

# Procjena ukupnoga aterosklerotskoga opterećenja koronarnih arterija temeljem MSCT koronarografije i njegova povezanost s desetogodišnjim doživljenjem

---

**Medaković, Petar**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:763501>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-10**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Petar Medaković**

**Procjena ukupnoga aterosklerotskoga  
opterećenja koronarnih arterija temeljem  
MSCT koronarografije i njegova  
povezanost s desetogodišnjim  
doživljenjem**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2021.**

**Disertacija je izrađena na Odjelu radiologije, Specijalne bolnice Agram u Zagrebu.**

**Mentor: izv. prof. dr. sc. Gordana Ivanac**

**Komentor: doc. dr. sc. Zrinka Biloglav**

Zahvaljujem se mojim mentoricama izv. prof. dr. sc. Gordani Ivanac i doc. dr. sc. Zrinki Biloglav za svestranu pomoć koju su mi nesebično pružile tijekom izrade ove disertacije.

Zahvaljujem se Specijalnoj bolnici Agram Zagreb na podršci tijekom izrade ovog rada.

Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima, ponajprije svojoj majci koja mi je oduvijek bila najveća moralna podrška.

# Sadržaj

<b>1.</b>	<b>UVOD i SVRHA RADA</b>	<b>1</b>
1.1.	Epidemiologija kardiovaskularnih bolesti i čimbenici kardiovaskularnog rizika	1
1.2.	MSCT koronarografija u dijagnostici koronarne aterosklerotske bolesti	4
1.3.	Indikacije za MSCT koronarografiju	5
1.4.	Koronarni kalcijски skor	8
1.5.	CT specifični skorovi na MSCT koronarografiji	10
1.6.	Svrha rada	16
<b>2.</b>	<b>HIPOTEZA</b>	<b>17</b>
2.1.	Hipoteza	17
<b>3.</b>	<b>CILJEVI RADA</b>	<b>18</b>
3.1.	Opći cilj	18
3.2.	Specifični ciljevi	18
<b>4.</b>	<b>ISPITANICI I METODE</b>	<b>19</b>
4.1.	Ispitanici	19
4.2.	Klinički podaci	21
4.3.	Protokol snimanja MSCT koronarografije	22
4.4.	Analiza dobivenih snimaka	22
4.5.	Kategorizacija pacijenata prema CT specifičnim skorovima	23
4.6.	Kliničko praćenje	25
4.7.	Statistička analiza	25
<b>5.</b>	<b>REZULTATI</b>	<b>27</b>
5.1.	Skorovi vjerojatnosti za koronarnu aterosklerotsku bolest i kalcijски skor	28
5.2.	Terapija statinima i aspirinima prije i nakon MSCT koronarografije	29
5.3.	CT specifični skorovi	30
5.3.1.	CT Leaman skor	30
5.3.2.	SIS	33
5.3.3.	SSS	36
5.4.	Analiza doživljenja	39
5.4.1.	Krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka i za smrt kardiovaskularnog uzroka temeljem CT-LeSc	40
5.4.2.	Krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka i za smrt kardiovaskularnog uzroka temeljem SIS-a	42
5.4.3.	Krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka i za smrt kardiovaskularnog uzroka temeljem SSS-a	44
5.4.4.	Krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka i za smrt kardiovaskularnog uzroka temeljem kalcijskog skora	46

5.4.5.	Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka kod pacijenata s neopstruktivnom i opstruktivnom koronarnom bolesti kategoriziranih temeljem CT Leaman skora $\geq 5,52$	50
5.4.6.	Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka kod pacijenata koji su nakon MSCT koronarografije uzimali statine	51
5.4.7.	Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka kod pacijenata koji su nakon MSCT koronarografije uzimali aspirine	52
5.4.8.	Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka kod pacijenata s LeSc $\geq 5,52$ kategoriziranih temeljem uzimanja statina i aspirina nakon MSCT koronarografije	54
5.5.	Coxovi regresijski modeli za smrt bilo kojeg uzroka i kardiovaskularnog uzroka	56
5.5.1.	Smrt bilo kojeg uzroka	56
5.5.2.	Smrt kardiovaskularnog uzroka	57
5.6.	Utjecaj terapije statinima ili aspirinima za smrt kardiovaskularnog uzroka	59
<b>6.</b>	<b>RASPRAVA</b>	<b>60</b>
6.1.	Ograničenja istraživanja	77
<b>7.</b>	<b>ZAKLJUČAK</b>	<b>78</b>
8.	Kratki sadržaj na hrvatskom jeziku	80
9.	Kratki sadržaj na engleskom jeziku	81
10.	Popis literature	82
11.	Životopis	100

## Popis oznaka i kratica

<b>KAB</b>	koronarna aterosklerotska bolest
<b>DALYs</b>	godine zdravog života izgubljene zbog invaliditeta, (eng. <i>disability adjusted life years</i> )
<b>LDL</b>	kolesterol niske gustoće, (eng. <i>low density lipoprotein</i> )
<b>HDL</b>	kolesterol visoke gustoće, (eng. <i>high density lipoprotein</i> )
<b>CroDiab</b>	Nacionalni registar osoba sa šećernom bolesti Republike Hrvatske
<b>MSCT</b>	višeslojna kompjutorizirana tomografija, (eng. <i>multislice computed tomography</i> )
<b>CT</b>	kompjutorizirana tomografija, (eng. <i>computed tomography</i> )
<b>PTP</b>	vjerojatnost prije testa-odnosi se na ergometriju, kompozitni skorovi koji procjenjuju vjerojatnost za koronarnu aterosklerotsku bolest u slijedećih deset godina, (eng. <i>pre-test probability</i> )
<b>PROCAM</b>	PTP skor koji je validiran za europsku populaciju i procjenjuje desetogodišnji rizik kod bolesnika s kardiovaskularnim čimbenicima rizika, (eng. <i>Prospective Cardiovascular Münster cardiovascular epidemiology study</i> )
<b>SCORE</b>	PTP skor koji procjenjuje desetogodišnji rizik za nastanak koronarne aterosklerotske bolesti, (eng. <i>Systematic COronary Risk Evaluation</i> )
<b>PROMISE</b>	prospektivno multicentrično istraživanje, (eng. <i>Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain</i> )
<b>SCOT-HEART</b>	prospektivno multicentrično istraživanje, (eng. <i>Scottish Computed Tomography of the Heart</i> )
<b>CONFIRM</b>	veliko multicentrično istraživanje, (eng. <i>COronary CT Angiography EvaluatioN For Clinical Outcomes</i> )
<b>NICE</b>	nacionalni institut Velike Britanije za izvrsnost zdravlja i zdravstvene zaštite, (eng. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )

<b>AHA</b>	Američko udruženje za srce, (eng. <i>American Heart Association</i> )
<b>ESC</b>	Europsko kardiološko društvo, (eng. <i>European Society of Cardiology</i> )
<b>mSv</b>	miliSievert, mjerna jedinica za dobivenu količinu ionizirajućeg rendgenskog zračenja
<b>MESA</b>	veliko multicentrično istraživanje, (eng. <i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i> )
<b>SIS</b>	skor koji mjeri koronarno aterosklerotsko opterećenje, (eng. <i>segment involvement score</i> )
<b>SSS</b>	skor koji mjeri koronarno aterosklerotsko opterećenje, (eng. <i>segment stenosis score</i> )
<b>CT-LeSc</b>	skor koji mjeri koronarno aterosklerotsko opterećenje, (eng. <i>CT adapted Leaman score</i> )
<b>SYNTAX</b>	skor koji mjeri koronarno aterosklerotsko opterećenje prije intervencija na invazivnoj koronarografiji
<b>Duke CAD index</b>	skor koji mjeri koronarno aterosklerotsko opterećenje, (eng. <i>Duke coronary artery disease index</i> )
<b>Leiden score</b>	skor koji mjeri koronarno aterosklerotsko opterećenje
<b>LAD</b>	lijeva prednja silazna koronarna arterija, (eng. <i>left anterior descending artery</i> )
<b>CX</b>	cirkumfleksna koronarna arterija
<b>RCA</b>	desna koronarna arterija, (eng. <i>right coronary artery</i> )
<b>LM</b>	lijevo koronarno stablo, (eng. <i>left main</i> )
<b>NCEP ATP III</b>	izvještaj američkog nacionalnog instituta za kolesterol za odrasle, (eng. <i>National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults</i> )
<b>ROMICAT I</b>	opservacijsko kohortno istraživanje, (eng. <i>The Rule Out Myocardial Infarction/Ischemia Using Computer Assisted Tomography I</i> )
<b>SPECT</b>	pretraga iz specijalnosti nuklearne medicine, (eng. <i>single photon emission computed tomography</i> )

<b>COURAGE</b>	randomizirano kliničko istraživanje, (eng. <i>Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation</i> )
<b>CI</b>	interval pouzdanosti, (eng. <i>confidence interval</i> )
<b>stent</b>	potpornica
<b>pitch</b>	indeks kojim označavamo duljinu pomaka stola tijekom jedne rotacije cijevi pri snimanju na CT uređajima
<b>MKB-10</b>	10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema Svjetske zdravstvene organizacije
<b>IQR</b>	interkvartilni raspon, (eng. <i>inter-quartile range</i> )
<b>Tc</b>	tercil
<b>SE</b>	standardna pogreška, (eng. <i>standard error</i> )
<b>BMI</b>	indeks tjelesne mase, (eng. <i>body mass index</i> )
<b>CCTA</b>	MSCT koronarografija, (eng. <i>coronary computed tomography angiography</i> )
<b>DM</b>	dijabetes melitus
<b>HLP</b>	hiperlipidemija
<b>AB indeks</b>	klinička pretraga koja mjeri omjer sistoličkog tlaka stražnje tibijalne i brahijalne arterije, (eng. <i>ankle brachial indeks</i> )
<b>ACC</b>	Američko udruženje kardiologa, (eng. <i>American College of Cardiology</i> )
<b>EKG</b>	elektrokardiogram



# I. UVOD I SVRHA RADA

## 1.1. Epidemiologija kardiovaskularnih bolesti i čimbenici kardiovaskularnog rizika

Kardiovaskularne bolesti glavni su uzrok smrti u Europi. Ovoj je skupini bolesti na godišnjoj razini pripisivo oko 3,9 milijuna smrti u Europi i više od 1,8 milijuna smrti u Europskoj uniji. (1) Ishemijska bolest srca, vodeća dijagnostička podskupina ove grupe bolesti, glavni je uzrok preuranjene smrti kod nas i u svijetu. Analiza distribucije mortaliteta u Europi upućuje da su stope smrtnosti značajno više u Istočnoj i Centralnoj Europi u poređenju sa Zapadnom, Sjevernom i Južnom Europom. (1) Protekloga desetljeća smrtnost od koronarne aterosklerotske bolesti (KAB) se smanjila, međutim ona se i nadalje nalazi na prvom mjestu uzroka smrti. (2) U Republici Hrvatskoj u zadnjih deset godina zamjetan je trend smanjenja smrtnosti od KAB-a koji se u poređenju s drugim državama može opisati kao skroman. Postignuti rezultati objašnjivi su udruženim djelovanjem primarne prevencije i lakšoj dostupnosti dijagnostičke invazivne koronarografije zbog koje se vidno povećao broj invazivnih terapijskih intervencija. (3)

KAB je neupitno multifaktorski uvjetovana bolest i njezinom nastanku pridonose brojni čimbenici rizika kojih je u literaturi opisano više od stotinu. Među svim bihevioralnim čimbenicima rizika u Europi prehrana u najvećoj mjeri povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti i broja godina života prilagođenih za nesposobnost (engl. *disability-adjusted life years, DALY*) na populacijskoj razini, dok povišeni sistolički krvni tlak u najvećoj mjeri doprinosi mortalitetu. (1) U literaturi se navode i brojni čimbenici koji imaju protektivno djelovanje i često su povezani s prehranom. Na razini cijele Europske unije sustavno se prati potrošnja pojedinih namirnica i zamijećeni su neki pozitivni trendovi. Tako se primjerice često naglašava da je tijekom posljednja tri desetljeća konzumacija voća porasla diljem Europe i Europske unije za razliku od konzumacije povrća koja je samo blago porasla u cijeloj Europi te ostala na relativno stabilnoj razini u Europskoj uniji. Zdravstveno nepoželjna konzumacija masti i unos energije su se u Europi tijekom posljednja dva desetljeća povećali čemu su pridonijeli nepovoljni trendovi u Istočnoj Europi dok je konzumacija u Europskoj uniji ostala relativno stabilna. (1) Pušenje u europskim državama i dalje predstavlja vodeći javnozdravstveni problem i dominantni čimbenik rizika ove skupine bolesti. Premda su se stope pušenja smanjile u većini država Europe, trend smanjenja je usporen pri čemu su stope ostale stabilne ili čak rastu u nekima od njih, posebice među ženama. (1)

Među muškarcima najviše stope pušenja nalazimo u zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza dok su kod žena one u tim državama relativno niske u usporedbi sa stopama zabilježenima u sjevernim i zapadnim europskim državama. Kod muškaraca je prevalencija pušenja u Europskoj uniji niža nego u Europi za razliku od žena kod kojih je viša nego u cijeloj Europi. U nekoliko sjevernih i zapadnih europskih zemalja žene puše podjednako kao i muškarci, a negdje je taj trend još izraženiji u mlađim dobnim skupinama te djevojčice često puše više nego dječaci. Prevalencija pušenja u Hrvatskoj iznosi 35% i među najvišima je u Europskoj uniji. Prema izloženosti sekundarnom dimu na javnim mjestima Hrvatska se s prevalencijom od 77% nalazi na visokom drugom mjestu u Europi. Prevalencija pušenja u Hrvatskoj je viša među muškarcima nego ženama, 38% vs. 32%, dok je u Europi taj odnos 30% vs. 22%. (4,5) U europskim zemljama mali udio odraslih ima preporučenu količinu fizičke aktivnosti, a fizička neaktivnost češća je kod žena nego kod muškaraca. (1) Pozitivan trend zamijećen je kod konzumacije alkohola, te su se prosječne količine konzumacije alkohola u Europi i Europskoj uniji tijekom posljednjih trideset godina značajno smanjile. Dobno standardizirane stope prosječnih vrijednosti ukupnog kolesterola u krvi su se također smanjile u navedenom vremenskom razdoblju u gotovo svim europskim zemljama. Za razliku od navedenih trendova, prevalencija pretilosti pokazuje uzlazni trend i dalje je visoka diljem Europe i Europske unije, kako kod odraslih tako i kod djece, premda je zamijećena velika razlika u stopama među zemljama. Prevalencija dijabetesa u Europi također bilježi visoke vrijednosti koje u brojnim državama dosežu vrijednosti veće od 50% uz tendenciju porasta tijekom posljednjih deset godina. (1) Hrvatska se ubraja u zemlje visokoga kardiovaskularnog opterećenja. Iznimno veliko opterećenje opće populacije KAB-om u Republici Hrvatskoj može se objasniti visokom prevalencijom čimbenika kardiovaskularnog rizika, kao što su primjerice prekomjerna tjelesna težina i pretilost (57,4%), pušenje (35%) i arterijska hipertenzija u 50% muškaraca i 44 % žena. (5–8) Hrvatska ima neravnomjerno raspoređenu prevalenciju pretilosti pri čemu su u kontinentalnim ruralnim dijelovima gdje je svaka treća osoba pretila zabilježene veće vrijednosti u odnosu na primorske urbane dijelove. To je djelomično objašnjivo različitim prehrambenim navikama i usmjerenošću primorskih regija prema tradicionalnoj mediteranskoj prehrani. (9,10) U novije je vrijeme zamijećeno da sve veći broj stanovnika obalnih regija ima način života i prehranu koja tradicionalno nije svojstvena mediteranskom podneblju. Istraživanje provedeno prije nekoliko godina u bolničkim okruženju nije pokazalo razlike u načinu prehrane koronarnih bolesnika iz kontinentalne i primorske Hrvatske, međutim zamijećene su razlike u istraživanoj

populaciji jer su žene i pacijenti s kroničnim bolestima bili skloniji zdravijoj prehrani. (11) Dobno standardizirana stopa pretilosti od 24,5% kod žena među najvišima je u Europi, a za muškarce iznosi također visokih 24,1%. (12)

Prema različitim do sada provedenim istraživanjima, prevalencija hipertenzije u Hrvatskoj kretala se od 27,7% do čak 72,2% u ruralnim kontinentalnim regijama. (8,9,13–17) Po prevalenciji hipertenzije Hrvatska je među najviše rangiranim zemljama svijeta s najvišim prosječnim sistoličkim tlakom u 2015. godini kod muškaraca od 137,5 mmHg. (18) Dobno standardizirana stopa prevalencije hipertenzije iznosi za muškarce 38,4%, a za žene 26,3%. (12)

Hrvatska populacija ima povišenu prosječnu razinu ukupnog i LDL kolesterola koje su iznad ciljnih vrijednosti s dobnom standardiziranom stopom prevalencije u muškaraca od 49,4% i žena 49,7%. (12) Zabilježene su i regionalne razlike u prevalenciji. Tako primjerice u primorskim ruralnim regijama nalazimo više vrijednosti HDL kolesterola nego u kontinentalnoj Hrvatskoj, a povišene vrijednosti u kontinentalnim ruralnim i primorskim urbanim regijama objašnjavaju se većim udjelom prehrane zapadnjačkog tipa. (9) Povišene vrijednosti LDL kolesterola kod populacija u kontinentalnoj ruralnoj Hrvatskoj povezuju se s pretilošću.

Prevalencija dijabetesa je manja od europskog prosjeka od 5,59%. Među analiziranim čimbenicima kardiovaskularnog rizika podatci o dijabetesu u Hrvatskoj jedini se sustavno prikupljanju u CroDiab registru na svim razinama zdravstvene skrbi sukladno važećim pravnim propisima. Međutim, usprkos legislativi može se pretpostaviti da je stvarna prevalencija veća zbog smanjenoga prijavljivanja zbog čega je precizan doprinos dijabetesa nastanku KAB-a i posljedične smrtnosti od iste nesumnjivo podcijenjen. (17) Prilikom interpretacije prevalencije svih navedenih čimbenika rizika, treba naglasiti da su vrste istraživanja temeljem kojih su prikupljeni podaci različite, te kod poopćavanja rezultata treba uzeti u obzir i ograničenja istraživanja.

## 1.2. MSCT koronarografija u dijagnostici koronarne aterosklerotske bolesti

Unazad nekoliko desetljeća invazivna koronarografija smatrana je referentnom dijagnostičkom metodom ili zlatnim standardom za dijagnostiku KAB-a. Često su se naglašavale njezine prednosti, kao što je primjerice visoka prostorna i vremenska razlučivost, te mogućnost istodobne terapijske intervencije poput ugradnje koronarnog stenta ili balonske dilatacije koronarne arterije. Međutim, invazivna koronarografija ima i svoje negativne strane pripisive upravo njezinoj invazivnosti što uključuje lokalne komplikacije na mjestu punkcije, nemogućnosti trodimenzionalnog prikaza struktura, te u konačnici stopu smrtnosti koja se procjenjuje na oko 1%, što nije zanemarivo. (19) Invazivna koronarografija je endoluminalna metoda koja ne omogućuje detaljnu analizu stijenke koronarnih arterija niti sastav tj. vrstu aterosklerotskog plaka.

U današnje su vrijeme za obradu bolesnika s anginoznim tegobama na raspolaganju i neinvazivne metode kojima se može napraviti anatomska ili funkcionalna evaluacija ili pak oboje. Nakon prvoga opisa CT angiografije kao radiološke metode za oslikavanje krvnih žila početkom devedesetih godina, oslikavanje koronarnih arterija srca postalo je moguće tek s napretkom CT tehnologije. (20,21) Istodobno s tehnološkim napretkom provedena su brojna istraživanja koja su dokazala prvo dijagnostičku, a zatim i kliničku vrijednost MSCT koronarografije u poređenju s referentnim metodama u dijagnostici KAB-a. (22–26) Randomizirana klinička istraživanja provedena na uzorku pacijenata s akutnom boli u prsištu pokazala su visoku negativnu prediktivnu vrijednost MSCT koronarografije u dijagnostici tj. isključenju KAB-a kod akutnih pacijenata što je naknadno dokazano pri implementaciji rezultata dobivenih iz istraživanja i u kliničkoj praksi u odjelima za hitne prijeme. (27–31)

Zbog svega ranije navedenoga oslikavanje koronarnih arterija MSCT koronarografijom postalo je tijekom posljednja dva desetljeća neinvazivna metoda prvog izbora pri kliničkoj obradi bolesnika s anginoznim tegobama. (32) Zbog mogućnosti volumnog trodimenzionalnog oslikavanja srca ovom se metodom može detektirati dvostruko više aterosklerotskih plakova nego kod invazivne koronarografije, te je stoga procjena kardiovaskularnog rizika temeljem koronarnog aterosklerotskog opterećenja njezina posebnost u dijagnostičkoj obradi koronarnih pacijenata. (33,34)

### 1.3. Indikacije za MSCT koronarografiju

Kliničke indikacije za MSCT koronarografiju u zadnjih petnaest godina temeljile su se ponajprije na procjeni vjerojatnosti za KAB temeljem različitih skorova (eng. *pre-test probability, PTP*) koji su pri izračunu dominantno uzimali u obzir tradicionalne čimbenike kardiovaskularnog rizika. Tada su po prvi puta određene indikacije temeljem prijedloga više stručnih međunarodnih udruženja zajedničkim dokumentom kriterija prikladnosti pacijenata za ovu vrstu pretrage. (35)

MSCT koronarografija prema kriterijima iz 2006. godine bila je indicirana kod pacijenata sa srednjim rizikom odnosno vjerojatnošću za KAB. Istraživanja su pokazala da je kod pacijenata vrlo niskog rizika za koronarnu bolest postotak lažno pozitivnih nalaza visok, a kod pacijenata s visokim rizikom senzitivnost se pokazala nedovoljno visokom. Meijboom i sur. su potom napravili analizu dijagnostičke vrijednosti MSCT koronarografije prema kategorijama vjerojatnosti za KAB koja je pokazala najveću korist kod pacijenata s niskom do srednjom vjerojatnošću. (36) Stoga su u slijedeće kriterije iz 2010. godine uvršteni i pacijenti s niskim rizikom, te je u posljednjih petnaest godine MSCT koronarografija najčešće indicirana u skupini pacijenata niskog do srednjeg rizika što uključuje i pacijente s atipičnim simptomima u prsištu. (37–39) Nakon što su Diamond i Forrester još 1979. godine načinili skor za procjenu vjerojatnosti za KAB, narednih su godina razvijeni brojni kompozitni skorovi koji su našli svoju primjenu u kardiologiji kao „vratari“ za MSCT koronarografiju. Ipak, niti jedan od njih nije se nametnuo kao jedini koji bi se koristio isključivo u navedenu svrhu. (40) Zbog svoje dokazane kliničke koristi, jednostavne implementacije, niskih troškova i dostupnosti neki od njih se češće primjenjuju, međutim kod drugih je prednost dobra definicija širokih kategorija pacijenata. Ipak, svima je negativna strana loša identifikacija pacijenata upravo sa srednjim rizikom. (41,42)

Diamond-Forrester, Morisov i Framinghamski skorovi su u znanstvenim istraživanjima i kliničkoj praksi tri najčešće korištena skora vjerojatnosti i njihova obilježja su detaljno opisana u literaturi. (40,43,44) Tako su primjerice brojna istraživanja posljednjih godina dokazala da Diamond-Forrester skor i njegova novija inačica prikazana u obliku modela značajno precjenjuju vjerojatnost za opstruktivnu KAB što potencijalno može doprinijeti prevelikoj selekciji pacijenata s niskom vjerojatnošću za MSCT koronarografiju. (45) Većina skorova koji se standardno koriste za procjenu

vjerojatnosti već je ranije korištena u svrhu indiciranja invazivne koronarografije, međutim kod čak tri četvrtine pacijenata nisu se pokazali dobri za predikciju neželjenih kardijalnih događaja. (46) U današnje je vrijeme pored Diamond-Forrestera također propitivana i vrijednost Morise skora obzirom da je on od strane autora validiran na kohorti pacijenata sa stopom kardiovaskularnih ishoda od 3,5% nakon 4,3 godine praćenja. Brojna istraživanja naknadno provedena razlikuju se ponajprije po nižim vrijednostima stopa kardiovaskularnih ishoda. To se objašnjava različitom prevalencijom kardiovaskularnih čimbenika rizika uključujući dijabetes koji se gotovo smatra istoznačnicom KAB-a, te posljedičnom različitom procjenom vjerojatnosti. (47–49)

Framinghamski skor razvijen je kako bi se procijenili inicijalni neželjeni kardiovaskularni događaji na populaciji osoba koje nemaju sumnju na KAB, a koristi se u istraživanjima za predikciju neželjenih kardijalnih događaja kod pacijenata sa sumnjom na koronarnu bolest, te su stoga rezultati naknadnih kohortnih studija donekle neujednačeni. (50) Framinghamski skor nije izvorno napravljen u svrhu predikcije svih neželjenih kardijalnih događaja već specifično koronarnih neželjenih događaja. (44,51). U izravnoj usporedbi Framinghamski skor se u predikciji KAB-a i neželjenih kardijalnih događaja pokazao sličan PROCAM i Diamond Forrester skorovima. (52) U istom istraživanju SCORE skor se pokazao najbolji s rezultatom analize područja ispod krivulje (ROC) od 0,69 dok je Framinghamski skor imao vrijednost 0,68. Međutim, broj pacijenata s niskom vjerojatnošću koji su dobili značajnu KAB ili kardijalni događaj bio je najniži pri korištenju Framinghamskog skora. Stoga su autori zaključili da je taj skor najsigurniji za stratifikaciju rizika prije MSCT koronarografije kod pacijenata sa stabilnom anginom. Rezultati recentnijih velikih istraživanja, kao što su primjerice PROMISE, SCOT-HEART i CONFIRM, potvrdili su ranija istraživanja u kojima su skorovi precjenjivali vjerojatnost KAB-a, osobito u žena. Međutim, spomenuta istraživanja provedena su u zemljama s niskom prevalencijom KAB-a koje zadnjih nekoliko desetljeća bilježe silazni trend u smrtnosti od ishemijske bolesti srca. (53,54) Sukladno navedenim rezultatima neka stručna društva su u novije vrijeme izostavila skorove vjerojatnosti iz svojih preporuka za indiciranje MSCT koronarografije kod pacijenata sa stabilnom anginom. (55) Smjernice Europskog kardiološkog društva za dijagnozu i terapiju kroničnog koronarnog sindroma iz 2019. godine još uvijek preporučuju upotrebu skorova vjerojatnosti pri procjeni za indikaciju MSCT koronarografije koje se temelje na modificiranom Diamond Forrester skoru, te ostavljaju mogućnost dopunske upotrebe promjena EKG-a u mirovanju, nalaza ergometrije koji odstupaju od normalnih vrijednosti i CT koronarnog kalcijskog skora kao

pomoćnih metoda za procjenu. (32,56) Tehnološkim unaprjeđenjem CT uređaja MSCT koronarografija omogućila je pouzdano neinvazivno oslikavanje i analizu koronarnih arterija uz izrazito nisku dozu ionizirajućeg zračenja, te malu količinu kontrastnog sredstva u poređenju s invazivnom dijagnostičkom koronarografijom. (57) Za razliku od invazivne koronarografije koja ponajprije omogućuje pouzdanu procjenu stupnja stenozе lumena koronarne arterije, MSCT koronarografija kao neinvazivna metoda omogućuje procjenu stupnja stenozе lumena uz detaljan uvid u stijenku krvne žile, vrstu i lokaciju aterosklerotskog plaka zbog čega se sve češće upotrebljava u kliničkoj praksi za procjenu kardiovaskularnoj rizika. Implementacija MSCT koronarografije kao pouzdane dijagnostičke pretrage za isključenje KAB srca u kliničku praksu bila je prilično dinamična. Američko udruženje kardiologa (eng. *American Heart Association, AHA*) 2012. godine uvrstilo je MSCT koronarografiju u svoje smjernice, uz preporuku da je treba uzeti u obzir (klasa II. a) u bolesnika s niskom i srednjom vjerojatnošću za KAB koji nisu kadri vježbati, kao i u onih koji imaju neuvjerljiv test opterećenja, uredan test opterećenja uz neprekidne simptome te u onih koji se ne mogu podvrgnuti stres ehokardiografiji ili nuklearnom medicinskom oslikavanju perfuzije miokarda. (38) Smjernice Europskog kardiološkog društva (ESC) iz 2013. godine nalažu da MSCT koronarografiju treba razmotriti (klasa II. a) kao test prve linije u bolesnika s niskom i srednjom vjerojatnošću i pri sumnji na KAB. (39) Štoviše, Europsko kardiološko društvo je 2015. godine preporučilo kao pretragu klase IIa, čak i u bolesnika s akutnom boli u prsištu bez promjena u elektrokardiogramu ili povišenih enzima. (58) U konačnici je 2016. godine Nacionalni institut za izvrsnost zdravlja i skrbi (eng. *National Institute for Health and Care Excellence, NICE*) Ujedinjenog Kraljevstva, MSCT koronarografiju preporučio kao pretragu prve linije u simptomatskih bolesnika sa sumnjom na KAB neovisno o procijenjenoj vjerojatnosti. (55) Nove Smjernice Europskog kardiološkog društva promaknule su MSCT koronarografiju u pretragu klase I. čime je MSCT koronarografija ili neinvazivno funkcionalno oslikavanje preporučeno kao početna pretraga za dijagnosticiranje KAB-a u simptomatskih bolesnika u kojih opstruktivnu koronarnu bolest nije moguće isključiti temeljem kliničke procjene. (32) Visoka osjetljivost odnosno negativna prediktivna vrijednost za isključenje KAB-a kao i niska cijena pretrage te pozitivni rezultati istraživanja isplativosti učinili su ovu neinvazivnu metodu pretragom izbora u evaluaciji bolesnika s anginoznim tegobama. (59,60)

Tijekom višegodišnje primjene invazivne koronarografije u dijagnostici KAB dominirala je bivarijatna percepcija kardiovaskularnog kontinuuma koja je bila orijentirana na stupanj stenozе

lumena žile što je posljedično određivalo vrstu terapijske intervencije. Iako je stupanj stenozе lumena žile  $\geq 50\%$  jedan od značajnijih prediktora kardiovaskularne smrti, brojna istraživanja su potvrdila da većina akutnih koronarnih sindroma nastaje na aterosklerotskim plakovima koji uzrokuju neopstruktivnu koronarnu bolest tj. suženjima lumena žile  $\leq 50\%$ . (61–64) Stoga se MSCT koronarografija sve više primjenjuje kao pouzdana metoda za stratifikaciju kardiovaskularnog rizika temeljem ukupnog koronarnog aterosklerotskog opterećenja pomoću CT specifičnih skorova. Unazad petnaest godina istodobno s tehnološkim razvojem CT uređaja razvijeno je nekoliko naprednih CT specifičnih skorova za kvantifikaciju ukupnog koronarnog aterosklerotskog opterećenja.

#### 1.4. Koronarni kalcijски skor

Prije razvoja i implementacije CT specifičnih skorova, koronarni kalcijски skor po Agatstonu na CT uređajima bez primjene kontrastnog sredstva služio je kao indirektna determinanta ukupnog aterosklerotskog koronarnog opterećenja. (65) Kalcifikacije se na CT uređajima prepoznaju kao zona hiperatenuacije rendgenske zrake od najmanje 1 mm<sup>2</sup> i više od 130 Hounsfieldovih jedinica ili u tri i više susjedna piksla. Kalcijски skor kvantificira kalcifikacije plakova, ponderira volumen i gustoću kalcija i izražava kao broj bez dimenzija tj. mjerne jedinice. Razvijen je 1980-ih godina na prvotnim CT uređajima s elektronskim snopom (eng. *electron beam CT*), a u širu kliničku primjenu ulazi tek 2000-ih godina s višeslojnim CT uređajima. (66,67) Osim metode po Agatstonu predložene su i dodatne dvije metode određivanja kalcijskog skora: određivanje volumena kalcija i procjena kalcijске mase. (68,69) Metoda po Agatstonu najčešće je primjenjivana i služi kao referentna u većini baza podataka i u znanstvenim člancima kojima je cilj istraživanja restratifikacija kardiovaskularnog rizika. Stoga je metoda po Agatstonu našla široku primjenu u kliničkoj praksi, međutim volumni skor i procjena kalcijске mase pokazali su nešto bolju reproducibilnost. (70) Ipak, treba naglasiti da se pri primjeni potrebno pridržavati izvornog protokola snimanja i koristiti izvorne debljine slojeva kako bi se smanjila razina buke i dobila maksimalno točna atenuacija samog kalcificiranog plaka. Izračunata efektivna doza zračenja iznosi 1-2 mSv, što predstavlja otprilike od jedne trećine do polovice ukupnoga godišnjeg zračenja iz okoliša. Sam rezultat se naknadno kategorizira, pri čemu zbroj od 0-10 predstavlja minimalnu, 11-100 malu, 101-400 srednju, a  $\geq 401$  visoku količinu kalcifikata. Na CT



uređajima novije generacije unazad nekoliko godina vrijednost gornjega praga povećana je, pa čak i do vrijednosti 1.000 što se smatra izrazito visokim kalcijским opterećenjem.

Agatstonov kalcijški skor nalazi klinički primjenu u planiranju intervencijskih kardioloških zahvata i kardiokirurških operacija, ali i za planiranje MSCT koronarografije obzirom da visoki skor umanjuje osjetljivost te pretrage. Treba naglasiti da je glavna primjena kalcijškog skora u procjeni rizika asimptomatskih pacijenata sa srednjom vjerojatnošću za KAB radi eventualne restratifikacije i korekcije terapije čimbenika kardiovaskularnog rizika. (71,72) Kalcijški skor se u brojnim istraživanjima pokazao kao neovisni prediktor rizika neželjenih koronarnih događaja kod asimptomatskih pacijenata i predstavlja povišen rizik za infarkt miokarda i kardiovaskularnu smrt, te je u tu svrhu unazad dva desetljeća i klinički široko primijenjen. (71,73–77) Istraživanja su provedena i na simptomatskim pacijentima sa srednjom vjerojatnošću za KAB i stabilnom anginom od kojih je u novije vrijeme najznačajnije PROMISE gdje je nakon randomizacije kalcijški skor imao sličnu prediktivnu vrijednost za smrt, infarkt miokarda i nestabilnu anginu kao i funkcijsko testiranje tj. oslikavanje nakon nešto više od dvije godine praćenja. (73,78) Štoviše, funkcionalno oslikavanje bilo je nešto specifičnije u predikciji neželjenih kardiovaskularnih događaja s jednako skromnom diskriminatornom sposobnosti za oba testa. U istom istraživanju MSCT koronarografija pokazala je značajno bolju prognostičku vrijednost u usporedbi s funkcijskim testiranjem i koronarnim kalcijškim skorom što se već naziralo i u ranijim istraživanjima. (79,80)

Treba naglasiti da mjerenje koronarnog kalcija kao jedina metoda određivanja aterosklerotskog kalcijškog opterećenja ima određena ograničenja. Preciznije rečeno, pri mjerenju se ne uzima u obzir udjel aterosklerotskog opterećenja bez kalcija tj. meke plakove i meke dijelove miješovitih plakova što je dokazano u istraživanjima neželjenih koronarnih događaja i dijagnostike opstruktivne KAB kod pacijenata s kalcijškim skorom nula. (81–83) Usprkos tome, kalcijški skor koji ima vrijednost nula, dokazan je negativni čimbenik rizika za buduće neželjene kardiovaskularne ishode čak i kod simptomatskih pacijenata. (71,73) Kalcijški skor je prediktor kada se razmatra razina pacijentovog ukupnog koronarnog opterećenja, međutim procjena rizika na samoj razini plaka i dalje je dvojbeno. Smatra se da su kalcificirani plakovi stabilni za razliku od vulnerabilnih plakova koji imaju povećan rizik za rupturu i neželjene koronarne događaje te kardiovaskularnu smrt. (61) Prema AHA smjernicama za primarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti iz 2019. godine kalcijški skor se zbog svoje dokazane 10-godišnje predikcije za neželjene kardiovaskularne događaje smatra parametrom i

za uvođenje medikamentozne terapije statinima. (84) Kalcijski skor viši od 100 povezan je s kumulativnom desetogodišnjom incidencijom za neželjene kardiovaskularne događaje >7,5%, te je kod tih pacijenata indicirana terapija statinima. Vrijednost viša od 300 povezana je s kumulativnom desetogodišnjom incidencijom neželjenih kardijalnih događaja >15% i kod takvih pacijenata indicirana je intenzivnija terapija statinima. Kada su navedene vrijednosti više od 1.000, one upućuju da takvi pacijenti mogu imati korist od intenzivne terapije statinima u kombinaciji s dodatnim intervencijama kojima je cilj redukcija čimbenika kardiovaskularnog rizika. Kalcij skor ima razinu preporuke klase IIa što znači da može naći primjenu pri uvođenju terapije kojoj je svrha prevenirati KAB kod slijedećih grupa pacijenata; a) kod asimptomatskih pacijenata sa srednjim rizikom (7,5%-19,9%) od 40. do 75. godina života s LDL kolesterolom 70-189 mg/dL, b) kod pacijenata s graničnim rizikom (5% -7,4%) ako je odluka o uvođenju statina nakon procjene rizika nejasna. (84) Korištenje kalcijskog skora u svrhu uvođenja terapije aspirinom u primarnoj kardiovaskularnoj prevenciji još je uvijek predmet znanstvenih i stručnih debata i istraživanja kojima je cilj identificirati grupu pacijenata kod kojih bi se on trebao primjenjivati. (85) Ipak, recentno objavljena studija iz MESA registra (eng. *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) na uzorku od 6.500 pacijenata upućuje da bi kalcijski skor mogao dodatno pridonijeti procjeni pacijenata koji bi imali koristi od uvođenja aspirinske terapije u svrhu primarne prevencije KAB-a. (86) Ranije istraživanje provedeno iz istog registra pokazalo je korist terapijom aspirinom u svrhu primarne prevencije kod pacijenata s kalcijским skorom višim od 100, dok oni čija je vrijednost kalcijškoga skora iznosila 0 nisu imali koristi od terapije aspirinom. (87)

## **1.5. CT specifični skorovi na MSCT koronarografiji**

U radu kanadskoga kardiologa M. Knudtsona iz šezdesetih godina prošlog stoljeća u kojem je prikazao različite načine skoriranja koronarnih arterija u povijesti, razvidno je da je većina predloženih skorova razvijana za invazivnu koronarografiju s ciljem što preciznije kvantifikacije povezanosti između anatomskog koronarnog opterećenja i neželjenih kardijalnih događaja. (88) Unaprjeđivanjem MSCT koronarografije kao radiološke dijagnostičke metode razvijeni su i drugi CT specifični skorovi za kvantifikaciju ukupnog koronarnog aterosklerotskog opterećenja od kojih neki imaju prognostičku vrijednost koja unatoč znanstvenoj utemeljenosti još uvijek nije našla širu kliničku uporabu. Među CT

specifičnim skorovima češće su upotrebljavani: SIS (eng. *segment involvement score*), SSS (eng. *segment stenosis score*), trožilni skor (eng. *3-vessel score*), CT Leaman skor (eng. *CT adapted Leaman score*), SYNTAX skor, Duke CAD Index, CONFIRM skor i Opsežni skor aterosklerotskoga rizika (eng. *comprehensive atherosclerotic risk score*) ili Leiden skor. (89–94) SIS, SSS, CT Leaman skorovi i CONFIRM skor su nakon sveobuhvatnih istraživanja predloženi za kliničku radiološku i kardiološku uporabu, a Min i suradnici predložili su SIS i SSS za kvantifikaciju koronarnog aterosklerotskog opterećenja.

Svaki skor računa se na njemu svojstven način. Tako primjerice SSS uključuje procjenu svih koronarnih segmenata na slijedeći način: segment bez plakova se boduje 0, stenoza <50% boduje se 1 bodom, stenoza 50–69% s 2 boda, a sa 3 boda se boduje stenoza ≥70%. SIS se računa na način da se broj koronarnih segmenata zahvaćenih vidljivim aterosklerotskim plakovima boduje s po jednim bodom po segmentu. Usprkos brojnim prednostima SIS i SSS imaju i određene nedostatke. Naime oba skora pretpostavljaju aditivnu narav aterosklerotskoga opterećenja što znači da dodajući jedan plak na već prisutna dva ili primjerice 10 ima isti učinak. Također, oba skora polaze od pretpostavke da umjerena stenoza na proksimalnoj LAD ima isti učinak kao i umjerena stenoza na dijagonalnoj grani što je već ranije provedenim istraživanjima opovrgnuto. Nadalje, SIS ne uzima u obzir niti stupanj stenozе niti vrstu plaka kao niti obrazac zahvaćenosti unutar segmenta (difuzno vs. jedan plak).

Za razliku od SIS-a, CT Leaman skor je opsežniji i uzima u obzir stupanj stenozе u izračun pri ponderiranju koeficijenata. Leaman skor izvorno je razvijen prije četiri desetljeća kako bi se kvantificirala opstruktivna KAB na invazivnoj koronarografiji i poslužio je kao temelj za razvoj novijeg CT prilagođenog Leaman skora (eng. *CT adapted Leaman score*). (95) CT Leaman skor uzima u obzir lokalizaciju plaka, stupanj stenozе, vrstu tj. sastav plaka i dominantnost opskrbe koronarnog grananja čime je omogućeno precizno mjerenje i ponderiranje ukupnog koronarnog aterosklerotskog opterećenja. Ipak, usprkos svojoj opsežnosti u ponderiranju plakova u odnosu na ranije navedene skorove i CT Leaman skor ima stanovita ograničenja jer ne uzima u obzir obilježja plakova visokog rizika, kao što su primjerice pozitivno remodeliranje, niske atenuacijske vrijednosti i znak prstena za salvete (eng. *napkin-ring sign*). (96,97)

CONFIRM skor predstavlja kombinaciju NCEP ATP III skora (eng. *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol*

*in Adults*), broja proksimalnih segmenata (proksimalna i srednja RCA, LM, proksimalna i srednja LAD, proksimalna Cx, prva marginalna grana) sa stenozom većom od 50% i broja proksimalnih segmenata s mješovitim i kalcificiranim plakovima. CONFIRM skor nastao je temeljem podataka iz istoimenoga registra u kojem su prikupljeni podaci iz međunarodne prospektivne opservacijske kohorte pacijenata iz sedam zemalja. (98) Slijedeći opisani skor za kvantifikaciju opterećenja je trožilni skor (eng. *3-vessel score*) koji uzima u obzir koliko velikih koronarnih arterija (LAD, Cx, RCA) ima opstruktivnu stenozu >50%. Svi prethodno opisani radiološki skorovi razvijeni su u svrhu preciznije kvantifikacije KAB i stratifikacije rizika od neželjenih koronarnih događaja. Naime, dugi niz godina smatralo se da je stupanj stenozе glavni prediktor kardijalnih ishoda, no čini se da je učinak signifikantne stenozе na neželjene, prvenstveno akutne kardijalne događaje dvojbен, prije svega zbog slabe asocijacije između stupnja stenozе na MSCT koronarografiji i hemodinamske procjene. ROMICAT I studija (eng. *The Rule Out Myocardial Infarction/Ischemia Using Computer Assisted Tomography I*) pokazala je da stenozа >50% ima ograničenu dijagnostičku vrijednost za akutne koronarne sindrome, jer je svega 46% pacijenata s opstruktivnom KAB dijagnosticiranom na MSCT koronarografiji imalo abnormalan nalaz perfuzije pri opterećenju na SPECT-u. (99) Nekoliko studija pokazalo je da proširenost bolesti tj. višezilna KAB ima lošiju prognozu s većim omjerom šansi (eng. *hazard ratio, HR*) za kardijalni događaj, te da se pored stupnja stenozе i vrste plaka treba uzeti u obzir i to obilježje bolesti. U prilog tome idu i rezultati nekoliko prijašnjih istraživanja kod kojih se pokazalo da akutni koronarni događaji često nastaju na neopstruktivnim plakovima te da nezanemariv postotak pacijenata s KAB ima visoko aterosklerotsko opterećenje temeljem CT specifičnih skorova što im prema rezultatima studija pripisuje usporediv rizik. Stoga se MSCT koronarografija i njezini CT specifični skorovi sve više upotrebljava u prognostičke svrhe neželjenih koronarnih događaja. Nekoliko studija, u koje ubrajamo i COURAGE (eng. *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*), pokazale su da bi u predikciji neželjenih kardijalnih događaja procjena aterosklerotskog opterećenja mogla biti važnija od procjene količine ishemijskog oštećenja miokarda. (100) Nadalje, Bittencourt i suradnici su pokazali da pacijenti s proširenom KAB (>4 segmenta), imaju sličan omjer šansi za neželjeni kardijalni događaj kao i pacijenti s opstruktivnom koronarnom bolesti s manje od pet zahvaćenih segmenata koronarnih arterija. (64) Min i suradnici koji su predložili SIS i SSS na uzorku od 1,127 pacijenata pokazali su da SSS ima omjer hazarda 1,99 (95% CI: 1,48–2,67), dok je SIS imao omjer hazarda 1,23 (95% CI: 1,13–1,34), no istraživanje je provedeno za ishode bilo kojeg uzroka.

(89) Slične rezultate pokazale su studije utemeljene na podacima iz CONFIRM registra gdje je SIS bio nezavisni prediktor neželjenih kardijalnih događaja (omjer šansi 1,22; 95% CI: 1,03–1,44). (92) Nekoliko drugih studija također je pokazalo da su SIS i SSS značajni nezavisni prediktori neželjenih kardijalnih događaja. (101–103).

CONFIRM skor koji je kombinirani skor također se pokazao boljim od kliničkih skorova u koje ubrajamo Framinghamski, Morise i Diamond Forrester skor, te je dodatno unaprijedio prognostičku vrijednost za smrtnost bilo kojeg uzroka. (92) Andreini i suradnici su utvrdili da omjer hazarda kod jednožilne opstruktivne koronarne bolesti iznosi 3,18 (95%CI 2,16–4,69), dok kod trožilne opstruktivne koronarne bolesti raste na 7,10 (95%CI 4,61–10,93) (102). Mushtaq i suradnici su evaluirali CT Leaman skor iz prospektivnog registra na uzroku od 1.304 pacijenata gdje su za primarni ishod nakon prosječnog vremena praćenja od 4,3 godine uzeti kardijalna smrt i infarkt miokarda. (104) Cox-ova regresijska analiza s kliničkim parametrima te SIS i SSS skorom pokazala je da su svi skorovi nezavisni prediktori neželjenih ishoda. CT Leaman skor je imao najviši omjer hazarda u usporedbi s ostala dva skora i omjeri hazarda su bili slijedeći; CT Leaman skor 5,39, (95%CI 3,49–8,33), SSS 4,42 (95%CI 2,97–6,57) SIS: 3,09, 95%CI 2,00–4,75). Doživljenje pacijenata bez neželjenog kardijalnog ishoda s CT Leaman skorom u gornjem tercilu (skor >5) i opstruktivnom koronarnom bolesti bilo je slično s pacijentima koji su imali sličan CT Leaman skor bez opstruktivne koronarne bolesti (78,6% vs. 76,5%;  $p=0,627$ ). U istraživanju Andreinija i suradnika koje je uključivalo petogodišnje praćenje, CT Leaman skor poboljšao je prognostičku stratifikaciju pacijenata s neopstruktivnom koronarnom bolešću i pokazao se, za razliku od SIS-a, kao nezavisni prediktor akutnih koronarnih događaja. (105) U istraživanjima Mustaq i sur. i Andreini i sur., kod CT Leaman skora korišteni su pragovi od >5 za gornje tercile visokog aterosklerotskog opterećenja u svrhu prognostičke vrijednosti. Također, u istraživanjima koja su koristila SIS i SSS pragovi visokog opterećenja >5 su korišteni u prognostičke svrhe neželjenih kardijalnih događaja. Bittencourt i sur. su koristili niže bodovne pragove za SIS (>4) u svrhu definicije proširenosti KAB-a. To je istraživanje pokazalo da pacijenti s SIS-om >4 i neopstruktivnom koronarnom bolesti imaju sličnu stopu neželjenih kardijalnih događaja kao i oni s opstruktivnom. (64)

Također, prisutne su brojne varijacije ne samo u vezi bodovnog praga u istraživanjima već i mjenog ishoda i vremena praćenja. Prvotno istraživanje Min i suradnika koje je nastojalo utvrditi prognostičku vrijednost SIS, SSS i trožilnog skora provedeno je analizirajući smrtnost svih uzroka i s

prosječnim vremenom praćenja od 15,3 mjeseci. (89) Kasnija su istraživanja uključila specifičnije ishode poput kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, rjeđe i nestabilne angine, dok su recentnija pored navedenih ishoda uzela i druge ishode, kao primjerice kardiološke (perkutana koronarna intervencija sa stentom) i kardiokirurške revaskularizacije (koronarno premoštenje). Također, većina istraživanja imala je vremena praćenja do pet godina, neka i do sedam godina, a ispitanici su uglavnom prikupljeni iz CONFIRM registra. Tek su dva recentnija istraživanja iz 2019. godine primijenila SIS, SSS i CT Leaman skorove s vremenima praćenja do 10 godina. (106,107) Oba su uspoređivala diskriminatornu mogućnost u prognostičkoj vrijednosti kliničkih i CT specifičnih skorova, a Johnson i sur. su uspoređivali različite modele skorova strojnog učenja (eng. *machine learning scores*) s konvencionalnim CT specifičnim skorovima. Istraživanje Finck i sur. je do sada koristilo najduže vrijeme praćenja kliničkih i MSCT parametara u svrhu prediktivne vrijednosti istih za kardiovaskularnu smrt i infarkt miokarda. (106) Pokazalo je restratifikaciju rizika kod čak dvije trećine pacijenta nakon MSCT koronarografije, međutim nije primijenjen CT Leaman skor. MSCT koronarografija temeljem CT specifičnih skorova ima sve više ulogu u određivanju individualizirane terapije statinima i acetilsalicilnom kiselinom te će ubuduće njena uloga biti i u evaluaciji i vođenju primarne preventivne terapije u svrhu poboljšanja ishoda pacijenata i posljedične redukcije troškova zdravstvene skrbi. Većina do sada objavljenih istraživanja su se uglavnom temeljila na prognostičkoj vrijednosti MSCT koronarografije temeljem CT skorova i nisu uzimala u obzir utjecaj terapije na neželjene kardijalne ishode. Tek je recentno objavljeno nekoliko istraživanja, međutim s različitim studijskim populacijama (simptomatski vs. asimptomatski pacijenti), različitim vremenima praćenja (2,2 - 7,2 godine) koja u statističkim modelima, prvenstveno Cox-ovoj regresijskoj analizi, uzimaju u obzir konvencionalnu kardiološku terapiju statinima i aspirinom, ali i drugim lijekovima. (105,108–110) Istraživanja provedena na velikom uzorku pacijenata bez KAB-a i s neopstruktivnom koronarnom bolesti nakon MSCT koronarografije koji su stratificirani prema kalcijском skoru i SIS skoru pokazala su porast broja neželjenih kardijalnih događaja s povećanjem kalcijskog skora i SIS-a kod pacijenata koji nisu na terapiji statinima, što nije slučaj kod onih koji su bili na terapiji statinima. (111) Terapija statinima povezana je sa smanjenjem rizika od neželjenih kardijalnih događaja usprkos povećanju koronarnog aterosklerotskog opterećenja pri čemu prag za opterećenje do sada nije određen. U svrhu bolje predikcije neželjenih kardiovaskularnih događaja CT specifični skorovi su u dosadašnjim istraživanjima povezivani s različitim kliničkim, laboratorijskim i radiološkim indeksima metaboličkog

sindroma za koji je dokazana povezanost s aterosklerotskom bolesti, međutim treba naglasiti da je CT Leaman skor u takvom istraživanju pokazao slabu i umjerenu asocijaciju s laboratorijskim i radiološkim indeksima steatoze jetre. (112)

Uvođenje oslikavanja koronarnih arterija srca u prognostičke svrhe dalo je kliničkoj kardiološkoj skrbi novu dimenziju koja ne obuhvaća samo epizodno liječenje već daje perspektivu u daljnji pacijentov život. Klinički kompozitni skorovi za procjenu rizika od KAB (eng. *pre-test probability scores*) procjenjuju vjerojatnost za period od narednih deset godina. Važnost duljeg tj. desetogodišnjeg vremena praćenja pacijenata iz srednje u stariju dob ogleda se u činjenici da se time dobiva preciznija procjena njihovog očekivanog životnog vijeka, te „garantni“ period bez neželjenih kardiovaskularnih događaja. Prirodni tijek KAB praćen temeljem CT Leaman skora na MSCT koronarografiji kod pacijenata s inicijalnim višezilnim opterećenjem od CT LeSc>5 tijekom prosječno 7,5 godina pokazao je rast koronarnog aterosklerotskog opterećenja od 0,2 boda po godini, te su tijekom praćenja 14,5% neopstruktivnih plakova progredirali u opstruktivne, a 15% nekalcificiranih plakova je kalcificiralo. (113) U istom istraživanju većina novonastalih plakova tijekom praćenja su bili opstruktivni i nekalcificirani. Stoga je znanstvena validacija rezultata nakon desetogodišnjeg praćenja ključna za što preciznije generaliziranje u poređenju s općim populacijskim rizikom.

Istraživanja s Agatstonovim kalcijским skorom pokazala su da pacijenti koji imaju skor nula nakon pet do petnaest godina praćenja imaju iznimno malu vjerojatnost za neželjene kardijalne događaje čija se vrijednost procjenjuje na oko 1% neovisno o dobi ili spolu. (73,114,115) Prema rezultatima svega nekoliko dosadašnjih istraživanja odsutnost KAB-a nakon MSCT koronarografije u desetogodišnjem periodu povezano je s vrlo niskim rizikom za neželjene kardiovaskularne događaje, te iznosi manje od 1%. (106)

Obzirom na sve navedeno čini se da je određivanje ukupnog aterosklerotskog opterećenja vrlo važan koncept za određivanje stupnja tj. težine KAB i predikcije neželjenih ishoda. Do sada je predloženo nekoliko metoda koje su se pokazale valjanima, međutim niti jedna se nije nametnula kao najbolja. Kao što je ranije navedeno čini se da važnu ulogu za neželjene kardijalne ishode nema isključivo opterećenje plakovima već treba uzeti u obzir lokalizaciju plakova, stupanj stenoze, vrstu tj. sastav plaka i obilježja vulnerabilnosti. Neupitno je da je potreban cjelovitiji pristup koji uključuje sve ranije navedene varijable. Obzirom na sve navedeno ostaje za vidjeti koji je optimalni CT specifični

skor, te koliki treba biti bodovni prag i koliko dugo treba biti vrijeme praćenja za predikciju neželjenih kardijalnih događaja kod koronarnih bolesnika.

## 1.6. Svrha rada

Unazad nekoliko desetljeća kardiovaskularne bolesti, uključujući dominantnu podskupinu KAB srca, vodeći su uzrok morbiditeta i mortaliteta u industrijaliziranim zemljama i svijetu, te predstavljaju jedan od glavnih javnozdravstvenih problema usprkos smanjenju smrtnosti tijekom proteklog desetljeća. Invazivna koronarografija desetljećima se smatra referentnom metodom za dijagnostiku KAB. Unazad dva desetljeća MSCT koronarografija se zbog svoje visoke specifičnosti i senzitivnosti i niske doze zračenja dokazala kao pouzdana metoda za dijagnosticiranje KAB srca. Razvijeno je i validirano više CT specifičnih skorova koji, sukladno metodološkoj osnovi ponderiraju pojedine radiološke parametre nakon čega se temeljem ukupnog bodovnog skora stratificiraju kategorije rizika. Osim u svrhu kvantifikacije same bolesti CT specifični skorovi se sve češće koriste u prognostičke svrhe neželjenih kardiovaskularnih ishoda. Precizna kvantifikacija aterosklerotskoga opterećenja također omogućuje učinkovitiju medikamentoznu terapiju te precizniju predikciju ishoda u smislu neželjenih kardijalnih događaja i dužeg doživljenja. U ovoj disertaciji MSCT koronarografijom kvantificirat će se aterosklerotsko opterećenje koronarnih arterija temeljem CT specifičnih skorova kod pacijenata kategoriziranih prema kliničkim i radiološkim obilježjima, izračunat će se rizik smrti, te će se odrediti prediktivna vrijednost istraživanih CT skorova tijekom desetogodišnjeg praćenja prilagođenih s tradicionalnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika. U poređenju s kalcijским skorom po Agatstonu očekuje se pouzdanija predikcija ishoda istraživanja temeljem CT specifičnih skorova, a u istraživanoj kohorti analizirat će se i utjecaj medikamentozne terapije na doživljenje.

Stoga je svrha ovog istraživanja analizirati desetogodišnju prognostičku vrijednost CT-Leaman skora u usporedbi s drugim CT specifičnim skorovima kod pacijenata sa suspektnom KAB. Dobiveni rezultati trebali bi imati kliničko značenje u smislu dijagnostičke kvantifikacije bolesti, prognostičke vrijednosti za neželjene ishode te preciznijeg određivanja medikamentozne terapije.



## **II. HIPOTEZA**

### **2.1 Hipoteza**

Tijekom desetogodišnjega praćenja pacijenti s višom vrijednosti CT-Leaman skora imat će statistički značajno kraće doživljenje u usporedbi s pacijentima s nižom vrijednosti skora.

### **III. CILJEVI RADA**

U ovoj disertaciji razlikujemo opći i nekoliko specifičnih ciljeva.

#### **3.1. Opći cilj**

Istražiti prognostičku vrijednost CT-Leaman skora kod pacijenata sa suspektom KAB srca u smislu doživljenja nakon deset godina praćenja.

#### **3.2. Specifični ciljevi**

1. Usporediti vrijeme doživljenja u dvije skupine pacijenata, s visokim i niskim koronarnim aterosklerotskim opterećenjem, temeljem granične vrijednosti CT-Leaman skora (CT-LeSc  $\geq 5,52$ ) validirane za istraživanu kohortu u ranijem istraživanju.

2. Usporediti vrijeme doživljenja unakrsno kod pacijenata s neopstruktivnom i opstruktivnom koronarnom bolešću, te visokim i niskim aterosklerotskim opterećenjem po CT-Leaman skoru.

3. Pored CT- Leaman skora, usporediti prognostičku vrijednost i drugih CT specifičnih skorova; SSS, SIS i MSCT kalcijskog skora po Agatstonu.

4. Osim ranije istraživanih čimbenika rizika analizirati početnu terapiju statinima i aspirinima te, kvantificirati njihov utjecaj na doživljenje.

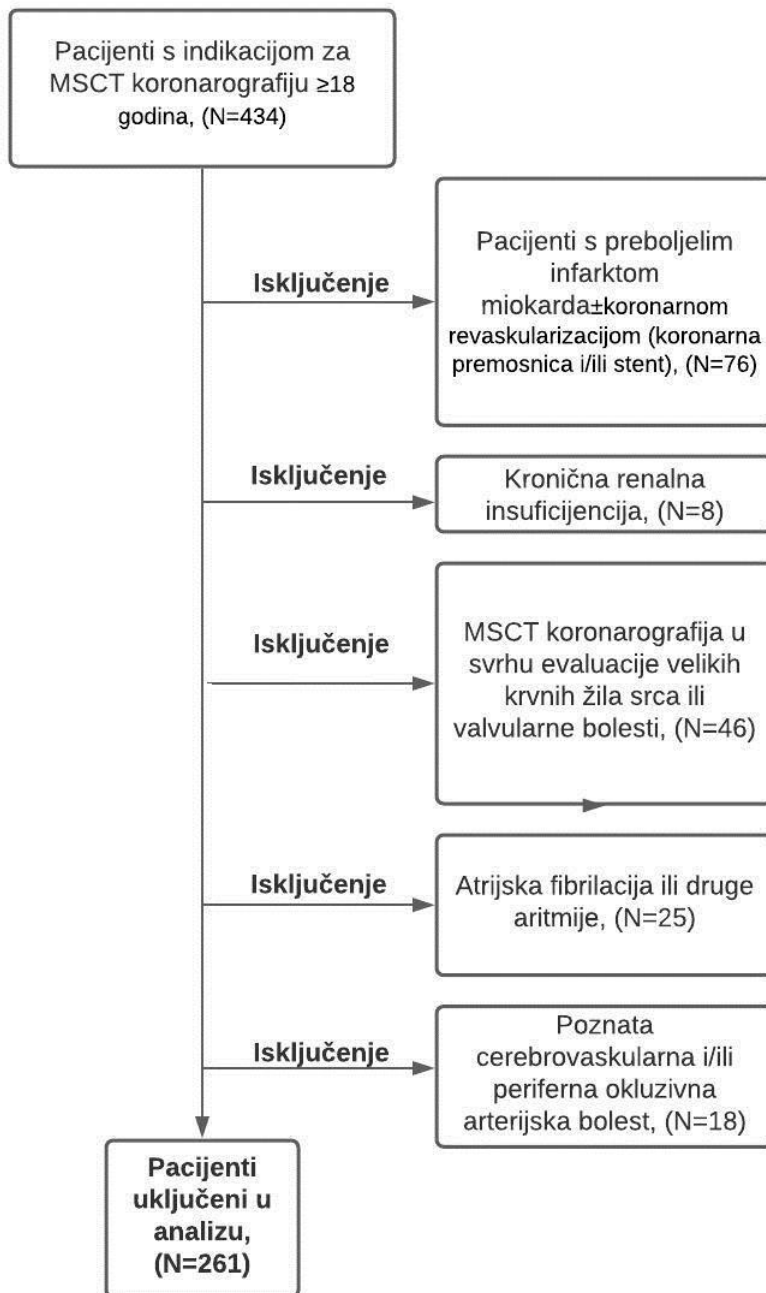
## IV. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ispitanici

Ovo kohortno istraživanje s retrospektivno prikupljenim podacima provedeno je u Specijalnoj bolnici Agram iz kliničke baze podataka Specijalne bolnice Agram Zagreb, a vitalni status pacijenata (datum i uzrok smrti) provjeren je u Bazi uzroka smrti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo zaključno s 30. lipnja 2018. godine.

Pacijenti su snimljeni MSCT koronarografijom u Specijalnoj bolnici Agram tijekom 2008. godine u vremenskom razdoblju od 1. siječnja do 30. lipnja. Ukupno je snimljeno 434 pacijenta starijih od 18 godina koji su upućeni na MSCT koronarografiju od strane kardiologa sa slijedećim indikacijama: sumnja na KAB bez prethodno poznate bolesti, a s abnormalnim ili nekonkluzivnim testom opterećenja, bolom u prsištu, prisutnošću brojnih čimbenika kardiovaskularnog rizika, atrijskom fibrilacijom i drugim srčanim aritmijama, u svrhu preoperativne evaluacije za kardiokiruršku operaciju - koronarnu premosnicu ili zamjenu srčanog zaliska, kontrola prohodnosti koronarnih premosnica i potpornica, evaluacija velikih krvnih žila srca, obrada cerebrovaskularne i periferne arterijske okluzivne bolesti te kronične renalne bolesti.

Od ukupno 434 pacijenta, njih 173 isključeno je temeljem sljedećih kriterija: 1) preboljeli infarkt miokarda s ili bez koronarne revaskularizacije (potpornica ili premosnica) N=76 pacijenata, 2) kronična renalna insuficijencija (glomerularna filtracija < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i dijaliza) N=8 pacijenata, 3) snimanje radi evaluacije velikih krvnih žila srca i bolesti srčanih zalistaka N=46 pacijenata, 4) fibrilacija atrijska i druge srčane aritmije N=25 pacijenata, 5) poznata cerebrovaskularna i periferna okluzivna bolest N=18 pacijenata. (Slika 1) Istraživana kohorta se u konačnici sastojala od 261 pacijenta sa suspektom KAB i slijedećim kliničkim slikama: 1) stabilnom anginom uz prisutnost jednoga ili više čimbenika kardiovaskularnog rizika, 2) pozitivnim, nekonkluzivnim ili proturječnim testom opterećenja, 3) asimptomatski pacijenti koji imaju s tri ili više čimbenika kardiovaskularnog rizika.



Slika 1. Dijagram isključnih kriterija pacijenata za istraživanje

## 4.2. Klinički podaci

Klinički i demografski podaci prikupljeni su od strane više kardiologa koji su klinički pregledali pacijente te prikupili podatke o tradicionalnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika. Bol u prsištu kategorizirana je kao tipična angina, atipična angina i bol u prsištu neanginoznog podrijetla.

Kardiovaskularni čimbenici rizika određeni su na slijedeći način:

i) dijabetes melitus definiran je kao povišena razine glukoze u krvi  $\geq 7$  mmol/L mjerena na tašte ili terapija inzulinom ili oralnim antidijabeticima,

ii) hiperlipidemija je definirana kao povišena razine ukupnog kolesterola u krvi  $\geq 5$  mmol/L ili uzimanje terapije za snižavanje masnoća,

iii) hipertenzija je definirana kao povišeni krvnih sistolički tlak  $\geq 140$  mmHg neovisno o uzimanju antihipertenzivne terapije,

iv) pretilost je definirana kao indeks tjelesne mase  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,

v) pušenje se smatralo pozitivnim ukoliko pacijenti trenutačno puše ili su pušili unazad godinu dana od pregleda, i

vi) obiteljska anamneza na KAB smatrala se pozitivnom ako su kod oca prije 55. godine ili kod majke prije 65. godine života zabilježeni slučajevi infarkta miokarda, ugradnje koronarnih prenosnica ili potpornica i iznenadne srčane smrti.

Vjerojatnost za KAB procijenjena je prije MSCT koronarografije temeljem Morise skora pri kliničkom pregledu kardiologa. Morise skor koristi za izračun vjerojatnosti KAB slijedeće varijable; dob, spol, estrogenski status, kardiovaskularne čimbenike rizika i bol u prsištu, te se sukladno bodovnom izračunu kategoriziraju pacijenti u nisku (0-8), srednju (9-15) i visoku ( $\geq 16$ ) rizičnu grupu.

Diamond-Forrester skor naknadno je izračunat kod pacijenata koji su imali simptome u prsištu. Ovaj skor uzima u obzir dob, spol i vrstu boli u prsištu (tipična, atipična, neanginoznog podrijetla), te se temeljem toga pacijenti kategoriziraju u nisku, srednju i visoku rizičnu kategoriju za KAB.

### 4.3. Protokol snimanja MSCT koronarografije

MSCT koronarografija učinjena je na 64 slojnom CT uređaju s dvije rendgenske cijevi (eng. *dual source CT scanner*) sa slijedećim parametrima snimanja: kolimacija detektora 2 x 32 x 0,6 mm<sup>3</sup>, kolimacija sloja 2 x 64 x 0,6mm<sup>3</sup> pomoću *z-flying focal spot* tehnologije, brzina rotacije cijevi do 330 ms i *pitch*-om 0,2-0,5 ovisno o srčanoj frekvenciji. Akvizicija snimaka napravljena je tijekom diastole s individualno podešenim rekonstrukcijskim prozorom, te ukoliko je bilo potrebno dodatno su se radile rekonstrukcije tijekom kasne sistole. U svrhu analize korišteni su aksijalni presjeci, zakrivljene multiplanarne rekonstrukcije i projekcije tankih slojeva maksimalnog intenziteta debljine 5 mm. Pacijentima sa srčanom frekvencijom  $\geq 60$ /min intravenozno je aplicirano do 4 doze metoprolola od 5 mg u svrhu sniženja iste, a pacijentima sa sistoličkim krvnim tlakom  $\geq 100$  mmHg apliciran je sublingvalno nitroglicerina 0,8 mg u svrhu koronarne vazodilatacije.

Koronarni kalcijski skor načinjen je kod svih pacijenata prema standardnim tehničkim smjernicama i protokolima snimanja te je njime kvantificiran ukupni koronarni kalcij. Vrijeme potrebno za dolazak kontrastnog sredstva u srce je testirano inicijalnim mjerenjem bolusa volumena 20 ml i koncentracije joda od 370 mg/ml nakon kojeg je injicirano 50 ml fiziološke otopine. MSCT koronarografija je učinjena s volumenom kontrasta od 80 do 140 ml brzinom od 4-6 ml/s nakon kojeg je injicirano 50 ml fiziološke otopine.

### 4.4. Analiza dobivenih snimaka

U analizi dobivenih radioloških snimki zasebno su sudjelovala dva radiologa s kliničkim iskustvom koje uključuje tisuću očitavanja nalaza MSCT koronarografije. U slučajevima kada nalazi nisu bili isti, nakon usuglašavanja napisan je konačan nalaz. Stupanj stenozе koronarnih arterija je procjenjivan vizualno, a u svrhu kliničkog očitavanja koronarno stablo je kategorizirano prema klasifikaciji Američkog udruženja za srce (AHA). Koronarne arterije promjera  $\geq 1,5$  mm su kategorizirane semikvantitativno u četiri grupe stenozе:  $<25$ , 25-49,  $\geq 50$ -69 i  $\geq 70\%$ . Opstruktivna stenozа je

definirana kao suženje  $\geq 50\%$  na LM i stenoza od  $\geq 70\%$  na velikim koronarnim arterijama ili njihovim ograncima.

#### 4.5. Kategorizacija pacijenata prema CT specifičnim skorovima

U svrhu istraživanja tj. disertacije pacijenti su kategorizirani u tri skupine: bez koronarne aterosklerotske bolesti, neopstruktivna koronarna aterosklerotska bolest (stenoza  $< 50\%$ ) i opstruktivna koronarna aterosklerotska bolest (stenoza  $\geq 50\%$ ). Kod svih pacijenata učinjen je koronarni kalcijski skor po Agatstonu i oni su kategorizirani u četiri skupine: bez kalcifikacija (0), niski (1-100), umjereni (101-400) i visoki ( $\geq 400$ ) skor. Za svakog pacijenta izračunat je SIS, SSS i CT Leaman skor, te je prag visokog aterosklerotskog opterećenja prema CT Leaman skoru za ovu kohortu određen ranijim istraživanjem na način da su dobiveni rezultati podijeljeni u tercile, a gornji tercil (CT-LeSc $\geq 5,52$ ) distribucije se smatrao visokim aterosklerotskim opterećenjem. (3) Za SIS i SSS prag visokog aterosklerotskog opterećenja  $> 5$  je korišten na temelju ranijih istraživanja. (89,104) SIS je izračunat kao ukupni broj koronarnih segmenata koji su zahvaćeni aterosklerotskim plakovima neovisno o stupnju stenozе i vrsti plaka s rasponom mogućeg bodovnog rezultata 0-16. Za izračun SSS svaki koronarni segment je stupnjevan prema suženju koronarnog lumena: bez plakova 0, neopstruktivni plakovi 1, granična stenoza 2, te opstruktivna stenoza 3 boda. Ukupni skor je dobiven zbrojem svih 16 koronarnih segmenata s mogućim rasponom rezultata 0-48. CT Leaman skor koristi tri faktora seta pri ponderiranju, a upotrebljava model sa 18 koronarnih segmenata: (1) lokalizacija plaka, obračunavanje dominacije [LM (desna dominacija  $\times 5$ , lijeva dominacija  $\times 6$ ), LAD (proksimalna LAD  $\times 3,5$ , srednja LAD  $\times 2,5$ , i distalna LAD  $\times 1$ ) i dr.]; (2) vrsta plaka, s multiplikacijskim faktorom 1 za kalcificirane plakove i 1,5 za nekalcificirane i mješovite plakove; i (3) stupanj stenozе, s multiplikacijskim faktorom 0,615 za neopstruktivne tj. stenozom  $< 50\%$ , i multiplikacijskim faktorom 1 za  $\geq 50\%$  stenozе. Ukupni CT Leaman skor za pojedinog pacijenta je dobiven zbrojem svih izračunatih segmentalnih bodova. (Tablica 1)

Tablica 1. Čimbenici ponderiranja za izračun CT Leaman skora

Segment	Dominantno desno opskrbeni tip	Dominantno lijevo opskrbeni tip	Balansirani tip opskrbe
<b>Koronarni segmenti</b>			
Proksimalna RCA	1	0	0,5
Srednja RCA	1	0	0,5
Distalna RCA	1	0	0,5
PD	1	-	0,5
Stablo (LM)	5	6	5,5
Proksimalna LAD	3,5	3,5	3,5
Srednja LAD	2,5	2,5	2,5
Distalna LAD	1	1	1
Prva dijagonalna grana	1	1	1
Druga dijagonalna grana	0,5	0,5	0,5
Proksimalna Cx	1,5	2,5	2
Prva marginalna grana	1	1	1
Distalna Cx	0,5	1,5	1
Druga marginalna grana	1	1	1
PD iz lijeve koronarne art.	-	1	-
PL iz lijeve koronarne art.	-	0,5	0,5
PL iz desne koronarne art,	0,5	-	-
Intermedijarna grana	1	1	1
<b>Stupanj stenoze</b>			
Opstruktivna bolest	1		
Neopstruktivna bolest	0,615		
<b>Vrsta plaka</b>			
Nekalcificirani ili miješoviti	1,5		
Kalcificirani	1		

*RCA=desna koronarna arterija, PD=stražnja silazna arterija, LAD=lijeva prednja silazna arterija, Cx=lijeva cirkumfleksna arterija, PL=posterolateralni ogranak*



## 4.6. Kliničko praćenje

Vitalni status pacijenata, datum i uzrok smrti, provjeren je u Bazi uzroka smrti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo zaključno do 30. lipnja 2018. godine za što je dobivena dozvola ravnatelja i dopusnica Etičkog povjerenstva. Ishod istraživanja bila je smrt bilo kojeg uzroka (engl. *all-cause death*) ili smrt kardiovaskularnog uzroka (engl. *cardiovascular death*). Kardiovaskularna smrt definirana je prema MKB-10 klasifikaciji, poglavlju IX, Bolesti cirkulacijskog krvožilnog sustava potpoglavlje ishemijske bolesti srca 410-414/I20-I25. Nefatalni infarkti miokarda, nestabilna angina i revaskularizacija koja uključuje stavljanje stenta ili aortokoronarno premoštenje nisu uključeni kao ishod istraživanja.

## 4.7. Statistička analiza

U ovom istraživanju korištene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Rezultati analize su prikazani numerički i grafički. Kategorijske varijable prikazane su kao apsolutne frekvencije i odgovarajući udjeli, dok su kvantitativne vrijednosti prikazane kroz srednje vrijednosti ili medijane i odgovarajuće standardne devijacije ili interkvartilne raspone. Normalnost distribucije testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim i Shapiro Wilkovim testovima.  $X^2$  test je korišten za testiranje razlika u proporcijama. Ukupno doživljenje analizirano je Kaplan-Meier metodom i razlike u krivuljama testirane su pripadajućim log-rank testom. Načinjeno je nekoliko multivarijatnih Coxovih regresijskih modela predikcije ukupnog doživljenja. Ukupno su načinjena četiri modela doživljenja u koje su pored demografskih i tradicionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika naizmjenično uvršteni jedan od CT specifičnih skorova; kalcijski skor, SIS, SSS i CT Leaman skor. Sve p vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnim.

Za sve statističke analize korišteni su statistički programi IBM SPSS verzija 23, licenca u vlasništvu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i MedCalc za Windows, verzija 20.011 (MedCalc Software, Ostend, Belgium), licenca u vlasništvu Petra Medakovića.

Istraživanje su odobrili: Etičko povjerenstvo Specijalne bolnice Agram, Zagreb i Etičko povjerenstvo Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

## V. REZULTATI

U ovo istraživanje uključeno je ukupno 261 pacijenata od kojih su 159 muškarci (60,9%) i 102 žene (39,1%). Demografska i klinička obilježja pacijenata prikazana su u **Tablici 2.**

**Tablica 2. Demografska i klinička obilježja pacijenata**

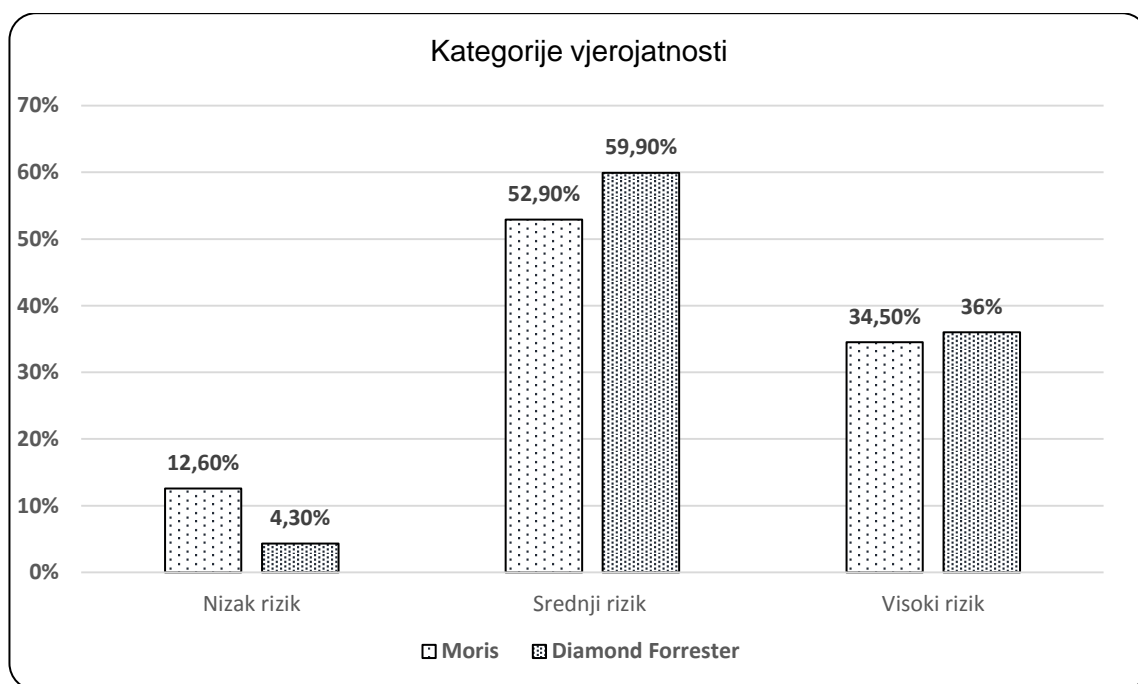
Varijabla	Vrijednost
Dob -medijan, godine (IQR)	59 IQR (53-66)
Muškarci / Žene	64 IQR (55-70) / 56 IQR (51,5-64)
Muškarci / Žene (%)	159 (60,9%) / 102 (39,1%)
Hipertenzija (%)	178 (68,2%)
Dijabetes melitus (%)	40 (15,3%)
Pušenje (%)	32 (12,3%)
BMI kg/m <sup>2</sup>	28 IQR (25,9-30,7)
BMI <25 normalna tjelesna težina (%)	49 (19%)
BMI 25-30 prekomjerna tjelesna težina (%)	129 (49,4%)
BMI >30 pretilost (%)	83 (32,2%)
Hiperlipidemija (%)	141 (54,0%)
Pozitivna obiteljska anamneza (%)	31 (11,9%)

IQR - interkvartilni raspon (eng. *interquartile range*), BMI indeks tjelesne mase (eng. *body mass indeks*)

Bol u prsima bila je prisutna kod 212 pacijenta. Kod njih 88 (41,5%) zamijećena je tipična angina, 103 (48,6%) pacijenta imalo je atipičnu anginu, a 21 (9,9%) bol u prsištu neanginoznog uzroka. Preostalih 49 pacijenata nije imalo bolove u prsištu.

## 5.1. Skorovi vjerojatnosti za koronarnu aterosklerotsku bolest i kalcijски skor

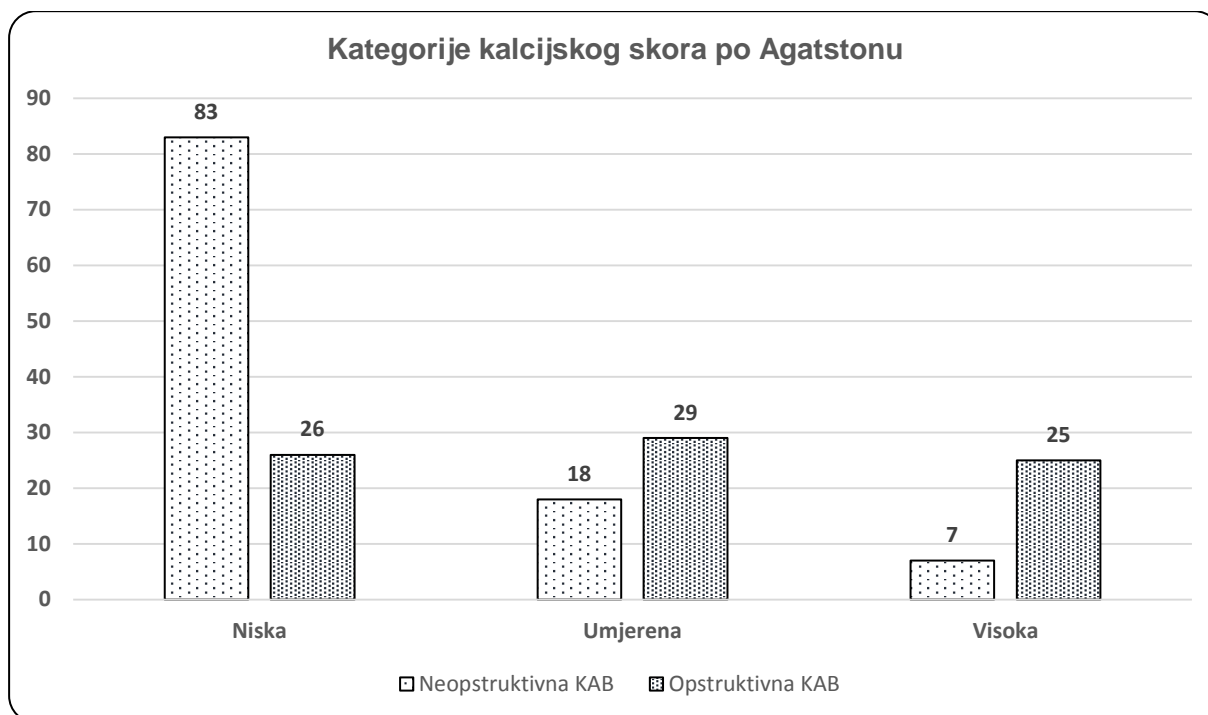
Većina simptomatskih pacijenata je prema Diamond Forrester i Morise skorovima kategorizirana u skupinu srednjeg rizika. (Slika 2.) Više od dvije trećine, 72% (N=188) pacijenata, imalo je koronarnu aterosklerotsku bolest, njih 108 (57,4%) neopstruktivnu, a 80 (42,6%) opstruktivnu. Kod pacijenata s KAB-om medijan koronarnog kalcijskog skora iznosio je 16,7, u grupi s neopstruktivnom koronarnom bolesti 2,5, a kod grupe s opstruktivnom 192,7. Kod pacijenata s visokim rizikom prema Morise skoru medijan kalcijskog skora iznosio je 61,9, a prema Diamond Forrester skoru 50,3. Pacijenti bez simptoma u prsištu su imali medijan kalcijskog skora od 33,3. Kategorije pacijenata prema kalcijskom skoru u odnosu prema kategorijama KAB-a su prikazani na Slici 3.



apcisa (os x) = kategorije rizika po Morisu i Diamond Forresteru; ordinata (os y) = postotci pojedinih kategorija po skorovima

**Slika 2. Kategorije vjerojatnosti za koronarnu aterosklerotsku bolest temeljem Morise i Diamond Forrester skora**

Kod Morrise skora prikazane su kategorije niskog rizika 12,6% (N=33), srednjeg rizika 52,9% (N=138) i visokog rizika 34,50% (N=90). Diamond Forrester skor izračunat je kod simptomatskih pacijenata. Kod Diamond Forrester skora u kategoriji niskog rizika bilo je 4,30% pacijenata (N=9), u kategoriji srednjeg rizika 59,90% (N=127), a u kategoriji visokog rizika 36,00% (N=76).



apcisa (os x) = kategorije kalcijskog skora; ordinata (os y) = apsolutni brojevi u pojedinim kategorijama

**Slika 3. Kategorije koronarne aterosklerotske bolesti temeljem stupnja stenozе u odnosu na kategorije kalcijskog skora po Agatstonu**

## 5.2. Terapija statinima i aspirinama prije i nakon MSCT koronarografije

Od ukupno 261 pacijenta, 47,12% (N=123) je uzimalo statine prije MSCT koronarografije, nakon pregleda su 37 pacijenata dobili statine, te je nakon MSCT koronarografije udio iznosio 61,30% (N=160).

Od ukupno 261 pacijenta, 59% (N=154) je uzimalo aspirine prije MSCT koronarografije, nakon pregleda su 32 pacijenata dobili aspirine te je nakon MSCT koronarografije udio iznosio 71,26% (N=186).

### 5.3. CT specifični skorovi

#### 5.3.1. CT Leaman skor

Medijan CT Leaman skora u istraživanom uzroku (N=261) iznosio je 3,22 IQR (0,00-16,25). Kod pacijenata s KAB medijan je bio 5,22, kod pacijenata s neopstruktivnom bolesti 3,22 IQR (0,00-12,00), a kod onih s opstruktivnom 7,4 IQR (1,53-16,25). U istraživanoj kohorti (N=261) prag visokog aterosklerotskog opterećenja prema CT Leaman skoru između srednjeg i gornjeg tercila određen je u ranijem istraživanju kao granična vrijednost od 5,52 i vrijednosti iznad navedene smatraju se visokim opterećenjem. CT Leaman skor je na slijedeći način distribuiran po tercilima: Tc1 (0-0,92), Tc2 (0,93-5,51) i Tc3 (5,52-16,25). Muškarci imaju statistički značajno veći medijan CT Leaman skor u odnosu na žene; 3,22 vs. 2,22 ( $p=0,029$ ) Od ukupno 188 pacijenata s KAB njih 88 (46,8%) ima visoko aterosklerotsko opterećenje. Čak 80,5% pacijenata s neopstruktivnom bolesti (N=87), nalazi se u donja dva tercila dok 19,5% (N=21) ima visoko aterosklerotsko opterećenje  $\geq 5,52$ . Većina pacijenata s opstruktivnom koronarnom bolesti, njih 83,8% (N=67) nalazi se u gornjem tercilu.

Tablica 3. Distribucija demografskih, kliničkih i CT obilježja pacijenata prema pragu visokog aterosklerotskog opterećenja CT Leaman skor  $\geq 5,52$

	CT-LeSc<5,52 (N=171)	CT-LeSc $\geq 5,52$ (N=90)	p vrijednost
<b>Demografski i klinički parametri</b>			
<b>Dob <math>\geq 65</math> godina</b>	42 (24,6%)	44 (48,89%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Muškarci</b>	99 (57,89%)	60 (66,67%)	0,17
<b>Hipertenzija</b>	107 (63%)	71 (79%)	<b>0,007</b>
<b>Hiperlipidemija</b>	80 (47%)	61 (68%)	<b>0,001</b>
<b>Dijabetes melitus</b>	23 (13,4%)	17 (18,88%)	0,246
<b>Pušenje</b>	19 (11,11%)	13 (14,44%)	0,435
<b>Pozitivna obiteljska anamneza</b>	18 (10,52%)	13 (14,4%)	0,352
<b>Indeks tjelesne težine</b>			0,202
<25	37(21,63%)	12 (13,33%)	
25-30	84 (49,12%)	45 (50,00%)	
$\geq 30$	50 (29,24%)	33 (36,66%)	
<b>Bol u prsištu</b>			0,059
<b>(0) asimptomatska</b>	34 (19,88%)	15 (16,66%)	
<b>(A) atipična</b>	75 (43,86%)	28 (31,11%)	
<b>(N) neanginala</b>	14 (8,18%)	7 (7,77%)	
<b>(T) tipična</b>	48 (28,07%)	40 (44,44%)	
<b>Diamond Forrester skor</b>			<b>0,002</b>
<b>Asimptomatski</b>	34 (19,88%)	15 (16,66%)	
<b>Niski</b>	8 (4,67%)	1 (1,11%)	
<b>Srednji</b>	92 (53,80%)	35 (38,88%)	
<b>Visoki</b>	37 (21,63%)	39 (43,33%)	
<b>Morise skor</b>			<b>0,002</b>
<b>Niski</b>	28 (16,37%)	5 (5,55%)	
<b>Srednji</b>	95 (55,55%)	42 (46,66%)	
<b>Visoki</b>	48 (28,07%)	43 (47,77%)	
<b>Statini prije MSCT koronarografije</b>			<b>&lt;0,001</b>
<b>DA</b>	63 (37%)	60 (67%)	
<b>NE</b>	108 (63%)	30 (33%)	
<b>Aspirin prije MSCT koronarografije</b>			<b>&lt;0,001</b>
<b>DA</b>	90 (53%)	64 (71%)	
<b>NE</b>	81 (47%)	26 (29%)	
<b>Statini poslije MSCT koronarografije</b>			<b>&lt;0,001</b>

<b>DA</b>	81 (47,3%)	79 (87,7%)	
<b>NE</b>	90 (52,6%)	11 (12,2%)	
<b>Aspirin poslije MSCT koronarografije</b>			<b>&lt;0,001</b>
<b>DA</b>	108 (63,1%)	78 (86,6%)	
<b>NE</b>	63 (36,8%)	12 (13,3%)	
<b>CT karakteristike</b>			
<b>Opstruktivna koronarna bolest</b>	10 (6%)	69 (77%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>SIS<math>\geq</math>5</b>	20 (12%)	73 (81%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>SSS<math>\geq</math>5</b>	21 (12%)	79 (88%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kalcij skor &gt;100</b>	13 (8%)	65 (72%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kalcij skor &gt;400</b>	2 (1%)	30 (33%)	<b>&lt;0,001</b>

Iz Tablice 3. razvidno je da u skupini s visokim aterosklerotskim opterećenjem (CT-LeSc $\geq$ 5,52) nalazimo statistički značajno veći udio ispitanika starijih od 65 godina, te onih s hipertenzijom i hiperlipidemijom. Skupine se statistički značajno razlikuju prema udjelima ranije navedenih kategorija rizika po Diamond Forrester i Morise skoru. S obzirom na uzimanje statina i aspirina prije MSCT koronarografije, razlike dosežu razinu visoke statističke značajnosti. Veći je udio pacijenata u skupini visokog opterećenja koji su uzimali statine i aspirine u odnosu na skupinu s manjim CT-LeSc opterećenjem i razlike su statistički značajne. Udjeli pacijenata koji uzimaju statine i aspirine nakon MSCT koronarografije u skupini pacijenata s visokim opterećenjem su se povećali s 67% na 87,7% i sa 71% na 86,6% pri čemu su razlike u odnosu na skupinu s nižim opterećenjem dosegnule razinu statističke značajnosti. Kod skupine s visokim opterećenjem statistički je značajno veći udio kategorija mjerenih za podskupinu opstruktivne koronarne bolesti; SIS $\geq$ 5, SSS $\geq$ 5, kalcijskog skora >100 i kalcijskog skora >400.



### 5.3.2. SIS

U uzorku od ukupno 261 pacijenta, raspon vrijednosti SIS-a kreće se od 0 do 16 i nisu normalno distribuirane ( $p < 0,001$ ). SIS medijan iznosi 2, IQR (0,00-6,00). Distribucija SIS po tercilima obuhvaća slijedeće kategorije: Tc1 (0-1), Tc2 (2-4) i Tc3 (5-16). Kada uzmemo  $SIS \geq 5$  kao prag visokog opterećenja, ukupno 168 pacijenata (64,37%) u nižoj je kategoriji, dok je njih 93 u višoj kategoriji (35,63%). U nižoj kategoriji (N=168), vrijednosti nisu normalno distribuirane ( $p < 0,001$ ), medijan iznosi 1, IQR (0,00-2,00), s minimalnim vrijednostima 0 i maksimalnim vrijednostima 4,00. Srednja vrijednost 1,10 SD=1,28. U kategoriji  $SIS \geq 5$  srednja vrijednost iznosila je 8,45 (SD=3,03), a vrijednosti su se kretale od 5 do 16 s medijanom od 8 IQR (6,00-10,00). Kod pacijenata s KAB (N=188), 93 (49,47%) je u nižoj kategoriji, a 95 (50,53%) je u višoj kategoriji  $SIS \geq 5$ . Većina pacijenata N=78 (72,9%) s neopstruktivnom bolesti se nalazi u nižoj kategoriji, dok je ostalih 29 (27,1%) bilo u višoj kategoriji  $SIS \geq 5$ . Kod pacijenata s opstruktivnom bolesti većina pacijenata, N=66 (81,49%) nalazi se u gornjoj kategoriji visokog opterećenja dok je njih 15 (18,51%) u nižoj kategoriji. Medijan SIS je kod muškaraca 3, a kod žena 2.

Tablica 4. Distribucija demografskih, kliničkih i CT obilježja pacijenata prema pragu visokog aterosklerotskoga opterećenja SIS $\geq$ 5

Demografski i klinički parametri	SIS<5 (N=168)	SIS $\geq$ 5 (N=93)	p vrijednost
Dob $\geq$ 65 godina	41 (24,4%)	45 (48,38%)	<0,001
Muškarci	100 (59,5%)	59 (63,4%)	0,535
Hipertenzija	100 (59,5%)	74 (79,6%)	0,003
Hiperlipidemija	83 (49,4%)	58 (62,3%)	0,044
Dijabetes melitus	21 (12,5%)	19 (20,4%)	0,089
Pušenje	23 (13,7%)	9 (9,7%)	0,344
Pozitivna obiteljska anamneza	18 (10,7%)	13 (14%)	0,435
Indeks tjelesne težine			0,171
<25	35 (20,8%)	14 (15%)	
25-30	86 (51,2%)	43 (46,2%)	
$\geq$ 30	47 (28%)	36 (38,7%)	
Bol u prsištu			0,294
(0) asimptomatska	34 (20,2%)	15 (16,1%)	
(A) atipična	71 (42,2%)	32 (34,4%)	
(N) neanginalna	13 (7,7%)	8 (8,6%)	
(T) tipična	50 (29,7%)	38 (40,8%)	
Diamond Forrester skor			0,023
Asimptomatski	34 (20,2%)	15 (16,1%)	
Niski	8 (4,7%)	1 (1%)	
Srednji	87 (51,7%)	40 (43%)	
Visoki	39 (23,2%)	37 (40%)	
Morise skor			<0,001
Niski	28 (16,6%)	5 (5,3%)	
Srednji	95 (56,5%)	42 (45,1%)	
Visoki	45 (26,8%)	46 (49,4%)	
Statini prije MSCT			<0,001

<b>DA</b>	66 (39,3%)	57 (61,3%)	
<b>NE</b>	102 (60,7%)	36 (38,7%)	
<b>Aspirin prije MSCT</b>			<b>0,008</b>
<b>DA</b>	89 (53%)	65 (69,9%)	
<b>NE</b>	79 (47%)	28 (30,1%)	
<b>Statini poslije MSCT</b>			<b>&lt;0,001</b>
<b>DA</b>	81 (48,2%)	79 (84,9%)	
<b>NE</b>	87 (51,8%)	14 (15%)	
<b>Aspirin poslije MSCT</b>			<b>&lt;0,001</b>
<b>DA</b>	107 (63,7%)	79 (84,9%)	
<b>NE</b>	61 (36,3%)	14 (15%)	
<b>CT karakteristike</b>			
<b>Opstruktivna koronarna bolest</b>	14 (8,3%)	65 (69,9%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>CT-LeSc<math>\geq</math>5,52</b>	17 (10,1%)	73 (78,5%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>SSS<math>\geq</math>5</b>	7 (4,1%)	93 (100%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kalcij skor &gt;100</b>	15 (8,9%)	63 (67,7%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kalcij skor &gt;400</b>	0 (0%)	32 (34,4%)	<b>&lt;0,001</b>

Iz Tablice 4. razvidno je da je u skupini s visokim aterosklerotskim opterećenjem (SIS $\geq$ 5) statistički značajno veći udio ispitanika starijih od 65 godina, te onih s hipertenzijom i hiperlipidemijom. Distribucija kategorija rizika po Diamond Forrester i Morise skorovima statistički je značajno različita između skupina. S obzirom na udio pacijenata koji su uzimali statine i aspirine prije MSCT koronarografije, razlike dosežu razinu visoke statističke značajnosti i pacijenti u skupini visokog opterećenja su statistički značajno češće uzimali statine i aspirine u odnosu na skupinu s manjim SIS opterećenjem. Uzimanje statina nakon MSCT koronarografije između skupina visokog i niskog aterosklerotskog opterećenja također doseže razine statističke značajnosti pri čemu je veći udio pacijenata u skupini visokog opterećenja koji su uzimali statine i aspirine. Kod skupine s visokim opterećenjem statistički je značajno veći udio kategorija mjerenih za podskupinu opstruktivne koronarne bolesti; CT-LeSc $\geq$ 5, SSS $\geq$ 5, kalcijskog skora >100 i kalcijskog skora >400.

### 5.3.3. SSS

SSS medijan u istraživanom uzorku (N=261) iznosi 3, IQR (0,00 - 8,00), a vrijednosti skorova nisu normalno distribuirane ( $p < 0,001$ ). Kod pacijenata s KAB (N=188) SSS medijan iznosi 5 IQR (1,00 - 9,00), kod pacijenata s neopstruktivnom 3, IQR (1,00 - 5,00), a kod onih s opstruktivnom 9, IQR (1,00 - 13,00). SSS je distribuiran po tercilima na slijedeći način: Tc1 (0 - 1), Tc2 (2 - 5) i Tc3 (6 - 19). Prag visokog aterosklerotskog opterećenja za SSS  $\geq 5$  primijenjen u ovom istraživanju određen je u ranijim istraživanjima. Od 188 pacijenata s KAB-om, njih 86 (45,75%) bilo je u nižoj kategoriji (SSS < 5), a 102 (54,25%) u višoj kategoriji (SSS  $\geq 5$ ). Većina pacijenata s neopstruktivnom bolesti (N=76) (71,43%) je u nižoj kategoriji dok je 31 (28,57%) u višoj kategoriji. Većina pacijenata s opstruktivnom bolesti (N=71), (87,65%) je u višoj kategoriji, a 10 (12,34%) je u nižoj kategoriji. Medijan SSS u muškaraca iznosi 3, a u žena 2.

**Tablica 5. Distribucija demografskih, kliničkih i CT obilježja pacijenata prema pragu visokog aterosklerotskog opterećenja SSS $\geq$ 5**

	<b>SSS&lt;5</b> <b>(N=161)</b>	<b>SSS<math>\geq</math>5</b> <b>(N=100)</b>	<b>p</b> <b>vrijednost</b>
<b>Demografski i klinički parametri</b>			
<b>Dob<math>\geq</math>65 godina</b>	38 (23,6%)	48 (48%)	<b>0,001</b>
<b>Muškarci</b>	95 (59%)	64 (64%)	0,421
<b>Hipertenzija</b>	100 (62,1%)	78 (78%)	<b>0,007</b>
<b>Hiperlipidemija</b>	76 (47,2%)	65 (65%)	<b>0,005</b>
<b>Dijabetes melitus</b>	20 (12,4%)	20 (20%)	0,099
<b>Pušenje</b>	22 (13,6%)	10 (10%)	0,380
<b>Pozitivna obiteljska anamneza</b>	17 (10,6%)	14 (14%)	0,404
<b>Indeks tjelesne težine</b>			0,119
<b>&lt;25</b>	34 (21,1%)	15 (15%)	
<b>25-30</b>	83 (51,5%)	46 (46%)	
<b><math>\geq</math>30</b>	44 (27,3%)	39 (39%)	
<b>Bol u prsištu</b>			0,278
<b>(0) asimptomatska</b>	31 (19,2%)	18 (18%)	
<b>(A) atipična</b>	70 (43,4%)	33 (33%)	
<b>(N) neanginalna</b>	12 (7,4%)	9 (9%)	
<b>(T) tipična</b>	48 (29,8%)	40 (40%)	
<b>Diamond Forrester</b>			<b>0,021</b>
<b>Asimptomatski</b>	31 (19,2%)	18 (18%)	
<b>Niski</b>	8 (5%)	1 (1%)	
<b>Srednji</b>	85 (52,8%)	42 (42%)	
<b>Visoki</b>	37 (23%)	39 (39%)	
<b>Morise skor</b>			<b>&lt;0,001</b>
<b>Niski</b>	27 (16,7%)	6 (6%)	
<b>Srednji</b>	91 (56,5%)	46 (46%)	
<b>Visoki</b>	43 (26,7%)	48 (48%)	

<b>Statin prije MSCT koronarografije</b>			<b>&lt;0,001</b>
<b>DA</b>	61 (37,8%)	62 (62%)	
<b>NE</b>	100 (62,1%)	38 (38%)	
<b>Aspirin prije MSCT</b>			<b>0,010</b>
<b>DA</b>	85 (52,8%)	69 (69%)	
<b>NE</b>	76 (47,2%)	31 (31%)	
<b>Statin poslije MSCT</b>			<b>&lt;0,001</b>
<b>DA</b>	75 (46,6%)	85 (85%)	
<b>NE</b>	86 (53,4%)	15 (15%)	
<b>Aspirin poslije MSCT</b>			<b>&lt;0,001</b>
<b>DA</b>	101 (62,7%)	85 (85%)	
<b>NE</b>	60 (37,3%)	15 (15%)	
<b>CT karakteristike</b>			
<b>Opstruktivna koronarna bolest</b>	9 (5,6%)	70 (70%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>CT-LeSc<math>\geq</math>5,52</b>	11 (6,8%)	79 (79%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>SIS<math>\geq</math>5</b>	0 (0%)	93 (93%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kalcij skor &gt;100</b>	11 (6,8%)	67 (67%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kalcij skor &gt;400</b>	0 (0%)	32 (32%)	<b>&lt;0,001</b>

Pacijenti s visokim aterosklerotskim opterećenjem prema SSS-u ( $\geq 5$ ) imaju statistički značajno veći udio starijih od 65 godina, te ispitanika s hipertenzijom i hiperlipidemijom. Skupine pacijenata visokog i niskog opterećenja također se statistički značajno razlikuju s obzirom na distribuciju kategorija rizika izračunatih po Diamond Forrester i Morise skorovima. Prije MSCT koronarografije razlike u uzimanju statina i aspirina dosežu razinu visoke statističke značajnosti, te je veći je udio pacijenata u skupini visokog opterećenja koji su uzimali statine i aspirine u odnosu na skupinu s manjim SSS opterećenjem. Uzimanje statina i aspirina nakon MSCT koronarografije između skupina visokog i niskog aterosklerotskog opterećenja također doseže razine statističke značajnosti i veći je udio pacijenata u skupini visokog opterećenja koji su uzimali statine i aspirine. Kod skupine s visokim opterećenjem statistički je značajno veći udio kategorija mjerenih za podskupinu opstruktivnu koronarnu bolest; CT-LeSc $\geq 5$ , SIS $\geq 5$ , kalcijskog skora  $>100$  i kalcijskog skora  $>400$ .

#### **5.4. Analiza doživljenja**

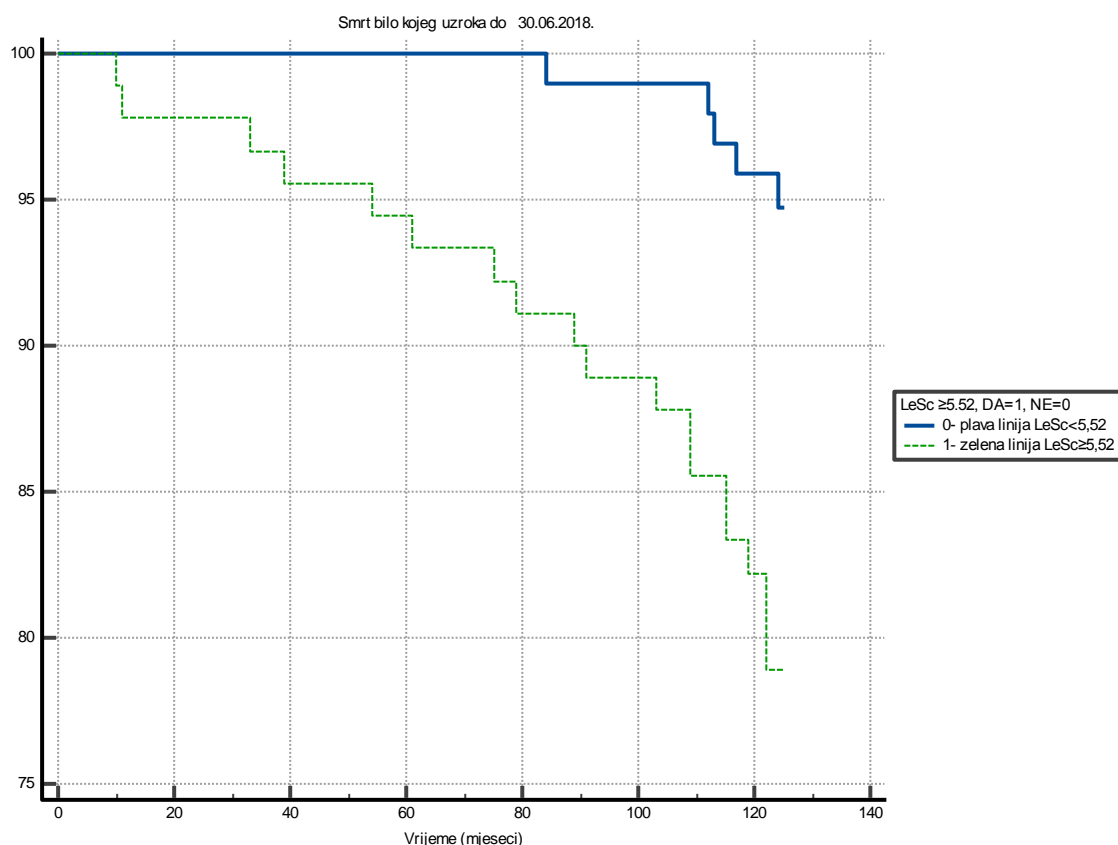
U istraživanoj kohorti od 261 pacijenta srednje vrijeme praćenja iznosilo je  $120,6 \pm 16,1$  mjeseci. Medijan vremena praćenja iznosio je 125 mjeseci. Registrirano je ukupno 26 smrti bilo kojeg uzroka od kojih 10 kardiovaskularnog uzroka. Stopa smrtnosti bilo kojeg uzroka bila je 10%, dok je stopa smrtnosti kardiovaskularnog uzroka bila 3,8%.

Kod pacijenata umrlih od smrti bilo kojega uzroka (N=26), prosječno vrijeme doživljenja bilo je 86 mjeseci (SD=36 mjeseci), (medijan=97 mjeseci) s rasponom minimalne i maksimalne vrijednosti od 10 do 124 mjeseca.

Kod pacijenata sa smrću kardiovaskularnoga uzroka (N=10), prosječno vrijeme doživljenja bilo je 77 mjeseci (SD=40 mjeseci), (medijan=87 mjeseci), a raspon doživljenja kretao se od 10 do 122 mjeseca. Prosječno vrijeme doživljenja za cijelu kohortu (N=261) bilo je 121,1 mjeseca (SD=1,00), (95% CI 119,14-123,06).

#### 5.4.1. Krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka i za smrt kardiovaskularnog uzroka temeljem CT-LeSc

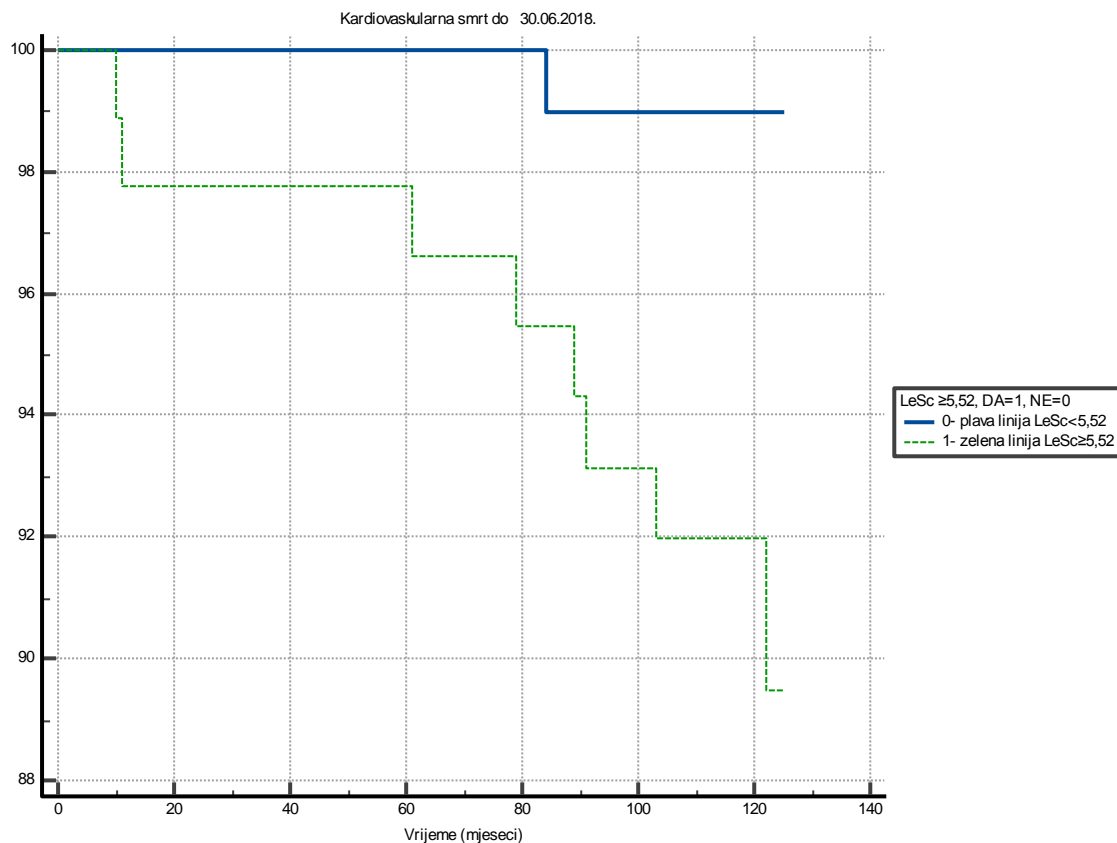
Na Slikama 4. i 5. prikazane su krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka i za smrt kardiovaskularnoga uzroka za skupine pacijenata visokog i niskog aterosklerotskog opterećenja mjerena temeljem CT-LeSc $\geq$ 5,52.



Slika 4. Krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka temeljem CT-LeSc

Usporedba skupina ispitanika visokog i niskog aterosklerotskog opterećenja temeljem granične vrijednosti CT-LeSc od 5,52 pokazala je statistički značajnu razliku u duljini doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka, ( $p=0,0008$ ). Skupina ispitanika s manjim LeSc opterećenjem prosječno je imala duže doživljenje koje je iznosilo 124,23 mjeseca ( $SE=0,46$ ), (95%CI 123,34 - 125,13), a u skupini s većim opterećenjem bilo je 116,14 mjeseca ( $SE=2,55$ ), (95%CI 111,15 - 121,13). Omjer hazarda između ovih skupina s graničnom vrijednosti LeSc  $\geq$ 5,52 iznosio je 3,94 (95%CI 1,76 - 8,82).



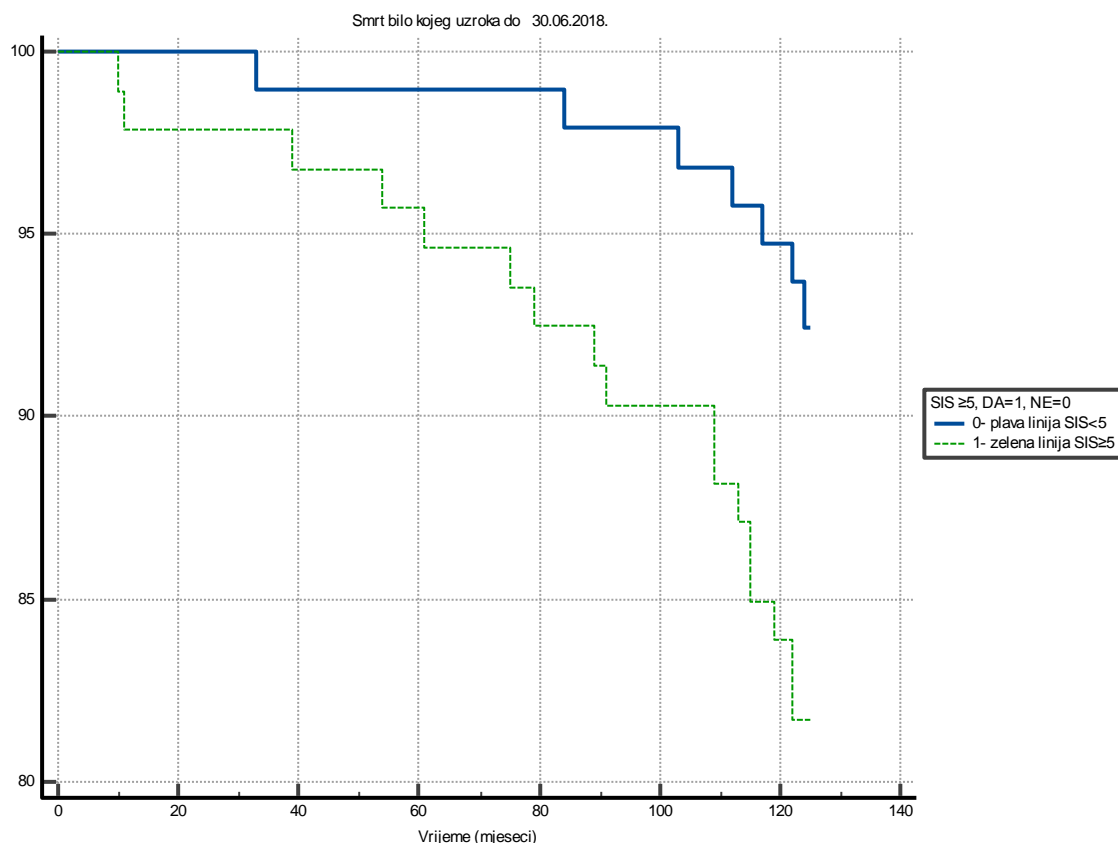


**Slika 5. Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka temeljem CT-LeSc**

Usporedba skupina ispitanika visokog i niskog aterosklerotskog opterećenja temeljem granične vrijednosti CT-LeSc od 5,52 upućuje na statistički značajnu razliku u duljini doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka, ( $p=0,005$ ). Kod skupine ispitanika s manjim LeSc opterećenjem prosječno doživljenje bilo je duže i iznosilo je 124,58 mjeseca ( $SE=0,42$ ), (95%CI 123,77 - 125,40), a u skupini s većim opterećenjem 120,04 mjeseca ( $SE=2,05$ ), (95%CI 116,03 - 124,05). Omjer hazarda između skupine LeSc  $\geq 5,52$  bio je 5,95 (95%CI 1,71- 20,68).

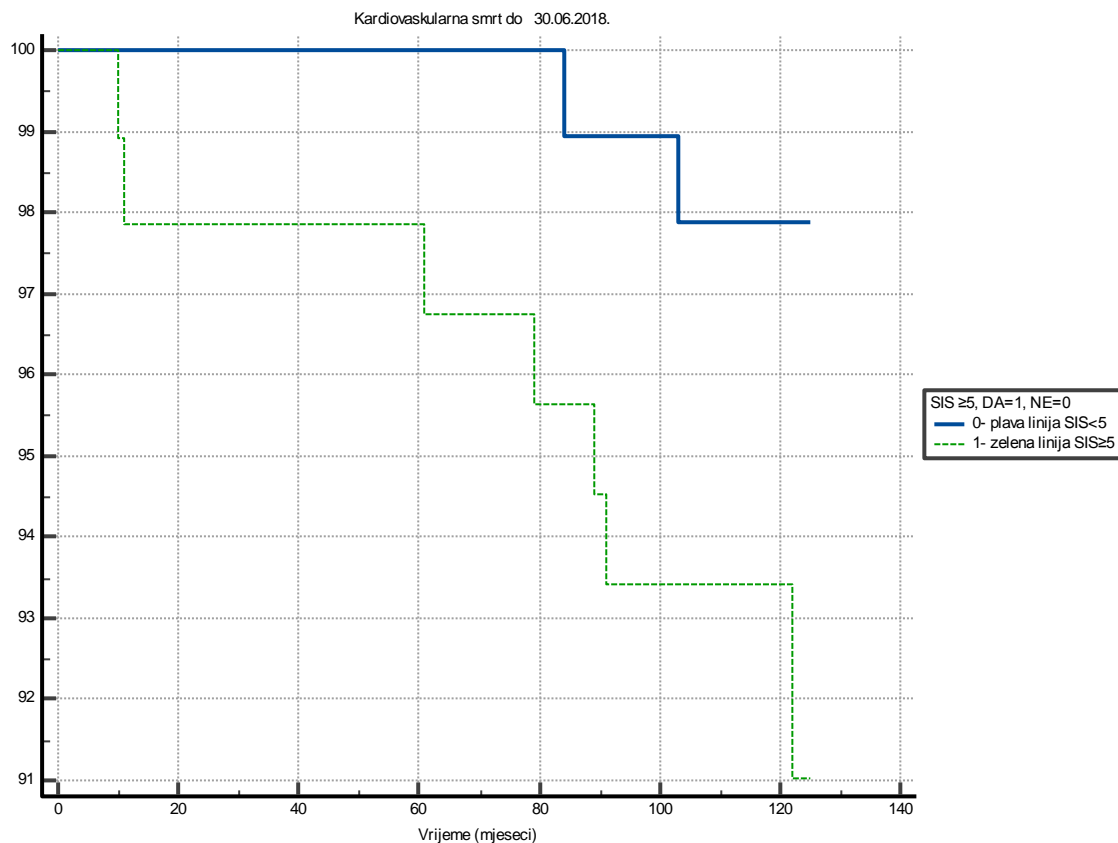
#### 5.4.2. Krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka i za smrt kardiovaskularnog uzroka temeljem SIS-a

Na Slikama 6. i 7. prikazane su krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka i za smrt kardiovaskularnoga uzroka za skupine pacijenata visokog i niskog aterosklerotskog opterećenja mjerena temeljem SIS $\geq$ 5.



Slika 6. Krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka temeljem SIS-a

Usporedba skupina ispitanika visokog i niskog aterosklerotskog opterećenja temeljem granične vrijednosti SIS od 5 pokazala je statistički značajnu razliku u duljini doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka, ( $p=0,023$ ). Kod skupine ispitanika s manjim SIS opterećenjem prosječno doživljenje bilo je 123,10 mjeseca (SE=1,08), (95%CI 120,99 - 125,22), a u skupini s većim opterećenjem 117,56 mjeseca (SE=2,23), (95%CI 113,06 - 122,06). Omjer hazarda između skupina s graničnom vrijednosti SIS $\geq$ 5 bio je 2,53 (95%CI 1,14 - 5,65).

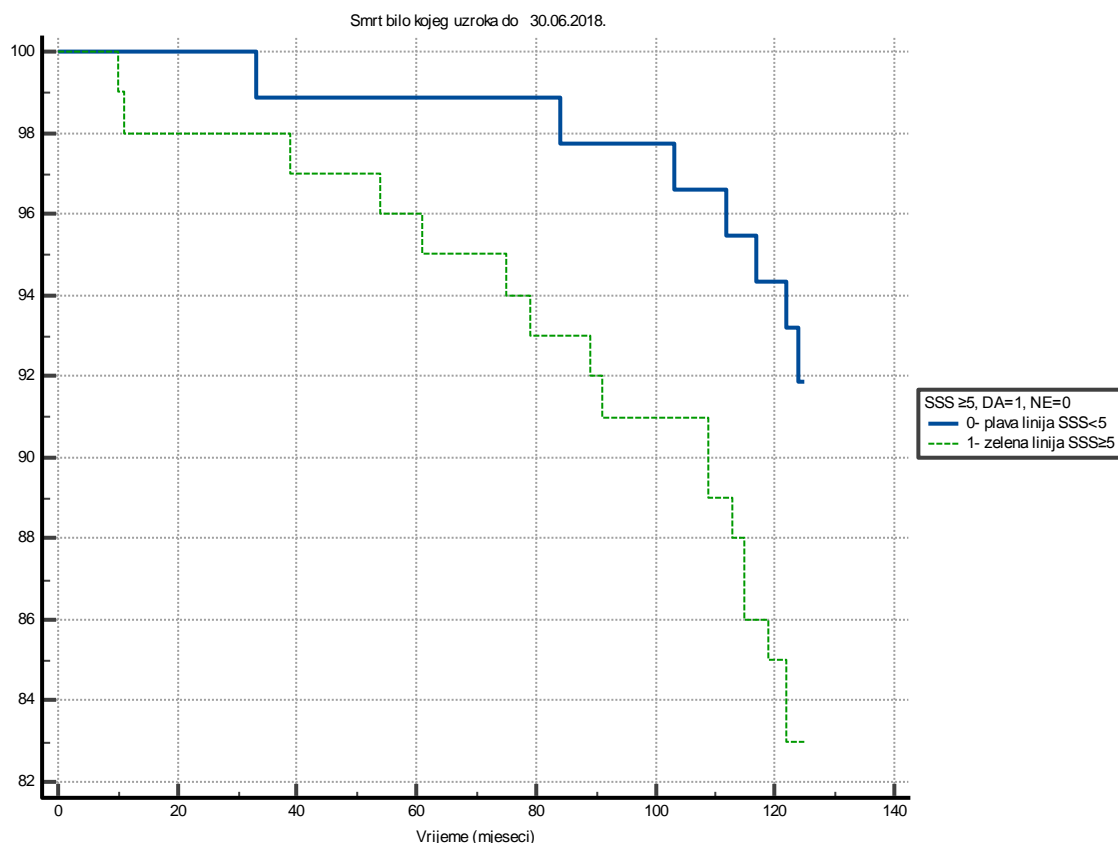


**Slika 7. Prosječno vrijeme doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka temeljem SIS-a**

Usporedba skupina ispitanika visokog i niskog aterosklerotskog opterećenja temeljem granične vrijednosti SIS od 5 upućuje na statistički značajnu razliku u duljini doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka, ( $p=0,042$ ). Kod skupine ispitanika s manjim SIS opterećenjem prosječno doživljenje bilo je 124,33 mjeseca ( $SE=0,49$ ), (95%CI 123,37 - 125,29), a u skupini s većim opterećenjem 120,47 mjeseca ( $SE=1,97$ ), (95%CI 116,61 - 124,33). Omjer hazarda u skupini SIS≥5 bio je 3,62 (95%CI 1,05 - 12,54).

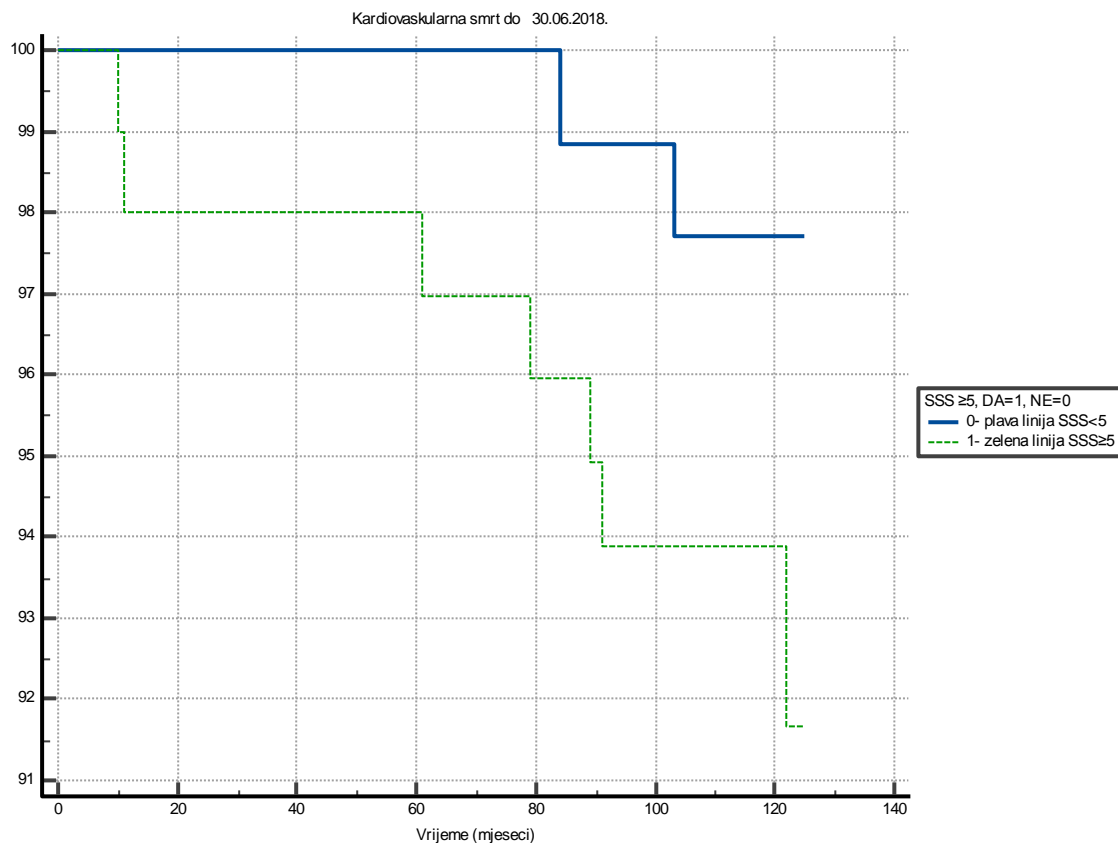
### 5.4.3. Krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka i za smrt kardiovaskularnog uzroka temeljem SSS-a

Na **Slikama 8. i 9.** prikazane su krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka i za smrt kardiovaskularnoga uzroka za skupine pacijenata visokog i niskog aterosklerotskog opterećenja mjenoga temeljem  $SSS \geq 5$ .



**Slika 8. Krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka temeljem  $SSS \geq 5$**

Usporedba skupina ispitanika visokog i niskog aterosklerotskog opterećenja temeljem granične vrijednosti SSS od 5 upućuje na razliku u duljini doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka koja nije statistički značajna, ( $p=0,0594$ ). Kod skupine ispitanika s manjim SSS opterećenjem prosječno doživljenje bilo je očekivano kraće i iznosilo je 122,95 mjeseca ( $SE=1,16$ ), (95%CI 120,67 - 125,23), a u skupini s većim opterećenjem 118,08 mjeseca ( $SE=2,14$ ), (95%CI 113,88 - 122,28). Omjer hazarda između skupina  $SSS \geq 5$  iznosio je 2,17 (95%CI 0,97 - 4,82).

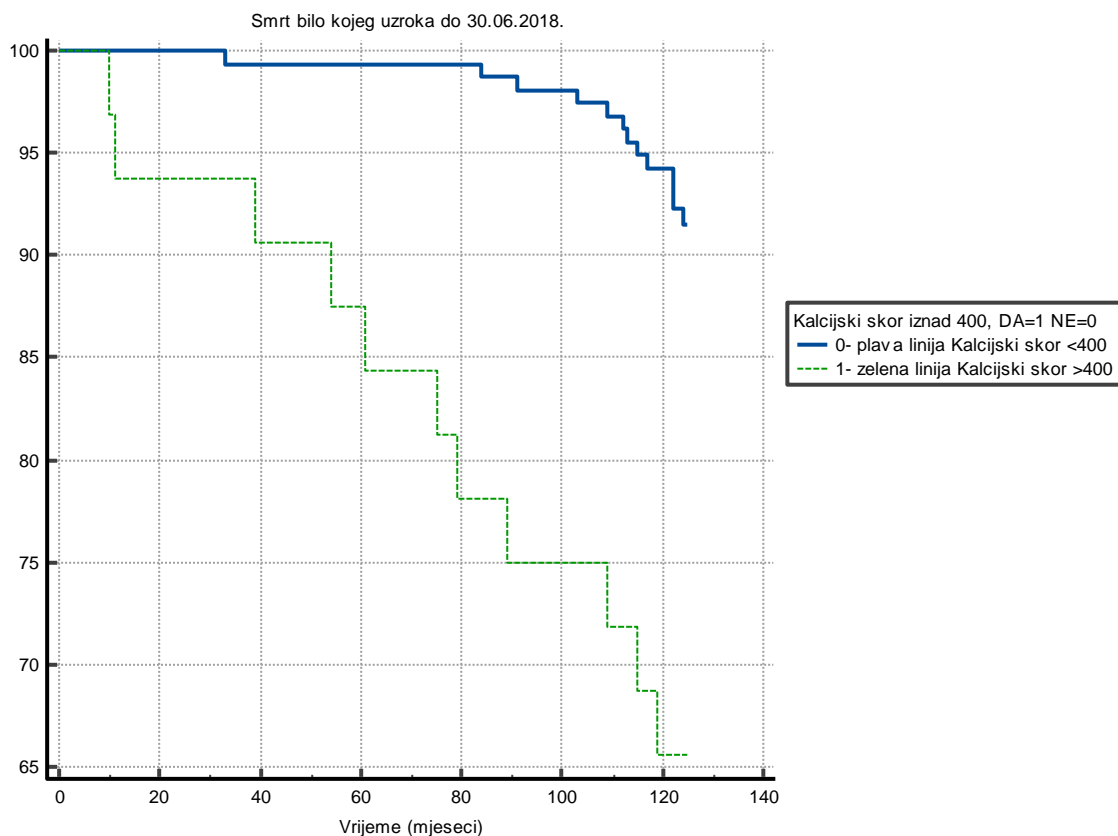


**Slika 9. Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka temeljem SSS-a**

Usporedba skupina ispitanika visokog i niskog aterosklerotskog opterećenja temeljem granične vrijednosti SSS od 5 pokazala je da postoji razlika u duljini doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka koja nije statistički značajna, ( $p=0,0745$ ). Kod skupine ispitanika s manjim SSS opterećenjem prosječno doživljenje bilo je 124,28 mjeseca ( $SE=0,53$ ), (95%CI 123,24 - 125,31), a u skupini s većim opterećenjem 120,79 mjeseca ( $SE=1,83$ ), (95%CI 117,20 - 124,38). Omjer hazarda između skupina sa  $SSS \geq 5$  bio je 3,09 (95%CI 0,89 - 10,71).

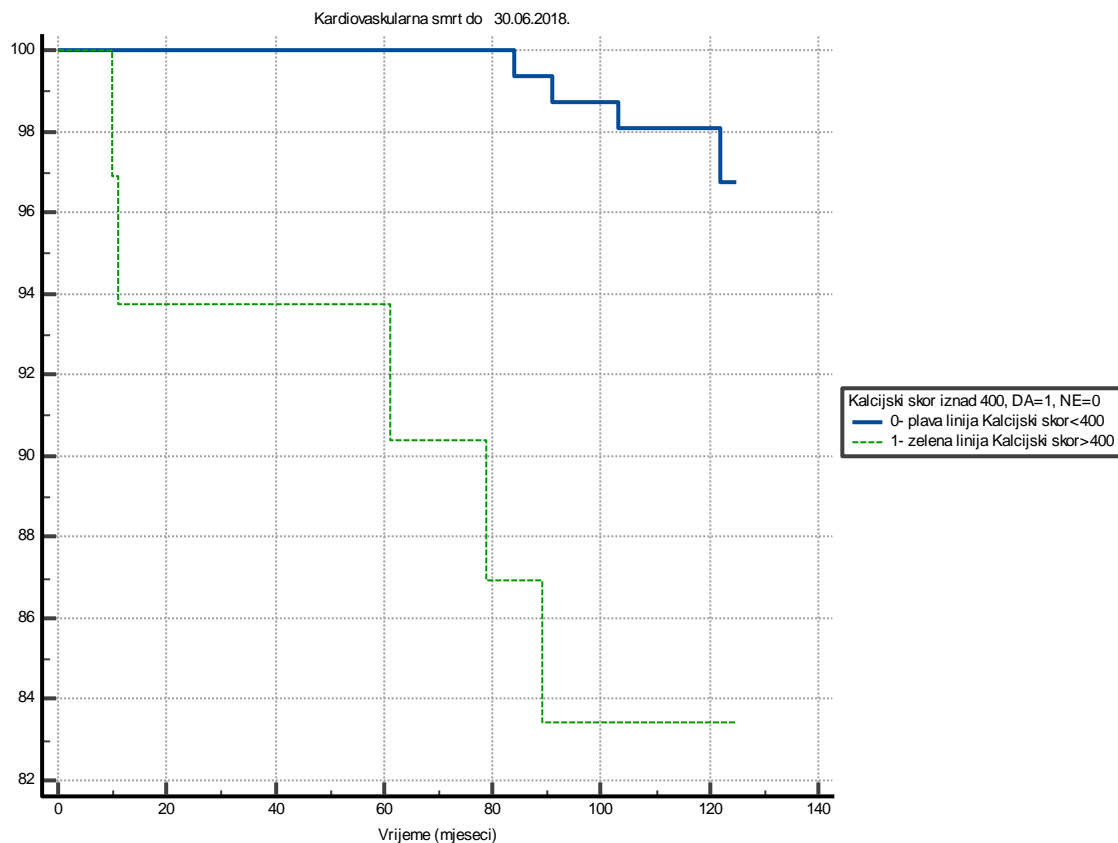
#### 5.4.4. Krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka i za smrt kardiovaskularnog uzroka temeljem kalcijskog skora

Na **Slikama 10., 11., 12. i 13.** prikazane su krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka i za smrt kardiovaskularnoga uzroka za skupine pacijenata visokog i niskog aterosklerotskog opterećenja mjerena temeljem kalcijskog skora >400 i >100.



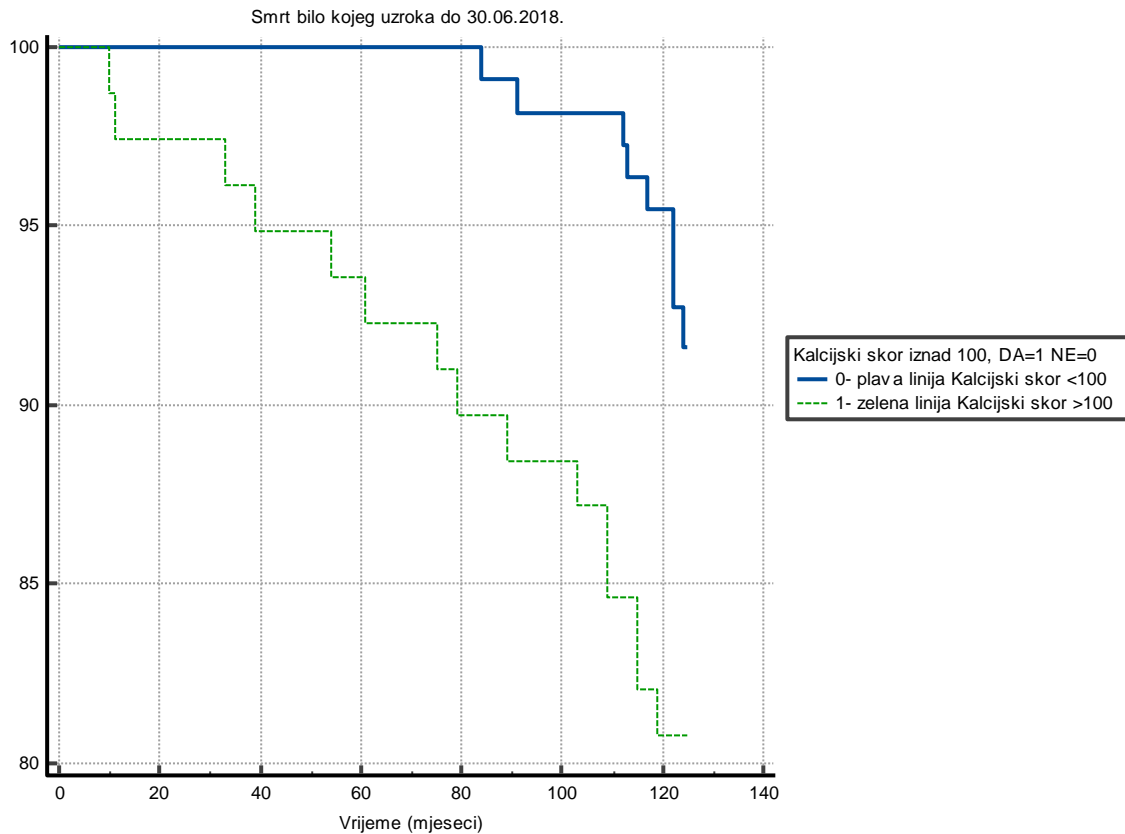
**Slika 10. Krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka temeljem kalcijskog skora > 400**

Usporedba skupina ispitanika temeljem granične vrijednosti kalcijskog skora od 400 pokazala je da postoji statistički značajna razlika u duljini doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka, ( $p < 0,0001$ ). Kod skupine ispitanika s kalcijskim skorom manjim od 400 prosječno doživljenje bilo je 123,34 mjeseca ( $SE=0,70$ ), (95%CI 121,0 - 124,73), a u skupini s opterećenjem većim od 400 bilo je 105,81 mjeseca ( $SE=6,03$ ), (95%CI 93,99 - 117,64). Omjer hazarda između skupina kalcijskog skora temeljem praga od 400 bio je 13,63 (95%CI 4,32 - 43,0).



**Slika 11. Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka temeljem kalcijskog skora > 400**

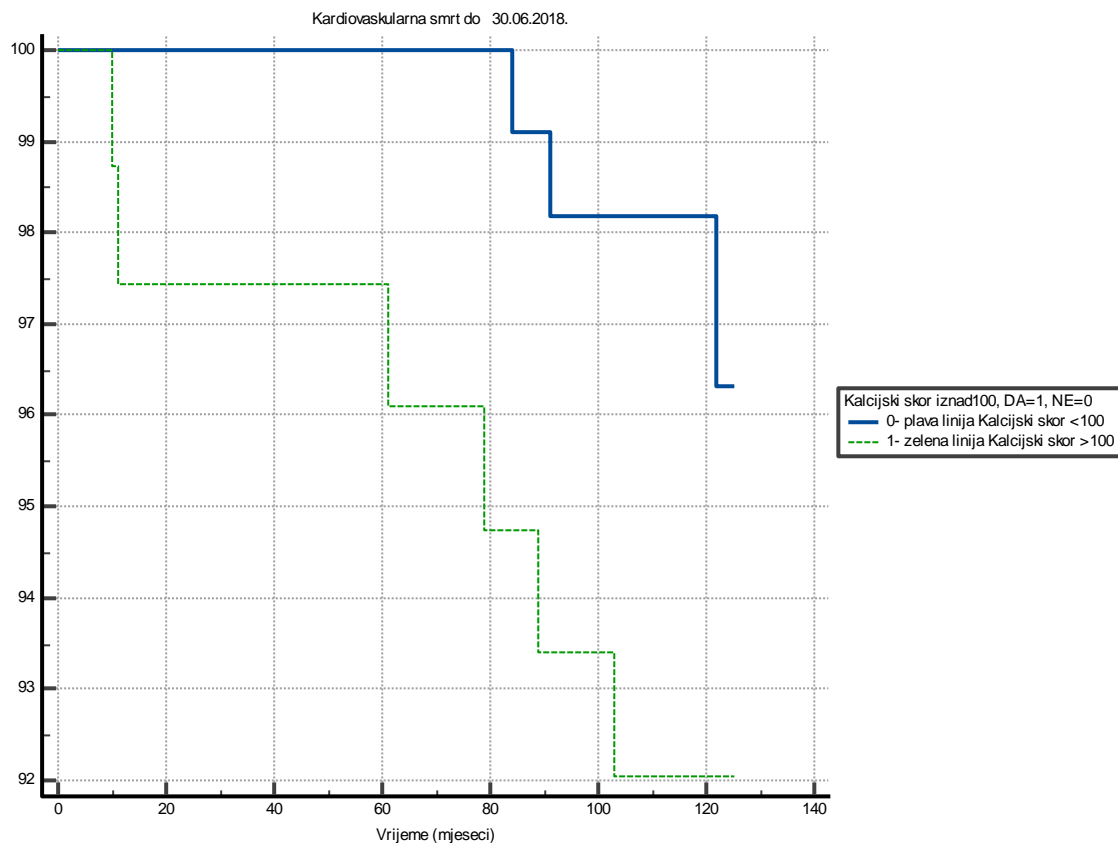
Usporedba skupina ispitanika temeljem granične vrijednosti kalcijskog skora od 400 pokazala je da postoji statistički značajna razlika u duljini doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka, ( $p=0,0013$ ). Kod skupine ispitanika s kalcijским skorom manjim od 400 prosječno doživljenje bilo je 124,33 mjeseca ( $SE=0,37$ ), (95%CI 123,61 - 125,06), a u skupini s opterećenjem većim od 400 bilo je 112,85 mjeseca ( $SE=5,44$ ), (95%CI 102,18 - 123,52). Omjer hazarda između skupina kalcijskog skora temeljem praga od 400 bio je 18,50 (95%CI 3,14 - 108,79).



**Slika 12. Krivulje doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka temeljem kalcijskog skora > 100**

Usporedba skupina ispitanika temeljem granične vrijednosti kalcijskog skora od 100 pokazala je da postoji statistički značajna razlika u duljini doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka, ( $p=0,018$ ). Skupina ispitanika s kalcijskim skorom manjim od 100 prosječno je doživjela 123,92 mjeseca ( $SE=0,50$ ), (95%CI 122,93 - 124,92), a skupina s opterećenjem većim od 100 115,33 mjeseca ( $SE=2,90$ ), (95%CI 109,65 - 121,01). Omjer hazarda između skupina kalcijskog skora temeljem praga od 100 bio je 2,70 (95%CI 1,18 - 6,13).



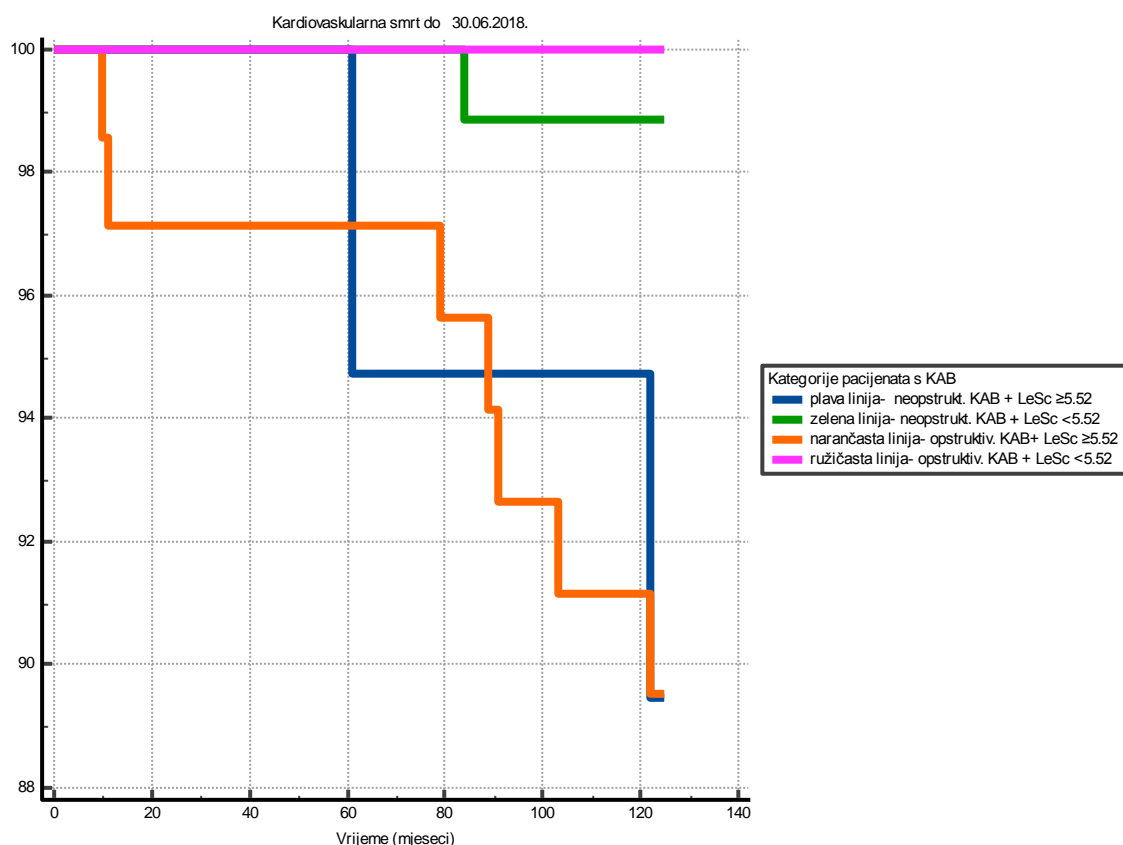


**Slika 13. Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka temeljem kalcijskog skora > 100**

Usporedba skupina ispitanika temeljem granične vrijednosti kalcijskog skora od 100 pokazala je da postoji razlika u duljini doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka koja nije statistički značajna, ( $p=0,178$ ). Skupina ispitanika s kalcijskim skorom manjim od 100 prosječno je doživjela 124,26 mjeseca ( $SE=0,48$ ), (95%CI 123,32 - 125,20), a skupina s opterećenjem većim od 100 119,80 mjeseca ( $SE=2,32$ ), (95%CI 115,25 - 124,36). Omjer hazarda između skupina kalcijskog skora temeljem praga od 100 bio je 2,40 (95%CI 0,67 - 8,52).

#### 5.4.5. Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka kod pacijenata s neopstruktivnom i opstruktivnom koronarnom bolesti kategoriziranih temeljem CT Leaman skora $\geq 5,52$

Na **Slici 14.** prikazane su krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnoga uzroka za skupine pacijenata s neopstruktivnom i opstruktivnom koronarnom bolesti, te visokim i niskim aterosklerotskim opterećenjem temeljem CT Leaman skora  $\geq 5,52$ .



**Slika 14. Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka kod pacijenata s neopstruktivnom i opstruktivnom koronarnom bolesti kategoriziranih temeljem CT Leaman skora  $\geq 5,52$**

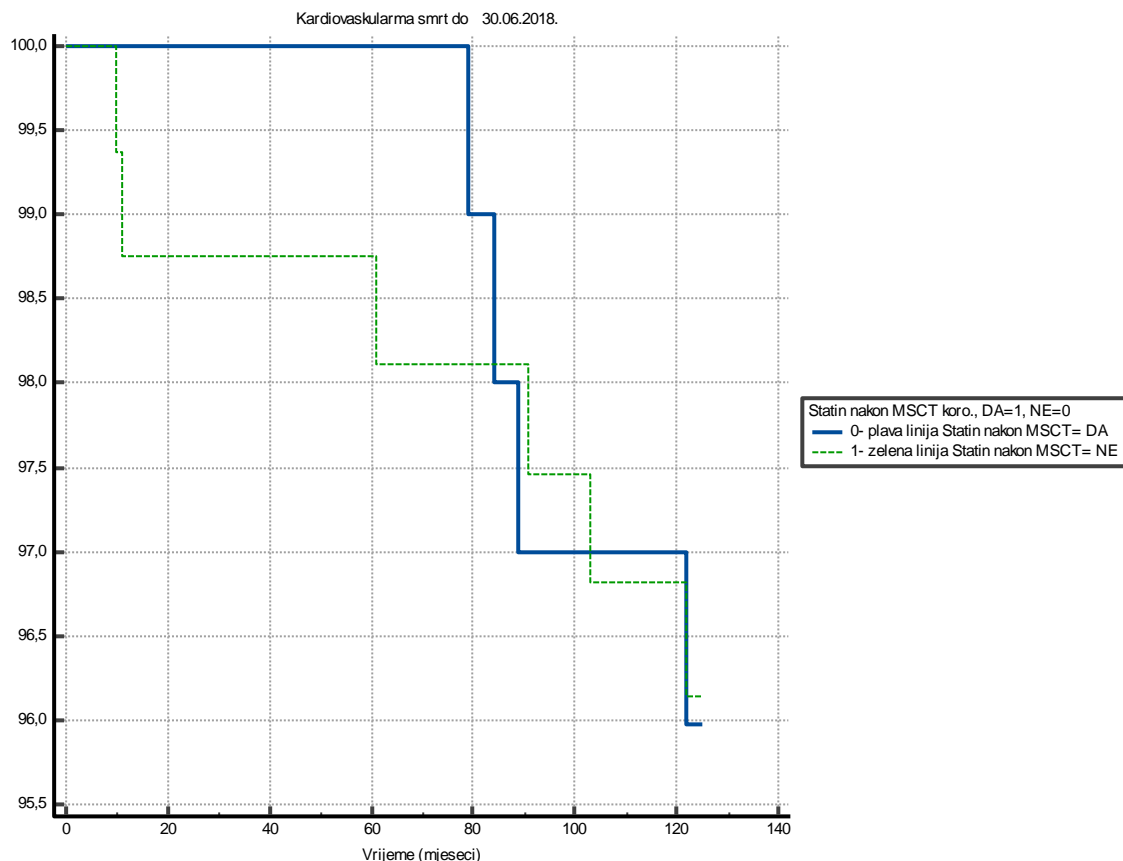
Usporedba krivulja doživljenja skupina ispitanika s neopstruktivnom i opstruktivnom KAB kategoriziranih temeljem granične vrijednosti LeSc  $\geq 5,52$  potvrdila je postojanje statistički značajne razlike ( $p=0,0479$ ). Navedenoj razlici pridonose razlike u krivuljama doživljenja između neopstruktivne KAB+LeSc $\geq 5,52$  i neopstruktivne KAB+LeSc $< 5,52$  skupine ( $p=0,031$ ), te opstruktivne KAB+LeSc $\geq 5,52$  i neopstruktivne KAB+LeSc $< 5,52$  ( $p=0,025$ ), dok između ostalih krivulja doživljenja razlike ne dosežu razinu statističke značajnosti; (opstruktivna KAB+LeSc $\geq 5,52$  vs opstruktivna KAB+LeSc $< 5,52$  ( $p=0,441$ ) i neopstruktivna KAB+LeSc $\geq 5,52$  vs. opstruktivna KAB+LeSc $\geq 5,52$  ( $p=0,07$ )). Kod skupine

ispitanika s neopstruktivnom KAB i većim LeSc opterećenjem prosječno doživljenje bilo je 121,50 mjeseca (SE=3,27), (95% CI 115,06 - 127,89), a u skupini s manjim opterećenjem bilo je 124,53 mjeseca (SE=0,46), (95%CI 123,63 - 125,44). Kod skupine ispitanika s opstruktivnom KAB i većim LeSc opterećenjem prosječno doživljenje bilo je 119,62 mjeseca (SE=2,46), (95%CI 114,79 - 124,44), a u skupini s manjim opterećenjem bilo je 125 mjeseci. Omjer hazarda između skupina s neopstruktivnom KAB i LeSc  $\geq 5,52$  u odnosu na skupinu s neopstruktivnom KAB i LeSc  $< 5,52$  bio je 9,4 (95%CI 1,13 - 78,45) dok je omjer hazarda između skupina s opstruktivnom KAB i LeSc  $\geq 5,52$  u odnosu na skupinu s neopstruktivnom KAB i LeSc  $< 5,52$  bio 9,6 (95%CI 2,44 - 37,73).

#### **5.4.6. Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka kod pacijenata koji su nakon MSCT koronarografije uzimali statine**

Od ukupno 261 pacijenta, 47,12% (N=123) je uzimalo statine prije MSCT koronarografije, nakon pregleda su 37 pacijenata dobili statine, te je nakon MSCT koronarografije udio iznosio 61,30% (N=160).

Na **Slici 15.** prikazane su krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnoga uzroka za skupine pacijenata temeljem uzimanja statina nakon MSCT koronarografije.



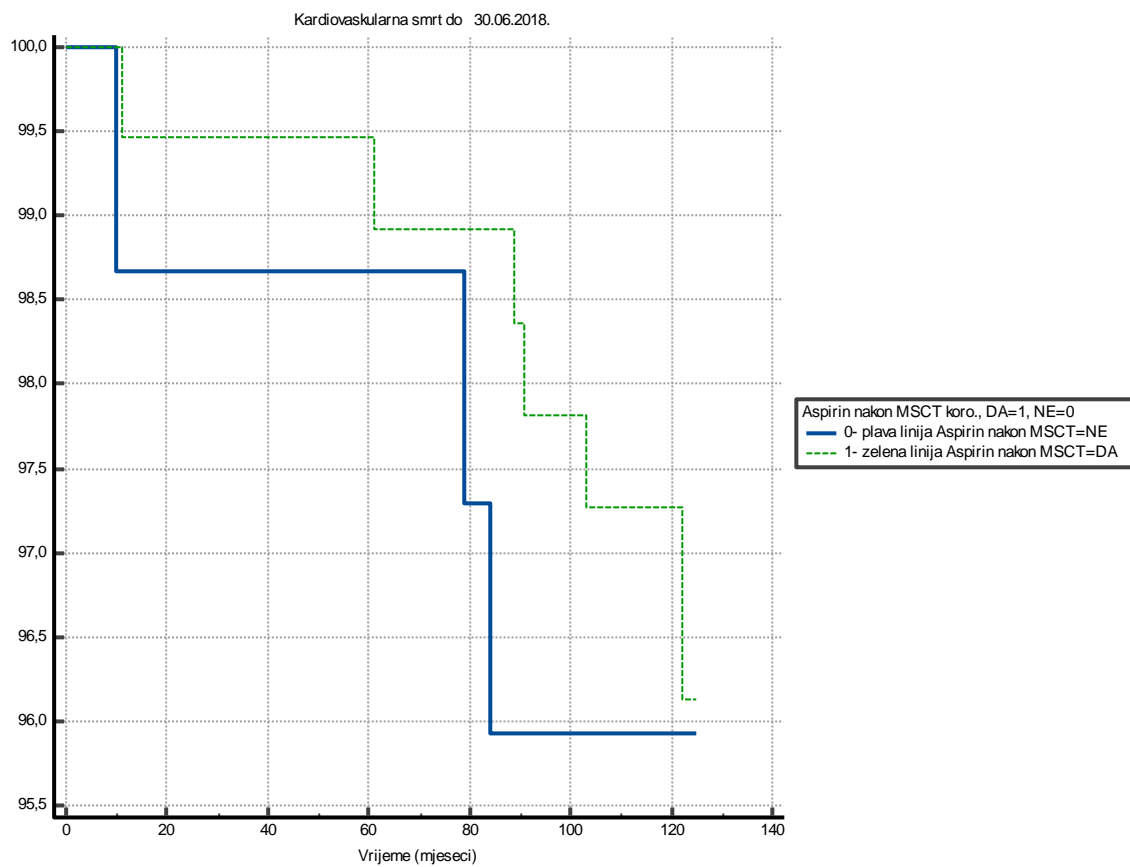
**Slika 15. Krivulje doživljenja za kardiovaskularnu smrt kod pacijenata kategoriziranih temeljem uzimanja statina nakon MSCT koronarografije**

Usporedba skupina ispitanika kategoriziranih temeljem uzimanja statina nakon MSCT koronarografije pokazala je da postoji razlika u duljini doživljenja koja nije dosegla razinu statističke značajnosti, ( $p=0,962$ ). Kod skupine ispitanika koji su uzimali statine prosječno doživljenje bilo je 122,77 mjeseca ( $SE=1,10$ ), (95%CI 120,60 - 124,95), a u skupini koja nije uzimala statine 123,74 mjeseca ( $SE=0,70$ ), (95%CI 122,36 - 125,12). Omjer hazarda između skupina bio je 1,03 (95%CI 0,289 - 3,669).

#### **5.4.7. Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka kod pacijenata koji su nakon MSCT koronarografije uzimali aspirine**

Od ukupno 261 pacijenta, 59% ( $N=154$ ) je uzimalo aspirine prije MSCT koronarografije, nakon pregleda su 32 pacijenata dobili aspirine te je nakon MSCT koronarografije udio iznosio 71,26% ( $N=186$ ).

Na **Slici 16.** prikazane su krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnoga uzroka za skupine pacijenata temeljem uzimanja aspirina nakon MSCT koronarografije.

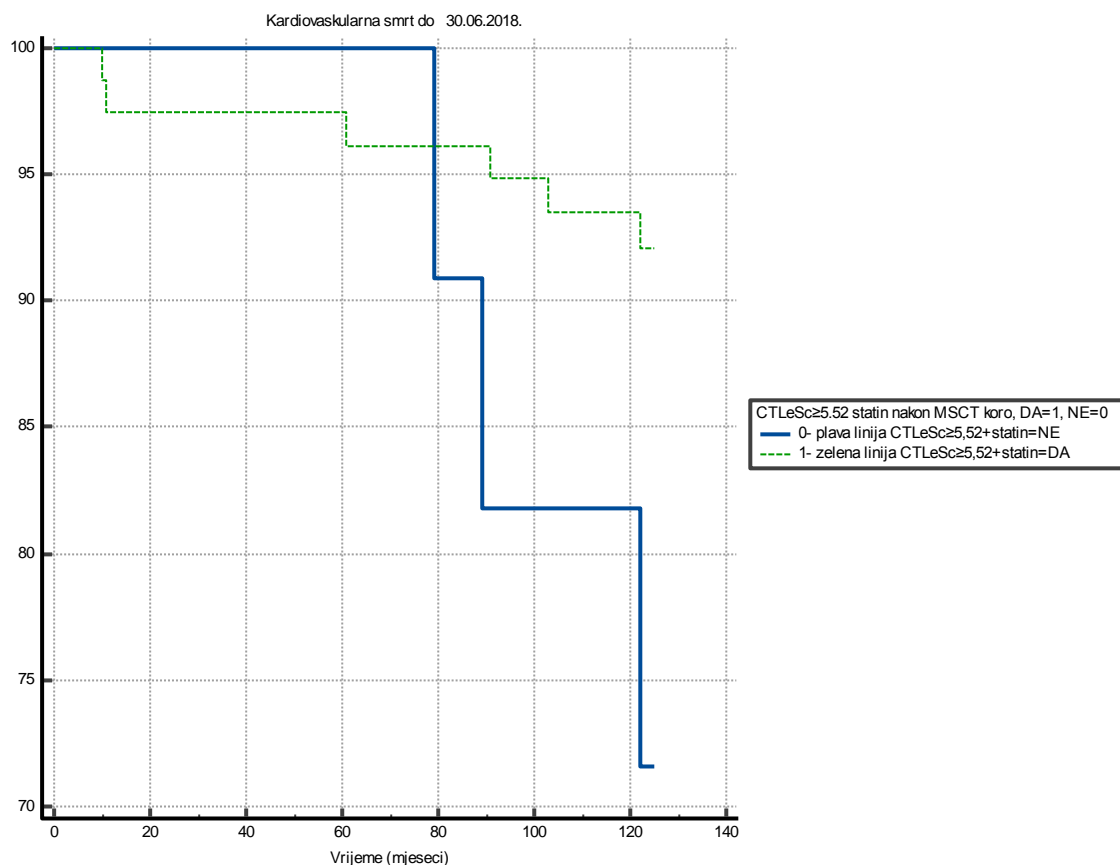


**Slika 16. Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka kod pacijenata kategoriziranih temeljem uzimanja aspirina nakon MSCT koronarografije**

Usporedba skupina ispitanika kategoriziranih temeljem uzimanja aspirina nakon MSCT koronarografije pokazala je da postoji razlika u duljini doživljenja koja nije dosegla razinu statističke značajnosti, ( $p=0,908$ ). Kod skupine ispitanika koji su uzimali aspirin prosječno doživljenje bilo je 123,5 mjeseca ( $SE=0,76$ ), ( $95\%CI$  122,01 - 124,98), a u skupini koja nije uzimala aspirin bilo je 122,27 mjeseca ( $SE=1,72$ ), ( $95\%CI$  118,90 - 125,65). Omjer hazarda između skupina s obzirom na uzimanje aspirina bio je 1,08 ( $95\%CI$  0,274 - 4,289).

#### 5.4.8. Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka kod pacijenata s LeSc $\geq 5,52$ kategoriziranih temeljem uzimanja statina i aspirina nakon MSCT koronarografije

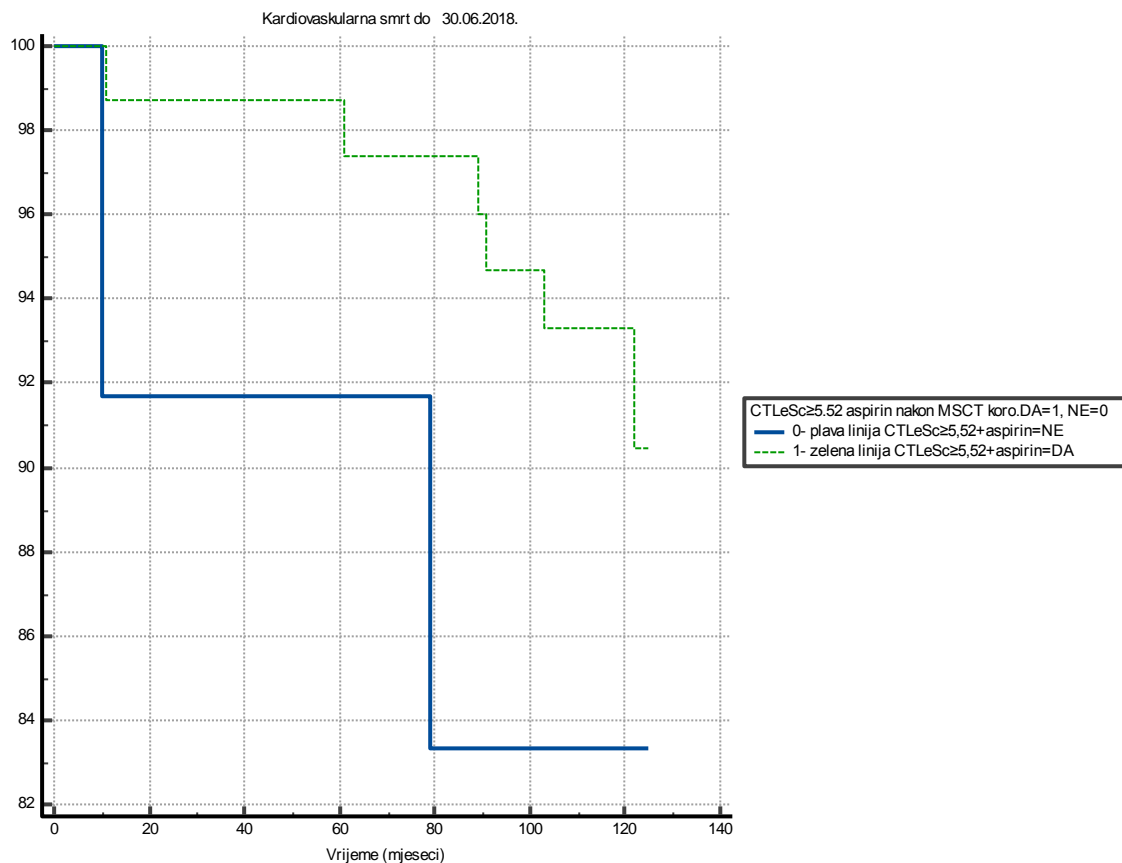
Na **Slici 17.** prikazane su krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnoga uzroka za skupine pacijenata s LeSc $\geq 5,52$  temeljem uzimanja statina nakon MSCT koronarografije.



**Slika 17.** Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka kod pacijenata s LeSc $\geq 5,52$  kategoriziranih temeljem uzimanja statina nakon MSCT koronarografije

Usporedba skupina ispitanika s LeSc $\geq 5,52$  kategoriziranih temeljem uzimanja statina nakon MSCT koronarografije upućuje na statistički značajnu razliku u duljini doživljenja, ( $p=0,0464$ ). Skupina ispitanika koji su uzimali statine prosječno doživljenje bilo je duže i iznosilo je 120,47 mjeseca ( $SE=2,22$ ), (95%CI 116,11 - 124,83), a u skupini koja nije uzimala statine bilo je 117,24 mjeseca ( $SE=4,77$ ), (95%CI 107,87 - 126,60). Omjer hazarda između skupina iznosio je 7,81 (95%CI 1,034 - 59,035).

Na **Slici 18.** prikazane su krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnoga uzroka za skupine pacijenata s LeSc $\geq 5,52$  temeljem uzimanja aspirina nakon MSCT koronarografije.



**Slika 18. Krivulje doživljenja za smrt kardiovaskularnog uzroka kod pacijenata s LeSc≥5,52 kategoriziranih temeljem uzimanja aspirina nakon MSCT koronarografije**

Usporedba skupina ispitanika s LeSc  $\geq 5,52$  kategoriziranih temeljem uzimanja aspirina nakon MSCT koronarografije upućuje na postojanje razlike u duljini doživljenja koja nije dosegla razinu statističke značajnosti, ( $p=0,3825$ ). Kod skupine ispitanika koji su uzimali aspirin prosječno doživljenje iznosilo je 121,35 mjeseca ( $SE=1,80$ ), (95%CI 117,83 - 124,88), dok je u skupini koja nije uzimala aspirin bilo kraće i iznosilo je 111,58 mjeseca ( $SE=9,57$ ), (95%CI 92,83 - 130,33). Omjer hazarda između skupina procijenjen je na 2,40 (95%CI 0,335 - 17,321).

## 5.5. Coxovi regresijski modeli za smrt bilo kojeg uzroka i kardiovaskularnog uzroka

### 5.5.1 Smrt bilo kojeg uzroka

Za smrt bilo kojeg uzroka kod sva četiri Coxova regresijska modela u koje su naizmjenično uvršteni CT specifični skorovi uz tradicionalne čimbenike kardiovaskularnog rizika, dob se pokazala statistički značajno povezana s ishodom. Također, CT Leaman skor  $\geq 5,52$  i kalcijski skor iznad 400 pokazali su se kao značajni prediktori smrti bilo kojeg uzroka s približno sličnim omjerom hazarda 4,26 i 4,23. (Tablica 8., 9., 10. i 11.)

Od smrti bilo kojeg uzroka bilo je ukupno 26 ishoda (9,96%), a kod 235 ispitanika (90,04%) nije zabilježen smrtni ishod.

**Tablica 8. Coxova regresija s CT Leaman skorom  $\geq 5,52$  za smrt bilo kojeg uzroka**

Varijabla	Procjena parametra $\beta$	Standardna greška	P	Hazard smrti	95% granice pouzdanosti
Dob	0,105	0,026	<b>0,0001*</b>	<b>1,110*</b>	1,055 - 1,168
Spol	-0,236	0,422	0,576	0,790	0,345 - 1,807
Hiperlipidemija	0,542	0,419	0,197	1,719	0,755 - 3,914
Hipertenzija	0,332	0,543	0,541	1,394	0,480 - 4,043
Dijabetes melitus	0,766	0,498	0,124	2,151	0,810 - 5,710
Pušenje	0,641	0,652	0,326	1,898	0,529 - 6,816
Ob. anamneza	-0,165	0,771	0,830	0,848	0,187 - 3,840
Bol u prsištu	0,039	0,463	0,932	1,040	0,420 - 2,577
LeSc $\geq 5,52$	1,450	0,488	<b>0,003*</b>	<b>4,265*</b>	1,637 - 11,111

C-indeks (Harrell) iznosi 0,809, (95%CI 0,733 - 0,885); \*- oznaka statističke značajnosti

**Tablica 9. Coxova regresija sa SIS skorom  $\geq 5$  za smrt bilo kojeg uzroka**

Varijabla	Procjena parametra $\beta$	Standardna greška	P	Hazard smrti	95% granice pouzdanosti
Dob	0,109	0,0257	<b>&lt;0,0001*</b>	<b>1,116*</b>	1,061 - 1,173
Spol	-0,361	0,416	0,385	0,697	0,308 - 1,576
Hiperlipidemija	0,358	0,416	0,389	1,430	0,633 - 3,231
Hipertenzija	0,096	0,529	0,856	1,100	0,390 - 3,102
Dijabetes melitus	0,651	0,490	0,184	1,917	0,733 - 5,013
Pušenje	0,854	0,654	0,191	2,348	0,652 - 8,459
Ob. anamneza	0,021	0,775	0,978	1,021	0,223 - 4,669
Bol u prsištu	0,059	0,460	0,898	1,060	0,430 - 2,614
SIS $\geq 5$	0,804	0,441	0,068	2,234	0,941 - 5,301

C-indeks (Harrell) iznosi 0,790, (95%CI 0,713 - 0,866); \*- oznaka statističke značajnosti



**Tablica 10. Coxova regresija sa SSS skorom  $\geq 5$  za smrt bilo kojeg uzroka**

Varijabla	Procjena parametra $\beta$	Standardna greška	P	Hazard smrti	95% granice pouzdanosti
Dob	0,111	0,0257	<0,0001*	1,117*	1,062 - 1,175
Spol	-0,380	0,416	0,361	0,684	0,302 - 1,546
Hiperlipidemija	0,369	0,421	0,380	1,446	0,634 - 3,299
Hipertenzija	0,062	0,528	0,906	1,064	0,378 - 2,995
Dijabetes melitus	0,668	0,490	0,173	1,951	0,746 - 5,103
Pušenje	0,850	0,654	0,189	2,363	0,655 - 8,518
Ob. anamneza	0,016	0,775	0,983	1,016	0,222 - 4,644
Bol u prsištu	0,0146	0,458	0,974	0,985	0,401 - 2,421
SSS $\geq 5$	0,696	0,445	0,117	2,006	0,839 - 4,800

C-indeks (Harrell) iznosi 0,786 (95%CI 0,708 - 0,865); \*- oznaka statističke značajnosti

**Tablica 11. Coxova regresija s kalcijским skorom iznad 400 za smrt bilo kojeg uzroka**

Varijabla	Procjena parametra $\beta$	Standardna greška	P	Hazard smrti	95% granice pouzdanosti
Dob	0,107	0,025	<0,0001*	1,113*	1,059 - 1,170
Spol	0,374	0,423	0,376	1,454	0,635 - 3,329
Hiperlipidemija	0,256	0,414	0,536	1,291	0,574 - 2,908
Hipertenzija	0,264	0,537	0,622	1,302	0,454 - 3,734
Dijabetes melitus	0,397	0,504	0,431	1,487	0,553 - 3,997
Pušenje	0,620	0,656	0,337	1,876	0,519 - 6,788
Ob. anamneza	-0,257	0,770	0,742	0,773	0,168 - 3,566
Bol u prsištu	0,077	0,463	0,867	1,080	0,436 - 2,677
Ca skor iznad 400	1,442	0,435	0,0009*	4,230*	1,804 - 9,917

C-indeks (Harrell) iznosi 0,794, (95%CI 0,704 - 0,884); \*- oznaka statističke značajnosti

### 5.5.2. Smrt kardiovaskularnog uzroka

Od kliničkih varijabli jedino hiperlipidemija je nezavisni prediktor koji je statistički značajno povezan s ishodom smrti kardiovaskularnog uzroka u gotovo svim multivarijantnim modelima s CT specifičnim skorovima, dok je u modelu s Leaman skorom  $\geq 5,52$  to bila i hipertenzija. U modelu s kalcijским skorom iznad 400 jedino je isti dosegnoo statističku značajnost. Pored navedenih kliničkih varijabli i svi CT specifični skorovi pokazali su se kao nezavisni prediktori smrti kardiovaskularnog uzroka sa slijedećim omjerima za hazard: CT LeSc 38,03 (95% CI 3,83 - 377,56), SIS 8,21 (95% CI 1,51 - 44,55), SSS 7,92 (95% CI 1,45 - 43,31) i kalcijški skor 9,84 (95% CI 2,12 - 45,65). (Tablice 12., 13., 14. i 15.) Ukupno je zabilježeno 10 ishoda (3,8%) kardiovaskularne smrti, a kod 251 ispitanika (96,2%) nije zabilježen ishod kardiovaskularne smrti.

Tablica 12. Coxova regresija s CT Leaman skorom  $\geq 5,52$  za smrt kardiovaskularnog uzroka

Varijabla	Procjena parametra $\beta$	Standardna greška	P	Hazard smrti	95% granice pouzdanosti
Dob	0,080	0,0469	0,084	1,084	0,989 - 1,189
Spol	0,125	0,703	0,859	1,133	0,285 - 4,497
Hiperlipidemija	2,017	0,809	<b>0,013*</b>	<b>7,515*</b>	1,537 - 36,728
Hipertenzija	1,772	0,864	<b>0,040*</b>	<b>5,885*</b>	1,081 - 32,041
Dijabetes melitus	1,331	0,750	0,078	3,785	0,853 - 16,786
Pušenje	0,512	1,164	0,660	1,668	0,170 - 16,324
Ob. anamneza	-0,536	1,111	0,629	0,585	0,066 - 5,162
Bol u prsištu	1,219	1,129	0,270	3,386	0,371 - 30,884
LeSc $\geq 5,52$	3,638	1,171	<b>0,0019*</b>	<b>38,035*</b>	3,831 - 377,564

C-indeks (Harrell) iznosi 0,906, (95%CI 0,837 - 0,974); \* - oznaka statističke značajnosti

Tablica 13. Coxova regresija sa SIS skorom  $\geq 5$  za smrt kardiovaskularnog uzroka

Varijabla	Procjena parametra $\beta$	Standardna greška	P	Hazard smrti	95% granice pouzdanosti
Dob	0,079	0,0420	0,065	1,082	0,995 - 1,177
Spol	0,0471	0,678	0,945	1,048	0,277 - 3,961
Hiperlipidemija	1,533	0,759	<b>0,043*</b>	<b>4,63*</b>	1,047 - 20,504
Hipertenzija	1,020	0,755	0,176	2,773	0,632 - 12,173
Dijabetes melitus	1,290	0,77	0,089	3,633	0,822 - 16,063
Pušenje	0,780	1,1367	0,492	2,182	0,235 - 20,246
Ob. anamneza	-0,302	1,117	0,787	0,739	0,083 - 6,606
Bol u prsištu	1,079	1,088	0,321	2,943	0,349 - 24,830
SIS $\geq 5$	2,106	0,863	<b>0,0147*</b>	<b>8,213*</b>	1,514 - 44,553

C-indeks (Harrell) iznosi 0,853, (95%CI 0,759 - 0,948); \* - oznaka statističke značajnosti

Tablica 14. Coxova regresija sa SSS skorom  $\geq 5$  za smrt kardiovaskularnog uzroka

Varijabla	Procjena parametra $\beta$	Standardna greška	P	Hazard smrti	95% granice pouzdanosti
Dob	0,0806	0,0430	0,061	1,084	0,996 - 1,179
Spol	0,035	0,6784	0,958	1,036	0,274 - 3,916
Hiperlipidemija	1,589	0,76	<b>0,037*</b>	<b>4,896*</b>	1,101 - 21,766
Hipertenzija	1,003	0,756	0,184	2,728	0,619 - 12,016
Dijabetes melitus	1,313	0,759	0,084	3,716	0,839 - 16,452
Pušenje	0,815	1,137	0,473	2,259	0,243 - 20,979
Ob. anamneza	-0,289	1,115	0,795	0,749	0,084 - 6,658
Bol u prsištu	1,117	1,088	0,304	3,057	0,362 - 25,777
SSS $\geq 5$	2,070	0,866	<b>0,017*</b>	<b>7,929*</b>	1,451 - 43,317

C-indeks (Harrell) iznosi 0,849, (95%CI 0,751 - 0,947); \* - oznaka statističke značajnosti

**Tablica 15. Coxova regresija s kalcijem skorom iznad 400 za smrt kardiovaskularnog uzroka**

Varijabla	Procjena parametra $\beta$	Standardna greška	P	Hazard smrti	95% granice pouzdanosti
Dob	0,077	0,041	0,057	1,080	0,997 - 1,160
Spol	0,083	0,670	0,900	1,087	0,292 - 4,046
Hiperlipidemija	1,415	0,756	0,061	4,117	0,935 - 18,130
Hipertenzija	1,073	0,802	0,181	2,925	0,607 - 14,096
Dijabetes melitus	0,776	0,766	0,311	2,174	0,484 - 9,760
Pušenje	0,489	1,140	0,671	1,630	0,171 - 15,516
Ob. anamneza	-0,444	1,136	0,695	0,641	0,069 - 5,938
Bol u prsištu	1,331	1,099	0,226	3,786	0,439 - 32,663
Ca skor iznad 400	2,287	0,783	<b>0,003*</b>	<b>9,843*</b>	2,122 - 45,647

C-indeks (Harrell) iznosi 0,805, (95%CI 0,662 - 0,948); \* - oznaka statističke značajnosti

## 5.6. Utjecaj terapije statinima ili aspirinima za smrt kardiovaskularnog uzroka

U Coxovom regresijskom modelu s ishodom smrti kardiovaskularnog uzroka hiperlipidemija, dijabetes melitus i CT Leaman skor  $\geq 5,52$  pokazali su se kao nezavisni značajni prediktori ishoda i nakon dodavanja terapije statinima i aspirinima u model. **(Tablica 16.)**

**Tablica 16. Coxova regresija s kategoriziranim CT Leaman skorom  $\geq 5,52$  i terapijom statinima i aspirinima nakon MSCT koronarografije za smrt kardiovaskularnog uzroka**

Varijabla	Procjena parametra $\beta$	Standardna greška	P	Hazard smrti	95% granice pouzdanosti
Dob	0,055	0,043	0,202	1,057	0,970 - 1,150
Spol	0,334	0,754	0,658	1,396	0,319 - 6,119
Hiperlipidemija	1,959	0,851	<b>0,021*</b>	<b>7,091*</b>	1,336 - 37,627
Hipertenzija	1,314	0,790	0,096	3,723	0,791 - 17,520
Dijabetes melitus	1,749	0,853	<b>0,040*</b>	<b>5,749*</b>	1,079 - 30,626
Pušenje	0,433	1,168	0,711	1,541	0,156 - 15,213
Ob. anamneza	-0,314	1,196	0,793	0,730	0,070 - 7,615
LeSc $\geq 5,52$	3,715	1,187	<b>0,0017*</b>	<b>41,077*</b>	4,012 - 420,524
Statin nakon MSCT	1,168	0,846	0,167	3,215	0,612 - 16,890
Aspirin nakon MSCT	0,732	0,799	0,360	2,080	0,434 - 9,970

C-indeks (Harrell) iznosi 0,884 (95%CI 0,807 - 0,961); \* - oznaka statističke značajnosti

## VI. RASPRAVA

U ovoj je doktorskoj disertaciji ishodišna točka istraživanja ili hipoteza pretpostavljala da će tijekom desetogodišnjeg praćenja pacijenti s višom vrijednosti CT-Leaman skora imati statistički značajno kraće doživljenje u usporedbi s pacijentima s nižim vrijednosti skora. Analize odabrane kohorte pacijenata uključile su ukupno četiri CT specifična skora i potvrdile značajnu ulogu koju ukupno aterosklerotsko opterećenja koronarnih arterija procijenjeno temeljem MSCT koronarografije ima u procjeni desetogodišnjeg doživljenja koronarnih pacijenata. Pored CT-Leaman skora u literaturi se navode i drugi CT specifični skorovi, kao što su primjerice SSS, SIS i kalcijski skor po Agatstonu, stoga je u ovom istraživanju istodobno određena i uspoređena i njihova prognostička vrijednost. Njihove rizike ili hazarde za smrtni ishod, kako općeg tako i kardiovaskularnog uzroka, bilo je moguće precizno odrediti Coxovim regresijskim modelima u koje su kao prediktori uvrštene i druge varijable za koje se iz ranijih istraživanja znalo da povećavaju kardiovaskularni rizik, što ponajprije uključuje i tradicionalne čimbenike rizika. S obzirom na značenje koje opstruktivna i neopstruktivna KAB imaju u kliničkoj praksi, unakrsno je uspoređeno vrijeme doživljenja kod pacijenata s neopstruktivnom i opstruktivnom KAB, te visokim i niskim aterosklerotskim opterećenjem mjerenim temeljem CT-Leaman skora. Pored ranije navedenih čimbenika kardiovaskularnog rizika analiziran je utjecaj početne terapije statinima i aspirinima na doživljenje.

Glavni rezultati ovoga istraživanja potvrdili su postavljenu hipotezu da pacijenti s većim aterosklerotskim opterećenjem iznad granične vrijednosti  $\geq 5,52$  po CT Leaman skoru imaju statistički značajno kraće doživljenje u usporedbi s pacijentima s nižim opterećenjem ( $< 5,52$ ) tijekom desetogodišnjeg praćenja za oba istraživana uzroka smrti - smrt bilo kojeg uzroka i kardiovaskularnog uzroka. Procjena rizika je u velikoj mjeri povezana s učestalošću ishoda kojeg mjerimo u istraživanoj populaciji i mali broj ishoda može dovesti do precijenjenih ili podcijenjenih vrijednosti koje treba interpretirati uzimajući u obzir navedena ograničenja. Treba naglasiti da je pojavnost ishoda za oba uzroka smrti u ovom istraživanju bila slična ili viša od učestalosti opisane u istraživanjima sa sličnom metodologijom, vremenima praćenja i ishodom. U istraživanoj kohorti pacijenata sa sumnjom na KAB (N=261) registrirano je ukupno 26 smrti bilo kojeg uzroka od kojih je 10 kardiovaskularnog uzroka što znači da je stopa smrtnosti bilo kojeg uzroka iznosila 10% dok je stopa smrti kardiovaskularnog uzroka

iznosila 3,8%. Pacijenti s visokim aterosklerotskim opterećenjem stratificirani temeljem granične vrijednosti CT Leaman skora  $\geq 5,52$  imali su statistički značajno kraće doživljenje za smrt bilo kojeg uzroka kao i za smrt kardiovaskularnog uzroka u odnosu na pacijente s nižim aterosklerotskim opterećenjem (CT-LeSc $<5,52$ ) s omjerima hazarda od 3,94 i 5,95. Pacijenti koji su kategorizirani temeljem granične vrijednosti SIS  $\geq 5$  u kategorije visokog i niskog opterećenja također su imali statistički značajno kraće vrijeme doživljenja za smrt bilo kojeg uzroka i kardiovaskularnu smrt s omjerima hazarda od 2,52 i 3,62 u odnosu na pacijente sa SIS $<5$ . Kategorizacija pacijenata temeljem granične vrijednosti SSS  $\geq 5$  također je potvrdila da pacijenti s višim opterećenjem imaju kraće doživljenje u usporedbi s pacijentima s nižim opterećenjem (SSS $<5$ ), međutim razlika između te dvije skupne nije dosegla razinu statističke značajnosti za smrt bilo kojeg uzroka i kardiovaskularnu smrt s omjerima hazarda od 2,17 i 3,09. Usporedba pacijenata s kalcijским skorom višim od 400 u odnosu na one s nižim vrijednostima skora pokazala je da pacijenti u skupini s višim kalcijским koronarnim opterećenjem imaju statistički značajno kraće doživljenje s omjerom hazarda od 18,5 za smrt kardiovaskularnog uzroka. Međutim, pri primjeni praga od 100 pacijenti s višim kalcijским skorom imali su kraće doživljenje s omjerom hazarda od 2,4 koji se nije pokazao statistički značajnim.

Ovi rezultati potvrđuju da je visoko koronarno aterosklerotsko opterećenje, uzimajući u obzir sve prednosti i nedostatke navedenih CT specifičnih skorova, prognostički čimbenik za smrtni ishod čiju važnost treba procjenjivati sasvim neovisno od klinički uvriježene podjele koronarne bolesti na opstruktivnu i neopstruktivnu skupinu.

Važnost opstruktivne i neopstruktivne skupine pacijenata ne može se zanemariti u kliničkom okruženju i ona je prepoznata u drugom specifičnom cilju ove disertacije. Sukladno tome provedene su analize doživljenja pacijenata s neopstruktivnom KAB te visokim i niskim CT Leaman skorom temeljem granične vrijednosti od 5,52, kao i pacijenata s opstruktivnom KAB te visokim i niskim CT Leaman skorom koje upućuju na statistički značajno kraće doživljenje za kardiovaskularnu smrt kod pacijenata s neopstruktivnom KAB i LeSc  $\geq 5,52$  u odnosu na pacijente s neopstruktivnom KAB i LeSc $<5,52$ . U istoj su analizi rezultati pokazali statistički značajnu razliku između krivulja doživljenja pacijenata s opstruktivnom KAB i LeSc  $\geq 5,52$  u odnosu na pacijente s neopstruktivnom KAB i LeSc $<5,52$ . Prilikom analize krivulja doživljenja za kardiovaskularnu smrt zamjetno je da se krivulje za neke od četiri skupine pacijenata križaju, što je primjerice slučaj s neopstruktivnom KAB i LeSc  $\geq 5,52$  i opstruktivnom KAB i LeSc  $\geq 5,52$ , i razvidno je da u tom slučaju one ne pridonose statistički značajnoj

razlici među krivuljama tijekom ukupnog vremena praćenja (Slika 14). Rizik skupina pacijenata s neopstruktivnom KAB i LeSc  $\geq 5,52$  i pacijenata s opstruktivnom KAB i LeSc  $\geq 5,52$  za kardiovaskularnu smrt, uzimajući u obzir navedena ograničenja, za te skupine iznosi 9,4 i 9,6. Ovakav rezultat upućuje na potrebu provođenja analiza rizika za kardiovaskularnu smrt pacijenata s neopstruktivnom KAB i visokim aterosklerotskim opterećenjem koje, sukladno kliničkoj prosudbi, mogu uključivati vremenske periode različite od vremena praćenja u ovoj disertaciji. Dobiveni rezultati i procjene rizika u skladu su s ranijim istraživanjima Mushtaq i sur. i Andreini i sur. koji također potvrđuju usporedivost rizika pacijenata s neopstruktivnom KAB i visokim koronarnim aterosklerotskim opterećenjem i onih s opstruktivnom KAB. (104, 105) Analiza krivulja doživljenja kod pacijenata s neopstruktivnom KAB kategoriziranih temeljem praga opterećenja LeSc  $\geq 5,52$  pokazala je statistički značajno kraće doživljenje pacijenata s LeSc  $\geq 5,52$  s omjerom hazarda od 9,4 u odnosu na pacijente s nižim LeSc opterećenjem. Ovi rezultati upućuju na mogućnost stratifikacije pacijenata s neopstruktivnom KAB na kategoriju visokog i niskog rizika za kardiovaskularnu smrt temeljem praga opterećenja CT Leaman skora od 5,52. Navedena stratifikacija dobiva još veće značenje kada se uzme u obzir da udio ove skupine pacijenata u istraživanjima provedenim nakon slikovne obrade koronarnih arterija u pravilu nadmašuje udio pacijenata s opstruktivnom KAB.

Sukladno četvrtom specifičnom cilju ove disertacije analizirane su krivulje doživljenja pacijenata temeljem uzimanja statina i aspirina nakon MSCT koronarografije. Rezultati upućuju da nema značajne razlike u doživljenju pacijenata temeljem uzimanja statina i aspirina uz omjere hazarda za kardiovaskularnu smrt od 1,07 i 1,08. Obzirom da se ovi rezultati odnose na ukupnu kohortu koja se sastojala od 261 pacijenta, a prethodni rezultati potvrdili su veći rizik od kardiovaskularne smrti kod pacijenata s LeSc  $\geq 5,52$ , provedena je dodatna analiza ove podskupine pacijenata kako bi se utvrdio utjecaj terapije statina i aspirina na ishod smrti kardiovaskularnog uzroka. Pacijenti s LeSc  $\geq 5,52$  koji nisu uzimali statine statistički su značajno kraće živjeli u poređenju s pacijentima koji su uzimali statine. Protektivna uloga terapije očekivano je potvrđena i kod uzimanja aspirina i pacijenti bez terapije živjeli su kraće u usporedbi s onima koji su uzimali aspirine, ali razlika nije bila statistički značajna.

U ovoj je disertaciji Coxovom regresijom analiziran utjecaj koronarnog aterosklerotskog opterećenja mjenog temeljem četiri CT specifična skora za ishod smrti bilo kojeg uzroka i smrti kardiovaskularnog uzroka prilagođen na ostale tradicionalne čimbenike kardiovaskularnog rizika pri

čemu je rizik za navedene ishode prikazan je kao hazard smrti. U sva četiri modela dob pacijenta pokazala se kao statistički značajan prediktor smrti bilo kojeg uzroka s hazardom 1,1, što upućuje na povećanje rizika za smrt bilo kojeg uzroka od 11% po godini praćenja. Također, CT-LeSc  $\geq 5,52$  i kalcijски skor  $>400$  pokazali su se kao značajni prediktori smrti bilo kojeg uzroka s hazardima za smrt od 4,26 i 4,23. Ovaj rezultat upućuje da CT-LeSc  $\geq 5,52$  prilagođen za ostale tradicionalne čimbenike kardiovaskularnog rizika povećava rizik za mjereni ishod u sličnoj mjeri kao i već znanstveno dobro validiran prag kalcijskog opterećenja od 400. Povećan rizik za smrt bilo kojeg uzroka kod pacijenata sa SIS  $\geq 5$  i SSS  $\geq 5$  s omjerima hazarda od 2,2 i 2,0 također se potvrdio u modelima s navedenim skorovima, međutim u odnosu na ranije istraživanje Min i sur. u kojem je također mjereno isti ishod smrti, u ovoj disertaciji u primijenjenim modelima nije dosegnuta razina statističke značajnosti. (89) Omjeri hazarda za smrt bilo kojeg uzroka u tom su istraživanju bili manji i iznosili su za SIS 1,16, a za SSS 1,52, ali treba naglasiti da je vrijeme praćenja bilo značajno manje i iznosilo je prosječno 15,3 mjeseci što je za posljedicu imalo i manji broj ishoda. Vrijednosti Harrellovog C indeksa (*eng. Harrells concordance index*) koji mjeri koliko dobro model predviđa ishod u Coxovim regresijskim modelima za smrt bilo kojeg uzroka imale su raspon od 0,78 do 0,81.

U Coxovim regresijama s ishodom smrti kardiovaskularnog uzroka prilagođenima na ostale tradicionalne čimbenike kardiovaskularnog rizika svi CT specifični skorovi pokazali su se statistički značajnim prediktorima kojima su pripisivi slijedeći hazardi: LeSc  $\geq 5,52$  od 38, SIS  $\geq 5$  od 8,2, SSS  $\geq 5$  od 7,9 i kalcijски skor  $>400$  od 9,8. Hiperlipidemija je također bila značajan prediktor kardiovaskularne smrti, a u modelu s prediktorom CT-LeSc  $\geq 5,52$  uz hiperlipidemiju je to bila i hipertenzija. Omjeri hazarda za kardiovaskularnu smrt viši su od omjera hazarda za smrt bilo kojeg uzroka što je donekle i očekivano obzirom da skorovi korišteni u ovoj disertaciji mjere specifično koronarno aterosklerotsko opterećenje i njegov utjecaj na ishod. CT-LeSc  $\geq 5,52$  s omjerom hazarda od 38 pokazao je veću prediktivnu vrijednost u usporedbi s ostalim skorovima čiji su omjeri hazarda međusobno usporedivi. Međutim, omjeri hazarda za sve CT specifične skorove s pragovima opterećenja korištenim u ovom istraživanju su veći u usporedbi s ranijim istraživanjem od Mushtaq i sur. i Andreini i sur. (104, 105) To se jednim dijelom može objasniti razlikama među istraživanjima. Tako su primjerice Mushtaq i sur. pratili svoju kohortu pacijenata prosječno 4,3 godine, a u poređenju s ovim istraživanjem primijenili su kompozitni ishod koji je uključivao više ishoda, te je uz kardiovaskularne smrti uključivao i nefatalne akutne koronarne sindrome. Nadalje, kada se u tom istraživanju procjenjuje samo kardiovaskularna

smrt treba naglasiti da je stopa smrtnosti iznosila 1,5% što je gotovo sedam puta manje nego u ovoj disertaciji. Veća stopa ishoda, opsežnost ponderiranja CT Leaman skora kao i velika prevalencija čimbenika kardiovaskularnog rizika zasigurno su neki od čimbenika koji su doprinijeli višem omjeru hazarda za kardiovaskularnu smrt u ovoj disertaciji. Međutim, CT-LeSc s pragom >5 je i u ranijem istraživanju imao više omjere hazarda (5,39) u usporedbi s hazardima SIS i SSS od 3,09 i 4,42 koji su bili i statistički značajni. (104)

Kalcijski skor >400 je u ovoj disertaciji također imao veći omjer hazarda od 9,8, što je više nego u istraživanju Andreini i sur., gdje je iznosio 4 dok su hazardi za SIS>5 i CT-LeSc>5 bili 2,4 i 2,7. Treba naglasiti da se navedene vrijednosti odnose na kompozitne ishode nefatalnog infarkta miokarda i smrti bilo kojeg uzroka nakon prosječno pet godina praćenja. (105) S obzirom da su pragovi opterećenja za SIS i SSS od 5 već primjenjivani u ranijim istraživanjima, a prag za kalcijski skor od 400 u upotrebi je dulje od jednog desetljeća, njihovi pragovi i omjeri hazarda pokazali su se međusobno usporedivi. Prag za CT Leaman skor od 5,52 primijenjen u ovoj disertaciji već je u prethodnom istraživanju određen kao prag visokog aterosklerotskog koronarnog opterećenja. Premda postoje određene razlike u određivanju granične vrijednosti praga između dvije kategorije koje su pripisive metodologiji istraživanja, možemo pretpostaviti da bi pragu nižem od 5 bio pripisiv i manji hazard za kardiovaskularnu smrt.

U svrhu ostvarivanja četvrtog specifičnog cilja ove disertacije u Coxovu regresiju uvršteno je uzimanje statina i uzimanje aspirina nakon učinjene MSCT koronarografije. Hiperlipidemija, dijabetes melitus i CT-LeSc  $\geq 5,52$  pokazali su se značajnim prediktorima za kardiovaskularnu smrt, za razliku od uzimanja statina i aspirina koji nisu bili povezani s ishodom na razini statističke značajnosti. U Coxovim regresijskim modelima za ishod kardiovaskularne smrti C indeksi po Harrellu imali su raspon vrijednosti od 0,80 do 0,90 što upućuje na visoku sposobnost modela u predviđanju mjenog ishoda.

U ovoj kohorti pacijenata potvrđena je visoka prevalencija pojedinih čimbenika kardiovaskularnog rizika, osobito hipertenzije (68,2%), hiperlipidemije (54%) i prekomjerne tjelesne težine i pretilosti (81%). U usporedbi s (ESC): *Cardiovascular Disease Statistics 2019 i European Cardiovascular Disease Statistics 2017* izvještaju prema kojem je dobno standardizirana prevalencija hiperkolesterolemije u Hrvatskoj za muškarce iznosila 49,4%, a za žene 49,7%, u ovoj istraživanoj kohorti je ona bila nešto viša i iznosila je 54%. (12) Međutim, u usporedbi sa sličnim istraživanjima



doživljenja temeljem koronarnog aterosklerotskog opterećenja s CT specifičnim skorovima utvrđena razlika nije velika. Tako primjerice Finck i sur. navode prevalenciju hiperkolesterolemije od 51,7%, Andreini i sur. od 50,3%, a Mushtaq i sur. 48%. (104–106) Prevalencija hipertenzije u ovom istraživanju od 68,2% veća je nego u istraživanju od Finck i sur. gdje je zabilježena prevalencija od 58,8% i istraživanju od Andreini i sur. od 54,2%. Takav rezultat nije neočekivan, jer je prevalencija hipertenzije u ranijim ESC izvještajima u Republici Hrvatskoj procijenjena kao jedna od najviših u EU i smatra se jednim od vodećih javnozdravstvenih problema. (12)

Prema ESC 2019 izvještaju vrijednosti dobno standardizirane stope dijabetesa za oba spola među Mediteranskim zemljama kreću se od 4,7% do 7,2%, a 2017. godine medijan dobno standardizirane prevalencije u zemljama članicama ESC-a iznosio je 6,8% za oba spola s rasponom vrijednosti od 4% do 10%. Međutim, prevalencija dijabetesa u sličnim istraživanjima koja su procjenjivala prediktivne vrijednosti CT specifičnih skorova se razlikuje. Tako primjerice Finck i sur. navode prevalenciju dijabetesa od 7,3%, Andreini i sur. 10,5%, Mushtaq i sur. 12,6%, dok je u ovom istraživanju iznosila 15,3%. Od svih čimbenika kardiovaskularnog rizika, prevalencija dijabetesa jedina se sustavno prikuplja u Nacionalnom registru dijabetesa (CroDiab) utemeljenom 2000. godine. Podaci se prikupljaju na svim razinama zdravstvene zaštite, međutim usprkos pravnoj legislativi koja obvezuje liječnike na prikupljanje podataka točna prevalencija dijabetesa je posve izgledno u određenoj mjeri podcijenjena zbog nepotpunoga prijavljivanja. Samim tim je doprinos dijabetesa nastanku kardiovaskularnih bolesti, s kojima se u istraživanjima po riziku smatra istoznačnicom, također podcijenjen. (17) U ovoj disertaciji prevalencija pušenja od 12,3% niža je u usporedbi s prethodno navedenim istraživanjima, ali i podacima iz istraživanja prevalencije pušenja u Republici Hrvatskoj. U usporedbi s istraživanjem provedenim na koronarnim pacijentima u bolničkim uvjetima od Vražić i sur. gdje je prevalencija iznosila 42,6% značajno je niža. (4,116) Premda je pušenje dokazani kardiovaskularni rizični čimbenik za KAB njegova statistički značajna asocijacija s ishodom smrti bilo kojeg i kardiovaskularnog uzroka u ovom istraživanju je izostala što je, sasvim izgledno, objašnjivo niskom prevalencijom u istraživanoj populaciji.

Također, prevalencija pozitivne obiteljske anamneze za preuranjenu KAB je u ranije navedenim studijama bila veća od 30%, dok je u ovom istraživanju iznosila 11,9%. Prosječna dob ispitanika od 58,9 godina slična je kao i u navedenim studijama, izuzevši istraživanje Johnson i sur. u kojem su muškarci prosječno bili stari 51 godinu, a žene 57 godina. (107) U tom je istraživanju indeks

tjelesne težine sličan vrijednostima dobivenim u prethodnim istraživanjima, kao i distribucija ispitanika po spolu. (105–107) Problem visoke prevalencije prekomjerne tjelesne težine i debljine već je ranije opisan pogotovo u kontinentalnom dijelu Hrvatske, a osobitost u odnosu na ostale države članice ESC-a jest visoka prevalencija debljine kod žena. (9,12) Za razliku od drugih sličnih istraživanja u ovom je utvrđen veći udio pacijenata sa simptomima u prsištu, njih oko 81%, dok se navedeni postotak u drugim istraživanjima kreće oko 50%. Tipična angina zabilježena je u 41,5% ispitanika, atipična u njih 48,6%, dok je 18,7% bilo asimptomatsko. Navedeni su udjeli u istraživanju od de Araujo Goncalves i sur. u kojem je po prvi put primijenjen prilagođeni CT Leaman skor za kvantifikaciju koronarnog aterosklerotskog opterećenja iznosili 5,7% i 18,8% za tipičnu i atipičnu anginu, a udio asimptomatskih pacijenata bio je znatno veći (46,5%) nego u ovom istraživanju gdje je iznosio 18,7%. (90) Većina pacijenata je prema Diamond-Forrester i Morise skorovima uvrštena u kategoriju srednjeg rizika za KAB, njih 59,9% prema Diamond-Forresteru i 52,9% prema Morise skoru. Spomenuti udjeli su niži nego oni navedeni u istraživanjima od Finck i sur. i de Araujo Goncalves i sur. gdje su udjeli pacijenata srednjega rizika prema Morise skoru iznosili 74% i 63,5%. Međutim, udio pacijenata s niskim rizikom od 4,3% i 12,6% manji je od prevalencije u uspoređivanim istraživanjima gdje se navedeni udjeli kreću od 20% do 24%. Udio pacijenata s visokim rizikom za KAB prema Morise skoru u prethodnim istraživanjima imao je drugačije vrijednosti i zabilježene su prevalencije od 6%, 12,4% i više od 25%, dok je u ovom istraživanju on iznosio 34,5%. (90,104,106)

Procjena kardiovaskularnog rizika temeljem tradicionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika predstavlja prvi korak pri kvantifikaciji vjerojatnosti za neželjene kardiovaskularne ishode, međutim odabir najprikladnijeg modela za procjenu kliničkog ishoda još je uvijek predmet diskusije. Neki skorovi za procjenu vjerojatnosti (eng. *pre-test probability*) za KAB češće su primjenjivani jer su se pokazali prikladnima za kliničke uvjete rada, lako se implementiraju i imaju niske troškove dok je prednost drugih dobra definicija široke kategorije pacijenata. Usprkos različitim prednostima i nedostacima ono što je većini skorova za procjenu vjerojatnosti zajedničko jest relativno loša procjena pacijenata sa srednjim rizikom. (40,41,52) U prvoj polovici 2008. godine indikacije za MSCT koronarografiju temeljile su se prema kriterijima društava na procjeni vjerojatnosti za KAB, te su pacijenti sa srednjim rizikom smatrani prikladnima za pretragu. U naknadnim kriterijima iz 2010. godine indikacije su proširene i obuhvatile su skupinu pacijenata s niskim rizikom. U ovom istraživanju zabilježen je nešto veći udio pacijenata s visokom vjerojatnošću za KAB upućivanih od strane kardiologa na invazivnu

koronarografiju što je pripisivo samovoljnom odbijanju invazivne obrade od strane pacijenata ili opozivom indikacije uslijed komorbiditeta, te primjenom MSCT koronarografije kao pouzdane alternativne neinvazivne metode za isključenje značajne KAB. Ranijim istraživanjem pokazano je da se ovakvom kliničkom praksom i korištenjem MSCT koronarografije KAB može isključiti kod čak 30% pacijenata upućenih na invazivnu obradu. (117) Za procjenu vjerojatnosti koronarne bolesti u ovom istraživanju korišteni su Diamond-Forrester i Morise skorovi zbog njihove dobre kliničke i znanstvene utemeljenosti. Svi skorovi vjerojatnosti (eng. *pre-test probability scores*), uključujući dva navedena, procjenjuju vjerojatnost za nastajanje KAB temeljem demografskih i kliničkih čimbenika rizika u vremenskom razdoblju od deset godina. U ranijem istraživanju kvantificirana je asocijacija između Morise i CT Leaman skorova i danas je poznato da pacijenti s visokom vjerojatnošću temeljem Morise skora imaju do 2,5 puta veću vjerojatnost za visoko aterosklerotsko opterećenje temeljem CT Leaman skora. (90)

Prvotna namjena MSCT koronarografija bila je isključenje opstruktivne KAB, međutim napretkom CT tehnologije ona postaje izrazito važan dijagnostički i prognostički čimbenik kod pacijenata s neopstruktivnom koronarnom bolesti. Naime, mogućnost utvrđivanja ranoga stadija koronarne ateroskleroze koji se često ne prikazuje na invazivnoj obradi istodobno je stvorila mogućnost kvantifikacije KAB temeljem mjerenja ukupnog koronarnog aterosklerotskog opterećenja. Međutim, u većini provedenih istraživanja nakon inicijalne procjene desetogodišnje vjerojatnosti za nastanak koronarne bolesti i učinjene MSCT koronarografije nije uslijedilo i stvarno praćenje tijekom razdoblja od deset godina temeljem kojeg bi se usporedila procjena vjerojatnosti za nastanak koronarne bolesti dobivene temeljem modela sa stvarnom vjerojatnošću navedenih ishoda u istraživanoj populaciji. Usporedivost različitih istraživanja ograničava heterogenost morfologije KAB koja je praćena velikom varijabilnosti u kliničkoj prezentaciji, različite veličine uzoraka pacijenata iz velikih međunarodnih registara i pojedinih institucijskih kliničkih baza podataka, te širenje indikacijskog spektra za MSCT koronarografiju tijekom proteklih deset godina. Sve navedeno je zasigurno doprinijelo izrazito različitim omjerima kategorija vjerojatnosti istraživanih populacija koja su prikazana u dosadašnjim istraživanjima. Dijagnostičke metode koje su se primjenjivale za utvrđivanje postojanja koronarne bolesti također su se razlikovale. Naime, u vrijeme kada su predlagani i razvijani navedeni skorovi prefiks „prije testa“ (eng. *pre-test*) odnosio se na ergometriju kao metodu dijagnostičkog testa, dok danas navedeni termin podrazumijeva invazivnu koronarografiju. S obzirom na već ranije opisane

nedostatke različitih skorova vjerojatnosti, u današnje je vrijeme sasvim legitimno postaviti pitanje: „Je li Morise skor valjan alat za stratifikaciju rizika tj. vjerojatnosti za KAB?“. Naime, Morise je u validacijskoj studiji svoga skora zabilježio u istraživanoj populaciji više neželjenih kardijalnih događaja nego što je navedeno u studijama s Morise skorom i MSCT koronarografijom u zadnjih deset godina. U njegovom istraživanju s kombiniranim ishodom kardijalne smrti i nefatalnog infarkta miokarda stopa neželjenih kardijalnih događaja iznosila je 3,5% tijekom 4,3 godine praćenja dok je u studiji Finck i sur. iznosila 3% tijekom deset godina praćenja, a u studiji od Johnson i sur. 1,6% tijekom devet godina praćenja. (48,106,107) Također, udjeli pojedinih kategorija vjerojatnosti su se u istraživanim populacijama razlikovali. Tako je primjerice srednji rizik imalo 46% ispitanika u istraživanju Morise i sur., dok je taj udio kod Finck i sur. bio čak 74%. U istom istraživanju je udio pacijenata s dijabetesom bio 7%, što je značajno manje od 16% u Morisovoj validacijskoj kohorti. Obzirom da se dijabetes po procjeni rizika smatra istoznačnicom KAB, manji udio dijabetičara u istraživanjima zasigurno doprinosi manjoj stopi neželjenih kardijalnih događaja. U ovom istraživanju stopa smrtnosti bilo kojeg uzroka iznosila je 10% dok je stopa smrtnosti kardiovaskularnog uzroka bila 3,8%, udio pacijenata sa srednjom vjerojatnosti po Morise skoru iznosio je 53%, a udio dijabetičara bio je 15,3%. Navedeni udjeli slični su vrijednostima koje nalazimo u Morisovoj validacijskoj kohorti koja je objavljena 2007. godine na podacima pacijenata od sredine 1990-ih do 2004. godine. (48)

U ovom istraživanju nije primijenjen Framinghamski skor za procjenu rizika jer je on prvotno razvijen za procjenu rizika specifično od primarnog neželjenog koronarnog događaja kod pojedinaca koji nemaju sumnju na KAB srca tj. populacijskim kohortama kod kojih su detektirani čimbenici kardiovaskularnog rizika u tu svrhu. (44) U ovo istraživanje predikcije koronarnog opterećenja uključeni su pacijenti sa sumnjom na KAB srca, a ishod je bio smrt bilo kojeg uzroka i smrt kardiovaskularnog uzroka definirana prema MKB-ICD 10 (I20-I25). U zapadnim industrijaliziranim zemljama je tijekom zadnjih četrdeset godina zamjetan trend pada smrtnosti od ishemijske bolesti srca koji je u najvećoj mjeri pripisiv smanjenju prevalencije tradicionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika na populacijskoj razini temeljem primarne i sekundarne prevencije. Sukladno tome bilježi se smanjenje broja i stope neželjenih kardijalnih događaja objavljenih u recentnim istraživanjima koronarnog aterosklerotskog opterećenja u kojima se u navedenu svrhu primijenila MSCT koronarografija. (118,119)

U zadnjih deset godina tehnološki razvoj CT uređaja za MSCT koronarografiju dogodio se

istodobno s promjenama indikacija koje su obuhvatile pacijente niskog do srednjeg rizika i fokus interesa se pomaknuo sa starijih pacijenata s visokom vjerojatnošću za KAB prema mlađim dobnim skupinama kod kojih su prisutni atipični simptomi u prsištu i općenito niži rizik. Takva se promjena pokazala izazovnom za procjenu vjerojatnosti i stratifikaciju temeljem dosadašnjih (eng. *pre-test probability*) skorova. Kao što je već ranije spomenuto, procjena vjerojatnosti KAB prije testa opterećenja odnosi se na pojavu KAB u slijedećih deset godina, međutim promjenom smjernica u obradi koronarnih bolesnika, većom dostupnosti neinvazivne koronarne obrade MSCT-om u ambulantnim uvjetima, dolazi do pomaka procjene vjerojatnosti od starije populacije prema onoj srednje dobi te posljedično predikcije za neželjeni kardijalni događaj nakon MSCT koronarografije za period od slijedećih deset godina. Odsutnost koronarne bolesti nakon učinjene MSCT koronarografije povezuje se s izrazito niskim rizikom za neželjene koronarne događaje tijekom deset godina čija se vrijednost procjenjuje na <0,1%. (106) Ranijim istraživanjem na istom uzorku pacijenata, Diamond-Forrester i Morise skorovi pokazali su se u univarijantnoj analizi kao statistički značajni prediktori visokog aterosklerotskog opterećenja temeljem granične vrijednosti CT Lemana skora  $\geq 5,52$ . (3) Čak 72% pacijenata imalo je KAB, udio neopstruktivne bolesti iznosio je 57% (N=108), opstruktivne bolesti 42% (N=80), a 28% pacijenta (N=73) nije imalo koronarnu bolest. Ovi rezultati upućuju na visoku prevalenciju KAB u istraživanoj kohorti što može biti pripisivo i visokoj prevalenciji čimbenika kardiovaskularnog rizika. Udio pacijenata s opstruktivnom koronarnom bolesti također je značajno viši nego u dosadašnjim istraživanjima, 13%, 20% i 27%, što je vjerojatno pripisivo većem udjelu pacijenata s visokom vjerojatnošću temeljem Diamond-Forrester i Morise skorova, a kod kojih je u određenom postotku učinjena neinvazivna umjesto prvotno preporučene invazivne obrade. (90,105,106) U istim istraživanjima prevalencija neopstruktivne koronarne bolesti imala je raspon vrijednosti od 39% do 46%.

Visoka prevalencija KAB, osobito one neopstruktivnoga tipa, zajedno s visokom prevalencijom tradicionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika nameće potrebu daljnje stratifikacije ove morfološki izrazito heterogene skupine pacijenata. Iz podataka multicentričnog CONFIRM registra udio neopstruktivne koronarne bolesti nakon učinjene MSCT koronarografije u analizi provedenoj na uzorku većem od 23.000 pacijenata iznosio je 34%. (120) Skorovi poput SIS, SSS i CT-Leaman skora imaju dvojaku ulogu i pored kvantifikacije koronarnoga aterosklerotskog opterećenja njima je pripisiva i prognostičku vrijednost. (89,104,105,120) U većini istraživanja koja su analizirala prognostičku

vrijednost CT specifičnih skorova u usporedbi s čimbenicima kardiovaskularnog rizika i skorovima vjerojatnosti (eng. *pre-test probability*) vrijeme praćenja bilo je do pet godina, a ishodi su bili različiti i uključivali su smrt bilo kojeg uzroka, smrt kardiovaskularnog uzroka i/ili nefatalni infarkt miokarda.

U ovoj disertaciji pacijenti su praćeni tijekom deset godina i dobiveni rezultati usporedivi su s recentno objavljenim istraživanjima u kojima je vrijeme praćenja pacijenata do deset godina pri čemu su analizirani isti ili slični ishodi. (106,107) Primjena CT specifičnih skorova doprinijela je boljoj stratifikaciji izrazito velike grupe pacijenata s neopstruktivnom koronarnom bolesti što potvrđuju dobiveni rezultati. Pacijenti s neopstruktivnom bolesti i visokim aterosklerotskim opterećenjem imali su statistički značajno kraće doživljenje za smrt kardiovaskularnog uzroka nego oni s nižim opterećenjem. Usprkos većem udjelu pacijenata s visokom vjerojatnošću za KAB i starijih od 65 godina, te onih s hipertenzijom i hiperlipidemijom u skupini visokog opterećenja prema CT Leaman, SIS i SSS skoru nego u kategoriji s nižim opterećenjem, CT specifični skorovi su doprinijeli daljnjoj stratifikaciji rizika neopstruktivne koronarne bolesti za period od jednog desetljeća. Slični rezultati dobiveni su i u prethodnim studijama u kojima je vrijeme praćenja kohorti iznosilo do pet godina. (104,105) Gotovo ravnomjerna distribucija pacijenata s opstruktivnom koronarnom bolesti (42%) po kategorijama kalcijskog skora po Agatstonu (Slika 3) koji je dokazani prediktor neželjenih kardijalnih događaja u istraživanjima kohortnog tipa, također upućuje na potrebu daljnjeg propitivanja dodatne upotrebe CT specifičnih skorova i uporabe njihove prognostičke vrijednosti u kliničke svrhe. Kalcijski skor po Agatstonu predstavlja prvi korak poviše tradicionalne procjene vjerojatnosti za KAB temeljem *pre-test probability* skorova vjerojatnosti i restratifikaciji rizika za neželjene kardijalne događaje. (121) Ovaj se skor izvorno koristio primarno kod asimptomatskih pacijenata sa srednjim rizikom za KAB kako bi se pouzdanije procijenio rizik za koronarnu bolest i sukladno tome modificirala terapija. (71,73)

Istraživanja su provedena i na simptomatskim pacijentima sa srednjom vjerojatnošću za KAB i stabilnom anginom gdje je kalcijski skor imao sličnu prediktivnu vrijednost za smrt, infarkt miokarda i nestabilnu anginu kao i funkcijsko testiranje nakon nešto više od dvije godine praćenja, no nešto lošiju specifičnost u predikciji u usporedbi s MSCT koronarografijom. (78) U ovoj disertaciji analiziran je i kalcijski skor po Agatstonu i rezultati dobiveni za predikciju smrti kardiovaskularnog uzroka potvrdili su rezultate ranijih velikih istraživanja u kojima su pacijenti s opterećenjem većim od 400 imali značajno kraće doživljenje u usporedbi s pacijentima s manjim vrijednostima. Čak i u analizi s nižim bodovnim pragom koji je iznosio 100, pacijenti s Agatstonovim kalcijским skorom iznad 100 imali su kraće

doživljenje u usporedbi s pacijentima koji su imali vrijednosti ispod 100, međutim razlika nije bila statistički značajna.

Rezultati ove disertacije i istraživanja provedena prije nego što je prikaz koronarnih arterija bio moguć tehnološki naprednim CT uređajima, potvrđuju rezultate istraživanja provedenog na histološkim preparatima koje je potvrdilo povezanost arterijskih kalcifikacija s ukupnim koronarnim aterosklerotskim opterećenjem. (122) Kako je već ranije navedeno, udio opstruktivne koronarne bolesti gotovo je jednak u sve tri kategorije kalcijskog skora pri čemu više od jedne petine pacijenata s visokim kalcijским skorom ima neopstruktivnu koronarnu bolest. Visoka vrijednost koronarnog kalcija tj. aterosklerotskog opterećenja kalcificiranim plakovima povezana je s povećanim rizikom za neželjene koronarne događaje i smrt kardiovaskularnog uzroka na individualnoj razini pacijenta. Međutim, na razini aterosklerotskog plaka povezanost između gustoće kalcija i povišenoga rizika od neželjenih koronarnih događaja i dalje je nejasna, jer se smatra da bi kalcij u koronarnim arterijama trebao djelovati protektivno i smanjiti vulnerabilnosti plaka. (123) Analiza doživljenja dvije skupine pacijenta s graničnom vrijednosti kalcijskog skora od 400 pokazala je statistički značajnu razliku krivulja doživljenja, dok pri primjeni graničnog praga kalcijskog skora od 100 razlika nije dosegla razinu statističke značajnosti u odnosu na pacijentu s nižim koronarnim kalcijским opterećenjem. Ovo istraživanje uključivalo je procjenu rizika svakoga pacijenta i dobiveni rezultati potvrđuju već prethodno zamijećenu pozitivnu asocijaciju između ukupnog koronarnog kalcijskog skora i povišenog rizika za neželjene kardijalne događaje. U ovom kohortom istraživanju kalcijški skor je prilagođen za demografske i tradicionalne čimbenike kardiovaskularnog rizika bio jedini značajni nezavisni prediktor smrti kardiovaskularnog uzroka s omjerom hazarda od 9,8. (Cox-ova regresijska analiza, Tablica 15) Pouzdanost kalcijskog skora u usporedbi s CT specifičnim skorovima, kao što su primjerice SIS, SSS i CT-LeSc, u predikciji kardiovaskularne smrti pokazala se usporedivom sa SIS i SSS skorovima, no ne i CT Leaman skorom. Omjer hazarda u Coxovim regresijskim analizama za ishod smrti kardiovaskularnog uzroka za CT Leaman skor  $\geq 5,52$  iznosio je 38 dok su omjeri hazarda za SIS $\geq 5$  i SSS $\geq 5$  iznosili 8,2 i 7,9 što pokazuje da su svi CT specifični skorovi kao nezavisni prediktori značajno povezani sa smrti kardiovaskularnog uzroka u desetogodišnjem periodu. Navedeni rezultati su s obzirom na vrijednosti dobivene za CT Leaman skor slični rezultatima iz istraživanja Mushtaq i sur. u kojem je CT Leaman skor također imao najviši omjer hazarda u direktnoj usporedbi, ali je po vrijednosti ipak bio niži nego u ovom istraživanju. Također, SSS je imao nešto viši omjer hazarda od

SIS-a. (104) Vrijednosti C-indeksa za Cox-ove regresijske analize upućuju na vrlo dobru objašnjivost modela. Već su ranije navedene brojne prednosti i nedostaci skorova koji su istraživani u ovoj disertaciji i treba ih razlikovati s obzirom na znanstvenu utemeljenost i eventualnu kliničku upotrebu. Kada se gleda klinička primjena, SIS je zbog svoje jednostavnosti možda prikladniji, međutim CT Leaman skor je opsežniji i nudi veće mogućnosti u ponderiranju koronarnog aterosklerotskog opterećenja od SIS i SSS pri čemu uzima u obzir lokalizaciju plaka, stupanj stenozе, vrstu plaka i tip opskrbe. (90) U istraživanju Finck i sur. uspoređene su prediktivne mogućnosti CT specifičnih skorova, a u dodatno provedenoj analizi na podacima iz istog istraživanja te dodatnim osvrtima, zaključeno je da CT Leaman skor nije nadmašio SIS u istraživanoj populaciji nakon deset godina praćenja. (49)

Za ishod smrti bilo kojeg uzroka dob je statistički značajno i konzistentno povezana s ishodom, a od CT specifičnih skorova CT Leaman skor  $\geq 5,52$  i kalcijski skor  $>400$  pokazali su nakon desetogodišnjeg praćenja statistički značajnu povezanost s ishodom smrti bilo kojeg uzroka. Ovakvi rezultati nisu u skladu s ranijim rezultatima istraživanja Min i sur. gdje su SIS i SSS bili nezavisni prediktori smrti bilo kojeg uzroka kod pacijenata s bolovima u prsištu ali to je istraživanje imalo znatno kraće vrijeme praćenja od svega 15 mjeseci. (89) Obzirom da CT specifični skorovi mjere koronarno aterosklerotsko opterećenje, ishodi kardiovaskularnog, a posebno kardijalnog odnosno koronarnog uzroka prioritet su u ovakvim istraživanjima. Pored primjene različitih CT specifičnih skorova u svrhu kvantifikacije KAB i njihovog korištenja u prognostičke svrhe za neželjene kardijalne događaje pojedina istraživanja koristila su i predlagala različite bodovne vrijednosti kao pragove (eng. *cut-off*) za visoko aterosklerotsko opterećenje. Bittencourt i sur. primijenili su bodovni prag visokog opterećenja za  $SIS >4$  i dokazali da njegova primjena omogućuje identifikaciju slične stope kardiovaskularnih ishoda (kardiovaskularna smrt i nefatalni infarkt miokarda) kod pacijenata s neopstruktivnom koronarnom bolesti i SIS skorom  $>4$  kao i pacijenata s opstruktivnom bolesti tijekom 3,6 godina praćenja. (64) U sklopu ovog istraživanja te u svrhu komparacije također su dodatno načinjene Kaplan-Meierove krivulje doživljenja s bodovnim pragovima  $SIS >4$  i  $CT-LeSc \geq 4$  koje su pokazale statistički značajnu razliku ( $p=0,042$  za SIS i  $p=0,0061$  za CT-LeSc) među krivuljama doživljenja pacijenata s visokim i niskim SIS i CT LeSc skorovima.

Rezultati dobiveni u ovoj disertaciji su unatoč primjeni različitih skorova i njihovih bodovnih pragova, te razlikama u demografskim i tradicionalnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika istraživanih populacija koji u istraživanoj kohorti bilježe visoke vrijednosti, te većim udjelom skupine s



visokom vjerojatnošću za KAB, usporedivi s rezultatima ranijih istraživanja. Temeljem toga, sasvim je izgledno da se točna vrijednost bodovnog praga za SIS i CT-LeSc vjerojatno nalazi u bodovnom rasponu od 4 do 5. Mogućnost razlikovanja doživljenja pacijenata temeljem koronarnog aterosklerotskog opterećenja korištenjem CT specifičnih skorova, te dodatne stratifikacije unutar široke skupine pacijenata s neopstruktivnom koronarnom bolesti koji imaju povećani rizik za neželjeni kardijalni događaj, jasno upućuje na potrebu implementacije rezultata znanstvenih istraživanja u svakodnevnu kliničku praksu čime bi se preciznije procijenio rizik koronarnih pacijenata za neželjeni ishod. Rezultati ove disertacije, sukladno ranijim istraživanjima, upućuju na osobito veliku važnost procjene rizika kod pacijenata s neopstruktivnom koronarnom bolesti koji mogu imati jednaku ili čak lošiju prognozu od pacijenata s opstruktivnom KAB s obzirom da većina akutnih koronarnih sindroma nastaje upravo na neopstruktivnom plaku. (61,124)

Dobiveni rezultati i prikaz dosadašnjih istraživanja potvrđuju korist koju MSCT koronarografija ima i može imati u kliničkoj praksi za identifikaciju pacijenata s neopstruktivnom KAB visokog rizika koji se liječe konzervativno što posljedično vodi učestalijem prepisivanju primarno preventivne terapije. Naime, nalazi na MSCT koronarografiji koji potvrđuju postojanje KAB povezani su s učestalijim prepisivanjem primarno preventivne terapije i nižim vrijednosti kolesterola u serumu. (125) Post-hoc analiza velike randomizirane studije SCOT-HEART čiji je cilj bio istražiti ishode pacijenata sa stabilnom anginom u prsima i sumnjom na KAB nakon randomizacije pacijenata sa standardnom obradom te standardnom obradom plus MSCT koronarografijom pokazala je da MSCT koronarografija nakon pet godina praćenja pacijentima korisna jer je povezana s ciljanim prepisivanjem preventivne terapije statinima. (109) Obzirom da je MSCT koronarografija jedina dobro znanstveno potvrđena i široko dostupna metoda koja može pouzdano i u punom opsegu dijagnosticirati neopstruktivnu koronarnu bolest, a standardna evaluacija KAB-a utemeljena na neinvazivnim testiranjima postojanja ishemijske miokarda ima nisku osjetljivost na detekciju neopstruktivne bolesti, upravo je povećano prepisivanje preventivne terapije u toj grupi pacijenata s neopstruktivnom bolesti doprinjelo smanjenju rizika od budućih neželjenih kardijalnih događaja. Rezultati dobiveni temeljem podataka iz međunarodnog CONFIRM registra pokazali su da je kod pacijenata s neopstruktivnom koronarnom bolesti rizik za neželjeni kardijalni događaj u pozitivnoj asocijaciji s aterosklerotskim opterećenjem mjerenim temeljem kalcijskog skora i SIS-a. No, terapija statinima povezana je sa smanjenjem rizika za neželjene kardijalne događaje usprkos povećanju koronarnog aterosklerotskog opterećenja tijekom

vremena praćenja kroz kategorije skorova i bez određenog praga samog aterosklerotskog opterećenja. (126) Rezultati ove disertacije usporedivi su s rezultatima velikih studija, obzirom da uzimanje statina nakon MSCT koronarografije nije pokazalo statistički značajnu povezanost s ishodom smrti kardiovaskularnog rizika u Coxovoj regresiji prilagođenoj za ostale tradicionalne čimbenike kardiovaskularnog rizika gdje su CT LeSc  $\geq 5,52$ , dijabetes melitus i hiperlipidemija bili nezavisni prediktori statistički značajno povezani s kardiovaskularnom smrću. (Tablica 16) U istoj Coxovoj regresiji varijabla uzimanja aspirina nakon MSCT koronarografije prilagođena za ostale čimbenike kardiovaskularnog rizika također nije dosegla razinu statističke značajnosti u vezi povezanosti s kardiovaskularnom smrću. (Tablica 16) Dobiveni rezultati nisu potvrdili ranije opisan pozitivan utjecaj statina na smanjenje stope neželjenih kardijalnih događaja kod svih pacijenata. To upućuje na nužnost preciznijeg pristupa temeljem kojeg bi se odredila optimalna kategorija pacijenata koja bi imala najveću korist od uzimanja statina. Naime, smjernice Američkog društva kardiologa iz 2013. godine koje se odnose na smanjenje kardiovaskularnog rizika u odraslih osoba preporučuju razmatranje vrijednosti kalcijuskog skora  $\geq 300$  kako bi se procijenila potreba uvođenja preventivne terapije statinima. (127) U ovoj disertaciji pacijenti koji su uzimali statine deset godina nakon MSCT koronarografije nemaju statistički značajne razlike u doživljenju temeljem usporedbe Kaplan-Meierovih krivulja od pacijenata koji nisu uzimali statine. Međutim, usporedba krivulja doživljenja za kardiovaskularnu smrt kod pacijenata s visokim aterosklerotskim opterećenjem ( $\text{LeSc} \geq 5,52$ ) stratificiranih temeljem uzimanja statina pokazala je statistički značajno kraće doživljenje kod onih koji nisu uzimali statine. Ovakvi rezultati upućuju na potrebu ciljanog prepisivanja terapije statinima kod pacijenata s visokim koronarnim aterosklerotskim opterećenjem neovisno o stupnju stenoze, te njihovom izravnom koristi za doživljenje za razliku od pacijenata s hiperlipidemijom i bez KAB. Naime, analiza specifičnog cilja utjecaja statina i aspirina na doživljenje u ovom istraživanju ograničena je činjenicom da nema podataka o suradljivosti pacijenata (eng. *compliance*) po pitanju uzimanja terapije tijekom deset godina, kao i promjenama vrste lijekova, njihove doze i indikacijama za primjenu terapije statinima. Stoga je u analizama jedino podatak o inicijalnoj (eng. *baseline exposure*) izloženosti bilo moguće uzeti u obzir usprkos ograničenjima koja su s tim povezana. No, unazad deset godina su brojne velike studije u kontroliranim uvjetima praćenja potvrdile preventivni učinak terapije statinima na neželjene kardiovaskularne događaje, te poboljšanje doživljenja kod koronarnih pacijenata neovisno o stupnju, opterećenju koronarne aterosklerotske bolesti i spolu. (128–131) Međutim, upotreba

preventivne terapije statinima povezana je s većom prevalencijom koronarnog opterećenja kalcificiranim plakovima te posljedično višim kalcijским skorom koji je opet povezan s većim rizikom za neželjene kardijalne događaje. (132) Usprkos nedvojbenoj prediktivnoj vrijednosti kalcijskog skora po Agatstonu za neželjene kardijalne događaje, uloga terapije statinima te njihov utjecaj na stabilizaciju mekih i mješovitih plakova procesom kalcificiranja ostaje predmetom budućih istraživanja.

U zadnjih deset godina debata u znanstvenim krugovima o ulozi i upotrebi aspirina u primarnoj prevenciji od neželjenih kardijalnih događaja i dalje je aktualna. Meta-analiza s 11 istraživanja i ukupnim brojem ispitanika od 157,248 koja nije uzimala u obzir pacijente s potvrđenom perifernom arterijskom bolesti temeljem smanjenog AB indeksa, pokazala je da uzimanje aspirina nije povezano s nižom smrtnosti u poređenju s bilo kojim drugim uzrokom tijekom prosječnog vremena praćenja od 6,6 godina. Međutim, dobiveni rezultati upućivali su na višu incidenciju velikih krvarenja i intrakranijskih hemoragija. (133) Moguća korist terapije aspirinima u primarnoj prevenciji razmatrana je u meta-analizama još prije deset godina. (134) Sukladno dobivenim rezultatima američka i europska društva (AHA i ESC) mijenjala su svoje preporuke tijekom proteklih deset godina. Naime, dok su ESC smjernice o prevenciji kardiovaskularnih bolesti iz 2016. godine zauzele čvrst stav protiv preventivne terapije aspirinima kod svih pacijenata koji nemaju KAB zbog povećanog rizika od velikog krvarenja (klasa III, B) kao i kod dijabetičara koji nemaju KAB (klasa III, A), ESC smjernice za dijabetes iz 2019. godine preporučuju da se kod dijabetičara s visokim i vrlo visokim rizikom aspirin od 75-100 mg/dan može prepisati u svrhu primarne prevencije ako ne postoje kontraindikacije (klasa IIb, A), dok aspirin za dijabetičare s umjerenim rizikom nije preporučen (klasa III, B). (46,135) Također 2019. godine objavljene ACC/AHA smjernice preporučuju da se može razmisliti o aspirinu u niskim dozama (75-100 mg/dan) u svrhu primarne prevencije kardiovaskularne bolesti kod odraslih pacijenata između 40. i 70. godine života koji imaju visoki kardiovaskularni rizik, no nemaju povećan rizik od krvarenja (klasa IIb, A). Prema istim smjernicama aspirini se ne bi trebali koristiti rutinski kod osoba starijih od 70 godina (klasa III, B) i treba ih izbjegavati kod osoba koji imaju povećan rizik od krvarenja (klasa III, C). (84)

Rezultati ove disertacije pokazali su da ne postoji statistički značajna razlika u doživljenju pacijenata koji su uzimali aspirine u odnosu na one koji nisu neovisno o prisutnosti i stupnju KAB. (slika 15 i 17) U analizi doživljenja podkategorije pacijenata s CT-LeSc  $\geq 5,52$  razlika u doživljenju pacijenata u korist onih koji su uzimali aspirine u odnosu na one koji nisu je veća nego u analizi svih pacijenata uključujući i one s CT Leaman skorom od nula, no usprkos tome razina statističke

značajnosti nije dosegnuta. Premda procjena kardiovaskularnog rizika u svrhu uključivanja u algoritme odluke za preventivnu terapiju aspirinima i dalje predstavlja veliki izazov koji izlazi izvan cilja i svrhe ovoga istraživanja, trenutno ne postoje preporuke za uvođenje primarne preventivne terapije aspirinima temeljem MSCT koronarografije. No, procjena rizika dodatnim korištenjem kalcijskog skora pokazala je svoju korist pri indikaciji preventivne terapije aspirinima kod pacijenata s kalcijским skorom >100 za razliku od pacijenata koji imaju vrijednost nula. (87) Precizna procjena rizika ubuduće osim izravne kliničke koristi za pacijente može naći i primjenu u radu osiguravajućih društava koja se bave procjenama rizika u sustavu zdravstvenih usluga. Premda se učinak primarno preventivne terapije često interpretira kroz redukciju rizika na populacijskoj razini, njegovo usmjeravanje na personaliziranu razinu prema terapiji koronarnih pacijenata koji imaju dokazanu aterosklerotsku bolest zasigurno bi bilo praćeno zdravstvenom i financijskom koristi. Procjena ukupnoga aterosklerotskoga opterećenja koronarnih arterija temeljem MSCT koronarografije i njezina povezanost s doživljenjem neupitno će u tome imati značajnu ulogu.

## 6.1. Ograničenja istraživanja

Ova disertacija ima nekoliko ograničenja koja otežavaju poopćenje rezultata na ishodišnu populaciju. Istraživanje je provedeno temeljem podataka iz kliničke baze podataka Specijalne bolnice Agram u Zagrebu koja je tijekom 2008. godine imala ugovor s Hrvatskim zavodom za zdravstveno osiguranje (HZZO) koji je pokrivao troškove dijagnostičke obrade. Usprkos tome što se radi o privatnoj ustanovi, uvjeti ugovora s HZZO-om omogućili su pristup pacijenata iz opće populacije.

Reprezentativno uzorkovanje pacijenata iz opće populacije koji bi bili upućeni na MSCT koronarografiju nije ni na koji način provedivo, stoga je jedino moguće opisati obilježja istraživane populacije i interpretirati ih temeljem dosadašnjih istraživanja. U istraživanom uzorku bio je nešto veći udio pacijenata s visokom vjerojatnosti za KAB što upućuje da kohorta nije tipičan uzorak pacijenata s niskom do srednjom vjerojatnošću kod kojih je indicirana MSCT koronarografija. Usprkos tome skoro dvije trećine pacijenata bilo je u kategorijama nižeg i srednjeg rizika. Nadalje, nefatalni infarkt miokarda i revaskularizacijske procedure, kao što su primjerice perkutana transluminalna angioplastika i koronarno premoštenje nisu uključeni kao ishodi u ovo istraživanje. Naime, pacijenti s opstruktivnom koronarnom bolesti većinom se upućuju na revaskularizaciju. Stoga analiza s ishodom isključivo kardiovaskularne smrti može dovesti do precjenjivanja prediktivne vrijednosti CT specifičnih skorova koji ponderiraju neopstruktivnu koronarnu bolest (CT-LeSc) za razliku od CT specifičnih skorova koji u ponderiranju težište stavljaju na stupanj stenozе (SSS). Svi CT specifični skorovi analizirani u ovom istraživanju ne uzimaju u ponderiranje obilježja plakova koje se smatraju visoko rizičnim za rupturu plaka poput pozitivnog remodeliranja, niske atenuacijske vrijednosti i znaka prstena za salvetu (eng. *napkin-ring sign*). (136,137)

Premda su podaci o inicijalnom uzimanju statina i aspirina bili dostupni za sve pacijente kao i podaci o indiciranju istih nakon MSCT koronarografije, inicijalne doze, podaci o promjeni vrste i doze statina i aspirina kao i eventualnom prekidu i odmacima od propisanih smjernica za uzimanje lijekova tijekom desetogodišnjeg vremenskog perioda nisu prikupljeni. Također, smjernice s preporukama o uzimanju preventivne terapije statinima i aspirinima su od strane kardioloških društava (ESC i AHA) tijekom desetogodišnjeg perioda mijenjane što je moglo utjecati na suradljivost (eng. *compliance*) pacijenata.

## VII. ZAKLJUČAK

Ovo je istraživanje pokazalo da pacijenti sa sumnjom na KAB kod kojih je provedena dijagnostička obrada MSCT koronarografijom imaju visoku prevalenciju tradicionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika i visoku prevalenciju KAB. Primjena CT specifičnih skorova omogućila je kvantifikaciju ukupnog koronarnog aterosklerotskog opterećenja i utvrđivanje praga visokog aterosklerotskog opterećenja koji je povezan s neželjenim kardijalnim događajima na istraživanoj kohorti pacijenata. Pacijenti s visokim koronarnim aterosklerotskim opterećenjem kvantificiranim temeljem CT Leaman skora, SIS i kalcijskog skora nakon deset godina praćenja imaju statistički značajno kraće doživljenje neovisno o stupnju suženja koronarnih arterija. Skupina pacijenata s neopstruktivnom koronarnom bolesti i CT Leaman skorom  $\geq 5,52$  značajno je kraće živjela u usporedbi s pacijentima koji su imali CT-LeSc $<5,52$ .

U ovom su istraživanju CT specifični skorovi, CT-LeSc, SIS i SSS, kojima se kvantificira ukupno koronarno aterosklerotsko opterećenje kao i kalcijski skor po Agatstonu koji uzima u obzir samo kalcificirani udio koronarnog opterećenja prilagođeni za tradicionalne čimbenike kardiovaskularnog rizika bili nezavisni prediktori smrti kardiovaskularnog uzroka u desetogodišnjem vremenskom periodu. CT Leaman skor i kalcijski skor prilagođeni za tradicionalne čimbenike kardiovaskularnog rizika pokazali su se također kao nezavisni prediktor smrti bilo kojeg uzroka dok SIS i SSS to nisu. Preventivna terapija statinima kod pacijenata s visokim aterosklerotskim opterećenjem kategoriziranih temeljem CT Leaman skora pokazala je značajan utjecaj na vrijeme doživljenja dok to preventivna terapija aspirinima nije. Kvantitativni pristup KAB temeljem CT specifičnih skorova koji mjere koronarno opterećenje pruža dodatnu prognostičku vrijednost poviše procjene temeljem tradicionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika za kardiovaskularnu smrt pogotovo kod široke skupine pacijenata s neopstruktivnom koronarnom bolesti. Rutinska klinička upotreba CT specifičnih skorova još je uvijek skromna ponajprije zbog nedostatne znanstvene validacije. Dodatno je otežava opsežnost izračuna pri ponderiranju pojedinih skorova, nepostojanje automatiziranog unosa i iznosa podataka i računalnih aplikacija na radnim stanicama CT uređaja koje bi po uzoru na aplikaciju za kalcijski skor po Agatstonu ubrzale akviziciju podataka s ciljem znanstvene validacije i posljedično kliničke implementacije. KAB je još uvijek vodeći uzrok smrti u Europi i diljem svijeta, a njena morfološka heterogenost otežava pouzdanu detekciju pacijenata s

povećanim rizikom za neželjene kardijalne događaje.

MSCT koronarografija je pretraga koja je dokazala svoju vrijednost ne samo za dijagnostičke svrhe već i za pouzdanu stratifikaciju kardiovaskularnog rizika u prognostičke svrhe temeljem ukupnog koronarnog aterosklerotskog opterećenja.

## VIII. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

### **Procjena ukupnoga aterosklerotskoga opterećenja koronarnih arterija temeljem MSCT koronarografije i njegova povezanost s desetogodišnjim doživljenjem**

**Svrha rada:** Analizirati prognostičku vrijednost CT-Leaman skora u poređenju s kalcijским skorom po Agatstonu, SIS, SSS u kohorti pacijenata sa suspektnom KAB tijekom deset godina. Usporedit će se vrijeme doživljenja kod pacijenata s visokim i niskim CT-Leaman skorom  $\geq 5,52$ , te onih s neopstruktivnom ili opstruktivnom koronarnom bolesti i visokim ili niskim CT Leaman skorom, te procijeniti utjecaj statina i aspirina.

**Ispitanici i metode:** Za populaciju pacijenata (N=261) iz kliničke baze podataka Specijalne bolnice Agram Zagreb upućenih 2008. godine na MSCT koronarografiju zbog sumnje na KAB, prikupljeni su demografski i klinički podaci, čimbenici kardiovaskularnog rizika, izračunati Diamond Forrester i Morise skor i kalcijški skor. Uzrok i datum smrti do 30. lipnja 2018. upareni su iz Registra umrlih HZJZ-a. Izračunati su CT Leaman, SIS i SSS, uspoređene Kaplan-Meierove krivulje doživljenja i načinjeni Cox-ovi regresijski modeli za ishode smrti bilo kojega uzroka i smrti kardiovaskularnog uzroka.

**Rezultati:** Kod 72% pacijenata dijagnosticirana je KAB, njih 57,4% imalo je neopstruktivnu koronarnu bolest, 47% visoko koronarno aterosklerotsko opterećenje, dok je 19,5% s neopstruktivnom bolesti imalo CT Leaman skor  $\geq 5,52$ . Medijan CT Leaman skora za kohortu je 3,22, a za pacijente s KAB 5,22, prosječni SIS i SSS iznose 3,72 i 4,4. Tijekom praćenja utvrđeno je 26 smrti bilo kojeg uzroka od kojih je 10 kardiovaskularnog uzroka. CT Leaman skor  $\geq 5,52$  pokazao se kao značajan prediktor smrti bilo kojeg ( $p=0.003$ ) i kardiovaskularnog uzroka ( $p=0.0019$ ) u usporedbi s CT Leaman skorom  $< 5,52$ . SIS, SSS i kalcijški skor su također značajni prediktori kardiovaskularne smrti ( $p=0.0147$ ,  $p=0.017$  i  $p=0,03$ ) s omjerima hazarda CT-LeSc 38,0, SIS 8,2, SSS 7,9 i kalcijški skor 9,8. Uzimanje statina imalo je statistički značajan utjecaj ( $p=0,046$ ) na duže doživljenje kod pacijenata s CT-LeSc  $\geq 5,52$  dok uzimanje aspirina nije ( $p=0,382$ ).

**Zaključak:** Koronarno aterosklerotsko opterećenje procijenjeno temeljem CT specifičnih skorova ima značajnu prognostičku vrijednost za dugoročnu smrtnost bilo kojeg uzroka i kardiovaskularnog uzroka.



## IX. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU

### **The estimation of total coronary atherosclerotic burden by coronary computed tomography angiography and its association with ten-year survival**

**Objective:** The objective of this study is to evaluate ten-year prognostic value of CT-LeSc in comparison with previously suggested CT scores, (SIS, SSS, CACS) in a cohort of patients with suspected coronary artery disease (CAD). To assess event-free survival in patients with high and low CT-LeSc previously defined by cut-off  $\geq 5,52$  as well as in patients with non-obstructive and obstructive CAD and high/low CT-LeSc. To compare SIS, SSS and CACS in different Cox models with CT-LeSc and assess the implication of baseline statin and aspirin therapy on survival.

**Methods:** Cohort of 261 patients from the clinical database of Special Hospital Agram Zagreb referred to coronary computed tomography angiography (CCTA) in 2008 from January the 1st. to June 30th. Demographic and clinical data, CAD pre-test probabilities by the Diamond-Forrester model and Morise score were obtained. Causes and dates of death were crosschecked from the registry of Croatian Institute of Public Health ending with 30th. June 2018. For each patient CACS, CT-LeSc, SIS and SSS were calculated. Kaplan-Meier survival curves and proportional Cox regression models for outcomes of all-cause death and cardiovascular death were compared.

**Results:** CAD was diagnosed in 72% of patients; 57.4% had non-obstructive CAD. The median CT-LeSc in the cohort was 3.22 and in patients with CAD 5.22. Among patients with CAD 47% had a high coronary atherosclerotic burden and 19.5% with non-obstructive CAD had a high CT-LeSc $\geq 5.52$ . The mean SIS and SSS values were 3.72 and 4.4. The mean follow-up was  $120.6 \pm 16.1$  months, 26 deaths by all-cause (10 cardiovascular deaths) were recorded. High CT-LeSc score was independent predictor of all-cause ( $p=0.003$ ) and CV death ( $p=0.0019$ ) compared with CT-LeSc $< 5,52$ . SIS $\geq 5$ , SSS  $\geq 5$  and CACS  $> 400$  were also independent predictors for CV death, ( $p=0.0147$ ,  $p=0.017$ ,  $p=0,03$ ), respectively with hazard ratios CT-LeSc 38.0, SIS 8.2, SSS 7.9 and CACS 9,8. In patients with CT-LeSc  $\geq 5,52$  event-free survival was significantly longer ( $p=0,046$ ) with statin therapy than without, however the difference for aspirin therapy was not significant ( $p=0,382$ ).

**Conclusion:** Coronary atherosclerotic burden assessed by specific CT based scores has significant prognostic value for long-term cardiovascular and all-cause mortality.

**Petar Medaković, 2021**

## X. POPIS LITERATURE

1. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R et al., (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network B.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update 2016. Vol. 37, European Heart Journal. Oxford University Press; 2016. p. 3232–45. doi:10.1093/eurheartj/ehw334
3. Medakovic P, Biloglav Z, Padjen I, Pristas I, Jukic M, Zuvella F, et al. Quantification of coronary atherosclerotic burden with coronary computed tomography angiography: adapted Leaman score in Croatian patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018 Oct 1;34(10):1647–55. doi:10.1007/s10554-018-1376-3
4. Marasović Šušnjara I, Vejić M. Prevalence of Smoking in Croatia – How To Solve the Problem? *Acta medica Croat*. 2020;74(2):189–95. doi:10.2875/804491
5. European Commission. Attitudes of Europeans, tobacco and electronic cigarettes: special Eurobarometer 458. Brussels: EC 2017. doi: 10.2875/804491.
6. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 4;70(1):1–25. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052
7. European Commission. Overweight and obesity – BMI statistics. Dostupno na: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight\\_and\\_obesity\\_-\\_BMI\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics) ( pristupljeno: December 12, 2019).
8. Kern J, Strnad M, Coric T, Vuletic S. Cardiovascular risk factors in Croatia: Struggling to provide the evidence for developing policy recommendations. Vol. 331, *British Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 2005. p. 208–10. doi:10.1136/bmj.331.7510.208
9. Marković BB, Vrdoljak D, Kranjčević K, Vučak J, Kern J, Bielen I, et al. Continental-Mediterranean and rural-urban differences in cardiovascular risk factors in Croatian population. *Croat Med J*. 2011 Aug;52(4):566–75. doi:10.3325/cmj.2011.52.566
10. Karamanos B, Thanopoulou A, Angelico F, Assaad-Khalil S, Barbato A, Del Ben M, et al.

- Nutritional habits in the Mediterranean Basin. The macronutrient composition of diet and its relation with the traditional Mediterranean diet. Multi-centre study of the Mediterranean Group for the study of diabetes (MGSD). *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(10):983–91.  
doi:10.1038/sj.ejcn.1601413
11. Sikic J, Stipcevic M, Vrazic H, Cerkez Habek J, Margetic E, Gulin D. Nutrition in primary and secondary prevention of cardiovascular risk in the continental and Mediterranean regions of Croatia. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Sep 16;17(1). doi:10.1186/s12872-017-0678-z
  12. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):12–85.  
doi:10.1093/eurheartj/ehz859
  13. Turek S, Rudan I, Smolej-Narancić N, Szivoczka L, Cubrilo-Turek M, Zerjavić-Hrabak V, et al. A large cross-sectional study of health attitudes, knowledge, behaviour and risks in the post-war Croatian population (the First Croatian Health Project). *Coll Antropol.* 2001 Jun;25(1):77–96.
  14. Jelaković B, Željковиć-Vrkić T, Pećin I, Dika Ž, Jovanović A, Podobnik D, et al. Arterijska hipertenzija u Hrvatskoj rezultati EH-UH studije. *Acta Medica Croat.* 2007 Jun 1;61(3):287–92.
  15. John Camm A, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719–47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253
  16. Reiner Z, Mihatov S, Miličić D, Bergovec M, Planinc D. Treatment and secondary prevention of ischemic coronary events in Croatia (TASPIC-CRO study). *Eur J Prev Cardiol.* 2006;13(4):646–54. doi:10.1097/01.hjr.0000183910.59741.96
  17. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. EUROASPIRE III: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Vol. 16, *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 121–37.  
doi:10.1097/HJR.0b013e3283294b1d
  18. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in

- blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):37–55.  
doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5
19. Kennedy JW. Complications associated with cardiac catheterization and angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1982;8(1):5–11. doi:10.1002/ccd.1810080103
  20. Schwartz RB, Jones KM, Chernoff DM, Mukherji SK, Khorasani R, Tice HM, et al. Common carotid artery bifurcation: Evaluation with spiral CT. Work in progress. *Radiology*. 1992;185(2):513–9. doi:10.1148/radiology.185.2.1410365
  21. Achenbach S, Ulzheimer S, Baum U, Kachelriess M, Ropers D, Giesler T, et al. Noninvasive coronary angiography by retrospectively ECG-gated multislice spiral CT. *Circulation*. 2000 Dec 5;102(23):2823–8. doi:10.1161/01.CIR.102.23.2823
  22. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic Performance of 64-Multidetector Row Coronary Computed Tomographic Angiography for Evaluation of Coronary Artery Stenosis in Individuals Without Known Coronary Artery Disease. Results From the Prospective Multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 18;52(21):1724–32. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.031
  23. Guo SL, Guo YM, Zhai YN, Ma B, Wang P, Yang KH. Diagnostic accuracy of first generation dual-source computed tomography in the assessment of coronary artery disease: A meta-analysis from 24 studies. In: *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2011. p. 755–71. doi:10.1007/s10554-010-9690-4
  24. Hu XH, Zheng WL, Wang D, Xie SS, Wu R, Zhang SZ. Accuracy of high-pitch prospectively ECG-triggering CT coronary angiography for assessment of stenosis in 103 patients: Comparison with invasive coronary angiography. *Clin Radiol*. 2012 Nov;67(11):1083–8. doi:10.1016/j.crad.2012.03.016
  25. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015 Apr 2;372(14):1291–300. doi:10.1056/nejmoa1415516

26. Newby D, Williams M, Hunter A, Pawade T, Shah A, Flapan A, et al. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): An open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015 Jun 13;385(9985):2383–91. doi:10.1016/S0140-6736(15)60291-4
27. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, et al. The CT-STAT (coronary computed tomographic angiography for systematic triage of acute chest pain patients to treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 27;58(14):1414–22. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.068
28. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26;367(4):299–308. doi:10.1056/NEJMoa1201161
29. Hamilton-Craig C, Fifoot A, Hansen M, Pincus M, Chan J, Walters DL, et al. Diagnostic performance and cost of CT angiography versus stress ECG - A randomized prospective study of suspected acute coronary syndrome chest pain in the emergency department (CT-COMPARE). *Int J Cardiol*. 2014 Dec 20;177(3):867–73. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.090
30. Cury RC, Feuchtner GM, Batlle JC, Peñato CS, Janowitz W, Katzen BT, et al. Triage of patients presenting with chest pain to the Emergency Department: Implementation of coronary CT angiography in a large urban health care system. *Am J Roentgenol*. 2013 Jan;200(1):57–65. doi:10.2214/AJR.12.8808
31. Poon M, Cortegiano M, Abramowicz AJ, Hines M, Singer AJ, Henry MC, et al. Associations between routine coronary computed tomographic angiography and reduced unnecessary hospital admissions, length of stay, recidivism rates, and invasive coronary angiography in the emergency department triage of chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 6;62(6):543–52. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.040
32. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

33. Butler J, Shapiro M, Reiber J, Sheth T, Ferencik M, Kurtz EG, et al. Extent and distribution of coronary artery disease: A comparative study of invasive versus noninvasive angiography with computed angiography. *Am Heart J.* 2007 Mar;153(3):378–84. doi:10.1016/j.ahj.2006.11.022
34. Kolossváry M, Szilveszter B, Édes IF, Nardai S, Voros V, Hartyánszky I, et al. Comparison of Quantity of Coronary Atherosclerotic Plaques Detected by Computed Tomography Versus Angiography. *Am J Cardiol.* 2016 Jun 15;117(12):1863–7. doi:10.1016/j.amjcard.2016.03.031
35. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 Appropriateness Criteria for Cardiac Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging\* \* Developed in accordance with the principles and methodology outlined by ACCF: Patel MR, Spertus JA, Brindis RG, Hendel RC, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM, Raskin IE. Vol. 48, *Journal of the American College of Cardiology.* *J Am Coll Cardiol*; 2006. p. 1475–97. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.003
36. Meijboom WB, van Mieghem CAG, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, et al. 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography in Patients With High, Intermediate, or Low Pretest Probability of Significant Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Oct 9;50(15):1469–75. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.007
37. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JMB, Mark D, Min J, O’Gara P, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography: A report of the American college of cardiology foundation appropriate use criteria task force, the society of cardiovascular computed tomography, the American college of radiology, the American heart association, the American society of echocardiography. *Circulation.* 2010 Nov 23;122(21). doi:10.1161/CIR.0b013e3181fcae66
38. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 18;60(24). doi:10.1016/j.jacc.2012.07.013
39. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC

- guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013 Oct 7;34(38):2949–3003. doi:10.1093/eurheartj/eh296
40. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary-Artery Disease. *N Engl J Med*. 1979 Jun 14;300(24):1350–8. doi:10.1056/nejm197906143002402
  41. Morise AP, Jalisi F. Evaluation of pretest and exercise test scores to assess all-cause mortality in unselected patients presenting for exercise testing with symptoms of suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Sep 3;42(5):842–50. doi:10.1016/S0735-1097(03)00837-4
  42. Pen A, Yam Y, Chen L, Dennie C, McPherson R, Chow BJW. Discordance between Framingham Risk Score and atherosclerotic plaque burden. *Eur Heart J*. 2013 Apr 7;34(14):1075–82. doi:10.1093/eurheartj/ehs473
  43. Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *Am J Med*. 1997 Apr;102(4):350–6. doi:10.1016/S0002-9343(97)00086-7
  44. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837–47. doi:10.1161/01.CIR.97.18.1837
  45. Genders TSS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: Validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011 Jun;32(11):1316–30. doi:10.1093/eurheartj/ehr014
  46. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Jul 1;23(11):NP1–96. doi:10.1177/2047487316653709

47. Gill GS, de Araujo Gonçalves P, Garcia-Garcia HM. Is Negative Coronary CT Angiogram a No Cardiovascular Event Warranty Over 10 Years? Vol. 12, JACC: Cardiovascular Imaging. Elsevier Inc.; 2019. p. 382–3. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.011
48. Morise A, Evans M, Jalisi F, Shetty R, Stauffer M. A pretest prognostic score to assess patients undergoing exercise or pharmacological stress testing. *Heart*. 2007 Feb;93(2):200–4. doi:10.1136/hrt.2006.093799
49. Hadamitzky M. The Authors' Reply: Vol. 12, JACC: Cardiovascular Imaging. Elsevier Inc.; 2019. p. 383–4. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.010
50. Hadamitzky M, Freißmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, et al. Prognostic Value of Coronary Computed Tomographic Angiography for Prediction of Cardiac Events in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Apr;2(4):404–11. doi:10.1016/j.jcmg.2008.11.015
51. Rassi A. Prognostic Utility of Coronary Computed Tomography Angiography. Are We Looking at the Correct Outcomes and Making Appropriate Comparisons? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(7):914. doi:10.1016/j.jcmg.2009.05.003
52. Versteyleen 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 Oct;18(5):904–11. doi:10.1007/s12350-011-9425-5
53. Baskaran L, Danad I, Gransar H, Ó Hartaigh B, Schulman-Marcus J, Lin FY, et al. A Comparison of the Updated Diamond-Forrester, CAD Consortium, and CONFIRM History-Based Risk Scores for Predicting Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Stable Chest Pain: The SCOT-HEART Coronary CTA Cohort. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul 1;12(7):1392–400. doi:10.1016/j.jcmg.2018.02.020
54. Al'Aref SJ, Maliakal G, Singh G, van Rosendael AR, Ma X, Xu Z, et al. Machine learning of clinical variables and coronary artery calcium scoring for the prediction of obstructive coronary artery disease on coronary computed tomography angiography: Analysis from the CONFIRM registry. *Eur Heart J*. 2020;41(3):359–67. doi:10.1093/eurheartj/ehz565
55. Moss AJ, Williams MC, Newby DE, Nicol ED. The Updated NICE Guidelines: Cardiac CT as



- the First-Line Test for Coronary Artery Disease. Vol. 10, Current Cardiovascular Imaging Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2017. doi:10.1007/s12410-017-9412-6
56. Genders TSS, Steyerberg EW, Hunink MGM, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: Retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012 Jun 23;344(7862). doi:10.1136/bmj.e3485
  57. Pelliccia F, Pasceri V, Evangelista A, Pergolini A, Barilla F, Viceconte N, et al. Diagnostic accuracy of 320-row computed tomography as compared with invasive coronary angiography in unselected, consecutive patients with suspected coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(2):443–52. doi:10.1007/s10554-012-0095-4
  58. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Vol. 37, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2016. p. 267–315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
  59. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT. *N Engl J Med*. 2008 Nov 27;359(22):2324–36. doi:10.1056/nejmoa0806576
  60. Westwood M, Al M, Burgers L, Redekop K, Lhachimi S, Armstrong N, et al. A systematic review and economic evaluation of newgeneration computed tomography scanners for imaging in coronary artery disease and congenital heart disease: Somatom definition flash, Aquilion ONE, Brilliance ICT and Discovery CT750 HD. Vol. 17, *Health Technology Assessment. Health Technol Assess*; 2013. p. 1–243. doi:10.3310/hta17090
  61. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. Vol. 108, *Circulation*. *Circulation*; 2003. p. 1664–72. doi:10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97
  62. Braunwald E. Noninvasive Detection of Vulnerable Coronary Plaques. Locking the Barn Door Before the Horse Is Stolen. Vol. 54, *Journal of the American College of Cardiology*. *J Am Coll*

- Cardiol; 2009. p. 58–9. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.040
63. Achenbach S. Anatomy meets function: Modeling coronary flow reserve on the basis of coronary computed tomography angiography. Vol. 58, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2011. p. 1998–2000. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.006
  64. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, O’Leary D, Christman MP, Montana P, et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):282–91. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001047
  65. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15;15(4):827–32. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-T
  66. Hosoi M, Sato T, Fujii S. Evaluation of the calcification of the coronary artery using electron beam CT. Vol. 62 Suppl 3, *Nippon rinsho*. Japanese journal of clinical medicine. 2004. p. 287–91.
  67. Šunjara V, Štern-Padovan R, Hrabak Paar M, Lušić M. Calcium scoring koronarnih arterija u procjeni rizika za koronarnu bolest. *Liječnički Vjesn* 113 (Supplement 2). 2011;70.
  68. Hong C, Bae KT, Pilgram TK, Suh J, Bradley D. Coronary artery calcium measurement with multi-detector row CT: In vitro assessment of effect of radiation dose. *Radiology*. 2002;225(3):901–6. doi:10.1148/radiol.2253011871
  69. Yoon HC, Greaser LE, Mather R, Sinha S, McNitt-Gray MF, Goldin JG. Coronary Artery Calcium: Alternate Methods for Accurate and Reproducible Quantitation. *Acad Radiol*. 1997;4(10):666–73. doi:10.1016/S1076-6332(97)80137-7
  70. McCollough CH, Ulzheimer S, Halliburton SS, Shanneik K, White RD, Kalender WA. Coronary artery calcium: A multi-institutional, multimanufacturer international standard for quantification at cardiac CT. *Radiology*. 2007 May;243(2):527–38. doi:10.1148/radiol.2432050808
  71. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, 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). Vol. 49, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2007. p. 378–402.  
doi:10.1016/j.jacc.2006.10.001
72. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Vol. 33, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2012. p. 1635–701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092
73. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffman U, Cury RC, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Absence of Coronary Artery Calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):675–88. doi:10.1016/j.jcmg.2008.12.031
74. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: The St. Francis heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5;46(1):158–65.  
doi:10.1016/j.jacc.2005.02.088
75. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006 Jan;113(1):30–7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580696
76. Youssef G, Budoff MJ. Coronary artery calcium scoring, what is answered and what questions remain. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2012;2(2):94–105. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2012.06.04
77. Lauer MS. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: The high public burden of low individual risk. Vol. 297, *Journal of the American Medical Association*. JAMA; 2007. p. 1376–8. doi:10.1001/jama.297.12.1376
78. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT, et al. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation*. 2017 Nov 1;136(21):1993–2005.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030578

79. Hadamitzky M, Distler R, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in comparison with calcium scoring and clinical risk scores. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011 Jan;4(1):16–23.  
doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.955351
80. Al-Mallah MH. Does coronary CT angiography improve risk stratification over coronary artery calcium scoring in symptomatic patients with a low pre-test probability of coronary artery disease and a CAC of zero? Reply. Vol. 15, *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*; 2014. p. 232–3. doi:10.1093/ehjci/jet241
81. Hecht HS. Coronary Artery Calcium: The Cup Is 96% Full. Vol. 2, *JACC: Cardiovascular Imaging*. *JACC Cardiovasc Imaging*; 2009. p. 1184–6. doi:10.1016/j.jcmg.2009.03.024
82. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, et al. The Absence of Coronary Calcification Does Not Exclude Obstructive Coronary Artery Disease or the Need for Revascularization in Patients Referred for Conventional Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Feb 16;55(7):627–34. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.072
83. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, et al. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: Results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec 6;58(24):2533–40. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.851
84. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 140, *Circulation*. NLM (Medline); 2019. p. e596–646.  
doi:10.1161/CIR.0000000000000678
85. Fernandes A, McEvoy JW, Halvorsen S. “Doctor, Should I Keep Taking an Aspirin a Day?” *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1967–70. doi:10.1056/nejmcld1903004
86. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, Al Rifai M, Greenland P, Dardari Z, et al.

- Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019: The MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation*. 2020 May 12;141(19):1541–53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045010
87. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, Blaha MJ, Nasir K, Silverman MG, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: Estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(3):453–60. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000690
88. Merrill Knudtson, MD. Coronary Scoring Systems A Historical Perspective March 2014. [pristupljeno 01.07.2021]. Dostupno na: <https://silo.tips/download/coronary-scoring-systems-a-historical-perspective-march-2014-merril-knudtson-md>
89. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic Value of Multidetector Coronary Computed Tomographic Angiography for Prediction of All-Cause Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep 18;50(12):1161–70. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.067
90. De Araújo Gonçalves P, Garcia-Garcia HM, Dores H, Carvalho MS, Sousa PJ, Marques H, et al. Coronary computed tomography angiography-Adapted Leaman score as a tool to noninvasively quantify total coronary atherosclerotic burden. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 Oct;29(7):1575–84. doi:10.1007/s10554-013-0232-8
91. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):961–72. doi:10.1056/nejmoa0804626
92. Hadamitzky M, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman D, Budoff M, Cademartiri F, et al. Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: Results from the CONFIRM registry (COronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: An international multicenter registry). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 30;62(5):468–76. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.064
93. van Rosendael AR, Shaw LJ, Xie JX, Dimitriu-Leen AC, Smit JM, Scholte AJ, et al. Superior Risk Stratification With Coronary Computed Tomography Angiography Using a Comprehensive

- Atherosclerotic Risk Score. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Oct 1;12(10):1987–97.  
doi:10.1016/j.jcmg.2018.10.024
94. Van Rosendael AR, Bax AM, Smit JM, Van Den Hoogen IJ, Ma X, Al'Aref S, et al. Clinical risk factors and atherosclerotic plaque extent to define risk for major events in patients without obstructive coronary artery disease: The long-term coronary computed tomography angiography CONFIRM registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 May 1;21(5):479–88.  
doi:10.1093/ehjci/jez322
95. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: Severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation*. 1981;63(2):285–92. doi:10.1161/01.cir.63.2.285
96. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, et al. Multislice Computed Tomographic Characteristics of Coronary Lesions in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 24;50(4):319–26. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.044
97. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, Jang IK, Ferencik M, Rahman AM, et al. Noninvasive Assessment of Plaque Morphology and Composition in Culprit and Stable Lesions in Acute Coronary Syndrome and Stable Lesions in Stable Angina by Multidetector Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 18;47(8):1655–62. doi:10.1016/j.jacc.2006.01.041
98. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah MH, Berman DS, et al. Rationale and design of the CONFIRM (COronary CT Angiography EvaluatioN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter) Registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011 Mar;5(2):84–92.  
doi:10.1016/j.jcct.2011.01.007
99. Ahmed W, Schlett CL, Uthamalingam S, Truong QA, Koenig W, Rogers IS, et al. Single resting hsTnT level predicts abnormal myocardial stress test in acute chest pain patients with normal initial standard troponin. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Jan;6(1):72–82.  
doi:10.1016/j.jcmg.2012.08.014
100. Mancini GBJ, Hartigan PM, Shaw LJ, Berman DS, Hayes SW, Bates ER, et al. Predicting outcome in the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): Coronary anatomy versus ischemia. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014

Feb;7(2):195–201. doi:10.1016/j.jcin.2013.10.017

101. Hadamitzky M, Täubert S, Deseive S, Byrne RA, Martinoff S, Schömig A, et al. Prognostic value of coronary computed tomography angiography during 5 years of follow-up in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013 Nov 7;34(42):3277–85. doi:10.1093/eurheartj/eh293
102. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Bartorelli AL, Bertella E, Antonioli L, et al. A long-term prognostic value of coronary CT angiography in suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Jul;5(7):690–701. doi:10.1016/j.jcmg.2012.03.009
103. Dougoud S, Fuchs TA, Stehli J, Clerc OF, Buechel RR, Herzog BA, et al. Prognostic value of coronary CT angiography on long-term follow-up of 6.9 years. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(5):969–76. doi:10.1007/s10554-014-0420-1
104. Mushtaq S, De Araujo Gonçalves P, Garcia-Garcia HM, Pontone G, Bartorelli AL, Bertella E, et al. Long-term prognostic effect of coronary atherosclerotic burden validation of the computed tomography-leaman score. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Feb 1;8(2):e002332. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002332
105. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Gransar H, Conte E, Bartorelli AL, et al. Long-term prognostic impact of CT-Leaman score in patients with non-obstructive CAD: Results from the COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes InteRnational Multicenter (CONFIRM) study. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 15;231:18–25. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.137
106. Finck T, Hardenberg J, Will A, Hendrich E, Haller B, Martinoff S, et al. 10-Year Follow-Up After Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul 1;12(7):1330–8. doi:10.1016/j.jcmg.2018.07.020
107. Johnson KM, Johnson HE, Zhao Y, Dowe DA, Staib LH. Scoring of coronary artery disease characteristics on coronary CT angiograms by using machine learning. *Radiology*. 2019;292(2):354–62. doi:10.1148/radiol.2019182061
108. Chow BJW, Small G, Yam Y, Chen L, McPherson R, Achenbach S, et al. Prognostic and therapeutic implications of statin and aspirin therapy in individuals with nonobstructive coronary artery disease: Results from the confirm (coronary CT angiography evaluation for clinical

- outcomes: An international multicenter registry) registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Apr 27;35(4):981–9. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304351
109. Adamson PD, Williams MC, Dweck MR, Mills NL, Boon NA, Daghem M, et al. Guiding Therapy by Coronary CT Angiography Improves Outcomes in Patients With Stable Chest Pain. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(16):2058–70. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.085
110. Seo J, Choi S II, Kim YK. Subclinical coronary atherosclerosis: Implication of coronary computed tomography angiography findings among statin candidates according to the 2013 ACC/AHA cholesterol management guidelines. *Korean J Radiol.* 2019 Jul 1;20(7):1156–66. doi:10.3348/kjr.2018.0016
111. Cho YK, Nam CW, Koo BK, Schulman-Marcus J, Hartaigh B, Gransar H, et al. Usefulness of baseline statin therapy in nonobstructive coronary artery disease by coronary computed tomographic angiography: From the CONFIRM (COronary CT Angiography EvaluatioN for Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter) study. *PLoS One.* 2018;13(12):1–12. doi:10.1371/journal.pone.0207194
112. Hideo-Kajita A, Garcia-Garcia HM, Wopperer SB, Freire AFD, Ozaki Y, Cavalcante R, et al. Correlation between computed tomography adapted leaman score and computed tomography liver and spleen attenuation parameters for non-alcoholic fatty liver disease as well as respective inflammatory mediators. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020 Dec 1;36(12):2383–91. doi:10.1007/s10554-020-02026-w
113. Hideo-Kajita A, Garcia-Garcia HM, Rubarth R, Wopperer S, Ozaki Y, Freire AFD, et al. Natural history of adapted Leaman score assessing coronary artery disease progression by computed tomography angiography: A 7 year follow-up report. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2020; doi:10.1016/j.carrev.2020.07.023
114. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger JA, Berman D, et al. Absence of Coronary Artery Calcification and All-Cause Mortality. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009 Jun;2(6):692–700. doi:10.1016/j.jcmg.2009.03.009
115. Valenti V, Ó Hartaigh B, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, et al. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: A prospective



- follow-up of 9,715 individuals. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Aug 1;8(8):900–9.  
doi:10.1016/j.jcmg.2015.01.025
116. Vražić H, Šikić J, Lucijanić T, Milošević M, Borić K, Udovičić M, et al. The prevalence of smoking among Croatian hospitalized coronary heart disease patients. *Coll Antropol*. 2012;36(1):229. doi:10.5671/ca.2012361s.229
117. Jukić M, Pavić L, Habek JC, Medaković P, Brkljačić DD, Brkljačić B. Influence of coronary computed tomographyangiography on patient management. *Croat Med J*. 2012 Feb;53(1):4–10. doi:10.3325/cmj.2012.53.4
118. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2388–98. doi:10.1056/NEJMsa053935
119. Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, Fine LJ, Rosenberg Y, Kaufmann PG, et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. Vol. 120, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 366–80. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309115
120. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings: Results from the international multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 16;58(8):849–60. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.074
121. Hadamitzky M, Meyer T, Hein F, Bischoff B, Martinoff S, Schömig A, et al. Prognostic Value of Coronary Computed Tomographic Angiography in Asymptomatic Patients. *Am J Cardiol*. 2010 Jun 15;105(12):1746–51. doi:10.1016/j.amjcard.2010.01.354
122. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: A histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jan;31(1):126–33. doi:10.1016/S0735-1097(97)00443-9
123. Alluri K, Joshi PH, Henry TS, Blumenthal RS, Nasir K, Blaha MJ. Scoring of coronary artery

- calcium scans: History, assumptions, current limitations, and future directions. Vol. 239, *Atherosclerosis*. Elsevier Ireland Ltd; 2015. p. 109–17.  
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.040
124. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Vol. 92, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 1995. p. 657–71. doi:10.1161/01.CIR.92.3.657
125. Hulten E, Bittencourt MS, Singh A, O'Leary D, Christman MP, Osmani W, et al. Coronary artery disease detected by coronary computed tomographic angiography is associated with intensification of preventive medical therapy and lower low-density lipoprotein cholesterol. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(4):629–38. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001564
126. Cho YK, Nam CW, Koo BK, Schulman-Marcus J, Hartaigh B, Gransar H, et al. Usefulness of baseline statin therapy in nonobstructive coronary artery disease by coronary computed tomographic angiography: From the CONFIRM (COronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) study. *PLoS One*. 2018 Dec 1;13(12). doi:10.1371/journal.pone.0207194
127. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. Vol. 129, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
128. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary Prevention of Cardiovascular Mortality and Events With Statin Treatments. A Network Meta-Analysis Involving More Than 65,000 Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 25;52(22):1769–81. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.039
129. Taylor FC, Huffman M, Ebrahim S. Statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. Vol. 310, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2013. p. 2451–2. doi:10.1001/jama.2013.281348
130. Zeb I, Li D, Nasir K, Malpeso J, Batool A, Flores F, et al. Effect of statin treatment on coronary plaque progression - A serial coronary CT angiography study. *Atherosclerosis*. 2013

Dec;231(2):198–204. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.019

131. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015 Jan 1;385(9976):1397–405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4
132. Nakazato R, Gransar H, Berman DS, Cheng VY, Lin FY, Achenbach S, et al. Statins use and coronary artery plaque composition: Results from the International Multicenter CONFIRM Registry. *Atherosclerosis*. 2012 Nov;225(1):148–53. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.002
133. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2019 Feb 14;40(7):607–17. doi:10.1093/eurheartj/ehy813
134. Collins R, Peto R, Hennekens C, Doll R, Bubes V, Buring J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1849–60. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1
135. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(2):255–323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
136. Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 28;66(4):337–46. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.069
137. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, Emami H, Puchner SB, Lu MT, et al. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: A secondary analysis of the promise randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2018 Feb 1;3(2):144–52. doi:10.1001/jamacardio.2017.4973

## XI. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 19. siječnja 1977. godine u Zagrebu, Republika Hrvatska. Osnovnu školu „Petar Zrinski“ i XVIII. gimnaziju završio sam u Zagrebu. Diplomirao sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Grazu, Republika Austrija 2005. godine. Tijekom studija od 1997. do 2004. radio sam kao demonstrator na Institutu za fiziologiju na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Grazu. Od 2006. do 2007. radio sam kao liječnik stažist u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Tijekom travnja 2007. godine radio sam kao liječnik opće prakse u ordinaciji obiteljske medicine u ZS Bedekovčina, a od svibnja iste godine počinjem raditi u Specijalnoj bolnici Agram u Zagrebu. U prosincu 2007. započinjem specijalizaciju iz radiologije u Kliničkom bolničkom centru Zagreb koju završavam u prosincu 2011. godine. U sklopu programa specijalizacije završavam specijalistički poslijediplomski studij Radiologija pri Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Od siječnja 2012. počinjem raditi kao specijalist radiolog u Specijalnoj bolnici Agram u Splitu, a od prosinca 2012. započinjem užu specijalizaciju iz neuroradiologije u Kliničkom bolničkom centru Split koju završavam u prosincu 2014. godine. Od 2015. radim na Odjelu za radiologiju Specijalne bolnice Agram u Zagrebu, a akademske godine 2018/19. upisujem doktorski studij «Biomedicina i zdravstvo» na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu čiji program apsolviram 2021. godine. Boravio sam na stručnoj edukaciji u Deutsches Herzzentrum München, München, Republika Njemačka iz područja kardiovaskularnog oslikavanja s težištem na MSCT koronarografiji, te brojne edukacijske tečajeve i kongrese iz tog područja u Republici Hrvatskoj i inozemstvu. Autor ili koautor sam pet znanstvenih radova u indeksiranim časopisima, koji se referiraju u Current Contents dominantno iz područja kardiovaskularnog oslikavanja, te nekoliko radova koji se referiraju na druge indekse. S radovima iz navedenih područja sudjelovao sam na više domaćih i međunarodnih kongresa. Član sam Hrvatske liječničke komore, Europskog udruženja za magnetnu rezonanciju u biologiji i medicini i Europskog radiološkog društva.

Petar Medaković, dr. med.