

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ



Миодраг Срећковић

**Повезаност депресије и анксиозности са коронарном исхемијом
процењеном фракционом резервом протока (ФФР)**

- ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА -

Ментор:

Др Сци. Мед. Никола Јагић, професор

КРАГУЈЕВАЦ, 2017.

САДРЖАЈ

1. УВОД	3
1.1 КЛАСИФИКАЦИЈА КАРДИОВАСКУЛАРНИХ БОЛЕСТИ	3
1.2 ДЕФИНИЦИЈА ИСХЕМИЈСКЕ БОЛЕСТИ СРЦА.....	3
1.3 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА.....	5
1.4 ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА ИСХЕМИЈСКУ БОЛЕСТ СРЦА.....	7
1.5 ФРАКЦИОНА РЕЗЕРВА ПРОТОКА (ФФР) У ПРОЦЕНИ КОРОНАРНЕ ИСХЕМИЈЕ	9
1.6 ПОВЕЗАНОСТ ИСХЕМИЈСКЕ БОЛЕСТИ СРЦА И ПСИХОЛОШКИХ КАРАКТЕРИСТИКА-ДОСАДАШЊА САЗНАЊА	16
2. ЦИЉЕВИ РАДА И РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ.....	23
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА.....	25
3.1 ВРСТА СТУДИЈЕ	27
3.2 ПОПУЛАЦИЈА	28
3.3 УЗОРКОВАЊЕ.....	29
3.4 ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СУ МЕРЕНЕ У СТУДИЈИ	31
3.5 ПРОТОКОЛ ИСТРАЖИВАЊА	33
3.6 СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА.....	39
3.7 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА.....	41
4. РЕЗУЛТАТИ.....	35
5. ДИСКУСИЈА.....	123
6. ЗАКЉУЧАК	Error! Bookmark not defined.
7. ЛИТЕРАТУРА.....	Error! Bookmark not defined.

1. УВОД

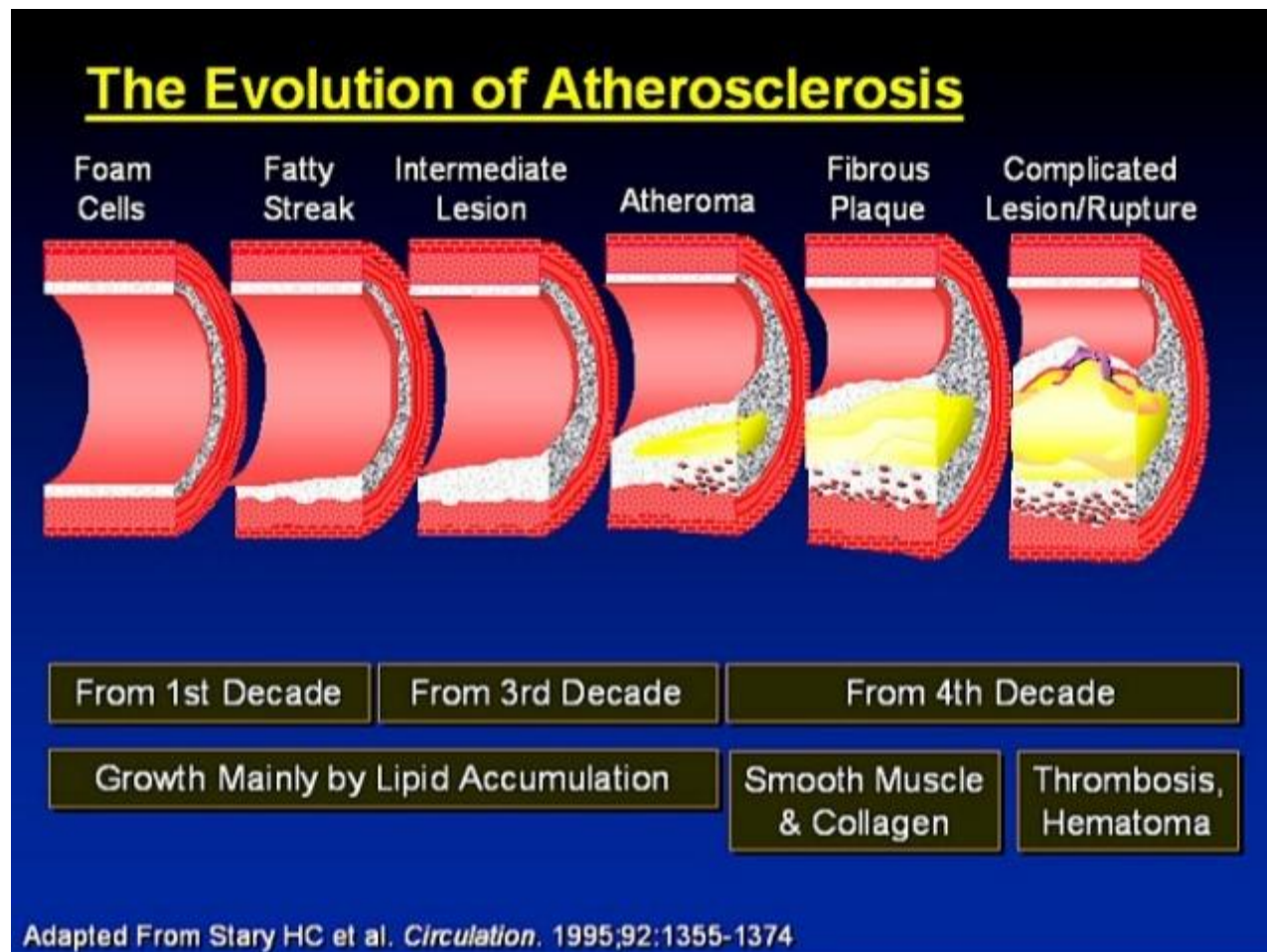
1.1. Класификација кардиоваскуларних болести

Кардиоваскуларне болести (КВБ) представљају велику и хетерогену групу обољења које, према десетој ревизији међународне класификације болести (МКБ10, ICD10 – International Classification of Diseases, 10th revision), обухватају следеће поремећаје здравља: акутну реуматску грозницу, хроничне реуматске болести срца, болести проузроковане повишеним крвним притиском, исхемијску болест срца (коронарну болест срца), болести срца плућног порекла и болести крвних судова плућа, болести крвних судова мозга, болести артерија, малих артерија и капилара, вена, лимфних судова и лимфних чворова и друге и неозначене болести срца и крвотока ¹.

1.2. Дефиниција исхемијске болести срца

Исхемијска болест срца (ИБС) или болест коронарних артерија је група болести које обухвата: стабилну ангину, нестабилну ангина пекторис, инфаркт миокарда и изненадну срчану смрт. ИБС представља најчешћу болест из велике групе КВБ ². Стабилну форму коронарне болести најчешће карактеришу епизоде реверзибилног несклада између потребе и снабдевања миокарда које углавном првоцира физичка активност, емоције, стресне ситуације. Неадекватно тј недовољно снабдевање миокарда крвљу у основи може имати више различитих механизма настанка. Најчешће је присутно сужење на коронарним артеријама услед процеса атеросклерозе, што доводи до опструкције протока крви у артерији растућим плаком (Слика 1).

Слика 1. Настанак и прогресије процеса атеросклерозе на коронарним артеријама преузето из: Stary HC et al. *Circulation* 1995;92:1355-74.



Такође, могу се јавити локални или дифузни спазам нормалних или оболелих атеросклеротски измењених артерија, проблеми на нивоу микроваскулатуре-микроваскуларна дисфункцију или на терену претходног инфаркта миокарда и хибернације миоцита може настати дисфункција леве коморе (кардиомиопатија исхемијске етиологије). Наведени механизми могу деловати појединачно или у комбинацији.

1.3. Епидемиологија

ИБС и КВБ су већ деценијама уназад препознати као водећи узрок оболевања, радне неспособности, изостајања са посла и превремене смртности у развијеним земљама, а према прогнозама Светске здравствене организације очекује се да ће до 2030. године болести срца и крвних судова постати водећи узрок умирања у свим земљама, нарочито у неразвијеним. У овом тренутку је процењено да више од 80% смртности од свих КВБ и 60% оптерећења од ИБС потиче из земаља у развоју и неразвијених земаља³.

У 2013. ИБС је проглашена најчешћим узрок смрти у свету, са 8.14 милиона смртних случајева (16,8%) наспрам 5.74 милиона смртних случајева (12%) у 1990².

У Сједињеним Америчким Државама у 2010. години око 20% оних преко 65 година су имали ИБС, у 7% оних од 45 до 64 година, и 1.3% оних од 18 до 45 година. Стопе су веће код мушкараца него жена одређеног узраста⁴.

У Србији је ситуација наизглед другачија, вероватно и због неадекватног шифрирања основног узрока смрти. Врло велики број умрлих од ИБС сигурно се „крије” у подгрупи умрлих од осталих КВБ (у Србији је у поређењу са светом дупло већи проценат умрлих сврстан у групу остале КВБ, а скоро дупло мањи у групу ИБС)⁵. Међутим, детаљнијом анализом појединачних узрока смрти у Србији, у структури свих узрока смртног исхода, смртност од појединих клиничких облика ИБС је међу првих десет. Услед померања узрастне границе оболевања и умирања од ИБС, код особа узраста од 20 до 64 године, смртност од АИМ је већ на другом месту, иза морталитета од рака плућа⁵.

Према подацима добијених из европских регистара, преваленца ИБС повећава се са годинама код оба пола: код жена старости 45-64 година износи 5-7%, као и 10-12% у групи од 65-84 година. Код мушкараца старости 45-64 година преваленца ИБС износи 4-7%, као и 12-14% у групи од 65-84 година⁶. Интересантан је податак да је ИБС чешћа код средовечних жена него мушкараца, што се објашњава вишом преваленцом функционалне коронарне болести, као што је микроваскуларна ангина, код жена^{7,8}.

Утврђено да савремени регистри у односу на ранији период указују на тренд смањења годишње стопе смртности узроковане ИБС, као и на повећање преваленце ИБС⁹. То се објашњава побољшаном осетљивошћу савремених дијагностичких алата и бољим лечењем пацијената са постављеном дијагнозом ИБС.

Епидемиолошки подаци о посебним ентитетима стабилне форме ИБС, као што су микроваскуларна и вазоспастична ангина пекторис недостају. Клинички подаци

указују да је поремећена коронарна вазомоција присутна у две трећине пацијената који болују од стабилне форме ИБС а на коронарној ангиографији немају стеноза ¹⁰.

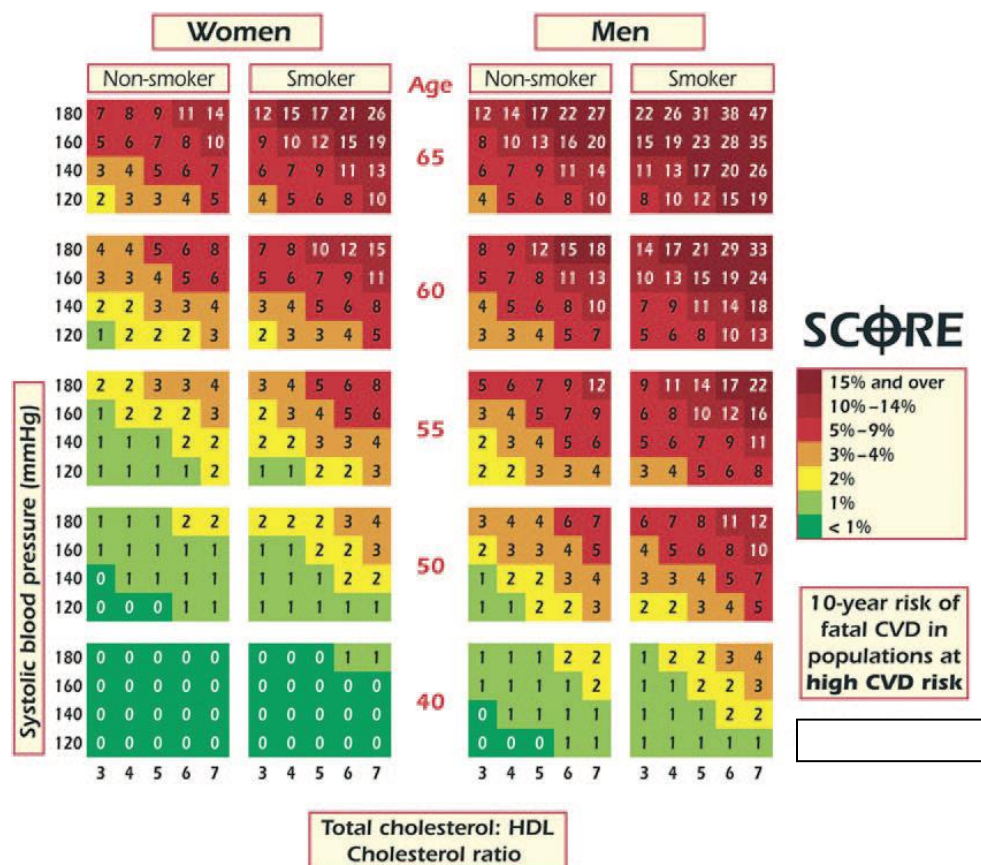
Треба напоменути да се пажња стручне јавности протеклих година посвећује новом ентитету нестабилне форме ИБС, инфаркту миокарда без опструкције коронарних артерија – MINOCA ¹¹.

1.4. Фактори ризика за исхемијску болест срца

Такозвани традиционални или конвенционални фактори ризика за ИБС идентификовани су након завршетка Фрамингамске студије, средином прошлог века ¹². Њихова идентификација била је кључ за боље разумевање и превенцију ИБС. Конвенционални фактори ризика за ИБС су: старост (мушкарци са више од 45 година, жене са више од 55 година), дијабетес, хипертензија, дислипидемија, гојазност, позитиван хередитет за ИБС.

Постоји више система за процену и утврђивање кардиоваскуларног ризика, као што су Framingham, SCORE, ASSIGN (CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network), Q-Risk, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study), CUORE, the Pooled Cohort equations, Arriba и Globorisk. Водичи Европског удружења кардиолога од 2003. године предлажу коришћење такозваних SCORE таблица, за процену десетогодишњег морталитета од ИБС и КВБ (Табела1). Ове таблице су направљене на основу резултата 12 европских кохортних студија са укупно 205.178 испитаника (88.080 жена и 117.098 мушкараца), са укупним праћењем од 2,7 милиона болесник-година. У том периоду регистрована су 7.934 смртна исхода од КВБ од којих чак 5.652 од ИБС ^{13,14}.

Табела 1. SCORE таблица за процену морталитета од ИБС и КВБ



Процена десетогодишњег кардиоваскуларног ризика препоручује се испитаницима старијим од 40 година, осим ако нису аутоматски означени као испитаници високог или веома високог ризика, на основу присутне документоване ИБС, дијабетеса, болести бубрега.

Недостатак SCORE таблица је процена десетогодишњег ризика од првог *фаталног* кардиоваскуларног догађаја а не укупних кардиоваскуларних догађаја. Такође, нарочити проблем је потцењивање ризика код млађих испитаника и прецењивање ризика код старијих. Млад пацијент са јако израженим факторима ризика може имати нижи скор од старијег пацијента без придружених ризико фактора.

Да би се побољшали постојећи скоринг системи, предложено је да се у њих интегришу и такозвани нови фактора ризика за ИБС. У препорукама европског удружења кардиолога из 2016. године, као фактор који има могућност рекласификације пацијената из групе нижег у групу вишег ризика и обрнуто помиње се вредност ХДЛ холестерола.

Као потенцијални фактори који могу имати рекласификујући потенцијал наведени су *психосоцијални фактори* (друштвено економски положај, изостанак друштвене

подршке, изолација из друштва), индекс телесне тежине (БМИ), артеријско брахијални индекс, калцијум скор на коронарним артеријама, присуство плакова на каротидним артеријама¹⁴.

Радна група која је сачинила препоруке за лечење стабилне ангине из 2016. године препоручује додатну процену фактора ризика уколико такав фактор ризика побољшава класификација ризика (нпр израчунавањем нето рекласификације индекса (НРИ)) и ако је процена изводљива у свакодневној пракси. Највећу вредност рекласификација ризика има када је вредност ризика појединца блиска граничним вредностима, као што је SCORE ризик од 5% те се пацијент рекласификацијом може превести у ризичнију групу што мења прогнозу и начин лечења. У веома-високо ризичним или веома ниско-ризичним ситуацијама, мало је вероватно да ће додатак нових фактора ризика имати утицаја на промену¹⁴.

1.5 Фракциона резерва протока (ФФР) у процени коронарне исхемије

ФФР је индекс физиолошке значајности коронарне стенозе. Дефинише се као однос то јест количник између максималног протока у миокарду који снабдева коронарна артерија са присутним сужењем (Q_s) и претпостављеног максималног протока у истој артерији без стенозе (Q_n).

Како је према Омовом закону $Q=P/R$, следи да је:

$$Q_s = (P_d - P_v) / R$$

$$Q_n = (P_a - P_v) / R$$

где P_d представља средњи хиперемички притисак у коронарној артерији на месту дисталном од стенозе, а P_a је средњи хиперемички притисак у коронарној артерији без стенозе који се може поистоветити са средњим притиском у аорти. P_v представља средњу вредност централног венског притиска, R је миокардни отпор при максималној вазодилатацији. Сматра се да је у условима максималне хиперемичке, чије је постизање услов неопходан за мерење ФФР-а миокардни отпор минималан а централни венски притисак занемарљив, те се ФФР може једноставно представити као

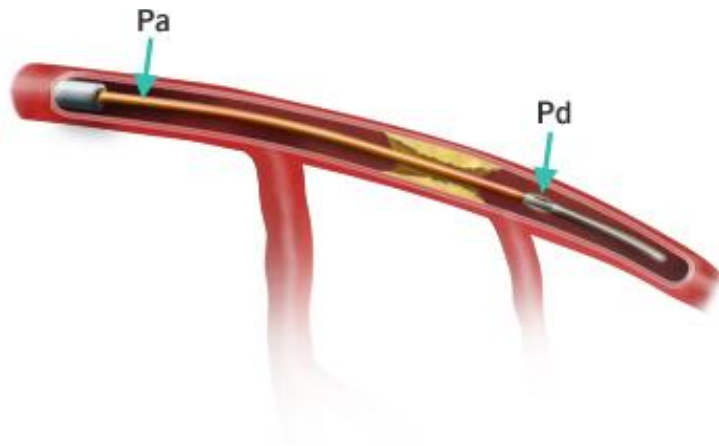
$$FFR_{myo} = P_d / P_a$$

тј представља однос интракоронарних притисака у условима максималне хиперемичке испод и изнад стенозе.

Слика 2. одређивање вредности ФФР-а,

преузето са <https://drsvenkatesan.com/tag/fractional-flow-reserve/>

$$\text{FFR} = \frac{\text{Distal Coronary Pressure (Pd)}}{\text{Proximal Coronary Pressure (Pa)}} \\ \text{(During Maximum Hyperemia)}$$



Творци концепта ФФР-а, Nico Pijls и Bernard De Bruyne, у свом пионирском истраживању из 1996. године спроведеном на 45 пацијената, представили су ФФР као нови индекс функционалне значајности коронарних лезија¹⁵. Гранична вредност за постојање коронарне исхемије је била ФФР вредност <0.75. Тада су извршили поређење ФФР дијагностике са постојећим неинвазивним тестовима за детекцију исхемије, ергометријским тестирањем на бициклу, добутаминским стрес ехо тестом и талијумском скинтиграфијом. У групи од 21-ог пацијента са ФФР вредношћу <0.75, која је указивала на постојање коронарне исхемије иста се могла потврдити бар једним неинвазивним тестом. Насупрот њима, у групи пацијената са негативним ФФР-ом ≥ 0.75 , сви пацијенти су били негативни на постојање исхемије када су тестирани неинвазивно. ФФР негативни пацијенти тада су имали праћење од 14 месеци и није било потребе за ревакуларизацијом миокарда у том периоду код ових пацијената¹⁵.

Како је постојање исхемијске лезије на коронарним артеријама препознато као важан фактор ризика за нежељене клиничке догађаје^{16,17}, временом је расло интересовање за ову дијагностичку методу и створила се потреба за њеном провером и потврђивањем у великим клиничким рандомизованим студијама. Од раније је било познато да се третирањем исхемијских коронарних лезија поправља функционални статус и прогноза пацијената¹⁸. Међутим, није било познато какав је исход имплантације стентова на коронарографски сигнификантним лезијама које заправо немају исхемијски потенцијал, тј нису функционално значајне. Проблем је нарочито постао изражен након појаве стентова обложених леком (Drug Eluting Stent=DES) када је порастао број процедура и када се кренуло са лечењем комплекснијих пацијената, напр мултисудовне коронарне болести¹⁹.

До тада коришћени неинвазивни тестови нису могли дати одговор код пацијената са мултисудовном болешћу која је лезија одговорна за ангинозне тегобе пацијента, тј нису могле прецизно лоцирати порекло исхемије на коронарним артеријама²⁰. Показано је да се при коришћењу граничне вредности $\text{FFR} \leq 0.80$ идентификује стеноза на коронарној артерији одговорна за исхемију са тачношћу већом од 90%^{15,21}.

Предност ФФР дијагностике над другим дијагностичким модалитетима је у супериорној спацијалној резолуцији при одређивању порекла исхемије, јер се сваки сегмент коронарне артерије може анализирати засебно и на тај начин се избегава маскирање и преклапање једне зоне исхемије другом, озбиљнијом исхемијском зоном^{20, 22}.

Слика 3. Одлична спацијална резолуција одређивања зоне исхемије коришћењем ФФР дијагностике, одређивање значаја серијских стеноза

преузето са: <http://www.cathlabdigest.com/articles/Serial-Lesion-FFR-Made-Simple>, аутор Morton Kern, MD

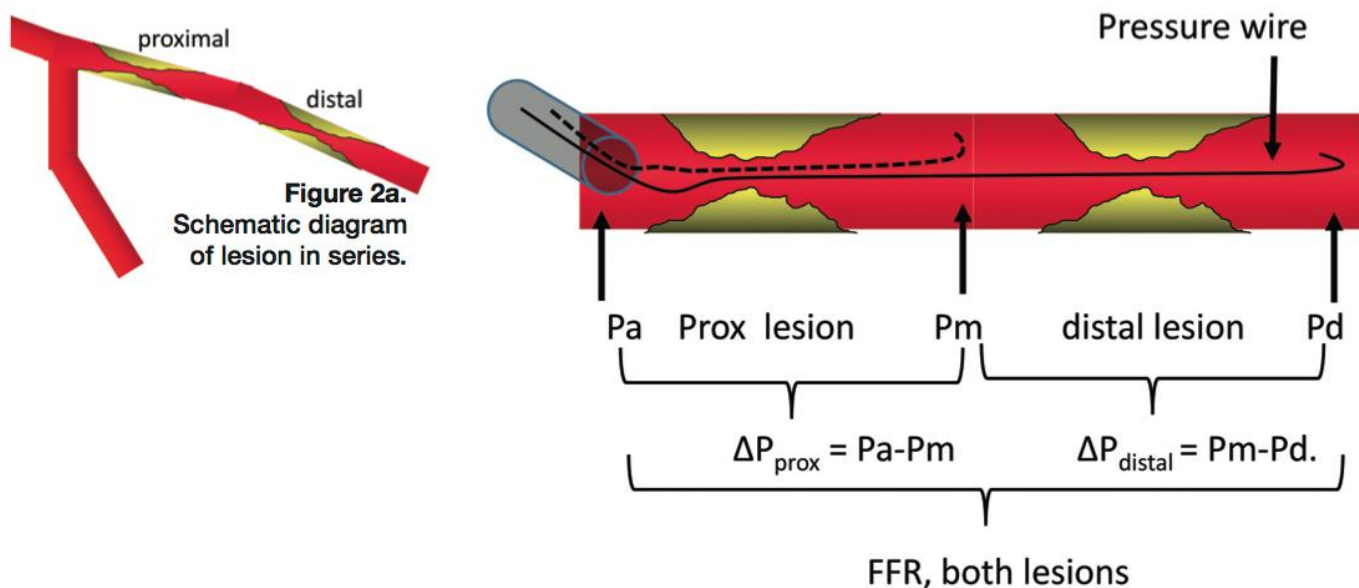


Figure 2b. Diagram of pressures and pressure gradients across lesions in series. [P_a =aortic pressure, P_m =mid pressure between lesions, p_d =distal pressure. ΔP , pressure gradients produced by each lesion.]

У FAME студији коју су спровели Nico Pijls, Bernard De Bruyne, Tonino са сарадницима 2009. године демонстрирано је да уздржавање од стентирања лезија процењених ФФР-ом као неисхемијских је удружено са ниским годишњим ризиком од нежељених догађаја, смрти или инфаркта миокарда (ризик је око 1% код пацијената са једносудовном болешћу коронарних артерија). Тај ризик је мањи од ризика након рутинског стентирања које се впри одлучивању води само визуелном проценом значајности лезија^{23, 24}.

Насупрот томе, лезије које су имале вредност ФФР-а од 0.75-0.80 а које нису стентирани имале су гору прогнозу него оне које су стентирани²⁵.

Резултати студије указали су да рутинско коришћење ФФР дијагностике у евалуацији коронарне исхемије смањује инциденцу свих нежељених догађаја за око 30%. Апсолутни ризик од великих нежељених кардиоваскуларних догађаја био је смањен за 5 процентних поена, што значи да уколико измеримо ФФР-а код 20 пацијената спречавамо настанак једног нежељеног догађаја²⁴. Тумачење резултата добијених у студији било је да је одавно познато да је присуство индуцибилне исхемија најзначајнији прогностички фактор код пацијената који болују од коронарне болести¹⁶. Претпоставка истраживача је да при перкутаном третирању лезија које су доказане као исхемијске након ФФР дијагностике (вредност ФФР ≤ 0.80) ризици од стент тромбозе и рестенозе су мањи у односу на ризик од исхемијских догађаја који смо елиминисали имплантацијом стента. Насупрот томе, у групи пацијената са ангиографски значајним лезијама које ФФР дијагностиком нису потврђене као функционално значајне тј исхемијске ризик је повећан, јер смо непотребном имплантацијом стента пацијента изложили додатном ризику од тромбозе и рестенозе у поређењу са групом пацијената са хемодинамски несигнификатном лезијом који се лече медикаментозно²⁶.

FAME студија имала је великог одјека у научној јавности и допринела је масовнијем коришћењу ФФР дијагностике у свакодневном клиничком раду, што доводи до тога да се број пацијената који се упућује као вишесудовна коронарна болест на хируршку реваскуларизацију миокарда могао значајно умањити уколико би се процењивала функционална значајност лезија а не ангиографска, што је до тада била пракса. Како се последњих деценија појавило мноштво нових лекова за третман стабилне форме коронарне болести, отворено је питање да ли је оптимална медикаментозна терапија супериорнија у односу на перкутану интервенцију са коришћењем DES стентова вођену ФФР дијагностиком.

2012. године спроведена је Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2 (FAME 2) студија, која је укључила 1220 пацијената. Иако је планирано да студија траје 5 година, након 2 године је прекинута јер је уочена разлика у нежељеним догађајима међу праћеним групама. Разлика између две стратегије за

лечење стабилне форме коронарне болести била је доминатно у повећаној потреби за ургентном ревакуларизацијом у групи пацијената на оптималној медикаментозној терапији(ОМТ)²⁷. Оптимална медикаментозна терапија имала је одличне резултате у групи пацијената са ангиографски значајним стенозама које нису биле функционално значајне, без обзира ба ангиографски изгед стенозе²⁷.

Како је било доста дискусије о начину апликације и дозе лекова за изазивање максималне хиперемije која је предуслов за правилно мерење ФФР-а²⁸, последњих година је као стандардни приступ прихваћена апликација Аденозин у дози од 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ²⁹.

Вредност ФФР дијагностике представља и висока репродуцибилност добијених резултата.

Студија VERification of Instantaneous wave-Free ratio and fractional flow reserve for the assessment of coronary artery stenosis severity in everyday practice (VERIFY) спроведена је у 6 европских центара 2012. године. ФФР је мерен коришћењем аденозина у дози од 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ који је апликован интравенским путем током 2 минута, а затим опет након 2 минута паузе. Репродуцибилност добијених ФФР резултата била је висока ($r^2 = 0.98$) а границе неслагање биле су изузетно уске (-0.04 to -0.04)³⁰. И друге студије потврдиле су минималне варијације у добијеним ФФР резултатима мерења коришћењем различитих доза аденозина који је примењиван интравенским путем³¹.

У последњим препорукама Европског удружења кардиолога из потврђује се дијагностичка вредности ФФР и да је ФФР-ом вођена перкутана коронарна интервенција (ПКИ) са медицинском терапијом смањила потребу за хитном ревакуларизација у поређењу са пацијентима на ОМТ-и^{13,32}. Смернице наводе да је одлагање ПКИ или хируршке ревакуларизације засновано на вредности ФФР > 0.80 безбедно по пацијента³².

Извођење ФФР дијагностике код пацијента који нема доказ исхемије у виду претходно спроведених неинвазивних тестова за одређивање исхемије има препоруку Класу доказа I, ниво доказа A¹³.

Такође, ФФР дијагностика се према најновијим препорукама може користити у стратификацији ризика пацијената код пацијената са стабилном коронарном болешћу (Табела 2).

Табела 2. Стратификација ризика код болесника са стабилном ИБС

Tabela 20. Stratifikacija rizika na osnovu invazivne ili neinvazivne koronarne angiografije kod bolesnika sa SKB		
Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza
IKA (sa FFR-om ako je potrebno) se preporučuje za stratifikaciju rizika sa izraženom stabilnom anginom (CCS 3) ili sa kliničkom slikom koja upućuje na visoki rizik za nastanak KV događaja, naročito ako simptomi neadekvatno reaguju na medikamentno lečenje.	I	C
IKA (sa FFR-om ako je potrebno) se preporučuje kod bolesnika sa umerenim ili bez simptoma sa medikamentnom terapijom kod kojih neinvazivna stratifikacija rizika ukazuje na visoki rizik za nastanak KV događaja i revaskularizacija se razmatra zbog poboljšanja prognoze.	I	C
IKA (sa FFR-om ako je potrebno) treba razmotriti za stratifikaciju rizika kod bolesnika sa inkonkluzivnim rezultatom na neinvazivnom testiranju, ili različitim rezultatima na različitim neinvazivnim modalitetima.	Ila	C

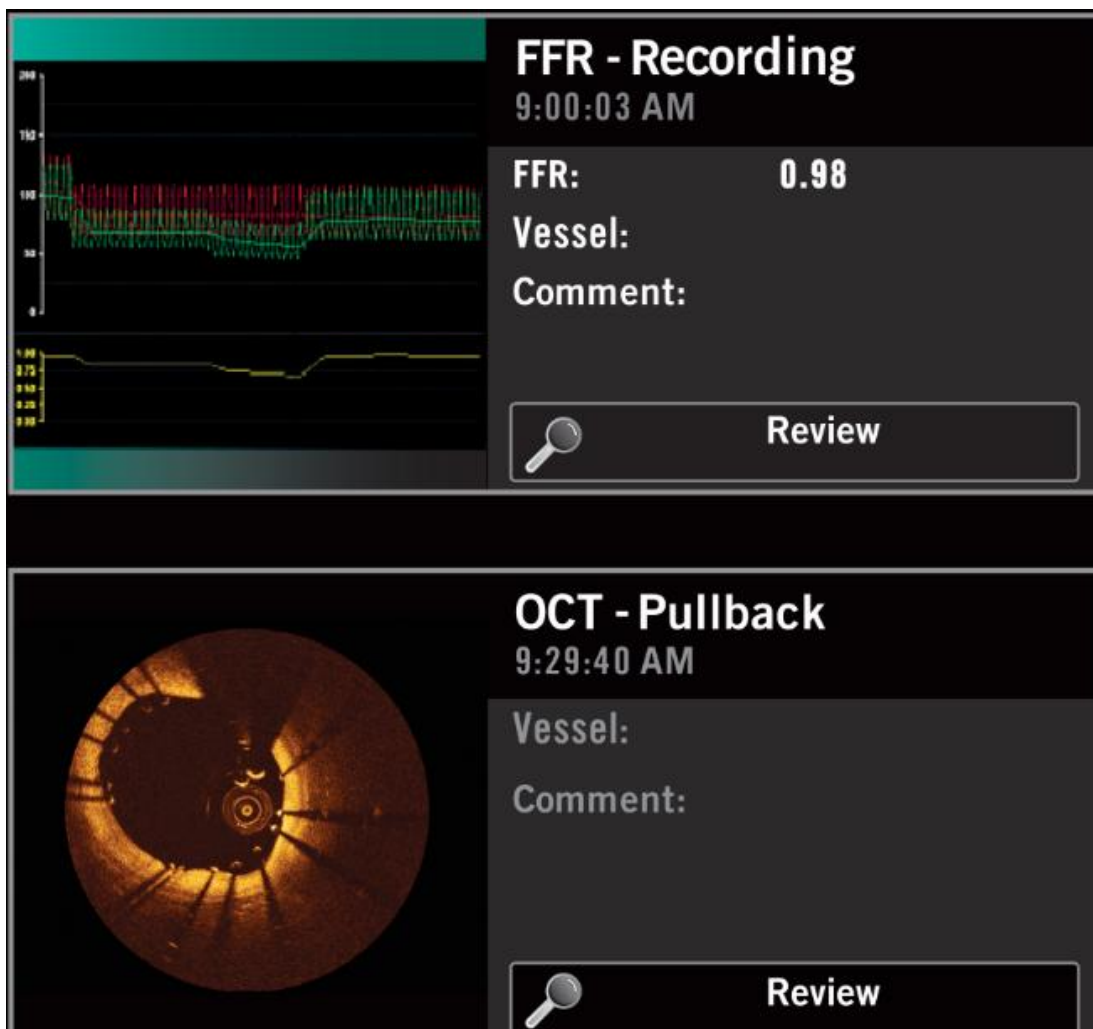
ФФР-ом вођена ПКИ има препоруку Класе II, ниво доказа B, код пацијената са вишесудовном коронарном болешћу¹³.

Реваскуларизација лезија које су интермедијерног ангиографског значаја без исхемије или без ФФР вредности < 0.80 се не препоручује (Класа препорука III<, ниво доказа B)¹³.

Граница за одређивање исхемије представља вредност ФФР-а од 0.80, али при доношењу коначне одлуке о модалитету лечења треба узети у обзир све релевантне информације, укључујући и субјективне тегобе пацијента, године, пол, територију коју иригира подручје дистално од лезије¹³.

Недавно се појавио и уређај који је објединио ФФР дијагностику, као методу физиолошке процене значајности стенозе на коронарним артеријама са морфолошком евалуацијом зида артерије помоћу Оптичке Кохерентне Томографије (ОКТ) (Слика 4).

Слика 4. Истовремено мерење ФФР-а и морфолошка евалуација артерије помоћу ОКТ-е



1.6. Повезаност исхемијске болести срца и психолошких карактеристика-досадашња сазнања

Последњих деценија, захваљући пре свега усавршавању дијагностичких инструмената (пробој у пољу имунохистохемије, генетике, усавршавање имацинг модалитета...) порасло је интересовање стручне јавности за проучавање утицаја психолошких фактора на соматске поремећаје, као и обрнуто. ИБС и депресија су засебно веома присутни у општој популацији^{3,4}, али се често јављају и заједно, као коморбидна стања. Изучавањем природе њихове повезаности дошло се до сазнања да су психолошке карактеристике, нарочито депресија препознате као важан фактор ризика за настанак ИБС. Иако подаци из различитих регистара нису конзистентни, пре свега због начина утврђивања дијагнозе депресије, сматра се да до 20% пацијената са ИБС испуњава критеријуме за велики депресивни поремећај, а до 47% пацијената имају значајне симптоме депресије које су сами пријављивали, а депресивна симптоматологија перзистира дуго након отпуста пацијената из болнице³³. Bush са сарадницима у свеобухватној анализи спроведеној 2005. о повезаности депресије и инфаркта миокарда, идентификује неколико кључних проблема са дотадашњим студијама и са приступом проблему. Прво питање је који инструмент користити за постављање дијагнозе депресије, јер се због употребе различитих инструмената у осам претходних истраживања које је он анализирао преваленца депресије и симптома депресије кретала од 10-47%³³. Већина истраживача се за постављање дијагнозе депресије након прележаног ИМ-а опредељивала за структурисани клинички разговор, тј интервју са пацијентом. Код ових истраживача проценат депресије се кретао око 20%³³. У свеобухватној анализи коју спроводи Карнеј са сарадницима указује да 2 од сваких 5 пацијената са акутним коронарним синдромом има клинички значајну депресију³⁴. Друго питање је тренутак када се врши испитивање пацијената било у форми клиничког интервјуа било попуњавањем упитника, као и да ли треба вршити и када урадити поновну процену психолошких карактеристика пацијента. Bush је анализирао 22 истраживања која су се бавила овом тематиком. Само три истраживања испитивала су преваленцу депресије у тренутку хоспитализације због ИМ-а и након тога ретестирали пацијенте и поново пријавиле преваленцу депресије^{33,35}. У многобројним истраживањима је показано да је депресија након прележаног ИМ-а веома важан неповољан прогностички знак. Иако је већина студија пратила пацијенте до годину дан, Myers и сарадници су 2012. објавили резултате свог истраживања које је пратило дуће од деценије пацијенте након прележаног ИМ-а³⁶. Кохорта од 632 пацијената старости ≤ 65 година, хоспитализованих због првог икада ИМ-а у 8 болница у централном Израелу, били су праћени 10-13 година. Депресивни симптоми су процењивани на иницијалној хоспитализације помоћу Beck Depression Inventory. Током праћења бележене су рехоспитализације као и усвајање секундарних мера превенције од стране пацијената након иницијалне хоспитализације. Након до сада најдуже праћења потврђени су резултати добијени и у ранијим студијама, то јест депресивни симптоми након ИМ-а били су повезани са повећаним бројем хоспитализација, посебно због срчаних узрока, и са смањеним усвајањем мера секундарне превенције³⁶. Доказано је да ови резултати имају импликације за даљу прогнозу и квалитет живота пацијената, и препорука

истраживача је да симптоме депресије, чак и на суб-клиничка нивоу, треба пратити у групи пацијената након прележног ИМ-а како би се утврдио повећан ризик од рехоспитализација³⁶. Бројне мета анализе и систематски прегледи литературе су закључили да је присуство депресије повезано са приближно двоструким порастом срчаног морбидитета и морталитета за различите популације пацијената са КВБ, укључујући пацијенте са недавним акутним ИМ-а, пацијенте који чекају коронарно артеријски бајпас графт (ЦАБГ) операцију, а и код пацијената након реваскуларизације^{37,38}. Истраживачи на челу са Heather Lett су 2008. године спровели Heart and Soul study, на 1020 пацијената, како би одагнали контроверзу која се јавила у стручној јавности да је последица лошије прогнозе пацијената који су депресивни у односу на оне које нису заправо тежа форма коронарне болести која је присутна код депресивних пацијената³⁹. Испитивани су пацијенти са стабилном формом коронарне болести, како би се избегао утицај психолошког дистреса који се јавља у акутним формама коронарне болести, попут ИМ-а. У узорку од 1020 пацијената са стабилном ангином пекторис, нису нађени докази да је значајна депресија повезана са систолном дисфункцијом, дијастолном дисфункцијом, индуцибилном исхемијом или абнормалностима кинетике зида срца. Закључак овог истраживања је био да се лошија прогноза депресивних пацијената са КВБ не може објаснити већим степеном тежине коронарне болести код ових пацијената у односу на контролну групу, већ да је у основи лоше прогнозе неки други механизам³⁹. Екипа истраживача на челу са Viola Vaccarino 2009. године осмислила је студија која је проучавала код повезаност депресије са коронарном резервом протока (CFR) детектованом позитронском емисионом томографијом⁴⁰. Занимљиво је да су аутори овог истраживања за испитанике узели 289 мушких близанаца, како би испитали евентуално генетско подударане и повезаност великог депресивног поремећаја (major depressive disorder-MDD) и микроваскуларне дисфункције. Микроваскуларна дисфункција испитивана је позитронском емисионом томографијом, у миру и након фармаколошког изазова, апликације аденозина, која је тада представљала златни стандард неинвазивне евалуације функције срца. Показано је да је код дизиготних близаначких парова, CFR био 14% нижи код близанаца са MDD него код њихове браћа без MDD ($p = 0.03$)⁴⁰. Такође, резултати овог истраживања показују да се веза између MDD и CFR барем делом може објаснити заједничким генима: нема разлике у групи испитаника коју су чинили монозиготни двоструки парови, који се у потпуности подударају што се тиче генетских фактора. Претпоставља се да поред улоге коју имају у болестима срца оксидативни стрес, инфламација и активација имунског одговора ови процеси се уочавају и код пацијената са MDD, те се могу сматрати делом заједничке везе између проучаваних болести⁴⁰. Viola Vaccarino са колегама је 2013. године публикувао резултате студије која је такође испитивала близанце, ради утврђивања повезаности пост трауматског стрес поремећаја (ПТСП) и ИБС. Истраживање је обухватило 562 близанаца (281 пари). Учесталост ИБС је више него дупло у близанаца са ПТСП (22,6%) него код оних без ПТСП (8,9%; $p < 0,001$). Повезаност је остала снажна, и након корекције фактора начина живота, као и других фактора ризика за ИБС. Интензитет укупног стреса био је значајно већи (+ 95%, $p = 0,001$) а CFR је био нижи (-0.21, $p = 0,02$) код близанаца са ПТСП-а него код оних без ПТСП, означавајући лошију перфузију миокарда⁴⁰. Sherwood је са колегама испитивао повезаност депресије и ендотелне дисфункције, која је од раније позната као прогностички

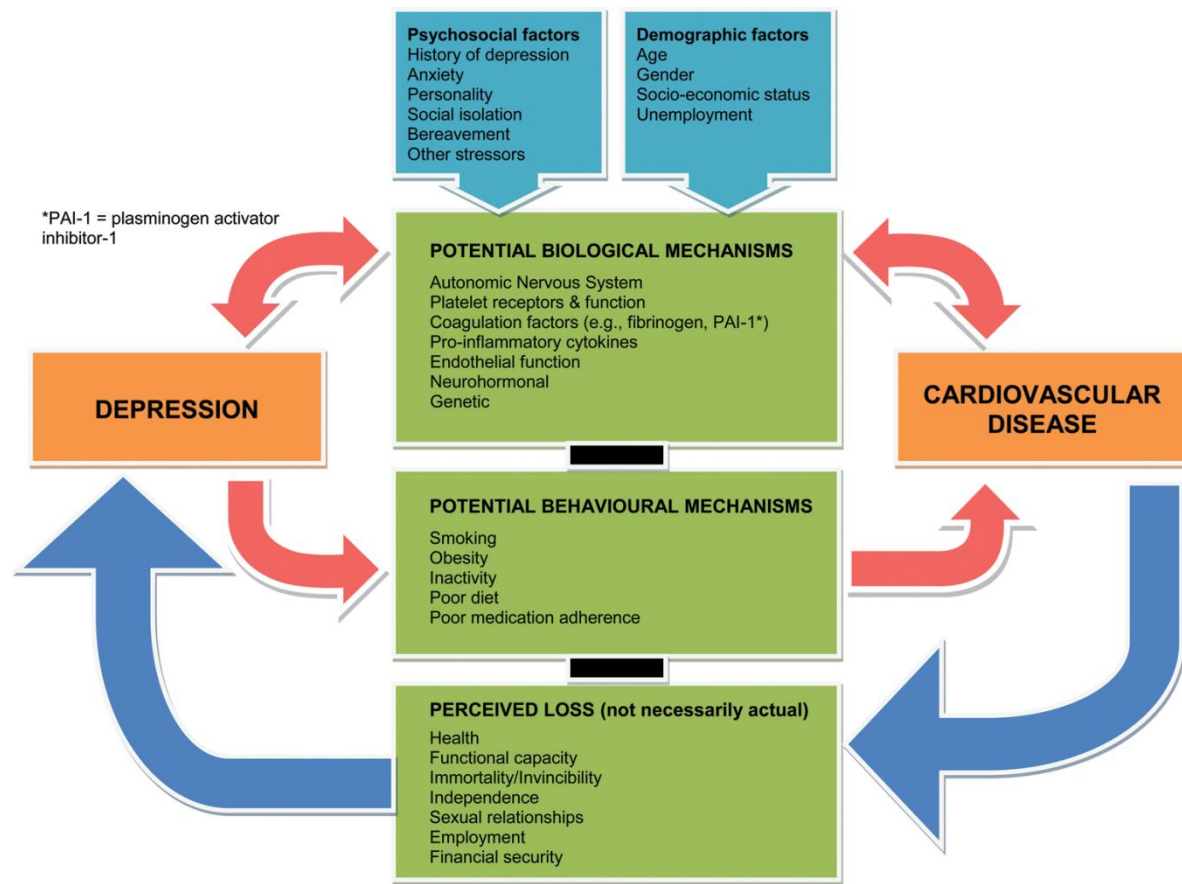
неповољан фактор за појаву нежељених догађаја код пацијента са КВБ. За испитивање ендотелне дисфункције коришћено је мерење дилатације посредоване протоком (flow mediated dilatation-FMD) на подлактици руке пацијената. Утврђено је да су болесници са коронарном болешћу и са значајним депресивним симптомима, процењеним са Beck Depression Inventory (BDI) који су имали збир ≥ 10 имали су умањену FMD ($p=0,001$) у поређењу са пацијентима који нису депресивни ($BDI < 10$). Употреба антидепресива била је повезана са побољшаним FMD-а ($p < 0,05$)⁴². Сличне резултате добили су и истраживачи на челу са Lavoie-ом који су испитивали повезаност хиперемичке реактивности подлактице (forearm hyperemic reactivity-FHR), такође мере ендотелне функције на периферији. FHR је процењен користећи динамичку технику нуклеарне неинвазивне дијагностике која мери способност дилатације брахијалне артерије током хиперемичног изазова. Релативни однос преузимања (relative uptake ratio-RUR) протока крви између хиперемичне и нехиперемичне руке се користи за мерење FHR. Пацијенти са клиничким нивоом депресије имали су лошији FHR од пацијената без депресије, без обзира на статус ИБС и после корекције за коваријетете. Подаци добијени у овом истраживању подупиру и проширују претходне налазе, који указује да је веза између клиничке депресије и лошијег исхода пацијената са ИБС може бити посредована поремећајем ендотелне функције⁴³. Ketterer са сарадницима 2011. године спроводи истраживање на 196 пацијената којима покушава да установи повезаност између пријављивања ангинозних тегоба и позитивног резултата на тесту физичким оптерећењем са психолошким карактеристикама пацијената. Пријављивање ангинозних тегоба од изузетне је важности за правовремену дијагностику и третман пацијента са ИБС, а оно што је интересантно да су већина исхемијских епизода клинички неме, тј када пацијенти пријаве тегобе налик ангинозним није могуће постојећим дијагностичким средствима објективизовати исхемију. Како ангинозне тегобе могу претходити нестабилним формама коронарне болести, веома је важно је да их пацијенти правовремено пријаве. Присуство ангинозних тегоба утврђено је помоћу Rose Questionnaire, а процена психолошких карактеристика пацијената вршена је попуњавањем упитника. Резултати истраживања указали су да су пацијенти који су недавно пријављивали ангинозне тегобе чешће жене. Ти пацијенти имали су више резултате на Beck Depression Inventory ($p=0.002$), State Anxiety ($p=0.001$), Trait Anxiety ($p =0.03$), Harm Avoidance ($p=0.04$) као и на Muscle Tension ($p= 0.004$) скалама у односу на пацијенте који нису пријављивали ангинозне тегобе⁴⁴. Имајући у виду растући борј података у стручној литератури који повезује депресију и ИБС, Hare са колегама 2011. године публикује рад у којем се поставља питање да ли депресија доводи до ИБС, ИБС доводи до депресије или су обе тврдње тачне⁴⁵. Hare инсистира да психолошке карактеристике, нарочити депресију не треба схватати као маркер ризика већ као фактор ризика, што је показано у многобројним студијама. Barefoot са сарадницима објављује 1996. године етиолошку студију која је пратила житеље Данске, рођене 1914. године. Испитаници су прегледани 1964. и 1974. године, а праћење је завршено 1991. године. Циљ њиховог истраживања је био размотрити утицај депресије на настанак коронарне болести, пошто се већ знало да депресија има негативан утицај пацијенте код којих већ постоји ИБС. Резултати истраживања потврдили су резултате претходних студија, високи ниво депресивне симптоматологије су повезани са повећаним ризиком од ИМ-а и смртности. Оно што

представља посебну вредост истраживања је закључак аутора да однос између нивоа депресије и ризика за ИБС, дуготрајну природу ефекта депресије на пацијенте са ИБС, и стабилност депресије мерене током времена указују на то да овај фактор ризика најбоље посматрати као континуирана варијаблу која представља хроничну психолошку карактеристику, а не дискретно и епизодно, привремено психијатријско стање⁴⁵. Ahto и сарадници публиковали су резултате истраживања 2007. године, које је урађено на узорку популације житеља Финске и потврдили су резултате Barefoot-a⁴⁶. У новијим истраживањима има и других схватања депресије код пацијената са ИБС. Неки аутори сматрају да није у питању континуирана варијабла. Депресивно расположење по тим ауторима се се објашњава као реакција на акутни коронарни догађај, или за време било које болести или операције када је угрожен нечији живот и благостање. Ако пацијенти добију свеобухватно лечење, депресија може бити привременог карактера и стога се класификује као поремећај прилагођавања. Стога, најчешћи облик депресије присутан после акутних коронарних догађаја је "поремећај прилагођавања са депресивним расположењем"⁴⁸. Разлог за овакво схватање по ауторима је да се у контролним групама, које су биле без третмана од стране психијатра или психотерапеута у рандомизованим студијама праћења депресије код срчаних болесника, постоји изражена смањење депресије током времена⁴⁹. INTERHEART студија представља једну од највећих студија која је проучавала факторе за настанак ИМ-а не само у развијеним земљама, одакле углавно долазе регистри, већ је спроведена је у 52 земље. У резултатима студије психосоцијални фактори су препознати као важни фактори ризика за настанак ИБС⁵⁰. Студија је била осмишљена као случај-контрола. На узорку од скоро 30000 пацијената закључено је да је у контролној групи преваленца велике депресије отприлике иста као у општој популацији (око 7%), али 50% је већа преваленца депресије у групи пацијената са ИМ-а. Међутим, то је износило само око 9% од повећања ризика, мање од неких других психосоцијалних фактора⁵⁰. У проучавању односа психолошких карактеристика пацијената и ИБС испитивани су бројни биолошки механизми који би могли објаснити њихов међусобни утицај. Аутори Heart and Soul студије наглашавају промене у функционисању аутономног нервнег система које постоје код пацијента са депресијом које би могле објаснити утицај на настанак и прогнозу ИБС^{38,39}. Са напретком технологије дошло се до нових сазнања. Агрегометријско мерење функције тромбоцита послужило је Ziegelstein-у и сарадницима да успоставе везу између поремећене функције тромбоцита код пацијената са депресијом, у смислу њихове повећане активације, која би могла објаснити лошију прогнозу пацијената са коронарном болешћу и депресијом⁵¹. На њихов пионирски рад наставља се истраживање Serebruanу и сарадника, који спроводе Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial -SADHART студију 2003. године. Циљ студије био је да установе да ли на повећану активацију тромбоцита код пацијената са ИБС и депресијом делују антидепресиви инхибитори преузимања серотонина (Selective serotonin reuptake inhibitors -SSRIs). У студији су праћене вредности Platelet factor 4, beta-thromboglobulin (betaTG), platelet/endothelial cell adhesion molecule-1, P-selectin, thromboxane B2, 6-ketoprostaglandin F1a, vascular cell adhesion molecule-1, као и E-selectin. У групи пацијената који су добијали SSRIs запажено је знатно мање ослобађање биомаркера тромбоцита и ендотелних ћелија него у групи пацијената на плацебу. Ове разлике достигле су статистичку значајност за betaTG (p= 0,03) у 6.-ој

недељи праћења и 16.-ој недељи праћења за вредности P-selectin ($p= 0,04$)⁵². Закључено је да антиагрегациона и заштитна својства лекова из групе SSRI на ендотел могу представљати додатну терапијску предност код пацијената са депресијом и коморбидитетима у виду ИБС и/или КВБ⁵². Vrouwers са сарадницима је испитивао утицај типа темперамента код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом на вредности маркера инфламације. Истраживање је указало да пацијенти са позитивним афектом имају ниже вредности маркера инфламације⁵³. Malan са сарадницима је недавно испитивао утицај депресије као коморбидитета у ИБС на вредности маркера инфламације и хемостазе код Афроамериканаца. Закључено је да је код пацијента са ИБС и депресијом вредност plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) виша у односу на групу пацијената са ИБС без депресије⁵⁴. Аутори поручују да је присуство симптома депресија код црнаца довело до убрзане дисрегулације маркера хемостазе и коагулације и на тај начин су потенцијално повећали ризик код пацијената са ИБС. Њихова препорука је тестирање пацијената на присуство симптома депресије и мерење вредности маркера коагулације и хемостазе⁵⁴.

Слика 5. Потенцијални фактора који могу објаснити утицај и повезаност депресије и КВБ

слика преузета из рада: Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. Eur Heart J. 2014 Jun 1;35(21):1365-72.



Denollet са сарадницима је испитивао на узорку од 176 пацијената месец дана по ИМ-а удружено постојање депресије и анксиозности код ових пацијената. Пацијенти су за процену психолошких карактеристика попуњавали BDI и Symptoms of Anxiety-Depression index (SAD(4)). Утврђено је да се код пост инфарктних пацијената често превиди постојање анксиозности под плаштом депресије. Депресивни коморбидитет након ИМ-а карактерише се симптомима мешовитог типа анксиозности-депресије, након контроле за стандардне симптоме депресије. SAD(4) представља једноставан начин којим лекар може код пацијента да препозна повећани ризик пост-ИМ депресије⁵⁵. Martens је са сарадницима проучавао утицај коморбидитета у виду депресије и анксиозности код пацијената након ИМ-а. Као меру утицаја психолошких карактеристика на кардиоваскуларни систем пратио је варијабилност срчане фреквенце (Heart Rate Variability-HRV), за коју се зна да ако је редукована представља прогностички фактор за срчани морталитет. Резултати истраживања указали су да клиничка анксиозност, али не и депресија, негативно утиче на парасимпатичку модулација откуцаја срца у пост инфарктних пацијената. Ови налази покушавају да разјасне физиолошке механизме анксиозности као фактора ризика за неповољни исход, али и постављају питања о потенцијалној улози HRV као медијатора између депресије и прогнозе пост инфарктних пацијената⁵⁶. Watkins са сарадницима је пратио утицај анксиозности и анксиозности удружене са депресијом код пацијената са дијагностикованом ИБС. Аутори овог истраживања напомињу да иако постоји честа удруженост анксиозности и депресије код пацијената са ИБС, мало студија се бавило удруженим утицајем ова две психолошке карактеристике на прогнозу пацијената. Током периода од 3 године, праћено је 934 пацијената, коришћен је Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) упитник за процену депресије и анксиозности. Истраживачи су установили да је анксиозност повезана са повећаним ризиком од морталитета пацијената са ИБС, нарочито када се јавља коморбидна са депресијом. Аутори предлажу да би будуће студије требало да се фокусирају на ко-појаве ових психосоцијалних фактора као негативног прогностичког фактора код пацијената са ИБС/маркера за повећани ризик од смртности⁵⁷. Последњих година проучаван је утицај депресије и анксиозности на прогнозу пацијената са стабилном формом ИБС, који се подвргавају селективним перкутаним интервенцијама. van Dijk и колеге су спровеле десетогодишње праћење 1411 пацијената, закључено је да је депресија повезана са повећаним ризиком од 77% за смртност од свих узрока, 10 година након перкутане интервенције, независно од анксиозности. Иако је анксиозност повезана са морталитетом од стране свих узрока, нема додатну вредност у случају када се јавља удружена са депресијом⁵⁸. Damen са сарадницима је такође проучавао утицај депресије на дугогодишњу прогнозу пацијената са ИБС, који се подвргавају перкутаним интервенцијама. Период праћења у њиховом истраживању износио је седам година, показано је да је депресија независно повезана са 1.6-пута већим ризиком за морталитет током 7 година. По утицају на прогнозу пацијента, депресија је надмашила утицај који су имали анксиозност и тип Д личности. По ауторима, будуће студије имаће задатак да даље разјасне потенцијалне путеве који повезују депресију са дугорочном морталитетом након перкутаних интервенција⁵⁹. За разлику од претходно поменутих студија које су непобитно доказале негативни прогностички утицај анксиозности на прогнозу пацијената након перкутаних интервенција, недавно

завршена студија Meurer-а и сарадника донела је изненађујуће резултате. Истраживање је пратило утицај анксиозности на прогнозу пацијената са стабилном формом ИБС, који су стентирани. 470 пацијената је пре имплантације стента попунило HADS упитник, период праћења пацијената износио је пет година. Резултати истраживања нису у складу са резултатима претходно спроведених студија, јер су виши нивои анксиозности према овом истраживању позитивно повезани са преживљавањем пацијената и смањеним ризиком за појаву великих нежељених догађаја (Major Adverse Cardiac Event-MACE) током првих пет година након иницијалне перкутане интервенције⁶⁰. Damen са колегама је проучавао утицај смањења позитивног афекта-анхедоније код 1206 пацијената из Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) регистра. Закључак истраживања је да је анхедонија је независно повезана са 1,5-струком повећаним ризиком за морталитет од свих узрока код пацијената који су преживели првих 6 месеци након имплантације стента. Као један од циљева у терапији пацијената након перкутане интервенције аутори наводе да јачање позитивних емоција, поред смањења негативних емоција, може представљати важан циљ за будућа испитивања психолошких интервенција код пацијената са ИБС⁶¹. Burg са колегама се бавио проучавањем утицаја депресије и акутног психолошког стреса на миокардну перфузију. Испитаници су најпре попунили BDI упитник ради евалуације депресије, а затим је урађена процена миокардне перфузије помоћу Positron emission tomography (PET) скенера. Утврђено је да су пацијенти који су имали више скорове на BDI упитнику у стању психолошког стреса подложнији поремећајима миокардне перфузије од групе пацијената са нижим скором на BDI упитнику⁶². Burg такође наводи да је све више извесна мултифакторијелна природа настанка акутног коронарног синдрома (АКС)⁶³. Сматра се да АКС настаја као последица дејства једног изолованог фактора, већ утицај од стране више фактора може довести до дисфункције коронарне циркулације, руптуре атеросклеротског плака, активације тромбозне каскаде... Према томе, погрешно је процењивати утицај само једног психолошког фактора, на пример депресије, већ се треба фокусирати на утицај удружених фактора који се често јављају у пацијената са ИБС, као што су депресија, стрес, анксиозност.....^{62,63}. Недавно објављени резултати истраживања Blumenthal-а и сарадника указали су на значај имплементације програма за управљање стресом (stress management training (SMT)) код пацијената са КВБ. 151 пацијент са КВБ је у просеку праћен око 3 године, и пацијенти су подељени на групу која је имала стандардну рехабилитацију наспрам групе којој је уз стандардну кардиолошку рехабилитацију додата и обука за управљање стресом. Како је у групи са додатим SMT запажено значајно смањење стреса и побољшање у медицинским резултатима у поређењу са стандардном кардиолошком рехабилитацијом, аутори показују да SMT може обезбедити додатну корист када се укључи у третман и препоручују да се уведе у рутинско лечење ових пацијената⁶⁴. Све више истраживања се фокусирају на испитивање да ли се ментални стрес може манифестовати као соматска болест. Ма и колеге бавили су се испитивањем таквог стања, миокардне исхемије изазване менталним стресом (mental stress-induced myocardial ischemia (MSIMI)) која представља клинички неми, пролазни исхемијски одговор миокарда на ментални стрес. Имајући у виду претходне студије које су предложиле да дисфункција коронарне микроваскулатуре може бити фактор у развоју стресом индуковане исхемије миокарда, аутори овог истраживања сматрају да појава MSIMI

може бити "тихи" индикатор који ће казати на повећани ризик од кардиоваскуларних догађаја у будућности⁶⁵. Како је напредовало сазнање о утицају психоолошких карактеристика на прогнозу пацијената са КВБ, поставило с епитање да ли терапијска интервенција која би редуковала степен психосоцијалних коморбидитета може поправити прогнозу пацијената. Једна од већих радномизованих клиничких студија јесте Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). Аутори ови студије испитивали су ефекат когнитивно бихејвиоралне терапије (КБТ) на прогнозу пацијената који су у току претходних годину дана били хоспитализовани због кардиолошких проблема. Током просечног праћења пацијата од 94 месеца, показано је да су у групи пацијената којој је поред стандардне кардиолошке неге додата КБТ 41% мања стопа фаталних и нефаталних првих рекурентних КВБ догађаја, 45% мање рекурентног акутног инфаркта миокарда у односу на референтне групе после прилагођавања за друге варијабле које могу имати утицај на испитивани исход⁶⁶. Што се тиче повезаности особина личности и типа темперамента са КВБ, још 60-их и 70-их година прошлог века објављени су радови који су ушли одређен образац понашања и особине личности које су повезиване са појавом срчаних боолести^{68, 69}. Још тада је идентификовано да образац понашања који испољавају пацијенти са КВБ укључује конкурентност, немогућност опуштања, агресивност, непријатељство, осећај недостатка времена, да су пацијенти изразито амбициозни и захтевни према себи, имају патолошку контролу беса, имају претерано брзе покрете тела, затегнутих лица и мишића тела, експлозиван говор и постављање претерано високе стандарда према себи⁶⁹. Препоруке Европског удружења кардиолога из 2012. године о превенцији и лечењу КВБ препознају психо социјалне факторе и факторе понашања, укључујући расположења (анксиозност, депресија и стрес), особине личности (типа А и типа Д и непријатељства) и значај социјалне подршке се не само у вези са развојем већ и са прогресијом кардиоваскуларних поремећаја. Расположења и особине личности су на листи утицаја који испољавају на пацијенте са ИБС означени као најзначајнији од проучаваних психолошких фактора и начина понашања⁷⁰. Еору са сарадницима је спровео истраживање које је испитивало повезаност афективног темперамента и хипертензије, користећи за процену темперамента упитник самопроцене Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A). Истраживање је обухватило 251 пацијента са хипертензијом, и резултати су указали да у групи пацијената са доминантним циклотимичним темпераментом, који се одликује нестабилношћу и брзим променама расположења постоји значајна повезаност са хипертензијом ($p=0,006$) и након усклађивања корелације за познате факторе ризика као што су старост, дијабетес мелитус и гојазности⁷¹. Резултати њиховог истраживања указују да доминантни циклотимични афективни темперамент може бити додатни фактор ризика у кардиоваскуларном морбидитету, а да коришћење TEMPS-A упитника за процену темперамента може идентификовати пацијенте у повишеном ризику, како би се индивидуализовало њихово даље мултидисциплинарно лечење⁷¹. Истраживање које је спровела група аутора коју је предводио Stetkiewicz-Lewandowicz користила је Temperament and Character Inventory (TCI) упитник код пацијената који болују од ИБС, да би утврдила тип темперамента и особине личности. Код ових пацијената утврђиване су особине темперамента: избегавање повређивања (harm avoidance (HA)), зависност од награђивања (reward dependence (RD)), тражење нових ствари (novelty

seeking (NS)), истрајност (persistence (P)), црте карактера: кооперативност (cooperativeness (C)), самоусмереност (self-directedness (SD)) самопревазилажења (self-transcendence (ST)). Свака од ових особина има различит број подскала које сачињавају TCI, са укупно 240 питања. Пацијенти са ИБС остварили су више резултате у НА димензији TCI упитника као и у подскали С скале која се назива саосећање, а нижи скор у подскали NS која се зове екстраваганција (NS3)⁷². Још крајем 60-их година прошлог века једна од првих рандомизационих студија, The Western Collaborative Group Study (WCGS) је испитивала утицај типа личности на кардиоваскулрани морталитет. Тада је у фокусу интересовања био такозвани Тип А личности, сматрало се да испитаници са тим типом личности имају већу предиспозицију и лошију прогнозу везано за КВБ⁷³. Од ових пионирских истраживања типова личности данас, установљено је постојање и Типа Д личности, који се такође доводи у везу са КВБ. Тип Д карактерише негативна афективност, у коју спадају претерана брига, раздражљивост и сл. као и склоност ка потискивању негативних емоција тј. социјална инхибиција.

пацијената са ИБС који потискују свој бес су у повећаном ризику од нежељених догађаја срчаних, и то чинила су индивидуалне разлике у Типу Д личности. Denollet са сарадницима је интензивно истраживао повезаност типа Д личности на кардиоваскуларни морталитет. Закључци њихових истраживања је да су пацијенти са типом Д личности имали четири пута већу стопу потиснуте љутње, а да су пацијенати са ИБС који потискују свој бес у повећаном ризику од нежељених кардиоваскуларних догађаја⁷⁴. Veutel са сарадницима је спровео истраживање о улози Типа Д личности као кардиоваскуларног фактора ризика у општој популацији на 5000 испитаника који су учествовали у Гутенберг студији о здрављу. По подацима које су они добили, преваленца типа Д личности у општој популацији износи 22,2%, без значајније разлике у дистрибуцији по половима. Испитаници са типом личности Д потичу углавном из нижег социо-економског статуса, карактерише их недостатак партнера, виши степен депресије и анксиозности, деперсонализација и повећано коришћења услуга здравствене заштите⁷⁵. Закључак аутора да се сложени утицај Типа Д личности на лошију прогнозу пацијената са ИБС не може објаснити само на основу повећане учесталости депресије и анксиозности запажених у овој групи испитаника, већ да су потребне нове студије које ће изучавати и друге механизме којима Тип Д личности утиче на прогнозу пацијената са ИБС⁷⁵.

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА И РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ

Циљ ове докторске дисертације је био да се испита повезаност психолошких карактеристика пацијената, симптома депресије, анксиозности и стреса, као и типа темперамента пацијента са коронарном исхемијом која је процењена ФФР дијагностиком.

2.1 Радне хипотезе испитивања

1. постоји разлика у степену депресивности и анксиозности у групи испитаника са коронарном исхемијском лезијом процењеном уз помоћ ФФР-а ($\text{ФФР} \leq 0,80$) у односу на групу испитаника код којих коронарне лезије немају исхемијски потенцијал ($\text{ФФР} > 0,80$).
2. постоји разлика у степену стреса у групи испитаника са коронарном исхемијском лезијом процењеном уз помоћ ФФР-а ($\text{ФФР} \leq 0,80$) у односу на групу испитаника код којих коронарне лезије немају исхемијски потенцијал ($\text{ФФР} > 0,80$).
3. постоји разлика у степену депресије, анксиозности и стреса у групи испитаника са стенозом коронарне артерије преко 80% процењено QCA софтвером у односу на групу испитаника код којих је стеноза коронарне артерије $\leq 80\%$.
4. постоји разлика у степену депресивности, анксиозности и стреса у групи испитаника са исхемијском лезијом у предњој десцендентној артерији (LAD) у односу на групу пацијената са исхемијском лезијом у сливу циркумфлексне (LCx) и десне коронарне артерије (RCA).
5. постоји разлика у степену депресивности, анксиозности и стреса у групи испитаника са претходним инфарктом миокарда (од кога је прошло најмање месец дана) и исхемијском лезијом у односу на групу пацијената са исхемијском лезијом који до сада нису имали инфаркт миокарда.
6. постоји разлика у степену депресивности, анксиозности и стреса у групи

пацијената са вишим ангиналним статусом, израженим као Canadian Cardiovascular Society (CCS) класа III и IV (пацијенти имају тегобе при минималној физичкој активности или не могу да изврше физичку активност без тегоба, тегобе могу постојати и у миру), у односу на групу пацијената са који имају CCS класу I и II (без тегоба при физичкој активности или тегобе при значајнијој физичкој активности).

7. постоји разлика у типу темперамента у групи пацијената са исхемијским лезијама, дефинисаним као $\text{ФФР} \leq 0,80$ у односу на групу пацијената без исхемијских лезија, $\text{ФФР} > 0.80$.
8. постоји разлика у типу темперамента у групи пацијената са исхемијском лезијом у сливу предње десцендентне артерије у односу на групу пацијената са исхемијском лезијом на левој циркумфлексној артерији и десној коронарној артерији
9. постоји разлика у типовима темперамента код пацијената са исхемијским лезијама у зависности од тога да ли су имали претходни инфаркт миокарда
10. постоји разлика у типовима темперамента у групи пацијената са ангинозним симптомима при минималној физичкој активности и оних који не могу да изврше било какву активност без тегоба (што одговара класама CCS III и IV према функционалној класификацији ангине Канадског Кардиоваскуларног Удружења-Canadian Cardiovascular Society (CCS)) у односу на групу пацијената који су без тегоба при физичкој активности или имају тегобе при значајној физичкој активности (што одговара CCS класама I и II))

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА

3.1 Врста студије

Спроведена је клиничка мултицентрична, аналитичка студија пресека. Студијска документација је прегледана и одобрена од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац, број одлуке 01-2887 од 19. марта 2014. године. Како се учешће пацијента у студији сводило на попуњавање упитника самопроцене психолошких карактеристика по давању пристанка за учешће у студији, студија је по свом карактеру била опсервациона, тј. неинтервенцијска.

3.2. Популација која се истражује

Популација је обухватила пацијенте којима је након урађене коронарографије било неопходно урадити додатну ФФР дијагностику ради евалуације исхемијског потенцијала интермедијарних коронарних лезија. Истраживање је спроведено у периоду од децембра 2014. године до јануара 2016. године. Пацијенти су укључивани у истраживање у Клиничком центру Крагујевац (главни истраживач проф др Никола Јагић, ко-истраживач др Миодраг Срећковић), Клиничком Центру Србије (истраживач проф др Бранко Белеслин), Институту за кардиоваскуларне болести Дедиње (истраживач др Петар Оташевић), Клиничко Болничком Центру Земун (истраживач проф др Александар Нешковић), Институту за кардиоваскуларне болести Сремска Каменица (истраживач доц др Илија Срдановић).

Критеријуми за укључивање у студију:

1. стабилна ангина пекторис, без промене у CCS класи у последњих 30 дана
2. на коронарографији QCA анализом утврђено постојање најмање једне интермедијарне стенозе (минимум 50% редукција лумена до 80% редукције лумена максимално) на коронарним артеријама, које су дијаметра ≥ 2.5 мм
3. потписан информисани пристанак за учествовање у студији

Критеријуми за искључивање из студије:

1. пацијенти са недавним (мање од месец дана) NSTEMI (инфаркт миокарда без ST елевације) или STEMI (инфаркт миокарда са ST елевацијом)
2. пацијенти са израженом срчаном инсуфицијенцијом, ејекционом фракцијом леве коморе (ЛВЕФ) $< 30\%$
3. тешка хипертрофија леве коморе (дефинисано као ехокардиографски процењена дебљина септума више од 13 мм)
4. пацијенти са значајним структурним болестима срца (узнапредовала болест валвула, постојање ВСД-а, АСД-а ...)
5. пацијенти који већ имају постављену дијагнозу депресивног поремећаја и који узимају терапију прописану од стране психијатра
6. пацијенти који већ имају постављену дијагнозу анксиозности и који узимају терапију прописану од стране психијатра
7. пацијенти који имају друга удружена стања/болести/лекове, који могу да изазивају анксиозност или депресију (напр. хипо и хипертиреоза, цереброваскуларне поремећаје, значајна обољења централног нервног система, који користе напр. пропранолол и слично, коришћење и других психотропних лекова, злоупотреба алкохола и психоактивних супстанци и др.).
8. пацијенти са некомплетним подацима у медицинској документацији
9. пацијенти који нису подобни за истраживање по мишљењу истраживача
10. пацијенти који учествују у неким другим истраживањима
11. пацијенти који су у родбинској вези са истраживачима

3.3. Узорковање

У периоду од децембра 2014. године до јануара 2016. године у студију су укључивани пацијенти којима је након урађене коронарографије и уочених интермедијарних лезија на коронарним артеријама била неопходна додатна ФФР дијагностика. Пацијенти који су укључени у истраживање испуњавали су све критеријуме за укључивање у студију и нису имали неки од ексклузивних критеријума који су претходно наведени. Пацијенти су по урађеној коронарографији потписивали пристанак за учешће у истраживању, након тога замољени су да одговоре на упитнике самопроцене психолошких карактеристика, DASS 21 и TEMPS А. Након тога пацијентима је урађена планирана ФФР дијагностика, и према вредности ФФР-а сврстани су у у групи пацијената са исхемијским лезијама, дефинисаним као $\text{FFR} \leq 0,80$ у односу на групу пацијената без исхемијских лезија, $\text{FFR} > 0.80$.

3.4 Варијабле које су мерене у студији

Независне варијабле су:

- вредност ФФР-а (добива се након извршеног мерења, увидом у медицинску документацију)
- проценат стенозе (добива се након извршене коронарографије), софтверским програмом Quantitative Coronary Analysis (QCA) се израчува, накнадно се подаци сакупљају увидом у медицинску документацију
- локализација стенозе (добива се након извршене коронарографије)
- податак о претходном инфаркту миокарда - уколико га је било (добива се увидом у историју болести)
- податак о локализацији претходног инфаркта миокарда (добива се увидом у историју болести)

Зависне варијабле, тј, исходи су:

- скор за депресију DASS 21 скале
- скор за анксиозност DASS 21 скале
- скор за стрес DASS 21 скале
- тип темперамента процењен TEMPS А упитником

Збуњујуће варијабле су:

- старост пацијената
- занимање
- телесна висина
- телесна тежина
- брачни статус
- хипертензија
- дијабетес
- пушење

Подаци о збуњујућим варијаблима добијају се увидом у историју болести пацијента или усменим путем, у разговору са пацијентом.

3.5 Протокол истраживања

Дијагностичка коронарографија се изводи трансрадијалним или трансфеморалним приступом. Нејонско контрастно средство ће бити коришћено код свих пацијената. Најмање две различите пројекције које се разликују за више од 30° у кранијалном или каудалном смеру ће бити снимљене како би се проценио значај лезија од интереса. Процент стенозе на коронарним артеријама ће бити процењен уз помоћ дијагностичког софтвера Quantitative Coronary Angiography (QCA). Интермедијарним лезијама су сматране лезије од 50-80% стенозе процењене помоћу QCA. Када се установи да је пацијентима неопходна додатна ФФР дијагностика ради евалуације исхемијског потенцијала интермедијарних лезија, истраживач ће на основу критеријума за укључивање и неукључивање проценити да ли је пацијент погодан за учешће у истраживању. Напомињемо да дијагностичка коронарографија и ФФР мерење представљају рутинске дијагностичке процедуре, које се раде независно од истраживања. Учешће пацијента у истраживању своди се на попуњавање упитника, те је студија по свом карактеру опсервациона, тј. неинтервенцијска. Са пацијентима код којих се након коронарографије утврди да испуњавају све укључујуће критеријуме, а да немају искључујућих критеријума обави се детаљан разговор о циљевима истраживања. Уколико су пацијенти сагласни да узму учешће у истраживању, то потврђују потписивањем информисаног пристанка.

3.5.1. Тестови за процену психолошких карактеристика

Скала депресивности, анксиозности и стреса–21 (Depression Anxiety Stress Scale (DASS–21)) један је од најчешће коришћених инструмената за процену непријатних емоционалних стања и тренутно једна од најпопуларнијих мера за процену симптома депресивности, анксиозности и стреса на клиничким и неклиничким узорцима. Осим одличних психометријских карактеристика, скалу DASS–21 за примену у истраживањима препоручују и једноставност примене, као и доступност скале у

јавном домену (деталји о скали и српски превод се могу наћи на званичном сајту на адреси <http://www2.psy.unsw.edu.au/DASS/>). DASS је скала самопроцене, иницијално се која се састојала од 42 ставке намењене за процену кључних симптома депресије и анксиозности, а касније је примећено да се изолује и трећи фактор, назван Стрес. У нашем истраживању користимо скраћену верзију скале-DASS 21, коју чине 3 субскеале са по 7 питања. Скалу самостално попуњава испитаник, 10-ак минута је обично довољно за попуњавање. Осим тога што је краћа, што олакшава примену на већем броју испитаника и у групи напр старијих испитаника који се брже умарају, показано је да је ова верзија скале психометријски супериорнија од дуге верзије⁷⁶. Истраживања показују да DASS–21 има чистију факторску структуру од DASS–42, као и да се може користити као поуздана и валидна мера исхода и успешности третмана у клиничким условима⁷⁶. Анализу добијених резултата може извршити лекар који врши испитивање, према упутству за тумачење резултата скале, није неопходна додатна едукација за анализу резултата. Резултати које су пацијенти остварили попунивши DASS 21 градирану су на према упутству за тумачење скале на следећи начин. Нормалан скор за симптоме депресије је постигнут резултат од 0-4, за анксиозност 0-3, стрес 0-7. Благе симптоме имају пацијенти са резултатима субскеале за 5-6, анксиозност од 4-5 и стрес од 8-9. Умерену симптоматологију имају пацијенти са резултатима за депресију од 7-10, анксиозност од 6-7, стрес 10-12. Озбиљну симптоматологију имају пацијенти са резултатима скором за депресију од 11-13, за анксиозност од 8-9 и стрес од 13-16. Изузетно озбиљну симптоматологију имају пацијенти са резултатима за депресију од 14+, за анксиозност од 10+, и за стрес од 17+. Предност ове скале представља и то што је скала један од ретких психолошких инструмената која је преведена на српски језик, превод је одобрен од стране аутора и налази се на званичном сајту на адреси <http://www2.psy.unsw.edu.au/DASS/>. Такође, психометријска својства скале недавно су евалуирана, валидирана и стандардизована у нашој популацији, и закључено је да скала DASS–21 представља поуздану и валидну меру непријатних емоционалних стања⁷⁷.

TEMPS A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa and San Diego Auto-questionnaire) је скала самопроцене која испитује и процењује 5 типова афективних темперамената – хипертимички (манични), депресивни, иритабилни, циклотимични и анксиозни. У

нашем истраживању користимо скраћену верзију скале, која се састоји од 50 ставки. Испитаник самостално попуњава скалу. Скала је доступна у јавном домену, а истраживач др Миодраг Срећковић добио је и писмену сагласност аутора, професора Х. Акискала за коришћење скале у истраживању (кореспонденција обављена путем електронске поште). Аутор скале је такође одобрио превод скале на српски језик. Српска краћа верзија скале, TEMPS A од 50 ставки је недавно евалуирана и валидирана на нашој популацији, на узорку од 770 испитаника. Показана је добра конзистентност и поузданост као и слагање резултата са претходно валидираним верзијама скале преведеним на друге језике^{78,79}.

Након потписивања информисаног пристанка, пацијент самостално попуњава DASS 21 и TEMPS A скалу. За то је неопходно око 15 минута до пола сата, а у попуњавању скале евентуално може помоћи и истраживач, ако је пацијент на пример слабовид или ако треба објаснити евентуалне нејасноће у питањима. Након попуњавања скала самопроцене, извршиће се планирана ФФР дијагностика.

3.5.2 Извођење ФФР мерења

Након администрације нефракционисаног хепарина у дози 60-80 IU/kg интравенски, 0.014-инча жица за мерење притиска (Pressure Wire Certus, St Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) ће се калибрисати у пласирати у катетер водич. Сензор притиска ће се затим поставити на самом изласку из катетера и измерени притисак ће се изједначити са притиском измереним у катетеру. Жица се пласира дистално од инттермедијарне коронарне лезије чији се значај процењује. ФФР ће се израчунати као количник вредности дисталног притиска у коронарној артерији и аортног притиска, у условима максималне хиперемije. Феморална или брахијална вена ће се користити за системску администрацију лекова. ФФР вредност ≤ 0.80 се сматра исхемијском вредношћу. Након провере коректне позиције катетера и жице, администрираће се интракоронарно 0.2 mg исосорбид динитрата. Како је постизање максималне хиперемije од пресудног значаја за извођење ФФР дијагностике, определили смо се за континуирану интравенску апликацију Аденозина у дози 140

$\mu\text{g/kg/min}$, чија се ефикасност и безбедност доказала у претходно спроведеним студијама⁸⁰. Претпоставиће да је максимална хиперимија постигнута је након најмање 60 секунди стабилног снижења вредности артеријског притиска у поређењу са почетном вредношћу, и тај пад се одржава најмање 10 срчаних циклуса⁸⁰.

Остале карактеристике пацијената-висина, тежина, старосна доб, изложеност факторима ризика у које спадају артеријска хипертензија, дијабетес мелитус и пушење, брачни и радни статус, CCS класа, подаци о ранијем инфаркту миокарда и његовој локализацији ће се добити из историје болести испитаника, након потписивања информисаног пристанка. Усменим путем ће бити прикупљене информације о варијаблама које нису доступне из медицинске документације.

3.6 Снага студије и величина узорка

Полазни параметри: снага студије од 80%, ниво статистичке значајности алфа од 5 % (0,05) , величина ефекта: разлика у просечном скору интензитета анксиозности на Бековој скали анксиозности у студији " Symptoms of Anxiety and Depression Are Correlates of Angina Pectoris by Recent History and an Ischemia-Positive Treadmill Test in Patients with Documented Coronary Artery Disease in the Pimi Study"⁴⁴, између испитаника са и без недавних значајних ангинозних тегоба (то је била статистички највећа разлика у испитиваним исходима), за двосмерно тестирање нулте хипотезе Студентовим т-тестом за два независна узорка. Уз овакве полазне параметре, потребно је најмање по 68 испитаника по групи, што у укупном збиру износи најмање 136 испитаника. Прорачун је изведен на програму G-power.

3.7. Статистичка обрада података

У овој студији коришћене су дескриптивне и аналитичке статистичке методе.

Од дескриптивних коришћени су:

- апсолутни и релативни бројеви (н,%)
- мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана)
- мере дисперзије (стандардна девијација, перцентили)

Од аналитичких статистичких метода коришћени су тестови разлике:

- параметарски (т тест)
- непараметарски (Chi-квадрат тест, Mann Whitney U тест, Kruskal Wallis тест).

Избор теста за тестирање разлике зависио је од типа података и расподеле.

За анализу повезаности коришћена је Спирманова корелациона анализа и логистичка регресиона анализа, униваријантна и мултиваријантна.

Резултати су приказани табеларно и графички.

Сви подаци обрађени су у СПСС 20.0 (ИБМ корпорација) софтверском пакету.

4. РЕЗУЛТАТИ

Опште карактеристике испитаника

Истраживање је обухватило 147 болесника, 109 испитаника (74,1%) било је мушког пола. Већина испитаника болује од хипертензије(99.3%), у браку су (81%), а испитаници који нису радно активни сачињавали су 65.3% студијске популације.

Табела 1. Опште карактеристике пацијената

укупан број испитаника $n=147$

Pol	Žensko	38	25.9%
	Muško	109	74.1%
Zanimanje	Nezaposlen	8	5.4%
	Zaposlen	43	29.3%
	Penzioneri	96	65.3%
брачни статус	nisu u braku	28	19.0%
	u braku	119	81.0%
HTA	Ne	1	0.7%
	Da	146	99.3%
DM	Ne	92	62.6%
	Da	55	37.4%
Pušenje	Ne	64	43.5%
	bivši pušači	51	34.7%
	pušači aktivni	32	21.8%

Од укупног узорка, 63 болесника (42,8%) имало ФФР вредност $\leq 0,80$ и они представљају исхемијске групу, 84 пацијената (57.1%) имао ФФР вредност > 0.80 и они представљају неисхемијске групу.

У табели 2 приказана је локализација лезија по артеријама. Уочавамо да је процентуално највише исхемијских лезија у сливу LAD (48.3%), а да је на Dg грани само 6.1% исхемијских лезија.

Табела 2. Локализације исхемије верификоване ФФР-ом по артеријама

LCX	Nema	113	76.9%
	Ima	34	23.1%
RCA	Nema	112	76.2%
	Ima	35	23.8%
DG	Ne	138	93.9%
	Da	9	6.1%
LAD	Ne	76	51.7%
	Da	71	48.3%

Просечна вредност ФФР мерења у студијској популацији износила је 0.82 ± 0.8 , просечна вредност стенозе процењене QCA софтвером износила је 66.24 ± 8.60 . Просечна старост пацијената укључених у студију је износила 63 године. Просечне вредности на DASS 21 упитнику приказане су у табели 3.

Табела 3. Карактеристике студијске популације

	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
skor depresije	3.22	3.11	2.00	1.00	4.00
skor anksioznosti	3.67	2.79	3.00	2.00	5.00
skor stresa	5.80	3.86	5.00	3.00	8.00
vrednost FFR	.82	.08	.83	.76	.89
% stenoze	66.24	8.60	65.00	60.00	71.00
godine starosti	62.71	8.82	63.00	58.00	68.00
indeks telesne mase	28.19	3.40	6327.60	25.70	29.80

111 пацијената (75.%) за симптоме депресије, 84 пацијента (57.1%) за симптоме анксиозности и 95 пацијената (64,6%) остварило је нормалан резултат на DASS 21 упитнику. Ради адекватнијег поређења одлучили смо се да пацијенте поделимо у две групе: пацијенте са нормалним симптомима испитиваних психолошких карактеристика у једну групу а другу групу сачињавали су збирно пацијенти са резултатима другачијим од нормалних. Карактеристике популације по психолошким карактеристикама процењеним на DASS 21 приказане су на табели 4.

Табела 4. Психолошке карактеристике студијске популације

		N	%
klase depresije	Normalan	111	75.5%
	Blag	18	12.2%
	Umeren	11	7.5%
	Ozbiljan	5	3.4%
	veoma ozbiljan	2	1.4%
klase anksioznosti	Normalan	84	57.1%
	Blag	31	21.1%
	Umeren	15	10.2%
	Ozbiljan	11	7.5%
	veoma ozbiljan	6	4.1%
klase stresa	Normalan	95	64.6%
	Blag	23	15.6%
	Umeren	21	14.3%
	Ozbiljan	6	4.1%
	veoma ozbiljan	2	1.4%

Depresija	Ne	111	75.5%
	Da	36	24.5%
Anksioznost	Ne	84	57.1%
	Da	63	42.9%
Stres	Ne	95	64.6%
	Da	52	35.4%

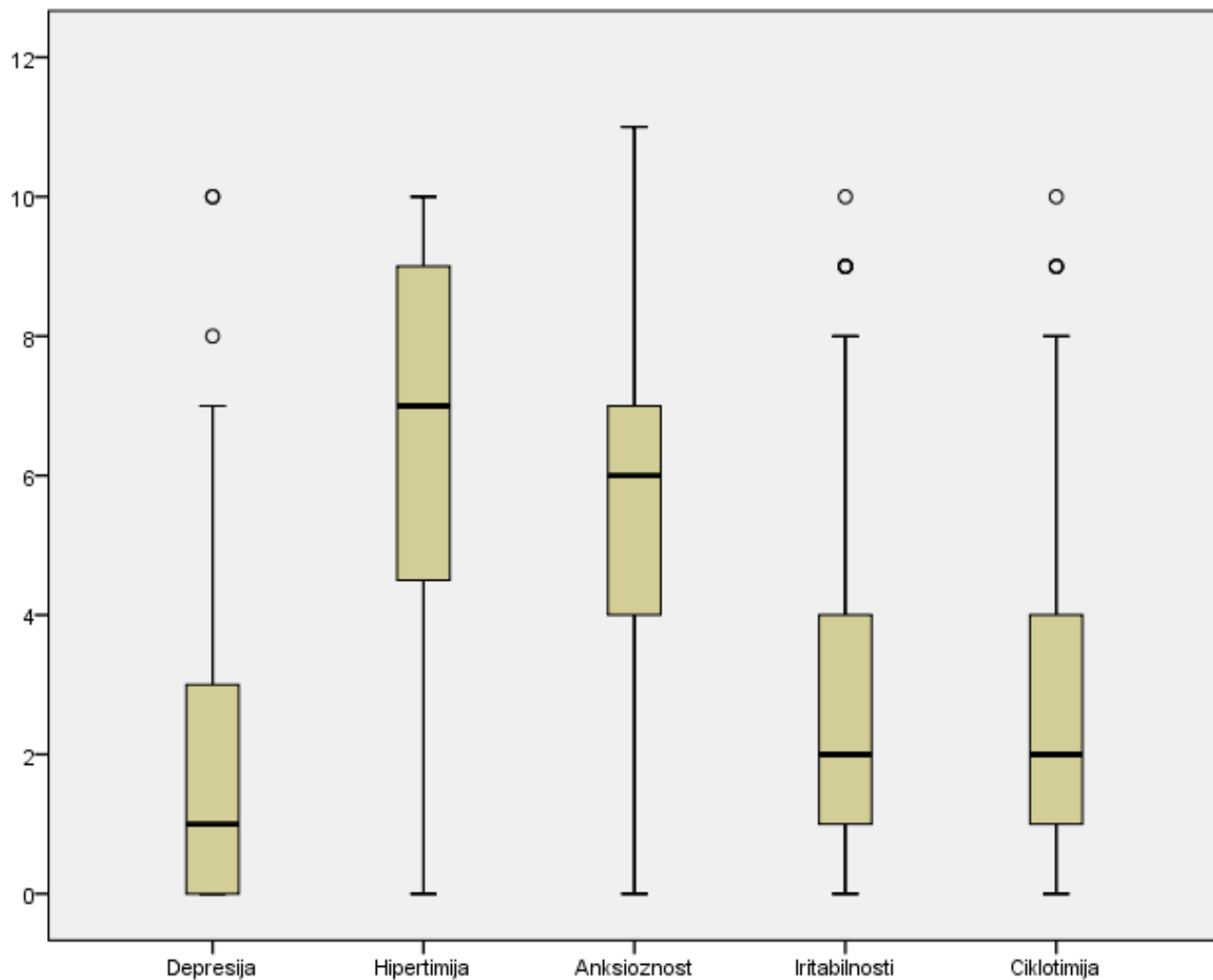
Просечне вредности резултата остварених на TEMPS А упитнику за типове афективног темперамента у укупној популацији приказали смо у табели 5. Највиши скорови остварени су за хипертимични и анскиозни темперамент.

Табела 5. TEMPS А резултати испитиване студијске популације

Temperament	Mean	Standard Deviation	Median	Percentile 25	Percentile 75
Depresivni	2.03	2.25	1.00	.00	3.00
Hipertimični	6.70	2.62	7.00	4.00	9.00
Anksiozni	5.27	2.76	6.00	4.00	7.00
Iritabilni	2.70	2.32	2.00	1.00	4.00
Ciklotimični	2.89	2.36	2.00	1.00	4.00

Дистрибуција просечних резултата на TEMPS А упитнику приказана је и графички на графикону 1.

Графикон 1. Резултати испитиване студијске популације на TEMPS А упитнику



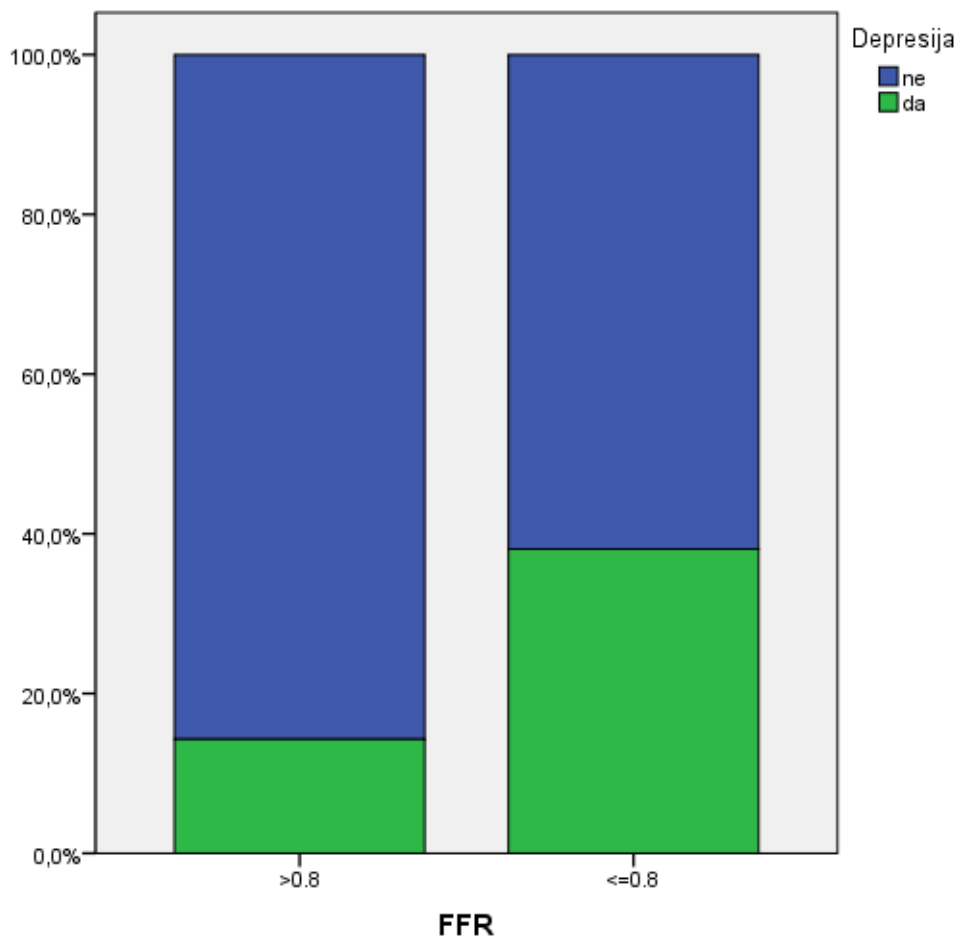
Поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе по испитиваним параметрима

Табела 5. Поређење симптома депресије међу ФФР исхемијском и неисхемијском групом

			Depresija		Ukupno
			Ne	da	
FFR	>0.8	N	72	12	84
		%	85,7%	14,3%	100,0%
	<=0.8	N	39	24	63
		%	61,9%	38,1%	100,0%
Ukupno		N	111	36	147
		%	75,5%	24,5%	100,0%

Из табеле се види да симптоме депресије у ФФР исхемијској групи има 24 пацијента (38.1%) наспрам 12 пацијената (14.3%) у ФФР неисхемијској групи. Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика између група по симптомима депресије ($\chi^2=11,036$; $p=0.001$). Дистрибуција пацијената приказана је и графички на графикону 2.

Графикон 2: симптоми депресије у ФФР исхемијској наспрам ФФР неисхемијској групи

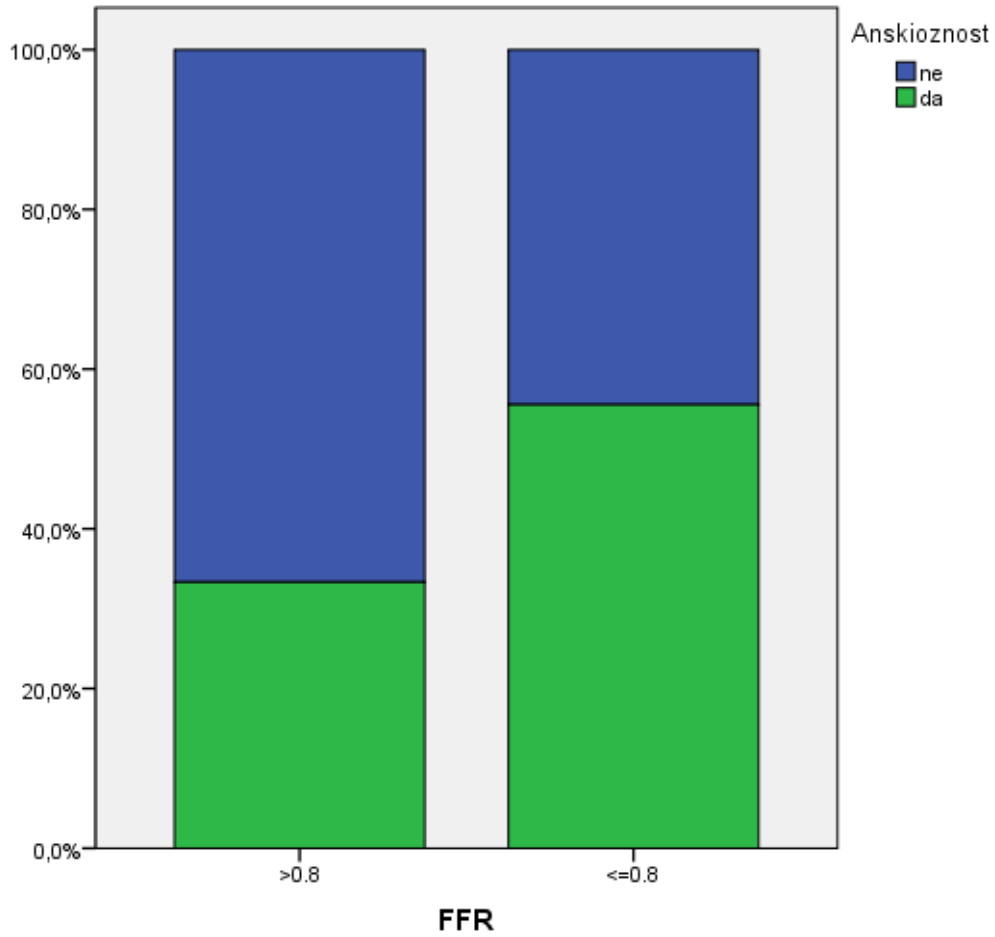


Табела 6. Поређење симптома анскиозности између ФФР исхемијске и неисхемијске групе

			Anskioznost		Ukupno
			ne	da	
FFR	>0.8	N	56	28	84
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	<=0.8	N	28	35	63
		%	44,4%	55,6%	100,0%
Ukupno		N	84	63	147
		%	57,1%	42,9%	100,0%

Из табеле се види да симптоме анскиозности у ФФР исхемијској групи има 55.6% наспрам 33.3% у ФФР неисхемијској групи. Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика између група по симптомима анскиозности ($\chi^2=7.259$; $p=0.007$). Дистрибуција пацијената приказана је и графички на графикону 3.

Графикон 3. Поређење симптома анскиозности у ФФР исхемијској наспрам ФФР неисхемијској групи

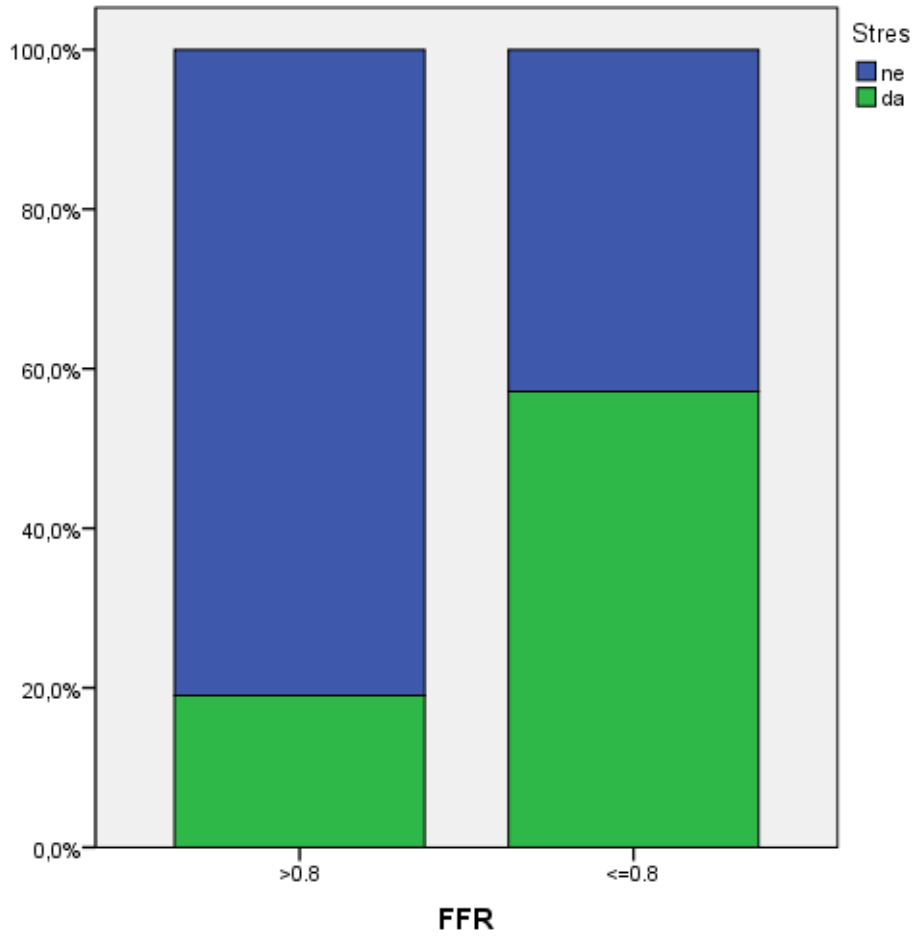


Табела 7. Поређење симптома стреса између ФФР исхемијске и неисхемијске групе

			Stres		Ukupno
			ne	da	
FFR	>0.8	N	68	16	84
		%	81,0%	19,0%	100,0%
	<=0.8	N	27	36	63
		%	42,9%	57,1%	100,0%
Ukupno		N	95	52	147
		%	64,6%	35,4%	100,0%

Из табеле се види да симптоме стреса у ФФР исхемијској групи има 16 пацијената (19%) наспрам 36 пацијената (57.1%) у ФФР неисхемијској групи. Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика између група по симптомима стреса ($\chi^2=22.853$; $p=0.000$). Дистрибуција пацијената приказана је и на графикону 4.

Графикон 4. Поређење симптома стреса у ФФР исхемијској наспрам ФФР неисхемијској групи



Одлучили смо се да испитамо локализација исхемије по артеријама, поредили смо ФФР исхемијску и ФФР неисхемијску групу пацијената. Посматрали смо

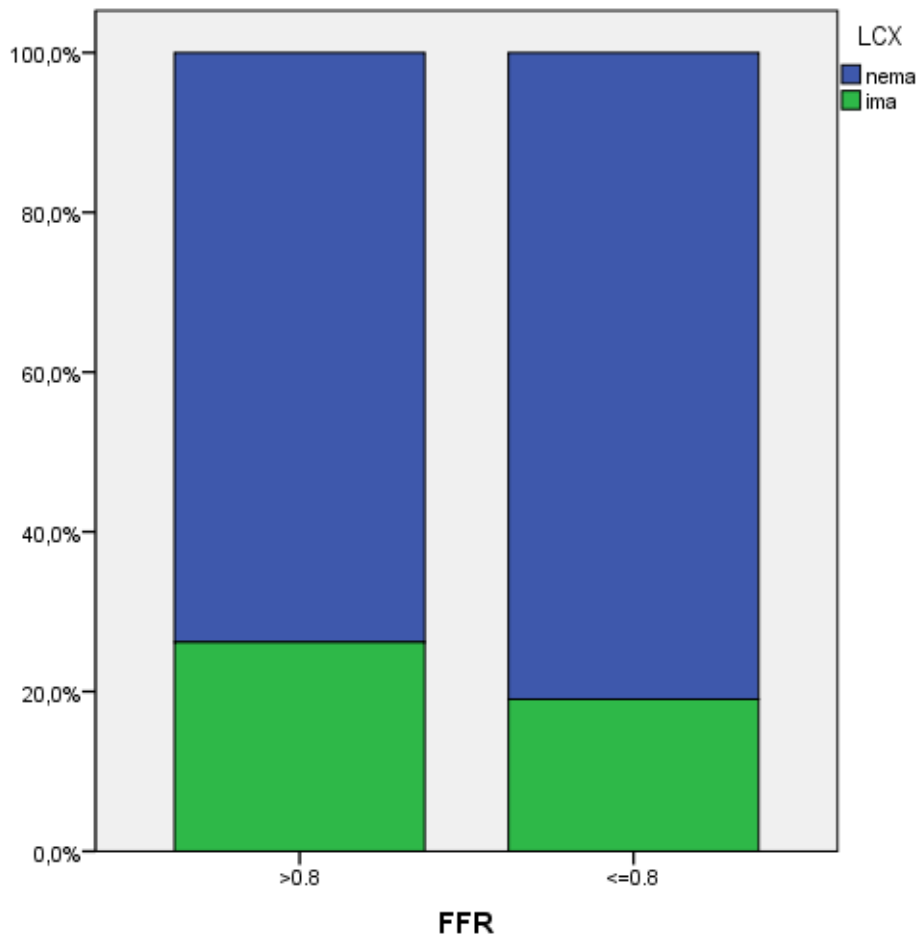
заступљеност исхемије по артеријама: предње десцедентна артерија, лева циркумфлексна артерија, десна коронарна артерија, дијагонална артерија.

Табела 8. Поређење заступљености ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе у сливу лева циркумфлексне артерије (Left circumflex artery-LCx)

			LCx		Укупно
			Нема	Има	
FFR	>0.8	N	62	22	84
		%	73,8%	26,2%	100,0%
	<=0.8	N	51	12	63
		%	81,0%	19,0%	100,0%
Укупно		N	113	34	147
		%	76,9%	23,1%	100,0%

Из табеле се види да је 34 пацијената имало лезију на LCx, од тога у ФФР исхемијској групи има 12 пацијената (19,0%) наспрам 22 пацијената (26.2%) у ФФР неисхемијској групи. Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група по локализацији стенозе на LCx ($\chi^2=1.033$; $p=0.309$). Дистрибуција пацијената приказана је и графички на графикону 5.

Графикон 5. Поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе по локализацији исхемије, испитивана артерија је LCx

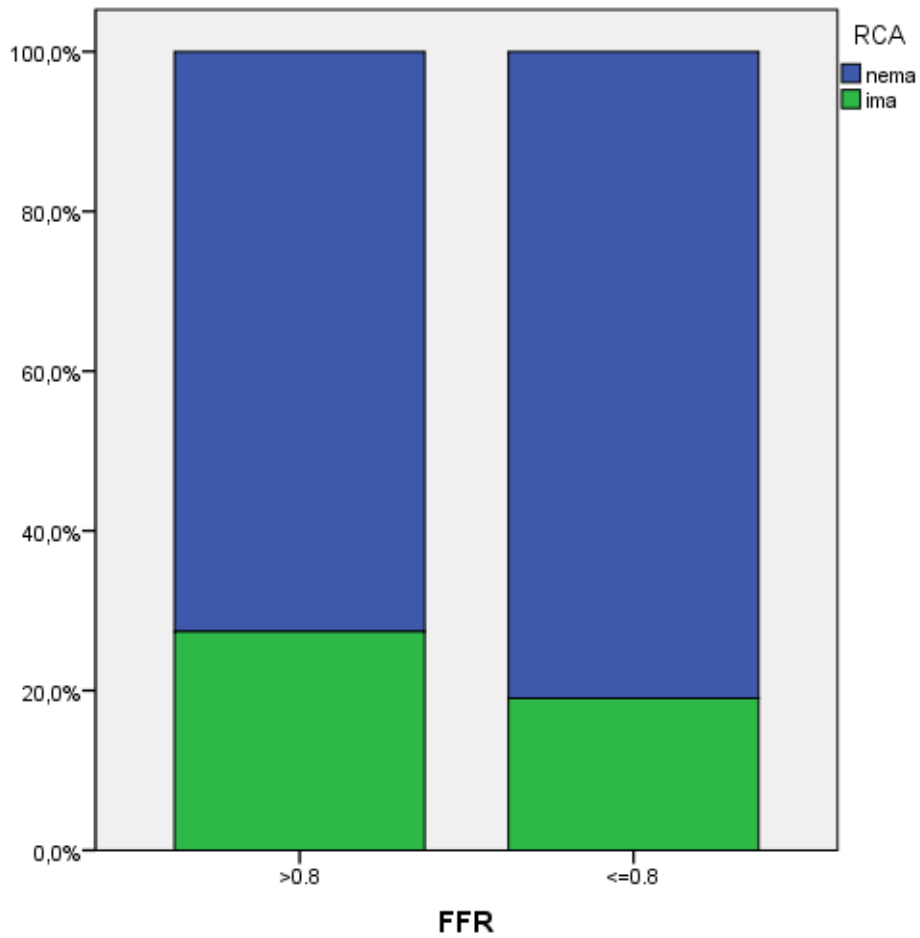


Табела 9. Поређење заступљености ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе у сливу десне коронарне артерије (Right coronary artery-RCA)

			RCA		Ukupno
			ne	da	
FFR	>0.8	N	61	23	84
		%	72,6%	27,4%	100,0%
	<=0.8	N	51	12	63
		%	81,0%	19,0%	100,0%
Ukupno		N	112	35	147
		%	76,2%	23,8%	100,0%

Из табеле се види да је 35 пацијената имало лезију на RCA (23.8% од укупног броја пацијената). Од тога у ФФР исхемијској групи има 12 пацијената наспрам 23 пацијената у ФФР неисхемијској групи. Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група по локализацији стенозе на RCA ($\chi^2=1.378$; $p=0.240$). Дистрибуција пацијената приказана је и графички на графикону 6.

Графикон 6. Поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе по локализацији исхемије, испитивана артерија је RCA

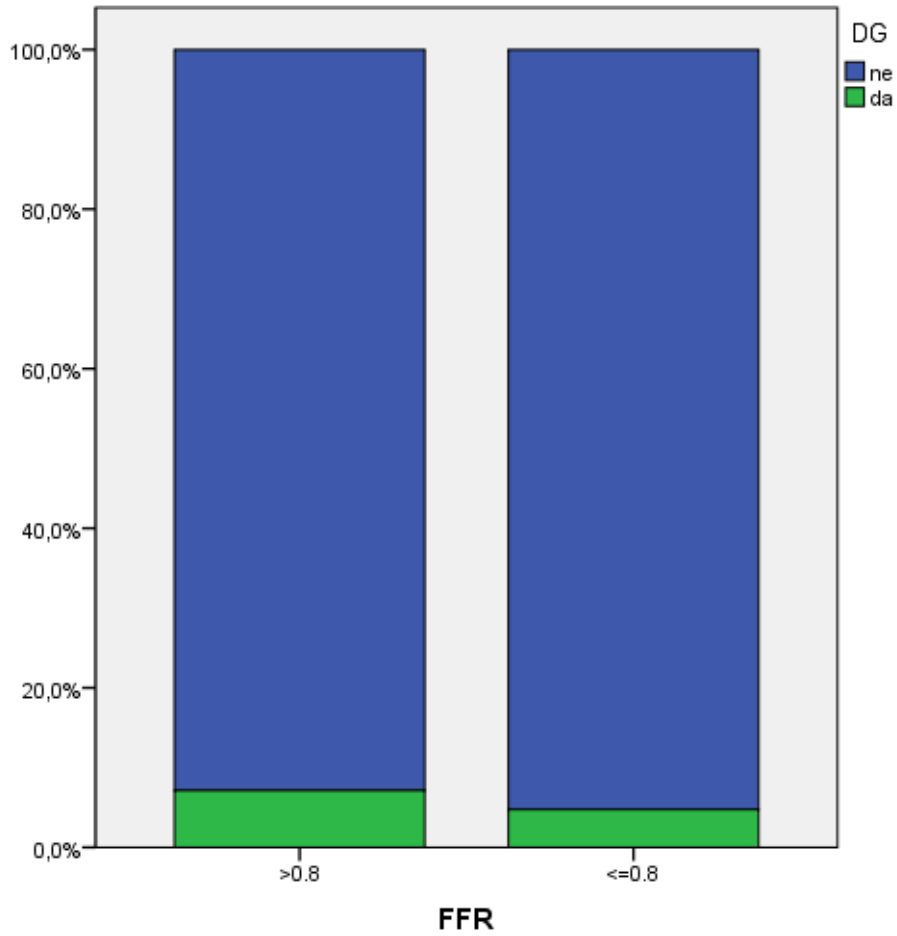


Табела 10. Поређење заступљености ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе у сливу дијагоналне артерије (Diagonal artery-DG)

			Dg		Ukupno
			ne	da	
FFR	>0.8	N	78	6	84
		%	92,9%	7,1%	100,0%
	<=0.8	N	60	3	63
		%	95,2%	4,8%	100,0%
Ukupno		N	138	9	147
		%	93,9%	6,1%	100,0%

Из табеле се види да је само 9 пацијената имало лезију на Dg, што представља 6.1% од укупне студијске популације. 3 пацијента спадају у ФФР исхемијску групу, 6 пацијената у ФФР неисхемијску групу. Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група по локализацији стенозе на Dg ($\chi^2=0.355$; $p=0.733$). Дистрибуција пацијената приказана је и графички на графикону 7.

Графикон 7. Поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе по локализацији исхемије, испитивана артерија је Dg

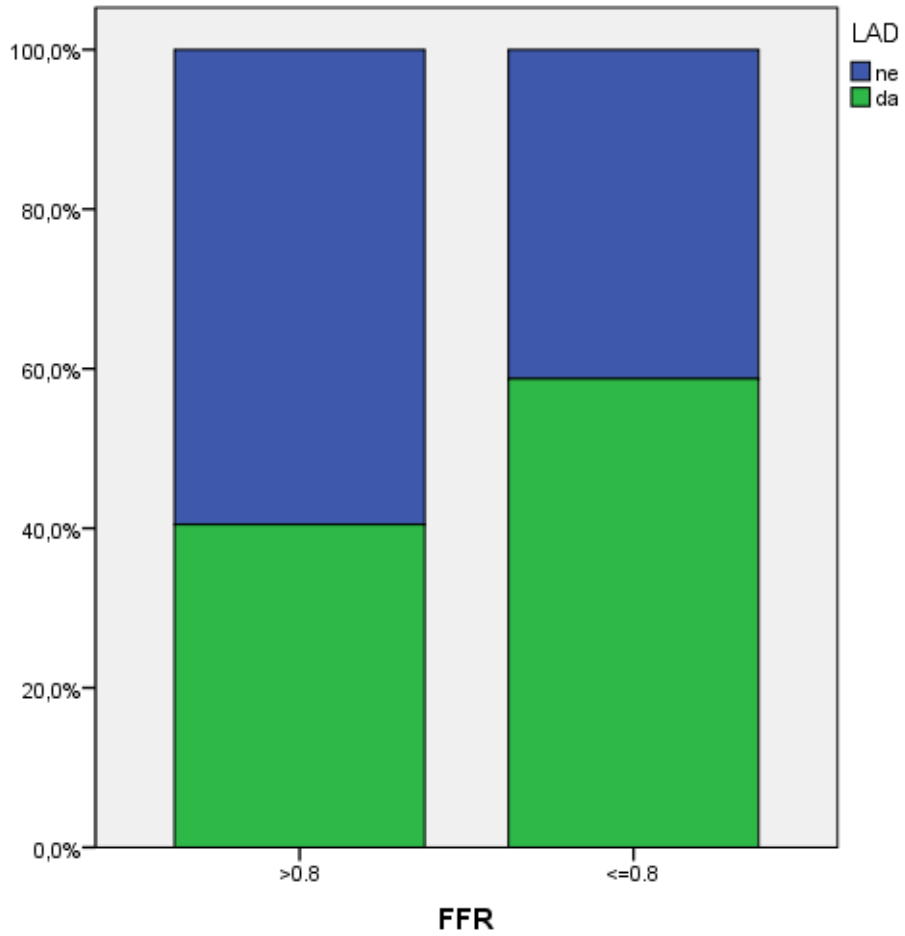


Табела 11. Поређење заступљености ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе у сливу предње десцендентне артерије (Left anterior descendent-LAD)

			LAD		Ukupno
			ne	da	
FFR	>0.8	N	50	34	84
		%	59,5%	40,5%	100,0%
	<=0.8	N	26	37	63
		%	41,3%	58,7%	100,0%
Ukupno		N	76	71	147
		%	51,7%	48,3%	100,0%

Из табеле се види да је 71 пацијент имао лезију на LAD, што представља 48.3% студијске популације. Од тога, 34 пацијента је имало ФФР неискхемијску лезију, а 37 имало је ФФР исхемијску лезију. Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика између група по локализацији стенозе на LAD ($\chi^2=4.804$; $p=0.028$). Дистрибуција пацијената приказана је на графикону 8.

Графикон 8. Поређење ФФР исхемијске и неискхемијске групе по локализацији исхемије, испитивана артерија је LAD

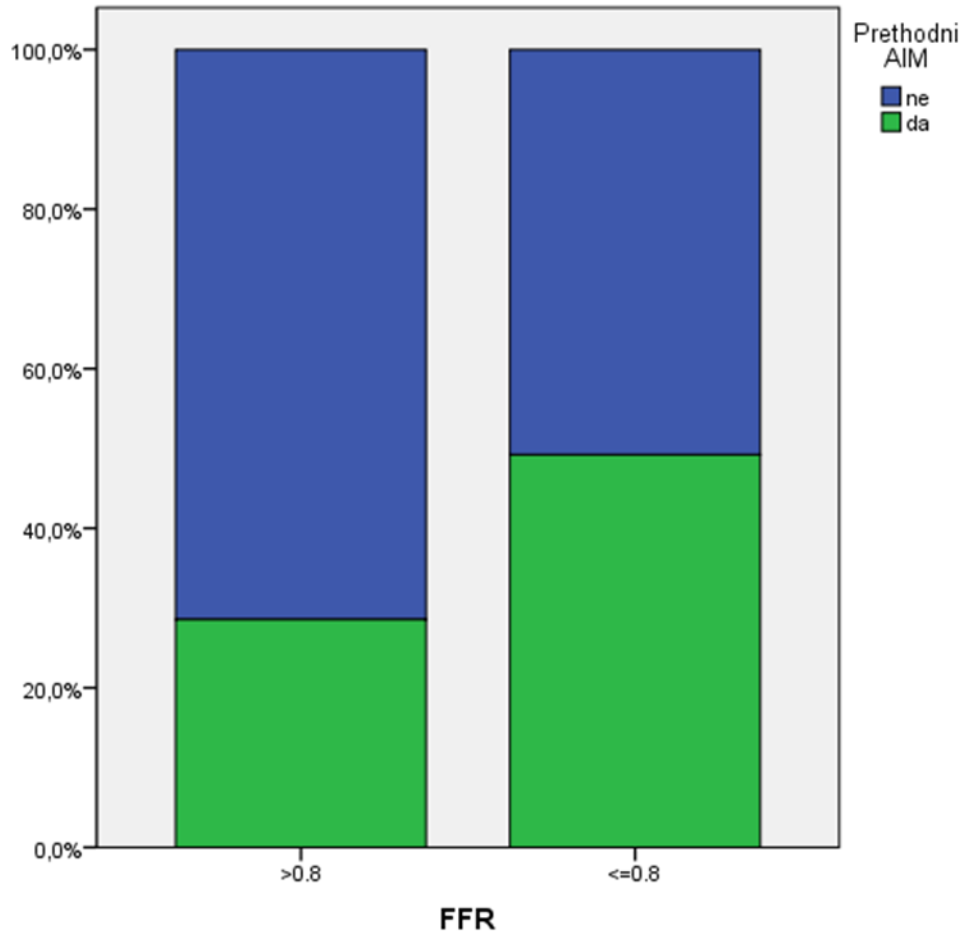


Табела 12. Поређење ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе према томе да ли је пацијент имао претходни инфаркт миокарда (ИМ-а)

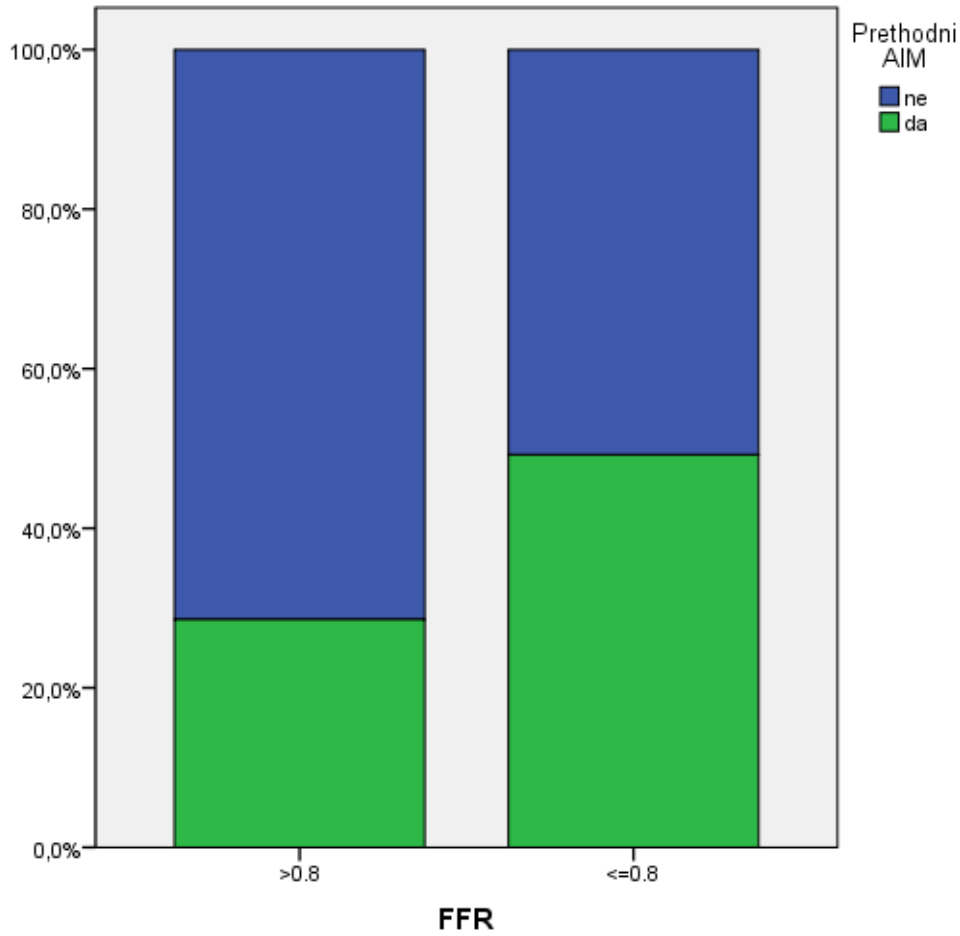
	prethodni AIM		Ukupno
	ne	da	

FFR	>0.8	N	60	24	84
		%	71,4%	28,6%	100,0%
	<=0.8	N	32	31	63
		%	50,8%	49,2%	100,0%
Ukupno		N	92	55	147
		%	62,6%	37,4%	100,0%

Из табеле се види да је 55 пацијената имало претходни ИМ-а, што представља 37.4 % од укупне студијске популације. Из табеле се уочава да је у исхемијској групи 49.2% оних који су имали претходни ИМ-а наспрам 28.6% у неисхемијској групи. Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлике између група по томе да ли су пацијент имали ИМ-а ($\chi^2=6.546$; $p=0.011$). Дистрибуција пацијената приказана је на графикону 9.



Графикон 9. Поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе према претходном ИМ-а

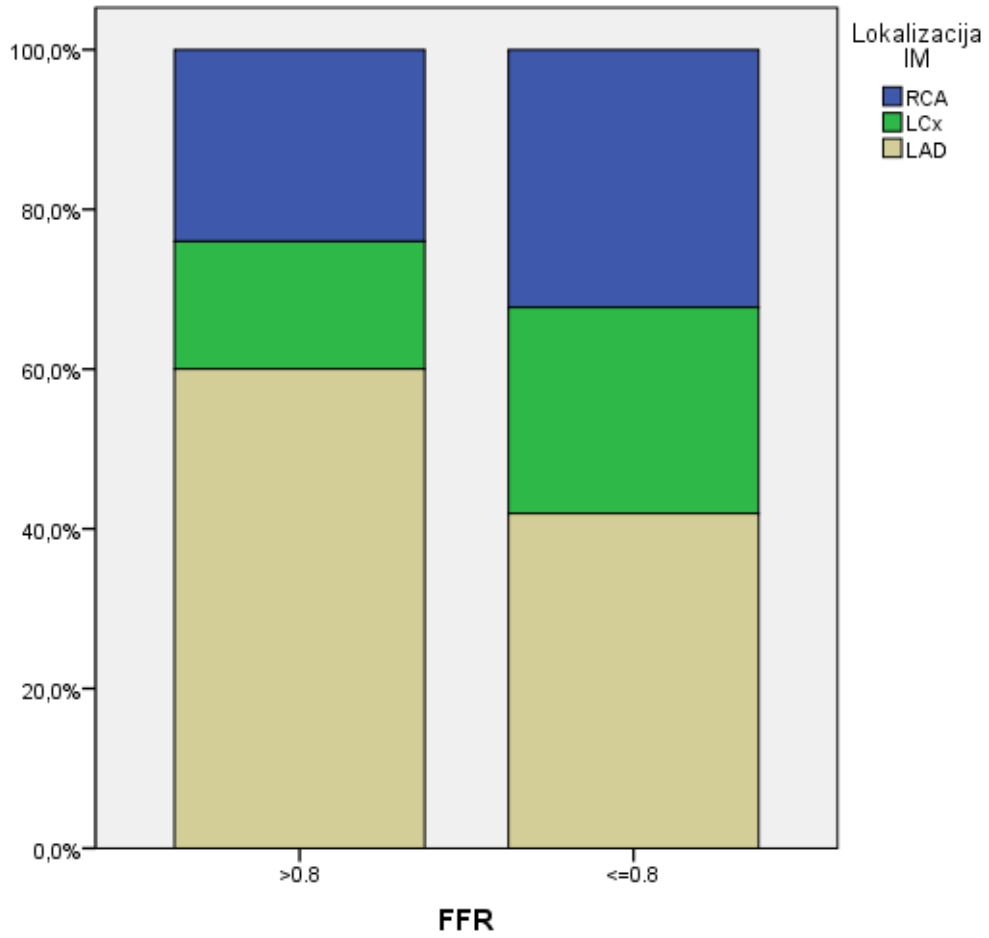


Табела 13. Поређење ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе према локализацији претходног ИМ-а

			lokalizacija prethodnog IM-a			ukupno
			RCA	LCx	LAD	
FFR	>0.8	N	6	4	15	25
		%	24,0%	16,0%	60,0%	100,0%
	<=0.8	N	10	8	13	31
		%	32,3%	25,8%	41,9%	100,0%
Ukupno		N	16	12	28	56
		%	28,6%	21,4%	50,0%	100,0%

Из табеле се види да је у обе групе претходни ИМ-а био најчешћи на LAD, а најређи на сливу LCx. Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група по локализацији претходног ИМ-а ($\chi^2=1.855$; $p=0.396$). Дистрибуција пацијената приказана је визуелно на графикону 10.

Графикон 10. Поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе према локализацији претходног ИМ-а

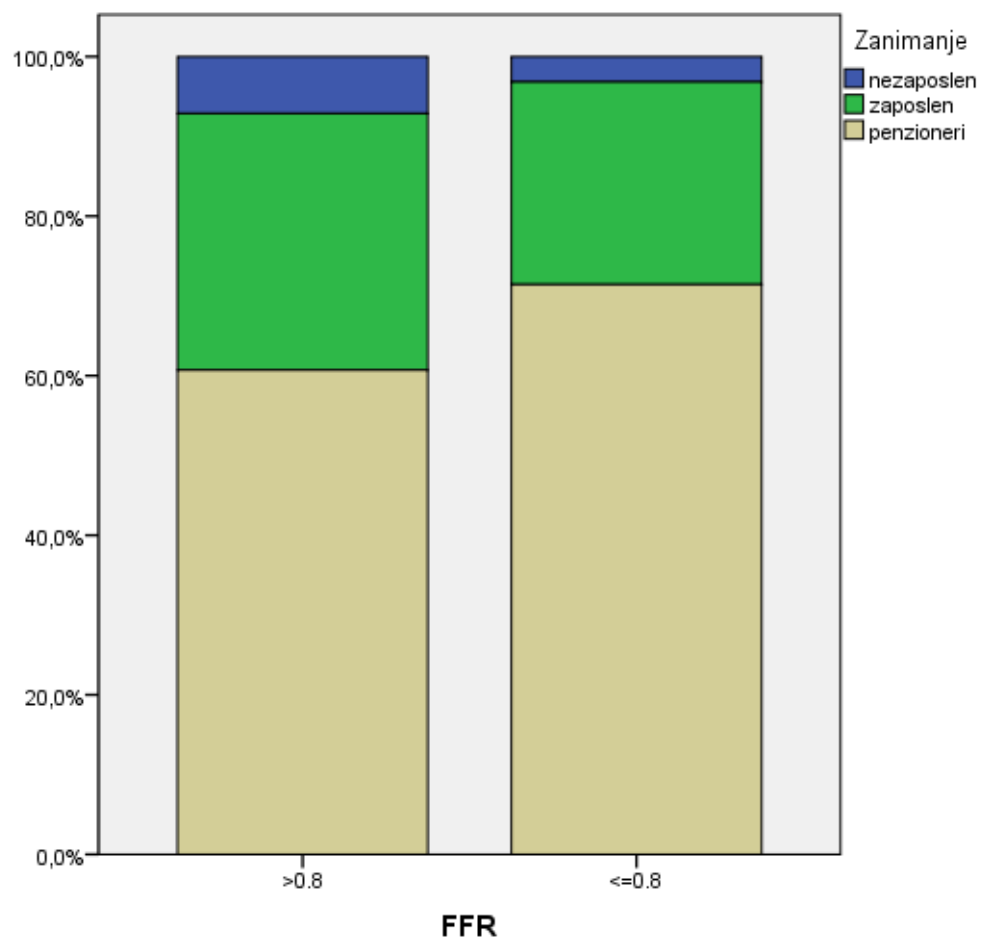


Табела 14. Поређење ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе према занимању пацијената

			Zanimanje			ukupno
			nezaposlen	zaposlen	penzioneri	
FFR	>0.8	N	6	27	51	84
		%	7,1%	32,1%	60,7%	100,0%
	<=0.8	N	2	16	45	63
		%	3,2%	25,4%	71,4%	100,0%
Укупно		N	8	43	96	147
		%	5,4%	29,3%	65,3%	100,0%

У обе групе је процентуално највише пензионера, а најмање незапослених. Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група по занимању ($\chi^2=2.235$; $p=0.329$). Дистрибуција пацијената приказана је и графички на графикону 11.

Графикон 11. Поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе према занимању пацијената

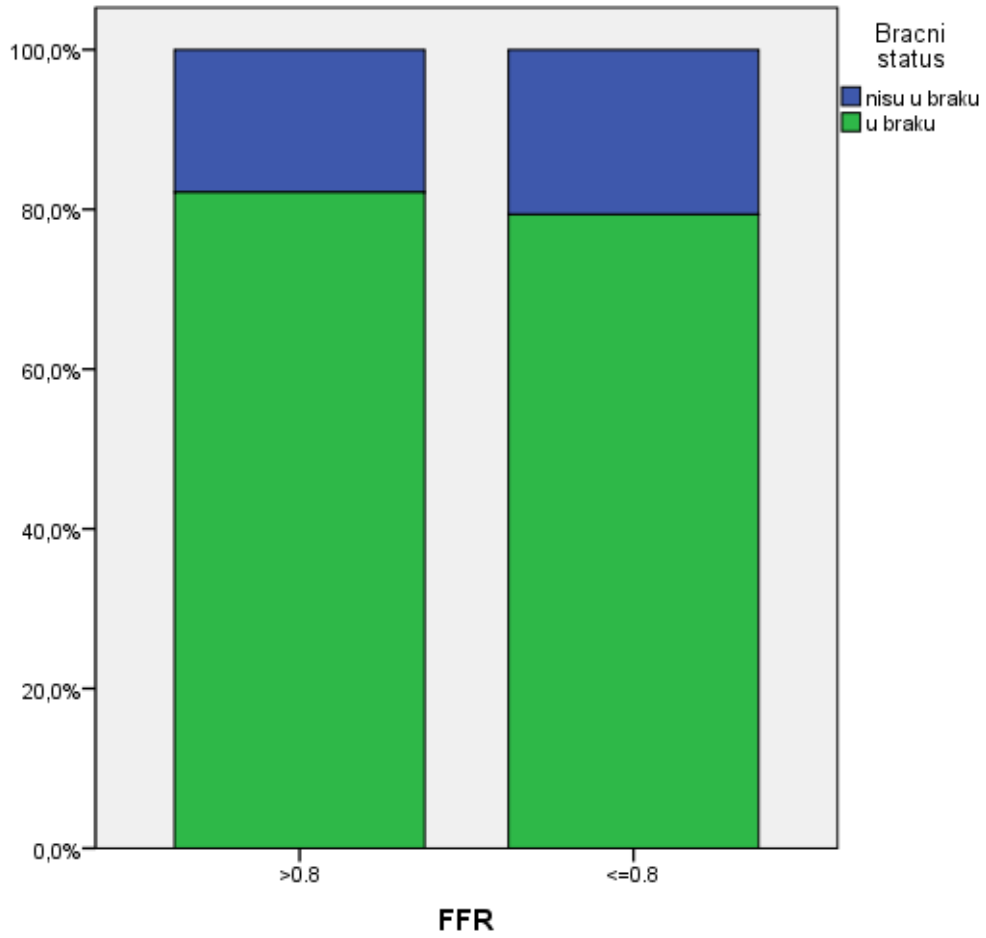


Табела 15. Поређење ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе према брачном статусу

			брачни статус		Укупно
			nisu u braku	u braku	
FFR	>0.8	N	15	69	84
		%	17,9%	82,1%	100,0%
	<=0.8	N	13	50	63
		%	20,6%	79,4%	100,0%
Укупно		N	28	119	147
		%	19,0%	81,0%	100,0%

Из табеле се види да је већина пацијената из обе групе у браку. Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група по брачном стању ($\chi^2=0.180$; $p=0.671$). Дистрибуција пацијената приказана је и графички на графикону 12.

Графикон 12. Поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе према брачном статусу

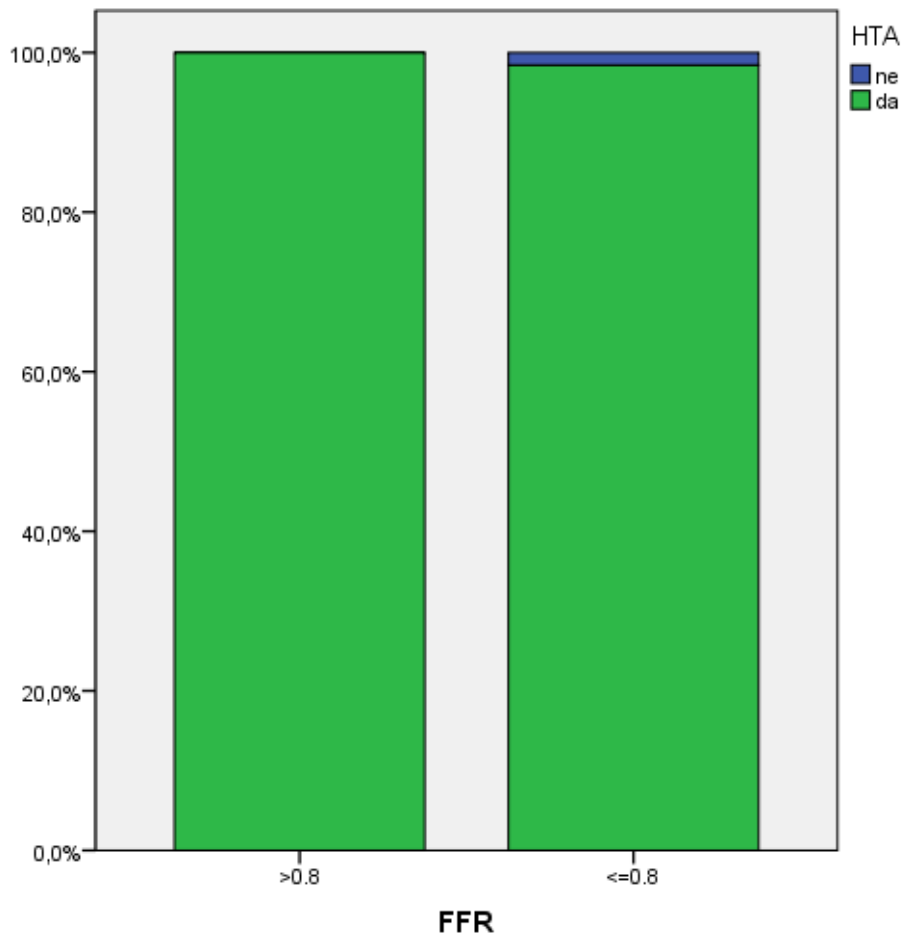


Табела 16. Поређење ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе према присутности хипертензије

			HTA		Ukupno
			ne	Da	
FFR	>0.8	N	0	84	84
		%	0,0%	100,0%	100,0%
	<=0.8	N	1	62	63
		%	1,6%	98,4%	100,0%
Ukupno		N	1	146	147
		%	0,7%	99,3%	100,0%

Анализирајући податке из табеле 16. χ^2 тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група по томе да ли пацијенти болују од хипертензије ($\chi^2=1.342$; $p=0.429$). Дистрибуција пацијената приказана је и графички на графикону 13.

Графикон 13. Поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе према присутности хипертензије



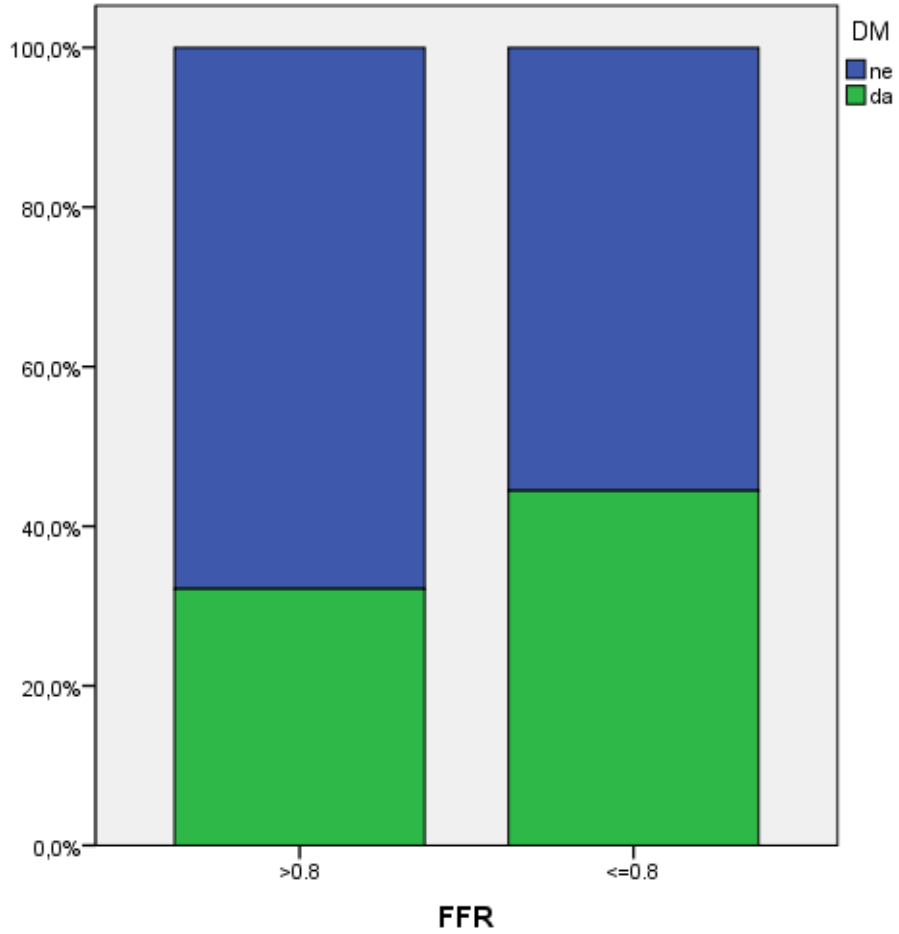
Табела 17. Поређење ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе према присутности дијабетес мелитуса

	DM	Ukupno

			ne	da	
FFR	>0.8	N	57	27	84
		%	67,9%	32,1%	100,0%
	<=0.8	N	35	28	63
		%	55,6%	44,4%	100,0%
Ukupno		N	92	55	147
		%	62,6%	37,4%	100,0%

Из табеле се види да је 32.1% из ФФР неисхемијске групе пацијената болује од ДМ наспрам 44.4% из ФФР исхемијске групе. Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група по присутности ДМ ($\chi^2=2.327$; $p=0.127$). Дистрибуција пацијената приказана је и графички на графикону 14.

Графикон 14. Поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе према присутности дијабетес мелитуса



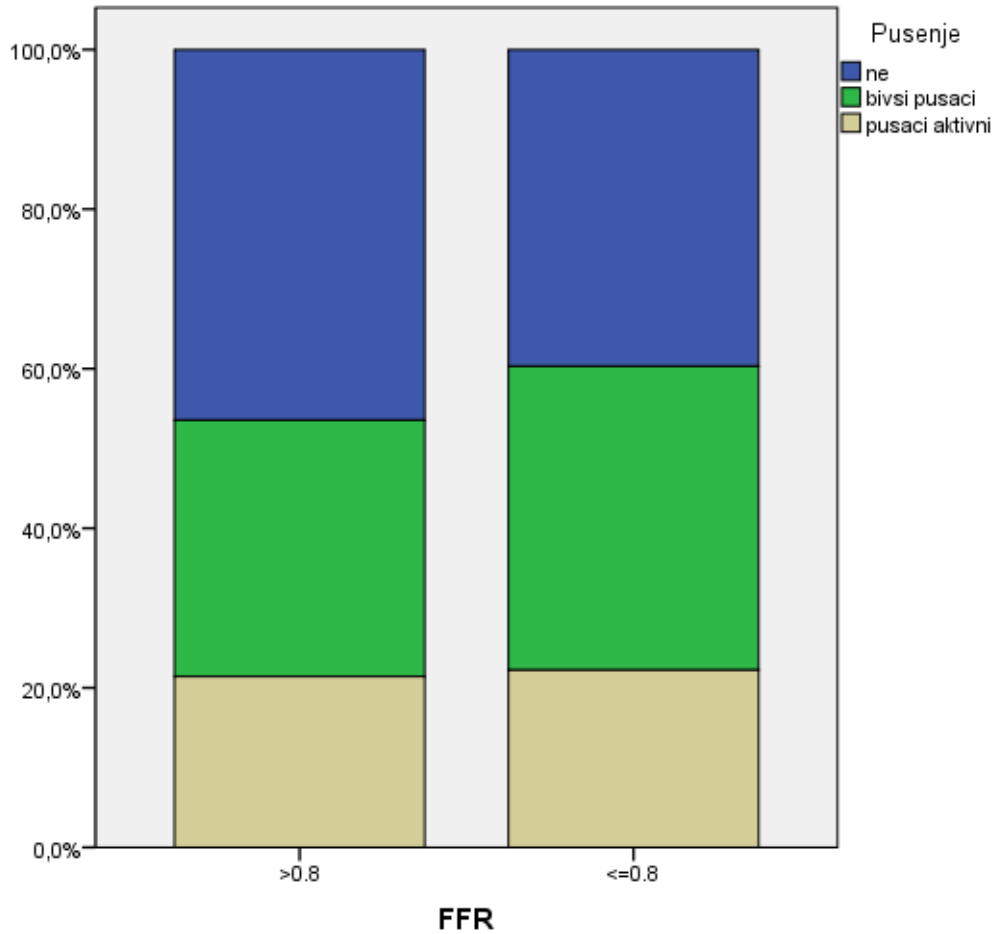
Табела 18. Поређење ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе према пушачком статусу пацијента

	Пушење			Укупно
	Ne	bивши пушачи	пушачи активни	

FFR	>0.8	N	39	27	18	84
		%	46,4%	32,1%	21,4%	100,0%
	<=0.8	N	25	24	14	63
		%	39,7%	38,1%	22,2%	100,0%
Ukupno	N	64	51	32	147	
	%	43,5%	34,7%	21,8%	100,0%	

Из табеле се види да непушачи чине 43.5% испитиване студијске популације, бивши пушачи 34.7% а активни пушачи 21.8%. Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група по пушачком статусу пацијената ($\chi^2=0.754$; $p=0.686$). Дистрибуција пацијената приказана је и графички на графикону 15.

Графикон 15. Поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе према пушачком статусу пацијената



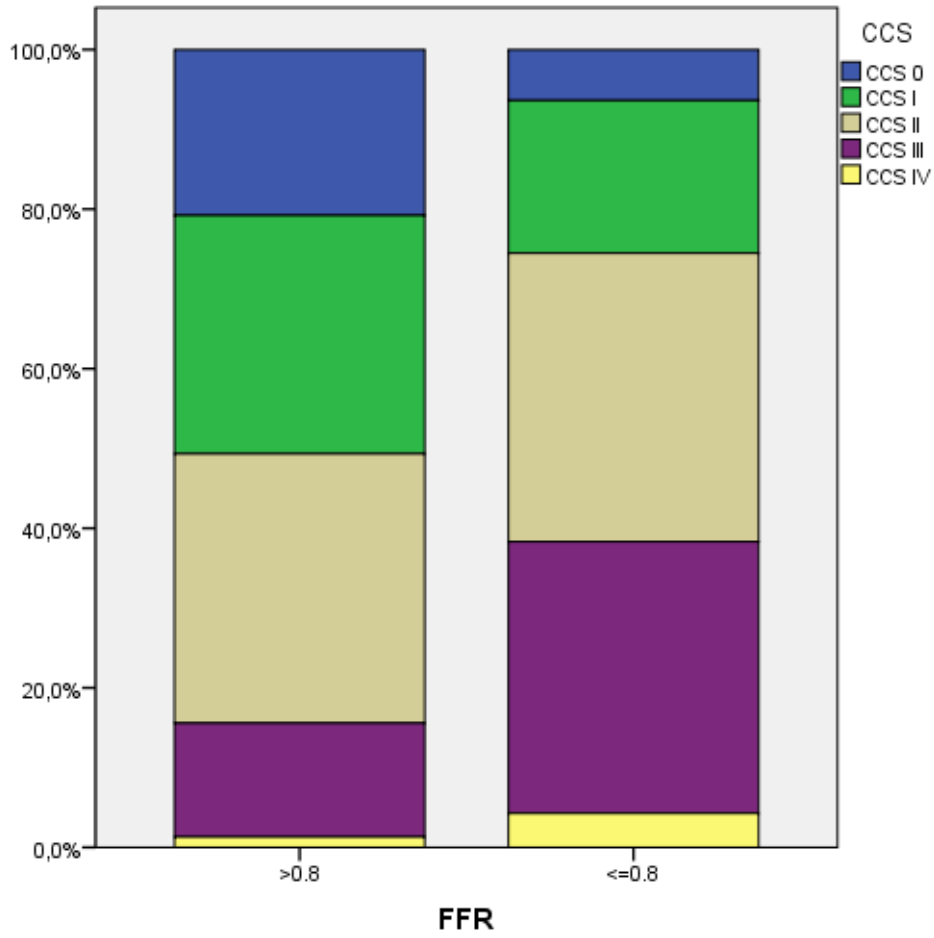
Табела 19. Поређење ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе према ангинозном статусу пацијената, израженом као CCS класа

	CCS					Ukupno
	CCS 0	CCS I	CCS II	CCS III	CCS IV	

FFR	>0.8	N	16	23	26	11	1	77
		%	20,8%	29,9%	33,8%	14,3%	1,3%	100,0%
	<=0.8	N	3	9	17	16	2	47
		%	6,4%	19,1%	36,2%	34,0%	4,3%	100,0%
Ukupno	N	19	32	43	27	3	124	
	%	15,3%	25,8%	34,7%	21,8%	2,4%	100,0%	

Из табеле се види да су само 3 пацијента (2.4%) од укупне студијске популације имали CCS IV. 43 пацијента или 34.7%, своје ангинозне тегобе оценили су CCS II класом. Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да постоји статистички значајне разлике између група по оцењивању ангинозних тегоба ($\chi^2=11.583$; $p=0.021$). Дистрибуција пацијената приказана је на графикону 16.

Графикон 16. Поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе према ангинозном статусу пацијената

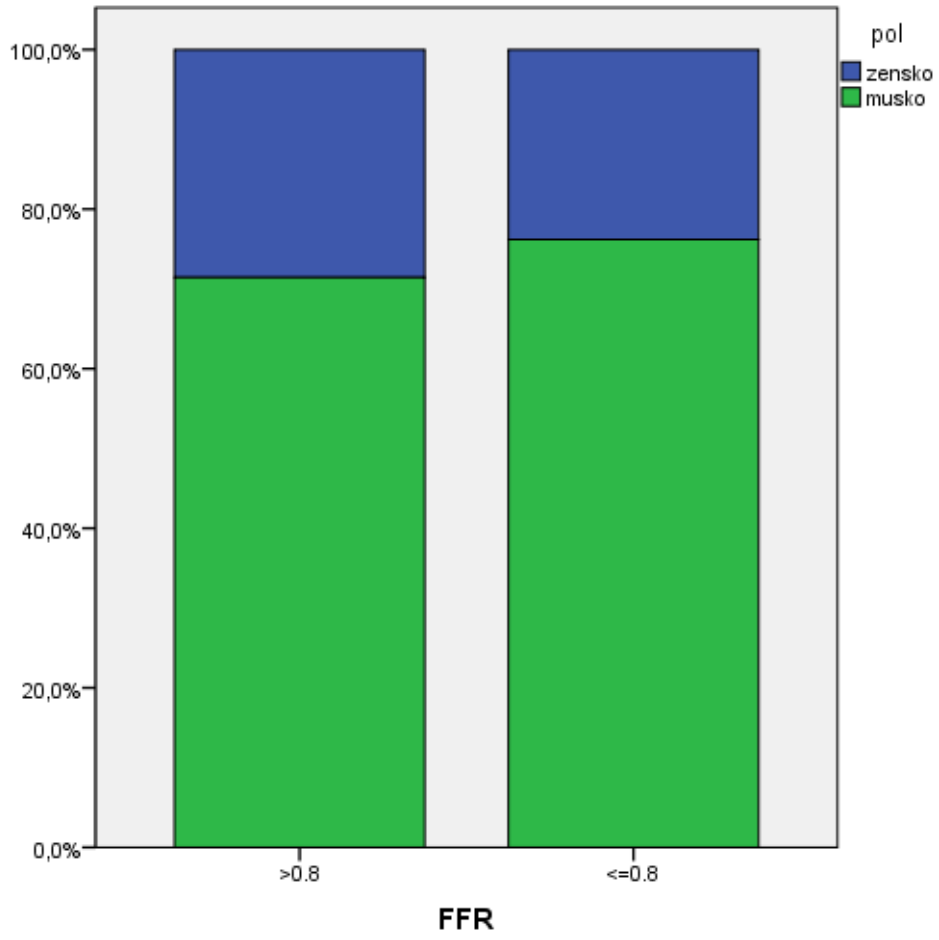


Табела 20. Поређење ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе према полу

			Pol		Ukupno
			žensko	muško	
FFR	>0.8	N	24	60	84
		%	28,6%	71,4%	100,0%
	<=0.8	N	15	48	63
		%	23,8%	76,2%	100,0%
Ukupno		N	39	108	147
		%	26,5%	73,5%	100,0%

Из табеле се види да су мушкарци чинили већину у испитиваној студијској популацији, 108 пацијената (73.5%). Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група по полу ($\chi^2=0.419$; $p=0.518$). Дистрибуција пацијената приказана је графички на графикону 17.

Графикон 17. Поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе према полу

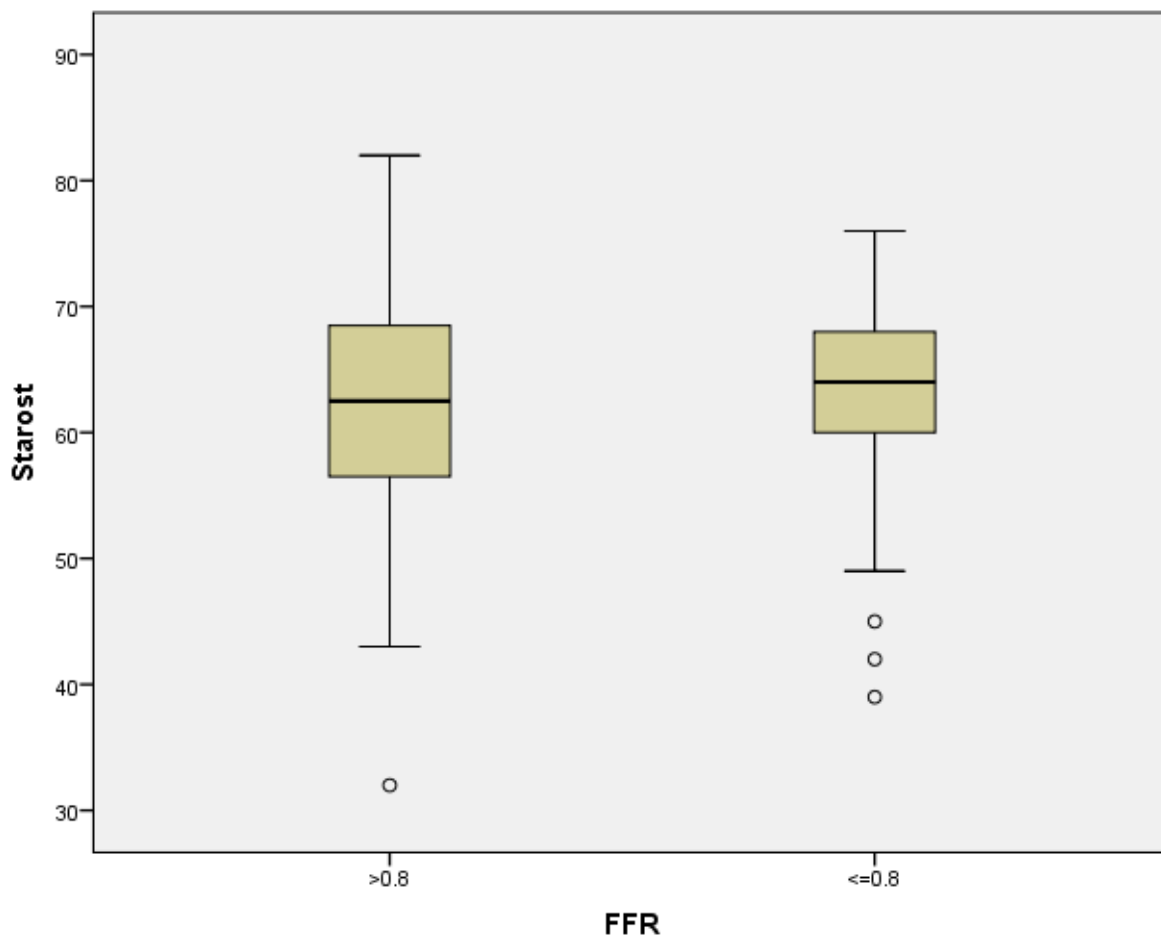


Табела 21. Поређење ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе према годинама старости

FFR	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
>0.8	84	62,43	9,571	62,50	32	82
<=0.8	63	63,08	7,776	64,00	39	76
укупно	147	62,71	8,823	63,00	32	82

Просечна старост у испитиваној популацији износи 63 године. Најмлађи испитаник има 32 године, најстарији 82. Анализирајући ове податке χ^2 тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група по годинама ($\chi^2=0.441$; $p=0.660$). Дистрибуција пацијената приказана је и графички на графикону 18.

Графикон 18. Поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе према годинама старости пацијената



Табела 22. Поређење ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе према индексу телесне масе (Body mass index-BMI)

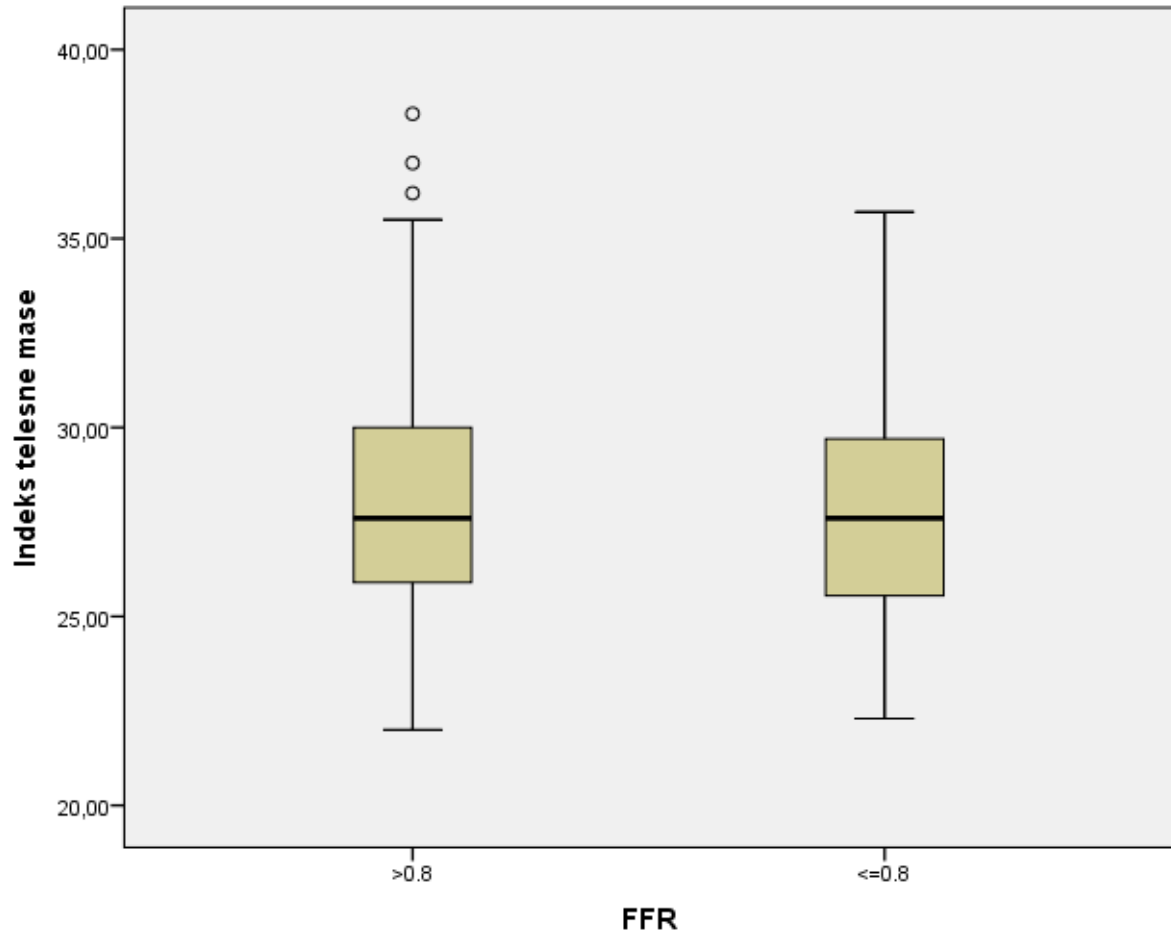
FFR	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum

>0.8	84	28,2631	3,51022	27,6000	22,00	38,30
<=0.8	63	28,0810	3,28009	27,6000	22,30	35,70
Укупно	147	28,1850	3,40321	27,6000	22,00	38,30

Дескриптивна статистика варијабле ВМІ по групама приказана је у табели 22. Уочава се да се ради о готово идентичним просечним вредностима, варијабилитету, медијанама и распону вредности. Из табеле се види да је најнижи ВМІ у испитиваној популацији износио 22.00 а највиши 38.30. Тестирајући ове податке t тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између испитиваних група по ВМІ ($t=0.320$; $p=0,749$).

Просечна старост пацијената приказана је на графикону 19.

Графикон 19. Поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе према ВМІ



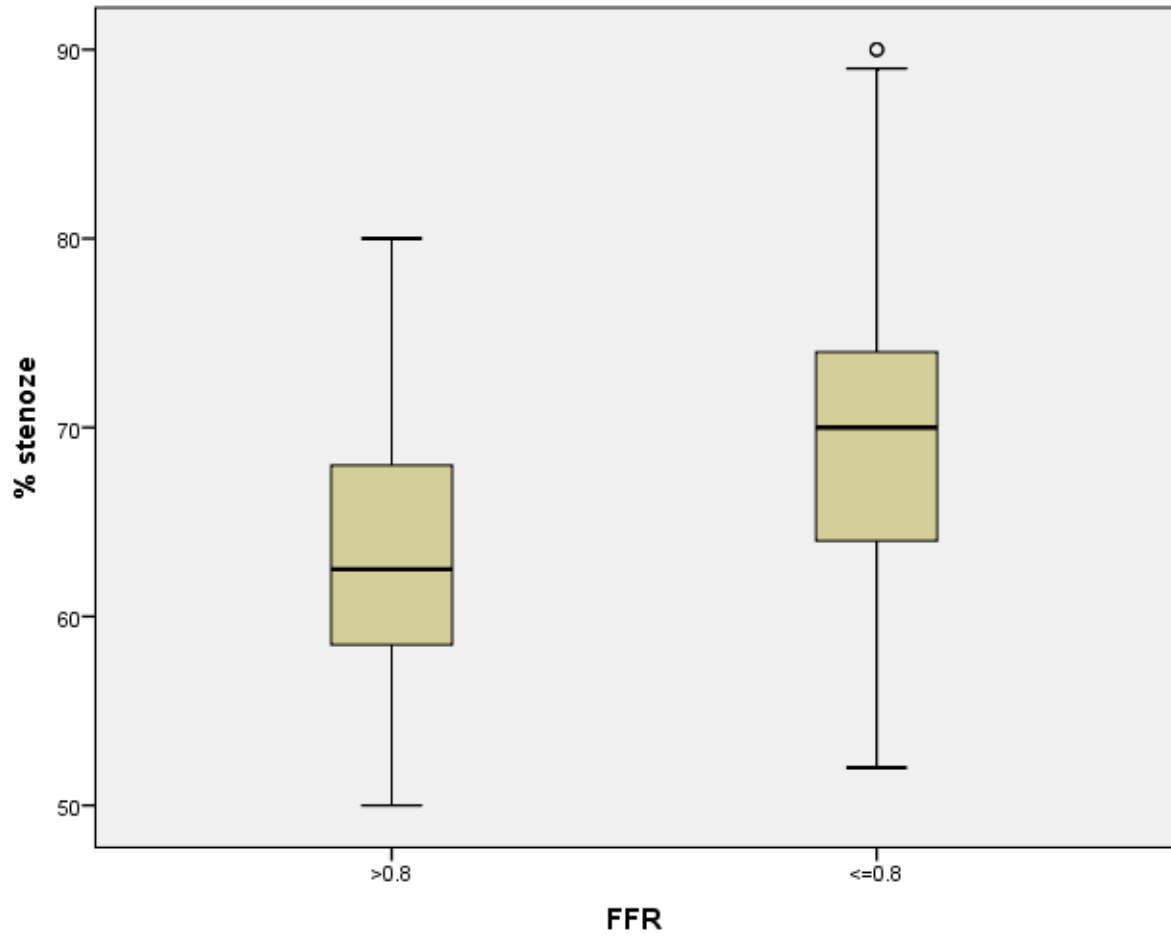
Табела 23. Процент стенозе по испитиваним групама

FFR	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
>0.8	84	63,29	6,828	62,50	50	80
<=0.8	63	70,19	9,165	70,00	52	80
ukupno	147	66,24	8,598	65,00	50	80

Просечна вредност стенозе у ФФР неисхемијској групи износи 63.29 ± 6.8 , а у ФФР исхемијској је 70.19 ± 9.2 , приказана је дескриптивна статистика на табели 23.

Тестирајући ове податке t тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлике између испитиваних група по ВМІ ($t=5.236$; $p=0,000$), што је и очекивано обзиром да озбиљнија стеноза има већи исхемијски потенцијал.

Просечна вредност стенозе у процентима приказана је на графикону 20.



Поређење скорова постигнутих на DASS 21 упитнику по испитиваним параметрима

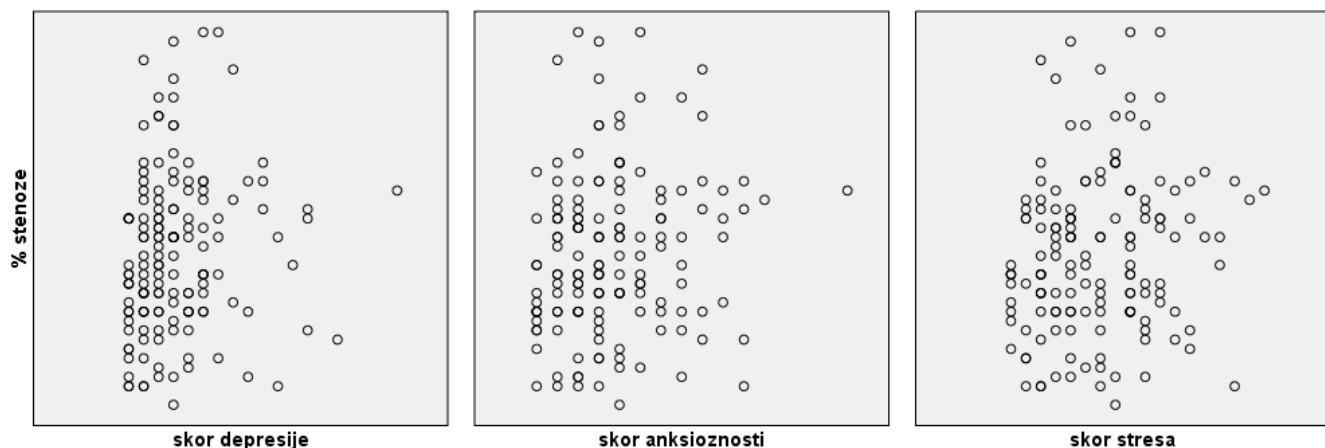
Следећи корак представља анализирање утицаја испитиваних параметара на резултате које су пацијенти остварили на упитнику за процену психолошких карактеристика, DASS 21.

Табела 24. Утицај величине стенозе на резултате субскала за депресију, анксиозност и стрес

	% stenoze	
	Rho	P vrednost
skor depresije	.195	.018
skor anksioznosti	.160	.052
skor stresa	.159	.055

Анализирајући податке коришћењем Спирманове корелације ранга, уочава се да постоји статистички значајна позитивна, али врло слаба корелација између процента стенозе и скорова на DASS 21. Резултати су приказани и на графикону 21.

Графикон 21. Утицај % стенозе на вредност психолошких параметара измерених на DASS 21

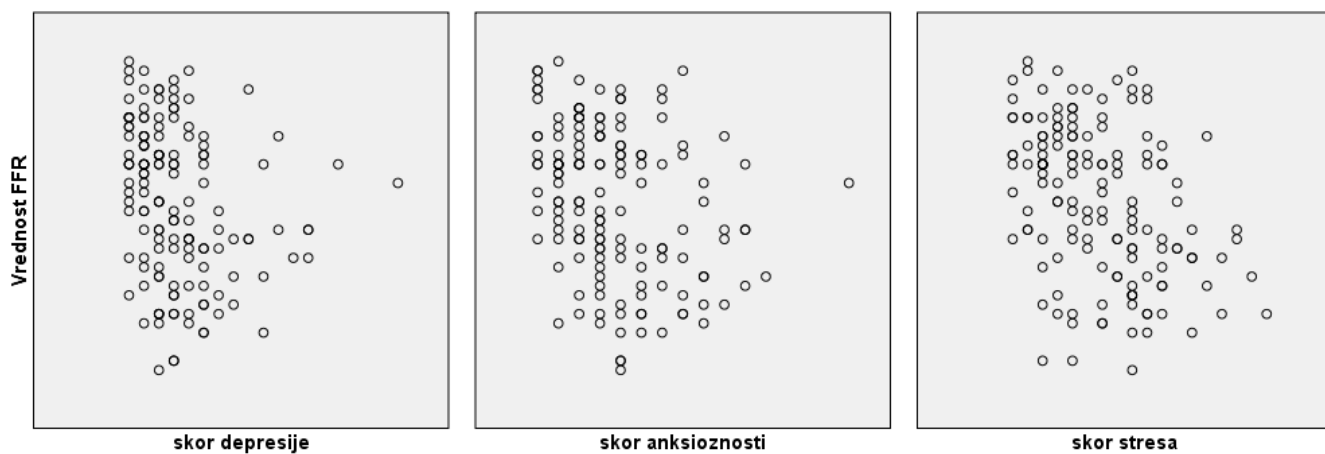


Табела 25. Утицај ФФР-а на психолошке карактеристике пацијената

		Vrednost FFR		
		Rho	p vrednost	N
Spirmanova korelacija ranga	skor depresije	-.357	<0.001	147
	skor anksioznosti	-.352	<0.001	147
	skor stresa	-.402	<0.001	147

На табели 25 приказан је утицај вредности ФФР мерења на резултате за процену психолошких карактеристика на DASS 21. Анализирајући ове податке Спирмановом корелацијом ранга утврђено је да постоји значајна, солидна, негативна корелација између вредности ФФР мерења и испитиваних психолошких параметара. Практично, они су обрнуто пропорционални. Резултати су приказани и графички на графикону 22.

Графикон 22. Утицај вредности ФФР мерења на вредности психолошких параметара испитиваних DASS 21 упитником

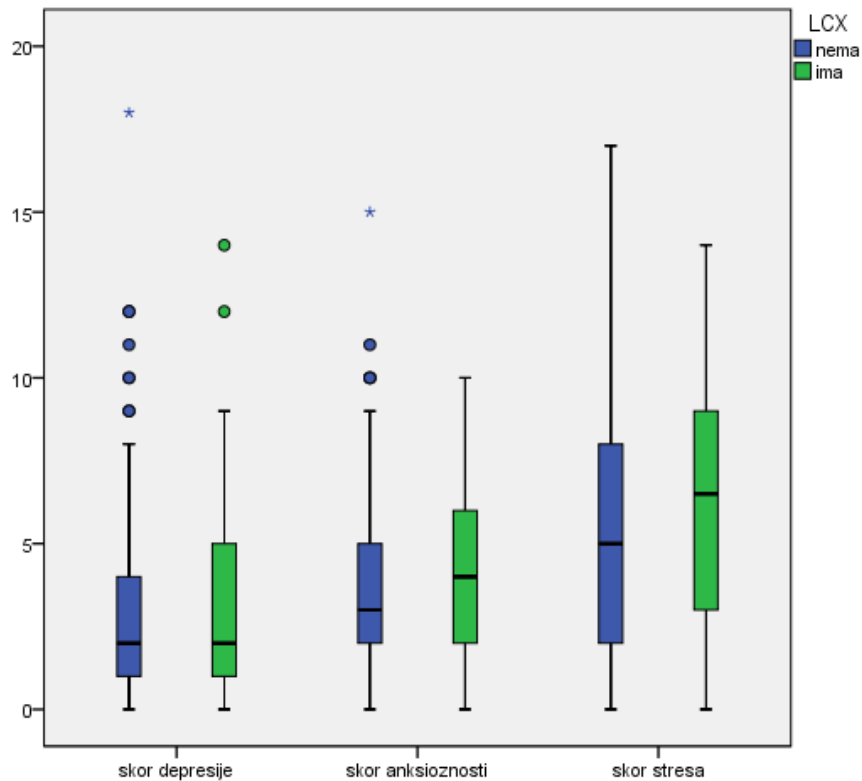


Табела 26. Утицај локализације лезије на LCX на вредности психолошких параметара измерених на DASS 21

		LCX					
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
skor depresije	nema	113	3.20	3.05	2.00	1.00	4.00
	ima	34	3.29	3.35	2.00	1.00	5.00
skor anksioznosti	nema	113	3.61	2.84	3.00	2.00	5.00
	ima	34	3.88	2.65	4.00	2.00	6.00
skor stresa	nema	113	5.68	3.92	5.00	2.00	8.00
	ima	34	6.21	3.67	6.50	3.00	9.00

Анализирајући податке за групишућу варијаблу LCx користећи Mann–Whitney U тест, уочава се да не постоји статистички значајна разлика ($z=0.107$, $p=0.915$ за скор депресивних симптома, $z=0.762$, $p=0.446$ за скор симптома анксиозности, $z=0.906$, $p=0.365$ за симптоме стреса). Резултати су приказани и на графикану 23.

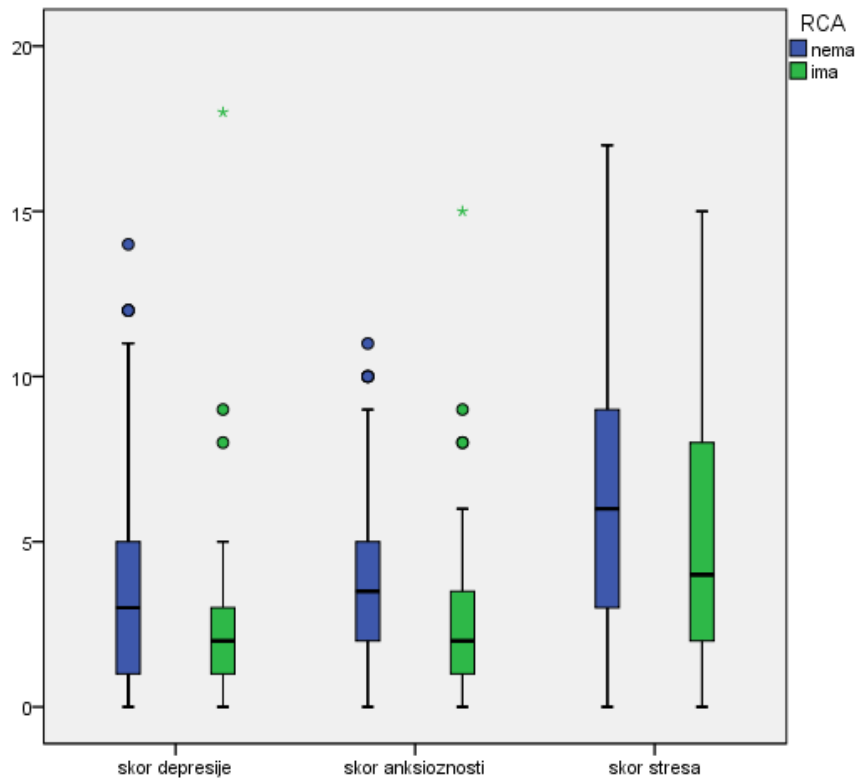
Графикон 23. утицај локализације лезије на LCx на психолошке параметре



Табела 27. Утицај локализације лезије на RCA на вредности психолошких параметара измерених на DASS 21

		RCA					
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
skor depresije	nema	112	3.38	3.02	3.00	1.00	5.00
	ima	35	2.74	3.40	2.00	1.00	3.00
skor anksioznosti	nema	112	3.91	2.62	3.50	2.00	5.00
	ima	35	2.91	3.20	2.00	1.00	4.00
skor stresa	nema	112	6.14	3.92	6.00	3.00	9.00
	ima	35	4.71	3.49	4.00	2.00	8.00

Анализирајући податке за групишућу варијаблу RCA користећи Mann–Whitney U тест, уочава се да постоји статистички значајна разлика по скору анксиозности ($z=2.677$, $p=0.007$), а близу конвенционалног нивоа по скору стреса ($z=1.906$, $p=0.057$). За скор депресивних симптома нема значајности ($z=1.634$, $p=0.102$) Резултати су приказани и на графикону 24.

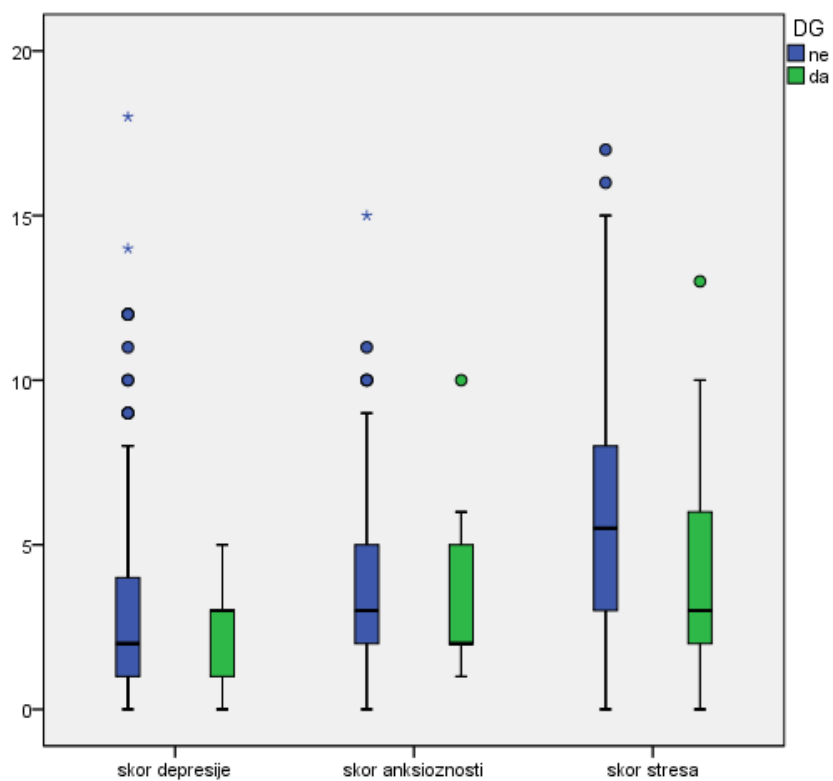


Табела 28. Утицај локализације лезије на Dg на вредности психолошких параметара измерених на DASS 21

		Dg					
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
skor depresije	ne	138	3.28	3.17	2.00	1.00	4.00
	da	9	2.33	1.94	3.00	1.00	3.00
skor anksioznosti	ne	138	3.68	2.79	3.00	2.00	5.00
	da	9	3.56	2.96	2.00	2.00	5.00
skor stresa	ne	138	5.86	3.85	5.50	3.00	8.00
	da	9	5.00	4.21	3.00	2.00	6.00

Из табеле 28 се уочава да не постоји статистички значајна разлика ($p=0.535$ за скор депресивних симптома, $p=0.765$ за скор анксиозних симптома и $p=0.456$ за скор симптома стреса) користећи Mann–Whitney U тест када се за групишућу варијаблу одабере Dg. Резултати су приказани на графикону 2.

Графикон 25. Утицај локализације лезија на Dg на вредности психолошких карактеристика



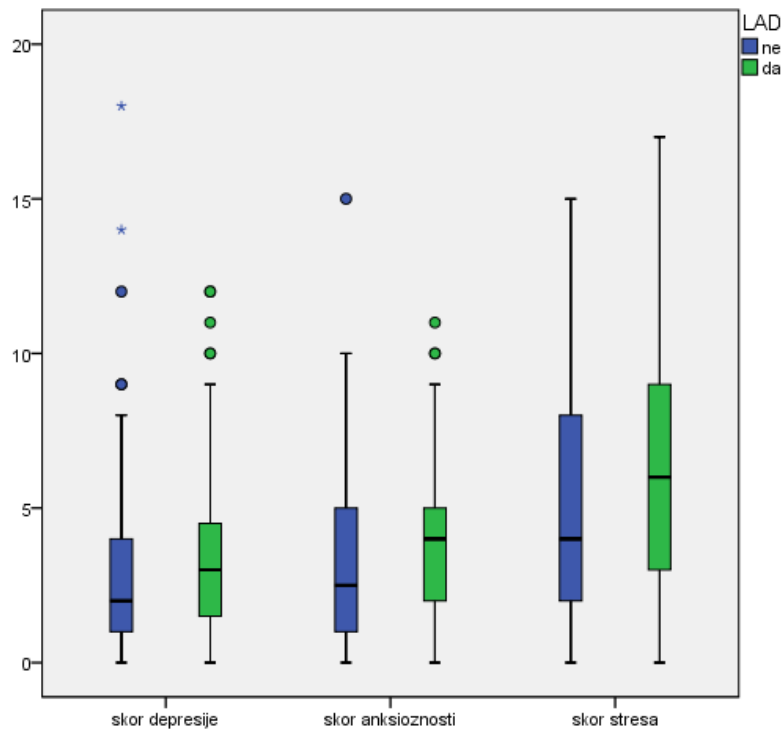
Табела 29. Утицај локализације лезије на LAD на вредности психолошких параметара измерених на DASS 21

	LAD					
	N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75

skor depresije	ne	76	2.93	3.27	2.00	1.00	4.00
	da	71	3.54	2.92	3.00	1.00	5.00
skor anksioznosti	ne	76	3.38	2.97	2.50	1.00	5.00
	da	71	3.99	2.57	4.00	2.00	5.00
skor stresa	ne	76	5.36	3.71	4.00	2.00	8.00
	da	71	6.28	3.98	6.00	3.00	9.00

Анализирајући на Mann–Whitney U тесту податке из табеле 26, дошли смо до закључка да је значајност на самој граници за симптоме депресије ($z=1.884$, $p=0.060$) и анксиозности ($z=1.946$, $p=0.052$), а нема значајности по стресу ($z=1.368$, $p=0.171$). Резултати су приказани на графикону 26.

Графикон 26. утицај локализације лезије на LAD на психолошке карактеристике

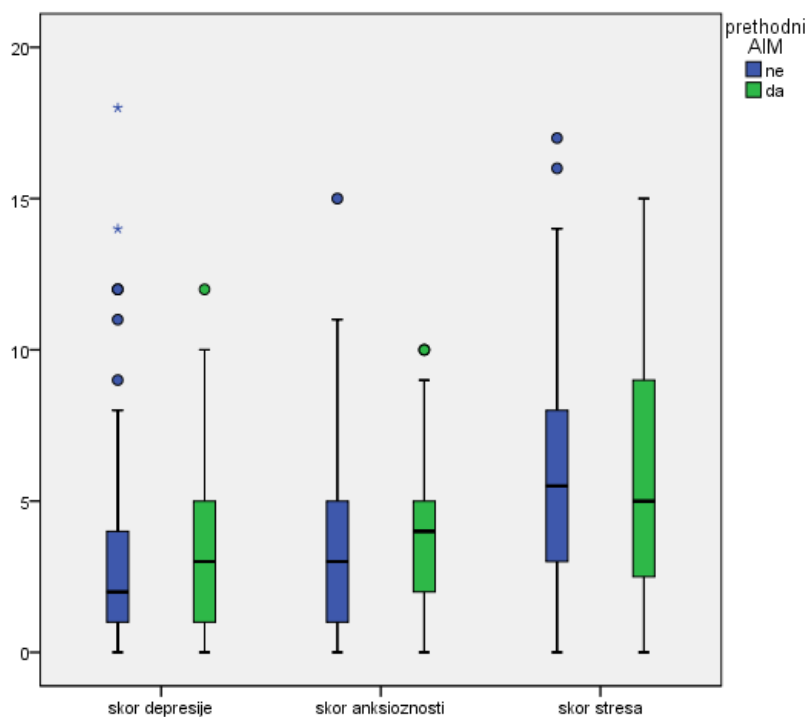


Табела 30. Утицај претходног ИМ-а на вредности психолошких параметара измерених на DASS 21

		prethodni AIM					
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
skor depresije	ne	92	3.13	3.28	2.00	1.00	4.00
	da	55	3.38	2.84	3.00	1.00	5.00
skor anksioznosti	ne	92	3.47	2.84	3.00	1.00	5.00
	da	55	4.02	2.69	4.00	2.00	5.00
skor stresa	ne	92	5.67	3.70	5.50	3.00	8.00
	da	55	6.02	4.14	5.00	2.00	9.00

Анализирајући податке из табеле 30. непараметарским Mann–Whitney U тестом, а узевши за групишућу варијаблу претходни ИМ, показали смо да не постоје статистички значајне разлике ($p=0.983$ за скор депресивних симптома, $p= 1.465$ за скор симптома анксиозности, $p=0.344$ за скор симптома стреса). Графички приказ резултата ј на графикону 27.

Графикон 27. Утицај претходног ИМ-а на психолошке карактеристике



Табела 31. Утицај година старости на вредности психолошких параметара измерених на DASS 21

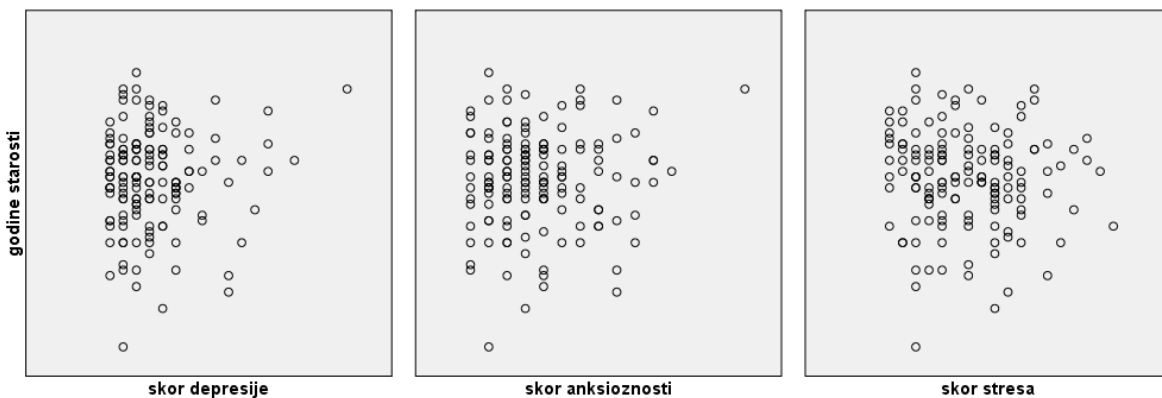
	godine starosti		
	Rho	P vrednost	N

skor depresije	.027	.742	147
skor anksioznosti	.025	.766	147
skor stresa	-.103	.216	147

Након што смо упоредили податке из горње табеле користећи Спирманову корелацију ранга, дошли смо до закључка да нема статистички значајних корелација испитиване варијабле на психолошке карактеристике ($Rho=0.027$ $p=0.742$ за симптоме депресије, $Rho=0.025$ $p=0.766$ за симптоме анксиозности и $Rho=0.103$ $p=0.216$ за симптоме стреса).

Резултати су приказани на графикону 28.

Графикон 28. Утицај година старости на испитиване психолошке карактеристике на DASS 21

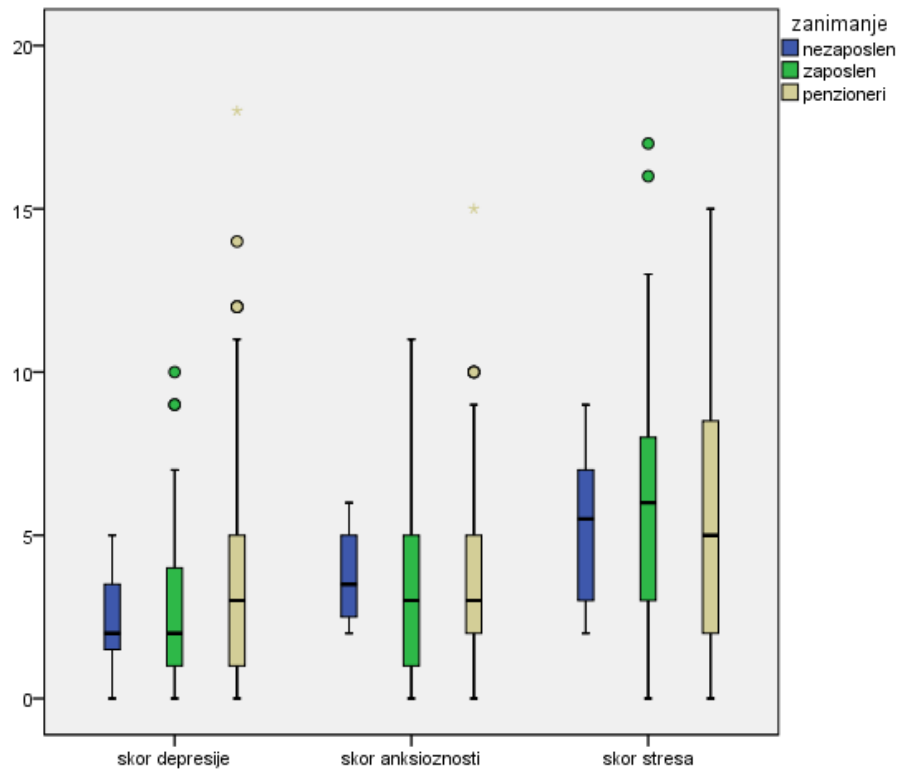


Табела 32. Утицај занимања пацијената на вредности психолошких параметара измерених на DASS 21

		Zanimanje					
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
skor depresije	Nezaposlen	8	2.38	1.60	2.00	1.50	3.50
	Zaposlen	43	2.77	2.58	2.00	1.00	4.00
	Penzioneri	96	3.50	3.39	3.00	1.00	5.00
skor anksioznosti	Nezaposlen	8	3.75	1.58	3.50	2.50	5.00
	Zaposlen	43	3.47	2.89	3.00	1.00	5.00
	Penzioneri	96	3.76	2.83	3.00	2.00	5.00
skor stresa	Nezaposlen	8	5.25	2.55	5.50	3.00	7.00
	Zaposlen	43	6.05	3.99	6.00	3.00	8.00
	Penzioneri	96	5.74	3.92	5.00	2.00	8.50

Анализирајући ове податке Kruskal-Wallis тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група по занимању ($\chi^2=1.502$, $p=0.472$ за симптоме депресије, $\chi^2=0.776$, $p=0.678$ за скор симптома анксиозности, $\chi^2=0.196$, $p=0.907$ за скор симптома стреса). Дистрибуција пацијената приказана је и графички на графикону 29.

Графикон 29. Утицај занимања на психолошке карактеристике испитиване DASS 21

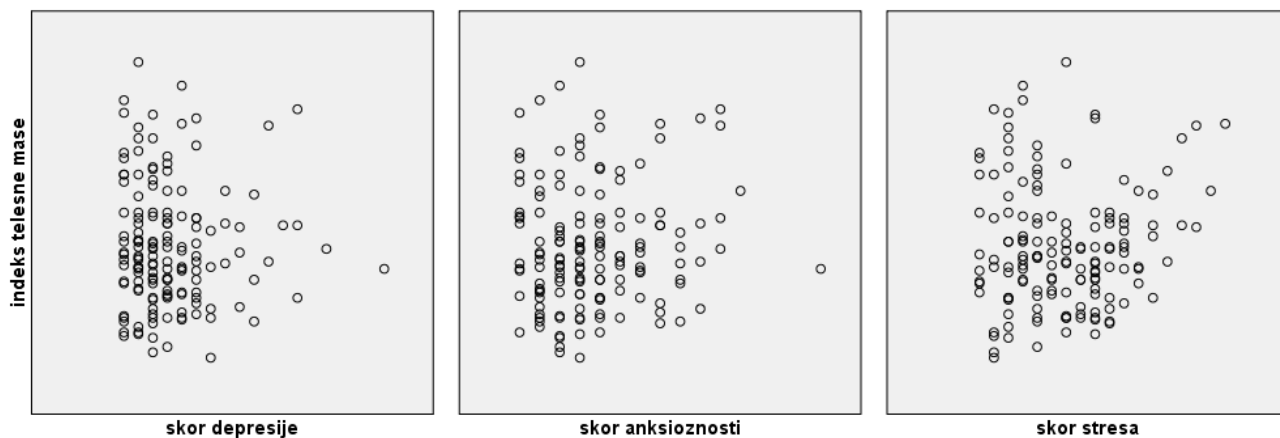


Табела 33. Утицај ВМІ пацијената на вредности психолошких параметара измерених на DASS 21

	indeks telesne mase		
	Rho	P vrednost	N
skor depresije	-.056	.503	147
skor anksioznosti	.058	.489	147
skor stresa	.027	.747	147

Анализирајући добијене податке Спирмановом корелацијом ранга, закључујемо да нема значајних корелација, резултати су графички приказани на графикану 30.

Графикон 30. Утицај ВМІ пацијената на психолошке карактеристике

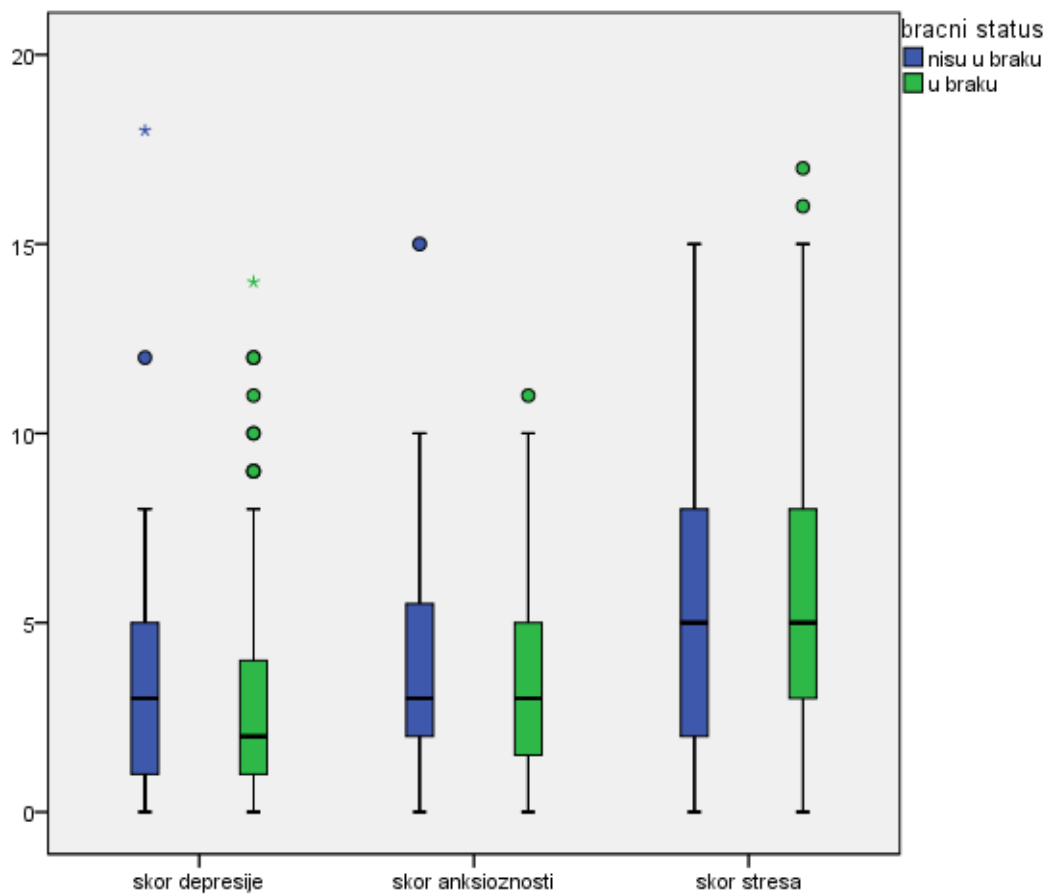


Табела 34. Утицај брачног стања пацијената на вредности психолошких параметара измерених на DASS 21

		брачни статус					
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
skor depresije	nisu u braku	28	3.82	3.90	3.00	1.00	5.00
	u braku	119	3.08	2.90	2.00	1.00	4.00
skor anksioznosti	nisu u braku	28	4.18	3.38	3.00	2.00	5.50
	u braku	119	3.55	2.63	3.00	1.00	5.00
skor stresa	nisu u braku	28	5.39	4.07	5.00	2.00	8.00
	u braku	119	5.90	3.82	5.00	3.00	8.00

Када податке из табеле анализирамо користећи Mann–Whitney U тест за групишућу варијаблу брачни статус, уочавамо да нема статистички значајних разлика ($z=0.887$ $p=0.375$ за скор депресивних симптома, $z=0.646$ $p=0.518$ за скор симптома анксиозности, $z=0.745$ $p=0.456$ за скор симптома стреса).

Графикон 31. Утицај брачног стања пацијената на психолошке карактеристике



Табела 35. Утицај НТА на психолошке карактеристике пацијената измерене DASS 21 упитником

		НТА					
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
skor depresije	ne	1	5.00	.	5.00	5.00	5.00
	da	146	3.21	3.12	2.00	1.00	4.00
skor anksioznosti	ne	1	4.00	.	4.00	4.00	4.00
	da	146	3.67	2.80	3.00	2.00	5.00
skor stresa	ne	1	2.00	.	2.00	2.00	2.00
	da	146	5.83	3.86	5.50	3.00	8.00

Како је у испитиваној популацији само један пацијент који не болује од ХТА, за ову варијаблу нема сврхе радити било какво тестирање и упоређивање између група.

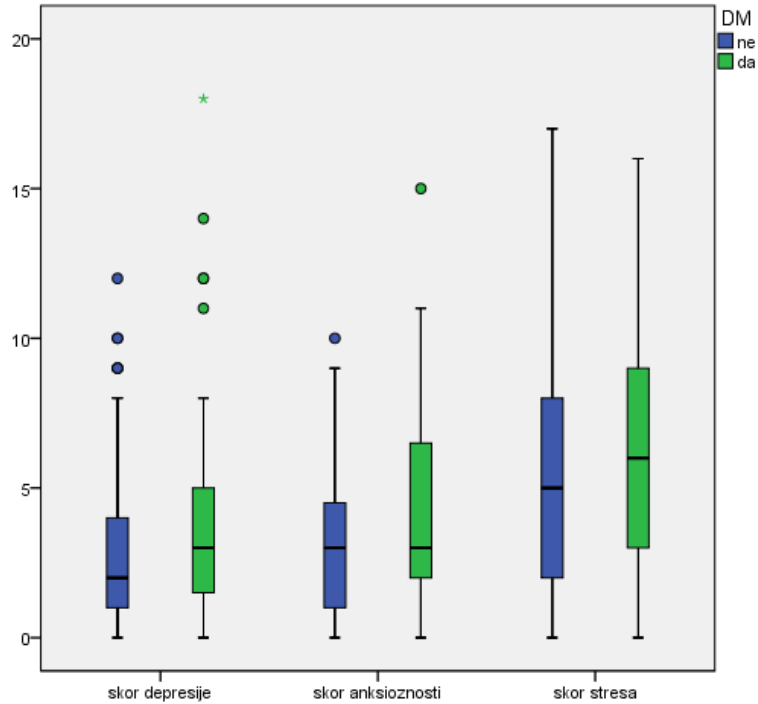
Табела 36. Утицај ДМ на психолошке карактеристике пацијената измерене DASS 21 упитником

		ДМ					
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75

skor depresije	ne	92	2.71	2.52	2.00	1.00	4.00
	da	55	4.09	3.77	3.00	1.00	5.00
skor anksioznosti	ne	92	3.29	2.38	3.00	1.00	4.50
	da	55	4.31	3.29	3.00	2.00	7.00
skor stresa	ne	92	5.57	3.83	5.00	2.00	8.00
	da	55	6.20	3.91	6.00	3.00	9.00

Анализирајући резултате из табеле 36. Mann–Whitney U тестом, уочавамо да постоји статистички значајна разлика за скор депресивних симптома ($z=2.315$, $p=0.021$), а да за симптоме анксиозности ($z=1.554$, $p=0.120$) и за симптоме стреса ($p=0.946$, $z=0.344$) разлика није значајна.

Графикон 33. Утицај DM на психолошке карактеристике пацијената испитиване на DASS 21



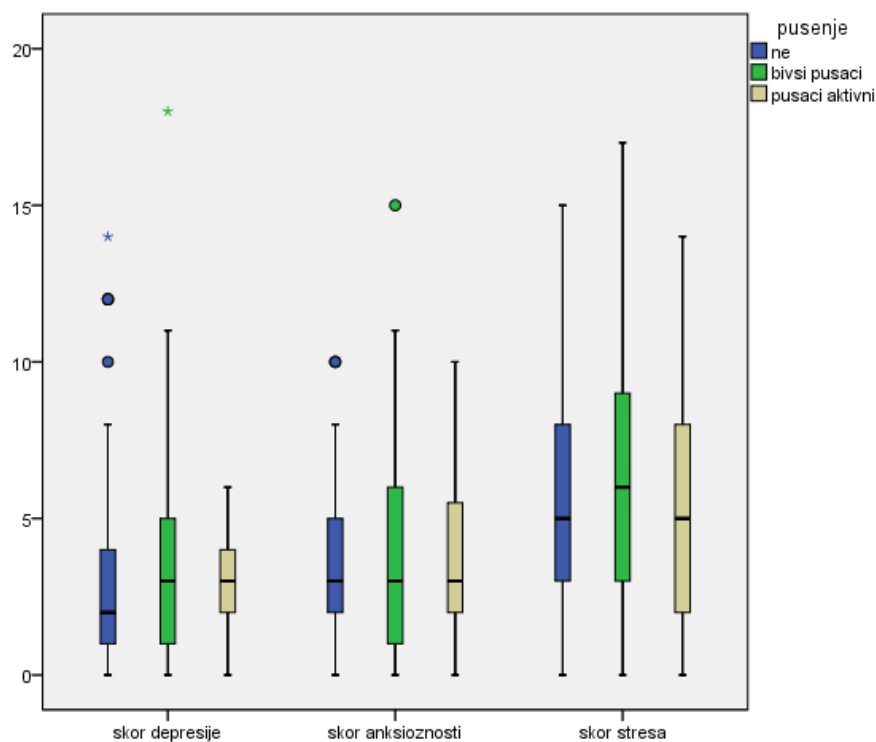
Табела 37. Утицај пушења на психолошке карактеристике пацијената измерене DASS 21 упитником

		Пушење					
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
skor depresije	ne	64	3.08	3.14	2.00	1.00	4.00
	bivši pušaci	51	3.67	3.71	3.00	1.00	5.00
	pušaci aktivni	32	2.81	1.67	3.00	2.00	4.00
skor anksioznosti	ne	64	3.53	2.46	3.00	2.00	5.00
	bivši pušaci	51	3.76	3.25	3.00	1.00	6.00
	pušaci aktivni	32	3.81	2.68	3.00	2.00	5.50
skor stresa	ne	64	5.62	3.50	5.00	3.00	8.00

	bivši pušači	51	6.29	4.38	6.00	3.00	9.00
	pušači aktivni	32	5.38	3.70	5.00	2.00	8.00

Анализирајући податке из табеле 30. Kruskal Wallis тестом утврђено је да нема статистички значајне разлике између група по пушачком статусу ($\chi^2=0.584$, $p=0.747$ за симптоме депресије, $\chi^2=0.224$, $p=0.894$ за скор симптома анксиозности, $\chi^2=0.722$, $p=0.697$ за скор симптома стреса). Дистрибуција пацијената приказана је на графикону 34.

Графикон 34. Утицај пушења на психолошке карактеристике пацијената

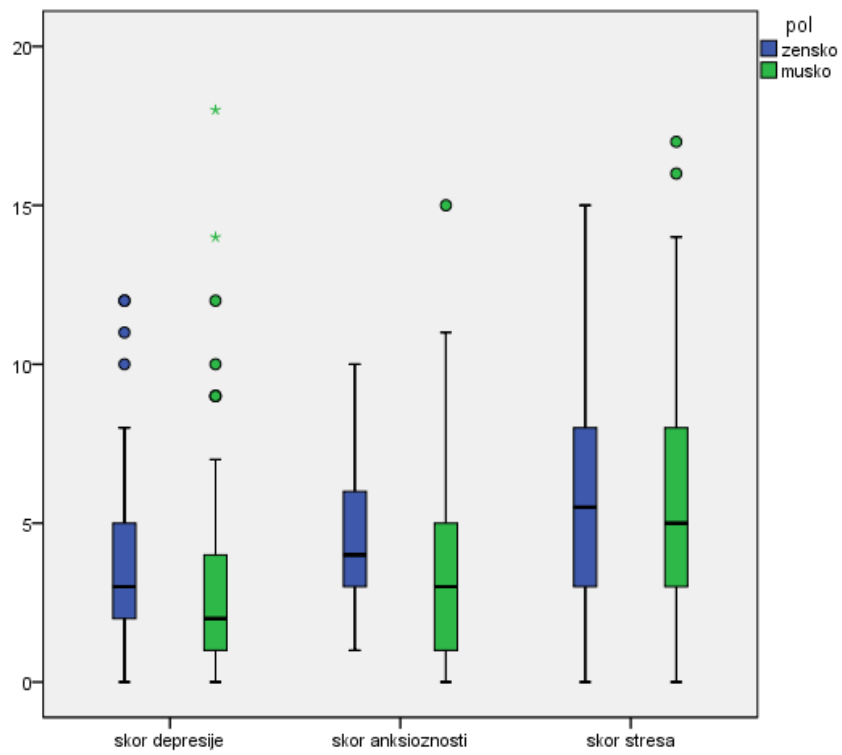


Табела 38. Утицај пола пацијената на психолошке карактеристике пацијената измерене DASS 21 упитником

		Pol					
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
skor depresije	žensko	38	4.08	3.24	3.00	2.00	5.00
	muško	109	2.93	3.02	2.00	1.00	4.00
skor anksioznosti	žensko	38	4.39	2.40	4.00	3.00	6.00
	muško	109	3.42	2.88	3.00	1.00	5.00
skor stresa	žensko	38	6.00	3.90	5.50	3.00	8.00
	muško	109	5.73	3.86	5.00	3.00	8.00

Када податке из табеле 38. анализирамо користећи Mann–Whitney U тест, уочавамо да постоји статистички значајна разлика за скор депресивних симптома ($z=2.253$, $p=0.024$) и за скор симптома анксиозности ($z=2.455$ $p=0.014$) а да за симптоме стреса разлика није статистички значајна ($z=0.284$ $p=0.776$). Дистрибуција је приказана и на графикону 35.

Графикон 35. Утицај пола пацијената на психолошке карактеристике



Табела 39. Резултати DASS 21 упитника за целокупну студијску популацију

		Count	Column N %
Klasa simptoma depresije	Normalan	111	75.5%
	Blag	18	12.2%
	Umeren	11	7.5%
	Ozbiljan	5	3.4%
	veoma ozbiljan	2	1.4%
Klasa simptoma anksioznosti	Normalan	84	57.1%
	Blag	31	21.1%
	Umeren	15	10.2%
	Ozbiljan	11	7.5%
	veoma ozbiljan	6	4.1%
Klasa simptoma stresa	Normalan	95	64.6%
	Blag	23	15.6%
	Umeren	21	14.3%
	Ozbiljan	6	4.1%
	veoma ozbiljan	2	1.4%

Већина пацијената остварила је скор који се сматра нормалним за симптоме депресије (75.5%), анксиозности (57.1%) и стреса (64.6%). Одлучили смо да пацијенте са нормалним скором сврстамо у једну групу, а да другу групу чини збир пацијената са скоровима на DASS 21 другачијим од нормалних.

Табела 40. Групни приказ психолошких карактеристика, вредности ФФР мерења, процента стенозе, година пацијената и ВМІ у ФФР исхемијској и ФФР неисхемијској групи

		FFR						P value
		Valid N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
skor depresije	neishemijski	84	2.38	2.98	2.00	1.00	3.00	<0.001
	ishemijski	63	4.35	2.95	4.00	2.00	6.00	
skor anksioznosti	neishemijski	84	2.92	2.65	2.00	1.00	4.00	<0.001
	ishemijski	63	4.68	2.66	4.00	3.00	7.00	
skor stresa	neishemijski	84	4.36	3.12	4.00	2.00	6.00	<0.001
	ishemijski	63	7.73	3.93	8.00	5.00	10.00	
vrednost FFR	neishemijski	84	.88	.04	.88	.86	.91	
	ishemijski	63	.74	.04	.75	.70	.78	
% stenoze	neishemijski	84	63.29	6.83	62.50	58.50	68.00	<0.001
	ishemijski	63	70.19	9.16	70.00	64.00	74.00	
godine starosti	neishemijski	84	62.43	9.57	62.50	56.50	68.50	0.660
	ishemijski	63	63.08	7.78	64.00	60.00	68.00	
indeks telesne mase	neishemijski	84	28.26	3.51	27.60	25.90	30.00	0.749
	ishemijski	63	28.08	3.28	27.60	25.50	29.70	

Када се упореде Mann Whitney U тестом резултати постигнути на упитнику DASS 21, уочава се да постоји статистички веома значајна разлика међу испитиваним групама. Разлика такође постоји међу групама када се пореде по проценту стенозе.

Табела 41. Психолошке карактеристике у ФФР исхемијској и ФФР неисхемијској групи

		FFR				P value
		Neishemijski		Ishemijski		
		N	%	N	%	
Depresija	ne	72	85.7%	39	61.9%	0.001
	da	12	14.3%	24	38.1%	
Anksioznost	ne	56	66.7%	28	44.4%	0.007
	da	28	33.3%	35	55.6%	
Stres	ne	68	81.0%	27	42.9%	<0.001
	da	16	19.0%	36	57.1%	

Када се групе пореде χ^2 тестом, уочава се да постоји статистички значајна разлика по свим испитиваним психолошким карактеристикама. Разлика је најизраженија када се групе пореде по стресу.

Табела 42. Збирни приказ разлике по варијаблама између ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе

		FFR				P value
		Neishemijski		Ishemijski		
		N	%	N	%	
LCX	Nema	62	73.8%	51	81.0%	0.309
	Ima	22	26.2%	12	19.0%	
RCA	Nema	61	72.6%	51	81.0%	0.240
	Ima	23	27.4%	12	19.0%	
DG	Ne	78	92.9%	60	95.2%	0.733
	Da	6	7.1%	3	4.8%	
LAD	Ne	50	59.5%	26	41.3%	0.028
	Da	34	40.5%	37	58.7%	
prethodni IM	Ne	60	71.4%	32	50.8%	0.011
	Da	24	28.6%	31	49.2%	
lokalizacija_IM	RCA	6	24.0%	10	32.3%	0.396
	LCx	4	16.0%	8	25.8%	
	LAD	15	60.0%	13	41.9%	
Zanimanje	nezaposlen	6	7.1%	2	3.2%	0.329
	Zaposlen	27	32.1%	16	25.4%	
	penzioneri	51	60.7%	45	71.4%	
Bračni status	nisu u braku	15	17.9%	13	20.6%	0.671

	u braku	69	82.1%	50	79.4%	
HTA	Ne	0	0.0%	1	1.6%	0.429
	Da	84	100.0%	62	98.4%	
DM	Ne	57	67.9%	35	55.6%	0.127
	Da	27	32.1%	28	44.4%	
Pušenje	Ne	39	46.4%	25	39.7%	0.686
	bivši pušači	27	32.1%	24	38.1%	
	pušači aktivni	18	21.4%	14	22.2%	
Pol	Žensko	24	28.6%	14	22.2%	0.384
	Muško	60	71.4%	49	77.8%	
CCS	CCS 0	16	20.8%	3	6.4%	0.001
	CCS I	23	29.9%	9	19.1%	
	CCS II	26	33.8%	17	36.2%	
	CCS III	11	14.3%	16	34.0%	
	CCS IV	1	1.3%	2	4.3%	

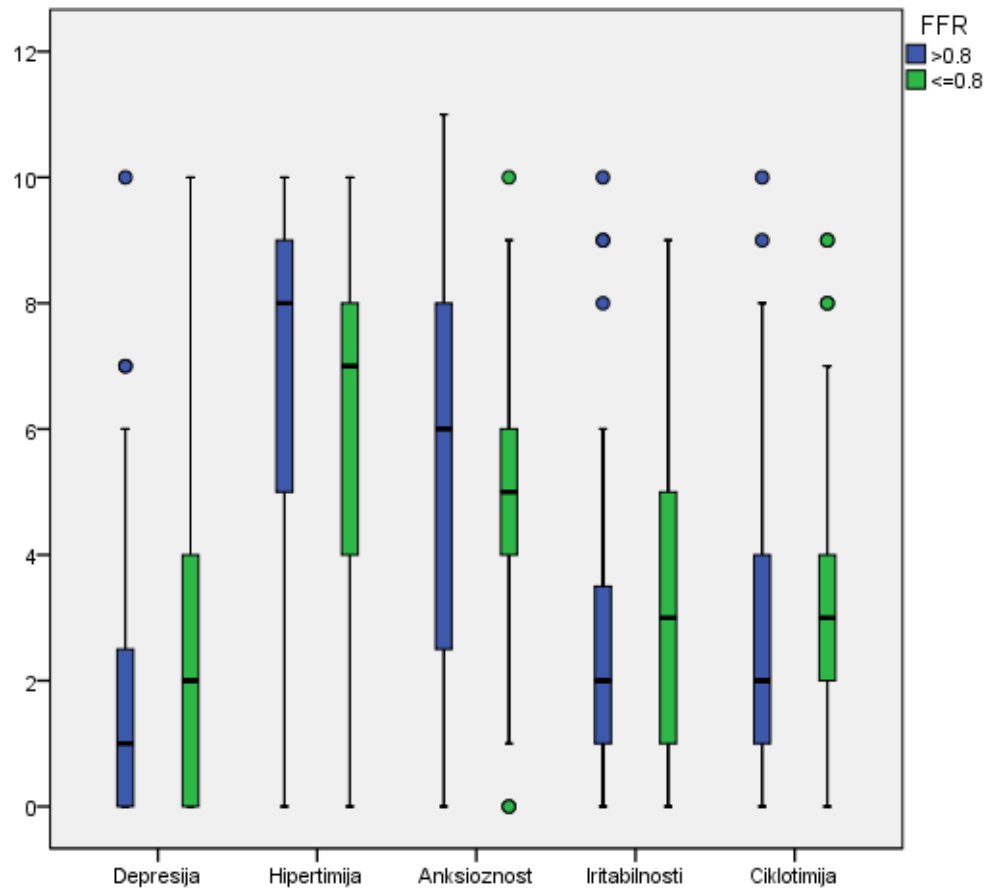
Из групне табеле уочавамо да поредећи групе χ^2 тестом постоји статистички значајна разлика међу испитиваним групама када се оне пореде по класи ангинозних тегоба који пацијенти субјективно пријављују ($p=0.001$), по претходном ИМ-а ($p=0.011$) и по локализацији исхемије на LAD ($p=0.028$).

Табела 43. Типови афективног темперамента између ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе

		FFR				
		A.S.	SD	Median	Perc.e 25	Perc.e 75
Depresija	>0.8	1.65	2.02	1.00	.00	2.50
	<=0.8	2.52	2.44	2.00	.00	4.00
Hipertimija	>0.8	6.71	2.58	8.00	5.00	9.00
	<=0.8	6.68	2.69	7.00	4.00	8.00
Anksioznost	>0.8	5.30	3.06	6.00	2.50	8.00
	<=0.8	5.24	2.33	5.00	4.00	6.00
Iritabilnost	>0.8	2.38	2.16	2.00	1.00	3.50
	<=0.8	3.13	2.46	3.00	1.00	5.00
Ciklotimija	>0.8	2.62	2.37	2.00	1.00	4.00
	<=0.8	3.25	2.31	3.00	2.00	4.00

Анализирајући податке из табеле Mann Whitney тестом уочавамо да постоји статистички значајна разлика међу испитиваним групама по депресивном темпераменту ($p=0.028$), а да је разлика близу статистичке значајности по иритабилном темпераменту ($p=0.058$) и по циклотимичном ($p=0.075$). Дистрибуција типова темперамента међу испитиваним групама приказана је графички, графикон 36.

Графикон 36. Типови темперамента у ФФР исхемијској и ФФР неисхемијској групи

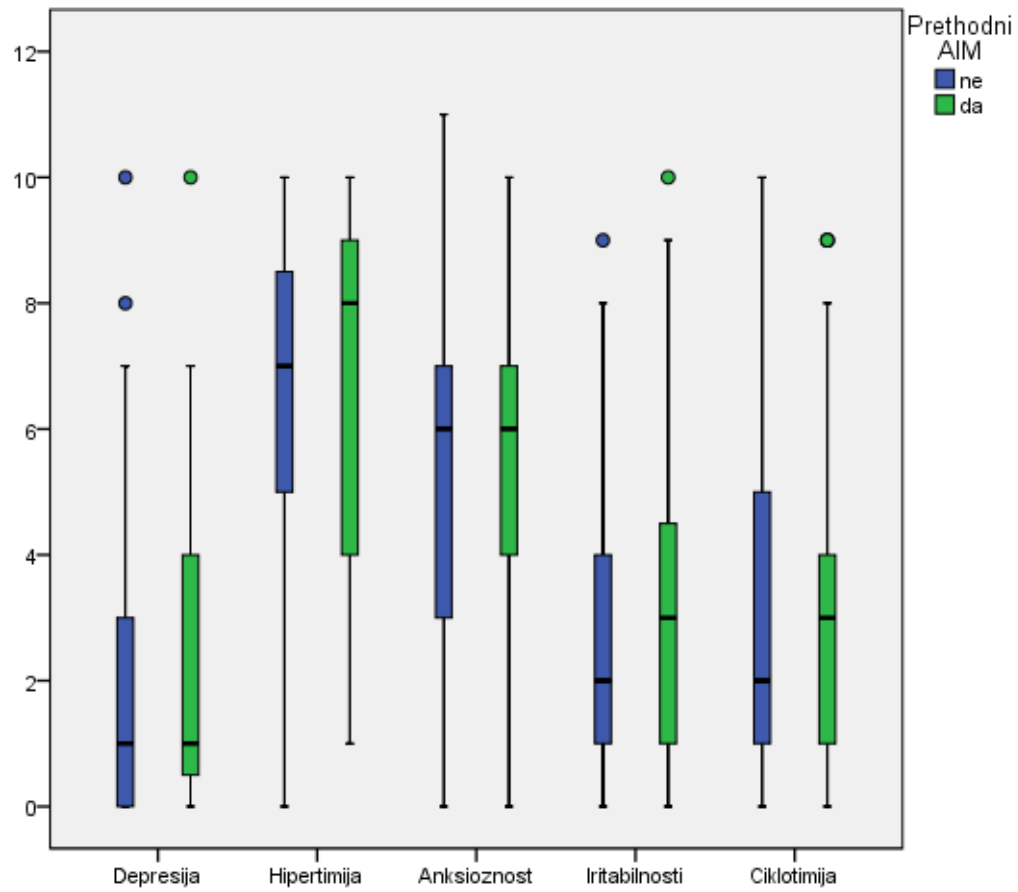


Табела 44. Поређење по типовима афективног темперамента према претходном ИМ-а

		prethodni AIM				
		A.S.	SD	Median	Perc.e 25	Perc.e 75
Depresija	ne	1.88	2.19	1.00	.00	3.00
	da	2.27	2.34	1.00	.00	4.00
Hipertimija	ne	6.63	2.60	7.00	5.00	8.50
	da	6.82	2.66	8.00	4.00	9.00
Anksioznost	ne	5.20	2.89	6.00	3.00	7.00
	da	5.40	2.56	6.00	4.00	7.00
Iritabilnosti	ne	2.41	2.03	2.00	1.00	4.00
	da	3.18	2.67	3.00	1.00	5.00
Ciklotimija	ne	2.75	2.34	2.00	1.00	5.00
	da	3.13	2.40	3.00	1.00	4.00

Анализирајући податке из табеле Mann Whitney U тестом уочавамо да нема статистички значајне разлике међу испитиваним групама према томе да ли је пацијент имао претходни ИМ-а (за депресивни темперамент $p=0.244$, за хипертимични $p=0.620$, за анксиозни $p=0.798$, за иритабилни $p=0.150$, за циклотимични $p=0.384$). Дистрибуција типова темперамента међу испитиваним групама у односу на претходни ИМ приказана је графички, графикон 37.

Графикон 37. Типови темперамента према претходном ИМ-а

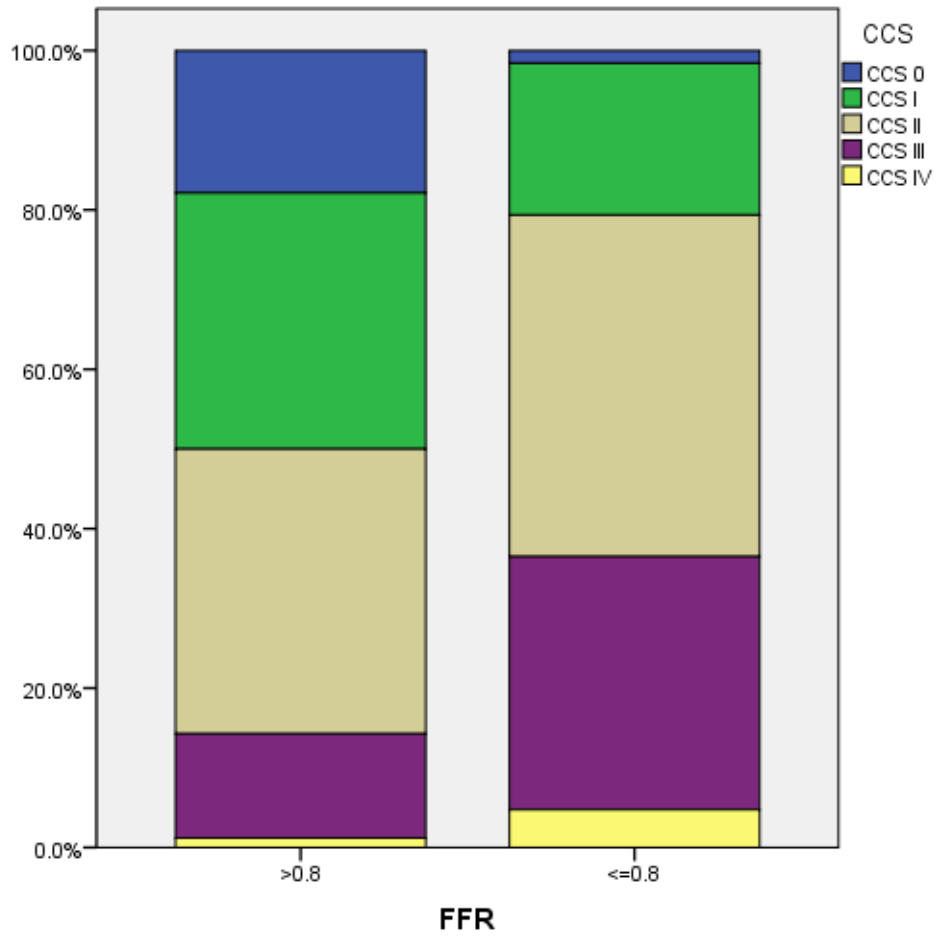


Табела 45. Поређење ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе по ангиналном статусу пацијената

			CCS					Total
			CCS 0	CCS I	CCS II	CCS III	CCS IV	
FFR	>0.8	N	15	27	30	11	1	84
		%	17.9%	32.1%	35.7%	13.1%	1.2%	100.0%
	<=0.8	N	1	12	27	20	3	63
		%	1.6%	19.0%	42.9%	31.7%	4.8%	100.0%
Total		N	16	39	57	31	4	147
		%	10.9%	26.5%	38.8%	21.1%	2.7%	100.0%

Када смо тестирали ангинални статус пацијената у ФФР исхемијској и неисхемијској групи χ^2 тестом утврђено је да постоји статистички значајна разлика између група ($\chi^2=18.748$, $p<0,001$). Дистрибуција пацијената приказана је и графички, на графикону 38.

Графикон 38. поређење ФФР исхемијске и неисхемијске групе по ангиналном статусу пацијената (CCS класа)

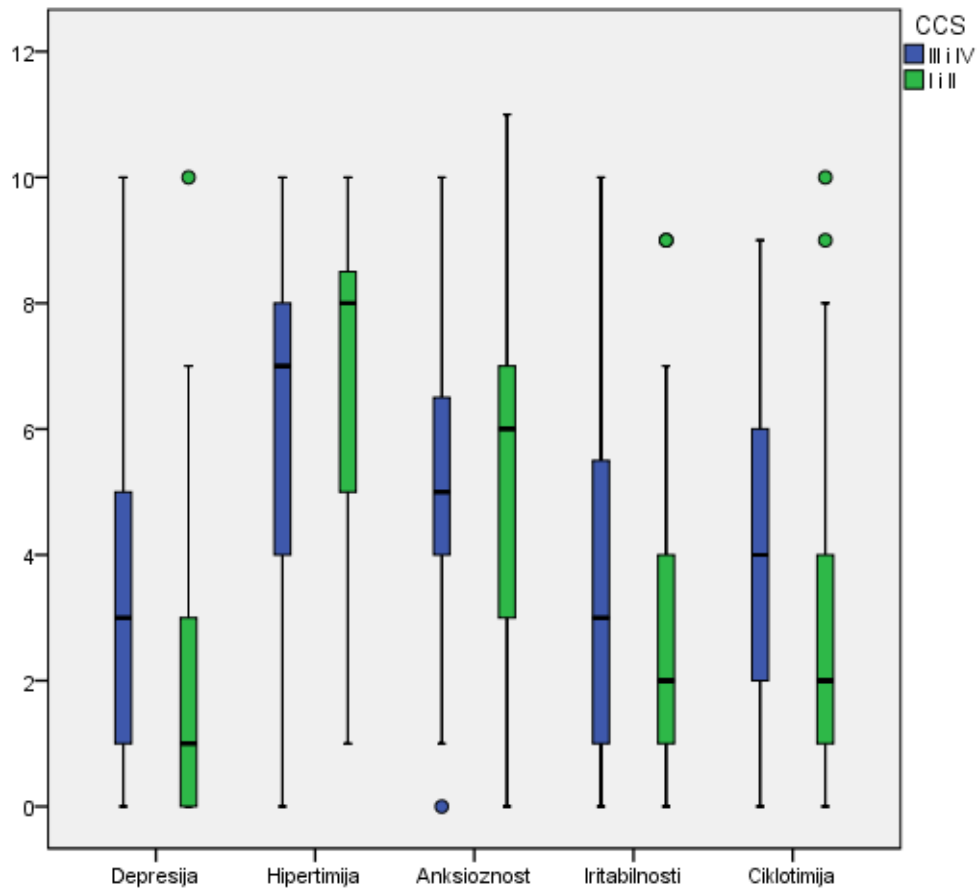


Табела 46. Поређење типова темперамента према ангиналном статусу пацијената

		CCS				
		A.S.	SD	Median	Perc.e 25	Perc.e 75
Depresija	III i IV	3.26	2.75	3.00	1.00	5.00
	I i II	1.69	1.92	1.00	.00	3.00
Hipertimija	III i IV	5.94	3.25	7.00	4.00	8.00
	I i II	6.84	2.32	8.00	5.00	8.50
Anksioznost	III i IV	5.31	2.54	5.00	4.00	7.00
	I i II	5.17	2.86	6.00	3.00	7.00
Iritabilnosti	III i IV	3.46	2.90	3.00	1.00	6.00
	I i II	2.38	2.07	2.00	1.00	4.00
Ciklotimija	III i IV	4.20	2.48	4.00	2.00	6.00
	I i II	2.55	2.20	2.00	1.00	4.00

У табели смо поредили да ли код пацијената са мање ангинозних тегоба тј са нижим ангиналним статусом, израженим као CCS класа I и II има разлике у типу темперамента у односу на групу са више ангинозних тегоба, израженим као CCS класа III I IV. Користили смо Mann Whitney U тест и показали да између поређених група постоји статистички значајна разлика када се пореде према депресивном ($p=0.003$) и циклотимичном ($p=0.001$) типу темперамента. Графичка дистрибуција података из табеле приказана је на графикону 39.

Графикон 39. Типови темперамента у групи са вишим и нижим ангиналним статусом



Табела 47. Поређење типова темперамента према локализације лезије на коронарним артеријама

		Stenoza					
		N	A.S.	SD	Median	Perc.e 25	Perc.e 75
Depresija	Dg	8	2.63	2.56	2.00	.50	4.50
	LAD	71	2.24	2.07	2.00	.00	4.00
	RCA	34	1.50	2.38	1.00	.00	1.00
	LCx	34	1.97	2.39	1.00	.00	3.00
Hipertimija	Dg	8	7.25	3.49	9.00	4.50	10.00
	LAD	71	6.51	2.65	7.00	4.00	9.00
	RCA	34	7.18	2.47	8.00	5.00	10.00
	LCx	34	6.50	2.53	7.00	5.00	8.00
Anksioznost	Dg	8	6.38	2.20	6.00	4.50	8.00
	LAD	71	5.46	2.57	6.00	4.00	7.00
	RCA	34	4.71	3.08	4.00	2.00	7.00
	LCx	34	5.18	2.93	5.50	4.00	7.00
Iritabilnosti	Dg	8	4.88	2.59	4.50	3.00	7.50
	LAD	71	2.65	2.19	2.00	1.00	4.00
	RCA	34	2.41	2.22	2.50	1.00	4.00
	LCx	34	2.59	2.44	2.00	1.00	4.00
Ciklotimija	Dg	8	2.88	2.47	3.00	.50	4.50
	LAD	71	3.30	2.33	3.00	2.00	5.00
	RCA	34	2.18	2.02	2.00	.00	4.00
	LCx	34	2.76	2.62	2.00	1.00	4.00

Анализирајући податке из табеле помоћу Kruskal Wallis теста, уочавамо да постоји разлика која је близу статистичке значајности међу испитиваним локализацијама стенозе за депресивни тип темперамента ($\chi^2=5.442$, $p=0,066$) и за циклотимични тип темперамента ($\chi^2=5.890$, $p=0,053$). Што се тиче осталих типова темперамента, није уочена статистички значајна разлика ($\chi^2=1.816$, $p=0,403$ за депресивни тип, $\chi^2=1.459$, $p=0,482$ за анксиозни тип и $\chi^2=0.361$, $p=0,835$ за иритабилни тип).

Желећи да установимо између којих локализација стенозе на коронарним артеријама постоји разлика у типу темперамента, упоредили смо међусобно сливове коронарних артерија.

Табела 48. Поређење типова темперамента пацијената са лезијом на LAD и пацијената са лезијом на RCA

	Depresija	Hipertimija	Anksioznost	Iritabilnosti	Ciklotimija
P vrednost	.019	.208	.228	.581	.020

Сливове смо поредили користећи Mann-Whitney у тест без корекције р вредности (без Bonferroni корекције). Постоји статистички значајна разлика у депресивном и циклотимичном типу темперамента код пацијената са лезијом на LAD наспрам оних пацијената са локализацијом лезије на RCA.

Табела 49. Поређење типова темперамента пацијената са лезијом на LAD и пацијената са лезијом на LCx

LAD vs LCx^a					
	Depresija	Hipertimija	Anksioznost	Iritabilnosti	Ciklotimija
P vrednost	.295	.890	.659	.713	.160

Не уочава се статистички значајна разлика у типу темперамента између поређених локализација стенозе.

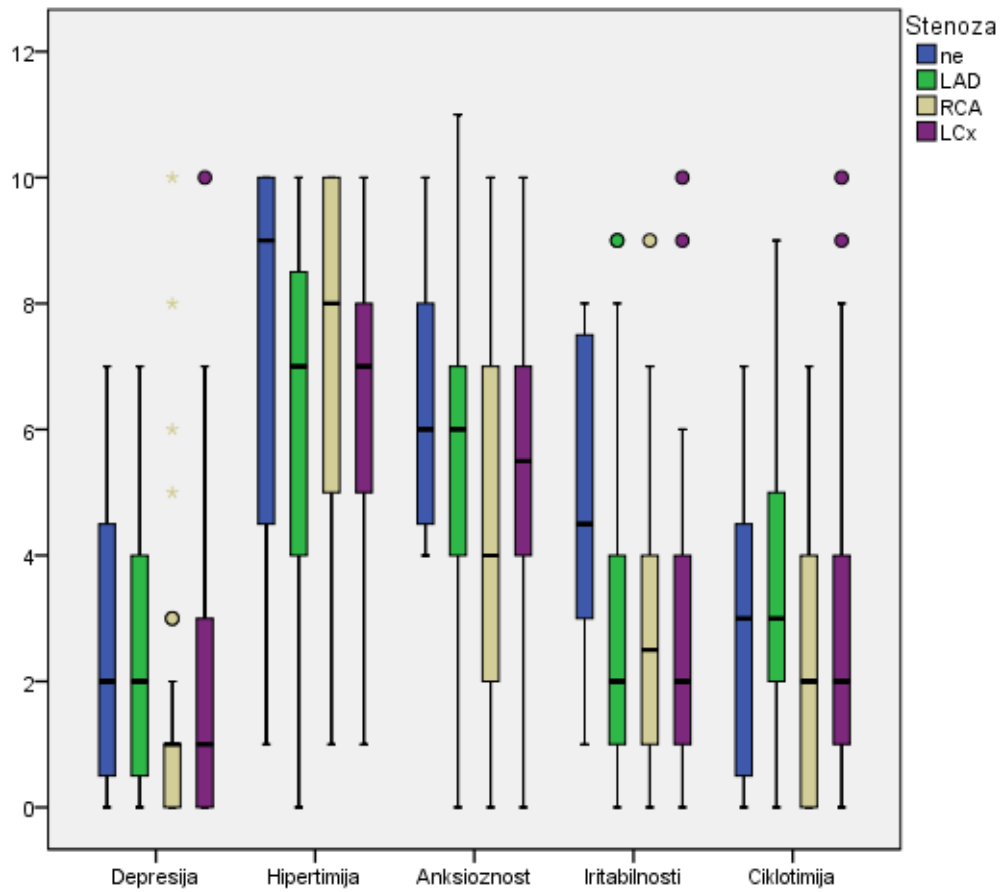
Табела 50. Поређење типова темперамента пацијената са лезијом на RCA и пацијената са лезијом на LCx

RCA vs LCx^a					
	Depresija	Hipertimija	Anksioznost	Iritabilnosti	Ciklotimija
P vrednost	.327	.269	.513	.803	.436

Не уочава се статистички значајна разлика у типу темперамента између поређених локализација стенозе.

Графичка дистрибуција типова темперамента у зависности од локализације коронарне стенозе приказана је на графикону 40.

Графикон 40. Дистрибуција типова темперамента по локализацијама стенозе на коронарним артеријама



Табела 51. Поређење субскорова DASS 21 према локализацији ФФР исхемијске лезије на различитим артеријским сливовима

		FFR ishemijska lezija					
		Valid N	Mean	Standard Deviation	Median	Percentile 25	Percentile 75
skor depresije	Dg	3	3.67	1.15	3.00	3.00	5.00
	LAD	37	4.19	3.12	3.00	2.00	5.00
	RCA	11	4.18	2.64	4.00	2.00	5.00
	LCx	12	5.17	3.10	5.00	2.50	6.50
skor anksioznosti	Dg	3	6.00	3.61	5.00	3.00	10.00
	LAD	37	4.68	2.64	4.00	3.00	6.00
	RCA	11	4.18	3.09	3.00	2.00	8.00
	LCx	12	4.83	2.29	5.00	3.00	6.50
skor stresa	Dg	3	8.67	5.13	10.00	3.00	13.00
	LAD	37	7.73	4.10	8.00	5.00	10.00
	RCA	11	6.64	4.13	8.00	2.00	8.00
	LCx	12	8.50	3.12	8.00	6.50	11.00

Упоређујући вредности симптома депресије, анксиозности и стреса према локализацији FFR исхемијске лезије на коронарним артеријама, користили смо Kruskal Wallis тест и показано је да нема статистички значајне разлике ($p=0.711$ за симптоме депресије, 0.725 за

симптоме анксиозности и 0.631 за симптоме стреса). Како је мали број пацијената са локализацијом стенозе на Dg, урадили смо и анализу сливова LAD, RCA и LCx и такође утврдили да нема статистички значајне разлике међу испитиваним групама.

Табела 52. Поређење психолошких карактеристика пацијената са исхемијском вредности ФФР-а према томе да ли су имали претходни ИМ-а

		prethodni AIM					
		Valid N	Mean	Standard Deviation	Median	Percentile 25	Percentile 75
skor depresije	ne	32	4.34	3.24	4.00	2.00	6.00
	da	31	4.35	2.67	4.00	3.00	5.00
skor anksioznosti	ne	32	4.59	2.66	4.50	2.50	6.50
	da	31	4.77	2.69	4.00	3.00	7.00
skor stresa	ne	32	7.69	3.86	8.00	5.00	9.50
	da	31	7.77	4.07	8.00	4.00	10.00

Поредили смо психолошке карактеристике пацијената у ФФР исхемијској групи према томе да ли су имали претходни ИМ-а. Установили смо да између група које смо поредили не постоји статистички значајна разлика ($p=0.637$ за симптоме депресије, $p=0.841$ за скор симптома анксиозности, $p=0.751$ за скор симптома стреса).

Табела 53. Поређење психолошких карактеристика пацијената процењених DASS 21 упитником у односу на ангинозни статус пацијената

		CCS					
		Valid N	Mean	Standard Deviation	Median	Percentile 25	Percentile 75
skor depresije	III i IV	35	6.17	4.18	5.00	3.00	9.00
	I i II	96	2.49	1.96	2.00	1.00	4.00
skor anksioznosti	III i IV	35	6.26	3.17	6.00	4.00	9.00
	I i II	96	3.12	2.13	3.00	1.50	4.00
skor stresa	III i IV	35	8.57	3.73	9.00	6.00	11.00
	I i II	96	5.32	3.45	5.00	3.00	8.00

Поредили смо психолошке карактеристике пацијената према ангинозном статусу пацијената. Пацијенти су сврстани у групе са нижим ангинозним статусом, CCS I и II, и групу са вишим ангинозним статусом, CCS III и IV. Показано је да постоји статистички значајна разлике између поређених група ($p=0.000$ симптоме депресије, анксиозности и стреса).

Табела 54. Поређење типова темперамента у ФФР исхемисјкој групи према томе да ли су пацијенти имали претходни ИМ-а

		prethodni AIM					
		Valid N	Mean	Standard Deviation	Median	Percentile 25	Percentile 75
Depresija	Ne	32	2.13	2.30	1.50	.00	4.00
	Da	31	2.94	2.56	3.00	1.00	4.00
Hipertimija	Ne	32	6.28	2.85	7.00	4.00	8.00
	Da	31	7.10	2.48	8.00	5.00	9.00
Anksioznost	Ne	32	4.97	2.57	5.00	3.50	6.00
	Da	31	5.52	2.06	6.00	4.00	7.00
Iritabilnosti	Ne	32	2.44	2.11	2.00	1.00	4.00
	Da	31	3.84	2.62	3.00	2.00	6.00
Ciklotimija	Ne	32	3.13	2.15	3.00	1.50	5.00
	Da	31	3.39	2.50	3.00	2.00	4.00

Анализирајући податке из табеле, установили смо да у ФФР исхемијској групи постоји разлика у иритабилном темпераменту у односу на то да ли су пацијенти имали претходни ИМ-а ($p=0.032$). Разлика није уочена за остале типове темперамента ($p=0.160$ за депресивни тип, $p=0.239$ за хипертимични, $p=0.499$ за анксиозни, $p=0.906$ за циклотимични тип темперамента)

Табела 55. Мултиваријантна анализа

	Depression		Anxiety		Stress	
	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)
Model 1						
FFR	0,002	3,725 (1,640-8,460)	0,008	2,595 (1,284-5,247)	<0,001	6,158 (2,852-13,293)
Previous IM	0,646	1,212 (0,534-2,750)	0,600	1,213 (0,589-2,496)	0,365	0,693 (0,314-1,531)
Sex female	0,181	1,810 (0,759-4,317)	0,027	2,408 (1,106-5,241)	0,876	0,935 (0,400-2,183)
Model 2						
FFR	0,038	2,600 (1,053-6,420)	0,210	1,628 (0,760-3,488)	<0,001	5,176 (2,227-12,030)
Previous IM	0,883	0,934 (0,374-2,328)	0,926	0,964 (0,442-2,101)	0,174	0,542 (0,224-1,309)
CCS class	<0,001	0,159 (0,063-0,400)	0,003	0,256 (0,104-0,627)	0,001	0,204 (0,080-0,524)
Sex female	0,933	0,958 (0,354-2,596)	0,201	1,728 (0,747-3,997)	0,353	0,632 (0,240-1,665)

При изради првог мултиваријабилног модела одлучили смо се да као варијабле унесемо претходни ИМ-а и женски пол. Уочава се да вредност ФФР-а и након уношења ових варијабли остаје јак предиктор симптома депресије, анксиозности и стреса.

У другом моделу одлучили смо се да поред варијабли унетих у Модел 1 унесемо и CCS класу пацијената. Након тога ФФР остаје статистичку значајан предиктор што се тиче симптома депресије и стреса, али губи значајност што се тиче симптома анксиозности.

5. Дискусија

ИБС и КВБ деценијама уназад препознати су као водећи узрок оболевања, радне неспособности, изостајања са посла и превремене смртности у развијеним земљама, а према прогнозама Светске здравствене организације очекује се да ће до 2030. године болести срца и крвних судова постати водећи узрок умирања у свим земљама, нарочито у неразвијеним³. Традиционалним факторима ризика за настанак болести срца сматрају се они који су препознати још средином прошлог века у Фрамингамској студији, а то су старост (мушкарци са више од 45 година, жене са више од 55 година), дијабетес, хипертензија, дислипидемија, гојазност, позитиван хередитет за ИБС¹². Идентификација ових фактора ризика представљала је велики корак у разумевању настанка КВБ као и превенције настанка ових болести. Последњих деценија напретком дијагностике и анализом података из регистара и истраживања препознати су и нови фактори ризика, који могу утицати на настанак и прогнозу КВБ. Нарочита пажња стручне јавности усмерена је на психолошке карактеристике пацијената, проучавање односа психолошких карактеристика пацијената и соматских обољења и обратно. Од психолошких карактеристика које смо проучавали у нашем истраживању, и депресија и анксиозност и стрес засебно веома су присутни су у општој популацији^{3,4}. Оно што јесте интересантно је чињеница да се често јављају и заједно, као коморбидна стања а да се о снази њиховог заједничког утицаја на соматске болести врло мало зна. Према подацима Светске здравствене организације глобално више од 300 милиона људи свих узраста пате од депресије³. Према дефиницији Америчког удружења психијатара, депресија је болесно стања које карактерише велики број когнитивних и биолошких симптома, укључујући и смањен ниво расположења, ахедоније, негативним сазнањима, анергијом, смањеним апетитом сметњи, а у најгорем случају се може манифестовати суицидалним мислима и делима и психотичним обележјима⁸¹. Код пацијената са ИБС нарочито оних који су имали догађај попут ИМ-а депресија и депресивни поремећај се јавља у 20-40% пацијената^{33,82}. Познато ја из ранијих истраживања да депресија утиче на настанак и прогнозу ИБС. Препознавање важности психолошких фактора на соматско здравље довело је до тога да се у дефиницији стабилне форме коронарне болести у Европским препорукама удружења кардиолога из 2013.-те истиче се да тегобе настају излагањем пацијената осим физичком вежбању и излагању емоцијама и стресу¹³. Проблем у истраживањима која су се бавила тачним механизмом/има који повезују депресију и ИБС јеста начин на који су истраживачи објективизирали постојање депресије и депресивних симптома. Bush са сарадницима је препознао овај проблем и скренуо пажњу на њега, јер добијени резултати значајно варирају зависно од инструмента који се користи за дијагностиковање депресије и депресивне симптоматологије³³. Истраживачима на енглеском говорном подручју на располагању је мноштво упитника самопроцене пацијената. Релативно мали број упитника је преведен

адекватно на српски језик, такозваним back to back translation, а још мањи број је валидиран на нашем подручју. Поред тога, како наше истраживање није било спонзорисано, тражили смо упитник који је у јавном домену, тј користи се без плаћања накнаде ауторима. Избор за упитник психолошких карактеристика пацијената тако је сведен на DASS 21. Ова скала самопроцене један је од најчешће коришћених инструмената за процену непријатних емоционалних стања и тренутно једна од најпопуларнијих мера за процену симптома депресивности, анксиозности и стреса како на клиничким тако и на неклиничким узорцима. Осим одличних психометријских карактеристика, скалу DASS–21 за примену у истраживањима препоручују и једноставност примене. Друго питање које се наметало у истраживањима која су проучавала повезаност депресије, анксиозности и стреса јесте тренутак када тестирати пацијенте на присуство депресије, анксиозности и страха. У акутним формама коронарне болести и непосредно након коронарног догађаја, најчешће присутан облик депресије представља "поремећај прилагођавања са депресивним расположењем"⁴⁸. Истраживачи су различито темпирали време процене депресије и депресивних симптома, неки су то радили у току актуелне хоспитализације, месец дана касније па и неколико месеци и година касније да би се увидело да ли симптоми депресије перзистирају тј да ли депресија представља континуирану варијаблу или само тренутну реакцију на страсни догађај. Myers и сарадници су пратили дуже од деценије пацијенте након прележаног ИМ-а и потврдили су резултате добијени и у ранијим студијама, то јест депресивни симптоми након ИМ-а били су повезани са повећаним бројем хоспитализација, посебно због срчаних узрока, и са смањеним усвајањем мера секундарне превенције³⁶. Бројне мета анализе и систематски прегледи литературе су закључили да је присуство депресије носи приближно двоструки пораст срчаног морбидитета и морталитета укључујући не само пацијенте са недавним акутним ИМ-а, већ и елективне пацијенте који чекају коронарно артеријски бајпас графт (ЦАБГ) операцију, а и код пацијената након реваскуларизације миокарда^{37,38}. Студијску популацију у нашем истраживању сачињавају пацијенти који боолују од стабилне форме ИБС. Упитник самопроцене психолошких карактеристика DASS 21 као и упитник о типу темперамента TEMPS А пацијенти су добили да попуне након обављене коронарографије а пре ФФР мерења, након што су пацијенти потписали информисани пристанак. На тај начин избегли смо да пацијенти буду под утиском саопштавања резултата ФФР мерења. Наше истраживање обухватило је 147 пацијента, мушкарци су чинили већину испитаника. Када поредимо нашу студијску популацију са претходним истраживањима, увиђамо да и у истраживању Ketterera већину сачињавају пацијенти мушког пола⁴⁴. Према вредностима ФФР мерења, пацијенти су подељени на две групе, групу са коронарном исхемијом коју карактерише вредности ФФР мерења од $\leq 0,80$, и на групу без коронарне исхемије коју карактерише вредност ФФР мерења > 0.80 . Како је LAD најзначајнија коронарна артерија када се узме у обзир величина иригационог подручја

и количина миокарда која је угрожена, то објашњава чињеницу да је већина пацијената у студијској популацији имала исхемијску лезију на LAD. Наиме, ФФР дијагностика се због цене не користи често у катетеризационим лабораторијама, те се лекари углавном одлучују да њоме испитају најзначајнију артерију, тј LAD а најмањи број пацијената је био са лезијом која је процењивана на Dg грани. Када су процењени резултати остварени на DASS 21, одлучено је да се ради адекватније статистичке обраде пацијенти поделе на две групе, оне са нормалним скоровима за испитиване психолошке карактеристике и оне са скоровима другачијим од нормалних. То је било неопходно јер је само мали део испитиване популације остварио озбиљне и веома озбиљне резултате на DASS 21. Када се анализирају резултати целокупне студијске популације на TEMPS A упитнику, највиши скорови остварени су за хипертимични и анксиозни темперамент. У истраживању које је спровео Еогу са сарадницима, које је испитивало повезаност афективног темперамента и хипертензије, показано је да доминантни циклотимични афективни темперамент може бити додатни фактор ризика у кардиоваскуларном морбидитету⁷⁷. Повишени скор за хипертимични темперамент, који би на TCI упитнику одговарао потрази за новим, може се објаснити чињеницом да су мушкарци чинили већину у испитиваној студијској популацији. Када је TEMPS A валидиран на нашој популацији, уочено је да су највиши скорови постигнути на скали за хипертимични темперамент, а такође и да су мушкарци имали више резултате на скали за хипертимични темперамент⁷⁹. Истраживање Stetkiewicz-Lewandowicz и сарадника користило је TCI упитник код пацијената који болују од ИБС, и ови пацијенти су остварили више резултате у Harm Avoidance димензији TCI упитника као и у подскали C скале која се назива саосећање, а нижи скор у подскали Novelty Seeking која се зове екстраваганција (NS3)⁷². Како хипертимични темперамент позитивно корелира са NS са TCI упитника, можемо да установимо да наши резултати што се тиче типа темперамента пацијената са ИБС одуарају од резултата добијених у претходно поменутом истраживању. Објашњење можда лежи у чињеници да поред тога што нашу популацију чине већином мушкарци, који су постизали више резултате на скали за хипертимични темперамент, ми користимо и супериорнију дијагностику за утврђивање присуства коронарне исхемије. Што се тиче анксиозног типа темперамента за који су такође пацијенти постизали највише резултате поред хипертимичног, он одговара скали Harm Avoidance на TCI упитнику и добијени резултати су у сагласности са ранијим истраживањима⁷². Vázquez и сарадници испитивали су типове темперамента у општој популацији и утврдили да су мушкарци постизали више резултате што се тиче хипертимичног и иритабилног темперамента⁸³.

Поређењем ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе по резултатима оствареним на DASS 21 упитнику, утврдили смо да постоји статистички значајна разлика између испитиваних група што се тиче симптома депресије, анксиозности и стреса. Разлика је најизраженија када се групе пореде по стресу. Добијени резултати у складу са са

истраживањем Ketterera и сарадника⁴⁴. Њихови резултати указали су да су пацијенти који су недавно пријављивали ангинозне тегобе имали више резултате на Beck Depression Inventory ($p=0.002$), State Anxiety ($p=0.001$), Trait Anxiety ($p=0.03$), Harm Avoidance ($p=0.04$) као и на Muscle Tension ($p=0.004$) скалама у односу на пацијенте који нису пријављивали ангинозне тегобе⁴⁴. Наши резултати такође могу се поредити са резултатима ранијих истраживања која су испитивала CFR и FMD^{40, 42}. Пацијенти са депресијом имали су нижи CFR и FMD у односу на контролне групе, CFR и ФФР су компарабилне методе којима се испитује физиолошка функција коронарних артерија након апликације аденозина, а FMD који је такође био снижен код депресивних пацијената одраз је одговора ендотела васкулатуре на периферији. Када смо анализирали постоји ли статистичка значајност између ФФР неисхемијске и ФФР исхемијске групе по локализацији лезије на коронарним артеријама, није нађена разлика када су лезије лоцирана на RCA, LCX, DG. Статистички значајна разлика између група постоји када је лезија локализована на LAD ($p=0.028$). Претпостављамо да је разлог томе што је највећи број пацијената имао локализацију лезије на LAD, она је најважнија артерија по подручју миокарда које иригира и стога се већина оператора одлучила да ФФР-ом процени исхемијски потенцијал лезије. Такође, претпостављамо да због величине иригационог подручја LAD и лезије мањег степена могу представљати супстрат за генерисање исхемије. Поредећи ФФР исхемијску и ФФР неисхемијску групу према томе да ли су пацијенти имали претходни ИМ-а, утврдили смо да међу групама постоји статистички значајна разлика. Пацијенти у групи са ФФР исхемијским вредностима имали су чешће претходни ИМ од пацијената у неисхемијској групи. ФФР мерење представља дијагностику која се може користити за утврђивање вијабилности преосталог миокарда након ИМ-а⁸⁴. Оно што се зна јесте да након ИМ-а одређени део инфарктом оштећеног миокарда изгуби своју функцију. Уколико претпоставимо да имамо на идентичном месту лезију на коронарној артерији која је претрпела ИМ-а и на оној која није, вредност ФФР мерења биће виша на инфарктом погођеној артерији, због мањег захтева преосталих миоцита. Ако је више пацијената у ФФР исхемијској групи било погођено ИМ-а то би имплицирало да је у овој групи и већи степен стеноза на коронарним артеријама у односу на неисхемијску групу, што смо и утврдили поредећи групе по проценту лезије. Такође, треба напоменути и чињеницу да постоји изванредан број пацијената који су имали претходни ИМ-а на једној коронарној артерији а којима је ФФР дијагностика рађена на другој коронарној артерији. Анализирајући да ли је било разлике између група према локализацији претходног ИМ-а, утврдили смо да нема статистички значајне разлике. Најчешће су пацијенти и у исхемијској и у неисхемијској групи имали претходни ИМ-а на LAD, а најређе на Dg и LCx. Када смо анализирали да ли између ФФР исхемијске и ФФР неисхемијске групе постоји разлика по занимању и годинама пацијената, утврдили смо да не постоји статистички значајна разлика. Највећи проценат испитиване студијске популације чинили су пензионери, а најмањи незапослени.

Последњих година је публиковано неколико радова и истраживања која су испитивала утицај година на вредност ФФР мерења. Jin X и сарадници су установили да пацијенти старији од 65 година имају незнатно више вредности ФФР мерења и разлике између вредности ФФР мерења у мири и након аденозинског изазова у поређењу са групом пацијената млађих од 65 година⁸⁶. Lim са сарадницима је спровео истраживање поредећи пацијенте старије и млађе од 65 година на дупло већем броју пацијената од Jin-а и установили су је у групи старијих пацијената вредност ФФР мерења била нешто виша (0.81 ± 0.06 vs. 0.79 ± 0.06 , $P=0.004$)⁸⁷. У нашем истраживању нисмо установили да је разлика у годинама утицала на вредност ФФР мерења. Како и сами аутори претходно поменутих истраживања предлажу, потребно је спровести нове студије на још већем броју пацијената како би се одредио утицај година на вредност ФФР мерења. Поредили смо и да ли има разлика у односу на пол између ФФР исхемијске и неисхемијске групе и установили смо да између не постоји статистички значајна разлика. Оно што привлачи пажњу истраживача последњих година јесте чињеница да извесна разлика у ФФР мерењу постоји када се пацијенти пореде по полу, а као узрок томе наводи се чешћа појава микроваскуларне дисфункције код жена, нарочито пост менопаузалних⁸⁸. Неопходан услов за добијање адекватних вредности ФФР мерења јесте постизање максималне хиперемije, а на то може имати утицаја дисфункција микроваскулатуре. Утицај пола на вредности ФФР мерења, мада занемарљив показан је у неколико истраживања која су спроведена протеклих година, укључујући и подстудију FAME студије⁸⁹. Показано је да ће се код стеноза истих карактеристика код жена у односу на мушкарце регистровати више вредности ФФР мерења^{88, 89}. Као додатна објашњења за уочену разлику међу половима спомиње се и мања величина женског срца у односу на мушко и мања територија перфузије коронарних артерија⁹⁰. На резултат нашег истраживања може утицати и чињеница да су већину наше студијске популације чинили испитаници мушког пола.

Поредивши да ли између ФФР исхемијске и неисхемијске групе има разлике по ВМІ индексу пацијената, утврдили смо да не постоји статистички значајна разлика. Међутим, наши резултати нису у складу са резултатима које су спровели Echavarría-Pinto и колеге. Они су установили да је код гојазних смањена микроваскуларна резистенција и да та група пацијената има издашнији одговор на аденозински изазов што резултира нижим вредностима ФФР мерења. Њихово истраживање обухватило је 79 пацијената, и примарно је испитивана хипотензија као одговор на апликацију аденозина. Оно што су утврдили јесте да су гојазни пацијенти, са ВМІ преко 30, имали снижену васкуларну резистенцију и ниже вредности ФФР-а⁹¹. Како се ради о истраживању спроведеном на мањем броју пацијената, сматрамо да ће на питање да ли ВМІ има утицаја на ФФР мерење дати будућа истраживања, која ће обухватити већи број испитаника.

Анализирајући утицај величине стенозе на резултате субскала за депресију, аксиозност и стрес установили смо да постоји статистички значајна позитивна, али врло слаба корелација између процента стенозе и скорова на DASS 21. Како је установљено да стеноза вишег степана има већи исхемијски потенцијал, наши резултати у складу су са раније спроведеним истраживањима³⁹. Упоредивши резултате Ketterera и сарадника који су испитивали психолошке карактеристике пацијената у односу на степен пријављивања ангинозних тегоба и на резултат теста физичким оптерећењем, можемо рећи да су наши резултати у сагласности и са резултатима до којих су они дошли⁴⁴.

Поредивши ФФР исхемијску и ФФР неисхемијску групу према субјективном пријављивању ангинозних тегоба пацијената израженом као CCS класа, дошли смо до закључка да међу испитиваним групама постоји статистички значајна разлика. Наши резултати су у сагласности са истраживањима Ketterera и сарадника⁴⁴.

Анализирајући типове темперамента у ФФР исхемијској наспрам ФФР неисхемијске групе, уочавамо да постоји статистички значајна разлика међу испитиваним групама по депресивном темпераменту, а да је разлика близу статистичке значајности по иритабилном темпераменту и по циклотимичном. Такође, поредили смо да ли код пацијената са мање ангинозних тегоба тј са нижим ангиналним статусом, израженим као CCS класа I и II има разлике у типу темперамента у односу на групу са више ангинозних тегоба, израженим као CCS класа III и IV. Наши резултати показују да између поређених група постоји статистички значајна разлика када се пореде према депресивном и циклотимичном типу темперамента.

Када смо анализирали типова темперамента према локализације лезије на коронарним артеријама, уочили смо да постоји разлика која је близу статистичке значајности међу испитиваним локализацијама стенозе за депресивни тип темперамента и за циклотимични тип темперамента.

Посебна предност при коришћењу ФФР дијагностике јесте одлична спацијална резолуција, тј прецизно одређивање локализације исхемијске лезије што није могуће при коришћењу неинвазивних тестова за процену коронарне исхемије. Поредивши сликове LAD и RCA, доказали смо да у испитиваној популацији постоји статистички значајна разлика у депресивном и циклотимичном типу темперамента код пацијената са лезијом на LAD наспрам оних пацијената са локализацијом лезије на RCA. По нашим сазнањима, ово је прво истраживање кој је спровело поређење типова темперамента према прецизној локализацији коронарне лезије.

При изради првог мултиваријабилног модела одлучили смо се да као варијабле унесемо претходни ИМ-а и женски пол. Уочава се да вредност ФФР-а и након уношења ових варијабли остаје јак предиктор симптома депресије, анксиозности и стреса.

Како је показано да међу ФФР исхемијском и ФФР неисхемијском групом постоји разлика када се пореде по CCS класи, у другом моделу одлучили смо се да поред варијабли унетих у Модел 1 унесемо и CCS класу пацијената. Након тога ФФР остаје статистичку значајан предиктор што се тиче симптома депресије и стреса, али губи значајност што се тиче симптома анксиозности. То се може објаснити чињеницом да CCS класа представља субјективни доживљај ангинозних тегба који пацијент пријављује лекару. То се може сматрати манифестацијом соматске преосетљивости, заједничке манифестације депресије и анксиозности. У истраживању кој су спровели Ketterer и сарадници⁴⁴, пацијенти са позитивним тестом физичког оптерећења имали су више скорове на упитницима самопроцене за депресију и анксиозност. Како ФФР има већу сензитивност и специфичност у детекцији коронарне исхемије од теста физичким оптерећењем, може се сматрати да је соматска преосетљивост под већим утицајем депресије од анксиозности, али коначни одговор о томе донеће будућа истраживања са већим бројем пацијената.

6. Закључци

Сходно постављеним циљевима студије, а на основу добијених резултата истраживања изведени су следећи закључци:

1. постоји статистички значајна разлика у степену депресивности и анксиозности у групи испитаника са коронарном исхемијском лезијом процењеном уз помоћ ФФР-а ($\text{ФФР} \leq 0,80$) у односу на групу испитаника код којих коронарне лезије немају исхемијски потенцијал ($\text{ФФР} > 0,80$).
2. постоји статистички значајна разлика у степену стреса у групи испитаника са коронарном исхемијском лезијом процењеном уз помоћ ФФР-а ($\text{ФФР} \leq 0,80$) у односу на групу испитаника код којих коронарне лезије немају исхемијски потенцијал ($\text{ФФР} > 0,80$).
3. обзиром да је мали број испитаника имао лезију преко 80% процењену QCA софтвером, нисмо утврдили постоји ли разлика у степену депресије, анксиозности и стреса у групи испитаника са стенозом коронарне артерије преко 80% процењено QCA софтвером у односу на групу испитаника код којих је стеноза коронарне артерије $\leq 80\%$. Када смо испитивали утицај величине стенозе на резултате субскала за депресију, аксиозност и стрес, утврдили смо да постоји статистички значајна позитивна, али врло слаба корелација између процента стенозе и скорова на DASS 21.
4. нема статистички значајне разлике у степену депресивности, анксиозности и стреса у групи испитаника са исхемијском лезијом у предњој десцедентној артерији (LAD) у односу на групу пацијената са исхемијском лезијом у сливу циркумфлексне (LCx) и десне коронарне артерије (RCA).
5. не постоји статистички значајна разлика у степену депресивности, анксиозности и стреса у групи испитаника са претходним инфарктом миокарда (од кога је прошло најмање месец дана) и исхемијском лезијом у односу на групу пацијената са исхемијском лезијом који до сада нису имали инфаркт миокарда.

6. постоји статистички значајна разлика у степену депресивности, анксиозности и стреса у групи пацијената са вишим ангиналним статусом, израженим као Canadian Cardiovascular Society (CCS) класа III и IV (пацијенти имају тегобе при минималној физичкој активности или не могу да изврше физичку активност без тегоба, тегобе могу постојати и у миру), у односу на групу пацијената са који имају CCS класу I и II (без тегоба при физичкој активности или тегобе при значајнијој физичкој активности).
7. постоји статистички значајна разлика у типу темперамента у групи пацијената са исхемијским лезијама, дефинисаним као ФФР $\leq 0,80$ у односу на групу пацијената без исхемијских лезија, ФФР $> 0,80$. Постоји статистички значајна разлика међу испитиваним групама по депресивном темпераменту ($p=0,028$), а да је разлика близу статистичке значајности по иритабилном темпераменту ($p=0,058$) и по циклотимичном ($p=0,075$).
8. постоји разлика која је близу статистичке значајности међу испитиваним локализацијама стенозе за депресивни тип темперамента ($\chi^2=5,442$, $p=0,066$) и за циклотимични тип темперамента ($\chi^2=5,890$, $p=0,053$).
9. постоји разлика у типовима темперамента код пацијената са ФФР исхемијским лезијама у зависности од тога да ли су имали претходни инфаркт миокарда. Разлика постоји када ј у питању иритабилни тип темперамента.
10. постоји разлика у типовима темперамента у групи пацијената са ангинозним симптомима при минималној физичкој активности и оних који не могу да изврше било какву активност без тегоба (што одговара класама CCS III и IV према функционалној класификацији ангине Канадског Кардиоваскуларног Удружења-тегоба при физичкој активности или имају тегобе при значајној физичкој активности (што одговара CCS класама I и II)). Између поређених група постоји статистички значајна разлика када се пореде према депресивном ($p=0,003$) и циклотимичном ($p=0,001$) типу темперамента.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Savezni zavod za zaštitu zdravlja. Međunarodna klasifikacija bolesti, X revizija. Beograd: Savremena administracija; 1996.
 2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators (17 December 2014). "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.". *Lancet*. 385: 117–171.
 3. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update, 2008 Geneva, Switzerland. WHO Press.
 4. Centers for Disease Control and Prevention, (CDC) (14 October 2011). "Prevalence of coronary heart disease--United States, 2006-2010.". *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 60 (40): 1377–81.
 5. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijske bolesti srca. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Klinički vodič 2/11, Beograd 2012.
- Доступно на:
<http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2011/Decembar/Vodici/Vodic%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lecenje%20ishemijske%20bolesti%20srca.pdf>
6. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
 7. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichek N, Rogers WJ, Merz CN, Sopko G, Pepine CJ. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001;141:735–741.
 8. Han SH, Bae JH, Holmes DR Jr., Lennon RJ, Eeckhout E, Barsness GW, Rihal CS, Lerman A. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2008;29:1359–1369.
 9. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM,

Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics: 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125: e2–e220.

10. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655–662.

11. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015 Mar 10;131(10):861-70.

12. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951 Mar;41(3):279-81.

13. Task Force Members., Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines., Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers., Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296. Erratum in: *Eur Heart J*. 2014 Sep 1;35(33):2260-1.

14. F Piepoli M. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice : The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Int J Behav Med*. 2017 Mar 13. doi: 10.1007/s12529-016-9583-6. (Epub ahead of print)

15. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med.* 1996 Jun 27;334(26):1703-8.
16. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:1465-1478.
17. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-1291.
18. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1985-1991.
19. Moses JW, Stone GW, Nikolsky E, et al. Drug-eluting stents in the treatment of intermediate lesions: pooled analysis from four randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2164-2171.
20. Lima RS, Watson DD, Goode AR, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:64-70.
21. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:157-162.
22. Pijls NH. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart* 2004;90:1085-1093.
23. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-2111
24. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engström T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators.. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009 Jan 15;360(3):213-24.
25. Legalery P, Schiele F, Seronde MF, et al. One-year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. *Eur Heart J* 2005;26:2623-2629.

26. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-2111.
27. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Möbius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engström T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Jüni P, Fearon WF; FAME 2 Trial Investigators.. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012 Sep 13;367(11):991-1001.
28. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993 Apr; 87(4):1354-67.
29. Layland J, Carrick D, Lee M, Oldroyd K, Berry C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:581–591.
30. Berry C, van 't Veer M, Witt N, Kala P, Bocek O, Pyxaras SA, McClure JD, Fearon WF, Barbato E, Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Oldroyd KG. VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in EverydaY Practice): a multicenter study in consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 2;61(13):1421-7.
31. Lim WH, Koo BK, Nam CW, Doh JH, Park JJ, Yang HM, Park KW, Kim HS, Takashima H, Waseda K, Amano T, Kato D, Kurita A, Oi M, Toyofuku M, van Nunen L, Pijls NH. Variability of fractional flow reserve according to the methods of hyperemia induction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015 May;85(6):970-6.
32. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014 Oct 1;35(37):2541-619.
33. Bush DE, Ziegelstein RC, Patel UV et al. Post-myocardial infarction depression. Evidence Report/Technology Assessment.2005;(123):1–8.

34. Carney RM, Freedland KE. Depression in patients with coronary heart disease. *American Journal of Medicine*. 2008;121(11, supplement):S20–S27.
35. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, et al. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(6): 1571-80.
36. Myers V, Gerber Y, Benyamini Y, Goldbourt U, Drory Y. Post-myocardial infarction depression: increased hospital admissions and reduced adoption of secondary prevention measures--a longitudinal study. *J Psychosom Res*. 2012 Jan;72(1):5-10.
37. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004 Nov-Dec; 66(6):802-13.
38. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004 Nov-Dec; 66(6):814-22.
39. Lett H, Ali S, Whooley M. Depression and cardiac function in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosom Med*. 2008 May;70(4):444-9.
40. Vaccarino V, Votaw J, Faber T et al. Major depression and coronary flow reserve detected by positron emission tomography. *Arch Intern Med*. 2009 Oct 12;169(18):1668-76.
41. Vaccarino V, Goldberg J, Rooks Cet al. Post-traumatic stress disorder and incidence of coronary heart disease: a twin study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 10;62(11):970-8.
42. Sherwood A, Hinderliter AL, Watkins LL et al. Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 16;46(4):656-9.
43. Lavoie KL, Pelletier R, Arsenault et al. Association between clinical depression and endothelial function measured by forearm hyperemic reactivity. *Psychosom Med*. 2010 Jan;72(1):20-6.
44. Ketterer MW, Bekkouche NS, Goldberg AD et al. Symptoms of anxiety and depression are correlates of angina pectoris by recent history and an ischemia-positive treadmill test in patients with documented coronary artery disease in the pimi study. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2011;2011:134040.
45. Hare DL, Thompson PL. Depression and coronary heart disease. *Churchill Livingstone Coronary Care Manual* , 2011;641-5.
46. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation*. 1996 Jun 1;93(11):1976-80.

47. Ahto M, Isoaho R, Puolijoki H et al. Stronger symptoms of depression predict high coronary heart disease mortality in older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Aug;22(8):757-63.
48. Maercker A, Einsle F, Kollner V. Adjustment disorders as stress response syndromes: a new diagnostic concept and its exploration in a medical sample. *Psychopathology*. 2007;40(3):135-46.
49. Lespérance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, Laliberté MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC; CREATE Investigators. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA*. 2007 Jan 24;297(4):367-79.
50. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
51. Ziegelstein RC, Parakh K, Sakhuja A, Bhat U. Depression and coronary artery disease: is there a platelet link? *Mayo Clin Proc*. 2007 Nov;82(11):1366-8.
52. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, van Zyl LT, Finkel MS, Krishnan KR, Gaffney M, Harrison W, Califf RM, O'Connor CM; Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial Study Group. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation*. 2003 Aug 26;108(8):939-44.
53. Brouwers C, Mommersteeg PM, Nyklíček I, Pelle AJ, Westerhuis BL, Szabó BM, Denollet J. Positive affect dimensions and their association with inflammatory biomarkers in patients with chronic heart failure. *Biol Psychol*. 2013 Feb;92(2):220-6.
54. Malan L, Mashele N, Malan NT, Harvey BH, Potgieter JC, Van Rooyen JM. Depression Symptoms Facilitated Fibrinolytic Dysregulation and Future Coronary Artery Disease Risk in a Black Male Cohort: The Sympathetic Activity and Ambulatory Blood Pressure in Africans Study. *J Cardiovasc Nurs*. 2016 Jul 13. [Epub ahead of print]
55. Denollet J, Strik JJ, Lousberg R, Honig A. Recognizing increased risk of depressive comorbidity after myocardial infarction: looking for 4 symptoms of anxiety-depression. *Psychother Psychosom*. 2006;75(6):346-52.
56. Martens EJ, Nyklíček I, Szabó BM, Kupper N. Depression and anxiety as predictors of heart rate variability after myocardial infarction. *Psychol Med*. 2008 Mar;38(3):375-83.
57. Watkins LL, Koch GG, Sherwood A, Blumenthal JA, Davidson JR, O'Connor C, Sketch MH. Association of anxiety and depression with all-cause mortality in individuals with coronary heart disease. *J Am Heart Assoc*. 2013 Mar 19;2(2):e000068.

58. van Dijk MR, Utens EM, Dulfer K, Al-Quezweny MN, van Geuns RJ, Daemen J, van Domburg RT. Depression and anxiety symptoms as predictors of mortality in PCI patients at 10 years of follow-up. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Mar;23(5):552-8.
59. Damen NL, Versteeg H, Boersma E, Serruys PW, van Geuns RJ, Denollet J, van Domburg RT, Pedersen SS. Depression is independently associated with 7-year mortality in patients treated with percutaneous coronary intervention: results from the RESEARCH registry. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 10;167(6):2496-501.
60. Meyer T, Hussein S, Lange HW, Herrmann-Lingen C. Anxiety is associated with a reduction in both mortality and major adverse cardiovascular events five years after coronary stenting. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Jan;22(1):75-82.
61. Damen NL, Pelle AJ, Boersma E, Serruys PW, van Domburg RT, Pedersen SS. Reduced positive affect (anhedonia) is independently associated with 7-year mortality in patients treated with percutaneous coronary intervention: results from the RESEARCH registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Feb;20(1):127-34.
62. Burg MM, Meadows J, Shimbo D, Davidson KW, Schwartz JE, Soufer R. Confluence of depression and acute psychological stress among patients with stable coronary heart disease: effects on myocardial perfusion. *J Am Heart Assoc*. 2014 Oct 30;3(6):e000898.
63. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation*. 2012 Mar 6;125(9):1147-56.
64. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, Watkins L, Mabe S, Kraus WE, Ingle K, Miller P, Hinderliter A. Enhancing Cardiac Rehabilitation With Stress Management Training: A Randomized, Clinical Efficacy Trial. *Circulation*. 2016 Apr 5;133(14):1341-50.
65. Ma H, Guo L, Huang D, Wang L, Guo L, Geng Q, Zhang M. The Role of the Myocardial Microvasculature in Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia. *Clin Cardiol*. 2016 Apr;39(4):234-9.
66. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svärdsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med*. 2011 Jan 24;171(2):134-40.
68. Friedman M. Pathogenesis of Coronary Artery Disease. New York, Mc Graw Hill. 1969.
69. Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins D, Friedman M, Straus R, Wurm M. Coronary heart disease in Western Collaborative Group Study. Final follow-up experience of 8 ½ years. *JAMA*. 1975 Aug 25;233(8):872-7.
70. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular

- Prevention & Rehabilitation (EACPR).; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG).. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(13):1635-701.
71. Eory A, Gonda X, Lang Z, Torzsa P, Kalman J Jr, Kalabay L, Rihmer Z. Personality and cardiovascular risk: association between hypertension and affective temperaments-a cross-sectional observational study in primary care settings. *Eur J Gen Pract.* 2014 Dec;20(4):247-52.
72. Stetkiewicz-Lewandowicz A, Borkowska A, Sobów T. [Temperament and character traits measured by temperament and character inventory (TCI) by Cloninger in patients with ischemic heart disease]. *Pol Merkur Lekarski.* 2014 Sep;37(219):159-62.
73. Rosenman RH, et al. A Predictive Study Of Coronary Heart Disease: The Western Collaborative Group Study. *JAMA* 1964: 189:15-26.
74. Denollet J, Gidron Y, Vrints CJ, Conraads VM. Anger, suppressed anger, and risk of adverse events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2010 Jun 1;105(11):1555-60.
75. Beutel ME, Wiltink J, Till Y, Wild PS, Münzel T, Ojeda FM, Zeller T, Schnabel RB, Lackner K, Blettner M, Zwiener I, Michal M. Type D personality as a cardiovascular risk marker in the general population: results from the Gutenberg health study. *Psychother Psychosom.* 2012;81(2):108-17.
76. Brown TA, Chorpita BF, Korotitsch W, Barlow DH. Psychometric properties of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) in clinical samples. *Behav Res Ther.* 1997 Jan;35(1):79-89.
77. Jovanović V, Gavrilov-Jerković V, Žuljević D, Brdarić D. Psihometrijska evaluacija Skale depresivnosti, anksioznosti i stresa–21 (DASS–21) na uzorku studenata u Srbiji. *Psihologija*, 2014, Vol. 47(1), 93–112.
78. Hinić D, Akiskal SH, Akiskal KK, Jović J, Ignjatović Ristić D. Validation of the Temps-A in university student population in Serbia. *J Affect Disord.* 2013 Jul;149(1-3):146-51.
79. Ristić-Ignjatović D, Hinić D, Bessonov D, Akiskal HS, Akiskal KK, Ristić B. Towards validation of the short TEMPS-A in non-clinical adult population in Serbia. *J Affect Disord.* 2014 Aug;164:43-9.
80. Leone AM, Porto I, De Caterina AR, Basile E, Aurelio A, Gardi A, Russo D, Laezza D, Niccoli G, Burzotta F, Trani C, Mazzari MA, Mongiardo R, Rebuzzi AG, Crea F. Maximal hyperemia in the assessment of fractional flow reserve: intracoronary adenosine versus intracoronary sodium nitroprusside versus intravenous adenosine: the NASCI (Nitroprussiato versus Adenosina nelle Stenosi Coronariche Intermedie) study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Apr;5(4):402-8.

81. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. Washington, DC: ManMag; 2013.
82. Celano CM, Huffman JC. Depression and cardiac disease: a review. *Cardiol Rev.* 2011 May-Jun;19(3):130-42.
83. Vázquez GH, Tondo L, Mazzarini L, Gonda X. Affective temperaments in general population: a review and combined analysis from national studies. *J Affect Disord.* 2012 Jun;139(1):18-22.
84. Beleslin B, Ostojic M, Djordjevic-Dikic A, Vukcevic V, Stojkovic S, Nedeljkovic M, Stankovic G, Orlic D, Milic N, Stepanovic J, Giga V, Saponjski J. The value of fractional and coronary flow reserve in predicting myocardial recovery in patients with previous myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2008 Nov;29(21):2617-24.
85. Forlani C, Morri M, Ferrari B, Dalmonte E, Menchetti M, De Ronchi D, Atti AR. Prevalence and gender differences in late-life depression: a population-based study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014 Apr;22(4):370-80.
86. Jin X, Lim HS, Tahk SJ, Yang HM, Yoon MH, Choi SY, Choi BJ, Yong AS, Fearon WF, Sheen SS, Seo KW, Shin JH. Impact of Age on the Functional Significance of Intermediate Epicardial Artery Disease. *Circ J.* 2016 Jun 24;80(7):1583-9.
87. Lim HS, Tonino PA, De Bruyne B, Yong AS, Lee BK, Pijls NH, Fearon WF. The impact of age on fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention: a FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) trial substudy. *Int J Cardiol.* 2014 Nov 15;177(1):66-70.
88. Bairey Merz C.N., Shaw L.J., Reis S.E., Bittner V., Kelsey S.F., Olson M., Johnson B.D., Pepine C.J., Mankad S., Sharaf B.L., Rogers W.J., Pohost G.M., Lerman A., Quyyumi A.A., Sopko G., WISE Investigators Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(3) Suppl.:S21–S29.
89. Fineschi M, Guerrieri G, Orphal D, Palmerini E, Münzel T, Warnholtz A, Pierli C, Gori T. The impact of gender on fractional flow reserve measurements. *EuroIntervention.* 2013 Jul;9(3):360-6.
90. Iqbal MB, Shah N, Khan M, Wallis W. Reduction in myocardial perfusion territory and its effect on the physiological severity of a coronary stenosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010 Feb 1;3(1):89-90.
91. Echavarría-Pinto M, Gonzalo N, Ibañez B, Petraco R, Jimenez-Quevedo P, Sen S, Nijjer S, Tarkin J, Alfonso F, Núñez-Gil IJ, Bañuelos C, Quirós A, Fernández-Ortiz A, Macaya C, Koo BK, Davies J, Escaned J. Low coronary microcirculatory resistance associated with profound hypotension during intravenous adenosine infusion: implications

for the functional assessment of coronary stenoses. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014 Feb;7(1):35-42.