: high-resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2074-85.
94. Akar FG, Yan GX, Antzelevitch C, Rosenbaum DS. Unique topographical distribution of M cells underlies reentrant mechanism of torsade de pointes in the long-QT syndrome. *Circulation* 2002;105:1247-53.
95. Vella CA, Robergs RA. A review of the stroke volume response to upright exercise in healthy subjects. *Br J Sports Med* 2005;39:190-5.

96. Sarma JS, Venkataraman SK, Samant DR, Gadgil U. Hysteresis in the human RR-QT relationship during exercise and recovery. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10:485-91.
97. Krahn AD, Klein GJ, Yee R. Hysteresis of the RT interval with exercise: A new marker for the long-QT syndrome? *Circulation* 1997;96:1551-6.
98. Romano M, Di Maro T, Carella G i sur. Relation between heart rate and QT interval in exercise induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1985;56:861-2.
99. Gardner MJ, McCarthy DM, Josephson ME. Effect of myocardial ischemia and type I antiarrhythmic drug therapy on exercise QT intervals. *Can J Cardiol* 1985;1:37-40.
100. Roukema G, Singh JP, Meijs M i sur. Effect of exercise induced ischemia on QT interval dispersion. *Am Heart J* 1998;135:88-92.
101. Bluzaitė I, Brazdionyte J, Zaliunas R, Rickli H, Ammann P. QT dispersion and heart rate variability in sudden death risk stratification in patients with ischemic heart disease. *Medicina (Kaunas)* 2006;42:450-4.
102. Korantzopoulos P, Letsas KP, Christogiannis Z, Kalantzi K, Massis I, Goudevenos JA. Gender effects on novel indexes of heterogeneity of repolarization in patients with stable coronary artery disease. *Hellenic J Cardiol* 2011;52:311-5.
103. Fabijanić D, Čulić V, Božić I i sur. Gender differences in in-hospital mortality and mechanisms of death after the first acute myocardial infarction. *Ann Saudi Med* 2006;26:455-60.
104. Bruce RA, Lovejoy FW, Pearson R i sur. Normal respiratory and circulatory pathways of adaptation in exercise. *J Clin Invest* 1949;28:1423-30.
105. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.
106. Sinning C, Lillpopp L, Appelbaum S i sur. Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application. *Clin Res Cardiol* 2013;102:495-503.
107. Reddy PR, Reinier K, Singh T i sur. Physical activity as a trigger of sudden cardiac arrest: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Int J Cardiol* 2009;131:345-9.

108. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008;88:1009-86.
109. Perkiomaki JS, Huikuri HV, Koistinen JM i sur. Heart rate variability and dispersion of QT interval in patients with vulnerability to ventricular tachycardia and ventricular fibrillation after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1331-8.
110. Kelly RF, Parillo JE, Hollenberg SM. Effect of coronary angioplasty on QT dispersion. *Am Heart J* 1997;134:399-405.
111. Yunus A, Gillis AM, Traboulsi M i sur. Effect of coronary angioplasty on precordial QT dispersion. *Am J Cardiol* 1997;79:1339-42.
112. Yesilbursa D, Serdar A, Aydinlar A. Effect of successful coronary angioplasty and stent implantation on QT dispersion. *Coron Artery Dis* 1999;10:335-7.
113. Cetin M, Zencir C, Cakici M i sur. Effect of a successful percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion on parameters of ventricular repolarization. *Coron Artery Dis* 2014;25:705-12.

ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Anita Jukić
Adresa: Ulica hrvatskih iseljenika 13, 21 000 Split
Telefon: +385 21 473 551, +385 95 907 2444
Elektronička pošta: anitajkc@gmail.com
Državljanstvo: Republike Hrvatske
Datum rođenja: 01. siječnja 1972.

RADNO ISKUSTVO

- 1996.-1997. Klinika za tumore Zagreb (doktor medicine – pripravnik)
- 1998. -2000. Dom zdravlja Hvar - Služba hitne medicinske pomoći (doktor medicine)
- 2000.-2004. Dom zdravlja Hvar - Ambulanta opće medicine Jelsa (doktor medicine)
- 2004.-2010. KBC Split, Klinika za unutarnje bolesti (doktor medicine -specijalizant)
- 2010.-2014. KBC Split, Zavod za kardiologiju, specijalist interne medicine
- 2014.-2016. KBC Split, Klinika za kardiologiju, subspecijalizant kardiologije
- 2016. - KBC Split, Klinika za kardiologiju, subspecijalist kardiolog

ŠKOLOVANJE

- 1990.-1996. Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu
- 2004.-2010. specijalizacija iz interne medicine; KB Split, KBC Dubrava
- 2014.-2016. uža specijalizacija iz kardiologije; KBC Split,

USAVRŠAVANJE

- 2004.-2007. poslijediplomski znanstveni studij „Klinička medicina“; MF Split
- 2006. poslijediplomski tečaj „UZ u kliničkoj praksi – UZ srca“; MF Split

MATERINJI JEZIK

- hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

- engleski jezik
- njemački jezik
- talijanski jezik

OSTALE AKTIVNOSTI

- član uredničkog odbora časopisa *Cardiologia Croatica*

Privitak 1. Odobrenje etičkog povjerenstva

MIŠLJENJE

Etičkog povjerenstva povodom prijave istraživanja:
**Utjecaj intervencijskog liječenja koronarne bolesti srca na
elektrokardiografske pokazatelje aritmogeneze**

I. Zaprimitelj je zahtjev prof. dr. sc. Damira Fabijanića, dr. med. za odobrenje znanstvenog istraživanja pod naslovom **Utjecaj intervencijskog liječenja koronarne bolesti srca na elektrokardiografske pokazatelje aritmogeneze** – provedba znanstvenog istraživanja na ljudima. Predviđeno je da ovo istraživanje započne u u srpnju 2012. god. i da traje 3 godine. Istraživanje će se provoditi na Klinici za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, Split. Biti će uključena oba lokaliteta Klinike – Križine i Firule. Glavni cilj ovog istraživanja je usporediti pokazatelje aritmogeneze u bolesnika s kroničnim i/ili akutnim oblicima KBS prije i nakon intervencijskog liječenja (uspostave protoka kroz prethodno stenozirane/okludirane segmente koronarne arterije).

II. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu je prilikom raspravljanja o ovom predmetu uzelo u obzir navod iz zahtjeva podnositelja da rizika za ispitanika nema te da je omjer rizika i koristi u potpunosti na strani koristi za ispitanika. Također je uzeta u obzir izjava da će identitet ispitanika (zdravog ili pacijenta) uvijek ostati anoniman.

III. Sukladno odredbi članka 16. Etičkog kodeksa Medicinskog fakulteta u Splitu Povjerenstvo je zauzelo stajalište kako je predmetno istraživanje u skladu s odredbama Etičkog kodeksa koje reguliraju istraživanja na ljudima u znanstvenom, istraživačkom i stručnom radu i etičkim načelima Helsinške deklaracije.

IV. Mišljenje je doneseno jednoglasno.

Predsjednik Povjerenstva:

Prof. dr. sc. Miroslav Šimunić

Dostaviti:

- prof. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med. X 2
- Arhiv Etičkog povjerenstva Fakulteta
- Arhiv Fakulteta

Privitak 2. Informirani pristanak

INFORMIRANI PRISTANAK BOLESNIKA

za istraživanje naziva:

Utjecaj intervencijskog liječenja koronarne bolesti srca na elektrokardiografske pokazatelje aritmogeneze

Poštovani,

pozvani ste sudjelovati u kliničkom istraživanju. Prije nego što se odlučite na prihvaćanje ili odbijanje sudjelovanja u ovom ispitivanju, želimo Vas upoznati što za Vas znači sudjelovanje u istraživanju, zašto se istraživanje provodi, koje su dobrobiti i rizici Vašeg sudjelovanja u ispitivanju, te na koji će se način koristiti Vaši osobni podatci.

Sudjelovanje u ovom ispitivanju je dragovoljno, tj. Vi odlučujete o tomu hoćete li ili ne u njemu sudjelovati. Ukoliko odlučite da nećete sudjelovati u ispitivanju, Vaša odluka o nesudjelovanju neće ni na koji način utjecati na kvalitetu i razinu zdravstvene skrbi koja Vam se pruža. Ukoliko pristanete sudjelovati u istraživanju, u bilo kojem trenutku možete odustati od sudjelovanja.

CILJ ISPITIVANJA

Koronarna bolest srca – od koje i Vi bolujete - uzrokovana je aterosklerotskim promjenama (suženjima) na koronarnim arterijama. Ova bolest uzrokuje 50% pobola i 25% smrtnosti u razvijenim zemljama Zapada. Više od 50% umrlih od koronarne bolesti umire naglom srčanom smrću, koja je nerijetko prva klinička prezentacija ove bolesti. Dio kliničke prezentacije KBS su poremećaji srčanog ritma (aritmije), među kojima su i maligni (zloćudni) poremećaji ritma srčanih klijetki. Ovi poremećaji ritma predstavljaju najčešće uzroke iznenadne srčane smrti. Dosadašnjim istraživanjima opaženo je da su promjene koje se mogu opaziti prilikom snimanja „običnog“ EKG-a, u mirovanju ili nakon opterećenja („ergometrije“) mogući predkazuatelji pojave tih aritmija. Pretpostavljamo, da bismo pravodobnim prepoznavanjem takvih poremećaja mogli na vrijeme ukloniti njihove uzroke i tako spriječiti naglu srčanu smrt u bolesnika s koronarnom bolesti. Naša je pretpostavka da se poremećaji koji uzrokuju aritmije značajno smanjuju nakon proširenja suženja na koronarnim arterijama i postavljanja stenta. Budući da ste, prema kriterijima uključivanja, pozvani sudjelovati u ovom istraživanju, praćenjem parametara rada Vašeg srca omogućit ćete provjeru točnosti naše pretpostavke. U slučaju da pretpostavku potvrdimo, Vi i bolesnici poput Vas, imat će neposrednu potvrdu dobiti od liječenja kojim ste podvrgnuti.

NAČIN PROVOĐENJA ISTRAŽIVANJA

Svi laboratorijski parametri (nalazi), snimanje EKG, test opterećenja na pokretnom sagu (ergometrija), UZV srca, kojima ćete biti izloženi u slučaju da pristanete sudjelovati u istraživanju, standardni su postupci kojima se izlažu bolesnici s koronarnom bolešću srca. Dakle, pristajanjem na sudjelovanje u istraživanju nećete biti izloženi nikakvim dodatnim (nestandardnim) postupcima. Odnosno, istim ćete postupcima biti izloženi i u slučaju da ne pristanete sudjelovati u istraživanju.

RIZICI I DOBROBITI POVEZANI SA SUDJELOVANJEM U ISTRAŽIVANJU

Sudjelovanjem u istraživanju nećete biti izloženi dodatnim rizicima. Sudjelovanjem, pak, omogućujete stvaranje novih spoznaja o koronarnoj bolesti srca, koje će doprinijeti Vašem liječenju i liječenju bolesnika sličnih Vama.

NA KOJI NAČIN ĆE BITI UPORABLJENI VAŠI OSOBNI PODATCI

Vaši osobni podatci će biti poznati samo liječnicima (kardiolozima) koji provode istraživanje. Koristit će se isključivo kao potvrda da je istraživanje provedeno, da su dobiveni podatci istiniti i vjerodostojni. Vaš telefonski broj bit će korišten samo za obavijesti o datumu kontrolnih pregleda.

DAVANJE SUGLASNOSTI ZA SUDJELOVANJE U ISPITIVANJU

Dragovoljno pristajem sudjelovati u ispitivanju. Shvaćam da od sudjelovanja u ispitivanju mogu odustati u bilo kojem trenutku i da to neće utjecati na razinu i kvalitetu zdravstvene skrbi koju će mi se ubuduće pružiti. Potpisivanjem ovog dokumenta dajem suglasnost da se moje osobne podatke koristi na način opisan u ovom dokumentu.

potpis ispitanika

potpis i faksimil liječnika

datum potpisa

ime i prezime ispitanika (velikim slovima)

Privitak 3. Individualna test lista ispitanika

LISTA BOLESNIKA br:				
1. dio studije datum:			skupina: A - B	
ime i prezime bolesnika		spol	god. rođenja	broj povijesti bolesti
antropometrijski pokazatelji				
visina (cm)		težina (kg)	indeks tjelesne mase (ITM; kg/m ²)	
liječenje do uključivanja u studiju				
ASK		klopidogrel	ACE-I	Statini
sartani		CaA	Diuretik	beta-blokator
laboratorijski pokazatelji				
broj eritrocita (broj/l)		hematokrit (%)	hemoglobin (g/l)	uk. kolesterol (mmol/l)
LDL-kolesterol (mmol/l)		HDL-kol. (mmol/l)	trigliceridi (mmol/l)	kreatinin (μmol/l)
urea (mmol/l)		natrij (mmol/l)	Kalij (mmol/l)	kalcij (mmol/l)
magnezij (mmol/l)		glukoza (mmol/l)	hs-CRP (mg/l)	
tradicionalni čimbenici srčano-žilnog rizika				
HIPERTENZIJA		DIJABETES	HIPERKOL. HIPETRIGL.	PUŠENJE
ehokardiografski pregled				
LA – promjer (mm)			LVIDd (mm)	
IVSd (mm)			LVIDs (mm)	
LVPWd (mm)			EF (%)	
			FS (%)	
ergometrijsko testiranje				
	početak opterećenja	max. opterećenje	3. min oporavak	6. min oporavak
simptomi (DA/NE)				
denivelacija (DA/NE)				
frekvencija pulsa				
QT interval				
QTc interval Bazett				
QTc interval Fridericia				
Tpe interval				
Tpe/QT omjer				
trajanje opterećenja				

koronarografski nalaz				
	LAD	RCA	CxA	ukupno
SYNTAX skor				
2. dio studije				
				datum:
ergometrijsko testiranje				
	početak opterećenja	max. opterećenje	3. min oporavak	6. min oporavak
simptomi (DA/NE)				
denivelacija (DA/NE)				
frekvencija pulsa				
QT interval				
QTc interval Bazett				
QTc interval Fridericia				
Tpe interval				
Tpe/QT omjer				
trajanje opterećenja				