

Предсказваща стойност на коронарния артериален калциев скор за наличие на обструктивна коронарна болест в сравнение с ЕКГ стрес тест при симптомни пациенти с гръдна болка

Д-р Атанас Ангелов, доц. Йото Йотов, доц. Атанас Пенев
Първа кардиологична клиника, МБАЛ „Св. Марина“,
Медицински университет, Варна

Резюме

Целта на проучването е да се определи каква е предсказващата стойност на коронарния артериален калциев скор (CACS – coronary artery calcium score) за наличие на обструктивна исхемична болест на сърцето (оИБС) при пациенти със стабилна симптоматика на гръдна болка и да се направи сравнение с конвенционалния диагностичен метод – ЕКГ стрес тест.

Материал и методи: Изследвани са 208 болни на средна възраст 57.4 ± 10.1 (33–76) години със стабилна симптоматика на гръдна болка и без известна коронарна болест, които са насочени за провеждане на компютъртомографска коронарна ангиография (КТКА), включваща определяне и на CACS. Според определената претест вероятност за наличие на оИБС (Diamond Forrester Classification) пациентите се класифицират като нискорискови (<20%), с умерен риск (20–70%) и с висок риск (>70%). При 114 (55%) от пациентите са налице данни от проведен ЕКГ стрес тест.

Резултати: Болшинството от пациентите са с ниска (49.5%) или умерена (42.8%) претест вероятност за наличие на оИБС. При 38.6% от лицата с проведен ЕКГ стрес тест той е определен като недиагностичен, като това се наблюдава по-често при болните от женски пол (56.6% vs 23%, $p=0.02$). Само при 25% от пациентите с положителен за миокардна исхемия ЕКГ стрес тест е намерена оИБС. Сигнификантна стеноза ($\geq 50\%$) е установена при 13% от участниците с отрицателен ЕКГ стрес тест. Липса на коронарен артериален калций (КАК) е намерена при 109 (52.4%) болни. При 31 (15%) от пациентите КТКА установява оИБС. Липсата на КАК (CACS=0) се асоциира с много ниска вероятност за наличие на оИБС (<1%). Честотата на оИБС се увеличава с нарастване на стойностите на CACS, като достига 72.2% в категорията CACS \geq 400. Намерени са чувствителност 97% и специфичност 39% на CACS>0 за доказване на наличието на оИБС, докато ЕКГ стрес тестът има съответно 20% и 90% (от анализа са изключени недиагностичните ЕКГ стрес тестове). Негативната предсказваща стойност на CACS=0 за изключване на оИБС е отлична (99%), докато при ЕКГ стрес теста тя е по-ниска (87%).

Заклучение: Установяването на КАК с неконтрастна компютърна томография е надежден начален тест за изключване на оИБС при пациенти със стабилна симптоматика и нисък до умерен риск. Предсказващата стойност на CACS за наличие на оИБС при симптомни пациенти превъзхожда тази на конвенционалния ЕКГ стрес тест. (*Наука Кардиология*, 2013, 82(6), 280–285)

Ключови гуми: коронарен артериален калциев скор, гръдна болка, ЕКГ стрес тест

Predictive Value Of Coronary Artery Calcium Score To Evaluate The Presence Of Obstructive Coronary Artery Disease Compared To Exercise ECG In Symptomatic Patients With Chest Pain

Atanas Angelov, Yoto Yotov, Atanas Penev

Cardiology Clinic I, MHAT „Sv. Marina“, Medical University of Varna

Abstract

The aim of the study was to evaluate the predictive value of coronary artery calcium score (CACS) by noncontrast computed tomography (CT) compared to exercise ECG (XECG) to detect obstructive coronary artery disease (oCAD) in patients with stable chest pain.

Methods: A total of 208 patients (mean age 57.4±10.1 (33–76) y.) with stable chest pain without known coronary artery disease were scheduled to undergo multislice CT (CACS and CT coronary angiography). According to the pretest probability of oCAD (Diamond Forrester Classification) patients were classified to be at low (<20%), intermediate (20–70%) or high (>70%) risk. Results from XECG were available in 114 (55%) patients.

Results: The majority of the patients have low (49.5%) or intermediate (42.8%) pretest probability of oCAD. Non-diagnostic XECG was present in 38.6% of the patients, more often in females (56.6% vs 23%, p=0.02). Only 25% of the patients with positive XECG had oCAD at CT coronary angiography. In 13% of the patients with negative XECG significant stenoses (≥50%) were found. CACS=0 was observed in 109 patients (52.4%). Thirty one (15%) patients had oCAD at CT coronary angiography. The absence of coronary calcification (CACS=0) was associated with very low probability of oCAD (<1%). The prevalence of oCAD went up with increasing CACS values, reaching 72.2% in the CACS≥400 category. We found a sensitivity of 97% and a specificity of 39% of CACS>0 for predicting the presence of oCAD, while XECG had respectively 20% and 90% (non-diagnostic XECG were excluded from the analysis). The negative predictive value of CACS=0 to exclude oCAD was excellent (99%), whereas the negative XECG had lower – 87%.

Conclusion: Non-contrast CT for coronary calcium detection is reliable initial test to exclude oCAD in stable symptomatic patients with low to intermediate pretest risk for the disease. CACS is able to predict better oCAD in symptomatic patients compared to the conventional XECG. (*Science Cardiology*, 2013, 82(6), 280–285)

Key words: coronary artery calcium score, chest pain, exercise ECG

Коронарният артериален калций (КАК) е маркер за наличие на коронарна атеросклероза². Установяването на КАК е 100% специфично за наличието на атеросклеротична коронарна плака^{22, 33}. Добре известно е също, че не всяка атеросклеротична плака съдържа калций, както и че коронарен калцификат не е синоним на значима стеноза или оклузия⁸. Въведеният от Agatston метод за определяне на CACS (coronary artery calcium score) чрез компютърна томография дава количествена оценка на наличния коронарен калций³. Корелацията между количеството на КАК и ангиографската тежест на съдовата стеноза е слаба. Дори и при големи калциеви натрупвания е възможно да липсват сигнификантни стенози. Въпреки че липсата на коронарен калций прави наличието на сигнификантна стеноза малко вероятно,

това не е абсолютно невъзможно. При симптомни болни в млада възраст и особено при акутна симптоматика, CACS=0 не може напълно да отхвърли наличието на стеноза на коронарен съд^{2, 6}.

Скрининговото изследване на КАК с оглед рекласификацията на риска при безсимптомни лица има добре утвърдена позиция. Според настоящите препоръки за оценка на кардиоваскуларния риск определянето на CACS е показано при безсимптомни лица с интермедиерен риск. Данните от множество проучвания показват, че наличието на КАК при безсимптомни е мощен прогностичен маркер за бъдещи коронарни събития. Лица с CACS>300 (400) са с висок риск и са кандидати за по-интензивна превантивна терапия^{21, 22, 30}.

За ролята на CACS теста при симптомни паци-

енти няма постигнато пълно съгласие. Този въпрос е изследван и дискутиран от много автори и във всички консенсусни документи на съответните експертни групи^{22,9}. Vidoff и сътр. установяват, че наличието на КАК (CACS>0) има 96% сензитивност и 40% специфичност за наличие на обструктивна исхемична болест на сърцето (оИБС) при провеждане след това компютъртомографска коронарна ангиография (КТКА)¹⁰. Haberl и сътр. сравняват CACS с находката от инвазивна коронарна ангиография (ИКА). Използването на CACS>100 е имало 95% сензитивност и 79% специфичност за установяването на оИБС²³. Вероятността за наличие на значима стеноза при ИКА е пог 3% при CACS<100^{10, 23}.

Другите общоприети неинвазивни тестове за доказване на оИБС имат сходна чувствителност и специфичност. За стрес ехокардиографията сензитивността и специфичността са съответно 85% и 77%, а за миокардната перфузионна сцинтиграфия (МПС) са съответно 87% и 64%¹⁶. За ЕКГ стрес теста е характерна голяма вариативност в чувствителността и специфичността при симптомни пациенти. Средната сензитивност е 68±16% (23–100%), а специфичността е 77±17% (17–100%)¹⁹.

Целта на проучването е да се определи каква е предсказващата стойност на CACS за наличие на оИБС при пациенти със стабилна симптоматика на гръдна болка без известна ИБС и да се направи сравнение с конвенционалния диагностичен метод – ЕКГ стрес тест.

Материал и метод

Изследвани са 208 пациенти със стабилна симптоматика на гръдна болка без известна ИБС, които са насочени за диагностична КТКА. Средната възраст е 57.4±10.1 (33–76) години. Определена е претест вероятността за наличие на оИБС по методиката на Diamond и Forrester (Diamond Forrester Classification – DFC), която се базира на характеристиката на гръдната болка, пола и възрастта¹⁴.

При всички участници е проведена ЕКГ в покой. Насочено е търсено наличието на неизвестен до момента патологичен Q-зъбец или QS-форма на камерния комплекс, което е изключващ критерий за участие в проучването. При пациентите, при които е проведен ЕКГ стрес тест с физическо натоварване до един месец преди провеждането на КТКА, той е класифициран като отрицателен, неопределен или положителен според общоприетите критерии¹⁷.

При всички пациенти е проведена КТКА, като преди приложението на контрастното вещество е проведен скен без контрастно вещество за определяне на наличието на КАК и количествената му

оценка (CACS). Изследването е проведено с компютърен томограф Siemens Somatom Definition (Dual Source). Липса на КАК се дефинира при CACS=0. Наличие на КАК се дефинира при CACS>0. В зависимост от стойността на CACS изследваните лица се класифицират в една от следните категории: CACS=0, CACS 1–99, CACS 100–399 и CACS≥400. При количествената оценка на промените в коронарните артерии (КТКА) са дефинирани три възможни варианта: липса на атеросклеротични плаки (интактен съг); необструктивна коронарна болест (наличие на плаки, стенозиращи <50%) и обструктивна коронарна болест (наличие на значими стенози ≥50% от лумена на съответния съг).

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): ППС = ИП/ИП+ФП (%); НПС = ИО/ИО+ФО (%); чувствителност = ИП/ИП+ФО (%); специфичност = ИО/ФП+ИО (%).

Резултати

От изследваните 208 симптомни лица мъжете са 89 (42.8%) на средна възраст 54.7±10.7 (33–77) години, а жените са 119 (57.2%) и с по-висока средна възраст – 59.5±9.1 (35–76) години (p=0.001). Рисковата характеристика и претест вероятността за наличие на оИБС (DFC) на изследваните болни е представена в таблица 1.

При 114 (55%) от пациентите е проведен ЕКГ стрес тест. Той по-често е определен като отри-

	n=208
Артериална хипертония, %	93.8%
Тютюнопушене, %	
■ га/бивш пушач	47.6%
■ не	52.4%
Дислипидемия, %	82.7%
Захарен диабет тип 2, %	
■ га	14.9%
■ нарушен въглехидратен толеранс	12%
■ не	73.1%
Метаболитен синдром, %	55.3%
Фамилна анамнеза за ранна ИБС, %	14.9%
ИТМ категории, %	
■ ИТМ ≤25 kg/m ²	16.8%
■ 25 kg/m ² < ИТМ <30 kg/m ²	48.1%
■ ИТМ ≥30 kg/m ²	35.1%
Претест вероятност за наличие на оИБС (DFC)	
■ ниска (<20%)	49.5%
■ умерена (20–70%)	42.8%
■ висока (>70%)	7.7%

Табл. 1. Рискови фактори за ИБС при изследваните лица

	Всички n=114	Мъже n=61	Жени n=53	p
ЕКГ стрес тест, n (%)				
■ отрицателен	62 (54.4%)	42 (68.8%)	20 (37.7%)	0.02
■ неопределен	44 (38.6%)	14 (23%)	30 (56.6%)	0.02
■ положителен	8 (7%)	5 (8.2%)	3 (5.7%)	NS

Табл. 2. Резултат от ЕКГ стрес теста

CACS категории	n (%)	Средна стойност на CACS (AU)
CACS=0	109 (52.4%)	0
CACS 1–99	49 (23.6%)	29.6±3.9 (1–88.6)
CACS 100–399	32 (15.4%)	216.7±16.9 (104.4–387.7)
CACS≥400	18 (8.6%)	991.4±199.7 (401.5–3103.8)

Табл. 3. Средна стойност на CACS в отделните CACS категории (AU – Agatston Units)

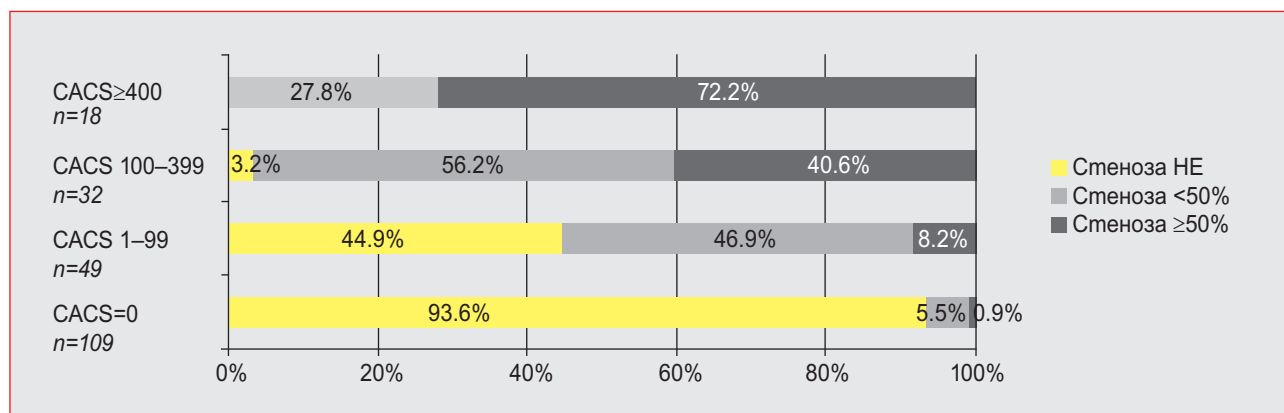
цателен за миокардна исхемия при мъжете, за разлика от жените, където тестовете по-често са били класифицирани като неопределени, т.е. недиагностични – таблица 2.

Наличие на КАК е намерено при 99 (47.6%) от изследваните пациенти. Средната стойност на CACS в съответните CACS категории е представена в таблица 3.

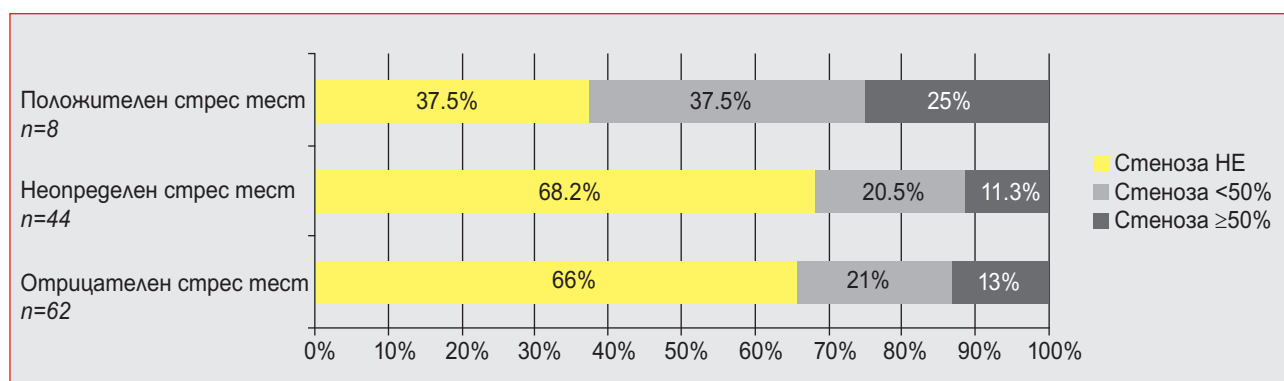
Проведената КТКА не установява наличие на стенози в коронарните артерии при 125 (60%) от пациентите. При 52 (25%) от болните е намерена стеноза <50%, а при 31 (15%) е намерена обструк-

тивна коронарна болест (стеноза ≥50%). Липсата на КАК (CACS=0) се асоциира с много висока вероятност за липса на коронарна болест, но не изключва напълно наличието на значима коронарна стеноза. Единственият пациент със CACS=0 и данни за оИБС (потвърдено и от последваща ИКА) е с умерена претест вероятност за оИБС. С преминаване в следващите CACS категории вероятността за наличие на обструктивна коронарна болест прогресивно нараства – от всеки десети със CACS 1–99 до над 70% при тези със CACS ≥400 – фиг. 1.

Липсва значима разлика в честотата на необструктивна и обструктивна коронарна болест при пациентите с отрицателен и положителен за миокардна исхемия ЕКГ стрес тест. Налице е незначителна тенденция за по-висока честота на обструктивна коронарна болест при пациентите с положителен тест. Всеки десети с отрицателен ЕКГ стрес тест се оказва с оИБС. Едва при всеки четвърти с положителен стрес тест е намерена значима коронарна стеноза (фиг. 2).



Фиг. 1. Ангиографска находка (КТКА) в различните CACS категории



Фиг. 2. Ангиографска находка (КТКА) според резултата от ЕКГ стрес теста (n=114)

	ППС	НПС	Чувствителност	Специфичност
ЕКГ стрес тест: положителен за исхемия	25%	87%	20%	90%
CACS: CACS>0	30%	99%	97%	39%

Табл. 4. ППС, НПС, чувствителност и специфичност на ЕКГ стрес теста и CACS при пациенти с гръдна болка за доказване на оИБС

В зависимост от ангиографската находка за двата метода (CACS и ЕКГ стрес тест) е определена ППС, НПС, чувствителността и специфичността за доказване на обструктивна коронарна болест (стеноза $\geq 50\%$). ЕКГ стрес тестът се приема за положителен според общоприетите критерии, като от анализа са изключени пациентите с неопределен тест, т.е. той не се приема за отрицателен. При наличие на КАК (CACS>0) CACS тестът се приема за положителен. Получените резултати са представени в таблица 4.

Обсъждане

Пациентът, насочен за КТКА, в нашето проучване е най-често с ниска или умерена претест вероятност за оИБС. Тази характеристика на пациентите с гръдна болка, които са без остро настъпила симптоматика, в голяма степен отговаря на показанията за провеждане на КТКА според препоръките на ACC/ANA от 2010 г.³⁶ В повечето проучвания относителният дял на мъжете е по-висок, като в някои от тях достига до 77%^{4, 20, 34, 38}. По-малко са студиите с доминиране на женския пол в изследваната популация^{24, 32}. По-високият относителен дял на жените е едно от достоинства на нашето проучване, защото в реалния живот те са една значителна част от пациентите с гръдна болка^{29, 32}. При пациентите от женски пол ЕКГ стрес тест се прилага по-рядко, като по-често е и недиагностичен^{26, 27}. В нашето изследване относителният дял на недиагностичните ЕКГ стрес тестове достига почти 60% при жените.

При 60% от пациентите не се установява наличие на стенози в коронарните артерии, а при 15% е намерена оИБС (стеноза $\geq 50\%$). Нашите резултати са най-близки до тези на Kim и сътр., в проучването на които характеристиката на изследваната популация е подобна на нашата. Честотата на CACS=0 и на оИБС е съответно 53% и 21%²⁴. Подобни са ангиографските резултати и в проучването CONFIRM, където честотата на CACS=0 е 51%³⁸.

Проведен ЕКГ стрес тест е налице само при 114 (55%) болни, като този факт сам по себе си е показателен. Тестовите с натоваарване 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 вероятност¹⁸. Въпреки че почти всички от нашите пациенти са с ниска или умерена

претест вероятност, при почти половината от изследваната група стрес тест не е приложен. Причините вероятно са разнообразни. Добре е известно, че тестът е недиагностичен при наличие на ЛББ, а при ЕКГ промени по типа на левокамерна хипертрофия е често фалшиво положителен. Тестът е с ниска сензитивност и специфичност при жени¹⁸. Наличието на придружаващи заболявания, особено на опорно-двигателната система, е причина както за непровеждане на ЕКГ стрес тест, така и за висока честота на недиагностични тестове^{15, 18}. В изследваната от нас популация 38.6% от тестовете са недиагностични (категоризирани като неопределени), като при жените те са повече от половината (56.6%). При пациентите с диагностичен тест (положителен или отрицателен за миокардна исхемия) той не е бил особено полезен като диагностичен метод за доказване или отхвърляне на диагнозата оИБС. Едва при 25% от болните с положителен тест е установена оИБС. Всеки десети с отрицателен тест се е оказал с оИБС. Според един мета-анализ на 34 студии тестовете с натоваарване (ЕКГ или ехокардиографски) са по-полезни за отхвърляне на диагнозата оИБС, отколкото за потвърждаването ѝ⁵. Чомпалова и сътр. изследват връзката между клиничната оценка на коронарния риск и резултата от ИКА при симптомни пациенти¹. Намерена е корелация между оценката с Framingham Risk Score и ангиографската находка. ЕКГ стрес тестът не е бил предиктор за наличие на оИБС¹.

Ограничените диагностични възможности на ЕКГ стрес теста бе причината да определим и сравним предсказващата стойност за доказване на оИБС на двата метода – ЕКГ стрес тест и CACS. ЕКГ стрес тестът е с много добра НПС (87%) за отхвърляне на наличието на оИБС. Специфичността му също е много висока (90%), но ППС и чувствителността за доказване на оИБС са разочароващо ниски – съответно 25 и 20%. В нашето проучване намираме чувствителност 97% и специфичност 39% на CACS>0 за доказване на наличието на оИБС. Анализ на много малки и големи проучвания при симптомни лица установява, че чувствителността на CACS>0 варира от 70 до 100% за предсказване на наличието на оИБС. Специфичността е винаги ниска във всички проучвания – средно 42%, като този резултат е много близък до намерената от нас стойност (39%)³⁷. Ако се разгледат данните само на най-големите проучвания (с над 1000 участ-

ници), чувствителността на CACS>0 е 96 до 100% (в нашето изследване 97%), а специфичността е 30 до 58% (при нас 39%)^{7, 10, 11, 23, 25}. Наблюдаваната в същите студии НПС е между 93 и 98% (99% в нашето изследване), а ППС е между 62 и 77% (при нас 30%)^{7, 10, 11, 23, 25}. Установените от нас стойности за НПС (99%) и ППС (30%) са най-близки до тези в проучването CONFIRM – съответно 96% и 29%³⁸.

Сравнението между ЕКГ стрес теста и CACS в нашето проучване категорично показва превъзходството на CACS за отхвърляне на наличието на оИБС (НПС съответно 87% и 99%). Действително стрес тестът има висока специфичност (90%), но много ниска чувствителност (20%) за доказване на оИБС, което означава наличието на много фалшиво отрицателни тестове. Картината се влошава още повече, ако добавим и факта, че стрес тест не е проведен при почти всеки втори пациент, а сред проведените такъв при около 40% той е недиагностичен. Едно подобно сравнение на CACS и ЕКГ стрес тест е направено от Nieman и сътр. при 471 болни²⁸. Чувствителността и специфичността за CACS>0 са съответно 100% и 15%, а за ЕКГ стрес теста съответно 70% и 76%. Авторите считат, че CACS е по-надежден метод за изключване на наличието на оИБС при стабилни симптомни пациенти²⁸. Подобен извод идва и от изследването на Dedic и сътр., които подчертават и още един факт, кой-

то е налице и в нашите резултати¹³. ЕКГ стрес тестът е бил диагностичен само при 59% от изследваните, докато определяне на CACS е било възможно при всички пациенти¹³. Практически при всеки пациент в синусов ритъм е възможно определянето на CACS, докато прилагането на ЕКГ стрес теста е лимитирано от много ограничения. Британски мета-анализ при над 10 000 болни установява, че CACS-базираната стратегия при симптомни пациенти с ниска претест вероятност за оИБС е икономически по-рентабилна преди провеждането на МПС или ИКА в сравнение с ЕКГ стрес теста³¹. Британските препоръки за поведение при пациенти с гръдна болка от 2010 г. (NICE 2010 г.) съветват да не се използва ЕКГ стрес теста като метод за изключване на наличието на оИБС. Препоръчва се използването на CACS като ефективен метод за изключване на наличието на оИБС при болни с ниска претест вероятност^{12, 35}.

Заклучение

При симптомни пациенти с ниска до умерена претест вероятност за наличие на оИБС определянето на CACS е с много висока негативна предсказваща стойност за изключване на оИБС (при CACS=0) и с много висока чувствителност за установяване на оИБС (при CACS>0). Предсказващата стойност на CACS превъзхожда тази на конвенционалния ЕКГ стрес тест.

Книзопис

1. Чомпалова Б, Василев В, Караславова Е. Съществува ли връзка между клиничната оценка на коронарен риск на пациенти с нестабилна стенокардия и резултата от инвазивното изследване? *Мединфо*. 2012;12:53-61.
2. Achenbach S, Raggi P. Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography. *Eur Heart J*. 2010;31:1442-1448.
3. Agatston AS, Janowitz WR, Hildne FJ et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast CT. *Am J Cardiol*. 1990;15:827-832.
4. Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE et al. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification. The CORE 64 International Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:379-387.
5. Banerjee A, Newman DR, van den Bruel A et al. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Practice*. 2012;66:477-492.
6. Baumgart D, Schmermund A, Goerge G et al. Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:57-64.
7. Becker A, Leber A, White CW et al. Multislice computed tomography for determination of coronary artery disease in a symptomatic patient population. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2007;23:361-367.
8. Bonow RO. Should Coronary Calcium Screening Be Used in Cardiovascular Prevention Strategies? *N Engl J Med*. 2009;361:990-997.
9. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114:1761-91.
10. Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P et al. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation*. 2002;105:1791-1796.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.