

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Hrvojka Bošnjak

**Procjena opravdanosti primjene MSCT
koronarografije u pojedinim rizičnim
skupinama bolesnika sa sumnjom na
koronarnu bolest**

DISERTACIJA



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Hrvojka Bošnjak

**Procjena opravdanosti primjene MSCT
koronarografije u pojedinim rizičnim
skupinama bolesnika sa sumnjom na
koronarnu bolest**

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

Doktorska disertacija izrađena je u Zavodu za kardiovaskularne bolesti Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Hrvoje Pintarić

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Hrvoju Pintariću na poticaju i svrsihodnim savjetima, koji su mi pomogli pri izradi ovog doktorskog rada. Također zahvaljujem i suradnicima iz polikliničkog odjela za radiologiju Poliklinike Medikol, osobito dr. Zlatku Čačiću i dr. Josipu Hatu. Posebnu zahvalu na bezuvjetnoj podršci, strpljenju i razumijevanju dugujem svojoj obitelji.

SADRŽAJ

1. UVOD - ISHEMIJSKA BOLEST SRCA	1
1.1. Anatomija koronarnog stabla	2
1.2. Etiologija ishemijske bolesti srca	3
1.3. Ateroskleroza	4
1.3.1. Razvoj aterosklerotskog plaka – aterogeneza	4
1.3.2. Evolucija aterosklerotskog plaka (ateroma)	5
1.3.3. Nestabilni ateromi	6
1.4. Patofiziologija koronarne bolesti	7
1.5. Čimbenici rizika za razvoj ateroskleroze i koronarne bolesti	8
1.5.1. Dislipidemija	9
1.5.2. Arterijska hipertenzija	11
1.5.3. Pušenje cigareta	12
1.5.4. Šećerna bolest	13
1.5.5. Životna dob	14
1.5.6. Muški spol	14
1.5.7. Naslijeđe (obiteljska anamneza)	15
1.5.8. Pretilost i nedostatak fizičke aktivnosti	15
1.5.9. Ostali čimbenici rizika	16
1.6. Kliničke manifestacije koronarne bolesti	16
1.6.1. Anginozna bol	17
2. „PROCAM SCORE“ – DESETGODIŠNJI RIZIK OD AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA I/ILI NAGLE SRČANE SMRTI	19
2.1. Dizajn i odrednice PROCAM studije	20

2.2. PROCAM bodovni sustav („PROCAM score“)	21
2.3. Stratifikacija rizika	25
3. MSCT KORONAROGRAFIJA	26
3.1. Prednosti i ograničenja MSCT koronarografije	26
3.2. Doza zračenja	28
3.3. Priprema bolesnika za pretragu	28
3.4. „Calcium scoring“ i CT angiografija koronarnih arterija	29
3.5. Klinička primjena i kontraindikacije	30
4. HIPOTEZA	32
5. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	33
5.1. Opći cilj	33
5.2. Specifični ciljevi	33
6. METODE ISTRAŽIVANJA	34
6.1. Bolesnici	34
6.2. Plan rada	34
6.3. PROCAM risk score	35
6.4. MSCT koronarografija	36
6.5. Statističke metode	36
7. REZULTATI	38
8. RASPRAVA	68
9. ZAKLJUČCI	82
10. SAŽETAK	84
11. SUMMARY	86
12. POPIS LITERATURE	88
13. ŽIVOTOPIS	106

POPIS KRATICA

ACC	Američko kardiološko društvo (engl. <i>American College of Cardiology</i>)
ACE	angiotenzin konvertirajući enzim (engl. <i>angiotensin-converting enzyme</i>)
ACS	akutni koronarni sindrom (engl. <i>acute coronary syndrome</i>)
AIM	akutni infarkt miokarda
AP	angina pektoris
BMI	indeks tjelesne mase (engl. <i>body mass index</i>)
CABG	aortokoronarno premoštenje (engl. <i>coronary artery bypass graft</i>)
CAD	koronarna bolest (engl. <i>coronary artery disease</i>)
CHF	kongestivno zatajenje srca (engl. <i>congestive heart failure</i>)
CI	interval pouzdanosti (engl. <i>confidence interval</i>)
CS	količina koronarnih kalcifikata (engl. <i>calcium score</i>)
CT	kompjuterizirana tomografija (engl. <i>computed tomography</i>)
CT CS	CT calcium scoring (pretraga za određivanje količine koronarnih kalcifikata)
CTA	CT angiografija
CVI	moždani udar (engl. <i>cerebrovascular insult</i>)
DF	Diamond-Forrester bodovni sustav
DLP	doza zračenja (engl. <i>dose length product</i>)
DOR	dijagnostički omjer vjerojatnosti (engl. <i>diagnostic odds ratio</i>)
EBCT	engl. <i>electron-beam computed tomography</i>
ED	efektivna doza zračenja (engl. <i>effective dose</i>)
EKG	elektrokardiogram
ESC	Europsko kardiološko društvo (engl. <i>European Society of Cardiology</i>)
FGF	fibroblastni čimbenik rasta (engl. <i>fibroblast growth factor</i>)
FRS	Framinghamski bodovni sustav (engl. <i>Framingham risk score</i>)
GUK	koncentracija glukoze u krvi
HDL	lipoprotein velike gustoće (engl. <i>high-density lipoprotein</i>)
HF	zatajenje srca (engl. <i>heart failure</i>)

HMG-CoA	3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A
hsCRP	visokosenzitivni C-reaktivni protein (engl. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i>)
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
IL-1	interleukin-1
IM	infarkt miokarda
IVUS	intravaskularni ultrazvuk (engl. <i>intravascular ultrasound</i>)
LAD	lijeva silazna koronarna arterija (engl. <i>left anterior descending</i>)
LCx	cirkumfleksna koronarna arterija (engl. <i>left circumflex</i>)
LDL	lipoprotein male gustoće (engl. <i>low-density lipoprotein</i>)
LM	deblo lijeve koronarne arterije (engl. <i>left main</i>)
M	muški spol
MDCT	engl. <i>multidetector computed tomography</i>
MSCT	engl. <i>multislice computed tomography</i>
NSTEMI	infarkt miokarda bez ST-elevacije (engl. <i>non-ST-elevation myocardial infarction</i>)
PAD	bolest perifernih arterija (engl. <i>peripheral artery disease</i>)
PCI	perkutana koronarna intervencija (engl. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
PDA	stražnja silazna arterija (engl. <i>posterior descending artery</i>) - dio koronarnog stabla
PDGF	čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (engl. <i>platelet-derived growth factor</i>)
PROCAM	bodovni sustav (engl. <i>Prospective Cardiovascular Münster</i>)
RCA	desna koronarna arterija (engl. <i>right coronary artery</i>)
RH	Republika Hrvatska
ROC	engl. <i>receiver operating characteristic</i>
RR	arterijski tlak; relativni rizik
SCORE	bodovni sustav (engl. <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>)
STEMI	infarkt miokarda sa ST-elevacijom (engl. <i>ST-elevation myocardial infarction</i>)
TGF- β	transformirajući čimbenik rasta beta (engl. <i>transforming growth factor beta</i>)
TIA	tranzitorna ishemijska ataka (engl. <i>transient ischemic attack</i>)
TNF- α	čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. <i>tumor necrosis factor alpha</i>)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organization</i>)
Ž	ženski spol

UVOD – ISHEMIJSKA BOLEST SRCA

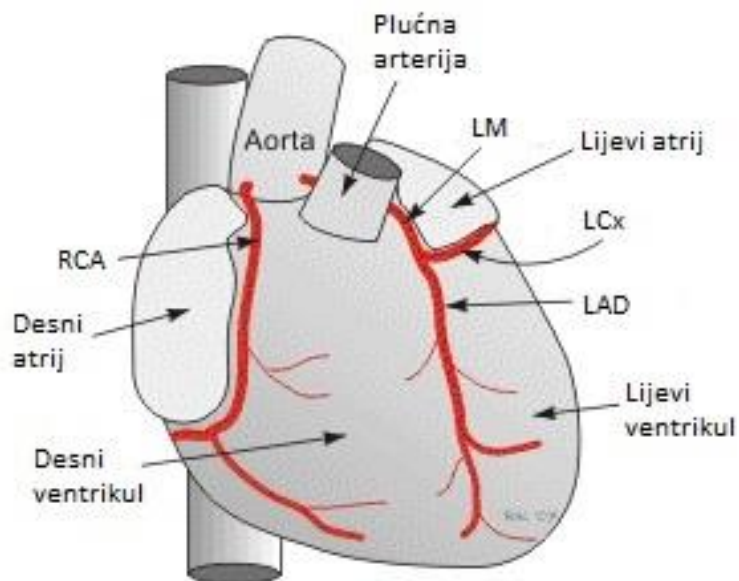
Ishemijska bolest srca vodeći je uzrok smrtnosti i invaliditeta odrasle populacije u razvijenim zemljama te stoga predstavlja izniman javnozdravstveni problem. Na temelju procjena WHO tijekom 2012. godine u svijetu je 17,5 milijuna ljudi umrlo od kardiovaskularnih bolesti (čak 31% ukupnog broja umrlih). Od toga je oko 7,3 milijuna ljudi preminulo od ishemijske bolesti srca (oko 13% ukupnog broja umrlih) (1). Prema podacima HZJZ i Državnog zavoda za statistiku RH u 2014. godini ukupno 24.112 osoba (oko 47,4%) je umrlo od bolesti kardiovaskularnog sustava, koje i dalje predstavljaju prvi uzrok smrtnosti u Hrvatskoj (stopa smrtnosti 568,9/100.000 stanovnika). Najviše osoba umrlo je od posljedica ishemijske bolesti srca (ukupno 10.831, tj. 21,3%) (2).

Prema definiciji, ishemijska bolest srca je skup kliničkih sindroma nastalih kao posljedica ishemije miokarda uslijed promjena epikardnih koronarnih arterija i neravnomjernosti između potrebe miokarda za kisikom i opskrbe miokarda kisikom. Budući da su najčešći uzrok ishemije aterosklerotske promjene koronarnih arterija, koronarna bolest (engl. *coronary artery disease*) podrazumijeva ishemijsku bolest srca u užem smislu. Kliničke manifestacije koronarne bolesti su slijedeće:

- nijema ishemija
- stabilna angina pectoris
- nestabilna angina pectoris
- akutni infarkt miokarda (STEMI, NSTEMI)
- zatajenje srca
- nagla srčana smrt.

1.1. Anatomija koronarnog stabla

Koronarno stablo sastoji se od lijeve i desne koronarne arterije te njihovih ogranaka smještenih duž površine srca (tzv. epikardne koronarne arterije), koji pružaju manje arteriole u miokard osiguravajući mu opskrbu kisikom i hranjivim tvarima. Koronarne arterije polaze iz lijevog i desnog koronarnog sinusa u korijenu aorte. Deblo lijeve koronarne arterije (engl. *left main coronary artery* - LM) izlazi iznad lijevog koronarnog kuspisa te se blizu polazišta ubrzo dijeli na lijevu prednju silaznu arteriju (engl. *left anterior descending* - LAD) i cirkumfleksnu koronarnu arteriju (engl. *left circumflex* - LCx ili ACx) (*Slika 1.1.*). Između LAD i LCx u nekih osoba polazi i intermedijarna grana (ramus intermedius). LAD uglavnom prati smjer prednje interventrikulske brazde i može se nastaviti preko srčanog apeksa. Opskrbna područja LAD su prednji dio septuma, proksimalni dio provodnog sustava te slobodna prednja stijenka lijevog ventrikula. Promjerom lumena manja cirkumfleksna arterija opskrbljuje slobodnu lateralnu stijenku lijevog ventrikula te u oko 40% ljudi SA-čvor. Međutim, u anatomske varijanti tzv. „lijeve dominacije“ (10-15% ljudi) LCx je veća i nastavlja se duž stražnje atrioventrikulske brazde te opskrbljuje AV-čvor, stražnju stijenku miokarda i daje ogranak PDA (engl. *posterior descending artery*) za opskrbu donje srčane stijenke (3). U većem dijelu populacije najčešće se nalazi varijanta „desne dominacije“ te desna koronarna arterija (engl. *right coronary artery* - RCA), prelazeći straga preko atrioventrikulske brazde i desne strane srca, opskrbljuje sinusni čvor (u 55% ljudi), desni ventrikul, ali i AV-čvor te putem ogranka PDA donju stijenku miokarda.



Slika 1.1. Prikaz koronarnog stabla

1.2. Etiologija ishemijske bolesti srca

Najčešći uzrok ishemijske bolesti srca su aterosklerotske promjene koronarnih arterija te se kao sinonim često koristi i termin koronarna bolest. U mlađim dobnim skupinama bolesnika ishemijska bolest može biti uzrokovana kongenitalnim anomalijama koronarnih arterija. U starijoj dobi mogu se javiti i sustavni vaskulitisi, a koronarne arterije najčešće su zahvaćene u sklopu bolesti vezivnog tkiva. Kompromitiranost koronarnog ušća može nastati uslijed disekcije uzlaznog dijela aorte te kao posljedica aortitisa (Reiterov sindrom, Takayasuova bolest) (4). Nadalje, embolije koronarnih arterija kod bolesnika s fibrilacijom atrija ili infektivnim endokarditisom, ali i spazam morfološki uredne (zdrave) koronarne arterije, također mogu dovesti do ishemijske bolesti miokarda. Od ostalih uzroka potrebno je istaknuti nereguliranu arterijsku hipertenziju, aortnu stenozu i hipertrofijsku kardiomiopatiju, koje su najčešći nekoronarni uzroci ishemijske bolesti srca.

1.3. Ateroskleroza

Ateroskleroza je upalno fibroproliferativno oštećenje arterija, u kojem sudjeluju endotelne stanice i glatke mišićne stanice krvožilne stijenke, ali i monociti, limfociti, trombociti.

Pokretač aterosklerotskog procesa jest oštećenje ili promjena funkcije endotelnih stanica, što može biti posljedica kemijskog čimbenika (hiperkolesterolemija, pušenje) ili mehaničkog utjecaja (hipertenzija) (5). Mehanički čimbenici dovode do nastanka ateroskleroze na mjestima vrtložnog strujanja krvi, kao što su pregibna mjesta i račvišta arterija. Stoga se stenozе arterijske cirkulacije, koje su nastale kao posljedica uznapredovale ateroskleroze, većinom javljaju na početnim dijelovima koronarnih arterija, npr. u proksimalnom dijelu LAD, kao i na mjestu bifurkacije karotide ili u proksimalnom dijelu renalnih arterija. Ateroskleroza je sistemski proces koji zahvaća arterijsku cirkulaciju različitih organskih sustava te može imati višestruke kliničke manifestacije (nagla srčana smrt, infarkt miokarda, angina pectoris, moždani udar, TIA, intermitentne klaudikacije, gangrena udova, mezenterijska ishemija).

1.3.1. Razvoj aterosklerotskog plaka - aterogeneza

Rani razvojni stadij ateroskleroze su tzv. „masne pruge“, nakupine makrofaga koji obiluju lipidima (pjenušave stanice). Ove početne promjene su reverzibilne pa „masne pruge“ mogu nestati ukoliko se obnovi funkcija i integritet endotela. Ako se oštećenje endotela ponavlja ili se trajno nastavi izlaganje čimbenicima koji uzrokuju aktivaciju endotelnih stanica (npr. trajno povišena razina LDL), početna aterosklerotska promjena se s vremenom povećava. Tome procesu doprinosi apoptoza pojedinih pjenušavih stanica, iz kojih pritom izlaze citokini i faktori rasta koji potiču migraciju i

proliferaciju glatkih mišićnih stanica te proizvodnju ekstracelularnog matriksa (5, 6). Pod utjecajem citokina (npr. IL-1, TNF- α) nastaje lokalna proizvodnja čimbenika rasta (PDGF, FGF, TGF- β itd.), koji zajedno s lipoproteinima (ponajprije s LDL-om) i hormonima (inzulin) uzrokuju migraciju glatkih mišićnih stanica iz tunice medije, njihovu proliferaciju na mjestu oštećenja endotela u području tunice intime te potiču sintezu kolagena, elastina i proteoglikana. Umnožene glatke mišićne stanice i proizvedeni izvanstanični matriks u obliku fibrozne kape prekrivaju kašastu lipidnu jezgru nastajućeg ateroma, tj. aterosklerotskog plaka.

Osim lokalnih čimbenika rasta, u evoluciji plaka sudjeluju i faktori koji doprinose koagulaciji i trombozi (aterotromboza). Na mjestima mikroskopskih oštećenja integriteta endotela nastaju mikrotrombi bogati aktiviranim trombocitima. Oni oslobađaju brojne faktore koji potiču fibrozni odgovor (PDGF, TGF- β). Mnoštvo arterijskih muralnih mikrotromba podliježe lokalnoj fibrinolizi i resorpciji uz obnovu integriteta endotela, bez posljedičnih kliničkih manifestacija (7). Međutim, oni mogu uzrokovati progresiju aterosklerotskog plaka poticanjem glatkih mišićnih stanica na odlaganje izvanstaničnog matriksa. Nastala aterosklerozna nakupina može s vremenom kalcificirati te arterijska stijenka može postati iznimno krhka i sklona egzulceraciji.

1.3.2. Evolucija aterosklerotskog plaka (ateroma)

Napredovanjem aterosklerotskog procesa aterom se povećava i širi ponajprije ekstraluminalno, tj. u stijenku krvne žile i prema van, te ne uzrokuje značajna suženja arterijskog lumena, ali dovodi do povećanja promjera zahvaćene arterije (tzv. pozitivna remodelacija arterije) (8, 9). Rastući aterom ne utječe na širinu lumena arterije, sve

dok ne dosegne oko 40% područja omeđenog laminom elastikom internom (8). Budući da tijekom dugotrajnog razdoblja rasta ateroma u početku nema značajnih stenoza arterija, aterom u toj fazi razvoja ne ograničava krvožilni protok i tkivnu perfuziju. Daljnjim napretkom ateroskleroze i povećanjem veličine aterosklerotskog plaka nastaju značajna suženja lumena, koja izazivaju smanjenje perfuzije tkiva i organskih sustava. Tada dolazi do pojave kliničkih manifestacija stabilne angine pektoris. Ponekad niti potpuna okluzija ateromom u koronarnoj cirkulaciji ne izaziva nužno srčani infarkt, budući da opetovane epizode ishemije i hipoksije potiču razvoj kolaterala u miokardu (7).

Prema današnjim saznanjima, većinu akutnih koronarnih incidenata (AIM i nestabilne AP) uzrokuju mali nestabilni aterosklerotski plakovi, koji ne uzrokuju hemodinamski značajna suženja lumena (10-13). Takve lezije se klasičnom koronarografijom često ne mogu uočiti ili se njihova važnost potcijeni, jer se zbog pozitivne remodelacije odlikuju tek rubnim neravninama lumena na klasičnim koronarogramima i ne zadovoljavaju kriterije hemodinamske značajnosti. Upravo nestabilnost ovih plakova vodi ka nastanku infarkta miokarda, koji je u čak jedne trećine pacijenata prva klinička manifestacija ateroskleroze koronarnih arterija (7, 14).

1.3.3. Nestabilni ateromi

Nestabilni aterosklerotski plakovi sastoje se od lipida s mnoštvom makrofaga, koji obiluju lipidima, i upalnih stanica smještenih uz same rubove ateroma. Imaju tanku vezivnu kapu koja je, zbog smanjene otpornosti na mehaničke čimbenike, podložna puknuću. Međutim, vodeći uzrok pucanja kape nestabilnih plakova su kovinoproteaze (npr. kolagenaze, elastaze), koje izlučuju makrofazi pod utjecajem medijatora iz

upalnih stanica (10, 15). Ovi enzimi uzrokuju razgradnju oskudne vezivne kape nestabilnog plaka, posebice uz sam rub ateroma. Pucanjem vezivne kape nastupa prodor krvi iz lumena u aterom te, u kontaktu s izrazito trombogenim lipidima jezgre plaka i makrofazima, nastaje tromb koji vodi povećanju ateroma ili opstrukciji arterije. Neokluzivni tromb uzrokuje nestabilnu anginu pektoris, a okluzivni tromb dovodi do akutnog infarkta miokarda.

1.4. Patofiziologija koronarne bolesti

Ishemija miokarda posljedica je nesrazmjera između potrebe miokarda za kisikom i njegove opskrbe kisikom putem koronarne cirkulacije. Normalna koronarna cirkulacija ima određenu vazodilatacijsku rezervu, kojom može osigurati povećanje protoka i dovoljnu opskrbu miokarda kisikom prilikom tjelesnih aktivnosti ili psihičkog stresa. Aterosklerotski promijenjene koronarne arterije, zbog disfunkcije endotela i smanjene proizvodnje dušikovog oksida, već u ranijim razvojnim stadijima bolesti gube svoju vazodilatacijsku rezervu i sposobnost adekvatnog povećanja koronarnog protoka u slučaju pojačane potrebe miokarda za kisikom (4, 16). S napredovanjem aterogeneze nastaju hemodinamski značajna suženja koronarnih arterija, što uzrokuje smanjenje koronarnog protoka već u mirovanju, a u naporu zbog nemogućnosti porasta protoka nastaje ishemija.

Aterosklerotski plak osnova je nastanka suženja koronarnih arterija. U slučaju povećane potrebe miokarda za kisikom stabilni aterosklerotski plakovi sa suženjem lumena koronarne arterije $\geq 50\%$ mogu dovesti do ishemije miokarda (fiksna stenoza). Ako je suženje stabilnim plakom $<50\%$, nastanku ishemije (zbog smanjene opskrbe kisikom) može doprinijeti spazam izazvan disfunkcijom endotela u susjednim „zdravim“

segmentima arterije (dinamička stenoza) (16). Kod nestabilnog aterosklerotskog plaka, prilikom ruptуре vezivne kape ateroskleroza napreduje u aterotrombozu. Tada se zbog stvaranja tromba na rupturiranom plaku povećava stupanj stenozе i smanjuje se opskrba miokarda kisikom. Ovo pogoršanje može biti prolaznog karaktera ukoliko u nastavku nastupa spontana liza tromba. Međutim, ako se tromb organizira, tada nastaje stabilni aterosklerotski plak s trajnim povećanjem stupnja suženja lumena (17). Osim povećanja stupnja stenozе na mjestu rupturiranog plaka, formirani tromb može uzrokovati i potpunu okluziju.

1.5. Čimbenici rizika za razvoj ateroskleroze i koronarne bolesti

Na temelju eksperimentalnih dokaza te rezultata brojnih populacijskih studija definirani su klasični rizični čimbenici za razvoj ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti. Od populacijskih opservacijskih studija potrebno je istaknuti Framinghamsku studiju, koja je doprinijela utvrđivanju povezanosti hiperkolesterolemije, hipertenzije te ostalih čimbenika s pojavom kardiovaskularnog rizika (18).

Čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti, koji su proizašli iz takvih populacijskih opservacijskih studija, mogu se svrstati u dvije skupine: promjenjivi i nepromjenjivi (*Tablica 1.1.*). Promjenjivi čimbenici rizika su oni na koje možemo utjecati promjenom životnog stila ili farmakoterapijom (19). U nepromjenjive čimbenike rizika ubrajaju se dob, spol i naslijeđe. Istodobni utjecaj više rizičnih čimbenika posebice ubrzava razvoj ateroskleroze i nastanak njenih kliničkih manifestacija.

U *Tablici 1.1.* prikazani su glavni čimbenici rizika za nastanak ateroskleroze i koronarne bolesti.

Tablica 1.1. Čimbenici rizika za razvoj ateroskleroze i koronarne bolesti.

Promjenjivi čimbenici rizika	Nepromjenjivi čimbenici rizika
Dislipidemija	Životna dob (M ≥ 45 god., Ž ≥ 55 god.)
Arterijska hipertenzija	Muški spol
Šećerna bolest	Naslijeđe CAD u bliskog muškog srodnika <55 god. CAD u bliskog ženskog srodnika <65 god.
Pušenje	
Pretilost	
Tjelesna neaktivnost	
Novi čimbenici rizika: hsCRP, homocistein, protrombotski faktori	

M – muški spol; Ž – ženski spol; CAD – koronarna bolest (engl. *coronary artery disease*)

1.5.1. Dislipidemija

Na temelju rezultata brojnih istraživanja, utvrđena je čvrsta povezanost promjene koncentracije plazmatskih lipoproteina i poremećaja metabolizma lipida s nastankom ateroskleroze te razvojem i prognozom koronarne bolesti (18-26). Povećanoj učestalosti i intenzitetu ateroskleroze pogoduju povišene koncentracije kolesterola u krvi, posebice LDL kolesterola, te snižena razina HDL kolesterola.

LDL kolesterol ima jednu od ključnih uloga u razvoju aterosklerotskih promjena. Uslijed povećane koncentracije LDL kolesterola dolazi do njegova nakupljanja u subendotelnom prostoru, gdje pod utjecajem lipoperoksidaze endotelnih stanica i slobodnih radikala kisika nastaje oksidirani LDL, koji ima kemotaktički učinak na stanice monocitno-makrofagnog sustava te potiče migraciju monocita u subendotelni prostor i njihovu diferencijaciju u makrofage (27). Osim toga, oksidirani LDL ima još i:

- citotoksično djelovanje, čime doprinosi oštećenju endotela

- imunogeno djelovanje, kojim je vjerojatno potaknuto pristizanje limfocita T u aterosklerotske promjene.

Za razliku od normalnog LDL-a, koji u stanice ulazi posredovanjem LDL-receptora, mehanizam ulaska oksidiranog LDL-a u makrofage odvija se putem membranskih receptora-čistača. Ovakvi receptori nemaju mogućnost regulacijskog sniženja te nastupa nakupljanje oksidiranog LDL-a u makrofazima, koji se pretvore u pjenušave stanice. Nadalje, oksidirani LDL uzrokuje aktivaciju makrofaga te oni pod njegovim utjecajem stvaraju brojne citokine i faktore rasta (PDGF, IL-1, TNF- α , TGF- β itd.), koji doprinose proliferaciji glatkih mišićnih stanica (27). S druge strane, HDL zaustavlja učinak LDL-a na migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih stanica, ali djeluje i kao „čistač“ krvnih žila vežući na sebe kolesterol iz aterosklerotskih nakupina i staničnih membrana raspadnutih stanica (tzv. reverzni transport kolesterola). Ovim putem uklonjeni kolesterol doprema se u jetru posredovanjem HDL-a te podliježe procesu razgradnje sterola i ekskreciji u obliku žučnih kiselina, što podupire antiaterogeni učinak HDL-a.

Prema smjernicama National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel III (ATP III), preporučuje se kontrola kompletnog lipidnog statusa u odrasloj populaciji iznad 20 godina starosti. Pritom je potrebno odrediti ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol i trigliceride svakih 5 godina (20).

Brojni znanstveni dokazi ukazuju na učinkovitost agresivnog liječenja dislipidemije i podupiru primjenu farmakoterapije uz nefarmakološke mjere poput poticanja fizičke aktivnosti i dijetne prehrane. Upotreba statina, koji djeluju kao inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaze, doprinosi sniženju koncentracije LDL kolesterola i stabilizaciji aterosklerotskih plakova te smanjuje incidenciju akutnih koronarnih događaja. Novija skupina lijekova (npr. ezetimib), koji također uzrokuju

sniženje koncentracije LDL kolesterola, smanjuje apsorpciju kolesterola u tankom crijevu, djelujući na njegov transportni sustav u enterocitima.

Statini su veoma učinkoviti u sniženju koncentracije LDL kolesterola i značajno smanjuju učestalost velikih kardiovaskularnih događaja (22-25). Međutim, unatoč rastućoj primjeni statina u svakodnevnoj kliničkoj praksi, rezultati kliničkih studija ukazuju na postojanje rezidualnog kardiovaskularnog rizika nakon agresivne korekcije razine LDL kolesterola statinima. Nerijetko se u kliničkoj praksi susreću bolesnici s akutnim koronarnim sindromom, kojima je razina LDL kolesterola unutar ili ispod ciljnih vrijednosti. Stoga se sve više pažnje pridaje korekciji sniženog HDL kolesterola i visokih vrijednosti triglicerida, koji doprinose rezidualnom riziku.

1.5.2. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija je, uz dislipidemiju, jedan od glavnih čimbenika kardiovaskularnog rizika (*Tablica 1.1.*). Hipertenzija djeluje na razvoj ateroskleroze mehaničkim oštećenjem endotelnih stanica zbog pojačanog i vrtložnog strujanja krvi na pregibnim mjestima i račvištima arterija, gdje struja krvi neposredno udara o krvožilnu stijenku. Na ovim mjestima su aterosklerotske promjene najizraženije i najranije se razvijaju. U trenutku postavljanja dijagnoze hipertenzije više od 60% bolesnika već ima razvijene aterosklerotske promjene.

Kod bolesnika s hipertenzijom osobito je povećana učestalost kliničkih manifestacija ateroskleroze, prije svega infarkta miokarda i moždanog udara, ali i stopa kardiovaskularnog mortaliteta (19, 28, 29). Procjenjuje se da više od 50% pacijenata koji su doživjeli infarkt miokarda i čak dvije trećine pacijenata s preboljelim apoplektičkim inzultom boluje od arterijske hipertenzije (5). Ona je jedan od

najraširenijih snažnih čimbenika rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti te povećava rizik od nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda za oko 2-3 puta (30). Često je udružena s dislipidemijom, inzulinskom rezistencijom, intolerancijom glukoze i pretilošću, a rjeđe je izolirani čimbenik rizika (manje od 20% slučajeva). Pridruženi metabolički poremećaji značajno doprinose dodatnom povećanju kardiovaskularnog rizika. Dokazan je i utjecaj graničnih vrijednosti tlaka te stadija I arterijske hipertenzije na porast incidencije kardiovaskularnih događaja (uključujući mortalitet) (28). Smatra se da već i liječenje blage hipertenzije doprinosi smanjenju ukupnog mortaliteta do 20%.

1.5.3. Pušenje cigareta

Pušenje cigareta jedan je od vodećih čimbenika rizika za nastanak ateroskleroze i ishemijske bolesti srca, a ujedno je i najznačajniji rizični čimbenik za razvoj bolesti perifernih arterija. Kemijske tvari iz duhanskog dima uzrokuju kemijsko oštećenje endotelnih stanica i promjenu njihove funkcije, tj. aktivaciju endotelnih stanica, čime započinje proces aterogeneze. Pušenje također povećava količinu fibrinogena u krvi te utječe na povećanje viskoznosti, ali potiče i agregaciju trombocita te formiranje tromba. Nadalje, pušenje dovodi do sniženja koncentracije zaštitnog HDL kolesterola, što pogoduje napredovanju aterosklerotskog procesa.

Incidencija infarkta miokarda je 3-6 puta veća u pušača koji puše 20 i više cigareta dnevno, u usporedbi s onima koji nikad nisu bili pušači (31, 32). Rizik za razvoj koronarne bolesti proporcionalno je razmjeran broju dnevno popušanih cigareta i duljini pušačkog staža (32). Nakon prekida pušenja rizik se značajno smanjuje unutar 2-3 godine te čak do 10 godina ostaje nešto veći od rizika kod nepušača. Budući da je

pušenje promjenjivi čimbenik rizika, prestanak pušenja je jedna od glavnih nefarmakoloških mjera za prevenciju razvoja kardiovaskularnih bolesti i smanjenje prerane smrtnosti. Prema literaturi, ovaj način prevencije veoma je učinkovit i u smanjenju smrtnosti (za oko 36%) nakon infarkta miokarda (33).

1.5.4. Šećerna bolest

Povećana učestalost ateroskleroze i uznapredovalost aterosklerotskih promjena povezane su sa šećernom bolešću, osobito u bolesnika s dijabetesom melitusom tipa 2. Već i sama intolerancija glukoze doprinosi većem riziku za razvoj ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti (34, 35). Vodeći uzroci smrtnosti u dijabetičara su upravo kardiovaskularne bolesti - infarkt miokarda i ishemijski moždani udar. Smrtnost od kardiovaskularnih bolesti u dijabetičara je 2-5 puta veća u usporedbi s populacijom koja nema dijabetes (16).

Mnogostruki su razlozi za razvoj i napredovanje ateroskleroze te nastanak koronarne bolesti kod dijabetičara. Zbog hiperglikemije je oštećen mehanizam obnove endotela i umnažanja endotelnih stanica, a LDL čestice su neenzimski glikozilirane i podložnije fagocitozi te ih makrofazi brže i intenzivnije fagocitiraju, potičući proces aterogeneze. Osim toga, pojačana je agregacija trombocita zbog neenzimske glikozilacije kolagena, smanjene proizvodnje prostaciklina u krvožilnoj stijenci i povećane proizvodnje tromboksana u trombocitima (5). Hiperinzulinemija, koja je posljedica rezistencije perifernih tkiva na inzulin, potiče migraciju glatkih mišićnih stanica i njihovu proliferaciju na mjestu oštećenja endotela, što osigurava jedan od temelja za razvoj ateroskleroze. Tome procesu svakako pogoduje i „aterogena dislipidemija“, tj. poremećaj lipidnog profila uslijed inzulinske rezistencije (24, 36-38). Često je razina LDL kolesterola u

dijabetičara unutar prosječnih vrijednosti, tj. kvantitativno uredna. Međutim, kvaliteta LDL čestica je promijenjena te su one manje, gušće i time više aterogene. Ostala obilježja aterogene dislipidemije su snižena razina HDL kolesterola i povišena razina triglicerida. Prema rezultatima intervencijskih studija, dislipidemija i hipertenzija u dijabetičara se moraju agresivnije liječiti zbog izrazito povećanog kardiovaskularnog rizika (39-41). Stoga se preporučuje rano uvođenje statina u standardnu terapiju, neovisno o početnoj serumskoj koncentraciji lipida, te dodavanje ACE inhibitora ili inhibitora angiotenzinskih receptora zbog njihovog renoprotektivnog učinka.

1.5.5. Životna dob

Rastuća životna dob predstavlja jedan od temeljnih čimbenika rizika za razvoj ateroskleroze i koronarne bolesti (*Tablica 1.1.*). Ateroskleroza je dinamičan proces koji nastaje tijekom dugotrajnog vremenskog razdoblja. Visoka starosna dob doprinosi dugoročnom izlaganju aterogenim rizičnim čimbenicima i time razvoju aterosklerotskog procesa.

1.5.6. Muški spol

Na temelju višestrukih epidemioloških istraživanja utvrđen je povećan rizik za razvoj aterosklerotskih promjena uz veću prevalenciju koronarne bolesti i veću stopu smrtnosti u muškog spola (42-44). Zbog zaštitnog djelovanja estrogena, koji povećavaju koncentraciju HDL-a, smanjuju razinu i oksidaciju LDL čestica te razinu fibrinogena i homocisteina, ateroskleroza koronarnih i perifernih krvnih žila se kod žena razvija desetak godina kasnije nego kod muškaraca (5, 45). Nakon menopauze razvoj

kardiovaskularnog rizika u žena se ubrzava te on nije značajno manji od rizika u muškaraca iste dobi.

1.5.7. Naslijeđe (obiteljska anamneza)

Pozitivna obiteljska anamneza koronarne bolesti važan je čimbenik rizika za razvoj ateroskleroze koronarnih arterija. Ukoliko je netko od bliskih članova obitelji (muškarci <55 god., žene <65 god.) preminuo od posljedica srčane bolesti ili ima dokazanu koronarnu bolest, povećan je kardiovaskularni rizik za pojedinca (46, 47). Tome riziku doprinose i pojava hiperlipoproteinemije, hipertenzije, poremećaja zgrušavanja i šećerne bolesti u obitelji, ali i obiteljski obrasci ponašanja te pridržavanje nezdravih navika i običaja poput pušenja, nedostatka tjelesne aktivnosti te neumjerenog konzumiranja prehrambenih proizvoda.

1.5.8. Pretilost i nedostatak fizičke aktivnosti

Pretilost centralnog ili abdominalnog tipa je čimbenik kardiovaskularnog rizika, koji je često udružen s hipertenzijom, dijabetesom i dislipidemijom, osobito sa sniženom razinom HDL-a. Osim toga, nedostatak fizičke aktivnosti predstavlja jedan od bitnih rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Redovita tjelesna aktivnost značajno smanjuje incidenciju koronarne bolesti i infarkta miokarda (48-50). Ona utječe na smanjenje tlaka i regulaciju tjelesne težine, poboljšava toleranciju glukoze, ali doprinosi i povećanju koncentracije HDL-a te sniženju razine triglicerida.

1.5.9. Ostali čimbenici rizika

Od ostalih čimbenika kardiovaskularnog rizika u literaturi se spominju fibrinogen, hsCRP, homocistein.

Povišena razina *fibrinogena* povećava viskoznost krvi i agregaciju trombocita, a kao reaktant akutne faze fibrinogen doprinosi i upalnoj komponenti aterogeneze.

Serumska koncentracija *hsCRP* također je jedan od odraza upalnog zbivanja tijekom aterosklerotskog procesa i razvoja koronarnih događaja. Na temelju meta analize više od 20 opservacijskih studija uočena je povezanost povećane razine CRP-a s pojavom koronarne bolesti (51). Naime, incidencija koronarne bolesti kod osoba s višim razinama CRP-a veća je u oba spola, u različitim etničkim skupinama (51-55). Međutim, unatoč rezultatima proizašlim iz više populacijskih studija, neposredna uzročno-posljedična veza između razina CRP-a i koronarne bolesti još nije dokazana (56-58). Utvrđeno je da uvođenje farmakoterapije (statini, antihipertenzivi) i primjena preventivnih nefarmakoloških mjera, kao što su tjelesna aktivnost, prestanak pušenja i smanjenje tjelesne težine, utječu na sniženje razine CRP-a (59, 60).

Homocistein djeluje na promjenu funkcije endotelnih stanica, ima trombogeno djelovanje te potiče oksidaciju LDL-a. Zbog ovih aterogenih učinaka homocisteinemija značajno povećava rizik od infarkta miokarda.

1.6. Kliničke manifestacije koronarne bolesti

Budući da je razvoj ateroskleroze dugotrajan tijekom niza godina ili desetljeća, postoji asimptomatski vremenski period koji prethodi pojavi kliničkih simptoma. Oni mogu biti kroničnog tijeka poput stabilne angine pektoris ili se očituju kao akutna klinička

zbivanja (npr. infarkt miokarda ili nagla srčana smrt), koja također mogu biti prva manifestacija aterosklerotske bolesti koronarnih arterija. Međutim, većina atheroma ne uzrokuje pojavu kliničkih simptoma te postoje brojni asimptomatski pacijenti s generaliziranom aterosklerozom. Širok raspon kliničkih manifestacija, od sasvim asimptomatske ateroskleroze do infarkta miokarda i smrtnog ishoda, posljedica je razlika u evoluciji aterosklerotskog plaka i razvoja komplikacija.

1.6.1. Anginozna bol

Anginozna bol specifična je po svojoj lokalizaciji, karakteru, trajanju i ovisnosti o fizičkom naporu te drugim provocirajućim čimbenicima. Može se javiti u širokom području od epigastrija do donje čeljusti, između lopatica i duž ruke do razine prstiju, a najčešće je lokalizirana retrosternalno. Karakter boli bolesnici uobičajeno opisuju kao pritisak, težinu, stezanje, a ponekad i kao nelagodu ili žarenje. Osjećaj nedostatka zraka, ali i druge manje specifične tegobe poput slabosti, nesvjestice, mučnine i zamora mogu biti njeni prateći simptomi. Izolirana pojava kratkoće daha može biti i jedini simptom koronarne bolesti (tzv. ekvivalent angine). Tegobe traju po nekoliko minuta, ali najčešće ne duže od 10 minuta, a bol kraćeg trajanja mjerljiva u sekundama nije ishemijskog podrijetla. Prema kliničkim smjernicama Europskog kardiološkog društva tipična anginozna bol je specifične kvalitete i trajanja te može biti potaknuta fizičkim naporom, emocionalnim stresom, obilnim obrokom hrane ili izlaganjem hladnoći (*Tablica 1.2.*). Završetkom izlaganja naporu i uz primjenu sublingvalnog ili bukalnog nitrata ubrzo dolazi do nestanka tipičnih anginoznih tegoba (16).

Atipična angina najčešće po karakteru i lokalizaciji boli nalikuje tipičnoj anginoznoj boli te popušta na primjenu nitrata, ali nije povezana s provocirajućim čimbenicima. Takva

atipična anginozna bol često počinje u mirovanju i u početku je niskog intenziteta, koji se postupno pojačava te najjači intenzitet boli traje oko 15 min, a potom se smanjuje. Ove tegobe mogu biti posljedica vazospazma koronarnih arterija. Međutim, atipična angina može se očitovati i kao anginozna bol iste kvalitete i lokalizacije, koja je potaknuta naporom i javlja se s vremenskom odgodom nakon napora te slabo reagira na primjenu nitrata (mikrovaskularna angina) (61).

Nespecifična bol u prsima ili nekardijalna prekordijalna bol je sasvim drukčije kvalitete i trajanja, može biti prisutna satima i danima. Ona ne popušta nakon upotrebe nitrata, a može biti provocirana palpacijom prsnog koša.

Tablica 1.2. Klinička podjela boli u prsima prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (16)

Tipična angina	Zadovoljava sva 3 slijedeća kriterija: <i>1. retrosternalna bol specifične kvalitete i trajanja</i> <i>2. potaknuta fizičkim naporom ili emocionalnim stresom</i> <i>3. nestaje u mirovanju ili nakon upotrebe nitrata</i>
Atipična angina	Zadovoljava 2 od 3 kriterija
Nespecifična bol u prsima (nekardijalna bol)	Zadovoljava 1 od 3 kriterija ili ne zadovoljava nijedan od kriterija

„PROCAM SCORE“ – DESETGODIŠNJI RIZIK OD AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA I/ILI NAGLE SRČANE SMRTI

Pojedinačni rizični faktor, kao što je ukupni kolesterol ili vrijednost sistoličkog tlaka, ima malu snagu u predviđanju razvoja velikih kardiovaskularnih događaja poput infarkta miokarda ili ishemijskog moždanog udara. Stoga se na temelju populacijskih studija i analize višestrukih rizičnih čimbenika za kardiovaskularne bolesti razvijaju algoritmi i bodovni sustavi za izračun i procjenu kardiovaskularnog rizika.

U dosadašnjoj literaturi postoji nekoliko algoritama, tj. mjernih instrumenata za procjenu rizika od koronarne bolesti, koji se oslanjaju na tradicionalne rizične čimbenike (dob, spol, dijabetes, hipertenzija, pušenje itd.). Daleko najčešće je u istraživanjima upotrebljavan Framingham „risk score“, koji je utemeljen na proučavanju američke populacije (18, 43). U europskoj populaciji postoje ESC SCORE te PROCAM „risk score“, koji također uzimaju u obzir tradicionalne čimbenike rizika za koronarnu bolest, uz diskretne razlike (62-64). Naime, PROCAM „risk score“ za procjenu rizika zahtijeva i kompletni lipidni status (LDL, HDL, trigliceride), dok je za ESC SCORE dovoljna tek razina ukupnog kolesterola. U posljednjem desetljeću objavljeno je više znanstvenih publikacija, koje ukazuju na rezidualni kardiovaskularni rizik nakon korekcije LDL kolesterola statinima te ističu nužnost medikamentne korekcije kompletnog lipidnog statusa (povećanje vrijednosti HDL i redukcija triglicerida) s ciljem smanjenja ostatnog rizika, posebice u dijabetičara u kojih se često registrira aterogena dislipidemija, koja je prisutna i u bolesnika s metaboličkim sindromom (24, 36-38). S obzirom na ulogu HDL-a i triglicerida u ostatnom kardiovaskularnom riziku te činjenicu da se istraživanje vrši u europskoj populaciji, u ovom istraživanju smo se odlučili za

primjenu „PROCAM score-a“ kao mjernog instrumenta za procjenu rizika od koronarne bolesti.

Algoritam za izračun „PROCAM score-a“, tj. za procjenu „PROCAM“ desetgodišnjeg rizika od razvoja velikih koronarnih događaja (infarkta miokarda i nagle srčane smrti), nastao je na temelju podataka iz prospektivne studije proizašle iz praćenja populacije muškaraca i žena zaposlenih na području sjeverozapadne Njemačke („*Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study*“) (63, 64). Osim bodovnog sustava za procjenu koronarnog rizika, na temelju podataka iz ove studije razvijen je i zaseban bodovni sustav za procjenu rizika od cerebrovaskularnog infarkta. Drugi bodovni sustavi proizašli iz ostalih populacijskih studija (Framingham, ESC SCORE) oblikovani su za procjenu ukupnog kardiovaskularnog rizika (skupni rizik od koronarne bolesti i ishemijskog moždanog udara).

2.1. Dizajn i odrednice PROCAM studije

Uključivanje sudionika u PROCAM studiju započeto je 1978. godine i završeno 1995. godine. U tom vremenskom razdoblju uključeno je ukupno 26.975 zaposlenika/ca iz 52 radne organizacije (18.460 muškaraca i 8.515 žena). U trenutku pridruživanja studijskoj populaciji, sudionici su bili različite starosne dobi, u rasponu od 20 do 78 godina. Prikupljeni su anamnestički podaci koristeći standardizirane upitnike, izmjereni su krvni tlak i određene antropometrijske mjere. Svakom sudioniku uzet je uzorak krvi za analizu laboratorijskih parametara te snimljen EKG zapis u mirovanju.

Sudjelovanje u studiji bilo je dobrovoljnog karaktera i uključeno je oko 60% svih zaposlenika. Pojedinci s pozitivnom anamnezom angine pektoris, preboljelim infarktom miokarda ili moždanim udarom nisu uključivani u studijsku populaciju.

Duljina razdoblja kliničkog praćenja za razvoj koronarnog rizika iznosi od 23 dana do 27 godina (srednja vrijednost 11,7 god., medijan 9,4 god.). Podaci o morbiditetu i mortalitetu tijekom praćenja prikupljeni su iz medicinske dokumentacije. Pritom su kao konačni ishodi definirani tzv. veliki koronarni događaji (engl. *major coronary event*).

Veliki koronarni događaj podrazumijeva:

1. nastup nagle srčane smrti ili
2. infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili
3. infarkt miokarda sa smrtnim ishodom.

Tijekom prosječnog razdoblja praćenja od 12 ± 6 godina zabilježeno je ukupno 511 velikih koronarnih događaja (462 u muškaraca, 49 u žena). Na temelju podataka dobivenih praćenjem studijske populacije, upotrebom Weibullove funkcije razvijen je algoritam za procjenu desetgodišnjeg koronarnog rizika te su oblikovane bodovne tablice za primjenu u kliničkoj praksi.

2.2. PROCAM bodovni sustav („PROCAM score“)

PROCAM bodovni sustav sastoji se od tablica, iz kojih se u nekoliko koraka može odrediti desetgodišnji rizik razvoja velikih koronarnih događaja. Sustav bodovanja uključuje slijedeće rizične čimbenike za razvoj koronarne bolesti:

1. LDL kolesterol (mg/dL ili mmol/L) *0-20 bodova*
2. HDL kolesterol (mg/dL ili mmol/L) *0-11 bodova*
3. trigliceridi (mg/dL ili mmol/L) *0-4 boda*
4. sistolički tlak (mmHg) *0-8 bodova*

5. dijabetes melitus ili intolerancija glukoze 0-11 bodova
6. pušenje 0-12 bodova
7. obiteljska anamneza koronarne bolesti 0-5 bodova

Vrijednostima svakog od navedenih čimbenika rizika dodijeljen je određeni broj bodova, koji se zbrajaju prema bodovnoj tablici (*Tablica 2.1.*). Ukupni zbroj bodova potrebno je zatim uvrstiti u dobnu tablicu za odgovarajući spol (tablicu za muški spol ili tablicu za ženski spol), iz koje se očitava desetgodišnji rizik od velikih koronarnih događaja izražen u obliku postotka (*Tablica 2.2.-2.3.*).

Tablica 2.1. Bodovna tablica za izračun PROCAM rizika

LDL kolesterol (mg/dL)		HDL kolesterol (mg/dL)		Sistolički tlak (mmHg)		Pušenje	
≤ 100	0	≤ 35	11	< 110	0	Ne	0
101–105	1	36–37	10	110–119	1	Da	12
106–110	2	38–39	9	120–129	2		
111–115	3	40–41	8	130–139	3		
116–120	4	42–43	7	140–149	4		
121–125	5	44–45	6	150–159	5		
126–130	6	46–47	5	160–169	6		
131–135	7	48–49	4	170–179	7		
136–140	8	50–51	3	≥ 180	8		
141–145	9	52–53	2				
146–150	10	54–55	1				
151–155	11	> 55	0	Dijabetes melitus ili intolerancija glukoze (GUK ≥ 120 mg/dL)		Obiteljska anamneza	
156–160	12						Negativna
161–165	13					Pozitivna	5
166–170	14	Trigliceridi (mg/dL)		Ne	0		
171–175	15			Da (M)	9		
176–180	16	< 100	0	Da (Ž)	11		
181–185	17	100–149	2				
186–190	18	150–199	3				
191–195	19	≥ 200	4				
≥ 196	20						

M – muški spol; Ž – ženski spol

Tablica 2.2. Dobna bodovna tablica za procjenu desetgodišnjeg rizika od velikih koronarnih događaja u muškaraca.

Dob (god.)	10-godišnji rizik od velikih koronarnih događaja u muškaraca				
	0-4%	5-9%	10-19%	20-29%	= 30%
20-24	≤ 71				
25	< 66	= 67			
26	< 63	64-71			
27	< 60	61-69	= 70		
28	< 57	58-67	= 68		
29	< 55	56-64	= 65		
30	< 53	54-62	= 63		
31	< 51	52-60	61-62	= 63	
32	< 49	50-58	59-67	= 68	
33	< 47	48-56	57-65	= 66	
34	< 45	46-54	55-63	64-69	= 70
35	< 43	44-52	53-62	63-67	= 68
36	< 41	42-51	52-60	61-66	= 67
37	< 40	41-49	50-58	59-64	= 65
38	< 38	39-48	49-57	58-63	= 64
39	< 37	38-46	47-55	56-61	= 62
40	< 35	36-45	46-54	55-60	= 61
41	< 34	35-43	44-53	54-58	= 59
42	< 33	34-42	43-51	52-57	= 58
43	< 31	32-41	42-50	51-56	= 57
44	< 30	31-39	40-49	50-55	= 56
45	< 29	30-38	39-48	49-53	= 54
46	< 28	29-37	38-46	47-52	= 53
47	< 27	28-36	37-45	46-51	= 52
48	< 26	27-35	36-44	45-50	= 51
49	< 25	26-34	35-43	44-49	= 50
50	< 23	24-33	34-42	43-48	= 49
51	< 23	24-32	33-41	42-47	= 48
52	< 22	23-31	32-40	41-46	= 47
53	< 21	22-30	31-39	40-45	= 46
54	< 20	21-29	30-38	39-44	= 45
55	< 19	20-28	29-37	38-43	= 44
56	< 18	19-27	28-37	38-42	= 43
57	< 17	18-26	27-36	37-41	= 42
58	< 16	17-26	27-35	36-41	= 42
59	< 15	16-25	26-34	35-40	= 41
60	< 15	16-24	25-33	34-39	= 40
61	< 14	15-23	24-33	34-38	= 39
62	< 13	14-22	23-32	33-38	= 39
63	< 12	13-22	23-31	32-37	= 38
64	< 12	13-21	22-30	31-36	= 37
65	< 11	12-20	21-30	31-35	= 36
66	< 10	11-20	21-29	30-35	= 36
67	< 10	11-19	20-28	29-34	= 35
68	< 9	10-18	19-28	29-33	= 34
69	< 8	9-17	18-27	28-33	= 34
70	< 8	9-17	18-26	27-32	= 33
71	< 7	8-16	17-26	27-31	= 32
72	< 6	7-16	17-25	26-31	= 32
73	< 6	7-15	16-24	25-30	= 31
74	< 5	6-14	15-24	25-29	= 30
75	< 4	5-14	15-23	24-29	= 30

Tablica 2.3. Dobna bodovna tablica za procjenu desetgodišnjeg rizika od velikih koronarnih događaja u žena.

Dob (god.)	10-godišnji rizik od velikih koronarnih događaja u žena				
	0-4%	5-9%	10-19%	20-29%	= 30%
20-33	≤ 71				
34	< 69	= 70			
35	< 66	= 67			
36	< 64	= 65			
37	< 62	63-70	71		
38	< 59	60-68	= 69		
39	< 57	58-66	= 67		
40	< 55	56-64	= 65		
41	< 53	54-62	= 63		
42	< 51	52-60	61-69	= 70	
43	< 49	50-58	59-67	= 68	
44	< 48	49-56	57-65	= 66	
45	< 46	47-55	56-64	65-69	= 70
46	< 44	45-53	54-62	63-69	= 68
47	< 43	44-51	52-60	61-66	= 67
48	< 41	42-50	51-59	60-64	= 65
49	< 39	40-48	49-57	58-62	= 63
50	< 38	39-47	48-56	57-61	= 62
51	< 36	37-45	46-54	55-60	= 61
52	< 35	36-44	45-53	54-58	= 59
53	< 34	35-42	43-51	52-57	= 58
54	< 32	33-41	42-50	51-55	= 56
55	< 31	32-40	41-49	50-54	= 55
56	< 30	31-39	40-47	48-53	= 54
57	< 28	29-37	38-46	47-51	= 52
58	< 27	28-36	37-45	46-50	= 51
59	< 26	27-35	36-44	45-49	= 50
60	< 25	26-34	35-42	43-48	= 49
61	< 24	25-32	33-41	42-47	= 48
62	< 23	24-31	32-40	41-46	= 47
63	< 21	22-30	31-39	40-45	= 46
64	< 20	21-29	30-38	39-43	= 44
65	< 19	20-28	29-37	38-42	= 43
66	< 18	19-27	28-36	37-41	= 42
67	< 17	18-26	27-35	36-40	= 41
68	< 16	17-25	26-34	35-39	= 40
69	< 15	16-24	25-33	34-38	= 39
70	< 14	15-23	24-32	33-37	= 38
71	< 13	14-22	23-31	32-36	= 37
72	< 12	13-21	22-30	31-35	= 36
73	< 12	13-20	21-29	30-35	= 36
74	< 11	12-19	20-28	29-34	= 35
75	< 10	11-19	20-27	28-33	= 34

Za izračun PROCAM desetgodišnjeg koronarnog rizika dostupni su i elektronički kalkulatori, koji zbog korištenja kontinuiranih varijabli daju nešto precizniju procjenu rizika od tabličnog sustava (Slika 2.1.). Međutim, jednostavan tablični sustav daje točne i pouzdane rezultate za kliničku primjenu u svakodnevnoj praksi.

The screenshot shows a web browser window displaying the PROCAM Risk Scores interactive calculator. The browser title is "International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease - PROCAM Risk Scores - Intera - Windows Internet Explorer". The address bar shows the URL "http://www.chd-taskforce.de/procam_interactive.html".

The calculator interface is divided into two tabs: "PROCAM Quick Check" and "PROCAM Health Check". The "PROCAM Quick Check" tab is active, showing a form with the following fields and values:

- Units: mmol/l
- Age (20-75 years): 50
- Gender: Male Female
- Known diabetes mellitus or fasting blood glucose levels ≥ 6.66 mmol/l: No Yes ? [More](#)
- Current nicotine consumption: No Yes
- Positive family anamnesis: No Yes ? [More](#)
- Systolic blood pressure (100-225 mmHg): 150
- LDL-Cholesterol (1.9-6.5 mmol/l): 4.9
- HDL-Cholesterol (0.6-1.9 mmol/l): 0.7
- Triglycerides (0.6-4.6 mmol/l): 2.1

Buttons for "Calculate MI risk" and "Reset" are located at the bottom of the form.

On the right side of the calculator, the result is displayed: "MI Risk: 41.21%*". Below this is a gauge showing the risk level. A note states: "* 4.92-fold increased compared to the risk of an average person at the same age (8.38% in 10 years)."

At the bottom of the calculator, there is a copyright notice: "© 2010 International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease" and links for "Disclaimer", "Imprint", and "Contact".

Slika 2.1. Elektronički interaktivni kalkulator za izračun PROCAM desetgodišnjeg koronarnog rizika (dostupno na poveznici http://www.chd-taskforce.com/procam_interactive.html)

2.3. Stratifikacija rizika

Svi ranije navedeni mjerni instrumenti za procjenu kardiovaskularnog rizika, uključujući PROCAM bodovni sustav, omogućuju svrstavanje bolesnika u rizične skupine:

1. niski rizik (desetgodišnji koronarni rizik <10%);
2. srednji ili intermedijarni rizik (desetgodišnji koronarni rizik 10%-20%);
3. visoki rizik (desetgodišnji koronarni rizik >20%).

Rezultati pojedinih studija ukazuju na činjenicu da veliki broj bolesnika sa sumnjom na koronarnu bolest pripada upravo skupini srednjeg rizika (65). Međutim, rizične skupine bolesnika izrazito su heterogene te su u kliničkoj praksi nužni restratifikacija bolesnika i utvrđivanje „post-test“ kardiovaskularnog (koronarnog) rizika upotrebom neinvazivnih pretraga (ergometrija, scintigrafija miokarda, u novije vrijeme MSCT koronarografija, CT CS).

MSCT KORONAROGRAFIJA

U posljednjem desetljeću kompjuterizirana tomografija je zauzela jednu od ključnih uloga u dijagnostici kardiovaskularnih bolesti. U samim počecima tehnološkog razvoja primjena CT uređaja u svrhu prikaza kardiovaskularnog sustava bila je ograničena slabom vremenskom rezolucijom, tj. dugotrajnim vremenskim periodom koji je bio potreban za dobivanje jednog slikovnog zapisa. Budući da je srce organ koji je u stalnom pokretu tijekom različitih faza srčanog ciklusa, učestalo su se javljali artefakti pomaka tijekom produljenog vremena dobivanja slike. Razvojem naprednijih CT uređaja (EBCT uređaj, 64-slojni MDCT uređaj) postignuto je značajno skraćanje vremena dobivanja slikovnog zapisa (tj. akvizicije slike), a pomoću istovremenog monitoriranja EKG-a postupak snimanja je usklađen sa srčanim ciklusom (66).

3.1. Prednosti i ograničenja MSCT koronarografije

S napretkom tehnologije i usavršavanjem karakteristika CT uređaja (bolja prostorna i vremenska rezolucija) kompjuterizirana tomografija je doživjela zamah u kliničkoj primjeni na području kardiologije. Unazad nekoliko godina MSCT koronarografija se nalazi u žarištu kliničkog interesa zbog pružanja mogućnosti pouzdane analize patomorfoloških promjena koronarnog stabla (67, 68). Do sada je objavljeno više studija iz različitih kliničkih centara, u kojima su u bolesnika visokog rizika za koronarnu bolest morfološki nalazi MSCT koronarografije uspoređeni s nalazom konvencionalne koronarografije. Rezultati ovih istraživanja ukazuju na visoku senzitivnost i specifičnost pretrage u dijagnostici opstruktivne koronarne bolesti (67-72). Osim toga, MSCT koronarografija ima i visoku negativnu prediktivnu vrijednost (95%–97%) te je njome

moguće sa sigurnošću isključiti koronarnu bolest u slučaju normalnog nalaza (67, 68). Za razliku od konvencionalne koronarografije, koja trenutno predstavlja zlatni standard u dijagnostici koronarne bolesti, MSCT koronarografija je neinvazivna pretraga i izvodi se u vanbolničkim uvjetima. Zbog invazivnosti pretrage konvencionalna koronarografija u određenog broja bolesnika (oko 1,3 %) nosi rizik od lokalnih (hematom na mjestu punkcije, pseudoaneurizma), ali i ozbiljnijih općih komplikacija s mogućim smrtnim ishodom (disekcija koronarnih arterija, aritmije, infarkt) (73). Bitna prednost konvencionalne koronarografije jest mogućnost perkutane koronarne intervencije u slučaju uočenih značajnih suženja lumena koronarnih arterija s nepovoljnim hemodinamskim učinkom. Međutim, uzevši u obzir stupnjevit razvoj ateroskleroze, uz naglasak na pozitivnu remodelaciju arterija i važnost nestabilnih plakova u etiologiji akutnih koronarnih događaja, dio klinički značajnih lezija može „promaknuti“ konvencionalnoj koronarografiji. MSCT koronarografija osim prikaza lumena koronarnih arterija omogućuje i prikaz njihovih stijenki, s prisutnim različitim evolucijskim stadijima aterosklerotskog plaka, te na temelju razlike u intenzitetu signala razaznaje meke i kalcificirane plakove. Osim toga, ona daje uvid u morfologiju okolnih anatomskih struktura.

U dosadašnjoj kliničkoj praksi uvidjelo se da postoje i određena ograničenja MSCT koronarografije u analizi morfoloških promjena u bolesnika s visokim vrijednostima CS, gdje visok intenzitet signala kalcifikata onemogućuje kvalitetnu analizu (67, 68, 74). Osim u bolesnika s visokom vrijednošću CS, ograničenja analize MSCT koronarograma nalaze se i u bolesnika s ugrađenim intravaskularnim stentovima, budući da metalna strana tijela također stvaraju artefakte slike. Nadalje, u bolesnika s fibrilacijom atrijske komore zbog promjenjivosti frekvencije nije moguća zadovoljavajuća analiza (67, 68, 74).

3.2. Doza zračenja

Uz navedena tehnička ograničenja analize, u dosadašnjoj literaturi se kao jedan od nedostataka pretrage ističe izlaganje bolesnika ionizirajućem zračenju, uz bojazan od povećanog rizika malignog oboljenja (67, 68). Do sada je objavljeno više studija u kojima je analizirana doza zračenja za vrijeme pretrage. Prema dostupnim rezultatima navedenih istraživanja, efektivna doza zračenja se procjenjuje na prosječno 9-14 mSv, ovisno o tome uključuje li pretraga i određivanje CS (75-80). Prema nekim studijama efektivna doza zračenja pri snimanju 64-slojnim MDCT uređajima iznosi i do 22 mSv. Međutim, važno je istaknuti i razvoj algoritama za smanjenje doze zračenja, koji su do sada već ušli u rutinsku upotrebu (EKG modulacija doze, smanjenje napona cijevi sa 120 kV na 100 kV, „automatic exposure control“) (76, 78). Grupa autora izvijestila je o smanjenju doze zračenja za 37% upotrebom EKG modulacije doze, koja podrazumijeva smanjenje doze u sistoli, u kojoj rekonstrukcija slika nije od posebnog interesa, budući da je kvaliteta slike bolja u dijastoli (78). Nadalje, ista istraživačka skupina je utvrdila smanjenje doze zračenja za 53-64% pri smanjenju napona na 100 kV, uz izvjesno smanjenje kvalitete slike.

3.3. Priprema bolesnika za pretragu

Prilikom izvođenja same pretrage, bolesnika je potrebno pripremiti za MSCT koronarografiju premedikacijom koja uključuje:

- beta-blokator (ako je početna frekvencija >65/min)
- nitroglicerina.

Intravenska ili peroralna primjena beta-blokatora u svrhu kontrole srčane frekvencije osigurava dulje trajanje diastoličkog prozora minimalnog srčanog gibanja. Najčešće se u kliničkoj praksi koristi metoprolol, ukoliko nema kontraindikacije za davanje beta-blokatora (CHF, astma, aortna stenoza, AV blok) (81, 82). Postizanje optimalne frekvencije oko 60/min značajno utječe na poboljšanje kvalitete dobivenog slikovnog zapisa i olakšava morfološku analizu, posebice pri analizi koronarnog stabla (66). Sublingvalna primjena malih doza nitroglicerina uzrokuje vazodilataciju i time omogućuje bolju vizualizaciju koronarnih arterija i bolju prostornu rezoluciju. Tijekom pripreme bolesnika postavljaju se i tri EKG elektrode u svrhu monitoriranja EKG-a za vrijeme pretrage te kako bi se omogućila sinkronizacija slikovnih zapisa s EKG signalom.

3.4. „Calcium scoring“ i CT angiografija koronarnih arterija

MSCT dijagnostika aterosklerotske bolesti koronarnih arterija sastoji se od dva dijela, a to su:

- CT „calcium scoring“ (CT CS)
- CT angiografija (CTA).

Uvodni dio pretrage „calcium scoring“ sastoji se od snimanja nativnih tomografskih slojeva visoke rezolucije, kojim se utvrđuje prisutnost i opseg kalcifikata koronarnih arterija. Izvodi se bez kontrastnog sredstva. CT CS ima visoku senzitivnost za detekciju i kvantifikaciju koronarnih kalcifikata. Kalcificirani plak definiran je kao područje intenziteta većeg od 130 HU. Za brojčanu procjenu ukupne količine kalcija (engl. *calcium score* - CS) u koronarnom stablu najčešće se upotrebljava algoritam izračuna po Agatstonu (83).

Nakon određivanja CS slijedi intravenska aplikacija jednog kontrastnog sredstva i snimanje koronarograma (CTA). Najčešće se za venski pristup koristi antekubitalna vena, a za pretragu je potrebno oko 100-150 ml kontrasta koji se daje putem injekcijske pumpe brzinom protoka oko 4-6 ml/s (66, 80). Za razliku od CT CS, kojim se prikazuju samo kalcificirani aterosklerotski plakovi, CTA omogućuje prikaz kalcificiranih i nekalcificiranih aterosklerotskih promjena, kao i njihovo slikovno razlikovanje (84, 85). Ove kontrastne snimke prikazuju istodobno lumen i stijenku koronarnih arterija. Stoga CTA, kao i IVUS, može dokazati prisutnost aterosklerotskih plakova i u segmentima bez signifikantnih stenoza lumena, uslijed ekspanzivne (pozitivne) remodelacije arterija. Prema rezultatima studija u kojima su rađene usporedbe morfoloških nalaza nekalcificiranih plakova (CTA, IVUS), meki plak definiran je intenzitetom manjim od 50 HU (66, 84-87). Pri procjeni stenotskih promjena koronarnih arterija upotrebom CTA, stenozna koja uzrokuje suženje lumena $\geq 50\%$ prema literaturi se smatra opstruktivnom, tj. značajnom stenozom.

3.5. Klinička primjena i kontraindikacije

Na temelju dosadašnjih kliničkih iskustava, osim za procjenu stupnja stenozne „nativnih“ koronarnih arterija, MSCT koronarografija se može koristiti za dokaz prohodnosti aortokoronarnih bypass-graftova, ali i za indirektnu procjenu prohodnosti ili okluzije intrakoronarnih stentova, iako je određivanje stupnja in-stent restenozne otežano artefaktima metalnog stranog tijela. Kod prikaza venskih bypass-graftova, upotrebom CTA može se odrediti i stupanj stenozne, budući da je njihov lumen većeg promjera. Osim toga, CTA je korisna pretraga u dijagnostici anomalija koronarnih arterija, kao i njihovih aneurizmatičkih proširenja te miokardnog „bridginga“.

Kontraindikacije za MSCT koronarografiju su slijedeće:

- alergija na jodno kontrastno sredstvo
- trudnoća
- renalna insuficijencija
- fibrilacija atrijska
- ostale relativne kontraindikacije (hipertireoza, kongestivno zatajenje srca, anamneza tromboembolijskih incidenata, multipli mijelom).

4.

HIPOTEZA

Uzevši u obzir izvjesne prednosti MSCT koronarografije, uključujući neinvazivnost pretrage te ranije spomenutu pouzdanost u utvrđivanju ili isključenju koronarne bolesti, ali i njezine nedostatke poput rizika izlaganja ionizirajućem zračenju, potrebno je razjasniti koje skupine bolesnika će od pretrage imati najveću dobit. U skupini bolesnika niskog kardiovaskularnog rizika treba posebno imati na umu činjenicu o štetnosti ionizirajućeg zračenja i ispitati opravdanost pretrage.

Hipoteza ovog istraživanja glasi: Primjena MSCT koronarografije klinički je opravdana u bolesnika s intermedijarnim desetgodišnjim rizikom od akutnog infarkta miokarda ili nagle srčane smrti (PROCAM rizik 10-20%).

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

5.1. Opći cilj

Utvrđiti kliničku opravdanost primjene MSCT koronarografije u pojedinim rizičnim skupinama bolesnika sa sumnjom na koronarnu bolest (simptomatski bolesnici)

5.2. Specifični ciljevi

1. odrediti graničnu vrijednost (“cut-off”) PROCAM “risk score-a” u odnosu na stupanj MSCT-om utvrđene stenoze (<50% / ≥50%) – za predikciju opstruktivne stenoze
2. utvrditi prevalenciju visokih vrijednosti CS (>400) u pojedinim PROCAM rizičnim skupinama

METODE ISTRAŽIVANJA

6.1. Bolesnici

Bolesnici kojima je postavljena klinička sumnja na koronarnu bolest upućeni su na MSCT koronarografiju iz više različitih kliničkih centara. Navedenu pretragu indicirali su nadležni subspecijalisti kardiolozi iz raznih zdravstvenih ustanova, a financirana je od strane HZZO-a sukladno Zakonu o zdravstvenoj zaštiti. Ovo istraživanje je opservacijskog karaktera te su podaci, koji se u njemu koriste, dobiveni uvidom u medicinsku dokumentaciju bolesnika, koji su podvrgnuti MSCT koronarografiji u razdoblju od 1. siječnja 2009. do 28. ožujka 2011. godine.

Na temelju uvida u medicinsku dokumentaciju iz navedenog vremenskog razdoblja, u istraživanje su retrospektivno uključeni bolesnici s čimbenicima rizika za koronarnu bolest i kliničkim simptomima u smislu tipičnih ili atipičnih anginoznih tegoba i nespecifične boli u prsištu te bolesnici s pozitivnim ili graničnim nalazom prethodno učinjene neinvazivne kardiološke obrade (ergometrije ili scintigrafije miokarda).

U studiju nisu uključeni bolesnici s preboljelim infarktom miokarda, bolesnici koji su ranije podvrgnuti perkutanoj ili kardiokirurškoj revaskularizaciji (PCI ili CABG) te bolesnici kojima je konvencionalnom koronarografijom ranije dokazana koronarna bolest. Nadalje, izuzeti su i bolesnici s fibrilacijom atriya, poznatom alergijom na kontrastno sredstvo ili renalnom insuficijencijom (kreatinin $>120 \mu\text{mol/L}$).

6.2. Plan rada

Analizirani su demografske i antropometrijske karakteristike bolesnika (dob, spol, težina, visina, BMI), simptomi (tipična angina, atipična angina, nespecifična bol u

prsištu) te zastupljenost čimbenika rizika za koronarnu bolest s posebnim osvrtom na vrijednost sistoličkog tlaka, serumske koncentracije lipida (ukupni kolesterol, HDL, LDL, trigliceridi), obiteljsku anamnezu koronarne bolesti, dijabetes i pušenje. U svrhu procjene desetgodišnjeg rizika od infarkta miokarda i nagle srčane smrti korišten je PROCAM bodovni sustav. Na temelju izračuna koji je izvršen prema tablicama PROCAM bodovnog sustava i upotrebom PROCAM elektroničkog kalkulatora, bolesnici su podijeljeni u tri rizične skupine (v. Poglavlje 2):

1. niski rizik (PROCAM rizik <10%)
2. srednji ili intermedijarni rizik (PROCAM rizik 10%-20%)
3. visoki rizik (PROCAM rizik >20%).

Iz dostupnih nalaza MSCT koronarografije analizirani su: stupanj stenozе na pojedinim koronarnim arterijama (0, <50%, ≥50%), vrijednost CS, srčana frekvencija i doza zračenja za vrijeme pretrage (DLP).

Za navedenu pretragu, kao i za sudjelovanje u istraživanju, bolesnici su potpisali odgovarajući informirani pristanak. Za provođenje ovog istraživanja dobivene su suglasnosti Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra "Sestre milosrdnice", kao i dopuštenje nadležnog povjerenstva Poliklinike Medikol.

6.3. PROCAM risk score

Za procjenu rizika od koronarne bolesti upotrebom PROCAM bodovnog sustava (v. Poglavlje 2) nužni su slijedeći podaci: spol, dob, vrijednost LDL kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida, vrijednost sistoličkog tlaka, podatak o pušenju, osobnoj

anamnezi dijabetesa te prisutnosti koronarne bolesti u obitelji. Prema bodovnim tablicama za svakog sudionika studije izračunato je bodovno stanje s obzirom na zastupljenost navedenih čimbenika rizika. Apsolutni broj dobiven zbrajanjem bodova uvršten je u tablice prema dobi i spolu, iz kojih je očitana desetgodišnja rizik od velikih koronarnih događaja, izražen u obliku postotka. Izračun je potvrđen i upotrebom PROCAM elektroničkog kalkulatora.

6.4. MSCT koronarografija

Pretraga je izvršena upotrebom 64-slojnog CT uređaja (Philips Brilliance 64, Philips Healthcare, Nizozemska), nakon pripreme bolesnika koja uključuje primjenu nitroglicerina spreja sublingvalno te beta-blokatora (metoprolol) u slučaju početne srčane frekvencije >65/min. Na početku pretrage određen je stupanj kalcifikacija (engl. *calcium score* - CS) na nativnoj CT snimci. Nakon injekcije jednog kontrastnog sredstva zabilježen je slikovni zapis koronarnog stabla tijekom različitih faza srčanog ciklusa s pratećim EKG zapisom. Nalaze MSCT koronarografije neovisno su analizirala dva stručnjaka (intervencijski kardiolog i radiolog).

6.5. Statističke metode

Temeljem analize snage testa za X^2 test, razlike u učestalostima između tri skupine (PROCAM "risk score": niski, srednji, visoki rizik), pri razini značajnosti $\alpha=0,05$, dogovornom učinku veličine uzorka od 0,3 i minimalnoj snazi testa od 0,80, procijenjeno je kako je u studiju potrebno uključiti barem 108 bolesnika (ukupni broj bolesnika).

Podaci su prikazani tablično i grafički. Napravljena je deskriptivna statistika i analiza normalnosti raspodjele podataka (Smirnov-Kolmogorovljev test) te su, na temelju dobivenih rezultata, primijenjeni odgovarajući neparametrijski statistički testovi i načini prikaza podataka.

Kvantitativni podaci prikazani su kroz raspone, medijane i interkvartilne raspone. Kategorijski podaci prikazani su kroz apsolutne frekvencije i pripadajuće udjele. Razlika u kvantitativnim vrijednostima između pojedinih skupina procijenjena je Mann-Whitney U-testom, odnosno Kruskal-Wallisovim testom za više od tri ispitivane skupine.

Razlika u kategorijskim varijablama između ispitivanih skupina analizirana je X^2 testom. Izračunati su Spearmanovi koeficijenti korelacije između pojedinih kliničkih odrednica (PROCAM rizik i CS).

ROC analizom određeni su osjetljivost, specifičnost te dijagnostički omjer šansi PROCAM rizika (%) i CS u odnosu na prisutnost stenoze $\geq 50\%$. Sposobnost PROCAM rizika i CS za predviđanje opstruktivne koronarne bolesti evaluirana je pomoću ROC krivulje s 95%-tnim intervalima pouzdanosti.

Binarnom logističkom regresijom analizirana je predikcija PROCAM rizičnih skupina za prisutnost stenoze $\geq 50\%$.

Za predviđanje prisutnosti opstruktivne koronarne bolesti određena je prijelomna („cut-off“) vrijednost PROCAM rizika (%) uz najpovoljniji odnos osjetljivosti i specifičnosti (Youdenov indeks).

Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima. U analizi se koristila programska podrška MedCalc za Windows, verzija 15.1 (www.medcalc.org).

REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 166 bolesnika. Gotovo polovica bolesnika (49,4%) bila je starija od 60 godina, a 91 bolesnik (54,8%) bio je ženskog spola. Gledajući raspodjelu PROCAM skupina, najviše bolesnika (61,4%) imalo je nizak desetgodišnji rizik od velikih koronarnih događaja (PROCAM <10%), a 24,1% ih je bilo srednjeg rizika te 14,5% visokog PROCAM rizika. Kalcifikati koronarnih arterija nisu utvrđeni u 54 (33,1%) bolesnika (CS = 0). Vrijednosti CS iznad 400 imala su 22 (13,5%) bolesnika, dok je stenozu $\geq 50\%$ imalo 36 (21,7%) bolesnika (*Tablica 7.1.-7.2.*).

Tablica 7.1. Opisna statistika cjelokupnog uzorka: kategorijske varijable vezane uz dijagnostiku stenozе i PROCAM rizik

		N	%
PROCAM skupine	Niski rizik	102	61,4%
	Srednji rizik	40	24,1%
	Visoki rizik	24	14,5%
CS (skupine)	0	54	33,1%
	1-100	55	33,7%
	101-400	32	19,6%
	>400	22	13,5%
LM	Negativan	155	94,5%
	Pozitivan	9	5,5%
LAD	Bez suženja	110	67,1%
	<50%	33	20,1%
	$\geq 50\%$	21	12,8%
LCx	Bez suženja	144	87,8%
	<50%	7	4,3%
	$\geq 50\%$	13	7,9%
RCA	Bez suženja	127	77,4%
	<50%	22	13,4%
	$\geq 50\%$	15	9,1%
Stenoza $\geq 50\%$	Ne	130	78,3%
	Da	36	21,7%

Tablica 7.2. Opisna statistika cjelokupnog uzorka: opće i kliničke kategorijske varijable

		N	%
Dobne skupine	<50 godina	25	15,1%
	50-59 godina	59	35,5%
	≥60 godina	82	49,4%
Spol	Muški	75	45,2%
	Ženski	91	54,8%
HDL skupine	U referentnim vrijednostima	131	78,9%
	Rizičan	35	21,1%
Kolesterol skupine	U referentnim vrijednostima	48	28,9%
	Rizičan	118	71,1%
LDL skupine	U referentnim vrijednostima	57	34,3%
	Rizičan	109	65,7%
Trigliceridi skupine	U referentnim vrijednostima	94	56,6%
	Rizičan	72	43,4%
Dijabetes melitus	Negativna anamneza	134	80,7%
	Pozitivna anamneza	32	19,3%
Obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti	Negativna anamneza	133	80,1%
	Pozitivna anamneza	33	19,9%
Pušenje	Negativna anamneza	119	71,7%
	Pozitivna anamneza	47	28,3%
Graničan/pozitivan nalaz ergometrije ili scintigrafije	Ne	88	53,0%
	Da	78	47,0%
Nespecifična bol u prsima	Ne	86	51,8%
	Da	80	48,2%
Atipična angina	Ne	154	92,8%
	Da	12	7,2%
Tipična angina	Ne	145	87,3%
	Da	21	12,7%

Tablica 7.3. Opisna statistika cjelokupnog uzorka: kvantitativne opće i kliničke varijable

	N	Aritmetička sredina	SD	Minimum	Maximum	Centile		
						25.	Medijan	75.
Dob	166	60,43	9,71	32,00	83,00	54,00	60,00	68,00
Tjelesna težina	155	81,37	15,03	53,00	130,00	70,00	80,00	92,00
Visina	155	1,69	0,10	1,48	1,90	1,62	1,68	1,77
BMI	155	28,44	3,87	19,13	40,12	26,08	28,35	30,68
Sistolički RR	166	141,87	15,81	100,00	180,00	130,00	140,00	150,00
Dijastolički RR	166	85,60	8,45	60,00	110,00	80,00	85,00	90,00
Kolesterol	166	5,70	1,22	2,80	9,40	4,79	5,65	6,62
HDL	166	1,44	0,34	0,50	2,60	1,20	1,42	1,67
LDL	166	3,49	1,02	1,24	5,50	2,53	3,45	4,34
Trigliceridi	166	1,78	1,18	0,30	11,00	1,02	1,60	2,04
GUK	160	6,02	1,57	0,00	13,30	5,10	5,60	6,47
PROCAM rizik (%)	166	10,59	11,92	0,04	94,99	2,84	7,02	14,45
PROCAM zbroj	166	23,66	10,74	3,00	56,00	17,00	22,50	30,00
Frekvencija (otk./min)	116	66,02	10,46	46,00	115,00	59,00	64,00	71,00
Doza zračenja (mGy*cm)	103	988,33	305,85	681,50	2291,00	799,60	888,20	1004,00
CS	163	180,28	408,09	0,00	2912,56	0,00	20,79	165,10

Medijan (interkvartilni raspon) PROCAM rizika (%) iznosio je 7,02 (2,84-14,45), dok je medijan CS iznosio 20,79 (0,00-165,10) (*Tablica 7.3.*).

Ženski spol je bio značajno stariji ($P=0,012$) te čak 59,3% bolesnica pripada dobnoj skupini ≥ 60 godina (*Tablica 7.4.-7.5.*). Promatrajući kliničke simptome, u žena je značajno češća nespecifična bol u prsima ($P=0,004$), dok je u muškaraca tipična angina značajno češća klinička prezentacija ($P=0,010$).

Tablica 7.4. Razlike raspodjele općih i kliničkih kategorijskih varijabli u odnosu na spol: X^2 test

Razlike raspodjela po spolu		Spol			
		Muški		Ženski	
		N	%	N	%
Dobne skupine*	<50	16	21,3%	9	9,9%
	50-59	31	41,3%	28	30,8%
	≥ 60	28	37,3%	54	59,3%
HDL skupine	U referentnim vrijednostima	57	76,0%	74	81,3%
	Rizičan	18	24,0%	17	18,7%
Kolesterol skupine	U referentnim vrijednostima	25	33,3%	23	25,3%
	Rizičan	50	66,7%	68	74,7%
LDL skupine	U referentnim vrijednostima	29	38,7%	28	30,8%
	Rizičan	46	61,3%	63	69,2%
Trigliceridi skupine	U referentnim vrijednostima	38	50,7%	56	61,5%
	Rizičan	37	49,3%	35	38,5%
Dijabetes melitus	Negativna anamneza	58	77,3%	76	83,5%
	Pozitivna anamneza	17	22,7%	15	16,5%
Obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti	Negativna anamneza	57	76,0%	76	83,5%
	Pozitivna anamneza	18	24,0%	15	16,5%
Pušenje	Negativna anamneza	50	66,7%	69	75,8%
	Pozitivna anamneza	25	33,3%	22	24,2%
Nespecifična bol u prsima*	Ne	48	64,0%	38	41,8%
	Da	27	36,0%	53	58,2%
Atipična angina	Ne	69	92,0%	85	93,4%
	Da	6	8,0%	6	6,6%
Tipična angina*	Ne	60	80,0%	85	93,4%
	Da	15	20,0%	6	6,6%

* $P < 0,05$

** $P < 0,001$

Tablica 7.5. Rezultati X^2 testa iz Tablice 7.4.

Razlike raspodjela po spolu - rezultati X^2 testa		
Dobne skupine	X^2 test	8,897
	df	2
	P	0,012
HDL skupine	X^2 test	0,699
	df	1
	P	0,403
Kolesterol skupine	X^2 test	1,299
	df	1
	P	0,254
LDL skupine	X^2 test	1,137
	df	1
	P	0,286
Trigliceridi skupine	X^2 test	1,979
	df	1
	P	0,160
Dijabetes melitus	X^2 test	1,010
	df	1
	P	0,315
Obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti	X^2 test	1,458
	df	1
	P	0,227
Pušenje	X^2 test	1,699
	df	1
	P	0,192
Nespecifična bol u prsima	X^2 test	8,146
	df	1
	P	0,004
Atipična angina	X^2 test	0,121
	df	1
	P	0,728
Tipična angina	X^2 test	6,687
	df	1
	P	0,010

U muškaraca su značajno češći visoki PROCAM rizik ($P<0,001$) te vrijednosti CS iznad 400 ($P<0,001$), a veća je i učestalost opstruktivnih stenoza koronarnih arterija ($P=0,003$). Oko 23% muškaraca te čak 41,1% žena imalo je CS = 0, što ukazuje da je vrijednost CS = 0 (tj. odsutnost koronarnih kalcifikata) značajno češća u ženskog spola ($P<0,001$) (Tablica 7.6.-7.7.).

Tablica 7.6. Razlike raspodjele kategorijskih varijabli vezanih uz dijagnostiku stenoze i PROCAM rizika u odnosu na spol: χ^2 test

Razlike raspodjela po spolu		Spol			
		Muški		Ženski	
		N	%	N	%
PROCAM skupine**	Niski rizik	34	45,3%	68	74,7%
	Srednji rizik	24	32,0%	16	17,6%
	Visoki rizik	17	22,7%	7	7,7%
CS (skupine)**	0	17	23,3%	37	41,1%
	1-100	22	30,1%	33	36,7%
	101-400	16	21,9%	16	17,8%
	>400	18	24,7%	4	4,4%
LM	Negativan	71	94,7%	84	94,4%
	Pozitivan	4	5,3%	5	5,6%
LAD*	Bez suženja	41	54,7%	69	77,5%
	<50%	17	22,7%	16	18,0%
	≥50%	17	22,7%	4	4,5%
LCx**	Bez suženja	57	76,0%	87	97,8%
	<50%	6	8,0%	1	1,1%
	≥50%	12	16,0%	1	1,1%
RCA	Bez suženja	52	69,3%	75	84,3%
	<50%	14	18,7%	8	9,0%
	≥50%	9	12,0%	6	6,7%
Stenoza ≥50%*	Ne	51	68,0%	79	86,8%
	Da	24	32,0%	12	13,2%

* $P<0,05$

** $P<0,001$

Tablica 7.7. Rezultati X^2 testa iz Tablice 7.6.

Razlike raspodjela po spolu - rezultati X^2 testa		
PROCAM skupine	X^2 test	15,704
	df	2
	P	<0,001
CS (skupine)	X^2 test	16,928
	df	3
	P	<0,001
LM	X^2 test	0,006
	df	1
	P	0,936
LAD	X^2 test	14,113
	df	2
	P	0,001
LCx	X^2 test	18,066
	df	2
	P	<0,001
RCA	X^2 test	5,245
	df	2
	P	0,073
Stenoza $\geq 50\%$	X^2 test	8,568
	df	1
	P	0,003

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u vrijednostima laboratorijskih parametara (lipidogram, GUK) između muškog i ženskog spola. Vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka te BMI se također nisu značajno razlikovale između spolova (*Tablica 7.8.-7.9.*).

Tablica 7.8. Razlike u kvantitativnim kliničkim vrijednostima u odnosu na spol: Mann-Whitney U-test

Spol		N	Minimum	Maximum	Centile		
					25.	Medijan	75.
Dob*	Muški	75	35,00	83,00	51,00	58,00	66,00
	Ženski	91	32,00	79,00	56,00	63,00	69,00
BMI	Muški	71	22,68	40,12	26,30	28,37	31,25
	Ženski	84	19,13	38,10	25,93	28,29	30,47
Sistolički RR	Muški	75	110,00	170,00	130,00	140,00	150,00
	Ženski	91	100,00	180,00	130,00	140,00	150,00
Dijastolički RR	Muški	75	70,00	105,00	80,00	85,00	90,00
	Ženski	91	60,00	110,00	80,00	85,00	90,00
Kolesterol	Muški	75	2,80	8,50	4,70	5,40	6,50
	Ženski	91	3,31	9,40	4,90	5,79	6,70
HDL	Muški	75	0,50	2,24	1,10	1,30	1,55
	Ženski	91	0,78	2,60	1,30	1,49	1,70
LDL	Muški	75	1,30	5,20	2,50	3,57	4,46
	Ženski	91	1,24	5,50	2,57	3,44	4,20
Trigliceridi	Muški	75	0,30	11,00	1,00	1,64	2,20
	Ženski	91	0,56	5,00	1,03	1,45	2,00
GUK	Muški	69	0,00	13,30	5,10	5,60	6,70
	Ženski	91	4,20	10,70	5,10	5,50	6,20
PROCAM rizik (%)**	Muški	75	0,12	94,99	5,00	10,88	19,20
	Ženski	91	0,04	45,20	2,16	5,00	10,10
PROCAM zbroj*	Muški	75	4,00	56,00	17,00	25,00	33,00
	Ženski	91	3,00	51,00	16,00	22,00	29,00
Frekvencija (otk./min)	Muški	52	46,00	94,00	58,25	64,00	69,75
	Ženski	64	50,00	115,00	60,00	65,00	72,00
Doza zračenja (mGy*cm)	Muški	46	681,50	2291,00	816,68	951,45	1011,68
	Ženski	57	724,10	1974,00	792,25	864,50	982,30
CS*	Muški	73	0,00	2299,78	1,64	85,21	364,66
	Ženski	90	0,00	2912,56	0,00	9,26	85,50

*P<0,05

**P<0,001

Tablica 7.9. Rezultati Mann-Whitney U-testa iz Tablice 7.8.

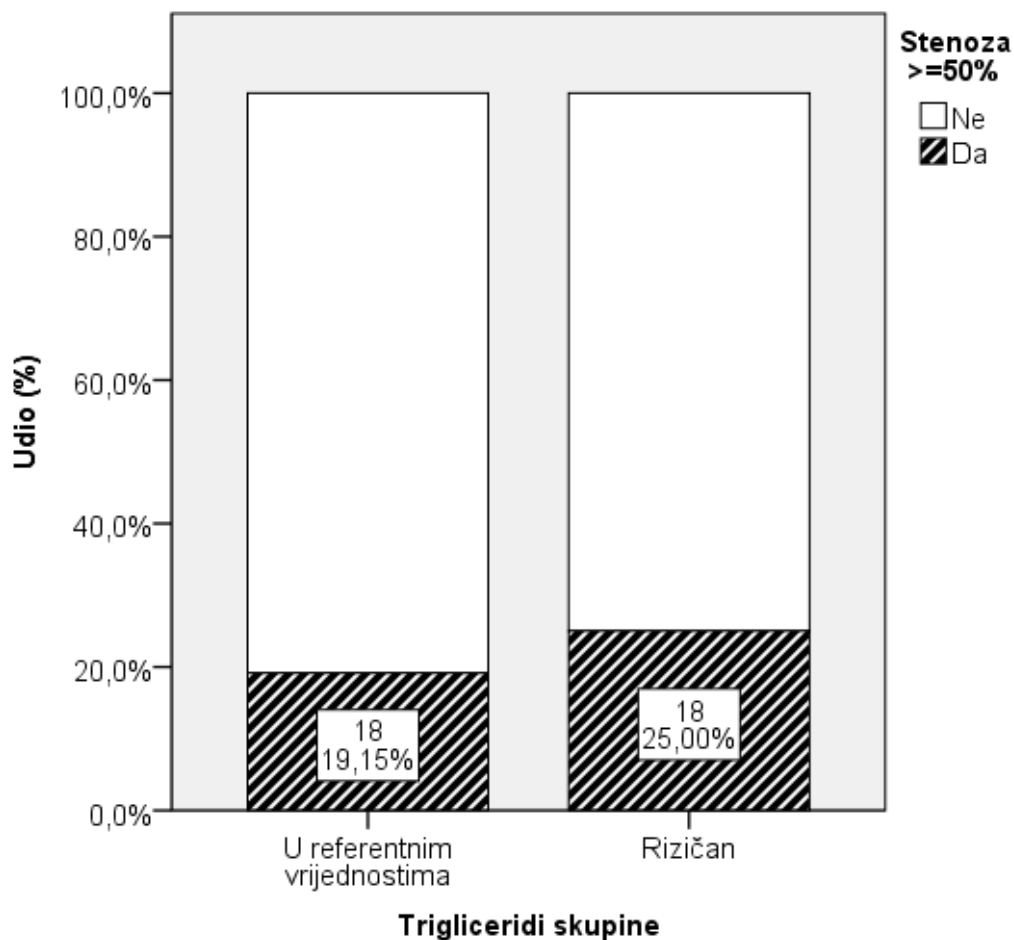
	Mann-Whitney U	Z	P
Dob	2606,000	-2,619	0,009
BMI	2739,000	-0,873	0,383
Sistolički RR	3400,500	-0,039	0,969
Dijastolički RR	3234,000	-0,604	0,546
Kolesterol	3024,000	-1,261	0,207
HDL	2482,500	-3,020	0,003
LDL	3306,500	-0,344	0,731
Trigliceridi	3139,000	-0,888	0,375
GUK	2888,000	-0,867	0,386
PROCAM rizik (%)	2104,000	-4,246	<0,001
PROCAM zbroj	2787,500	-2,029	0,042
Frekvencija (otk./min)	1505,500	-0,881	0,378
Doza zračenja (mGy*cm)	1102,000	-1,386	0,166
CS	2348,500	-3,171	0,002

Promatrajući učestalost stenoza koronarnih arterija u skupinama bolesnika s rizičnim i urednim vrijednostima triglicerida te LDL kolesterola, kod triglicerida nije bilo statistički značajnih razlika, iako je nešto veći udio opstruktivne stenoze (stenoze $\geq 50\%$) zabilježen kod bolesnika koji su imali vrijednosti triglicerida iznad referentnih ($P=0,365$) (Tablica 7.10.-7.11., Slika 7.1.).

Tablica 7.10. Usporedba vrijednosti triglicerida u odnosu na stupanj stenozе koronarnih arterija: X² test

		Trigliceridi skupine			
		U referentnim vrijednostima		Rizičan	
		N	%	N	%
LM	Negativan	88	95,7%	67	93,1%
	Pozitivan	4	4,3%	5	6,9%
LAD	Bez suženja	60	65,2%	50	69,4%
	<50%	20	21,7%	13	18,1%
	≥50%	12	13,0%	9	12,5%
LCx	Bez suženja	84	91,3%	60	83,3%
	<50%	3	3,3%	4	5,6%
	≥50%	5	5,4%	8	11,1%
RCA	Bez suženja	70	76,1%	57	79,2%
	<50%	15	16,3%	7	9,7%
	≥50%	7	7,6%	8	11,1%
Stenoza ≥50%	Ne	76	80,9%	54	75,0%
	Da	18	19,1%	18	25,0%

Trigliceridi skupine - rezultati X ² testa		
LM	X ² test	0,525
	df	1
	P	0,469
LAD	X ² test	0,389
	df	2
	P	0,823
LCx	X ² test	2,432
	df	2
	P	0,296
RCA	X ² test	1,896
	df	2
	P	0,388
Stenoza ≥50%	X ² test	0,822
	df	1
	P	0,365



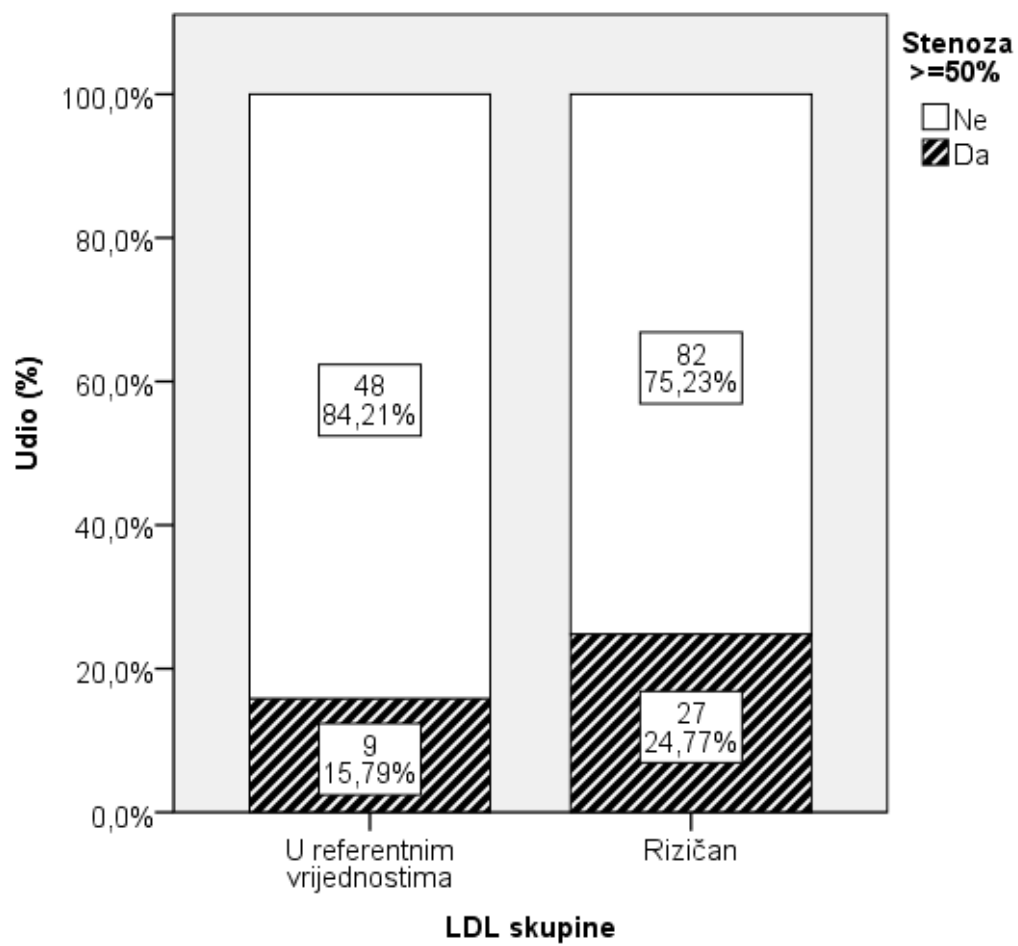
Slika 7.1. Usporedba vrijednosti triglicerida u odnosu na stupanj stenozе koronarnih arterija

Slično je zabilježeno kod bolesnika s urednim i povišenim vrijednostima LDL kolesterola, gdje se razlike u ukupnom broju stenozа $\geq 50\%$ nisu pokazale statistički značajnima ($P=0,182$) (*Tablica 7.11.*, *Slika 7.2.*). Međutim, stenozе RCA su značajnije (tj. većeg stupnja) kod bolesnika koji imaju povišen LDL kolesterol ($P=0,024$).

Tablica 7.11. Usporedba vrijednosti LDL-a u odnosu na stupanj stenoze koronarnih arterija: χ^2 test

		LDL skupine			
		U referentnim vrijednostima		Rizičan	
		N	%	N	%
LM	Negativan	56	98,2%	99	92,5%
	Pozitivan	1	1,8%	8	7,5%
LAD*	Bez suženja	32	56,1%	78	72,9%
	<50%	19	33,3%	14	13,1%
	≥50%	6	10,5%	15	14,0%
LCx	Bez suženja	52	91,2%	92	86,0%
	<50%	3	5,3%	4	3,7%
	≥50%	2	3,5%	11	10,3%
RCA*	Bez suženja	45	78,9%	82	76,6%
	<50%	11	19,3%	11	10,3%
	≥50%	1	1,8%	14	13,1%
Stenoza ≥50%	Ne	48	84,2%	82	75,2%
	Da	9	15,8%	27	24,8%

LDL skupine - rezultati χ^2 testa		
LM	χ^2 test	2,348
	df	1
	P	0,125
LAD	χ^2 test	9,489
	df	2
	P	0,009
LCx	χ^2 test	2,470
	df	2
	P	0,291
RCA	χ^2 test	7,499
	df	2
	P	0,024
Stenoza ≥50%	χ^2 test	1,778
	df	1
	P	0,182



Slika 7.2. Usporedba vrijednosti LDL u odnosu na stupanj stenozе koronarnih arterija

Tablica 7.12. Usporedba CS skupina (nalaz 0 i nalaz >400) u odnosu na simptome prekordijalne boli

		CS skupine			
		0		>400	
		N	%	N	%
Nespecifična bol u prsima**	Ne	22	40,7%	19	86,4%
	Da	32	59,3%	3	13,6%
Atipična angina**	Ne	54	100,0%	18	81,8%
	Da	0	0,0%	4	18,2%
Tipična angina**	Ne	54	100,0%	11	50,0%
	Da	0	0,0%	11	50,0%

*P<0,05

**P<0,001

CS skupine (nalaz 0 i nalaz >400) - rezultati X ² testa		
Nespecifična bol u prsima	X ² test	13,096
	df	1
	P	<0,001
Atipična angina	X ² test	10,364
	df	1
	P	<0,001
Tipična angina	X ² test	31,569
	df	1
	P	<0,001

Uspoređujući CS skupine (nalaz 0 i nalaz >400) u odnosu na simptome prekordijalne boli, nespecifična bol u prsima je oko 4 puta češća u bolesnika koji imaju CS=0 (P<0,001). Tipična i atipična angina značajno su češće u bolesnika s CS >400 (P<0,001) (*Tablica 7.12.*).

Stenoze ≥50% značajno su češće u skupini visokog PROCAM rizika (66,7%), iako je povećanje zastupljenosti opstruktivnih stenoza (32,5%) evidentno i u skupini bolesnika srednjeg PROCAM rizika (P<0,001) (*Tablica 7.13.-7.14.*).

Tablica 7.13. Usporedba PROCAM skupina u odnosu na nalaze stenoza pojedinih koronarnih arterija te nalaz CS: X² test

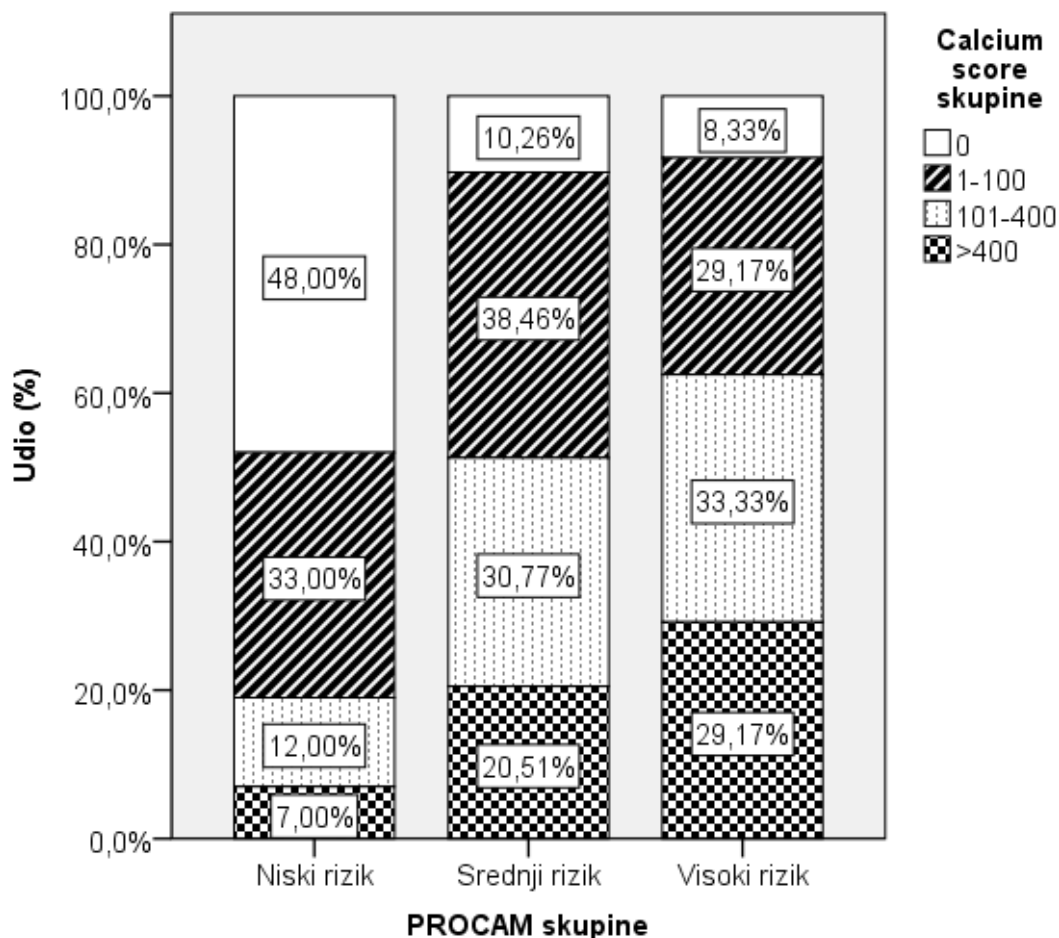
		PROCAM skupine					
		Niski rizik		Srednji rizik		Visoki rizik	
		N	%	N	%	N	%
LM**	Negativan	100	99,0%	37	92,5%	18	78,3%
	Pozitivan	1	1,0%	3	7,5%	5	21,7%
LAD**	Bez suženja	81	80,2%	19	47,5%	10	43,5%
	<50%	14	13,9%	13	32,5%	6	26,1%
	≥50%	6	5,9%	8	20,0%	7	30,4%
LCx**	Bez suženja	98	97,0%	32	80,0%	14	60,9%
	<50%	0	0,0%	5	12,5%	2	8,7%
	≥50%	3	3,0%	3	7,5%	7	30,4%
RCA**	Bez suženja	93	92,1%	24	60,0%	10	43,5%
	<50%	8	7,9%	10	25,0%	4	17,4%
	≥50%	0	0,0%	6	15,0%	9	39,1%
CS skupine (≤400, >400) *	≤400	93	93,0%	31	79,5%	17	70,8%
	>400	7	7,0%	8	20,5%	7	29,2%
CS (4 skupine)**	0	48	48,0%	4	10,3%	2	8,3%
	1-100	33	33,0%	15	38,5%	7	29,2%
	101-400	12	12,0%	12	30,8%	8	33,3%
	>400	7	7,0%	8	20,5%	7	29,2%
Stenoza ≥50%**	Ne	95	93,1%	27	67,5%	8	33,3%
	Da	7	6,9%	13	32,5%	16	66,7%

*P<0,05

**P<0,001

Tablica 7.14. Rezultati X² testa iz Tablice 7.13.

PROCAM skupine – rezultati X ² testa		
LM	X ² test	15,963
	df	2
	P	<0,001
LAD	X ² test	23,124
	df	4
	P	<0,001
LCx	X ² test	32,713
	df	4
	P	<0,001
RCA	X ² test	47,682
	df	4
	P	<0,001
CS skupine (≤400, >400)	X ² test	10,307
	df	2
	P	0,006
CS (4 skupine)	X ² test	34,353
	df	6
	P	<0,001
Stenoza ≥50%	X ² test	44,542
	df	2
	P	<0,001



Slika 7.3. PROCAM skupine u odnosu na CS skupine (0, 1-100, 101-400, >400)

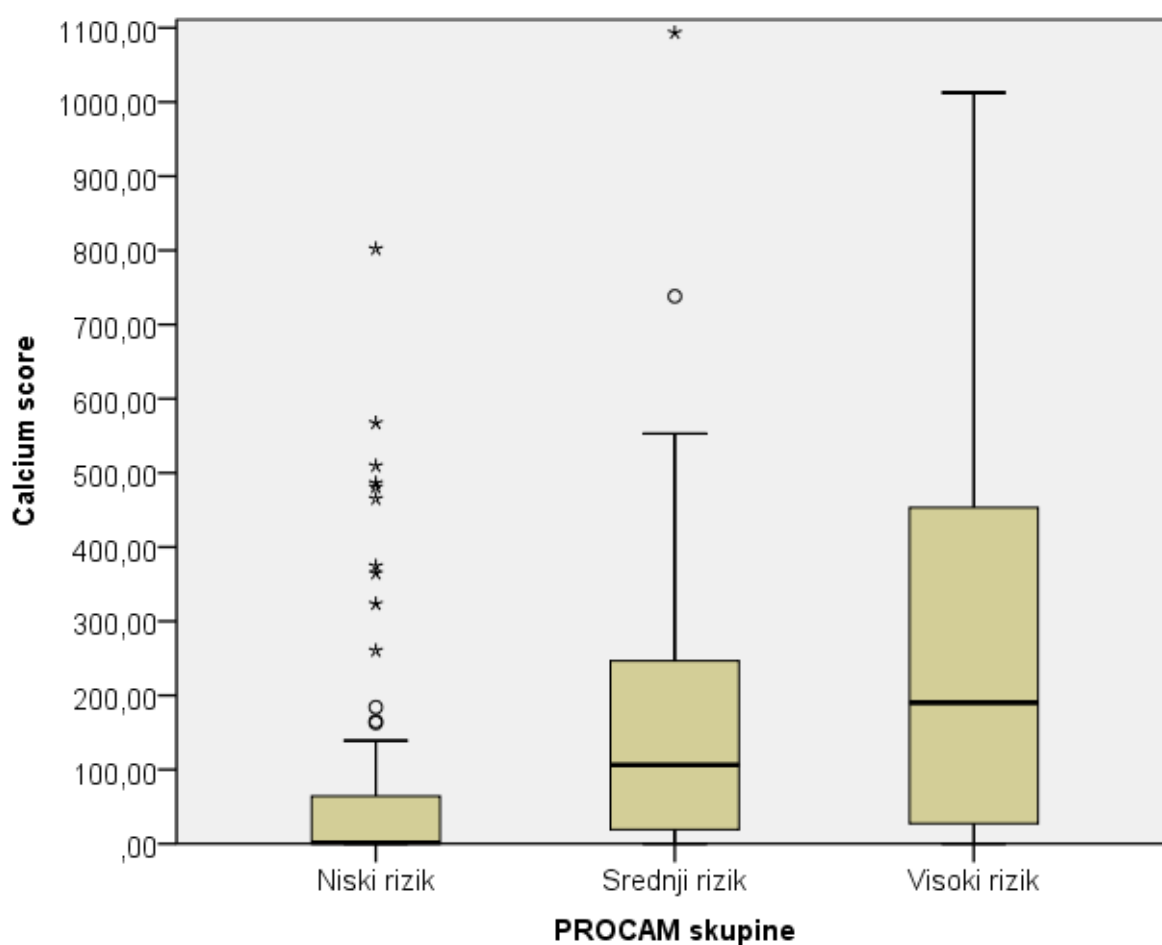
Vrijednosti CS=0 češće su u skupini niskog PROCAM rizika, a CS >400 u skupini srednjeg i visokog rizika ($P < 0,001$) (*Tablica 7.13.*, *Slika 7.3.*).

Dodatnom analizom potvrđeno je da skupina visokog i srednjeg PROCAM rizika imaju značajno veće vrijednosti CS u odnosu na bolesnike niskog rizika ($P < 0,001$) (*Tablica 7.15.*). Nisu zabilježene statistički značajne razlike u dozi zračenja (DLP) među trima rizičnim skupinama bolesnika ($P = 0,415$).

Tablica 7.15. Razlike doze zračenja i CS između pojedinih skupina PROCAM rizika: Kruskal-Wallisov test

PROCAM skupine		N	Minimum	Maximum	Centile		
					25.	Medijan	75.
Doza zračenja (mGy*cm)	Niski rizik	64	728,90	2291,00	799,45	879,35	1007,75
	Srednji rizik	23	754,50	1851,00	823,30	946,40	1017,00
	Visoki rizik	16	681,50	1974,00	777,93	885,90	987,25
CS	Niski rizik	100	0,00	1122,40	0,00	1,67	64,45
	Srednji rizik	39	0,00	2299,78	18,46	106,22	247,09
	Visoki rizik	24	0,00	2912,56	25,97	190,25	478,86

	Kruskal-Wallis test	df	P
Doza zračenja (mGy*cm)	1,757	2	0,415
CS	34,808	2	<0,001



Tablica 7.16. Stenoza $\geq 50\%$ u odnosu na promatrane kliničke varijable: X^2 test

		Stenoza $\geq 50\%$			
		Ne		Da	
		N	%	N	%
PROCAM skupine**	Niski rizik	95	73,1%	7	19,4%
	Srednji rizik	27	20,8%	13	36,1%
	Visoki rizik	8	6,2%	16	44,4%
Spol*	Muški	51	39,2%	24	66,7%
	Ženski	79	60,8%	12	33,3%
Dobne skupine	<50	24	18,5%	1	2,8%
	50-59	44	33,8%	15	41,7%
	≥ 60	62	47,7%	20	55,6%
HDL skupine	U referentnim vrijednostima	103	79,2%	28	77,8%
	Rizičan	27	20,8%	8	22,2%
Kolesterol skupine	U referentnim vrijednostima	39	30,0%	9	25,0%
	Rizičan	91	70,0%	27	75,0%
LDL skupine	U referentnim vrijednostima	48	36,9%	9	25,0%
	Rizičan	82	63,1%	27	75,0%
Trigliceridi skupine	U referentnim vrijednostima	76	58,5%	18	50,0%
	Rizičan	54	41,5%	18	50,0%
Dijabetes melitus	Negativna anamneza	109	83,8%	25	69,4%
	Pozitivna anamneza	21	16,2%	11	30,6%
Obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti*	Negativna anamneza	109	83,8%	24	66,7%
	Pozitivna anamneza	21	16,2%	12	33,3%
Pušenje	Negativna anamneza	94	72,3%	25	69,4%
	Pozitivna anamneza	36	27,7%	11	30,6%
Nespecifična bol u prsima**	Ne	56	43,1%	30	83,3%
	Da	74	56,9%	6	16,7%
Atipična angina*	Ne	124	95,4%	30	83,3%
	Da	6	4,6%	6	16,7%
Tipična angina**	Ne	128	98,5%	17	47,2%
	Da	2	1,5%	19	52,8%
CS skupine (≤ 400, >400) **	≤ 400	119	93,0%	22	62,9%
	>400	9	7,0%	13	37,1%
CS (4 skupine) **	0	53	41,4%	1	2,9%
	1-100	47	36,7%	8	22,9%
	101-400	19	14,8%	13	37,1%
	>400	9	7,0%	13	37,1%

* $P < 0,05$

** $P < 0,001$

Opstruktivna stenoza značajno je povezana s rizičnijim PROCAM skupinama (srednji i visoki rizik), muškim spolom, obiteljskom anamnezom kardiovaskularnih bolesti, atipičnom i tipičnom anginom te višim CS skupinama (Tablica 7.16.-7.17.).

Tablica 7.17. Rezultati X² testa iz Tablice 7.16.

Stenoza ≥50% - rezultati X² testa		
PROCAM skupine	X ² test	44,542
	df	2
	P	<0,001
Spol	X ² test	8,568
	df	1
	P	0,003
Dobne skupine	X ² test	5,443
	df	2
	P	0,066
HDL skupine	X ² test	0,036
	df	1
	P	0,850
Kolesterol skupine	X ² test	0,343
	df	1
	P	0,558
LDL skupine	X ² test	1,778
	df	1
	P	0,182
Trigliceridi skupine	X ² test	0,822
	df	1
	P	0,365
Dijabetes melitus	X ² test	3,758
	df	1
	P	0,053
Obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti	X ² test	5,224
	df	1
	P	0,022
Pušenje	X ² test	0,114
	df	1
	P	0,736
Nespecifična bol u prsima	X ² test	18,299
	df	1
	P	<0,001
Atipična angina	X ² test	6,105
	df	1
	P	0,013
Tipična angina	X ² test	66,984
	df	1
	P	<0,001
CS skupine (≤400, >400)	X ² test	21,345
	df	1
	P	<0,001
CS (4 skupine)	X ² test	39,319
	df	3
	P	<0,001

Tablica 7.18. Usporedba kliničkih varijabli u odnosu na stupanj stenozе (0, <50%, ≥50%): X² test

		Stenoza					
		Bez stenozе		Stenoza <50%		Stenoza ≥50%	
		N	%	N	%	N	%
Spol*	Muški	34	45,3%	17	22,7%	24	32,0%
	Ženski	65	71,4%	14	15,4%	12	13,2%
PROCAM skupine**	Niski rizik	78	76,5%	17	16,7%	7	6,9%
	Srednji rizik	15	37,5%	12	30,0%	13	32,5%
	Visoki rizik	6	25,0%	2	8,3%	16	66,7%
Dobne skupine*	<50	23	92,0%	1	4,0%	1	4,0%
	50-59	35	59,3%	9	15,3%	15	25,4%
	≥60	41	50,0%	21	25,6%	20	24,4%
Nespecifična bol u prsima**	Ne	38	44,2%	18	20,9%	30	34,9%
	Da	61	76,3%	13	16,3%	6	7,5%
Atipična angina*	Ne	98	63,6%	26	16,9%	30	19,5%
	Da	1	8,3%	5	41,7%	6	50,0%
Tipična angina**	Ne	98	67,6%	30	20,7%	17	11,7%
	Da	1	4,8%	1	4,8%	19	90,5%

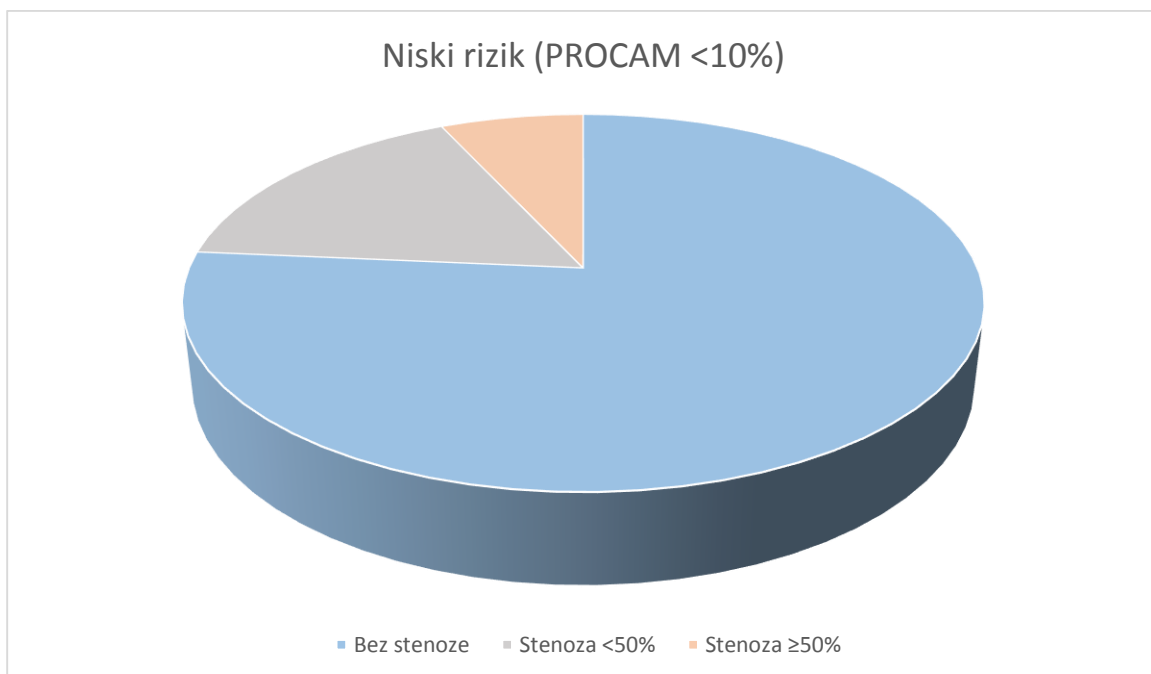
*P<0,05

**P<0,001

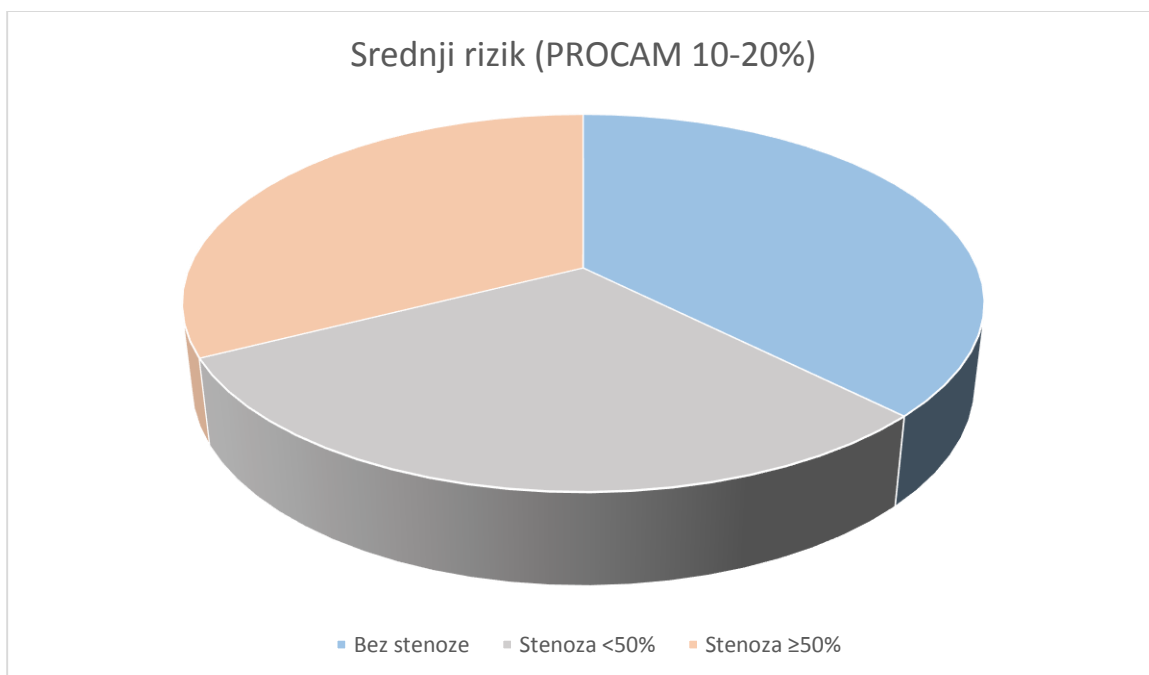
Stenoza - rezultati X ² testa		
Spol	X ² test	12,572
	df	2
	P	0,002
PROCAM skupine	X ² test	52,185
	df	4
	P	<0,001
Dobne skupine	X ² test	15,295
	df	4
	P	0,004
Nespecifična bol u prsima	X ² test	21,962
	df	2
	P	<0,001
Atipična angina	X ² test	14,152
	df	2
	P	0,001
Tipična angina	X ² test	67,089
	df	2
	P	<0,001

Usporedbom kliničkih varijabli te PROCAM rizičnih skupina u odnosu na stupanj stenozе koronarnih arterija, utvrđeno je kako je u žena značajno češći uredan morfološki nalaz koronarnih arterija (bez stenozе), dok je u muškaraca češća opstruktivna koronarna bolest ($P=0,002$) (*Tablica 7.18.*). U bolesnika mlađih od 50 godina značajno je češći uredan nalaz MSCT koronarograma, a u skupinama iznad 50 godina starosti češće se nalaze stenozе (<50% i $\geq 50\%$) ($P= 0,004$). Bolesnici s nespecifičnom boli u prsima češće nemaju stenozu ($P<0,001$), za razliku od bolesnika s tipičnom anginom, koji značajno češće imaju opstruktivnu koronarnu bolest, tj. stenozu $\geq 50\%$ ($P<0,001$) (*Tablica 7.16.-7.18.*).

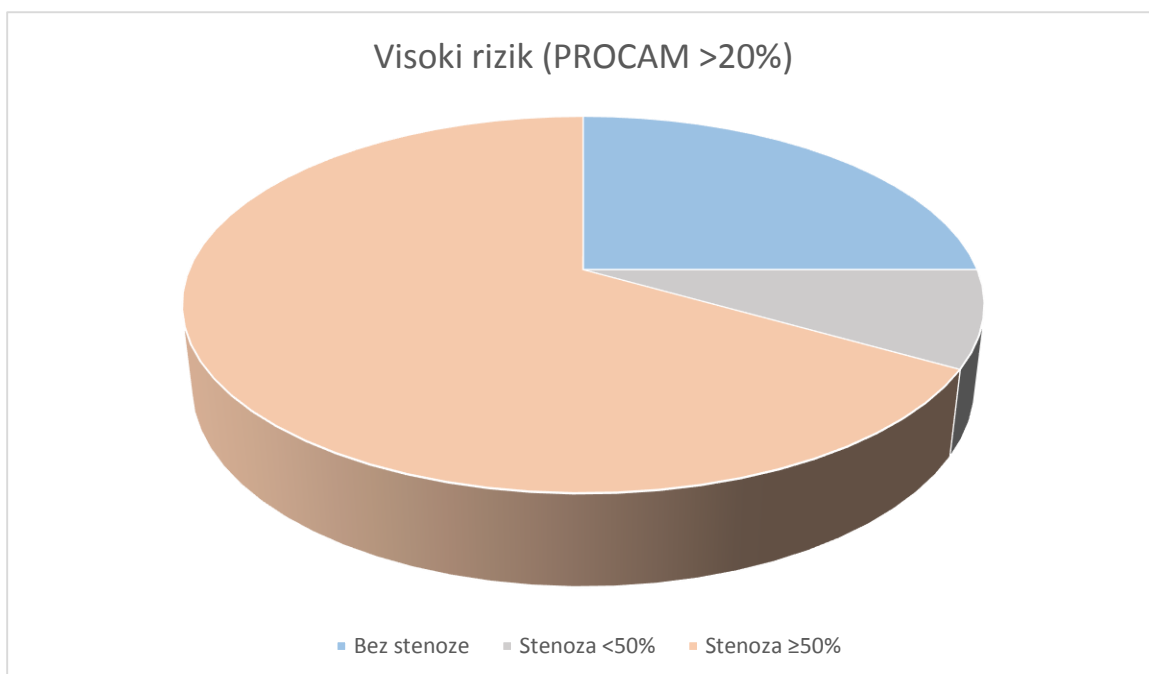
S porastom PROCAM rizika raste i udio opstruktivnih stenozu u skupini, koji je značajno veći u skupinama srednjeg i visokog PROCAM rizika ($P<0,001$) (*Tablica 7.18., Slika 7.4.-7.6.*).



Slika 7.4. Raspodjela morfoloških nalaza MSCT koronarografije (bez stenozе, stenozа <50%, stenozа $\geq 50\%$) unutar skupine bolesnika niskog PROCAM rizika



Slika 7.5. Raspodjela morfoloških nalaza MSCT koronarografije (bez stenozе, stenozа <50%, stenozа ≥50%) unutar skupine bolesnika srednjeg PROCAM rizika



Slika 7.6. Raspodjela morfoloških nalaza MSCT koronarografije (bez stenozе, stenozа <50%, stenozа ≥50%) unutar skupine bolesnika visokog PROCAM rizika

Tablica 7.19. Razlike u kliničkim varijablama ovisno o broju značajno stenoziranih koronarnih arterija: X² test

		Broj koronarnih arterija zahvaćenih opstruktivnom stenozom							
		Bez značajnih stenozaza		Značajna stenozaza jedne koronarne arterije		Dvožilna koronarna bolest (stenozaza ≥50%)		Trožilna koronarna bolest (stenozaza ≥50%)	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Spol*	Muški	52	38,8%	13	65,0%	5	71,4%	5	100,0%
	Ženski	82	61,2%	7	35,0%	2	28,6%	0	0,0%
PROCAM skupine**	Niski rizik	96	71,6%	3	15,0%	3	42,9%	0	0,0%
	Srednji rizik	29	21,6%	7	35,0%	2	28,6%	2	40,0%
	Visoki rizik	9	6,7%	10	50,0%	2	28,6%	3	60,0%
Dobne skupine	<50	24	17,9%	1	5,0%	0	0,0%	0	0,0%
	50-59	46	34,3%	6	30,0%	3	42,9%	4	80,0%
	≥60	64	47,8%	13	65,0%	4	57,1%	1	20,0%
Nespecifična bol u prsima**	Ne	57	42,5%	17	85,0%	7	100,0%	5	100,0%
	Da	77	57,5%	3	15,0%	0	0,0%	0	0,0%
Atipična angina	Ne	128	95,5%	15	75,0%	7	100,0%	4	80,0%
	Da	6	4,5%	5	25,0%	0	0,0%	1	20,0%
Tipična angina**	Ne	130	97,0%	13	65,0%	1	14,3%	1	20,0%
	Da	4	3,0%	7	35,0%	6	85,7%	4	80,0%
CS skupine**	0	53	40,2%	1	5,0%	0	0,0%	0	0,0%
	1-100	48	36,4%	6	30,0%	1	14,3%	0	0,0%
	101-400	21	15,9%	10	50,0%	1	14,3%	0	0,0%
	>400	10	7,6%	3	15,0%	5	71,4%	4	100,0%

*P<0,05 **P<0,001

Opstruktivna stenozaza - rezultati X ² testa		
Spol	X ² test	13,384
	df	3
	P	0,004
PROCAM skupine	X ² test	45,826
	df	6
	P	<0,001
Dobne skupine	X ² test	9,006
	df	6
	P	0,173
Nespecifična bol u prsima	X ² test	24,600
	df	3
	P	<0,001
Atipična angina	X ² test	12,692
	df	3
	P	0,005
Tipična angina	X ² test	74,710
	df	3
	P	<0,001
CS skupine	X ² test	67,131
	df	9
	P	<0,001

Dvožilna i trožilna koronarna bolest, uz kriterij stenozе $\geq 50\%$, značajno je češća u bolesnika muškog spola, u onih starijih od 50 godina te bolesnika s tipičnom anginom (*Tablica 7.19.*). Osim toga, prevalencija višezilne koronarne bolesti veća je kod pripadnika rizičnijih PROCAM skupina te bolesnika s CS >400 ($P < 0,001$). U skupini s visokim CS značajno su češće stenozе $\geq 50\%$ kod LAD ($P < 0,001$), LCx ($P < 0,001$) i RCA ($P < 0,001$) (*Tablica 7.20.*).

Tablica 7.20. Odnos skupina CS (≤ 400 , >400) prema stenozі pojedinih koronarnih arterija

		CS skupine			
		≤ 400		>400	
		N	%	N	%
LM	Negativan	134	95,7%	18	85,7%
	Pozitivan	6	4,3%	3	14,3%
LAD**	Bez suženja	105	75,0%	3	14,3%
	$<50\%$	24	17,1%	9	42,9%
	$\geq 50\%$	11	7,9%	9	42,9%
LCx**	Bez suženja	132	94,3%	10	47,6%
	$<50\%$	4	2,9%	3	14,3%
	$\geq 50\%$	4	2,9%	8	38,1%
RCA**	Bez suženja	119	85,0%	6	28,6%
	$<50\%$	15	10,7%	7	33,3%
	$\geq 50\%$	6	4,3%	8	38,1%

* $P < 0,05$

** $P < 0,001$

CS skupine (≤ 400 , >400)		
LM	X ² test	3,460
	df	1
	P	0,063
LAD	X ² test	33,933
	df	2
	P	$<0,001$
LCx	X ² test	40,417
	df	2
	P	$<0,001$
RCA	X ² test	38,331
	df	2
	P	$<0,001$

Dodatnom analizom određena je osjetljivost i specifičnost CS >400 te PROCAM skupina rizika u odnosu na predikciju stenozе $\geq 50\%$ (Tablica 7.21.). Osjetljivost je sposobnost dijagnostičke pretrage da osobe s određenom bolešću razvrsta kao pozitivne (iznad ili ispod točno određene granične vrijednosti, npr. CS >400 uvjetuje pozitivnu stenozu $\geq 50\%$). Osjetljivost opisuje vjerojatnost da će neka osoba s ciljanim poremećajem na ispitivanju biti pozitivna, a specifičnost je sposobnost dijagnostičke pretrage da razvrsta osobe bez oboljenja kao negativne. Specifičnost opisuje vjerojatnost da će pojedinac bez ciljanog poremećaja po ispitivanju biti negativan. Kao mjera učinkovitosti pretrage, dijagnostički omjer vjerojatnosti (engl. *diagnostic odds ratio*, *DOR*) kombinira snagu osjetljivosti i specifičnosti kao neovisnih pokazatelja prevalencije s korisnošću točnosti kao jedinstvenog pokazatelja. Omjer vjerojatnosti je poznat statistički podatak u epidemiologiji, kojim se izražava jačina povezanosti između izloženosti i bolesti. Kao takav, može se također primijeniti za izražavanje jačine povezanosti između rezultata pretrage i bolesti. Dijagnostički omjer vjerojatnosti neke pretrage jest omjer izgleda za pozitivnost na bolest u odnosu na izgleda za pozitivnost u neoboljelih osoba. Vrijednost DOR je u rasponu od 0 do beskonačnosti; više vrijednosti ukazuju na bolju razlikovnost pretrage. S obzirom da dijagnostičku učinkovitost izražava kao jedinstven izraz, dijagnostički omjer vjerojatnosti je osobito koristan kod usporedbe učinkovitosti paralelnih pretraga.

Ako u predikciji stenozе $\geq 50\%$ promatramo vrijednost CS >400, dobivamo vrlo visoku specifičnost (93%), dok je osjetljivost relativno niska (37%). Gledajući PROCAM skupine, srednji rizik (u odnosu na niski rizik) u predikciji stenozе $\geq 50\%$ ima puno manju, odnosno statistički neznačajnu razliku u osjetljivosti (65%) i specifičnosti (78%), koja opet dolazi do izražaja kada promatramo visoki PROCAM rizik, gdje su specifičnost i osjetljivost (94%; 44%) gotovo identične onima kod skupina prema CS

(Tablica 7.21.). Iako su razlike u dijagnostičkom OR prisutne, one nisu statistički značajne ($P > 0,05$) i one upućuju da je svaka od ovih pretraga podjednako dijagnostički vrijedna u predikciji stenoze $\geq 50\%$. To govori u prilog činjenici da svakako treba pozornije promatrati bolesnike koji imaju srednji PROCAM rizik, jer se kod visokog rizika ionako očekuju opsežnije aterosklerotske promjene.

Tablica 7.21. Osjetljivost i specifičnost CS >400 te PROCAM skupina rizika u odnosu na predikciju stenoze $\geq 50\%$

		Stenoza $\geq 50\%$				Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)	Dijagnostički OR (95% CI)
		Ne		Da				
		N	%	N	%			
CS	>400	9	7,0%	13	37,1%	37,14% (21,47%-55,08%)	92,97% (87,07%-96,73%)	7,67 (2,67-23,11)
PROCAM skupine	Srednji rizik*	27	20,8%	13	36,1%	65,00% (40,78%-84,61%)	77,87% (69,46%-84,88%)	6,43 (2,14-21,06)
	Visoki rizik**	8	6,2%	16	44,4%	44,44% (27,94%-61,9%)	93,85% (88,23%-97,31%)	11,92 (4,18-36,82)

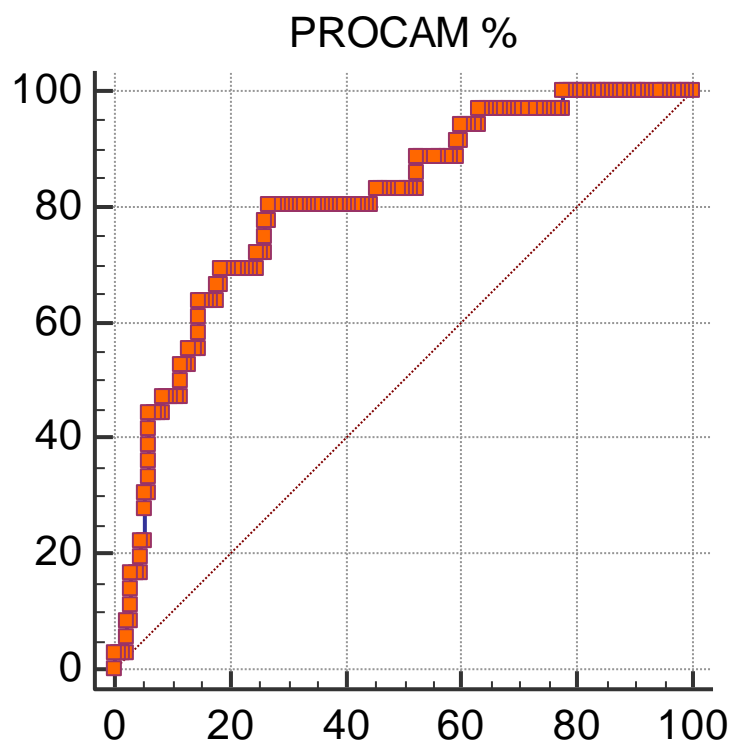
*U odnosu na niski rizik

**U odnosu na srednji i niski rizik

Ovi rezultati dodatno su potvrđeni podacima iz ROC krivulje (Tablica 7.22.-7.23., Slika 7.7.-7.8.). Kada se PROCAM vrijednost promatra kao kontinuirana vrijednost, onda ROC analizom dobivamo da vrijednost $\geq 9,83$ s osjetljivošću od 81% i specifičnošću od 73% značajno predviđa stenozu $\geq 50\%$ ($P < 0,001$, $AUC = 0,803$) (Tablica 7.22., Slika 7.7.). U kliničkoj praksi to znači da vrijednosti PROCAM rizika $\geq 10\%$ (što pripada srednjoj rizičnoj skupini) imaju značajnu predikciju signifikantne, tj. opstruktivne stenoze koronarnih arterija. U slučaju CS značajne vrijednosti su također puno niže od 400. Naime, CS ≥ 138 (osjetljivost 71%, specifičnost 84%, $AUC: 0,829$; $P < 0,001$) značajno predviđa opstruktivnu stenozu (Tablica 7.23., Slika 7.8.).

Tablica 7.22. Površina ispod ROC krivulje za PROCAM rizik (%) u predviđanju stenozе $\geq 50\%$, tj. opstruktivne koronarne bolesti

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	
AUC	0,803
Standardna greška	0,0406
95% interval pouzdanosti	0,735 do 0,861
z statistika	7,478
P	<0,001
Youden index	
Youden index J	0,5363
Pridruženi kriterij	$\geq 9,83$
Osjetljivost	80,56
Specifičnost	73,08

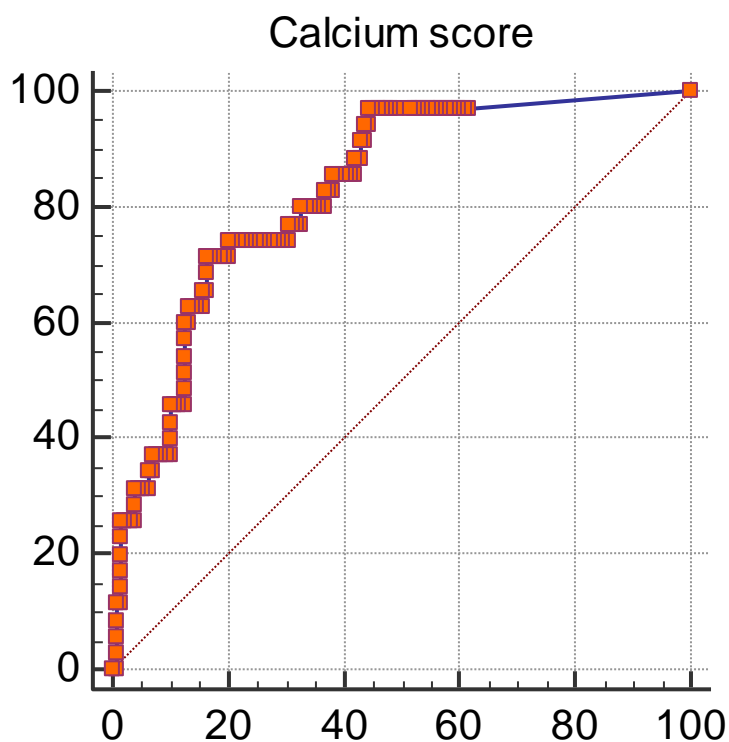


Slika 7.7. ROC krivulja PROCAM rizika (%) u predviđanju opstruktivne koronarne bolesti

Površina ispod ROC krivulje iznosi 0,803 (CI 95% 0,735 - 0,861) uz prijelomnicu $\geq 9,83$ [senzitivnost iznosi 80,56%, a specifičnost iznosi 73,08%].

Tablica 7.23. Površina ispod ROC krivulje za CS u predviđanju stenozе $\geq 50\%$, tj. opstruktivne koronarne bolesti

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	
AUC	0,829
Standardna greška	0,0366
95% interval pouzdanosti	0,762 do 0,883
z statistika	8,971
P	<0,001
Youden index	
Youden index J	0,5502
Pridruženi kriterij	$\geq 137,86$
Osjetljivost	71,43
Specifičnost	83,59



Slika 7.8. ROC krivulja CS u predviđanju opstruktivne koronarne bolesti

Površina ispod ROC krivulje iznosi 0,829 (CI 95% 0,762 - 0,883) uz prijelomnicu $\geq 137,86$ [senzitivnost iznosi 71,43%, a specifičnost iznosi 83,59%].

Tablica 7.24. Međusobna povezanost CS, PROCAM rizika (%), doze zračenja i BMI: Spearmanovi koeficijenti korelacije

		CS	PROCAM %	Doza zračenja (mGy*cm)	BMI
CS	Korelacijski koeficijent	1,000	0,543	-0,026	0,102
	P		<0,001	0,794	0,212
	N	163	163	103	152
PROCAM %	Korelacijski koeficijent	0,543	1,000	0,024	0,104
	P	<0,001		0,812	0,198
	N	163	166	103	155
Doza zračenja (mGy*cm)	Korelacijski koeficijent	-0,026	0,024	1,000	0,203
	P	0,794	0,812		0,046
	N	103	103	103	97
BMI	Korelacijski koeficijent	0,102	0,104	0,203	1,000
	P	0,212	0,198	0,046	
	N	152	155	97	155

Ispitujući međusobnu povezanost CS, PROCAM rizika (%), doze zračenja i BMI (Tablica 7.24.), uočena je značajna pozitivna korelacija PROCAM rizika (%) i CS ($\rho=0,543$, $P<0,001$), što ukazuje da su povećane vrijednosti CS povezane s povećanim PROCAM rizikom (%). Ostale promatrane korelacije se nisu pokazale značajnima.

Učinjena je i multivarijatna binarna logistička regresija za predikciju stenoze $\geq 50\%$ (Tablica 7.25.). Model je statistički značajan ($P<0,001$) i objašnjava 54,2% varijance zavisne varijable te ispravno kategorizira 89% bolesnika. Kao predikcijske varijable uključene su one koje su bile značajne u bivarijatnoj analizi. Najjači pozitivni nezavisni prediktor je razina CS >400 (OR=33,68, 95%CI=2,74-414,70), nakon čega su značajni

prediktori visoki PROCAM rizik (OR=16,87, 95%CI=3,94-72,18), CS u rasponu 101-400 (OR=16,27, 95%CI=1,48-178,44) te srednji PROCAM rizik (OR=3,54, 95%CI=1,04-12,11). Nespecifična bol u prsima značajno smanjuje šansu za pripadnost skupini koja ima opstruktivnu stenozu (OR=0,23, 95% CI=0,04-0,78).

Tablica 7.25. Predviđanje nastanka stenozе $\geq 50\%$ u odnosu na PROCAM skupine: binarna logistička regresija

	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
Spol	1,05	0,35	3,11	0,931
PROCAM: niski rizik (ref.)				0,001
PROCAM: srednji rizik	3,54	1,04	12,11	0,044
PROCAM: visoki rizik	16,87	3,94	72,18	<0,001
Atipična angina	0,66	0,15	2,96	0,585
Obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti	3,48	1,08	11,20	0,037
CS: 0 (ref.)				0,012
1-100	5,79	0,53	62,84	0,149
101-400	16,27	1,48	178,44	0,022
>400	33,68	2,74	414,70	0,006
Nespecifična bol u prsima	0,23	0,07	0,78	0,018

Ovi nalazi potvrđuju prethodno prikazane rezultate te naglašavaju važnost dodatnih pregleda bolesnika koji imaju srednji PROCAM rizik i razine CS u rasponu 101-400, jer su prediktivne vrijednosti, iako niže od vrijednosti OR vezanih za visoki PROCAM rizik i CS >400 (što je bilo i za očekivati), bile statistički značajne te su ukazivale na višestruko veće rizike za nastanak signifikantne, tj. opstruktivne stenozе.

Invazivna koronarografija i dalje predstavlja zlatni standard u dijagnostici koronarne bolesti, no rizik i komplikacije pretrage nisu zanemarivi. Prema rezultatima multicentrične studije *Patela i suradnika*, od gotovo 400.000 pacijenata podvrgnutih elektivnoj invazivnoj koronarografiji u 663 kateterizacijska centra na području SAD-a, samo 37,6% njih imalo je opstruktivnu koronarnu bolest (stenozu LM \geq 50% ili stenozu \geq 70% ostalih koronarnih arterija), a čak 39,2% pacijenata nije imalo koronarnu bolest. Radilo se o bolesnicima s dotada nepoznatom anamnezom koronarne bolesti, koji su upućeni na invazivnu koronarografiju prema važećim kliničkim algoritmima (88). Neki autori procjenjuju da je tijekom 2001. godine oko 1,73 milijuna konvencionalnih invazivnih koronarografija obavljeno samo u dijagnostičke svrhe, bez potrebe za intervencijom u nastavku procedure (80). Kako bi se izbjegli nepoželjni rizici, kojima su izloženi bolesnici tijekom ove invazivne pretrage, u dijagnostici koronarne bolesti važnu ulogu imaju neinvazivne metode, kao što su ergometrija, scintigrafija miokarda i u novije vrijeme MSCT koronarografija. Osim neinvazivnih dijagnostičkih metoda, za kreiranje dijagnostičkih algoritama nužna je i klinička procjena rizika za koronarnu bolest. Na temelju neinvazivnih pretraga i određivanja kardiovaskularnog rizika moguće je izvršiti kvalitetniju procjenu i odrediti u kojih je bolesnika invazivna koronarografija zaista indicirana.

Usavršavanjem tehničkih karakteristika CT uređaja u posljednjem desetljeću (64-slojni CT, „dual-source“ CT uređaj) značajno je poboljšana prostorna i vremenska rezolucija te su ostvareni preduvjeti za pouzdanu slikovnu analizu patomorfoloških promjena koronarnog stabla. Upravo primjena MSCT koronarografije, koja istodobno daje prikaz

lumena i stijenke koronarnih arterija, mogla bi doprinijeti boljoj kliničkoj stratifikaciji bolesnika i smanjiti broj nepotrebnih (dijagnostičkih) invazivnih koronarografija u pacijenata koji nemaju opstruktivnu koronarnu bolest.

Od neinvazivnih metoda u kliničkoj primjeni je najzastupljenija i najdostupnija ergometrija, kojom se procjenjuje prisutnost ishemije miokarda na temelju promjena u EKG zapisu tijekom opterećenja. Međutim, točnost ove pretrage u prepoznavanju opstruktivne koronarne bolesti je ograničena (89). *Pundziute i suradnici* objavili su rezultate studije u koju je uključeno 178 pacijenata, od kojih je 36 (20%) imalo pozitivan test koronarne rezerve, dok je u 142 pacijenta test bio negativan (90). Svima je učinjena MSCT koronarografija, kao i procjena količine koronarnog kalcija (calcium score - CS). Nisu zabilježene značajne razlike u vrijednosti CS među ovim dvjema skupinama. Međutim, opstruktivna koronarna bolest ($\geq 50\%$) dokazana je u 15 pacijenata (42%) s pozitivnom ergometrijom te u 38 pacijenata (27%) s negativnim nalazom ergometrije. Čak 5% pacijenata s urednom ergometrijom imalo je trožilnu koronarnu bolest ili zahvaćeno deblo lijeve koronarne arterije. U oko 22% pacijenata s pozitivnom ergometrijom nalaz MSCT koronarografije bio je potpuno uredan, što se objašnjava nespecifičnošću ergometrije u pojedinim skupinama bolesnika (ženska populacija, bolesnici s hipertenzijom). Dodatno je uključen i 21 pacijent s dvojbom, tj. inkonkluzivnim nalazom ergometrije, a u njih šestoro (29%) je MSCT koronarografijom utvrđena opstruktivna koronarna bolest (u 4 pacijenta LM ili trožilna). Nalazi su potvrđeni i konvencionalnom koronarografijom. Nadalje, *Rubinshtein i suradnici* su također uočili značajnu prevalenciju opstruktivne koronarne bolesti u pacijenata s negativnim ili inkonkluzivnim nalazom ergometrije (91). Uzevši u obzir rezultate ovih studija, MSCT koronarografija je svakako obećavajuća metoda u dijagnostičkom algoritmu koronarne bolesti.

Prema važećim stručnim uputama kardioloških društava (ACC i ESC), MSCT koronarografija se uglavnom koristi u bolesnika s neinterpretabilnim EKG-om, inkonkluzivnim nalazima ergometrije ili druge prethodne neinvazivne obrade te bolesnika koji nisu u mogućnosti odraditi ergometriju (16, 92-96). Pritom se radi samo o simptomatskim bolesnicima, dok se u asimptomatskih pacijenata s kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima ova pretraga ne preporučuje. Za razliku od MSCT koronarografije, CS se može određivati i u asimptomatskih rizičnih bolesnika. Na temelju raspoloživih znanstvenih istraživanja iz područja neinvazivne dijagnostike s naglaskom na ispitivanje CS i njegovog pozitivnog učinka na klinički ishod bolesnika, američki stručnjaci su objavili tzv. Clinical Expert Consensus Document (97). U njemu se ističe prognostička uloga CS čak i u asimptomatskih pojedinaca intermedijarnog rizika (po Framinghamskim kriterijima), koje se na temelju viših vrijednosti CS može uvrstiti u skupinu višeg rizika povrh tradicionalnih rizičnih čimbenika, što zahtijeva aktivniji terapijski pristup navedenim bolesnicima. Prema rezultatima dobivenim iz brojnih opservacijskih studija, procjenjuje se da prisutnost koronarnog kalcija (neovisno o visini CS) čak u asimptomatskih pojedinaca povećava rizik od koronarnih događaja gotovo 4 puta u razdoblju 3-5 godina (97). S većim vrijednostima CS povezuje se veći relativni rizik za razvoj velikih kardiovaskularnih događaja (RR 7.2 za CS 400-1000, RR 10.8 za CS >1000). S druge strane, u onih pojedinaca bez dokazanih kalcifikata (CS=0) incidencija srčane smrti ili infarkta miokarda tijekom perioda praćenja 3-5 godina je veoma niska (svega 0,4%). Smatra se da CS > 400 predstavlja ekvivalent visokog rizika za prisutnost koronarne bolesti, neovisno o ostalim rizičnim čimbenicima. U ranijim studijama dokazan je i značajan klinički utjecaj određivanja količine koronarnih kalcifikata (CS) u simptomatskih bolesnika, kod kojih je cilj na temelju vrijednosti CS procijeniti mogućnost postojanja stenoze koronarnih

arterija. S obzirom na njegovu visoku negativnu prediktivnu vrijednost (96-100%), u ispitanika bez detektibilnih kalcifikata (CS = 0) se s visokom razinom pouzdanosti može isključiti opstruktivna koronarna bolest (98-100). Međutim, granične vrijednosti CS za predikciju opstruktivne koronarne bolesti se prema dosadašnjoj literaturi razlikuju. *Guerci i suradnici* su na temelju rezultata invazivne koronarografije na uzorku od 290 bolesnika oba spola utvrdili veću učestalost opstruktivne koronarne bolesti u onih s vrijednostima $CS \geq 170$, neovisno o drugim kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima (101). U još dvjema studijama na većem uzorku simptomatskih bolesnika (1764 i 2115 pacijenata), koji su podvrgnuti invazivnoj koronarografiji, dokazana je povezanost vrijednosti CS s opstruktivnom koronarnom bolešću (99, 100). Pritom je $CS > 100$ uočen kao prediktor opstruktivne koronarne bolesti, uz senzitivnost 87-95% i specifičnost oko 79%. U ispitanika s $CS < 100$ vjerojatnost postojanja opstruktivne koronarne bolesti iznosi $< 3\%$ (98, 99).

Na temelju rezultata ove disertacije i učinjene ROC analize, vrijednost $CS \geq 138$ se povezuje s opstruktivnom koronarnom bolešću, tj. suženjem koronarne arterije $\geq 50\%$ (senzitivnost 71%, specifičnost 84%, AUC: 0,829; $P < 0,001$) (*Tablica 7.23*). Vrijednost $CS > 400$, koja se prema literaturi smatra ekvivalentom za koronarnu bolest, u ovom je istraživanju imala vrlo visoku specifičnost (93%), ali relativno nisku senzitivnost, tj. osjetljivost (37%) u predikciji opstruktivne koronarne bolesti. U usporedbi s rezultatima ranije navedenih studija, gdje je rađena invazivna koronarografija, ovdje je senzitivnost CS za procjenu opstruktivne koronarne bolesti nešto manja, što se kod visokog udjela koronarnog kalcija može pripisati artefaktima kalcifikata, koji zbog visokog intenziteta signala otežavaju analizu i procjenu stupnja stenozе MSCT koronarografijom. Osim toga, valja naglasiti da i opstruktivne i neopstruktivne stenotske aterosklerotske promjene mogu sadržavati kalcij, što također utječe na specifičnost i senzitivnost CS.

Dok je u skupini niskog PROCAM rizika samo 7,0% bolesnika imalo CS > 400, njegova prevalencija značajno je veća u skupini bolesnika srednjeg (20,5%) i visokog PROCAM rizika (29,2%) (*Tablica 7.13.*). U čak 48% bolesnika niskog PROCAM rizika nisu niti pronađeni kalcifikati koronarnih arterija (CS=0). Prevalencija CS=0 je značajno manja u bolesnika srednjeg (10,3%) i visokog PROCAM rizika (8,3%). Jedan bolesnik s CS=0 imao je značajnu stenozu jedne koronarne arterije (LCx), koja je uvjetovana nekalcificiranim mekim plakom (muškarac s visokim PROCAM rizikom). U svim trima rizičnim skupinama znatan je udio bolesnika s niskim (1-100) i umjerenim (101-400) vrijednostima CS (*Slika 7.3.*).

S porastom PROCAM rizika povezuje se i porast udjela bolesnika s opstruktivnim stenozama koronarnih arterija. Tako je samo 6,9% bolesnika niskog rizika i oko 66,7% bolesnika visokog PROCAM rizika imalo opstruktivnu stenozu ($\geq 50\%$) jedne ili više koronarnih arterija. Osim toga, značajnu stenozu je imalo i 32,5% bolesnika srednjeg PROCAM rizika (gotovo trećina bolesnika ove skupine) (*Tablica 7.13.*). U skupinama bolesnika srednjeg i visokog PROCAM rizika značajno je veća i prevalencija opstruktivne trožilne koronarne bolesti (40% vs 60%) i češća je zahvaćenost debla lijeve koronarne arterije (7,5% vs 21,7%). Ovi rezultati su u suglasju s rezultatima studija drugih autora, koji su također uočili značajnu razliku u prevalenciji CS = 0, CS > 400 i opstruktivne koronarne bolesti u ovisnosti o rizičnim skupinama, u koje su bolesnici podijeljeni prema Framinghamskom bodovnom sustavu ili metodi Diamond-Forrester (102, 103). Međutim, dio rezultata našeg istraživanja razlikuje se od onih dobivenih u ovim dvjema studijama zbog drukčijih uključnih kriterija, dobne i spolne strukture populacije bolesnika te odabira različitih bodovnih sustava za procjenu kardiovaskularnog rizika.

U studiji *Hennemana i suradnika* sudjelovalo je ukupno 340 bolesnika, od kojih je oko 53% bilo muškog spola, a medijan dobi iznosio je 55 godina (dob 55 ± 12 god). Osim bolesnika s tipičnom (18%) i atipičnom anginom (28%) te neanginoznom boli u prsima (6%), u istraživanje su uključeni i asimptomatski bolesnici (48%) s jednim ili više tradicionalnih rizičnih čimbenika za koronarnu bolest (103). Klasifikacija bolesnika u rizične skupine rađena je prema bodovnom sustavu Diamond-Forrester, u kojem se pri procjeni rizika koronarne bolesti u obzir uzimaju dob, spol i kvaliteta boli u prsištu. Za razliku od naše populacije, u kojoj su sudjelovali samo simptomatski bolesnici i oni s graničnim ili pozitivnim nalazom ergometrije ili scintigrafije, ovdje je gotovo polovica bolesnika bila asimptomatska. Velik udio bolesnika (52%) pripadao je skupini srednjeg rizika po Diamond-Forresteru, 34% ih je bilo niskog rizika, a 14% visokog rizika. U našoj studiji udio bolesnika niskog rizika je bio veći (61,4%), što je posljedica razlika u bodovnim sustavima. U istraživanju *Hennemana i suradnika* nije bilo statistički značajnih razlika između spolova u prevalenciji tipične angine ($P=0,86$) i neanginozne boli u prsima ($P=0,43$), no atipična angina je bila češća u žena (Ž 34%, M 22%; $P=0,017$). Međutim, u populaciji uključenoj u istraživanje za ovu disertaciju tipična angina je značajno češća u muškaraca ($P=0,010$), dok je nespecifična (neanginozna) bol u prsima osobito česta u ženskog spola ($P=0,004$) (*Tablica 7.4.-7.5.*). U našem uzorku bolesnika oko 33% ih je imalo CS = 0 (*Tablica 7.1.*), za razliku od studije *Hennemana i suradnika*, gdje ih je bilo čak 46%. Ova razlika može se objasniti razlikom u strukturi bolesnika, koji su u citiranoj studiji bili velikim dijelom asimptomatski te se za njih ne očekuje uznapredovala ateroskleroza. Uspoređujući tri rizične skupine, udio bolesnika s CS = 0 u svim trima skupinama bio je značajno manji u našoj populaciji bolesnika (niski rizik 48% /vs Henneman 71%/; srednji rizik 10,3% /vs Henneman 37%/; visoki rizik 8,3% /vs Henneman 20%/). Iako se razlika u prevalenciji CS = 0 može

manjim dijelom pripisati razlici u dobnoj strukturi između dviju populacija bolesnika (medijan 60 god vs 55 god), PROCAM bodovni sustav se, za razliku od Diamond-Forrestera, doima kao bolji model za predviđanje rizika za koronarnu bolest kod pripadnika s PROCAM rizikom 10-20% i onih s rizikom >20%. Naime, veoma je nizak udio bolesnika s CS = 0 u skupinama srednjeg i visokog PROCAM rizika, tj. većina bolesnika ovih skupina ima određeni stupanj ateroskleroze s udjelom kalcifikata (vrijednost CS 1-100, 101-400, >400). S druge strane, u skupini niskog rizika bodovanje po Diamond-Forresteru se čini kao bolji prediktor niskog rizika (veći udio bolesnika s CS = 0; 71%). Za razliku od rezultata ove grupe autora, gdje je 33% bolesnika s tipičnom anginom imalo CS = 0, čak 50% naših bolesnika s tipičnim anginoznim tegobama imalo je CS > 400, a niti jedan od njih nije imao CS = 0. Ako usporedimo naše nalaze MSCT koronarograma (59% bez stenoze, 21,7% opstruktivna stenoza) s rezultatima ove studije (40% bez stenoze, 21% opstruktivna stenoza, 5% neinterpretabilnih nalaza), veći udio naših bolesnika nije imao stenoze koronarnih arterija. Navedeno može biti posljedica većeg broja pripadnica ženskog spola u našoj skupini bolesnika, budući da su prema literaturi u žena češće nesignifikantne stenoze i aterosklerotske promjene u fazi pozitivne remodelacije, bez utjecaja na lumen. Nesrazmjer između udjela bolesnika s CS = 0 (33%) i onih bez stenoze (59%) također se objašnjava prisutnošću rubnih kalcifikata u fazi pozitivne remodelacije, pri čemu u početku nema stenotskih promjena.

U drugoj studiji (*Nucifore i suradnika*) s uzorkom od 314 bolesnika (dob 54 ± 13 god), od kojih je oko 56% bilo muškog spola, uključeni su pojedinci s atipičnom anginom (26%), neanginoznom boli u prsima (26%), ali i oni asimptomatski (48%) s jednim ili više tradicionalnih rizičnih čimbenika za koronarnu bolest (102). Bolesnici s tipičnom anginom nisu bili uključeni u navedenu studiju. Za klasifikaciju bolesnika u rizične

skupine korišten je Framinghamski bodovni sustav (FRS), koji se pri procjeni ukupnog kardiovaskularnog rizika oslanja na tradicionalne rizične čimbenike: dob, spol, dijabetes, sistolički tlak, ukupni kolesterol i HDL kolesterol te pušenje. Najveći udio bolesnika (51%) pripadao je skupini niskog rizika po FRS, 24% ih je bilo niskog rizika, a 25% visokog rizika. U našoj studiji udio bolesnika niskog rizika je bio veći (61,4%), a udio visokog rizika manji (14,5%), što je posljedica razlika u bodovnim sustavima. Osim razlika u odrednicama za procjenu rizika (npr. LDL, trigliceridi), FRS i PROCAM se razlikuju po tome što PROCAM predviđa 10-godišnji rizik od velikih koronarnih događaja (nagla srčana smrt, IM), a FRS ukupni kardiovaskularni rizik (CAD, CVI, PAD, HF). U istraživanju *Nucifore i suradnika* nije bilo statistički značajnih razlika između simptomatskih i asimptomatskih ispitanika u vrijednostima CS niti nalazima koronarograma (102). Slično kao kod *Hennemana i suradnika*, veći je udio bolesnika s CS = 0 (čak 50%) zbog velikog broja asimptomatskih sudionika, a 38% ukupnog broja ispitanika nije imalo stenoza, dok je kod nas postotak ispitanika bez stenoza bio veći (59%), što smo ranije objasnili većim brojem žena u našem istraživanju, a može se dijelom pripisati i većem udjelu skupine niskog rizika. Udio bolesnika s CS = 0 u trima rizičnim skupinama bio je značajno manji u našoj populaciji (niski rizik 48% /vs Nucifora 70%/; srednji rizik 10,3% /vs Nucifora 34%/; visoki rizik 8,3% /vs Nucifora 24%/). Iako se razlika u prevalenciji CS = 0 može manjim dijelom pripisati asimptomatskim bolesnicima i razlici u dobnoj strukturi (medijan 60 god vs 54 god), i ovdje se PROCAM bodovni sustav na razini srednjeg i visokog rizika, u odnosu na FRS, doima kao bolji model za procjenu rizika koronarne bolesti. S druge strane, u skupini niskog rizika FRS bi mogao biti bolji prediktor niskog rizika (veći udio bolesnika s CS = 0; 70%), no bitno je istaknuti i 15% bolesnika niskog FRS rizika s opstruktivnom stenozom (kod nas je postotak manji – 6,9%). Uspoređujući morfološke nalaze MSCT

koronarograma naših bolesnika (59% bez stenozе, 21,7% opstruktivna stenozа) s rezultatima ove studije (38% bez stenozе, 33% opstruktivna stenozа), veći udio naših bolesnika nije imao stenozе koronarnih arterija zbog većeg broja žena u istraživanju. U našoj skupini PROCAM visokog rizika 66,7% bolesnika imalo je opstruktivnu stenozu, a u studiji *Nucifore i suradnika* manji je udio opstruktivne koronarne bolesti u skupini FRS visokog rizika (nešto više od 50%). Ova usporedba podupire stav da je PROCAM rizik u rasponu visokog rizika bolji pretkazatelj opstruktivne koronarne bolesti, što su potvrdili i *Versteypen i suradnici* radeći analizu ROC krivulja za četiri različita bodovna sustava (FRS, PROCAM, SCORE, Diamond-Forrester). Skupina niskog FRS rizika imala je najmanji udio bolesnika s opstruktivnom koronarnom bolešću (12%) i najmanji broj događaja tijekom praćenja (ukupni mortalitet, ACS, revaskularizacija; 13%) (104). Međutim, u skupini visokog rizika PROCAM, SCORE i DF su se pokazali kao bolji pretkazatelji opstruktivne koronarne bolesti i razvoja koronarnih događaja. Za razliku od našeg istraživanja, u kojem je korištena novija inačica PROCAM bodovnog sustava (2007.), *Versteypen i suradnici* su za izračun rizika prema navodima u literaturi, čini se, upotrijebili stariji oblik PROCAM bodovanja (2002.).

Nucifora i suradnici istaknuli su i povećan udio visokorizičnih morfoloških nalaza MSCT koronarograma s porastom FRS rizika. Primjerice, udio bolesnika sa zahvaćanjem LM ili trožilnom koronarnom bolešću (stenozа $\geq 50\%$) najveći je u skupini visokog FRS rizika (35%), a najniži u skupini niskog FRS rizika (8%). Sličnu povezanost smo zabilježili u našem istraživanju, gdje je trožilna bolest puno češća (60% visokog PROCAM rizika, 40% srednjeg PROCAM rizika), kao i stenozа LM (21,7% visokog PROCAM rizika, 7,5% srednjeg PROCAM rizika). Prisutnost opstruktivne koronarne bolesti jedne ili više koronarnih arterija dokazane MSCT koronarografijom ima važnu

prognostičku ulogu u predviđanju razvoja velikih koronarnih događaja (105, 106). U velikoj opservacijskoj studiji tijekom razdoblja dugotrajnog praćenja (medijan 52 ± 22 mjeseca) *Andreini i suradnici* su kod 1196 bolesnika s učinjenom MSCT koronarografijom zabilježili ukupno 136 velikih koronarnih događaja (srčana smrt, IM) i 123 kasna revaskularizacijska zahvata (105). Na temelju multivarijatne analize utvrđeni su nezavisni pretkazatelji ovih nepovoljnih događaja, a to su upravo višežilna koronarna bolest i zahvaćanje LM. Za one s normalnim nalazom MSCT koronarograma kumulativna stopa preživljenja bez razvoja velikih koronarnih događaja iznosila je 100%, za one sa stenozom $<50\%$ stopa je bila 88%, a za opstruktivnu koronarnu bolest 54%. Stopa preživljenja za pojedince s neopstruktivnim stenozama statistički je značajno manja u usporedbi s onima bez stenoza. U ovih bolesnika upravo MSCT koronarografija ima ključnu ulogu, budući da su njihovi nalazi ergometrije najčešće negativni, jer ovakve „manje“ stenozе većinom ne dovode do ishemije miokarda. Ova grupa autora na temelju navoda ranije literature, ali i vlastitih rezultata, ističe povećan rizik od velikih koronarnih događaja u bolesnika s nekalcificiranim i miješanim plakovima, koji češće tvore nesignifikantne stenozе, te podupire promjene u kliničkom zbrinjavanju ovih bolesnika (agresivnija kontrola rizičnih faktora). Druga grupa autora (*Azevedo i suradnici*) objavila je rezultate kliničkog praćenja ($30,1 \pm 11,1$ mjeseci) 529 bolesnika s inkonkluzivnim nalazom različitih testova opterećenja, kojima je učinjena MSCT koronarografija (106). Nešto manje od trećine bolesnika imalo je opstruktivnu stenozu. Na temelju rezultata praćenja iz studije ovih autora, rastuće vrijednosti CS i rastući stupanj stenozе povezani su s većim rizikom razvoja nepovoljnih događaja. Stopa preživljenja bez razvoja velikih koronarnih događaja za bolesnike s opstruktivnom stenozom barem jedne koronarne arterije procijenjena je na 83%, dok je za one bez značajne stenozе stopa preživljenja 95%.

Prema rezultatima obrade podataka dobivenih u našem istraživanju (*Tablica 7.16.*), opstruktivna koronarna bolest (stenozna $\geq 50\%$) statistički je značajno povezana s „višim“ PROCAM rizikom (srednjim i visokim), muškim spolom, pozitivnom obiteljskom anamnezom kardiovaskularnih bolesti te višim vrijednostima CS. Osim toga, u bolesnika s atipičnom i tipičnom anginom utvrđena je statistički značajno veća prevalencija opstruktivne koronarne bolesti. Nespecifična bol u prsima kao klinička odrednica u negativnoj je korelaciji s pojavnošću opstruktivne koronarne bolesti. Podaci su potvrđeni i logističkom regresijom navedenih varijabli (*Tablica 7.25.*). Prevalencija opstruktivne koronarne bolesti u dobnim skupinama 51-60 godina i iznad 60 godina je podjednaka, dok je samo jedan bolesnik mlađi od 50 godina imao opstruktivnu stenozu (*Tablica 7.18.*). Ovi rezultati podupiru stav da se pri vođenju dijagnostičkog postupka u kliničkoj praksi, osim standardnim bodovnim sustavima (PROCAM, Framingham), rizik koronarne bolesti mora procijeniti i na temelju slijedećih odrednica:

- spol
- klinički simptomi (atipična/tipična angina, nespecifična bol u prsima)
- dob.

Dodatna procjena rizika putem ovih kriterija važna je pri odabiru MSCT koronarografije, ali i ostalih neinvazivnih pretraga, u dijagnostici koronarne bolesti te se i u stručnim smjernicama sve veća važnost pridaje ovim trima čimbenicima (16).

Ženska populacija u ovoj studiji je bila značajno starija od muškaraca ($P=0,012$), što se objašnjava kasnijim nastupom razvoja ateroskleroze u ženskog spola uslijed fizioloških hormonskih promjena. Nadalje, u žena je značajno češća nespecifična bol u prsima ($P=0,004$), dok je u muškaraca značajno češća tipična angina ($P=0,010$)

(*Tablica 7.4.*). Prema nekim autorima stabilna angina je najčešći klinički entitet koronarne bolesti u žena (107). Međutim, općeprihvaćena je činjenica da se simptomi koronarne bolesti u žena razlikuju u odnosu na mušku populaciju, sukladno pojavi simptoma u poodmakloj dobi, kada su oni manje specifičnog karaktera (16). Nekoliko je studija objavilo rezultate u kojima su uočene razlike u zbrinjavanju i ishodu liječenja koronarne bolesti u žena, koje češće od muškaraca imaju proceduralne komplikacije, u koje se ubrajaju mortalitet, moždani udar i vaskularne komplikacije (108, 109). Prema literaturnim podacima, žene s kliničkom slikom infarkta miokarda i angine značajno češće od muškaraca nemaju opstruktivnu koronarnu bolest (110, 111). *Khuddus i suradnici* su pomoću intravaskularnog ultrazvuka (IVUS) u oko 80% od ukupno 100 žena s bolovima u prsima utvrdili koronarnu aterosklerozu u fazi pozitivne remodelacije, bez signifikantnih stenoza (112). I u našoj studiji žene značajno češće nisu imale stenotske promjene (*Tablica 7.19.*), što također djelomično može odgovarati fazi pozitivne remodelacije.

Uzevši u obzir laboratorijske parametre, prevalencija opstruktivne koronarne bolesti je nešto veća u bolesnika s povišenom koncentracijom triglicerida, ali se razlika nije pokazala statistički značajnom ($P=0,365$) (*Slika 7.1.*). Kod bolesnika s visokim razinama LDL-a statistički su značajno češće signifikantne stenozе RCA ($P=0,024$), dok razlika u ukupnom broju stenoza $\geq 50\%$ (LM, LAD, LCx, RCA) nije statistički značajna ($P=0,182$) (*Tablica 7.11.*). Uočena veća učestalost signifikantnih stenoza u bolesnika s visokim koncentracijama LDL-a povezuje se s poznatom ulogom LDL-a u patogenezi ateroskleroze i progresije ateroma.

Promatrajući odnos između pripadnosti PROCAM rizičnim skupinama (niski, srednji, visoki rizik) i ukupne učestalosti stenoze $\geq 50\%$ u svakoj od ovih skupina bolesnika (*Tablica 7.21.*), već i srednji PROCAM rizik (10-20%) ima značajnu ulogu u predikciji

signifikantne stenoze (osjetljivost 65%, specifičnost 78%). U skupini bolesnika visokog PROCAM rizika osjetljivost (44%) i specifičnost (94%) su slične kao kod CS>400. Dijagnostički OR je najviši za PROCAM skupinu visokog rizika (11,92; CI 4,18-36,82), što ukazuje na jačinu povezanosti visokog PROCAM rizika i opstruktivne koronarne bolesti. Za PROCAM skupinu srednjeg rizika dijagnostički OR je nešto manji, ali razlika nije statistički značajna ($P>0,05$). Stoga srednji PROCAM rizik (10-20%) i visoki PROCAM rizik ($>20\%$) imaju podjednaku dijagnostičku vrijednost u predikciji stenoze $\geq 50\%$. Ove tvrdnje dodatno su potvrđene ROC analizom (*Tablica 7.22.*, *Slika 7.7.*) kojom je procijenjena granična vrijednost PROCAM rizika (%) za predikciju signifikantne stenoze. Naime, PROCAM rizik $\geq 9,83\%$, s osjetljivošću od 81% i specifičnošću od 73%, značajan je pretkazatelj stenoze koronarnih arterija $\geq 50\%$ ($P<0,001$, AUC=0,803). Ovaj rezultat u kliničkoj praksi podrazumijeva da vrijednosti PROCAM rizika $\geq 10\%$ (srednji i visoki rizik) imaju značajnu prediktivnu ulogu za prisutnost signifikantne stenoze. Budući da se u bolesnika visokog PROCAM rizika ionako očekuju uznapredovale aterosklerotske promjene, kod njih bi umjesto MSCT koronarografije bilo uputnije učiniti invazivnu koronarografiju, kako bi se u slučaju potrebe moglo nastaviti s perkutanom koronarnom intervencijom. S druge strane, u skupini bolesnika srednjeg PROCAM rizika opravdano je učiniti MSCT koronarografiju, kojom se uz visoku razinu dijagnostičke pouzdanosti može dokazati ili isključiti opstruktivna koronarna bolest. Prije odluke o MSCT koronarografiji, osim PROCAM rizika potrebno je utvrditi i stupanj rizika procijenjen na temelju kliničkih varijabli (karakter prekordijalne boli, dob i spol). Primjena MSCT koronarografije u bolesnika niskog PROCAM rizika nije opravdana te se u njih preporučaju druge neinvazivne metode, koje ne izlažu bolesnika ionizirajućem zračenju. Prosječna doza zračenja tijekom MSCT koronarografije u ovom istraživanju izražena je u obliku DLP te iznosi

988 mGy*cm (medijan 888 mGy*cm). Pritom prosječna efektivna doza zračenja iznosi 16,8 mSv (medijan 15 mSv), što je u skladu s vrijednostima efektivne doze zračenja objavljenima u ranijim studijama, koje se procjenjuju na prosječno 15 mSv, ovisno o tome uključuje li pretraga i određivanje CS. Prema nekim studijama efektivna doza zračenja (ED) tijekom MSCT koronarografije kreće se u rasponu od 5 mSv do 32 mSv (75, 91, 113-115). Prosječna ED tijekom perkutane koronarne intervencije također iznosi 15 mSv (raspon 7-57 mSv), dok je za dijagnostičku invazivnu koronarografiju prosječna ED 7 mSv (raspon 2-16 mSv). S obzirom na rizik ionizirajućeg zračenja, ove pretrage potrebno je primjenjivati sukladno objektivnim indikacijama, a pri odabiru jedne od njih važnu ulogu bi mogli imati predočeni rezultati ove disertacije.

Pravilna primjena MSCT koronarografije u specifičnim skupinama bolesnika prema smjernicama ovog istraživanja, doprinijela bi boljoj kliničkoj stratifikaciji bolesnika te bi imala značajan utjecaj na smanjenje broja dijagnostičkih invazivnih koronarografija u pacijenata koji nemaju opstruktivnu koronarnu bolest. Osim uloge u kreiranju dijagnostičkog algoritma, ovi rezultati mogli bi doprinijeti i intenzivnijem terapijskom pristupu u bolesnika s PROCAM rizikom $\geq 10\%$.

1. Srednji PROCAM rizik (10-20%) i visoki PROCAM rizik (>20%) imaju podjednaku dijagnostičku vrijednost u predikciji opstruktivne koronarne bolesti, tj. prisutnosti stenoze $\geq 50\%$. Budući da se u bolesnika visokog PROCAM rizika očekuju uznapredovale aterosklerotske promjene, kod njih bi umjesto MSCT koronarografije bilo uputnije učiniti invazivnu koronarografiju, kako bi se u slučaju potrebe moglo nastaviti s perkutanom koronarnom intervencijom. U skupini bolesnika srednjeg PROCAM rizika opravdano je učiniti MSCT koronarografiju, kojom se uz visoku razinu dijagnostičke pouzdanosti može dokazati ili isključiti opstruktivna koronarna bolest. Primjena MSCT koronarografije u bolesnika niskog PROCAM rizika nije opravdana te se u njih preporučaju druge neinvazivne metode, koje ne izlažu bolesnika ionizirajućem zračenju.

2. PROCAM rizik $\geq 9,83\%$, s osjetljivošću od 81% i specifičnošću od 73%, značajan je pretkazatelj stenoze koronarnih arterija $\geq 50\%$. Ovaj rezultat u kliničkoj praksi podrazumijeva da vrijednosti PROCAM rizika $\geq 10\%$ (srednji i visoki rizik) imaju značajnu prediktivnu ulogu za prisutnost signifikantne stenoze.

3. U skupini niskog PROCAM rizika samo 7,0% bolesnika imalo je CS > 400, dok je prevalencija CS > 400 značajno veća u skupini bolesnika srednjeg (20,5%) i visokog PROCAM rizika (29,2%).

4. Vrijednosti CS ≥ 138 , s osjetljivošću od 71% i specifičnošću od 84%, značajno predviđaju opstruktivnu stenozu koronarnih arterija.

5. U muškaraca su značajno češći visoki PROCAM rizik te vrijednosti CS iznad 400, a veća je i učestalost opstruktivnih stenoza koronarnih arterija.
6. Opstruktivna stenoza značajno je povezana s rizičnijim PROCAM skupinama (srednji i visoki rizik), muškim spolom, obiteljskom anamnezom koronarne bolesti, atipičnom i tipičnom anginom te višim CS skupinama.
7. Stenoze RCA su većeg stupnja kod bolesnika koji imaju povišen LDL kolesterol.
8. Dvožilna i trožilna koronarna bolest, uz kriterij stenoze $\geq 50\%$, značajno je češća u bolesnika muškog spola, u onih starijih od 50 godina te bolesnika s tipičnom anginom. Prevalencija višezilne koronarne bolesti veća je i kod pripadnika rizičnijih PROCAM skupina te bolesnika s CS >400 .
9. Uredan nalaz koronarograma (bez stenoza) značajno je češći u žena, u skupini bolesnika starosne dobi do 50 godina te onih s nespecifičnom boli u prsima.

U posljednjem desetljeću u kliničkoj praksi zabilježena je rastuća upotreba MSCT koronarografije u dijagnostici koronarne bolesti, jer ova pretraga omogućuje pouzdanu analizu patomorfoloških promjena koronarnog stabla. Za razliku od klasične koronarografije, gdje rizik i komplikacije pretrage nisu zanemarivi, MSCT koronarografija je neinvazivna pretraga koja se može izvoditi u vanbolničkim uvjetima.

Cilj ovog istraživanja bio je razjasniti u kojim rizičnim skupinama simptomatskih bolesnika sa sumnjom na koronarnu bolest je primjena MSCT koronarografije klinički opravdana.

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 166 bolesnika (60 ± 10 godina, 45,2% muškaraca) s bolovima u prsima različitog karaktera i/ili graničnim/pozitivnim nalazima ranije učinjene neinvazivne obrade (ergometrije, scintigrafije). Na temelju PROCAM bodovnog sustava bolesnici su razvrstani u tri skupine rizika za koronarnu bolest (61,4% niski rizik, 24,1% srednji rizik, 14,5% visoki rizik). Učinjena je MSCT koronarografija uz prethodno određivanje količine koronarnog kalcija (CS). Uočen je porast udjela bolesnika s opstruktivnom koronarnom bolešću (stenozom $\geq 50\%$) u rizičnijim PROCAM skupinama (36,1% srednji rizik, 44,4% visoki rizik), u odnosu na skupinu niskog PROCAM rizika (19,4%). U skupini niskog PROCAM rizika samo 7,0% bolesnika imalo je $CS > 400$, dok je prevalencija $CS > 400$ značajno veća u skupini bolesnika srednjeg (20,5%) i visokog PROCAM rizika (29,2%). Vrijednosti $CS \geq 138$, s osjetljivošću od 71% i specifičnošću od 84%, značajno predviđaju opstruktivnu stenozu koronarnih arterija. Vrijednosti PROCAM rizika $\geq 10\%$ (srednji i visoki rizik) imaju značajnu prediktivnu ulogu za prisutnost signifikantne stenozе.

Srednji PROCAM rizik (10-20%) i visoki PROCAM rizik (>20%) imaju podjednaku dijagnostičku vrijednost u predikciji opstruktivne koronarne bolesti, tj. prisutnosti stenoze $\geq 50\%$. Primjena MSCT koronarografije u bolesnika niskog PROCAM rizika nije opravdana te se u njih preporučaju druge neinvazivne metode, koje ne izlažu bolesnika ionizirajućem zračenju. U skupini bolesnika srednjeg PROCAM rizika opravdano je učiniti MSCT koronarografiju, kojom se uz visoku razinu dijagnostičke pouzdanosti može dokazati ili isključiti opstruktivna koronarna bolest. Zbog moguće potrebe za perkutanom koronarnom intervencijom, u bolesnika visokog PROCAM rizika opravdano je učiniti klasičnu koronarografiju.

**Assessment of the clinical utility of MSCT coronary angiography
across the PROCAM risk categories in patients with suspected
coronary artery disease**

Hrvojka Bošnjak, 2016.

MSCT coronary angiography is a non-invasive diagnostic method, which enables reliable evaluation of the coronary arteries. The aim of this study was to improve the clinical decision-making process and to identify patients who would be most likely to benefit from this imaging modality.

A total of 166 consecutive patients (60 ± 10 years, 45,2% men) with stable chest complaints and/or inconclusive functional stress tests, without prior history of CAD, who were referred for MSCT coronary angiography, were enrolled in the study. According to the PROCAM risk score, 61,4% patients were at low, 24,1% at intermediate and 14,5% at high risk. An increase in the prevalence of obstructive CAD ($\geq 50\%$ diameter stenosis) was detected in patients at intermediate (36,1%) and high PROCAM risk (44,4%), when compared to those at low PROCAM risk (19,4%). While CS >400 was observed in only 7,0% of patients at low risk, the prevalence of CS >400 was significantly higher in patients at intermediate (20,5%) and high PROCAM risk (29,2%). The sensitivity and specificity to detect obstructive stenosis were 71% and

84% for CS \geq 138. PROCAM risk \geq 10% (intermediate and high risk) is a significant predictor of obstructive CAD.

While MSCT coronary angiography is not recommended in patients at low PROCAM risk, it is a useful diagnostic modality for ruling out or detection of obstructive CAD in patients at intermediate PROCAM risk. It is reasonable for patients at high PROCAM risk to undergo the conventional angiography.

POPIS LITERATURE

1. World Health Organization. Disease and injury regional mortality estimates, 2000–2012. (dostupno online na dolje navedenoj poveznici)
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html
2. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2014. godini, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb 2014.
3. Ivančević Ž, ur. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Drugo hrvatsko izdanje. Split: Placebo d.o.o., 2010; str. 626-52.
4. Štambuk K. Ishemijska bolest srca. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008; str. 573-7.
5. Reiner Ž. Ateroskleroza. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008; str. 568-73.
6. Davies J, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. Br Heart J 1988; 60:459-64.
7. Libby P. The pathogenesis, prevention, and treatment of atherosclerosis. U: Fauci AS i sur. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition, Volume II. USA, McGraw-Hill, 2008; str. 1501-9.

8. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371–5.
9. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:297-306.
10. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:365-72.
11. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336:1276-82.
12. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53:363-73.
13. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004; 90:1385-91.
14. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93:1354-63.
15. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, et al. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerosis plaques. *Lancet* 1997; 349:769-71.
16. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the

management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34:2949–3003.

17. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999; 82:265-8.
18. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55:33-50.
19. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52.
20. Grundy SM, Becker D, Clark LT, et al. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 3146-421.
21. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.
22. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615-22.

23. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
24. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227–39.
25. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1423.
26. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2005–16.
27. Gamulin S, Reiner Ž. Poremećaji metabolizma lipida. Ateroskleroza. U: Gamulin S i sur. *Patofiziologija*, 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2002; str. 166-180.
28. Miura K, Davignus ML, Dyer AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med* 2001; 161:1501-8.
29. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-13.

30. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571-6.
31. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996; 93:450-6.
32. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316:1043-7.
33. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1):CD003041.
34. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:612-9.
35. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164:1422-6.
36. Drexel H, Aczel S, Marte T, et al. Is atherosclerosis in diabetes and impaired fasting glucose driven by elevated LDL cholesterol or by decreased HDL cholesterol? *Diabetes Care* 2005; 28:101-7.

37. Kendall DM. The dyslipidemia of diabetes mellitus: giving triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol a higher priority? *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34:27-48.
38. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. Review. *Diabetes Care* 2004; 27:1496-504.
39. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145–53.
40. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782-8.
41. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2217-25.
42. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353:1547-57.

43. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743-53.
44. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). *Circulation* 2012; 126:934-41.
45. Reiner-Tedeschi E, Reiner Ž. Estrogeni i rizik nastanka ateroskleroze. *Lijec vjesn* 2001; 123:135-41.
46. Murabito JM, Pencina MJ, Nam BH, et al. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA* 2005; 294:3117-23.
47. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 2012; 125:3092-8.
48. Leon AS, Connett J, Jacobs DR Jr, Rauramaa R. Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1987; 258:2388-95.
49. Lee DC, Sui X, Artero EG, et al. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation* 2011; 124:2483-90.

50. Held C, Iqbal R, Lear SA, et al. Physical activity levels, ownership of goods promoting sedentary behaviour and risk of myocardial infarction: results of the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2012; 33:452-66.
51. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1387-97.
52. Arima H, Kubo M, Yonemoto K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:1385-91.
53. Best LG, Zhang Y, Lee ET, et al. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes: the Strong Heart Study. *Circulation* 2005; 112:1289-95.
54. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144:537-47.
55. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002; 105:2595-9.
56. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med* 2008; 264:295-314.
57. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, et al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009; 302:37-48.

58. Pepys MB. C-reactive protein is neither a marker nor a mediator of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4:234-5.
59. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289:1799-804.
60. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ; Val-MARC Investigators. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension* 2006; 48:73-9.
61. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121:2317–25.
62. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
63. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:925-32.
64. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105:310-5.
65. Carrigan TP, Nair D, Schoenhagen P, et al. Prognostic utility of 64-slice computed tomography in patients with suspected but no documented coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; 30:362-71.

66. Schoenhagen P i sur. Atlas and Manual Of Cardiovascular Multidetector Computed Tomography. London-New York: Taylor & Francis, 2005.
67. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29:531-56.
68. Di Tanna GL, Berti E, Stivanello E, et al. Informative value of clinical research on multislice computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *Int J Cardiol* 2008; 130:386-404.
69. Alessandri N, Di Matteo A, Rondoni G, et al. Heart imaging: the accuracy of the 64-MSCT in the detection of coronary artery disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13:163-71.
70. Han SC, Fang CC, Chen Y, Chen CL, Wang SP. Coronary computed tomography angiography - a promising imaging modality in diagnosing coronary artery disease. *J Chin Med Assoc* 2008; 71:241-6.
71. Rixe J, Rolf A, Conradi G, et al. Detection of relevant coronary artery disease using dual-source computed tomography in a high probability patient series: comparison with invasive angiography. *Circ J* 2009; 73:316-22.
72. Wehrsuetz M, Wehrsuetz E, Schuchlenz H, Schaffler G. Accuracy of MSCT Coronary Angiography with 64 Row CT Scanner-Facing the Facts. *Clin Med Insights Cardiol* 2010; 4:15-22.

73. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 24:75-83.
74. Brodoefel H, Reimann A, Burgstahler C, et al. Noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography in an unselected patient collective: effect of heart rate, heart rate variability and coronary calcifications on image quality and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol* 2008; 66:134-41.
75. Coles DR, Smail MA, Negus IS, et al. Comparison of radiation doses from multislice computed tomography coronary angiography and conventional diagnostic angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1840-5.
76. Deetjen A, Möllmann S, Conradi G, et al. Use of automatic exposure control in multislice computed tomography of the coronaries: comparison of 16-slice and 64-slice scanner data with conventional coronary angiography. *Heart* 2007;93:1040-3.
77. Dill T, Deetjen A, Ekinici O, et al. Radiation dose exposure in multislice computed tomography of the coronaries in comparison with conventional coronary angiography. *Int J Cardiol* 2008; 124:307-11.
78. Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, et al. Radiation dose estimates from cardiac multislice computed tomography in daily practice: impact of different scanning protocols on effective dose estimates. *Circulation* 2006; 113:1305-10.
79. Zanzonico P, Rothenberg LN, Strauss HW. Radiation exposure of computed tomography and direct intracoronary angiography: risk has its reward. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1846-9.

80. Hoffmann U, Ferencik M, Cury RC, Pena AJ. Coronary CT angiography; Review. *J Nucl Med* 2006; 47:797-806.
81. Gerber TC, Kuzo RS, Lane GE, et al. Image quality in a standardized algorithm for minimally invasive coronary angiography with multislice spiral computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27:62-9.
82. Schroeder S, Kopp AF, Kuettner A, et al. Influence of heart rate on vessel visibility in noninvasive coronary angiography using new multislice computed tomography: experience in 94 patients. *Clin Imaging* 2002; 26:106-11.
83. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827-32.
84. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1430-5.
85. Kopp AF, Schroeder S, Baumbach A, et al. Non-invasive characterisation of coronary lesion morphology and composition by multislice CT: first results in comparison with intracoronary ultrasound. *Eur Radiol* 2001; 11:1607-11.
86. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004; 109:14-7.

87. Leber AW, Knez A, Becker A, et al. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1241-7.
88. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010; 362:886-95.
89. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1531-40.
90. Pundziute G, Schuijf JD, van Werkhoven JM, et al. Head-to-head comparison between bicycle exercise testing and coronary calcium score and coronary stenoses on multislice computed tomography. *Coron Artery Dis* 2009; 20:281-7.
91. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, et al. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography in diagnostic triage of patients with chest pain and negative or nondiagnostic exercise treadmill test result. *Am J Cardiol* 2007; 99:925-9.
92. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for

Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2012; 60:e44 –164.

93. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2014; 63:380–406.
94. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2010; 56:e50–103.
95. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2010; 55:2663–99.
96. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation/American College of Radiology, Society of Cardiovascular

Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1475–97.

97. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:378-402.

98. Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, et al. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation* 2002; 105:1791-6.

99. Haberl R, Becker A, Leber A, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:451-7.

100. Knez A, Becker A, Leber A, et al. Relation of coronary calcium scores by electron beam tomography to obstructive disease in 2,115 symptomatic patients. *Am J Cardiol* 2004; 93:1150-2.

101. Guerci AD, Spadaro LA, Goodman KJ, et al. Comparison of electron beam computed tomography scanning and conventional risk factor assessment for the prediction of angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:673-9.
102. Nucifora G, Schuijf JD, van Werkhoven JM, et al. Prevalence of coronary artery disease across the Framingham risk categories: coronary artery calcium scoring and MSCT coronary angiography. *J Nucl Cardiol* 2009; 16:368-75.
103. Henneman MM, Schuijf JD, van Werkhoven JM, et al. Multi-slice computed tomography coronary angiography for ruling out suspected coronary artery disease: what is the prevalence of a normal study in a general clinical population? *Eur Heart J* 2008; 29:2006-13.
104. Versteyslen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J Nucl Cardiol* 2011; 18:904-11.
105. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, et al. A long-term prognostic value of coronary CT angiography in suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5:690-701.
106. de Azevedo CF, Hadlich MS, Bezerra SG, et al. Prognostic value of CT angiography in patients with inconclusive functional stress tests. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4:740-51.
107. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyorala K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-

- analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008; 117:1526–36.
108. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998; 98:1279–85.
109. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on long-term cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE Trial). *Am J Cardiol* 2009; 104:1–4.
110. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with “normal” coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293:477–84.
111. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, Morgagni GL, Puddu P. Vasotonic angina: a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:417–25.
112. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol* 2010; 23:511–9.
113. Heidbuchel H, Wittkampf FH, Vano E, et al; European Heart Rhythm Association. Practical ways to reduce radiation dose for patients and staff during device implantations and electrophysiological procedures. *Europace* 2014; 16:946-64.

114. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, et al. Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation* 2009; 119:1056-65.
115. Mettler FA Jr, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology* 2008; 248:254-63.

Rođena sam 22. ožujka 1983. godine u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu školu i gimnaziju prirodoslovno-matematičkog usmjerenja. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2001. godine, a diplomirala u srpnju 2007. godine. U akademskoj godini 2002./2003. bila sam dobitnik Dekanove nagrade za uspjeh u studiju, a u akademskoj godini 2006./2007. dodijeljena mi je i Rektorova nagrada za najbolji studentski rad znanstvenog sadržaja. Kao student sam u okviru studentske razmjene odradila jednomjesečnu kliničku praksu u Hamburgu na Klinici za kardiologiju i angiologiju Sveučilišne bolnice Hamburg-Eppendorf. Jednogodišnji pripravnički staž odradila sam u Zagrebu kao pripravnik Klinike za plućne bolesti „Jordanovac“. Specijalizaciju iz interne medicine u Kliničkom bolničkom centru "Sestre milosrdnice" u Zagrebu započela sam u siječnju 2009. godine, a specijalistički ispit sam položila 15. svibnja 2013. godine. Od tada radim kao specijalist internist u Klinici za unutarnje bolesti iste ustanove. Završila sam poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Autor sam i koautor više znanstveno-stručnih članaka i kongresnih priopćenja, od kojih su 4 znanstvena rada objavljena u časopisima citiranim u *Current Contentsu*.