

DA LI SE IMIDZING DIJAGNOSTIKOM MOZE SMANJITI MORBIDITET OD INFARKTA MIOKARDA?

Autor: Prof. dr Željko Markovic

Koronarna okluzivna bolest (KOB) u Srbiji (RS) i svetu predstavlja veliki javno zdravstveni problem. Vodeci je uzrok obolevanja i umiranja, vodeci uzrok fizicke i mentalne invalidnosti, vodeci uzrok odsustvovanja sa posla i vodeci uzrok prevremene smrtnosti (pre 65. godine).

REZIME

- Razvoj nove strategije za prevenciju i kontrolu KVB u RS,
- Znacajno smanjenje obolevanja i umiranja,
- Pобољшanje kvaliteta života,
- Eliminisanje faktora rizika,
- Tacna i pouzdana rana dijagnostika,
- Afirmacija i primena neinvanzivne dijagnostike KOB,
- Pобољшanje socijalno-ekonomskih determinanti zdravlja,
- Jacanje zdravstvenog sistema RS,
- Sprovođenje prevencije KVB na individualnom i populacionom nivou, (preventivni pregledi, promocije protektivnih faktora, skrining),
- Izvodjenje zajednickih akcija zdravstvenog i nezdravstvenog sektora,
- Korišćenje savremene niskodozne CT tehnologije za primenu prevencije i skininga u drugim oblastima kardiovaskularne patologije,
- Uštede u oblasti terapijskog lecenja manifestnih KOB.

ZNACAJ I OPRAVDANOST

Prema podacima Svetske zdravstvene Organizacije (WHO) iz 2009. godine od kardiovaskularnih bolesti umire prosečno 17 miliona ljudi u svetu godišnje, od cega od infarkta miokrada (IM) oko 7,5 miliona. Tokom perioda 2005-2010 broj obolelih u visokorazvijenim zemljama je u neprekidnom porastu a to se posebno odnosi na stalno rastuci broj kod žena koje posle menopauze dobijaju IM u sve vecem procentu u odnosu na studije sa kraja prošlog veka. Koronarna okluzivna bolest je vodeci uzrok umiranja u svetu (WHO, Causes of death, 2008). Oko 40% populacije koja umire od KOB je mladja od 65. godina, muškarci 46% (WHO, Global Report on CVD Prevention and Control, 2011).

U Srbiji svakih 15 minuta neko umre od posledica bolesti srca i krvnih sudova, a po broju infarkta miokarda naša zemlja se nalazi na 3. mestu u Evropi odmah iza Rusije i Ukrajine. Prema podacima Republickog Zavoda za statistiku, u Srbiji je stopa smrtnosti KOB u porastu i iznosi više od 50% svih smrtnih ishoda. Po podacima ove ustanove u 1991. godini od IM u Srbiji je umrlo 33.500 osoba ili grad velicine Mladenovca, a 2005. godine taj broj je iznosio 43.500 umrlih. Samo u Urgentnom Centru KCS Beograd broj bolesnika koji

su primljeni zbog IM je oko 13.000 godišnje, od čega se beleži značajan porast obolelih u ženskoj populaciji. U odnosu na 1979. godinu u Srbiji je dupliran mortalitet od KOB.

ZAŠTO SE TOLIKO UMIRE OD KARDIOVASKULARNIH BOLESTI, POSEBNO INFARKTA MIOKARDA ?

WHO je 2010 objavila veliku retrospektivnu studiju koja se za period od 10 godina koja se odnosi na korelaciju nastanka IM i *simptome* bolesti. Objedinjeni su i analizirani podaci koji su prikupljeni iz USA, Engleske, Nemačke, Francuske, Španije i Italije. Dobijeni su sledeći rezultati:

- IM nastaje prosečno kod 30% ljudi koji nikada nisu imali nikakve kardiovaskularne tegobe niti faktore rizika (u Francuskoj 58% slučajeva IM).
- IM nastaje prosečno kod 59% ljudi koji imaju atipične tegobe, ne karakteristične za KOB (u Španiji 73% slučajeva IM).
- IM nastaje samo u 11% obolelih sa karakterističnim tegobama: od nestabilne angine pektoris do manifestnih stenokardija.
- Ukupno: 89% obolelih od IM nemaju simptome koji bi ukazivali da su srcani bolesnici kojima preči IM.
- 78% obolelih ili umrlih od IM nisu imali povišen holesterol i trigliceride, hipertenziju je imalo 64%, a ostale poznate faktore rizika 55% ispitanika.
- Genetska predispozicija se smatra faktorom rizika sa značajnošću od oko 40%.
- Faktori rizika za nastanak IM (gojaznost, ne kretanje, stres, hipertenzija, pušenje) predstavljaju široko rasprostranjene socijalno medicinske fenomene koji su u najugroženijoj populacionoj grupi (50-65 godina) veoma česti. Prema podacima American Medical Association (AMA) nastanak IM se ne može objasniti poznatim faktorima rizika u oko 65% slučajeva bolesti.

Objašnjenje za nastanak IM kod asimptomatskih bolesnika je u suštini jednostavno i povezano sa patogeneom koronarne okluzivne bolesti i može se pratiti evolutivno kroz duži period nastanka: Srce je kapacitativan organ koji se ponaša po zakonima fiziologije i nastoji da na svaki način, menjajući režim svog rada, održi periferni otpor stalnim. Istovremeno sa procesom nastanka koronarnog plaka srce razvija i kolateralni krvotok između desne i leve strane odnosno leve i desne koronarne arterije, koji nadomešćuje hemodinamsku insuficijenciju u glavnim stablima i njihovim granama, čime se objašnjava odsustvo tegoba u patogenezi KOB. Nastanak IM se dovodi u vezu sa insuficijencijom kolateralnog krvotoka u momentu kada okluzija krvnog suda predje kritičnu granicu koja je relativna i najčešće iznosi iznad 75%. Ali, ne retko se može naći da i bolesnici sa 80 i 90 % okluzijom tolerišu težak hemodinamski ispad bez značajnih tegoba.

SADAŠNJE STANJE U PREVENCIJI I RANOJ DIJAGNOSTICI KORONARNE OKLUZIVNE BOLESTI

Zdravstvena prosvetnost, eliminacija faktora rizika, kvalitet života i preventivni populacioni pristupi sugerisani kroz vodice, koji se kontinuirano sprovode u svim zemljama zavisno od ekonomskih mogućnosti, u malom broju evropskih zemalja (Švedska, Engleska, Danska) dali su minimalan rezultat u oko 3-5% smanjenom broju smrtnih slučajeva od KOB.

Stoji činjenica da je kardiološki pregled kod najvećeg broja pacijenata koji dolaze zbog povremenih stenokardicnih i sličnih tegoba u najvećem broju slučajeva normalan. Ergo test i stres eho test kao metode mogu biti od koristi za bolesnike sa simptomatskim stenokardijama (samo oko 11% umrlih od IM) ali je senzitivnost ovih pregleda takva da se u oko 20-25 % slučajeva posle indikovane konvencionalne koronarografije dobije normalan nalaz.

Generalno, danas se prevencija KOB i IM se svodi na eliminaciju faktora rizika.

Uvažavajući epidemiološke podatke koji se odnose na učestanost KOB i IM jasno je da konvencionalnim kardiološkim i drugim metodama nije nadjeno klinicki pouzdano, neinvanzivno i ekonomski opravdano rešenje za prevenciju i ranu dijagnostiku KOB i IM sve do pojave metode odredjivanja Ca Scor indexa CT pregledom, koji je izmenio bazicne koncepte mogućnosti prevencije.

NALAZ KALCIJUMA U KRVNIM SUDOVIMA SRCA KAO PREDIKTOR EVOLUCIJE I NASTANKA KORONARNE OKLUZIVNE BOLESTI I INFARKTA MIOJARDA

Nastanak kalcijuma u zidovima krvnih sudova je aktivni celijski proces i predstavlja sastavni deo aterosklerotskog procesa. Normalno, koronarne arterije ne sadrže kalcijum. Niko se nije rodio sa aterosklerozom. Prisustvo kalcijuma u koronarnim arterijama je znak koronarne bolesti. Izmedju koncentracije Ca i stepena aterosklerotske bolesti postoji direktna linearna zavisnost koja se od 2010. godine definiše medjunarodno prihvacenom klasifikacijom (Guidelines of the American Heart Association). Ovom klasifikacijom precizno se definiše: koncentracija kalcijuma, mesto na kome se nalazi, velicinu plaka, verovatnoca za nastanak KOB, rizik od nepovoljnog kardijalnog dogadjaja, relativni rizik i daje terapijske peporuke (Tabela 1). O ovome je na naslovnoj strani pod naslovom „Kako spreciti srcani udar pre nego se dogod“ („How to stop heart attack before it happens“) u uvodnom clanku izvestio i casopis „TIME“ 2010. godine nazivajuci KOB ledenim bregom gde se „ispod vode“ nalazi oko 80% svetske populacije, te da bi 85% smrti od IM moglo biti spreceno i preteca KOB stavljena pod kontrolu da je bolest otkrivena na vreme odredjivanjem Ca scor Indexa.

Slicna studija koja se odnosi na sve druge krvne sudove. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – MESA: uradjena je u multicentricnom istraživanju 5 vodećih medicinskih univerziteta u USA (Columbia University, New York, Johns Hopkins University, Baltimore, Northwestern University, Chicago, UCLA, Los Angeles, University of Minnesota, Twin Cities) na uzorku od 2,5 miliona ispitanika a ciji rezultati danas predstavljaju referentni vodici odredjivanja tzv. arterijske starosti (www.mesa-nhlbi.org). U najkrace: koncentracija kalcijuma u zidovima i lumenu krvnih sudova predstavlja jedini validni faktor arterijske starosti. Nalaz kalcijuma (Ca) u strukturama zidova koronarnih krvnih sudova predstavlja jedini i siguran znak da p ostoji neki gradus ateroskleroze krvnog suda.

Tabela br. 1

Medjunarodna klasifikacija ateroskleroze prema preporukama WHO i American Medical Association koja se oslanja isključivo na nalaz Ca Indexa

Calcium Score Index	Plak Opterećenje	Mogućnost Signifikantne CAD	Implikacija za CV Rizik	Preporuka
	Nema identifikovanih plakova	Vrlo niska < 5%	Vrlo nizak	Uvažiti generalne

0				preporuke za primarnu prevenciju CV bolesti
1 – 10	Minimalno identifikovano plak opterećenje	< 10%	Niska	Uvažiti generalne preporuke za primarnu prevenciju CV bolesti
11 – 100	Definitivno i minimalno opterećenje mekim aterosklerotskim plakovima	Srednja ili minimalna	Srednja	Uvažiti preporuke za otklanjanje rizikofaktora i koristiti antiagregacionu terapiju.
101 – 400	Minimalno i Definitivno opterećenje mekim aterosklerotskim plakovima	Ne obstruktivna CAD veoma predisponirana za obstruktivnu bolest	Srednje visoka	Uvažiti preporuke za otklanjanje rizikofaktora i razmotriti kontrolne kliničke testove za dijagnostiku CAD
> 400	Ekstenzivno aterosklerotsko plak opterećenje	Veoma visoka verovatnoća za signifikantnu koronarnu stenozu	Visoka	Medikamentozna terapija i kliničko dijagnostička evaluacija.

Ako se analizira populacija Srbije u odnosu na pol i starosne grupe u funkciji rizika od KOB, a u svetlu podataka koji se odnose na 89% nastanak KOB kod asimptomatskih ili bolesnika sa atipicnim tegobama, dobice se podatak da u Srbiji najmanje 3,5 miliona ljudi imaju apsolutnu indikaciju za određivanje Ca scor indexa!!

ODREĐIVANJE Ca Scor Indexa

Određivanje Ca scor indexa predstavlja relativno novu metodu koja je nastala primenom 64-rednih multidetektorskih CT aparata za pregled srca, tj CT koronarografije. Predstavlja nativno skeniranje srca a prisustvo Ca u koronarnim krvnim sudovima se određuje pomocu selektivnog softvera koji je sastavni deo postprocesinga pregleda srca. Klinički validno i precizno CT pregledi srca i Ca scor index mogu se raditi samo na 64 multidetektorskim aparatima sa performansama koje podrazumevaju dovoljnu brzinu rotacije cevi (do 0,35 sec), kao i druge tehnicke preduslove. Ali, sve do 2012. godine CT aparati nisu mogli biti korišćeni za skining programe zbog visoke ekspanencijalne doze ozracenosti pacijenta tokom pregleda koja za 64 MD CT aparate koji postoje u Srbiji iznosi najmanje 1,8 mSv za Ca scor index i oko 11-14 mSv za kontrastnu CT koronarografiju.

Pocev od 2012. godine pojavili su se i ušli u rutinsku klinicku primenu specijalizovani „cardiac CT“ aparati koji osim asolutne pouzdanosti u neinvanzivnoj vizualizaciji koronarnih krvnih sudova, odredjuju i Ca scor index sa 10-15 puta nižim eksponencijalnim dozama, odnosno onim dozama koje su na pedijatrijskom nivou i koje kao takve omogucavaju masovne preglede tj. skrining. Danas one iznose 0.07-0.1 mSv za Ca scor index i 0,7-0,9 za kontrastnu CT koronarografiju. Ova tehnicko-tehnološka revolucija „low dose“ u CT eksploracijama ostvarena je citavim nizom integrisanih pronalazaka i inovacija cije bi nabranje oduzelo dosta prostora. Pomenuti aparati se nalaze u komercijalnoj ponudi svih svetskih proizvođača i predstavljaju najviši tehnicko-tehnološki nivo u CT dijagnostici. Kao presudno važan tehnološki doprinos treba istaci da je savremenim cardiac CT aparatima rešen problem srčanih aritmija i frekvence tokom pregleda kao bitnog faktora ograničenja u odnosu na ranije generacija aparata. Takodje, stoji cinjenica da se na ovim aparatima može raditi bilo koja CT eksploracija sa oko 30% vecom dijagnostickom senzitivnošću u odnosu na aparate generacije do 2011. godine.

Pregled je ne invanzivan i nema bilo kakvog kontakta sa bolesnikom. Radi se ambulantno. Traje oko 5 minuta. Obrada nalaza traje oko 3 minuta i u potpunosti je podržana softverski.

Ukupan zbir norularnih i drugih Ca induracija u koronarnim krvnim sudovima predstavlja tzv Ca scor index koji se izražava tzv. Agaston skor indexom. Rezultat se prikazuje za svaku koronarnu arteriju pojedninacno kao i za sve zbirno.

Primeri koji ilustruju znacaj odredjivanja Ca Scor indexa i CT koronarografije u savremenoj prevenciji KOB:

Primer 1.: *Tim lekara koji se stara o zdravlju americkog predsedina Bila Klinntona je 2007. godine odlucio da godišnji pregled predsednika USA proširi i nalazom Ca Scor Indexa. I ako bez ikakvih tegoba i dobrom fizickom stanju nalaz je bio takav da je na osnovu ovog inicijalnog pregleda odluceno da se uradi cetvorostruki by-pass.*

Primer 2.: *Sredinom 2009. godine u okviru redovnog pregleda pilota u KSS Beograd pregledali smo muškarca 47 godina, bez ikakvih anginoznih tegoba, koji je imao izraženu genetsku predispoziciju za nastanak IM. Nadjeno je suženje na magistralnom krvnom sudu (LAD) od 15%. Na kontrolnim pregledima koji su radjeni 12 i 24 meseca kasnije došlo je do progresije oklzivne lezije do 75% zbog cega je juna 2012. uradjena rekanalizacija stentom. Može se pretpostaviti da bi ovaj pacijent dobio masivan infarkt da se nije predhodne 3 godine pregledao i pratio svoju bolest. Tokom 5 godina u KCS Beograd na ovaj nacin je praceno, terapijski verifikovana i leceno oko 80 bolesnika.*

Primer 3: *Pocetkom 2007. godine u KCS Beograd pregledali smo 100 muškaraca bez ikakvih stenokardicnih tegoba u dobi 45-60 godina, dobrovoljaca. Na CT koronarografskim nalazima ovih ispitanika našli smo da u 21% postoje okluzivne promene koje podrazumevaju hitnu revaskularizaciju... Ovaj naizgled paradoksalni nalaz potvrđen je i od strane drugih lekara koji su u to vreme pocinjali da se bave CT koronarografijama.*

Ako bi se podaci iz primera 3 primenili na inicijalni rad u prvoj godini centra cije se osnivanje predlaže elaboratom i u minimalno angažovanim radnim uslovima, koji podrazumevaju da se na 2 cardiac-CT aparata dnevno pregleda samo po 10 pacijenata, može se lako izracunati da bi šansu da se lece od neotkrivene KOB visokog gradusa i spasu izvesnog infarkta miokrada, imalo oko 1.000 ljudi.

Saradnici na ovom projektu iz Instituta za epidemiologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu izracunali su da bi tokom rada od 5 godine, radeci prema unapred definisanim grupama rizicnih pacijenata i dinamici razvoja Centra, dobijeni rezultati bili takvi da bi se „naprasna“ smrtnost od IM i KOB u Srbiji smanjila za oko 9%, a u naredne 4 godine za još 30% i td..što iznosi od 12.000-20.000 umrlih godišnje (Tabela broj 2)! Krišceni je statisticki

model univarijantne logisticke regresione analize (ULRA) i multivarijantne logisticke regresione analize (MLRA).

Tabela br 2.

Planirani rezultati rada Nacionalnog Centra za prevenciju infarkta miokrada za period 2014-2018 (Krišćeni je statistički model univarijantne logisticke regresione analize (ULRA) i multivarijantne logisticke regresione analize (MLRA))

Godina	Smanjen mortalitet od KOB u Srbiji	
	N (pts)	%
2014	3.330	9
2015	7.770	21
2016	9.990	27
2017	11.100	30
2018	12.950	35

FORMIRANJE NACIONALNOG CENTRA ZA PREVENCIJU INFARKTA MIOKARDA

Centar bi bio formiran kao nezavisna ustanova tercijernog tipa u sistemu zdravstvene zaštite Srbije a pod nadležnošću Ministarstva zdravlja Srbije i RFZO Srbije.

Realizacijom projekta formiranja „Nacionalnog centra za prevenciju kardiovaskularnih bolesti“ u Srbiji bi se za 5 godina smanjila ukupna smrtnost oko 40% sa progresijom daljeg smanjivanja.

Formirala bi se nova zdravstvena ustanova tercijelnog znacaja koja se u svim aspektima uklapa u postojeći sistem, a od posebnog afirmativnog znacaja.

Uvažile bi se preporuke WHO za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i realizovala prvorazredno afirmativna zdravstvena ustanova od znacaja za sliku zdravstva Srbije u evropskim integracijama.

Matthew J. Budoff, Screening for Ischemic Heart Disease with Cardiac CT: Current Recommendations, Scientifica, 2012, Article ID 812046, <http://dx.doi.org/10.6064/2012/812046>

Martijn A. M. den Dekker, Kristof de Smet, Geertruida H. de Bock, Rene A. Tio, Matthijs Oudkerk, Rozemarijn Vliegenthart. Diagnostic performance of coronary CT angiography for stenosis detection according to calcium score: systematic review and meta-analysis, Eur Radiol, 2012, 22:2688–2698

Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M et al. Non-invasive coronary computed tomographic angiography for patients with suspected coronary artery disease: the coronary angiography by computed tomography with the use of a submillimeter resolution trial. Eur Heart J, 2009, 28:3034–3041

Miller JM, Rochitte CE, Dewey M et al Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. N Engl J Med, 2010, 359:2324–2336

Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed

CT Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular, Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular, Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56:1864–1894

A. Arjmand Shabestari, S. Akhlaghpour, M. Shadmani, M. Ebrahimi, M. Shakiba, M. Shojaei Moghadam. Agreement Determination between Coronary Calcium-Scoring and Coronary Stenosis Significance on CT-Angiography. *British. J. Radiol.*, 2010, 3(2)

Dirk Schnapauff, Elke Zimmermann, Marc Dewey. *Technical and Clinical Aspects of Coronary Computed Tomography Angiography*, 2013 Elsevier Inc.
doi:10.1053/j.sult.2008.02.0

Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al: Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 115:69-171, 2007

Dewey M, Hamm B: CT coronary angiography: examination technique, clinical results, and outlook on future developments. *Rofo* 179:246-260, 2007