

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

PAWEŁ LATACZ

PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI
LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO
LUB PRZEZSKÓRNEJ ANGIOPLASTYKI WIEŃCOWEJ
U CHORYCH ZE ZWĘŻENIAMI GRANICZNYMI
W TĘTNICACH WIEŃCOWYCH

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Wiesława Piwowska

Pracę wykonano w Klinice Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Wiesława Piwowska

Kraków, 2007

Dziękuję

Szanownej Pani Profesor dr hab. med. Wiesławie Pivowarskiej

za inspirację, cenne uwagi oraz wsparcie podczas realizacji tej pracy.

SPIS TREŚCI

Wyjaśnienie stosowanych skrótów	4
Rozdział 1 Wprowadzenie	6
Rozdział 2 Cel pracy	14
Rozdział 3 Materiał	15
Rozdział 4 Metodyka	18
Rozdział 5 Wyniki	24
Rozdział 6 Omówienie	72
Rozdział 7 Wnioski	85
Rozdział 8 Streszczenie	87
Rozdział 9 Abstract	92
Rozdział 10 Spis tabel	98
Rozdział 11 Spis rycin	101
Rozdział 12 Piśmiennictwo	105

WYJAŚNIENIE STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ACIP	–	<i>The Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot Study</i>
ACE	–	inhibitor konwertazy angiotensyny (<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>)
ACME	–	<i>Angioplasty Compared to Medicine</i>
AVERT	–	<i>Atorvastatin versus Revascularization Treatment</i>
BENESTENT-I	–	<i>Belgium Netherlands STENT I</i>
BMI	–	wskaźnik masy ciała kg/m^2 (<i>body mass index</i>)
BMS	–	stent niepowlekany (<i>bare metal stent</i>)
BSA	–	powierzchnia ciała w m^2 (<i>body surface area</i>)
CABG	–	pomostowanie aortalno-wieńcowe (<i>coronary artery bypass grafting</i>)
CFR	–	rezerva przepływu wieńcowego (<i>Coronary Flow Reserve</i>)
COURAGE	–	<i>Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation</i>
CPK	–	aktywność kinazy fosfokreatynowej w surowicy
Cx	–	gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej
DES	–	stent powlekany lekiem (<i>drug eluting stent</i>)
DS	–	bezpośrednie stentowanie (<i>direct stenting</i>)
ESC	–	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>European Society of Cardiology</i>)
ESH	–	Europejskie Towarzystwo Nadciśnieniowe (<i>European Society of Hypertension</i>)
FFR	–	cząstkowy przepływ wieńcowy (<i>Fractional Flow Reserve</i>)
HDL	–	lipoproteiny dużej gęstości (<i>high density lipoprotein</i>)
ICAM	–	cząsteczki przylegania międzykomórkowego (<i>Intercellular Adhesion Molecule</i>)
INR	–	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (<i>International Normalized Ratio</i>)
INVEST	–	lipoproteiny małej gęstości (low density lipoprotein)
klasa CCS	–	klasa nasilenia dolegliwości wieńcowych według <i>Canadian Cardiovascular Society</i>

klasa NYHA	–	klasa czynnościowa niewydolności krążenia według <i>New York Heart Association</i>
LAD	–	gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej
MASS	–	<i>The Medicine, Angioplasty or Surgery Study</i>
MET	–	ekwiwalent metaboliczny (<i>Metabolic Equivalent</i>)
NS	–	brak znamienności statystycznej
OB	–	Odczyn Biernackiego
PCI	–	przezskórna interwencja wieńcowa (<i>percutaneous coronary intervention</i>)
POBA	–	angioplastyka balonowa (<i>percutaneous balloon angioplasty</i>)
PRESTO	–	<i>Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes</i>
prop.	–	prawdopodobieństwo
QCA	–	cyfrowa angiografia ilościowa (<i>Quantitative Coronary Angiography</i>)
RAVEL	–	<i>Randomized, double blind study with sirolimus eluting BX Velocity balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary lesions</i>
RCA	–	prawa tętnica wieńcowa
RITA-2	–	<i>Randomized Intervention Treatment of Angina-2</i>
SD	–	odchylenie standardowe
STRESS	–	<i>Stent Restenosis Study</i>
TIBET	–	<i>Total Ischaemic Burden European Trial</i>
TRENDS	–	<i>Multilink Tetra Randomised European Direct Stent Study</i>
TSH	–	hormon tyreotropowy
VCAM-1	–	cząsteczki przylegania komórek naczyniowych (<i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i>)
x	–	średnia arytmetyczna

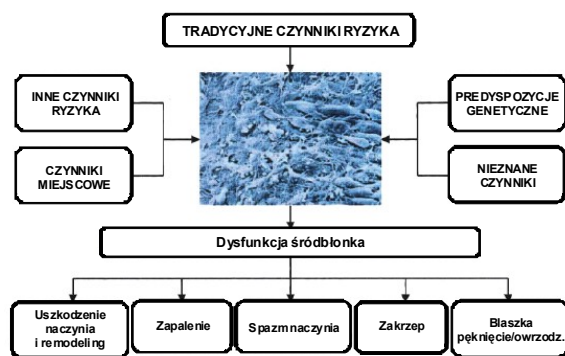
Rozdział 1

Wprowadzenie

Inwazyjna rewaskularyzacja tętnic wieńcowych jest stosowaną metodą leczenia u chorych ze stabilną dusznicą bolesną, gdy zwężenie tętnic wieńcowych wynosi 70 procent i więcej. Nadal istotnym problemem pozostaje optymalna strategia postępowania u pacjentów, u których stwierdzono w badaniu koronarograficznym zmiany w granicach 40-70%, czyli tzw. **zmiany graniczne lub subkrytyczne**. Udokumentowano, że zmiany te mogą ulegać przekształceniu i może powstać płytka miażdżycowa niestabilna, co może być punktem wyjścia ostrego zespołu wieńcowego [1,2,3,4,5]. Są też dane epidemiologiczne wskazujące, że blaszka miażdżycowa może być stabilna i może powodować przewlekłe zwężenie graniczne [1,2,6,7,8,9,10].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na dużą złożoność patogenezy procesu miażdżycowego z uwzględnieniem obrazu histologicznego zmian i ich dynamiki, co wpływa na zróżnicowany przebieg choroby niedokrwiennej serca i dotyczy również chorych ze zwężeniami granicznymi tętnic wieńcowych. W procesie aterotrombozy liczne czynniki takie jak: zaburzenia lipidowe, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, wiek są uznawane za czynniki inicjujące rozwój zmian miażdżycowych, związane ze zmianami śródbłonna

[11,12,13,14]. Uszkodzenie śródbłonna, z jego następczą dysfunkcją czynnościową jest pierwszym etapem rozwoju zmiany miażdżycowej. Kolejne etapy to wielokierunkowe upośledzenie funkcji prawidłowych komórek śródbłonna (tabela 1). Śródbłonek jest organem aktywnym metabolicznie, odgrywającym bardzo ważną rolę w homeostazie naczyniowej poprzez regulację hemostazy, lokalnej odpowiedzi na zapalenie i uraz. Wzajemna korelacja pomiędzy czynnikami ryzyka miażdżycy m.in. nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami



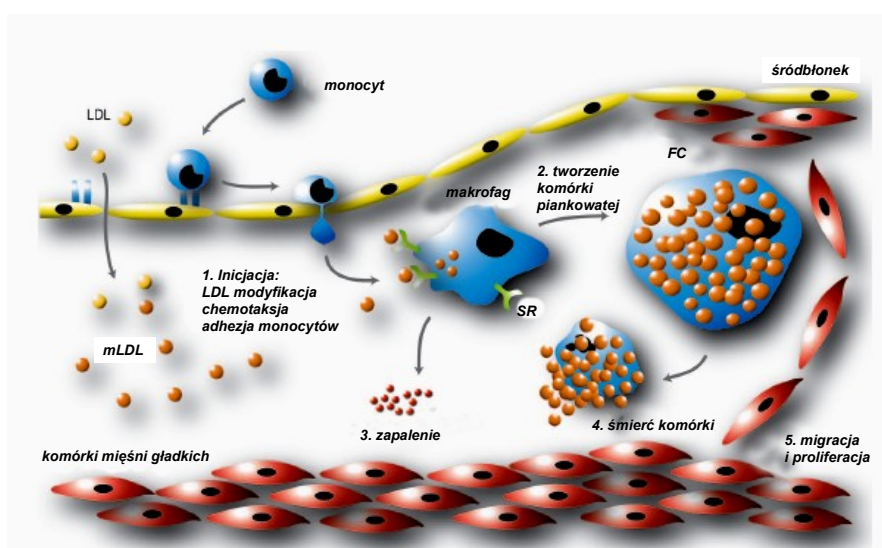
Ryc. 1. Śródbłonek jest mechaniczną i biologiczną barierą pomiędzy krwią i ścianą naczynia. Czynniki ryzyka, czynniki ryzyka miejscowe, uwarunkowania genetyczne i jeszcze nieznanne czynniki determinują funkcję śródbłonna. Dysfunkcja śródbłonna przy obecności specyficznych czynników może promować rozwój zmiany miażdżycowej z następstwem zaburzeniem perfuzji (wg Bonetti P. [13]).

lipidowymi, a dysfunkcją śródbłonka („ryzyko” czynników ryzyka) została przedstawiona na rycinie nr 1.

Tabela 1. Wielokierunkowe funkcje komórek śródbłonka.

Promocja wazodylatacji
Efekty antyoksydacyjne
Efekty antyzapalne
Hamowanie adhezji i migracji leukocytów
Hamowanie proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich
Hamowanie agregacji i inhibicji płytek krwi
Efekty antykoagulacyjne
Efekty profibrynolityczne

Dysfunkcja śródbłonka jest uznanym „promotorem” aterotrombozy oraz takich zaburzeń patologicznych jak: zapalenie, oksydacja lipoprotein, proliferacja komórek śródbłonka, tworzenie depozytów poza-komórkowych, akumulacja lipidów oraz aktywacja płytek i tworzenia zakrzepów. Zaburzenia funkcji śródbłonka indukowane poprzez wiele czynników (np. utlenione cząsteczki LDL-cholesterolu, produkty końcowe glikacji, nadciśnienie tętnicze, substancje nikotynopochodne, podwyższony poziom homocysteiny) może indukować na jego powierzchni ekspresję molekuł adhezyjnych. Molekuły te są odpowiedzią na liczne czynniki i stanowią ligandy dla takich substancji jak: m.in. integryny leukocytarne (odpowiedzialne za przyleganie do śródbłonka komórek z rodziny fagów jednojądrzastych: makrofagów i limfocytów). Selektyny biorą udział w pierwszym etapie procesu adhezji leukocytów



Ryc. 2. Śródbłonek i następczą warstwę śródbłonka. Monocyty migrują komórki, do makrofagów, przyjmujących mLDL, z utworzeniem komórek piankowych. Procesy te inicjują także odpowiedź zapalną. Dalsze etapy są związane z utworzeniem blaszki miażdżycowej i czapeczki włóknistej. FC (ang. *fatt cap* – czapeczka włóknista; SR – ang. *scavenger receptor* – receptory wymiatające (wg Hansson [11])).

DL (mLDL) z przez warstwę

(najpierw płytek oraz wtórnie leukocytów). Kolejne etapy przylegania są związane z interakcją pomiędzy powierzchnią leukocytów a takimi cząsteczkami adhezyjnymi jak np. VCAM-1 (ang. *Vascular Cell Adhesion Molecule* – cząsteczki przylegania komórek naczyniowych) i ICAM-1 (ang. *Intercellular Adhesion Molecule* – cząsteczki przylegania międzykomórkowego) [1,2,6,11,15]. Zaburzenia równowagi pomiędzy wbudowywaniem lipoprotein a ich usuwaniem, pęknięcia z krwawieniem w obrębie zmian miażdżycowych, jak również rozwój macierzy pozakomórkowej promują progresję wczesnych zmian. Zmniejszenie stopnia wbudowywania lipoprotein (poprzez modyfikacje czynników ryzyka) jest związane ze zmniejszeniem stopnia wysycenia blaszki lipoproteinami i jej gojenia. Sytuacja odwrotna – zwiększenie stężenia lipoprotein wiąże się ze zwiększonym ich wbudowywaniem i przewagą nad procesami reperacyjnymi z utworzeniem zmian bogatych w lipidy.

Drobne blaszki w naczyniach wieńcowych mogą ulec szybkiej konwersji do zmian krytycznych albo powodować całkowitą okluzję. Pęknięcie blaszki jest także związane z istnieniem sił fizycznych, naprężająco-ścinających i dotyczy tych blaszek, które posiadają najcieńszą warstwę lipidową, nacieczoną przez komórki piankowe. Proces pęknięcia blaszki związany jest także z procesem zapalnym, który odgrywa ważną rolę. Inicjuje bowiem proces infiltracji komórkami z grupy fagów jednojądrzastych, głównie makrofagów, odpowiedzialnych za proces degradacji macierzy pozakomórkowej poprzez sekrecję enzymów proteolitycznych takich jak metaloproteinazy, kolagenazy, stromielizyny i inne (rycina 2).

Niezależnie od stadium rozwoju blaszki miażdżycowej, głównymi komponentami zmiany miażdżycowej są:

1. tkanka łączna macierzy pozakomórkowej, m.in. kolagen, proteoglikany, włókna fibroelastyny,
2. estry cholesterolu, fosfolipidy,
3. komórki takie jak: monocyty z linii fagów jednojądrzastych, limfocyty T, komórki mięśni gładkich,
4. materiał zakrzepowy z płytkami i depozytami włókniaka.

W blaszkach mogą te składniki występować w różnych proporcjach, co daje w efekcie olbrzymią różnorodność typu i charakteru zmian.

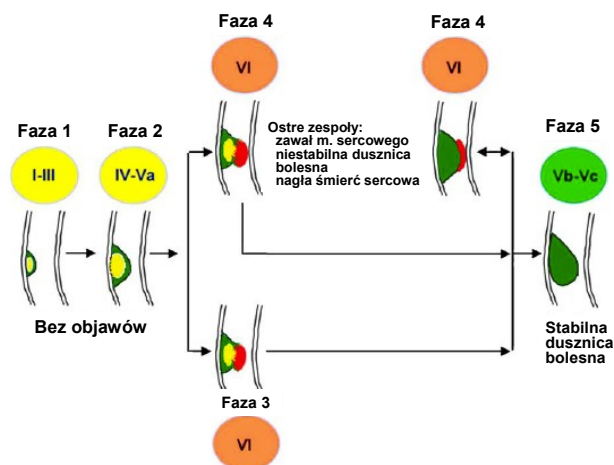
W oparciu o rodzaj zmian histologicznych, wyróżnia się kilka faz rozwoju zmian miażdżycowych, co zostało ujęte w klasyfikacji wg AHA [6,16]:

Tabela 2. Klasyfikacja blaszki miażdżycowej wg Amerykańskiego Towarzystwa Histologicznego i odpowiadające im określenia w nazewnictwie medycznym [6,17,18,19].

Terminy zmian miażdżycowych w klasyfikacji histologicznej	Inne określenia tych samych zmian, często w oparciu o nieuzbrojone oko
Typ I zmiany: początkowa	
Typ II zmiany: II a Progresja - wczesna II b Progresja nieodwracalna	Kropla tłuszczowa lub wtręt Zmiana wczesna
Typ III zmiany: pośrednia (<i>preateroma</i>)	
Typ IV zmiany: miażdżycowa	
Typ V zmiany: Va - częściowo zwłókniała (typ V) Vb - uwapniona (typ VII) Vc - zwłókniała (typ VIII)	Zmiana miażdżycowa, płytka zwłókniała, blaszka Blaszka uwapniona Blaszka zwłókniała Zmiany zaawansowane
Typ VI zmiany: z powierzchniowym defektem i/lub krwiakiem/krwawieniem i/lub depozytem zakrzepowym	Blaszka złożona, blaszka powikłana

1/ Faza 1 – zmiany są niewielkie, często spotykane u osób młodych, obejmują 3 typy:

- typ I – makrofagowe komórki piankowe zawierające krople lipidowe,
- typ II - dodatkowo widoczne są komórki mięśni gładkich i lipidowe depozyty pozakomórkowe,
- typ III – widoczne są: tkanka łączna, fibryle.



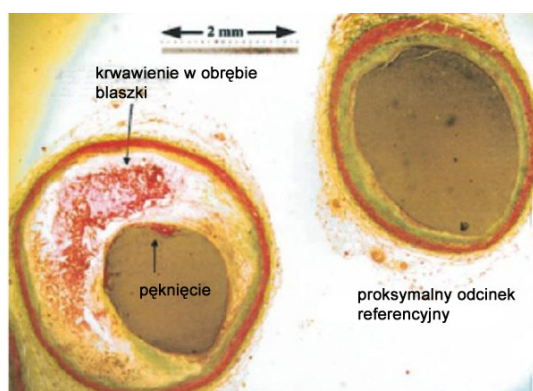
2/ Faza 2 – zaawansowana; zmiany mimo braku stenozy, mogą być punktem wyjścia pęknięcia blaszki z powodu dużej zawartości lipidów, wzrostu zapalenia i cieniej pokrywy lipidowej. Te zmiany kwalifikują się morfologicznie do jednego z dwóch typów zmian:

- typ IV – zawierający zmienny komórkowy skład z dużą ilością zewnątrzkomórkowych lipidów wiążących się z prawidłową intymą,
- typ Va – zewnątrzkomórkowe lipidowy rdzeń przez nabytą czapkę włóknistą. Faza 2 może ewoluować do fazy 3 lub 4.

3/ Faza 3 - złożona zmiana typu VI, biorąca początek z pękniętej blaszki (typu IV lub Va) lub owrzodzenia w zmianie co prowadzi do śródściennego, niezawężającego zakrzepu – rycina 4.

Jest to proces klinicznie niemy,

R
n



iem obrazu histologicznego. Opis typu zmian

wyjątkowo może prowadzić do wystąpienia dusznicy.

4/ Faza 4 - w tej fazie występuje przebudowa zmian typu IV, z utrzymaniem i nawrotem zakrzepu.

Klinicznie może wyrażać się

wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego (OZW), ale może być to proces niemy klinicznie.

Około 2/3 przypadków OZW jest spowodowanych przez zamykający zakrzep w zmianie

niezawężającej, u 1/3 chorych ma

miejsce na powierzchni zmiany

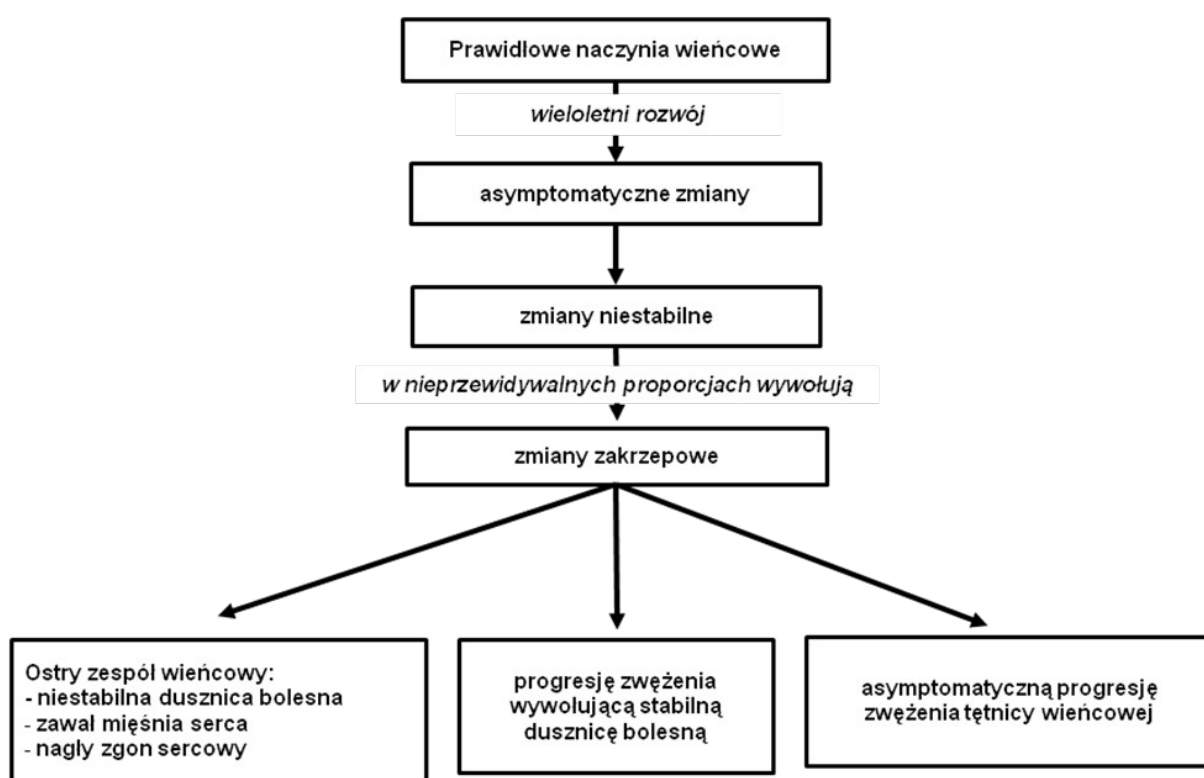
stenotycznej. W fazie 3 i 4 zmiany w

geometrii pękniętej blaszki, jak również organizacja zamykającego oraz śródściennego zakrzepu przez tkankę łączną mogą prowadzić do okluzji lub znacznego zwężenia i zwłóknienia zmiany.

5/ Faza 5 – to zmiany typu Vb (uwapnione) albo Vc (zwłókniałe), które mogą być przyczyną stabilnej dusznicy w przypadku istotnej stenozy.

Objawy stabilnej dusznicy bolesnej są wtórne do obecności stenozy tętnicy wieńcowej i związanego z tym zmniejszenia dostępności tlenu (spadek rezerwy wieńcowej). Inaczej przedstawia się sytuacja w przypadku ostrego zespołu wieńcowego – niestabilnej dusznicy bolesnej oraz zawału mięśnia sercowego z i bez uniesienia odcinka ST (przejście z fazy 2 o

fazy 3 - rycina nr 3). W tym przypadku dochodzi do nagłego zmniejszenia przepływu lub całkowitej okluzji. W niestabilnej dusznicy bolesnej stosunkowo niewielkie pęknięcie lub rozerwanie warstwy lipidowej w obrębie zmiany typu IV lub Va prowadzi do ostrych zmian struktury i redukcji przepływu. Przejściowe incydenty zakrzepowe prowadzą do przejściowego spadku przepływu, z kliniczną manifestacją wystąpienia objawów dusznicy w spoczynku. Zmiana trombotyczna na powierzchni blaszki jest najczęściej labilna i prowadzi tylko do przejściowego zmniejszenia przepływu lub krótkotrwałej okluzji naczynia (czas do 10-20 min.). Dodatkowo uwolnione przez komórki śródbłonna wazoaktywne substancje mogą powadzić do pogłębienia miejscowego zaburzenia przepływu krwi. Przedłużanie okresu zaburzenia przepływu, prowadzi do wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego bez uniesienia ST lub z przetrwałym uniesieniem odcinka ST w przypadku większego uszkodzenia blaszki miażdżycowej i powstania zamykającej tętnicę zmiany zakrzepowej. W przypadku jednak przewagi procesów reparacyjnych nad procesem destabilizacji, dochodzi do przejścia z fazy 4 do fazy 5, z utworzeniem stabilnej blaszki miażdżycowej, której objawy są związane ze stopniem wywoływanej przez nią stenozы w obrębie naczynia wieńcowego (ryc. 5) [20,21,22,23,24,25].



Ryc. 5. Schemat rozwoju blaszki miażdżycowej z uwzględnieniem obrazu klinicznego (według Stary H.C.).

Najważniejsze różnice histopatologiczne pomiędzy dwoma rodzajami blaszek miażdżycowych przedstawiono w tabeli 3.

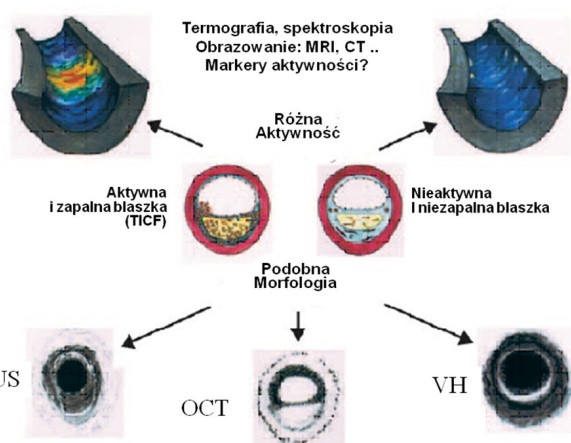
Tabela 3. Typowe cechy blaszki miażdżycowej stabilnej i niestabilnej.

	Ryzyko pęknięcia	Charakterystyka blaszki
Blaszka stabilna	Małe	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Stosunkowo małe jądro lipidowe ✓ Gruba czapeczka blaszki nad jądrem lipidowym z dużą ilością komórek mięśniówki gładkiej i dużą zawartością kolagenu ✓ Mała liczba komórek zapalnych w blaszce (limfocyty T, makrofagi, komórki tuczne) ✓ Mała zawartość metaloproteinaz w blaszce
Blaszka niestabilna	Duże	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Duże jądro lipidowe (>50% objętości blaszki) ✓ cienka czapeczka blaszki nad jądrem lipidowym ze zmniejszoną liczbą komórek mięśniówki gładkiej i włókien kolagenowych ✓ bardzo duża liczba komórek zapalnych obecnych w blaszce, zwłaszcza w regionach szczególnie narażonych na pęknięcie (tzw. ramiona blaszki) ✓ Duża zawartość metaloproteinaz w blaszce

Niestety, żadna z cech wymienionych w tabeli powyżej nie koreluje z rozległością blaszki miażdżycowej i z wielkością wywoływanej przez nią stenozę tętnicy wieńcowej [1,2,3,4,5,6,26]. Dlatego w celu dokładnej oceny sięga się, oprócz badania koronarograficznego, do innych badań inwazyjnych, które mogłyby służyć do określenia prawdopodobieństwa przekształcenia się blaszki do zmiany niestabilnej. Przemiana zmiany granicznej do niestabilnej blaszki miażdżycowej jest procesem dynamicznym o nieustalonym czasie trwania i nie jest możliwa do zobrazowania w trakcie badania koronarograficznego. Z tego powodu podejmowano próby określenia zmian, które byłyby bardziej podejrzane o przebudowę do zmiany

niestabilnej. Opierano się początkowo na pośrednich danych, uzyskiwanych z analizy angiogramów [20,27,28,29,30], choć obecnie często wykorzystuje się inne, często inwazyjne metody diagnostyczne [1,31]. Schematyczne ujęcie dostępnych metod diagnostycznych wykorzystywanych w praktyce lekarskiej przedstawiono na rycinie nr 6 [1]. Jako metody referencyjne uznaje się inwazyjne, wewnątrzwieńcowe badania diagnostyczne. Jednak dostępność tych badań inwazyjnych jest limitowana, głównie ceną badania.

Obraz morfologia vs aktywność



Ryc. 6. Różne metody diagnostyczne służące do oceny blaszki miażdżycowej. IVUS – ultrasonografia wewnątrznaczyniowa, OCT (ang. *Optical Coherent Tomography*) – optyczna tomografia, MRI – rezonans magnetyczny, VH – (*Virtual Histology*) - wirtualna histologia (wg Naghavi M i wsp.)

Dynamika zmian dotyczących płytki miażdżycowej jest istotna dla losów chorych ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych.

Według szacunkowych danych problem zmian granicznych może dotyczyć nawet do 30-40% pacjentów podanych badaniu koronarograficznemu – co przy wykonanych 135 tysiącach badań angiograficznych w Polsce w 2006 roku daje liczbę około 40000-50000 pacjentów rocznie. W tym samym roku w Polsce zostało wykonanych 1666 wewnątrznaczyniowych badań ultrasonograficznych oraz 186 badań FFR i 22 badań CFR [32]. Większość więc decyzji o kwalifikacji do ewentualnego zabiegu angioplastyki jest podejmowana nadal na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań nieinwazyjnych oraz wyników koronarografii z oceną cyfrowej angiografii ilościowej (ang. *quantitative coronary angiography* – QCA).

Fakty te są uzasadnieniem podjęcia badań w celu oceny obrazu klinicznego u chorych ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych, leczonych farmakologicznie lub inwazyjnie przeszorną angioplastyką wieńcową. Z punktu widzenia klinicznego ma znaczenie ustalenie ewentualnych czynników ryzyka wystąpienia poważnych epizodów sercowo-naczyniowych u tych chorych w oparciu o dostępne dane. Istotne jest wyodrębnienie grupy chorych ze zmianami granicznymi z podwyższonym ryzykiem wystąpienia poważnego incydentu sercowego. Umożliwi to kwalifikowanie chorych po badaniu koronarograficznym do angioplastyki wieńcowej i/lub intensyfikacji leczenia zachowawczego, jako próby profilaktyki wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, co może mieć wpływ na odległe rokowanie.

Rozdział 2

Cel pracy

Celem pracy jest:

1. Analiza obrazu klinicznego pacjentów ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych.
2. Ocena częstości występowania punktów końcowych: nasilenie dolegliwości dławicowych, hospitalizacja, ostry zespół wieńcowy wymagający przeszłokoronarnej angioplastyki wieńcowej, śmierć sercowa u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną z granicznymi zmianami w tętnicach wieńcowych leczonych wyłącznie farmakologicznie oraz w grupie leczonych przeszłokoronarną angioplastyką wieńcową.
3. Ustalenie czynników ryzyka wystąpienia wyżej wymienionych punktów końcowych u chorych ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych leczonych angioplastyką wieńcową i/lub farmakologicznie.

Rozdział 3

Materiał

Badaniem retrospektywnym objęto 232 chorych - 61 kobiet i 171 mężczyzn w wieku od 34 do 77 lat (średnia $58 \pm 9,1$ lat), ze stwierdzonymi w badaniu koronarograficznym granicznymi zmianami w tętnicach wieńcowych, hospitalizowanych w Klinice Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii *Collegium Medicum* w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II w Krakowie w latach 1999-2005.

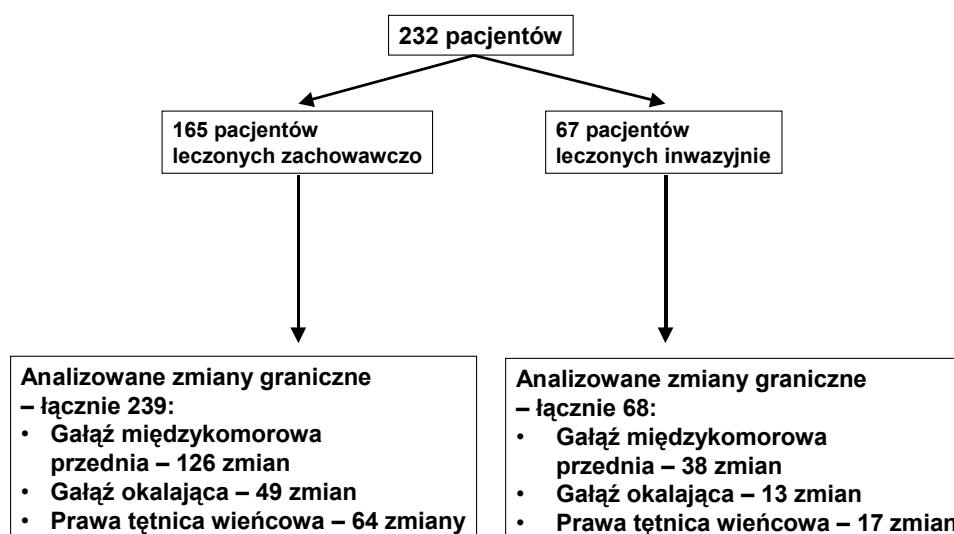
Wiek kobiet od 34 do 74 lat, średnia 62 (SD \pm 9) lata, wiek mężczyzn: 36 do 77 lat, średnio 57 (SD \pm 9 lat) (tabela nr 4).

Tabela 4. Płeć i wiek badanych chorych.

	Liczebność	Zakres wieku	Średnia	Mediana
Kobiety	61	34-74	62 ± 9	65
Mężczyźni	171	36-77	57 ± 9	56

Do badania zakwalifikowano chorych z dławicą piersiową w co najmniej II klasie wg kryteriów Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego występująca pomimo stosowania 2 i więcej leków przeciwdławicowych, u których w badaniu koronarograficznym stwierdzono przynajmniej jedną zmianą graniczną. Pacjenci byli zakwalifikowani do koronarografii wg kryteriów AHA. Spośród badanych, szczegółowa analizą objęto także 25 chorych z rozpoznanym ostrym zespołem wieńcowym, u których w badaniu koronarograficznym stwierdzono przynajmniej jedną zmianę graniczną w tętnicy wieńcowej.

Kryteriami wykluczającymi były: powikłany zawał serca, inna choroba serca /np. proces zapalny/, ciężka zastoinowa niewydolność serca z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 30%, choroby współistniejące ograniczające czas przeżycia (np. nowotwór, ciężka niewydolność nerek itp.), choroba wielonaczyniowa tętnic wieńcowych ze zmianami krytycznymi kwalifikująca chorego do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego lub paliatywnego leczenia zachowawczego, brak zgody chorego na zabieg rewaskularyzacyjny.



Rycina 7. Badani chorzy ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych.

Przebyty zawał mięśnia sercowego miało 121 (52%) pacjentów, w tym u 54 (23%) osób był to zawał mięśnia sercowego ściany dolnej, u 21 (9%) pacjentów zawał mięśnia sercowego ściany przedniej, u 11 (5%) osób ściany przednio-bocznej.

W analizowanej grupie chorych nadciśnienie tętnicze występowało u 195 osób, w tym 1 stopień rozpoznano u 14 (8%) pacjentów, 2 stopień u 99 (50%), a 3 stopień u 82 (42%) chorych. Zaburzenia lipidowe (hipercholesterolemia, hipertrójglicerydemia oraz mieszana hiperlipidemia) stwierdzono u 192 (83%) chorych. U 110 (57%) osób występowała hipercholesterolemia, u 70 (36%) hipertrójglicerydemia, u 46 (23%) mieszana hiperlipidemia. U 124 (64%) pacjentów stwierdzono podwyższony poziom frakcji LDL cholesterolu, częściej u mężczyzn (tabela 5).

Tabela 5. Zaburzenia gospodarki lipidowej u osób z granicznymi zmianami w tętnicach wieńcowych.

	HC	[%]	HTG	[%]	Podwyższony poziom LDL	[%]	Mieszana hiperlipidemia	[%]
Kobiety	33	17	18	9	35	18	12	6
Mężczyźni	77	40	52	27	89	46	34	17
Suma	110	57	70	36	124	64	46	23

HC – hipercholesterolemia, HTG – hipertrójglicerydemia (dyslipidemia), LDL – low density lipoprotein

Cukrzycę miało 33 (14%) pacjentów. U 45 (19%) chorych stwierdzono schorzenia tętnic obwodowych, 13 (6%) pacjentów wg wywiadu przebyło incydent mózgowo-naczyniowy, a u 17 (7%) chorych rozpoznano przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (tabela 6).

Tabela 6. Schorzenia współistniejące u badanych chorych ze zwężeniami granicznymi tętnic wieńcowych.

Schorzenia współistniejące	Liczba					
	chorych	[%]	K	[%]	M	[%]
Przebyty zawał mięśnia sercowego	121	52	32	26	89	74
Nadciśnienie tętnicze	195	84	56	28	139	72
Zaburzenia lipidowe	192	83	55	28	137	72
Cukrzyca typu 2	33	14	12	36	21	64
Schorzenia tętnic obwodowych	45	19	13	29	32	7
Schorzenia nerek	23	10	3	13	20	87
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	19	8	3	16	16	84
Incydenty mózgowo-naczyniowe w wywiadzie	13	6	3	23	10	77

U badanych chorych frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła: u mężczyzn 30-78 (średnia $58 \pm 9,5$), u kobiet 41-78 (średnia $59 \pm 7,9$)% (tabela 7).

Tabela 7. Frakcja wyrzutowa lewej komory u badanych osób.

Frakcja wyrzutowa	Zakres	średnia \pm SD	Mediana
Kobiety	30-78	$58 \pm 9,5$	60
Mężczyźni	41-78	$59 \pm 7,9$	60

Rozdział 4

Metodyka

U badanych 232 chorych, analizie poddano:

- A. badanie podmiotowe i przedmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem danych epidemiologicznych: przebieg i długość trwania choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, wywiad rodzinny oraz wywiad dotyczący schorzeń współistniejących, obciążenia rodzinnego, stosowanych leków kardiologicznych. W analizie wzięto pod uwagę również dane obejmujące wykształcenie oraz status zawodowy.
- B. klasę czynnościową choroby wieńcowej wg Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego /CCS I-IV/, w przypadku niestabilnej dusznicy bolesnej stosowano klasyfikację wg Braunwalda (I-III A/B);
- C. wydolność układu krążenia wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego /NYHA 1-4/;
- D. Wyniki badań:
 1. laboratoryjnych:
 - parametry biochemiczne: wartości kreatyniny, elektrolitów, lipidogramu, poziom glukozy, aminotransferaz, wskaźniki uszkodzenia miokardium: kinazy kreatyninowej, jej izoenzymu sercowego troponinę I;
 - hematologiczne: układ czerwono- i białokrwinkowy z leukogramem, poziom trombocytów, OB,
 - koagulologiczne: czas kefalino-kaolinowy, poziom fibrynogenu, protrombiny (INR),
 - poziom TSH, wolnej tyroksyny oraz trijodotyroniny.
 2. elektrokardiogram spoczynkowy;
 3. radiogram klatki piersiowej;
 4. echokardiogram spoczynkowy;
 5. próbę wysiłkową na bieżni ruchomej wg zmodyfikowanego protokołu Bruce'a;
 6. 24-godzinny zapis ekg metoda holterowską;
 7. koronarografię.

E. Ponadto:

- wyniki echokardiograficznego testu dobutaminowego – u 32 chorych,
- scyntyografię perfuzyjną mięśnia sercowego – u 21 chorych,
- inwazyjne badania diagnostyczne: u 10 chorych, w tym wewnątrzścięcowe badania czynnościowe wykonano u 3 chorych, a wewnątrzścięcowe badanie ultrasonograficzne u 7 chorych.

Ad D1)

Wartości zakresów norm dla:

a/ parametrów biochemicznych: kreatynina 70-115 $\mu\text{mol/l}$, sód 136-145 mmol/l , potas 3,8-5,0 mmol/l , cholesterol 3,1-5,2 mmol/l , trójglicerydy $<1,70 \text{ mmol/l}$, LDL cholesterol 0-2,8 mmol/l , HDL cholesterol 0,9-1,55 mmol/l , glukoza 3,5-5 mmol/l , aminotransferaza alaninowa 0-34 U/l, aminotransferaza asparaginowa 0-31 U/L, kinazy fosfokreatynowej $<17 \text{ U/L}$, izoenzymu $<24 \text{ U/L}$, troponina I 0-0,1 ng/ml ;

b/ parametrów hematologicznych: hemoglobina 12-16 g/l, erytrocyty 3,7-5,1 T/l, hematokryt 37-47%, leukocytoza 3,8-10 G/l, trombocyty 140-440 G/l, leukogram [%]: neutrofile 40-70, limfocyty 20-45, eozynofile 0-7, bazofile 0-2,5, monocyty 2,5-10; OB. $<10/\text{h}$.

c/ parametrów koagulologicznych: czas kefalinowo-kaolinowy 37-47 sek., fibrynogen 1,8-3,5 g/l, protrombina 70-130%;

d/ TSH 0,35-4,9 uIU/ml, wolna trójiodotyronina 2,60-5,70 pmol/l, tyroksyna 9-19 pmol/l.

Ad D4)

Badanie echokardiograficzne wykonywano za pomocą aparatu *Acuson* model Aspen w projekcjach typowych. Ocenie poddano zaburzenia kurczliwości oraz funkcję zastawek serca. Analizowane badania zostały wykonane podczas hospitalizacji.

Ad D5)

Próbie wysiłkową wykonywano na bieżni ruchomej (*Case 15, Marquette Electronics INC*) wg zmodyfikowanego protokołu Bruce'a [33,34].

Podstawowymi kryteriami ocenianymi w trakcie próby wysiłkowej były:

- obecność klinicznych objawów niedokrwienia,
- lokalizacja zmian w zapisie elektrokardiogramu,
- czas próby,
- obciążenia całkowite,

- maksymalne ciśnienie tętnicze,
- maksymalna częstość serca,
- przekroczenie 70% zaplanowanego obciążenia.

Ad D6)

Zapisy 24-godzinnego monitorowania ekg metoda Holtera wykonywano przy użyciu 3-kanalowego rejestratora MR – 45 (*Oxford Medical Ltd.*). Analizę zapisów wykonywano przy użyciu programu opartego o system analizy Medilog EXCEL 2 (*Oxford Medical Ltd.*). Oceniano ilość i jakość zaburzeń rytmu, następnie kwalifikowano pacjentów do określonej klasy arytmii komorowych wg Lowna. Dodatkowo analizowano obecność cech niedokrwienia mięśnia sercowego.

Ad D7)

Badania inwazyjne zostały wykonane w Zakładzie Hemodynamiki i Angiokardiografii Instytutu Kardiologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego (kierownik: Profesor dr hab. Krzysztof Żmudka). Oceniona została anatomia tętnic wieńcowych oraz odcinkowa i globalna kurczliwość lewej komory na podstawie wentrykulografii. W ocenie anatomii tętnic wieńcowych stosowano ogólnie przyjęty podział na 15 segmentów, a wszystkie zwężenia tętnic wieńcowych były klasyfikowane wg kryteriów ACC/AHA, oraz podzielone zostały na typy zmian A, B1, B2, C w zależności od oceny dokonanej na podstawie angiografii, uwzględniając:

- długość zmiany w tętnicy wieńcowej,
- średnicę tętnicy wieńcowej,
- stopień zwężenia,
- stopień zwężenia w cyfrowej angiografii ilościowej,
- odległość początku zmiany od ostium naczynia,
- współistnienie zwężenia w tętnicy, zlokalizowane proksymalnie lub dystalnie do analizowanej zmiany granicznej.

Badanie przeprowadzono, wykonując przynajmniej 4 projekcje w celu zobrazowania lewej tętnicy wieńcowej oraz dwie projekcje w celu zobrazowania prawej tętnicy wieńcowej. Analizowano liczbę istotnych zwężeń w trzech głównych tętnicach wieńcowych. Za zwężenie graniczne uznano zwężenie w granicach 40 do 70%. Za istotne zwężenie tętnicy wieńcowej przyjęto zmniejszenie światła tętnicy >70% w porównaniu ze średnią z referencji proksymalnej i dystalnej. Oceny stopnia zwężenia analizowanych tętnic dokonywano za

pomocą pomiarów angiografii ilościowej (QCA), używając aparatury firmy Siemens (*Erlangen*) z dostarczonym pakietem oprogramowania do oceny QCA (*Quantcor*). System umożliwia otrzymywanie obrazów badanej tętnicy spełniających kryteria standardu DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*) i jest wyposażony w specjalistyczne oprogramowanie, służące do wykonywania automatycznych pomiarów angiografii ilościowej [35,36].

Ad E)

Echokardiograficzny test dobutaminowy: u chorych monitorowanych elektrokardiograficznie i echokardiograficznie, wykonywano wlew dobutaminy do żyły odłokciowej w zwiększanych dawkach (od 5 do 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min.). Pomiaru ciśnienia tętniczego dokonywano na początku badania i pod koniec każdego 3-minutowego etapu. Chorzy byli na czczo; nie przyjmowali nitratów i antagonistów receptora β -adrenergicznego 18 godzin przed badaniem. Punktem końcowym badania było uzyskanie maksymalnej dawki dobutaminy, osiągnięcie 85% maksymalnej częstości rytmu serca, pojawienie się nowych odcinkowych zaburzeń kurczliwości, stwierdzenie istotnych zmian odcinka ST (uniesienie lub obniżenie o ≥ 1 mv w dwóch sąsiadujących odprowadzeniach), wystąpienie groźnych zaburzeń rytmu serca lub innych powikłań wymagających przerwania testu. W spoczynku i w trakcie każdego etapu rejestrowano obraz echokardiograficzny w projekcji przymostkowej krótkiej i długiej oraz koniuszkowej dwu- i czterojamowej. Prawidłową reakcję charakteryzowała prawidłowa kurczliwość wyjściowa z odpowiedzią hiperdynamiczną podczas obciążenia. Nieprawidłowa reakcja przebiegała z prawidłową i upośledzoną kurczliwością w spoczynku i nowymi lub nasilonymi zaburzeniami podczas obciążenia lub brakiem poprawy kurczliwości, co odpowiada prowokowanemu niedokrwieniu. Przy zastosowaniu podziału lewej komory na 16 segmentów można było wyodrębnić segmenty odpowiadające obszarom unaczynienia przez wszystkie główne tętnice wieńcowe, co pozwalało na identyfikację naczynia odpowiedzialnego za obserwowane zaburzenia kurczliwości.

Scyntyografię perfuzyjną mięśnia sercowego wykonywano w celu potwierdzenia istotności stwierdzonej zmiany granicznej. Badanie wykonano łącznie u 21 pacjentów, w tym u 16 chorych leczonych zachowawczo i u 5 pacjentów w grupie leczonych inwazyjnie.

Inwazyjne badania diagnostyczne:

- wewnątrzwieńcowe badanie ultrasonograficzne wykonane było u 5 chorych. Oceniano obrazy ultrasonograficzne, otrzymane po wprowadzeniu sondy ultrasonograficznej w miejsce zmiany: powierzchnię przekroju światła naczynia w odcinkach referencyjnych

proksymalnym i dystalnym oraz w miejscu maksymalnego zwężenia, oraz średnicę naczynia w miejscu odcinków referencyjnych i największego zwężenia.

- wewnątrzwieńcowe badanie mikrokrążenia: wykonano ocenę rezerwy mikrokrążenia wieńcowego – przed i po dowieńcowym podaniu adenozy, wywołującej stan hiperemii.

Wyodrębniono dwie grupy chorych:

- grupa A - 165 pacjentów, u których stosowano leczenie zachowawcze. Stosowane leczenie farmakologiczne: beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny oraz blokera receptora angiotensyny, blokery kanału wapniowego, diuretyki i statyny. Modyfikacja leczenia farmakologicznego polegała na zmianie dawek stosowanych preparatów, zamianie leku lub dodaniu kolejnego preparatu. Wśród tych pacjentów u 68 wykonano zabieg angioplastyki wieńcowej krytycznej zmiany (>75%) w tętnicy wieńcowej, w tym u 19 chorych z implantacją stentu. Pozostałe zmiany krytyczne były bądź przewlekłą okluzją naczyń lub była zlokalizowany dystalnie i nie wymagała leczenia inwazyjnego.
- grupa B – 67 pacjentów, u których została wykonana przeszłona angioplastyka balonowa zmiany granicznej bez lub z implantacją stentu (u 38 osób). U chorych w grupie B zabieg angioplastyki wieńcowej uznawany był za skuteczny, gdy uzyskano poszerzenie naczynia z resztkowym zwężeniem poniżej 30%, z prawidłowym napływem do obwodu naczynia. W przypadku rezydualnego zwężenia 50% i więcej procent lub w przypadku dyssekcji naczynia typu B lub C implantowano stent wewnątrzwieńcowy (u 23 chorych).

Ponadto analizowano chorych w podgrupach:

- podgrupa A₁ – chorzy tylko ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych leczeni zachowawczo,
- podgrupa B₁ – pacjenci tylko ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych leczeni interwencyjnie

Całkowity okres obserwacji skuteczności obu typów leczenia (zachowawczego oraz inwazyjnego) wynosił 12 miesięcy. Chorzy w przypadku nasilenia dolegliwości stenokardialnych, szczególnie pacjenci poddani zabiegowi angioplastyki (podejrzenie restenozy), byli hospitalizowani w Klinice i w uzasadnionych przypadkach mieli wykonywaną kontrolną koronarografię z ewentualną kwalifikacją do zabiegu angioplastyki.

W trakcie 12-miesięcznej obserwacji analizowano i porównywano:

- 1) występowanie poważnych incydentów sercowo-naczyniowych takich jak: ostre zespoły wieńcowe, w tym zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, bez uniesienia odcinka ST oraz niestabilnej dusznicy bolesnej,
- 2) nasilenie dolegliwości dławicowych,
- 3) konieczność hospitalizacji z powodu nasilenia objawów dławicy piersiowej,
- 4) nasilenie dolegliwości wymagające wykonania angioplastyki wieńcowej,
- 5) progresję zmian granicznych, wymagających zastosowania angioplastyki wieńcowej,
- 6) w przypadku chorych leczonych inwazyjnie – częstość restenoz.

Analizę częstości występowania powyższych punktów końcowych oceniano pomiędzy grupami: A i B oraz w podgrupach: A₁– chorzy ze zmianami tylko granicznymi leczeni zachowawczo oraz B₁ - leczeni inwazyjnie.

Następnie, w obu grupach, na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych, klinicznych i wyników badań ustalano czynniki ryzyka wystąpienia wyżej wymienionych incydentów sercowo-naczyniowych.

Dane były gromadzone w systemie baz danych *Access firmy Microsoft*. W analizie czynników sprzyjających wystąpieniu zdarzeń niepożądanych poddano ocenie 372 parametry, obejmujące dane epidemiologiczne, wyniki badań biochemicznych, wyniki badań obrazowych, koronarografii, przeprowadzonego leczenia farmakologicznego oraz inwazyjnego, stosowane leki i wyniki badań w okresie 12 miesięcy. Analiza statystyczna została dokonana przy pomocy programu *Statistica for Windows*. W analizie statystycznej wykorzystano nieparametryczne testy statystyczne, regresję wieloczynnikową oraz regresję logistyczną. Do analizy prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Do oceny różnic pomiędzy grupami wykorzystano test Cox-Mantela i test log. Poziom istotności zdarzeń przyjęto na poziomie 0,05.

Rozdział 5

Wyniki

5.1. Dane epidemiologiczne

Wiek badanych chorych wynosił od 34 do 77 (± 9) lat i nie stwierdzono różnic odnośnie wieku w grupie A i B. W obu grupach było więcej mężczyzn (76%). Indeks masy ciała (BMI) w obu grupach wynosił średnio 27 (± 4) (tabl. 8).

Tabela 8. Charakterystyka demograficzna z uwzględnieniem rodzaju leczenia (grupa A i B).

	Chorzy leczeni zachowawczo (grupa A)	Chorzy leczeni inwazyjnie (grupa B)	P
Wiek (lata \pm SD)	58 \pm 9,2	57 \pm 7	NS
Płeć	n (%)		
Kobiety	43 (24%)	18 (24%)	
Mężczyźni	122 (76%)	49 (76%)	
BMI	27 \pm 3,7	27 \pm 4	NS

Wśród badanych przeważali pacjenci z wykształceniem podstawowym i zawodowym – łącznie tacy pacjenci stanowili 58%, najmniej liczną grupę stanowili pacjenci z wykształceniem wyższym – 13%. Rozkład w obu analizowanych grupach był podobny i nie stwierdzono różnic statystycznych (tabl. 9).

Tabela 9. Wykształcenie chorych w analizowanych grupach A i B.

	Grupa A	Grupa B	P
	n (%)		
Wykształcenie			
Podstawowe	31 (19)	15 (22)	NS
Zawodowe	63 (38)	24 (36)	NS
Średnie	50 (30)	18 (27)	NS
Wyższe	21 (13)	10 (15)	NS

Zatrudnieni stanowili 24% (57 osób), niezatrudnionych było 175 pacjentów (76%). W obu grupach emeryci stanowili 32%, a renciści około 40% – nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy grupami (tabl. 10).

Tabela 10. Zatrudnienie badanych chorych w grupie A i grupie B.

	Grupa A	Grupa B	p
	n (%)		
Pracownik fizyczny	21 (12)	6 (10)	NS
Pracownik umysłowy	15 (9)	7 (8)	NS
Wolny zawód	1 (1)	1 (1)	NS
Działalność gospodarcza	3 (2)	6 (8)	NS
Emerytura	52 (32)	20 (31)	NS
Renta	73 (44)	27 (40)	NS

Wiek, w którym wystąpiły pierwsze objawy choroby wieńcowej w obu grupach średnio wynosił 53 lata (bez różnic statystycznych pomiędzy grupami) (tabela 10). Najczęściej pierwszym objawem była stabilna choroba wieńcowa u 69% osób w grupie A i u 55% w grupie B. Zawał jako pierwsza manifestacja choroby wieńcowej, w wywiadzie wystąpił u 49 pacjentów w grupie leczonej zachowawczo i u 30 chorych leczonych inwazyjnie (stanowiło to 30 i 45%). Przeżyty zawał miało 81 chorych w grupie A (49%) oraz 40 chorych w grupie B (60%). Najczęstsza lokalizacja przeżytych zawałów w grupie A i B to ściana dolna, odpowiednio 38% i 47%, a ściana przednia 10% i 30%. Załamek Q w zapisie elektrokardiogramu u pacjentów z przeżytym zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie stwierdzono u 33 (20%) chorych w grupie A i u 17 (26%) osób w grupie B. W grupie leczonej zachowawczo zabieg angioplastyki w wywiadzie miało 23 chorych (14%), w grupie leczonej inwazyjnie 23 osoby (33%) – różnica istotna statystycznie ($p=0,0008$). Średni czas odstępu od momentu wystąpienia pierwszych dolegliwości wieńcowych do momentu wykonania koronarografii wynosił średnio u chorych w grupie A i B - 41 i 47 miesięcy. Stopień niewydolności wieńcowej – klasę II CCS miało 48% osób w grupie A i 36% w grupie B, klasę III CCS – 39% chorych z grupy leczonej zachowawczo i 49% z grupy leczonej inwazyjnie. Spośród badanych u 25 pacjentów (11%) wyjściowo rozpoznano ostry zespół wieńcowy: w grupie A było to 18 (11%) chorych, w grupie B - 7 osób (10%) (tabl. 11).

Tabela 11. Charakterystyka choroby niedokrwiennej u badanych chorych (grupa A i B).

	Grupa A n (%)	Grupa B n (%)	P
Pierwszy objaw choroby wieńcowej (wywiad):			NS
stabilna dusznica bolesna	114 (69)	35 (55)	
niestabilna dusznica bolesna	2 (1)	0	
zawał mięśnia sercowego	49 (30)	30 (45)	
Przeżyty zawał mięśnia sercowego	81 (49)	40 (60)	NS
Lokalizacja:			NS
Przednio-przegrodowy	15 (17)	3 (8)	
Przedni	9 (10)	12 (30)	
Przednio-boczny	7 (8)	4 (10)	
Boczny	10 (11)	3 (8)	
Tylny	0	0	
Dolny	41 (47)	15 (38)	
Tylno-dolny	4 (5)	3 (8)	
Dolno-boczny	1 (1)	0	
Dolegliwości podczas rozpoczęcia badań:			NS
stabilna dusznica	147 (89)	60 (89)	
ostry zespół wieńcowy	18 (11)	7 (11)	NS
Stopień niewydolności wieńcowej w stabilnej dusznicy bolesnej (CCS):			NS
II	79 (48)	24 (36)	
III	64 (39)	33 (49)	
IV	4 (2)	3 (5)	
Ostry zespół wieńcowy:			NS
- z uniesieniem odcinka ST	15 (9)	4 (5)	
- bez uniesienia odcinka ST:			
- niestabilna dusznica bolesna	3 (2)	3 (5)	NS
Wiek wystąpienia pierwszych dolegliwości wieńcowych (lata \pm SD)	53 \pm 11	52 \pm 9	NS
Wiek w którym wystąpił zawał (lata \pm SD)	54 \pm 10	52 \pm 9	NS
Okres od wystąpienia dolegliwości do momentu pierwszej koronarografii średnia (miesiące \pm SD)	41 \pm 14	47 \pm 17	NS
Wykonana uprzednio angioplastyka wieńcowa u chorych wg wywiadu	23 (14)	22 (33)	0,0008

W obu grupach nadciśnienie tętnicze występowało w zbliżonym odsetku (81 i 84%) chorych. Zaburzenia lipidowe miało 82 i 85% chorych, odpowiednio w grupie zachowawczej i leczonej inwazyjnie. Schorzenia nerek występowały u 9% pacjentów w grupie A i u 12% w grupie B. Schorzenia tętnic obwodowych występowały u 34 chorych (21%) w grupie A i u 11 pacjentów (16%) w grupie B (tabl. 12).

Tabela 12. Choroby współistniejące u badanych w grupie A i B.

	Grupa A n (%)	Grupa B n (%)	P
Nadciśnienie tętnicze	134 (81)	56 (84)	NS
Nadciśnienie tętnicze – stopień ESH/ESC:			NS
1	8 (6)	6 (10)	
2	74 (55)	23 (41)	
3	52 (39)	27 (49)	
Zaburzenia lipidowe	135 (82)	57 (85)	NS
Cukrzyca typu 2	14 (9)	19 (28)	0,0006
Nietolerancja węglowodanów	4 (2)	2 (3)	NS
Schorzenia nerek	15 (9)	8 (12)	NS
Schorzenia tętnic obwodowych	34 (21)	11 (16)	NS
Przebyte incydenty mózgowo-naczyniowe	11 (7)	2 (3)	NS
Choroba obturacyjna płuc	17 (10)	2 (3)	NS
Choroba nowotworowa	2 (1)	0	NS

W obu grupach choroby współistniejące w rodzinie występowały z podobną częstością, w żadnym z analizowanych parametrów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (tabela 13)

Tabela 13. Wywiad rodzinny u chorych w grupie A i B.

	Leczenie		P
	Grupa A n (%)	Grupa B n (%)	
Choroba wieńcowa	70 (42)	29 (43)	NS
Zawał mięśnia sercowego	58 (35)	23 (34)	NS
Nadciśnienie tętnicze	42 (25)	16 (24)	NS
Incydenty mózgowo-naczyniowe	33 (20)	16 (24)	NS
Cukrzyca typu 2	12 (7)	5 (7)	NS
Schorzenia nerek	8 (5)	3 (5)	NS
Schorzenia tętnic obwodowych	7 (4)	3 (4)	NS
Choroba obturacyjna płuc	7 (4)	1 (2)	NS
Choroba nowotworowa	47 (28)	13 (19)	NS

Dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby wieńcowej występował u 193 badanych ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych, w tym u 138 (84%) chorych w grupie leczonej zachowawczo i u 55 (82%) pacjentów w grupie leczonej inwazyjnie (tabela 14).

Tabela nr 14. Wywiad rodzinny w kierunku choroby wieńcowej u chorych w grupie A i B.

	Leczenie		p
	Grupa A n (%)	Grupa B n (%)	
Obciążający wywiad rodzinny:	138 (84)	55 (82)	NS
Ojciec	92 (56)	38 (57)	NS
Matka	90 (55)	37 (55)	NS
Rodzeństwo	68 (41)	23 (34)	NS
Dzieci	9 (5)	7 (10)	NS

W obu grupach odsetek palących chorych wynosił w grupie A 67%, w grupie B 58%. Palący nadal w grupie A to 16% osób, w grupie B - 12% - nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy grupami (tabela 15).

Tabela nr 15. Nałóg palenia papierosów u badanych w grupie A i B.

	Grupa A n (%)	Grupa B n (%)	p
Niepalący	55 (33)	28 (42)	NS
Palący poprzednio	110 (67)	39 (58)	NS
Obecnie palący	26 (16)	8 (12)	NS

5.2. Wyniki badań

W zakresie parametrów układu krwionośnego nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami. W obu grupach wartości hemoglobiny, erytrocytów, białych ciałek oraz trombocytów mieściły się w granicach normy. Wzór odsetkowy białych ciałek krwi w obu grupach był prawidłowy. Nieprawidłowe wartości odczynu Biernackiego występowały u 64 (38%) chorych w grupie A i u 29 (44%) pacjentów w grupie B (p=NS).

Parametry układu krzepnięcia: aktywność protrombinowa, aktywowany czas krzepnięcia oraz stężenie fibrynogenu w oznaczanych grupach odsetkowo był bez istotnych różnic statystycznych.

W badaniach biochemicznych stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy wartościami kinazy kreatyninowej oraz izoenzymu kinazy kreatyninowej ($p=0,002$). W pozostałych parametrach pomiędzy grupami istotnych statystycznie różnic nie stwierdzono.

W zakresie gospodarki lipidowej: podwyższone wartości poziomu cholesterolu stwierdzono w grupie A u 52% chorych, w grupie B u 37% osób, nieprawidłowe wartości trójglicerydów występowały u 29% pacjentów w grupie A i u 33% osób w grupie B. Zaburzenia frakcji HDL cholesterolu występowały odpowiednio u 11 i 16% chorych. Nieprawidłowe wartości frakcji LDL-cholesterolu stwierdzono u 56% chorych w grupie leczonej zachowawczo i u 49% osób w grupie inwazyjnej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

5.3. Analiza wyników wykonanych badań nieinwazyjnych

Zmiany w elektrokardiogramie spoczynkowym stwierdzono u 77 pacjentów (47%) w grupie leczonej zachowawczo i u 38 chorych (57%) w grupie leczonej inwazyjnie. Średnia częstość serca w obu grupach wynosiła około 70/min. Zaburzenia przewodnictwa pod postacią bloku lewej lub prawej odnogi pęczka Hisa występowały w obu grupach z częstością 3%. Migotanie przedsionków występowało u chorych w grupie A u 2%, a w grupie B u 3% chorych. Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych pomiędzy grupami odnośnie obniżenia odcinka ST, odwrócenia załamków T i obecności załamka Q (tabela 16).

Tabela 16. Zmiany w spoczynkowych zapisach elektrokardiogramów u chorych w grupie A i B na początku obserwacji.

Badanie elektrokardiograficzne	Grupa A n (%)	Grupa B n (%)	P
Zmiany w zapisie EKG	77 (47)	38 (57)	NS
LBBB	7 (4)	2 (3)	NS
RBBB	5 (3)	2 (3)	NS
Migotanie przedsionków	3 (2)	2 (3)	NS
Częstość akcji serca średnia (ud/min.±SD)	70±9,6	67±10,3	NS
Zmiany w zapisie EKG			
Uniesienie (przetrwale) odcinka ST	3 (2)	1 (2)	NS
Obniżenie (trwale) odcinka ST	14 (8)	9 (13)	NS
Odwrócenie załamków T	29 (18)	12 (18)	NS
Zalamek Q	34 (21)	18 (27)	NS

W badaniu echokardiograficznym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą A i B. Frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła od 30-78%, średnio w grupie A 58,6±9,1, w grupie B 57,7±9,1 (p=NS). Zaburzenia kurczliwości lewej komory dotyczyły podobnego odsetka pacjentów w obu grupach. Najczęściej zaburzenia kurczliwości lewej komory dotyczyły w grupie A ściany dolnej – u 23% osób, w grupie B ściany przedniej u 18% chorych (tabela 17).

Tabela 17. Wyniki badania echokardiograficznego u badanych chorych (grupa A i B).

	Grupa A n (%)	Grupa B n (%)	P
Zaburzenia kurczliwości lewej komory	82 (49)	37 (55)	NS
Frakcja wyrzutowa lewej komory (\pm SD)	58,6 \pm 9,1	57,7 \pm 9,1	NS
Zaburzenia kurczliwości (N %-względem segmentów)			
Ściana przednia	35 (16)	22 (22)	NS
Hipokineza	27 (13)	16 (16)	
Akineza	8 (4)	5 (5)	
Dyskineza	1 (1)	1 (1)	
Ściana boczna	8 (4)	6 (6)	NS
Hipokineza	8 (4)	6 (6)	
Ściana dolna	49 (23)	18 (18)	NS
Hipokineza	37 (17)	15 (15)	
Akineza	11 (5)	3 (3)	
Dyskineza	1 (1)	0	
Ściana tylna	5 (2)	1 (1)	NS
Hipokineza	4 (2)	0	
Akineza	1 (1)	1 (1)	
Przegroda międzykomorowa	6 (3)	2 (2)	NS
Hipokineza	3 (2)	1 (1)	
Akineza	3 (2)	1 (1)	
Dysfunkcja zastawek	11 (6)	7 (11)	NS

W wyjściowym teście wysiłkowym, wykonanym przed rozpoczęciem obserwacji lub w trakcie pierwszej hospitalizacji w obu grupach wykazano niedokrwienie w zapisie elektrokardiogramu w grupie A u 40% chorych, a w grupie B u 56% ($p=NS$). W odprowadzeniach V1-V4 istotnie częściej występowały zmiany niedokrwienne w grupie leczonej inwazyjnie ($p=0,02$). Objawy kliniczne w czasie testu wysiłkowego częściej występowały w grupie leczonej zachowawczo (grupa A) - u 88% chorych, w grupie B u 75% ($p=NS$). Czas trwania próby wysiłkowej w obu grupach wynosił około 10 minut i nie różnił się istotnie statystycznie. Także maksymalne obciążenie w obu grupach nie różniło się od siebie w sposób istotny (tabela 18).

Tabela 18. Analiza wyników testu wysiłkowego u chorych: grupa A i B.

	Grupa A n (%)	Grupa B n (%)	P
Objawy niedokrwienia w zapisie ekg	66 (40)	36 (56)	NS
Lokalizacja zmian w zapisie ekg – odprowadzenia (N°):			
II, III, aVF	21 (13)	14 (21)	NS
II, III, aVF, V5-V6	30 (18)	16 (24)	NS
V1-V4	4 (2)	6 (9)	0,020
Objawy kliniczne: dolegliwości dławicowe	146 (88)	53 (75)	NS
Czas trwania próby - średnia±SD [min.]	9,9±3,1	10,6±3	NS
Maksymalne ciśnienie tętnicze (średnia±SD) [mmHg]	155,5±21	151,5± 17	NS
Maksymalna częstość serca średnia±SD [ud/min.]	120,8±15	124,9± 15,9	NS
Maksymalne obciążenie średnia±SD [METS]	6,9±2,4	7,3± 2,5	NS
Obciążenie powyżej 70%	88 (53)	41 (61)	NS

Wyniki echokardiograficznego testu dobutaminowego – uwzględniając wskaźniki kliniczne, echokardiograficzne oraz elektrokardiograficzne nie różniły się pomiędzy grupami (tabela 19).

Tabela 19. Wyniki echokardiograficznego testu dobutaminowego u badanych chorych.

Echokardiograficzny test dobutaminowy	Grupa A	Grupa B
Klinicznie dodatni	10	6
Echokardiograficznie dodatni	9	4
Lokalizacja zmian w zapisie EKG		
II,III,aVF	1	1
II,III,aVF,V5-V6	1	2
V1-V4	1	1

W badaniu scyntygraficznym nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach pomiędzy grupami A i B (tabela 20).

Tabela 20. Wyniki perfuzyjnej scyntygrafii mięśnia sercowego u badanych chorych w grupie A i B.

	Grupa A	Grupa B	p
Ilość wykonanych badań	19	7	-
Badanie dodatnie	13	6	NS
Badanie ujemne	6	1	NS
Badanie dodatnie indukowane wysiłkiem	13	6	NS

Monitorowanie 24-godzinne ekg metodą Holtera zostało wykonane u 69 badanych w grupie A i u 27 pacjentów w grupie B. Objawy cichego niedokrwienia wystąpiły u 6 i 4% odpowiednio w grupie A i B. Zaburzenia przewodnictwa (blok przedsionkowo-komorowy I stopnia) u 18% w grupie leczonej zachowawczo i u 4% w grupie leczonej inwazyjnie. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami (tabela 21).

Tabela 21. Wyniki badania holterowskiego u badanych chorych z uwzględnieniem grup.

	Grupa A n (%)	Grupa B n (%)	p
Ilość wykonanych badań	69 (41)	27 (41)	-
Zaburzenia rytmu	26 (38)	12 (32)	NS
Zaburzenia przewodnictwa	12 (18)	1 (4)	NS
Objawy cichego niedokrwienia	4 (6)	1 (4)	NS
Klasyfikacja komorowych zaburzeń rytmu (wg Lown):			
klasa I	26 (37)	11 (40)	NS
II	27 (39)	9 (33)	
III	11 (16)	15 (19)	
IVA	4 (7)	2 (8)	
IVB	1 (1)	0	
V	0	0	

5.4. Wyniki koronarografii

U 232 badanych pacjentów w badaniu koronarograficznym stwierdzono 432 zwężenia tętnic wieńcowych, w tym 307 zmian granicznych i 125 zmian krytycznych (zwężenie od 71% do 100%). Spośród 194 zwężeń w gałęzi międzykomorowej przedniej, 30 zwężeń było krytycznych, a 164 były zmianami granicznymi. W gałęzi okalającej było zlokalizowanych 99 zwężeń, w tym 62 zwężenia były graniczne, a 37 to były zmiany krytyczne. W prawej tętnicy wieńcowej stwierdzono 139 zwężeń, w tym 81 to były zmiany graniczne, a 58 było zmianami krytycznymi (tabela 22).

Tabela 22. Zwężenia w tętnicach wieńcowych u 232 badanych chorych.

Lokalizacja zwężeń tętnic wieńcowych	liczba zwężeń	Zwężenia	
		graniczne	krytyczne
LAD	194	164	30
Cx	99	62	37
RCA	139	81	58
Razem	432	307	125

W badanej grupie 232 chorych stwierdzono 307 zmian granicznych. Analizie poddano 239 zmian granicznych u chorych leczonych zachowawczo i 68 zmian granicznych u pacjentów leczonych inwazyjnie. Spośród 307 zmian granicznych, 118 zmian wstępowało jako pojedyncze zmiany graniczne lub współlistniejące ze zmianami granicznymi w 2 lub 3 tętnicach wieńcowych. 46 pacjentów miało zmiany graniczne i krytyczne w 3 tętnicach wieńcowych, 107 pacjentów miało zmiany graniczne i krytyczne w 2 tętnicach. Do leczenia inwazyjnego zmian granicznych zakwalifikowano 67 pacjentów, a analizie poddano 68 zmian granicznych (1 pacjent miał wykonaną angioplastykę dwóch zmian granicznych: w gałęzi międzykomorowej przedniej i prawej tętnicy wieńcowej). Najczęściej zmiany graniczne zakwalifikowane do leczenia inwazyjnego były zlokalizowane w gałęzi międzykomorowej przedniej, następnie w prawej tętnicy wieńcowej (tabela 23).

Tabela 23. Lokalizacja i rodzaj leczenia zmian granicznych.

Lokalizacja zmian granicznych	liczba zwężeń	Leczenie	
		zachowawcze n	inwazyjne n
LAD	164	126	38
Cx	62	49	13
RCA	81	64	17
Łącznie	307	239	68

Szczegółowej analizie poddano chorych w podgrupie A₁ i B₁, u których stwierdzono tylko zmiany graniczne w jednym lub więcej naczyniach (tabela 24).

Tabela 24. Sposób leczenia chorych ze zmianami granicznymi w jednej lub więcej tętnicach wieńcowych (podgrupa A₁ i B₁).

Zmiany tylko graniczne, zlokalizowane w jednej lub wielu tętnicach wieńcowych	n	Podgrupa A ₁ leczenie zachowawcze	Podgrupa B ₁ leczenie inwazyjne
LAD	50	32	18
Cx	9	7	2
RCA	20	17	3
LAD+RCA	23	12	11
LAD+Cx	7	5	2
Cx+RCA	3	1	2
LAD+Cx+RCA	6	2	4
Łącznie	118	76	42

W przypadku obecności zmian granicznych tylko w gałęzi międzykomorowej przedniej (w obu grupach łącznie stanowiło to 50 zmian) w podgrupie leczonej zachowawczo (podgrupa A₁) stwierdzono u 19 pacjentów zmianę typu A, u 13 osób zmianę typu B₁, w podgrupie leczonej inwazyjnie (podgrupa B₁) typ A zmiany granicznej występował u 7 chorych, typ B₁ u 11 osób. Lokalizacja zwężeń u chorych w obu grupach była zbliżona: głównie dotyczyła

segmentu 7, następnie 6 i w dalszej kolejności segmentu 8. Odległość od ostium w podgrupie A₁ średnio wynosiła 27 mm, w podgrupie B₁ 25,6 mm. Zakres odstępów początku zmiany od ostium w podgrupie A₁ wynosił od 2 do 58 mm, w podgrupie B₁ od 12 do 47 mm (poziom istotności <0,7). Długość zwężenia w obu grupach była zbliżona i wahała się w granicach 11 mm (odchylenie standardowe wynosiło 2,9 mm). Istotnie różny był stopień zwężenia w obu grupach: w podgrupie A₁ wynosił średnio 51% (QCA 46,8%) z odchyleniem standardowym w granicach 8%, w podgrupie B₁ procent zwężenia wynosił 66% (QCA 60,5%) z odchyleniem standardowym w granicach 5% (p<0,0001). Naczynie było zmienione przed analizowaną zmianą w grupie leczonej zachowawczo u 19% oraz u 33% osób w grupie leczonej inwazyjnie. Dystalnie do zwężenia zmiany miażdżycowe występowały odpowiednio u 37 i 39% (tabela 25).

Tabela 25. Zmiany graniczne zlokalizowane tylko w gałęzi międzykomorowej przedniej (LAD) z uwzględnieniem podgrup A₁ i B₁.

	Podgrupa A ₁ n (%)	Podgrupa B ₁ n (%)	P
Typ zmiany:			
A	19 (59)	7 (39)	NS
B1	13 (41)	11 (61)	
B2	0	0	
C	0	0	
Lokalizacja (segment):			
6	7 (22)	3 (17)	NS
7	20 (62)	13 (72)	
8	5 (16)	2 (11)	
Zmieniona tętnica (LAD) przed zmianą graniczną	6 (19)	6 (33)	NS
Zmieniona tętnica (LAD) za zmianą graniczną	12 (37)	7 (39)	NS
Średnica naczynia (średnia±SD) [mm]	3,16±0,2	3,14±0,3	NS
% zwężenia (średnia±SD)	51±8,4	66,4±3,9	<0,0001
% zwężenia QCA (średnia±SD)	46,8±7,7	60,5±5,8	<0,0001
Długość zwężenia (średnia±SD) [mm]	10,3±2,9	11,2±2,1	NS
Odległość zmiany granicznej od ostium [mm]:			
średnia±SD	27±13,2	25,6±10,8	NS
Zakres	2-58	12-47	

W przypadku obecności zmian granicznych tylko w gałęzi okalającej (w obu grupach łącznie stanowiło to 9 zmian) w grupie leczonej zachowawczo stwierdzono u 2 pacjentów zmianę

typu A, u 5 zmianę typu B₁. Wśród chorych leczonych inwazyjnie stwierdzono 2 zmiany typu B₁. Lokalizacja zmian w obu grupach: w podgrupie A₁ dotyczyła segmentu 11 – u 5 chorych, segmentu 12 – u 2 badanych, w podgrupie B₁ zmiany były zlokalizowane tylko w segmencie 12. Odległość od ostium do zmiany granicznej w grupie leczonej zachowawczo średnio wynosiła 15 mm, w grupie leczonej inwazyjnie 51 mm, zakres odstępów początku zmiany od ostium odpowiednio wynosił od 1 do 34 mm, oraz od 28 do 75 mm ($p < 0,03$). Długość zwężenia w podgrupie A₁ wynosiła średnio 11 mm, w podgrupie B₁ - 14,5 mm. Stopień zwężenia w podgrupie A₁ wynosił średnio 57% (QCA 52%) z odchyleniem standardowym 8%, w podgrupie B₁ procent zwężenia wynosił 67,5% (QCA 63,5%) z odchyleniem standardowym 3,5% ($p = NS$). Naczynie było zmienione przed analizowaną zmianą w każdej z podgrup u 1 chorego. Dystalnie do zwężenia zmiany miażdżycowe występowały w podgrupie A₁ u 4 chorych, w podgrupie B₁ u 1 pacjenta (tabela 26).

Tabela 26. Zmiany graniczne zlokalizowane tylko w gałęzi okalającej (Cx) z uwzględnieniem podgrup A₁ i B₁.

	Podgrupa A ₁ n (%)	Podgrupa B ₁ n (%)	p
Typ zmiany:			
A	2 (28)	0	NS
B ₁	5 (72)	2 (100)	
B ₂	0	0	
C	0	0	
Lokalizacja (segment):			
11	5 (72)	0	NS
12	2 (28)	2 (100)	
Zmieniona tętnica (Cx) przed zmianą graniczną	1 (20)	1 (50)	NS
Zmieniona tętnica (Cx) za zmianą graniczną	4 (80)	1 (50)	NS
Średnica naczynia (średnia±SD) [mm]	3,0±0,2	2,8±0,3	NS
% zwężenia (średnia±SD)	57,1±8,0	67,5±3,5	NS
% zwężenia QCA (średnia±SD)	52,3±10,3	63,5±4,9	NS
Długość zwężenia (średnia±SD) [mm]	11,3±3,5	14,5±6,4	NS
Odległość zmiany granicznej od ostium [mm]:			
średnia±SD	15,1±12,7	51,5±33,2	0,03
Zakres	1-34	28-75	

W przypadku obecności zwężeń granicznych tylko w prawej tętnicy wieńcowej (w obu podgrupach łącznie stanowiło to 20 zmian) w grupie leczonej zachowawczo stwierdzono u 8 pacjentów zmianę typu A, u 8 zmianę typu B1 i u 1 osoby zmianę typu B2. W podgrupie leczonej inwazyjnie zmianę typu B1 miało 3 pacjentów. Lokalizacja zmian granicznych w obu grupach była zbliżona: głównie dotyczyła segmentu 2. Odległość od ostium w podgrupie A₁ średnio wynosiła 47 mm, w podgrupie B₁ 23,3 mm. Zakres odstępów początku zmiany od ostium w podgrupie A₁ wynosił od 20 do 84 mm, w podgrupie B₁ od 19 do 29 mm ($p < 0,08$). Długość zwężenia w obu grupach była zbliżona i wynosiła około 15 mm. Istotnie różny był stopień zwężenia w obu grupach: w grupie leczonej zachowawczo wynosił średnio 53,7% (QCA 50%) z odchyleniem standardowym w granicach 9%, w grupie leczonej inwazyjnie procent zwężenia wynosił 69% (QCA 65%) z odchyleniem standardowym 1% ($p < 0,008$). Tętnica wieńcowa była zmieniona przed analizowaną zmianą w podgrupie A₁ u 33%, w podgrupie B₁ u 35% badanych. Dystalnie do zwężenia zmiany miażdżycowe występowały odpowiednio u 59 i 67% chorych (tabela 27).

Tabela 27. Zmiany graniczne zlokalizowane tylko w prawej tętnicy wieńcowej (RCA) z uwzględnieniem podgrup A₁ i B₁.

	Podgrupa A ₁ n (%)	Podgrupa B ₁ n (%)	P
Typ zmiany:			NS
A	8 (47)	0	
B1	8 (47)	3 (100)	
B2	1 (6)	0	
C	0	0	
Lokalizacja (segment):			NS
1	0	1 (33)	
2	13 (76)	2 (67)	
3	4 (24)	0	
4	0	0	
Zmieniona tętnica (RCA) przed zmianą graniczną	6 (35)	1 (33)	NS
Zmieniona tętnica (RCA) za zmianą graniczną	10 (59)	2 (67)	NS
Średnica naczynia (średnia±SD) [mm]	3,1±0,3	3,8±0,3	0,01
% zwężenia (średnia±SD)	53,7±9,4	70±2,1	<0,008
% zwężenia QCA (średnia±SD)	50±8,7	65±1,2	<0,009
Długość zwężenia (średnia±SD) [mm]	14,4±6,7	16,6±2,5	NS
Odległość zmiany granicznej od ostium [mm]			
średnia ±SD	47±21,7	23,3±5,1	NS
Zakres	20-84	19-29	

Spośród zmian granicznych w gałęzi międzykomorowej przedniej oraz współistniejących zmian w innych tętnicach wieńcowych w grupie leczonej zachowawczo u 63 pacjentów stwierdzono zmianę typu A, u 61 osób zmianę typu B1, u 2 osób zmianę C. W grupie B zmiana graniczna typu A występowała u 16 chorych, zmiana typu B1 u 20 a zmiana typu C u 2 osób. Lokalizacja zmian w obu grupach była zbliżona: głównie dotyczyła segmentu 7, następnie 6 i w dalszej kolejności segmentu 8. Odległość zwężenia granicznego od ostium w grupie A średnio wynosiła 26 (SD±12) mm, w grupie B średnio 24,8 (SD±11,2) mm (p=NS). Długość zwężenia w obu grupach była zbliżona i wynosiła średnio 11 mm (odchylenie standardowe wynosiło 5,3 i 3,3, mm w grupach). Istotnie różny był stopień zwężenia w obu grupach: w grupie A wynosił średnio 51% (QCA 47%) z odchyleniem standardowym w granicach 8%, w grupie B procent zwężenia wynosił średnio 67% (QCA 62%) z odchyleniem standardowym w granicach 4% (p<0,00001). Gałąź międzykomorowa przednia była zmieniona przed analizowaną zmianą w grupie A u 33% a u 26% w grupie A i B. Dystalnie do zwężenia zmiany miażdżycowe w tętnicy wieńcowej występowały odpowiednio u 58 i 55% chorych. Zmiany w innych tętnicach wieńcowych były następujące: w grupie A zmiany graniczne występowały u 45% chorych, zmiany krytyczne u 55%, w grupie B zmiany graniczne u 33%, krytyczne u 67% chorych (tabela 28).

Tabela 28. Zmiany graniczne w gałęzi międzykomorowej przedniej (LAD) u badanych chorych przy współistniejących zmianach granicznych i krytycznych w innych tętnicach wieńcowych.

	Grupa A n (%)	Grupa B n (%)	P
Typ zmiany:			
A	63 (50)	16 (43)	NS
B1	61 (48)	20 (53)	
B2	2 (2)	2 (4)	
C	0	0	
Lokalizacja (segment):			
6	26 (21)	11 (29)	NS
7	86 (68)	23 (61)	
8	11 (9)	2 (5)	
9	2 (2)	2 (5)	
Zmieniona tętnica (LAD) przed zmianą graniczną	41 (33)	10 (26)	NS
Zmienione tętnica (LAD) za zmianą graniczną	73 (58)	21 (55)	NS

	Grupa A n (%)	Grupa B n (%)	p
Zmiany w innych tętnicach wieńcowych - graniczne	125 (76) 57 (45)	24 (63) 8 (33)	NS NS
Średnica LAD (\pm SD) [mm]	3,1 \pm 0,2	3,1 \pm 0,3	NS
% zwężenia w LAD (\pm SD)	51,5 \pm 8,6	67 \pm 3,7	0,00001
% zwężenia w LAD - QCA (\pm SD)	47,8 \pm 8,1	62 \pm 6,7	0,00001
Długość zwężenia w LAD (\pm SD) [mm]	11,5 \pm 5,3	11,7 \pm 3,3	NS
Odległość zmiany granicznej od ostium LAD: średnia \pm SD [mm] zakres [mm]	26 \pm 12 1-65	24,8 \pm 11,2 12-60	NS

W przypadku obecności zmian granicznych w gałęzi okalającej oraz współlistniejących zmian w innych naczyniach wieńcowych w grupie leczonej zachowawczo stwierdzono u 20 pacjentów zmianę typu A, u 26 zmianę typu B1, u 3 zmianę B2. W grupie B zmiana A występowała u 5 chorych, zmiana B1 u 8 chorych. Lokalizacja zmian u chorych w grupie A i B głównie obejmowała segment 11 w grupie A (65% osób), a w grupie B segment 12 (54% chorych). Odległość od ostium w grupie A średnio wynosiła 31 mm, w grupie B 28 mm, zakres odstępu początku zmiany od ostium w grupie A wynosił od 0 do 80 mm, w grupie B od 10 do 76 mm ($p=NS$). Długość zwężenia w obu grupach była zbliżona: wynosiła 11,5 ($SD\pm 4,6$) mm w grupie A, w grupie B 13,8 ($SD\pm 6,3$) mm. Istotnie różny był stopień zwężenia w obrębie zmiany granicznej w obu grupach: w grupie A wynosił średnio 54% (QCA 50%) z odchyleniem standardowym w granicach $\pm 9,3$, w grupie B procent zwężenia wynosił 68% (QCA 66%) z odchyleniem standardowym w granicach $\pm 2,9\%$ ($p<0,00001$). Gałąź okalająca była zmieniona przed analizowaną zmianą w grupie A u 27 oraz u 46% chorych w grupie leczonej inwazyjnie. Dystalnie do zwężenia granicznego zmiany miażdżycowe występowały odpowiednio w grupach A i B u 47 i 47%. Zmiany w innych naczyniach: w grupie A zmiany graniczne występowały u 49%, krytyczne u 51%, w grupie B zmiany graniczne u 57%, krytyczne u 43% chorych (tabela 29).

Tabela 29. Zmiany graniczne w gałęzi okalającej (Cx) u badanych chorych przy współistniejących zmianach granicznych i krytycznych w innych tętnicach wieńcowych.

	Grupa A n (%)	Grupa B n (%)	P
Typ zmiany:			
A	20 (41)	5 (39)	NS
B1	26 (53)	8 (61)	
B2	3 (6)	0	
C	0	0	
Lokalizacja (segment):			
11	32 (65)	6 (46)	NS
12	17 (35)	7 (54)	
Zmieniona tętnica (Cx) przed zmianą graniczną	13 (27)	6 (46)	NS
Zmieniona tętnica (Cx) za zmianą graniczną	23 (47)	6 (47)	NS
Zmiany w innych tętnicach wieńcowych	65 (90)	19 (90)	NS
- graniczne	32 (49)	11 (57)	NS
Średnica Cx (średnia±SD) [mm]	2,9±0,3	2,8±0,2	NS
% zwężenia w Cx (średnia±SD)	54,1±9,3	68,6±2,9	0,0001
% zwężenia w Cx QCA (średnia±SD)	50,2±9,3	66,5±3	0,0001
Długość zwężenia w Cx (średnia±SD) [mm]	11,5±4,6	13,8±6,3	NS
Odległość zmiany granicznej od ostium Cx			
średnia±SD [mm]	30,8±19,7	27,9±22	NS
zakres [mm]	0-80	10-76	

W przypadku obecności zmian granicznych w prawej tętnicy wieńcowej oraz współistniejących zmian w innych naczyniach wieńcowych w grupie leczonej zachowawczo stwierdzono u 33 pacjentów zmianę typu A, u 29 osób zmianę typu B1, u 2 chorych zmianę B2. W grupie leczonej inwazyjnie zmiany typu A występowały u 3 chorych, typu B1 u 13 osób, a typu B2 u 1 chorego. Lokalizacja zmian w obu grupach była zbliżona: głównie dotyczyła segmentu 2, w następnej kolejności 3 i 1. Odległość od ostium w grupie A średnio wynosiła 42 mm (SD±25,7), w grupie B - 37 mm (SD±25). Długość zwężenia w obu grupach była zbliżona i wynosiła w grupie A - 14,5 mm (odchylenie standardowe wynosiło ±8,6 mm), w grupie B wynosiła 16 mm (odchylenie standardowe ±4,4 mm). Istotnie różny

był stopień zwężenia w obu grupach: w grupie A wynosił średnio 54% (QCA 50,5%) z odchyleniem standardowym 9%, w grupie B procent zwężenia wynosił 68,4% (QCA 64,3%) z odchyleniem standardowym 4% ($p < 0,00001$). Naczynie było zmienione przed analizowaną zmianą w grupie A u 33 oraz u 35% chorych w grupie leczonej inwazyjnie. Dystalnie do zwężenia zmiany miażdżycowe występowały odpowiednio u 59 i 71% chorych. Zmiany w innych naczyniach: w grupie A zmiany graniczne występowały u 59%, krytyczne u 41%, w grupie B zmiany graniczne u 82%, a zmiany krytyczne u 18% chorych (tabela 30).

Tabela 30. Zmiany graniczne w prawej tętnicy wieńcowej (RCA) u badanych chorych współistniejące ze zmianami granicznymi i krytycznymi w innych tętnicach wieńcowych.

	Grupa A n (%)	Grupa B n (%)	P
Typ zmiany:			
A	33 (52)	3 (18)	NS
B1	29 (45)	13 (76)	
B2	2 (3)	1 (6)	
C	0	0	
Lokalizacja (segment):			
1	13 (20)	5 (29)	NS
2	37 (58)	8 (47)	
3	11 (17)	4 (24)	
4	3 (5)	0	
Zmieniona tętnica (RCA) przed zmianą graniczną	21 (33)	6 (35)	NS
Zmieniona tętnica (RCA) za zmianą graniczną	38 (59)	12 (71)	NS
Zmiany w innych tętnicach wieńcowych	66 (79)	17 (80)	NS
- graniczne	39 (59)	14 (82)	NS
Średnica RCA (średnia±SD) [mm]	3,1±0,3	3,3±0,28	NS
% zwężenia w RCA (średnia±SD)	54,2±9,3	68,4±2,3	0,00001
% zwężenia w RCA - QCA (średnia±SD)	50,5±9	64,3±6,8	0,00001
Długość zwężenia w RCA (średnia±SD) [mm]	14,5±8,6	16±4,4	NS
Odległość zmiany granicznej od ostium RCA			
średnia ±SD [mm]	42,3±25,7	37,1±25	NS
zakres [mm]	4-99	10-85	

5.5. Stosowane leczenie farmakologiczne

U badanych chorych stosowano leczenie farmakologiczne: beta-blokery u 104 chorych (63%) w grupie leczonych zachowawczo i u 45 pacjentów (67%) pacjentów w grupie leczonej inwazyjnie. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) otrzymywało 107 chorych (65%) w grupie leczonej zachowawczo i 46 pacjentów w grupie leczonej inwazyjnie. Częstość stosowania leków w obu grupach także z grupy nitratów, blokerów kanału wapniowego, statyn, diuretyków oraz polopiryny przedstawia tabela nr 31. Istotna statystycznie różnica w częstości stosowania dotyczyła tiklopidyny lub kłopidogrelu, które częściej otrzymywali chorzy w grupie leczonej inwazyjnie (tabela 31).

Tabela 31. Leczenie farmakologiczne w grupie A i B - rozpoczęcie obserwacji.

Grupy leków	Leczenie		P
	Zachowawcze n (%)	Inwazyjne n (%)	
B-blokery	104 (63)	45 (67)	NS
Inhibitory ACE	107 (65)	46 (69)	NS
Nitraty	136 (82)	55 (82)	NS
Blokery kanału wapniowego	90 (55)	34 (51)	NS
Kwas acetylosalicylowy	139 (84)	61 (91)	NS
Ticlopidyna/kłopidogrelu	41 (24)	47 (70)	0,0001
Statyny	123 (75)	53 (79)	NS
Leki anty-arytmiczne	14 (8)	8 (11)	NS
Doustne leki p/cukrzycowe	11 (7)	9 (13)	NS
Insulina	5 (3)	7 (10)	0,001
Diuretyki	44 (26)	11 (17)	NS
ATRB	1 (1)	0	NS
Pochodne warfaryny	7 (4)	0	NS

W grupie leczonej wyłącznie farmakologicznie w okresie 12-miesięcznej obserwacji istotnie zwiększono częstość stosowania u chorych inhibitorów konwertazy angiotensyny: odpowiednio u 65% chorych w początkowym okresie obserwacji, w 12 miesiącu u 78% chorych ($p=0,03$) oraz statyn: u 75% wyjściowo i u 98% pacjentów w momencie zakończenia obserwacji ($p=0,01$). Istotnie zmniejszono częstość stosowania diuretyków w trakcie obserwacji: 27% wyjściowo i 21% po 12 miesiącach leczenia ($p=0,0006$). Nitraty były stosowane u chorych w wysokim odsetku - u około 80% osób. Pozostałe leki stosowane były z podobną częstością w całym okresie obserwacji (tabela 32).

Tabela 32. Leczenie farmakologiczne w grupie leczonej zachowawczo w okresie 12-miesięcznej obserwacji.

Grupy leków	Ilość pacjentów n (%)			P
	Początek obserwacji	6 miesiąc obserwacji	12 miesiąc obserwacji	
B-blokery	104 (63)	103 (62)	119 (72)	NS
Inhibitory ACE	107 (65)	100 (61)	129 (78)	0,03
Nitraty	136 (82)	137 (83)	140 (84)	NS
Blokery kanału wapniowego	90 (55)	90 (55)	97 (58)	NS
Aspiryna	139 (84)	130 (79)	145 (88)	NS
Ticlopidyna/klopidogrel	41 (25)	8 (5)	4 (2)	0,0001
Statyny	123 (75)	145 (88)	161 (98)	0,01
Leki anty-arytmiczne	14 (8)	9 (5)	14 (8)	NS
Doustne leki p/cukrzycowe	11 (7)	6 (4)	9 (5)	NS
Insulina	5 (3)	3 (2)	3 (2)	NS
Diuretyki	44 (27)	17 (10)	34 (21)	0,0006
ATRB	1 (1)	1 (1)	1 (1)	NS
Pochodne synkumaru	7 (4)	3 (2)	6 (4)	NS

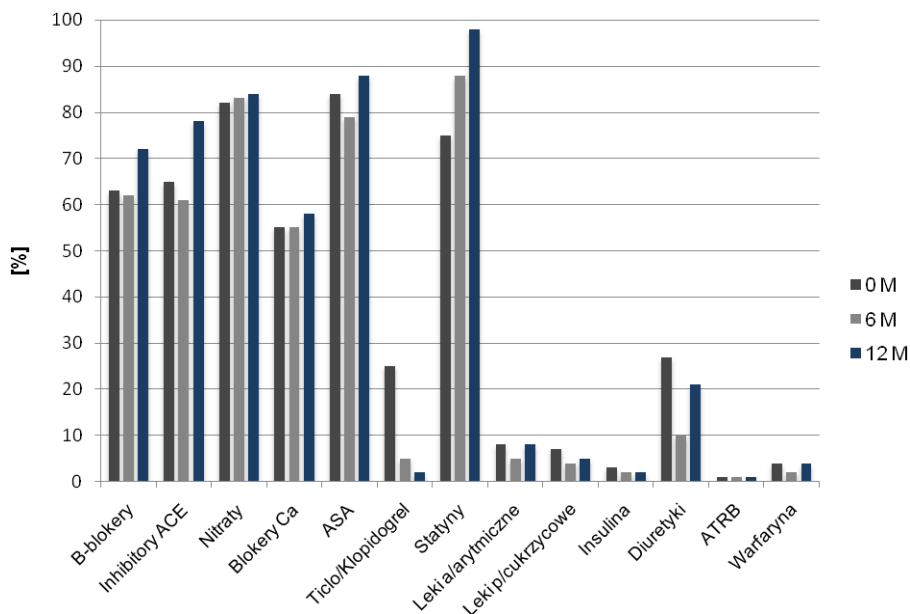
W grupie leczonej inwazyjnie, w okresie obserwacji istotnie zwiększono częstość stosowania leków z grupy beta-blokerów: wyjściowo stosowano je u 67% chorych, w 12 miesiącu obserwacji u 88% pacjentów ($p=0,04$), oraz istotnie zwiększono częstość stosowania statyn

od 79% chorych wyjściowo do 94% pacjentów w 12 miesiącu obserwacji ($p=0,03$). W przypadku pochodnych tienopirydyny (tiklopidyny lub kłopidogrelu) różnica była spowodowana standardowym ich stosowaniem po zabiegu angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu. Leki te były odstawiane w 2 lub 3 miesiącu po zabiegu angioplastyki. Nitraty były stosowane u 80% chorych (tabela 33).

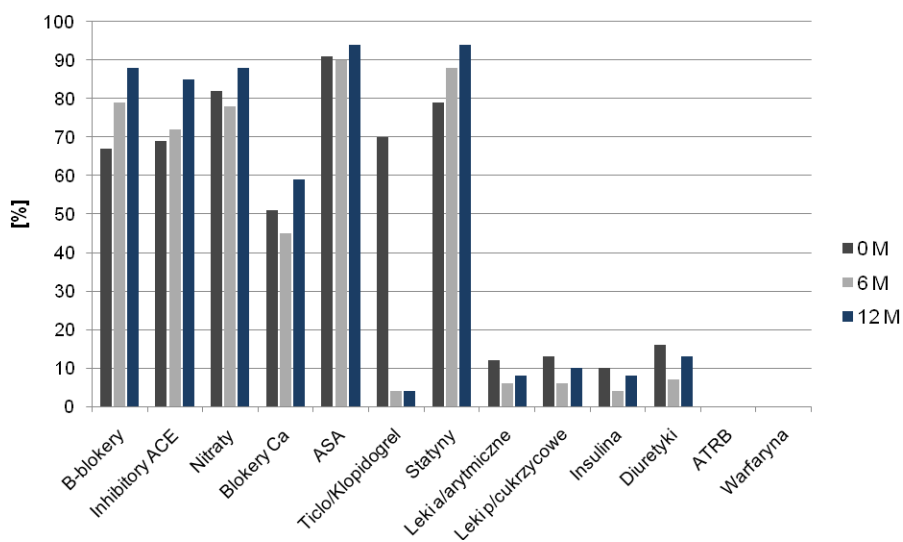
Tabela nr 33. Leczenie farmakologiczne w grupie leczonej inwazyjnie w okresie 12-miesięcznej obserwacji.

Grupy leków	Ilość pacjentów n (%)			p
	Początek obserwacji	6 miesiąc obserwacji	12 miesiąc obserwacji	
B-blokery	45 (67)	53 (79)	59 (88)	0,04
Inhibitory ACE	46 (69)	48 (72)	57 (85)	NS
Nitraty	55 (82)	52 (78)	59 (88)	NS
Blokery kanału wapniowego	34 (51)	30 (45)	40 (59)	NS
Aspiryna	61 (91)	60 (90)	62 (94)	NS
Ticlopidyna/kłopidogrel	47 (70)	3 (4)	3 (4)	0,0001
Statyny	53 (79)	59 (88)	62 (94)	0,03
Leki anty-arytmiczne	8 (12)	4 (6)	5 (8)	NS
Doustne leki p/cukrzycowe	9 (13)	4 (6)	7 (10)	NS
Insulina	7 (10)	3 (4)	5 (8)	NS
Diuretyki	11 (16)	5 (7)	9 (13)	0,04
ATRB	0	0	0	-
Pochodne synkumaru	0	0	0	-

Stosowanie poszczególnych grup leków w obu badanych grupach zostało przedstawione na rycinach 8 i 9.



Ryc. 8. Częstość stosowania poszczególnych grup lekowych w grupie A leczonej zachowawczo w momencie rozpoczęcia analizy (0M), w 6 miesiącu obserwacji (6M) i w 12 miesiącu obserwacji (12M).



Ryc. 9. Częstość stosowania poszczególnych grup lekowych w grupie B leczonej inwazyjnie w momencie rozpoczęcia analizy (0M), w 6 miesiącu obserwacji (6M) i w 12 miesiącu obserwacji (12M).

5.6. Leczenie inwazyjne

W grupie osób leczonych inwazyjnie (grupa B), u 67 pacjentów ze zmianami granicznym w tętnicach wieńcowych, wykonano 68 angioplastyk naczyń wieńcowych. W gałęzi międzykomorowej przedniej angioplastykę wykonano u 38 chorych: u 12 (30%) pacjentów była to angioplastyki balonowa, u 10 (27%) osób z implantacją stentu metodą bezpośredniego stentowania, a u 16 (43%) chorych wykonano zabieg angioplastyki balonowej z elektywną implantacją stentu z powodu nieoptymalnego wyniku angioplastyki balonowej.

W gałęzi okalającej zabieg angioplastyki wykonano u 13 chorych: u 8 (62%) pacjentów wykonano angioplastykę balonową, u 3 (23%) osób bezpośrednią implantację stentu, a elektywną implantację stentu u 2 (15%) pacjentów. W prawej tętnicy wieńcowej angioplastykę balonową wykonano u 10 (57%) pacjentów, bezpośrednią implantację stentu wykonano u 2 (13%) pacjentów, elektywna implantacja stentu została zastosowana u 5 (30%) pacjentów (tabela 34).

Tabela 34. Leczenie inwazyjne (PCI) a lokalizacja zmian granicznych w tętnicach wieńcowych.

	LAD n (%)	Cx n (%)	RCA n (%)
Angioplastyka balonowa	12 (30)	8 (62)	10 (57)
Bezpośrednia implantacja stentu	10 (27)	3 (23)	2 (13)
Elektywna implantacja stentu	16 (43)	2 (15)	5 (30)
Suma	38	13	17

5.7. Zdarzenia niepożądane

W podgrupie chorych tylko z jedną zmianą graniczną w tętnicach wieńcowych leczonych zachowawczo (podgrupa A₁), 4 pacjentów wymagało hospitalizacji, w tym u 1 chorego wyjściowo zmiana graniczna była zlokalizowana w gałęzi międzykomorowej przedniej, u 1 w gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej, u 2 pacjentów zmiana graniczna była w prawej tętnicy wieńcowej.

W podgrupie chorych tylko z jedną zmianą graniczną w tętnicach wieńcowych leczonych inwazyjnie (podgrupa B₁), hospitalizacji wymagało 6 chorych ze zmianą graniczną w gałęzi międzykomorowej przedniej. U wszystkich stwierdzono w kontrolnym badaniu koronarograficznym restenozę w miejscu angioplastyki wykonanej na początku obserwacji.

Tabela 35. Łączna ilość zdarzeń niepożądanych w grupie chorych ze zmianami tylko granicznymi.

	Zastosowanie leczenie		p
	Podgrupa A ₁ n (%)	Podgrupa B ₁ n (%)	
Nasilenie dolegliwości dławicowych	8 (11)	14 (33)	0,003
Hospitalizacja	7 (9)	15 (36)	0,003
Niestabilna dusznica bolesna	0	0	NS
Zawał mięśnia sercowego	0	0	NS
Angioplastyka wieńcowa	0	6 (15)	0,003
Restenoza		6 (15)	-

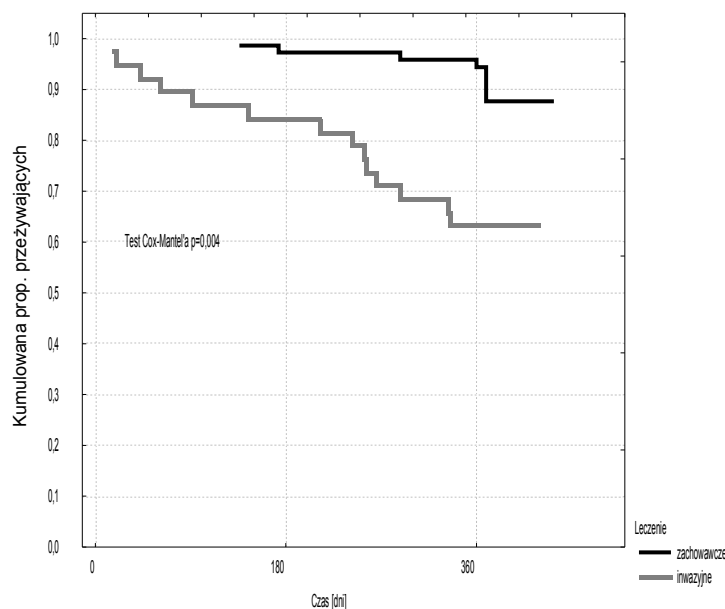
Tabela 36. Ilość zdarzeń niepożądanych w podgrupie chorych z 1 zmianą graniczną w tętnicy wieńcowej z uwzględnieniem jej lokalizacji.

	Tętnica wieńcowa					
	LAD		Cx		RCA	
	Podgrupa		Podgrupa		Podgrupa	
	A ₁	B ₁	A ₁	B ₁	A ₁	B ₁
	N=32	N=18	N=7	N=2	N=17	N=3
Hospitalizacja	1	6	1	0	2	0
Restenoza	0	3	0	0	0	0
PCI	0	3 (re)	0	0	0	0

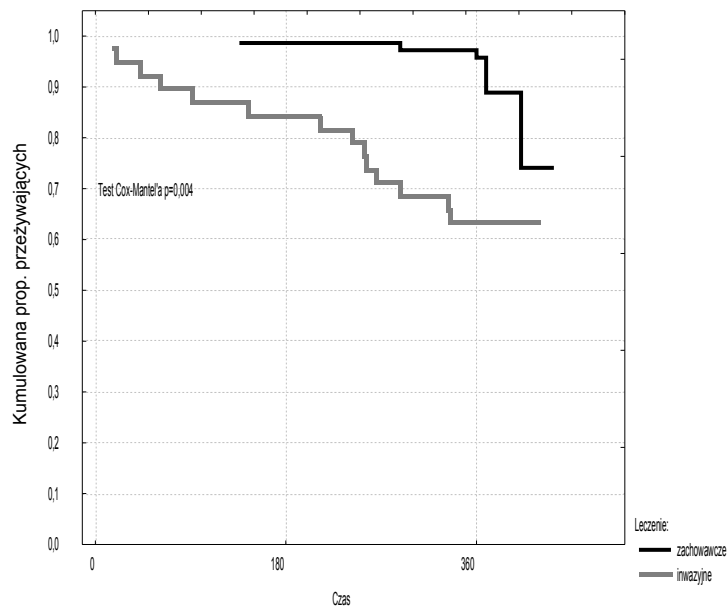
Tabela 37. Ilość zdarzeń niepożądanych w podgrupie chorych z więcej niż 1 zmianą graniczną z uwzględnieniem zwężonych tętnic wieńcowych

	LAD+RCA		LAD+Cx		Cx+RCA		LAD+Cx+RCA	
	Podgrupa		Podgrupa		Podgrupa		Podgrupa	
	A ₁	B ₁	A ₁	B ₁	A ₁	B ₁	A ₁	B ₁
	N=12	N=11	N=5	N=2	N=1	N=2	N=2	N=4
Hospitalizacja	0	6	2	1	0	0	0	2
Restenoza	0	3	0	0	0	0	0	0
PCI	0	3 (re)	0	0	0	0	0	0

Na rycinie 10, 11, 12 i 13 przedstawiono skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia u chorych tylko ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych nasilenia dolegliwości dławicowych, konieczności hospitalizacji oraz wykonania angioplastyki w okresie 12-miesięcznej obserwacji. Pacjenci ze zmianą w jednej i więcej tętnicach wieńcowych. Wszystkie porównania były istotne statystycznie ($p < 0,004$).

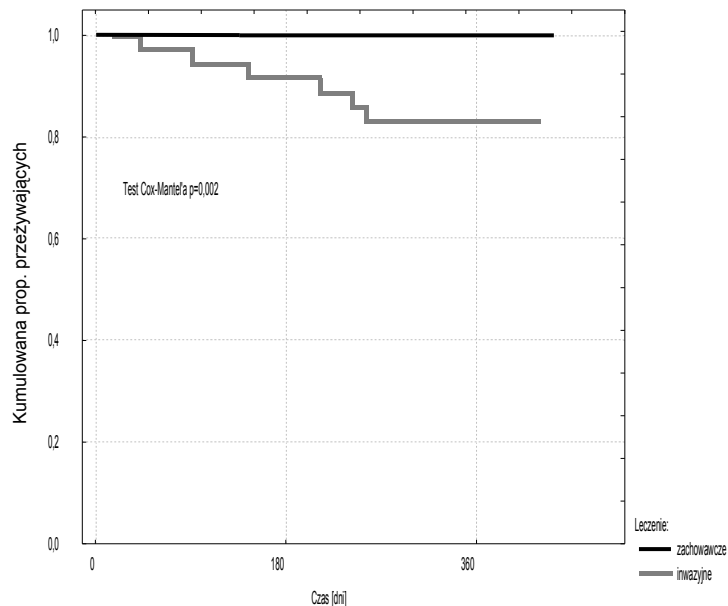


Ryc. 10. Prawdopodobieństwo nasilenia dolegliwości dławicowych w okresie rocznej obserwacji u chorych z wyłącznie zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych (podgrupa A₁ i B₁). Różnica statystycznie istotna $p=0,004$ w teście Cox-Mantela.

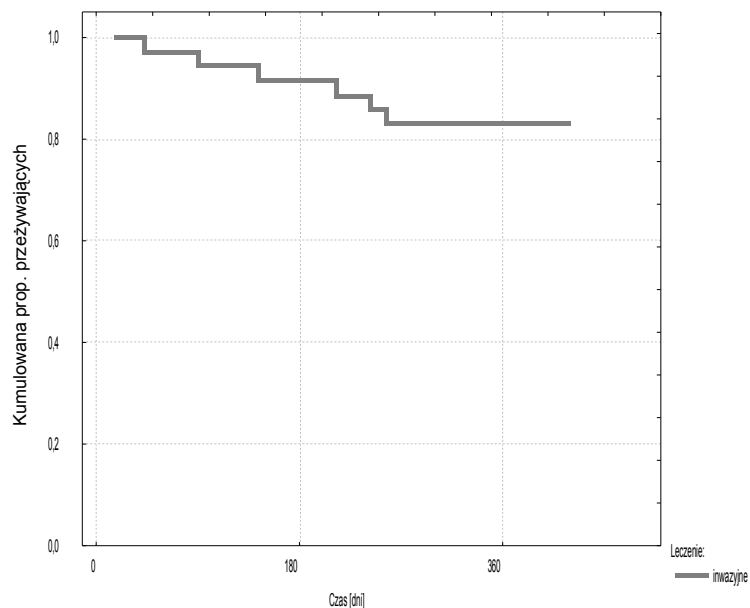


Ryc. 11. Prawdopodobieństwo hospitalizacji w okresie rocznej obserwacji u chorych z wyłącznie zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych (podgrupa A₁ i B₁). Różnica statystycznie istotna $p=0,004$ w teście Cox-Mantela.

Ryc. 12. Prawdopodobieństwo angioplastyki wieńcowej w okresie rocznej obserwacji u chorych z



wyłącznie zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych (podgrupa A₁ i B₁). Różnica statystycznie istotna $p=0,002$ w teście Cox-Mantela.



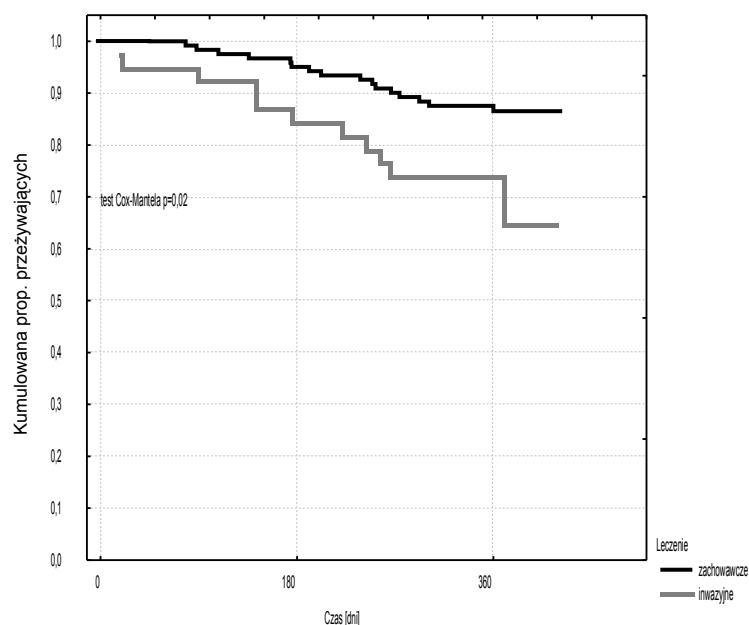
Ryc. 13. Prawdopodobieństwo restenozy w okresie rocznej obserwacji u chorych z wyłącznie zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych (podgrupa B₁).

U chorych ze zmianą graniczną w gałęzi międzykomorowej przedniej oraz z obecnością zmian granicznych, a także krytycznych w innych tętnicach wieńcowych, w grupie leczonej zachowawczo nasilenie dolegliwości dławicowych wystąpiło u 16 chorych (13%). Ponownie hospitalizowanych było 16 chorych (13%). Ostry zespół wieńcowy w tej grupie pod postacią niestabilnej dusznicy bolesnej wystąpił u jednego pacjenta – pacjent był leczony zachowawczo. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami A i B. Angioplastyka wieńcowa została wykonana u 4 (3%) pacjentów z grupy leczonej zachowawczo i zabieg obejmował zmiany graniczne w gałęzi międzykomorowej przedniej, pierwotnie zakwalifikowane do leczenia zachowawczego. W grupie leczonej inwazyjnie zabiegi angioplastyki w okresie 12-miesięcznej obserwacji wykonano u 6 chorych, co stanowiło 16% chorych - różnica pomiędzy grupami statystycznie istotna na poziomie $p=0,004$, a w teście Cox-Mantela $p=0,001$. Zabiegi zostały wykonane z powodu restenozy zlokalizowanej w miejscu uprzedniej angioplastyki wieńcowej (tabela 38).

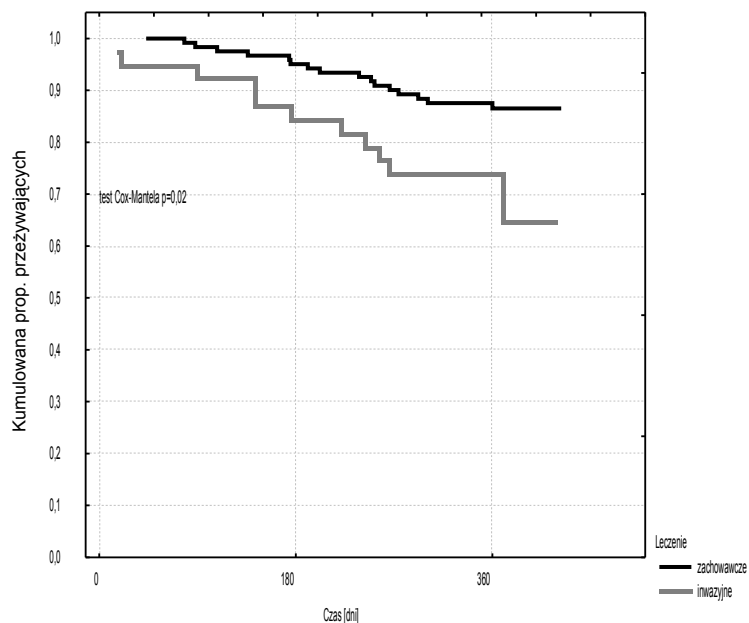
Tabela 38. Zdarzenia niepożądane w grupie chorych ze zmianą graniczną w gałęzi międzykomorowej przedniej oraz zmianami granicznymi i krytycznymi w innych tętnicach wieńcowych (grupa A i B).

	Zastosowanie leczenia		p
	zachowawcze n (%)	inwazyjne n (%)	
Nasilenie dolegliwości dławicowych	16 (13)	11 (29)	0,010
Ponowna hospitalizacja	16 (13)	11 (29)	0,010
Niestabilna dusznica bolesna	1 (0,6)	0	NS
Zawał mięśnia sercowego	0 0	0 0	NS
Angioplastyka wieńcowa	4 (3)	6 (16)	0,004
Restenoza		6 (16)	-

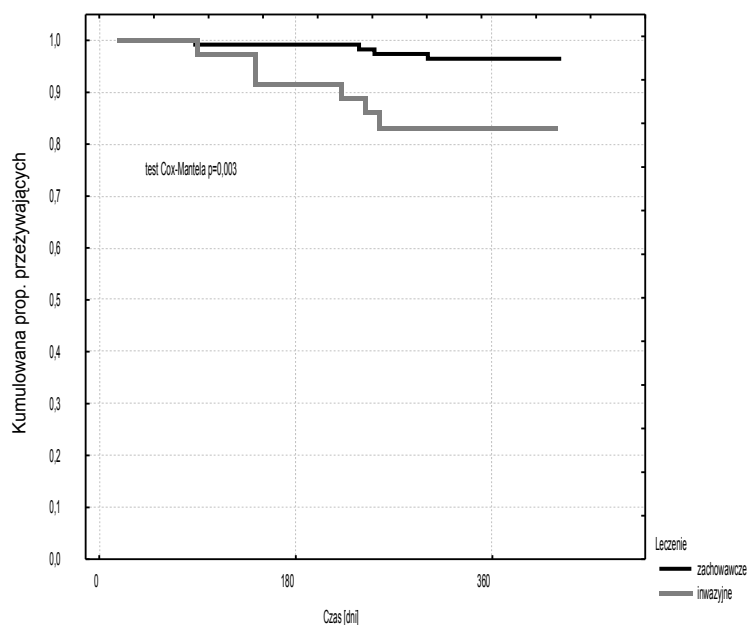
Na rycinie 14, 15, 16 i 17 przedstawiono skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nasilenia dolegliwości dławicowych, konieczności hospitalizacji oraz wykonania angioplastyki w okresie 12-miesięcznej obserwacji u chorych z granicznymi zmianami w tętnicy międzykomorowej przedniej oraz współistniejącymi zmianami w innych tętnicach wieńcowych. Wszystkie porównania były istotne statystycznie.



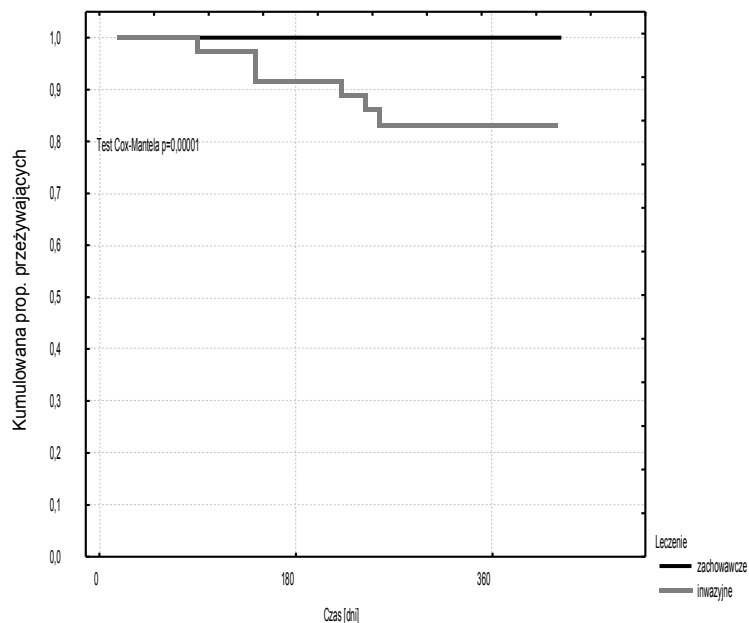
Ryc. 14. Prawdopodobieństwo nasilenia dolegliwości dławicowych w okresie rocznej obserwacji u chorych z graniczną zmianą w LAD oraz zmianami w innych tętnicach wieńcowych (grupa A i B). Różnica statystycznie istotna $p=0,02$ w teście Cox-Mantela.



Ryc. 15. Prawdopodobieństwo konieczności hospitalizacji w okresie rocznej obserwacji u chorych z graniczną zmianą w LAD i zmianami w innych tętnicach wieńcowych (grupa A i B). Różnica statystycznie istotna $p=0,02$ w teście Cox-Mantela.



Ryc. 16. Prawdopodobieństwo wykonania zabiegu angioplastyki wieńcowej w okresie rocznej obserwacji u chorych z graniczną zmianą w LAD oraz zmianami w innych tętnicach wieńcowych (grupa A i B). Różnica statystycznie istotna $p=0,003$ w teście Cox-Mantela.



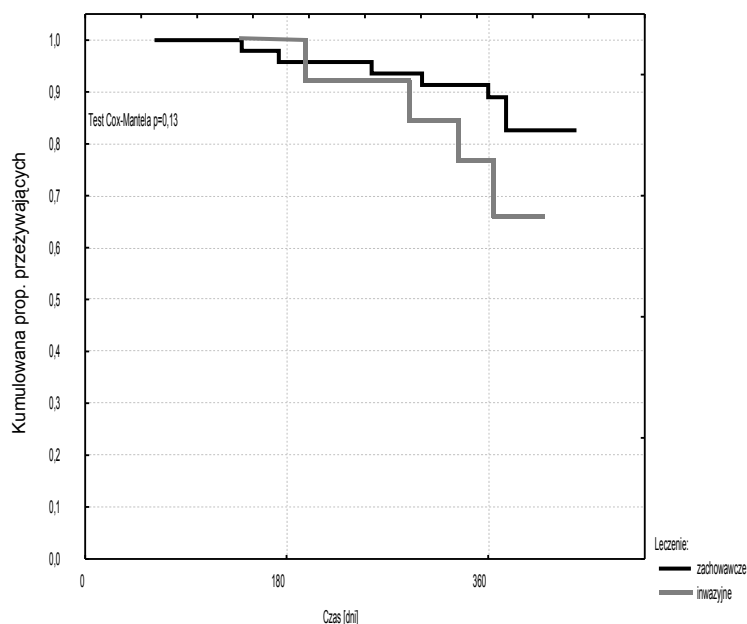
Ryc. 17. Prawdopodobieństwo przebiegu wolnego od restenozy w okresie rocznej obserwacji u chorych z graniczną zmianą w LAD oraz zmianami w innych tętnicach wieńcowych (grupa A i B). Różnica statystycznie istotna $p=0,00001$ w teście Cox-Mantela.

U chorych ze zmianą graniczną w gałęzi okalającej oraz obecnością zmian, także krytycznych w innych tętnicach wieńcowych, w grupie leczonej zachowawczo nasilenie dolegliwości dławicowych oraz konieczność hospitalizacji wystąpiło u 6 osób (12%). W grupie leczonej inwazyjnie nasilenie dolegliwości wystąpiło u 4 chorych, hospitalizowanych było 3 (23%) pacjentów. Ostry zespół wieńcowy w grupie chorych z granicznymi zmianami w gałęzi okalającej nie wystąpił. Również chorzy w okresie 12 miesięcy nie wymagali angioplastyki wieńcowej naczynia wyjściowo zmienionego granicznie. U żadnego chorego, w grupie leczonej inwazyjnie nie wystąpiło zjawisko restenozy (tabela 39).

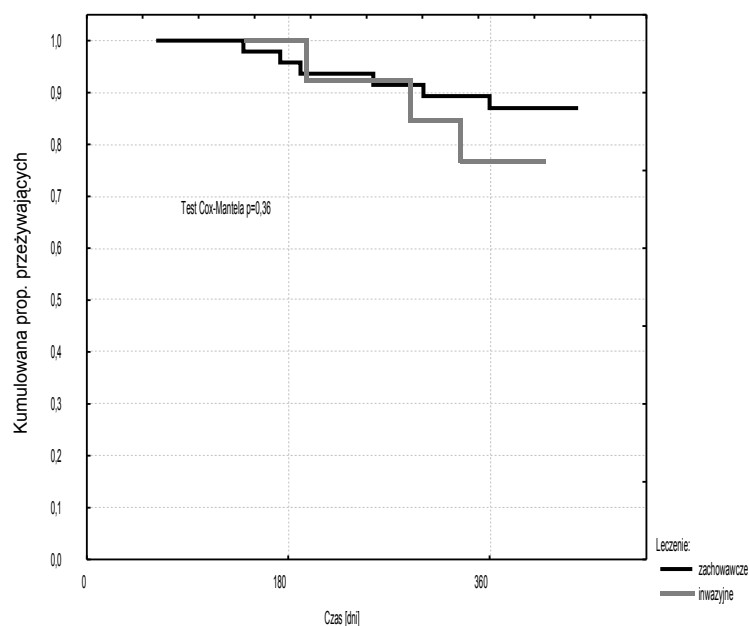
Tabela 39. Zdarzenia niepożądane w grupie chorych ze zmianą graniczną w gałęzi okalającej oraz zmianami granicznymi i krytycznymi w innych tętnicach wieńcowych w grupie A i B.

	Zastosowanie leczenia		p
	zachowawcze n (%)	Inwazyjne n (%)	
Nasilenie dolegliwości dławicowych	6 (12)	4 (30)	NS
Ponowna hospitalizacja	6 (12)	3 (23)	NS
Niestabilna dusznica bolesna	0	0	NS
Zawał mięśnia sercowego	0 (0)	0	NS
Angioplastyka wieńcowa	0	0	NS
Restenoza		0	-

Na rycinie 18 i 19 przedstawiono skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nasilenia dolegliwości dławicowych oraz konieczności hospitalizacji w okresie 12-miesięcznej obserwacji u chorych z granicznymi zmianami w gałęzi okalającej oraz współistniejącymi zmianami w innych tętnicach wieńcowych. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami.



Ryc. 18. Prawdopodobieństwo nasilenia dolegliwości dławicowych w okresie rocznej obserwacji u chorych z graniczną zmianą w Cx oraz zmianami w innych tętnicach wieńcowych (grupa A i B). Różnica statystycznie nieistotna $p=0,13$ w teście Cox-Mantela.



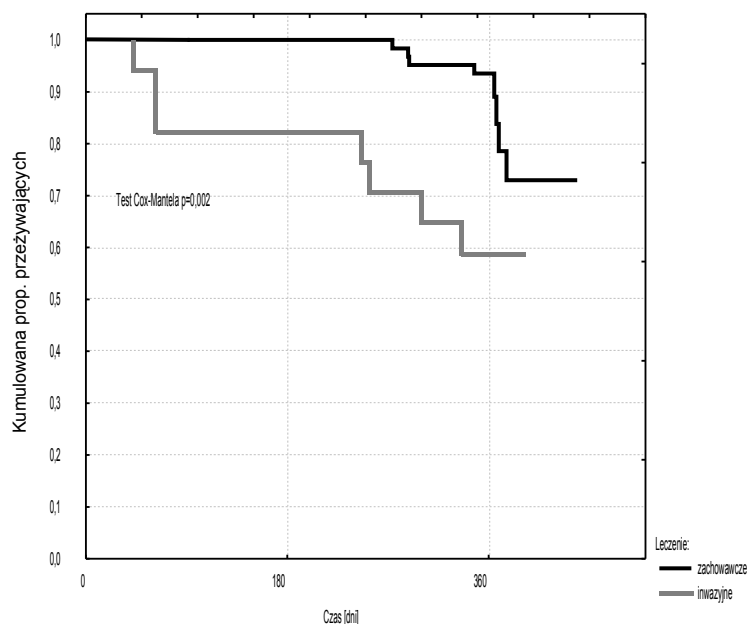
Ryc. 19. Prawdopodobieństwo hospitalizacji w okresie rocznej obserwacji u chorych z graniczną zmianą w Cx oraz zmianami w innych tętnicach wieńcowych (grupa A i B). Różnica statystycznie nieistotna - $p=0,36$ w teście Cox-Mantela.

W grupie chorych ze zmianą graniczną w prawej tętnicy wieńcowej oraz obecnością zmian, także krytycznych w innych naczyniach wieńcowych, w grupie leczonej zachowawczo nasilenie dolegliwości dławicowych wystąpiło u 9 chorych (14%) $p=0,01$. Ponownie hospitalizowanych było 7 chorych (11%) $p=0,003$. Ostry zespół wieńcowy w grupie chorych z granicznymi zmianami w prawej tętnicy wieńcowej nie wystąpił. Angioplastyka wieńcowa w okresie obserwacji została wykonana w naczyniu wyjściowo zmienionym granicznie u 3 chorych w każdej z grup (co stanowiło odpowiednio 5 i 18%) – $p<0,01$ w teście Cox-Mantela. Restenozę miało 3 chorych z grupy B (tabela 40).

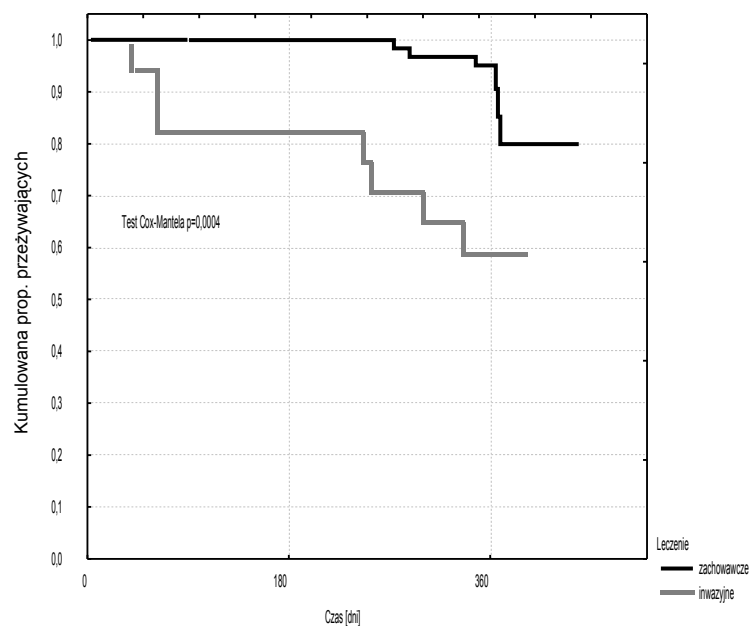
Tabela 40. Zdarzenia niepożądane w grupie chorych ze zmianą graniczną w prawej tętnicy wieńcowej oraz zmianami granicznymi i krytycznymi w innych tętnicach wieńcowych w grupie A i B.

	Zastosowanie leczenia		p
	zachowawcze n (%)	inwazyjne n (%)	
Nasilenie dolegliwości dławicowych	9 (14)	7 (41)	0,010
Ponowna hospitalizacja	7 (11)	7 (41)	0,003
Niestabilna dusznica bolesna	0	0	-
Zawał mięśnia sercowego	0	0	-
Angioplastyka wieńcowa	3 (5)	3 (18)	0,070
Restenoza		3 (18)	-

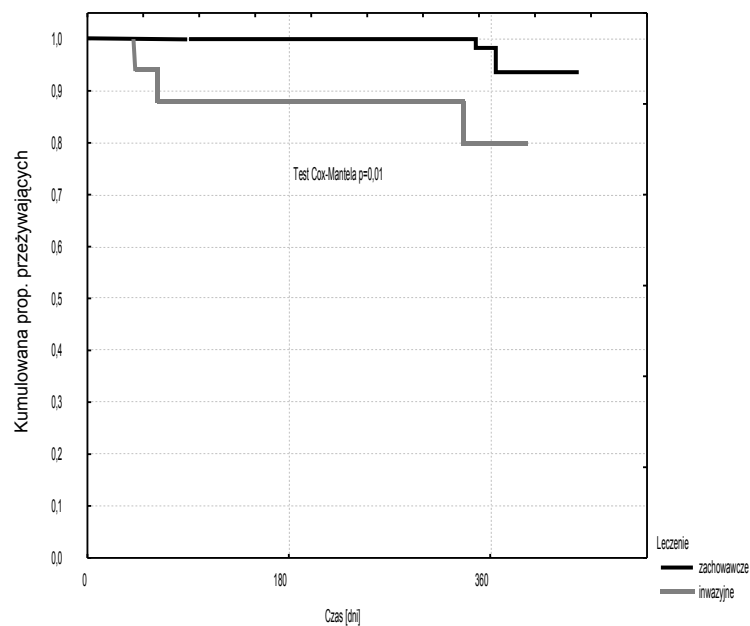
Na rycinie 20, 21, 22 i 23 przedstawiono skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nasilenia dolegliwości dławicowych, konieczności hospitalizacji, angioplastyki wieńcowej oraz restenozy w okresie 12-miesięcznej obserwacji u chorych z granicznymi zmianami w prawej tętnicy wieńcowej oraz współistniejącymi zmianami w innych tętnicach wieńcowych. Wszystkie porównania były istotne statystycznie ($p < 0,01$).



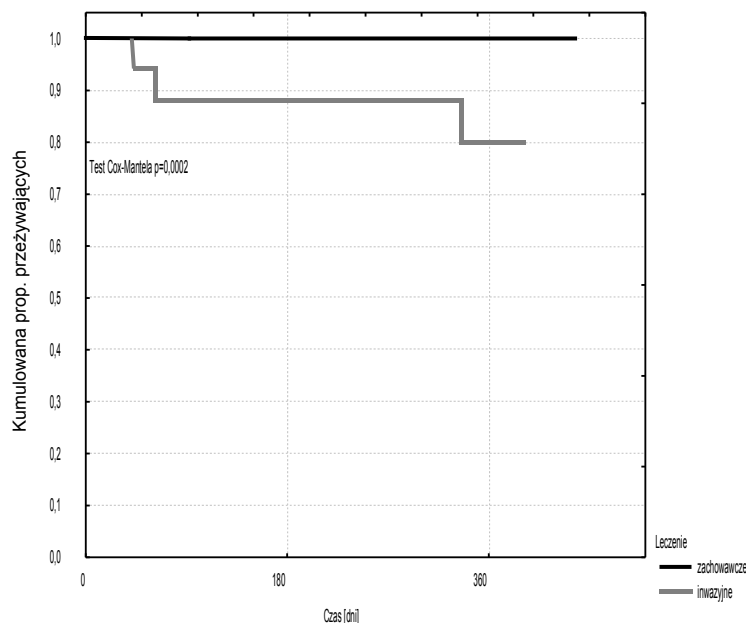
Ryc. 20. Prawdopodobieństwo przebiegu wolnego od nasilenia dolegliwości dławicowych w okresie rocznej obserwacji u chorych z graniczną zmianą w RCA oraz zmianami w innych tętnicach wieńcowych (grupa A i B). Różnica statystycznie istotna: $p=0,002$ w teście Cox-Mantela.



Ryc. 21. Prawdopodobieństwo konieczności hospitalizacji w okresie rocznej obserwacji u chorych z graniczną zmianą w RCA oraz zmianami w innych tętnicach wieńcowych (grupa A i B). Różnica statystycznie istotna: $p=0,0004$ w teście Cox-Mantela.



Ryc. 22. Prawdopodobieństwo wykonania zabiegu angioplastyki wieńcowej w okresie rocznej obserwacji u chorych z graniczną zmianą w RCA oraz zmianami w innych tętnicach wieńcowych (grupa A i B). Różnica statystycznie istotna: $p=0,01$ w teście Cox-Mantela.



Ryc. 23. Prawdopodobieństwo restenozy w okresie rocznej obserwacji u chorych z graniczną zmianą w RCA oraz zmianami w innych tętnicach wieńcowych (grupa A i B). Różnica statystycznie istotna: $p=0,0002$ w teście Cox-Mantela.

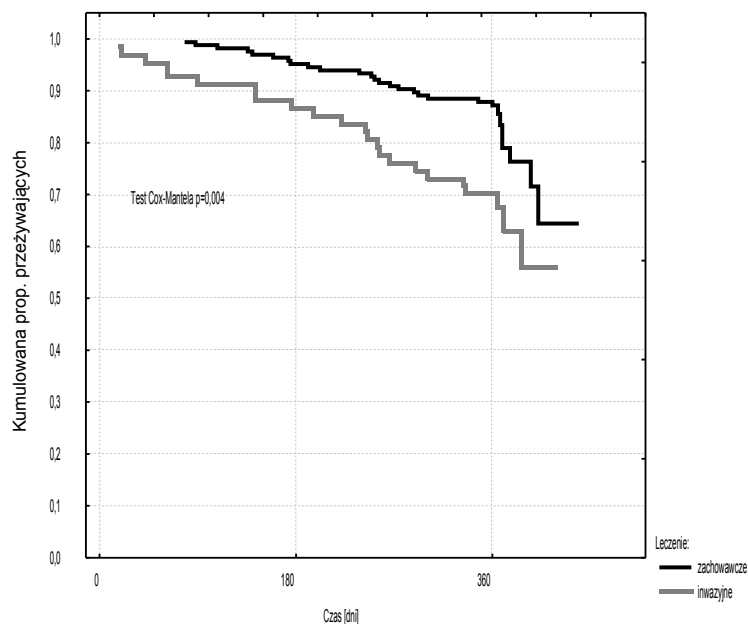
U badanych chorych, w grupie leczonej zachowawczo nasilenie dolegliwości dławicowych wystąpiło u 31 chorych, co stanowiło 19%, oraz u 22 (34%) chorych w grupie leczonej inwazyjnie ($p<0,005$). Ponowna hospitalizacja (wszystkie były związane z nasileniem dolegliwości dławicowych) dotyczyła w grupie leczonej nieinwazyjnie 29 chorych (18%), w grupie leczonej inwazyjnie 21 chorych – 31% ($p<0,01$). Ostry zespół wieńcowy w grupie osób leczonych zachowawczo wystąpił u 2 (1,2%) chorych: u 1 pacjenta wystąpiła niestabilna dusznica bolesna. Chory był leczony zachowawczo w szpitalu rejonowym. U 1 chorego wystąpił zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. Okluzja wystąpiła w prawej tętnicy wieńcowej, która wyjściowo była zwężona około 20% (przed 3 miesiącami). Prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego w całej grupie wynosiło 0,8%. Angioplastyka wieńcowa w okresie 12-miesięcznej obserwacji została wykonana u 7 chorych z grupy leczonej zachowawczo (4% chorych) i u 9 pacjentów z grupy B (12% pacjentów) – ($p<0,01$).

Restenoza miała miejsce u 9 chorych co stanowiło 13% chorych. W szczegółowej analizie stwierdzono, że w przebiegu LAD restenoza dotyczyła głównie 7 segmentu, najczęściej była to zmiana A, długość zwężenia wynosiła od 7 do 19 mm, średnica naczynia wahała się od 2,7 do 3,5 mm, odległość od ostium wynosiła od 14 do 47 mm. W 1 przypadku występowały

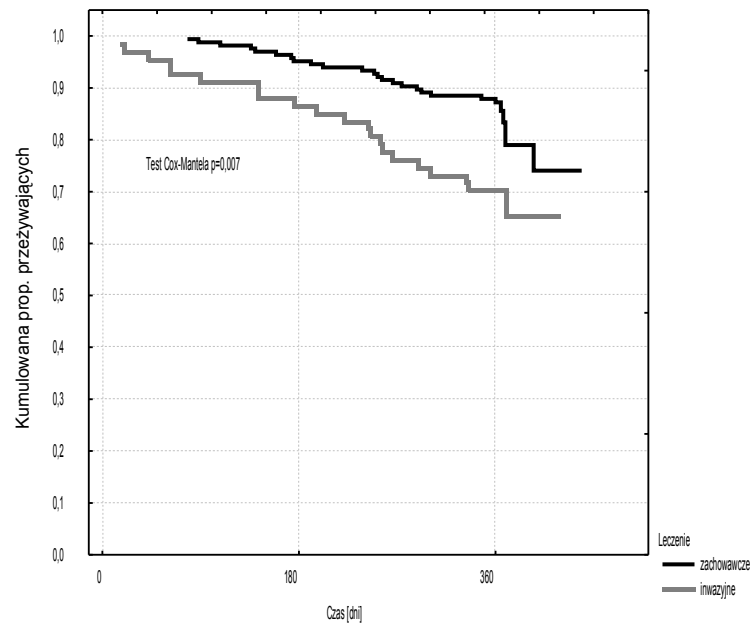
niekrytyczne zmiany miażdżycowe przed ocenianą zmianą, a u 3 chorych dystalnie do zmiany restenotycznej. Restenozy w RCA dotyczyły głównie 2 segmentu, najczęściej był to typ zmiany B1, długość zwężenia wynosiła od 9 do 20 mm, średnica naczynia wahała się od 2,4 do 3,8 mm, odległość od ostium wynosiła od 15 do 79 mm. W 2 przypadkach występowały niekrytyczne zmiany miażdżycowe przed ocenianą zmianą graniczną, a u 1 chorego dystalnie do zmiany restenotycznej (tabela 41).

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane w grupie A i B.

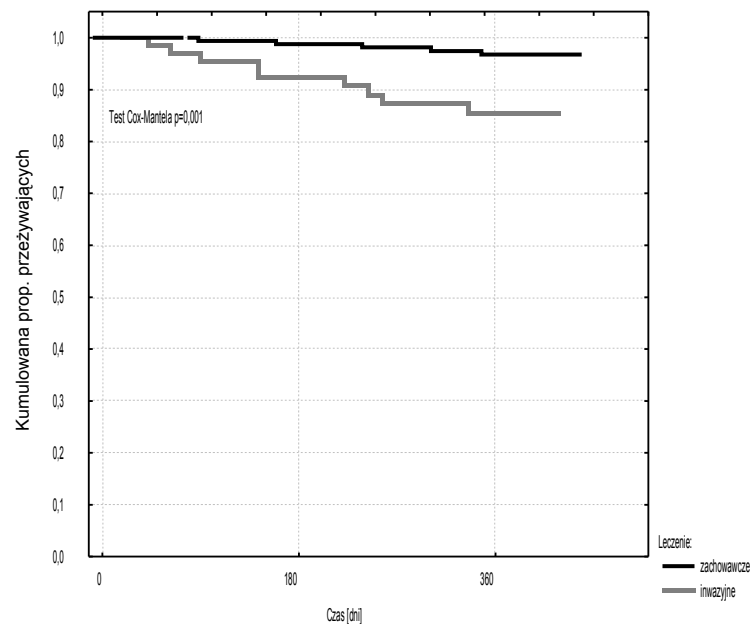
	Zastosowanie leczenia		p
	zachowawcze grupa A n (%)	inwazyjne grupa B n (%)	
Nasilenie dolegliwości dławicowych	31 (19)	22 (34)	0,005
Ponowna hospitalizacja	29 (18)	21 (31)	0,010
Niestabilna dusznica bolesna	1 (1)	0	-
Zawał mięśnia sercowego	1 (1)	0	-
Angioplastyka wieńcowa	7 (4)	9 (13)	0,010
Restenoza		9 (13)	-



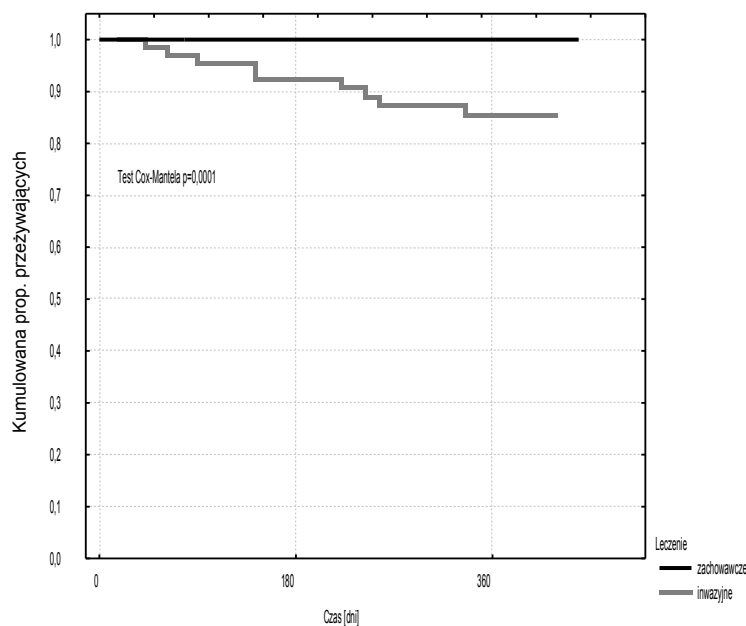
Ryc. 24. Prawdopodobieństwa nasilenia dolegliwości dławicowych w okresie rocznej obserwacji u chorych w grupie A i B. Różnica statystycznie istotna - $p=0,004$ w teście Cox-Mantela.



Ryc. 25. Prawdopodobieństwa konieczności hospitalizacji w okresie rocznej obserwacji u chorych w grupie A i B. Różnica statystycznie istotna w teście Cox-Mantela $p=0,007$.



Ryc. 26. Prawdopodobieństwo konieczności wykonania angioplastyki wieńcowej w okresie rocznej obserwacji u chorych w grupie A i B. Różnica statystycznie istotna w teście Cox-Mantela $p=0,001$.



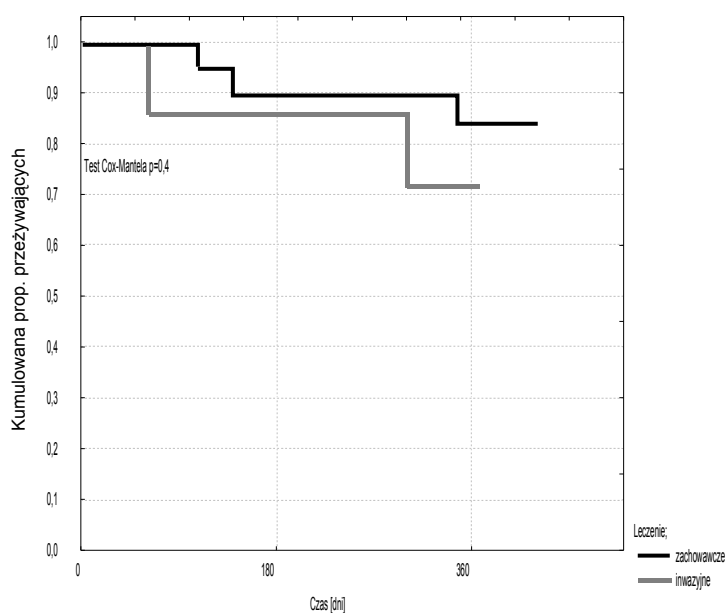
Ryc. 27. Prawdopodobieństwo restenozy w okresie rocznej obserwacji u chorych w grupie A i B. Różnica statystycznie istotna w teście Cox-Mantela $p=0,0001$.

W grupie chorych z rozpoznaniem ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego z i bez uniesienia odcinka ST), leczenie zachowawcze obejmowało tych chorych, u których naczyniem odpowiedzialnym za incydent wieńcowy, była inna tętnica wieńcowa, niż zwężona granicznie. W grupie leczonej inwazyjnie (grupa B), angioplastyka wieńcowa była wykonana w obrębie tętnicy zwężonej granicznie, odpowiedzialnej za dolegliwości. Nasilenie dolegliwości dławicowych w grupie A i B w okresie obserwacji wystąpiło odpowiednio u 3 i 2 pacjentów, co stanowi 16 i 28% (bez istotności statystycznej). Ponowna hospitalizacja z powodu nasilenia dolegliwości dławicowych w grupie A wynosiła 21%, w grupie B 28%. Zawał mięśnia sercowego wystąpił u jednego chorego w grupie leczonej zachowawczo (jedeny przypadek zawału mięśnia sercowego w całej analizowanej populacji), który został wyjściowo skierowany do hospitalizacji z rozpoznaniem niestabilnej dusznicy bolesnej. Po koronarografii, w której stwierdzono 2 zmiany graniczne: w gałęzi międzykomorowe przedniej i gałęzi okalającej oraz przyścienną zmianę około 20% w początkowym odcinku RCA, chory został zakwalifikowany do leczenia farmakologicznego. Następnie po 5 miesiącach doszło u tego pacjenta do zamknięcia prawej tętnicy wieńcowej, w miejscu opisywanej w wyjściowej angiografii przyścienną zmianę, powodującej zwężenie około 20%.

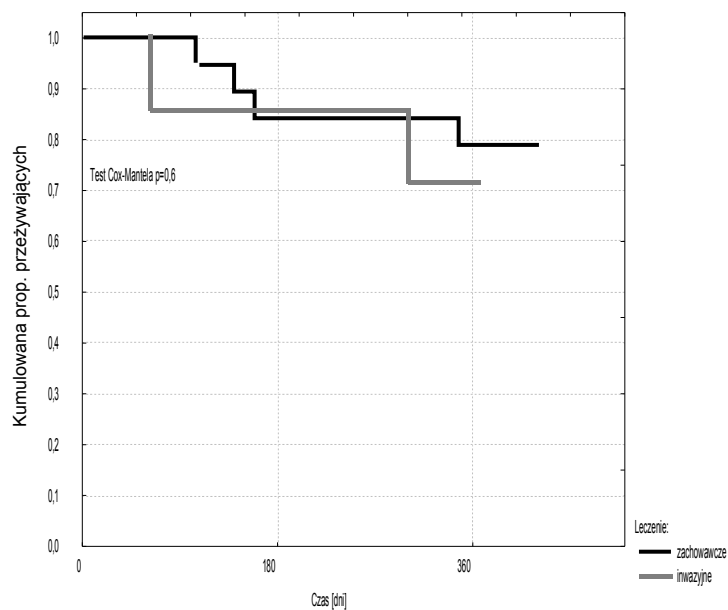
Angioplastyka wieńcowa w okresie rocznej obserwacji była wykonana u 2 chorych w grupie A, w grupie B u jednego chorego z powodu restenozy (tabela 42).

Tabela 42. Zdarzenia niepożądane u chorych z rozpoznaniem ostrym zespołem wieńcowym ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych leczonymi zachowawczo (grupa A) i inwazyjnie (grupa B).

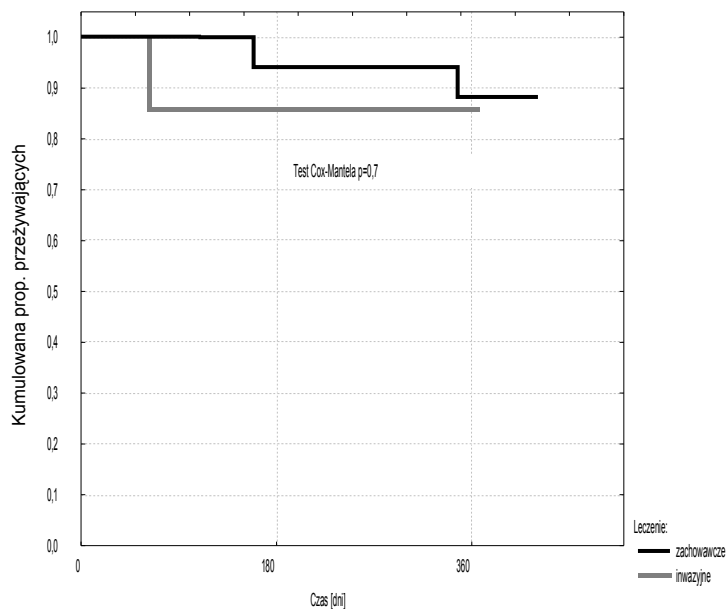
	Zastosowanie leczenia		p
	zachowawcze grupa A n (%)	inwazyjne grupa B n (%)	
Nasilenie dolegliwości dławicowych	3 (16)	2 (28)	NS
Hospitalizacja	4 (21)	2 (28)	NS
Niestabilna dusznica bolesna	0	0	NS
Zawał mięśnia sercowego	1 (5)	0	NS
Angioplastyka wieńcowa	2 (11)	1 (14)	NS
Restenoza		1 (14)	-



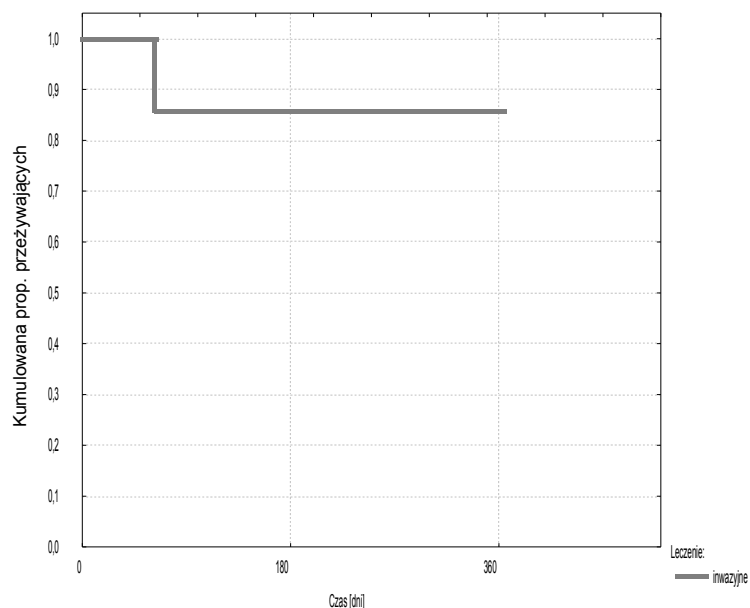
Ryc. 28. Prawdopodobieństwo nasilenia dolegliwości dławicowych w okresie rocznej obserwacji u chorych z ostrym zespołem wieńcowym jako pierwszą diagnozą (grupa A i B). Różnica statystycznie nieistotna $p=0,4$ w teście Cox-Mantela.



Ryc. 29. Prawdopodobieństwo konieczności hospitalizacji w okresie rocznej obserwacji u chorych z ostrym zespołem wieńcowym jako pierwszą diagnozą (grupa A i B). Różnica statystycznie nieistotna $p=0,6$ w teście Cox-Mantela.



Ryc. 30. Prawdopodobieństwo konieczności angioplastyki wieńcowej w okresie rocznej obserwacji u chorych z ostrym zespołem wieńcowym jako pierwszą diagnozą (grupa A i B). Różnica statystycznie nieistotna $p=0,7$ w teście Cox-Mantela.

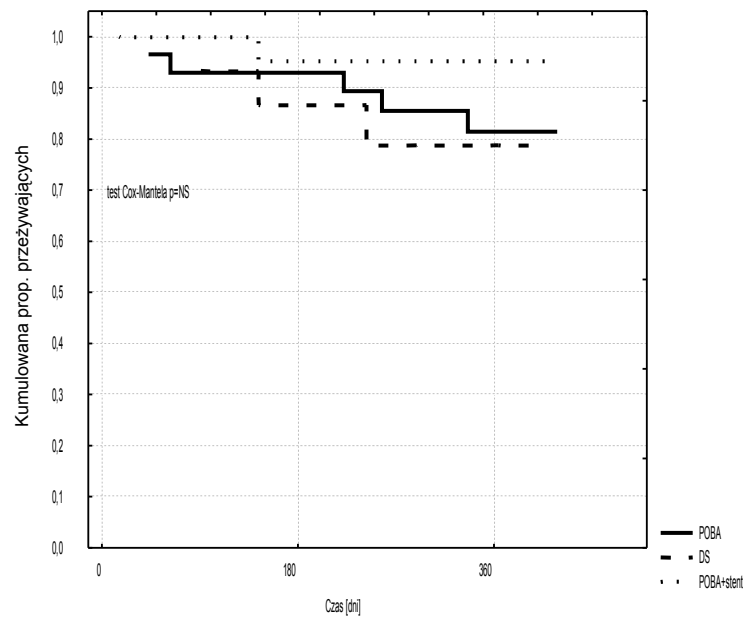


Ryc. 31. Prawdopodobieństwo restenozy w okresie rocznej obserwacji u chorych z ostrym zespołem wieńcowym jako pierwszą diagnozą.

Najrzadziej restenoza występowała u chorych, u których angioplastyka była pierwotnie balonowa, a wskutek nieoptymalnego efektu implantowano stent. Prawdopodobieństwo wystąpienia restenozy w rocznej obserwacji u tych chorych wynosiło 4%. W przypadku zastosowania tylko angioplastyki balonowej kumulowane prawdopodobieństwo restenozy wynosiło 17%, w przypadku bezpośredniej implantacji stentu 20% ($p=NS$).

Tabela 43. Restenoza w grupie leczonej inwazyjnie w zależności od stosowanej metody leczenia.

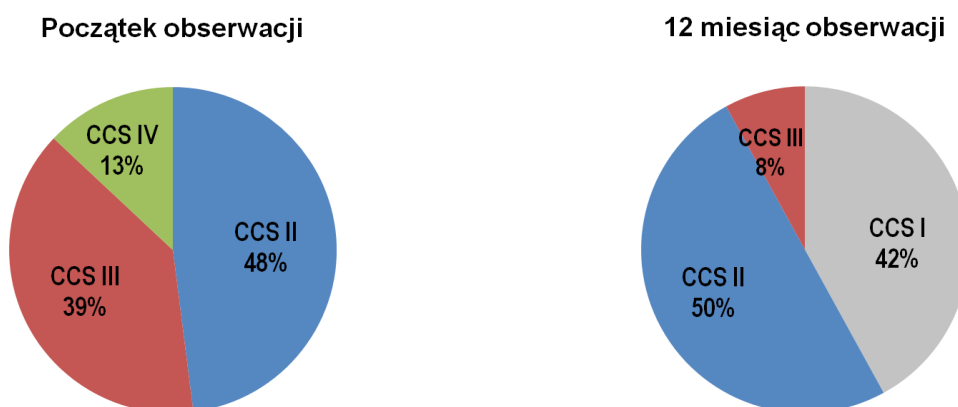
	Restenoza n (%)	p
Angioplastyka balonowa	5 (17)	NS
Bezpośrednie stentowanie zmiany	3 (20)	
Elektywna implantacja stentu	1 (4)	
Restenoza	9	-



Ryc. 32. Prawdopodobieństwo restenozy w okresie rocznej obserwacji u chorych leczonych inwazyjnie w zależności od typu angioplastyki (*POBA* – angioplastyka balonowa, *DS* – bezpośrednie stentowanie, *POBA+stent* - angioplastyka balonowa z implantacją stentu w przypadku nieoptymalnego wyniku). Różnice pomiędzy typem leczenia nieistotne statystycznie.

5.7.1. Dolegliwości dławicowe w okresie rocznej obserwacji

W momencie rozpoczęcia obserwacji w grupie A leczonej zachowawczo, stwierdzono u 79 pacjentów II klasę CCS, u 64 pacjentów III i u 4 chorych IV klasę CCS. Ostry zespół wieńcowy rozpoznano u 18 chorych. W 12-stym miesiącu obserwacji I klasę CCS stwierdzono u 69 chorych, klasę II u 82 pacjentów, III klasę u 14 osób. W grupie leczonej inwazyjnie wyjściowo II klasę miało 24 chorych, III - 33 chorych, natomiast IV klasę 3 chorych. Ostry zespół wieńcowy rozpoznano u 7 pacjentów. W 12-stym miesiącu obserwacji 37 pacjentów miało dolegliwości typowe dla klasy I, 18 - II klasy, u 12 chorych III klasę CCS (rycina 33 i 34).



Ryc. 33. Stopień niewydolności wieńcowej wg skali CCS w momencie rozpoczęcia (0M) i zakończenia rocznej obserwacji (12M) w grupie A leczonej zachowawczo. Obok stopnia niewydolności wieńcowej 12 miesiąc obserwacji



(CCS) podano odsetek chorych.

Ryc. 34. Stopień niewydolności wieńcowej wg skali CCS w momencie rozpoczęcia (0M) i zakończenia rocznej obserwacji (12M) w grupie B - leczonej inwazyjnie. Obok stopnia niewydolności wieńcowej (CCS) podano odsetek chorych.

5.8. Czynniki ryzyka wystąpienia punktów końcowych

Analizą objęto czynniki ryzyka wystąpienia poszczególnych punktów końcowych: nasilenie dolegliwości, hospitalizacja, zabieg angioplastyki zmiany granicznej w okresie obserwacji, restenoza w miejscu angioplastyki zmiany granicznej oraz wystąpienie niestabilnej duszniczy bolesnej lub zawału mięśnia sercowego.

Wśród czynników związanych z nasileniem dolegliwości dławicowych, przebyty zabieg angioplastyki wieńcowej w okresie przed rozpoczęciem obserwacji zwiększał ryzyko 10,4-krotnie (przedział ufności 4,9 do 22,159). Obecność cukrzycy zwiększała ryzyko nasilenia dolegliwości w okresie rocznej obserwacji 9-krotnie (przedział ufności 1,55 do 50,63). Zaburzenia rytmu, wymagające stosowania leków anty-arytmicznych zwiększały ryzyko nasilenia dolegliwości 2,67-krotnie (przedział ufności 1,03 do 6,95). W badaniach dodatkowych stwierdzono, że przetrwale uniesienie odcinka ST w spoczynkowym zapisie elektrokardiogramu związane było ze zwiększeniem ryzyka nasilenia dolegliwości dławicowych 13-krotnie (przedział ufności 1,3 do 132,5). W badaniu angiograficznym największy wpływ na ryzyko wystąpienia nasilenia dławicy miały zwężenia gałęzi międzykomorowej przedniej - 2,64-krotnie (przedział ufności 1,35 do 5,15) i obecność zaburzenia kurczliwości lewej komory w wentrykulografii – 0,3-krotnie (0,09 do 1,065) (tabela 44).

Tabela 44. Czynniki ryzyka nasilenia dolegliwości wieńcowych u 232 badanych (leczonych zachowawczo - grupa A i inwazyjnie - grupa B).

Czynnik ryzyka	Współczynnik ryzyka (przedział ufności 95% CI)	P
Zabieg angioplastyki wieńcowej w wywiadzie	10,43 (4,91 do 22,159)	0,000001
Cukrzyca typu 2	8,87 (1,55 do 50,63)	0,010
Stosowanie leków przeciwaritmicznych	2,67 (1,03 do 6,95)	0,040
Przetrwale uniesienie odcinka ST w spoczynkowym elektrokardiogramie	13, 28 (1,3 do 132,5)	0,020
Zwężenie LAD	2,64 (1,35 do 5,154)	0,050
Zaburzenia kurczliwości lewej komory w wentrykulografii	0,3 (0,09 do 1,065)	0,004

Stwierdzono zależność wystąpienia ryzyka hospitalizacji z przebytych zabiegami angioplastyki w okresie przed rozpoczęciem obserwacji – ryzyko hospitalizacji wzrastało prawie 10-krotnie (przedział ufności 4,68 do 20,8). Obecność cukrzycy zwiększała ryzyko hospitalizacji w okresie rocznej obserwacji prawie 9-krotnie (przedział ufności 1,5 do 59,8). Zawał w wywiadzie rodzinnym zwiększał prawdopodobieństwo hospitalizacji ponad dwukrotnie – 2,29 (przedział ufności 1,06 do 4,96). Zaburzenia rytmu, wymagające stosowania leków anti-arytmicznych, zwiększały ryzyko hospitalizacji także ponad 2-krotnie (przedział ufności 1,02 do 6,95). Przetrwale uniesienie odcinka ST w spoczynkowym zapisie elektrokardiogramu związane było ze zwiększeniem ryzyka hospitalizacji blisko 13-krotnie (przedział ufności 1,3 do 132,5). W badaniu angiograficznym największy wpływ na ryzyko hospitalizacji miały zwężenie gałęzi międzykomorowej przedniej – ponad 3-krotnie (przedział ufności 0,97 do 11,4) i zaburzenia kurczliwości lewej komory w wentrykulografii – 0,3-krotnie (0,18 do 0,69) (tabela 45).

Tabela 45. Czynniki ryzyka konieczności hospitalizacji w obu grupach chorych – leczonych zachowawczo i inwazyjnie.

Czynnik ryzyka	Współczynnik ryzyka (przedział ufności 95% CI)	P
Zabieg angioplastyki wieńcowej w wywiadzie	9,88 (4,68 do 20,85)	0,0000001
Cukrzyca typu 2	8,76 (1,54 do 49,89)	0,010
Zawał w wywiadzie rodzinnym	2,29 (1,06 do 4,96)	0,030
Stosowanie leków przeciwaritmicznych	2,66 (1,02 do 6,95)	0,050
Przetrwale uniesienie odcinka ST w spoczynkowym elektrokardiogramie	12,91 (1,29 do 128,68)	0,020
Zwężenie LAD	3,32 (0,97 do 11,40)	0,050
Zaburzenia kurczliwości lewej komory w wentrykulografii	0,36 (0,18 do 0,69)	0,004

Wśród czynników zwiększających prawdopodobieństwo angioplastyki zmiany granicznej tętnicy wieńcowej, wstępnie zakwalifikowanej do leczenia zachowawczego, stwierdzono, że przebyty zabieg angioplastyki wieńcowej w okresie przed rozpoczęciem obserwacji – zwiększał ryzyko prawie 4-krotnie (przedział ufności 1,25 do 12,49), otyłość zwiększała ryzyko ponad 5-krotnie (przedział ufności 1,7 do 25,36). W badaniach dodatkowych przetrwale uniesienie odcinka ST w spoczynkowym zapisie elektrokardiogramu

związane było ze zwiększeniem ryzyka angioplastyki zmiany granicznej tętnicy wieńcowej blisko 13-krotnie (przedział ufności 1,4 do 130,68) (tabela 46).

Tabela 46. Czynniki ryzyka konieczności angioplastyki w okresie obserwacji w obu grupach chorych – leczonych zachowawczo i inwazyjnie (grupa A i B).

Czynniki ryzyka	Współczynnik ryzyka (przedział ufności 95% CI)	P
Zabieg angioplastyki wieńcowej w wywiadzie	3,9 (1,25 do 12,49)	0,010
Przetrwale uniesienie odcinka ST w spoczynkowym elektrokardiogramie	12,9 (1,4 do 130,68)	0,004
Otyłość	5,45 (1,17 do 25,36)	0,030
Nasilenie dolegliwości dławicowych	0,26 (0,07 do 0,9)	0,030

W ocenie czynników ryzyka związanych z wystąpieniem restenozy w miejscu angioplastyki zmiany granicznej w okresie obserwacji 12-miesięcznej, stwierdzono, że przebyty wcześniej zabieg PCI zwiększał ryzyko ponad 9-krotnie (przedział ufności 2,2 do 39,6), obecność schorzeń naczyń obwodowych ponad 7-krotnie (przedział ufności 1,35 do 43,38). Dodatni elektrokardiograficznie test wysiłkowy w odprowadzeniach V1-V4 zwiększał ryzyko restenozy ponad 7-krotnie (przedział ufności 1,25 do 41,34). Obecność zmian niekrytycznych w przebiegu RCA przed analizowaną zmianą jest związana z 4-krotnym zwiększeniem ryzyka restenozy (tabela 47).

Tabela 47. Czynniki ryzyka restenozy w okresie obserwacji w grupie leczonej inwazyjnie.

Czynniki ryzyka	Współczynnik ryzyka (przedział ufności 95% CI)	P
Zabieg angioplastyki wieńcowej w wywiadzie	9,44 (2,24 do 39,66)	0,00001
Dodatni wywiad rodzinny	0,23 (0,06 do 0,91)	0,030
Schorzenia naczyń obwodowych	7,67 (1,35 do 43,38)	0,020
Zmiany niedokrwienne w odprowadzeniach V1-V4 w teście wysiłkowym	7,2 (1,25 do 41,34)	0,020
Obecność zmian w odcinku RCA przed analizowaną zmianą graniczną	4 (1,02 do 15,8)	0,040

W analizie złożonego punktu końcowego stwierdzono, że przebyty zabieg angioplastyki tętnic wieńcowych zwiększał ryzyko ponad 10-krotnie (przedział ufności 4,5 do 20,2), obecność cukrzycy 4,5-krotnie (przedział ufności 0,8 do 23), zaburzenia rytmu wymagające stosowania leków przeciwarytmicznych 2,5 krotnie (przedział ufności 1,09 do 7,4). Stwierdzenie w badaniu koronarograficznym zwężenia gałęzi międzykomorowej przedniej zwiększało ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego ponad 3-krotnie (przedział ufności 0,9 do 10,7). Analizując zastosowane leczenie: wyłącznie farmakologiczne *versus* inwazyjne – stwierdzono zwiększenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego 2,5-krotnie (przedział ufności 1,2 do 4,9) w przypadku zastosowania leczenia inwazyjnego (tabela 48).

Tabela 48. Czynniki ryzyka złożonego punktu końcowego w okresie rocznej obserwacji u wszystkich badanych.

Czynniki ryzyka	Współczynnik ryzyka (przedział ufności 95% CI)	P
Zabieg angioplastyki wieńcowej w wywiadzie	9,5 (4,5 do 20,2)	0,0000001
Dodatni wywiad rodzinny	0,44 (0,2 do 0,97)	0,030
Cukrzyca typu 2	4,5 (0,87 do 23,6)	0,020
Przetrwale uniesienie odcinka ST w spoczynkowym elektrokardiogramie	13,6 (1,37 do 136,54)	0,020
Konieczność stosowania leków p/arytmicznych	2,85 (1,09 do 7,43)	0,030
Wzrost wartości poziomu CPK	0,72 (0,05 do 1,03)	0,049
Zwężenie LAD	3,1 (0,9 do 10,7)	0,040
Zaburzenia kurczliwości lewej komory w wentrykulografii	0,36 (0,18 do 0,7)	0,001
Podjęte leczenie: farmakologiczne v inwazyjne	2,5 (1,26 do 4,95)	0,010

Wyniki obserwacji klinicznej i analizy logistycznej wskazują na złożony mechanizm oddziaływania czynników epidemiologicznych, klinicznych, angiograficznych oraz zastosowanego leczenia na przebieg kliniczny i rokowanie u chorych z dusznicą bolesną i zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych.

Rozdział 6

Omówienie

Wybór sposobu postępowania u chorych ze zmianami granicznymi, do których zalicza się stwierdzone w badaniu koronarograficznym zwężenia w naczyniach wieńcowych, oceniane procentowo pomiędzy 40-70%, jest istotnym problemem klinicznym. W pierwszych pracach dotyczących zmian granicznych w tętnicach wieńcowych, wskazano na niekorzystny przebieg kliniczny u chorych ze stabilną chorobą wieńcową, u których wykonano angioplastykę zmiany granicznej [37]. Ponownie ten problem był rozważany w latach 90-tych, kiedy to stwierdzono w analizowanych grupach chorych ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych, że u ponad połowy pacjentów dochodziło w okresie do 6-10 miesięcy do zamknięcia tętnicy wieńcowej zwężonej wyjściowo mniej niż 50% [38,39,40,41].

Od czasu pierwszych badań dotyczących zmian granicznych w tętnicach wieńcowych, nastąpił znaczny postęp, tak w zrozumieniu patogenezy tworzenia się blaszki miażdżycowej, jak i w technikach wizualizacji, w tym także wewnątrznaczyniowych, pomocnych w podjęciu optymalnych decyzji terapeutycznych. Pomimo jednak różnorodności metod diagnostycznych, głównie ze względu na wysoki koszt tych badań, znaczny odsetek (30-40%) tętnic wieńcowych zwężonych granicznie pozostaje bez dokładnej oceny [32,41].

Metody postępowania u chorych ze stabilną dusznicą bolesną są liczne, od wyłącznie kontroli objawów do zaawansowanych strategii leczniczych (w tym angioplastyki wieńcowej). Przyjmuje się, że dla niektórych opcji terapeutycznych, szczególnie rewaskularyzacji i/lub zintensyfikowanego leczenia farmakologicznego, korzyść prognostyczna jest widoczna jedynie w podgrupie chorych wysokiego ryzyka. Dlatego niezbędny jest w pierwszym etapie postępowania u chorych ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych proces stratyfikacji ryzyka wystąpienia poważnych incydentów sercowych, co ma znaczenie w doborze odpowiedniego leczenia oraz pozwala na określenie rokowania u tych chorych. Z tego powodu celowa jest identyfikacja osób ze zwężeniami granicznymi obciążonych najwyższym ryzykiem już na początku oceny stabilnej dławicy, ponieważ prawdopodobnie odniosą one większe korzyści z bardziej „agresywnego leczenia” – leczenia inwazyjnego.

W opracowaniach, w których próbowano ustalić czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ich wpływ na rokowanie u osób ze stabilną chorobą wieńcową, najczęściej

wymieniane były: wiek, obecność nadciśnienia tętniczego, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej, zastoinowa niewydolność serca, przebyty zawał mięśnia serca, angioplastyka naczyń wieńcowych oraz schorzenia naczyń obwodowych [43]. Istotna także okazała się charakterystyka występowania dławicy (nowo powstała lub narastająca) oraz nasilenie objawów stenokardialnych ocenianych za pomocą skali CCS, szczególnie jeśli nie ma poprawy po leczeniu przeciwdławicowym [44,45,46].

W ramach pracy doktorskiej, oceniono u chorych ze zwężeniami granicznymi tętnic wieńcowych, częstość występowania wymienionych powyżej czynników związanych ze zwiększonym ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego u osób leczonych wyłącznie farmakologicznie (grupa A) i u pacjentów leczonych inwazyjnie (grupa B). Stwierdzono, że odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym był w obu grupach podobny i wynosił ok. 80%. Najczęściej było to nadciśnienie w 2 i 3 stopnia wg ESH/ESC. Podobnie często występowały zaburzenia lipidowe (82% u chorych leczonych farmakologicznie i u 85% chorych u osób leczonych inwazyjnie). Cukrzyca typu 2 znamiennej częściej występowała w grupie leczonej inwazyjnie ($p < 0,0006$). Schorzenia naczyń obwodowych występowały u 21% u pacjentów leczonych farmakologicznie i u 16% leczonych inwazyjnie. Przebyty zawał serca stwierdzano u 49% pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie i u 60% osób leczonych inwazyjnie ($p = 0,14$). Zawał serca najczęściej był zlokalizowany w obrębie ściany dolnej. Średni wiek wystąpienia pierwszych objawów wieńcowych był podobny (w grupie A wynosił $53 (\pm 11)$ lat, w grupie B $52 (\pm 9)$ lat). Chorzy z grupy leczonej inwazyjnie częściej byli w przeszłości poddani zabiegowi angioplastyki wieńcowej ($p = 0,0008$). Wyjściowo u pacjentów leczonych farmakologicznie i inwazyjnie najczęściej stwierdzono II i III klasę niewydolności wieńcowej. Zaburzenia kurczliwości lewej komory w badaniu echokardiograficznym występowały u 47% chorych w grupie A i 55% w grupie B ($p = \text{NS}$). W wyjściowym teście wysiłkowym w grupie leczonej inwazyjnie istotnie częściej występowały w zapisie ekg objawy niedokrwienia miokardium ($p = 0,01$). Otrzymane wyniki badań własnych wskazują wyraźnie na istotne, zróżnicowane ryzyko niepomyślnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ZSN) u analizowanych chorych ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych. Na podstawie badania *Framingham Heart Study* [47,48,49] wykazano, że u mężczyzn i kobiet z pierwszymi objawami w postaci stabilnej dławicy, 2-letnie wskaźniki występowania zawału serca bez skutku śmiertelnego oraz zgonu z powodu choroby wieńcowej wynosiły odpowiednio: 14,3 i 5,5% u mężczyzn oraz 6,2 i 3,8% u kobiet. Dane z ostatnich badań klinicznych dotyczących terapii

przeciwdławicowej i/lub rewaskularyzacji u osób z dusznicą bolesną pozwalają oszacować roczny wskaźnik umieralności na 0,9–1,4% [49], częstość zawałów serca niezakończonych zgonem na od 0,5% (INVEST - *The International Verapamil-Trandolapril Study*) [50] do 2,6% (TIBET - *Total Ischaemic Burden European Trial*) [51]. W zaleceniach dotyczących przewlekłej dusznicy, przyjmuje się, że jeżeli roczne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych określone na podstawie obowiązującego modelu szacowania ryzyka u chorego z dławicą wynosi >2%, jest to ryzyko wysokie. Jeżeli jest ono niższe niż 1%, to jest to ryzyko niskie, zaś pomiędzy 1 a 2% – ryzyko umiarkowane [52].

W przeprowadzonej analizie w pracy doktorskiej, stwierdzono u chorych z granicznymi zmianami w tętnicach wieńcowych skumulowane prawdopodobieństwo poważnego zdarzenia (niestabilna dusznicą bolesną, zawał mięśnia sercowego) na poziomie 1,4%. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że niezależnymi predyktorami wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u wszystkich analizowanych badanych były (w kolejności od największej do najmniejszej istotności statystycznej): cukrzyca, stopień nadciśnienia tętniczego, nieprawidłowe wartości frakcji LDL cholesterolu, odwrócenie załamków T w spoczynkowym elektrokardiogramie, obecny w wywiadzie zabieg angioplastyki wieńcowej, dodatni wynik scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego, otyłość, przebyty zawał mięśnia sercowego oraz odcinkowe zaburzenia kurczliwości lewej komory. Dane te są zgodne z wynikami badań innych autorów, dotyczącymi chorych ze stabilną chorobą wieńcową ze zmianami krytycznymi w tętnicach wieńcowych. W pracy Daly’ego i współpracowników stwierdzono, że niezależnymi wskaźnikami klinicznymi wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego u chorych ze stabilną dusznicą bolesną są: przebyty zawał mięśnia sercowego, cukrzyca, zaawansowana klasa niewydolności wieńcowej, szybka progresja objawów niewydolności wieńcowej, objawy niewydolności serca, choroby współtowarzyszące – głównie schorzenia naczyń obwodowych, nadciśnienie tętnicze. Parametrami o największej istotności były: zaburzenia kurczliwości w badaniu echokardiograficznym, zmiany odcinka ST lub załamek T, obecny załamek Q oraz obecny blok lewej gałązki pęczka Hisa [53]. W badaniu RITA-2 (*Randomized Intervention Treatment of Angina-2*) stwierdzono, że u chorych ze stabilną dusznicą bolesną, z krytycznymi zmianami w tętnicach wieńcowych, przydzielonych do dwóch typów leczenia – zachowawcze *versus* inwazyjne, najsilniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w obu grupach były: zaburzenia kurczliwości lewej komory, cukrzyca oraz zaawansowany stopień niewydolności wieńcowej – CCS III i IV

[54]. Należy zaznaczyć, że wyniki badań własnych odniesiono do wyników badań innych autorów, dotyczących chorych ze stabilną dusznicą bolesną z krytycznymi zmianami w tętnicach wieńcowych, wobec braku w dostępnym piśmiennictwie opracowań oceny ryzyka u chorych z granicznymi zmianami w tętnicach wieńcowych.

Z analizy koronarogramów w materiale własnym, wynika, że choroba wielonaczyniowa występowała u 46% pacjentów jako choroba dwunaczyniowa, a u 20% chorych była to choroba trójnaczyniowa. Zarówno w grupie chorych wyłącznie ze zmianami granicznymi, jak i u chorych ze zmianami granicznymi i krytycznymi w tętnicach wieńcowych, zmiany graniczne tętnic wieńcowych najczęściej występowały w gałęzi międzykomorowej przedniej (u 54%), w prawej tętnicy wieńcowej (u 26%) i gałęzi okalającej (u 20% osób). Podobną lokalizację zmian granicznych przedstawili w pracy z 2005 roku Berger i wsp [55]. W badaniu ACIP (*The Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot Study*) i RITA-2 wykazano, że zwężenie >50% w przebiegu LAD w grupie leczonej zachowawczo wiązało się z wystąpieniem większej liczby poważnych incydentów sercowych [54,56]. Leborgne i współpracownicy w swojej pracy z 2002 roku przedstawili wyniki angioplastyki z implantacją stentów w proksymalnym odcinku gałęzi międzykomorowej przedniej w przypadku krytycznego zwężenia tętnicy [57]. Wykazali, że angioplastyka z implantacją stentów w proksymalnym odcinku jest zabiegiem bezpiecznym. Nie znaleziono dowodu, że proksymalna lokalizacja zmiany jest związana z gorszym rokowaniem w przypadku leczenia inwazyjnego u tych chorych w analizie wielowariantowej. Podobne wyniki uzyskali Alidoosti i wsp. [58].

W badaniach w ramach pracy doktorskiej stwierdzono, że najczęściej zdarzenia niepożądane występowały u chorych leczonych inwazyjnie. U osób leczonych wyłącznie farmakologicznie, zdarzenia niepożądane występowały w przypadku obecności zmiany granicznej w gałęzi międzykomorowej przedniej (LAD) i współistnieniu zmian w pozostałych tętnicach wieńcowych. Wyniki własne są zgodne z wynikami innych autorów. Calif i wsp. stwierdzili w 5-cio letnim okresie obserwacji, że zajęcie LAD w odcinku proksymalnym, przed odejściem 1-szej gałęzi przekątnej związane jest z 10% ryzykiem zgonu, a w przypadku zajęcia dystalnego odcinka tego naczynia z ryzykiem 2% [44,59]. W przypadku zajęcia prawej tętnicy wieńcowej ryzyko w ciągu roku wynosiło 2% [59]. Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego w materiale własnym w okresie rocznej obserwacji wynosiło 1,4%. Należy jednak zauważyć, że u wszystkich badanych stosowano optymalne leczenie farmakologiczne, a u części chorych leczenie

inwazyjne, w oparciu o dokładne dane kliniczne i angiograficzne. Ponadto wszyscy chorzy w trakcie obserwacji, zarówno leczeni zachowawczo jak i inwazyjnie, otrzymywali leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi, stabilizujące funkcje śródbłonka oraz skutecznie modyfikowano czynniki ryzyka (dieta, zaprzestanie palenia papierosów).

W przeprowadzonych badaniach własnych pierwszym parametrem poddanym analizie w trakcie 12-miesięcznej obserwacji było nasilenie dolegliwości dławicowych. Spośród badanych ze zmianami granicznymi tętnic wieńcowych, znamienne częściej występowało nasilenie dolegliwości dławicowych u osób leczonych inwazyjnie (34%), w stosunku do chorych leczonych zachowawczo (19%) ($p=0,005$). Prawdopodobieństwo nasilenie duszniczy bolesnej wynosiło w grupie leczonej zachowawczo 12%, natomiast w grupie leczonej inwazyjnie 29% ($p=0,004$) w analizie Kaplana-Meiera. Największa różnica występowała pomiędzy analizowanymi grupami do 240 dnia obserwacji, następnie różnice zmniejszały się, ponieważ nasilały się dolegliwości dławicowe u chorych leczonych wyłącznie farmakologicznie. W bardziej szczegółowej analizie, stwierdzono, że najczęściej nasilenie dolegliwości dotyczyło chorych ze stwierdzoną zmianą graniczną w przebiegu gałęzi międzykomorowej przedniej i prawej tętnicy wieńcowej i dotyczyło to także chorych, u których stwierdzano w tętnicach wieńcowych wyłącznie zmiany graniczne. Prawdopodobieństwo wystąpienia dolegliwości dławicowych w rocznej obserwacji u chorych ze zmianą graniczną w LAD w grupie leczonej zachowawczo wynosiło 12%, a u osób leczonych inwazyjnie - 37% ($p=0,004$). U chorych ze zmianami granicznymi w RCA prawdopodobieństwo w rocznej obserwacji nasilenia dolegliwości wieńcowych wynosiło 25% w grupie leczonej farmakologicznie i 41% u osób leczonych inwazyjnie ($p=0,002$).

Prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodu nasilenie dolegliwości dławicowych w rocznej obserwacji u pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie wynosiło 12%, u osób leczonych inwazyjnie 30% ($p=0,007$). Najczęściej konieczność hospitalizacji dotyczyła pacjentów ze zmianą graniczną w RCA – u chorych leczonych wyłącznie farmakologicznie prawdopodobieństwo wynosiło 11%, u chorych leczonych inwazyjnie było kilkakrotnie wyższe - 41%. W przypadku zmiany granicznej w gałęzi międzykomorowej przedniej prawdopodobieństwo hospitalizacji wynosiło u osób leczonych wyłącznie farmakologicznie 13%, a u leczonych inwazyjnie 29%. Obserwacje własne są zgodne z danymi dostępnymi w piśmiennictwie. W badaniu AVERT (*Atorvastatin versus Revascularization Treatment*), w którym ocenie poddano 341 chorych ze stabilną dusznicą bolesną w I i II klasie CCS, w ciągu 18

miesiący obserwacji incydenty niedokrwienne stwierdzono u 13% leczonych zachowawczo i u 21% osób leczonych przezskórną rewaskularyzacją [60]. Badanie AVERT miało jednak dwa istotne ograniczenia.

W grupie leczonej inwazyjnie stosowano mniej agresywne leczenie przeciwlipemiczne oraz implantacja stentów miała miejsce w 30% przypadków, co może wiązać się z istotnie większym odsetkiem restenoz. W pracy Becha i wsp., analizie poddano 325 chorych z rozpoznanymi zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych, zakwalifikowanych do leczenia zachowawczego lub inwazyjnego na podstawie oceny cząstkowej rezerwy wieńcowej [61]. Stwierdzono, że odsetek osób bez objawów dławicy w 12 miesiącu obserwacji wynosił 50% w grupie leczonych zachowawczo i 51% leczonych inwazyjnie. Z kolei w badaniu RITA-2, stwierdzono, że przezskórną rewaskularyzacją tętnic wieńcowych, w porównaniu do leczenia zachowawczego, skuteczniej zmniejsza dolegliwości dławicowe oraz poprawia wydolność fizyczną, ale związana jest z częstszym występowaniem złożonego punktu końcowego – zgonu i zawału serca w okresie okołozabiegowym [54] u osób ze zmianami krytycznymi w tętnicach wieńcowych. Badanie ACME (*Angioplasty Compared with Medicine*) wykazało z kolei przewagę leczenia inwazyjnego w porównaniu z leczeniem zachowawczym [62,63]. Stwierdzono zmniejszenie dolegliwości wieńcowych i poprawę wydolności fizycznej w grupie leczonej inwazyjnie.

Otrzymane wyniki własne wskazują na stosunkowo duże prawdopodobieństwo nawrotu dolegliwości dławicowych, szczególnie w grupie leczonej inwazyjnie, wymagających hospitalizacji. Może to przemawiać u chorych ze stabilną dusznicą bolesną z granicznymi zmianami w tętnicach wieńcowych za celowością leczenia zachowawczego. Należy jednak wziąć pod uwagę wpływ obecności restenozy na wielkość nasilenia dolegliwości u chorych leczonych inwazyjnie, zmieniającej dość istotnie wielkość kumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu dolegliwości dławicowych w tej grupie.

Kolejnym analizowanym punktem końcowym w ramach pracy doktorskiej była częstość wykonywania angioplastyki wieńcowej zmiany granicznej tętnicy wieńcowej w okresie 12 miesięcy obserwacji. U osób leczonych wyłącznie farmakologicznie zabieg przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI) został wykonany u 7 (4%) chorych. Wskazaniem do zabiegu było nasilenie dolegliwości dławicowych lub progresja stopnia zwężenia naczynia stwierdzona w kontrolnej koronarografii. Kumulowane prawdopodobieństwo konieczności interwencji przezskórnej w obrębie zmiany granicznej w tętnicy wieńcowej u chorych

leczonych zachowawczo wynosiło 4%, u pacjentów leczonych inwazyjnie (z powodu restenozy) wynosiło 14% ($p=0,001$). W bardziej szczegółowej analizie, stwierdzono, że u osób leczonych wyłącznie farmakologicznie, najczęściej konieczność wykonania przeskrórnej angioplastyki dotyczyła 4 (3%) chorych ze zmianami granicznymi w przebiegu LAD i współistniejącymi zmianami krytycznymi w innych tętnicach wieńcowych. W grupie z izolowaną zmianą graniczną w LAD lub tylko ze zmianami granicznymi, żaden chory nie wymagał PCI z grupy leczonej wyjściowo farmakologicznie. Pozostali 3 chorzy leczeni wyjściowo zachowawczo, u których wykonano PCI w okresie obserwacji, mieli zmiany graniczne w prawej tętnicy wieńcowej oraz współistniejące zmiany graniczne i krytyczne w pozostałych naczyniach. W grupie leczonej inwazyjnie u wszystkich 9 chorych wykonano powtórny zabieg angioplastyki z powodu restenozy w obrębie poszerzanej zmiany. Najczęściej restenoza występowała w przypadku angioplastyki zmian w gałęzi międzykomorowej przedniej – 6 (9%) chorych. Chorzy ci mieli zmiany graniczne w przebiegu LAD oraz zmiany graniczne i krytyczne w innych tętnicach wieńcowych. U 3 (4%) pacjentów, u których współistniały zmiany graniczne i krytyczne, nawrót zwężenia dotyczył zmian granicznych w RCA.

Legalery i współpracownicy oceniali wyniki rocznej obserwacji 407 chorych ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych, spośród których 33% osób zakwalifikowano do leczenia inwazyjnego, a 67% chorych do leczenia zachowawczego [64]. Kwalifikacja została oparta na wynikach cząstkowej rezerwy przepływu (FFR – *fractional flow reserve*). W grupie leczonej zachowawczo u 13 (6%) chorych wykonano zabieg PCI ocenianego wstępnie naczynia ze zmianą graniczną. U 15 (5,5%) pacjentów wykonano zabieg rewaskularyzacji naczynia ze zmianą graniczną innego od ocenianego we wstępnej analizie. Zgon miał miejsce u 5 (1,8%) chorych, a ostry zespół wieńcowy u 4 (1,5%) pacjentów. W grupie leczonej inwazyjnie u 7 (5%) chorych wykonano powtórna interwencję, w miejscu wykonanej angioplastyki, natomiast u 13 (9,5%) pacjentów wykonano PCI tętnicy innej niż poddanej rewaskularyzacji wyjściowo. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami leczonymi zachowawczo lub inwazyjnie. W 2007 roku przedstawiono wyniki 5-letniej obserwacji 325 chorych, spośród których u 234 wykonano zabieg angioplastyki wieńcowej zmiany granicznej w oparciu o wynik FFR, a 91 zakwalifikowano do grupy obserwacyjnej [65]. Nie wykazano różnic w częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (zgon, zawał serca) pomiędzy pacjentami leczonymi zachowawczo i inwazyjnie w trakcie całej obserwacji.

Natomiast prace, w których porównywano efekty PCI z leczeniem farmakologicznym, u chorych ze stabilną dusznicą bolesną ze zmianami krytycznymi w tętnicach wieńcowych, zawierają rozbieżne opinie. W cytowanym badaniu ACIP przeprowadzono ocenę u pacjentów z niewielkimi objawami klinicznymi, ale potwierdzonym niedokrwieniem w testach nieinwazyjnych [56]. Oceniano wyniki odległe w grupach leczonych farmakologicznie oraz poddanych rewaskularyzacji przezskórną angioplastyką wieńcową lub CABG. W trakcie obserwacji poważne incydenty sercowe stwierdzono u 4,7% chorych leczonych inwazyjnie (PCI i CABG) i u 12% chorych leczonych farmakologicznie. Wykazano w tym badaniu, że chorzy z grupy wysokiego ryzyka, u których stwierdza się istotną chorobę wieńcową w badaniu koronarograficznym, mają więcej korzyści w przypadku zastosowania leczenia inwazyjnego [56]. W badaniu MASS (*The Medicine, Angioplasty or Surgery Study*) analizie poddano chorych ze stabilną dusznicą bolesną i izolowanym zajęciem gałęzi międzykomorowej przedniej, leczonych zachowawczo lub inwazyjnie [66]. W okresie 3-letniej obserwacji zdarzenia składające się na złożony punkt końcowy (dławica oporna na leczenie, zawał mięśnia sercowego oraz zgon sercowy) wystąpiły u 24% poddanych zabiegowi PCI, u 17% leczonych farmakologicznie i u 3% poddanych rewaskularyzacji chirurgicznej. Porównując wszystkie trzy grupy, nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów pomiędzy grupami. Podobne wyniki otrzymano w badaniu COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) [67]. Analizą objęto 2287 chorych. U 1149 wykonano zabieg angioplastyki wieńcowej, 1138 zostało zakwalifikowanych do leczenia farmakologicznego. W okresie 5 lat obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania punktów końcowych (zgon, zawał mięśnia serca, udar lub hospitalizacja z powodu wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego): 19% w grupie leczonej inwazyjnie versus 18,5% w grupie leczonej wyłącznie farmakologicznie [67].

Wyniki własne wskazują na stosunkowo niskie prawdopodobieństwo konieczności wykonania angioplastyki zmiany granicznej w trakcie rocznej obserwacji w grupie leczonej zachowawczo i wynikające stąd bezpieczeństwo w podejmowaniu decyzji o odroczeniu momentu wykonania zabiegu angioplastyki zmiany granicznej u chorych ze stabilną dusznicą bolesną. Dotyczy to także chorych z lokalizacją zmiany granicznej w gałęzi międzykomorowej przedniej, pod warunkiem, że była to zmiana izolowana, bądź pozostałe zmiany były zmianami granicznymi. Progresa natomiast wystąpiła u chorych z lokalizacją zmian

granicznych w LAD lub RCA, którym towarzyszyły zmiany graniczne i krytyczne w pozostałych tętnicach wieńcowych. U żadnego chorego w okresie obserwacji, leczonego zachowawczo nie wystąpił ostry zespół wieńcowy, z powodu analizowanej zmiany granicznej. W grupie leczonej zachowawczo u 2 chorych w okresie obserwacji rozpoznano ostry zespół wieńcowy. U pierwszego pacjenta rozpoznano niestabilną chorobę wieńcową, leczoną zachowawczo, z normalizacją stanu klinicznego w 2 dobie hospitalizacji, z ujemną, wczesną, kontrolną próbą wysiłkową. Drugi chory miał zawał mięśnia serca ściany dolnej, z okluzją w 1 segmencie prawej tętnicy wieńcowej, zwężonej w wyjściowym koronarogramie około 20%.

W przeprowadzonych badaniach własnych, w grupie leczonej inwazyjnie kumulowane prawdopodobieństwo reinterwencji w tętnicy wieńcowej wynosiło 14%, a wszystkie przypadki były spowodowane restenozą. Najczęściej restenoza dotyczyła chorych, u których wykonano PCI gałęzi międzykomorowej przedniej, w drugiej kolejności prawej tętnicy wieńcowej. Restenoza w przebiegu LAD dotyczyła głównie zmian granicznych typu „A” w 7 segmencie, zlokalizowanych w odległości od ostium od 14 do 47 mm, o długości zwężenia od 7 do 19 mm. W przypadku RCA, była to zmiana typu „B1”, zlokalizowana w 2 segmencie, długości od 9 do 20 mm, a odległość zmiany od ostium tętnicy wieńcowej wynosiła od 15 do 79 mm. W szczegółowej analizie zastosowanego leczenia inwazyjnego stwierdzono, że najskuteczniejsze w grupie chorych ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych, było zastosowanie angioplastyki balonowej z elektywną implantacją stentu. W trakcie obserwacji kumulowane prawdopodobieństwo restenozy w tej grupie chorych wynosiło 6%. W przypadku samej angioplastyki balonowej prawdopodobieństwo restenozy wynosiło 18%, a w przypadku bezpośredniego stentowania 21% ($p=NS$). Wyniki te są częściowo zgodne z danymi z piśmiennictwa. Na podstawie doniesień dotyczących leczenia inwazyjnego chorych ze stabilną dusznicą bolesną, w oparciu o metaanalizę 29 badań (m.in. BENESTENT-I, STRESS, REST), wykazano wyższość stentowania zmian miażdżycowych ponieważ: (1) pęknięcie blaszki z następczą dyssekcją w trakcie angioplastyki balonowej może być powodem częściowego poszerzenia tętnicy wieńcowej, (2) odsetek niemych klinicznie okluzji tętnicy po zabiegu POBA nie jest znany – stentowanie zmiany zapewnia większą stabilność poszerzanej zmiany, (3) angiograficzny rezultat uzyskany po zabiegu stentowania jest niezależny od kompleksowości zwężenia, (4) w średnioterminowym okresie obserwacji zapewnia większy odsetek drożnych tętnic wieńcowych. Zastosowanie stentu zmniejsza częstość restenozy i konieczności reinterwencji o około 50% [68,69]. W ostatnich metaanalizach wskazano

zmniejszenie liczby poważnych incydentów sercowych w przypadku implantacji stentu w porównaniu do skuteczności leczenia balonową angioplastyką wieńcową [52]. W badaniu TRENDS (*Multilink Tetra Randomised European Direct Stent Study*) z 2006 roku, w którym porównywano skuteczność leczenia metodą bezpośredniego stentowania z implantacją stentu po predylatacji u 1000 chorych ze stabilną dusznicą bolesną nie stwierdzono różnic w wynikach odległych w zależności od zastosowanego rodzaju leczenia inwazyjnego [70].

Należy podkreślić, że w badaniach własnych u chorych ze zmianami granicznymi łączne prawdopodobieństwo restenozy dla wszystkich rodzajów angioplastyki (z lub bez stentu) wynosi 14%. Jest to zgodne z wynikami dostępnych prac, w których kwalifikacja do zabiegu została oparta na dokładnych badaniach wewnątrzwieńcowych, głównie FFR [53,55,57,61,71].

U chorych ze stabilną dusznicą bolesną występowanie zjawiska restenozy w stencie, wciąż ogranicza skuteczność PCI. Stąd zainteresowanie zastosowaniem stentów powlekanych od czasu ogłoszenia wyników badań RAVEL [72,73]. Leczenie z zastosowaniem stentów powlekanych jest skuteczniejsze niż stosowanie stentów metalowych – uzyskano zmniejszenie częstości występowania restenozy oraz poważnych incydentów sercowych, w tym reinterwencji naczynia docelowego. Interesujące dane zostały przedstawione w pracy Moses i wsp. będącej metaanalizą czterech dużych badań z użyciem stentów pokrywanych, oceniających skuteczność leczenia stentami pokrywanymi (DES – *drug eluting stent*) w porównaniu ze zwykłymi stentami metalowymi (BMS – *bare metal stent*) [74]. W grupie 2478 chorych, 167 pacjentów (6,7%) miało zaopatrzone tętnice zwężone średnio $\leq 50\%$ (QCA średnio 44%), zarówno stentami pokrywanymi (n=92), jak i zwykłymi (n=75). W czasie rocznego okresu obserwacji nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania zgonów, zawałów mięśnia sercowego w obu grupach. Statystycznie istotne różnice, wystąpiły w częstości reinterwencji w naczyniu docelowym oraz w częstości restenoz. Stwierdzono lepsze wyniki w grupie, w której zastosowano stenty pokrywane. U żadnego chorego z grupy DES nie wystąpiła zakrzepica w stencie w okresie obserwacji. Dane z tego badania wskazują na duże bezpieczeństwo stosowania pokrywanych stentów u chorych ze zmianami granicznymi oraz uzasadniają ostrożność w kwalifikacji do implantacji stentów niepokrywanych w przypadku zmian granicznych. Autorzy tej pracy podkreślają wyraźnie, że aby uzasadnić stosowanie DES w obrębie zmian granicznych niezbędne są randomizowane

duże badania, dające odpowiedź na temat bezpieczeństwa, skuteczności oraz kosztów takiego postępowania terapeutycznego.

Ponadto należy wspomnieć o opisywanym zjawisku późnych zakrzepic (nie do końca potwierdzonych w doniesieniach w ostatnim okresie) w stentach pokrywanych, wymagających długotrwałego stosowania skojarzonego leczenia przeciwplatekowego [75,76,77].

W ramach pracy doktorskiej, analizą objęto również 25 chorych, u których wyjściowo rozpoznano ostry zespół wieńcowy (OZW), z obecnością zmian granicznych w tętnicach wieńcowych. U osób leczonych zachowawczo, ocenie poddano zmianę graniczną zlokalizowaną w innej tętnicy wieńcowej, niż odpowiedzialna za OZW. W grupie leczonej inwazyjnie zmiana graniczna była odpowiedzialna za wystąpienie niestabilności wieńcowej i wykonano w jej obrębie angioplastykę wieńcową. Oceniono częstość występowania wymienionych punktów końcowych: nasilenie dolegliwości dławicowych, hospitalizacji, konieczności angioplastyki zmiany granicznej oraz wystąpienie restenozy w grupie leczonej inwazyjnie. W żadnych z analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy chorymi leczonymi zachowawczo i inwazyjnie, u których wyjściowo rozpoznano OZW. W badaniach własnych przebieg progresji granicznych zmian miażdżycowych u chorych z rozpozną niestabilnością wieńcową nie różnił się w obserwacji rocznej od przebiegu klinicznego zmian granicznych u pacjentów stabilnych, co wskazuje na dobre rokowanie także w tej grupie chorych, zakwalifikowanych do leczenia zachowawczego, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [78].

Następnym analizowanym problemem w pracy doktorskiej było ustalenie czynników ryzyka wystąpienia punktów końcowych takich jak: nasilenie dolegliwości dławicowych, hospitalizacja, ostry zespół wieńcowy wymagający przezskórnej angioplastyki wieńcowej, śmierć sercowa u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną z granicznymi zmianami w naczyniach wieńcowych oraz częstość restenoz.

Stwierdzonymi czynnikami ryzyka nasilenia dolegliwości dławicowych u wszystkich chorych spośród parametrów klinicznych był przebyty w wywiadzie zabieg angioplastyki wieńcowej, obecność cukrzycy oraz zaburzenia rytmu wymagające stosowania leków przeciwarytmicznych. Poza tym stwierdzono zwiększenie ryzyka w przypadku obecności przetrwałego uniesienia odcinka ST w spoczynkowym zapisie elektrokardiogramu, granicznego zwężenia gałęzi międzykomorowej przedniej w badaniu koronarograficznym i zaburzenia kurczliwości lewej komory stwierdzone w wentrykulografii.

Wśród czynników zwiększających ryzyko hospitalizacji stwierdzono, że w grupie parametrów klinicznych, najsilniejszymi predyktorami były: przebyty w wywiadzie zabieg angioplastyki wieńcowej, obecność cukrzycy, zaburzenia rytmu wymagające stosowania leków przeciwarytmicznych oraz w wywiadzie epidemiologicznym wystąpienie zawału serca w rodzinie. Czynnikiem rokowniczym okazały się ponadto: przetrwale uniesienie odcinka ST w spoczynkowym zapisie elektrokardiogramu, w badaniu koronarograficznym zwężenie gałęzi międzykomorowej przedniej oraz zaburzenia kurczliwości lewej komory stwierdzone w wentrykulografii.

W wyniku analizy czynników, zwiększających ryzyko interwencji w obrębie analizowanej zmiany granicznej tętnicy wieńcowej, stwierdzono, że istotnymi predyktorami są: przebyty zabieg angioplastyki wieńcowej, otyłość oraz przetrwale uniesienie odcinka ST w zapisie EKG.

U osób leczonych inwazyjnie, wystąpienie restenozy najsilniej było związane z przebytym wcześniej zabiegiem angioplastyki wieńcowej, współistnieniem schorzeń naczyń obwodowych, z dodatnim elektrokardiograficznie testem wysiłkowym w odprowadzeniach V1-V4. Obecność zmian zlokalizowanych proksymalnie przed analizowanym zwężeniem granicznym w prawej tętnicy wieńcowej zwiększała 4-krotnie ryzyko restenozy w przypadku zabiegu angioplastyki tego naczynia.

W przeprowadzonej analizie badano czynniki występowania złożonego punktu końcowego: nasilenie dolegliwości dławicowych, hospitalizacja z powodu nasilenia dolegliwości dławicowych, restenoza w obrębie zmiany granicznej leczonej wyjściowo angioplastyką wieńcową, ostry zespół wieńcowy wymagający przeskrórnej angioplastyki wieńcowej, zgon sercowy u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną z granicznymi zmianami w naczyniach wieńcowych. Stwierdzono, że przebyty w wywiadzie zabieg angioplastyki tętnic wieńcowych zwiększał ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego ponad 10-krotnie, obecność cukrzycy 4,5-krotnie, zaburzenia rytmu wymagające stosowania leków przeciwarytmicznych 2,5-krotnie. W badaniu koronarograficznym stwierdzenie zwężenia gałęzi międzykomorowej przedniej zwiększało ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego ponad 3-krotnie. Leczenie inwazyjne (angioplastyka wieńcowa zmiany granicznej) zwiększało ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego 2,5-krotnie w porównaniu z leczeniem wyłącznie farmakologicznym.

Daly i wsp., stwierdzili, że najważniejszym czynnikiem wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon sercowy, zawał mięśnia sercowego) był przebyty zawał mięśnia sercowego,

zaburzenia kurczliwości lewej komory, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, zmiany w zapisie ekg [79]. Z kolei czynnikami restenozy opisywanymi w pracach Kastrati i wsp. były: średnica zwężonej tętnicy wieńcowej oraz osiągnięta średnica tętnicy po zabiegu angioplastyki wieńcowej [80,81]. W badaniu PRESTO (*Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes*) stwierdzono, że najsilniej związane z wystąpieniem punktów końcowych (zgon sercowy, zawał mięśnia sercowego) są następujące czynniki: długość zmiany w tętnicy wieńcowej, średnica zwężonej tętnicy wieńcowej, przebyty w wywiadzie zabieg angioplastyki wieńcowej [82]. W innych pracach potwierdzono zależność pomiędzy wystąpieniem restenozy a takimi czynnikami jak: proksymalna lokalizacja zmiany, zmiana zlokalizowana w gałęzi międzykomorowej przedniej, średnica zwężonej tętnicy wieńcowej, współistniejąca cukrzyca [83,84,85,86]. Sabik i wsp. w analizie ponad 40 tysięcy chorych wyróżnili następujące czynniki ryzyka zdarzenia sercowo naczyniowego u chorych poddanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego: stopień zaawansowania choroby wieńcowej, współistniejącą cukrzyca oraz podwyższony poziom trójglicerydów i obniżony poziom HDL [87]. W pracach oceniających częstość restenoz w tętnicach wieńcowych stwierdzono zależność pomiędzy średnicą naczynia, długością zwężenia oraz lokalizacją zmiany [64,73,74]. Dane te są zgodne z wynikami własnymi. Łącznie w badaniach własnych analizie poddano 372 parametry, obejmujące dane epidemiologiczne, wyniki badań biochemicznych, wyniki badań obrazowych, koronarografii, przeprowadzonego leczenia farmakologicznego oraz inwazyjnego, stosowane leki i wyniki badań w okresie obserwacji. Najczęściej powtarzalnym czynnikiem ryzyka wystąpienia badanych punktów końcowych był przebyty w wywiadzie zabieg angioplastyki, cukrzyca, otyłość, przetrwałe uniesienie odcinka ST w spoczynkowym zapisie elektrokardiogramu, zwężenie w gałęzi międzykomorowej przedniej oraz zaburzenia kurczliwości lewej komory.

Wyniki własne, dotyczące chorych z granicznymi zmianami w tętnicach wieńcowych, wskazują na zróżnicowany przebieg kliniczny u tych chorych, zwłaszcza w przypadku współistniejących zmian krytycznych w innych tętnicach wieńcowych. Wskazują one na potrzebę uwzględnienia w trakcie obserwacji i terapii omówionych powyżej czynników ryzyka wystąpienia zdarzeń punktów końcowych. Osoby ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych i ze współistniejącymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, takimi jak: dodatni wywiad rodzinny, stan po przebytych zabiegach angioplastyki wieńcowej, cukrzyca, otyłość, obecność zwężenia w przebiegu gałęzi międzykomorowej przedniej, współistnienie chorób tętnic obwodowych, w przebiegu stabilnej, objawowej choroby wieńcowej powinni być zakwalifikowani do ścisłej grupy obserwacyjnej, z rozważeniem zastosowania leczenia inwazyjnego zmiany granicznej. Kwalifikacja osób ze zmianami granicznymi do zabiegu przeskrónej angioplastyki wieńcowej, uwzględniająca dokładną analizę obrazu klinicznego, w tym czynników ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, pozwoli na zastosowanie u chorych ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych optymalnego leczenia farmakologicznego lub inwazyjnego, jako prewencji wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Rozdział 7

Wnioski

1. U chorych z granicznymi zmianami w tętnicach wieńcowych w okresie rocznej obserwacji nasilenie dolegliwości wieńcowych istotnie częściej występuje u osób leczonych przezskórną angioplastyką naczyń wieńcowych w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie farmakologicznie.
2. W okresie rocznej obserwacji, konieczność wykonania angioplastyki zmiany granicznej w grupie chorych leczonych zachowawczo dotyczyła 4% chorych.
3. Powtórne interwencje u chorych leczonych inwazyjnie, w 12-miesięcznej obserwacji, związane z restenozą najczęściej dotyczyły zmiany granicznej zlokalizowanej w gałęzi międzykomorowej przedniej.
4. Restenoza najczęściej występowała u chorych poddanych zabiegowi angioplastyki balonowej, najrzadziej w przypadku angioplastyki balonowej z elektywną implantacją stentu.
5. Prawdopodobieństwo restenozy dla wszystkich rodzajów angioplastyki (bez lub ze stentem) zmiany granicznej wynosiło 14%.
6. Czynniki ryzyka powtórnej interwencji w zmianie granicznej były: stan po przebytej angioplastyce wieńcowej, otyłość oraz obecność przetrwałego uniesienia odcinka ST w spoczynkowym zapisie EKG.
7. W okresie 12-miesięcznej obserwacji, prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu lub zawału mięśnia sercowego u chorych ze zmianami granicznymi, leczonych zachowawczo i inwazyjnie nie różniło się istotnie.

8. U chorych z granicznymi zmianami w naczyniach wieńcowych czynnikami ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (nasilenie dolegliwości wieńcowych, hospitalizacja, angioplastyka wieńcowa zmiany granicznej, ostry zespół wieńcowy) są: przebyta angioplastyka wieńcowa, cukrzyca, przetrwale uniesienie odcinka ST, zaburzenia rytmu, wzrost kinazy fosfokreatyninowej, zwężenie gałęzi międzykomorowej przedniej oraz zaburzenia kurczliwości lewej komory.

Rozdział 8

Streszczenie

Zagadnienie zmian granicznych, do których zalicza się stwierdzone w badaniu koronarograficznym zwężenia w naczyniach wieńcowych oceniane procentowo pomiędzy 40-70%, jest istotnym problemem klinicznym. U około 30% chorych stwierdza się w koronarografii zmiany graniczne tętnic wieńcowych, które, jak pokazują badania, mogą być odpowiedzialne za wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego, jak i stabilnej zmiany w tętnicy wieńcowej. Brak obecnie jednoznacznych, optymalnych sposobów leczenia tych zmian.

Celem pracy było:

- analiza obrazu klinicznego pacjentów z granicznymi zmianami w tętnicach wieńcowych,
- ocena częstości występowania punktów końcowych: nasilenie dolegliwości dławicowych, hospitalizacja, ostry zespół wieńcowy wymagający przeszłokrojnej angioplastyki wieńcowej, śmierć sercowa u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną z granicznymi zmianami w naczyniach wieńcowych u osób leczonych wyłącznie farmakologicznie oraz w grupie chorych leczonych przeszłokrojną angioplastyką wieńcową,
- ustalenie czynników ryzyka wystąpienia wyżej wymienionych punktów końcowych u chorych ze zmianami granicznymi w naczyniach wieńcowych leczonych angioplastyką wieńcową i/lub farmakologicznie.

Badaniem retrospektywnym objęto 232 chorych - 61 kobiet i 171 mężczyzn w wieku od 34 do 77 lat (średnia $58 \pm 9,1$ lat), ze stwierdzonymi w badaniu koronarograficznym granicznymi zmianami w tętnicach wieńcowych hospitalizowanych w Klinice Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii *Collegium Medicum* w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II w Krakowie w latach 1999-2005.

Wyodrębniono dwie grupy chorych:

- grupa A - 165 pacjentów, u których stosowano leczenie zachowawcze (stosowane leczenie farmakologiczne: beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny oraz blokera receptora angiotensyny, blokery kanału wapniowego, diuretyki i statyny).

Modyfikacja leczenia farmakologicznego polegała na zmianie dawek stosowanych preparatów, zamianie leku lub dodaniu kolejnego preparatu;

- grupa B – 67 pacjentów, u których została wykonana przeskrónna angioplastyka balonowa zmiany granicznej bez lub z implantacją stentu (u 38 osób).

Ponadto analizowano chorych w podgrupach:

- podgrupa A₁ – chorzy tylko ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych leczeni zachowawczo,
- podgrupa B₁ – pacjenci tylko ze zmianami granicznymi w tętnicach wieńcowych leczeni interwencyjnie

Całkowity okres obserwacji skuteczności obu typów leczenia (zachowawczego oraz inwazyjnego) wynosił 12 miesięcy.

W trakcie 12-miesięcznej obserwacji analizowano i porównywano:

- występowanie poważnych incydentów sercowo-naczyniowych takich jak: ostre zespoły wieńcowe, w tym zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, bez uniesienia odcinka ST oraz niestabilnej dusznicy bolesnej,
- nasilenie dolegliwości dławicowych,
- konieczność hospitalizacji z powodu nasilenia objawów dławicy piersiowej,
- nasilenie dolegliwości wymagające wykonania angioplastyki wieńcowej,
- progresję zmian granicznych, wymagających zastosowania angioplastyki wieńcowej,
- w przypadku chorych leczonych inwazyjnie – częstość restenoz.

Analizę częstości występowania powyższych punktów końcowych oceniano pomiędzy grupami: A i B oraz w podgrupach: A₁ i B₁.

Następnie, w obu grupach, na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych, klinicznych i wyników badań ustalano czynniki ryzyka wystąpienia wyżej wymienionych incydentów sercowo-naczyniowych.

U wszystkich badanych ocenie poddano 307 zmian granicznych, w tym 118 były to zmiany graniczne pojedyncze lub współistniały ze zmianami granicznymi w innych tętnicach wieńcowych.

W okresie rocznej obserwacji u wszystkich badanych, w grupie leczonej wyłącznie farmakologicznie w porównaniu z grupą leczoną inwazyjnie stwierdzono istotnie mniejsze prawdopodobieństwo nasilenia dolegliwości dławicowych (12% *versus* 29%). Najczęściej nasilenie dolegliwości dotyczyło chorych ze stwierdzoną zmianą graniczną w przebiegu gałęzi

międzykomorowej przedniej i prawej tętnicy wieńcowej. Prawdopodobieństwo wystąpienia dolegliwości dławicowych w rocznej obserwacji u chorych ze zmianą graniczną w LAD i RCA było większe w grupie leczonej inwazyjnie (odpowiednio 12% v 37%, 25% v 41%).

Prawdopodobieństwo hospitalizacji w rocznej obserwacji było większe w grupie leczonej inwazyjnie (12% v 30%). Najczęściej hospitalizowani byli pacjenci ze zmianą graniczną w RCA - prawdopodobieństwo hospitalizacji wynosiło u osób leczonych wyłącznie farmakologicznie -11%, u leczonych inwazyjnie - 41%. W przypadku zmiany granicznej w LAD prawdopodobieństwo hospitalizacji wynosiło u osób leczonych wyłącznie farmakologicznie 13%, inwazyjnie 29%.

W ocenie częstości wykonania zabiegu angioplastyki wieńcowej zmiany granicznej tętnicy wieńcowej w okresie 12 miesięcy obserwacji stwierdzono, że prawdopodobieństwo interwencji przeszkronej w obrębie tętnicy ze zmianą graniczną w tętnicy wieńcowej w grupie leczonej zachowawczo wynosiło 4%, w grupie leczonych inwazyjnie wynosiła 14%. Najczęściej konieczność wykonania przeszkronej angioplastyki dotyczyła chorych ze zmianami granicznymi w przebiegu LAD oraz współistniejącymi zmianami krytycznymi w innych tętnicach wieńcowych. W grupie wyjściowo leczonej inwazyjnie u wszystkich 9 chorych wykonano powtórny zabieg angioplastyki z powodu restenozy w obrębie poszerzanej zmiany granicznej. Najczęściej restenoza występowała w przypadku angioplastyki zmian granicznych w gałęzi międzykomorowej przedniej.

Najczęściej restenoza dotyczyła chorych, u których wykonano PCI gałęzi międzykomorowej przedniej, w drugiej kolejności prawej tętnicy wieńcowej. Restenoza w przebiegu LAD dotyczyła głównie zmian granicznych w 7 segmencie, zlokalizowanych w odległości od ostium od 14 do 47 mm, a długość zwężenia wynosiła od 7 do 19 mm. W przypadku RCA, były to zmiany zlokalizowane w 2 segmencie, o długości od 9 do 20 mm, a odległość zmiany od ostium tętnicy wieńcowej wynosiła się od 15 do 79 mm.

W analizie zastosowanego leczenia inwazyjnego stwierdzono, że najskuteczniejsze było zastosowanie angioplastyki balonowej z elektywną implantacją stentu. W trakcie obserwacji kumulowane prawdopodobieństwo restenozy w tej grupie chorych wynosiło 6%. W przypadku samej angioplastyki balonowej prawdopodobieństwo restenozy wynosiło 18%, a w przypadku bezpośredniego stentowania 21%. Łączne prawdopodobieństwo restenozy dla wszystkich rodzajów angioplastyki (z lub bez stentu) u chorych ze zmianami granicznymi wynosiło 14%.

Stwierdzonymi czynnikami ryzyka nasilenia dolegliwości dławicowych u wszystkich chorych spośród parametrów klinicznych był przebyty w wywiadzie zabieg angioplastyki wieńcowej, obecność cukrzycy oraz zaburzenia rytmu wymagające stosowania leków przeciwarrytmicznych. Poza tym stwierdzono zwiększenie ryzyka w przypadku obecności przetrwałego uniesienia odcinka ST w spoczynkowym zapisie elektrokardiogramu, granicznego zwężenia gałęzi międzykomorowej przedniej w badaniu koronarograficznym i zaburzenia kurczliwości lewej komory stwierdzonego w wentrykulografii.

Wśród czynników zwiększających ryzyko hospitalizacji, najsilniejszymi predyktorami były: przebyty w wywiadzie zabieg angioplastyki wieńcowej, obecność cukrzycy, zaburzenia rytmu wymagające stosowania leków przeciwarrytmicznych oraz w wywiadzie epidemiologicznym wystąpienie zawału serca w rodzinie. Czynniki rokowniczymi okazały się ponadto: przetrwałe uniesienie odcinka ST w spoczynkowym zapisie elektrokardiogramu, w badaniu koronarograficznym zwężenie gałęzi międzykomorowej przedniej oraz zaburzenia kurczliwości stwierdzone w wentrykulografii.

W wyniku analizy czynników, zwiększających ryzyko interwencji w obrębie analizowanej zmiany granicznej tętnicy wieńcowej, stwierdzono, że istotnymi predyktorami były: przebyty zabieg angioplastyki wieńcowej, otyłość oraz przetrwałe uniesienie odcinka ST w zapisie EKG.

U osób leczonych inwazyjnie, wystąpienie restenozy najsilniej było związane z przebytym wcześniej zabiegiem angioplastyki wieńcowej, współistnieniem schorzeń naczyń obwodowych, z dodatnim elektrokardiograficznie testem wysiłkowym w odprowadzeniach V1-V4. Obecność zmian zlokalizowanych proksymalnie przed analizowanym zwężeniem granicznym w prawej tętnicy wieńcowej zwiększała 4-krotnie ryzyko restenozy w przypadku zabiegu angioplastyki tego naczynia.

W przeprowadzonej analizie badano czynniki występowania złożonego punktu końcowego: nasilenie dolegliwości dławicowych, hospitalizacja z powodu nasilenia dolegliwości dławicowych, restenoza w obrębie zmiany granicznej leczonej wyjściowo angioplastyką wieńcową, ostry zespół wieńcowy wymagający przeskrórnej angioplastyki wieńcowej, zgon sercowy u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną z granicznymi zmianami w naczyniach wieńcowych. Stwierdzono, że przebyty w wywiadzie zabieg angioplastyki tętnic wieńcowych zwiększał ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego ponad 10-krotnie, obecność cukrzycy 4,5-krotnie, zaburzenia rytmu wymagające stosowania leków przeciwarrytmicznych 2,5-krotnie. W badaniu koronarograficznym stwierdzenie zwężenia gałęzi międzykomorowej

przedniej zwiększało ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego ponad 3-krotnie. Leczenie inwazyjne (angioplastyka wieńcowa zmiany granicznej) zwiększało ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego 2,5-krotnie w porównaniu z leczeniem wyłącznie farmakologicznym.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że:

- u chorych z granicznymi zmianami w tętnicach wieńcowych w okresie rocznej obserwacji nasilenie dolegliwości wieńcowych istotnie częściej występuje u osób leczonych przezskórną angioplastyką naczyń wieńcowych w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie farmakologicznie,
- w okresie rocznej obserwacji, konieczność wykonania angioplastyki zmiany granicznej w grupie chorych leczonych zachowawczo dotyczyła 4% chorych,
- powtórne interwencje u chorych leczonych inwazyjnie, w 12-miesięcznej obserwacji, związane z restenozą najczęściej dotyczyły zmiany granicznej zlokalizowanej w gałęzi międzykomorowej przedniej,
- restenoza najczęściej występowała u chorych poddanych zabiegowi angioplastyki balonowej, najrzadziej w przypadku angioplastyki balonowej z elektywną implantacją stentu,
- prawdopodobieństwo restenozy dla wszystkich rodzajów angioplastyki (bez lub ze stentem) zmiany granicznej wynosiło 14%,
- czynnikami ryzyka powtórnej interwencji w zmianie granicznej były: stan po przebytej angioplastyce wieńcowej, otyłość oraz obecność przetrwałego uniesienia odcinka ST w spoczynkowym zapisie EKG,
- w okresie 12-miesięcznej obserwacji, prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu lub zawału mięśnia sercowego u chorych ze zmianami granicznymi, leczonych zachowawczo i inwazyjnie nie różniło się istotnie,
- u chorych z granicznymi zmianami w naczyniach wieńcowych czynnikami ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (nasilenie dolegliwości wieńcowych, hospitalizacja, angioplastyka wieńcowa zmiany granicznej, ostry zespół wieńcowy) są: przebyta angioplastyka wieńcowa, cukrzyca, przetrwale uniesienie odcinka ST, zaburzenia rytmu, wzrost kinazy fosfokreatyninowej, zwężenie gałęzi międzykomorowej przedniej oraz zaburzenia kurczliwości lewej komory.

Rozdział 9

Abstract

Comparison of the efficiency of pharmacological treatment or percutaneous coronary angioplasty among the patients with intermediate changes in coronary arteries.

The problem of intermediate changes, to which we should reckon the coronary vessels stenosis diagnosed in angiocardiology examination, refers to between 40 – 70%, it is a substantial clinical issue. In the group of about 30% diseased, angiocardiology examination showed intermediate changes in the coronary vessels, which as the clinical trials point out, may be responsible for both an acute coronary syndrome and a stable change in a coronary artery. Nowadays, there are no univocal optimal ways of treatment regarding all those changes.

The aims of the thesis were as follows:

- analysis of the clinical view of the patients with intermediate changes in the coronary arteries,
- estimation of a frequency of the occurrence of end points such as an exacerbation of the angina, hospitalization, an acute coronary syndrome requiring the percutaneous coronary angioplasty, heart death among the patients with stable angina pectoris with intermediate changes in the coronary arteries, who were subjected to pharmacological treatment only and in the group of the diseased treated by the percutaneous coronary intervention,
- establishing the risk factors of an appearance of the above mentioned end points among the diseased with intermediate changes in the coronary arteries treated by the coronary angioplasty and/or pharmacologically.

Retrospective trial affected 232 patients – 61 women and 171 men at the age of 34 to 77 (the average $58 \pm 9,1$ years old) hospitalized in the Clinic of Coronary Diseases of the Institute of Cardiology of *Collegium Medicum* in the Jan Paweł II General Hospital in Kraków between the years 1999 – 2005. All those patients had intermediate changes in the coronary arteries diagnosed in the angiocardiology examination.

There were two groups separated:

- group A - 165 patients whom one used pharmacologically treatment at (beta-blokers, ACE inhibitors, bloker receptors of angiotensin, Ca-inhibitors, diuretics and statins). Modification of the treatment depended on a change of the dose of the medications or further added different pills,
- group B – 67 patients whom one performed a percutaneous coronary intervention with/without implantation stent.

Additionally, two subgroups were analyzed:

- subgroup A_1 – patients with intermediate lesions in coronary arteries treated pharmacologically only,
- subgroups B_1 – patients with intermediate lesions in coronary arteries treated invasively only.

The whole period of observation in both groups was 12 months.

In the time of 12-month observation one analyzed and compared:

- frequency of adverse cardiac events: acute coronary syndrome, myocardial infarction with ST elevation or non-ST elevation and unstable angina among others,
- exacerbation of angina,
- hospitalization for ischemic angina reason,
- progression of angina that required performed coronary intervention,
- progression of intermediate lesions that required coronary angioplasty,
- probability of restenosis in patients treated invasively.

The evaluation of frequency of the above end points was estimated between groups: A and B and in subgroups: A_1 and B_1 .

Next, in all the examined patients one performed the analysis of risk factors of the existence of cardiac and vascular events in the above mentioned end points.

All the trialed patients were evaluated as to 307 intermediate changes; 118 among them were single intermediate changes or they co-existed with intermediate changes in the other coronary arteries. In the group of patients who were treated pharmacologically only, 239 intermediate changes were evaluated altogether and they co-existed with intermediate changes that occurred in the other vessels (among them: 126 changes located in the left anterior descending branch (LAD), 49 changes in the circumflex branch (Cx) and 64 changes

in the right coronary artery (RCA). In the group of patients who were treated invasively, 68 intermediate changes were evaluated. Among them, 38 changes located in the LAD, 13 changes in the Cx and 17 changes in the RCA.

All the trialed patients were observed for a period of time lasted one year and in this time in the group treated pharmacologically only, in comparison with the group that was subjected to invasive treatment, we could observe significantly smaller probability of exacerbation of the choky feeling complaint (12% versus 29%). Most frequently exacerbation of the complaints referred to the patients with the diagnosed intermediate change in the course of the LAD and RCA.

The likelihood of the occurrence of the choky feeling complaints during one – year observation among the diseased with the intermediate change in LAD and RCA was bigger in the group subjected to invasive treatment (12% v. 37% and 25% v. 41% respectively).

The probability of hospitalization during one – year observation among all the patients was bigger in the group subjected to invasive treatment (12% v. 30%). Most frequently, the patients with the intermediate change in RCA were hospitalized. The likelihood of hospitalization of the patients treated pharmacologically only, was 11% whereas among those subjected to invasive treatment – 41%. In the case of the intermediate change in LAD, the likelihood of hospitalization reached 13% among the patients treated pharmacologically only and 29% among those treated invasively.

In the evaluation of frequency of performing the coronary angioplasty procedure of the intermediate change of the coronary artery during 12 months of the observation, we could record that the likelihood of the percutaneous coronary intervention (PCI) in the artery with the intermediate change in the coronary artery in the group of patients treated preservative reached 4% whereas in the group treated invasively – 14%. Most frequently, the necessity of performing the PCI referred to those patients who suffered from intermediate changes in the course of LAD with co-existing critical changes in the other coronary arteries.

In the group initially subjected to invasive treatment, all 9 patients were referred to the renewed angioplasty procedure owing to restenosis in the extended intermediate change.

Restenosis appeared most frequently in the cases of angioplasty procedures performed in the intermediate changes of the LAD. Restenosis was most frequently associated with the diseased to whom PCI of the LAD was performed and secondly of the right coronary artery. Restenosis in the course of LAD referred mostly to intermediate changes in the 7th segment,

located in the distance of 14 to 47 mm from ostium and the length of the stenosis was from 7 to 19 mm. In the case of RCA, the changes were located in the 2nd segment and the length was from 9 to 20 mm and the distance from the change to ostium of the coronary artery was from 15 to 79 mm.

In the analysis of the applied invasive procedure one found out that the most efficient way was to apply a balloon angioplasty with an effective stent implantation. While observing, the accumulated likelihood of restenosis in this group of patients was 6%.

In the case of applying the balloon angioplasty procedure only, the probability of restenosis came up to 18%, whereas in the case of direct stent applying it was 21%. Altogether the likelihood of restenosis for all types of angioplasty (with or without a stent) among the patients with the intermediate changes was 14%.

Recorded risk factors of the exacerbation of the choky feeling complaints among all the diseased from the midst of clinical parameters were: past coronary angioplasty procedure, presence of diabetes and heart rhythm disorders which require applying antiarrhythmic medication. Moreover, one recorded the raise of risk in the case of the presence of persistent elevation of ST section in the state of rest recording of the electrocardiogram, intermediate stenosis of the LAD in angiocardigraphy examination and disorders of the contractility of the left ventricular noticed in ventriculography.

Among the factors raising the risk of hospitalization one found out that in the group of clinical parameters the strongest predicative agents were: past coronary angioplasty procedure, presence of diabetes and heart rhythm disorders which require applying antiarrhythmic medication and in epidemiological history taken, the occurrence of myocardial infarction in the family. Prognostic factors were also the presence of persistent elevation of the ST section in the state of rest recording of the electrocardiogram, in the angiocardigraphy examination of the stenosis of the LAD and aberrations of the contractility noticed in ventriculography.

As a result of the analysis of the factors that extend the risk of intervention around the analyzed intermediate change of the coronary artery, one recorded that the essential prognostic factors are past coronary angioplasty procedure, obesity and persistent elevation of the ST section in EKG recordings.

Among the patients subjected to invasive procedure, the occurrence of restenosis is most strongly connected with the past coronary angioplasty, co-existence of diseases of the

distal vessels, with positive electrocardiography recording of the treadmill test in the leads V1 – V4. The existence of the changes located proximally before the analyzed intermediate stenosis in the right coronary artery extended the risk of restenosis in angioplasty of the given vessel 4 times.

In the conducted analysis, the factors that cause occurrence of the complex intermediate point were examined: the exacerbation of the choky feeling complaints, hospitalization caused by the exacerbation of the choky feeling complains, restenosis in the area of the intermediate change treated primarily by the coronary angioplasty procedure, the acute coronary syndrome demanding the through-skin coronary angioplasty procedure, heart decease among the patients with intermediate changes in coronary vessels. One found out in past history of the patients that past coronary angioplasty procedure of the coronary arteries made the risk of existence of the complex intermediate point 10 times bigger, diabetes disease – 4,5 times, disorders of the heart rhythm requiring to apply anti-arrhythmic medication – 2,5 times.

In the angiocardiography examination, stating of the fact of stenosis of the LAD extended the risk of the existence of the complex terminal point more then 3 times. Invasive procedure treatment (coronary angioplasty of the intermediate change) extended the risk of existence of the complex terminal point 2,5 times in comparison with pharmacological treatment only.

Conclusions:

- among the patients with intermediate changes in coronary arteries during the observation lasted one year, the exacerbation of the coronary complaints occurred radically more frequently among those patients who were treated by the percutaneous coronary angioplasty in comparison with the diseased treated pharmacologically only;
- during one-year long observation, the necessity of performing coronary angioplasty in the intermediate change among the patients treated preservative affected 4% of the sick;
- renewed interventions among the patients treated by invasive procedures during the observation that lasted 12 months was closely connected with restenosis, most frequently referred to the intermediate change located in the left anterior descending;

- restenosis most frequently existed among those patients who were subjected to the balloon angioplasty procedure and the most seldom among those who were subjected to the balloon angioplasty procedure with an elective implantation of the stent;
- likelihood of restenosis existence for all kinds of angioplasty (with or without a stent) of the intermediate change amounted to 14%;
- risk factors of the renewed intervention in the intermediate change were: a state after past coronary angioplasty, obesity and the presence of persistent elevation of the ST section in the state of rest recording of the electrocardiogram;
- in 12 months lasting observation, the likelihood of death or the arising of myocardial infarction among the patients with the intermediate changes treated preservative and patients treated invasively does not differ essentially;
- among the patients with intermediate changes in the coronary arteries risk factors that lead to the occurrence of the composite end point (exacerbation of the coronary complaints, hospitalization, coronary angioplasty of the intermediate change, the acute coronary syndrome) are: past coronary angioplasty procedure, diabetes, persistent elevation of the ST section, disorder of the heart rhythm, raise of the phosphocreatine kinas, stenosis of the LAD and disorders of the contractility of the left ventricular.

Rozdział 10

Spis tabel

<u>Hamowanie adhezji i migracji leukocytów</u>	<u>7</u>
--	--------------------------

Rozdział 11**Spis rycin**

[Hamowanie adhezji i migracji leukocytów7](#)

Rozdział 12

Piśmiennictwo

1. Naghavi M, Libby P, Erling F, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis Ch, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan Ch, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte ChL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KEJA, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson Ch, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne Ch, Insull, WJr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, James T. Willerson JT, From vulnerable plaque to vulnerable patient, a call for new definitions and risk assessment strategies: part I, *Circulation* 2003, 108: 1664-1672.
2. Naghavi M, Libby P, Erling F, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis Ch, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan Ch, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte ChL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KEJA, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson Ch, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne Ch, Insull, WJr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, James T. Willerson JT, From vulnerable plaque to vulrenable patient, a call for new definitions and risk assessment strategies: part II, *Circulation* 2003, 108: 1772-1778.
3. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT, Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation* 2003; 107: 2072–2075.
4. Kereiakes DJ, In Search of the vulnerable plaque, *Circulation* 2003; 107: 2076-2077.
5. Maseri A, Fuster V, Is there a vulnerable plaque? *Circulation* 2003, 107: 2068-2071.
6. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ, Atherothrombosis and high-risk plaque, Part I: Evolving Concepts, *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 937–954.
7. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ, Atherothrombosis and high-risk plaque, Part II: Approaches by noninvasive computed tomographic/magnetic resonance imaging, *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 937–954.

8. Davies MJ, Stability and instability: two facies of coronary atherosclerosis, The Paul Dudley White Lecture 1995, *Circulation* 1996; 94: 2013-2020.
9. Mann J, Davies MJ, Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption, *Heart* 1999, 82: 265-268.
10. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ, Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability, *Circulation* 2002; 105: 939-943.
11. Hansson GK, Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease, *N Engl J Med*. 2005; 352:1685-1695.
12. Giuseppe GL, Biondi-Zoccai A, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LG, Atherothrombosis, inflammation, and diabetes, *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1071-1077.
13. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A, Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerosis risk, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 168-175.
14. Widlansky ME, Gokce N, Keaney J, Vita JA, The clinical implications of endothelial dysfunction, *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-1160.
15. Libby P, Inflammation and the multiplicity of „vulnerable” coronary plaques, *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1600-1602.
16. Corti R, Fuster V, Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis, *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 35-44
17. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME i wsp., A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14: 840-856.
18. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE i wsp., A definition of advanced types of atherosclerosis lesions and histological classification of atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1512-1531.
19. Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill HC, Task Force 1. Pathogenesis of coronary disease: the biologic role of risk factors, *J Am Coll Cardiol* 1996, 27: 964-1047
20. Applegate RJ, Herrington DM, Little WC, Coronary angiography: more than meets eye, *Circulation* 1993; 87: 1399-1401.
21. Chen J, Chester MR, Crook R, Kaski JC, Differential progression of complex culprit stenoses in patients with stable and unstable angina pectoris, *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 597-603.
22. Smits PC, Pasterkamp G, Quarles van Ufford MA, Eefting FD, Stella PR, de Jaegere PP, Borst C, Coronary artery disease: arterial remodeling and clinical presentation, *Heart* 1999; 82: 461-464.
23. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R, Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis, *Circulation* 2002; 105: 297-303.

24. Stary HC, Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions. An update., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1512-1531.
25. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Wijns W, Colombo A, Bose D, Erbel R, de Ribamar CJ Jr, Kimura M, Sano K, Costa RA, Lui J, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Association of plaque characterization by intravascular ultrasound virtual histology and arterial remodeling, *A Heart J* 2005; 150: 516-521.
26. Madjid M, Zarrabi A, Litovsky S, Willerson JT, Casscells W, Finding vulnerable atherosclerotic plaques: is it worth the effort? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1775-1782.
27. Grondin CE, Dyrda I, Pasternac A, Campeau L, Bourassa MG, Lesperance J, Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary disease and recent myocardial infarction, *Circulation* 1974; 49: 703-708.
28. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC, Coronary artery narrowing in coronary artery disease: comparison of cineangiography and necropsy findings, *Ann Intern Med* 1979; 91: 350-356.
29. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW, Interobserver variability in coronary angiography, *Circulation* 1976; 53: 627-632.
30. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, DeFalco RA, Leon MB, Limitations of angiography in the assessment of plaque distribution in coronary artery disease: a systematic study of target lesion eccentricity in 1446 lesions, *Circulation* 1996; 93: 924-931.
31. Tobis J, Babak A, Slavin L, Assesment of intermediate severity coronary lesions in the catheterization laboratory, *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 839-848.
32. Witkowski A., *Kardiologia interwencyjna w Polsce w 2006*, Sekcja Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.
33. Bruce R: Multistage treadmill test of submaximal and maximal exercise. W: *Exercise testing and training of apparently healthy individuals: A handbook for physicians*. American Heart Association Committee on Exercise 1972: 32.
34. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1531-1540.
35. Matysek J, Współczesna diagnostyka inwazyjna i leczenie inwazyjne choroby wieńcowej. Wybrane zagadnienia, *Nowa Klinika* 2001; 8: 318-323.

36. Sukiennik A., Kubica J., Gil R., Radomski R.: Ilościowa angiografia tętnic wieńcowych. *Folia Cardiol* 2001; 8: 321- 333.
37. Ischinger T, Greuntzig AR, Hollman, King S 3rd, Douglas J, Meier B, Bradford J, Tankersley R, Should coronary arteries with less than 60% diameter stenosis be treated by angioplasty, *Circulation* 1983; 68: 148-154.
38. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP, Can coronary angiography predict the site of subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary disease?, *Circulation* 1988; 78: 1157-1166.
39. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borrico S, Gorlin R, Fuster V, Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction, *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
40. Little WC, Angiographic assessment of the culprit coronary artery lesions before acute myocardial infarction, *Am J Cardiol* 1990; 66: 44G-47G.
41. Little WC, Downes TR, Applegate RJ, The underlying coronary lesion in myocardial infarction: implications for coronary angiography, *Clinical Cardiology* 1991; 14: 868-874.
42. Witkowski A, *Kardiologia interwencyjna. Jak leczyliśmy w 2005 roku? Jakie są perspektywy?*, *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej* 2006; 2: 156-159.
43. Prakash M, Myers J, Froelicher VF, Marcus R, Do D, Kalisetti D, Atwood JE, Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality, results from > 6,000 consecutive referred male patients, *Chest* 2001; 120: 1003-1013.
44. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, Pryor DB, Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease, *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 20-26.
45. Hultgren HN, Peduzzi P, Relation of severity of symptoms to prognosis in stable angina pectoris, *Am J Cardiol* 1984; 54: 988-993.
46. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrel FE Jr, Muhlbaier LH, Califf RM, Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 81-90.
47. Kannel WB, Feinleib M, Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival, *Am J Cardiol* 1972; 29: 154-163.
48. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D, Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation, *Circulation* 1993; 88: 2548-2555.

49. D'Amore S, Mora S, Gender-specific prediction of cardiac disease: importance of risk factors and exercise variables, *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 448-453.
50. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Barkis GL, Cohen JD, Parmley WW, Invest Investigators, A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease, The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-2816.
51. Dargie HJ, Ford I, Fox KM, Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17: 104-12.
52. Fox K, Garcia MAA, Parma DA, Wytyczne postępowania w stabilnej dławicy piersiowej, *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
53. Daly CA, De Stavola B, Sendon JLL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Rużyłło W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM, Euro Heart. Survey Investigators, Predicting prognosis in stable angina – results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study, *BMJ* 2006; 332: 262-267.
54. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA, Second Randomized Intervention Treatment of angina (RITA-2) Trial Participants, Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy, *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1161-1170.
55. Berger A, Botman KJ, Philip A, MacCarthy PA, Wijns W, Bartunek J, Heyndrickx GR, Pijls NH, De Bruyne B, Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease, *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 438–442.
56. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR, Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study 2 year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization, *Circulation* 1997; 95: 2037-2043.
57. Leborgne L, Cheneau E, Wolfram R, Ajani A, Pakala R, Canos D, Pinnow E, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, The proximal location of stenosis in the left anterior descending coronary artery is not a predictive factor of worse outcome in the era of the stent, *Cardiovasc Radiat Med* 2002; 3: 127-132.

58. Alidoosti M, Salarifar M, Zeinali AM, Comparison of outcomes of percutaneous coronary intervention on proximal versus non-proximal left anterior descending coronary artery, proximal left circumflex and proximal right coronary artery: a cross-sectional study, *BMC Cardiovasc Disord* 2007; 4: 7:7.
59. Morrow DA, Gersh BJ, Braunwald E, Chronic coronary artery disease, W: Braunwald's Heart Disease 7e, Ed. WB Saunders Company 2004, 1281-1354.
60. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Bowen AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS, Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators, *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
61. Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W, Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis a randomized trial, *Circulation* 2001; 103: 2928-2934.
62. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P, A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators, *N Engl J Med* 1992; 326: 10-16.
63. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous trans luminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. Veterans Affairs ACME Investigators, *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1505-11.
64. Legalery P, Schiele F, Seronde MF, Meneveau N, Wei h, Dider K, Blonde MC, Caulfield F, Bassand JP, One-year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty, *Eur Heart J* 2005; 26: 2623–2629.
65. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bar F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B, Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study, *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105–2111.
66. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, Pileggi F, The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1600-1605.
67. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title

- LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini J, Weintraub WS, the COURAGE Trial Research Group, Optimal medical therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease, *N Engl J Med.* 2007; 356: 1503-1516.
68. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group, *N Engl J Med.* 1994; 331: 489-495.
69. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease, *N Engl J Med.* 1994; 331: 496-501.
70. Dawkins KD, Chevalier B, Suttorp MJ, Thuesen L, Benit E, Bethencourt A, Morjaria U, Veldhof S, Dorange C, van Weertr A, TRENDS Investigators, Effectiveness of “direct” stenting without balloon predilatation (from the Mulilink Tetra Randomised European Direct Stent study TRENDS), *Am J Cardiol* 2006; 97: 316-321.
71. Hoyer A, Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Tanabe K, Degertekin M, Hofma S, McFadden E, Sianos G, Smits PC, van der Giessen, de Feyter P, van Domburg RT, Serruys PW, Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for coronary narrowings <50% diameter, *Am J Cardiol* 2004; 94: 112-114.
72. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R, RAVEL Study Group. Randomized study with sirolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions, *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
73. Morice MC, Serruys PW, Barragan P, Bode C, Van Es GA, Stoll HP, Snead D, Mauri L, Cutlip DE, Sousa E, Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-years results of the RAVEL trial, *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1299-1304.
74. Moses JW, Stone GW, Nikolsky E, Mintz GS, Dangas G, Grube E, Ellis SG, Lansky AJ, Weisz G, Fahy M, Na Y, Russel ME, Donohoe D, Leon MB, Mehran R, Drug eluting stens in the treatment of intermediate lesions, *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2164-2171.
75. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, Virmani R, Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications, *Circulation* 2007; 115: 1051-1058.
76. Fischell TA, Holmes DR Jr., Late DES thrombosis: a lot of smoke, very little fire? *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 609-15.

77. Sandhu G, Doyle B, Singh R, Bell M, Bresnahan J, Mathew V, Holmes D, Lerman A, Rihal C, Frequency, etiology, treatment, and outcomes of drug-eluting stent thrombosis during one year of follow-up, *Am J Cardiol.* 2007; 99: 465-469.
78. Legutko J, Dudek D, Chychrel M, Rzeszutko L, Bartuś S, Heba G, Dubiel JS, Safety and effectiveness of pharmacologic versus mechanical stabilization of borderline coronary lesions in patients with acute coronary syndromes, *Przegl Lek* 2005; 62: 1-7.
79. Daly C, Clemens F, Lopez-Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Rużyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM, Euro Heart Survey Investigators, The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina, *Eur Heart J.* 2006; 27: 1298-1304.
80. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabate M, Suttrop MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schomig A, Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1030-1039.
81. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierala I, Mehilli J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syvanne M, Suttrop MJ, Violini R, Schomig A, Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2706-2713.
82. Mandeep Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, Ho KKL, Willerson JT, Penny WF, Holmes DR Jr, Clinical and angiographic Predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention insights from the prevention of restenosis with tranilast and its outcomes (PRESTO) trial, *Circulation.* 2004; 109: 2727-2731.
83. Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, McFadden E, Sianos G, Smits PC, Hofma SH, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW, Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: An evaluation from the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam cardiology hospital (RESEARCH) study, *Circulation* 2004;109:1366-1370.
84. Hueb WA, Soares PR, Almeida De Oliveira S, Arie S, Cardoso RH, Wajsbrot DB, Cesar LA, Jatene AD, Ramires JA, Five-year follow-up of the medicine, angioplasty or surgery study (MASS): a prospective, randomized trial, of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis, *Circulation* 1999, 100: II107-113.

85. Heub W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliviera SA, Ramieres JA, The medicine, angioplasty or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results, *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1743-1751.
86. Heub W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, Oliviera SA, Ramieres JA, five-year follow-up of the Medicine, angioplasty or surgery study (MASS-II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease, *Circulation* 2007, 115: 1082-1089.
87. Sabik JF 3rd, Blackstone EH, Gillinov AM, Smedira NG, Lytle BW, Occurrence and risk factors for reintervention after coronary artery bypass grafting, *Circulation* 2006; 114 (1).