

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА

ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
УНС ПО КАРДИОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

Д-р Атанас Ангелов Атанасов

**Роля на коронарния артериален калциев скор при
рисковата стратификация на безсимптомни лица и
при пациенти с гръдна болка без известна
коронарна болест на сърцето**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен
“Доктор”

Научна специалност КАРДИОЛОГИЯ

Научни ръководители:
доц. д-р Атанас Пенев, дм
доц. д-р Йото Йотов, дм

Рецензенти:
проф. д-р Николай Пенков, дмн
доц. д-р Светослав Георгиев, дм

Варна
2014

Дисертационният труд съдържа 178 страници и е онагледен с 20 таблици и 63 фигури. Библиографията включва 372 литературни източника, от които 9 на кирилица и 363 на латиница. Клиничните изследвания са извършени в Първа кардиологична клиника и в Клиниката по образна диагностика на МБАЛ „Св. Марина” - Варна. Трудът обхваща 433 изследвани лица, като при всички тях КТ изследването на коронарните артерии е извършено лично от дисертанта.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет на Катедрата по вътрешни болести при Медицински Университет „Проф. Д-р П. Стоянов” - Варна.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на2014 г. отчаса в зала на УМБАЛ „Света Марина” Варна на открито заседание на Научното жури. Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на Медицински Университет Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Въведение	5
II. Предпоставки за провеждане на проучването	9
III. Цел и задачи на проучването	10
IV. Материал и методи	11
V. Резултати и обсъждане	15
1. <i>SACS при безсимптомни лица насочени за скрининг</i>	15
1.1. Предиктори за наличие на КАК.....	15
1.2. Корелация между стойностите на SACS и ангиографската находка. Предсказваща стойност на SACS за наличие на оИБС	19
1.3. Рекласификация на изследваните лица по отношение на СС риск след определяне на SACS	23
1.4. SACS при оценката на СС риск при млади и възрастни безсимптомни лица без известна коронарна болест	29
1.5. SACS при лица със захарен диабет.....	33
1.6. SACS при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене без известна коронарна болест	36
2. <i>SACS при симптомни пациенти</i>	38
2.1. SACS при симптомни болни - демографска и клинична характеристика	38
2.2. Корелация между стойностите на SACS и ангиографската находка	41
2.3. Предсказваща стойност на SACS за наличие на оИБС в сравнение с ЕКГ в покой и ЕКГ стрестест	46
2.4. Клинична характеристика и ангиографска находка при симптомните пациенти с SACS=0	48
3. <i>Промяна в медикаментозното лечение след изследване на SACS</i>	50
4. <i>Сърдечносъдови събития, медикаментозно лечение и корекция на рисковите фактори за коронарна болест при пациентите участващи в проследяване след КТ изследването</i>	53
5. <i>Радиационна експозиция при определяне на SACS. Възможности за редукция на радиационната доза</i>	58
VI. Изводи	61
VII. Приноси	63
VIII. Публикации и участия в научни форуми във връзка с дисертацията	66

Използвани съкращения в текста (изброени по азбучен ред):

На кирилица:

АП – ангина пекторис

АХ – артериална хипертония

ЕД – ефективна доза

ЕКГ – електрокардиограма

ЗД – захарен диабет

ИБС – исхемична болест на сърцето

ИКА – инвазивна коронарна ангиография

ИТМ – индекс на телесната маса

КАК – коронарен артериален калций

КТ – компютърна томография /компютъртомографски

КТКА – компютъртомографска коронарна ангиография

МПС – миокардна перфузионна сцинтиграфия

оИБС – обструктивна ИБС

ОМИ – остър миокарден инфаркт

ПМ – предсърдно мъждене

РФ – рисков фактор

СС – сърдечносъдов

СЧ – сърдечна честота

ТП – тютюнопушене

ФА – фамилна анамнеза

На латиница:

ACC – American College of Cardiology

AU – Agatston Units

AHA – American Heart Association

CACS – coronary artery calcium score

DFC – Diamond Forrester Classification

FRS – Framingham Risk Score

hsCRP – high sensitive C-reactive protein

IMT - Intima-Media Thickness

mSv - millisievert

NCEP/ATP - National Cholesterol Educational Program/Adult Treatment Panel

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечносъдовите (СС) заболявания са основна причина за смърт и инвалидизация в страните от Европа и Северна Америка. Европейското население застарява бързо, като през 2050 г. се очаква лицата над 65 г. да са 30% от популацията. Тези демографски тенденции означават увеличаване на СС заболяемост и на свързаните с това разходи, въпреки успехите в превенцията и лечението на СС заболявания (Scholte op Reimer и сътр.). По тази причина, превенцията на СС заболявания продължава да бъде основен императив за медицинската общност (Shah PK). Анализ на смъртността от ИБС в САЩ за периода 1980-2000 г. показва, че 44% от постигнатата редукция на смъртността се дължи на модификацията на РФ в общата популация (Ford ES и сътр.). ИБС има дълъг безсимптомен латентен период, което дава възможност за ранни и успешни превантивни интервенции. В 50% от всички случаи ОМИ или внезапната сърдечна смърт са първа клинична изява на ИБС. Възможното решение е агресивна превенция, включително медикаментозна, но след добре проведена рисковата стратификация (Greenland P и сътр., Gibbons RJ и сътр.).

Идентификацията на лицата с висок риск за развитие на ИБС е едно от големите предизвикателства в клиничната кардиология. Съществуват няколко глобални рискови модели за оценка на СС риск, използващи различни демографски и клинични характеристики - FRS, SCORE, PROCAM (Assmann G и сътр., Conroy RM и сътр., D'Agostino RB и сътр.). Те определят 10-годишния СС риск на базата на традиционните РФ. Кардиологичните общности в Европа и Северна Америка препоръчват използването им за оценка на СС риск в общата популация. Класифициране в съответната рискова категория позволява провеждането на превантивна стратегия с различна интензивност според приетите препоръки (Perk J и сътр., Grundy SM и сътр.). Основните недостатъци на тези рискови модели са: умерена дискриминация на лицата с риск за бъдещи събития; доминиране на фактора възраст и по този начин маргинализиране на други потенциално коригируеми РФ; твърде малко жени се класифицират в категорията с умерен риск; при оценката на риска не се оценява адекватно доживотния риск (Enriquez JR и сътр.). Тази „класическа оценка“ на риска не е способна да идентифицира значим дял от пациентите с бъдещи СС събития, защото тези рискови модели по-скоро определят статистическата вероятност за поява на ИБС и не правят индивидуална оценка. До 20% от коронарните събития се случват при лица без големи кардиоваскуларни РФ (Khot UN и сътр.). Специфичността на класическите РФ не е висока, тъй като много често те са налице и при тези, които никога не се разболяват от ИБС (Shah PK).

С въвеждането на нови биомаркери и образни методи се търси по-добра индивидуална предикция на риска. Измерването на дебелината на каротидната интима-медия и коронарния артериален калциев скор (САС – coronary artery calcium score) се приемат на настоящия етап за най-добре проучените образни маркери за субклинична атеросклероза. Те са подходящи като основни методи за скрининг за ранна атеросклероза след първоначално определяне на СС риск въз основа на класическите РФ (Gerber TC и сътр., Greenland P и сътр.).

Коронарен артериален калций

Коронарният артериален калций (КАК) е маркер за наличие на коронарна атеросклероза. Натрупването на калций в стената на коронарните артерии трябва да се разглежда с много малки изключения само в контекста на атеросклеротичния процес. Само при болни с авансирало хронично бъбречно заболяване, освен атеросклеротични калцификати, е възможно наличието на калцификати в медията (Achenbach S и Raggi P, Rumberger JA и сътр.). Установяването на КАК доказва наличието на коронарна атеросклероза като на практика фалшивопозитивен резултат не е възможен. Не всяка атеросклеротична плака съдържа калций, а коронарен калцификат не е синоним на значима коронарна стеноза или оклузия (Budoff MJ и сътр.). Въведеният от Agatston КТ метод за определяне на САС дава количествена оценка на наличния КАК, който много добре корелира с обема на атеросклеротичните плаки установен при аутопсия (Agatston AS и сътр.). Получаването на образите става с няколкосекундно КТ скениране, без приложение на контрастна материя и при относително ниска доза йонизираща радиация (Achenbach S и Raggi P).

Коронарният калций може да се разглежда и като маркер за биологичната възраст на съдовете. Популационни студии установяват, че САС нараства успоредно с възрастта, което и съответства на естествения ход на прогресия на атеросклеротичния процес (Budoff MJ и сътр., Greenland P и сътр., Perrone-Filardi P и сътр.). В осмата декада на живота при почти 100% от хората е налице КАК. Жените имат стойности на САС подобни на тези при мъже по-млади с 10-15 години, като тази разлика между половете изчезва около 65-70 годишна възраст (Budoff MJ и сътр., McClelland RL и сътр.). Класическите РФ са свързани както с появата, така и с прогресията на КАК (Kronmal RA и сътр.).

САС при оценката на сърдечносъдовия риск при безсимптомни лица

През последните 10 г. проучвания с над 100 000 участници доказаха много добрата прогностична стойност на САС при безсимптомни лица и възможността чрез САС да се направи рекласификация на риска (Budoff MJ и сътр., Elias-Smale SE и сътр., Polonsky TS и сътр., Raggi P и сътр., La Monte MJ и сътр., Detrano R и сътр., Erbel R и сътр.). Липсата на КАК при безсимптомни лица се асоциира с много нисък (<1% годишно) риск за големи СС събития през следващите 3-5 г., докато при тежка коронарна

калцификация (CACS>1000) рискът нараства до 11 пъти (Detrano R и сътр., Greenland P и сътр., Sarwar A и сътр.). При безсимптомни лица без установена ИБС, КАК е предиктор за бъдещи събития независимо от оценката с традиционните РФ (Taylor AJ и сътр., Budoff MJ и сътр.).

Ползата от допълнителна рисковата стратификация с CACS е най-голяма за лицата с интермедиерен риск. Липсата на КАК рекласифицира пациента в нискорисковата категория, докато високият CACS \geq 400 го определя като високорисков и показан за агресивна превантивна терапия. Метаанализ на ACC/AHA на данните за лицата с интермедиерен риск от няколко проучвания намира годишна честота на коронарна смърт или нефатален миокарден инфаркт 0,4%, 1,3% и 2,4% за всеки от терцилите на CACS – съответно CACS<100, 100-399 и \geq 400 (Greenland P и сътр.). Лице с умерен СС риск и CACS \geq 400 се очаква да има едногодишен риск за коронарни събития>2%, което го позиционира във високорисковата категория. Пациент с интермедиерен риск и CACS \geq 400 има 6 пъти по-голям риск за коронарно събитие в сравнение с друг с CACS<100 и същия риск според FRS. Пациент с FRS 10-20% и CACS<100 (риск за коронарна смърт или нефатален МИ 0,4% годишно) следва да бъде рекласифициран в нискорисковата категория (Greenland P и сътр.). Становището на Работната група по нуклеарна кардиология и сърдечна КТ към Европейското кардиологично дружество е сходно. Показани за изследване на КАК са безсимптомни лица с интермедиерен риск. Установяването на висок CACS ги рекласифицира като високорискови (клас на пропорька IIa). При липса на висок CACS не се променя превантивната терапия провеждана до момента (Perrone-Filardi P и сътр.).

Диагностична и прогностична стойност на липсата на КАК (CACS=0) при безсимптомни лица

Макар че липсата на КАК не изключва напълно наличието на атеросклеротична плака без калций, практически изключва наличието на значима коронарна атеросклероза при безсимптомни лица (Sarwar A и сътр.). По-важното обаче е, че CACS=0 се асоциира с изключително нисък риск (под 1%) за СС събития през следващите 5-10 г. (Shareghi S и сътр., Vlaha и сътр.) Клиничното значение на CACS=0 се обсъжда и в икономически аспект. Тази находка е възможност за спестяване на разходи за медикаментозно лечение и диагностични тестове при значителен брой лица в кратко- до средносрочен план (Shah PK, Hecht HS, Vlaha MJ и сътр.). Около 40-45% от безсимптомните лица провели скрининг за КАК са с CACS=0. Този огромен брой лица са кандидати за по-малко агресивна медикаментозна терапия с по-изразен акцент в посока на здравословен начин на живот (Vlaha MJ и сътр., Sarwar A и сътр., Hecht HS). Спестените разходи от свръхмедикация и диагностика могат рационално да се пренасочат към високорисковата категория пациенти (Sarwar A и сътр., Hecht HS). През 2010 г. Harvey Hecht завършва коментара си по повод

включването на САСС теста в покриваните от здравната осигуровка процедури в щата Тексас (САЩ) със следното: Цената на свръхмедикацията при асимптомни лица с нисък СС риск е много висока, докато изследването на САСС е безплатно!

САСС при симптомни пациенти

За ролята на САСС теста при симптомни пациенти няма постигнат пълен консенсус. Този въпрос е изследван и дискутиран от много автори и във всички документи на съответните експертни групи (Greenland P и сътр., Budoff и сътр.). Наличието на КАК (САСС>0) има 96% сензитивност и 40% специфичност за наличие на оИБС (Budoff и сътр.). Според Haberl и сътр. САСС>100 има 95% сензитивност и 79% специфичност за установяването на оИБС. Други автори изследват стойността на САСС като предиктор за настъпване на СС събития при симптомните пациенти. Пациентите в най-високия квантил на САСС имат значимо повече събития в сравнение с тези от най-ниския квантил (Detrano и сътр.). Лицата с САСС<100 имат 3,2 пъти по-малко регистрирани коронарни събития в сравнение с тези с САСС>100 (Keelan и сътр.). Дискутира се доколко САСС=0 изключва наличието на оИБС при симптомни болни. Липсата на КАК с много голяма вероятност предполага липса на оИБС при симптомни пациенти, но все пак при около 2% такава се установява. Това са обичайно лица на възраст под 50 г. (Sarwar A и сътр., Akram K и сътр.).

Според някои автори, САСС превъзхожда ЕКГ стрестеста при предикцията на оИБС при симптомни болни с ниска до умерена претест вероятност за наличие на оИБС (Nieman и сътр.). За конвенционалния ЕКГ стрестест е характерна голяма вариабилност в чувствителността и специфичността при симптомни пациенти. Британските препоръки за поведение при пациенти с гръдна болка от 2010 г. съветват да не се използва ЕКГ стрестеста за изключване наличието на оИБС. Препоръчва се използването на САСС като ефективен метод за изключване наличието на оИБС при болни с ниска претест вероятност (Cooper A и сътр., Scinner JS и сътр.). Макар САСС=0 при симптомни лица да означава нисък риск, са необходими още данни, които по-точно да посочат мястото на САСС теста в диагностичния алгоритъм при тези болни (Sarwar A и сътр.).

III. ПРЕДПОСТАВКИ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ПРОУЧВАНЕТО

На базата на направения литературен обзор могат да се дефинират няколко ненапълно решени въпроси, които са и предпоставка за провеждане на настоящото проучване.

1. При безсимптомни лица:

1.1. Определянето на САСС е показано при безсимптомни лица с интермедиерен риск за изява на ИБС (Framingham Risk Score 10-20%). При лицата с нисък към интермедиерен риск (FRS 6-9%) на този етап няма консенсус относно показанията.

1.2. Липсва консенсус относно изследването на САСС при високорискови категории лица без доказана ИБС, каквито са тези със захарен диабет.

1.3. Липсват данни от клинични проучвания за ролята на САСС в диагностичния алгоритъм при лица с пароксизмално предсърдно мъждене без симптоматика на гръдна болка и без доказана ИБС. Тези болни представляват значителна част от хоспитализираните пациенти и коронарната болест е една от възможните етиологични причини.

1.4. Сравнително по-малко са данните за мястото на САСС в скрининга за субклинична коронарна атеросклероза при млади и по-възрастни безсимптомни лица.

2. При симптомни пациенти без известна ИБС:

2.1. Според някои автори определянето на САСС може да служи като първоначален филтър преди провеждането на други образни изследвания. Няма постигнат консенсус относно включването на САСС в диагностичен алгоритъм при пациентите със стабилна симптоматика без доказана ИБС.

2.2. Ограничени са данните от проучвания, които сравняват диагностичната стойност на конвенционалните тестове за доказване на обструктивна ИБС (ЕКГ стрестест) и САСС при симптомни пациенти без доказана ИБС.

3. *Изследването на САСС е свързано с приложение на йонизираща радиация.* По тази причина, все още съществуват резерви методът да бъде препоръчан като рутинен скринингтест, макар че САСС има по-добра предиктивна стойност от други тестове (hsCRP, ИМТ), а при други утвърдени скринингтестове (мамография) също има радиационна експозиция.

4. *В България до този момент липсват системни проучвания за ролята на САСС при оценката на риска при лица без известна ИБС.*

IV. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

ЦЕЛ: Да се проучи мястото на изследването за коронарен артериален калций при рисковата стратификация на безсимптомни лица с различна рискова характеристика и при симптомни пациенти с гръдна болка без известна ИБС.

Във връзка с поставената цел бяха определени следните задачи:

1. Да се установи честотата на САСС=0 при различните рискови категории безсимптомни лица насочени за скрининг и да се намерят предикторите за наличие на КАК.
2. Да се установи наличието на корелация между стойностите на САСС и ангиографската находка от КТКА при безсимптомните лица насочени за скрининг. Да се определи предсказващата стойност на САСС за наличие на обструктивна коронарна болест.
3. Да се установи честотата на рекласификация според стойностите на САСС при безсимптомните лица с нисък към интермедиерен (FRS 6-9%) и с интермедиерен риск (FRS 10-20%).
4. Да се изследва диагностичната стойност на САСС при следните подгрупи безсимптомни лица без известна ИБС: млади и възрастни лица; пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене и безсимптомни диабетици.
5. Да се установи наличието на корелация между стойностите на САСС и ангиографската находка при симптомните пациенти без известна ИБС. Да се анализира клиничния профил на пациентите без КАК (САСС=0), при които са налице ангиографски данни за коронарна атеросклероза. Да се изследва предиктивната стойност на САСС за наличие на оИБС в сравнение с ЕКГ в покой и ЕКГ стрестест.
6. Да се изработи диагностичен алгоритъм за поведение при симптомни пациенти без известна ИБС преди провеждането на други образни изследвания, който да включва класически модел за определяне на претест вероятността за наличие на обструктивна ИБС и САСС.
7. Да се анализира промяната в медикаментозното лечение при изследваните лица след изследването на САСС. Да се потърси корелация между регистрираните промени в лечението, честотата на проведените изследвания и регистрираните СС събития през периода на проследяване и наличието на КАК.
8. Да се определи ЕД йонизираща радиация получена при определянето на САСС. Да се анализират факторите влияещи на стойностите на ЕД с оглед постигане редуция на експозицията на йонизираща радиация.

V. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Участници в проучването

Обект на изследването са 433 последователни пациенти, при които е проведено КТ изследване на сърцето. Пациентите са на средна възраст $58,5 \pm 8,9$ г. (33-76), като мъжете са 197 (45,6%), а жените съответно 235 (54,4%). Изследването включва последователно установяване наличието на КАК и количествената му оценка (САКС) и КТКА с контрастно вещество. Изследваната група се състои от две основни категории:

1. Безсимптомни лица с поне един РФ, насочени за скрининг за коронарна болест (n=225). Обект на допълнителен анализ е подгрупата пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене (ПМ) без анамнеза за гръдна болка и доказана ИБС (n=99).
2. Симптомни пациенти със стабилна симптоматика на гръдна болка без известна ИБС, при които е подозирано наличието на такава (n=208).

Не са включени в изследването пациенти, при които КТКА е проведена с други показания или са били налице контраиндикации за КТКА:

1. Пациенти с известна ИБС – преживян миокарден инфаркт, коронарна реваскуларизация или документирана коронарна болест с предишна ИКА.
2. Болни със сърдечна недостатъчност, при които КТКА е проведена за установяване етиологията на заболяването.
3. Пациенти с инфекциозен ендокардит, придобит или вроден сърдечен порок, при които КТКА е проведена за оценка на коронарните артерии преди кардиохирургична интервенция.
4. Пациенти с бъбречна недостатъчност (серумен креатинин $> 150 \mu\text{mol/l}$).
5. Пациенти с анамнеза за алергична реакция към контрастно вещество.
6. Пациенти с перманентно/персистиращо ПМ – поради невъзможност за оптимална ЕКГ-синхронизация по време на КТ изследването.

2. Методи на изследване

2.1. Демографска и клинична характеристика на изследваните лица

Информация относно възраст, пол, РФ за коронарна болест, субективни оплаквания (гръдна болка), придружаващи заболявания, фамилна анамнеза и провеждано медикаментозно лечение е получена чрез анамнеза (интервю) и от медицинската документация на пациента. При всеки един участник е проведен клиничен преглед. Измерени са телесното тегло, ръста, обиколката на талията и е определен ИТМ (kg/m^2). При всички

пациенти са изследвани следните биохимични показатели от венозна кръв взета на гладно: общ холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди, кръвна захар, креатинин и йонограма.

2.2 Рискови фактори за коронарна болест

Според общоприетите критерии е отчетено наличието или липсата на класическите РФ - АХ, ЗД, дислипидемия, ТП, ФА за ранна ИБС и метаболитен синдром. Определен е 10-годишния риск за поява на ИБС с прилагането на Framingham Risk Score (FRS). Лицата с 10-годишен риск < 6% са класифицирани като нискорискови. При 10-годишен риск 6-9% рискът се дефинира като нисък към интермедиерен, а при риск 10-20% рискът се определя като интермедиерен. Пациентите с 10-годишен риск > 20% се класифицират в категорията с висок риск.

2.3. Определяне претест вероятността за наличие на обструктивна ИБС при симптомните пациенти

При пациентите със симптоматика е определена вероятността за наличие на оИБС с Diamond Forrester Classification (DFC), която се базира на характеристиката на гръдната болка, пола и възрастта. Гръдната болка се определя като неангинозна при наличие на само една от следните характеристики: ретростернална локализация, болка явяваща се при физическо усилие и болка отминаваща в покой или след приложение на нитрат. При наличие на две от описаните характеристики болката се приема за атипична АП, а при наличие и на трите се приема за типична АП. Според DFC вероятността за наличие на ИБС се определя на ниска (< 20%), умерена (20-70%) и висока (> 70%).

2.4. Инструментални изследвания

1. *ЕКГ с 12 отвеждания.* Насочено е търсено наличието на неизвестен до момента патологичен Q-зъбец или QS-форма на камерния комплекс. Отчетено е наличието на неспецифични нарушения в камерната реполаризация (ST-сегмент и T-вълна), както и на ЛББ.
2. *Трансторакална ехокардиография* с оглед изключване наличието на неизвестни до момента патологични изменения, които биха поставили болните в някоя от категориите, които са изключващ критерий за участие в проучването.
3. *ЕКГ стрестест* - при пациентите с проведен тест до един месец преди КТ изследването, той е класифициран като:
 1. Отрицателен тест за миокардна исхемия – при максимален тест без ЕКГ отклонения и субективна симптоматика.
 2. Неопределен тест – при невъзможност пациентът да достигне максимално натоварване (СЧ < 85% от предвидената максимална) или при недиагностични ЕКГ промени.
 3. Положителен тест за миокардна исхемия – наличие на хоризонтална или низходяща ST-депресия $\geq 0,10$ mV на 80 ms след точката J на камерния комплекс.

2.5. Мултидетекторна компютърна томография – САСС и КТКА

Изследването е проведено с компютърен томограф Siemens Somatom Definition (Dual Source) със следните технически характеристики: ротационно време 330 ms; ефективна изходяща мощност на източниците 350 mА; колимация 2x64x0,6 mm и волтаж на източниците 120 kV (100 kV при ИМТ \leq 25 кг/м²).

2.5.1 Установяване наличието на КАК и определяне на САСС.

Проведено е скениране при задържан инспириум с ЕКГ-синхронизация. Обхватът на скениране е от трахелната бифуркация до максимално 2 см под сърдечния връх. Получените срезове (40-50) са с дебелина 3 мм. Определянето на САСС става по методиката на Agatston. Наличие на КАК се дефинира при наличие на зона с плътност >130 Hounsfield Units (HU). Определя се площта (мм²) на лезията с плътност над описания праг от 130 HU. Калциевият скор за конкретната лезия се получава от произведението на площта на лезията (мм²) и т.нар. фактор на Agatston. Стойността на този фактор зависи от плътността на лезията (Фактор на Agatston: стойност 1 при плътност 131-199 HU; стойност 2 при плътност 200-299 HU; стойност 3 при плътност 300-399 HU; стойност 4 при плътност >400 HU). Сборът от калциевия скор на всички лезии на една коронарна артерия определя нейният общ калциев скор. Автоматично получената чрез софтуера количествена оценка на калция на всяка коронарна артерия се сумира за получаване на тоталния САСС. Липса на КАК се дефинира при САСС=0. Наличие на КАК се дефинира при САСС>0. В зависимост от стойността на САСС изследваните лица се класифицират в една от следните категории: САСС=0, САСС 1-99, САСС 100-399 и САСС \geq 400.

2.5.2. Компютърномографска коронарна ангиография (КТКА).

Изследването е проведено непосредствено след определянето на САСС. Всички пациенти със СЧ>65/мин са получили 60-120 мин. преди изследването 25-125 mg Atenolol перорално за понижаване на СЧ и намаляване на вариабилността и. За постигане на дилатация на коронарните артерии и оптимално изобразяване на съдовия лумен е приложен сублингвално нитроглицерин преди изследването. Обхватът на скениране е същият както при определянето на САСС. Като контрастна материя (к.м.) е използван Ultravist 370 mg/ml. За да се намали експозицията на йонизираща радиация, при част от пациентите със сърдечна честота \leq 65 уд./мин. и стабилен ритъм е използван проспективен протокол. При него скенирането е само в предварително определен времеви интервал на сърдечния цикъл – по време на диастола. При останалите пациенти е използван ретроспективен протокол. При количествената оценка на промените в коронарните артерии са дефинирани три възможни варианта: липса на атеросклеротични плаки (интактен съд); необструктивна коронарна болест (наличие на плаки

стенозиращи < 50%) и обструктивна коронарна болест (наличие на значими стенози $\geq 50\%$ от лумена на съответния съд).

2.5.3. Радиационна доза

При всяко КТ изследване е определена ЕД (mSv) за КТКА и САСС.

2.6. Проследяване

Проведено е проследяване при тези участници, при които са изминали поне 6 месеца от проведеното КТ изследване. В проследяването не са включени пациенти със значима коронарна атеросклероза, при които в рамките на 1 месец след провеждането на КТКА е проведена ИКА и са насочени за коронарна реваскуларизация.

С участието на обучена медицинска сестра пациентите са интервюирани относно: настъпили СС събития (смърт, нефатален миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и коронарна реваскуларизация); проведена ИКА; проведени други изследвания; прием на медикаменти; тютюнопушене; промяна в хранителните навици (здравословен начин на хранене) и промяна в двигателния режим. Показателят обща крайна точка включва следните събития – летален изход, хоспитализация за всички СС събития (изключва хоспитализациите за провеждане на ИКА) и ИКА. Измерено е телесното тегло и отчетено наличието на промяна в сравнение с изходното тегло при включване в проучването.

3. Статистически анализ на резултатите

Статистическата обработка на данните е извършена със софтуерен продукт SPSS 16.0. Използвана е дескриптивна статистика за изчисляване на показателите за относителен дял, средни стойности, стандартна грешка и стандартни отклонения. Анализ на хипотезите е направен чрез t-тест за независими групи за анализиране на непрекъснати променливи, докато алтернативен анализ с тест за χ^2 е приложен за сравнение на категорийни признаци. Степен на значимост се прие при $p < 0,05$. При определяне на показателя NNS (number needed to screen = брой на лицата, които трябва да бъдат скринирани за да се установи един с положителен резултат от скринингтест) е използвана формулата: $NNS = 100 / \text{относителен дял на лицата с позитивен тест}$. Показателите позитивна предсказваща стойност (ППС), негативна предсказваща стойност (НПС), чувствителност и специфичност са определени по следните формули (ИП-истински положителен; ФП-фалшиво положителен; ИО-истински отрицателен; ФО-фалшиво отрицателен):

$$\text{ППС} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ФП}) (\%)$$

$$\text{НПС} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ФО}) (\%)$$

$$\text{Чувствителност} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ФО}) (\%)$$

$$\text{Специфичност} = \text{ИО} / (\text{ФП} + \text{ИО}) (\%)$$

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. CACS при безсимптомни лица насочени за скрининг

1.1. Предиктори за наличие на КАК

Изследваните 225 безсимптомни лица са на средна възраст $59,6 \pm 7,7$ (38-74) г.. Мъжете са 109 (48,4%) на средна възраст $57,8 \pm 7,9$ (38-74) г.. Жените са 116 (51,6%) и са по-възрастни - $61,2 \pm 7,1$ (43-74) г. ($p=0,001$). Подобна е средната възраст и на участниците в големите проучвания изследващи предиктивната стойност на CACS при безсимптомни (Budoff M и сътр., Erbel R и сътр., Vlaha MJ и сътр., La Monte и сътр., Detrano R и сътр.). Съотношението мъже:жени е почти 1:1 с лек превес на женския пол, което считаме за едно от достойнствата на проучването. В повечето големи студии преобладават мъжете, като в някои от тях достигат до две трети от цялата група (Budoff M и сътр., Arad Y и сътр., Taylor AJ и сътр.). По относителен дял на мъжете нашето проучване е най-близо до Rotterdam Study (45,2%) и MESA (47,2%) (Elias-Smale SE и сътр., Detrano R и сътр.). Рисковата характеристика на изследваните лица е представена в таблица 1.

Таблица 1. Рискови фактори за ИБС при изследваните лица.

	n=225
Артериална хипертония, %	94,7%
Тютюнопушене, %	
- да	26,2%
- бивш пушач	25,3%
- не	48,4%
Дислипидемия, %	81,8%
Захарен диабет тип 2, %	
- да	16%
- нарушен въглехидратен толеранс (НВХТ)	17,3%
- не	66,7%
Метаболитен синдром, %	58,7%
Фамилна анамнеза за ранна ИБС, %	12%
ИТМ, кг/м²	29,6 \pm 4,7
ИТМ категории, %	
- ИТМ \leq 25 кг/м ²	14,7%
- 25 кг/м ² <ИТМ<30 кг/м ²	44,4%
- ИТМ \geq 30 кг/м ²	40,9%
10-годишен риск за поява на ИБС (FRS)	
- нисък (<6%)	2,7%
- нисък към интермедиерен (6-9%)	26,2%
- интермедиерен (10-20%)	66,2%
- висок (>20%)	4,9%

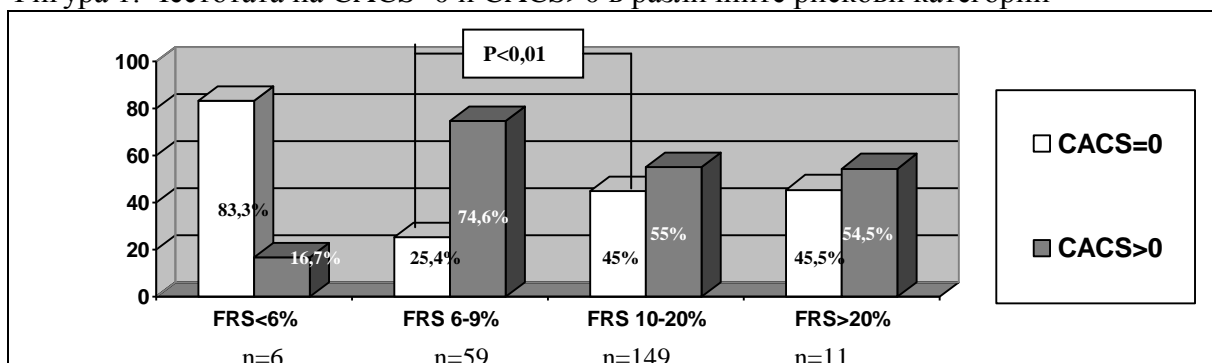
Честотата на класическите РФ сред участниците в различните проучвания е твърде разнообразна. В MESA честотата на АХ е 45%, а на ЗД 12%, но на ФА за ранна ИБС достига почти 43% (Detrano R и сътр.). В повечето от проучванията честотата на ФА за ранна ИБС е много висока – между 21% и 58% (Budoff M и сътр., Vlaha MJ и сътр., Taylor AJ и сътр.). В нашето изследване честотата на АХ и дислипидемията е много по-висока, но ЗД е налице при 16% от участниците – честота близка до тази в MESA (12%) и

Rotterdam Study (10,5%) (Elias-Smale SE и сътр., Detrano R и сътр.). Тютюнопушенето (ТП) като РФ е отчетено в повечето проучвания само когато лицето е настоящ пушач. Честотата на този РФ е сравнително ниска – в някои случаи под 10% (Budoff M и сътр., Vlaha MJ и сътр., Taylor AJ и сътр.). Поради факта, че бившите пушачи запазват по-висок СС риск е уместно те да бъдат анализирани отделно от никога непушилите. В нашето проучване ТП е отчетено в два варианта – бивш и настоящ пушач, както в проучването MESA. Наблюдаваната по този начин честотата на ТП (бивш/настоящ пушач) достига 51,5%, което е много близко до установената в MESA – 49,7% (Detrano R и сътр.).

Сравнявайки рисковата характеристика на участниците в нашето проучване с тази от големите студии се наблюдава ясна тенденция за една по обремена с класическите РФ популация. Единствено изключение е по-ниската честотата на ФА за ранна ИБС. Очаквано в категорията интермедиерен риск попадат две трети от изследваните, докато в двете категории с по-нисък риск попадат само 28,9%. В повечето големи студии относителният дял на лицата с нисък към интермедиерен риск (FRS 6-9%) и нисък риск (FRS<6%) е по-висок (Erbel R и сътр., Elias-Smale SE и сътр.). Разпределението по рискови категории в нашето изследване е сходно с това в първото голямо проучване при безсимптомни лица, където 62% от изследваните са с интермедиерен риск (Greenland P и сътр.). Така получената се структура на изследваната популация по рискови категории в много голяма степен отговаря на настоящите препоръки за определяне на САС при безсимптомни лица. По-малко от 8% от изследваните се класифицират като такива с нисък (FRS<6%) или висок риск (FRS>20%), т.е. непоказани за САС скрининг според препоръките на ACC/АНА (Greenland P и сътр.).

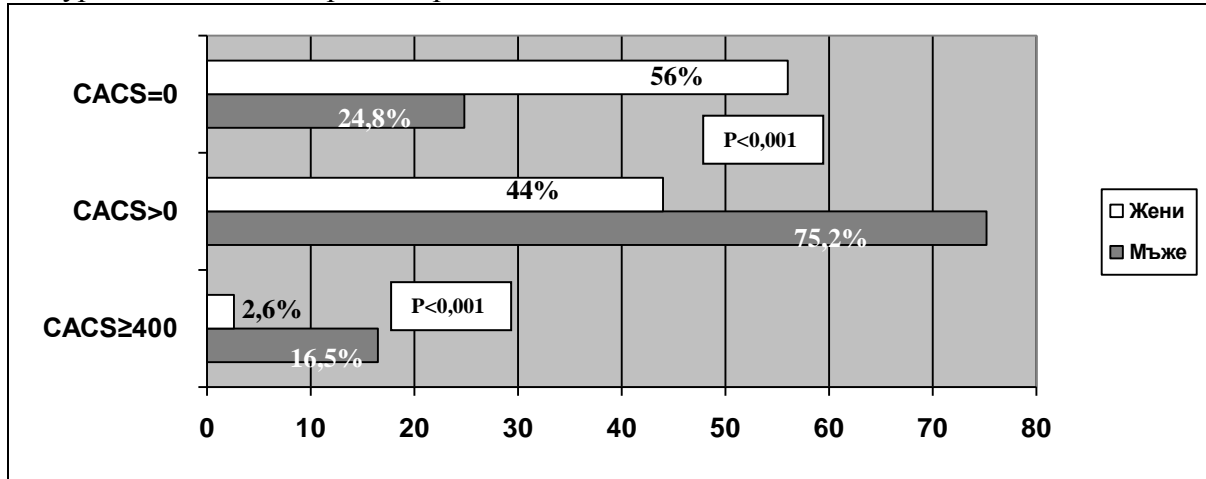
Липса на КАК (САС=0) е намерен при 40,9% от изследваните лица, като този резултат е сходен с резултатите в големите проучвания на Vlaha и сътр. (n=44 052) – 45% и Budoff и сътр. (n=25 523) – 44%. Неочаквано, относителният дял на лицата с САС=0 се оказва сигнификантно по-висок в категорията интермедиерен риск в сравнение с категорията нисък към интермедиерен риск - фигура 1.

Фигура 1. Честотата на САС=0 и САС>0 в различните рискови категории



Нашите резултати потвърждават установената от други автори зависимост между КАК и пол. Мъжкият пол е предиктор за наличие на КАК, въпреки че липсват различия между двата пола по отношение разпределението в рисковите категории за 10-годишния риск за ИБС. $CACS \geq 400$ е намерен също по-често при мъжете – фигура 2.

Фигура 2. CACS категории според пола.



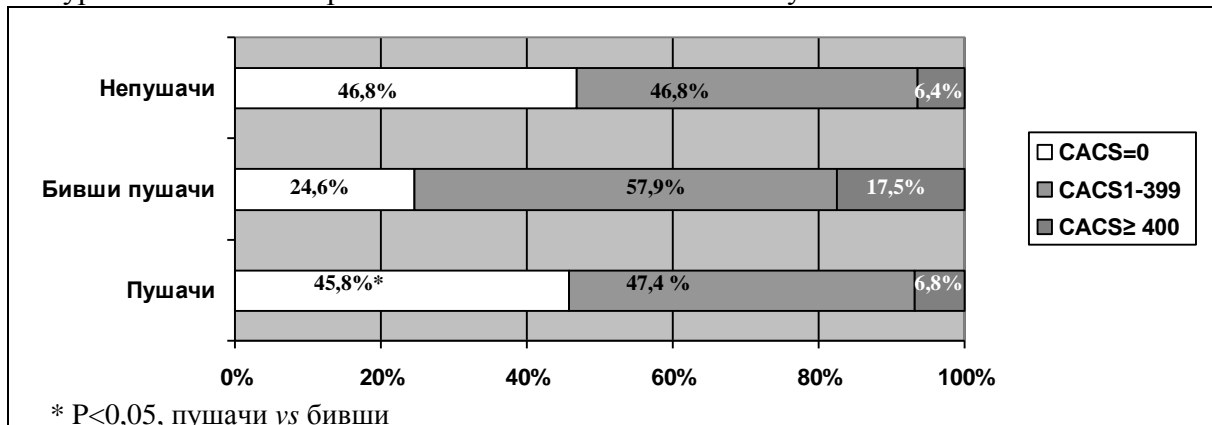
Определен е т.нар. number needed to screen (NNS) за двата пола. За цялата група е определен $NNS_{CACS>0} = 1,7$ и $NNS_{CACS \geq 400} = 10,7$. Очаквано честотата на $CACS \geq 400$ при жени е ниска и съответно $NNS_{CACS \geq 400}$ е 38,5. Когато обаче се използва $CACS > 75$ -тия перцентил за пол и възраст (според NCEP ATP III) при жени е намерен $NNS_{CACS > 75\text{-тия перцентил}} = 6,8$. Тази стойност е близка до намерената при мъже и при двата варианта на праг за висок риск: $NNS_{CACS \geq 400} = 6,1$ и $NNS_{CACS > 75\text{-тия перцентил}} = 4,4$. Определеният от нас $NNS_{CACS \geq 400} = 10,7$ за цялата изследвана група е подобен на намерения в MESA $NNS_{CACS \geq 300} = 7,9$ и от Budoff и сътр. $NNS_{CACS \geq 400} = 10,4$.

При наличие на АХ честотата на $CACS > 0$ е по-висока ($p = 0,09$), а $CACS > 100$ се установява при 24% от хипертониците и при нито един от тези без АХ ($p < 0,001$). Наличието на дислипидемия също се асоциира с по-висока честотата на $CACS > 0$ (62,5% vs 43,9%, $p < 0,05$). Потвърждава се зависимостта между наличието на КАК и основните РФ – АХ и дислипидемия (Budoff M и сътр., Vlaha MJ и сътр., La Monte MJ и сътр., Greenland P и сътр.). Според Heinz Nixdorf Recall Study е налице разлика от 17 години в „съдовата възраст“ между жени с нормално артериално налягане и такива с умерена АХ. При мъже тази разлика е по-малка поради въздействието на ТП, което като РФ е много по-често при мъже (Erbel R и сътр.). Наличието на метаболитен синдром (МС) като един по-комплексен РФ не е било обект на интерес в големите проучвания с изключение на РАСС Project (Taylor AJ и сътр.). Нашите резултати показват ясна тенденция за по-висока честота на $CACS > 0$ при наличие на МС (64,4% vs 51,6%, $p = 0,09$). Комбинирайки в едно няколко РФ (АХ, абдоминално

затлъстяване, нарушена въглехидратна и липидна обмяна) този по-комплексен РФ се явява предиктор за наличие на КАК. Не се установява корелация между стойностите на ИТМ и наличието на КАК (NS). Макар и несигнификантно, наличие на КАК се установява по-често при лицата със ЗД (66,7% vs 58,7%, NS). Данните от Heinz Nixdorf Recall Study показват разлика в „съдовата възраст“ от 13 години при жени и 4 години при мъже сравнявайки диабетици с недиабетици (Moebus S и сътр.).

Неочаквано, наличие на CACS>0 се установява значимо по-често при бившите пушачи в сравнение с настоящите (75,4% vs 54,2%, p<0,05), но и средната възраст на бившите пушачи е по-висока (59,1±6,3 г. vs 55,1±7,7 г., p=0,003). Честотата на CACS>0 при непушачите е подобна на тази при настоящите пушачи (53,2% vs 54,2%, NS), но средната възраст на непушачите също е значимо по-висока (62,2±7,7 г. vs 55,1±7,7 г., p<0,001) – фигура 3.

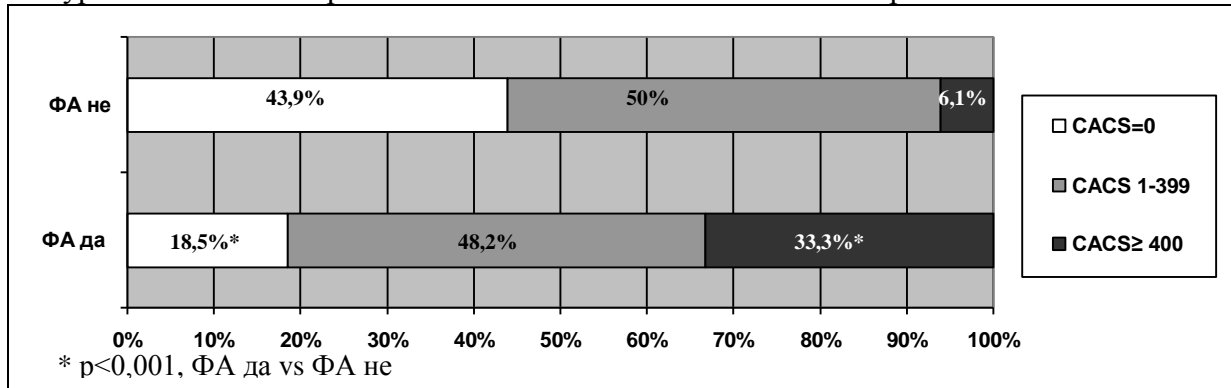
Фигура 3. CACS категории в зависимост от РФ тютюнопушене.



Тютюнопушенето е мощен предиктор за наличие на КАК според повечето автори (Arad Y и сътр., Budoff M и сътр., Vlaħa MJ и сътр.,). В тези студии този РФ е отчетен за наличен само ако пушачът е настоящ. Подобно на MESA ние отчитаме и действието на ТП в миналото за бившите пушачи (Detrano R и сътр). Оказва се, че вероятността за наличие на КАК е по-висока при бившите пушачи в сравнение с настоящите. Възможно обяснение следва да се търси в продължителността на въздействие на този РФ - средната възраст на бившите пушачи е значимо по-висока от тази на настоящите. Loeskel и сътр. установяват разлика от 10 години в „съдовата възраст“ при пушачи и непушачи когато се сравняват по степента на калцификация.

При наличие на ФА за ранна ИБС средната стойност на CACS (AU) е по-висока (391,89±120,23 vs 102,09±19,54, p=0,02), а честотата на CACS=0 значимо по-ниска (18,5% vs 43,9%, p<0,001) – фигура 4.

Фигура 4. CACS категории в зависимост от наличието на ФА за ранна ИБС.



При безсимптомни лица с ФА за ранна ИБС е определен $NNS_{CACS \geq 400} = 3$, докато за останалите, които нямат ФА, съответната стойност на този показател е $NNS_{CACS \geq 400} = 16,5$. Този РФ се асоциира с наличие на КАК в много проучвания (Budoff M и сътр., Vlaha MJ и сътр.). В проучването MESA е наблюдавана много ясна зависимост на $CACS > 0$ и $CACS > 75$ -тия перцентил за пол, раса и възраст от наличието на ФА за ранна ИБС. Тази взаимовръзка не зависи от останалите РФ и FRS. Предлага се включването на този РФ в съществуващите методи за глобална оценка на СС риск (Nasir K и сътр.). Изследванията в тази област, като например инкорпориране на ФА за ранна ИБС с CACS в прогностичен модел или доказване ползата от лечението със статин при лица с ФА за ранна ИБС и висок CACS, продължават (Scheuner MT и сътр., Mulders TA и сътр.).

Други неklasически РФ като психосоциални фактори (ниски доходи и ниско образователно ниво) също се асоциират с по-високи нива на CACS (Dragano N и сътр.). Не установяваме зависимост между степента на коронарна калцификация и демографския фактор местоживееене. Лицата, живеещи в малък град/село обичайно са с по-ниско образователно ниво, с по-ниски доходи и с по-лоша здравна култура. Това вероятно е причината за наблюдаваната от нас несигнификантна тенденция за по-висока средна стойност на CACS и по-висок относителен дял на $CACS \geq 400$ при лицата от по-малките населени места.

1.2. Корелация между стойностите на CACS и ангиографската находка. Предсказваща стойност на CACS за наличие на оИБС.

Най-често КАК се установява в територията на LAD - 53,7% от изследваните. Следват RCA - 34,7%, LXC - 24,8% и най-рядко е ангажирана LMA – при 12% от изследваните. В съответствие с честотата на ангажираност на коронарните артерии и средната стойност на CACS е най-висока за LAD и най-ниска за LMA. Нашите резултати са почти идентични с тези на Budoff и сътр. (n=25253) с изключение на ангажирането на LCX. В това проучване при 47% от изследваните е намерен КАК в територията на LCX, докато в нашето изследване само при

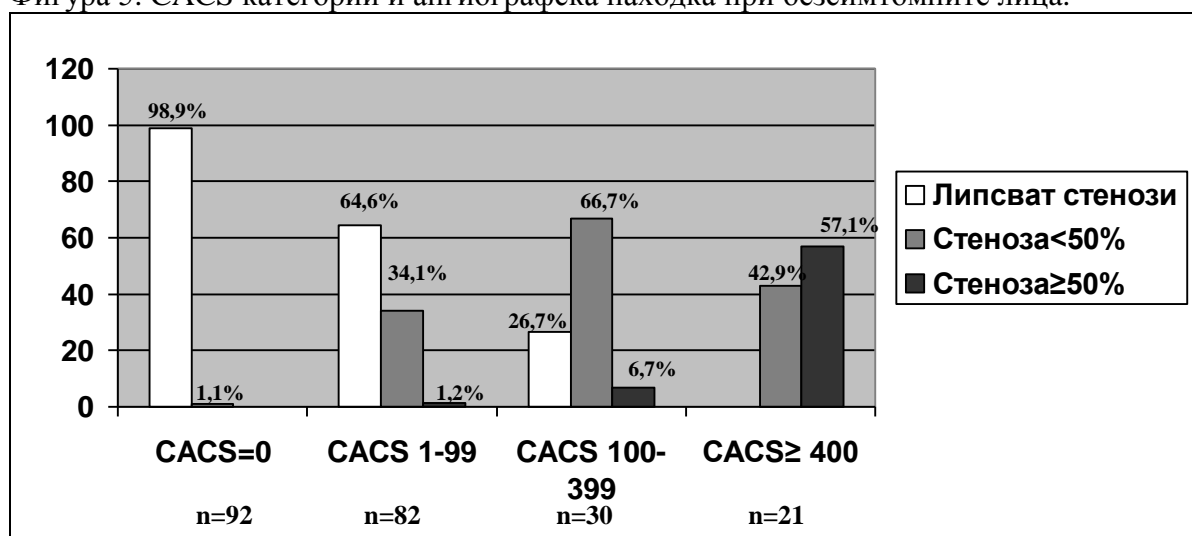
25%. Други автори също както нас установяват най-често ангажиране на LAD последвано от RCA и LCX (Hartiala O и сътр., Schmermund A и сътр.). Средната стойност на CACS в съответните CACS категории е представена в таблица 2.

Таблица 2. Средна стойност на CACS (AU) в отделните CACS категории.

CACS категории	n (%)	Средната стойност на CACS (AU)
CACS=0	92 (40,9%)	0
CACS 1-99	82 (36,5%)	35,1±25,6 (1 – 97,3)
CACS 100-399	30 (13,3%)	208,7±79,1 (102,7 – 373,2)
CACS≥ 400	21 (9,3%)	1030±605,4 (406 – 2589,4)

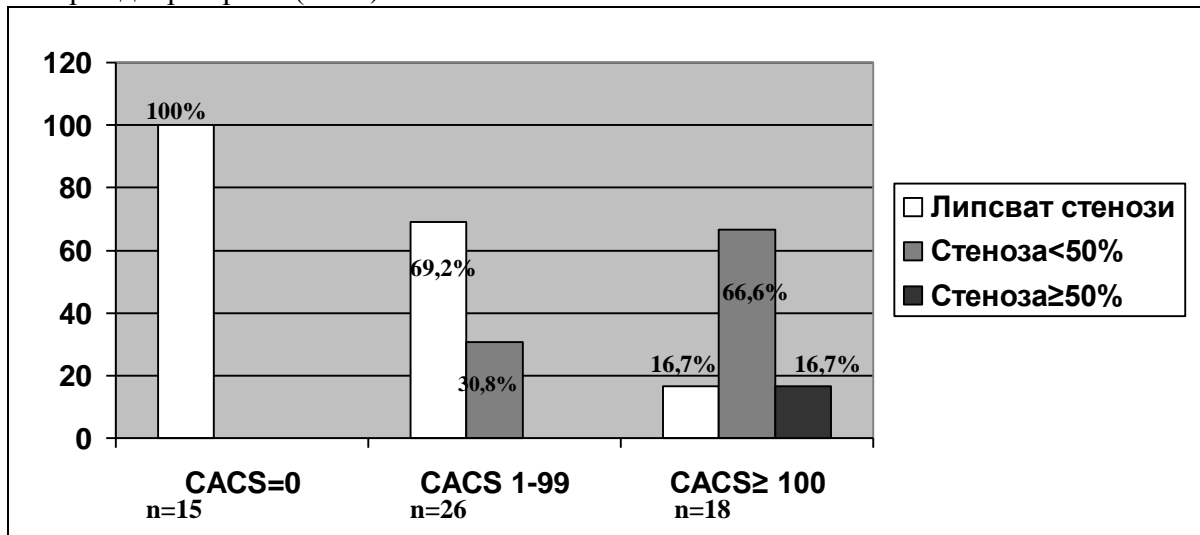
В проучванията изследващи предиктивната стойност на CACS при безсимптомни лица обичайно не е търсена корелация с ангиографската находка, тъй като след определяне на CACS не е провеждана КТКА или ИКА. Такава корелация е търсена основно при симптомни пациенти. Iwasaki K и сътр. (n=224) установяват при безсимптомни лица с CACS=0 честота на несигнификантни и сигнификантни стенози съответно 11,1% и 0,9%. При леко повишен CACS (1-100) съответната честота е 23,4% и 2,8%. В нашето проучване липсата на КАК (CACS=0) практически изключва наличието на коронарна болест. При леко повишен CACS (1-99 AU) в повечето случаи липсват стенози в коронарните артерии или те са несигнификантни (<50%). Съществува много малка вероятност (~1%) за наличие на значима стеноза ≥ 50%. При умерено висок CACS (100-399 AU) в повечето случаи е налице необструктивна коронарна болест. Макар и малка, но не и за пренебрегване е вероятността (~7%) да се намери значима стеноза. При висок CACS (≥ 400 AU) вероятността за наличие на стеноза ≥ 50% е над 50% - фигура 5.

Фигура 5. CACS категории и ангиографска находка при безсимптомните лица.

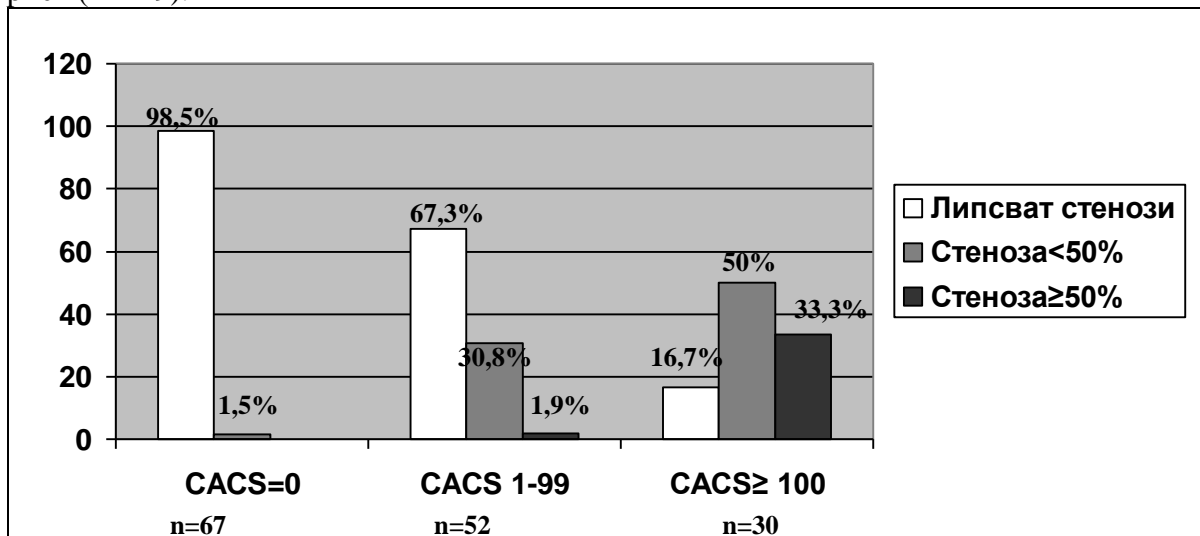


Зависимостта между CACS категориите и ангиографската находка по отделно при всяка една от двете основни рискови категории лица е представена във фигури 6 и 7.

Фигура 6. CACS категории и ангиографска находка (КТКА) при лица с нисък към интермедиерен риск (n=59).



Фигура 7. CACS категории и ангиографска находка (КТКА) при лица с интермедиерен риск (n=149).



При лицата с нисък към интермедиерен риск (FRS 6-9%) CACS=0 изключва наличието на коронарна болест. Невисока вероятност (~17%) за наличие на обструктивна коронарна болест има при CACS>100. Подобна е зависимостта и при категорията интермедиерен риск (FRS 10-20%), но тук макар и рядко (~2%) значима стеноза може да се установи и при леко повишен CACS (1-99 AU). При CACS>100 при всеки трети има вероятност за наличие на стеноза ≥ 50%.

В таблица 3 е представена находката от ЕКГ в покой и при натоварване. При 65 (28,9%) от изследваните лица е проведен ЕКГ стрестест. При 99 (44%) от изследваните има документирано пароксизмално ПМ в миналото.

Таблица 3. ЕКГ находка при изследваните лица.

	n (%)
ЕКГ в покой	
- норма	176 (78,2)
- ST-T промени	47 (20,9)
- ЛББ	2 (0,9)
Стрестест (n=65)	
- отрицателен	33 (50,8)
- неопределен	29 (44,6)
- положителен	3 (4,6)
Пароксизмално ПМ	99 (44)

Липсва разлика в честотата на $SACS > 0$ при изследваните лица с промени в ЕКГ (ST-T изменения/ЛББ) и тези с нормална ЕКГ (57,2% vs 59,7%, NS). В зависимост от ангиографската находка, за трите метода (SACS, ЕКГ в покой и ЕКГ стрестест) е определена позитивната предсказваща стойност (ППС), негативната предсказваща стойност (НПС), чувствителността и специфичността за доказване на оИБС – таблица 4.

Таблица 4. ППС, НПС, чувствителност и специфичност на ЕКГ в покой, ЕКГ стрестест и SACS при безсимптомни лица за доказване на обструктивна коронарна болест.

	ППС	НПС	Чувствителност	Специфичност
ЕКГ: ST-T промени или ЛББ	12%	94,8%	40%	79%
ЕКГ стрестест: положителен за исхемия	33%	93,5%	20%	96,6%
SACS: $SACS \geq 400$	57%	98,5%	80%	95,7%

Според препоръките на ACC/AHA от 2010 г. ЕКГ в покой е показана (клас Ib) при оценката на СС риск при безсимптомни лица с АХ или ЗД. ЕКГ стрестест също може да се обсъжда (клас Ib) при оценката на риска при безсимптомни (Greenland P и сътр.). Няма много проучвания изследващи предиктивната стойност на ЕКГ в покой и при натоварване при безсимптомни лица за доказване на оИБС.

При 22% от изследваните ЕКГ в покой е показвала ST-T промени или ЛББ. Вероятно при част от участниците решението за насочване за КТ изследване на коронарните артерии е било в голяма степен повлияно и от наличието на отклонения в ЕКГ. При почти 5% от тези с проведен стрестест той е бил преценен като положителен. При използване на $SACS \geq 400$ като критерий за положителен тест се установява, че SACS е със задоволителна ППС (57%) и много добра НПС (98,5%). Чувствителността на метода е добра (80%), а специфичността му (95,7%) е подобна на ЕКГ стрестеста (96,6%). Докато НПС и за двата ЕКГ метода е над 90%, то ППС и чувствителността им е значително по-ниска от тази на SACS теста.

Едно подпроучване на MESA установява, че няма корелация между наличието на ЕКГ изменения (вкл. патологичен Q и ритъмни нарушения) и наличието на субклинична атеросклероза измерена чрез определяне на CACS (Lloyd-Jones DM и сътр.). Една малка холандска студия (n=153) изследва предиктивната стойност на CACS в сравнение с ЕКГ стрестест при безсимптомни лица, които са имали ST-T изменения в ЕКГ в покой. При наличие на положителен ЕКГ стрестест или $CACS \geq 10$ е проведена ИКА. Анализът на ROC-кривата показва, че CACS превъзхожда ЕКГ стрестеста (Geluk CA и сътр.). Diederichsen и сътр. при многофакторен регресионен анализ не намират зависимост между наличието на ЕКГ промени и наличието на КАК и стойностите на CACS.

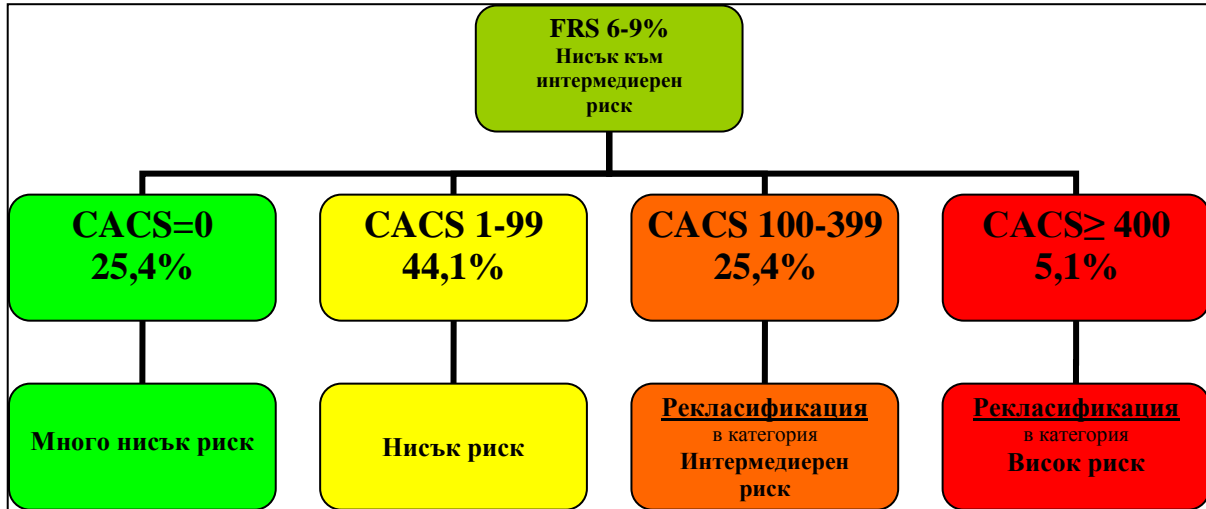
Намереното от нас превъзходство на CACS в сравнение с ЕКГ в покой и при натоварване за предсказване наличието на оИБС има и практическо значение. В България двата ЕКГ метода са лесно приложими, достъпни и с невисока цена. Нерядко при безсимптомни лица с ST-T промени или ляв бедрен блок се назначава ЕКГ стрестест или директно коронарна ангиография. Ограничение на стрестеста е ниската му диагностична стойност при много пациенти - жени, лица с обезитет или ставни заболявания. Определянето на CACS в тези случаи би бил много добър филтър преди провеждането на други образни изследвания. Установяването на $CACS \geq 400$ прави възможно наличието на оИБС. Едва тогава, особено ако се касае за диабетик, може да се обмисли провеждане на МПС. След доказване на индуцируема миокардна исхемия с МПС може да се обсъжда ИКА (Perrone-Filardi P и сътр.). Не бива да се забравя също, че няма доказателства за подобряване качеството на живот при безсимптомни лица след коронарна реваскуларизация. Дори пациенти със стабилна АП, лекувани само с оптимална консервативна терапия, имат същата прогноза както реваскуларизираните (Boden WE и сътр.). Изследването на CACS при безсимптомни лица е метод за доказване на субклинична атеросклероза и прогностичен маркер, а не метод доказващ оИБС. На този етап не се препоръчва определянето на CACS при безсимптомни лица с цел установяване наличието на обструктивна коронарна болест с оглед последваща реваскуларизация (Budoff MJ и сътр.).

1.3. Рекласификация на изследваните лица по отношение на СС риск след определяне на CACS

Според стойностите на CACS е извършена рекласификация на изследваните лица в други рискови категории съгласно настоящите препоръки на съответните работни групи към Европейското кардиологично дружество и ACC/AHA. От лицата с нисък към интермедиерен риск (FRS 6-9%) 30,5% се рекласифицират в по-висока рискова категория. В категорията с интермедиерен риск се

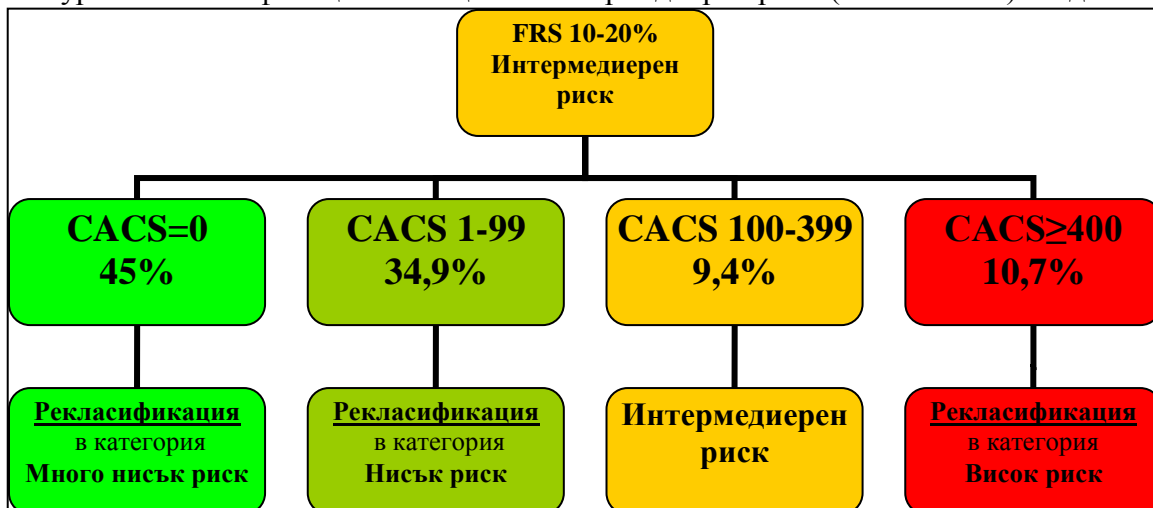
реклафицират съответно 25,4%, а в тази с висок риск 5,1% - фигура 8. За лицата с нисък към интермедиерен риск е определен $NNS_{CACS \geq 100} = 3,3$.

Фигура 8. Рекласификация на лицата с нисък към интермедиерен риск (FRS 6-9%) след CACS.



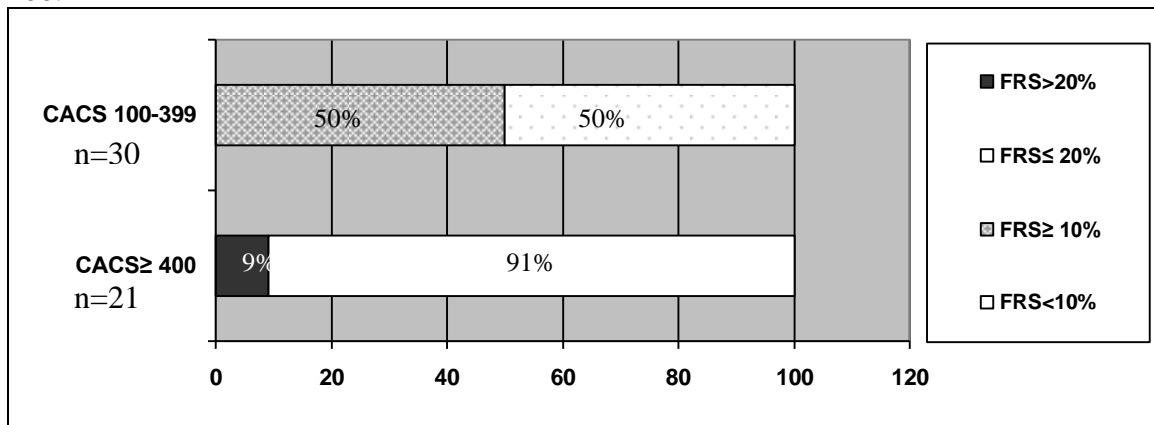
Изследването на CACS рекласифицира 90,6% от безсимтомните лица с интермедиерен риск (FRS 10-20%) в други рискови категории. Рекласификацията е от особено значение за лицата с CACS=0 (45%), което означава изключително добра прогноза в средносрочен план и липса на показания за други диагностични тестове. Всеки десети изследван (10,7%) с интермедиерен риск се рекласифицира в категорията висок риск – фигура 9. За лицата с интермедиерен риск е определен $NNS_{CACS \geq 400} = 9,3$.

Фигура 9. Рекласификация на лицата с интермедиерен риск (FRS 10-20%) след CACS.



В цялата изследвана група, по-малко от 10% от лицата с $CACS \geq 400$ ($n=21$) са имали претест показания ($FRS > 20\%$) за агресивно медикаментозно лечение. От лицата с $CACS 100-399$ ($n=30$) всеки втори е попадал в категорията нисък риск ($FRS < 10\%$) преди теста – фигура 10.

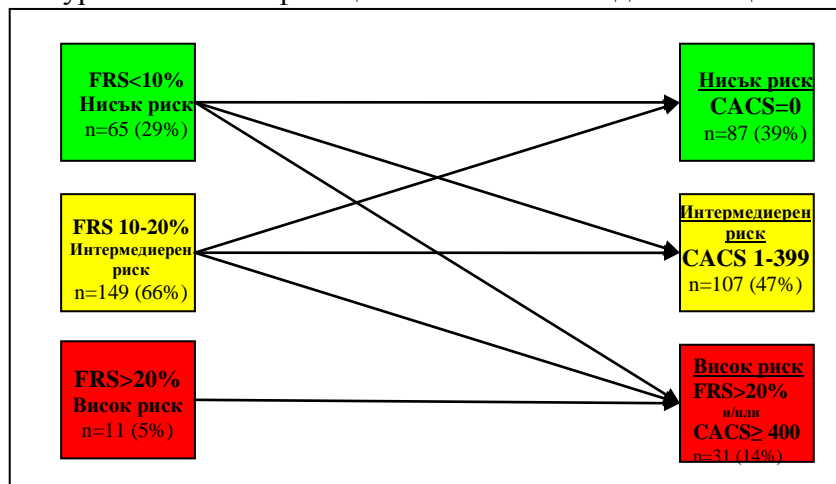
Фигура 10. Претест риск за изява на ИБС (FRS) в категориите CACS 100-399 и CACS \geq 400.



Екстремно висок CACS > 1000 е установен при 10 изследвани (4,4%), като нито един от тях не е бил класифициран като високорисков (FRS > 20%) преди изследването (седем са с FRS 10-20% и трима с FRS < 10%).

Направена е рекласификация на всички изследвани лица (n=225), включително на тези с много нисък риск (n=6 с FRS < 6%) и с висок риск (FRS > 20%) с оглед претест и посттест индикациите за превантивно медикаментозно лечение. Приемаме, че лицата с висок риск (FRS > 20%) независимо от стойностите на CACS остават в същата категория. Приемаме също, че наличието само на CACS = 0 означава оставане в категорията нисък риск - фигура 11.

Фигура 11. Рекласификация на всички изследвани лица.



Превъзходството на CACS като мощен предиктор за повишен СС риск над други образни и биомаркери дава основание КАК скринингът да бъде най-предпочитания метод за рекласификация при лица с интермедиерен риск (Hecht HS). Няколко големи студии са изследвали коректността на направената рекласификация – т.нар. нетна рекласификация (процентът рекласифицирани лица, при които рекласификацията коректно е оценила

СС риск базирайки се на регистрираните събития при проследяването). Фокусът в тези студии е бил насочен основно към лицата с интермедиерен риск. Повече от половината от тях (в Heinz Nixdorf Recall Study дори 73%) се рекласифицират в други рискови категории. Рекласификацията е двупосочна – повечето рекласифицирани преминават в категорията нисък риск, а останалите във високорисковата (Erbel R и сътр., Elias-Smale SE и сътр., Polonsky TS и сътр.). Постигнатото с CACS подобрене в нетната рекласификация е значимо по-голямо от това направено с hsCRP в Heinz Nixdorf Recall Study или с определянето на каротидния артериален калций в Rotterdam Study (Moehlenkamp S и сътр., Elias-Smale SE и сътр.).

В нашето изследване от лицата с интермедиерен риск само 9,4% остават в същата категория след CACS. Всеки десети (10,7%) се рекласифицира в категорията висок риск. Ако все пак приемем, че рекласификация в посока нисък риск ще се направи само за тези с CACS=0 (45%), то отново се касае за един значителен дял от изследваните. В проучването MESA при лицата с интермедиерен риск рекласифицирани нагоре са 16%, а надолу 39% (Polonsky TS и сътр.). Най-близки до нашите резултати са тези от Heinz Nixdorf Recall Study, където 63% от лицата с интермедиерен риск се рекласифицират в категорията нисък риск, а други 14% във високорисковата (Erbel R и сътр.). В MESA е определен е $NNS_{CACS \geq 300}$ 6,4 и 4,2 съответно за FRS 10-15% и FRS 15-20% (Okwuosa TM и сътр.). В нашето изследване за лицата с FRS 10-20% е намерен $NNS_{CACS \geq 400} = 9,3$, като използваме $CACS \geq 400$ като по-общоприет праг за висок риск. Ограничение на нашето проучване е, че се определя само честотата на рекласификация. Малкият брой участници в отделните рискови категории и липсата на няколкогодишно проследяване не позволяват определяне показателя подобрене на нетната рекласификация.

И докато въпросът за мястото на CACS при рекласификацията на лицата с интермедиерен риск изглежда по-скоро решен, то все още не всички приемат за показано определянето му при лица с нисък риск ($FRS < 10\%$). Според препоръките на ACC/AHA и на работната група към Европейското кардиологично дружество от 2011 г., показани за определяне на CACS са безсимптомни лица с интермедиерен риск (Perrone-Filardi P и сътр., Budoff MJ и сътр.). През последното десетилетие се обособи категорията нисък към интермедиерен риск (FRS 6-9%) и тя попадна в интереса на много студии. В резултат на това, според препоръките на ACC/AHA г. за оценка на СС риск при безсимптомни от 2010 г., определянето на CACS е показано при лица от тази рискова категория с клас на препоръка IIb (Greenland P и сътр.).

В нашето изследване се оказва, че при лицата с нисък към интермедиерен риск е налице по-често $CACS > 0$ в сравнение с тези с интермедиерен риск. Установяването на $CACS > 100$ при лице с FRS 6-9% задължително изисква рекласификация в по-висока рискова категория. Лицата с $CACS \geq 400$

(5,1%) „прескачат“ категорията интермедиерен риск и се определят като високорискови. По отношение честотата на $CACS \geq 400$ при нискорисковите лица нашите резултати са сходни с тези на Lakoski и сътр. (4%) и Nasir и сътр. (6%). Greenland и сътр. съобщават дори за честота 19% на $CACS > 300$ при лица с нисък риск.

В проучването Heinz Nixdorf Recall Study е направена рекласификация на лицата с интермедиерен риск, но са дефинирани два варианта според FRS – класическата категория с 10-годишен риск 10-20% и по-широка група с 10-годишен риск 6-20% (включена е и категорията нисък към интермедиерен риск). Независимо от дефинирания вариант за интермедиерен риск е налице значително подобрене в нетната рекласификация (Erbel R и сътр.). Подобни са и резултатите от MESA, където е намерено, че при лица с FRS 5,1-20% CACS успешно предсказва риска (Okwuosa TM и сътр.). Друг анализ от MESA установява, че 90% от жените в проучването (изключени са тези със ЗД) се класифицират като нискорискови според FRS. Наличието на дори леко повишен CACS (1-99 AU) при тези „нискорискови“ жени се асоциира с два пъти по-висок риск за СС събития (Lakoski SG и сътр.). Nazir и сътр. проследяват кохорта от над 44000 безсимптомни лица в продължение на 5,6 г. като почти всеки втори (43%) не е имал нито 1 класически РФ. От голямата група участници без нито 1 РФ при всеки втори (48%) е установено наличие на КАК, т.е. субклинична атеросклероза. При 6% е намерен много висок $CACS \geq 400$. Очаквано лицата с $CACS \geq 400$ и наличие на 3 и повече РФ са имали най-висок леталитет при проследяването. Впечатляващото обаче е, че участниците без РФ и $CACS \geq 400$ са имали многократно по-висока смъртност в сравнение с лицата с ≥ 3 РФ, но без КАК.

Възниква логичният въпрос: има ли смисъл да се провежда CACS скрининг при лица с нисък риск? За разлика от категорията интермедиерен риск (висок процент на двупосочна рекласификация) при тези с нисък риск се рекласифицират около 15% (в нашето проучване 30,5%). Възможен отговор е: готов ли е лекуващия лекар да приеме 15% вероятност да подценява риска на своя пациент или би предпочел да персонализира лечението си с минимални разходи и количество йонизираща радиация (Hecht HS). Според Harvey Hecht (2012 г.) дори лицата с висок риск ($FRS > 20\%$) би следвало да бъдат скринирани за КАК, защото всеки трети би могъл да бъде рекласифициран в категория с по-нисък риск.

Все пак, според настоящите препоръки при безсимптомни лица с липса на РФ или само с 1 РФ изследване на CACS не се препоръчва. Студията на Nazir и сътр. (2012) е най-голямото проучване, което със своите резултати и изводи отваря нови перспективи пред изследователите в тази област. Преди да се стигне до промяна на сега действащите препоръки са необходими още студии за тестване на хипотезата, че CACS скринингът е

оправдан и икономически рентабилен при много по-разнообразна като рисков профил популация – от лица без РФ до пациенти с множество РФ. Практическата полза от направената рекласификация е ясна – индивидуален подход при лечението според определения риск. Резултатите от нашето изследване показват, че само 10% от изследваните лица с $CACS \geq 400$ са имали претест показания (висок риск с $FRS > 20\%$) за агресивно медикаментозно лечение. От участниците с $CACS$ 100-399 (интермедиерен риск) всеки втори преди теста е класифициран като нискорисков, което ги определя като непоказани за лечение със статин. Chironi и сътр. оценяват показанията за лечение със статин според FRS и след определяне на $CACS$. След съответна двупосочна рекласификация се оказва, че броят на пациентите показани за лечение със статин според FRS не се е променил след $CACS$, но всеки пациент е намерил своето коректно място отговарящо на индикациите. Намаляла е групата на лицата с интермедиерен риск поради по-значителната рекласификация в посока надолу в тази категория. Нашите резултати също показват, че намалява относителният дял на лицата с интермедиерен риск за сметка на нарастването на другите две категории на риска, които са с по-ясни индикации по отношение на превантивното медикаментозно лечение. Рекласифицираните в нискорисковата категория ($CACS=0$) нямат показания за лечение със статин и аспирин. Почти трикратно е нарастнал относителният дял на високорисковите пациенти ($FRS > 20\%$ и/или $CACS \geq 400$), които са показани за агресивна медикаментозна корекция на РФ. В подкрепа на горното идват и резултатите на Vlaha и сътр. от 2011 г., които установяват, че почти половината от пациентите отговарящи на критериите на проучването JUPITER за лечение със статин нямат КАК. При проследяване се регистрира изключително ниска честота на събития при тези лица. Оказва се, че при тази група с $CACS=0$ е необходимо да бъдат лекувани със статин за 5 г. 549 лица за да се предотврати едно събитие. В същото време при наличие на КАК ($CACS > 0$) е достатъчно да бъдат третирани само 42 пациенти за да не се допусне едно СС събитие. На тези лица с много нисък риск може да се спести една безсмислена медикаментозна терапия за сметка на идентифицираните високорискови пациенти.

В САЩ, базирайки се на проучването JUPITER бе разрешено прилагането на розувастатин за превенция на миокардния инфаркт и мозъчния инсулт при лица с нормални нива на холестерола, но с високи стойности на hsCRP (Zannad F и сътр.). Използването само на този биомаркер означава третиране на огромен брой пациенти със статин при сравнително малка очаквана полза (Vlaha MJ и сътр.). В България лечението със статини се реимбурсира само при доказана коронарна болест, след преживян мозъчен инсулт или при наличие на ЗД. С определянето на $CACS$ при поне една част от огромния брой лица с повишен СС риск (≥ 1 РФ), но без известна

коронарна болест, може да се постигне коректна оценка на риска и точно определяне на индикациите за медикаментозно лечение.

1.4. CACS при оценката на СС риск при млади и възрастни безсимптомни лица без известна коронарна болест

Направен е допълнителен анализ на две подгрупи от изследваната популация:

1. Млади безсимптомни лица (мъже < 45 г. и жени < 55 г.) – група А (n=31).

2. Възрастни безсимптомни лица ≥ 70 г. от двата пола. – група Б (n=16).
Група А се състои от 31 лица на ср. възраст $48,8 \pm 5,3$ (38-54) г, от които мъжете са 7 (23%) на ср. възраст $41,4 \pm 2,8$ (38-44) г., а жените 24 (77%) на ср. възраст $51 \pm 3,6$ (43-54) г. За жените бе определен по-висок праг на възрастта, поради добре известния факт, че развитието на коронарната атеросклероза започва около 10 г. по-късно при женския пол. Подобен подход е използван и в проучването на Nasir и сътр., където като млади лица се определят мъжете < 55 г. и жените < 65 г.. Рисковата характеристика на изследваните от група А е сравнена с характеристиката на цялата изследвана популация безсимптомни лица - таблица 5.

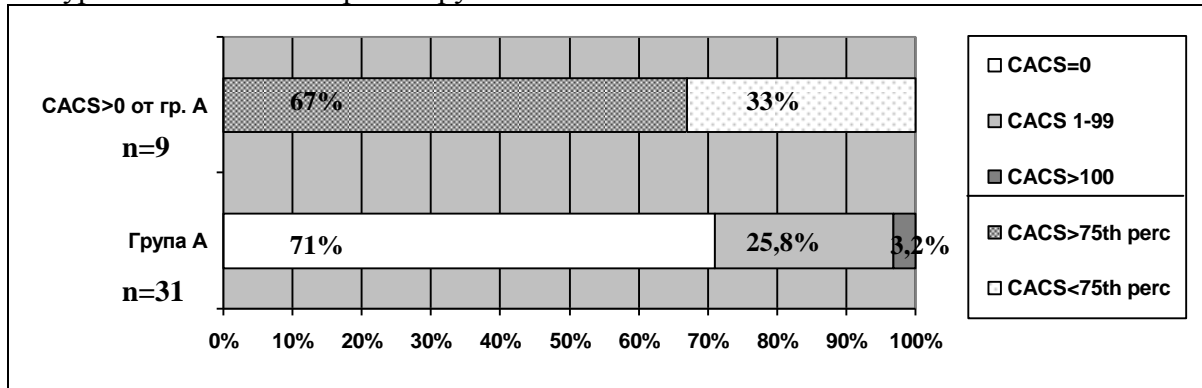
Таблица 5. Рискова характеристика на група А.

	Група А n=31	Всички Скринирани n=225	P
Артериална хипертония, %	90,3%	94,7%	NS
Тютюнопушене (настоящ/бивш пушач), %	54,9%	51,5%	NS
Дислипидемия, %	80,6%	81,8%	NS
Захарен диабет тип 2/НВХТ, %	48,4%	33,3%	NS
Метаболитен синдром, %	71%	58,7%	NS
Фамилна анамнеза за ранна ИБС, %	16,1%	12%	NS
10-годишен риск за ИБС (FRS), %			
- нисък риск (<10%)	42%	28,9%	NS
- интермедиерен риск (10-20%)	51,6%	66,2%	NS
- висок риск (>20%)	6,4%	4,9%	NS

Макар и млада на възраст и предимно състояща се от жени, изследваната от нас група не е нискорискова по отношение на класическите РФ. Въпреки това, поради доминацията на факторите възраст и женски пол над 40% от младите лица се класифицират в категорията нисък риск (FRS < 10%).

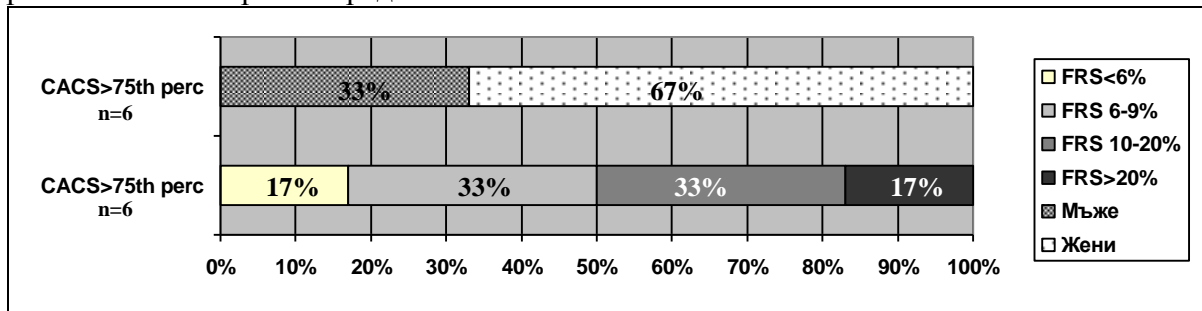
Очаквано честотата на CACS=0 в група А е висока (71%) и е подобна на намерената от други автори при подобна по възраст популация (Tota-Maharaj R и сътр., Nasir K и сътр., Taylor AJ и сътр.). При млади лица обаче е възможно дори ниски абсолютни стойности на CACS да бъдат над 75-тия перцентил за съответната възраст и пол. При две трети от лицата с CACS > 0, се касае за стойност над 75-тия перцентил - фигура 12.

Фигура 12. CACS категории в група А.



Половината от лицата с CACS>75-тия перцентил за възраст и пол се класифицират според FRS в категорията нисък риск (FRS<10%). Две трети от лицата с CACS>75-тия перцентил са от женски пол – фигура 13.

Фигура 13. Разпределение на лицата с CACS>75-тия перцентил за възраст и пол в рисковите категории според FRS.



За група А е определен $NNS_{CACS>75\text{-тия перцентил}}=5,2$ (за жени $NNS_{CACS>75\text{-тия перцентил}}=6$, а за мъже $NNS_{CACS>75\text{-тия перцентил}}=3,5$). При наличие на фамилна анамнеза за ранна ИБС стойността на този показател е само: $NNS_{CACS>75\text{-тия перцентил}}=2,5$.

Предиктивната стойност на CACS при млади и по-възрастни е малко изследвана. Използваните рискови модели (FRS, SCORE) имат едно сериозно ограничение – доминация на факторите възраст и пол, като по този начин се маргинализират други РФ, които са с потенциал за корекция (Schlendorf КН и сътр.). Все още има несигурност относно прилагането на CACS теста при млади лица, които обичайно се класифицират в пониските категории на риска (Tota-Maharaj R и сътр.).

Проучване при млади финландци на възраст 40-46 г. установява честота на CACS>0 19,2% (27,9% при мъже и 12,2% при жени). Предиктори за наличие на КАК в тази възраст са наличието на повишено систолно артериално налягане и стойностите на LDL-холестерола по време на юношеството, което потвърждава тезата, че ранната експозиция на класическите РФ води до акцелерация на атеросклеротичния процес в по-ранна възраст (Hartiala O и сътр.). Най-голямото проучване изследващо

предиктивната стойност на CACS при млади лица <45 г. (n=8143) и възрастни ≥ 75 г. (n=1663) включва общо над 44000 безсимптомни лица. След 5,6 г. проследяване е намерено, че общата смъртност нараства при всички възрастови категории заедно с увеличаване стойностите на CACS. В подгрупата млади лица <45 г. нарастването на CACS се асоциира с 2-34 пъти (за различните CACS категории) по-висок риск за смърт в сравнение с CACS=0. Само при 0,9% от младите <45 г. е намерен CACS ≥ 400 , но при тях са регистрирани 17% от всички събития при проследяването (Tota-Maharaj R и сътр.).

Болшинството от изследваните от нас лица с наличие на КАК попадат в категорията CACS 1-99, но дори и тези ниски стойности на CACS при млади лица са предиктор за двойно по-висок риск в сравнение с лицата с CACS=0 (Tota-Maharaj R и сътр.). Проучването MESA изследва предиктивната стойност на CACS в двата варианта: като перцентили за съответната възраст, пол и раса и като CACS категории. И двата модела имат висока предсказваща стойност с известно превъзходство на втория модел (Budoff MJ и сътр.). Raggi P и сътр. и Kondos GT и сътр. също доказват, че CACS ≥ 400 и CACS >75-тия перцентил за възраст и пол се асоциират с висок риск за изява на ИБС. Според NCEP/ATP установяването на CACS >75-тия перцентил за възраст и пол при лица с интермедиерен риск е показание за по-интензивно медикаментозно лечение. Използвайки варианта за рекласификация с CACS >75-тия перцентил в нашето проучване, се оказва, че две трети от тези с наличие на КАК се рекласифицират в категорията висок риск. Още по-важно е, че половината от тези високорискови млади хора преди CACS теста са били стратифицирани в категорията нисък риск (FRS <10%). Използването на критерий за рекласификация CACS >75-тия перцентил вместо CACS ≥ 400 при по-млади лица определя сравнително ниски стойности на показателя NNS в нашето проучване. За да се идентифицира един високорисков пациент с CACS >75-тия перцентил е необходимо да се скринират петима, а ако е налице ФА за ранна ИБС стойността на този показател е още по-ниска. Намерените стойности на NNS са сходни с тези в голямото проучване на Tota-Maharaj и сътр.. Идентификацията на лицата с висок СС риск позволява още в млада възраст да се инициира превантивна медикаментозна терапия. Nasir и сътр. установяват, че 78% от лицата (ср. възраст 53 г.) с CACS >75-тия перцентил не се класифицират като високорискови по критериите на NCEP и съответно не биха били показани за медикаментозно лечение. Това подценяване на риска е било по-изразено при женския пол. За илюстрация на горното ще дадем два примера от нашето изследване:

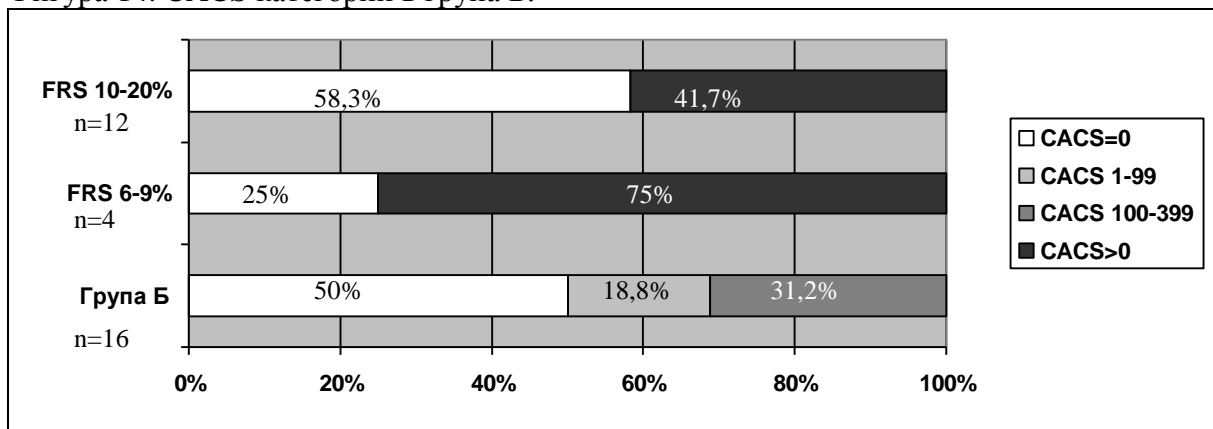
1. Жена на 46 г. с лекувана АХ, пушачка, с LDL-холестерол 3,46 mmol/l и HDL-холестерол 1,28 mmol/l. FRS 6-9%. CACS=22,9 AU (>75-тия

персентил) – рекласификация в категория висок риск. След изследването е назначено лечение със статин.

- Жена на 44 г. с лекувана АХ, с LDL-холестерол 3,11 mmol/l и HDL-холестерол 0,92 mmol/l. Налице е ФА за ранна ИБС. FRS<6%. CACS=494,3 AU (КТКА: стеноза<50%) - рекласификация в категория висок риск. Назначено е лечение с аспирин и статин.

Група Б се състои от 16 лица на ср. възраст 72,6±7,7 (70-74) г, от които мъжете са 3 (19%) на ср. възраст 72,7±1,5 (71-74) г., а жените 13 (81%) на ср. възраст 72,6±1,6 (70-74) г. Рисковата характеристика на изследваните от група Б е подобна на тази на цялата изследвана популация безсимптомни лица с изключение на ТП. Бивши или настоящи пушачи са само 12,5% от група Б, а за цялата група техният дял достига 51,5% (p<0,001). Макар и несигнификантно по-рядко се наблюдава и ФА за ранна ИБС. Нито едно от лицата в група Б не попада във високорисковата категория според FRS. Неочаквано честотата на CACS=0 сред възрастните пациенти е висока (50%), а CACS≥ 400 не е намерен при нито един от изследваните. Особено висок е дялът на лицата с CACS=0 в категорията интермедиерен риск, които се рекласифицират като нискорискови – фигура 14.

Фигура 14. CACS категории в група Б.



Не е напълно ясно мястото на CACS в предикцията на риска при възрастните лица >70 (75) г. (Kronmal RA и сътр., Tota-Maharaj и сътр.). Много от проучванията не са включвали възрастни лица или те са били малко (Raggi P и сътр.). Tota-Maharaj и сътр. доказват, че CACS е предиктор за летален изход и при лица >75г. по същия начин както и при другите възрастови категории. Градиентът на нарастване на риска е по-малък при възрастните в сравнение с лицата <45 г.: при CACS≥ 400 рискът нараства 32 пъти спрямо CACS=0 за лицата <45 г., докато в категорията >75 г. нарастването на риска е 16 пъти. За едни и същи високи стойности на CACS рискът е относително по-нисък за по-възрастните. Според Elias-Smale SE и сътр. и Newman AB и сътр. CACS успешно рекласифицира

възрастните лица с интермедиерен риск. Изследваната от нас група е много малка и преобладават жените, което е ограничение на проучването. Рисковата характеристика е относително по-добра в сравнение с тази на цялата популация безсимптомни лица. Това вероятно обяснява твърде високия дял на лицата с CACS=0. За сравнение честотата на CACS=0 при лица ≥ 75 г. е 16% в проучването на Tota-Maharaj и сътр., а на CACS<10 е 25% при лицата на възраст 70-79 г. в студията на Raggi и сътр..

Особена стойност при възрастните лица има установяването липсата на КАК. Лицата с CACS=0 на възраст >75 г. имат същата прогноза в средносрочен план както изследваните с CACS=0 на възраст <45 г. и могат да се рекласифицират в по-нискорискова категория без нужда от допълнителни диагностични тестове (Tota-Maharaj и сътр.). В икономически развитите страни възрастните хора са най-бързо растящия сегмент на популацията. Това е свързано с огромни разходи за лечение и здравни грижи. Използването на скрининг тестове като CACS би позволило спестяване на излишни разходи за диагностика и лечение и пренасочване на финансовия ресурс към наистина нуждаещите се (Raggi P и сътр.).

През последните години се налага концепцията за т.нар. „артериална възраст“, която е функция на CACS, вместо „биологична възраст“ (Tota-Maharaj R и сътр.). Преди повече от 10 г. Grundy SM предположи, че в бъдеще CACS ще замени възрастта като РФ във Framingham Risk Score. Установяването на CACS=0 при възрастните означава много добра прогноза, докато наличието на КАК при млади лица е мощен предиктор за бъдещи събития и изисква агресивна корекция на РФ.

1.5. CACS при лица със захарен диабет

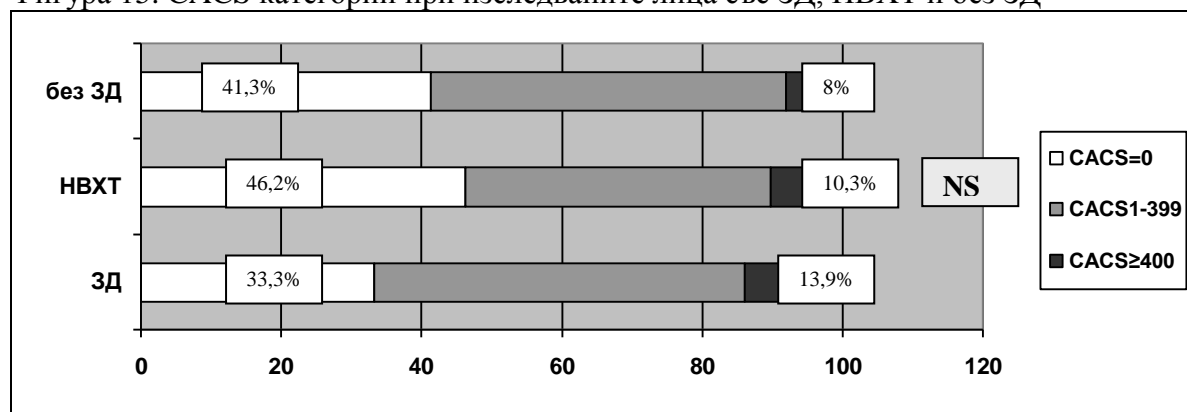
От изследваната група безсимптомни лица със ЗД тип 2 са 36 (16%) на средна възраст $59,8 \pm 7,3$ (46-71)г., а с НВХТ са 39 (17,3%) на средна възраст $57,8 \pm 8,2$ (38-74) г. (NS). Останалите 150 (66,7%) безсимптомни лица на средна възраст $59,9 \pm 7,6$ (38-74) г. (NS) нямат нарушена въглехидратна обмяна - табл. 6.

Таблица 6. Характеристика на лицата със ЗД и без ЗД.

	Със ЗД n=36	Без ЗД n=150	P
Пол, м/ж	44,5%/55,6%	51,3%/48,7%	NS
Рискови фактори, %			
- Тютюнопушене(да/бивш пушач)	50	51,4	NS
- АХ	91,7	94,7	NS
- Дислипидемия	83,3	80	NS
- Фамилна анамнеза за ранна ИБС	13,9	12	NS
Медикаментозно лечение, %			
- тромبوцитен антиагрегант	30,6	26	NS
- статин/фибрат	25	15,3	NS

Макар и несигнификантно липса на КАК се установява по-рядко при лицата със ЗД - фигура 15. Липсва значима разлика в давността на ЗД между лицата с CACS=0 и тези с наличие на КАК. Подобно на Schurgin S и сътр. и Hoff JA и сътр., при лицата със ЗД установяваме по-често CACS \geq 400. За диабетици е определен NNS_{CACS \geq 400}=7,2, а за недиабетици съответно NNS_{CACS \geq 400}=12,5.

Фигура 15. CACS категории при изследваните лица със ЗД, НВХТ и без ЗД



За подобна честота на CACS=0 при диабетици съобщават и Raggi и сътр. (30%), а в проучването PREDICT честотата на много ниския CACS \leq 10 е била 23% (Elkeles RS и сътр.). Сравнението на болните със ЗД и липса на КАК с лицата без ЗД и CACS=0 не намира значими разлики – таблица 7.

Таблица 7. Характеристика на лицата със и без ЗД с CACS=0.

	ЗД CACS=0 n=12	Без ЗД CACS=0 n=62	P
Пол, м/ж	25%/75%	30,6%/69,4%	NS
Ср. възраст, г.	55,9 \pm 7,9(46-71)	59,7 \pm 8,1(38-74)	NS
Рискови фактори, %			
- Тютюнопушене(да/бивш пушач)	33,3	41,9	NS
- АХ	75	95,2	NS
- Дислипидемия	83,3	72,6	NS
- Фамилна анамнеза за ранна ИБС	8,3	4,8	NS
Медикаментозно лечение, %			
- тромبوцитен антиагрегант	41,7	22,6	NS
- статин/фибрат	25	9,7	NS

Дискусията относно смисъла на допълнителния скрининг и оценка на СС риск при диабетици продължава. Причината е в нарастващия брой публикации, които установяват, че с приложението на „класическите” рискови модели (FRS, UKPDS) се надценява кардиоваскуларния риск при диабетици (Van der Heijden AAWA и сътр., Kengne AP и сътр.). Новите биомаркери и образни маркери са потенциални кандидати за допълнителна стратификация на риска при диабетици. Ролята на CACS при оценката на СС риск при диабетици е изследвана от различни автори. Пациентите от The Diabetes Heart Study с нисък CACS 0-9 са с нисък риск (0,9% годишна

смъртност), докато тези с $CACS \geq 1000$ са с три пъти по-висок риск (2,7% годишна смъртност) (Agarwal S и сътр.). Според проучването MESA добавянето на CACS към класическите РФ подобрява предикцията на риска в по-голяма степен от IMT. Диабетиците с $CACS=0$ са с нисък СС риск (Malik S и сътр.).

В изследваната от нас малка група болни със ЗД тип 2 при всеки трети е намерен $CACS=0$. С изключение на ЗД тези пациенти не се различават по своята демографска и клинична характеристика от лицата без ЗД с $CACS=0$. Интересът към тази немалка подгрупа диабетици (всеки трети или четвърти пациент) с $CACS=0$ е голям, защото са налице сериозни доказателства, че прогнозата при тези болни поне в средносрочен план е сравнима с тази при недиабетици с $CACS=0$ (Raggi P и сътр., Shenmesh J и сътр.). Идентификацията на подобен пациент го рекласифицира в категорията с нисък риск и поставя въпроси относно превантивната медикаментозна терапия. Според някои автори, при тези нискорискови пациенти може да се постави акцент върху немедикаментозната корекция на РФ особено в случаите когато лечение със статин все още не се провежда. Липсва и необходимост от други образни изследвания (Elkeles RS и сътр., Budoff MJ). От особено значение е установяването на $CACS=0$ при диабетици с оглед индикациите за лечение с тромбоцитен антиагрегант. Последните препоръки на Европейското кардиологично дружество от 2012 г. са категорични, че при лица със ЗД без наличие на атеросклеротична болест няма индикации за лечение с антиагрегант (Perk J и сътр.). Няма убедителни доказателства за благоприятен ефект от приема на аспирин за първична профилактика за сметка на повишен риск от хеморагични усложнения (Hansson L и сътр., De Berardis G и сътр.). В изследваната от нас група, почти половината от болните със ЗД и $CACS=0$ са провеждали лечение с аспирин преди CACS теста. Установяването на липса на КАК прави възможно спирането на медикамента в 80% от тези случаи. Съвсем в друга посока е насочено поведението при безсимптомните диабетици с $CACS \geq 400$. Тези пациенти са с много висок риск и вероятно се нуждаят не само от агресивно медикаментозно лечение (Becker A и сътр., Silverman MG и сътр.). В изследваната от нас група 14% от диабетиците са с $CACS \geq 400$. Веднага след проведеното КТ изследване, се наблюдава интензификация на превантивното медикаментозно лечение. Наличието на ЗД се счита за еквивалент на клинично изявена ИБС. Въпреки това определянето на CACS при безсимптомни диабетици без известна ИБС позволява по-индивидуализиран лечебен и диагностичен подход при отделния пациент (Budoff M и сътр., Perrone-Filardi P и сътр.).

1.6. CACS при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене без известна коронарна болест

От изследваните безсимптомни лица 99 (44%) са с пароксизмално ПМ. Направено е сравнение с контролна група без ПМ (останалите 126 (56%) безсимптомни лица) - таблица 8.

Таблица 8. Характеристика на лицата с ПМ и без ПМ (ЛББ – ляв бедрен блок)

	ПМ n=99	Без ПМ n=126	P
Пол, м/ж	54,5%/45,5%	43,7%/56,3%	NS
Възраст, г	60,8±6,6 (43-74)	58,6±8,3 (38-74)	0,03
Рискови фактори, %			
- Тютюнопушене (настоящ пушач)	19,2	31,7	0,07
- АХ	93,9	95,2	NS
- Дислипидемия	78,8	84,1	NS
- ЗД/Нарушен въглехидратен толеранс	25,2	39,7	0,04
- Метаболитен синдром	54,5	61,9	NS
- Фамилна анамнеза за ранна ИБС	7,1	15,9	0,03
ЕКГпромени (ST-Тпромени или ЛББ), %	20,2	23	NS
Медикаментозно лечение, %			
- тромбоцитен антиагрегант	31,3	21,4	0,06
- статин/фибрат	14,1	19	NS
Десетгодишният риск за ИБС (FRS), %			
- нисък (FRS<10%)	34,4	23,8	p=0,05 за тренд
- интермедиерен (FRS 10-20%)	60,6	70,6	
- висок (FRS >20%)	4,0	5,6	

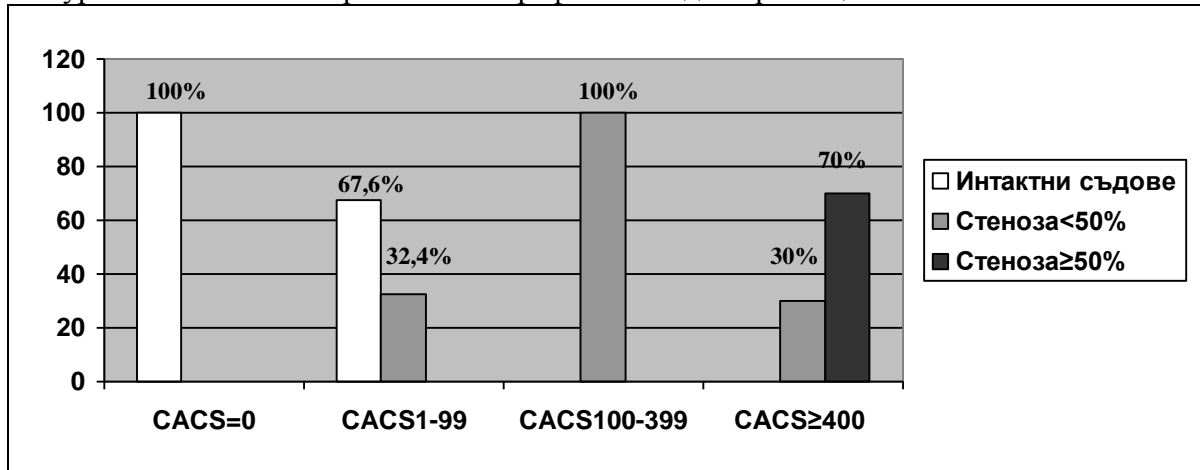
Липсват разлики в относителния дял на различните CACS категории и ангиографската находка между лицата с пароксизмално ПМ и контролната група – таблица 9.

Таблица 9. Средна стойност на CACS, CACS категории и ангиографска находка при двете групи - с ПМ и без ПМ.

	ПМ n=99	Без ПМ n=126	P
Средна стойност CACS (AU)	139,25±34,6	134,99±31,3	NS
CACS категории, %			
CACS=0	41,4	40,5	NS
CACS 1-99	37,4	35,7	NS
CACS 100-399	11,1	15,1	NS
CACS≥ 400	10,1	8,7	NS
CACS>75-тия перцентил за пол и възраст, %	16,2	20,6	NS
КТКА – ангиографска находка, %			
- липсват стенози	66,7	68,3	NS
- стеноза<50%	26,2	25,4	NS
- стеноза≥ 50%	7,1	6,3	NS

Липсата на КАК при пациентите с ПМ практически означава липса на коронарна атеросклероза, докато при висок CACS≥400 вероятността за наличие на обструктивна коронарна болест е над 50% - фигура 16.

Фигура 16. CACS категории и ангиографска находка при пациентите с ПМ



Основание да направим допълнителен анализ на подгрупата безсимптомни лица с пароксизмално ПМ без известна ИБС бе предположението, че значителна част от тях, макар с нисък до умерен СС риск, имат вече авансирала субклинична коронарна атеросклероза. В хода на набирането на материала се оформи тенденция за по-висока средна стойност на CACS и на по-висок относителен дял на пациенти с $CACS \geq 400$ в групата с ПМ. След окончателното набиране на материала тази наблюдавана тенденция не се потвърди. Пациентите с пароксизмално ПМ имат подобен рисков профил с този на лицата без ПМ. С изключение на по-високата си средна възраст, все пак те по-рядко са пушачи, по-рядко са със ЗД/НВХТ и имат ФА за ранна ИБС. Макар че, относително повече пациенти с ПМ са стратифицирани в нискорисковата категория, те имат еднакво изразена субклинична коронарна атеросклероза както контролната група.

В нашето проучване не са включени пациенти с ПМ, които провеждат лечение с антикоагулант - витамин К антагонист (ВКА). Това условие е особено важно, поради данните от последните години за наличие на по-високи стойности на CACS при пациенти без известна коронарна болест, които са на хронично лечение (>6 мес.) с ВКА в сравнение с тези, които не провеждат такова (Weijjs V и сътр., Koos и сътр.). Обсъждат се различни причини за връзката между лечението с ВКА и процеса на калцификация. Не е напълно ясно и клиничното значение на този феномен (Rennenberg RJMW и сътр.). В нашето проучване не са включени пациенти приемали ВКА и това ни дава възможност да търсим реалното място на CACS скрининга в рисковата стратификация на тази категория пациенти. Не доказваме и не можем да твърдим, че пациентите с пароксизмално ПМ имат по-изразена субклинична коронарна атеросклероза в сравнение с лица с подобен СС риск, които са без ритъмно нарушение. Необходими са още проучвания в тази област – с повече изследвани лица и с напълно идентичен рисков профил на контролната група. Все пак определянето на CACS при тази категория пациенти, при условие да не са приемали

продължително време ВКА, може да бъде скринингов метод за изключване на ИБС като етиологична причина за ритъмното нарушение. Установяването на CACS=0 означава липса на коронарна атеросклероза и прави пациента непоказан за други образни изследвания. Това би намалило броя на т.нар. диагностични коронарни ангиографии при тези болни.

2. CACS при симптомни пациенти

2.1. CACS при симптомни болни - демографска и клинична характеристика

Изследваните 208 лица със стабилна симптоматика на гръдна болка са на средна възраст $57,4 \pm 10,1$ (33-76) г., която е подобна на възрастта на участниците в големите проучвания (Arbab-Zadeh A и сътр., Kim Yj и сътр., Villines TC и сътр.). Мъжете са 89 (42,8%), а жените са 119 (57,2%). В повечето проучвания относителният дял на мъжете е по-висок като в някои от тях достига до 77% (Laudon DA и сътр., Schmermund A и сътр., Gottlieb I и сътр., Villines TC и сътр.). По-високият относителен дял на жените е едно от основните достойнства на нашето проучване, защото в реалния живот те са една значителна част от пациентите с гръдна болка (Nieman K и сътр., Rijlaarsdam-Hermesen D и сътр.). Характеристика на изследваните лица е представена в таблица 10.

Таблица 10. Рискови фактори за ИБС при изследваните лица.

	n=208
Артериална хипертония,%	93,8%
Тютюнопушене,%	
- да	25%
- бивш пушач	22,6%
- не	52,4%
Дислипидемия,%	82,7%
Захарен диабет тип 2,%	
- да	14,9%
- нарушен въглехидратен толеранс	12%
- не	73,1%
Метаболитен синдром,%	55,3%
Фамилна анамнеза за ранна ИБС,%	14,9%
ИТМ, кг/м ²	28,8±4,6
Десетгодишният риск за ИБС (FRS), %	
- нисък (FRS<10%)	53,4
- интермедиерен (FRS 10-20%)	38,9
- висок (FRS >20%)	7,7
ЕКГ в покой, %	
- ST-T промени	19,7
- ЛББ	3,8
ЕКГ стрестест (n=114), %	
- отрицателен	54,4
- неопределен	38,6
- положителен	7,0

В зависимост от характеристиката на гръдната болка, възрастта и пола е определена претест вероятността за наличие на оИБС (DFC) – таблица 11.

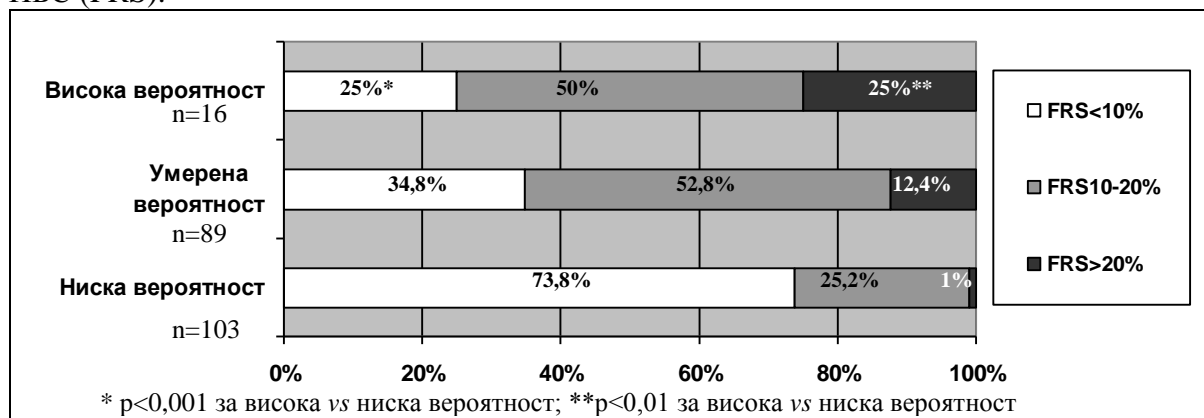
Таблица 11. Характеристика на гръдната болка и претест вероятност за наличие на оИБС

	п, %
Характеристиката на гръдната болка	
- неангинозна болка	152 (73%)
- атипична АП	44 (21,2%)
- типична АП	12 (5,8%)
Претест вероятност за наличие на оИБС (DFC)	
- ниска (<20%)	103 (49,5%)
- умерена (20-70%)	89 (42,8%)
- висока (>70%)	16 (7,7%)

Относителният дял на пациентите с висока претест вероятност за оИБС е малък, което се наблюдава и в проучването на Kim и сътр., където обаче доминират лица с умерена претест вероятност. В едно от подпроучванията на CORE 64 само 5% от изследваните са с ниска претест вероятност за сметка на висок относителен дял на пациенти с висока вероятност за оИБС (Gottlieb I и сътр.). Високият относителен дял пациенти с ниска претест вероятност за оИБС в нашето проучване може да се обясни с високата честота на неангинозна гръдна болка като основен симптом. По-малко от 6% от изследваните болни са имали типична АП и всички те се класифицират като лица с висока претест вероятност. Принадлежността към женския пол при една съща възраст и симптоматика предопределя по-ниска вероятност за оИБС.

Оказва се, че пациентите с ниска претест вероятност за оИБС имат най-често и нисък риск според FRS. Едва 1% от тях се класифицират като високорискови с FRS - фигура 17.

Фигура 17. Претест вероятност за наличие на ИБС (DFC) и 10-годишен риск за изява на ИБС (FRS).



Макар че, претест вероятността за оИБС се определя само от факторите пол, възраст и характеристика на гръдната болка, пациентите с висока претест вероятност (>70%) имат и по-висок риск според FRS, където освен пола и възрастта роля играят класическите РФ. Подобна корелация между оценката на риска с FRS и претест вероятността за оИБС според DFC не е правена в други проучвания. Логичното обяснение е, че FRS е инструмент

за предикция на риска при безсимптомни лица. Все пак при клиничната оценка на пациент със стабилна симптоматика на гръдна болка без известна ИБС под внимание се взема и наличието на основните РФ. Нашите резултати показват, че при симптомни пациенти високата претест вероятност за наличие на оИБС обичайно се асоциира и с по-обременена с класическите РФ рискова характеристика. Пациентът насочен за КТ изследване в нашето проучване е най-често със следната характеристика: нисък или интермедиерен риск за ИБС на базата на класическите РФ (FRS), оплаква се най-често от гръдна болка с характер на неангинозна и има ниска или умерена претест вероятност за оИБС (DFC). Така оформилата се физиономия на пациентите в голяма степен отговаря на показанията за провеждане на КТКА според препоръките на АСС/АНА от 2010 г. (Taylor AJ и сътр.).

Жените са значителна част от пациентите с гръдна болка в реалния живот. По отношение на повечето РФ за ИБС липсва значима разлика между двата пола. При мъжете по-често се установява ТП като РФ (70,8% vs 30,3%, $p < 0,001$) и те по-често се класифицират в FRS категорията висок риск (12,4% vs 4,2%, $p < 0,05$), но средната им възраст е по-ниска от тази на жените ($54,7 \pm 10,7$ vs $59,5 \pm 9,1$ г., $p = 0,001$), което е наблюдавано и от други (Kim Yj и сътр., Laudon DA и сътр.). Относителният дял на мъжете с висок риск (FRS) е значимо по-висок в сравнение с жените, но е известно е, че FRS и другите рискови модели подценяват СС риск при жените (Schlendorf KH и сътр.).

В повечето проучвания не е правен анализ на различията между двата пола. Както и при други автори, жените в нашето проучване са по-често с ниска претест вероятност за оИБС, което е за сметка на по-малък относителен дял на жени с умерена вероятност – таблица 12 (Kim Yj и сътр., Rijlaarsdam-Hermesen D и сътр.).

Таблица 12. ЕКГ стрестест находка и претест вероятност за наличие на оИБС в зависимост от пола на пациентите.

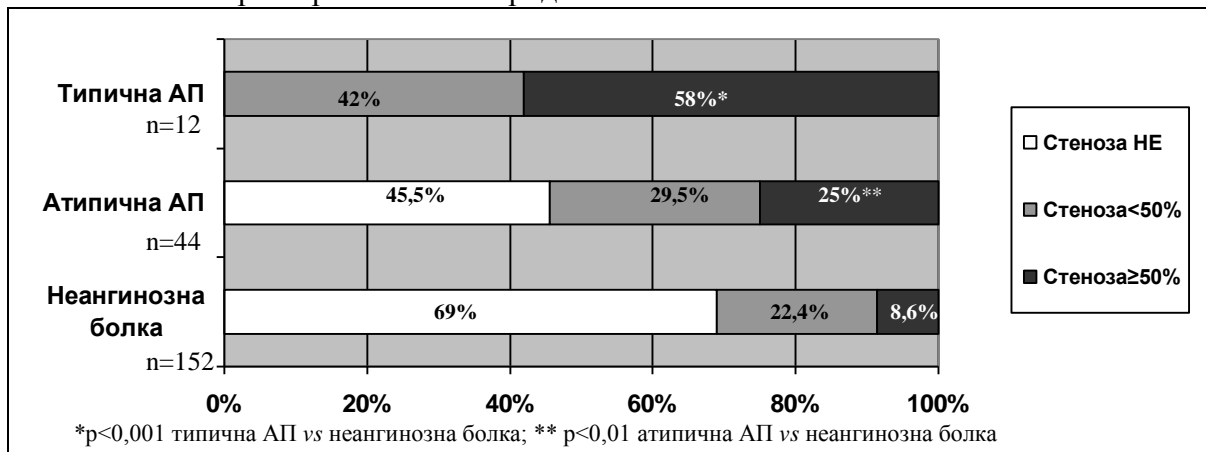
	МЪЖЕ n=89	ЖЕНИ n=119	p
ЕКГ стрестест			
- отрицателен	68,8%	37,7%	0,02
- неопределен	23%	56,6%	
- положителен	8,2%	5,7%	
Характеристика на гръдната болка			
- неангинозна	71,9%	73,9%	NS
- атипична АП	21,4%	21%	
- типична АП	6,7%	5,1%	
Претест вероятност за наличие на оИБС			
- ниска (<20%)	24,7%	68,1%	<0,001
- умерена (20-70%)	67,4%	24,4%	
- висока (>70%)	7,9%	7,6%	

При честота на недиагностични тестове при жените достигаща почти 60% ЕКГ стрестестът очевидно е с ограничени възможности при оценката на жени с гръдна болка преди провеждането на други образни или функционални изследвания (Mieres JH и сътр., Kwok Y и сътр.).

2.2. Корелация между стойностите на CACS и ангиографската находка.

Наличие на КАК е установено при 99 (47,6%) от изследваните, което е подобно на намереното в повечето големи проучвания (Kim Yj и сътр., Villines TC и сътр.). Проведената КТКА не установява наличие на стенози в коронарните артерии при 125 (60%) от пациентите. При 52 (25%) от болните е намерена стеноза <50%, а при 31 (15%) е намерена оИБС. Налице е сигнификантно нарастване на честотата на оИБС при болните с атипична и особено типична АП в сравнение с тези с неангинозна гръдна болка - фигура 18.

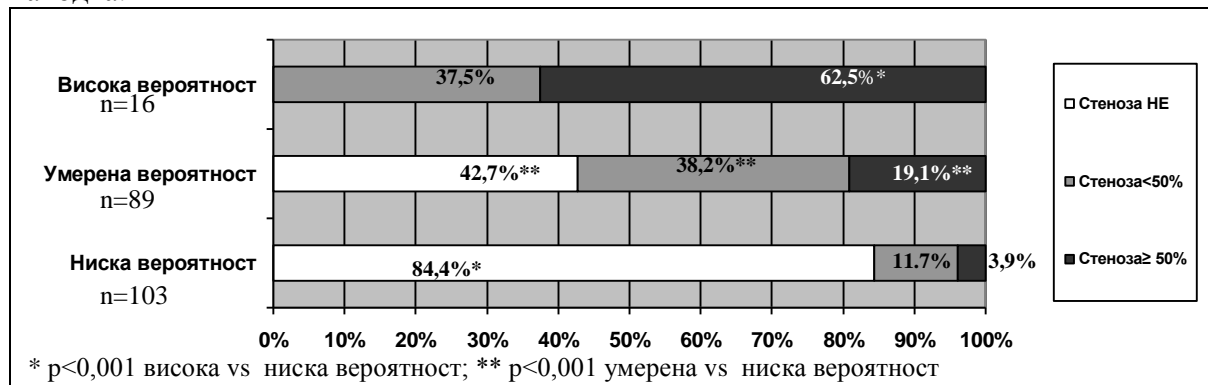
Фигура 18. Честотата на необструктивна и обструктивна коронарна болест в зависимост от характеристиката на гръдната болка.



Kim и сътр. съобщават за подобна честота на оИБС: при неангинозна гръдна болка 14,8%, при атипична АП 20% и при типична АП 41,5%. Според Villines TC и сътр. в проучването CONFIRM характеристиката на гръдната болка не е била предиктор за наличие на оИБС при многофакторен анализ.

Във фигура 19 е представена ангиографската находка при трите категории претест вероятност. Ниската претест вероятност не изключва напълно наличието на значима стеноза, а високата претест вероятност очаквано се асоциира с наличие на оИБС при почти две трети от случаите – фигура 19.

Фигура 19. Претест вероятност за наличие на обструктивна ИБС (DFC) и ангиографска находка.



Методиката на Diamond и Forrester надценява вероятността за наличие на оИБС при пациентите с умерена и висока претест вероятност, като това е преди всичко е за сметка на силно надценения риск при жените - таблица 13.

Таблица 13. Средна стойност на претест вероятността за наличие на оИБС (DFC) и установена честота на оИБС (КТКА) в трите претест категории.

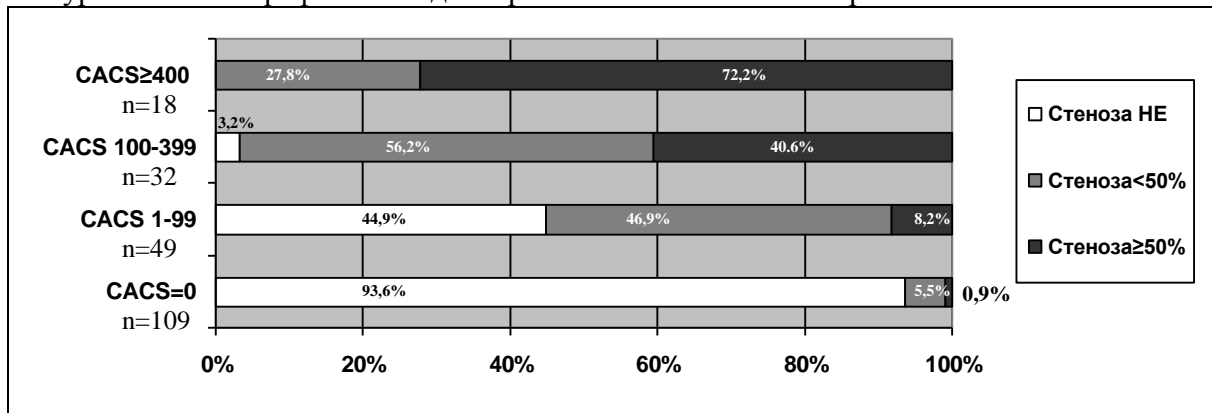
	Мъже n=89		Жени n=119		Общо n=208	
	Претест вероятност, %	Честота на оИБС, %	Претест вероятност, %	Честота на оИБС, %	Претест вероятност, %	Честота на оИБС, %
Ниска вероятност	9,5%	9,1%	11,3%	2,5%	10,9%	3,9%
Умерена вероятност	35,8%	23,3%	41,6%	10,3%	37,7%	19,1%
Висока вероятност	92,4%	85,7%	84,3%	44,4%	87,9%	62,5%

Повече от 30 г. DFC е най-широко използвания метод за определяне вероятността за наличие на оИБС. През последните две години бяха публикувани резултатите от няколко големи студии, които доказват, че DFC надценява вероятността за наличие на оИБС. Моделът DFC надценява вероятността за оИБС основно при жени и не взима под внимание класическите РФ за коронарна болест (Genders TSS и сътр., Cheng VY и сътр.). Versteyslen MO и сътр. изследват предиктивната стойност на DFC в сравнение с моделите FRS, SCORE и PROCAM при пациенти със стабилна симптоматика на гръдна болка. Установено е, че FRS предсказва най-добре наличието на оИБС и превъзхожда DFC. Другият популярен прогностичен модел Duke Clinical Score (DCS) също надценява вероятността за наличие на оИБС (Genders TSS и сътр., Cheng VY и сътр.). При липса на много други студии в тази област, резултатите от нашето малко проучване са в подкрепа на наблюдаваното от тези автори надценяване на вероятността за оИБС с DFC и DCS при симптомни пациенти.

Във фигура 20 е представена ангиографската находка в различните CACS категории. Липсата на КАК се асоциира с много висока вероятност за

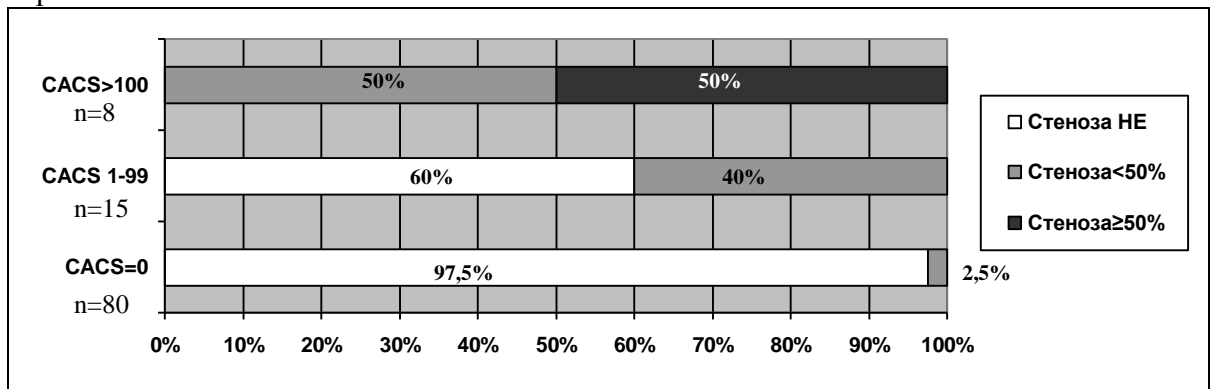
липса на коронарна болест, но не изключва напълно наличието на значима коронарна стеноза.

Фигура 20. Ангиографска находка в различните CACS категории.



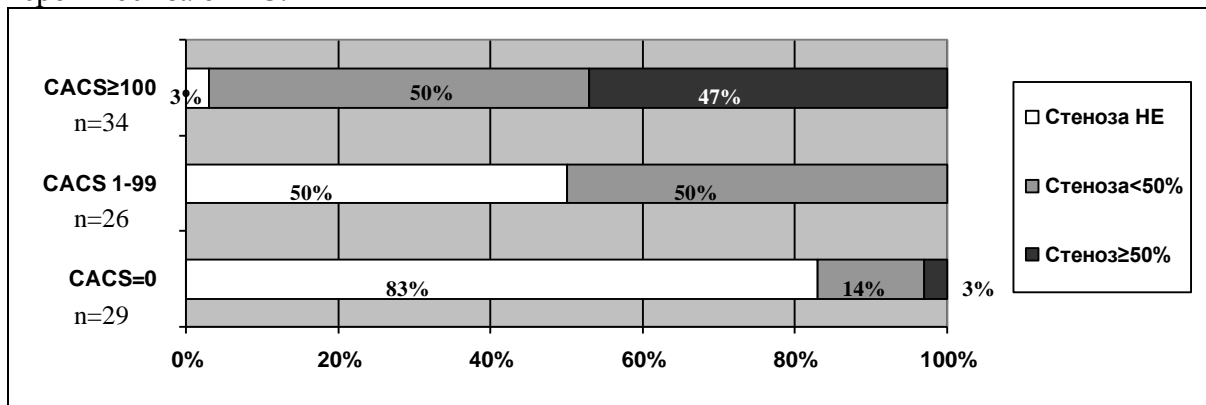
Установяването на CACS=0 при пациентите с ниска претест вероятност за наличие на оИБС (n=103) практически изключва наличието на оИБС - фигура 21.

Фигура 21. CACS категории и ангиографска находка при пациентите с ниска претест вероятност за оИБС.



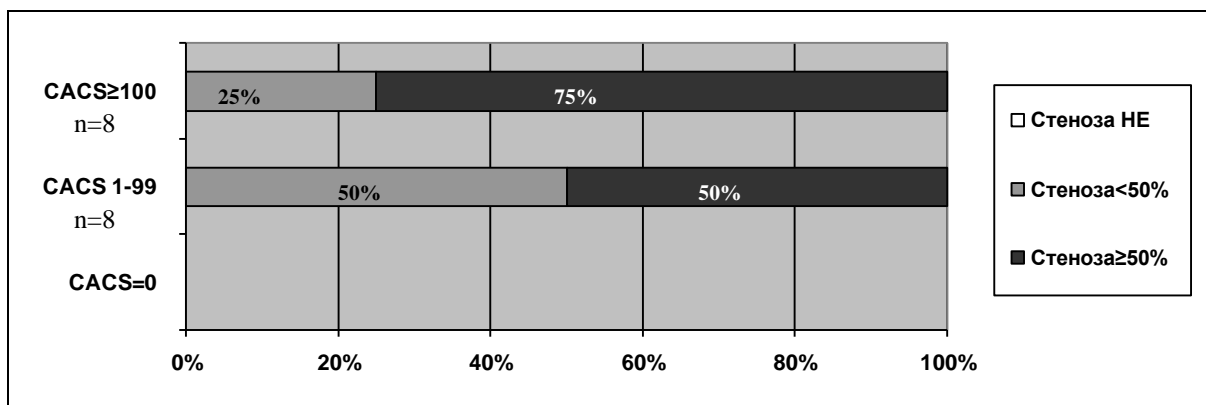
Установяването на CACS=0 не изключва напълно наличието на обструктивна коронарна болест при пациентите с умерена претест вероятност за наличие на оИБС (n=89) - фигура 22.

Фигура 22. CACS категории и ангиографска находка при пациентите с умерена претест вероятност за оИБС.



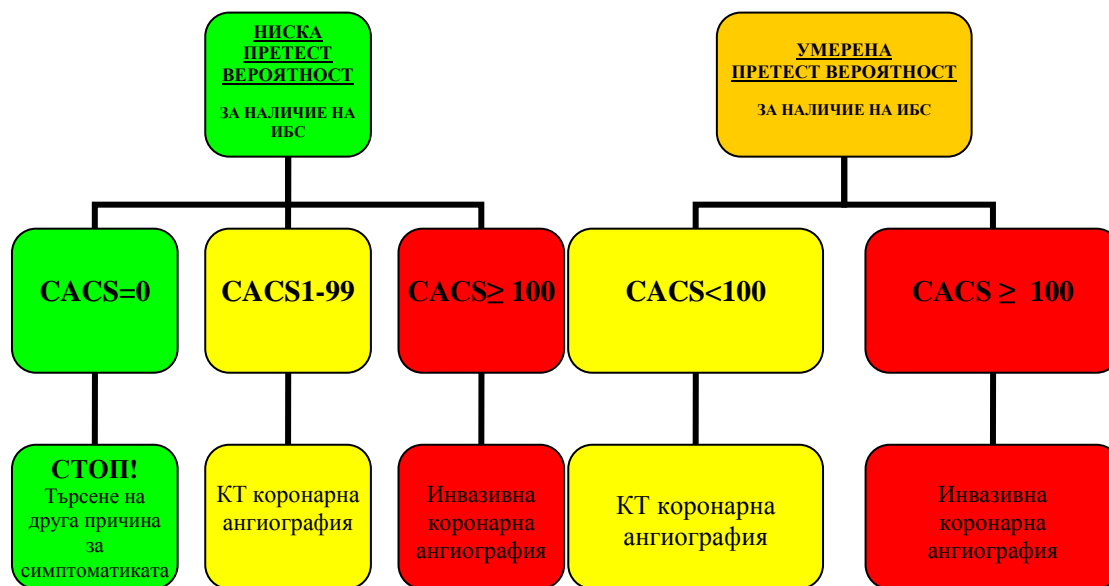
Установяването на КАК (CACS > 0) означава висока вероятност (> 50%) за наличие на оИБС при пациентите с висока претест вероятност за наличие на оИБС (n=16) - фигура 23.

Фигура 23. CACS категории и ангиографска находка при пациентите с висока претест вероятност за оИБС.



По данни на ACC/AHA, през 2010 г. в САЩ само при 41% от проведените планови ИКА е намерена оИБС (Patel MR и сътр.). При пациентите без акутна симптоматика, след проведена ЕКГ в покой, е възможно интегрирането на DFC и CACS в един лесно приложим диагностичен алгоритъм. За пациентите с ниска или умерена претест вероятност за наличие на оИБС, CACS тестът може да служи като своеобразен филтър, който да даде посоката за други диагностични тестове или образни изследвания при конкретния болен – фигура 24.

Фигура 24. Алгоритъм за поведение при пациенти с гръдна болка с ниска и умерена претест вероятност за наличие на обструктивна коронарна болест.



Пациентите с висока претест вероятност би следвало директно (без определяне на CACS) да се насочват за провеждане на ИКА поради високата вероятност за установяване на значима коронарна стеноза. Определеният от нас праг $CACS \geq 100$, над който препоръчваме провеждане на ИКА, считаме за най-оптимален. Известно е, че диагностичната акуратност на КТКА се влошава при високи стойности на CACS (Arbab-Zadeh A и сътр., De Agustin и сътр.). По тази причина считаме, че при $CACS \geq 100$ следва да се предпочете провеждане на ИКА. Това би спестило на много пациенти двукратното приложение на контрастно вещество и експозицията на йонизираща радиация (Nissen SE и сътр.).

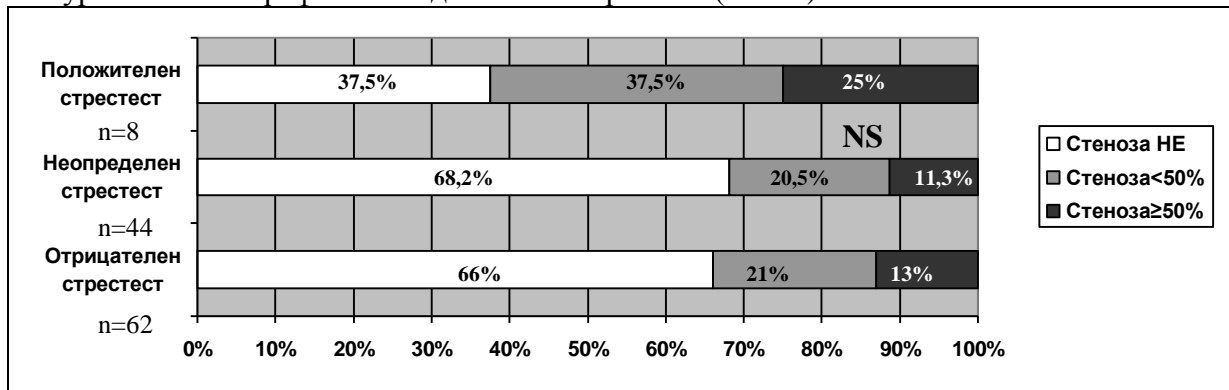
Включването на CACS в диагностичен алгоритъм за оценка на пациенти с гръдна болка приети в спешните отделения е обект на изследване в няколко малки студии (Laudon и сътр., McLaughlin и сътр.). И досега обаче, ролята на CACS при триажа на пациентите с гръдна болка в спешните отделения е обект на ожесточени дебати (Tota-Maharaj R и сътр., Sechtem U и сътр.). Почти липсват проучвания при пациенти със стабилна симптоматика, където да е търсена ролята на CACS в диагностичния процес преди провеждането на други образни изследвания. През 2012 г. Genders и сътр. предлагат предиктивен модел включващ пол, възраст, характеристика на симптомите, класическите РФ и CACS. От всички показатели CACS се оказва най-мощния предиктор за наличие на оИБС. В сравнение с базовия модел на предикция (пол, възраст и вид на симптоматиката) новият модел подобрява C-статистиката от 0,79 до 0,88, като нетното подобрене на рекласификацията достига 102%!. Друго проучване с подобна цел и резултати на този етап липсва. Нашето скромно изследване при 208 болни със стабилна симптоматика започна

включването на пациенти през 2009 г. Хипотезата ни бе, че CACS тестът в съчетание с DFC би могъл да бъде „пресяващ филтър”, който да насочи пациента в една от двете посоки – ИКА или КТКА. Получените резултати ни дават основание да предложим лесен за изпълнение и с невисока цена диагностичен алгоритъм за преселекция на пациентите със стабилна симптоматика преди провеждането на други образни изследвания.

2.3. Предсказваща стойност на CACS за наличие на оИБС в сравнение с ЕКГ в покой и ЕКГ стрестест при симптомни пациенти.

Липсва значима разлика в честотата на оИБС при пациентите с променена ЕКГ (ST-T промени/ЛББ) и тези с нормална ЕКГ в покой (18,4% vs 13,8%, NS), но нормалната ЕКГ в покой е честа находка и при болни с тежка коронарна болест (Fox K и сътр.). ЕКГ стрестест е проведен само при 114 (55%) болни, макар че тестовете с натоварване са с клас I индикация при пациенти с гръдна болка и умерена претест вероятност за оИБС и с клас IIb показание при тези с ниска вероятност. Известно е, че чувствителността и специфичността на този метод са твърде вариабилни и много зависят от възрастта, пола, клиничната характеристика и претест вероятността за оИБС (Fox K и сътр.). Според метаанализа на Vanerjee A и сътр. тестовете с натоварване са по-полезни за отхвърляне диагнозата оИБС, отколкото за потвърждаването и. Установяваме несигнификантна тенденция за по-висока честотата на оИБС при пациентите с положителен ЕКГ стрестест. Всеки десети с отрицателен стрестест се оказва с оИБС. Едва при всеки четвърти с положителен тест е намерена значима стеноза – фигура 25.

Фигура 25. Ангиографска находка и ЕКГ стрестест (n=114).



Ограничените диагностични възможности на ЕКГ стрестеста бе причината да сравним диагностичната стойност на трите метода (CACS, ЕКГ в покой и ЕКГ стрестест) за доказване и отхвърляне на оИБС. В зависимост от ангиографската находка е определена ППС, НПС, чувствителността и специфичността за доказване на оИБС (стеноза $\geq 50\%$). За ЕКГ в покой за положителен тест се приема наличието на ST-T промени или ЛББ. ЕКГ стрестестът се приема за положителен според общоприетите критерии (изключени са пациентите с неопределен тест). За CACS теста са

използвани два прага на CACS, над които той се приема за положителен ($CACS > 0$ и $CACS \geq 100$) - таблица 14.

Таблица 14. ППС, НПС, чувствителност и специфичност на ЕКГ в покой, ЕКГ стрестест и CACS при пациенти с гръдна болка за доказване на оИБС.

	ППС	НПС	Чувствителност	Специфичност
ЕКГ: ST-T промени или ЛББ	18%	86%	29%	77%
ЕКГ стрестест : положителен за исхемия	25%	87%	20%	90%
CACS: $CACS > 0$	30%	99%	97%	39%
CACS: $CACS \geq 100$	52%	97%	84%	86%

Очаквано ЕКГ в покой има добра НПС, но много ниска ППС и чувствителност за доказване на оИБС. ЕКГ стрестестът е с много добра НПС за отхвърляне наличието на оИБС. Специфичността му също е много висока, но ППС и чувствителността за доказване на оИБС са разочаровашо ниски.

Според един анализ на много малки и големи проучвания, чувствителността на $CACS > 0$ за предсказване наличието на оИБС при симптомни болни варира от 70% до 100%. Специфичността е ниска във всички проучвания – средно 42%, като този резултат е много близък до намерената от нас стойност (39%) (Tota-Maharaj R и сътр.). Според данните от най-големите проучвания чувствителността на $CACS > 0$ е 96% до 100% (в нашето изследване 97%), а специфичността 30% до 58% (при нас 39%) (Becker A и сътр., Budoff MJ и сътр., Haberl R и сътр.). Наблюдаваната в същите студии НПС е между 93% и 98% (99% в нашето изследване), а ППС е между 62% и 77% (при нас 30%). Много изследователи са се опитвали да подобрят специфичността на CACS теста чрез приемане на по-висока стойност на CACS като критерий за положителен тест, но по-високият праг ($CACS \geq 100$) влошава чувствителността и повишава риска за фалшивонегативни тестове, което е опасно при симптомни пациенти (Tota-Maharaj R и сътр.). В нашето проучване използването на $CACS \geq 100$ също води до значително увеличаване на специфичността (от 39% на 86%), но води и до влошаване на чувствителността.

В нашето проучване сравнението между ЕКГ стрестеста и $CACS > 0$ категорично показва превъзходството на CACS за отхвърляне наличието на оИБС. Картината се влошава още повече ако добавим и факта, че стрестест не е проведен при почти всеки втори пациент, а сред провелите такъв при около 40% той е недиагностичен. Практически при всеки пациент в синусов ритъм е възможно определянето на CACS, докато прилагането на ЕКГ стрестеста е лимитирано от много ограничения. Британските препоръки за поведение при пациенти с гръдна болка от 2010 г. съветват да не се използва ЕКГ стрестеста като метод за изключване наличието на оИБС (Cooper A и сътр.).

2.4. Клинична характеристика и ангиографска находка при симптомните пациенти с CACS=0.

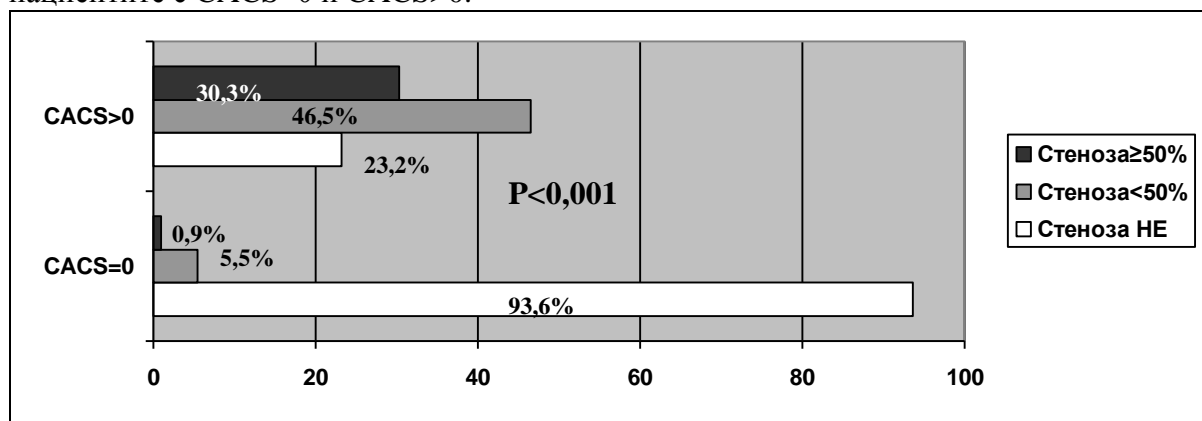
Демографската и рисковата характеристика на пациентите без установен КАК (CACS=0) и тези с КАК (CACS>0) е представена в таблица 15.

Таблица 15. Демографска и рискова характеристика на пациентите с CACS=0 и CACS>0.

	CACS=0 n=109	CASC>0 n=99	P
Възраст, г.	53,4±9,5 (33-74)	61,9±8,7 (36-76)	<0,001
Пол - мъже/жени, %	31,2%/68,8%	55,6%/44%	<0,001
Рискови фактори			
- Артериална хипертония, %	89%	99%	<0,001
- Тютюнопушене – да/бивш, %	45%	50,5%	0,07
- Дислипидемия, %	78,9%	86,9%	0,09
- Захарен диабет, %	9,2%	21,2%	0,02
- ФА за ранна ИБС, %	16,5%	13,1%	NS
- Метаболитен синдром, %	45,9%	65,7%	<0,01
- ИТМ, кг/м ²	28,4±5,2	29,3±3,9	NS
10-годишен риск за поява на ИБС, %			
- нисък (FRS<10%)	67,9	37,4	<0,001
- интермедиерен (FRS 10-20%)	32,1	46,4	
- висок (FRS >20%)	0	16,2	<0,001
Лечение преди CACS/КТКА			
- антилипемично, %	22,9%	26,3%	NS
- антиагрегант, %	24,8%	42,4%	<0,01
ЕКГ – ST-T промени/ЛББ, %	23,9%	23,2%	NS
Претест вероятност за наличие на оИБС (DFC), %			
- ниска (<20%)	73,4	23,2	<0,001
- умерена (20-70%)	26,6	60,6	
- висока (>70%)	0	16,2	<0,001

Във фигура 26 е представена честотата на необструктивна и обструктивна коронарна болест при пациентите с CACS=0 и CACS>0.

Фигура 26. Честотата на необструктивна и обструктивна коронарна болест при пациентите с CACS=0 и CACS>0.

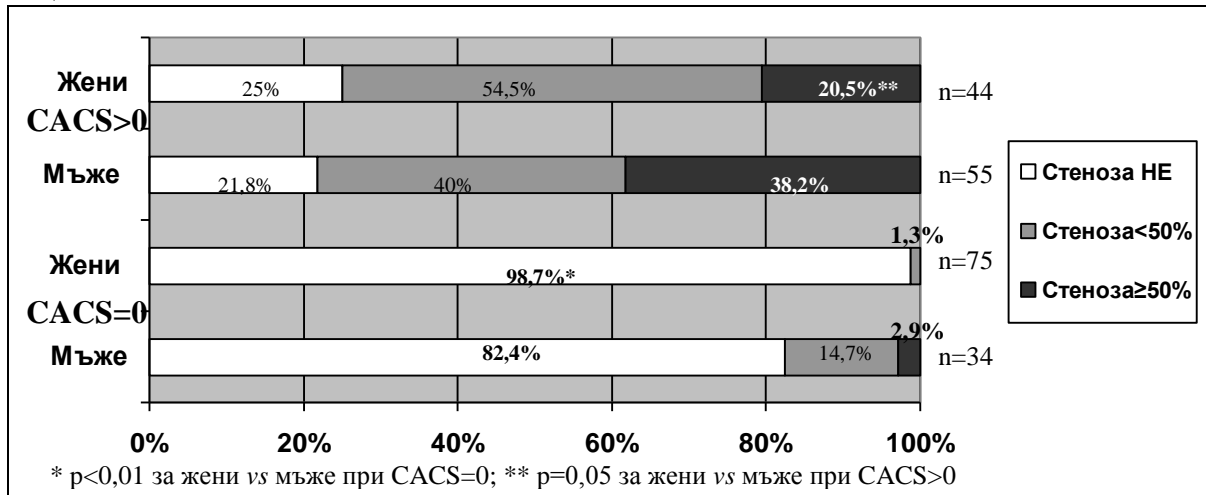


Изследваната от нас група пациенти с CACS=0 е преобладаващо нискорискова (FRS) и обичайно с ниска претест вероятност за оИБС (DFC). Това вероятно обяснява и сравнително ниската честота на необструктивна (5,5%) и обструктивна (0,9%) коронарна болест. В

проучването на Kim YJ и сътр. честотата на необструктивна и обструктивна ИБС е съответно 9,7% и 4,3% в групата с CACS=0.

Много автори подчертават значението на пола при интерпретацията на CACS=0 при симптомните пациенти. Липсата на КАК при жени се асоциира с липса на оИБС, но при мъже не изключва напълно наличието на значима стеноза (Kim YJ и сътр., Morita H и сътр.). При мъжете с CACS>0 по-често установяваме оИБС в сравнение с жените – фигура 27.

Фигура 27. Ангиографска находка в зависимост от наличието на КАК и пола на пациентите.



Много изследователи анализират клиничната характеристика на пациентите с оИБС и CACS=0. Младата възраст, ТП, мъжкият пол и ЗД се считат за предиктори за оИБС при липса на КАК (Kim Yj и сътр., Villines TC и сътр., Schmermund A и сътр., Marwan M и сътр.). В нашето проучване броят на пациентите с CACS=0 и данни за необструктивна и обструктивна коронарна болест е малък, но прави впечатление високата честота на някои класически РФ. Малкият брой болни не позволява статистически анализ, но е направен опит да се очертае физиономията на пациента с CACS=0 и наличие на стенози в коронарните артерии. Това е мъж на възраст около 45 г. с дислипидемия, бивш или настоящ пушач, който по-често от обичайното има ФА за ранна ИБС. Претест вероятността за оИБС е по-често умерена – таблица 16.

Таблица 16. Характеристика на пациентите с САСС=0 и данни за необструктивна и обструктивна коронарна болест (n=7).

n=7	n (%)
Средна възраст, г.	45,9±11,5 (38-67)
Мъжки пол	6 (86%)
Рискови фактори	
- Дислипидемия	7 (100%)
- Тютюнопушене – да/бивш	6 (86%)
- ФА за ранна ИБС	2 (28%)
10-годишен риск за ИБС (FRS)	
- нисък (<10%)	3 (43%)
- интермедиерен (10-20%)	4 (57%)
Вероятност за наличие на оИБС (DFC)	
- ниска (<20%)	2 (28%)
- умерена (20-70%)	5 (72%)

Нашите резултати показват само определени тенденции, които обаче са в унисон с намереното от други автори. Липсата на КАК следва предпазливо и с внимание да се използва за изключване наличието на оИБС при млади пациенти <45 (50) г. със стабилна симптоматика, особено ако са мъже (Sarwar A и сътр., Akram K и сътр.). Единственият наш пациент с САСС=0 и оИБС е мъж на 40 г., който е пушач с дислипидемия и АХ. Поради младата му възраст 10-годишният риск за ИБС (FRS) е нисък. Претест вероятността за оИБС е умерена. Наличието на значима стеноза е потвърдено при ИКА. Проведена е ангиопластика с имплантиране на интракоронарен стент.

3. Промяна в медикаментозното лечение след изследване на САСС

Промяната в медикаментозното лечение непосредствено след определяне на САСС е обект на изследване в малко студии. Според Taylor и сътр. употребата на липидопнижаващи медикаменти (ЛПМ) и аспирин при безсимптомни лица с САСС>0 нараства веднага след изследването в сравнение с тези с САСС=0. Nasir K и сътр. установяват, че САСС>400 увеличава значимо с 1,5 пъти вероятността за инициране на лечение с антихипертензивни медикаменти, ЛПМ и аспирин. В нашето проучване значимо нараства честотата на прием на медикаменти с протективен ефект непосредствено след провеждане на КТ изследването при всички изследвани лица (безсимптомни и симптомни) – таблица 17.

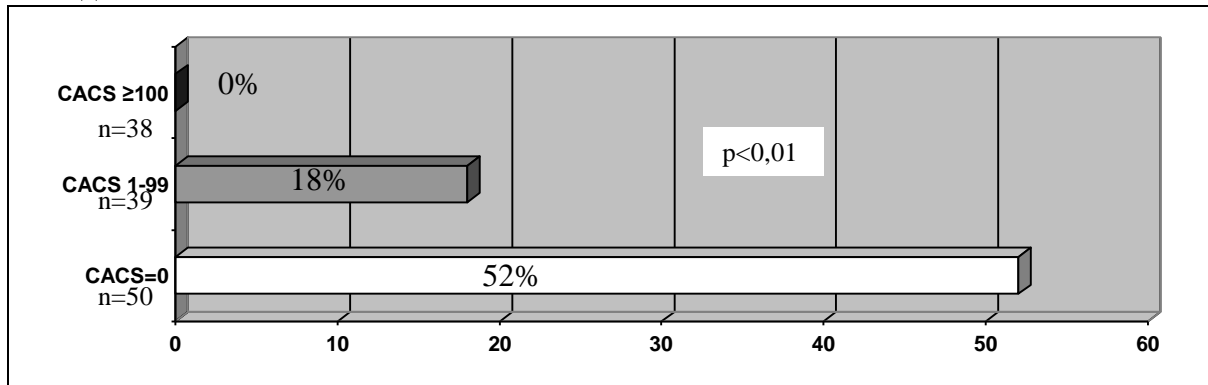
Таблица 17. Медикаментозно лечение преди и след определяне на САСС.

	Преди САСС n=433	След САСС n=433	P
Антихипертензивно лечение, n (%)	362 (83,6%)	403 (93,1%)	<0,001
Антилипемично лечение, n (%)	89 (20,6%)	257 (59,5%)	<0,001
Лечение с антиагрегант, n (%)	127 (29,4%)	185 (42,8%)	<0,001

Макар че употребата на антиагреганти (АА) нараства значимо след изследването, трябва да се отбележи още един положителен резултат. При част от пациентите, приемащи до изследването аспирин, това лечение е

преустановено поради липсата на данни за коронарна атеросклероза (CACS=0). При лица показани за първична профилактика приемът на аспирин не е показан поради повишения риск от хеморагични усложнения (Perk J и сътр.). При част от лицата с CACS 1-99 лечението с аспирин също е преустановено – фигура 28.

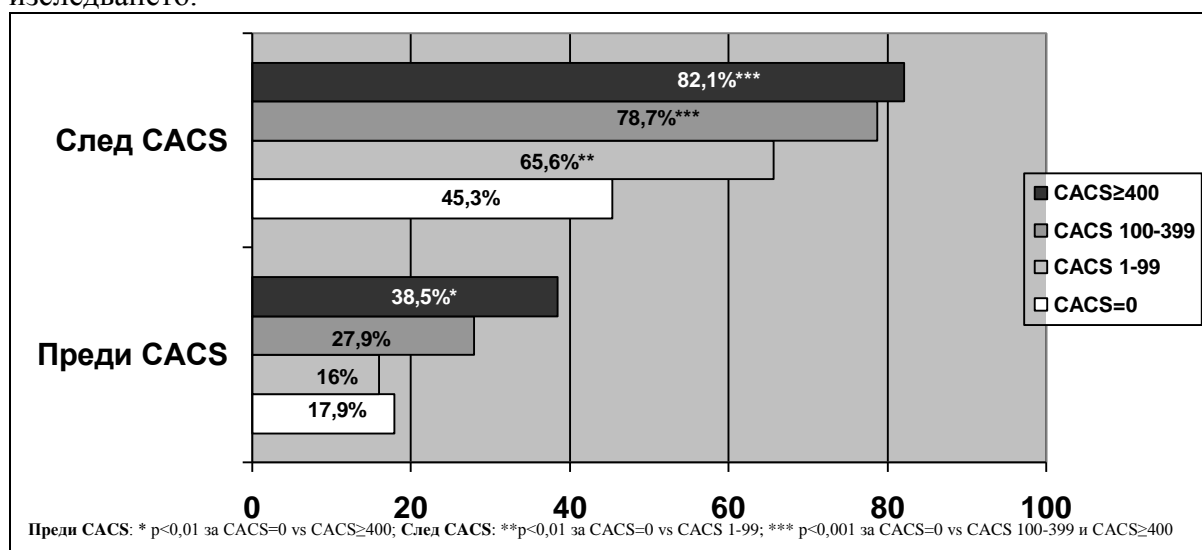
Фигура 28. Честота на преустановен прием на АА при пациентите в категориите CACS=0, CACS 1-99 и CACS \geq 100, които са провеждали такова лечение до КТ изследването .



При част от пациентите с CACS=0 или CACS 1-99, провеждащи вече лечение с АА, е препоръчано приема му да продължи. Вероятната причина е наличието на друга индикация – част от безсимптомните лица насочени за скрининг са с пароксизмално ПМ.

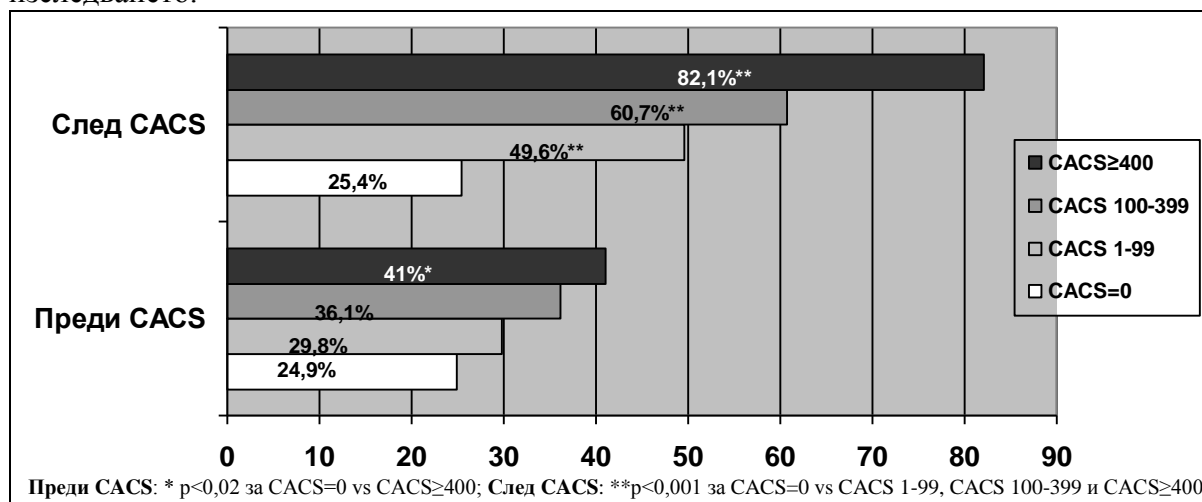
Особен интерес представлява как се променя честотата на употреба на превантивните медикаменти според стойностите на CACS. Преди изследването на CACS липсва значима разлика в честотата на прием на ЛПМ между категориите CACS=0, CACS 1-99 и CACS 100-399. По-висока е честотата на прием на ЛПМ само при лицата с CACS \geq 400, като подобни са и резултатите на Nasir K и сътр. в проучването MESA. Удовлетворяващ е фактът, че лечението с ЛПМ се съобразява с получения резултат от КТ изследването. След изследването, при пациентите с CACS $>$ 0 значимо по-често е препоръчан прием на ЛПМ в сравнение с тези без установен КАК. Делът на пациентите с назначен ЛПМ нараства скокообразно при преминаване в по-висока CACS категория - фигура 29.

Фигура 29. Лечение с ЛПМ в различните CACS категории преди и след КТ изследването.



Остава неясно защо при лицата с CACS=0 честотата на назначен ЛПМ нараства от 17,9% на 45,3% след изследването. До голяма степен роля играе решението на лекаря интерпретиращ резултата от КТ изследването. Вероятно, поне в част от случаите се касае за липса на достатъчно познания за прогностичната стойност на CACS и интерпретацията на находката от КТКА. И двата диагностични метода (особено CACS) са нови и недобре познати сред част от кардиологичната общност в България. Подобни на намереното от Nasir K и сътр, са и нашите резултати за лечението с АА. След изследването, значимо нараства честотата на прием на АА при лицата с CACS 1-99 в сравнение с тези с CACS=0. При другите CACS категории честотата на прием на АА продължава още да расте, като при пациентите с CACS≥400 достига 82,1% – фигура 30.

Фигура 30. Лечение с антиагреганти в различните CACS категории преди и след КТ изследването.



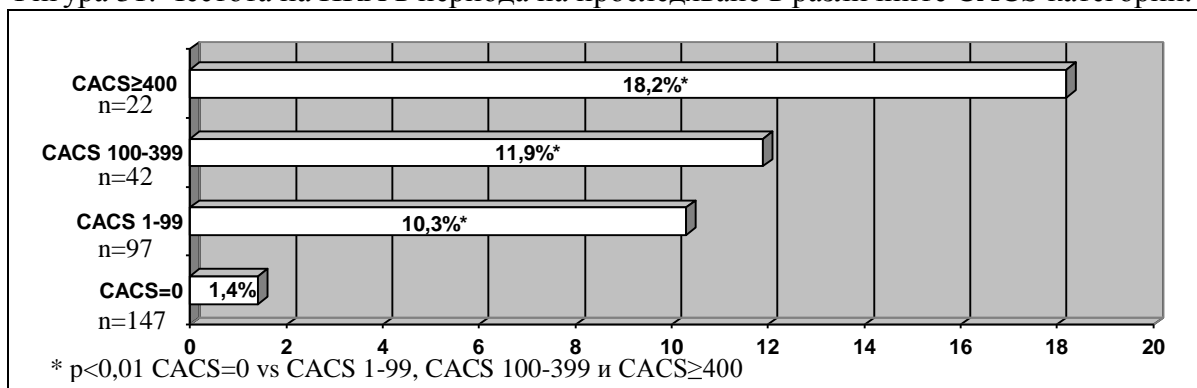
Удовлетворяващ е фактът, че при лицата с CACS=0 честотата на прием на АА не нараства след изследването (за разлика от ЛПМ), което се дължи и на преустановеното лечение с аспирин при част от тези пациенти.

4. Сърдечносъдови събития, медикаментозно лечение и корекция на рисковите фактори за коронарна болест при пациентите участващи в проследяване след КТ изследването

От изследваните 433 лица на критериите за проследяване отговарят 374 (86,4%) пациенти. От тях са проследени са 312 (83,4%) болни. За периода на проследяване са починали четирима (1,3%). От останалите 308 проследени участници, 171 (55,5%) лица са от групата на безсимптомните, а останалите 137 (44,5%) проследени са от групата на симптомните. Срокът на проследяване е средно 15±8,2 (6-39) месеца.

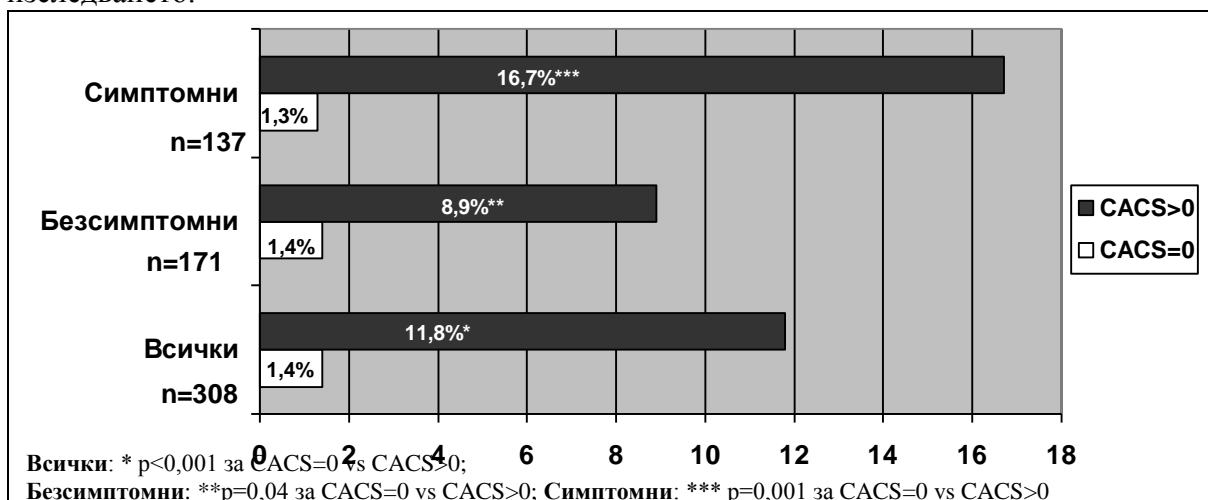
Дори леко повишените стойности на CACS (CACS 1-99 AU) увеличават значимо вероятността за проведена ИКА през периода на проследяване в сравнение с лицата без КАК – фигура 31.

Фигура 31. Честота на ИКА в периода на проследяване в различните CACS категории.



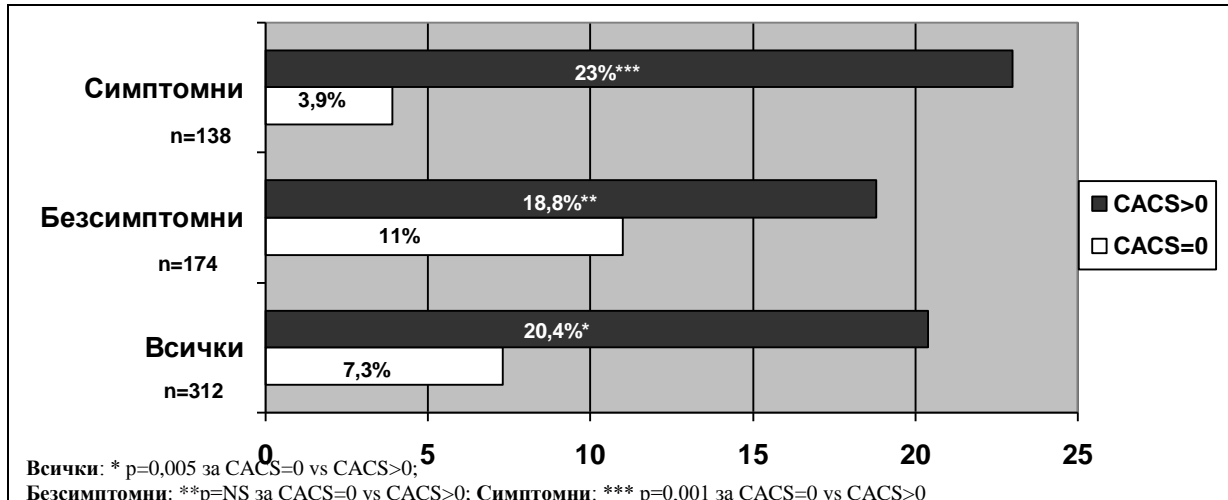
Вероятността за провеждане на ИКА е по-голяма при наличие на КАК при пациентите със симптоматика в сравнение с безсимптомните – фигура 32.

Фигура 32. Честота на проведена ИКА в периода на проследяване в категориите CACS=0 и CACS>0 в зависимост от наличието на симптоматика преди КТ изследването.



Макар че, лицата с CACS>0 са хоспитализирани (изключени са хоспитализациите за провеждане на ИКА) два пъти по-често от тези с CACS=0, тази разлика не достига сигнификантност (4,8% vs 9,9%, NS). По отношение на показателя обща крайна точка (ОКТ), пациентите с CACS>0 имат три пъти по-висока честота на регистрирани събития ($p=0,005$). Тази зависимост е по-изразена в групата на симптомните – фигура 33.

Фигура 33. Честота на СС събития (ОКТ) в периода на проследяване в категориите CACS=0 и CACS>0 в зависимост от наличието на симптоматика преди КТ изследването.

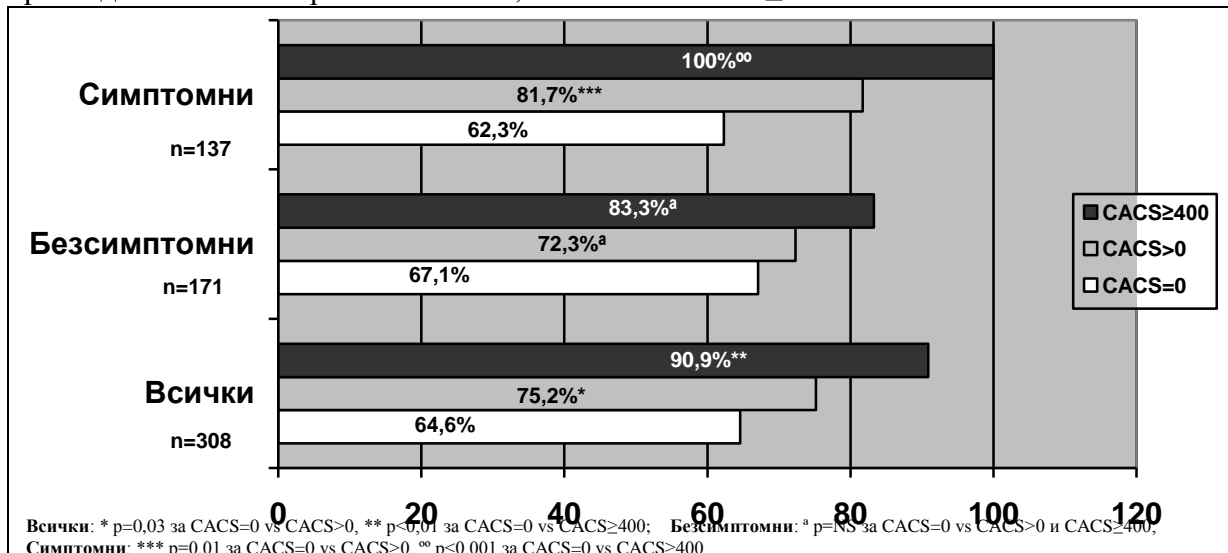


Метаанализът на Sarwar и сътр., включващ 13 студии със 71595 безсимптомни лица и 7 проучвания с 3924 симптомни пациенти, установява подобна зависимост между стойностите на CACS и настъпването на СС събития. Поради краткия срок на проследяване в нашето изследване и относително малкия брой участници, регистрираните събития като смърт и миокарден инфаркт са много малко. По тези причини на нашето проучване му липсва достатъчно мощност да търси и докаже зависимост между стойностите на CACS и настъпването на фатални и нефатални СС събития. Летален изход е наблюдаван при четирима (1,3%). При трима от починалите причината е исхемичен мозъчен инсулт, като двама от тях са от подгрупата на безсимптомните лица с пароксизмално ПМ и са имали CACS=0. Третият починал с мозъчен инсулт е от групата на симптомните и е имал CACS=7,8. При четвъртия починал болен причината за смъртта е неизвестна. Няма регистриран остър коронарен синдром. В студиите с безсимптомни лица от анализа на Sarwar и сътр. честотата на събития при проследяването е 0,47% при CACS=0 и съответно 4,14% при CACS>0 ($p<0,001$). В проучванията със симптомни пациенти е намерена честота на настъпили събития 1,8% при тези с CACS=0 и съответно 8,99% за лицата с CACS>0 ($p<0,0001$). По-високата честота на регистрирани събития в нашето изследване може да се обясни с използваната дефиниция за ОКТ. Поради малкия брой регистрирани

сериозни събития като смърт и миокарден инфаркт, в дефиницията за ОКТ са включени “меки” събития като хоспитализация и ИКА. Това увеличава честотата на събитията при един сравнително кратък период на проследяване. Въпреки това ограничение на нашето изследване, нашите данни са в подкрепа на установената и от други изследователи прогностична стойност на КАК.

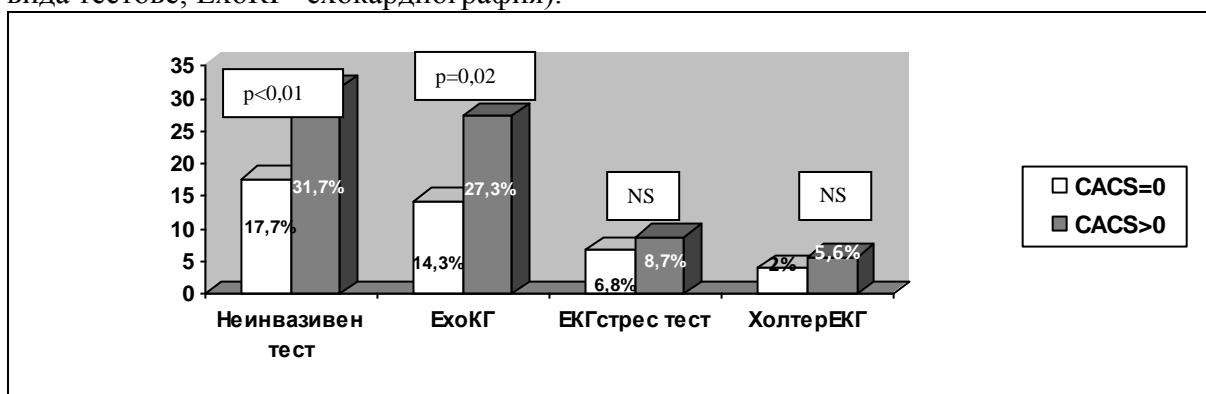
По отношение на неинвазивните тестове също се наблюдава по-висока честота на приложението им при лицата с CACS>0. При 90,9% от лицата с CACS≥400 серумните липиди са изследвани поне един път през периода на проследяване. Тази зависимост е по-добре изразена в групата на симптомните болни – фигура 34.

Фигура 34. Изследване на липидните показатели (поне 1 път) в периода на проследяване в категориите CACS=0, CACS>0 и CACS≥400.



По отношение на най-използваните в кардиологията неинвазивни тестове (ЕКГ стрестест, ехокардиография и Холтер-ЕКГ) също се установява по-честото им приложение при пациентите с CACS>0– фигура 35.

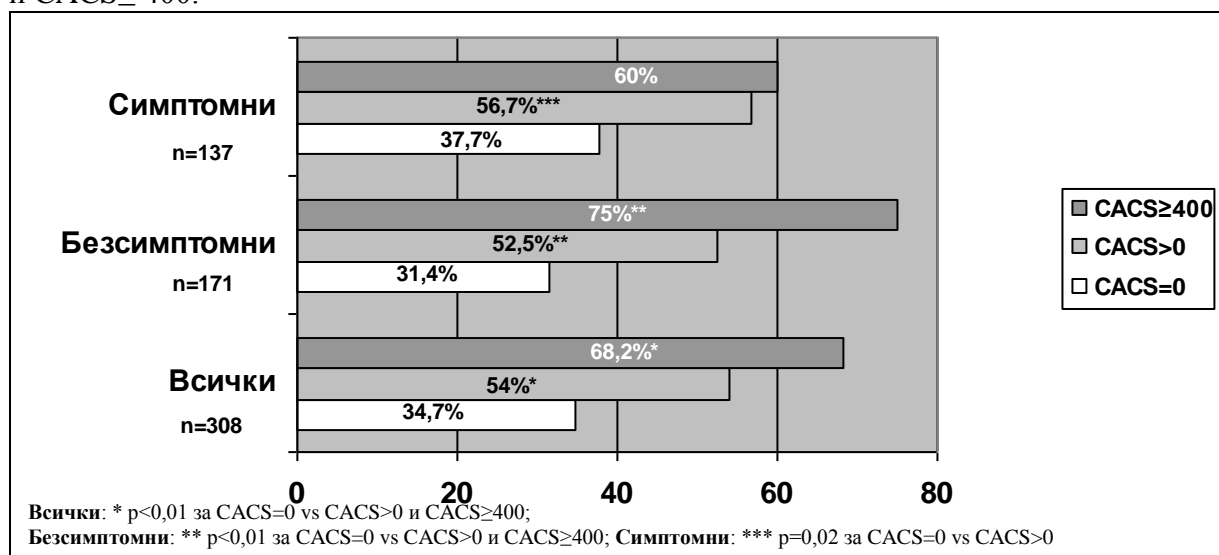
Фигура 35. Честотата на приложение на неинвазивен тест в категориите CACS=0 и CACS>0 през периода на проследяване (Неинвазивен тест – поне един от един от трите вида тестове; ЕхоКГ- ехокардиография).



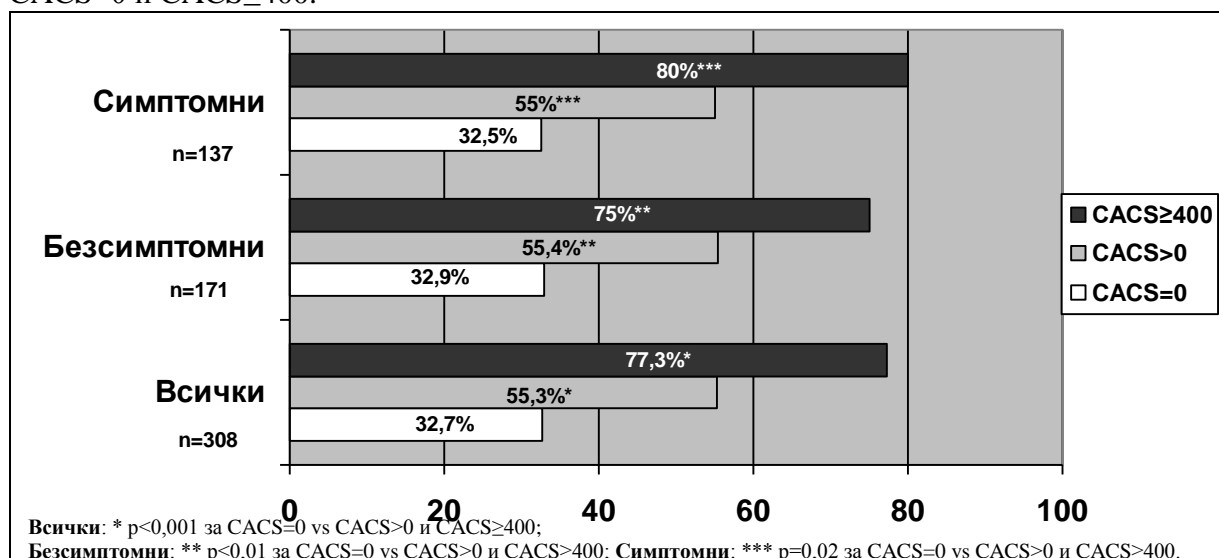
Не са много проучванията изследващи промяната в диагностичното и терапевтично поведение след определяне на CACS. Wong и сътр. установяват, че стойността на CACS е независим предиктор за провеждане на консултация с лекар и хоспитализация в периода на проследяване. Според Sandwell JC и сътр. с нарастване на CACS се увеличава значимо честотата на проведена консултация с кардиолог, изследване на липиден профил и приложение на неинвазивни тестове. В най-голямото проучване в тази област (EISNER) е намерена изразена диференциация по отношение на проведените диагностични тестове – много ниска честота на проведени изследвания и инвазивни процедури в голямата популация лица с ниски стойности на CACS и концентрирана употреба на същите при лицата с висок риск ($CACS \geq 400$) (Shaw LJ и сътр.). Макар че, при лицата с $CACS \geq 400$ има висока концентрация на тестове и процедури с висока цена, тези пациенти са най-малкия относителен дял от скринираните. В EISNER е направен анализ и на икономическата рентабилност на CACS-базираната стратегия в сравнение с контролна група. След 4-годишно проследяване не е намерена значима разлика между двете групи по отношение използването на диагностични тестове. Налице е несигнификантна тенденция за по-висока стойност на направените разходи за диагностика и лечение в скенгрупата. В самата скенгрупа обаче, е налице огромна разлика в направените разходи в зависимост от CACS категорията. При лицата с $CACS=0$ разходите за диагностика и лечение са само 2623 USD, а при тези с $CACS \geq 400$ достигат 9309 USD ($p < 0,001$). Разходите при лицата с $CACS=0$, а те са половината от скенгрупата, са само 2623 USD срещу 3649 USD в контролната група без определяне на CACS ($p=0,001$). Rozanski A и сътр. считат, че макар и с малко по-висока цена, CACS базираната стратегия се асоциира с по-добър контрол на РФ и по-адекватно преразпределение на диагностичните и терапевтични интервенции и свързаните с това разходи поради по-коректно определения СС риск.

По отношение на придържането към назначеното медикаментозно лечение нашите резултати потвърждават установената и от други автори положителна тенденция (Wong и сътр., Kalia и сътр., Nasir K и сътр.). Наличието на КАК е предиктор за по-чест прием на АА и ЛПМ в кратко-до средносрочен план след КТ изследването – фигури 36 и 37.

Фигура 36. Лечение с ЛПМ в периода на проследяване в категориите CACS=0, CACS>0 и CACS \geq 400.



Фигура 37. Лечение с антиагреганти в периода на проследяване в категориите CACS=0, CACS>0 и CACS \geq 400.

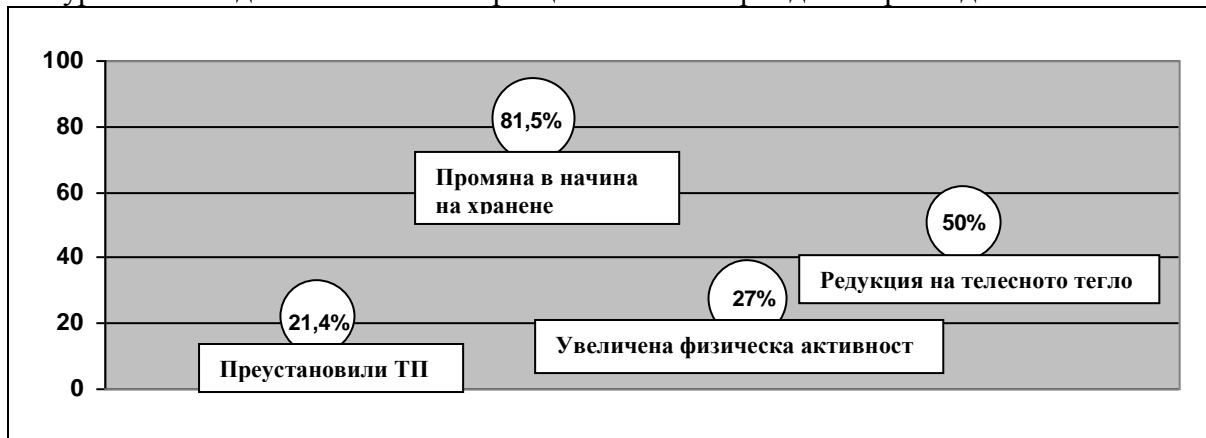


Удовлетворяващ е фактът, че относителният дял на приемащите медикаменти с протективен ефект е най-висок при лицата с CACS \geq 400. Всеки трети с CACS=0 приема аспирин, докато веднага след КТ изследването такова лечение е препоръчано при всеки четвърти с CACS=0. Каква е причината да нараства употребата на аспирин? Причините са вероятно комплексни. Според по-старите препоръки за превенция на СС заболявания на Европейското кардиологично дружество (2007), лечение с аспирин е показано при безсимптомни лица с висок риск с постигнат контрол на артериалното налягане (Graham I и сътр.).

Намерена е благоприятна динамика и при немедикаментозната корекция на РФ за коронарна болест, като липсват разлики между пациентите в

категориите CACS=0 и CACS>0. Това е най-изразено за показателите промяна в начина хранене и редукция на телесното тегло – фигура 38.

Фигура 38. Немедикаментозната корекция на РФ в периода на проследяване.



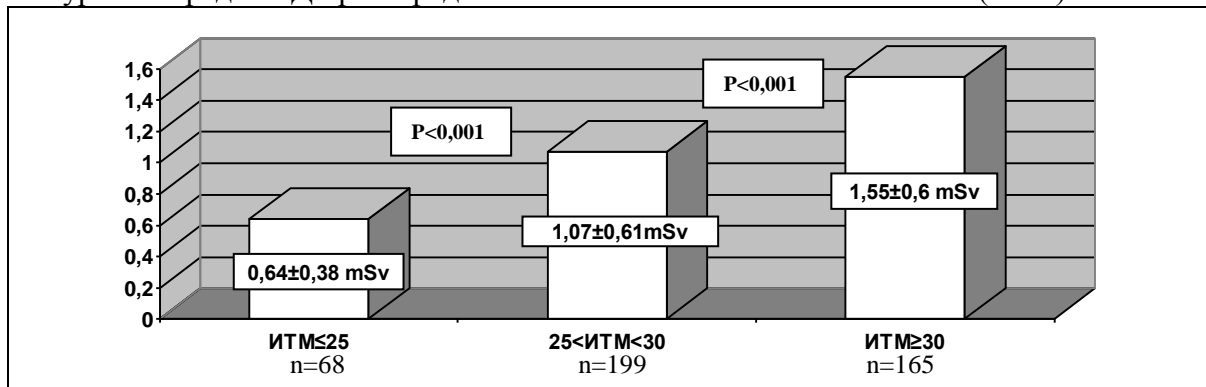
Диетичното хранене, повишената физическа активност и редукцията на телесното тегло при лицата с наднормено тегло и затлъстяване се считат за фундамента на съвременната превенция на СС заболявания (Perk J и сътр.). Едва всеки четвърти споделя, че е увеличил своята физическа активност, но вероятно фактори като възраст и наличието на заболявания на опорнодвигателната система при по-възрастните са лимитиращи при част от участниците (Leijon ME и сътр.). Някои автори, подобно на нас, не намират зависимост между стойностите на CACS и показателите увеличена физическа активност и редукция на телесното тегло (Sandwell JC и сътр.). Според други, наличието на КАК увеличава вероятността за по-изразена немедикаментозна корекция на РФ (Schwartz J и сътр., Kalia и сътр., Rozanski A и сътр.). Едва всеки пети пушач преустановява ТП, като резултатите на повечето изследователи са подобни на нашите (O'Malley и сътр., Schwartz и сътр.). Според проучването EISNER, няма разлика в честотата на преустановено ТП при лицата с изследван CACS и контролната група. Честотата на преустановено ТП в скенгрупата е значително по-висока (49%) от тази в нашето изследване. Възможно обяснение е по-дългият срок на проследяване (48 месеца), което увеличава шанса повече пушачи да преустановят ТП (Rozanski A и сътр.).

5. Радиационна експозиция при определяне на CACS. Възможности за редукция на ефективната доза.

Получената средна ЕД при определяне на CACS и при КТКА е подобна или дори по-ниска от наблюдаваната от други автори (Winchester DE и сътр., Einstein AJ и сътр.). Средната ЕД при определяне на CACS е $1,19 \pm 0,66$ mSv (0,07 – 4,2; mediana: 1,14). Средната ЕД при КТКА е $5,43 \pm 2,6$ mSv (0,97 – 16,21). Чрез оптимизация на скенпротокола е възможно ЕД при определяне на CACS да бъде намалена до около 1 mSv и

дори под тази стойност (Kaufmann PA и сътр.). При половината от нашите пациенти ЕД е под 1,14 mSv, а при някои достига стойности до около 0,1 mSv. Индексът на телесната маса (ИТМ) е основна детерминанта на получената ЕД, но за съжаление е непроменлива величина при всеки един пациент. Средната ЕД е значимо по-висока при лицата с наднормено тегло и със затлъстяване в сравнение с тези с нормален ИТМ - фигура 39.

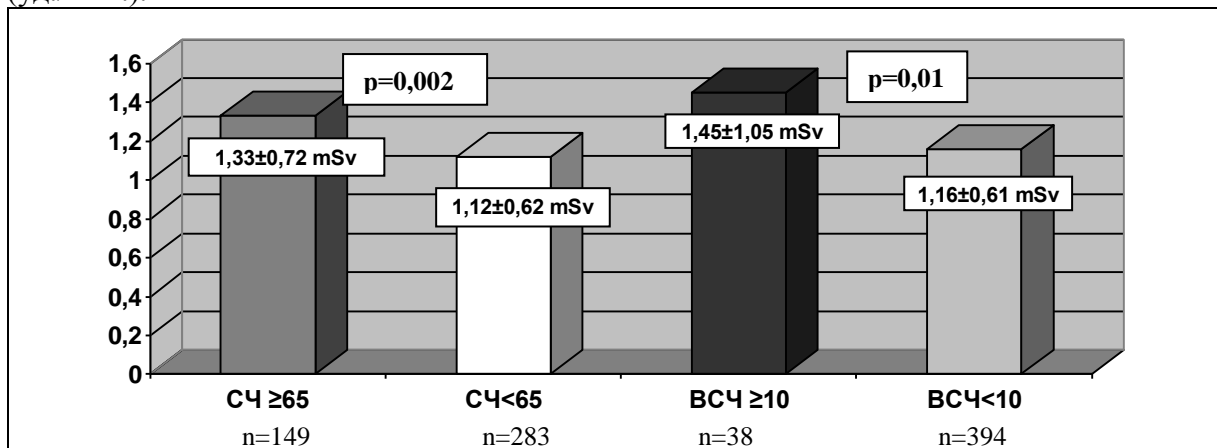
Фигура 39. Средна ЕД при определяне на САКС в зависимост от ИТМ (кг/м²).



Прилагането на намален волтаж на източника 100 kV при лица с ИТМ ≤ 25 кг/м² е основен прием за постигане на значима редукция в получената ЕД. В нашето изследване прилагаме волтаж 100 kV и при лица с леко повишен ИТМ (25-27 кг/м²) без това да влошава диагностичния процес. В резултат на това при всеки пети изследван (21,8%) е използван волтаж 100 kV. Получената ЕД е два пъти по-ниска в сравнение с тази при протокол с 120 kV (0,6±0,31 vs 1,33±0,63 mSv, p<0,001).

Проспективен протокол, при който скенирането е само в част от сърдечния цикъл, е използван при 95 (22%) от пациентите. Получената ЕД е два пъти по-ниска в сравнение с ЕД при прилагане на традиционния ретроспективен протокол (0,69±0,47 vs 1,33±0,64 mSv, p<0,0001). Известно е, че най-добро качество на получените образи при КТКА се постига при ниска СЧ и при минимална вариабилност на СЧ (ВСЧ). Наличието на средна СЧ < 65 уд./мин и ВСЧ < 10 уд./мин. по време на изследването са предиктори за сигнификантно по-ниска ЕД – фигура 40. Средна СЧ < 65 уд./мин е постигната при 283 (65,5%) от изследваните, а ВСЧ < 10 уд./мин съответно при 394 (91,2%).

Фигура 40. Средна ЕД при определяне на САС в зависимост от средната СЧ и ВСЧ (уд./мин.).



Нашите резултати показват, че са налице резерви за постигане редукция на ЕД. Тъй като ИТМ е некоригируема величина и прилагането на нисък волтаж 100 kV е лимитирано само за част от пациентите, то основният резерв е в по-честото прилагане на проспективен скенпротокол. Много от изследваните лица са със средна СЧ и ВСЧ, които позволяват това.

С описаните технически прийоми се постига значима редукция в ЕД йонизираща радиация. Докато преди години обичайната ЕД при изследване на САС достига 3 mSv, днес за обичайна се счита ЕД около 1 mSv. Въпреки това, основната и вероятно единствената сериозна критика към САС скринингтеста остава използването на йонизираща радиация и потенциалните вреди от нея (Nasir K и сътр.). В същото време, около друг скринингтест като мамографията (обичайната ЕД 0,5-0,7 mSv) липсва толкова сериозен дебат относно потенциалната вреда. Средната ЕД при изследване на САС е около 1 mSv, която е сравнима с ЕД получена при 1 до 2 мамографии (Hecht HS). Според Nasir и сътр., след като ЕД от препоръчваната ежегодно скринингова мамография при жени >40 години се приема за приемлива, не бива да съществуват критики относно радиационната експозиция при изследване на САС. Кумулативната радиационна експозиция при ежегодно провеждане на мамография е значително по-висока, защото повторно изследване на САС се препоръчва най-рано след 4-5 години (Erbel R и сътр.).

VI. ИЗВОДИ

1. Всеки от класическите РФ за коронарна атеросклероза е предиктор за наличие на КАК. Честотата на $SACS=0$ в изследваната популация безсимптомни лица в България е подобна на тази в други страни.
2. Стойностите на $SACS$ добре корелират с ангиографската находка, като липсата на КАК практически изключва наличието на оИБС при безсимптомни лица, а при $SACS \geq 400$ вероятността за оИБС надхвърля 50%.
3. Изследването на $SACS$ превъзхожда конвенционалните тестове (ЕКГ в покой и ЕКГ стрестест) за изключване и предсказване наличието на оИБС при безсимптомни лица.
4. Изследването на $SACS$ рекласифицира почти всеки трети от безсимптомните лица с нисък към интермедиерен риск (FRS 6-9%) в по-висока рискова категория. От лицата с интермедиерен риск (FRS 10-20%), всеки десети се рекласифицира в категорията висок риск, но за почти всеки втори от тази група рекласификацията е в посока нисък риск. Рекласификацията позволява индивидуален подход по отношение лечението с медикаменти с протективен ефект.
5. При млади безсимптомни лица, изследването на $SACS$ може да преодолее подценяването на риска, което е характерно за класическите рискови модели. Дори при ниски абсолютни стойности на $SACS$, установяването на $SACS > 75$ -тия перцентил за съответната възраст и пол рекласифицира скринираното лице в категорията висок риск.
6. Определянето на $SACS$ при безсимптомни диабетици без известна ИБС позволява индивидуализиране на терапевтичната и диагностична стратегия при тези болни.
7. Определянето на $SACS$ при пациенти с пароксизмално ПМ без известна ИБС и без предхождащо лечение с ВКА може да играе роля на скринингов метод за изключване на коронарната болест като възможна етиологична причина за ритъмното нарушение.
8. При симптомни пациенти без известна ИБС, класическият модел за определяне претест вероятността за наличие на оИБС (DFC) надценява тази вероятност, като това е преди всичко за сметка на силно надценения риск при жени.
9. При симптомни лица без известна ИБС, изследването на $SACS$ е с много висока негативна предсказваща стойност за изключване на оИБС (при $SACS=0$) и с много висока

чувствителност за установяване на оИБС (при $CACS > 0$). Предсказващата стойност на $CACS$ превъзхожда тази на конвенционалните тестове - ЕКГ в покой и ЕКГ стрестест. За разлика от ЕКГ стрестеста изследването на $CACS$ е възможно при всеки болен в синусов ритъм.

10. При симптомни пациенти без известна ИБС, включването на $CACS$ в лесноизпълним диагностичен алгоритъм заедно с клиничен модел за определяне на претест вероятността за наличие на оИБС, е особено полезно при болните с ниска и умерена претест вероятност преди провеждането на други образни изследвания. $CACS \geq 100$ е оптималния праг, над който е уместно да се предпочете ИКА пред КТКА. Липсата на КАК ($CACS = 0$) не изключва напълно наличието на оИБС при симптомни пациенти, особено когато се касае за по-млади лица от мъжки пол.
11. След изследване на $CACS$ приложението на медикаменти с протективен ефект нараства, като лечебната стратегия се индивидуализира според стойностите на $CACS$. Наличието на КАК е предиктор за по-висока честота на СС събития, по-често приложение на диагностични тестове и придържане към медикаментозното превантивно лечение в средносрочен план. Налице е благоприятна динамика в немедикаментозната корекция на РФ при всички пациенти, независимо от наличието на КАК.
12. Ефективната доза йонизираща радиация при изследване на $CACS$ е сравнима с тази на други утвърдени скрининг тестове в медицината.

VII. ПРИНОСИ

Приноси с оригинален характер

1. За първи път в България е проведено проучване относно значението на CACS теста в скрининга за субклинична коронарна атеросклероза. Достойнство на проучването е, че изследваната популация се характеризира с широк възрастов диапазон, висок относителен дял на жените и нисък относителен дял на лицата с ФА за ранна ИБС, което прави изследването репрезентативно.
2. За първи път в България е изследвана ролята на CACS при рекласификацията на различни категории безсимптомни лица: с нисък към интермедиерен риск; с интермедиерен риск; диабетици без известна ИБС; млади и по-възрастни безсимптомни лица.
3. За първи път е изследвана потенциалната роля на CACS скрининга при рисковата стратификация на пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене без известна ИБС преди провеждането на други образни изследвания.
4. За първи път в България е изследвана диагностичната стойност на CACS при симптомни пациенти с гръдна болка без известна ИБС. Изследваната популация е с широк възрастов диапазон, с достатъчно висок относителен дял на жените, с нисък до умерен риск и без участие на лица с акутна симптоматика, което прави изследваната група репрезентативна и подходяща за оценка на предиктивната способност на CACS.
5. За първи път при симптомни пациенти без известна ИБС е направена корелация между оценката на риска за изява на ИБС, направена с глобален рисков модел (FRS), и определената с клиничен модел (DFC) претест вероятност за наличие на оИБС. Установено е, че високата вероятност за наличие на оИБС (базираща се на характеристиката на гръдната болка, пол и възраст) се асоциира и с по-висок риск за СС събитие определен само с класическите РФ.
6. За първи път в България е предложен диагностичен алгоритъм за преселекция на симптомните пациенти с гръдна болка без известна ИБС преди провеждането на диагностична коронарна ангиография, който включва клиничен модел за определяне на претест вероятността за наличие на оИБС (DFC) и изследване на CACS.

7. За първи път в България е проведено проследяване по отношение на настъпили СС събития, приложение на диагностични тестове и медикаментозно лечение при пациенти, при които е проведено КТ изследване на сърцето (CACS и КТКА).

Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърждава се ролята на основните РФ за атеросклеротична болест като предиктори за наличие на КАК, като направеният анализ включва и някои по-рядко изследвани РФ като тютюнопушене в миналото, метаболитен синдром и социални фактори.
2. Потвърждава се необходимостта безсимптомните лица с ФА за ранна ИБС да бъдат третирани като популация с особено висок СС риск. При тях скринингът за КАК би идентифицирал рано тези с най-висок риск ($CACS \geq 400$).
3. При безсимптомни лица с $CACS=0$ е налице минимална вероятност за наличие на оИБС, като подобна корелация между CACS и ангиографската находка е изследвана в единични проучвания.
4. Потвърждава се по-добрата предсказваща стойност на CACS за наличие на оИБС при безсимптомни лица в сравнение с ЕКГ в покой и ЕКГ стрестест, което е изследвано само в отделни проучвания.
5. Потвърждава се ролята на CACS при рекласификацията на безсимптомните лица с интермедиерен риск (FRS 10-20%) и тези с нисък към интермедиерен риск (FRS 6-9%). Това е от особено значение за категорията нисък към интермедиерен риск, при която все още няма пълен консенсус относно изследването на CACS.
6. Потвърждава се значението на CACS скрининга за рекласификацията на риска при млади и по-възрастни безсимптомни лица, което се обяснява с налагащата се концепция за т.нар. „артериална възраст”, която ще замени понятието „биологична възраст”.
7. Потвърждава се тезата, защитавана от все повече автори, че CACS скринингът е показан при безсимптомни лица със ЗД с оглед рекласификация на риска, който при диабетици обичайно се надценява от класическите рискови модели.

8. Потвърждава се установеното от малко други проучвания надценяване на вероятността за наличие на оИБС при симптомни пациенти при използване само на класически предиктивен модел като DFC.
9. Потвърждава се по-добрата предсказваща стойност на CACS за наличие на оИБС при симптомни лица с гръдна болка без известна ИБС в сравнение с ЕКГ в покой и ЕКГ стрестест.
10. Предложеният от нас диагностичен алгоритъм при симптомни пациенти със стабилна симптоматика, включващ клиничен модел (DFC) и CACS, е подобен на засега единствения предложен наскоро предиктивен модел за определяне вероятността за наличие на оИБС.
11. След изследване на CACS лечението с медикаменти с протективен ефект се индивидуализира според стойностите на CACS.
12. Наличието на КАК ($CACS > 0$) е предиктор за настъпване на СС събитие, по-често приложение на диагностични тестове и употреба на медикаменти с протективен ефект в средносрочен план.
13. Ефективната доза йонизираща радиация при изследване на CACS е сравнима с наблюдаваната от други автори. Съществуват резерви, чрез прилагане на съответни технически прийоми, за допълнителна редукция на радиационната експозиция.

VIII. Публикации и научни съобщения във връзка с дисертацията

Публикации:

1. **А. Ангелов.** Коронарен артериален калциев скор при оценката на сърдечносъдовия риск при безсимптомни лица. Българска кардиология 2012; 18: 5-11.
2. **А. Ангелов, Й. Йотов.** Компютъртомографска коронарна ангиография: какви са възможностите за редукция на радиационната доза? Списание „Известия на Съюза на учените” – Варна 2012; 17: 15-20.
3. **А. Ангелов, Й. Йотов, А. Пенев.** Предсказваща стойност на коронарния артериален калциев скор за наличие на обструктивна коронарна болест в сравнение с ЕКГ стрестест при симптомни пациенти с гръдна болка. Наука Кардиология 2013, 14: (под печат).

Научни съобщения:

1. **А. Ангелов, Й. Йотов, В. Сиракова.** Клинична характеристика и индикации при болни насочени за компютъртомографска коронарна ангиография. XII Национален конгрес по кардиология, Албена 07.10-10.10.2010
2. **А. Ангелов.** Компютърасистирана коронарна ангиография и коронарен калциев скор в оценката на риска при пациенти с повишен сърдечносъдов риск. Първа кардиохирургична-кардиологична конференция Варна-Аугсбург. Варна, май 2012.
3. **А. Ангелов, Л. Мирчева, А. Кишева, О. Кунчев, Й. Йотов, А. Пенев.** Определяне на коронарния калциев скор при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене без известна коронарна болест - допълнителна възможност за оценка на кардиоваскуларния риск. XIII Национален конгрес по кардиология, София 04.10-07.10.2012.
4. **А. Ангелов, Й. Йотов.** Компютъртомографска коронарна ангиография: контрол на радиационната доза при постигане на оптимално качество на образите. XIII Национален конгрес по кардиология, София 04.10-07.10.2012.
5. **A. Angelov, Y. Yotov, L. Mircheva, A. Kischeva, O. Kunchev.** Patients with paroxysmal atrial fibrillation and low or intermediate pretest probability for coronary artery disease. What does coronary artery calcium score tell us in addition? EUROECHO and other Imaging modalities 2012, Athens – Greece; 05.12-08.12.2012

6. **Angelov A, Yotov Y, Hristova P, Penev A.** Impact of coronary artery calcium screening on life style modification and drug therapy adherence among patients without known coronary artery disease. EuroPrevent 2013; Rome, Italy 18.04-20.04.2013.

Благодарности на:

На научните ми ръководители доц. д-р Атанас Пенев и доц. д-р Йото Йотов

На колегите от Първа кардиологична клиника

На колегите, рентгеновите лаборанти и медицинските сестри от Клиниката по образна диагностика

На г-жа Павлина Христова от Първа кардиологична клиника

На всички мои учители в кардиологията и вътрешната медицина

На семейството ми за подкрепата и търпението

