

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Ivona I. Vranić Jovanović

**UTVRĐIVANJE OPTIMALNOG MODELA ZA  
PREDIKCIJU OPSTRUKTIVNE KORONARNE  
BOLESTI KOD BOLESNIKA SA HRONIČNIM  
KORONARNIM SINDROMOM**

Doktorska disertacija

Beograd, 2026

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Ivona I. Vranić Jovanović

**ASSESSMENT OF OPTIMAL OBSTRUCTIVE  
CORONARY ARTERY DISEASE PREDICTION  
MODEL IN PATIENTS WITH CHRONIC  
CORONARY SYNDROME**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2026

**Mentor 1:** Doc. dr Radosav Vidaković, docent, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Mentor 2:** Prof. dr Mina Radosavljević-Radovanović, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Članovi komisije:** Prof. Dr Branko Beleslin, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu (predsednik komisije)

Prof. Dr Aleksandar N. Nešković, profesor u penziji, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. Dr Ilija Srdanović, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Datum odbrane:

## ZAHVALNICA

Želim da se zahvalim svim kolegama sa Službe Kardiologije, Kliničko-bolničkog centra „Zemun“ i Klinike za kardiologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, koji su svojim radom prethodnih godina doprineli sastavljanju velike baze podataka koju smo koristili u našem retrospektivnom istraživanju.

Zahvaljujem se svojoj komentorki, prof. dr Mini Radosavljević Radovanović, na ukazanom poverenju, prenesenom znanju i podstrecu tokom izrade doktorske teze. Zahvalna sam što me je naučila da kritički i ozbiljno pristupam naučnim problemima, iz kliničke perspektive.

Veliku zahvalnost dugujem svom komentoru, doc. dr Radosavu Vidakoviću, za kreiranje koncepta teze, superviziju i podršku koju mi je pružio tokom čitavog procesa izrade istraživanja.

Posebno se zahvaljujem prof. dr Aleksandri Ignjatović (Medicinski fakultet u Nišu), za pomoć prilikom obrade statističkih podataka.

Takođe se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

1. Kreiranju koncepta teze: *doc. dr Radosav Vidaković, prof. dr Mina Radovanović-Radosavljević;*
2. Prikupljanju podataka: *doc. dr Radosav Vidaković, kl.ass. dr Srđan Kafedzić;*
3. Formalnoj analizi: *doc. dr Radosav Vidaković, prof. dr Aleksandra Ignjatović, prof. dr Aleksandar N Nešković;*
4. Istraživanju: *prof. dr Mina Radovanović-Radosavljević, prof. dr Aleksandar N Nešković, doc. dr Radosav Vidaković;*
5. Metodologiji: *doc. dr Ivan Stanković, prof. dr Aleksandra Ignjatović, kl.ass. dr Srđan Kafedzić, doc. dr Radosav Vidaković;*
6. Superviziji: *prof. dr Mina Radovanović-Radosavljević, doc. dr Radosav Vidaković;*
7. Pisanju – originalni nacrt: *doc. dr Radosav Vidaković;*
8. Pisanju- recenzija i uređivanje: *doc. dr Ivan Stanković, prof. dr Mina Radovanović-Radosavljević, prof. dr Aleksandar N Nešković, doc. dr Radosav Vidaković.*

Najveću zahvalnost dugujem svojoj porodici, za nesebičnu podršku, neizmerno razumevanje, strpljenje i ljubav.

Svojoj majci posvećujem ovaj rad.

Mojoj majci ....

za svu pruženu ljubav, nežnost, sigurnost i usmerenje

# UTVRĐIVANJE OPTIMALNOG MODELA ZA PREDIKCIJU OPSTRUKTIVNE KORONARNE BOLESTI KOD BOLESNIKA SA HRONIČNIM KORONARNIM SINDROMOM

## Sažetak:

**Uvod:** Koronarna bolest srca predstavlja vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svetu. U kontekstu hronične koronarne arterijske bolesti (KAB), dijagnostički algoritam zavisi od određivanja individualne verovatnoće za postojanje opstruktivne KAB (tzv. pre-test verovatnoća (PTV)). PTV u prvom redu zavisi od opisane učestalosti bolesti u određenoj populaciji. Međutim, do sada priznati i validirani PTV modeli nisu uzimali u obzir populacije sa visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim (KV) rizikom. Cilj rada je validacija poznatih PTV modela prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa (ESC) u našoj visoko rizičnoj populaciji. S obzirom da je za poslednjih 10 godina, ESC izdalo tri verzije PTV modela, koje su bazirane na rezultatima istraživanja sprovedenih u zemljama niskog i srednje visokog KV rizika, pored eksterne validacije navedenih modela, ovaj rad se bavi i njihovim međusobnim poređenjem u predikciji opstruktivne KAB u našoj populaciji sa vrlo visokim KV rizikom.

**Metodologija:** Ova opservaciona retrospektivna studija uključila je 1296 bolesnika koji su upućeni na invazivnu koronarografiju zbog sumnje na postojanje KAB u periodu od 2015. godine do 2019. godine. Za svakog bolesnika je izračunata PTV prema ESC smernicama, a potom je ispitivana performansa PTV ESC modela za predikciju opstruktivne KAB, definisane na osnovu invazivne koronarne angiografije kao zlatnog standarda.

**Rezultati:** Prevalenca opstruktivne KAB u ispitivanom uzorku je bila 41,1%. PTV ESC modeli iz 2019. i 2024. godine potcenjuju prevalencu KAB na svim nivoima (kalibracioni intercept 1.151 i 1.554, respektivno; kalibracioni nagib 0.962 i 0.928, respektivno). PTV ESC model iz 2013. godine sveukupno precenjuje prevalencu KAB (kalibracioni intercept -0.245, kalibracioni nagib 0.737), posebno u grupi bolesnika srednjeg i visokog rizika. Analiza diskriminacije je pokazala umerenu tačnost sva tri modela.

**Zaključak:** Eksterna validacija je pokazala je da uprkos umerenoj tačnosti, nijedan PTV ESC model ne odgovara našoj visoko rizičnoj populaciji u predikciji opstruktivne KAB.

**Ključne reči:** pre-test verovatnoća, hronični koronarni sindrom, eksterna validacija, koronarna arterijska bolest, prediktivni modeli, invazivna koronarna angiografija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Istraživanja u kardiovaskularnoj medicini

UDK: \_\_\_\_\_

# ASSESSMENT OF OPTIMAL OPSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE PREDICTION MODEL IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROME

## **Abstract:**

**Introduction:** Coronary artery disease (CAD) represents major cause of morbidity and mortality worldwide. In context of chronic coronary syndromes, initial diagnostic algorithm depends on the estimation of individual probability for obstructive CAD presence (ie. pre-test probability (PTP)). PTP mainly relies on observed population CAD prevalence. However, recently published and validated PTP models were not explored in populations with high and very high cardiovascular risk factors. The aim of this study was to externally validate European Society of Cardiology (ESC) PTP models in our very-high-risk population. In the last decade, ESC Guidelines proposed three PTP models, based on study results from low and moderate risk countries. Therefore, our study also compared the performanse of these three PTP ESC models in predicting obstructive CAD in our very-high-risk population.

**Methods:** Our retrospective observational study included 1296 symptomatic patients with suspected CAD referred to invasive coronary angiography between 2015 and 2019. PTP was calculated for every patient based on the ESC Guidelines. We investigated performance of PTP ESC models to predict obstructive CAD, defined on invasive coronary angiography as a reference standard for diagnosing CAD.

**Results:** The prevalence of obstructive CAB in the studied population was 41.1%. ESC 2019 and 2024 PTP models underestimated CAD prevalence at all PTP levels (calibration intercept 1.151 and 1.554, respectively; calibration slope 0.962 and 0.928, respectively). ESC 2013 PTP model overall overestimated CAD prevalence (calibration intercept -0.245, calibration slope 0.737), especially in moderate and high risk PTP groups. Discrimination model analysis observed moderate accuracy for all three PTP ESC models.

**Conclusion:** Although external validation showed moderate discrimination accuracy, it also revealed miscalibration for all three ESC PTP models for obstructive CAD prediction in our very-high-risk population.

**Keywords:** pre-test probability, chronic coronary syndrome, external validation, coronary artery disease, prediction models, invasive coronary angiography

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Contemporary research in cardiovascular medicine

UDC: \_\_\_\_\_

## SADRŽAJ

1. Uvod .....	1
1.1. Definicija hroničnog koronarnog sindroma .....	1
1.2. Pre-test verovatnoća .....	3
1.3. Razvoj modela pre-test verovatnoće u hroničnom koronarnom sindromu .....	6
1.4. Validacija postojećih modela pre-test verovatnoće .....	7
2. Cilj rada .....	10
3. Metodologija .....	11
3.1. Ispitivana populacija .....	12
3.2. Određivanje pre-test verovatnoće .....	12
3.3. Ehokardiografija .....	14
3.4. Invazivna koronarna angiografija .....	16
3.5. Statistička analiza .....	16
4. Rezultati .....	18
4.1. Kliničke karakteristike ispitanika .....	18
4.2. Elektrokardiografske karakteristike ispitanika .....	25
4.3. Ehokardiografske karakteristike ispitanika .....	26
4.4. Eksterna validacija modela pre-test verovatnoće .....	27
4.4.1. Kalibracija modela .....	37
4.4.2. Diskriminacija modela .....	38
4.4.3. Klinička korist .....	39
4.4.4. Reklasifikacija modela .....	40
5. Diskusija .....	45
6. Zaključci .....	58
7. Literatura .....	59

## 1. UVOD

### 1.1. Definicija hroničnog koronarnog sindroma

Koronarna aterosklerotska bolest (KAB) predstavlja vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svetu (1). KAB je ranije definisana kao proces nakupljanja aterosklerotskog plaka na epikardnim koronarnim arterijama. Međutim, danas je promenjen koncept, te se u patofiziološkom smislu KAB definiše u smislu strukturnih ili funkcionalnih promena na epikardnim koronarnima arterijama ili njenoj mikrovaskulaturi (2). Bolest ima dinamički i progresivan karakter, kao i hroničan tok sa mogućim akutizacijama (npr. ruptura plaka). U stabilnoj hroničnoj fazi, KAB se može manifestovati u nekoliko različitih kliničkih scenarija, koji se jednim imenom nazivaju hronični koronarni sindrom (HKS).

HKS je pojam koji je uveden prvi put 2019. godine od strane Evropskog udruženja kardiologa (eng. *European Society of Cardiology*, ESC) i definisan je nekolicinom kliničkih scenarija: bolesnici sa „stabilnim“ anginoznim tegobama, novootkrivena srčana slabost verovatne ishemijske geneze, bolesnici bez simptoma ili sa „stabilnim“ anginoznim tegobama nakon akutnog koronarnog događaja ili revaskularizacije miokarda, simptomatski bolesnici sa verovatnom mikrovaskularnom disfunkcijom ili vazospazmom epikardne koronarne arterije, kao i asimptomatski bolesnici kojima je otkrivena značajna KAB tokom preventivnih pregleda (3).

Vođene pre svega patofiziološkim mehanizom KAB, naredne ESC preporuke za lečenje HKS iz 2024. godine redefinisale su ovaj entitet: „HKS predstavlja opseg kliničkih prezentacija i sindroma koji nastaju zbog strukturnih i/ili funkcionalnih promena vezanih za hroničnu bolest koronarnih arterija i/ili mikrocirkulacije“ (2). Glavni mehanizmi HKS su predstavljeni na Slici 1.

Danas se u HKS ubrajaju sledeće kliničke prezentacije bolesnika (2):

1) simptomatski bolesnici sa reproducibilnom stresom-indukovanom anginom ili ishemijom usled epikardne opstruktivne KAB;

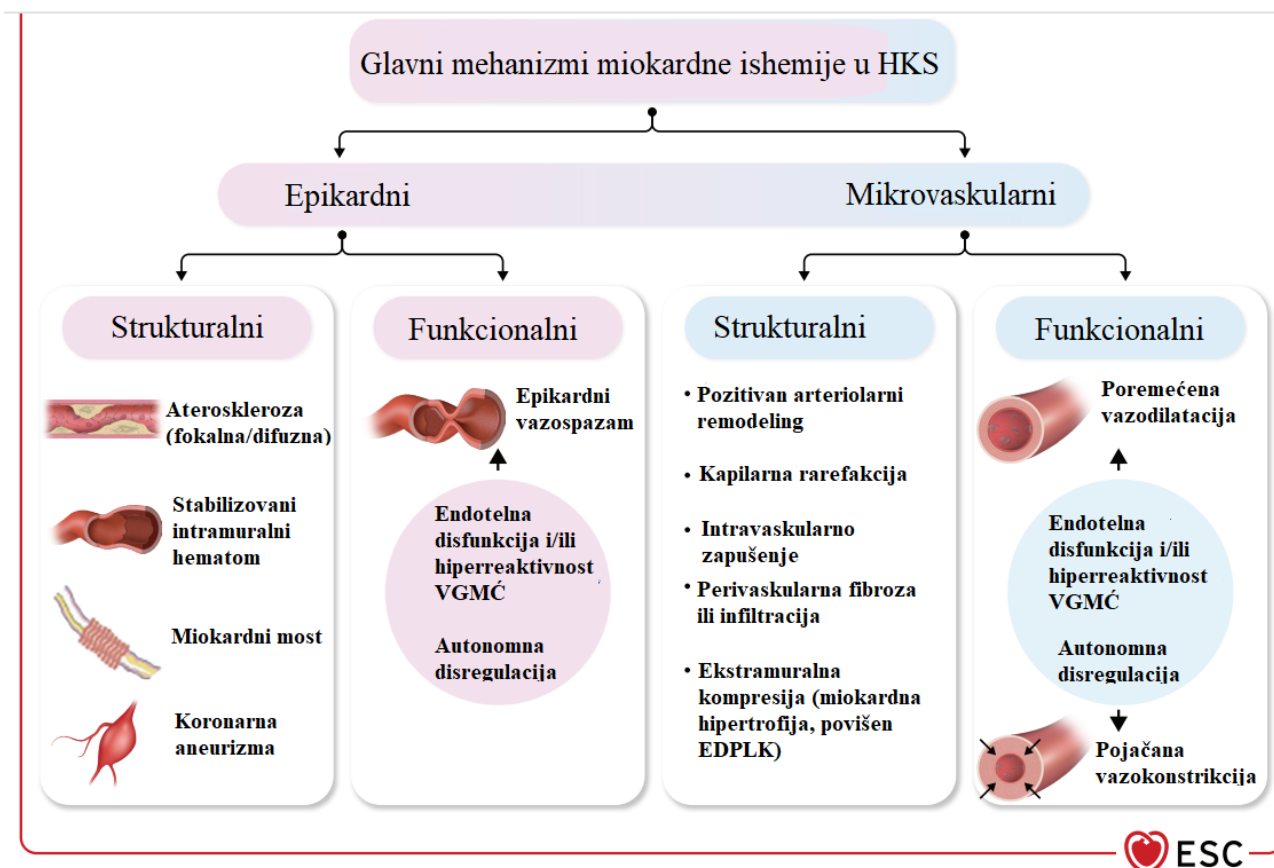
2) angina ili ishemija usled epikardnih vazomotornih poremećaja ili funkcionalnih/strukturnih mikrovaskularnih promena bez postojanja epikardne opstruktivne KAB (eng. *Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries*, „ANOCA“, *Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*, „INOCA“) (4);

3) hronični tok bez akutizacija KAB kod bolesnika nakon preležanog akutnog koronarnog događaja ili nakon revaskularizacije miokarda;

4) srčana slabost ishemijskog ili kardiometaboličkog porekla bez akutizacija KAB;

5) asimptomatski tok kod osoba kod kojih je epikardna KAB otkrivena kroz skrining programe ili kao slučajni nalaz na pregledu iz druge indikacije (5, 6).

Iako je na ovaj način pokušano da se pod jednim entitetom grupišu svi klinički scenariji „stabilne“ koronarne bolesti, u kliničkoj praksi je često teško jasno odrediti podtip HKS, s obzirom da neretko postoji preklapanje kliničkih prezentacija. U tom smislu je ponekad teško odrediti dijagnostički i terapijski pristup kod ovih bolesnika.



Legenda: EDPLK – end-dijastolni pritisak leve komore; VGMC – vaskularne glatke mišićne ćelije.

**Slika 1.** Mehanizmi miokardne ishemije u hroničnom koronarnom sindromu – preuzeto iz smernica Evropskog udruženja kardiologa za lečenje hroničnog koronarnog sindroma iz 2024. godine (2).

Mehanizam koji dovodi do navedenih kliničkih scenarija može biti epikardna KAB ili mikrovaskularna disfunkcija. Raniji koncepti inducibilne ishemije su podrazumevali fiksne, fokalne stenozе epikardnih koronarnih arterija. Danas međutim, patofiziološki koncepti ukazuju da je KAB rezultat dinamičkih procesa i poremećaja koji mogu zahvatiti makro- i mikrovaskulaturu. Na nivou epikardnih koronarnih arterija, ishemiju mogu praviti aterosklerotski plakovi koji mogu biti opstruktivni ili neopstruktivni, koji u uslovima stresa i povećane potrebe miokarda za kiseonikom dovode do ishemije. Neki od uslova pod kojima postoji nesklad između snabdevanja krvi i povećane miokardne potražnje kiseonika mogu biti bradiaritmije, tahikardija, anemija, povišena metabolička aktivnost (infekcija, febrilnost, sepsa), hipotenzija, šok, srčana slabost, respiratorna insuficijencija (7). Takođe, na nivou epikardnih arterija, ishemiju mogu prouzrokovati miokardni most ili produženi vazospazam, kao i koronarni embolizam, koronarna aneurizma i koronarna disekcija (2, 7).

Kod 50-70% bolesnika koji su upućeni na invazivnu koronarografiju zbog bolova u grudima ili dokazane ishemije miokarda nalaz bude neopstruktivna KAB (8). Kod neopstruktivne epikardne KAB moguće je da se radi o intermedijarnoj stenozі čiji se značaj može potvrditi funkcionalnim testovima (i tada se ubraja u opstruktivnu KAB) ili se radi o vazomotornoj epikardnoj ili mikrovaskularnoj disfunkciji. Vazomotorna disfunkcija epikardne koronarne arterije je uzrokovana vazospazmom usled endotelne disfunkcije ili autonomne disregulacije. Primarna mikrovaskularna disfunkcija je izazvana poremećajem provodljivosti mikrocirkulacije ili disfunkcijom arteriola (9). Sekundarna mikrovaskularna disfunkcija može biti posledica hipertrofije leve komore ili

zapaljenskog procesa kod vaskulitisa ili miokarditisa. Važno je razlikovati, tj. utvrditi patofiziološki mehanizam koji je u osnovi HKS zbog odabira specifičnog lečenja.

HKS je klinička dijagnoza koja se postavlja pre svega na osnovu simptoma, od kojih je najčešći bol u grudima. Kliničke karakteristike bola su: tipična lokalizacija (bol iza grudne kosti ili u vratu, vilici, ramenima, ruci), bol je izazvan naporom, a prestaje nakon odmora ili primene nitrata unutar 5 minuta. Ukoliko bol ima sve klasične karakteristike, radi se o tipičnom anginoznom bolu, ukoliko ima dve od tri karakteristike radi se o atipičnom bolu i ukoliko ima manje od dve karakteristike, smatra se da se, najverovatnije, radi o neanginoznom bolu. Dodatno, od nedavno se u simptome hroničnog koronarnog sindroma ubraja i dispneja (otežano disanje provocirano naporom), kao anginozni ekvivalent (3).

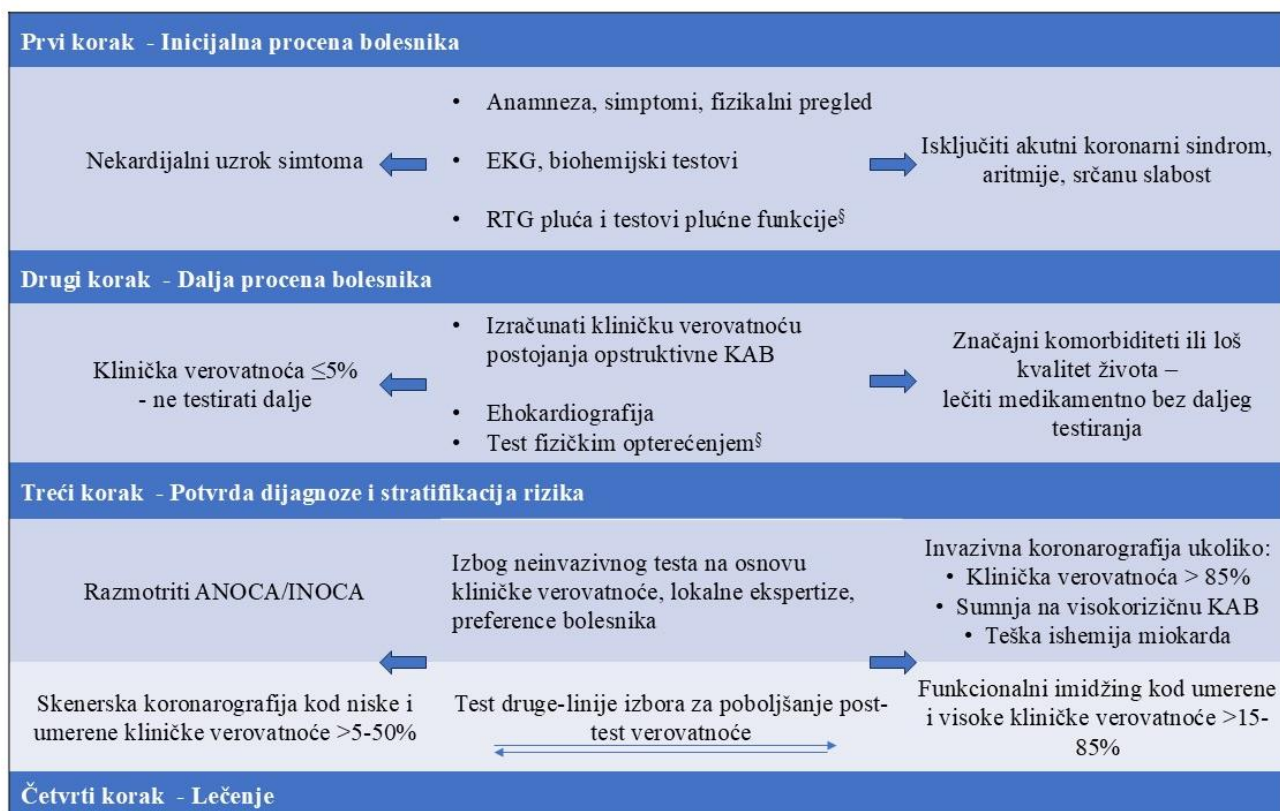
## 1.2 Pre-test verovatnoća

Prema važećem ESC vodiču za HKS, preporučen je dijagnostički algoritam za otkrivanje opstruktivne KAB (2). Prvi korak u tom dijagnostičkom algoritmu podrazumeva pregled bolesnika radi procene težine znakova i simptoma HKS, diferencijacije bola u grudima koji nije srčanog porekla, kao i isključivanje akutnog koronarnog sindroma (10). U ovom koraku se pored fizikalnog pregleda obavlja i snimanje elektrokardiograma (EKG) u miru, osnovni laboratorijski testovi, a kod pojedinih bolesnika se savetuje radiografija pluća uz eventualno i testove plućne funkcije.

U drugom koraku sledi kardiološki pregled koji uključuje ehokardiografiju radi otkrivanja prisustva srčane slabosti ili valvularne disfunkcije, a kod pojedinih bolesnika i test fizičkim opterećenjem. Nakon toga se određuje klinička pre-test verovatnoća (PTV) na osnovu koje se bolesnik upućuje na dalja ispitivanja radi otkrivanja KAB, uključujući i invazivnu koronarnu angiografiju (IKA) kod onih sa izrazito visokom verovatnoćom (>85%) za postojanje KAB. Ukoliko je procenjena klinička verovatnoća vrlo niska (<5%), takvim bolesnicima se ne savetuje dalje ispitivanje u pravcu KAB.

U trećem koraku se vrše dijagnostički testovi za postavljanje KAB dijagnoze i procene rizika od neželjenih događaja. Na osnovu vrednosti procenjene PTV, vrši se izbor adekvatnog dijagnostičkog testa za otkrivanje KAB. Ukoliko je PTV 5-50% savetuje se prvo neinvazivno ispitivanje i to skenerska koronarna angiografija (eng. *Computed Tomography Coronary Angiography*, CTCA) ili kod PTV 15-85% dalje funkcionalno imidžing testiranje (stres ehokardiografija, magnetna rezonanca srca, perfuziona scintigrafija miokarda). Kod PTV 5-15%, nalaz CTCA može da poveća verovatnoću za KAB i da bolesnika smesti u višu kategoriju rizika za dijagnozu KAB (Slika 2).

U četvrtom koraku se vrši izbor terapijskih opcija za lečenje dokazane KAB (2).



Legenda: ANOCA – neopstruktivna angina; INOCA – neopstruktivna ishemijska; KAB – koronarna arterijska bolest. § - kod pojedinih bolesnika.

**Slika 2.** Dijagnostički algoritam kod bolesnika sa sumnjom na hronični koronarni sindrom – preuzeto i adaptirano iz smernica Evropskog udruženja kardiologa za lečenje hroničnog koronarnog sindroma iz 2024. godine (2).

Klinička PTV se određuje na osnovu tipa simptoma, pola, uzrasta i broja prisutnih faktora rizika (2). Inicijalno izračunata PTV se može dodatno prilagoditi u skladu sa nalazom EKG-a u miru (prisustva Q zupca, promena na ST segmentu i/ili T talasu), pozitivnim testom fizičkog opterećenja, disfunkcije leve komore, komorskih aritmija, periferne arterijske bolesti ili povišenog koronarnog kalcijumskog skora.

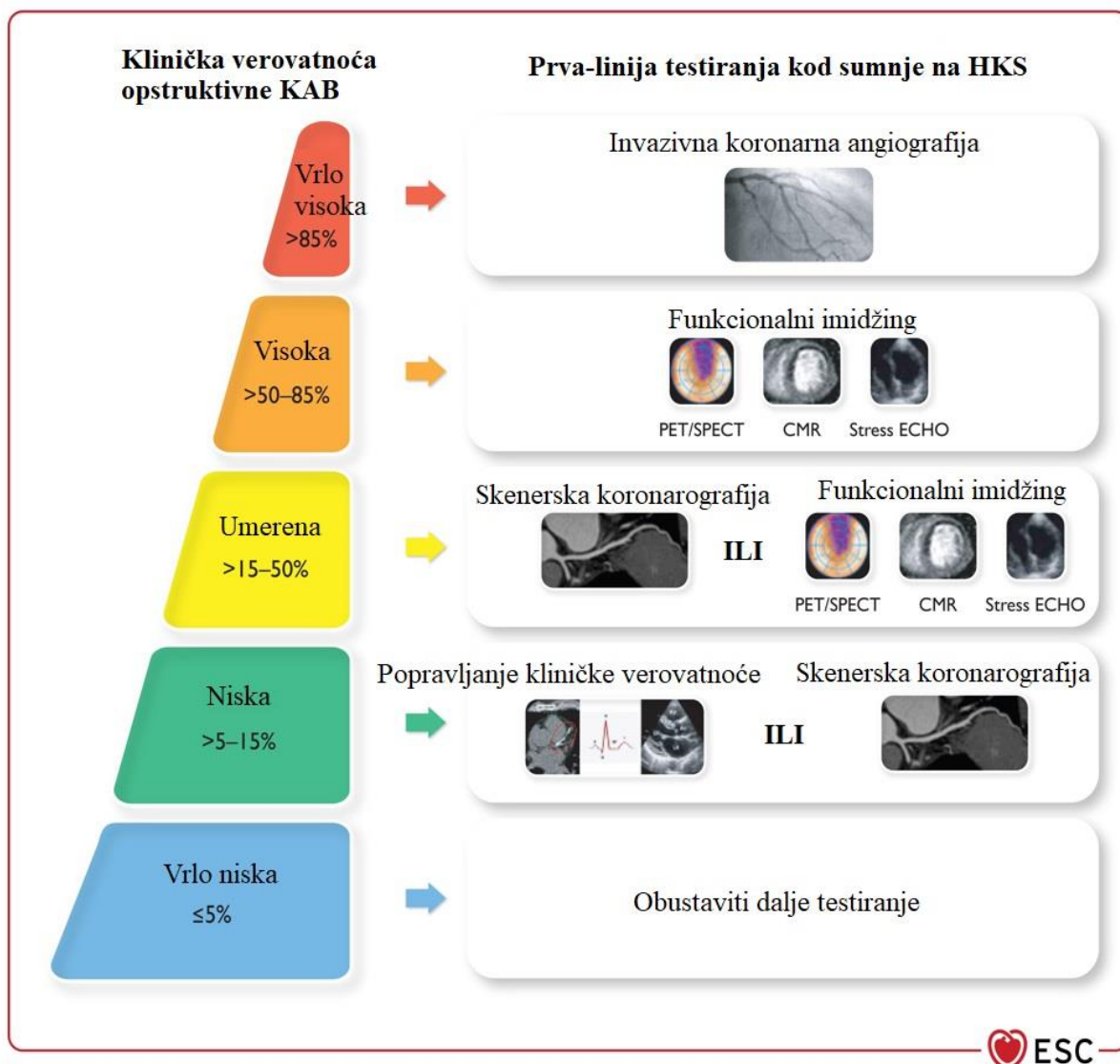
Pokazano je da je u slučaju negativnog testa fizičkim opterećenjem (TFO) kod niske kategorije rizika (PTV 5-<15%), bezbedno reklasifikovati bolesnika u nižu kategoriju rizika (PTV<5%) (11). Takođe, smatra se da je TFO koristan jer se tokom testa mogu provocirati tegobe, što može imati prognostičku vrednost (12, 13).

Postojanja kalcifikovanih aterosklerotskih plakova značajno utiče na kliničku verovatnoću opstruktivne KAB. Odsustvo kalcifikacije koronarnih arterija (CCA) mereno kalcijumskim skorom ima vrlo visoku negativnu prediktivnu vrednost (95%) za opstruktivnu KAB (14). Ovde treba voditi računa da se kod bolesnika sa KAB mlađih od 40 godina češće opisuje odsustvo CCA nego kod starijih (60-69 godina) (15). Nekoliko malih randomizovanih studija su pokazale da je bezbedno prekinuti dalje KAB testiranje kod bolesnika u odsustvu CCA (16, 17). Jedna velika prospektivna studija je pokazala da odsustvo CCA može sa velikom tačnošću kao samostalan faktor da otkrije one koji imaju nizak rizik od KAB (18).

Postojanje periferne arterijske bolesti povećava kliničku verovatnoću za KAB (19-22) i rizik od budućih KVB događaja (23, 24).

Kolika je verovatnoća da postoji značajna opstruktivna KAB zavisi od njene prevalencije u određenoj populaciji. Neinvazivni dijagnostički testovi su najkorisniji u slučaju intermedijarne verovatnoće, zbog toga što je u slučaju visoke verovatnoće za postojanje bolesti nepotrebno testirati veliki broj bolesnika da bi se dokazao mali broj onih koji nemaju bolest (u populaciji sa velikim brojem obolelih), dok negativan rezultat dijagnostičkog testa često ne može da isključi postojanje bolesti. Iz tog razloga, ukoliko je procenjena verovatnoća za postojanje značajne opstruktivne KAB izuzetno niska, ili izuzetno visoka, njihovo izvođenje nije opravdano (25).

Na Slici 3 prikazani su dijagnostički testovi koji se savetuju u odnosu na vrednost kliničke PTV. U slučaju vrlo niske PTV <5%, bolesniku ne treba savetovati dodatna ispitivanja. Za niski PTV 5-15%, potrebno je prilagoditi PTV kliničkim nalazima ili uraditi CTCA. Grupa umerene PTV 15-50% najčešće se usmerava ili na CTCA ili funkcionalne imidžing modalitete (stres ehokardiografija, magnetna rezonanca srca ili perfuziona scintigrafija miokarda), dok se kod visoke PTV 50-85% upućuje odmah na jedan od navedenih funkcionalnih imidžing testova. Ukoliko je vrlo visoka PTV >85%, savetuje se invazivna koronarna angiografija (2).



**Slika 3.** Izbor dijagnostičkih testova na osnovu vrednosti kliničke pre-test verovatnoće kod bolesnika sa sumnjom na hronični koronarni sindrom – preuzeto i adaptirano iz smernica Evropskog udruženja kardiologa za lečenje hroničnog koronarnog sindroma iz 2024. godine (2).

### 1.3. Razvoj modela pre-test verovatnoće u hroničnom koronarnom sindromu

Do sada je razvijeno više modela za izračunavanje pre-test verovatnoće (PTV) za postojanje značajne opstruktivne KAB pre izbora daljih dijagnostičkih testova. Prvi takav model je iz 1979. godine, razvijen od strane Diamond-a i Forrester-a, koji je bio zasnovan na tri klinička parametra: starosnoj dobi, polu, tipu simptoma (tipični anginozni, atipični anginozni i neanginozni) (26). U njihovoj studiji, autori su došli do rezultata da PTV zavisi od prevalencije KAB u posmatranoj populaciji, kao i od individualnih faktora rizika za kardiovaskularnu bolest. Koristeći podatke o prevalenciji KAB koje su objavljene u dostupnoj literaturi, Diamond i Forrester su u svojoj studiji objavili senzitivnost i specifičnost dijagnostičkih testova za otkrivanje KAB. Prevalencije iz njihovog rada su dobijene na osnovu rezultata invazivne koronarne angiografije (IKA) ili nalaza autopsije (26).

Tokom godina, studije su pokazale da je inicijalni Diamond-Forrester-ov model precenjivao prevalenciju značajne KAB (27-31). „CAD“ konzorcijum je 2012. godine predložio kalkulator koji je uključivao iste parametre kao i Diamond-Forrester-ov model (pol, uzrast, simptome) (32). Ovaj model je kalibrisan na osnovu nalaza IKA. Međutim, s obzirom na to da je za izračunavanje PTV zahtevao primenu računara, nije pronašao svoju upotrebnu vrednost u svakodnevnoj kliničkoj praksi (32).

Ista grupa autora je na prospektivnoj multicentričnoj bazi podataka pokazala nižu prevalenciju KAB dokazanu invazivnom koronarografijom (27). Na osnovu rezultata te studije, ESC je 2013. godine dao preporuku za korišćenje modela za određivanje verovatnoće postojanja značajne opstruktivne KAB (u daljem tekstu „2013-ESC-PTV model“) koji je baziran na ažuriranom Diamond-Forrester-ovom modelu (25). Time je poboljšana predikcija postojanja značajne opstruktivne KAB kod osoba ženskog pola i kod osoba sa atipičnim anginoznim simptomima.

Sličan model je predložen 2010. godine od strane Nacionalnog instituta za zdravlje i negu Velike Britanije - NICE skor, koji je baziran na Duke kliničkom skor i kojim se određuje „visoka“ ili „niska“ verovatnoća za postojanje značajne opstruktivne KAB. Navedeni model pored starosne dobi, pola i tipa anginoznih tegoba, obuhvata i faktore rizika za koronarnu bolest (33).

U međuvremenu je publikovan veliki broj studija koje su pokazale da pomenuti modeli imaju tendenciju precenjivanja verovatnoće za postojanje značajne opstruktivne KAB (28, 30, 31, 34-36). Iz tog razloga, ESC 2019. godine u svojim preporukama za HKS predlaže novi model za procenu verovatnoće postojanja značajne opstruktivne KAB (u daljem tekstu „2019-ESC-PTV“), koji se i dalje zasniva na ranije posmatranim parametrima, ali sa nižom procenjenom verovatnoćom za postojanje bolesti, uz ograničenje da se novi model najviše odnosi na zemlje sa niskim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (3). Novina ovog modela je procena postojanja simptoma dispneje, kao ekvivalenta angine pektoris.

Model 2019-ESC-PTV je zasnovan na rezultatima tri velike studije: studija PROMISE i CONFIRM, kao i studije Reeh i sar. (28, 31, 34). U studiji PROMISE, kao i multinacionalnoj CONFIRM studiji, uključene su zemlje sa niskim i umerenim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (KVB). U navedenim studijama je zlatni standard u dijagnostici opstruktivne KAB bila skenerska koronarografija, a stenoza  $\geq 50\%$  je smatrana značajnom (28, 31). Studija Reeh i sar., sprovedena u jednom centru u Danskoj (zemlji niskog KVB rizika), koristila je invazivnu koronarografiju kao zlatni standard za otkrivanje opstruktivne KAB (ukoliko postoje stenozе koje zahtevaju revaskularizaciju, stenozе  $>70\%$ , hemodinamski značajne stenozе sa  $FFR < 0.8$  (eng. *Fractional Flow Reserve*, FFR) (34).

U evropskim preporukama za HKS iz 2019. godine uvodi se termin „klinička verovatnoća“ za postojanje opstruktivne KAB, na koju pored PTV zasnovane na prevalenciji bolesti u posmatranoj populaciji, utiču i individualne kliničke karakteristike bolesnika (faktori rizika za KAB,

elektrokardiografske i ehokardiografske promene koje ukazuju na ishemiju, pozitivan test fizičkim opterećenjem, koronarni kalcijumski skor na skenerskoj koronarografiji) (3).

Klinička verovatnoća je trebalo da bolesnike iz „sive zone“ (PTV 5-15%) reklasifikuje ili u nižu kategoriju rizika (niska PTV<5%) ili u višu kategoriju rizika (umerena PTV >15%) (3, 37, 38). Smatralo se da bi navedene kliničke karakteristike mogle da poboljšaju procenu PTV i povećaju prediktivnu vrednost modela (3, 39-43). Ipak, tadašnje preporuke nisu jasno utvrdile način na koji bi se ovi klinički parametri uklopili u postojeći model za procenu PTV.

Winther i sar. su osmislili novi kalkulator za izračunavanje kliničke verovatnoće opstruktivne KAB koristeći napredne softverske algoritme (44). Oni su uspeali da uklope u model 2019-ESC-PTV kliničke faktore rizika i na taj način razviju RF-CL model (eng. *Risk Factor Weighted Clinical Likelihood*, RF-CL), kao i da u isti model dodaju vrednost koronarnog kalcijumskog skora i razviju CACS-CL model (eng. *Coronary Artery Calcium Score Weighted Clinical Likelihood*, CACS-CL). Navedeni modeli su razvijeni u trening kohorti populacije niskog KVB rizika, iz baze podataka bolesnika iz Zapadne Danske (eng. *Western Denmark Heart Registry*, WDHR) i obuhvatali su 41 177 simptomatskih bolesnika koji su upućeni na skenersku koronarografiju (CTCA) u periodu od 2008-2017 godine. U istom radu su novi modeli eksterno validirani kroz tri validacione kohorte od ukupno 15 411 simptomatskih bolesnika (uključenih iz WDHR registara simptomatskih bolesnika upućenih na CTCA u periodu 2018-2019 godine, danske studije Dan-NICAD i multicentrične studije PROMISE) (44). Za date podatke o prevalenci KAB u bazi bolesnika iz WDHR registra i Dan-NICAD studije zlatni standard za dijagnostiku KAB bila je IKA sa različitim kriterijumima za KAB (najveća opisana stenoza  $\geq 50\%$  u WDHR registru, nasuprot nalazu stenoze  $\geq 90\%$  ili  $FFR < 0.8$  u Dan-NICAD studiji). U PROMISE studiji, opstruktivna KAB je definisana stenozom  $\geq 50\%$  na IKA ili na CTCA ukoliko nije IKA urađena. Modeli RF-CL i CACS-CL su se pokazali precizniji u odnosu na 2019-ESC-PTV model u sve četiri kohorte (jedna trening i tri validacione kohorte) (44). Na osnovu tih rezultata evropske preporuke u svojim poslednjim smernicama za lečenje HKS iz 2024. godine savetuju korišćenje RF-CL model (u daljem tekstu „2024-ESC-RF-CL“), kao i CACS-CL model (ukoliko postoji podatak o CACS) umesto prethodnog 2019-ESC-PTV modela (2).

#### 1.4. Validacija postojećih modela pre-test verovatnoće

Poslednjih godina je objavljeno više istraživanja na temu eksterne validacije modela 2019-ESC-PTV. Prva takva eksterna validacija je urađena na kohorti bolesnika upućenih na skenersku koronarografiju (CTCA) iz SCOT-Heart studije (45). U ovoj studiji je opstruktivna KAB definisana nalazom stenoze koronarne arterije  $\geq 70\%$  i stenoze glavnog stabla leve koronarne arterije  $> 50\%$ . Model je reklasifikovao 8% bolesnika iz grupe sa PTV>15% u grupu sa nižom kategorijom rizika sa PTV 5-15%. Studija je uključila i petogodišnje praćenje kako bi se uporedili ishodi lečenja između grupe bolesnika kod kojih je ono bilo usklađeno sa nalazom CTCA i grupe bolesnika čije je lečenje bilo usklađeno isključivo sa faktorima rizika za KAB. Praćeni su sledeći ishodi: smrt usled KAB, infarkt miokarda ili intervencija u toku studije. Rezultati studije su pokazali značajno bolju prognozu kod bolesnika sa PTV<5% i 5-15%, čime su zaključili da bi testiranje trebalo vršiti samo kod onih sa PTV>15% (45). Bitno ograničenje ove studije je što u kategoriju simptoma nije uključena dispneja.

Winther i sar. su poredili 2019-ESC-PTV model sa 2013-ESC-PTV i osnovnim „CAD Consortium“ modelima (46). Validaciona kohorta je uključila bolesnike iz WDHR baze, a KAB je definisana prvenstveno nalazom CTCA, ili i nalazom IKA ukoliko je urađena. Rezultati studije su pokazali da je 2019-ESC-PTV model dobro kalibrisan za tu populaciju i da manje precenjuje prevalencu KAB u odnosu na druga dva modela.

Studija Bjerkinga i sar. validirala je 2019-ESC-PTV i još dva modela (osnovni PTV model i PTV model uz pridodate faktore rizika za KAB) u populaciji niskog KVB rizika i pokazala je korist od dodavanja faktora rizika za KAB u PTV modele radi bolje kalibracije. Takođe, autori su ukazali na nedostatak rekalkibracije postojećih PTV modela za zemlje različitog profila rizika za KVB (47).

Velika multicentrična prospektivna studija CREATION, koja je sprovedena u Kini (zemlja visokog rizika za KVB), bavila se eksternom validacijom 2019-ESC-PTV modela, koristeći CTCA za otkrivanje i gradiranje težine KAB (48). 2019-ESC-PTV model nije bio dovoljno precizan u predviđanju značajne KAB kod osoba starosti 30-39 godina, kao i kod osoba sa neanginoznim tegobama. Autori su naglasili potrebu za posebnim PTV modelima u azijskoj populaciji, imajući u vidu težinu i zastupljenost faktora rizika za KVB.

U kohorti PROMISE studije, oko 25% ispitanika koji su bili upućeni na CTCA imalo je potpuno normalan koronarni angiogram i tokom perioda praćenja nisu imali neželjene događaje. Na osnovu tih saznanja, autori su razvili PROMISE Minimal Risk Score (PMRS), koji je zasnovan na 10 varijabli: 1) mlađa dob; 2) ženski pol; 3) rasna ili etnička pripadnost; 4) negativna anamneza za hipertenziju; 5) negativna anamneza za dijabetes melitus; 6) negativna anamneza za dislipidemije; 7) negativna porodična anamneza za preuranjenu KAB; 8) negativna anamneza za pušenje; 9) simptomi koji nisu povezani sa fizičkim ili mentalnim stresom; 10) viši nivo lipoproteina visoke gustine. Senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost PMRS su sledećim redom 96,4%, 28,3%, 2,5% i 99,3%, što ga čini veoma pouzdanim u detekciji osoba bez KAB i predikciji ishoda bez neželjenih događaja (49). Primenom PMRS moguće je reklasifikovati oko 30% osoba inicijalno klasifikovanih u grupu umerene PTV (5-15%) prema 2019-ESC-PTV modelu u grupu niže PTV za KAB (< 5%) (50).

Nakon razvitka RF-CL i CACS-CL modela, objavljeno je više istraživanja na temu njihove eksterne validacije. Zhou i sar. su analizirali 1479 bolesnika sa visokim KVB rizikom i sa PTV za značajnu KAB od 5-15% (prema 2019-ESC-PTV modelu) (51). Koristeći CTCA, prevalenca značajne KAB (stenoza >50%) u studijskoj populaciji je bila 27%. S obzirom na to da je ispitivana populacija sa visokim KVB rizikom, autori su zaključili da CACS-CL model ima bolju diskriminaciju i bolju prognostičku moć tokom 3-godišnjeg praćenja bolesnika sa PTV 5-15%. U sličnom istraživanju, koje je takođe validiralo CACS-CL model u kineskoj populaciji, rezultati su pokazali dobru performansu modela u svim PTV kategorijama (52).

Prediktivna vrednost RF-CL i CACS-CL modela bila je predmet istraživanja Winthera i sar. (53). Za prosečni period praćenja od 3.6 godina na velikoj populaciji od 46 736 bolesnika (objedinjene kohorte iz WDHR registra i PROMISE studije), oba modela su imala bolju predikciju ishoda u odnosu na 2019-ESC-PTV model. Takođe, u podanalizi podataka SCOT-Heart studije (1575 bolesnika kojima je urađena CTCA), potvrđena je pouzdanost ovih modela u reklasifikaciji u nižu PTV kategoriju sa dobrom predikcijom za KAB i neželjene ishode (54).

U sistematskom pregledu i meta-analizi 15 PTV modela iz 27 publikacija, Mincarone i sar. su istakli značajnu heterogenost u definiciji značajnosti KAB i krajnjih ishoda kako u derivacionim, tako i validacionim kohortama (55). Većina postojećih PTV ima ograničenu sposobnost preciznog razlikovanja osoba sa i bez bolesti, i često precenjuju ili potcenjuju rizik kada se koriste na populacijama koje su drugačije od onih na kojima su razvijeni. Glavni problem je slaba eksterna validacija – retko se modeli dovoljno testiraju na nezavisnim grupama bolesnika pre nego što uđu u rutinsku praksu.

Svi PTV modeli su nastali u kohortama niskog ili umerenog rizika za KVB, a najveći broj eksternih validacionih studija sproveden je u kohortama niske i umerene verovatnoće za značajnu KAB. Takođe, u većini objavljenih istraživanja je isticana potreba za rekalkibraciju PTV modela prema profilu rizika za KVB svake zemlje.

Prema posljednjem izveštaju Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ iz 2020. godine, vodeći uzrok umiranja u Srbiji su bolesti sistema krvotoka (47.3%), u kojima je ishemijska bolest srca zastupljena u 15.9% slučajeva, dok se u 84.1% slučajeva radilo o cerebrovaskularnoj bolesti, hipertenzivnoj bolesti srca, reumatskoj bolesti srca i drugim bolestima sistema krvotoka (56). Tokom 2019. godine je sprovedeno četvrto nacionalno istraživanje zdravlja stanovništva Srbije, u kome je uz korišćenje Evropske ankete o zdravlju procenjeno da svaka jedanaesta osoba u Srbiji ima ishemijsku bolest srca (8.9%) (57). Prema izveštaju ESC Atlasa iz 2019. godine o zastupljenosti kardiovaskularnih bolesti u 56 zemalja članica, prikazani su podaci za Srbiju iz 2017. godine, po kojima je prevalencija ishemijske bolesti srca 5.34 % (5338 na 100 000 stanovnika) (58).

Navedeni podaci ukazuju da Srbija spada u zemlje sa vrlo visokom prevalencijom KAB i na osnovu toga bi se očekivalo da poslednji preporučeni 2024-ESC-RF-CL i 2019-ESC-PTV modeli mogu da potcane rizik od opstruktivne KAB u odnosu na prethodni 2013-ESC-PTV model. Takođe, imajući u vidu da je poznato da CTCA neretko precenjuje stepen stenozе KAB u odnosu na IKA, bilo bi od značaja validirati postojeće prediktivne modele uz upotrebu IKA, kao zlatnog standarda za procenu značajnosti KAB.

## 2. CILJ RADA

Ciljevi istraživanja su:

- Ispitivanje i eksterna validacija kliničkog modela pre-test verovatnoće objavljenog u smernicama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje stabilne koronarne bolesti iz 2013. godine u našoj populaciji vrlo visoko-rizičnih bolesnika za KVB.
- Ispitivanje i eksterna validacija kliničkog modela pre-test verovatnoće objavljenog u smernicama Evropskog udruženja kardiologa za dijagnozu i lečenje hroničnog koronarnog sindroma iz 2019. godine u našoj populaciji vrlo visoko-rizičnih bolesnika za KVB.
- Ispitivanje i eksterna validacija kliničkog modela pre-test verovatnoće objavljenog u smernicama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje hroničnog koronarnog sindroma iz 2024. godine u našoj populaciji vrlo visoko-rizičnih bolesnika za KVB.
- Ispitivanje koji od navedenih kliničkih modela pre-test verovatnoće najbolje odgovara našoj populaciji vrlo visoko-rizičnih bolesnika za KVB.

### 3. METODOLOGIJA

Istraživanje predstavlja retrospektivnu, opservacionu, kohortnu studiju, koja je uključila ukupno 1296 bolesnika koji su lečeni u periodu od januara 2015. godine do decembra 2019. godine u dve tercijarne, akademske zdravstvene ustanove:

- Kliničko-bolnički centar „Zemun“, služba kardiologije (najveći broj ispitanika, 99%)
- Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za kardiologiju (manji broj ispitanika, 1%).

Iz elektronskog kartona bolesnika pretraživani su demografski i klinički podaci. Za svakog bolesnika su preuzeti sledeći podaci:

1. osnovni demografski podaci (pol, uzrast);
2. tip anginoznih tegoba (tipični, atipični, neanginozni) ili postojanje dispneje;
3. faktori rizika za koronarnu bolest (hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, porodično opterećenje za koronarnu bolest, pušenje);
4. prisustvo komorbiditeta (postojanje periferne arterijske bolesti, hronične bubrežne slabosti, gojaznost);
5. elektrokardiografski zapis (ST depresija, negativni i bifazni T talasi, patološki Q zupci, u najmanje dva odvoda iz iste vaskularne regije, poremećaji ritma i provođenja na bazalnom EKG-u ili opisani na 24-h EKG Holter monitoringu);
6. ehokardiografski parametri (regionalni poremećaji kinetike leve komore, ejectiona frakcija leve komore, dijastolna funkcija leve komore).
7. nalaz invazivne koronarne angiografije.

Tip anginoznih tegoba je određivan na osnovu procene karakteristike i lokalizacije bola, kao i okolnosti u kojima se bol izaziva ili prestaje (2). Tipičan anginozni bol se karakteriše tupim, stežućim bolom u predelu grudne kosti (restrosternalno), ili u vratu, ramenima, vilici ili ruci. Njega izazivaju fizički ili emocionalni napor, a prestaje nakon odmora ili unutar 5 minuta od primene nitrata. Atipični anginozni bol ima dve od tri navedene karakteristike, a neanginozni ima jednu ili nijednu osobinu tipičnog anginoznog bola. Ukoliko je dominantan simptom dispneja, radi se o kratkom dahu koji se pogoršava na napor (2).

Za svakog bolesnika je utvrđivano prisustvo faktora rizika za koronarnu bolest. Arterijska hipertenzija je definisana prema važećim smernicama Evropskog udruženja kardiologa (59) kao sistolni pritisak  $\geq 140$  mmHg i/ili dijastolni pritisak  $\geq 90$  mmHg potvrđeno u najmanje dva merenja na lekarskom pregledu, ili potvrđeno najmanje još jednim merenjem krvnog pritiska u kućnim uslovima ili preko 24-časovnog monitoringa krvnog pritiska. Prisustvo arterijske hipertenzije se smatralo u slučajevima i ukoliko je bolesnik već na antihipertenzivnoj terapiji. Hiperlipidemija je definisana prema smernicama za lečenje hiperlipidemije Evropskog udruženja kardiologa prema utvrđenim tablicama rizika (60) ili ukoliko je bolesnik već na redovnoj hipolipemijskoj terapiji. Dijabetes melitus je definisan kao glikemija našte  $\geq 7.0$  mmol/L (nakon više od 8 časova gladovanja), glikolizirani hemoglobin (HbA1C)  $\geq 6.5\%$ , glikemija nakon testa tolerancije opterećenjem glukozom (OGTT)  $\geq 11.1$  mmol/L ili glikemija izmerena u bilo kom delu dana bez obzira na obrok  $\geq 11.1$  mmol/L (61). Takođe, smatralo se da bolesnik ima dijabetes melitus ukoliko je na hipoglikemijskoj redovnoj terapiji. Pozitivna porodična anamneza za koronarnu bolest je smatrana ukoliko je postojao barem jedan rođak prvog kolena koji je rano doživeo fatalni ili nefatalni kardiovaskularni događaj ili doživeo naprasnu srčanu smrt (muškarci  $< 55$  godina, žene  $< 65$  godina) (2, 3).

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Kliničko-bolničkog centra „Zemun“ (17.01.2023. godine, broj odluke 2/2), odobreno od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta u Beogradu (12.01.2023. godine, broj odluke 17/I-21), sprovedeno uz saglasnost direktora Univerzitetskog kliničkog centra Srbije od 26.12.2022. godine i odobreno od strane Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (27.11.2025. godine, broj odluke 1787/40).

### 3.1. Ispitivana populacija

Ispitivana populacija je obuhvatila osobe koje su upućene na IKA od strane izabranog lekara ili kardiologa zbog simptoma koji su ukazivali na moguće postojanje značajne KAB. Većinom su to bile osobe upućene u Kliničko-bolnički centar „Zemun“ (99%), a manjim delom osobe upućene u Univerzitetski klinički centar Srbije (1%). Važno je napomenuti da su ispitanici u najvećem broju upućeni na IKA bez prethodnog testa fizičkim opterećenjem, stres-ehokardiografskog testa ili CTCA. U tom smislu, ispitivana populacija odražava opštu populaciju simptomatskih bolesnika sa sumnjom na opstruktivnu KAB.

Kriterijumi za uključivanje u studiju: svi simptomatski bolesnici sa anginoznim tegobama i dispnejom (kao anginoznim ekvivalentom) za koje se sumnja na opstruktivnu koronarnu bolest, kao i bolesnici sa novootkrivenom srčanom slabošću verovatne ishemijske geneze kojima je urađena IKA.

Kriterijumi za isključivanje: bolesnici mlađi od 30 godina, bolesnici sa podatkom o ranijem akutnom koronarnom sindromu (nestabilna angina, infarkt miokarda), nakon revaskularizacije miokarda (perkutane ili hirurške), od ranije poznata koronarna anatomija (skenerska ili invazivna koronarna angiografija).

### 3.2. Određivanje pre-test verovatnoće

Za svakog bolesnika je na osnovu podataka (pol, starost, tip anginoznih tegoba) određena pre-test verovatnoća (PTV) za postojanje značajne opstruktivne KAB prema modelima iz smernica za lečenje hroničnog koronarnog sindroma Evropskog udruženja kardiologa iz 2013., 2019. i 2024. godine (2, 3, 25.) Svakom bolesniku je dodeljena odgovarajuća PTV prema tablicama iz odgovarajućih smernica (Slika 4-6).

Prema smernicama za lečenje stabilne koronarne bolesti Evropskog udruženja kardiologa iz 2013. godine, PTV se izračunava na osnovu tipa anginoznih tegoba (tipični, atipični, neanginozni), pola i uzrasta bolesnika (Slika 4) (25). Bolesnici sa  $PTV < 15\%$  su označeni belom bojom, oni imaju nisku PTV za opstruktivnu KAB i njih ne treba dalje tesirati na prisustvo KAB.  $PTV 15-65\%$  (svetlo plava boja) predstavlja bolesnike kod kojih se najpre savetuje test fizičkim opterećenjem kao inicijalni test, dok se kod  $PTV 66-85\%$  (svetlo crvena boja) najpre savetuje neinvazivni funkcionalni imidžing test. U kategoriji  $PTV > 85\%$  smatra se da stabilna koronarna bolest postoji i pristupa se daljoj stratifikaciji rizika bolesnika. Ovako određena vrednost PTV u daljem tekstu je obeležena kao “2013-ESC-PTV”.

Godine	Tipična angina		Atipična angina		Neanginozni	
	Muški	Ženski	Muški	Ženski	Muški	Ženski
30–39	59	28	29	10	18	5
40–49	69	37	38	14	25	8
50–59	77	47	49	20	34	12
60–69	84	58	59	28	44	17
70–79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

**Slika 4.** Tablica kliničke pre-test verovatnoće - preuzeto iz smernica za lečenje stabilne koronarne bolesti Evropskog udruženja kardiologa iz 2013. godine (25).

Smernice za lečenje hroničnog koronarnog sindroma Evropskog udruženja kardiologa iz 2019. godine uvode dispneju kao ekvivalent angini, pa se PTV izračunava na osnovu tipa anginoznih tegoba (tipični, atipični, neanginozni) ili prisustva dispneje, u odnosu na pol i uzrast bolesnika (Slika 5) (3). Bolesnici sa  $PTV \leq 5\%$  su označeni sivom bojom i oni imaju vrlo nisku PTV, zbog čega njih ne treba dalje tesirati na prisustvo KAB.  $PTV > 5-15\%$  (svetlo zelena boja) predstavlja bolesnike kod kojih se dodatni test može uraditi ukoliko simptomi perzistiraju, a u kategoriji  $PTV > 15\%$  (zelena boja) savetuje se dalja dijagnostika KAB i to najpre neinvazivni funkcionalni imidžing test. Ovako određena vrednost PTV u daljem tekstu je obeležena kao “2019-ESC-PTV”.

Godine	Tipični		Atipični		Neanginozni		Dispneja	
	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

©ESC 2019

**Slika 5.** Tablica kliničke pre-test verovatnoće - preuzeto iz smernica za lečenje hroničnog koronarnog sindroma Evropskog udruženja kardiologa iz 2019. godine (8).

Najnovije smernice za lečenje hroničnog koronarnog sindroma Evropskog udruženja kardiologa iz 2024. godine uvode pojam „Klinička verovatnoća merena faktorima rizika“ (eng. *Risk Factor Weighted Clinical Likelihood*, RF-CL), pa se PTV izračunava na osnovu tipa anginoznih tegoba (tipični, atipični, neanginozni) ili prisustva dispneje, zatim pola i uzrasta bolesnika, kao i broja prisutnih faktora rizika za koronarnu bolest (Slika 6) (2). Bolesnici sa  $RF-CL \leq 5\%$  (označeni plavom bojom) imaju vrlo nisku PTV i njih ne treba dalje tesirati na prisustvo KAB.  $RF-CL > 5-15\%$  (zelena

boja) predstavlja bolesnike kod kojih se dodatni test može uraditi radi bolje klasifikacije PTV (bazalni elektrokardiogram, ehokardiografija, test fizičkim opterećenjem, ultrazvuk perifernih arterija, kalcijumski skor koronarnih arterija na skenerskoj koronarografiji). Bolesnici sa umerenim PTV su u kategoriji sa RF-CL > 15% (žuta boja) i njima se savetuje dalja dijagnostika KAB u skladu sa vrednošću RF-CL. Ovako određena vrednost PTV u daljem tekstu je obeležena kao “2024-ESC-RF-CL”.

Broj faktora rizika	Simptom skor					
	0-1 poen		2 poena		3 poena	
	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci
Godine 30-39	0-1: 0, 2-3: 1, 4-5: 2	0-1: 1, 2-3: 2, 4-5: 5	0-1: 0, 2-3: 1, 4-5: 3	0-1: 2, 2-3: 4, 4-5: 8	0-1: 2, 2-3: 5, 4-5: 10	0-1: 9, 2-3: 14, 4-5: 22
Godine 40-49	0-1: 1, 2-3: 1, 4-5: 3	0-1: 2, 2-3: 4, 4-5: 8	0-1: 1, 2-3: 2, 4-5: 5	0-1: 3, 2-3: 6, 4-5: 12	0-1: 4, 2-3: 7, 4-5: 12	0-1: 14, 2-3: 20, 4-5: 27
Godine 50-59	0-1: 1, 2-3: 2, 4-5: 5	0-1: 4, 2-3: 7, 4-5: 12	0-1: 2, 2-3: 3, 4-5: 7	0-1: 6, 2-3: 11, 4-5: 17	0-1: 6, 2-3: 10, 4-5: 15	0-1: 21, 2-3: 27, 4-5: 33
Godine 60-69	0-1: 2, 2-3: 4, 4-5: 7	0-1: 8, 2-3: 12, 4-5: 17	0-1: 3, 2-3: 6, 4-5: 11	0-1: 12, 2-3: 17, 4-5: 25	0-1: 10, 2-3: 14, 4-5: 19	0-1: 32, 2-3: 35, 4-5: 39
Godine 70-80	0-1: 4, 2-3: 7, 4-5: 11	0-1: 15, 2-3: 19, 4-5: 24	0-1: 6, 2-3: 10, 4-5: 16	0-1: 22, 2-3: 27, 4-5: 34	0-1: 16, 2-3: 19, 4-5: 23	0-1: 44, 2-3: 44, 4-5: 45



**Slika 6.** Tablica kliničke pre-test verovatnoće - preuzeto iz smernica za lečenje hroničnog koronarnog sindroma Evropskog udruženja kardiologa iz 2024. godine (2).

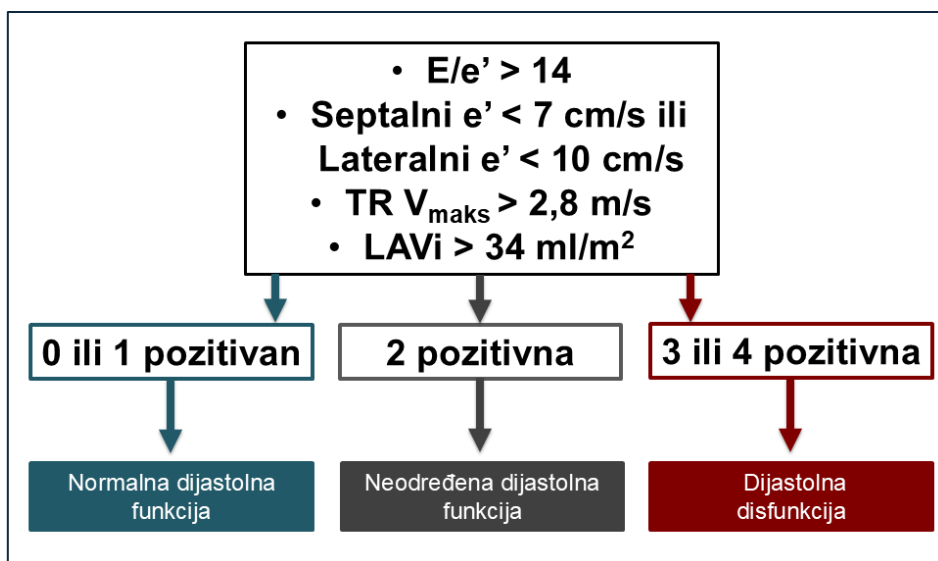
### 3.3. Ehokardiografija

Standardni ehokardiografski pregled je uradjen svim bolesnicima pre invazivne koronarografije, u ehokardiografskom kabinetu Kliničko-bolničkog centra „Zemun“ na aparatima GE Vivid E9 i Toshiba Aplio i900 CV. Za potrebe studije su analizirani: ejekciona fracija leve komore (EFLK), dijastolna funkcija leve komore, prisustvo post-sistolnog skraćenja septuma i asinergija leve i/ili desne komore.

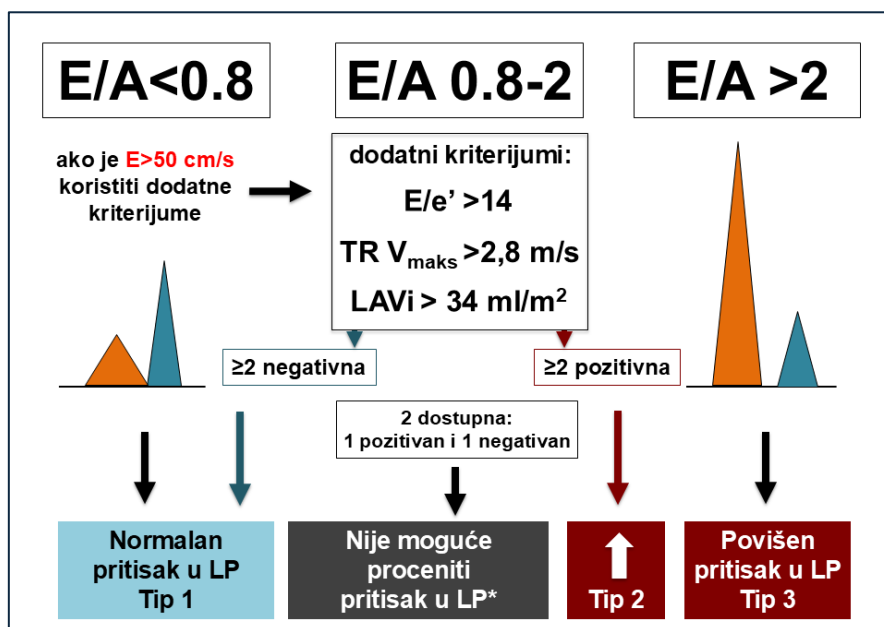
Ejekciona fracija leve komore (EFLK) se određivala na standardni način, uz pomoć 2D ehokardiografije, metodom „sumacije diskova u dve ravni po Simpsonu“ (eng. *Simpson's biplane method*) (62, 63). Merenje se vrši automatskim ili ručnim iscrtavanjem granice endokarda leve komore, u apikalnim preseccima 4 i 2 šupljine, na kraju dijastole i na kraju sistole. Na ovaj način se izračunava EFLK preko dobijenih volumena leve komore u dijastoli (end-dijastolni volumen, EDV) i sistoli (end-sistolni volumen, ESV) koji su predstavljeni zbirom volumena eliptičnih diskova jednake visine u odgovarajućem delu srčanog ciklusa. Standardna formula za izračunavanje EFLK=(EDV-ESV)/EDV. Prema važećim preporukama, očuvana EFLK se definiše kod muškog pola ukoliko je  $\geq 52\%$ , a kod žena  $\geq 54\%$  (63).

Dijastolna funkcija leve komore se deli na normalnu, usporenu relaksaciju (tip 1), pseudonormalnu (tip 2) i restriktivnu (tip 3). Na osnovu preporuka Američkog ehokardiografskog društva i Evropske asocijacije za kardiovaskularni imidžing, dijastolna funkcija je procenjivana prema algoritmima za procenu dijastolne funkcije leve komore kod bolesnika bez strukturnih bolesti miokarda sa normalnom EFLK (Slika 7) i kod bolesnika sa poznatim miokardnim oboljenjem ili sniženom EFLK (Slika 8) (61, 63).

Iz ehokardiografskog izveštaja je izdvajano prisustvo regionalnih poremećaja kinetike leve i/ili desne komore (hipokinezija, akinezija, diskinezija), kao i prisustvo post-sistolnog skraćenja prednjeg interventrikularnog septuma. U analizu nije uključena lokalizacija miokardnih segmenata sa poremećenom kinetikom.



**Slika 7.** Algoritam i kriterijumi za procenu dijastolne funkcije leve komore kod bolesnika bez strukturnih bolesti miokarda sa ejekcionom frakcijom leve komore  $> 50\%$  - Preuzeto iz Tadić S. Dijastolna funkcija. Iz: Stanković I, Nešković AN, Mladenović Z, urednika. Klinička ehokardiografija. Beograd: ECHOS; 2021. str. 74. (62)



**Slika 8.** Algoritam i kriterijumi za procenu dijastolne funkcije leve komore kod bolesnika sa poznatim strukturnim bolestima miokarda i/ili sa sniženom ejekcionom frakcijom leve komore  $< 50\%$  - Preuzeto iz Tadić S. Dijastolna funkcija. Iz: Stanković I, Nešković AN, Mladenović Z, urednika. Klinička ehokardiografija. Beograd: ECHOS; 2021. str. 75. (62)

### 3.4. Invazivna koronarna angiografija

Invazivna koronarna angiografija (IKA) je urađena svim bolesnicima na standardni način: transradijalnim ili transfemoralnim pristupom, punkcijom po Seldingerovoj metodi, nakon čega se dijagnostički kateteri sprovode do ušća leve ili desne koronarne arterije i preko njih se ubrizgava kontrastno sredstvo koje preobjava unutrašnjost koronarnih arterija („luminogram“) (65). Svaka koronarna arterija se slika iz više projekcija, da bi se iz različitih uglova mogle sagledati potencijalne stenozе. Procena stenozа je vršena na osnovu kvantitativne koronarne angiografije (66). Nakon angiografske procene stenozа, obično kod intermedijarnih stenozа (50-70%), moguće je invazivno hemodinamsko ispitivanje stenotičnih segmenata nehiperemijskim ili hiperemijskim testovima (eng. *Fractional Flow Reserve*, FFR) (67).

U ovom istraživanju, svi rezultati IKA su retrospektivno sakupljeni. Ukoliko je opisana stenozа glavnog stabla leve koronarne arterije  $> 50\%$ , zatim najveća opisana stenozа u bilo kom segmentu neke od koronarnih arterija (dijametра preko 2 mm)  $> 70\%$ , ili ukoliko je intermedijarna stenozа (50 - 70%) dokazana FFR-om ili nehiperemijskim indeksima kao hemodinamski značajna – klasifikovana je kao značajna (opstruktivna) stenozа, odnosno kod takvih bolesnika je dokazano prisustvo značajne KAB. U svim drugim slučajevima, bolesnici sa normalnim koronarnim angiogramom ili neznačajnim stenozama, svrstani su u drugu grupu bolesnika bez prisutne značajne KAB.

### 3.5. Statistička analiza

Veličina uzorka je određena uzimajući u obzir podatke iz literature o prevalenciji ishemijske bolesti srca u Srbiji (5.34%) (57). Za nivo značajnosti  $\alpha = 0,05$ , snagu studije 80% i poznatu prevalencu ishemijske bolesti srca, izračunata je potrebna veličina uzorka od 1137 ispitanika radi donošenja zaključka. Ukupan broj ispitanika je 1296, čime je zadovoljen kriterijum veličine uzorka.

U analizi rezultata korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćeni su apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere varijabiliteta (standardna devijacija, standardna greška, percentili). Kontinuirane varijable sa normalnom raspodelom prikazane su kao prosečne vrednosti uz standardnu devijaciju, dok su kontinuirane varijable bez normalne raspodele prezentovane medijanom i interkvartalnim opsegom. Kategorijalne varijable su prikazane kroz učestalosti i procenа. Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti. Testovi razlike koji su se koristili su parametarski (Studentov T test) i neparametarski (Hi-kvadrat test, Mann-Whitney U test).

Eksterna validacija predstavlja procenu performance kliničkih prediktivnih modela na bazi podataka koja nije korišćena za izradu samih modela, da bi se procenila mogućnost generalizacije tih modela na drugim uzoračkim populacijama (68). U ovom radu, eksterna validacija je urađena na standardni, preporučen način, kroz nekoliko etapa: kalibracija, diskriminacija, klinička korisnost (69).

Kalibracija predstavlja procenu slaganja prediktovanih i opserviranih događaja. Kalibracija se izvodi za čitav opseg predviđenih vrednosti verovatnoća i prikazana je kalibracionom krivom. Vrednost kalibracionog nagiba beta 1 i intercept alfa vrednosti 0 pokazuju odlično predviđanje KAB posmatranih pre-test kliničkih modela (70).

Diskriminativna sposobnost prediktivnih modela prikazuje koliko model dobro predviđa da će se kod pojedinačnog ispitanika desiti ishod ili neće. Diskriminacija modela biće procenjena primenom c-statistike, ROC (eng. *Receiver Operating Characteristic Curve*) analize. Poređenje razlika površine ispod ROC krive (eng. *Area under the curve*, AUC) prediktivnih modela biće vršeno DeLong testom

(71). Analizirana je i tačnost modela procenom senzitivnosti i specifičnosti modela za njihove klinički relevantne granične vrednosti (72).

Klinička korisnost je procenjena analizom koja se zove neto korist. Neto korist procenjuje korist i štetu za određenu graničnu vrednost verovatnoće ishoda preko koje se savetuje neka klinička intervencija (terapija, monitoring, promena navika i sl.) (69).

Analiza klasifikacije rizika prediktivnih modela urađena je izračunavanjem kategorijalnog neto poboljšanja reklasifikacije (eng. *Net Reclassification Improvement*, NRI) (73). Kod reklasifikacije modela, neto reklasifikacioni indeks (NRI) meri poboljšanje u predviđaju rizika novog modela u odnosu na stari, odnosno koliko tačno novi model reklasifikuje iz jedne u drugu kategoriju rizika u odnosu na stari model. Druga statistička mera je integrisano poboljšanje diskriminacije (eng. *Integrated Discrimination Improvement*, IDI) i meri promenu u diskriminaciji između dva modela, odnosno koliko dobro novi model odvaja pojedinačne slučajeve sa i bez događaja od interesa. Oba parametra pokazuju poboljšanje u analiziranim parametrima u odnosu na prethodni model ukoliko imaju pozitivnu vrednost (74).

Svi rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Izabrani nivo značajnosti, odnosno verovatnoća greške prvog tipa iznosi 0.05. Statistička analiza je sprovedena u programskim paketima SPSS 20.0 (IBM korporacija), R i R Studio (R verzija 3.5.0, R Foundation for Statistical Computing, Beč, Austrija).

## 4. REZULTATI

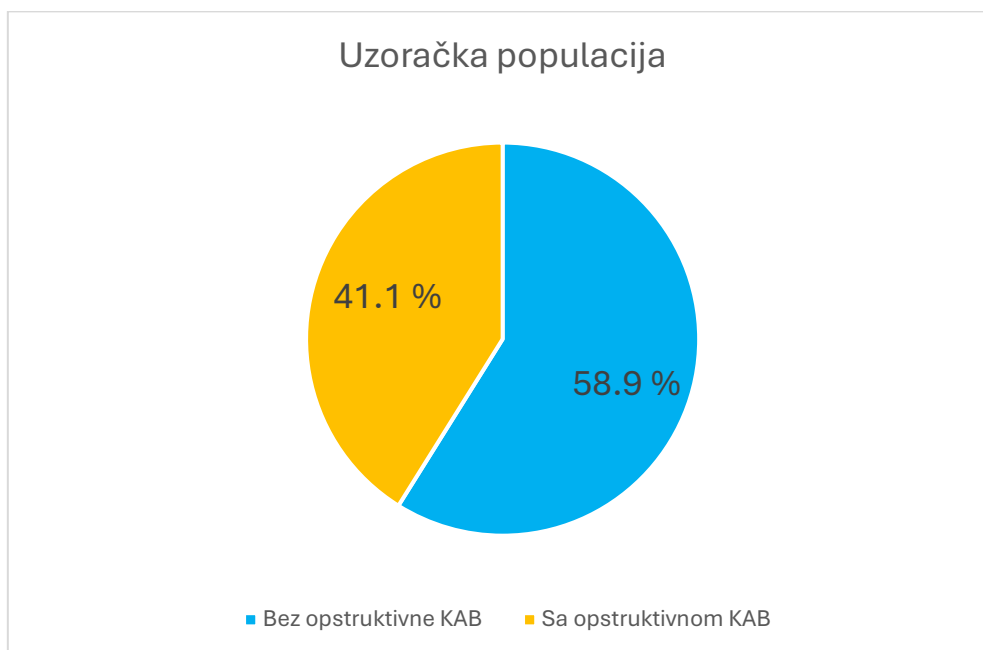
### 4.1. Kliničke karakteristike ispitanika

U istraživanje je uključeno 1296 bolesnika, prosečne starosti  $63.6 \pm 9.6$  godina (min. 31 godina, maks. 90 godina). U Tabeli 1 su prikazani demografski i klinički podaci ispitanika u zavisnosti od postojanja opstruktivne KAB. Učestalost KAB se statistički značajno razlikuje u odnosu na pol ( $p < 0,001$ ), starost ( $p < 0,001$ ), pušački status ( $p = 0,004$ ), hiperholesterolemiju ( $p < 0,001$ ), arterijsku hipertenziju ( $p = 0,001$ ), dijabetes melitus ( $p < 0,001$ ), kao i postojanje periferne arterijske bolesti ( $p < 0,001$ ) i hronične bubrežne slabosti ( $p < 0,001$ ). Hereditet, u smislu pozitivne porodične anamneze za postojanje KAB, gotovo je podjednako bio zastupljen u obe grupe ispitanika ( $p = 0.543$ ).

**Tabela 1.** Demografske karakteristike ispitivane populacije u zavisnosti od postojanja opstruktivne koronarne bolesti (KAB)

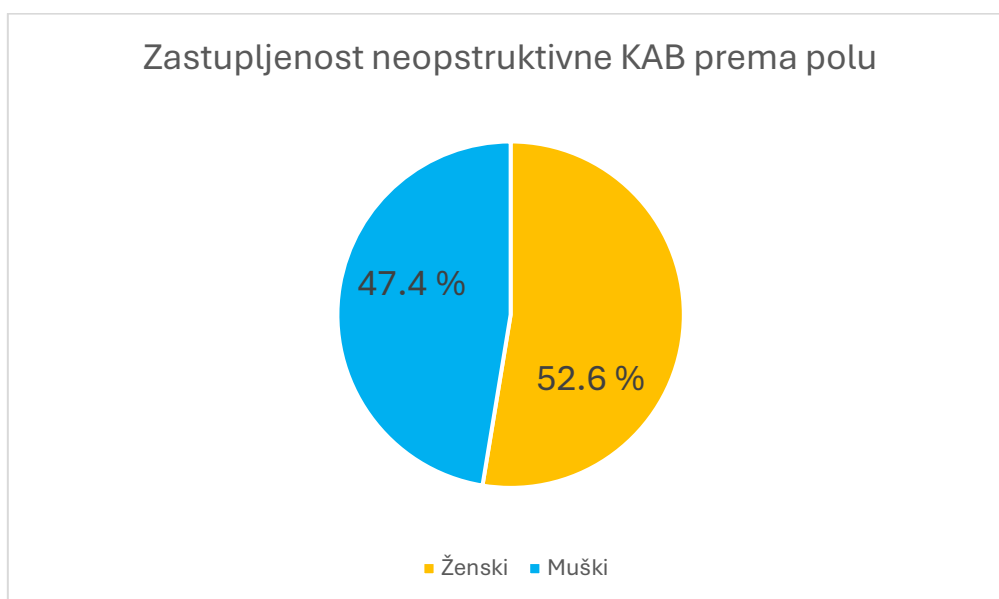
	Ukupno		Bez KAB		KAB		p vrednost
	N	%	N	%	N	%	
Broj ispitanika	1296	100.0	763	58.9	533	41.1	<0.001
Muški pol	748	57.7	362	47.4	386	72.4	<0.001
Uzrast	$63.60 \pm 9.59$		$62.24 \pm 9.89$		$65.55 \pm 8.80$		<0.001
- <40	10	0.8	10	1.3	0	0.0	<0.001
- 40-49	107	8.3	80	10.5	27	5.1	
- 50-59	269	20.8	174	22.8	95	17.8	
- 60-69	552	42.6	315	41.3	237	44.5	
- $\geq 70$	358	27.6	184	24.1	174	32.6	
Pušački status							
Nikada	768	59.3	481	63.0	287	53.8	0.004
Bivši pušač	315	24.3	169	22.1	146	27.4	
Aktivni	213	16.4	113	14.8	100	18.8	
Hiperlipidemija	916	70.7	500	65.5	416	78.0	<0.001
Hipertenzija	1196	92.3	688	90.2	508	95.3	0.001
Dijabetes melitus	414	31.9	208	27.3	206	38.6	<0.001
Hereditet	422	32.6	254	33.3	168	31.5	0.543
Periferna arterijska bolest	154	11.9	62	8.1	92	17.3	<0.001
Hronična bubrežna slabost	128	9.9	55	7.2	73	13.7	<0.001
Gojaznost	423	32.6	258	33.8	165	31.0	0.280

Na osnovu rezultata IKA, u ispitivanoj populaciji čak 533 (41.1%) je imalo opstruktivnu KAB (Grafikon 1).

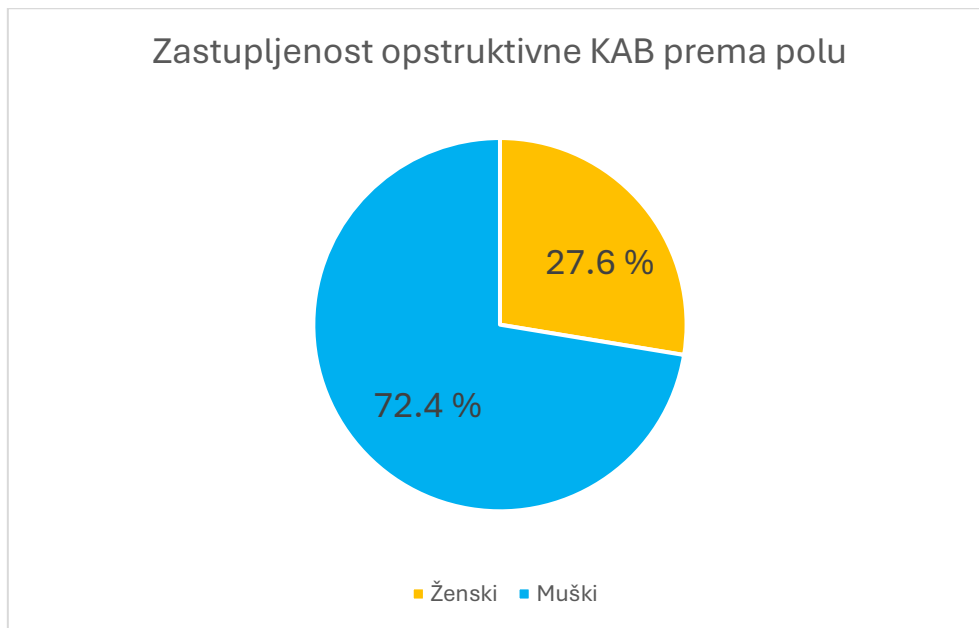


**Grafikon 1.** Učestalost opstruktivne koronarne bolesti u ispitivanoj populaciji.

Učestalost muškog i ženskog pola se značajno razlikuje u grupi ispitanika sa opstruktivnom KAB (72.4% muškog pola), dok je gotovo podjednaka u grupi bez opstruktivne KAB (Grafikon 2 i 3).

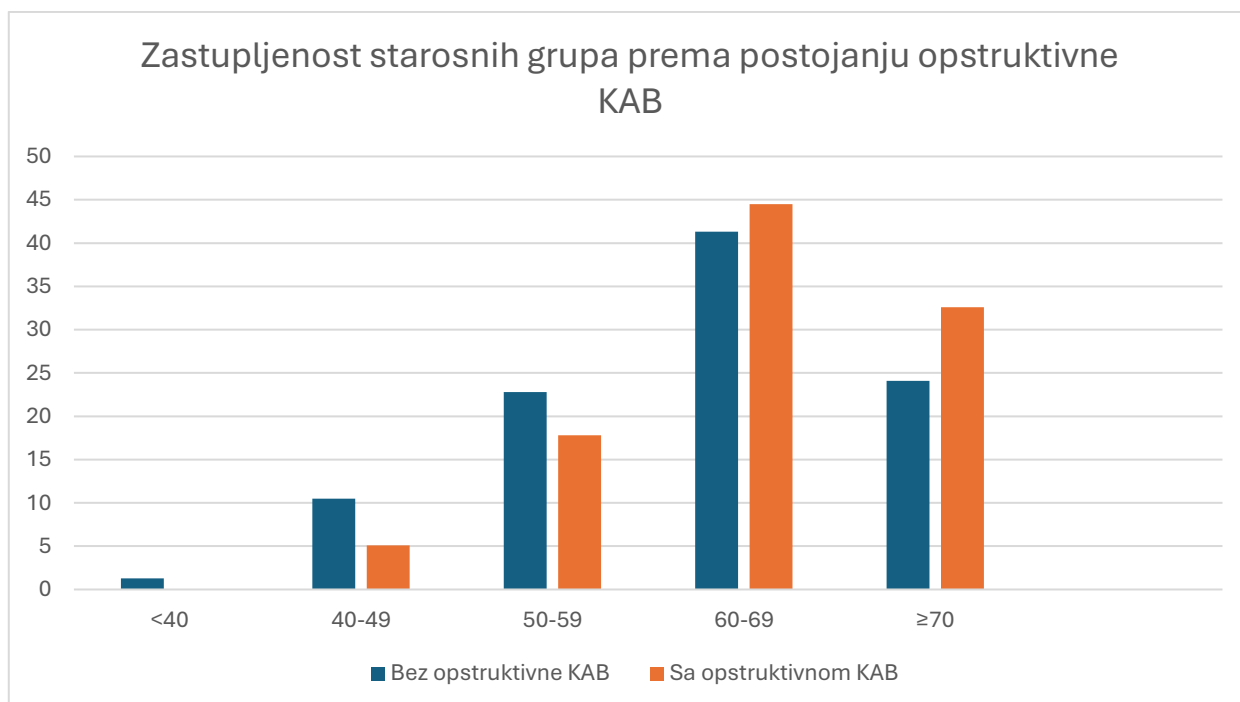


**Grafikon 2.** Učestalost polova u grupi ispitanika bez opstruktivne KAB.



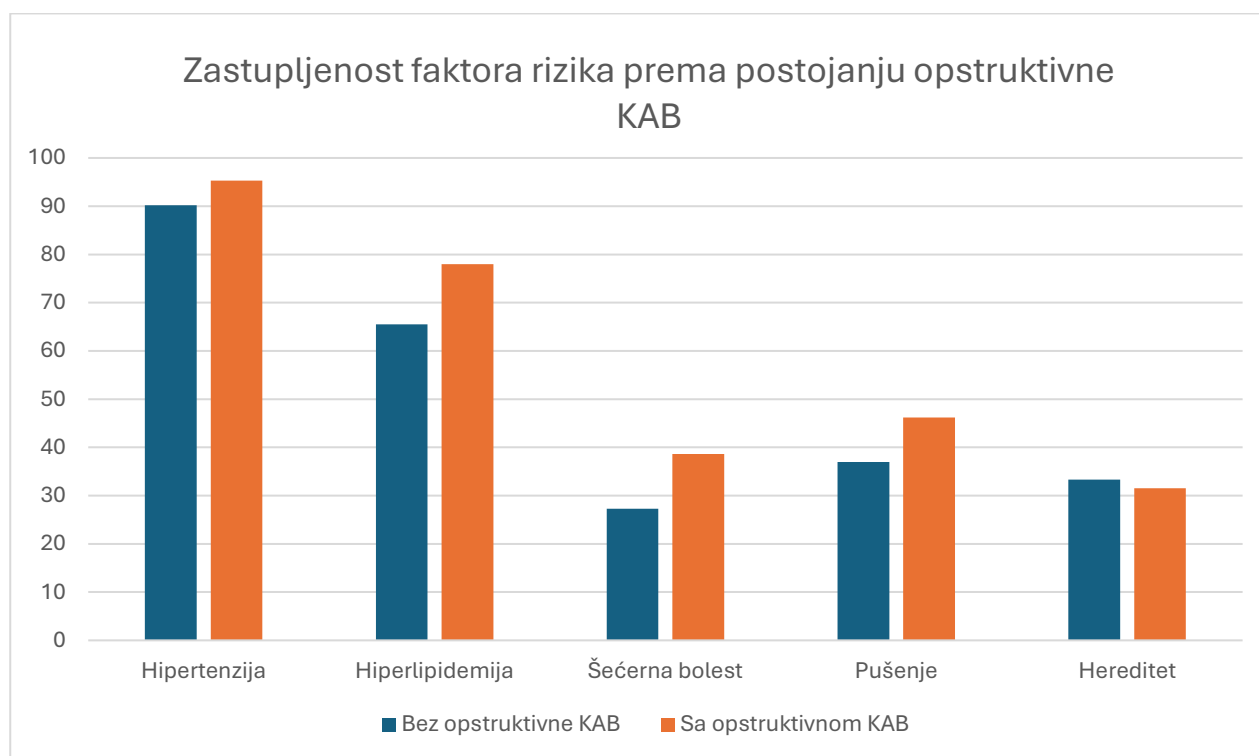
**Grafikon 3.** Učestalost polova u grupi ispitanika sa opstruktivnom KAB.

Prosečna starost ispitanika se statistički značajno razlikovala u zavisnosti od postojanja KAB ( $62.2 \pm 9.9$  vs.  $65.5 \pm 8.8$ ,  $p < 0.001$ ). Najveću zastupljenost u čitavoj uzrastnoj populaciji predstavljaju ispitanici starosti 60-69 godina. U ispitivanoj populaciji, najmanji broj ispitanika je bio uzrasta ispod 40 godina i u toj grupi nije zabeležena opstruktivna KAB. U grupama ispitanika starosti 40-49 godina i 50-59 godina, češća je učestalost neopstruktivne KAB. Ispitanici sa preko 60 godina starosti češće imaju opstruktivnu KAB (Grafikon 4).



**Grafikon 4.** Učestalost starosnih grupa u zavisnosti od postojanja KAB.

Ispitana je učestalost konvencionalnih faktora rizika za KAB (Grafikon 5). Značajno češće se pušenje ( $p=0,004$ ), hiperholesterolemija ( $p<0,001$ ), hipertenzija ( $p=0,001$ ), dijabetes melitus ( $p<0,001$ ) javljaju u grupi bolesnika sa opstruktivnom KAB. Interesantno je da se hereditet, kao poznati faktor rizika za KAB, češće javljao u grupi ispitanika bez opstruktivne KAB, iako navedena razlika među grupama nije dosegla statističku značajnost ( $p=0,543$ ). Postojanje komorbiditeta, periferne arterijske bolesti ( $p<0,001$ ) i hronične bubrežne slabosti ( $p<0,001$ ), značajno češće je opservirano u grupi ispitanika sa KAB.



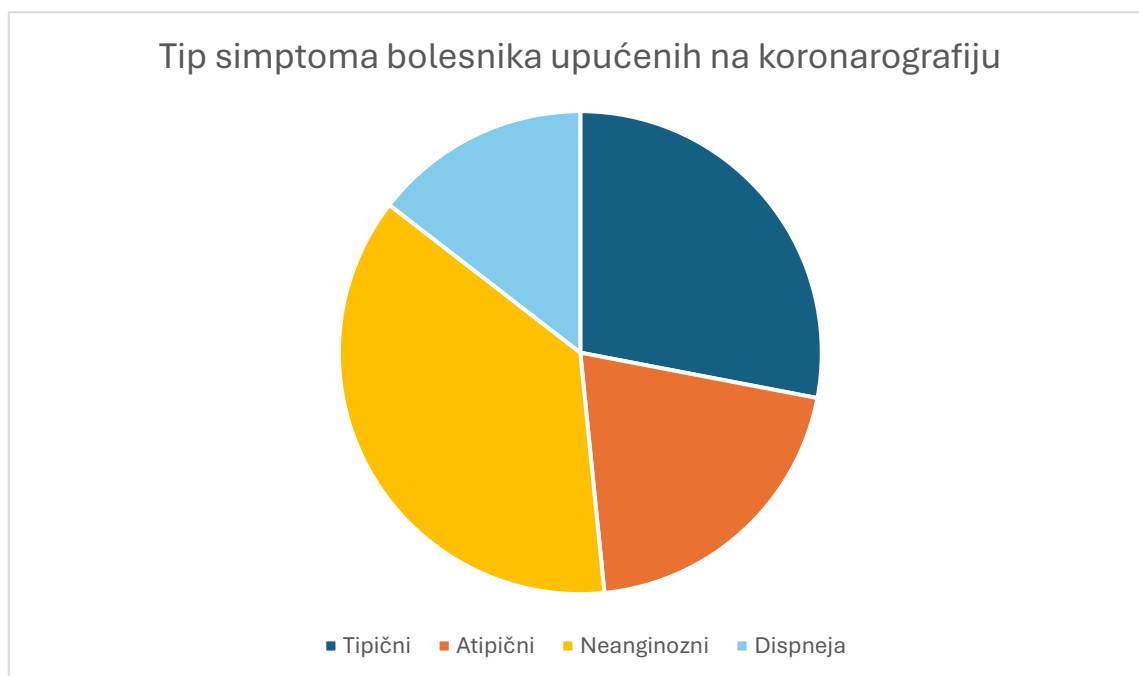
**Grafikon 5.** Učestalost faktora rizika prema grupama u zavisnosti od postojanja KAB.

Svim ispitanicima je izračunata „klinička verovatnoća“ za postojanje KAB u odnosu na postojanje faktora rizika, elektrokardiografskih ili ehokardiografskih promena. Klinička verovatnoća je ocenjena kao visoka ukoliko postoji bilo koji od prethodno navedenih parametara. U ispitivanoj populaciji 1288 bolesnika je imalo visoku klinički verovatnoću (99.4%), bez razlike među grupama (Tabela 2).

Takođe, na osnovu ESC preporuka za lečenje stabilne angine iz 2013. godine odnosno ESC preporuka za lečenje hroničnog koronarnog sindroma iz 2019. godine, gradirani su simptomi: tipični, atipični i neanginozni bol u grudima i dispneja (Tabela 2). Najzastupljeniji je bio neanginozni bol u grudima (36% ispitivane populacije), a zatim tipični bol u grudima (27.2%) (Grafikon 6).

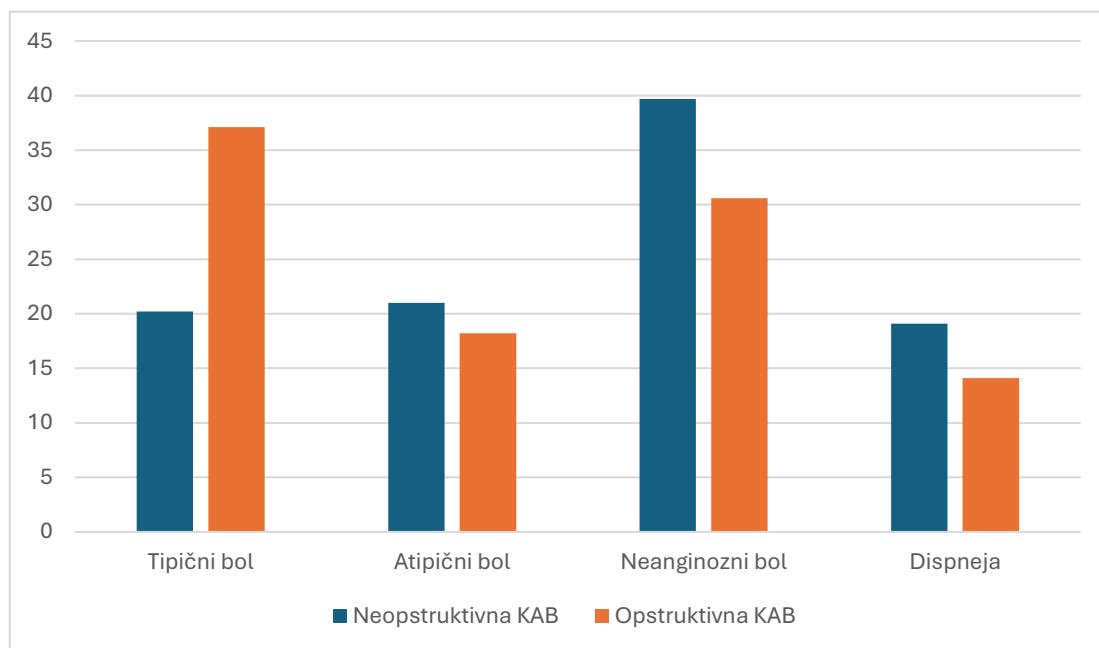
**Tabela 2.** Kliničke karakteristike (simptomi i faktori rizika) ispitanika

	Ukupno		Bez KAB		KAB		p vrednost
	N	%	N	%	N	%	
Klinička verovatnoća							
- Visoka	1288	99.4	757	99.2	531	99.6	0.352
- Niska	8	0.6	6	0.8	2	0.4	
Simptomi (ESC 2013)							
- Tipični	354	27.3	156	20.4	198	37.1	<0.001
- Atipični	308	23.8	195	25.6	113	21.2	
- Neanginozni	634	48.9	412	54.0	222	41.7	
Simptomi (ESC 2019)							
- Tipični	352	27.2	154	20.2	198	37.1	<0.001
- Atipični	257	19.8	160	21.0	97	18.2	
- Neanginozni	466	36.0	303	39.7	163	30.6	
- Dispneja	221	17.1	146	19.1	75	14.1	
Broj konvencionalnih faktora rizika							
0	17	1.3	14	1.8	3	0.6	<0.001
1	149	11.5	113	14.8	36	6.8	
2	396	30.6	247	32.4	149	28.0	
3	447	34.5	249	32.6	198	37.1	
4	241	18.6	122	16.0	119	22.3	
5	46	3.5	18	2.4	28	5.3	



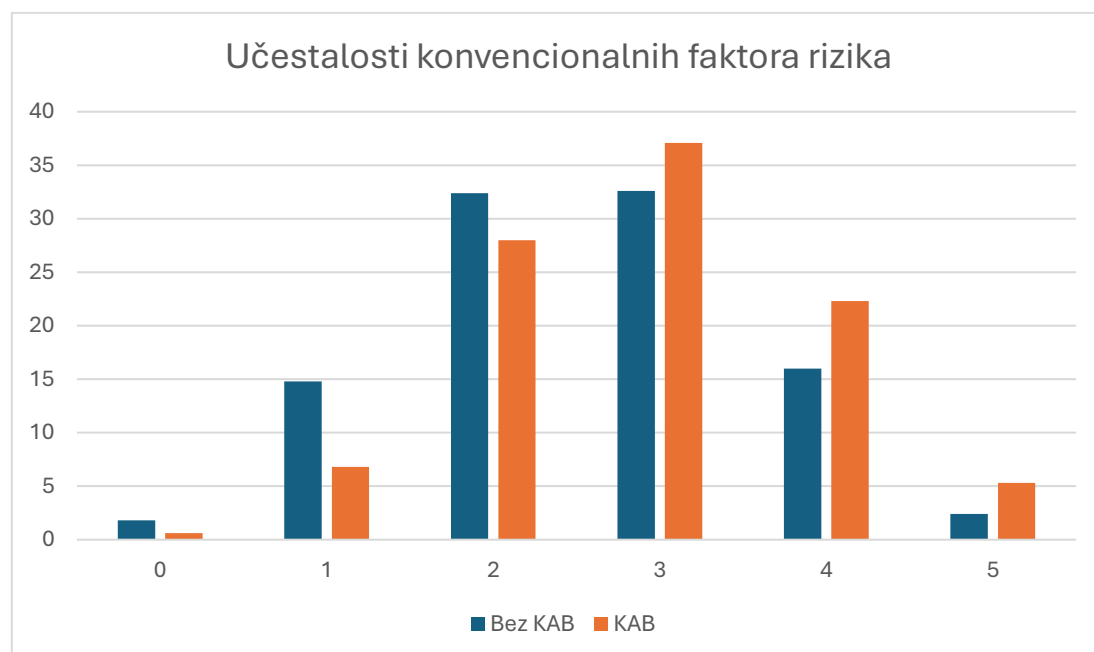
**Grafikon 6.** Učestalost simptoma u ispitivanoj populaciji.

Poređenjem tipa simptoma među grupama u zavisnosti od postojanja KAB, pokazana je statistički značajna razlika: tipični anginozni simptomi su češći kod opstruktivne KAB, dok su u drugoj grupi češći atipični i neanginozni bol u grudima, kao i dispneja (Grafikon 7).



**Grafikon 7.** Poređenje simptoma među grupama sa i bez opstruktivne KAB.

Analizirani su konvencionalni faktori rizika (hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušački status, hereditet) i njihova razlika unutar grupa. Pokazana je statistički značajna razlika u broju prisutnih faktora rizika između grupa sa i bez opstruktivne KAB (Grafikon 8). U našoj populaciji, u slučaju kada je prisutno do 2 faktora rizika, češće je opisana neopstruktivna KAB, dok je kod opstruktivne KAB češće istovremeno postojanje 3 i više faktora rizika.



**Grafikon 8.** Učestalost konvencionalnih faktora rizika (hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje, hereditet) kod grupa u zavisnosti od prisustva KAB.

Postoji statistički značajna razlika u tipu simptoma (tipični, atipični, neanginozni bol u grudima i dispneja) u odnosu na prisustvo KAB kod oba pola (Tabela 3). Kod oba pola su najčešće zastupljene tipične anginozne tegobe u grupi ispitanika sa opstruktivnom KAB (36.5% kod muškaraca, 38.8% kod žena), dok su na drugom mestu po učestalosti neanginozne tegobe (32.6% kod muškaraca, 25.5% kod žena). U grupi ispitanika muškog pola bez KAB, skoro polovina ima neanginozne tegobe (47.5%), a na drugom mestu po učestalosti se nalazi dispneja (19.1%). Kod ispitanika ženskog pola bez KAB, trećina ima neanginozni bol u grudima, dok su skoro podjednako zastupljeni atipični (23.9%) i tipični bol u grudima (24.2%).

Statistički značajna razlika postoji i među grupama ispitanika muškog i ženskog pola u pogledu broja faktora rizika i prisustva KAB (Tabela 3). Kod muškaraca je češća KAB u prisustvu 3 ili više faktora rizika, dok je kod žena češća KAB ukoliko je prisutno 2 ili više faktora rizika.

**Tabela 3.** Učestalost tipa simptoma i faktora rizika u odnosu na pol i prisustvo KAB

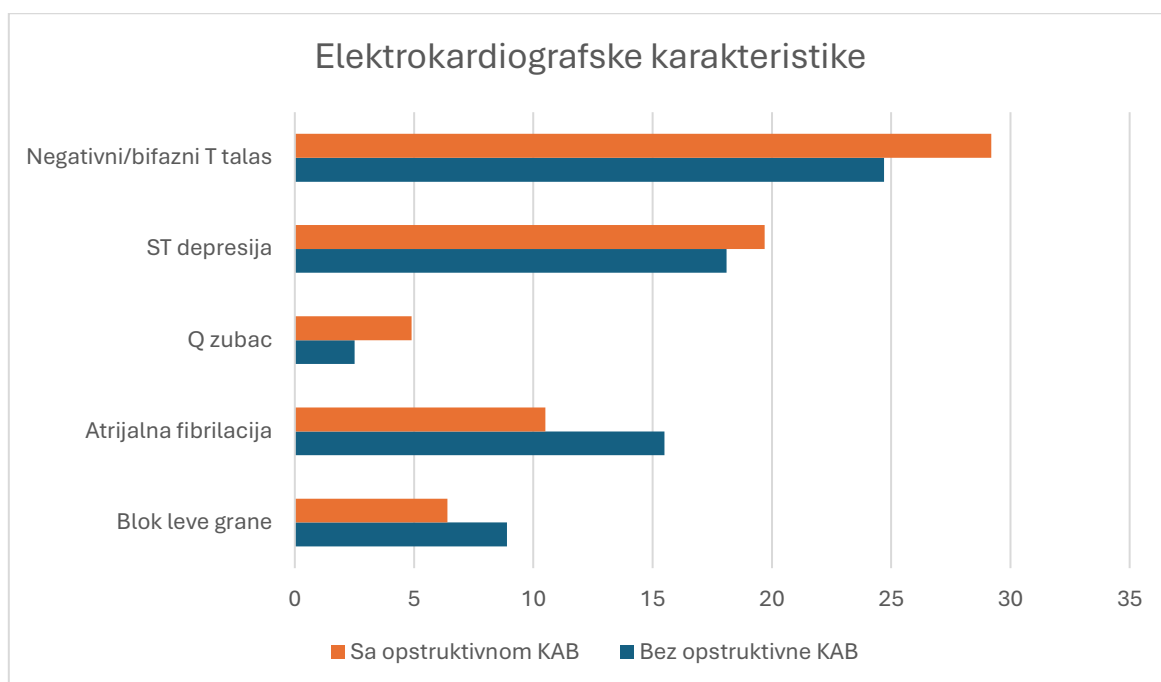
	Muškarci				Žene			
	Bez KAB		KAB		Bez KAB		KAB	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Tipični bol	57	15.7	141	36.5	97	24.2	57	38.8
Atipični bol	64	17.7	65	16.8	96	23.9	32	21.8
Neanginozni bol	172	47.5	126	32.6	131	32.7	37	25.2
Dispneja	69	19.1	54	14.0	77	19.2	21	14.3
p vrednost	<0.001				0.008			
Broj faktora rizika								
0	8	2.2	2	0.5	6	1.5	1	0.7
1	56	15.5	27	7.0	57	14.2	9	6.1
2	116	32.0	100	25.9	131	32.7	49	33.3
3	110	30.4	146	37.8	139	34.7	52	35.4
4	59	16.3	89	23.1	63	15.7	30	20.4
5	13	3.6	22	5.7	5	1.2	6	4.1
p vrednost	<0.001				0.033			

## 4.2. Elektrokardiografske karakteristike ispitanika

Ispitivane elektrokardiografske (EKG) karakteristike ispitanika su prikazane u Tabeli 4. Analizom EKG promena, u skoro dve petine ispitivane populacije registrovana je depresija ST segmenta (18.8%) i negativni T talas (19.8%). Atrijalna fibrilacija je bila zastupljena kod 13.4% ispitivane populacije. Upoređivanjem EKG promena, kao statistički značajni su se izdvojili patološki Q zubac ( $p=0.020$ ), negativan T talas ( $p=0.05$ ) i novoopisani blok desne grane Hisovog snopa ( $p=0.021$ ), koji su češće prisutni u grupi ispitanika bez opstruktivne KAB. Ovde je bitno naglasiti da je za negativan T talas dostignuta samo granična statistička značajnost. Suprotno ovim parametrima, postojanje atrijalne fibrilacije ( $p=0.010$ ) je značajno češće prisutno u grupi ispitanika bez opstruktivne KAB (Grafikon 9).

**Tabela 4.** Elektrokardiografske karakteristike ispitanika u odnosu na postojanje opstruktivne KAB

	Ukupno		Bez KAB		KAB		P vrednost
	N	%	N	%	N	%	
ST depresija	243	18.8	138	18.1	105	19.7	0.454
Q zubac	45	3.5	19	2.5	26	4.9	0.020
Negativan T talas	256	19.8	137	18.0	119	22.4	0.050
Bifazičan/Pseudonormalan T talas	87	6.7	51	6.7	36	6.8	0.953
Prednje/Zadnje levi hemiblok	63	4.9	41	5.4	22	4.1	0.308
Blok leve grane	102	7.9	68	8.9	34	6.4	0.098
Novoopisani blok desne grane	35	2.7	14	1.8	21	3.9	0.021
Rani polaz ST segmenta	28	2.2	19	2.5	9	1.7	0.331
Komorske ekstrasistole	33	2.5	21	2.8	12	2.3	0.577
Neodrživa komorska tahikardija	6	0.5	5	0.7	1	0.2	0.410
Održiva komorska tahikardija	1	0.1	0	0.0	1	0.2	0.411
Supraventrikularna tahikardija	5	0.4	4	0.5	1	0.2	0.654
Atrijalna fibrilacija	174	13.4	118	15.5	56	10.5	0.010
Postojanje stalnog pejsmejкера	11	0.8	7	0.9	4	0.8	1.000
Atrioventrikularni (AV) blok							
Bez AV bloka	1248	96.4	735	96.3	513	96.6	0.294
AV blok 1. stepena	32	2.5	21	2.8	11	2.1	
AV blok 2. Stepena	7	0.5	2	0.3	5	0.9	
AV blok 3. stepena	7	0.5	5	0.7	2	0.4	



**Grafikon 9.** Statistički značajne elektrokardiografske karakteristike grupa u zavisnosti od postojanja opstruktivne KAB.

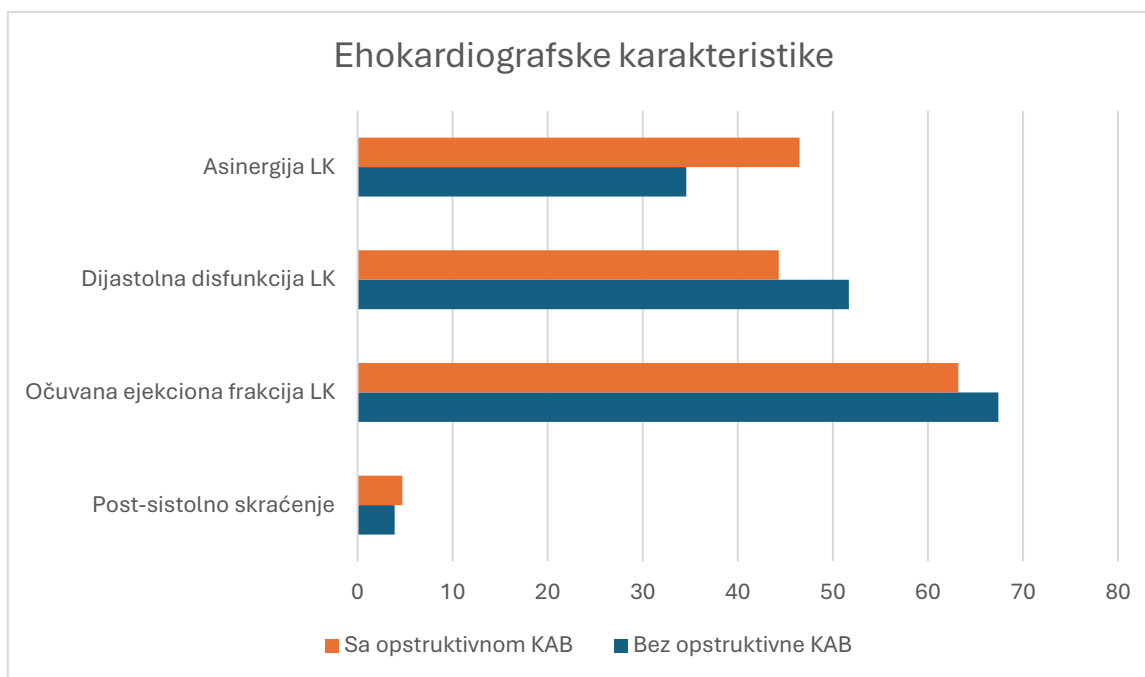
### 4.3. Ehokardiografske karakteristike ispitanika

Poređenje ehokardiografskih parametara je dato u Tabeli 5. Normalnu ejectionu frakciju leve komore imalo je 65.7% ispitivane populacije. Poređenjem ehokardiografskih karakteristika između grupa, jedino je asinergija leve komore pokazala statističku značajnost ( $p < 0.001$ ) i bila je češća u grupi opstruktivne KAB (46.5%) (Grafikon 10).

**Tabela 5.** Ehokardiografske karakteristike ispitanika sa i bez opstruktivne KAB

	Ukupno		Bez KAB		KAB		P vrednost
	N	%	N	%	N	%	
Normalna ejectiona frakcija leve komore	849	65.7	512	67.4	337	63.2	0.123
Dijastolna funkcija leve komore							
Normalna	629	48.6	393	51.7	236	44.3	0.071
Tip 1	500	38.7	278	36.6	222	41.7	
Tip 2	123	9.5	67	8.8	56	10.5	
Tip 3	41	3.2	22	2.9	19	3.6	
Asinergija leve komore	511	39.5	263	34.6	248	46.5	<0.001
Post-sistolno skraćenje septuma	55	4.3	30	3.9	25	4.7	0.515

Iako nisu dosegle statističku značajnost, očuvana funkcija leve komore i dijastolna disfunkcija leve komore su bile češće u grupi bolesnika bez KAB, dok se post-sistolno skraćenje septuma češće registrovalo kod bolesnika sa opstruktivnom KAB (Grafikon 10).



**Grafikon 10.** Ehokardiografske karakteristike ispitivane populacije u zavisnosti od prisustva KAB.

#### 4.4. Eksterna validacija modela pre-test verovatnoće

Medijane i interkvartilni raspon (eng. *Interquartile Range*, IQR) PTV kliničkih modela ispitivane populacije vrlo visoko-rizičnih ispitanika date su u Tabeli 6. U grupi ispitanika sa KAB, medijana PTV za 2013-ESC-PTV model je 54% (IQR 44-69%), za 2019-ESC-PTV je 24% (IQR 16-32%) i za 2024-ESC-RF-CL iznosi 17% (IQR 12-27%). S obzirom na to da je u čitavoj ispitivanoj populaciji na osnovu rezultata IKA utvrđena prevalenca KAB od 41.1%, prema ovoj analizi, model 2013-ESC-PTV ima najbolju predikciju.

**Tabela 6.** Raspodela pre-test verovatnoća razmatralnih kliničkih prediktivnih modela

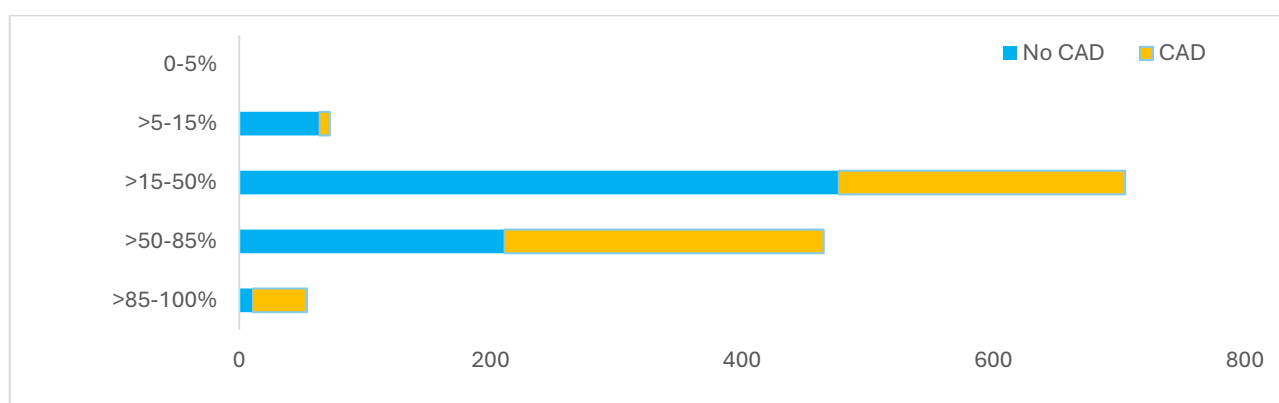
	Ukupno		Bez KAB		KAB	
	medijana	IQR	medijana	IQR	medijana	IQR
2013-ESC-PTV model	19%	11%-27%	37%	24%-54%	54%	44%-69%
2019-ESC-PTV model	44%	28%-59%	14 %	10%-22%	24%	16%-32%
2024-ESC-RF-CL model	12%	7%-19%	10%	6%-17%	17%	12%-27%

U odnosu na postojanje KAB, analizirana je distribucija PTV vrednosti sva tri prediktivna modela, shodno objavljenim smernicama i odabrano je 5 kategorija PTV vrednosti:  $\leq 5\%$ , 5-15%, 15-50%, 50-85% i 85-100% (Tabela 7-9).

Model 2013-ESC-PTV je najviše klasifikovao ispitanike u PTV kategoriju 15-50% (54.4%), kao i 50-85% (35.9%) (Grafikon 11). Iz kategorije PTV 15-50%, 62.5% ispitanika nije imalo KAB u odnosu na 42.8% ispitanika sa KAB. U višoj PTV kategoriji, 50-85%, više ispitanika je imalo KAB (47.7%) u odnosu na one koji nemaju KAB (27.7%). Ovaj model nijednog ispitanika nije klasifikovao u grupu PTV  $\leq 5\%$ . Uopšteno, za PTV vrednosti  $\leq 50\%$  češći su ispitanici bez značajne KAB (70.9%) u odnosu na one sa značajnom KAB (44.3%). Suprotno je za PTV vrednosti  $>50\%$ : ispitanika sa značajnom KAB ima 55.8% u odnosu na 29.1% onih bez značajne KAB (Tabela 7).

**Tabela 7.** Distribucija ispitanika u pet PTV kategorija prema 2013-ESC-PTV modelu

2013-ESC-PTV prediktivni model						
PTV vrednost	Bez KAB		KAB		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
$\leq 5\%$	0	0	0	0	0	0
5-15%	64	8.4	8	1.5	72	5.6
15-50%	477	62.5	228	42.8	705	54.4
50-85%	211	27.7	254	47.7	465	35.9
85-100%	11	1.4	43	8.1	54	4.2

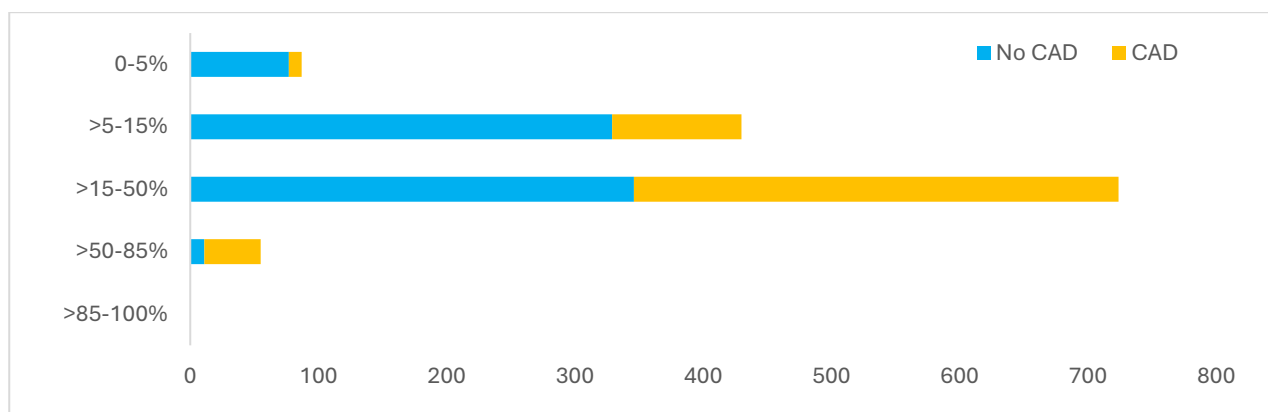


**Grafikon 11.** Distribucija ispitanika u pet PTV kategorija prema 2013-ESC-PTV modelu. Plavom bojom su označeni ispitanici bez KAB, žutom ispitanici sa KAB

Prediktivni model 2019-ESC-PTV najviše je klasifikovao ispitanike u PTV kategoriju 15-50% (55.9%), a zatim u kategoriju PTV 5-15% (33.2%) (Tabela 8). Ujedno je KAB najčešće dokazana u PTV kategoriji 15-50%: 70.9% ispitanika je imalo KAB u odnosu na 45.3% ispitanika bez KAB. U nižoj PTV kategoriji 5-15%, manje je ispitanika koji imaju KAB (18.9%) u odnosu na one koji nemaju KAB (43.1%). Ovaj model nijednog ispitanika nije klasifikovao u grupu PTV 85-100%. Za PTV vrednosti <15% češći su ispitanici bez KAB (53.2%) u odnosu na one sa KAB (20.8%). Suprotno tome, za PTV vrednosti >15% više je ispitanika sa KAB (79.2%) u odnosu na one bez KAB (46.7%) (Grafikon 12).

**Tabela 8.** Distribucija bolesnika u pet PTV kategorija prema 2019-ESC-PTV modelu

2019-ESC-PTV prediktivni model						
PTV vrednost	Bez KAB		KAB		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
≤5%	77	10.1	10	1.9	87	6.7
5-15%	329	43.1	101	18.9	430	33.2
15-50%	346	45.3	378	70.9	724	55.9
50-85%	11	1.4	44	8.3	55	4.2
85-100%	0	0	0	0	0	0

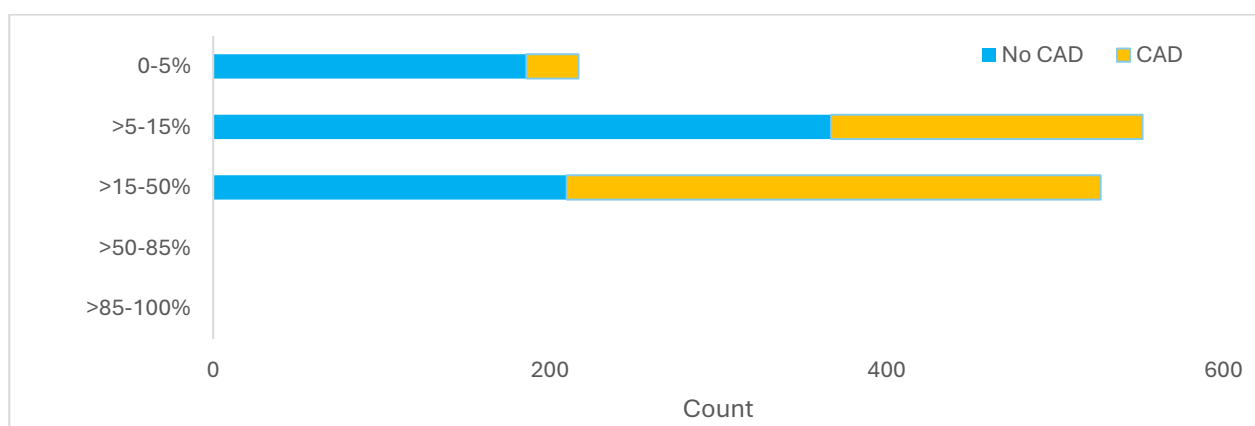


**Grafikon 12.** Distribucija ispitanika u pet PTV kategorija prema 2019-ESC-PTV modelu. Plavom bojom su označeni ispitanici bez KAB, žutom ispitanici sa KAB.

Prediktivni model 2024-ESC-RF-CL najviše je klasifikovao ispitanike u PTV kategoriju 5-15% (42.6%), što je tek malo više nego u kategoriju PTV 15-50% (40.7%) (Tabela 9). KAB je najčešća u PTV kategoriji 15-50% (59.5%). Slično prethodnom modelu, za PTV vrednosti <15% češći su ispitanici bez KAB (72.5%) u odnosu na one sa KAB (40.5%). Suprotno tome, za PTV vrednosti >15% više ispitanika ima KAB (59.5%) u odnosu na one bez KAB (27.5%) (Grafikon 13). 2024-ESC-RF-CL model nijednog ispitanika nije svrstao u PTV kategorije 50-85% i 85-100%.

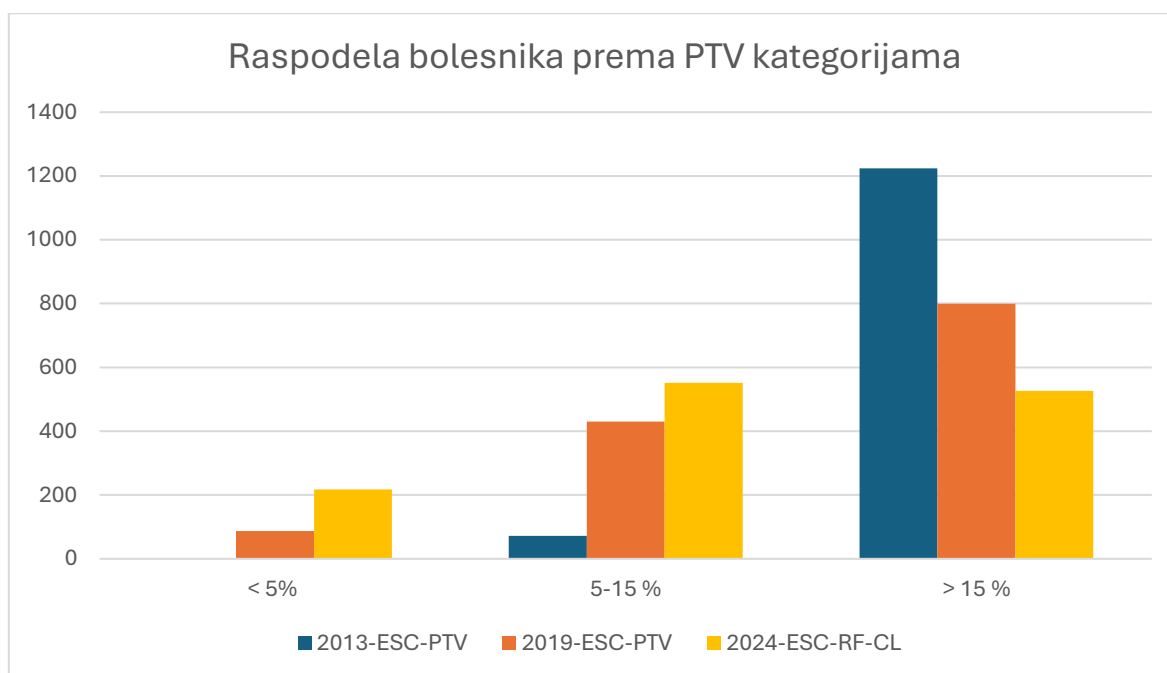
**Tabela 9.** Distribucija bolesnika u pet PTV kategorija prema 2024-ESC-RF-CL modelu

2024-ESC-RF-CL prediktivni model						
PTV vrednost	Bez KAB		KAB		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
≤5%	186	24.4	31	5.8	217	16.7
5-15%	367	48.1	185	34.7	552	42.6
15-50%	210	27.5	317	59.5	527	40.7
50-85%	0	0	0	0	0	0
85-100%	0	0	0	0	0	0



**Grafikon 13.** Distribucija ispitanika u pet PTV kategorija prema 2024-ESC-RF-CL modelu. Plavom bojom su označeni ispitanici bez KAB, žutom ispitanici sa KAB.

Grafikon 14 prikazuje distribuciju ispitanika prema tri PTV kategorije: 2013-ESC-PTV model ne klasifikuje nijednog ispitanika sa PTV<5%, u odnosu na 87 ispitanika (5.6%) koliko klasifikuje 2019-ESC-PTV model i 217 ispitanika (16.7%) prema 2024-ESC-RF-CL modelu. U PTV kategoriju 5-15% najviše klasifikuje 2024-ESC-RF-CL (552 ispitanika, 42.6%), a model 2019-ESC-PTV 430 ispitanika (33.2%). U kategoriji PTV >15%, 2013-ESC-PTV klasifikuje gotovo sve ispitanike (94.4%). Za PTV > 15%, 2019-ESC-PTV klasifikuje 60.1% ispitanika, a 2024-ESC-RF-CL 40.7%.



**Grafikon 14.** Distribucija ispitanika u tri kategorije PTV vrednosti prema ispitivanim prediktivnim kliničkim modelima

Analizirane su kliničke karakteristike ispitivane populacije prema tri kategorije 2019-ESC-PTV modela (Tabela 10). Navedeni model u kategoriji PTV >15% najčešće izdvaja muške ispitanike (79.5%). Takođe, postoji statistički značajna razlika među PTV kategorijama u pogledu starosti ispitanika: u kategoriji niske PTV <5% se najčešće nalaze ispitanici do 60 godina starosti, a stariji od 60 godina pripadaju grupi PTV>15%.

Faktori rizika (hipertenzija, šećerna bolest) i kormorbiditeti (periferna arterijska bolest i hronična bubrežna slabost) su češće zastupljeni u kategoriji PTV>15%. Hiperlipidemija nije dosegla statistički značajnu razliku među PTV grupama, mada je češća kod PTV >15%. Suprotno ovome, najviše se bolesnika sa hereditetom za KAB i aktivnih pušača nalazi u kategoriji niske verovatnoće.

Tipični (41.2%) i atipični (19.0%) bol u grudima su češći u grupi PTV>15%, dispneja (23.5%) u grupi PTV 5-15% i u kategoriji niske PTV<5% neanginozni bol u grudima (88.2%) (Tabela 10). Interesantno je da su prosečne PTV vrednosti modela 2013-ESC-PTV znatno veće u PTV kategorijama 2019-ESC-PTV: za grupu PTV<5% modela 2019-ESC-PTV prosečna PTV je 12% prema modelu 2013-ESC-PTV, za PTV grupu 5-15% modela 2019-ESC-PTV, prosečna PTV vrednost je 24% modela 2013-ESC-PTV i za grupu PTV>15% modela 2019-ESC-PTV, prosečna PTV modela 2013-ESC-PTV iznosi 58% (Tabela 10).

**Tabela 10.** Kliničke karakteristike ispitanika prema tri kategorije vrednosti pre-test verovatnoće (PTV) modela 2019-ESC-PTV

	PTV <5%		PTV 5-15%		PTV >15%		P
	N	%	N	%	N	%	
Broj ispitanika	85	6.5	430	33.2	779	60.2	
Muškarci	33	38.8	94	21.9	619	79.5	<0.001
Godine starosti:	48.00±7.17		61.84±9.17		66.34±7.98		
<40	8	9.4	0	0.0	0	0.0	<0.001
40–49	43	50.6	42	9.8	22	2.8	
50–59	34	40.0	136	3.6	99	12.7	
60–69	0	0.0	171	39.8	381	48.9	
≥70	0	0.0	81	18.8	277	35.6	
Pušački status:							
Nikad	49	57.6	269	62.6	448	57.5	0.005
Bivši pušač	7	8.2	47	10.9	159	20.4	
Aktivan pušač	29	31.4	114	26.5	172	22.1	
Hiperlipidemija	53	62.4	299	69.5	563	72.3	0.193
Hipertenzija	73	85.9	383	89.1	739	94.9	<0.001
Dijabetes melitus	14	16.5	125	29.1	274	35.2	<0.001
Hereditet	36	42.4	153	35.6	232	29.8	0.017
Periferna arterijska bolest	4	4.7	44	10.2	106	13.6	0.014
Hronična bubrežna slabost	4	4.7	27	6.3	96	12.3	0.001
Gojaznost	28	2.9	160	37.2	234	30.0	0.040
Simptomi:							
Tipični bol u grudima	2	2.4	29	6.7	321	41.2	<0.001
Atipični bol u grudima	1	1.2	108	2.1	148	19.0	
Nenaginozni bol u grudima	75	88.2	192	44.7	199	25.5	
Dispneja	7	8.2	101	23.5	111	14.2	
2013-ESC-PTV model	12%	12%- 25%	24%	17% - 34%	58%	44% - 69%	

Slične rezultate dobijamo i ukoliko dihotomizujemo 2024-ESC-RF-CL model na PTV<15% i PTV >15% (Tabela 11). Muškarci su znatno češći u kategoriji PTV >15% (86.7%). U odnosu na model 2019-ESC-PTV koji je starije od 60 godina klasifikovao u PTV>15% grupu, novi 2024-ESC-RF-CL model kategorizuje u istu grupu povišenog rizika (PTV>15%) bolesnike ≥70 godina starosti. Za razliku od 2019-ESC-PTV modela, 2024-ESC-RF-CL model u kategoriju >15% kategorizuje bivše i aktivne pušače, kao i one sa pozitivnim porodičnim opterećenjem za KAB. Takođe, hiperlipidemija je dostigla statistički značajnu razliku u korist grupe sa PTV>15% (Tabela 11). Prosečne PTV modela 2013-ESC-PTV za grupe PTV<15% i PTV>15% je respektivno 32% i 68%, a prosečne PTV modela 2019-ESC-PTV za iste grupe su respektivno 11% i 27% (Tabela 11).

**Tabela 11.** Kliničke karakteristike ispitanika prema dve kategorije vrednosti pre-test verovatnoće (PTV) modela 2024-ESC-RF-CL

	PTV ≤15%		PTV >15%		p
	N	%	N	%	
Broj ispitanika	769	59.3	527	40.7	
Muškarci	291	37.8	457	86.7	<0.001
Godine starosti:	61.25±9.61		67.02±8.48		<0.001
- <40	10	1.3	0	0	
- 40–49	87	11.3	20	3.8	
- 50–59	204	26.5	65	12.3	<0.001
- 60–69	349	45.4	203	38.5	
- ≥70	119	15.5	239	45.4	
Pušački status:					
Nikad	503	65.4	265	50.3	
Bivši pušač	184	23.9	131	24.9	<0.001
Aktivan pušač	82	10.7	131	24.9	
Hiperlipidemija	510	66.3	406	77	<0.001
Hipertenzija	687	89.3	509	96.6	<0.001
Dijabetes melitus	196	25.5	218	41.4	<0.001
Hereditet	232	30.2	190	36.1	0.026
Periferna arterijska bolest	82	10.7	72	13.7	0.101
Hronična bubrežna slabost	56	7.3	72	13.7	<0.001
Gojaznost	268	34.9	155	29.4	0.04
Simptomi:					
Tipični bol u grudima	98	12.7	254	48.2	
Atipični bol u grudima	169	22	88	16.7	
Nenaginozni bol u grudima	381	49.5	85	16.1	<0.001
Dispneja	121	15.7	100	19	
Modeli pre-test verovatnoće					
2013-ESC-PTV	32%	20%-44%	68%	54%-77%	
2019-ESC-PTV	11%	6%-17%	27%	24%-34%	

U Tabeli 12-14 poređene su prevalencije KAB u ispitivanoj populaciji prema PTV tablicama iz ESC smernica za odgovarajuće modele. U odnosu na tablice modela 2013-ESC-PTV, u ispitivanoj populaciji nema osoba mlađih od 40 godina sa KAB (Tabela 12). Model 2013-ESC-PTV precenjuje prevalenciju KAB u starosnoj grupi 30-39 godina za sve bolesnike. Takođe, prema modelu 2013-ESC-PTV, nizak PTV imaju samo žene sa atipičnim bolom u grudima starosti do 50 godina i žene sa neanginoznim bolom mlađe od 60 godina. Najveću prevalenciju KAB imaju grupe ispitanika muškog pola sa tipičnim anginoznim tegobama u starosnim grupama 40-49 godina (77%) i  $\geq 70$  godina (78%) (Tabela 12). Nijedna podgrupa nije imala prevalenciju KAB  $>85\%$ . Navedeni PTV model prikazuje sličnu prevalenciju KAB naše ispitivane populacije za osobe muškog pola, osim što potcenjuje rizik za osobe muškog pola starosti 40-49 godina sa tipičnim bolom u grudima i starosti 60-69 godina sa neanginoznim bolom u grudima, a precenjuje rizik za osobe muškog pola starosti preko 50 godina sa tipičnim simptomima, starosti preko 70 godina sa atipičnim tegobama i starosti 40-49 godina sa neanginoznim bolom (Tabela 12). Isti model potcenjuje rizik kod osoba ženskog pola starosti 40-59 godina sa neanginoznim tegobama, dok u većini drugih podgrupa ženske populacije precenjuje rizik od KAB.

**Tabela 12.** Poređenje prevalencije KAB ispitivane populacije i PTV tablice modela 2013-ESC-PTV

Prevalenca KAB ispitivane populacije						
Godine	Tipični bol		Atipični bol		Neanginozni bol	
	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene
30-39	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
40-49	77 %	14 %	31 %	0 %	11 %	8 %
50-59	67 %	30 %	44 %	21 %	31 %	17 %
60-69	69 %	33 %	59 %	23 %	50 %	25 %
$\geq 70$	78 %	48 %	50 %	39 %	54 %	24 %
Model 2013-ESC-PTV						
Godine	Tipični bol		Atipični bol		Neanginozni bol	
	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene
30-39	59 %	28 %	29 %	10 %	18 %	5 %
40-49	69 %	37 %	38 %	14 %	25 %	8 %
50-59	77 %	47 %	49 %	20 %	34 %	12 %
60-69	84 %	58 %	59 %	28 %	44 %	17 %
70-79	89 %	68 %	69 %	37 %	54 %	24 %
$\geq 80$	93 %	76 %	78 %	47 %	65 %	32 %

Legenda boja: svetlo zeleno predstavlja PTV  $<15\%$  (prema 2013-ESC-PTV modelu ispitanike iz ove grupe ne treba dalje testirati); zelena boja predstavlja PTV  $15-85\%$  (grupa koju ima svrhe testirati); crvena boja predstavlja PTV  $>85\%$  (grupa koju treba smatrati da ima KAB i bez daljeg testiranja).

Model 2019-ESC-PTV precenjuje prevalencu KAB u starosnoj grupi 30-39 godina za sve ispitanike, jer u ispitivanoj populaciji nema osoba starosti ispod 40 godina sa KAB (Tabela 13). Globalno gledano, model potcenjuje za sve kategorije ispitanika preko 40 godina, osim osoba ženskog pola starosti 40-49 godina sa atipičnim anginoznim bolom i dispnejom (Tabela 13). Treba naglasiti da se značajno potcenjuje prevalenca KAB kod svih ispitanika starosti preko 50 godina (osim u kategoriji žena starosti 50-59 godina sa dispnejom kao glavnim simptomom).

**Tabela 13.** Poređenje prevalencije KAB ispitivane populacije i PTV tablice modela 2019-ESC-PTV

Prevalenca KAB ispitivane populacije								
Godine	Tipični bol		Atipični bol		Neanginozni bol		Dispneja	
	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene
30-39	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
40-49	77 %	14 %	31 %	0 %	12 %	10 %	10 %	0 %
50-59	67 %	32 %	44 %	23 %	29 %	18 %	41 %	12 %
60-69	69 %	33 %	59 %	22 %	51 %	25 %	48 %	25 %
≥ 70	78 %	49 %	52 %	41 %	54 %	23 %	51 %	26 %
Model 2019-ESC-PTV								
Godine	Tipični bol		Atipični bol		Neanginozni bol		Dispneja	
	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene
30-39	3 %	5 %	4 %	3 %	1 %	1 %	0 %	3 %
40-49	22 %	10 %	10 %	6 %	3 %	2 %	12 %	3 %
50-59	32 %	13 %	17 %	6 %	11 %	3 %	20 %	9 %
60-69	44 %	16 %	26 %	11 %	22 %	6 %	27 %	14 %
≥ 70	52 %	27 %	34 %	19 %	24 %	10 %	32 %	12 %

Legenda boja: svetlo plava predstavlja PTV <5% (prema 2019-ESC-PTV modelu ispitanike iz ove grupe ne treba dalje testirati); svetlo zelena boja predstavlja PTV 5-15% (grupa koju možemo testirati ukoliko je visoka sumnja na KAB); zelena boja predstavlja PTV>15% (grupa koju treba dalje testirati).

Globalno gledano, model 2024-ESC-RF-CL značajno potcenjuje prevalencu KAB u našem uzorku, osim u starosnoj grupi 30-39 godina za sve ispitanike, jer u ispitivanoj populaciji nema mlađih od 40 godina sa dokazanom KAB. Dodatno, model precenjuje učestalosti KAB kod osoba ženskog pola starosti 40-49 godina sa neanginoznim tegobama i manjim brojem faktora rizika, kao i kod osoba ženskog pola iste starosne grupe sa atipičnim bolom ili dispnejom bez obzira na broj faktora rizika (Tabela 14).

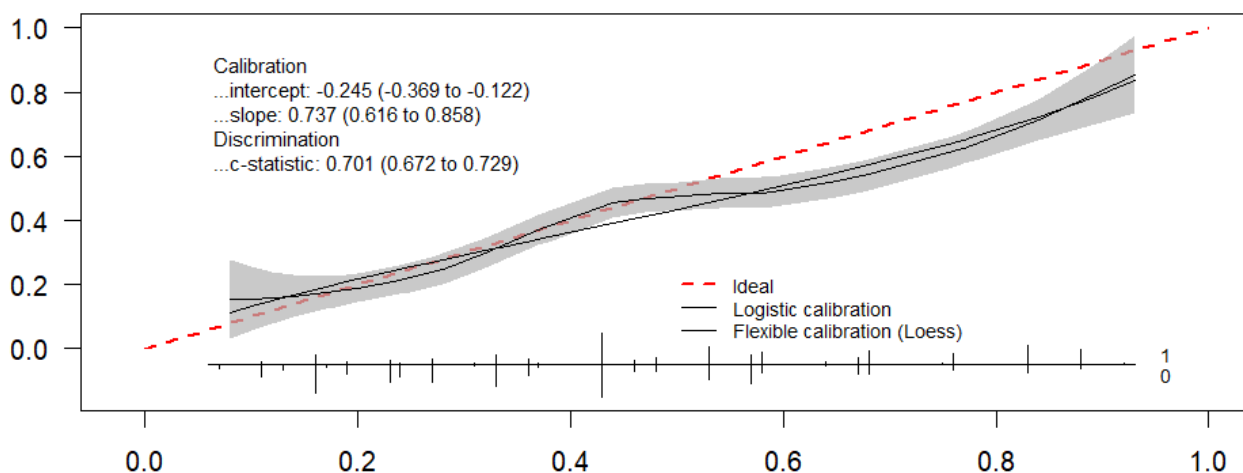
**Tabela 14.** Poređenje prevalencije KAB ispitivane populacije i PTV tablice modela 2024-ESC-RF-CL

Prevalenca KAB ispitivane populacije																		
Broj faktora rizika	Simptom skor																	
	0-1 poena						2 poena						3 poena					
	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5
Godine	Žene			Muškarci			Žene			Muškarci			Žene			Muškarci		
30-39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40-49	0	0	33	0	12	20	0	0	0	0	22	50	0	25	0	50	73	88
50-59	25	17	14	29	20	50	8	14	40	17	47	45	100	27	30	67	51	75
60-69	9	24	42	21	55	53	25	23	21	31	53	64	0	32	54	20	74	68
≥70	0	28	50	38	58	58	33	33	36	33	52	75	40	45	67	75	80	75
Model 2024-RF-CL																		
Broj faktora rizika	Simptom skor																	
	0-1 poena						2 poena						3 poena					
	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5
Godine	Žene			Muškarci			Žene			Muškarci			Žene			Muškarci		
30-39	0	1	2	1	2	5	0	1	3	2	4	8	2	5	10	9	14	22
40-49	1	1	3	2	4	8	1	2	5	3	6	12	4	7	12	14	20	27
50-59	1	2	5	4	7	12	2	3	7	6	11	17	6	10	15	21	27	33
60-69	2	4	7	8	12	17	3	6	11	12	17	25	10	14	19	32	35	39
≥70	4	7	11	15	19	24	6	10	16	22	27	34	16	19	23	44	44	45

Legenda boja: plava predstavlja PTV <5% (prema 2024-ESC-RF-CL modelu ispitanike iz ove grupe ne treba dalje testirati); zelena boja predstavlja PTV 5-15% (grupa koju možemo testirati ukoliko je visoka sumnja na KAB); žuta boja predstavlja PTV>15% (grupa koju treba dalje testirati).

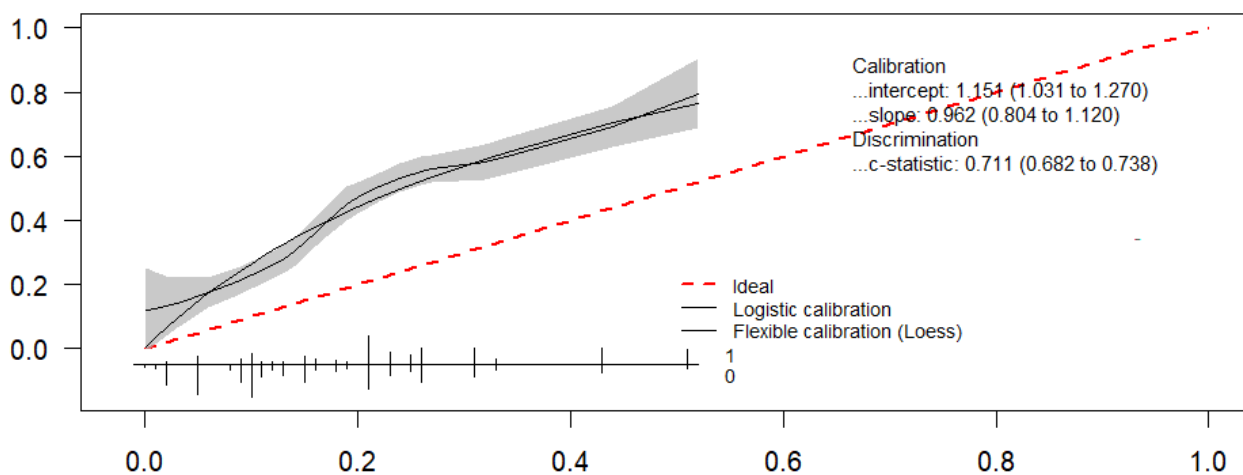
#### 4.4.1. Kalibracija modela

Kalibracione krive sva tri modela su prikazane Grafikonima 15-17. Idealna kalibraciona kriva bi trebalo da ima nagib krive vrednosti 1 i intercept (odsečak) 0. Kalibraciona kriva modela 2013-ESC-PTV je -0.245 (CI: -0.37 - -0.12) i nagib krive 0.737, što znači da je model dobro kalibrisan osim za ekstremne vrednosti (Grafikon 15). Model precenjuje rizik od KAB kod starijeg dela ispitivane populacije, a potcenjuje rizik kod mlađeg dela uzorka. Nakon rekalkibracije, intercept je vrlo malo promenjen na -0.27 (CI: -0.39 - -0.15), što je mala promena u proceni celokupnog rizika za KAB.



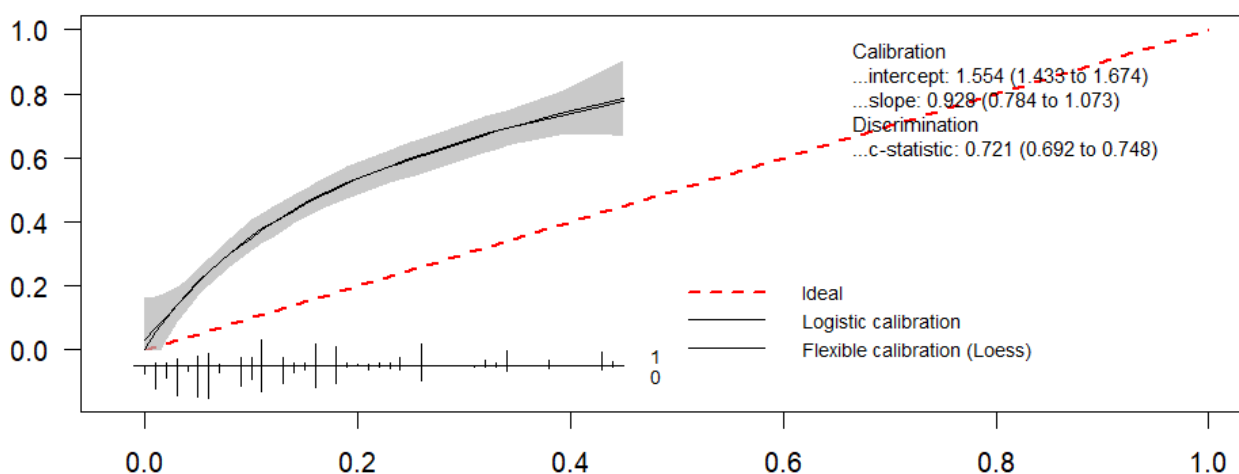
**Grafikon 15.** Kalibraciona kriva modela 2013-PTP-ESC.

Grafikon 16 prikazuje kalibracionu krivu za 2019-ESC-PTV model koja ima intercept 1.154 (CI: 1.03 - 1.27) i nagib krive 0.962, što znači da model u celini potcenjuje prevalencu KAB u našem uzorku. Rekalkibracijom modela je vrlo malo promenjen intercept 1.10 (CI: 0.842 - 1.36), što pokazuje da model i dalje nije dobro kalibrisan.



**Grafikon 16.** Kalibraciona kriva modela 2019-PTP-ESC.

Kalibraciona kriva modela 2024-ESC-RF-CL ima intercept 1.554 i nagib krive 0.928, što znači da u celini značajno potcenjuje rizik za KAB (Grafikon 17). Nakon rekalkibracije, intercept se smanjuje na 1.42 (CI:1.13-1.72), ali model i dalje potcenjuje prevalencu KAB u našoj populaciji.



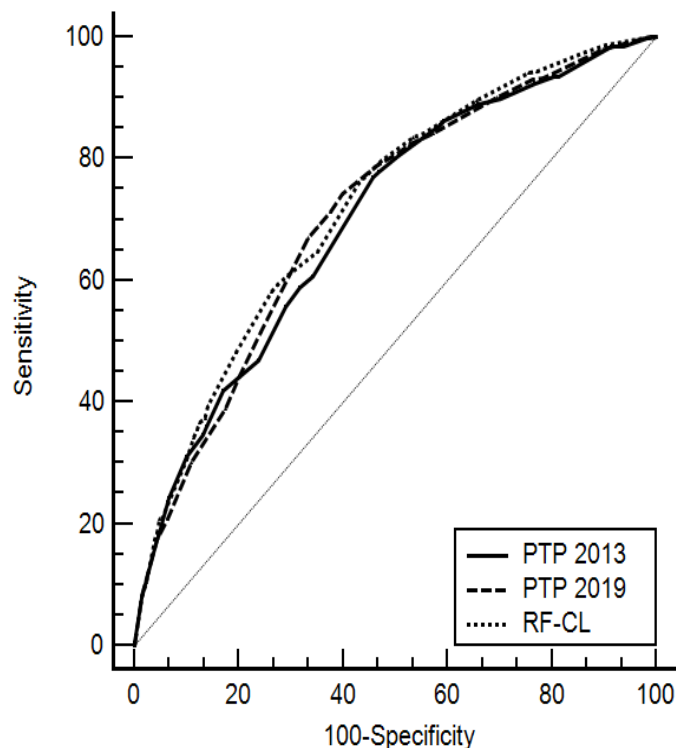
**Grafikon 17.** Kalibraciona kriva modela 2024-ESC-RF-CL.

#### 4.4.2. Diskriminacija modela

Diskriminacija sva tri modela je umerena. Poređenje diskriminacije modela je urađeno De Long testom (Tabela 15). Diskriminacija modela 2013-ESC-PTV merena c-statistikom je bila najniža od sva tri modela i iznosila je 0.701 (0.676-0.726), ali se nije statistički značajno razlikovala od AUC (eng. *Area Under the Curve*, površina ispod krivulje) vrednosti modela 2019-ESC-PTV koja je iznosila 0.711 (0.685-0.735). Poređenjem AUC za sva tri modela, jedino je dobijena statistički značajna razlika između AUC za model 2013-ESC-PTV i model 2024-ESC-RF-CL koji je iznosio 0.721 (0.695-0.745) ( $p=0.003$ ) (Tabela 15). Iako je dokazana statistički značajna razlika, ona klinički nije značajna. Prikaz AUC krivulja je dat za sva tri modela na Grafikonu 18.

**Tabela 15.** Uporedni prikaz diskriminacije PTV modela

Model	AUC	SE <sup>a</sup>	95% CI <sup>b</sup>	De Long test
2013-ESC-PTV	0.701	0.014	0.676-0.726	2013-ESC-PTV vs. 2019-ESC-PTV: <b>p=0.201</b>
2019-ESC-PTV	0.711	0.014	0.685-0.735	2013-ESC-PTV vs 2024-ESC-RF-CL: <b>p=0.003</b>
2024-ESC-RF-CL	0.721	0.014	0.695-0.745	2019-ESC-PTV vs 2024-ESC-RF-CL: <b>p=0.102</b>

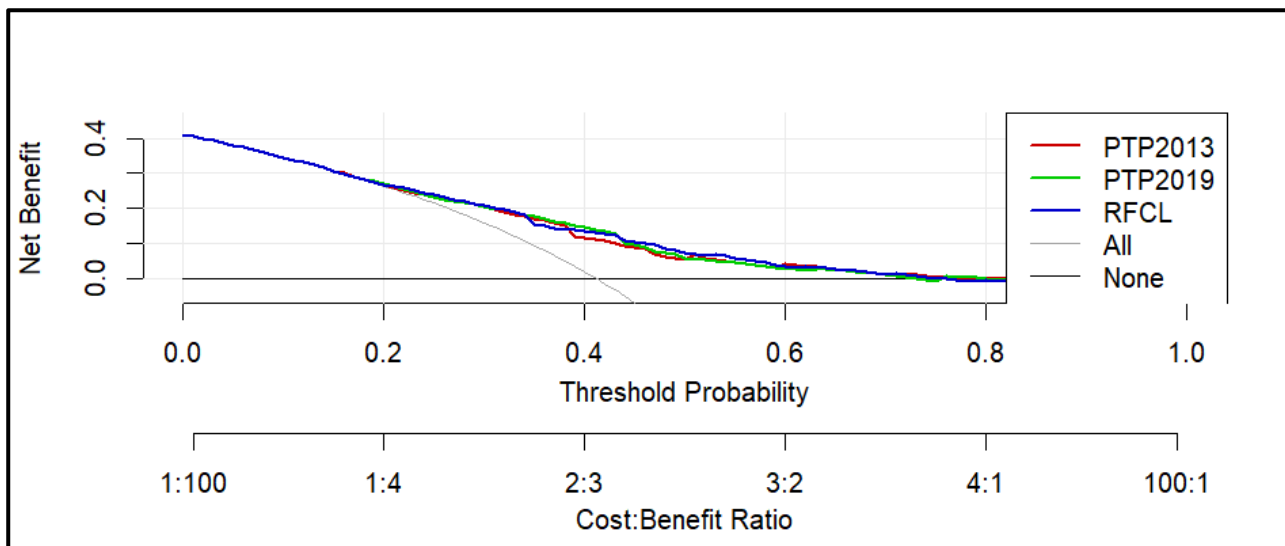


**Grafikon 18.** ROC (eng. *Receiver Operating Characteristic*) kriva PTV modela: 2013-ESC-PTV, 2019-ESC-PTV, 2024-ESC-RF-CL

#### 4.4.3. Klinička korisnost - Neto benefit

Klinička korisnost sva tri prediktivna modela je izračunata preko neto benefita modela. Grafikon 19 prikazuje krive odlučivanja: testirati sve, ne testirati nikoga, testirati prema modelima 2013-ESC-PTV, 2019-ESC-PTV i 2024-ESC-RF-CL. Na x osi su obeležene PTV vrednosti od 0-100%, a na y osi neto benefit od odluke da se bolesnik testira na postojanje KAB.

Od 5-20% PTV vrednosti, klinička korist sva tri prediktivna modela jednaka je onoj koristi kao kada bi se testirali svi ispitanici bez obzira na izračunavanje PTV vrednosti. To znači da ne postoji neto klinička korist modela za PTV <20%. Prediktivni modeli imaju najveću neto kliničku korist između PTV vrednosti 20-75% od strategije kojom bi se testirali svi ispitanici bez obzira na izračunatu PTV (Grafikon 18). Takođe, ne postoji neto korist prediktivnih modela za grupu ispitanika sa PTV>75%. Analiza nije pokazala značajnu razliku između pojedinačne neto koristi navedenih prediktivnih modela.



**Grafikon 18.** Neto benefit modela 2013-ESC-PTV, 2019-ESC-PTV i 2024-ESC-RF-CL prikazan krivom odlučivanja.

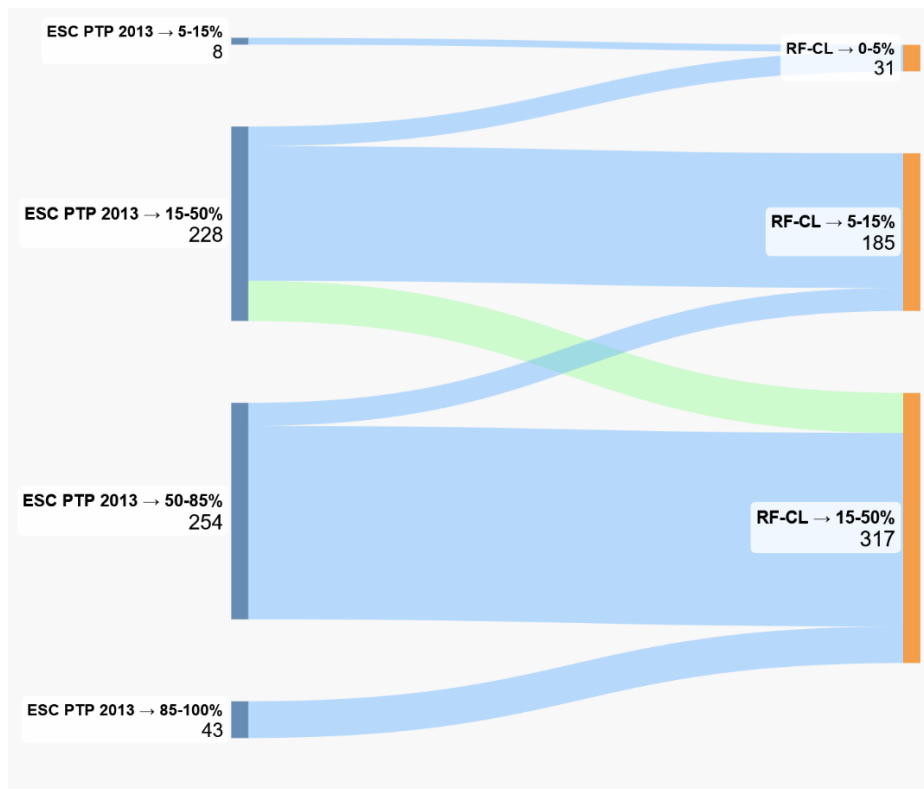
#### 4.4.4. Reklasifikacija modela

Analizom reklasifikacije novog modela 2024-ESC-RF-CL u odnosu na stari 2013-ESC-PTV model, uzimajući za granične vrednosti 5%, 15%, 50%, 85%, pokazano je da ne postoji statistički značajno neto reklasifikaciono poboljšanje (kategorijski NRI = 0.003,  $p=0.873$ ), kao i da ne postoji poboljšanje diskriminacije modela (IDI = -0.075,  $p<0.001$ ) u odnosu na prethodni. Iz Tabele 16 vidimo da kod ispitanika sa KAB, novi model klasifikuje njih 208 u kategoriju PTV<15%, a od njih u kategoriji PTV<5% se nalazi 30 sa opstruktivnom KAB (koje bi na osnovu novog modela bilo odbijeno za dalja testiranja). Suprotno tome, stari model bi od ovih 208 ispitanika sa opstruktivnom KAB klasifikovao 200 bolesnika u grupu koju treba dalje testirati (PTV >15%). Rezultati ove reklasifikacije su prikazani aluvijalnim dijagramom za ispitanike sa i bez opstruktivne KAB (Grafikon 20 i 21).

Analizom reklasifikacije novog modela 2024-ESC-RF-CL u odnosu na prethodni 2019-ESC-PTV model, uzimajući iste granične vrednosti, pokazano je da ne postoji statistički značajno neto reklasifikaciono poboljšanje (kategorijski NRI = 0.0125,  $p=0.665$ ), kao i da ne postoji poboljšanje diskriminacije modela (IDI = -0.008,  $p<0.001$ ). Iz Tabele 17 vidimo da kod ispitanika sa KAB, novi model klasifikuje 208 bolesnika u kategoriju PTV<15%, a od njih u kategoriji PTV<5% se nalazi 30 sa opstruktivnom KAB (koje bi na osnovu novog modela bilo odbijeno za dalja testiranja). Suprotno tome, 2019-ESC-PTV model bi u grupu PTV<15% klasifikovao 105 ispitanika, odnosno PTV<5% 10 ispitanika sa opstruktivnom KAB (koji ne bi zahtevali dalja testiranja prema modelu). Rezultati ove reklasifikacije su prikazani aluvijalnim dijagramom za ispitanike sa i bez opstruktivne KAB (Grafikon 22 i 23).

**Tabela 16.** Reklasifikacija modela 2024-ESC-RF-CL u odnosu na model 2013-ESC-PTV

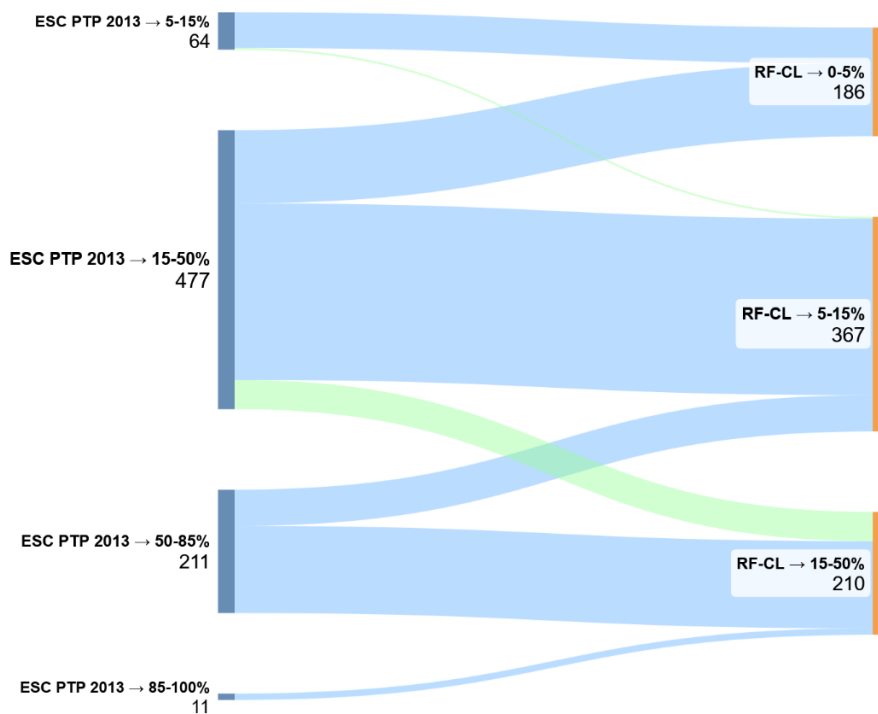
<b>Reklasifikacija modela 2013-ESC-PTV vs. 2024-ESC-RF-CL</b>						
<b>Ishod: bez KAB (733)</b>						
<b>2024-ESC-RF-CL model</b>						
	0-5%	5-15%	15-50%	50-85%	85-100%	<b>%reklasifikovanih</b>
<b>Model 2013-ESC-PTV</b>						
0-5%	0	0	0	0	0	/
5-15%	50	14	0	0	0	78
15-50%	124	296	57	0	0	88
50-85%	0	54	157	0	0	100
85-100%	0	0	11	0	0	100
<b>Ishod: KAB (533)</b>						
<b>2024-ESC-RF-CL model</b>						
	0-5%	5-15%	15-50%	50-85%	85-100%	<b>%reklasifikovanih</b>
<b>Model 2013-ESC-PTV</b>						
0-5%	0	0	0	0	0	/
5-15%	7	1	0	0	0	88
15-50%	23	155	50	0	0	78
50-85%	0	22	232	0	0	100
85-100%	0	0	43	0	0	100
<b>Svi ishodi (1296)</b>						
<b>2024-ESC-RF-CL model</b>						
	0-5%	5-15%	15-50%	50-85%	85-100%	<b>%reklasifikovanih</b>
<b>Model 2013-ESC-PTV</b>						
0-5%	0	0	0	0	0	/
5-15%	57	15	0	0	0	79
15-50%	147	451	107	0	0	85
50-85%	0	76	389	0	0	100
85-100%	0	0	54	0	0	100
<b>NRI (kategorijski)[95%CI]: 0.003 [-0.030 - 0.035]; p-vrednost:0.873</b>						
<b>IDI [95%CI]: -0.075 [-0.088 - -0.061]; p- vrednost:&lt;0.001</b>						



Tačno klasifikovano

Klasifikovano u nižu kategoriju rizika

**Grafikon 20.** Aluvijalni dijagram reklasifikacije modela 2024-ESC-RF-CL u odnosu na 2013-ESC-PTV model kod ispitanika bez KAB.



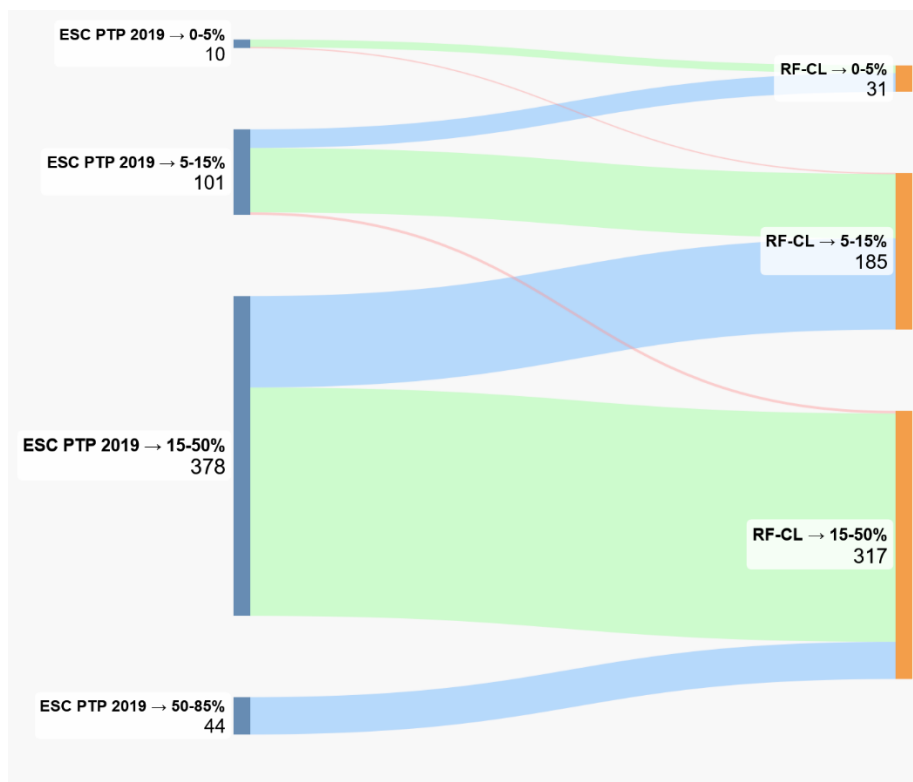
Tačno klasifikovano

Klasifikovano u nižu kategoriju rizika

**Grafikon 21.** Aluvijalni dijagram reklasifikacije modela 2024-ESC-RF-CL u odnosu na 2013-ESC-PTV model kod ispitanika bez KAB.

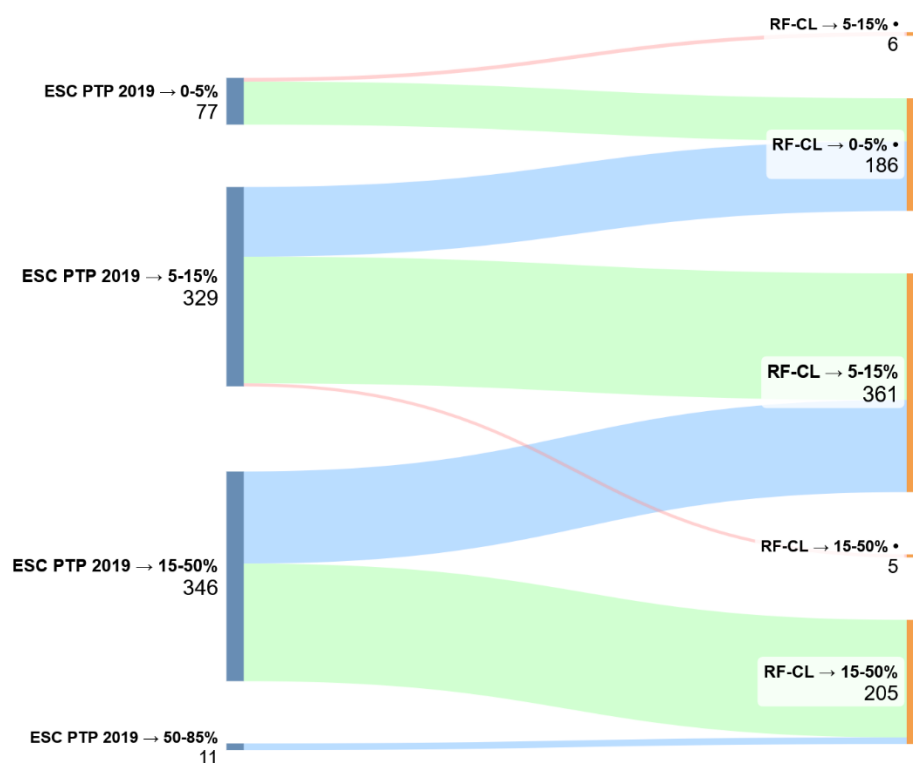
**Tabela 17. Reklasifikacija modela 2024-ESC-RF-CL u odnosu na model 2019-ESC-PTV**

<b>Reklasifikacija modela 2019-ESC-PTV vs. 2024-ESC-RF-CL</b>						
<b>Ishod: bez KAB (733)</b>						
<b>2024-ESC-RF-CL model</b>						
	0-5%	5-15%	15-50%	50-85%	85-100%	<b>%reklasifikovanih</b>
<b>Model 2019-ESC-PTV</b>						
0-5%	61	16	0	0	0	21
5-15%	113	204	12	0	0	38
15-50%	0	144	202	0	0	42
50-85%	0	0	11	0	0	100
85-100%	0	0	0	0	0	/
<b>Ishod: KAB (533)</b>						
<b>2024-ESC-RF-CL model</b>						
	0-5%	5-15%	15-50%	50-85%	85-100%	<b>%reklasifikovanih</b>
<b>Model 2019-ESC-PTV</b>						
0-5%	8	2	0	0	0	20
5-15%	22	73	6	0	0	28
15-50%	0	103	275	0	0	27
50-85%	0	0	44	0	0	100
85-100%	0	0	0	0	0	/
<b>Svi ishodi (1296)</b>						
<b>2024-ESC-RF-CL model</b>						
	0-5%	5-15%	15-50%	50-85%	85-100%	<b>%reklasifikovanih</b>
<b>Model 2019-ESC-PTV</b>						
0-5%	69	18	0	0	0	21
5-15%	135	277	18	0	0	36
15-50%	0	247	477	0	0	34
50-85%	0	0	55	0	0	100
85-100%	0	0	0	0	0	/
<b>NRI (kategorijski)[95%CI]: 0.0125 [-0.044 - 0.069]; p-vrednost:0.665</b>						
<b>IDI [95%CI]: -0.008 [-0.0127 - -0.004]; p-vrednost:&lt;0.001</b>						



Klasifikovano u višu klasu rizika Tačno klasifikovano Klasifikovano u nižu klasu rizika

**Grafikon 22.** Aluvijalni dijagram reklasifikacije modela 2024-ESC-RF-CL u odnosu na 2019-ESC-PTV model kod ispitanika sa KAB.



Klasifikovano u višu klasu rizika Tačno klasifikovano Klasifikovano u nižu klasu rizika

**Grafikon 23.** Aluvijalni dijagram reklasifikacije modela 2024-ESC-RF-CL u odnosu na 2019-ESC-PTV model kod ispitanika bez KAB.

## DISKUSIJA

U dijagnostici opstruktivne KAB od ključnog značaja je izbor adekvatnog dijagnostičkog testa u čemu je presudna precizna procena verovatnoće za njeno postojanje. Primena PTV modela u dijagnostici KAB je od velikog značaja u odabiru osoba koje treba testirati, kao i u izboru vrste dijagnostičkog testa. Izvođenje dijagnostičkih testova, kako neinvazivnih, tako i invazivnih, ima svoja ograničenja, rizik i cenu. Zbog toga je veoma važno utvrditi da li i koje osobe imaju najveću korist od njihove primene, što se može postići upravo preciznom procenom PTV. S druge strane, blagovremenim otkrivanjem i lečenjem opstruktivne KAB značajno se produžava preživljavanje i poboljšava kvalitet života obolelih od KAB, smanjuju se i troškovi lečenja zbog mogućih ozbiljnih komplikacija nelečene KAB.

Osnovna svrha PTV modela jeste da identifikuju bolesnike kod kojih postoji niska verovatnoća bolesti, kod kojih dalja dijagnostika nije potrebna, kao i one kod kojih postoji umerena ili visoka verovatnoća, gde dodatna testiranja imaju potencijal da utiču na klinički ishod. Na taj način, PTV modeli funkcionišu kao „trijažeri“ dijagnostičkog procesa, omogućavajući optimalnu selekciju bolesnika za neinvazivne i invazivne dijagnostičke procedure (2,3). Ovakav pristup je od posebnog značaja imajući u vidu da dijagnostičke metode, poput CT koronarografije ili invazivne koronarografije, nose određeni rizik, uključujući izloženost zračenju, kontrastnu nefropatiju i proceduralne komplikacije. Takođe, smanjuju se i troškovi i rizici nepotrebnih dijagnostičkih testova kod onih osoba koje ne treba testirati (nisko-rizični), a preciznije se određuju vrste potrebnih testova kod osoba kod kojih postoji veća klinička šansa za postojanje opstruktivne KAB (2, 25).

Sa kliničkog aspekta, precizna procena PTV ima direktan uticaj na prognozu bolesnika. Pravovremena identifikacija bolesnika sa visokom verovatnoćom opstruktivne KAB omogućava brzo započinjanje optimalne medikamentozne terapije i, po potrebi, revaskularizacije, čime se smanjuje rizik od akutnih koronarnih sindroma i smrtnog ishoda (7,10). Sa druge strane, izbegavanje nepotrebnog testiranja kod bolesnika sa niskom verovatnoćom bolesti smanjuje rizik od komplikacija i opterećenje zdravstvenog sistema (2,3).

Razvoj modela za procenu pre-test verovatnoće (PTV) opstruktivne koronarne arterijske bolesti (KAB) tokom poslednjih decenija odražava dinamične promene u epidemiologiji bolesti, kao i napredak u razumevanju njene patofiziologije i kliničke prezentacije. Prvi podaci o kliničkom značaju izračunavanja PTV kod bolesnika sa sumnjom na KAB datiraju još iz 1979. godine, kada su Diamond i Forrester prvi pokazali međuzavisnost PTV i senzitivnosti i specifičnosti testova u dijagnostici KAB (26). Podaci o individualnoj PTV su još tada bazirani na polu, uzrastu i tipu simptoma (tipu bola u grudima). Naime, njihov rad je razvio PTV model analizirajući združene dostupne podatke iz literature o prevalenci KAB (koja je bila definisana stenozom >50 % na IKA ili nalazom na autopsiji).

Diamond i Forrester PTV model iz 1979. godine je odslikavao prevalencu KAB u to vreme. Međutim, u međuvremenu, implementacijom mera prevencije i ranog otkrivanja KAB, došlo je do značajnog pada KAB prevalence, posebno u visoko-razvijenim zemljama (3). Ovaj fenomen značajnog pada prevalence KAB pre svega u razvijenim zemljama, objašnjava se unapređenjem preventivne medicine, širom primene statina, boljom kontrolom arterijske hipertenzije i šećerne bolesti, kao i promenama u životnim navikama (5,30). Iz tog razloga se Diamond i Forrester PTV model u velikom broju validacionih studija pokazao kao neprecizan, sa zaključkom da je neophodna kalibracija modela prema novim opserviranim učestalostima KAB u populaciji. Na taj način je došlo do razvoja brojnih budućih PTV modela (55).

Evropsko udruženje Kardiologa (ESC) je 2013. godine izdalo Smernice za lečenje stabilne angine pektoris u kojim je izdalo preporuku za izračunavanje PTV kod osoba sa sumnjom na prisustvo KAB (25). Preporučeni PTV model je proistekao iz rada Gendersa i sar. koji su sprovedeli prospektivnu studiju u 10 zemalja (samo jedna je bila visokog profila rizika za KVB), koristeći IKA kao referentni standard u dijagnostici KAB (27). Oni su pokazali značajno manju prevalencu KAB i ažurirali Diamond-Forrester model koji je ESC 2013. godine objavilo u svojim smernicama (2013-ESC-PTV model) (25).

Narednih godina su u zemljama sa niskim ili umerenim rizikom za KVB sprovedene opservacione studije koje su pokazale da je prevalenca KAB značajno manja nego prema 2013-ESC-PTV modelu (28, 31, 34). Prevalenca KAB u tri velike kohortne studije (PROMISE, CONFIRM i studija Reeha i sar.) su analizirane u istraživanju Juarez-Orozco i sar. (30) koji su predložili novi PTV model koji je i objavljen u ESC Preporukama za lečenje hroničnog koronarnog sindroma (HKS) 2019. godine (2019-ESC-PTV model) (3).

Mnoga buduća istraživanja su upućivala na nedostatak 2019-ESC-PTV modela zbog toga što nije uzimao u obzir individualne faktore rizika za KVB (39-43, 47, 75). Winther i sar. su razvili i eksterno validirali RF-CL i CACS-CL modele koji su našli svoje mesto u poslednjim ESC smernicama za lečenje HKS iz 2024. godine (2024-ESC-RF-CL model) (2). Međutim, iako je novi model uključio i procenu faktora rizika za KAB, model i dalje nije kalibrisan za zemlje različitog profila rizika i etnički različite populacije bolesnika. Ipak, bitno je naglasiti da ovakav pristup predstavlja značajan korak ka personalizaciji procene rizika, jer omogućava individualizovaniju procenu verovatnoće bolesti.

Uprkos širokoj primeni PTV modela u kliničkoj praksi, brojna istraživanja ukazuju na njihova ograničenja, posebno kada se primenjuju u populacijama koje se razlikuju od onih u kojima su razvijeni (55). Ovaj problem je naročito izražen u populacijama sa visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom, gde postoji tendencija sistematskog potcenjivanja ili precenjivanja rizika. U tom kontekstu, evaluacija performansi savremenih PTV modela u specifičnim populacijama predstavlja ključni korak ka unapređenju dijagnostičkog procesa i personalizaciji medicinskog pristupa (68,69). Obzirom na to da je novi 2024-ESC-RF-CL model baziran na podacima iz zemalja sa niskom prevalencom ishemijske bolesti srca, sami autori ovih preporuka ističu ograničenje da se on najviše odnosi na zemlje sa niskim rizikom za KVB (2, 3).

Prema izveštaju Svetske zdravstvene organizacije, Srbija se nalazi na listi zemalja sa vrlo visokim rizikom od KVB, sa  $\geq 300$  smrti kardiovaskularnog porekla na 100 000 ljudi (1). Kako je prevalenca opstruktivne KAB u Srbiji veća, jasno je da postoji potreba za utvrđivanjem optimalnog PTV modela za našu populaciju. Do sada nije istraživano koji od dostupnih ESC modela bi u našoj populaciji imao bolju prediktivnu vrednost. U tom kontekstu, naše istraživanje ima poseban značaj, jer omogućava direktno poređenje performansi tri generacije ESC PTV modela (2013-ESC-PTV, 2019-ESC-PTV i 2024-ESC-RF-CL modela) u populaciji sa vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom, čime se pruža uvid u njihovu stvarnu kliničku primenljivost.

Ispitivanu populaciju su činili simptomatski bolesnici bez prethodnog podatka o postojanju KAB upućeni na IKA. Interesantno je da su to u većini osobe upućene na IKA bez prethodnog neinvazivnog testiranja (test fizičkim opterećenjem, stres ehokardiografija ili CTCA). Iz tog razloga verujemo da je naša studijska populacija reprezentativan uzorak opšte populacije simptomatskih bolesnika sa sumnjom na KAB.

Jedan od najznačajnijih i klinički najrelevantnijih nalaza našeg istraživanja jeste visoka prevalenca opstruktivne koronarne arterijske bolesti (KAB) od 41.1% u ispitivanoj populaciji. Ovaj rezultat predstavlja centralnu tačku interpretacije svih daljih analiza, jer prevalenca bolesti direktno

utiče na performanse prediktivnih modela, posebno na njihovu kalibraciju i kliničku primenljivost (70).

Sličan rezultat je objavila i kineska studija autora Zhaoa i sar. (zemlja visokog rizika), koji su koristeći CTCA otkrili prisustvo KAB kod 45% bolesnika (76). Nerandomizovana DISCHARGE pilot studija je pokazala takođe visoku prevalencu KAB (31.7%) u uzorku od 1440 bolesnika u 16 evropskih zemalja (od kojih je 6 umerenog, 3 visokog i čak 4 zemalja vrlo visokog profila rizika za KVB) (77). Opisanoj visokoj prevalenci KAB je mogla doprineti i definicija KAB (>50% stenoze na CTCA ili IKA) koja je korišćena u studiji. Sa druge strane, istraživanja zemalja niskog rizika pokazuju nisku prevalencu KAB, manju od 10% (33, 47).

Kada se ovaj nalaz uporedi sa prevalencama iz studija koje su činile osnovu savremenih ESC PTV modela, uočava se izrazita diskrepanca. Komparativno, rezultati studije Winthera i sar. (44) iz koje je razvijen 2024-ESC-RF-CL model, su pokazali prevalencu KAB 8.8% u derivacionoj kohorti i 10.1% u validacionoj kohorti (44). Tri velike studije koje su činile osnovu za stvaranje 2019-ESC-PTV modela: PROMISE, CONFIRM i Reeha i sar. su imale prevalencu KAB sledećim redom 13.9%, 18% i 7% (28, 30, 31, 34). Nasuprot tome, stariji CAD Consortium model Genders i sar. koji je inkorporiran u ESC smernice iz 2013. godine (korišćen kao 2013-ESC-PTV model), razvijen je u populaciji sa značajno višom prevalencom (58.3%), što objašnjava njegovu tendenciju precenjivanja rizika u savremenim populacijama (27).

Ove razlike jasno ukazuju na to da je prevalenca KAB ključni faktor koji utiče na uspešnost PTV modela. Prediktivni modeli su inherentno zavisni od populacije u kojoj su razvijeni, te njihova primena u populacijama sa različitim epidemiološkim karakteristikama može dovesti do značajnog odstupanja između predviđene i stvarne verovatnoće bolesti (68,69). U našem slučaju, primena modela razvijenih u populacijama sa niskom prevalencom dovodi do sistematskog potcenjivanja rizika.

ESC preporuke ističu stalnu potrebu revizije PTV modela (2, 3). Smanjenje učestalosti KAB može biti rezultat epidemioloških i/ili metodoloških faktora (30). Potencijalnim razlozima se smatraju i promena načina života, smanjenje faktora rizika, poboljšanje preventivne medicine (npr. korišćenje statina), promene evolucije i prirodnog toka KAB, kao i smanjenje selekcije bolesnika u studijskim kohortama (30).

Specifičnost naše populacije dodatno naglašava ovaj problem. Srbija se prema dostupnim epidemiološkim podacima svrstava u zemlje sa vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom, sa stopom mortaliteta  $\geq 300$  na 100.000 stanovnika (1,56). Ovakav epidemiološki profil praćen je visokom učestalošću faktora rizika, što potvrđuju i naši rezultati, gde je gotovo celokupna populacija imala bar jedan faktor rizika, a većina i više njih.

Važno je naglasiti da na prevalencu ne utiču samo epidemiološki faktori, već i metodološki aspekti studija. Na primer, selekcija bolesnika upućenih na invazivnu koronarografiju, kao u našem istraživanju, može dovesti do povećanja opservirane prevalencije zbog tzv. pristrasnosti u selekciji (55). Međutim, i pored ovog potencijalnog uticaja, razlika u prevalenci između naše i derivacionih kohorti ostaje suviše velika da bi se objasnila isključivo metodološkim faktorima.

Kombinacija visoke prevalencije, visokog opterećenja faktorima rizika i specifične selekcije bolesnika čini našu populaciju jedinstvenim modelom za evaluaciju performansi PTV modela u ekstremnim uslovima. Upravo u takvim populacijama dolazi do izražaja ograničenje savremenih modela, koji, iako dobro kalibrisani za niskorizične populacije, mogu značajno podceniti rizik u populacijama sa visokim opterećenjem bolešću. Ovi nalazi imaju direktne kliničke implikacije, jer ukazuju da primena savremenih ESC PTV modela bez prethodne lokalne validacije može dovesti do sistematskih grešaka u proceni rizika i potencijalno suboptimalnog zbrinjavanja bolesnika.

Analizirajući našu ispitivanu populaciju, najveći broj ispitanika su činile osobe muškog pola (57.7%) i stariji od 60 godina (70.2%). Ispitanici mlađi od 40 godina su bili malobrojni, pa se grupa starosti 30-39 godina ne može smatrati reprezentativnim delom uzorka. Skoro svi ispitanici su imali bar jedan faktor rizika (98.7%). Najčešći faktori rizika su bili hipertenzija (92.3%) i hiperholesterolemija (70.7%). Trećina uzorka je imala dijabetes melitus, pozitivnu porodičnu anamnezu za KAB i gojaznost. Hronična bubrežna insuficijencija (HBI) je identifikovana samo kod 10% ispitanika.

Detaljna analiza kliničkog profila ispitivane populacije predstavlja ključni korak u razumevanju rezultata našeg istraživanja, jer omogućava interpretaciju performansi PTV modela u kontekstu stvarnih karakteristika bolesnika. Naša populacija se odlikuje izrazito visokim opterećenjem tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika, što je u skladu sa epidemiološkim profilom zemalja sa vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom (1,57).

Ispitivana populacija niskog KVB rizika u studiji Reeha i sar. je imala daleko niže učestalosti faktora rizika. Hipertenzija i hiperlipidemija je bila zastupljena kod oko polovine uzorka, a dijabetes melitus kod svega 10-15% (34). Winther i sar. su u svojoj derivacionoj kohorti saopštili učestalost hipertenzije 35%, hiperlipidemije 29.5% i dijabetesa melitusa 6.6%. Sa druge strane, studija iz zemlje visokog rizika kao što je Kina pokazuje veću učestalost pomenutih faktora rizika: hipertenzija u 68%, hiperlipidemija u 52%, pušenje u 47% ispitivane populacije (76).

Patofiziološki posmatrano, prisustvo više faktora rizika ima sinergistički efekat na razvoj i progresiju ateroskleroze. Hipertenzija dovodi do oštećenja endotela i povećava permeabilnost za lipoproteine, dok hiperlipidemija omogućava akumulaciju aterogenih čestica u vaskularnom zidu. Dijabetes melitus dodatno ubrzava aterosklerotski proces kroz mehanizme oksidativnog stresa, inflamacije i disfunkcije endotela (5, 60, 61). Kao rezultat, bolesnici sa multiplim faktorima rizika imaju značajno veću verovatnoću razvoja kompleksnih i hemodinamski značajnih aterosklerotskih lezija.

Naši rezultati potvrđuju ovu patofiziološku osnovu, pokazujući da je prisustvo  $\geq 3$  faktora rizika snažno povezano sa opstruktivnom KAB. Posebno je interesantan nalaz da je prevalenca bolesti visoka čak i kod mlađih bolesnika sa većim brojem faktora rizika, što ukazuje na ubranu aterosklerotsku progresiju u ovoj grupi. Ovaj fenomen može imati značajne implikacije na kliničku praksu, jer tradicionalni modeli često potcenjuju rizik kod mlađih bolesnika.

Sa druge strane, analiza pojedinačnih faktora rizika pokazala je da neki od njih imaju ograničenu diskriminatornu vrednost kada se posmatraju izolovano. Na primer, pozitivna porodična anamneza nije pokazala statistički značajnu razliku između grupa sa i bez opstruktivne KAB. Ovaj nalaz može biti posledica visokog opterećenja drugim faktorima rizika, koji "maskiraju" dodatni doprinos herediteta, ili nedovoljne preciznosti u prikupljanju podataka o porodičnoj anamnezi.

Važno je naglasiti da savremeni PTV modeli različito tretiraju faktore rizika. Dok 2013-ESC-PTV i 2019-ESC-PTV modeli u osnovi ne uključuju individualne faktore rizika, 2024-ESC-RF-CL model pokušava da unapredi procenu njihovim uključivanjem (2). Međutim, naši rezultati ukazuju da ni ovaj pristup nije dovoljan da kompenzuje razlike u prevalenci i ukupnom kardiovaskularnom opterećenju populacije. Jedno od mogućih objašnjenja leži u činjenici da faktori rizika u modelima imaju ograničenu težinu i da ne odražavaju u potpunosti njihov kumulativni i interaktivni efekat. Na primer, kombinacija hipertenzije, dijabetesa i dislipidemije može imati eksponencijalni, a ne linearni uticaj na rizik, što standardni modeli ne uzimaju u obzir. Dodatno, savremeni modeli ne uključuju određene klinički relevantne parametre, kao što su subklinička ateroskleroza, ili aterosklerotsko opterećenje procenjeno kalcijumskim skorom koronarnih arterija, koji mogu značajno unaprediti procenu rizika (51–53). U tom kontekstu, jasno je da procena rizika zasnovana isključivo na demografskim i klasičnim kliničkim parametrima ima svoja ograničenja. Sveukupno, specifičan

klinički profil naše populacije, karakterisan visokim opterećenjem faktorima rizika i njihovim kumulativnim efektom, predstavlja jedan od ključnih razloga za lošu kalibraciju savremenih PTV modela i naglašava potrebu za njihovom adaptacijom u populacijama sa visokim kardiovaskularnim rizikom.

Analiza simptomatologije u našoj studiji pruža značajne uvide u ograničenja tradicionalnih PTV modela, koji se u velikoj meri oslanjaju upravo na tip bola u grudima kao ključni determinantu verovatnoće opstruktivne koronarne arterijske bolesti (KAB). Klasična podela simptoma na tipičan, atipičan i neanginozni bol predstavlja osnovu gotovo svih prethodnih i savremenih modela, počevši od Diamond–Forrester pristupa (26), pa sve do ESC modela iz 2013. i 2019. godine (2,3).

Međutim, rezultati našeg istraživanja ukazuju na značajna odstupanja od ovog koncepta. Najčešći simptom u našoj populaciji bio je neanginozni bol u grudima (36%), što je u suprotnosti sa nalazima velikih kohortnih studija, gde dominira atipični bol (30). Još značajnije, u našoj populaciji je kod značajnog procenta bolesnika sa neanginoznim bolom potvrđena opstruktivna KAB (35%), što dovodi u pitanje pouzdanost ove klasifikacije kao jedinog kriterijuma za procenu rizika.

Ovaj nalaz ima posebno važnu kliničku implikaciju kada se posmatra u kontekstu NICE smernica, koje preporučuju da se bolesnici sa neanginoznim bolom i normalnim EKG-om ne upućuju na dalje testiranje (78). U populacijama sa niskim kardiovaskularnim rizikom, ovakav pristup može biti opravdan, jer je verovatnoća bolesti zaista niska. Međutim, naši rezultati ukazuju da u populacijama sa visokim rizikom, kao što je naša, ovakav pristup može dovesti do propuštanja značajnog broja bolesnika sa opstruktivnom KAB.

Rezultati naše studije su pokazali da oko četvrtine osoba sa sumnjom na KAB ima tipičan bol u grudima (27%), dok je dispneja bila zastupljena u petini uzorka (17.1%). Ograničenje pojedinih studija se ogleda u tome što nisu uključile dispneju u kategoriju simptoma (45, 79). Postoje podaci da su osobe koji se žale samo na dispneju u većem riziku od smrti srčanog porekla i da bi tu kategoriju bolesnika trebalo uputiti na funkcionalne testove za indukciju ishemije (80).

Jedno od mogućih objašnjenja ovih nalaza jeste heterogenost kliničke prezentacije KAB, posebno u savremenim populacijama. Poznato je da simptomi KAB nisu uvek tipični, naročito kod starijih bolesnika, žena i osoba sa dijabetesom, kod kojih dominiraju atipični simptomi ili dispneja (80). Ovaj fenomen dodatno komplikuje procenu verovatnoće bolesti na osnovu simptoma.

U tom kontekstu, posebno je značajna uloga dispneje kao simptoma. Iako u nekim starijim modelima nije bila adekvatno zastupljena, savremeni pristupi prepoznaju njen značaj, jer je povezana sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja i mortaliteta, te se smatra da bi tu kategoriju bolesnika trebalo uputiti na funkcionalne testove za indukciju ishemije (80). U našoj studiji, dispneja je bila prisutna kod značajnog dela ispitanika, što dodatno naglašava potrebu njenog adekvatnog uključivanja u procenu rizika. Ipak, čak i sa uključivanjem dispneje, ostaje problem ograničene specifičnosti simptoma. Studije su pokazale da i tipični anginozni simptomi mogu imati ograničenu prediktivnu vrednost u savremenim populacijama, jer su se obrasci bolesti promenili (13,30). Na primer, funkcionalni poremećaji mikrovaskularne cirkulacije i neobstruktivna koronarna bolest mogu izazvati simptome slične tipičnoj angini, što dodatno komplikuje kliničku sliku (4,8,9). Naši rezultati potvrđuju da oslanjanje isključivo na simptome kao osnovu za procenu verovatnoće bolesti ima značajna ograničenja, posebno u populacijama sa visokim kardiovaskularnim rizikom. Ovo je jedan od ključnih razloga za razvoj novijih modela sa integrisanim pristupom koji kombinuje kliničke, laboratorijske i slikovne parametre u proceni rizika.

U našem uzorku, najveću prevalencu KAB imale su osobe muškog pola sa tipičnim simptomima, u starosnim grupama 40-49 godina (77%) i > 70 godina (78%). Visoku učestalost KAB u grupi mlađih muškaraca sa tipičnim simptomima imaju najpre oni sa 2-3 faktora rizika (73%)

odnosno sa 4-5 faktora rizika (88%). U dostupnoj literaturi se ne navodi tako visoka KAB prevalenca kod mlađih muškaraca sa tipičnim simptomima. Sa druge strane, zanimljivo je da je najmanja prevalenca KAB u populaciji preko 40 godina primećena kod osoba ženskog pola starosti 40-49 godina sa atipičnim bolom ili dispnejom.

Uloga elektrokardiografskih (EKG) i ehokardiografskih nalaza u proceni verovatnoće opstruktivne KAB tradicionalno se smatra pomoćnom u odnosu na kliničke parametre i simptome, ali njihova integracija u savremeni dijagnostički pristup može imati dodatni značaj. Iako standardni PTV modeli ne uključuju ove parametre, njihova analiza u okviru našeg istraživanja pruža dodatni uvid u kliničke karakteristike populacije i potencijalne pravce unapređenja prediktivnih modela.

Analiza EKG nalaza u našoj studiji pokazala je ograničenu diskriminatornu vrednost većine standardnih parametara. Prisustvo patološkog Q zupca i repolarizacionih promena (negativni T talasi) bilo je češće kod bolesnika sa opstruktivnom KAB, što je u skladu sa poznatom vezom između ovih nalaza i prethodnog ili hroničnog ishemijskog oštećenja miokarda. Međutim, ovi nalazi nisu bili dovoljno specifični da bi omogućili pouzdanu diferencijaciju između bolesnika sa i bez opstruktivne bolesti.

Posebno interesantan nalaz predstavlja veća učestalost atrijalne fibrilacije u grupi bolesnika bez opstruktivne KAB. Ovaj fenomen može imati više objašnjenja. Jedno od mogućih jeste da atrijalna fibrilacija reflektuje prisustvo drugih kardiovaskularnih stanja, kao što su hipertenzivna bolest srca, dijastolna disfunkcija ili kardiomiopatije, koje mogu dovesti do simptoma sličnih angini. Takođe, poznato je da atrijalna fibrilacija može biti povezana sa mikrovaskularnom disfunkcijom, koja ne mora biti praćena opstruktivnim lezijama na velikim koronarnim arterijama (4,8).

Sa druge strane, ehokardiografski nalazi su pokazali veću kliničku relevantnost. U našem istraživanju, prisustvo regionalnih poremećaja kinetike leve komore (asinergija) bilo je jedini parametar koji je jasno diferencirao bolesnike sa opstruktivnom KAB od onih bez nje. Ovaj nalaz je očekivan, jer regionalna disfunkcija miokarda predstavlja direktnu posledicu hronične ili akutne ishemije, i ima visoku specifičnost za značajnu koronarnu bolest (62,63).

Međutim, važno je naglasiti da ehokardiografija ima svoja ograničenja, posebno u detekciji ranih ili subkliničkih stadijuma bolesti, gde funkcija miokarda može biti očuvana uprkos prisustvu aterosklerotskih promena. Takođe, dijastolna disfunkcija, koja je česta kod bolesnika sa hipertenzijom i dijabetesom, može doprineti simptomima poput dispneje, ali nije specifična za opstruktivnu KAB (64).

U savremenom kontekstu, sve više se prepoznaje značaj integracije različitih dijagnostičkih parametara u proceni rizika. Iako standardni PTV modeli ne uključuju EKG i ehokardiografske nalaze, njihova kombinacija sa kliničkim parametrima može unaprediti preciznost procene. Na primer, prisustvo asinergije leve komore kod bolesnika sa umerenom PTV može značajno povećati verovatnoću bolesti i opravdati dalje invazivno ispitivanje.

Naši rezultati ukazuju da, iako pojedinačni EKG i ehokardiografski parametri imaju ograničenu vrednost kada se posmatraju izolovano, njihova integracija u širi klinički kontekst može doprineti preciznijoj stratifikaciji rizika. Ovo predstavlja potencijalni pravac unapređenja budućih prediktivnih modela, koji bi trebalo da integrišu različite izvore kliničkih i dijagnostičkih informacija.

Prema prosečnim vrednostima analiziranih PTV modela, grupu osoba sa značajnom KAB u našoj populaciji (41.1%) najbolje predstavlja 2013-ESC-PTV model (medijana PTV 54%), dok ostala dva modela značajno potcenjuju učestalost KAB u našem uzorku. Takođe, 2024-ESC-RF-CL model značajno više klasifikuje bolesnike u grupu PTV<15% (59.3%), u odnosu na modele 2013-ESC-PTV (5.6%) i 2019-ESC-PTV (39.8%). U kliničkom kontekstu, to znači da prema 2024-ESC-RF-CL

modelu, skoro 60% bolesnika našeg uzorka ne bi trebalo testirati. Druga krajnost je model 2013-ESC-PTV, koji prepoznaje svega 5.6% bolesnika kojima ne treba dalje testiranje.

Treba istaći da model 2019-ESC-PTV izdava ja gotovo dve trećine bolesnika u grupu koju treba testirati (60.2%). To su najčešće osobe muškog pola (79.5%) prosečne starosti  $66\pm 8$  godina, najčešće sa tipičnim anginoznim tegobama (41.2%). Oko trećine ispitanika u našem uzorku je pripadalo grupi umerenog rizika, kod koje je potrebno razmotriti testiranje u odnosu na procenjenju "kliničku verovatnoću" (PTV 5-15%). U toj grupi su najviše bile zastupljene osobe ženskog pola (78.1%) starosti 60-69 godina (39.8%), sa neanginoznim tegobama (44.7%). Svega 6.5% ispitanika je klasifikovano u grupu niske PTV<5% (grupa koju ne treba testirati), gde je najčešći simptom neanginozni bol u grudima (88.2%). Model 2013-ESC-PTV prikazuje mnogo veće PTV vrednosti u odnosu na sve tri navedene PTV kategorije 2019-ESC-PTV modela.

Prema rezultatima istraživanja, na osnovu modela 2024-ESC-RF-CL, samo 40.9% ispitanika bi trebalo testirati na prisustvo KAB (PTV>15%), što je manje od prevalencije KAB u našem uzorku. Ovu grupu najviše čine osobe muškog pola (86.7%), stariji od 60 godina (83.5%), od kojih skoro polovina ima tipične tegobe (48.2%). Grupu ispitanika sa PTV<15% čine većinom osobe ženskog pola (62.2%), nepušači (65.4%), sa neanginoznim bolom u grudima (49.5%).

Model 2019-ESC-PTV potcenjuje PTV za sve kategorije bolesnika preko 40 godina, osim kod žena starosti 40-49 godina sa atipičnim anginoznim bolom i dispnejom. Treba naglasiti da se značajno potcenjuje prevalencija KAB kod svih bolesnika starosti preko 50 godina (osim kod osoba ženskog pola starosti 50-59 godina sa dispnejom kao glavnim simptomom). U našoj ispitivanoj populaciji, kod sva tri prediktivna modela nismo našli PTV>85% ni u jednoj kategoriji.

Klinička vrednost PTV modela zavisi od njihove tačnosti, koja se procenjuje kroz dva ključna parametra: diskriminaciju i kalibraciju. Dok diskriminacija odražava sposobnost modela da razlikuje bolesnike sa i bez bolesti, kalibracija predstavlja sposobnost modela da precizno proceni apsolutnu verovatnoću bolesti, tj. da li su apsolutne vrednosti verovatnoće tačne i klinički upotrebljive. (70,81). U praksi, upravo kalibracija kao mera slaganja između predviđene i stvarne verovatnoće bolesti, ima veći značaj za donošenje kliničkih odluka, jer direktno utiče na klasifikaciju bolesnika u različite kategorije rizika.

Jedan od najvažnijih nalaza našeg istraživanja odnosi se na izraženu lošu kalibraciju savremenih ESC PTV modela u populaciji sa vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom. Naime, rezultati našeg istraživanja pokazuju da modeli 2019-ESC-PTV i 2024-ESC-RF-CL sistematski potcenjuju verovatnoću opstruktivne koronarne arterijske bolesti (KAB) u gotovo svim kategorijama bolesnika. Ovakav nalaz ima značajne kliničke implikacije, jer dovodi do pogrešne klasifikacije bolesnika u niže kategorije rizika, što može rezultirati izostankom daljih dijagnostičkih procedura. Nasuprot tome, 2013-ESC-PTV model pokazuje relativno bolju kalibraciju u srednjem opsegu verovatnoća, ali uz tendenciju precenjivanja rizika u visokim kategorijama i potcenjivanja u niskim, što ukazuje na nelinearnu prirodu odstupanja.

Osnovni razlog loše kalibracije savremenih modela u našoj populaciji leži u značajnoj razlici u prevalenciji bolesti između derivacionih i validacionih kohorti. Kao što je prethodno navedeno, modeli 2019-ESC-PTV i 2024-ESC-RF-CL razvijeni su u populacijama sa niskom prevalencijom KAB ( $\approx 10\%$ ), dok je u našoj populaciji prevalencija iznosila 41.1%. Ova razlika dovodi do sistematskog pomeranja procene ka nižim vrednostima, što je poznat fenomen u primeni prediktivnih modela izvan njihovog originalnog konteksta (68,69).

Pored prevalencije, važnu ulogu ima i razlika u distribuciji faktora rizika. Naša populacija se odlikuje izrazito visokim opterećenjem faktorima rizika, koji ne samo da povećavaju verovatnoću bolesti, već utiču i na njenu težinu i kompleksnost. Savremeni modeli, iako uključuju određene

faktore rizika, ne uspevaju u potpunosti da kvantifikuju njihov kumulativni i interaktivni efekat, što dodatno doprinosi lošoj kalibraciji.

Dodatni faktor koji utiče na kalibraciju jeste selekcija bolesnika. Naša studija uključuje bolesnike upućene na invazivnu koronarografiju, što implicira viši nivo kliničke sumnje i selekciju populacije sa većom verovatnoćom bolesti. Ova tzv. pristranost u selekciji može dodatno povećati razliku između predviđene i stvarne verovatnoće (55). Međutim, kao što je već naglašeno, razlika u prevalenci je toliko izražena da se ne može objasniti isključivo ovim faktorom.

Važno je istaći da loša kalibracija nije samo statistički problem, već ima direktne kliničke posledice. U savremenim smernicama, pragovi PTV (<5%, 5–15%, >15%) koriste se za donošenje odluke o daljem testiranju (2,3). Ukoliko model potcenjuje verovatnoću bolesti, značajan broj bolesnika može biti pogrešno klasifikovan u kategoriju niskog rizika i izostavljen iz daljeg dijagnostičkog procesa.

Naši rezultati potvrđuju da je kalibracija „slaba tačka“ savremenih PTV modela, posebno u populacijama koje se značajno razlikuju od derivacionih kohorti (81). Ovaj nalaz naglašava potrebu za lokalnom validacijom i rekalkibracijom modela pre njihove primene u kliničkoj praksi, kao i razvoj novih pristupa koji će bolje reflektovati specifičnosti različitih populacija. U tom kontekstu, moguće strategije unapređenja uključuju prilagođavanje modela lokalnim epidemiološkim podacima, kao i integraciju dodatnih parametara koji mogu poboljšati procenu rizika. Bez ovih koraka, primena savremenih PTV modela u populacijama sa visokim kardiovaskularnim rizikom može dovesti do sistematskih grešaka i suboptimalnog zbrinjavanja bolesnika. Takođe, u velikoj kineskoj multicentričnoj prospektivnoj studiji CREATION nagašena je potreba za razvojem PTV modela prilagođenih azijskoj populaciji, imajući u vidu pre svega visoku zastupljenost faktora rizika za KAB (48).

Za razliku od kalibracije, koja se u našem istraživanju pokazala kao ključni problem, diskriminacija prediktivnih modela bila je umerena i relativno ujednačena za sva tri analizirana ESC PTV modela. Vrednosti c-statistike (AUC) kretale su se u opsegu od približno 0.70 do 0.72, što ukazuje na zadovoljavajuću, ali ne i visoku sposobnost modela da razlikuju bolesnike sa i bez opstruktivne koronarne arterijske bolesti (KAB). Ovi rezultati su u skladu sa prethodnim istraživanjima, koja pokazuju da većina savremenih PTV modela postiže slične AUC vrednosti, bez značajnih razlika u diskriminatornoj moći (55, 82). Na prvi pogled, ovakav nalaz može sugerisati da su svi modeli podjednako dobri, međutim, klinička interpretacija diskriminacije zahteva pažljiviji pristup.

Diskriminacija predstavlja sposobnost modela da pravilno rangira bolesnike prema verovatnoći bolesti, odnosno da bolesnici sa višim predviđenim rizikom zaista imaju veću verovatnoću da imaju bolest u odnosu na one sa nižim rizikom. Međutim, ona ne daje informaciju o tačnosti apsolutnih vrednosti verovatnoće. Drugim rečima, model može imati dobru diskriminaciju, ali lošu kalibraciju, što znači da pravilno razlikuje bolesnike, ali pogrešno procenjuje kolika je stvarna verovatnoća bolesti.

U našem istraživanju upravo je ovaj fenomen jasno izražen. Iako svi modeli pokazuju sličnu sposobnost razlikovanja bolesnika sa i bez KAB, njihova sposobnost da precizno procene apsolutni rizik značajno varira, pri čemu savremeni modeli sistematski potcenjuju verovatnoću bolesti. Ovaj nalaz naglašava da diskriminacija sama po sebi nije dovoljna za procenu kliničke vrednosti modela.

Dodatno, treba imati u vidu da AUC vrednosti oko 0.70 spadaju u kategoriju umerene diskriminacije, što implicira da postoji značajan prostor za unapređenje. U kliničkom kontekstu, to znači da postoji značajan broj bolesnika kod kojih model ne može pouzdano da razlikuje prisustvo ili odsustvo bolesti, što može dovesti do nesigurnosti u donošenju odluka.

Važno je naglasiti i metodološki aspekt procene diskriminacije. U našem istraživanju korišćena je DeLong metoda za poređenje AUC vrednosti, koja omogućava statistički validno poređenje korelisanih ROC krivih (71). Iako su razlike između modela bile statistički značajne, njihova klinička relevantnost je ograničena, jer su apsolutne razlike u AUC vrednostima male.

Sveukupno, naši rezultati potvrđuju da savremeni PTV modeli imaju sličnu, umerenu diskriminatornu moć, ali da to ne garantuje njihovu kliničku upotrebljivost. U praksi, kalibracija i sposobnost pravilne klasifikacije bolesnika imaju daleko veći značaj od same diskriminacije. Ovi nalazi dodatno naglašavaju potrebu za razvojem novih modela koji će kombinovati dobru diskriminaciju sa adekvatnom kalibracijom, čime bi se omogućila preciznija i klinički relevantnija procena rizika.

Analiza reklasifikacije bolesnika predstavlja jedan od najvažnijih aspekata evaluacije prediktivnih modela, jer direktno odražava njihovu kliničku primenljivost. Za razliku od diskriminacije i kalibracije, koje pružaju statističku procenu performansi modela, reklasifikacija omogućava uvid u to kako model utiče na konkretne kliničke odluke, odnosno u koju kategoriju rizika se bolesnici svrstavaju i kakve su posledice te klasifikacije (73,74).

Rezultati našeg istraživanja jasno ukazuju na značajna ograničenja savremenih ESC PTV modela u ovom domenu, posebno 2024-ESC-RF-CL modela. Naime, ovaj model klasifikovao je značajan broj bolesnika (208) sa potvrđenom opstruktivnom koronarnom bolešću (KAB) u kategorije niskog rizika (PTV <15%), uključujući i deo bolesnika (30) u kategoriju vrlo niskog rizika (PTV <5%). U skladu sa važećim smernicama, bolesnici iz ovih kategorija ne bi bili upućeni na dalju dijagnostiku (2,3).

Ovaj nalaz predstavlja suštinu tzv. fenomena “neprepoznate bolesti”, odnosno situacije u kojoj prediktivni model dovodi do propuštanja dijagnoze kod bolesnika koji zaista imaju klinički značajnu bolest. U našem istraživanju, broj ovakvih bolesnika nije zanemarljiv, što ima ozbiljne kliničke implikacije.

U poređenju sa 2024-ESC-RF-CL modelom, 2019-ESC-PTV model pokazuje nešto bolju, ali i dalje nezadovoljavajuću performansu u pogledu reklasifikacije. Iako manji broj bolesnika sa KAB biva pogrešno klasifikovan u niske kategorije rizika (105), ovaj problem i dalje postoji i može imati značajan uticaj na kliničku praksu.

Sa druge strane, 2013-ESC-PTV model, iako sklon precenjivanju rizika, pokazuje manju stopu “neprepoznavanja bolesti”, što ga čini potencijalno „bezbednijim“ u smislu izbegavanja lažno negativnih procena. Međutim, ovakav pristup ima svoju cenu u vidu povećanog broja nepotrebnih testiranja, što ilustruje klasičan kompromis između senzitivnosti i specifičnosti.

Analiza neto reklasifikacionog indeksa (NRI) i integrisanog diskriminacionog poboljšanja (IDI) dodatno potvrđuje ove nalaze. Odsustvo značajnog pozitivnog NRI i negativne vrednosti IDI ukazuju da novi modeli ne donose klinički značajno unapređenje u odnosu na prethodne, a u određenim aspektima mogu čak pogoršati procenu rizika (73,74). U savremenoj praksi, odluka o daljem testiranju u velikoj meri zavisi od procenjene PTV. Ukoliko model sistematski potcenjuje rizik i klasifikuje bolesnike u niže kategorije, postoji realna opasnost da se dijagnostički proces prekine prerano, što može dovesti do odlaganja dijagnoze i terapije. Ovaj problem je posebno izražen u populacijama sa visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom, gde je bazna verovatnoća bolesti značajno veća. U takvim populacijama, čak i mali pomak u proceni verovatnoće može imati velike posledice na klasifikaciju bolesnika.

Važno je naglasiti da fenomen “neprepoznate bolesti” nije samo statistički artefakt, već realan klinički problem koji može imati ozbiljne posledice po bolesnike. Propuštanje dijagnoze opstruktivne KAB može dovesti do progresije bolesti, pojave akutnih koronarnih sindroma i povećanja mortaliteta. U tom kontekstu, naši rezultati ukazuju da primena savremenih ESC PTV modela bez prethodne lokalne validacije i adaptacije može biti rizična u populacijama sa visokim kardiovaskularnim opterećenjem. Umesto toga, neophodan je oprezan pristup koji uključuje kliničku procenu i eventualno korišćenje dodatnih dijagnostičkih parametara. Sveukupno, analiza reklasifikacije predstavlja najjači dokaz ograničenja savremenih PTV modela u našoj populaciji i naglašava potrebu za njihovim daljim unapređenjem.

Procena kliničke korisnosti prediktivnih modela prevazilazi okvire diskriminacije i kalibracije i zahteva analizu njihovog uticaja na donošenje kliničkih odluka. U tom kontekstu, analiza stvarne korisnosti predstavlja važan alat koji omogućava procenu da li primena određenog modela dovodi do poboljšanja ishoda u poređenju sa alternativnim strategijama, kao što su „testirati sve“ ili „ne testirati nikoga“.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da sva tri analizirana ESC PTV modela imaju sličan obrazac kliničke korisnosti, koji je najizraženiji u srednjem opsegu verovatnoća, približno između 20% i 75%. U ovom intervalu, primena modela omogućava bolju selekciju bolesnika za dalja testiranja u odnosu na ekstremne strategije. Međutim, izvan ovog opsega, posebno u zoni niskih verovatnoća (<20%), modeli ne pokazuju značajnu prednost u odnosu na strategiju „testirati sve“.

Ovaj nalaz ima značajne implikacije za savremene dijagnostičke algoritme. Prema važećim ESC smernicama, pragovi PTV od <5%, 5–15% i >15% koriste se za donošenje odluke o daljem testiranju (2,3). Bolesnici sa PTV <5% smatraju se niskorizičnim i ne zahtevaju dalje testiranje, dok se kod bolesnika sa PTV >15% preporučuje dalja dijagnostika. Međutim, naši rezultati ukazuju da u populaciji sa visokim kardiovaskularnim rizikom, ovi pragovi nisu optimalni.

Naime, u zoni PTV od 5–20%, gde se prema smernicama odluka o testiranju donosi individualno, naši rezultati pokazuju da modeli ne pružaju značajnu dodatnu vrednost u odnosu na jednostavniju strategiju testiranja svih bolesnika. Ovo sugerise da bi u populacijama sa visokom prevalencom bolesti prag za testiranje trebalo pomeriti ka nižim vrednostima, kako bi se smanjio rizik od propuštanja dijagnoze.

Dodatno, ograničena klinička korisnost modela u niskom opsegu verovatnoća može biti posledica njihove loše kalibracije, odnosno sistematskog potcenjivanja rizika. Kada model proceni verovatnoću kao nisku, iako je stvarni rizik značajno veći, dolazi do pogrešne klasifikacije i potencijalnog izostanka dijagnostike.

Važno je naglasiti da se u obzir mora uzeti i odnos između koristi i štete dijagnostičkih procedura, što je od posebnog značaja u savremenoj medicini. U kontekstu KAB, šteta može uključivati komplikacije invazivnih procedura, izloženost zračenju i nepotrebne troškove. Međutim, u populacijama sa visokom prevalencom bolesti, korist od pravovremenog otkrivanja bolesti može nadmašiti ove rizike, što dodatno opravdava niže pragove za testiranje. Sveukupno, naši rezultati ukazuju da savremeni pragovi za donošenje odluke o testiranju, zasnovani na PTV modelima, možda nisu univerzalno primenljivi i da bi trebalo razmotriti njihovu adaptaciju u zavisnosti od epidemioloških karakteristika populacije. Ovakav pristup bi omogućio precizniju selekciju bolesnika i smanjenje rizika od propuštanja klinički značajne bolesti.

Rezultati našeg istraživanja imaju značajne i višeslojne implikacije za svakodnevnu kliničku praksu, posebno u populacijama sa visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom. Najvažniji nalaz odnosi se na činjenicu da savremeni ESC PTV modeli, naročito 2019-ESC-PTV i 2024-ESC-RF-CL, sistematski potcenjuju verovatnoću opstruktivne koronarne arterijske bolesti (KAB), što

može dovesti do pogrešne klasifikacije bolesnika i potencijalno suboptimalnog dijagnostičkog pristupa.

U praktičnom smislu, ovo znači da značajan broj bolesnika sa stvarnom opstruktivnom KAB može biti klasifikovan u kategorije niskog ili umerenog rizika, pri čemu se prema važećim smernicama ne bi dalje testirali ili bi se odluka o testiranju odlagala (2,3). U populacijama sa visokom prevalencom bolesti, kao što je naša, ovakav pristup može dovesti do odlaganja dijagnoze, progresije bolesti i povećanja rizika od akutnih koronarnih događaja.

Jedna od ključnih poruka našeg istraživanja jeste da PTV modeli ne treba da se koriste kao jedini alat za donošenje kliničkih odluka, već kao deo šireg kliničkog konteksta. Klinička procena, koja uključuje detaljnu anamnezu, procenu faktora rizika, EKG i ehokardiografski nalaz, ostaje nezamenjiv element u proceni bolesnika. U tom smislu, PTV treba posmatrati kao pomoćni alat, a ne kao apsolutni kriterijum.

Posebno je važno naglasiti da u populacijama sa visokim kardiovaskularnim rizikom postoji potreba za „niže postavljenim pragom sumnje“, odnosno za većom spremnošću da se bolesnici upute na dalju dijagnostiku, čak i kada PTV modeli sugerišu nižu verovatnoću bolesti. Ovakav pristup može smanjiti rizik od propuštanja dijagnoze i poboljšati kliničke ishode.

Naši rezultati takođe ukazuju na potrebu za individualizacijom dijagnostičkog pristupa. Umesto rigidne primene univerzalnih kategorija, odluka o daljem testiranju treba da uzme u obzir specifične karakteristike bolesnika, uključujući broj i težinu faktora rizika, tip simptoma, kao i dodatne dijagnostičke nalaze. Ovaj pristup je u skladu sa savremenim konceptom personalizovane medicine.

Dodatno, naši nalazi imaju implikacije i na izbor dijagnostičke metode. U situacijama gde postoji neslaganje između kliničke procene i PTV modela, neinvazivne metode kao što su CT koronarografija ili testovi za procenu ishemijske bolesti mogu imati važnu ulogu u razjašnjenju dijagnoze (16–18). Ove metode omogućavaju dodatnu stratifikaciju rizika i mogu pomoći u identifikaciji bolesnika koji zahtevaju invazivnu evaluaciju.

Važan aspekt kliničke primene naših rezultata odnosi se i na edukaciju lekara. S obzirom na to da se PTV modeli često koriste kao standardizovani alati u kliničkoj praksi, postoji rizik od njihove nekritičke primene. Naši rezultati naglašavaju potrebu za edukacijom lekara o ograničenjima ovih modela i važnosti njihove pravilne interpretacije u kontekstu specifične populacije.

Na kraju, treba istaći da naši rezultati ne dovode u pitanje korisnost PTV modela kao koncepta, već ukazuju na potrebu njihove prilagodbe. U tom smislu, naši nalazi predstavljaju važan korak ka unapređenju dijagnostičkog procesa i razvoju preciznijih, populaciji prilagođenih modela procene rizika. Smatramo da budućnost PTV modela leži u prelasku sa tradicionalnih, pojednostavljenih algoritama ka kompleksnijim, multimodalnim i personalizovanim pristupima u proceni rizika.

Jedan od najvažnijih pravaca unapređenja jeste integracija vizuelnih dijagnostičkih procedura, na primer skora koronarnog kalcijuma (CACS). Brojne studije su pokazale da CACS značajno poboljšava procenu verovatnoće opstruktivne koronarne arterijske bolesti (KAB), posebno kod bolesnika sa umerenom pre-test verovatnoćom (51–53). Niska ili nulta vrednost CACS povezana je sa vrlo niskim rizikom od značajne koronarne bolesti, dok visoke vrednosti ukazuju na povećano aterosklerotsko opterećenje i veću verovatnoću opstruktivnih lezija (14,15).

Uvođenje CACS u procenu rizika omogućava tzv. „reklasifikaciju rizika“, odnosno preciznije svrstavanje bolesnika u odgovarajuće kategorije rizika. Ovo je posebno značajno u populacijama gde klinički modeli pokazuju lošu kalibraciju, kao što je slučaj u našem istraživanju. Integracija CACS

može pomoći u identifikaciji bolesnika kod kojih je bezbedno odložiti dalje testiranje, ali i onih kod kojih je potrebno agresivnije dijagnostičko ispitivanje.

Pored CACS, sve veći značaj imaju i vizuelni dijagnostički parametri, uključujući procenu aterosklerotskog opterećenja u drugim vaskularnim teritorijama, kao što su karotidne i femoralne arterije (21–24). Studije su pokazale da prisustvo subkliničke ateroskleroze u ovim regionima može povećati verovatnoću postojanja koronarne bolesti, čak i u odsustvu tipičnih simptoma.

Još jedan važan pravac razvoja jeste primena veštačke inteligencije i mašinskog učenja u proceni rizika. Ovi pristupi omogućavaju analizu velikog broja varijabli i njihovih kompleksnih interakcija, što prevazilazi mogućnosti tradicionalnih statističkih modela. Iako ovi modeli još nisu u potpunosti integrisani u kliničku praksu, njihova primena ima potencijal da značajno unapredi preciznost procene rizika.

Važan koncept koji se razvija u savremenoj literaturi jeste prelazak sa „verovatnoće pre testa“ na „kliničku verovatnoću“, koji uključuje širi spektar kliničkih i dijagnostičkih informacija (75). Ovaj pristup omogućava dinamičku procenu rizika, koja se može ažurirati u skladu sa novim informacijama tokom dijagnostičkog procesa.

Takođe, sve veći značaj ima i koncept personalizovane medicine, koji podrazumeva prilagođavanje dijagnostičkog i terapijskog pristupa individualnim karakteristikama bolesnika. U tom kontekstu, budući PTV modeli trebalo bi da integrišu ne samo kliničke i parametre vizuelnih dijagnostičkih procedura, već i genetske, biohemijske i sociodemografske faktore.

Na kraju, naši rezultati naglašavaju potrebu za razvojem regionalnih ili populaciono-specifičnih modela, koji će bolje reflektovati epidemiološke karakteristike određene populacije. Ovakvi modeli mogli bi značajno unaprediti kalibraciju i kliničku primenljivost procene rizika u različitim zdravstvenim sistemima. Sveukupno, budućnost PTV modela leži u integraciji različitih izvora podataka i prelasku ka fleksibilnim, personalizovanim pristupima, koji će omogućiti precizniju i klinički relevantniju procenu rizika kod bolesnika sa sumnjom na KAB.

Uprkos značajnim nalazima i kliničkim implikacijama, naše istraživanje ima određena ograničenja koja treba uzeti u obzir prilikom interpretacije rezultata.

Pre svega, studija je retrospektivnog dizajna, što inherentno nosi rizik od pristrasnosti pri selekciji bolesnika i prikupljanju informacija. Retrospektivne analize zavise od kvaliteta i sveobuhvatnosti dostupnih podataka, pri čemu određeni klinički parametri mogu biti nedovoljno precizno dokumentovani. Ipak, ovakav dizajn omogućava uvid u realnu kliničku praksu i ponašanje dijagnostičkih modela u svakodnevnim uslovima.

Drugo važno ograničenje odnosi se na selekciju ispitivane populacije. Svi bolesnici uključeni u studiju bili su upućeni na invazivnu koronarografiju, što implicira prethodnu kliničku selekciju i povećanu verovatnoću bolesti. Ovaj tzv. referral bias može dovesti do precenjivanja prevalence opstruktivne koronarne arterijske bolesti (KAB) u odnosu na opštu populaciju sa sumnjom na bolest (55). Međutim, važno je naglasiti da upravo ovakva populacija predstavlja realnu kliničku situaciju u tercijarnim centrima, gde se donose odluke o invazivnoj evaluaciji.

Treće, relativno mali broj ispitanika mlađih od 40 godina ograničava mogućnost generalizacije rezultata na ovu starosnu grupu. S obzirom na to da je prevalenca KAB u mlađoj populaciji generalno niža, potrebno je sprovesti dodatna istraživanja koja bi obuhvatila veći broj mlađih bolesnika.

Dodatno, studija nije uključivala određene potencijalno značajne varijable, kao što su sociodemografski faktori, nivo fizičke aktivnosti, ishrana, kao ni detaljniji podaci o dužini trajanja i kontroli faktora rizika. Takođe, nisu analizirani parametri drugih naprednih vizuelnih dijagnostičkih procedura, poput CACS, ili ukupnog aterosklerotskog opterećenja, koji bi mogli dodatno unaprediti procenu rizika.

Na kraju, treba istaći da studija nije imala longitudinalni dizajn, te nije bilo moguće proceniti dugoročne kliničke ishode, kao što su infarkt miokarda, kardiovaskularna smrt ili potreba za revaskularizacijom. Uključivanje ovih ishoda u budućim istraživanjima omogućilo bi sveobuhvatniju procenu kliničke vrednosti PTV modela.

Uprkos navedenim ograničenjima, snaga naše studije leži u relativno velikom uzorku bolesnika, detaljnoj analizi više generacija PTV modela i fokusu na populaciju sa vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom, koja je do sada bila nedovoljno istražena.

## ZAKLJUČCI

U skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja, a na osnovu prikazanih rezultata, mogu se doneti sledeći zaključci:

1. U našoj populaciji sa vrlo visokim rizikom za KVB, klinički model pre-test verovatnoće objavljen u smernicama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje stabilne koronarne bolesti iz 2013. godine pokazuje umerenu diskrepancu, precenjuje verovatnoće za osobe sa visokim rizikom, a potcenjuje rizik kod malog broja osoba sa niskim rizikom za opstruktivnu KAB.
2. U našoj populaciji sa vrlo visokim rizikom za KVB, klinički model pre-test verovatnoće objavljen u smernicama Evropskog udruženja kardiologa za dijagnozu i lečenje hroničnog koronarnog sindroma iz 2019. godine pokazuje umerenu diskrepancu i potcenjuje rizik za postojanje opstruktivne KAB za sve ispitanike.
3. U našoj populaciji sa vrlo visokim rizikom za KVB, klinički model pre-test verovatnoće objavljen u smernicama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje hroničnog koronarnog sindroma iz 2024. godine pokazuje umerenu diskrepancu i značajno potcenjuje rizik za postojanje opstruktivne KAB za sve ispitanike.
4. Nijedan od navedenih kliničkih modela pre-test verovatnoće nema idealne performanse u našoj populaciji sa vrlo visokim rizikom za KVB, s tim da najbolju kalibraciju pokazuje klinički model pre-test verovatnoće objavljen u smernicama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje stabilne koronarne bolesti iz 2013. godine.

## LITERATURA

1. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021; 42: 2439–2454.
2. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024; 45(36): 3415-3537.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. Group ESCSD. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41(3): 407–477.
4. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78: 1352–1371.
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42: 3227–3337.
6. Sandhu AT, Rodriguez F, Ngo S, Patel BN, Mastrodicasa D, Eng D, et al. Incidental coronary artery calcium: opportunistic screening of previous nongated chest computed tomography scans to improve statin rates (NOTIFY-1 project). *Circulation.* 2023; 147: 703–714.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019; 40(3): 237-269.
8. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020; 41 (37): 3504-3520.
9. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation.* 2010; 121(21): 2317-2325.
10. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023; 44(38): 3720-3826.
11. Rasmussen LD, Schmidt SE, Knuuti J, Newby DE, Singh T, Nieman K, et al. Exercise electrocardiography for pre-test assessment of the likelihood of coronary artery disease. *Heart.* 2023; 110: 263–270.
12. Cole JP, Ellestad MH. Significance of chest pain during treadmill exercise: correlation with coronary events. *Am J Cardiol.* 1978; 41: 227–32.
13. Lindow T, Ekström M, Brudin L, Carlén A, Elmberg V, Hedman K. Typical angina during exercise stress testing improves the prediction of future acute coronary syndrome. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2021; 41: 281–291.
14. Agha AM, Pacor J, Grandhi GR, Mszar R, Khan SU, Parikh R, et al. The prognostic value of CAC zero among individuals presenting with chest pain. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022; 15: 1745–1757.
15. Mortensen MB, Gaur S, Frimmer A, Bøtker HE, Sørensen HT, Kragholm KH, et al. Association of age with the diagnostic value of coronary artery calcium score for ruling out coronary stenosis in symptomatic patients. *JAMA Cardiol.* 2022; 7: 36–44.
16. Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galema T, Akkerhuis J, Bruning T, et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J.* 2016; 37: 1232–1243.

17. Lubbers M, Coenen A, Kofflard M, Bruning T, Kietselaer B, Galema T, et al. Comprehensive cardiac CT with myocardial perfusion imaging versus functional testing in suspected coronary artery disease: the multicenter, randomized CRESCENT-II trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11: 1625–1636.
18. Zhou J, Li C, Cong H, Duan L, Wang H, Wang C, et al. Comparison of different investigation strategies to defer cardiac testing in patients with stable chest pain. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022; 15: 91–104.
19. Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review. *Atherosclerosis*. 2006; 189: 61–69.
20. Molnár S, Kerényi L, Ritter MA, Magyar MT, Ida Y, Szöllösi Z, et al. Correlations between the atherosclerotic changes of femoral, carotid and coronary arteries: a post mortem study. *J Neurol Sci*. 2009; 287: 241–245.
21. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation*. 2015; 131: 2104–2113.
22. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, Fuster V, León-Latre M, Jiménez-Borreguero LJ, et al. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: the AWHs study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 1263–1274.
23. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Budoff MJ, Polak JF, Blaha MJ, et al. Comparison of carotid plaque score and coronary artery calcium score for predicting cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e005179.
24. Colledanchise KN, Mantella LE, Héту MF, Liblik K, Abunassar JG, Johri AM. Femoral plaque burden by ultrasound is a better indicator of significant coronary artery disease over ankle brachial index. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021; 37: 2965–2973.
25. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34(38): 2949-3003.
26. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979; 300: 1350-1358.
27. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. CAD Consortium. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1316-1330.
28. Foldyna B, Udelson JE, Karády J, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 20: 574-581.
29. Adamson PD, Newby DE, Hill CL, Coles A, Douglas PS, Fordyce CB. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11: 1301-1310.
30. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; 20(11): 1198-1207.
31. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011; 124: 2423-2432.

32. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *Br Med J*. 2012; 344: e3485–e3485.
33. Demir OM, Dobson P, Papamichael ND, Byrne J, Plein S, Alfakih K. Comparison of ESC and NICE guidelines for patients with suspected coronary artery disease: evaluation of the pre-test probability risk scores in clinical practice. *Clin Med (Lond)*. 2015; 15(3): 234-238.
34. Reeh J, Therning CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019; 40(18): 1426-1435.
35. Bittencourt MS, Hulten E, Polonsky TS, et al. European Society of Cardiology–recommended coronary artery disease consortium pretest probability scores more accurately predict obstructive coronary disease and cardiovascular events than the Diamond and Forrester score. *Circulation*. 2016; 134(3): 201–211.
36. Batal O, Malhotra S, Harinstein M, Markowitz J, Hickey G, Agarwal S et al. Performance of traditional pretest probability estimates in stable patients undergoing myocardial perfusion imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12: e008473.
37. Winther S, Nissen L, Westra J, et al. Pre-test probability prediction in patients with a low to intermediate probability of coronary artery disease: a prospective study with a fractional flow reserve endpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; 20(11): 1208-1218.
38. Winther S, Murphy T, Schmidt SE, Bax JJ, Wijns W, Knuuti J, et al. Performance of the American Heart Association/American College of Cardiology guideline-recommended pretest probability model for the diagnosis of obstructive coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2022: e027260.
39. Versteyslen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J Nucl Cardiol*. 2011; 18(5): 904-911.
40. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS, et al. Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Investigators. Identification of Patients With Stable Chest Pain Deriving Minimal Value From Noninvasive Testing: The PROMISE Minimal-Risk Tool, A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2(4): 400-408.
41. Jensen JM, Voss M, Hansen VB, et al. Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models. *Atherosclerosis*. 2012; 220(2): 557-562.
42. Sharma A, Sekaran NK, Coles A, et al. Impact of Diabetes Mellitus on the Evaluation of Stable Chest Pain Patients: Insights From the PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(11): e007019.
43. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, et al. PROMISE Investigators. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 136: 1993-2005.
44. Winther S, Schmidt SE, Mayrhofer T, et al. Incorporating Coronary Calcification Into Pre-Test Assessment of the Likelihood of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(21): 2421-2432.
45. Bing R, Singh T, Dweck MR, et al. Validation of European Society of Cardiology pre-test probabilities for obstructive coronary artery disease in suspected stable angina. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020; 6(4): 293-300.
46. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2021; 42(14): 1401-1411.
47. Bjerking LH, Winther S, Hansen KW, Galatius S, Böttcher M, Prescott E. Prediction models as gatekeepers for diagnostic testing in angina patients with suspected chronic coronary syndrome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022; 8(6): 630-639.

48. Zheng J, Hou Z, Yin W, Gao Y, Ma Y, Lu B. Performance of the 2019 ESC pre-test probability model in predicting obstructive coronary artery disease in a Chinese population using coronary computed tomography angiography outcomes. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2024; 18(4): 408-415.
49. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS, et al. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from noninvasive testing: The PROMISE minimal risk tool, a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2017; 2(4): 400-408.
50. Rasmussen LD, Fordyce CB, Nissen L, et al. The PROMISE Minimal Risk Score Improves Risk Classification of Symptomatic Patients With Suspected CAD. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022; 15(8): 1442-1454.
51. Zhou J, Zhao J, Li Z, et al. Coronary calcification improves the estimation for clinical likelihood of obstructive coronary artery disease and avoids unnecessary testing in patients with borderline pretest probability. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29(3): e105-e107.
52. Meng J, Jiang H, Ren K, Zhou J. Comparison of risk assessment strategies incorporating coronary artery calcium score with estimation of pretest probability to defer cardiovascular testing in patients with stable chest pain. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023; 23(1): 53.
53. Winther S, Schmidt SE, Foldyna B, et al. Coronary Calcium Scoring Improves Risk Prediction in Patients With Suspected Obstructive Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 80(21): 1965-1977.
54. Rasmussen LD, Williams MC, Newby DE, Dahl JN, Schmidt SE, Böttcher M, Winther S. External validation of novel clinical likelihood models to predict obstructive coronary artery disease and prognosis. *Open Heart.* 2023; 10(2): e002457.
55. Mincarone P, Bodini A, Tumolo MR, et al. Discrimination capability of pretest probability of stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis suggesting how to improve validation procedures. *BMJ Open.* 2021; 11(7): e047677.
56. Miljuš D, Mickovski Katalina N, Božić Z. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji. *Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“.* 2021; Izveštaj br. 15:21.
57. Milić N, Stanisavljević D, Krstić M, Jovanović V, Brcanski J, Kilibarda B et al. Republički zavod za statistiku Republike Srbije: Istraživanje zdravlja stanovništva Srbije 2019. godine. Beograd: Omnia BGD; 2021: 41-43.
58. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 12-85.
59. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024; 45(38): 3912-4018.
60. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 111-188.
61. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023; 44(39): 4043-4140.
62. Stanković I, Nešković AN, Mladenović Z. *Klinička ehokardiografija.* Beograd: ECHOS; 2021.
63. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3): 233-270.
64. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the

- European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29(4): 277-314.
65. Beleslin B, Djordjević Dikić A, Giga V, Dobrić M. *Kardiologija – klinički vodič.* Beograd: Udruženje kardiologa Srbije; 2020.
  66. Suzuki N, Asano T, Nakazawa G, Aoki J, Tanabe K, Hibi K, et al. Clinical expert consensus document on quantitative coronary angiography from the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. *Cardiovasc Interv Ther.* 2020; 35(2): 105-116.
  67. Boutaleb AM, Ghafari C, Ungureanu C, Carlier S. Fractional flow reserve and non-hyperemic indices: Essential tools for percutaneous coronary interventions. *World J Clin Cases.* 2023; 11(10): 2123-2139.
  68. Collins GS, Dhiman P, Ma J, Schlüssel MM, Archer L, Van Calster B, et al. Evaluation of clinical prediction models (part 1): from development to external validation. *BMJ.* 2024; 384: e074819.
  69. Riley RD, Archer L, Snell KIE, Ensor J, Dhiman P, Martin GP, et al. Evaluation of clinical prediction models (part 2): how to undertake an external validation study. *BMJ.* 2024; 384: e074820.
  70. Huang Y, Li W, Macheret F, Gabriel RA, Ohno-Machado L. A tutorial on calibration measurements and calibration models for clinical prediction models. *J Am Med Inf Assoc.* 2020; 27(4): 621–633.
  71. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing areas under two or more correlated receiver operating characteristics curves: a non-parametric approach. *Biometrics.* 1988; 44(3): 837–845.
  72. Stojanović M, Apostolović M, Stojanović D, et al. Understanding sensitivity, specificity and predictive values. *Vojnosanit Pregl.* 2014; 71(11): 1062–1065.
  73. Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, D'Agostino Jr RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008; 27(2):157–172.
  74. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Demler OV. Novel metrics for evaluating improvement in discrimination: net reclassification and integrated discrimination improvement for normal variables and nested models. *Stat Med.* 2012; 31(2): 101-113.
  75. Weir-McCall JR, Williams MC, Wood A. One step closer to quantifying 'clinical likelihood' in pre-test probability. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022; 8(6): 597–599.
  76. Zhao J, Wang S, Zhao P, Huo Y, Li C, Zhou J. Comparison of Risk Assessment Strategies for Patients with Diabetes Mellitus and Stable Chest Pain: A Coronary Computed Tomography Angiography Study. *J Diabetes Res.* 2022; 2022:8183487.
  77. Feger S, Ibes P, Napp AE, Lembcke A, Laule M, Dreger H, et al. Clinical pre-test probability for obstructive coronary artery disease: insights from the European DISCHARGE pilot study. *Eur Radiol.* 2021; 31(3): 1471-1481.
  78. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Chest pain of Recent Onset: Assessment and Diagnosis of Recent Onset Chest Pain or Discomfort of Suspected Cardiac Origin.* National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2010.
  79. Baskaran L, Danad I, Gransar H, Ó Hartaigh B, Schulman-Marcus J, Lin FY, et al. A Comparison of the Updated Diamond-Forrester, CAD Consortium, and CONFIRM History-Based Risk Scores for Predicting Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Stable Chest Pain: The SCOT-HEART Coronary CTA Cohort. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019; 12(7 Pt 2): 1392-1400.
  80. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med.* 2005 Nov 3;353(18):1889-98.

81. Lopes PM, Albuquerque F, Freitas P, Rocha BML, Cunha GJL, Santos AC, et al. The updated pre-test probability model of the 2019 ESC guidelines improves prediction of obstructive coronary artery disease. *Rev Port Cardiol.* 2022; 41(6): 445-452.
82. Van Calster B, McLernon DJ, Van Smeden M, et al. Calibration: the Achilles heel of predictive analytics. *BMC Med.* 2019; 17(1): 230.

## LISTA SKRAĆENICA

ANOCA – neopstruktivna angina (eng. *Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries*)

CACS – kornarni kalcijumski skor (eng. *Coronary Artery Calcium Score*)

CACS-CL – klinička verovatnoća zasnovana na kornarnom kalcijumskom skoru (eng. *Coronary Artery Calcium Score Clinical Likelihood*)

CCA – kalcifikacija koronarnih arterija

CTCA – skenerska koronarografija (eng. *Computed Tomography Coronary Angiography*)

EKG – elektrokardiogram

ESC – Evropsko udruženje kardiologa

FFR – frakciona rezerva protoka (eng. *Fractional Flow Reserve*)

HBI – hronična bubrežna insuficijencija

HKS – hronični koronarni sindrom

IKA – invazivna koronarna angiografija

INOCA – neopstruktivna ishemija (eng. *Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*)

KAB – koronarna arterijska bolest

KVB – kardiovaskularna bolest

PET – pozitronska emisiona tomografija

PTV – pre-test verovatnoća

RF-CL – klinička verovatnoća zasnovana na faktorima rizika (eng. *Risk Factor weighted Clinical Likelihood*)

SPECT – trodimenzionalna scintigrafija (eng. *Single Photon Emission Computed Tomography*)

TFO – test fizičkim opterećenje

## BIOGRAFIJA AUTORA

Ivona Vranić Jovanović rođena je 26. avgusta 1993. godine. Završila je Treću beogradsku gimnaziju. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu diplomirala je 2018. godine sa prosečnom ocenom 9.63. Tokom doktorskih studija, kao stipendista Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja, bila je uključena u naučnoistraživački projekat: “Akutni koronarni sindrom – akutni infarkt miokarda i nestabilna angina pektoris: savremene dijagnostičke metode i terapijske opcije u cilju boljeg preživljavanja bolesnika i mesto i mogućnosti Srbije kao zemlje u tranziciji”, u periodu od 2018-2020. godine.

Volontirala je u Koronarnoj jedinici Urgentnog centra, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije od oktobra 2018. godine do juna 2020. godine. Zaposlena je u Kliničko-bolničkom centru „Zemun“, Služba kardiologije, od juna 2020. godine.

Član je Lekarske komore Srbije, Udruženja kardiologa Srbije, Evropskog udruženja kardiologa, Evropskog udruženja za kardiovaskularni imidžing i Ehokardiografskog udruženja Srbije (ECHOS). U periodu od 2023-2025. godine, bila je predsednica ECHOS komiteta za mlade ehokardiografiste, ko-predsednica ECHOS komiteta za veb i komunikaciju i ambasador Srbije u okviru *Heart Imagers of Tommorrow*, ogranka Evropskog udruženja za kardiovaskularni imidžing. Od 2025. godine je član Upravnog odbora Ehokardiografskog udruženja Srbije.

Učestvovala je kao predavač na domaćim i stranim skupovima iz oblasti interne medicine i kardiologije. Autor je i koautor u 14 objavljenih radova. Do sada je učestvovala u 7 kliničkih studija.

### **Publikovani radovi iz teze:**

1. Vranic I, Stankovic I, Ignjatovic A, Kafedzic S, Radovanovic-Radosavljevic M, Neskovic AN, Vidakovic R. Validation of the European Society of Cardiology pretest probability models for obstructive coronary artery disease in high-risk population. *Hellenic J Cardiol.* 2025; 85: 58-69.
2. Vranić I, Radovanović-Radosavljević M, Vidaković R. Pre-test probability models in chronic coronary syndrome. *Medicinski podmladak.* 2027; 78(2). doi 10.5937/mp78-53499

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Ивона Вранић Јовановић

Број индекса 5007/2018

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Утврђивање оптималног модела за предикцију опструктивне коронарне болести код болесника са хроничним коронарним синдромом

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

### Потпис аутора

У Београду, 18.12.2025. године

Ивона Вранић Јовановић

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Ивона Вранић Јовановић

Број индекса 5007/2018

Студијски програм Истраживања у кардиоваскуларној медицини

Наслов рада Утврђивање оптималног модела за предикцију опструктивне коронарне болести код болесника са хроничним коронарним синдромом

Ментор Доц. др Радосав Видаковић (ментор 1)  
Проф. др Мина Радосављевић Радовановић (ментор 2)

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, 18.12.2025. године

Ивона Вранић Јовановић

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Утврђивање оптималног модела за предикцију опструктивне коронарне болести код болесника са хроничним коронарним синдромом

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

**Потпис аутора**

У Београду, 18.12.2025. године

Ивана Братић Јовановић

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.