

Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Wydział Lekarski

lek. med. Jacek Jąkała

**Rozprawa doktorska „Ocena metodą
ultrasonografii wewnątrznaczyniowej i
wirtualnej histologii wyników przezskórnych
interwencji wieńcowych u pacjentów z zawałem
serca”**

Promotor: Prof. dr hab. med. Andrzej Surdacki

z II Kliniki Kardiologii Instytutu Kardiologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Jacek S. Dubiel

Kraków, 2012

Mojemu Promotorowi

Panu Profesorowi dr hab. med. Andrzejowi Surdackiemu

serdecznie dziękuję za to, że mogłem korzystać z Jego bogatego doświadczenia w zakresie podjętej tematyki oraz za nieocenioną pomoc w realizacji niniejszej rozprawy, cenne uwagi i wskazówki w trakcie powstawania pracy doktorskiej oraz za opiekę naukową.

Podziękowania wielce Szanownemu Panu Prof. dr hab. med. Jackowi S. Dubielowi, Kierownikowi II Kliniki Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego za umożliwienie mi przeprowadzenia badań w prowadzonej przez Niego Klinice.

Podziękowania Panu Prof. UJ dr hab. med. Dariuszowi Dudkowi, Kierownikowi Pracowni nr 2 Zakładu Hemodynamiki i Angiokardiografii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego za umożliwienie mi przeprowadzenia badań w prowadzonej przez Niego Pracowni.

Słowa podziękowania kieruję pod adresem Szanownego Pana dr med. Jacka Legutko z Pracowni nr 2 Zakładu Hemodynamiki i Angiokardiografii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego za bezpośrednią współpracę, pomoc okazaną podczas pracy nad doktoratem, cenne uwagi i wskazówki oraz życzliwość w trakcie tworzenia pracy.

Spis treści

1. Wstęp.....	7
a. Wprowadzenie - epidemiologia ostrych zespołów wieńcowych.....	7
b. Rozpoznanie zawału serca oraz jego definicje.....	8
c. Patofizjologia zawału serca.....	9
d. Metody reperfuzyjnego leczenia zawału serca.....	10
e. Rola angioplastyki wieńcowej w leczeniu zawału serca.....	11
f. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (IVUS)	12
g. Wirtualna histologia (IVUS-VH)	15
h. Rola ultrasonografii wewnątrzwieńcowej i wirtualnej histologii u pacjentów z zawałem serca.....	17
2. Hipoteza i cel badania	20
3. Pacjenci i metodologia	21
a. Plan badania	21
b. Zbieranie danych	22
c. Protokół badania.....	23
d. Protokół zabiegu.....	25
e. Oceniane parametry.....	26
f. Charakterystyka badanej grupy	26
g. Badanie angiograficzne i jego analiza.....	26
h. Ultrasonografia wewnątrzwieńcowa, wirtualna histologia oraz ich analiza	31
i. Metody statystyczne	38
4. Obserwacja kliniczna	39
5. Wyniki.....	40
a. Charakterystyka kliniczna	40
b. Analiza angiograficzna.....	42
c. Analiza ultrasonograficzna i w wirtualnej histologii.....	46
d. Wyniki obserwacji klinicznej	58
e. Powtarzalność analiz.....	59
6. Omówienie wyników, dyskusja oraz ograniczenia badania.....	60
a. Porównanie pacjentów leczonych z powodu STEMI oraz NSTEMI.....	60
b. Znaczenie ultrasonografii wewnątrzwieńcowej i wirtualnej histologii w detekcji blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy	61
c. Zjawisko „chybienia geograficznego” u pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym	62

d.	Analiza ilościowa i jakościowa czynników wpływających na zjawisko „chybienia geograficznego”	64
I.	Analiza czynników związanych z blaszką miażdżycową	64
II.	Ocena ilościowa zjawiska „chybienia geograficznego”	66
e.	Praktyczne implikacje kliniczne zjawiska „chybienia geograficznego”	67
f.	Ograniczenia badania	70
7.	Wnioski	72
8.	Streszczenie	73
a.	Po polsku	73
b.	Po angielsku	74
10.	Spis rycin i tabel	76
11.	Wykaz zastosowanych skrótów	79
	Bibliografia	84

1. Wstęp

a. Wprowadzenie - epidemiologia ostrych zespołów wieńcowych

Choroba niedokrwienna serca (MIC, łac. *morbus ischaemicus cordis*) stanowi zespół objawów klinicznych o różnej patogenezie, który jest spowodowany niedostatecznym dostarczaniem tlenu i związków energetycznych w stosunku do aktualnego zapotrzebowania mięśnia sercowego. W ogromnej większości przypadków jest on spowodowany obecnością miażdżycowych zwężeń w tętnicach wieńcowych upośledzających dopływ krwi do mięśnia sercowego (1). Ta najczęstsza postać choroby niedokrwiennej serca określana jest jako choroba wieńcowa. Czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy można podzielić na psychosocjalne, behawioralne oraz somatyczne. Natomiast biorąc pod uwagę możliwość potencjalnego wpływu na nie wyodrębnia się czynniki modyfikowalne oraz niemodyfikowalne. Zapobieganie czynnikom ryzyka miażdżycy jest tożsame z profilaktyką choroby wieńcowej. Obecnie za najistotniejszy cel prewencji rozwoju OZW (ostrego zespołu wieńcowego) uważa się ingerencję w modyfikowalne czynniki ryzyka.

Z uwagi na obraz kliniczny wyróżnia się różne formy choroby wieńcowej, które najogólniej dzielimy na stabilne i ostre zespoły wieńcowe, które różnią się między sobą manifestacją kliniczną, rokowaniem oraz stosowanym leczeniem. Ostre zespoły wieńcowe to jedna z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie, w tym także i w Polsce. Pod pojęciem „ostry zespół wieńcowy” rozumiemy niestabilną dławicę piersiową (UA, ang. *unstable angina*) (w tym też dławicę „naczynioskurczową”), zawał serca bez utrzymującego się uniesienia odcinka ST (NSTEMI, ang. *non-ST elevation myocardial infarction*), zawał serca z utrzymującym się uniesieniem odcinka ST (STEMI, ang. *ST elevation myocardial infarction*) oraz nagły zgon sercowy (nagła śmierć sercowa, SCD, ang. *sudden cardiac death*) (2). Nagła śmierć sercowa to nieoczekiwany zgon, do którego dochodzi w okresie do 1 godziny od początku objawów, najczęściej w przebiegu migotania komór powstałego z powodu ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) jest zespołem chorobowym wymagającym natychmiastowego leczenia z tego względu, iż zwykle spowodowany jest niedrożnością tętnicy wieńcowej. Z kolei chorzy z zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST to bardzo niejednorodna grupa pacjentów o bardzo różnym rokowaniu, obciążona licznymi chorobami współistniejącymi (3), (4). Doniesienia z literatury dowodzą, że ostry zespół wieńcowy

bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS, ang. *non-ST elevation acute coronary syndrome*) jest częstszy niż STEMI (5). W Małopolskim Rejestrze Ostkich Zespołów Wieńcowych 45% pacjentów z rozpoznaniem OZW stanowili pacjenci z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, a 55 % z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (6). Z kolei w Ogólnopolskim Rejestrze Ostkich Zespołów Wieńcowych z lat 2003-2006, STEMI diagnozowany był u 31,2 % pacjentów z OZW, NSTEMI u 26,6 %, a pozostałe rozpoznania stanowiły niestabilną dławicę piersiową (7). Szacuje się, że w Polsce co roku hospitalizowanych jest ponad 150 000 chorych z ostrym zespołem wieńcowym – ok. 50 000 chorych ze STEMI i ok. 100 000 chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST. Liczba ta może być jednak dodatkowo zaniżona od kilku do kilkunastu procent ze względu to, iż niektórzy chorzy nie zgłaszają się do lekarza lub też umierają przed postawieniem rozpoznania zawału serca przez personel medyczny (1).

b. Rozpoznanie zawału serca oraz jego definicje

Definicja zawału mięśnia sercowego (STEMI oraz NSTEMI) według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, ang. *European Society of Cardiology*) z 2007 roku obejmuje rozpoznanie na podstawie obrazu klinicznego, enzymatycznego i elektrokardiograficznego (8). Możliwe są różne kombinacje objawów klinicznych (oprócz typowego bólu stenokardialnego, także duszność, nudności i wymioty) wraz z wynikami badań enzymatycznych i obrazowych, z jakimi zgłasza się pacjent. Nasilenie i rodzaj objawów zależą przede wszystkim od stopnia zwężenia naczynia wieńcowego odpowiedzialnego za incydent wieńcowy, od stopnia zaawansowania miażdżycy pozostałych tętnic wieńcowych oraz chorób współistniejących. Często objawy zawału serca mogą być bardzo niecharakterystyczne (1).

Do biochemicznych markerów martwicy mięśnia sercowego należą między innymi mioglobina, troponina T i I, kinaza kreatynowa, dehydrogenaza mleczanowa. Jednak wytyczne w diagnostyce zawału serca zalecają pomiar troponiny T lub I o wysokiej swoistości i czułości oraz ewentualnie pomiar CK-MB mass (8). Podwyższona wartość biomarkerów martwicy mięśnia sercowego jest zdefiniowana jako wzrost ponad 99-ty

percentyl górnego progu wartości referencyjnej dla zdrowej populacji, przy czym zasadniczym elementem rozpoznania jest kinetyka uwalniania biomarkerów.

W uniwersalnej definicji zawału serca z 2007 roku, elektrokardiograficzne kryteria STEMI zostały zdefiniowane jako nowe uniesienie odcinka ST w punkcie J w dwóch sąsiadujących odprowadzeniach ≥ 0.2 mV u mężczyzn i ≥ 0.15 mV u kobiet w V2 - V3 i/lub ≥ 0.1 mV w innych odprowadzeniach, bądź też świeży blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB) (8). Grupy sąsiadujących odprowadzeń w EKG definiuje się w sposób następujący: V1-V6 i I, aVL; II, III, aVF; a w przypadku wykonania dodatkowych odprowadzeń elektrokardiograficznych także V7-V9 oraz V3R-V6R. Z kolei u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, elektrokardiograficzne cechy zawału serca nie są, aż tak jednoznacznie zaznaczone. Zazwyczaj są to obniżki odcinka ST (przejściowe lub ciągle obecne), odwrócone, płaskie załamki T, „pseudonormalizacja” uprzednio ujemnych załamków T lub, wcale nie rzadko, brak jakichkolwiek zmian w zapisie EKG (3).

c. Patofizjologia zawału serca

Zawał serca spowodowany jest zamknięciem tętnicy nasierdziowej lub jej znacznym zwężeniem. Zamknięcie naczynia lub ograniczenie przepływu krwi wynikają w ok. $\frac{3}{4}$ przypadków z pęknięcia „ranliwej” (niestabilnej) blaszki miażdżycowej (VP, ang. *vulnerable plaque*), podczas gdy w pozostałych 25% przypadków ma miejsce nadżerka śródbłonna pokrywającego blaszkę miażdżycową. Zasadniczym elementem uszkodzenia blaszki miażdżycowej jest lokalna aktywacja procesów zapalnych (9). W niestabilnych blaszkach zachodzą aktywne procesy, w tym proces martwicy części komórek blaszki, który usposabia do zaburzenia jej struktury i sprzyja pęknięciu, a co za tym idzie do zainicjowania kaskady krzepnięcia krwi z wytworzeniem zakrzepu. Niestabilne blaszki miażdżycowe charakteryzują się jądrem lipidowym o dużej trombogenności, cienką czapeczką włóknistą (ang. *thin fibrous cap*) ze zmniejszoną liczbą komórek mięśniowych, dużą liczbą komórek zapalnych (głównie makrofagów) oraz znaczną zawartością metaloproteineaz (10).

Od pęknięcia blaszki miażdżycowej do powstania konsekwencji klinicznych z tego wynikających może upłynąć różna ilość czasu, nawet do 2 tygodni (11). Martwica kardiomiocytów spowodowana okluzją tętnicy wieńcowej rozpoczyna się już po ok.

kilkunastu minutach po wystąpieniu ostrego niedokrwienia i postępuje od warstw podwsierdziowych do podnasierdziowych w miarę trwania niedokrwienia. Całkowita martwica zagrożonych kardiomiocytów następuje po kilku godzinach, ale w niektórych przypadkach jej rozwój jest znacznie spowolniony jeśli istnieje krążenie oboczne do strefy niedokrwienia, podtrzymywany jest przepływ dzięki aktywacji endogennej kaskady fibrynolitycznej, jak również może zmniejszyć się zapotrzebowanie na tlen i składniki odżywcze komórek mięśnia sercowego (12). Zawał mięśnia sercowego można sklasyfikować ze względu na wielkość blizny jaka wytworzyła się w wyniku powstałego niedokrwienia. Wyróżnia się zawał serca mikroskopowy (ogniskowa martwica), mały (martwica <10% mięśnia lewej komory), umiarkowany (martwica 10-30% mięśnia lewej komory) oraz duży (martwica >30% mięśnia lewej komory) (8). Z kolei z patomorfologicznego punktu widzenia zawał mięśnia sercowego w trakcie jego przebiegu naturalnego można podzielić na ostry, w trakcie gojenia oraz wygojony.

d. Metody reperfuzyjnego leczenia zawału serca

Czas od momentu wystąpienia pierwszych objawów zawału serca do momentu znalezienia się pacjenta w szpitalu decyduje o możliwości wykonania mechanicznej reperfuzji naczynia lub podaniu leków fibrynolitycznych, co ma decydujące znaczenie dla przeżywalności i stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego. W przedszpitalnym etapie medyczno-ratunkowym stosuje się aspirynę (300–500 mg doustnie), drugi doustny lek przeciwplatek (najczęściej kłopidogrel – 600 mg doustnie, ale także prasugrel – 60 mg doustnie lub ticagrelor – 180 mg doustnie) oraz heparynę niefrakcjonowaną (UFH, ang. *unfractionated heparin*) we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 40-70 IU/kg. Po dostarczeniu pacjenta do szpitala najważniejszą metodą leczniczą jest udrożnienie naczynia wieńcowego odpowiedzialnego za zawał serca. Najczęstszą metodą leczenia jest mechaniczne przywrócenie napływu poprzez wykonanie zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej. Wykonuje się wtedy trombektomię, która poprzedza wykonanie ewentualnej predylatacji i ostatecznie implantacji stentu. Gdy sytuacja kliniczna tego wymaga, stosuje się także okołozabiegowo dożylnie leki przeciwplatekowe (inhibitory receptora glikoproteinowego IIb/IIIa – abciximab, tirofiban, eptifibatyd). Mianem pierwotnej przezskórnej angioplastyki wieńcowej (pPCI, ang. *primary percutaneous coronary intervention*) określa się zabieg ze wszczepieniem stentu bez

wcześniejszego lub równoczesnego leczenia fibrynolitycznego. Niższe wskaźniki śmiertelności u chorych poddanych pierwotnym PCI obserwuje się w ośrodkach z dużą liczbą wykonanych zabiegów PCI (ang. *percutaneous coronary intervention*) (13). W sytuacji, w której wykonanie zabiegu PCI jest niemożliwe lub nie może być wykonane w zalecanych ramach czasowych, zalecanym postępowaniem u pacjentów ze STEMI jest podanie leków fibrynolitycznych. Korzyść z leczenia fibrynolitycznego jest powszechnie uznana (14). Wyniki randomizowanych badań klinicznych dowodzą, że skuteczność kliniczna PCI znacznie przewyższa leczenie fibrynolityczne (15), (16). W stosunku do leczenia fibrynolitycznego pierwotna angioplastyka wieńcowa redukuje śmiertelność w początkowym okresie po wystąpieniu zawału serca blisko o 60% (17). Jest to spowodowane przede wszystkim znacznie większą skutecznością sięgającą blisko 90% w przywracaniu drożności naczyń wieńcowych w wyniku zabiegu angioplastyki w porównaniu z leczeniem fibrynolitycznym, które przywraca drożność naczynia wieńcowego jedynie w około połowie przypadków. Dane z badań klinicznych przeprowadzanych w wysokospecjalistycznych ośrodkach w Stanach Zjednoczonych wskazują także na krótszy okres hospitalizacji w grupie chorych leczonych PCI w porównaniu do leczonych fibrynolitycznie (18).

e. Rola angioplastyki wieńcowej w leczeniu zawału serca

Dostępne dane z piśmiennictwa potwierdzają koncepcje występowania okluzji naczyń wieńcowych w wyniku powstania zakrzepu w miejscu obecności tzw. blaszki ranliwej (ang. *vulnerable plaque*) (10). Do powstania zakrzepu może dojść w przypadku pęknięcia blaszki miażdżycowej lub nadżerki śródbłonka ją pokrywającego. Badania histopatologiczne wskazują, że pęknięcie blaszki miażdżycowej z następowym wytworzeniem zakrzepu jest najczęściej poprzedzone obecnością procesu zapalnego w jej zakresie przy jednoczesnym ścięczeniu otoczki włóknistej (19).

Angioplastyka wieńcowa to zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej połączonej z implantacją stentu (20), (21). W chwili obecnej jest to najbardziej preferowany sposób reperfuzji w zawale serca, kiedy można ją wykonać szybko, w doświadczonym ośrodku pełniącym dyżury 24 godziny na dobę przez 7 dni w tygodniu (13). Wykazano mniejszą śmiertelność pacjentów po PCI w takich ośrodkach w porównaniu do pracowni, które nie świadczą 24-godzinnych dyżurów (22). Wykazano

także niezbieżnie, że istnieje silna korelacja między czasowym opóźnieniem do leczenia inwazyjnego, a śmiertelnością obserwowaną po 12 miesiącach od zawału serca. Każde 30 minut opóźnienia było związane z 7.5% wzrostem ryzyka zdarzeń niepożądanych w rocznej obserwacji (23). Metaanaliza rejestrów NRMI-3, oraz -4 (ang. *National Registry of Myocardial Infarction*) z udziałem prawie 200 000 pacjentów wykazała, że śmiertelność wśród pacjentów z zawałem serca zwiększa się w miarę wydłużania czasu do osiągnięcia reperfuzji (24).

Randomizowane próby kliniczne jednoznacznie udowodniły, że stosowanie przezskórnych interwencji wieńcowych w porównaniu do terapii fibrynolitycznej u pacjentów ze STEMI wiąże się bezspornie z bardziej skutecznym przywróceniem drożności naczynia, lepszą funkcją lewej komory oraz co najważniejsze, lepszymi wynikami w obserwacji odległej (25).

U pacjentów ze STEMI aktualne wytyczne zalecają wykonanie PCI do 90-120 minut od pierwszego kontaktu z personelem medycznym (26). Aktualne wytyczne u pacjentów z NSTEMI zalecają wykonanie angiografii i ew. leczenia inwazyjnego w trybie pilnym (poniżej 120 min) jeśli pacjent cechuje się wysokim ryzykiem a inne rozpoznanie jest mało prawdopodobne oraz trybie opóźnionym do 24 godzin lub 72 godzin od początku objawów u pacjentów z mniejszym ryzykiem lub w końcu w trybie planowym przy najniższym ryzyku (3).

Wykonanie zabiegu PCI w zakresie naczynia odpowiedzialnego za ostry zespół wieńcowy prowadzi do poprawy rokowania krótkoterminowego i odległego, przy czym wykonanie zabiegu PCI w przypadku ostrego zespołu wieńcowego wiąże się z wyższym niż w przypadku stabilnej dławicy piersiowej ryzykiem wystąpienia ostrej lub podostrej zakrzepicy w stencie, nawrotu zwężenia w stencie lub też ponownej okluzji naczynia (27).

f. Ultrasonografia wewnątrznacyniowa (IVUS)

Badanie angiograficzne pozwala na wzrokową ocenę w tętnicy wieńcowej stopnia zwężenia, jego długości, a także obecności ewentualnych skrzeplin wewnątrznacyniowych czy zwapnień. Wykonanie zabiegu PCI pod kontrolą angiografii (dobór długości i średnicy stentu) jest aktualnie standardem postępowania. Dobór optymalnego rozmiaru stentu może być jednak utrudniony, a nawet

nieprawidłowy ze względu na liczne ograniczenia angiografii (28). Na podstawie oceny zwężeń widocznych w angiografii podejmowane są najbardziej kluczowe decyzje terapeutyczne odnośnie wyboru optymalnej metody leczenia (farmakoterapia, rewaskularyzacja przezskórna (PCI) lub chirurgiczna (CABG, *ang. coronary artery bypass grafting*)). Jednak angiografia, która jest tylko dwuwymiarowym rzutem obryzu światła naczynia na płaszczyznę daje jedynie pośrednie informacje o patologii jego ściany, czyli miejsca gdzie faktycznie toczy się proces miażdżycowy. Angiografia nie ocenia rozległości ani nasilenia zmian miażdżycowych w ścianie tętnic wieńcowych, gdzie faktycznie toczy się proces miażdżycowy, zwłaszcza że może być on przez długi okres czasu niewidoczny dla angiografii, ponieważ nie dochodzi do zawężenia światła naczynia (29). Proces ten nazywamy adaptacyjną przebudową (pozytywnym remodelingiem, efektem Glagova) tętnic związanym z progresją procesu miażdżycowego. Polega on na stopniowym powiększaniu się wymiaru całego naczynia w miejscu tworzącej się blaszki miażdżycowej, dzięki czemu w początkowych okresach choroby nie dochodzi do zawężenia światła naczynia. Gdy ładunek blaszki miażdżycowej przekroczy wielkość około 40-50% pola powierzchni poprzecznego przekroju całego naczynia dalszy jej wzrost prowadzi do przewężenia światła naczynia i dopiero od tego momentu proces miażdżycowy powoli staje się być widoczny w angiografii. Ponadto miażdżyca tętnic wieńcowych ma najczęściej charakter rozsiany o różnym stopniu nasilenia w poszczególnych odcinkach naczynia, przez co trudno jest zlokalizować w angiografii miejsca, które są objęte procesem chorobowym, a które całkowicie zdrowe. Oba te zjawiska leżą u podstaw stosunkowo małej dokładności klasycznej angiografii kontrastowej w ocenie stopnia zaawansowania oraz rozległości miażdżycy tętnic wieńcowych. Dlatego też przez wiele lat poszukiwano dodatkowych metod diagnostyki tętnic wieńcowych, które mogłyby wspomóc klasyczną angiografię w prawidłowej ocenie procesu miażdżycowego w tętnicach wieńcowych.

Wprowadzenie ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (IVUS, *ang. intravascular ultrasound*) wraz z opcją wirtualnej histologii (IVUS-VH, *ang. virtual histology*) pozwala na dokładną analizę ilościową i jakościową procesu miażdżycowego naczynia wieńcowego wraz dodatkową analizą obecności różnych komponentów tkankowych w blaszce miażdżycowej (określenie obecności zwłóknień, komponentów włóknisto-tłuszczowych, martwicy oraz zwapnień).

Wprowadzenie tych metod do praktyki klinicznej stało się możliwe, dzięki postępowi technologicznemu w zakresie konstrukcji cewników ultrasonograficznych. Obecnie na

rynku dostępne są cewniki ultrasonograficzne tworzące obrazy naczyń wieńcowych dzięki elementom piezoelektrycznym wytwarzającym fale ultradźwiękowe o częstotliwościach pomiędzy 20 i 45 MHz. Krótsze długości fal ultradźwiękowych pozwoliły na miniaturyzację elementu akustycznego, a co za tym idzie zmniejszenie wielkości cewników z sondą ultrasonograficzną oraz umożliwiły uzyskanie obrazu tomograficznego ściany naczynia *in vivo* z uwidocznieniem wszystkich jego istotnych elementów anatomicznych o rozdzielczości obrazu sięgającej około 0,1-0,2 mm przy głębokości penetracji około 10 mm (30). Istnieją dwa główne systemy do ultrasonografii wewnątrznacyniowej: mechaniczny oraz elektroniczny. W systemie mechanicznym przetwornik akustyczny jest wprowadzany w ruch obrotowy za pomocą giętkiego łącznika, który stanowi mechaniczne połączenie pomiędzy cewnikiem ultrasonograficznym a zewnętrznym urządzeniem napędzającym. Z kolei w systemie elektronicznym liczne przetworniki akustyczne są ułożone kółkiem wokół osi cewnika i są aktywowane kolejno przez przełącznik elektroniczny.

Technika badania polega na wprowadzeniu cewnika z sondą ultrasonograficzną do tętnicy wieńcowej poza odcinek naczynia poddawany ocenie, a następnie jego automatycznym wycofywaniu do ujścia aortalno-wieńcowego z jednoczesną rejestracją obrazów.

Pomimo, iż ultrasonografia wewnątrznacyniowa wymaga wprowadzenia cewnika z sondą do wnętrza tętnicy jest ona badaniem bardzo bezpiecznym (31). W jednej z prac przeanalizowano wyniki kolejnych ponad 2000 badań IVUS i wykazano, iż ilość towarzyszących mu powikłań jest niewielka (32). Najczęstszym powikłaniem tego badania był skurcz badanej tętnicy wieńcowej w odpowiedzi na jej mechaniczne podrażnienie cewnikiem, występujący u ok. 3% pacjentów. Z powikłań klinicznych najczęstszym był zawał serca, który stwierdzono u jedynie 0,2%. Groźniejsze powikłania nacyniowe, takie jak rozwarstwienie tętnicy, powstanie skrzepliny, zatorowość obwodowa w krążeniu wieńcowym były bardzo rzadkie (w sumie 0,4% przypadków). Mimo tego, iż te powikłania są bardzo rzadkie to i tak zaleca się wykonywanie tego badania jedynie w ośrodkach referencyjnych i przez doświadczonych w tym zakresie lekarzy.

Dzięki uwidocznieniu poszczególnych struktur ściany naczynia ultrasonografia wewnątrzwieńcowa jest bardzo dobrą metodą obrazowania wczesnych etapów rozwoju miażdżycy oraz stopnia jej zaawansowania. Szacuje się, że ok. połowa pacjentów z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w angiografii, u których równocześnie

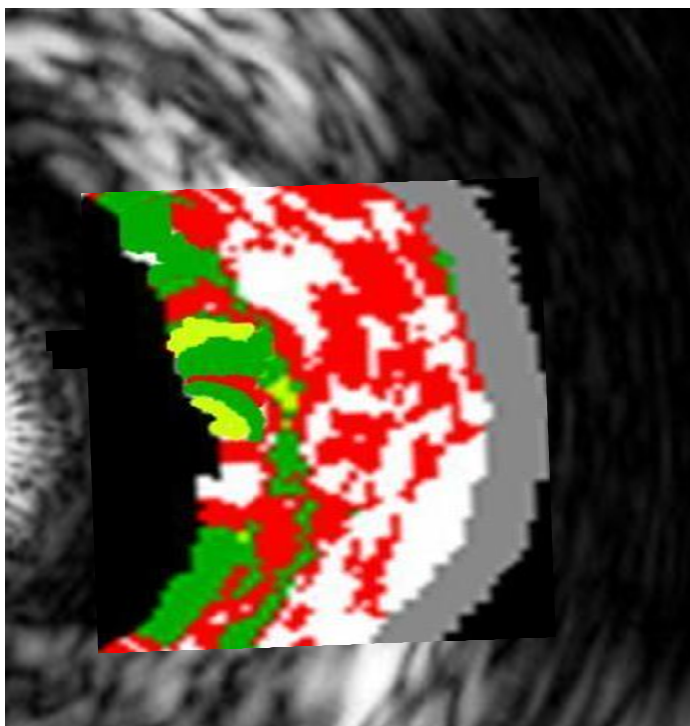
wykonano badanie IVUS posiada zmiany miażdżycowe widoczne w obrazach ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (33).

Badanie IVUS dostarcza wielu istotnych szczegółów dotyczących lokalizacji oraz morfologii blaszek miażdżycowych trudnych do oceny w badaniu angiograficznym. Dotyczy to różnicowania pomiędzy blaszkami koncentrycznymi i ekscentrycznymi, oceny nieregularności, spontanicznych rozwarstwień czy też owrzodzeń blaszek miażdżycowych widocznych w badaniu angiograficznym (30). IVUS odgrywa bardzo istotną rolę w ocenie obecności, lokalizacji oraz wielkości zwapnień w obrębie blaszek miażdżycowych (31). Badanie to umożliwia także zobrazowanie „niemych” angiograficznie skrzeplin wewnątrzwieńcowych (34).

W zawale serca najważniejszy jest czas do powrotu napływu do tętnicy wieńcowej. Z punktu widzenia bezpieczeństwa pacjenta badanie to powinno być wykonywane u pacjenta dopiero po powrocie prawidłowego napływu do tętnicy wieńcowej. Nie powinno się wykonywać badania IVUS u pacjentów z bardzo krętymi naczyniami wieńcowymi, masywnymi zwapnieniami oraz subtotalnymi zwężeniami. Wszystkie te kryteria uniemożliwiają szybkie i sprawne wykonanie tej procedury, a przez to narażają pacjenta na dodatkowe ryzyko.

g. Wirtualna histologia (IVUS-VH)

Jednak pomimo swych wielu zalet badanie IVUS najbardziej czułe jest w wykrywaniu blaszek miażdżycowych silnie uwapnionych. Jeśli chodzi o pozostałe komponenty blaszki miażdżycowej, to badanie IVUS cechuje się pewnymi ograniczeniami. Wirtualna histologia (IVUS-VH) jest bardziej zaawansowaną techniką obrazową jeśli chodzi o wykrywanie różnych komponentów tkankowych blaszki miażdżycowej. Do odtworzenia kompozycji tkankowej blaszki miażdżycowej używa autoregresyjnego modelu spektralnej analizy domeny częstotliwości, który generuje 8 różnych parametrów, łącznie ze zintegrowaną falą odbicia (35). Na podstawie weryfikacji histologicznej stworzono mapy tkanek kodowane kolorem. Wirtualna histologia jest metodą rozróżniającą cztery typy komponent tkankowych. Są to komponenty włókniste kodowane kolorem zielonym, włóknisto-lipidowe kodowane kolorem żółto-zielonym, złogi wapnia kodowane kolorem białym oraz martwicze pozostałości tkankowe kodowane kolorem czerwonym (36). (Rycina 1).



Rycina 1. Wirtualna histologia to metodą rozróżniającą cztery różne rodzaje tkanek. Są to komponenty włókniste kodowane kolorem zielonym, włóknisto-lipidowe kodowane kolorem żółto-zielonym, złogi wapnia kodowane kolorem białym oraz martwicze pozostałości tkankowe kodowane kolorem czerwonym.

Metoda wirtualnej histologii została zwalidowana na podstawie badania fragmentów tętnic wieńcowych uzyskanych *post mortem* podczas badań histopatologicznych pacjentów, którzy zmarli z powodu zawałem serca. Komponenty włókniste, włóknisto-lipidowe, zwapniałe oraz zawierające martwiczy rdzeń w porównaniu do badania histopatologicznego wykrywane są metodą wirtualnej histologii z czułością odpowiednio 79,7%, 81,2%, 92,8% i 85,5% (37). Nieco gorsze wyniki uzyskano na modelu zwierzęcym *in vivo*, gdzie po weryfikacji histopatologicznej czułość tej metody dla blaszek włóknistych wyniosła 76,1%, dla włóknisto-lipidowych 46%, a dla martwiczego rdzenia 41,1% (38).

Dokładność metody jest ograniczona w silnie skalcyfikowanych zmianach miażdżycowych. W tego rodzaju blaszkach miażdżycowych pojawiają się artefakty związane z rewerberacją fal ultradźwiękowych na zwapniałych elementach ściany naczynia wieńcowego, które powodują fałszywie dodatnie zawyżenie ilości tkanki określanej jako rdzeń martwiczy w stosunku do jego rzeczywistej ilości. Metoda ta nadal pozostaje narzędziem badawczym, a nie pełnoprawną metodą używaną w

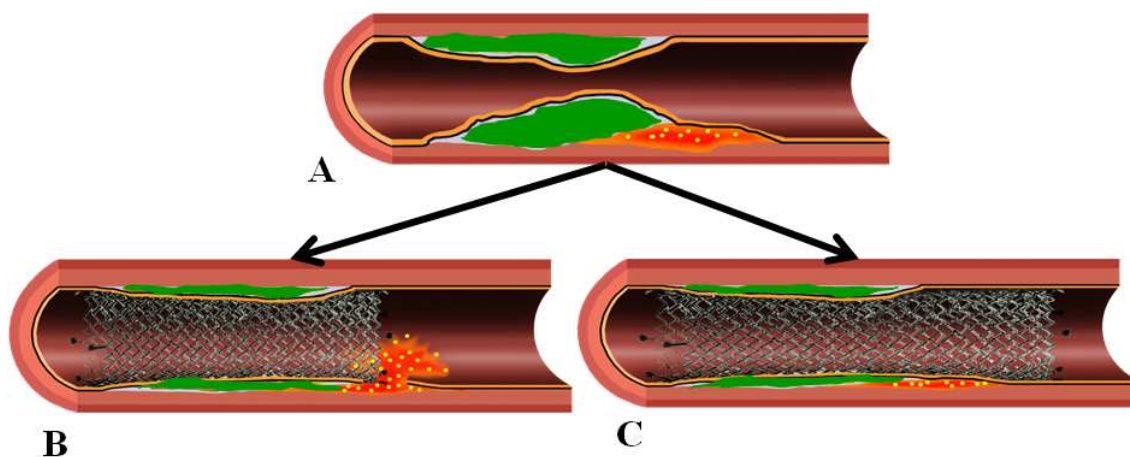
codziennej praktyce klinicznej. Wynika to między innymi z faktu, że nie ma jednoznacznego piśmiennictwa, które by ugruntowywało pozycję kliniczną opisywanej metody.

h. Rola ultrasonografii wewnątrzwieńcowej i wirtualnej histologii u pacjentów z zawałem serca

Pomimo zbyt małej rozdzielczości ultrasonografii wewnątrzwieńcowej i wirtualnej histologii, która wynosi ok. 0,1-0,2 mm, podejmuje się jednak próby identyfikacji blaszki miażdżycowej charakteryzującej się obecnością dużego rdzenia miażdżycowego, który otoczony jest cienką otoczką włóknistą (TCFA, *ang. thin cap fibroatheroma*)), czyli blaszki „ranliwej” (39). Otoczka włóknista w tego typu blaszkach ma grubość poniżej 100 μm – co jest nieco poniżej rozdzielczości tej metody. Blaszkki tego typu częściej występują u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym w porównaniu do stabilnej dusznicy bolesnej (39). U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym charakteryzują się także większą objętością rdzenia martwiczego w porównaniu do blaszek miażdżycowych u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną (40). Na małej próbie pacjentów udowodniono, że większa objętość rdzenia martwiczego koreluje z gorszym rokowaniem u tych pacjentów (41). Największą z do tej pory zakończonych dużych prób klinicznych jest wieloośrodkowe badanie PROSPECT (42). U chorych z ostrym zespołem wieńcowych obrazowane, przy użyciu ultrasonografii wewnątrzwieńcowej i wirtualnej histologii, były wszystkie proksymalne odcinki trzech tętnic wieńcowych w celu identyfikacji blaszek nieistotnych hemodynamicznie, których historia naturalna była następnie prospektywnie obserwowana. Badanie to potwierdziło, iż największe ryzyko zdarzeń niepożądanych związane jest z blaszkami miażdżycowymi o typie TCFA, które powodują redukcję światła naczynia poniżej 4 mm^2 , a ładunek blaszki miażdżycowej (*ang. plaque burden*) wynosi więcej niż 70 % (43), (44), (45), (46), (47), (48), (49), (50), (51).

Dane uzyskane przy pomocy ultrasonografii wewnątrzwieńcowej oraz wirtualnej histologii wykazały ponadto, że w przypadku zawału serca z uniesieniem odcinka ST dochodzi do masywnego narastania zakrzepu wykraczającego poza miejsce pęknięcia blaszki. Udowodniono niezbicie, że skrzeplina narasta dystalnie w stosunku do miejsca, w którym doszło do jej pęknięcia. W przypadku zawału serca bez uniesienia odcinka ST

lub niestabilnej dusznicy bolesnej zakrzep może mieć charakter przejściowy i jego lokalizacja jest ściślej związana z miejscem pęknięcia blaszki. Powyższe obserwacje mogą tłumaczyć zjawisko występowania chybienia geograficznego (ang. *geographic miss*) u pacjentów z zawałem serca. Pod pojęciem chybienia geograficznego rozumie się całkowicie lub częściowo niepokrytą przez stent blaszkę miażdżycową odpowiedzialną za incydent wieńcowy. Jak powiedziano wcześniej, stwierdzana w angiografii zmiana odpowiedzialna za niedokrwienie jest najczęściej wynikiem narastania zakrzepu, natomiast pęknięta blaszka miażdżycowa doprowadzająca do jego powstania jest najczęściej zlokalizowana proksymalnie do stwierdzanego angiograficznie zwężenia. Tym samym w przypadku wykonywania zabiegu PCI tylko pod kontrolą angiografii, stent może pokryć głównie miejsce zwężenia związane z zakrzepem, natomiast obszar blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za incydent (położony proksymalnie do zakrzepu) może być częściowo lub w ogóle niepokryty. Wystąpienie tego zjawiska może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia ostrej lub podostrej zakrzepicy w stencie, nawrotu zwężenia w poszerzanym miejscu lub reokluzji naczynia (Rycina 2.).



Rycina 2. Przyczyny i skutki zjawiska „chybienia geograficznego”. A. Kolorem czerwonym zaznaczono blaszkę miażdżycową typu TCFA (duży rdzeń lipidowy pokryty cienką czapeczką włóknistą), która pękając powoduje w kierunku dystalnym propagację skrzepliny (kolor zielony) oraz okluzję naczynia. B. Stentowanie tylko pod kontrolą angiografii może spowodować w wielu przypadkach pokrycie stentem skrzepliny i częściowe/całkowite nie pokrycie blaszki miażdżycowej faktycznie odpowiadającej za ostry zespół wieńcowy. C. Dzięki stentowaniu pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzwieńcowej i wirtualnej histologii możliwe jest pokrycie stentem całej blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy.

W 2006 roku zaprezentowano wyniki prospektywnego, podwójnie ślepego, wieloośrodkowego badania S.T.L.L.R., w którym obserwowano 1419 pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną, którym implantowano stent DES (ang. *drug eluting stent*) uwalniający sirolimus. W badanej grupie chorych oceniano częstość wystąpienia zjawiska chybienia geograficznego. Okazało się, iż zjawisko to stwierdzono, aż u 66,5% pacjentów. Co więcej pacjenci, u których stwierdzono to zjawisko, częściej mieli zakrzepicę w stencie oraz incydenty niedokrwienne (zgon, zawał serca, pilne zabiegi rewaskularyzacji) w obserwacji odległej (52).

Śmiertelność po zawale serca pomimo tak rozwiniętych metod diagnostycznych i leczniczych nadal wynosi od kilku do kilkunastu procent. Jest ona spowodowana przez kilka ważnych czynników. Pierwszym z nich jest rozwijająca się u pacjenta niewydolność serca związana z utratą żywotnego miokardium. Innymi równie ważnymi czynnikami są zaburzenia rytmu powstające w rejonach martwicy, choroby współistniejące u pacjenta oraz najmniej zbadane, czynniki związane ze zmianą miażdżycową, która pierwotnie spowodowała ostry zespół wieńcowy. Śmiertelności wewnątrzszpitalna u pacjentów ze STEMI jest wyższa w porównaniu do pacjentów z NSTEMI-ACS (odpowiednio 7% vs 3-5%), jednak po pół roku wskaźniki śmiertelności są dla obu grup porównywalne (odpowiednio 12% i 13%), a po 4 latach śmiertelność u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST jest już dwukrotnie wyższa (4), (53).

2. Hipoteza i cel badania

Cele badania:

1. Ocena w ultrasonografii wewnątrzwieńcowej i w wirtualnej histologii morfologii zmiany miażdżycowej odpowiedzialnej za zawał serca.
2. Ocena wyników zabiegów przezskórnej interwencji wieńcowej, w tym częstości występowania zjawiska „chybienia geograficznego” po implantacji stentu wieńcowego u pacjentów z zawałem serca – za pomocą ultrasonografii wewnątrzwieńcowej i wirtualnej histologii.
3. Analiza czynników wpływających na zjawisko „chybienia geograficznego” u pacjentów z zawałem serca.

Dokładana ocena rozległości procesu miażdżycowego, charakteru blaszki miażdżycowej, stanu naczynia w miejscu zwężenia oraz w odcinkach referencyjnych, a także ocena stopnia remodelingu, może mieć istotne znaczenie dla wyboru optymalnej metody wykonania przezskórnej rewaskularyzacji serca oraz późniejszej oceny jego wyniku. Wprowadzenie do praktyki klinicznej ultrasonografii wewnątrznaczyniowej oraz wirtualnej histologii znacznie rozszerzyło możliwości diagnostyczne oraz stworzyło podstawy dla optymalizacji wyników zabiegów przezskórnej rewaskularyzacji serca. Do chwili obecnej nie ma żadnych danych na temat częstości zjawiska chybienia geograficznego i jego wpływu na odległe wyniki leczenia pacjentów z zawałem serca. Uzyskane w toku badania dane wydają się mieć duże znaczenie poznawcze i mogą pozwolić na dalszą poprawę osiąganych wyników interwencyjnego leczenia pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Założone cele badawcze zmierzały do określenia wartości ultrasonografii wewnątrznaczyniowej i wirtualnej histologii w zabiegach przezskórnej śródnaczyniowej angioplastyki wieńcowej u pacjentów z zawałem serca.

3. Pacjenci i metodologia

a. Plan badania

Badanie to miało charakter jednośrodkowy i obejmowało 40 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (zawał serca z uniesieniem odcinka ST oraz zawał serca bez uniesienia odcinka ST) poddawanych zabiegowi PCI z implantacją stentu pod kontrolą angiografii, z oceną parametrów angiograficznych i ultrasonograficznych (IVUS, IVUS-VH) w zakresie naczynia odpowiedzialnego za wystąpienie danego incydentu wieńcowego. Wszyscy pacjenci włączeni do badania podpisali pisemne, świadome zgody na uczestnictwo w badaniu, a także zgodę na przetwarzanie danych osobowych. Niniejsze badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Jagiellońskim o numerze KBET/63/B/2008 z dnia 29 czerwca 2008 roku i zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską (54) oraz zasadami Dobrej Praktyki Badań Klinicznych (ang. *Good Clinical Practice*) (55), (56). Pacjentów rekrutowano do badania oraz poddawano obserwacji klinicznej od dnia 1 lipca 2008 roku do 30 czerwca 2011 roku.

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów:

Do badania włączano pacjentów spełniających następujące kryteria:

- wiek powyżej 18 roku życia,
- zawał serca z uniesieniem odcinka ST leczony pierwotną PCI w okresie <12 godzin od wystąpienia objawów,
- zawał serca bez uniesienia odcinka ST leczony PCI w okresie <48 godzin od wystąpienia objawów, spełniający dodatkowo co najmniej jedno z poniższych kryteriów:
 - o dynamiczne zmiany w zakresie odcinka ST ≥ 1 mm,
 - o TIMI Risk Score ≥ 5 ,
- przepływ TIMI-3 w naczyniu odpowiedzialnym za OZW przed wyjściowym badaniem IVUS (u pacjentów STEMI z przepływem TIMI<3 dopuszczalne było przywrócenie prawidłowego przepływu poprzez zastosowanie trombektomii cewnikiem aspiracyjnym),

- blaszka miażdżycowa zlokalizowana w zakresie początkowego lub środkowego odcinka natywnej tętnicy wieńcowej o wymiarze referencyjnym $\geq 2,5$ mm w ocenie wzrokowej,
- możliwa implantacja stentu w zakresie zmiany odpowiedzialnej za incydent,
- możliwa ocena w ultrasonografii wewnątrzwieńcowej oraz w wirtualnej histologii w zakresie zmiany odpowiedzialnej za incydent.

Kryteriami wyłączenia pacjenta z badania były:

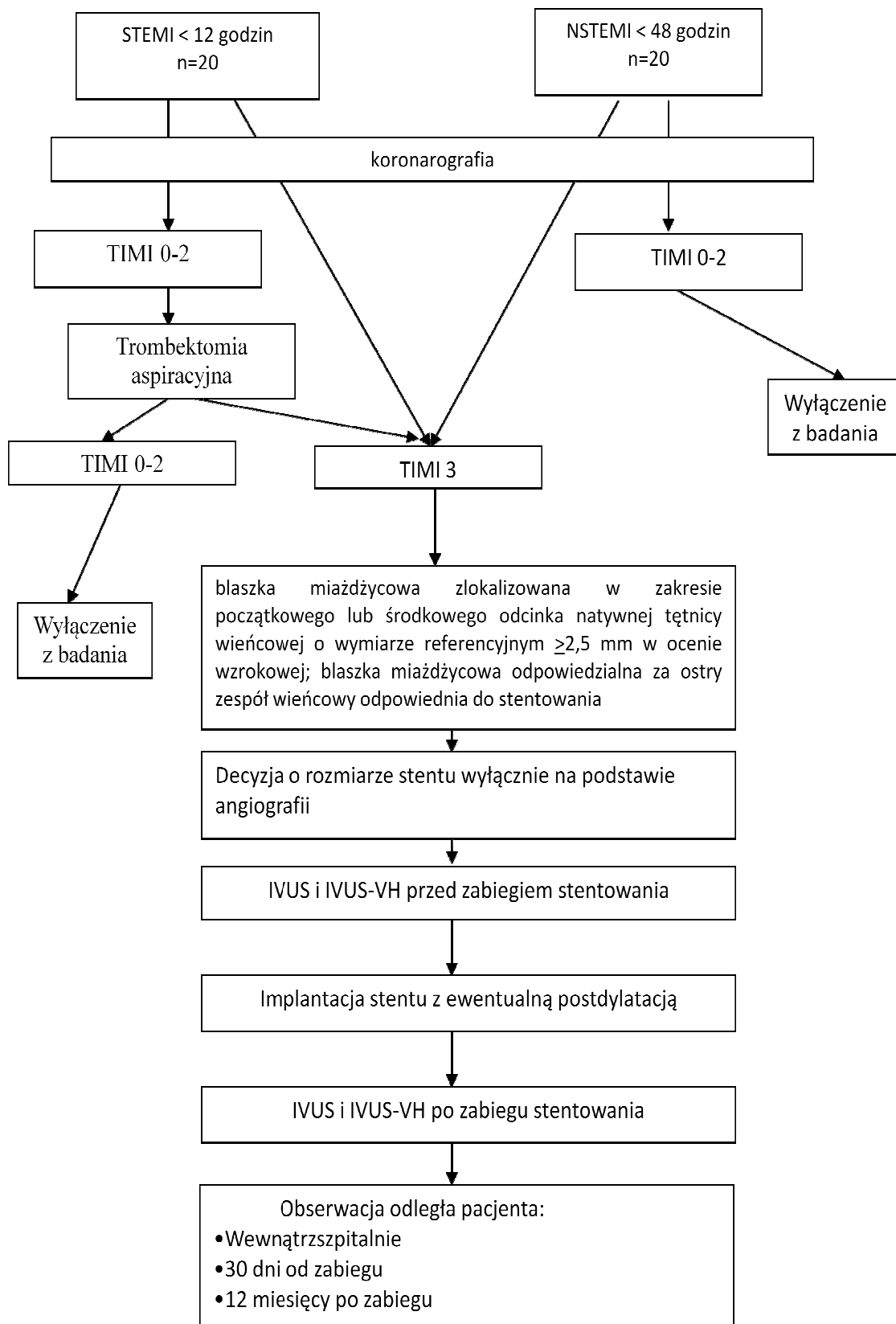
- brak świadomej, pisemnej zgody pacjenta na udział w badaniu,
- skala Killip > 2 ,
- nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania aspiryny lub kłopidogrelu,
- przeciwwskazania do zabiegu PCI (uczulenie na kontrast, przewidywany brak możliwości implantacji stentu),
- przeciwwskazania do wykonania badania ultrasonograficznego (wybitnie kręty przebieg naczynia, obecność masywnych zwapnień w przebiegu naczynia),
- zaawansowana choroba nowotworowa lub inna choroba przewlekła mająca wpływ na rokowanie odległe pacjenta,
- przewlekła choroba nerek,
- przewidywany brak przyszłej współpracy z pacjentem.

b. Zbieranie danych

Dane pacjentów były zbierane za pomocą przygotowanych formularzy, wypełnianych przez doktoranta. Po zakończeniu rekrutacji i okresu obserwacji dane pacjentów zostały przepisane do pliku MS Excel (ang. *Microsoft Office Excel*) i sprawdzone pod względem poprawności i spójności przez Autora oraz niezależnego obserwatora-statystyka. Kompletna baza danych po ostatecznej akceptacji została poddana analizie statystycznej.

c. Protokół badania

Zabiegi koronarografii i PCI wykonywane były zgodnie z aktualnymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (26) (57) oraz procedurami postępowania w Samodzielnej Pracowni Hemodynamiki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Na poniższej rycinie przedstawiony jest schemat badania.



Rycina 3. Projekt badania.

d. Protokół zabiegu

Wszyscy chorzy otrzymywali przed zabiegiem aspirynę w dawce 150 – 325 mg doustnie oraz pozostałe leki w ramach standardu terapii farmakologicznej zawału serca. W premedykacji stosowano 5 - 10 mg diazepamu dożylnie. Wszystkie zabiegi wykonywano techniką Seldingera poprzez nakłucie prawej lub lewej tętnicy udowej. Po założeniu koszulki tętniczej o wymiarze 6F lub 7F podawano dożylnie heparynę niefrakcjonowaną (UFH, ang. *unfractionated heparin*) w dawce 100 IU/kg. Masy ciała pacjenta pod kontrolą aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT, ang. *Activated Cloting Time*). Podczas zabiegu monitorowano ACT i ewentualnie uzupełniano dawkę heparyny niefrakcjonowanej w celu utrzymania wartości ACT w granicach około 300 sekund lub 200-250 sekund, jeśli zastosowano dożylnie leki przeciw płytkowe. Rutynowo stosowano cewniki prowadzące o wymiarze 6F. Angiografię poszerzanej tętnicy wieńcowej wykonywano w kilku przeciwnastawnych projekcjach, stosując jonowy kontrast niskoosmolarny (Ominpaque 350, Nycomed lub Ultravist 370, Schering). Przed wstrzyknięciem kontrastu podawano dowieńcowo 250 µg nitrogliceryny (NTG), w celu uzyskania maksymalnego poszerzenia naczynia i eliminacji ewentualnych jego skurczów. U pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu przed oraz po implantacji stentu wieńcowego wykonana była ultrasonografia wewnątrzwieńcowa (IVUS). W przypadku pacjentów STEMI z napływem TIMI<3 w tętnicy dozawałowej włączenie do badania było możliwe tylko wtedy, gdy po trombektomii cewnikiem aspiracyjnym przywrócony został prawidłowy przepływ TIMI-3. Do angioplastyki wieńcowej dobierano średnicę oraz długość stentu o wymiarze zgodnym z uśrednionym wymiarem referencyjnym tętnicy (angiograficznie prawidłowy odcinek naczynia 10 mm przed oraz 10 mm poza zwężeniem) wyłącznie na podstawie oceny wzrokowej operatora wykonującego zabieg. Jako prawidłowy wynik zabiegu uznawano rezydualne zwężenie w miejscu zmiany poniżej 20% oraz napływ nasierdziowy w naczyniu TIMI-3. Operator wykonujący zabieg nie miał wglądu do danych ultrasonograficznych oraz z wirtualnej histologii.

e. Oceniane parametry

W niniejszej pracy analizie poddano pacjentów ze świeżym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST lub bez uniesienia odcinka ST. Analizowano ich charakterystykę kliniczną oraz demograficzną, dane angiograficzne, ultrasonograficzne oraz z wirtualnej histologii. Ponadto wszyscy pacjenci zostali poddani wewnątrzzpitalnej, miesięcznej i rocznej obserwacji klinicznej.

f. Charakterystyka badanej grupy

Zbierano dane demograficzne pacjentów (wiek, płeć, waga, wzrost) oraz wywiad chorobowy w kierunku choroby niedokrwiennej serca i jej czynników ryzyka (cukrzyca, palenie papierosów, wywiad rodzinny, zaburzenia gospodarki lipidowej). Oceniano także stan kliniczny chorego przy przyjęciu do pracowni hemodynamiki (ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca, klasa Killipa), zapis EKG oraz ewentualną obecność powikłań w czasie zabiegu oraz w obserwacji wewnątrzzpitalnej i odległej.

g. Badanie angiograficzne i jego analiza

Badanie angiograficzne analizowano przy użyciu wystandaryzowanych metod angiografii ilościowej (QCA, ang. *quantitative angiography*) (58). Analizie poddano tętnicę dozawałową oraz obecność ewentualnych zmian miażdżycowych w pozostałych tętnicach wieńcowych. Zarejestrowano liczbę i rodzaj wszczepionych stentów do tętnicy dozawałowej. U wszystkich pacjentów zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej był wykonywany tylko w zakresie tętnicy dozawałowej. Jeśli konieczne były kolejne etapy rewaskularyzacji to wykonywano je planowo w późniejszym terminie. Skuteczny angiograficznie zabieg PCI zdefiniowano jako zwężenie rezydualne w miejscu zmiany miażdżycowej poniżej 20% wraz z prawidłowym napływem obwodowym (TIMI-3).

Analiza była wykonana w dwóch przeciwstawnych projekcjach w końcowo-rozkurczowej fazie cyklu pracy serca. Do dalszej analizy wybierano projekcję, w której stwierdzono najmniejszy minimalny wymiar światła naczynia w miejscu zwężenia

(MLD, ang. *minimum lumen diameter*). W angiografii ilościowej oceniano następujące parametry: MLD, stopień redukcji średnicy naczynia w miejscu zwężenia (%DS, ang. *percent diameter stenosis*), długość zwężenia (LL, ang. *lesion length*), uśredniony wymiar referencyjny naczynia (RefD, ang. *reference diameter*). Do analizy włączono pomiary wyjściowe oraz po zakończeniu PCI.

Typ zwężenia określano jakościowo na podstawie wzrokowej oceny angiogramów we wszystkich projekcjach, w których badany segment naczynia był widoczny, stosując zmodyfikowaną klasyfikację AHA/ACC (Tabela 1.) (59).

Typ zmiany	Charakterystyka zmiany	
A	krótka (< 10 mm), koncentryczna, łatwo dostępna, prosty odcinek naczynia (<45°), gładkie obrysy, mało lub brak zwapnień,	bez całkowitego zamknięcia, zlokalizowane poza ujściem naczynia, nie obejmujące odejścia dużej gałęzi bocznej, bez obecności skrzepliny.
B	rurkowata (10-20 mm), ekscentryczna, umiarkowanie kręty przebieg bliższego odcinka tętnicy, umiarkowanie zagięty segment naczynia (45-90°), nieregularne obrysy,	umiarkowane lub znaczne zwapnienia, niedrożność naczynia (< 3 miesiące), zwężenie w ujściu, zmiana na rozwidleniu, obecność niewielkiej skrzepliny.
C	długie zwężenie (> 20 mm), wybitnie kręty przebieg bliższego odcinka tętnicy, duże zagięcie tętnicy w miejscu zwężenia (>90°),	niedrożność naczynia (> 3 miesiące), brak możliwości zabezpieczenia dużej gałęzi bocznej, zwężenie w zdegenerowanym pomoście żylnym.

Tabela 1. Klasyfikacja zwężeń w tętnicach wieńcowych według AHA/ACC.

Obecność ewentualnych dyssekcji po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej oceniano zgodnie z ogólnie przyjętymi kryteriami (Tabela 2.) (60):

Typ dyssekcji	Opis dyssekcji
0	Brak dyssekcji.
A	Niewielkie przejaśnienia w świetle tętnicy w miejscu zwężenia.
B	Linijne wynacznienie kontrastu poza obrysem światła naczynia znikające wraz z przepływem kontrastu do obwodowego odcinka naczynia.
C	Linijne wynacznienie kontrastu poza obręb naczynia obecne także po odpłynięciu kontrastu do obwodowego odcinka naczynia.
D	Spiralny ubytek kontrastowania światła naczynia bez upośledzenia przepływu.
E	Trwały ubytek kontrastowania światła naczynia z upośledzeniem przepływu.
F	Ostre zamknięcie naczynia.

Tabela 2. Klasyfikacja dyssekcji według NHLBI.

Przepływ w badanym naczyniu stopniowano według klasyfikacji TIMI (Tabela 3.) (61):

Stopień przepływu	Charakterystyka przepływu
TIMI-3	Kontrast przepływa poprzez zwężenie uwidaczniając w pełni obwodowy odcinek naczynia. Zarówno szybkość napływu kontrastu do obwodowego odcinka naczynia jest taka sama jak do odcinka tętnicy przed zwężeniem jak i szybkość odpływu kontrastu z obwodowego odcinka naczynia jest jednakowa jak z porównywalnego odcinka innego naczynia bez krytycznego zwężenia.
TIMI-2	Kontrast przepływa poprzez zwężenie uwidaczniając w pełni

	obwodowy odcinek naczynia. Jednakże napływ kontrastu do obwodu jest zwolniony w porównaniu z odcinkiem naczynia przed zwężeniem i/lub opóźniony jest jego odpływ z obwodowego odcinka tętnicy w porównaniu do porównywalnego odcinka innego naczynia bez krytycznego zwężenia.
TIMI-1	Niewielka ilość kontrastu przepływa poprzez zwężenie, ale nie jest w stanie uwidocznąć w pełni obwodowego odcinka tętnicy.
TIMI-0	Brak przepływu kontrastu poprzez zwężenie.

Tabela 3. Klasyfikacja przepływu przez tętnice wieńcowe według skali TIMI.

Wielkość skrzepin widocznych w angiografii oceniana była według skali TIMI (Tabela 4.) (62).

Wielkość skrzepiny	Charakterystyka skrzepiny
TIMI thrombus grade-0	W obrazowaniu angiograficznym brak cech sugerujących obecność skrzepiny.
TIMI thrombus grade-1	Możliwa obecność skrzepiny. Angiografia wykazuje cechy takie jak zmniejszona gęstość kontrastu, zmętnienie, nieregularny kontur zmiany lub gładki wypukły menisk w miejscu zwężenia sugerujący, ale nie wyrokujący o obecności skrzepiny. Naczynie dystalnie może być uwidocznione.
TIMI thrombus grade-2	Wyraźna skrzepina o największych wymiarach $\leq \frac{1}{2}$ średnicy naczynia.
TIMI thrombus grade-3	Wyraźna skrzepina o największych wymiarach $> \frac{1}{2}$ ale < 2 średnic naczynia.
TIMI thrombus grade-4	Wyraźna skrzepina o największych wymiarach ≥ 2 średnic naczynia.

TIMI thrombus grade-5	Całkowita niedrożność naczynia bez specyficznych angiograficznych cech formowania się skrzepliny. Naczynie dystalnie nie jest widoczne.
-----------------------------	---

Tabela 4. Klasyfikacja wielkości skrzeplin w tętnicach wieńcowych według skali TIMI.

Angiograficzna ocena przepływu przez mikrokążenie wieńcowe była stopniowana według skali MBG (Tabela 5.)

Stopień przepływu	Charakterystyka przepływu
MBG-0	Brak wysycenia mięśnia sercowego przez kontrast angiograficzny (nieobecność zaczernienia, zmatowienia obrazu (ang. <i>blush</i>), w obszarze zaopatrywanym przez daną tętnicę wieńcową — brak reperfuzji.
MBG-1	Najniższe wysycenie mięśnia sercowego kontrastem — minimalne zmatowienie obrazu (ang. <i>minimal myocardial blush</i>).
MBG-2	Umiarkowane zmatowienie (ang. <i>moderate myocardial blush</i>), mniejsze niż w obszarze referencyjnym zaopatrywanym przez kontralateralne lub ipsilateralne naczynie nieodpowiadające za zawał.
MBG-3	Prawidłowa perfuzja - wysycenie mięśnia sercowego kontrastem - zmatowienie obrazu porównywalne z obszarami referencyjnymi (ang. <i>normal myocardial blush</i>).

Tabela 5. Klasyfikacja przepływu przez mikrokążenie wieńcowe według skali MBG.

Analizę wszystkich angiogramów przeprowadzono w niezależnej pracowni analitycznej (Krakow Cardiovascular Research Institute Sp. z o.o.) w Krakowie

(www.kcri.org) przez doświadczonego analityka, nie mającego wglądu w dane dotyczące leczenia pacjenta jaki i wyniki tego leczenia. Analizę wykonano przy użyciu oprogramowania NewQuant32 (Sanders Data Systems, Palo Alto, CA, USA). Oceniano przepływ w dozawałowej tętnicy wieńcowej, przepływ przez mikrokrażenie wieńcowe oraz obecność skrzepliny w naczyniu wyjściowo i po zabiegu PCI. Zwrócono także uwagę na komplikacje w trakcie zabiegu: zjawisko upośledzonego napływu obwodowego po wykonanym zabiegu stentowania (*ang. no-reflow*), dystalną embolizację, dyssekcję i ich rodzaje w tętnicy dozawałowej, zamknięcie bocznicy oraz skurcz naczynia.

h. Ultrasonografia wewnątrzwieńcowa, wirtualna histologia oraz ich analiza

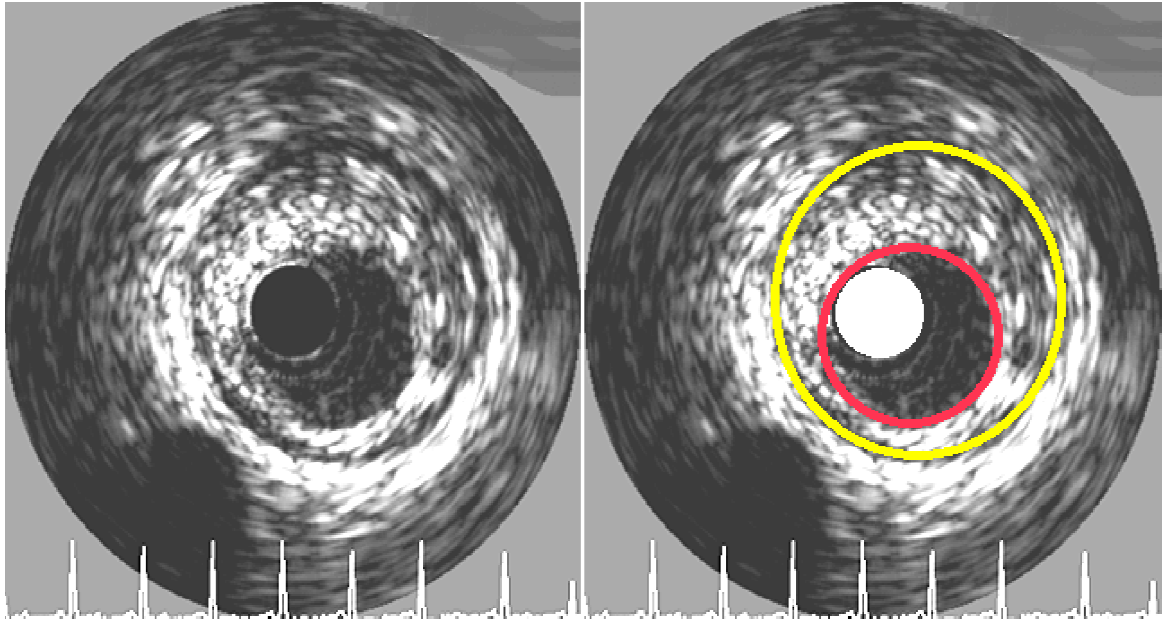
Badanie ultrasonografii wewnątrznacyniowej oraz wirtualnej histologii wykonywano przy użyciu systemu elektronicznego IVG (Volcano, Rancho Cordova, CA, USA). Stosowano cewniki diagnostyczne z sondą ultrasonograficzną EagleEye Gold (Volcano, Rancho Cordova, CA, USA) o częstotliwości 20 MHz oraz średnicy zewnętrznej 2.6F. System ten pozwala na uzyskiwanie 30 obrazów poprzecznego przekroju naczynia na sekundę. Cewnik wprowadzano do tętnicy wieńcowej po uprzednim podaniu 250 µg nitrogliceryny około 10 mm poza miejsce zwężenia. Cyfrową rejestrację obrazu dokonywano w trakcie automatycznego wycofywania cewnika poprzez miejsce zwężenia do ujścia aortalno-wieńcowego naczynia. Pozycję sondy weryfikowano na obrazie rentgenowskim, celem identyfikacji korespondujących obrazów IVUS z angiografią. Dane uzyskiwane podczas badania IVUS nie były widoczne dla operatora wykonującego zabieg. Analizę wszystkich obrazów ultrasonograficznych i wirtualnej histologii przeprowadzono w niezależnej pracowni analitycznej (Krakow Cardiovascular Research Institute Sp. z o.o.) w Krakowie (www.kcri.org) przez doświadczonego analityka, nie mającego wglądu w leczenie pacjenta i wyniki tego leczenia. Analiza ultrasonograficzna była wykonana z wykorzystaniem oprogramowania echoPlaque 3 (Indec Medical Systems, Santa Clara, CA, USA), zaś analiza wirtualnej histologii za pomocą oprogramowania pcVH 2.2 oraz qVH (Volcano Corporation, Rancho Cordova, CA, USA).

W badaniu ultrasonograficznym poddano ocenie parametry jakościowe i ilościowe zmiany miażdżycowej wraz z odcinkami referencyjnymi naczynia według ściśle określonych kryteriów (30).

Typ blaszki miażdżycowej	Opis blaszki miażdżycowej
Blaszka miękka	Ponad 80% pola powierzchni blaszki miażdżycowej złożona jest z tkanki o echogeniczności mniejszej niż przydanka i ew. zwapnienia stanowią poniżej 90° obwodu naczynia.
Blaszka twarda	Struktura blaszki miażdżycowej o echogeniczności większej niż przydanka z cieniem akustycznym obejmującym ponad 180° obwodu naczynia.
Blaszka włóknista	Struktura blaszki miażdżycowej o echogeniczności większej niż przydanka, ale bez cienia akustycznego (kąt elementów zwapniałych < 90°).
Blaszka mieszana	Struktura blaszki miażdżycowej o echogeniczności większej niż przydanka z cieniem akustycznym w zakresie 90–180° lub obecność elementów miękkich i włóknistych — każdy obejmujący mniej niż 80% pola powierzchni blaszki.

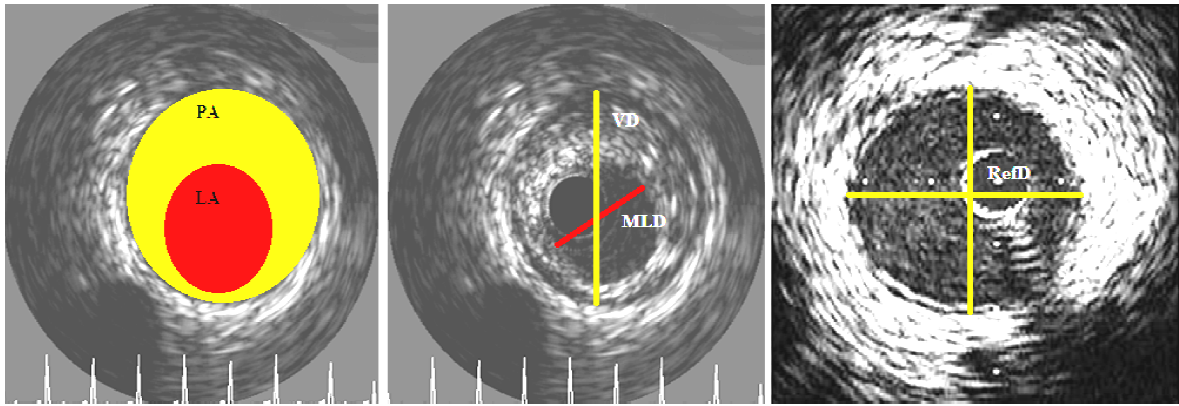
Tabela 6. Klasyfikacja blaszek miażdżycowych na podstawie badania IVUS.

Na całej długości zwężenia oraz w 10 milimetrowych odcinkach referencyjnych (bliższym i dalszym) obrysowywano ręcznie granicę pomiędzy światłem naczynia a ścianą blaszki miażdżycowej oraz granicę pomiędzy warstwą środkową (media) a przydanką tętnicy (anatomicznie blaszka elastyczna zewnętrzna) (Rycina 4.).



Rycina 4. Przekrój poprzeczny tętnicy wieńcowej w ultrasonografii wewnątrznaczyniowej wraz z opisem widocznych struktur anatomicznych. Okrąg koloru żółtego stanowi granicę pomiędzy warstwą środkową a przydanką. Okrąg koloru czerwonego stanowi granicę pomiędzy światłem naczynia a ścianą blaszki miażdżycowej. Białe koło jest widoczną sondą ultrasonograficzną w świetle tętnicy wieńcowej.

Następnie przy użyciu automatycznego systemu komputerowego wyliczono następujące parametry: minimalne pole powierzchni światła naczynia (MLA, ang. *minimum lumen area*), minimalny wymiar światła naczynia (MLD, ang. *minimum lumen diameter*), średni wymiar naczynia w miejscu zmiany miażdżycowej (VD, ang. *vessel diameter*), średni wymiar referencyjny naczynia (Avg RefVD, ang. *average reference vessel diameter*), pole powierzchni światła naczynia (LA, ang. *lumen area*), pole powierzchni naczynia (VA, ang. *vessel area*) oraz pole powierzchni blaszki miażdżycowej (PA, ang. *plaque area*) (Rycina 5. oraz Tabela 7.).



Rycina 5. Graficzne przedstawienie parametrów ilościowych z ultrasonografii wewnątrznaczyniowej. Po stronie lewej: PA – pole powierzchni blaszki miażdżycowej, LA - powierzchnia światła naczynia. W środku: VD – średnica naczynia, MLD – minimalna średnica światła naczynia. Po stronie prawej: RefD - wymiar minimalny i maksymalny naczynia.

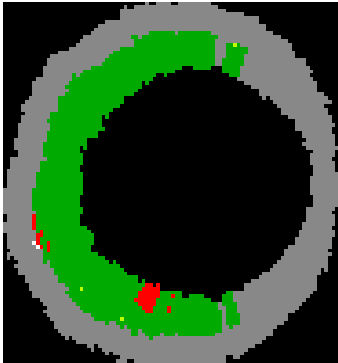
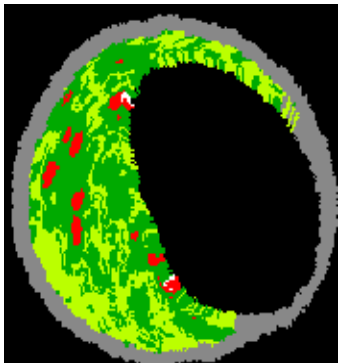
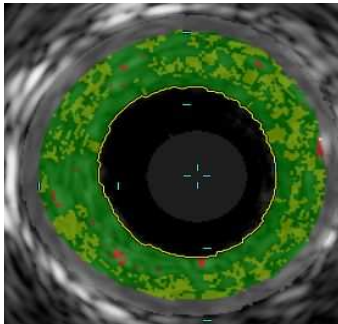
W badaniu ultrasonograficznym prócz oceny ilościowej, analizowano także nagrany obraz pod względem jakościowym poszukując pęknięć blaszki miażdżycowej oraz widocznych skrzeplin w świetle naczynia (Tabela 7.).

Rodzaj parametru ultrasonograficznego	Opis parametru
LA (ang. <i>lumen area</i>)	Pole powierzchni przekroju poprzecznego światła tętnicy.
VA (ang. <i>vessel area</i>)	Pole powierzchni przekroju poprzecznego tętnicy ograniczone błoną sprężystą zewnętrzną.
PA (ang. <i>plaque area</i>)	Jest opisane wzorem: $PA = VA - LA$
MLD (ang. <i>minimum lumen diameter</i>)	Najmniejszy wymiar światła naczynia
RefVD (ang. <i>reference vessel diameter</i>)	Wymiar naczynia w miejscu referencji.
PB (ang. <i>plaque</i>)	Ładunek blaszki miażdżycowej. Procent pola

<i>burden</i>)	powierzchnia naczyń, który jest zajmowany przez blaszkę miażdżycową. Jest opisany wzorem: $PB = PA/VA \times 100 \%$
Skrzeplina	Nieregularna masa znajdująca się w świetle naczyń. Może być nieruchoma lub przemieszczać się zgodnie z ruchem krwi. Często o niejednorodnej echogeniczności ze względu na różny skład i różny stopień uformowania.
Pęknięcie blaszki miażdżycowej	Naruszenie ciągłości blaszki miażdżycowej. Najczęściej jest widoczna jako nieregularność na granicy blaszki miażdżycowej i światła naczyń.

Tabela 7. Opis parametrów ilościowych i jakościowych ocenianych w badaniu IVUS.

Badanie wirtualnej histologii było oceniane celem oceny morfologii blaszki miażdżycowej powodującej ostry zespół wieńcowy, a także analizy parametrów jakościowych i ilościowych chybień geograficznych w odcinkach referencyjnych po zabiegu stentowania według ściśle określonych kryteriów (63). Blaszki miażdżycowe obecne w naczyniach podzielono na następujące typy: AIT (ang. *adaptive intimal thickening*), PIT (ang. *pathological intimal thickening*), F (ang. *fibrotic plaque*), FA/CaFA (ang. *fibroatheroma/calcified fibroatheroma*), TCFA/CaTCFA (ang. *thin cap fibroatheroma/calcified thin cap fibroatheroma*) oraz FCa (ang. *fibrocalcific*) (Tabela 8.). Jednak do celów statystycznych analizowano je zgodnie z obowiązującym piśmiennictwem (63) jako blaszki stabilne morfologicznie oraz na blaszki niestabilne. Do blaszek niestabilnych zaliczono blaszki typu TCFA, tzn. *thin cap fibroatheroma* i *calcified thin cap fibroatheroma*. Do blaszek miażdżycowych stabilnych zaliczono wszystkie pozostałe, czyli blaszki miażdżycowe typu non-TCFA. Prócz oceny jakościowej analizie poddano także relacje przestrzenne pomiędzy regionem o największej akumulacji tkanki martwiczej (NC_{max} , ang. *necrotic core maximal area site*), miejsca o najmniejszym świetle naczyń (MLA, ang. *minimum lumen area*) oraz miejsca, w którym doszło do pęknięcia blaszki miażdżycowej (PRS, ang. *plaque rupture site*) mierząc odległości między nimi.

	FI – tkanka włóknista	FF – tkanka tłuszczowa	NC – rdzeń martwicy	DC – złogi wapniowe
	Ładunek blaszki poniżej 40 %			
	AIT	powyżej 5 %	powyżej 5 %	poniżej 5 %
	Ładunek blaszki powyżej 40 %			
	PIT	FI > FF	poniżej 10 %	poniżej 5 %
	F	FI < FF	poniżej 10 %	poniżej 5 %

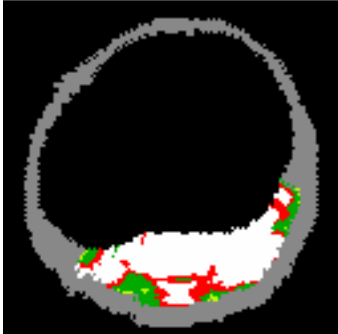
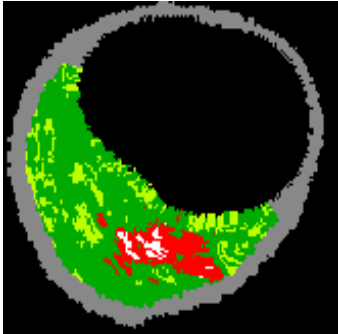
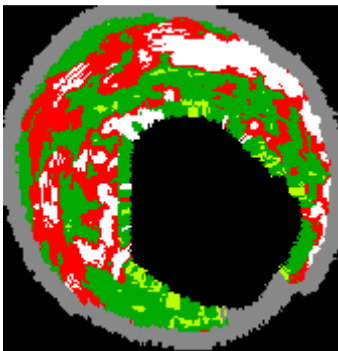
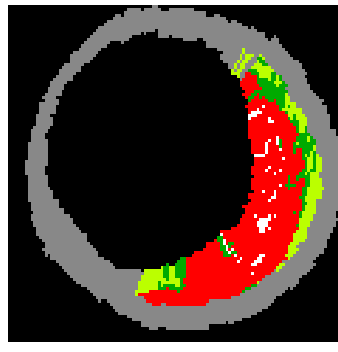
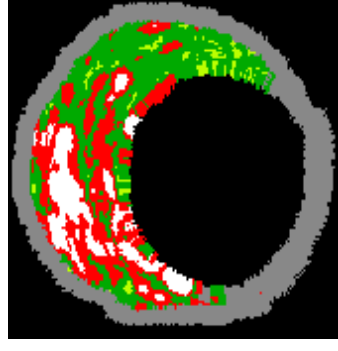
	FCa	powyżej 5 %	powyżej 5 %	poniżej 10 %	W jednym skupisku powyżej 10 %
	FA	-	-	W jednym skupisku powyżej 10 % z grubą czapeczką włóknistą	poniżej 10 %
	CaFA	-	-	W jednym skupisku powyżej 10 % z grubą czapeczką włóknistą	W jednym skupisku powyżej 10 %
	TCFA	-	-	W jednym skupisku powyżej 10 % z cienką czapeczką włóknistą	poniżej 10 %
	CaTCFA	-	-	W jednym skupisku powyżej 10 % z cienką czapeczką włóknistą	W jednym skupisku powyżej 10 %

Tabela 8. Podział fenotypowy blaszek miażdżycowych w wirtualnej histologii. AIT – adaptative intimal thickening, PIT – pathological intimal thickening, F – fibrotic plaque, FCa – fibrocalcific, FA – fibroatheroma, CaFA – calcified fibroatheroma, TCFA – thin cap fibroatheroma, CaTCFA – calcified thin cap fibroatheroma

i. Metody statystyczne

Dane uzyskane w trakcie badania analizowano stosując standardowe metody statystyki opisowej. Zmienne skategoryzowane porównywano używając testu χ^2 , ewentualnie dokładnego testu Fishera. Dane te przedstawiano w postaci odsetka chorych w grupach, w procentach. Zmienne ciągłe przedstawiano jako średnią arytmetyczną $\pm$ jedno odchylenie standardowe. Dla porównania tych zmiennych używano dwustronnego testu t-Studenta, bądź Mann-Whitney'a. Zgodność z rozkładem normalnym potwierdzano przy użyciu testu Kolomogorova-Smirnova. Do oceny stopnia zgody pomiędzy wykonanymi analizami przez jednego lub dwóch analityków (ang. *intraobserver variability* lub *interobserver variability*) wykorzystano model statystyczny Cohena ze współczynnikami kappa (64). Do interpretacji tych wyników stosowano skale porównawcze współczynników kappa, które mówią o zgodności wykonywanych analiz. Słaba zgodność występuje przy współczynniku kappa poniżej 0,40, umiarkowana lub dobra przy wartościach 0,40 – 0,74 oraz perfekcyjna przy 0,75 – 1,00. Wszystkie obliczenia statystyczne wykonano używając pakietu statystycznego STATISTICA 7.1 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA).

4. Obserwacja kliniczna

Do badania włączono 40 pacjentów spełniających kryteria włączenia, 20 pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST i 20 pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST. Do badania nie włączono 14 pacjentów, którzy spełniali kryteria kliniczne i elektrokardiograficzne, a nie spełniali kryteriów angiograficznych. Głównymi angiograficznymi powodami wyłączenia pacjenta z badania były: znaczna krętość naczyń wieńcowych, masywne zwapnienia, subtotalne zwężenie. Wszystkie te kryteria uniemożliwiały szybkie i bezpieczne wykonanie procedury ultrasonografii wewnątrzwieńcowej.

Protokół badania wykonano w Samodzielnej Pracowni Hemodynamiki oraz w II Klinice Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, gdzie wykonana została u nich koronarografia, a następnie PCI, z badaniem ultrasonografii wewnątrzwieńcowej i wirtualnej histologii. W trakcie hospitalizacji wdrożono standardową terapię, zgodną z wytycznymi dla chorych po zawale serca, czyli lek z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, beta-bloker, statynę oraz podwójną terapię przeciwplatekową (aspirynę oraz kłopidogrel), które utrzymowano przez cały okres obserwacji klinicznej.

W obserwacji wewnątrzzpitalnej i odległej (30-dniowej oraz w 12-miesięcznej) oceniano u każdego chorego występowanie następujących niepożądanych zdarzeń klinicznych: zgon, ponowny zawał serca, ponowna pilna rewaskularyzacja wieńcowa (PCI lub CABG) oraz udar niedokrwienno mózgu.

5. Wyniki

a. Charakterystyka kliniczna

Obie badane grupy (STEMI i NSTEMI) nie różniły się między sobą pod względem wieku, płci, częstości występowania poszczególnych czynników ryzyka miażdżycy oraz wywiadu w kierunku choroby wieńcowej. Spośród czynników ryzyka miażdżycy najczęściej występowało nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia oraz palenie papierosów. Poniżej przedstawiona jest charakterystyka kliniczna pacjentów z grupy STEMI i NSTEMI (Tabela 9.).

	Grupa pacjentów ze STEMI (n = 20)	Grupa pacjentów z NSTEMI (n = 20)	Istotność statystyczna, p
Wiek, lata (SD)	60,9 (11,4)	58,0 (10,7)	NS
Płeć męska, n (%)	15 (75)	17 (85)	NS
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	15 (75)	17 (85)	NS
Dyslipidemia, n (%)	12 (60)	15 (75)	NS
Palenie papierosów, n (%)	10 (50)	7 (35)	NS
Cukrzyca, n (%)	4 (20)	3 (15)	NS
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby niedokrwiennej serca, n (%)	3 (15)	5 (225)	NS

Tabela 9. Charakterystyka kliniczna pacjentów.

Obie badane grupy nie różniły także się między sobą pod względem częstości występowania chorób układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie (Tabela 10.).

	Grupa pacjentów ze STEMI (n = 20)	Grupa pacjentów z NSTEMI (n = 20)	Istotność statystyczna, p
Przebyty zawał serca, n (%)	4 (20)	3 (15)	NS
Wcześniejsze PCI dotyczące innego naczynia, n (%)	3 (15)	0	NS
Wcześniejsze CABG, n (%)	0	0	NS
Miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych, n (%)	0	0	NS
Udar mózgu w wywiadzie, n (%)	0	0	NS

Tabela 10. Wywiad w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego w badanej grupie.

W grupie pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST dotyczył on ściany przedniej 35 % chorych (7 pacjentów) oraz ściany dolnej 65 % (13 pacjentów). Żaden pacjent z obu grup włączony do badania nie miał objawów ostrej niewydolności krążenia. Nie była także znamienych różnic w charakterystyce hemodynamicznej obu grup pacjentów w momencie włączania ich do badania w Pracowni Hemodynamiki (Tabela 11.).

	Grupa pacjentów ze STEMI (n = 20)	Grupa pacjentów z NSTEMI (n = 20)	Istotność statystyczna, p
Zawał serca ściany przedniej z dorzecza LAD, n (%)	7 (35)	8 (40)	NS

Zawał serca ściany dolnej i bocznej z dorzecza Cx i RCA, n (%)	13 (65)	12 (60)	NS
Akcja serca, uderzenia serca na minutę (SD)	83 (17)	78 (12)	NS
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, mmHg (SD)	147 (21)	143 (13)	NS
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi, mmHg (SD)	83 (9)	84 (9)	NS
Skala Killip większa niż 2	0	0	NS

Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna pacjentów.

b. Analiza angiograficzna

W grupie pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST znacznie częściej za incydent wieńcowy odpowiadała gałąź okalająca (Cx, ang. *circumflex*), a z kolei prawa tętnica (RCA, ang. *right coronary artery*) bardzo rzadko w przeciwieństwie do grupy pacjentów ze STEMI. Gałąź międzykomorowa przednia (LAD, ang. *left descending artery*) z równą częstością odpowiadała za wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego w obu grupach pacjentów. Ze względu na to, iż przyczyną zawału serca z uniesieniem odcinka ST była w większości przypadków okluzja naczyń, w tej grupie pacjentów znacznie częściej stosowano trombektomię aspiracyjną oraz podawano dożylnie leki przeciwplatekcyjne. Wszystkie zabiegi były wykonane metodą bezpośredniego stentowania (ang. *direct stenting*) bez uprzedniej predylatacji cewnikiem balonowym. Stenty niepowlekane lekiem (BMS, ang. *bare metal stent*) stosowano częściej niż stenty powlekane lekami antyproliferacyjnymi (DES, ang. *drug eluting stent*). Powyżej przedstawione dane zebrano w Tabeli 12.

	Grupa pacjentów ze STEMI (n = 20)	Grupa pacjentów z NSTEMI (n = 20)	Istotność statystyczna, p
Naczynie dożawałowe – LAD, n (%)	7 (35)	8 (40)	NS
Naczynie dożawałowe – Cx, n (%)	2 (10)	10 (50)	< 0,05
Naczynie dożawałowe – RCA, n (%)	11 (55)	2 (10)	< 0,05
Trombektomia, n (%)	12 (60)	2 (10)	< 0,05
Abciximab, n (%)	11 (55)	0	< 0,05
Direct stenting, n (%)	20 (100)	20 (100)	NS
Postdylatacja stentu, n (%)	14 (70)	9 (45)	< 0,05
BMS, n (%)	19 (95)	14 (70)	< 0,05
DES, n (%)	1 (5)	6 (30)	< 0,05

Tabela 12. Procedury okołozabiegowe i charakterystyka angiograficzne obu grup pacjentów.

Jak już wcześniej wspomniano przyczyną zawału serca z uniesieniem odcinka ST była w większości przypadków okluzja naczyń. Dlatego też wyjściowy % zwężenia naczyń (%DS, ang. *% diameter stenosis*) był większy w grupie STEMI, zaś minimalna średnica światła naczyń w miejscu zmiany (MLA, ang. *minimum lumen diameter*) była mniejsza w tej grupie. Nie było różnic między badanymi grupami jeśli brać pod uwagę rozmiary i długości stentów, czy też wielkości cewników balonowych do postdylatacji. U 60 % pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) widoczne były skrzepliny, które sklasyfikowano jako najwyższy stopień w

skali TMPG (ang. *TIMI thrombus grade*). Z kolei u pacjentów z NSTEMI u 90 % z nich skrzepliny widoczne w angiografii były klasyfikowane w skali TMPG jako stopień 0 lub 1. Angiograficzna charakterystyka przedzabiegowa jest przedstawiona w Tabeli 13.

	Grupa pacjentów ze STEMI (n = 20)	Grupa pacjentów z NSTEMI (n = 20)	Istotność statystyczna, p
Długość zmiany miażdżycowej, mm (SD)	14,27 (3,81)	14,40 (3,86)	NS
Średnica referencyjna naczynia, mm (SD)	3,02 (0,63)	3,13 (0,50)	NS
Minimalna średnica światła naczynia (MLD), mm (SD)	0,45 (0,52)	0,78 (0,38)	< 0,05
% zwężenia, % (SD)	88 (23)	76 (11)	< 0,05
Wyjściowo brak napływu do obwodu naczynia (TIMI 0)	12 (60)	2 (10)	< 0,05
Napływ TIMI 3 po trombektomii	100 (20)	100 (20)	NS
Długość stentu, mm (SD)	15,7 (5,18)	15,9 (5,53)	NS
Średnica stentu, mm (SD)	3,35 (0,60)	3,12 (0,52)	NS
Największa średnica cewnika balonowego do postdylatacji, mm (SD)	3,64 (0,63)	3,44 (0,55)	NS
Maksymalne ciśnienie podczas inflacji, atm. (SD)	14,3 (2,05)	14,0 (1,99)	NS

Tabela 13. Angiograficzna ocena przedzabiegowa i około zabiegowa.

Według kryteriów angiograficznych wszystkie zabiegi przezskórnej interwencji wieńcowej zostały wykonane prawidłowo. Przepływ TIMI-3 został przywrócony u wszystkich pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST i u 80 % z grupy zawału z uniesieniem odcinka ST. Angiograficznie stenty całkowicie pokrywały zmiany miażdżycowe odpowiedzialne za incydenty wieńcowe, co odzwierciedla stosunek długości stentu do długości zmiany, który w obu badanych grupach jest porównywalny i wynosił odpowiednio 1,07 w grupie STEMI i 1,10 w grupie NSTEMI (Tabela 14.).

	Grupa pacjentów ze STEMI (n = 20)	Grupa pacjentów z NSTEMI (n = 20)	Istotność statystyczna, p
Średnica referencyjna naczynia, mm (SD)	3,18 (0,51)	3,11 (0,52)	NS
Minimalna średnica światła naczynia (MLD), mm (SD)	2,74 (0,48)	2,43 (0,68)	NS
% zwężenia (%DS), % (SD)	13 (5)	22 (16)	NS
Stosunek długości stentu do długości zmiany, (SD)	1,07 (0,19)	1,10 (0,19)	NS
Stosunek średnicy stentu do średnicy naczynia w referencji przed PCI, (SD)	1,11 (0,10)	0,94 (0,10)	NS
Stosunek średnicy stentu do średnicy naczynia w referencji po PCI, (SD)	1,05 (0,10)	1,01 (0,10)	NS
Stosunek średnicy cewnika balonowego do średnicy naczynia	1,21 (0,19)	1,15 (0,18)	NS

przed PCI, (SD)			
Stosunek średnicy cewnika balonowego do średnicy naczynia po PCI, (SD)	1,13 (0,11)	1,11 (0,11)	NS
Przepływ TIMI 3 po zabiegu	18 (80 %)	20 (100 %)	NS

Tabela 14. Angiograficzna ocena pozabiegowa.

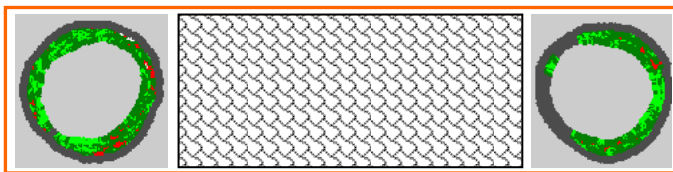
c. Analiza ultrasonograficzna i wirtualnej histologii

Pierwotnym punktem końcowym niniejszej pracy była ocena częstości występowania zjawiska chybień geograficznych (ang. *geographic miss*) u pacjentów z zawałem serca. Jak już wspomniano powyżej, punkt ten jest definiowany jako obecność blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za incydent wieńcowy, która nie jest pokryta stentem. Analizowano częstość występowania blaszek miażdżycowych typu TCFA w odcinkach referencyjnych implantowanego stentu. U pacjentów z grupy STEMI zjawisko to występowało u połowy pacjentów. W 35% przypadków (7 pacjentów) niepokryta niestabilna blaszka miażdżycowa znajdowała się w proksymalnej referencji stentu, a w 15% przypadków (3 pacjentów) znajdowała się ona w obu referencjach: proksymalnej i dystalnej. Graficzne podsumowanie omawianych wyników znajduje się na Rycinie 6.

Pierwotny punkt końcowy w STEMI

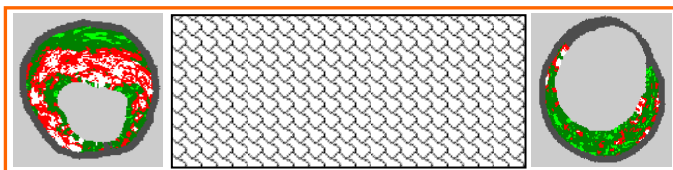
Brak blaszki typu TCFA w obu 10 mm referencjach

50%



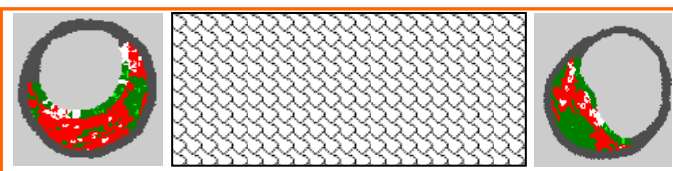
Blaszka typu TCFA obecna w 10 mm proksymalnej referencji

35%



Blaszka typu TCFA obecna w 10 mm proksymalnej i równocześnie dystalnej referencji

15%



Proksymalna
referencja

STENT

Dystalna
referencja

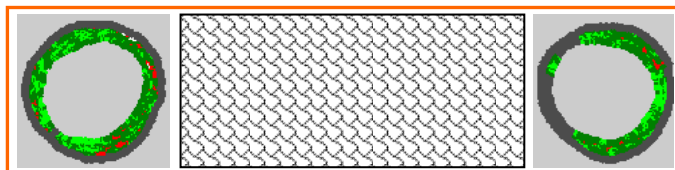
Rycina 6. Pierwotny punkt końcowy w grupie STEMI.

Z kolei u pacjentów z grupy NSTEMI zjawisko „chybienia geograficznego” było rzadsze. Występowało ono u 35% przypadków (7 pacjentów). Niepokryta niestabilna blaszka miażdżycowa znajdowała się w proksymalnej referencji stentu w 20% przypadków (4 pacjentów), w dystalnej u 5% (1 pacjent) oraz u 10% (2 pacjentów) znajdowała się ona w obu referencjach: proksymalnej i dystalnej. Graficzne ujęcie omawianych wyników obrazuje Rycina 7.

Pierwotny punkt końcowy w NSTEMI

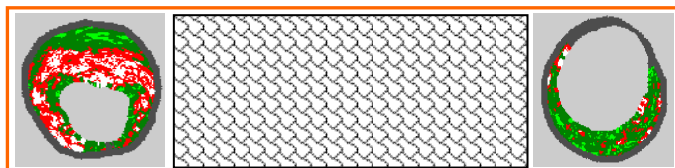
Brak blaszki typu TCFA w obu 10 mm referencjach

65%



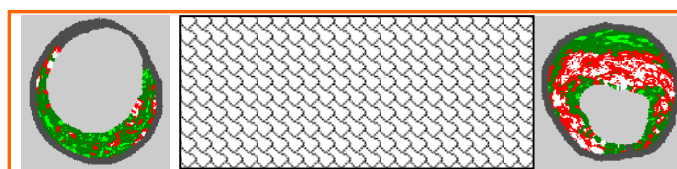
Blaszka typu TCFA obecna w 10 mm proksymalnej referencji

20%



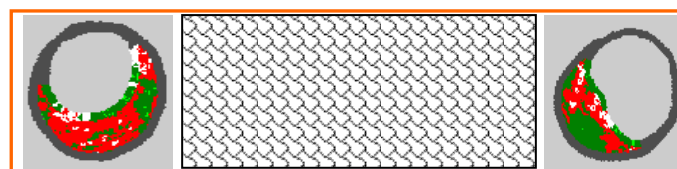
Blaszka typu TCFA obecna w 10 mm dystalnej referencji

5%



Blaszka typu TCFA obecna w 10 mm proksymalnej i równocześnie dystalnej referencji

10%



Proksymalna
referencja

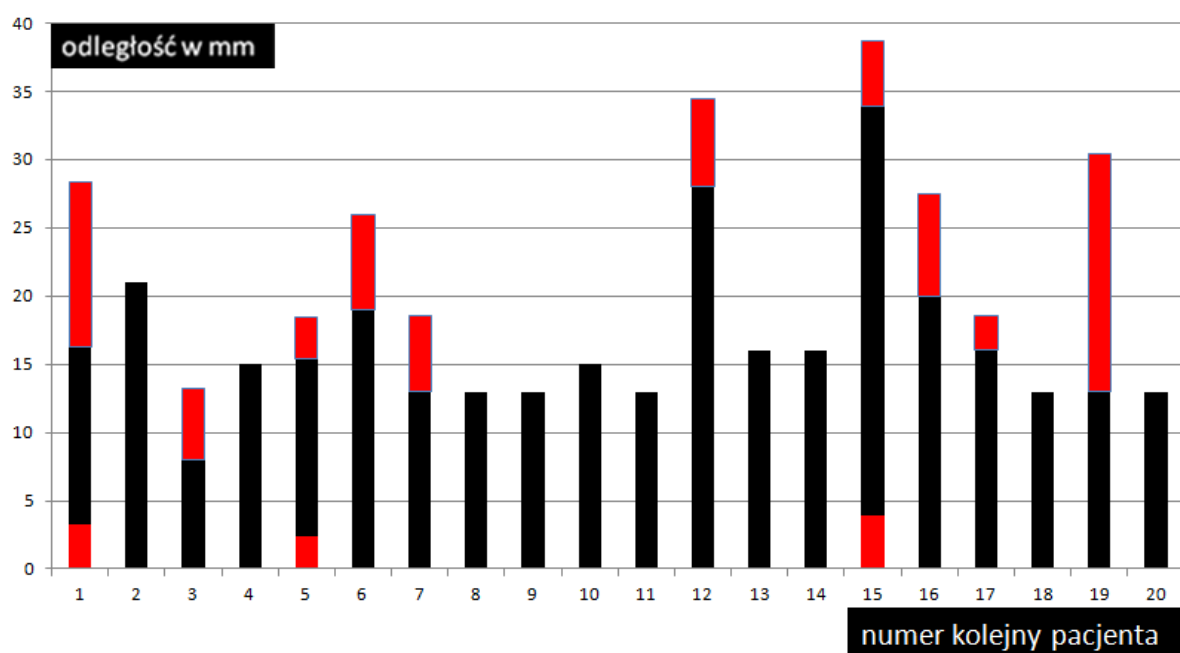
STENT

Dystalna
referencja

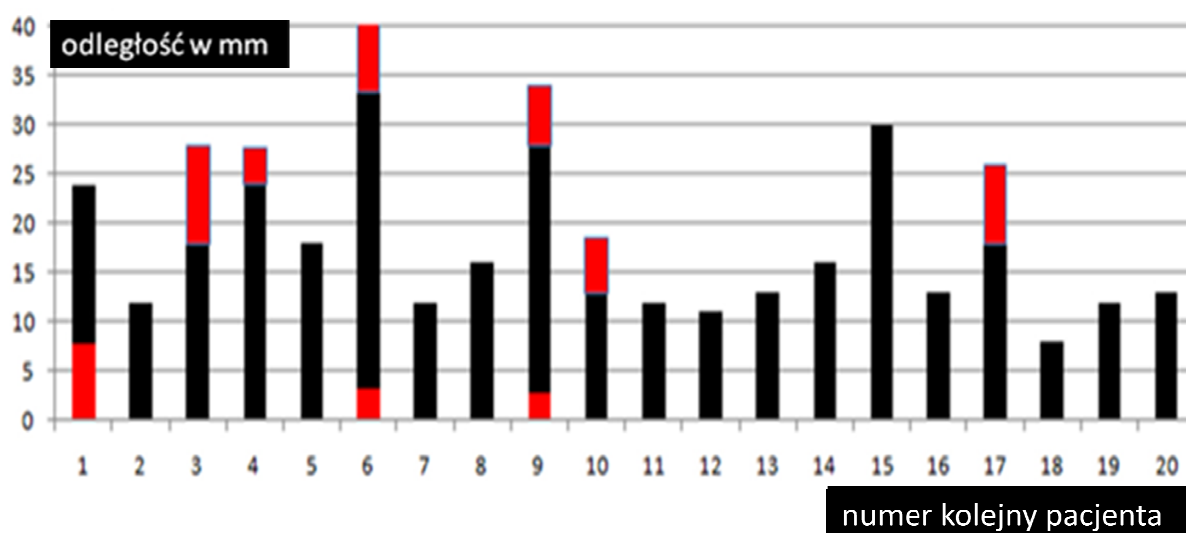
Rycina 7. Pierwotny punkt końcowy w grupie NSTEMI.

Interesujące się wydają być wzajemne relacje pomiędzy długością implantowanego stentu tylko pod kontrolą angiografii (czarny słupek) a długością zmiany miażdżycowej odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy ocenianej w ultrasonografii wewnątrzwieńcowej i wirtualnej histologii (czerwone słupki). W grupie pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST minimalna długość niepokrytej blaszki

miażdżycowej wynosiła 3,1 mm (pacjent numer 17) do maksymalnie 16,0 mm (pacjent numer 19). Średnia długość niepokrytej blaszki typu TCFA wynosiła $10,5 \pm 6,8$ mm. Z kolei u pacjentów z grupy NSTEMI minimalna długość niepokrytej blaszki miażdżycowej wynosiła 2,5 mm (pacjent numer 4) do maksymalnie 10,5 mm (pacjent numer 3). Średnia długość niepokrytej blaszki typu TCFA wynosiła $6,1 \pm 2,5$ mm. Graficzne ujęcie omawianych wyników znajduje się na Rycinie 8. i Rycinie 9.



Rycina 8. Długość blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy a długość implantowanego stentu w grupie STEMI. Kolor czarny oznacza długość stentu a kolor czerwony oznacza długość (proksymalnie (powyżej stentu) lub dystalnie (poniżej stentu)) niepokrytej blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy.



Rycina 9. Długość blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy a długość implantowanego stentu w grupie NSTEMI. Kolor czarny oznacza długość stentu a kolor czerwony oznacza długość (proksymalnie (powyżej stentu) lub dystalnie (poniżej stentu)) niepokrytej blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy.

Pęknięcie blaszki miażdżycowej zlokalizowano u 12 pacjentów (60 %) z grupy STEMI. U 11 pacjentów znajdowało się ono proksymalnie do miejsca o najmniejszym polu powierzchni światła naczynia (MLA), a w 1 przypadku dystalnie do niego. Z kolei u pacjentów z grupy NSTEMI pęknięcie blaszki miażdżycowej zlokalizowano u 8 pacjentów (40 %) – wszystkie zlokalizowane proksymalnie do MLA. W grupie STEMI 10 miejsc z pękniętą blaszką miażdżycową zostało pokrytych stentem, a w grupie NSTEMI u 8. W grupie STEMI miejsce o największym nagromadzeniu tkanki martwiczej (NC_{max}) było zlokalizowane proksymalnie do MLA u 16 pacjentów (80%), dystalnie u 3 (15%) oraz w rejonie MLA u jednego pacjenta (5%). Z kolei w grupie NSTEMI NC_{max} stwierdzono głównie proksymalnie w stosunku do MLA, a tylko u 2 (10%) pacjentów w miejscu o najmniejszym polu powierzchni światła naczynia.

W celu identyfikacja zjawiska „chybienia geograficznego” podzielono wszystkich pacjentów na dwie grupy względem segmentów referencyjnych: na te które były wolne od blaszki typu TCFA oraz na zawierające blaszki niestabilne typu TCFA w swoich referencyjnych segmentach. W grupie STEMI pod względem angiograficznym obie grupy nie różniły się istotnie. Jednak analizując dane ultrasonograficzne i z wirtualnej histologii (Tabela 15.) zauważono kilka istotności statystycznych. Pacjenci z grupy, w której segment referencyjny zawierał blaszkę typu TCFA, charakteryzowali

się większym ładunkiem blaszki miażdżycowej w tym segmencie referencyjnym (PB, ang. *plaque burden*), a także bezwzględna ilość tkanki martwiczej oraz złogów wapnia była tam istotnie większa. (Tabela 15.).

<u>STEMI</u>	Segment referencyjny z blaszką typu TCFA n=13	Segment referencyjny bez blaszki typu TCFA n=27	Istotność statystyczna, p
Dane QCA			
Średnica referencyjna naczyń, mm (SD)	3,00 (0,41)	3,25 (0,54)	NS
Minimalna średnica światła naczyń (MLD), mm (SD)	2,40 (0,63)	2,73 (0,60)	NS
% zwężenia (%DS), % (SD)	21,00 (13,00)	16,00 (10,00)	NS
Dane IVUS			
Objętość blaszki miażdżycowej, mm ³ (SD)	80,1 (38,8)	71,5 (26,8)	NS
Ładunek blaszki (PB), % (SD)	52,2 (11,8)	43,8 (7,8)	< 0,05
Dane IVUS-VH			
F vol, mm ³ (SD)	26,5 (19,8)	19,2 (16,8)	NS
F vol%, % (SD)	52,3 (7,1)	64,9 (7,7)	NS
FF vol, mm ³ (SD)	6,8 (9,9)	5,5 (5,5)	NS
FF vol%, % (SD)	10,7 (9,1)	19,9 (8,5)	NS
NC vol, mm ³ (SD)	9,4 (5,1)	3,3 (4,4)	< 0,05
NC vol%, % (SD)	23,8 (8,4)	9,6 (5,2)	< 0,05
Ca vol, mm ³ (SD)	5,3 (3,6)	1,9 (3,5)	< 0,05
Ca vol%, % (SD)	13,3 (6,2)	5,7 (4,5)	< 0,05

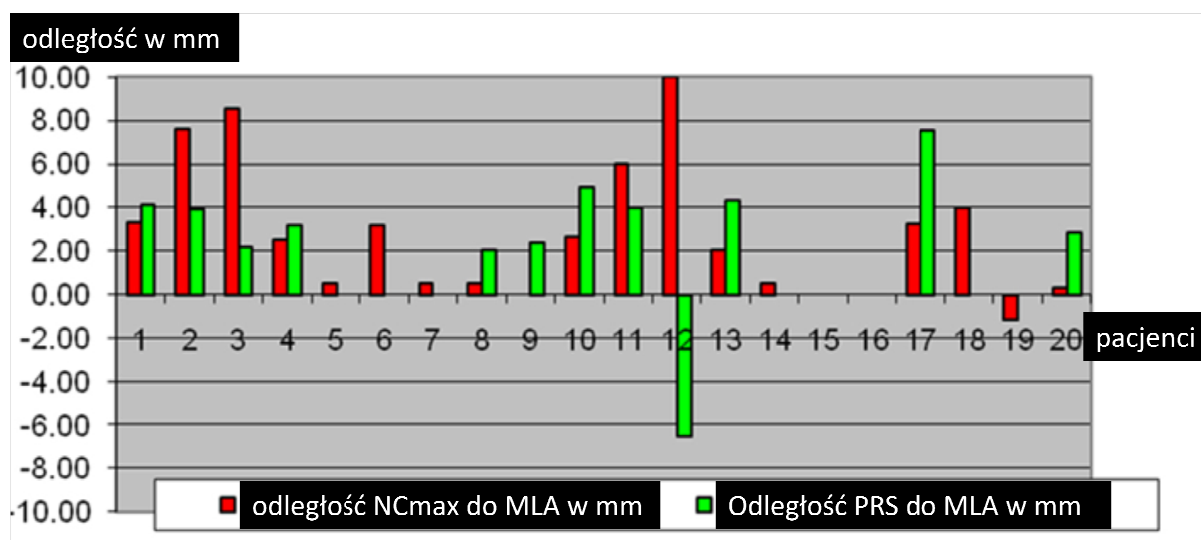
Tabela 15. Analiza odcinków referencyjnych z blaszką typu TCFA oraz bez blaszki tego typu w grupie pacjentów ze STEMI.

W grupie pacjentów z NSTEMI te zależności wyglądały podobnie, z tą jednak różnicą, że w analizie angiografii ilościowej tej grupy pokazano, że w grupie pacjentów z blaszką typu TCFA w segmencie referencyjnym minimalna średnica naczynia (MLD, ang. *minimum lumen diameter*) była statystycznie mniejsza. (Tabela 16.).

<u>NSTEMI</u>	Referencja z blaszką typu TCFA n=9	Referencyjny bez blaszki typu TCFA n=31	Istotność statystyczna, p
Dane QCA			
Średnica referencyjna naczynia, mm (SD)	2,67 (0,38)	3,25 (0,40)	< 0,05
Minimalna średnica światła naczynia (MLD), mm (SD)	2,48 (0,70)	2,70 (0,50)	NS
% zwężenia (%DS), % (SD)	8,00 (10,00)	17,00 (8,00)	< 0,05
Dane IVUS			
Objętość blaszki, mm ³ (SD)	76,5 (33,8)	68,5 (26,2)	NS
Ładunek blaszki (PB), % (SD)	57,9 (3,5)	41,5 (4,8)	< 0,05
Dane IVUS-VH			
F vol, mm ³ (SD)	5,1 (6,7)	1,6 (1,3)	NS
F vol%, % (SD)	53,2 (10,6)	58,4 (14,0)	NS
FF vol, mm ³ (SD)	0,4 (0,2)	0,4 (0,4)	NS
FF vol%, % (SD)	8,2 (4,2)	12,6 (9,9)	NS
NC vol, mm ³ (SD)	1,5 (1,0)	0,5 (0,5)	< 0,05
NC vol%, % (SD)	25,6 (7,5)	16,7 (8,8)	< 0,05
Ca vol, mm ³ (SD)	13,0 (8,1)	0,2 (0,2)	< 0,05
Ca vol%, % (SD)	15,0 (3,8)	8 (6,7)	< 0,05

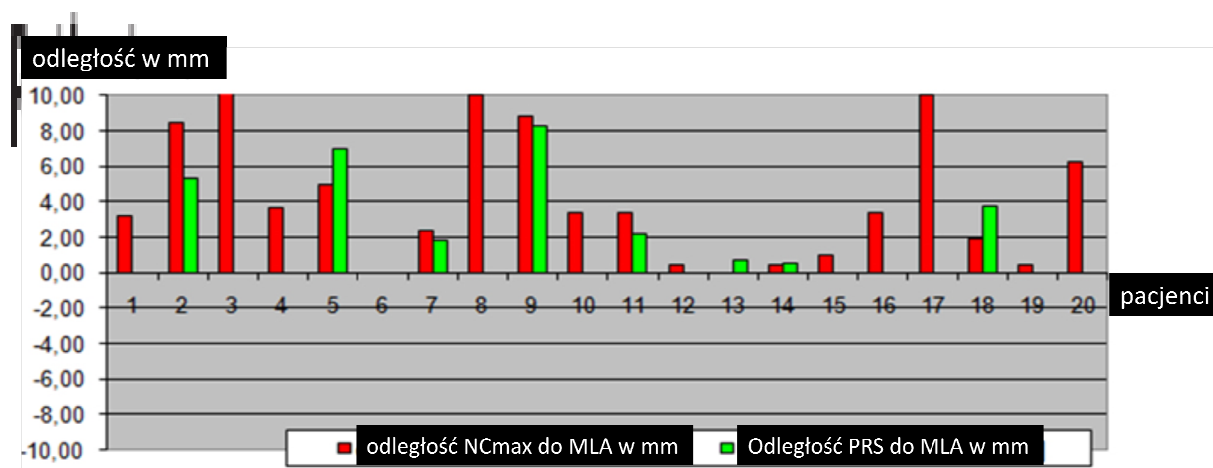
Tabela 16. Analiza odcinków referencyjnych z blaszką typu TCFA oraz bez blaszki tego typu w grupie pacjentów ze NSTEMI.

Ryciny 9. i 10. opisują w sposób przestrzenny lokalizację zmiany odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy. Zaznaczono na nich graficznie odległość między miejscem o najmniejszym polu powierzchni światła naczynia (MLA, ang. *minimum lumen area*) zmierzonym w badaniu IVUS a miejscem z pękniętą blaszką miażdżycową (PRS, ang. *plaque rupture site*) oraz miejscem o największej akumulacji rdzenia martwiczego przed zabiegiem PCI (NC_{max}, ang. *maximum necrotic core site*) odpowiednio dla grupy STEMI i NSTEMI. Jak widać u zdecydowanej większości pacjentów w miejscu MLA nie dochodzi do pęknięcia blaszki miażdżycowej, ani nie jest to miejsce o największej akumulacji tkanki martwiczej. Regiony te natomiast znajdują się głównie proksymalnie w stosunku do miejsca o najmniejszym polu powierzchni światła naczynia. Średnia odległość między pękniętą blaszką miażdżycową a miejscem o najmniejszym polu powierzchni światła wynosiła $4,1 \pm 1,7$ mm (maksymalnie 11,5 mm) w grupie pacjentów ze STEMI (Rycina 9.) oraz $3,7 \pm 2,9$ mm (maksymalnie 7 mm) w grupie pacjentów z NSTEMI (Rycina 10.). Bezspornym odkryciem jest to, iż miejsce o największej akumulacji tkanki martwiczej znajduje się proksymalnie do miejsca o najmniejszym polu powierzchni światła naczynia (MLA). Jednak rozpiętość odległości między nimi jest na tyle duża, że trudna jest próba ich systematyzacji. Odległość pomiędzy MLA a PRS była w obu grupach pacjentów mniejsza niż odległość pomiędzy MLA a NC_{max}.



Rycina 10. Grupa STEMI. Odległości pomiędzy miejscem o najmniejszym polu powierzchni światła naczynia (MLA, ang. *minimum lumen area*) a miejscem o największej akumulacji rdzenia martwiczego (NC_{max}, ang. *necrotic core maximum*)

site) zostały oznaczone czerwonymi słupkami. Odległości pomiędzy miejscem o najmniejszym polu powierzchni światła naczynia (MLA, *ang. minimum lumen area*), a miejscem w którym doszło do pęknięcia blaszki miażdżycowej (PRS, *ang. plaque rupture site*) zostały oznaczone zielonymi słupkami.



Rycina 11. Grupa NSTEMI. Odległości pomiędzy miejscem o najmniejszym polu powierzchni światła naczynia (MLA, *ang. minimum lumen area*) a miejscem o największej akumulacji rdzenia martwiczego (NC_{max}, *ang. necrotic core maximum site*) zostały oznaczone czerwonymi słupkami. Odległości pomiędzy miejscem o najmniejszym polu powierzchni światła naczynia (MLA, *ang. minimum lumen area*), a miejscem w którym doszło do pęknięcia blaszki miażdżycowej (PRS, *ang. plaque rupture site*) zostały oznaczone zielonymi słupkami.

Zarówno u pacjentów ze STEMI (Tabela 17.) jak i z NSTEMI (Tabela 18.) ładunek blaszki miażdżycowej był istotnie większy a pole powierzchni światła naczynia i średnica naczynia znamienne mniejsze porównując MLA do miejsca pęknięcia blaszki miażdżycowej czy też regionu o największej akumulacji rdzenia martwiczego.

<u>STEMI</u>	MLA (n=20)	NC_{max} (n=20)	PRS (n=12)	Istotność statystyczna, p
Średnica światła naczynia, mm (SD)	1,59 (0,19)	2,11 (0,34)	2,16 (0,30)	MLA vs NC_{max}, p=0,001 MLA vs PRS, p=0,004 NC _{max} vs PRS, p=0,756
Pole powierzchni światła naczynia, mm ² (SD)	3,09 (0,71)	4,53 (1,49)	5,04 (1,16)	MLA vs NC_{max}, p=0,002 MLA vs PRS, p=0,002 NC _{max} vs PRS, p=0,657
Pole powierzchni naczynia, mm ² (SD)	18,02 (0,81)	18,57 (5,38)	18,43 (3,78)	MLA vs NC _{max} , p=0,331 MLA vs PRS, p=0,754 NC _{max} vs PRS, p=0,286
Ładunek blaszki (PB), % (SD)	81,85 (4,54)	73,93 (9,11)	71,62 (8,81)	MLA vs NC_{max}, p=0,002 MLA vs PRS, p=0,004 NC _{max} vs PRS, p=0,203

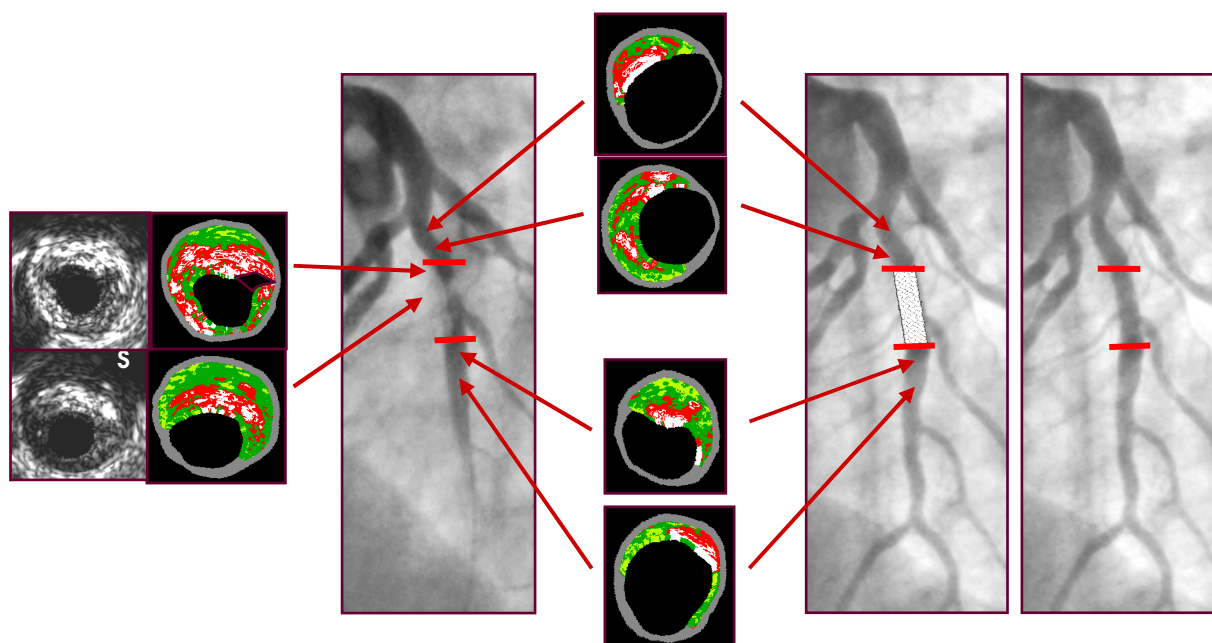
Tabela 17. Porównanie danych ultrasonograficznych z MLA, NCmax oraz PRS w grupie pacjentów z STEMI.

<u>NSTEMI</u>	MLA (n=20)	NC_{max} (n=20)	PRS (n=12)	Istotność statystyczna, p
Średnica światła naczynia, mm (SD)	1,20 (0,22)	1,44 (0,43)	1,91 (0,51)	MLA vs NC_{max}, p=0,003 MLA vs PRS, p=0,003 NC _{max} vs PRS, p=0,756
Pole powierzchni światła naczynia, mm ² (SD)	2,36 (0,65)	2,63 (0,88)	3,34 (0,98)	MLA vs NC_{max}, p=0,005 MLA vs PRS, p=0,006 NC_{max} vs PRS, p=0,009
Pole powierzchni naczynia, mm ² (SD)	16,11 (4,56)	16,76 (5,99)	16,76 (4,76)	MLA vs NC _{max} , p=0,876 MLA vs PRS, p=0,765 NC _{max} vs PRS, p=0,456
Ładunek blaszki (PB), % (SD)	77,61 (4,90)	74,91 (9,19)	68,54 (11,13)	MLA vs NC_{max}, p=0,003 MLA vs PRS, p=0,003 NC _{max} vs PRS, p=0,203

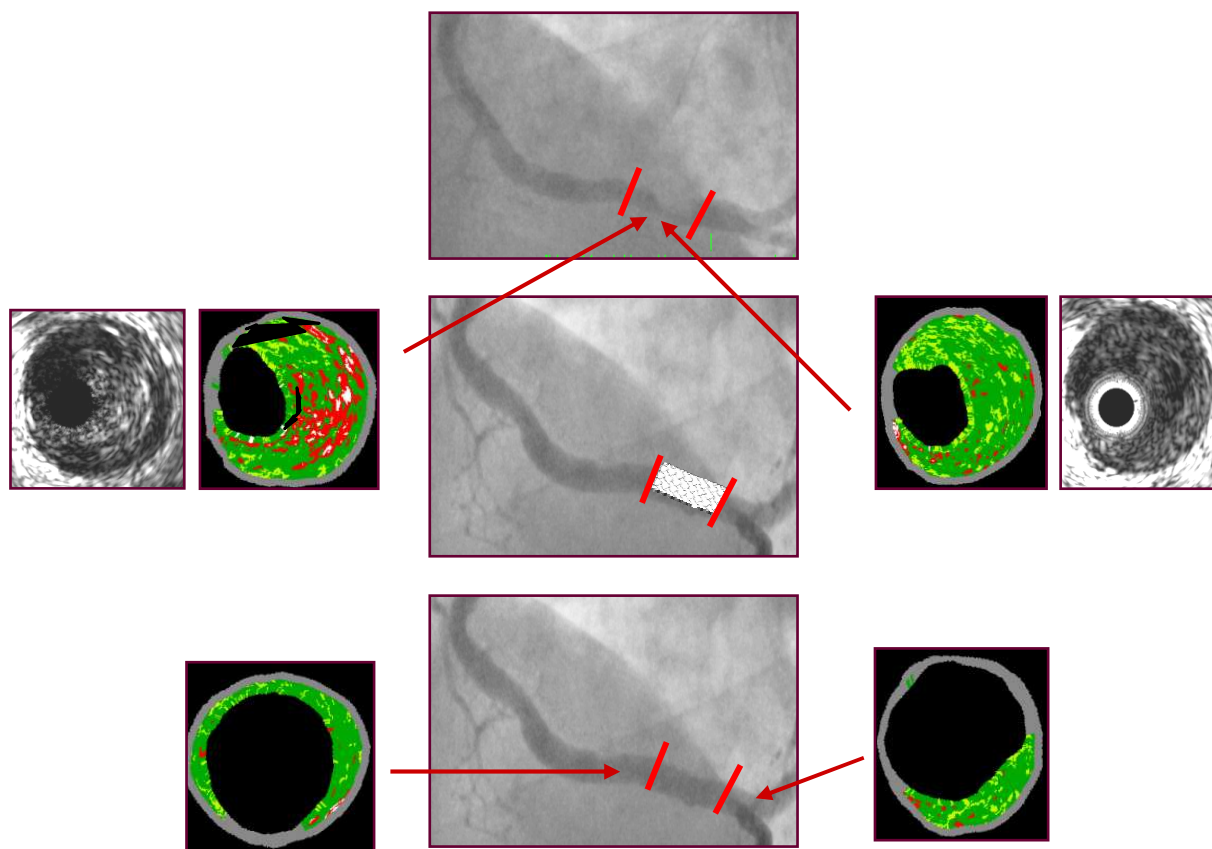
Tabela 18. Porównanie danych ultrasonograficznych z MLA, NCmax oraz PRS w grupie pacjentów z NSTEMI.

Wszystkie badania ultrasonografii wewnątrzwieńcowej odbyły się bez jakichkolwiek powikłań.

Na poniższych dwóch rycinach przedstawiono obrazy uzyskane u pacjenta z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, u którego pomimo optymalnego wyniku angiograficznego, nie udało się pokryć całej blaszki miażdżycowej widocznej w wirtualnej histologii i ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (Rycina 12.) oraz pacjenta z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, u którego optymalny wynik angiograficzny został potwierdzony w wyniku wirtualnej histologii i ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (Rycina 13.).



Rycina 12. Rycina obrazująca typowego pacjenta włączonego do badania. Wyraźnie widać, iż pomimo optymalnego wyniku angiograficznego w wirtualnej histologii widoczna jest niepokryta blaszka miażdżycowa typu TCFA w dystalnej i proksymalnej referencji.



Rycina 13. Rycina obrazująca typowego pacjenta włączonego do badania. W tym przypadku wyraźnie widać, że optymalny wynik angiograficzny został potwierdzony w wyniku wirtualnej histologii i ultrasonografii wewnątrzwątrobowej.

d. Wyniki obserwacji klinicznej

Zabieg uznano za skuteczny klinicznie u wszystkich pacjentów (100%). Wszyscy chorzy byli leczeni zgodnie ze standardami, wliczając w to podwójną terapię przeciwplatekową, statynę, beta-bloker oraz inhibitor konwertazy angiotensyny. W okresie 12 miesięcy obserwacji klinicznej u żadnego chorego nie wystąpiły duże incydenty wieńcowe (śmierć, zawał serca, pilna ponowna rewaskularyzacja poszerzanego naczynia).

e. Powtarzalność analiz

W celu oceny stopnia zgodności wykonanych analiz wirtualnej histologii używano statystyki testowej określanej mianem współczynników typu kappa. Wykonane obliczenia pokazały wysoką powtarzalność między dwiema analizami wykonanymi przez jednego analityka (ang. *intraobserver variability*) jak i również między dwoma różnymi analitykami (ang. *interobserver variability*) – odpowiednio wynosiły one dla jednego analityka $\kappa = 0,933$ oraz dla dwóch analityków $\kappa = 0,894$, odpowiednio.

6. Omówienie wyników, dyskusja oraz ograniczenia badania

a. Porównanie pacjentów leczonych z powodu STEMI oraz NSTEMI

Obie badane grupy nie różniły się między sobą pod względem oceny demograficznej oraz częstości występowania poszczególnych czynników ryzyka miażdżycy oraz innych obciążeń internistycznych. Stoi to w opozycji do dostępnego piśmiennictwa, gdzie pacjenci z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST są pacjentami z licznymi obciążeniami internistycznymi, częstszymi chorobami współistniejącymi a zatem o podwyższonym ryzyku wystąpienia w obserwacji odległej zgonu, ponownego zawału serca, pomostowania aortalno-wieńcowego czy udaru mózgu (4), (57). W codziennej praktyce klinicznej pacjenci ci są starsi, z częstszą obecnością cukrzycy, otyłości, przewlekłej niewydolności serca czy przewlekłej choroby nerek, które są udowodnionymi, niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w obserwacji odległej. Natomiast moja grupa badawcza była stosunkowo nieliczna i składała się z wyselekcjonowanych pacjentów. Kryteria włączenia i wyłączenia eliminowały pacjentów z licznymi obciążeniami lub w ciężkim stanie hemodynamicznym w momencie przyjęcia do pracowni hemodynamiki. Ponadto dobór mniej obciążonych pacjentów wynikał z pilotażowego charakteru badania.

W grupie pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) dotyczył on głównie ściany przedniej oraz ściany dolnej, które spowodowane były całkowitą okluzją, odpowiednio gałęzi międzykomorowej przedniej (LAD) oraz prawej tętnicy wieńcowej (RCA). Z tego względu u powyższych chorych znacznie częściej stosowana była trombektomia oraz podawano dożylnie leki przeciwplatekcyjne. Zastosowanie trombektomii aspiracyjnej (65), (66) i dożylnych leków przeciwplatekcyjnych (inhibitorów receptora glikoproteinowego IIb/IIIa – abciximab, tirofiban, eptifibatyd) (67) (68) jest obecnie zalecanym sposobem postępowania u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST w przypadku obecności dużego ładunku skrzeplin w naczyniu wieńcowym odpowiedzialnym za incydent wieńcowy (26). Z kolei w grupie pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST znacznie częściej za incydent wieńcowy odpowiadało naczynie wieńcowe, które było istotnie zwężone, a rzadziej występowała okluzja naczynia. Jeśli jednak dochodziło do całkowitej okluzji naczynia i nie manifestowało się to uniesieniem odcinka ST, to najczęściej była to okluzja gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej (Cx). Niedokrwienie w zakresie unaczynienia gałęzi okalającej często wykracza poza

możliwości detekcji standardowego, 12-odprowadzeniowego EKG. Może być ono wykryte dopiero w dodatkowych odprowadzeniach, których nie wykonuje się jednak rutynowo u każdego pacjenta (69), (70). Należy zauważyć także, że zupełnie prawidłowy zapis EKG nie wyklucza możliwości wystąpienia zawału serca bez uniesienia odcinka ST (8).

b. Znaczenie ultrasonografii wewnątrzwieńcowej i wirtualnej histologii w detekcji blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy

Pod względem angiograficznym wszystkie zabiegi przezskórnej interwencji wieńcowej zostały wykonane prawidłowo. Prócz optymalnego wyniku angiograficznego (przepływ w tętnicy nasierdziowej, perfuzja mikrokrażenia), także kryteria czasowe zalecane przez wytyczne jak i odpowiednia terapia farmakologiczna towarzysząca tego typu zabiegom były wdrożone, aby w jak najlepszy sposób zoptymalizować wynik zabiegu (26), (57). Jak pokazano w podrozdziale dotyczącym wyników badania, angiograficzny stosunek długości stentów implantowanych podczas zabiegów PCI do angiograficznej długości zmiany odpowiedzialnej za zawał serca był bliski jedności w obu grupach pacjentów. Z poznawczego punktu widzenia jest to bardzo ważne, gdyż dowodzi iż na podstawie angiograficznej oceny wzrokowej można było domniemywać, że stenty całkowicie pokrywały zmiany miażdżycowe odpowiedzialne za incydenty wieńcowe. Co ważniejsze, potwierdza to ograniczenia, którymi obarczona jest angiografia, a mianowicie niemożność oceny procesu miażdżycowego, który toczy się w ścianie naczynia i może być uwidoczniony tylko przez bardziej zaawansowane metody obrazowe, między innymi ultrasonografię wewnątrzwieńcową (IVUS) i wirtualną histologię (IVUS-VH) czy nie ujętą w niniejszym opracowaniu optyczną koherentną tomografię (OCT) (71).

W tej rozprawie ultrasonografia wewnątrzwieńcowa oraz wirtualna histologia zostały wykorzystane do przyżyciowej oceny podłużnej dystrybucji blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy oraz jej pokrycia przez stent podczas zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej u pacjentów z zawałem serca. Badania histopatologiczne wykazały, że blaszki miażdżycowe typu TCFA są odpowiedzialne za większość ostrych incydentów wieńcowych. Do tej pory jedyny

sposób ustalenia, które blaszki miażdżycowe były przyczyną incydentów wieńcowych, stanowiła analiza makro- i mikroskopowa tkanek uzyskanych w trakcie sekcji zwłok (72). Wirtualna histologia jest zaś pierwszym narzędziem diagnostycznym pozwalającym *in vivo* na ocenę składu blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną jak i ostrym zespołem wieńcowym. Kilka wcześniejszych publikacji pokazało także, iż obecność blaszek miażdżycowych typu TCFA jest skorelowane z większą częstością występowania u pacjentów powikłań przezskórnych interwencji wieńcowych. Korelacje dotyczyły częstszego występowania dystalnej embolizacji (73) (74), zaburzeń perfuzji mikrokrażenia wieńcowego (75), większego wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego oraz markerów stanu zapalnego (76), ryzyka zakrzepicy i restenozy w stencie, (77) u pacjentów u których występowały blaski miażdżycowe typu TCFA w stentowanym segmencie naczynia. Wszystkie te badania dotyczyły jednak stabilnej i niestabilnej dusznicy bolesnej nie obejmując pacjentów z zawałem serca.

c. Zjawisko „chybienia geograficznego” u pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym

Jak już wspomniano wcześniej, maksymalne zwężenie światła naczynia które jest widoczne w angiografii, jest najczęściej spowodowane przez skrzeplinę, natomiast pęknięcie blaszki miażdżycowej wraz z regionem o największej akumulacji tkanki martwiczej, czyli zmiana odpowiedzialna za incydent wieńcowy powodująca powstanie tejże skrzepliny, znajduje się zazwyczaj proksymalnie w stosunku do tego miejsca. Podczas zabiegów przezskórnej interwencji wieńcowej stenty implantowane są w miejscu najbardziej istotnego zwężenia widocznego w angiografii. W obecnym badaniu u wszystkich 40 chorych z zawałem serca osiągnięto optymalny angiograficzny wynik przezskórnej interwencji wieńcowej. Niemniej jednak w badaniu ultrasonografii wewnątrzwieńcowej oraz wirtualnej histologii, u 50% chorych z grupy STEMI i u 35 % chorych z grupy NSTEMI obecne było zjawisko chybienia geograficznego (ang. *geographic miss*), polegające na niepełnym pokryciu blaszki miażdżycowej typu TCFA, która odpowiedzialna była za ostry zespół wieńcowy.

Termin „chybienie geograficzne” (ang. *geographic miss*) został wprowadzony do kardiologii w celu opisanie pominięcia naświetlaniem promieniowaniem jonizującym

istotnie zwężonych segmentów tętnic wieńcowych poddawanych zabiegowi radioterapii wewnątrznaczyniowej (brachyterapii) (78), (79), (80). Częstość występowania restenozy u chorych, u których nie cały segment zmienionego naczynia został poddany radioterapii wewnątrznaczyniowej, była czterokrotnie wyższa niż u chorych, u których cały segment zwężony segment naczynia objęto leczeniem (81), (82).

W badaniu S.T.L.L.R. obserwowano pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną, którym jedynie pod kontrolą angiograficzną implantowano stent DES (ang. *drug eluting stent*) uwalniający sirolimus. W badanej grupie chorych oceniano częstość wystąpienia zjawiska wzdłużnego oraz osiowego chybień geograficznych. Zjawisko wzdłużnego chybień geograficznych (LGM, ang. *longitudinal geographic miss*) definiowano jako niepełne pokrycie zwężonego angiograficznie regionu naczynia przez implantowany stent. Z kolei zjawisko osiowego chybień geograficznych (AGM, ang. *axial geographic miss*) definiowano jako przeszacowanie lub niedoszacowanie średnicy cewnika balonowego służącego do doprężenia stentu po jego implantacji w stosunku do średnicy referencyjnej naczynia wieńcowego – za prawidłowy stosunek średnicy naczynia do średnicy cewnika balonowego uznano mieszczący się w granicach 0,9 - 1,3. Okazało się, iż zjawisko to stwierdzono aż u 66,5% pacjentów (u 47,6% pacjentów występował LGM, u 35,2% AGM, a u 16,5% oba rodzaje GM). Wystąpienie tego zjawiska wiązało się ze zwiększonym ryzykiem ponownej rewaskularyzacji (5% vs 2,5%, $p = 0,025$) oraz zawału mięśnia sercowego w obserwacji jednorocznej (2,4% vs 0,8%, $p = 0,04$) (52). Wyniki te uzmysłowiły potrzebę ciągłego doskonalenia technologii używanych podczas zabiegów przezskórnej interwencji wieńcowych. Rezultaty badania S.T.L.L.R. jasno przekonują, że zjawisko „chybień geograficznych” ma negatywny wpływ na skuteczność kliniczną zabiegów PCI. Zjawisko to może być częstsze i obarczone większymi implikacjami klinicznymi u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, niemniej jednak brak jest obecnie wielu danych z piśmiennictwa opisujących to zagadnienie (83).

d. Analiza ilościowa i jakościowa czynników wpływających na zjawisko „chybienia geograficznego”

I. Analiza czynników związanych z blaszką miażdżycową

Miejsca o najmniejszym polu powierzchni światła naczyń oceniane w IVUS lub o najmniejszej średnicy światła naczyń w analizie QCA są regionami o największej akumulacji skrzepliny. Miejsca te charakteryzują się nieregularnymi przejaśnieniami widocznymi w angiografii, obecnością hipoechogennych, ruchomych struktur w świetle naczyń w badaniu IVUS oraz widocznym w wirtualnej histologii nagromadzeniem żółto-zielonej tkanki w świetle naczyń. Należy jednak nadmienić, że wnioskowanie dotyczące obecności skrzeplin w świetle naczyń powinno być ostrożne, gdyż żadna z metod diagnostycznych nie jest wystarczająco czuła i swoista w identyfikacji skrzeplin. Pęknięcie blaszki miażdżycowej udało się zlokalizować częściej w grupie pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (u 12 pacjentów (60 %)) w stosunku do grupy NSTEMI (u 8 pacjentów (40 %)). Najczęściej zlokalizowane były one proksymalnie do miejsca ocenianego w angiografii jako miejsce o najmniejszej średnicy światła naczyń. Wyniki mojego badania są zgodne z piśmiennictwem, które porównywało pacjentów STEMI i NSTEMI w ultrasonografii wewnątrzwątrobowej (84) jak i w optycznej koherentnej tomografii (OCT, *ang. optical coherence tomography*) (85), które jest badaniem znacznie dokładniejszym od IVUS. W badaniu IVUS pęknięcia blaszki oraz skrzepliny wewnątrznacyniowe obserwowano statystycznie częściej u pacjentów ze STEMI niż u pacjentów z NSTEMI, odpowiednio 46% i 29%, $p = 0,002$ oraz 34% i 21%, $p = 0,006$. Z kolei w analizie OCT u chorych z NSTEMI rozległość oraz wielkość pęknięcia blaszki miażdżycowej były istotnie mniejsze w porównaniu do pacjentów z grupy STEMI (odpowiednio $p < 0,001$ oraz $p < 0,05$). Maehara i wsp. wykazali, iż pęknięcie blaszki miażdżycowej znacznie częściej występuje proksymalnie lub dystalnie w stosunku do MLA (odpowiednio 43,7% oraz 25,6%) niż w samym MLA (86).

Po drugie, w obu grupach tak STEMI jak i NSTEMI, miejsce o największym nagromadzeniu tkanki martwiczej (NC_{max}) było najczęściej zlokalizowane proksymalnie do miejsca, w którym pole powierzchni światła naczyń jest najmniejsze, a znacznie rzadziej dystalnie do tego miejsca. Konsekwencją tego jest wysoka częstotliwość niepełnego pokrycia całej blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za

incydent wieńcowy. Obszar, w którym nagromadzony jest największy ładunek tkanki martwiczej, cechuje się znacznie zaznaczonym pozytywnym remodelingiem (29) oraz mniejszym globalnym ładunkiem blaszki miażdżycowej w porównaniu do miejsca, w którym światło naczynia ma najmniejsze pole powierzchni. Wyniki te są spójne z piśmiennictwem. Kaple i wsp. (87) zaobserwowali, iż regiony naczynia o największym nagromadzeniu elementów martwiczych (NC_{max}) znajdują się poza miejscem, w którym światło naczynia ma najmniejsze pole powierzchni. Proksymalnie do MLA znajdowały się w aż 61% przypadków (średnia odległość od MLA wynosiła 4,11 mm), a dystalnie w 35% przypadków (średnia odległość od MLA wynosiła 3,56 mm). (87). W pracy Fuchsa na pacjentach ze stabilną dusznicą bolesną, w segmentach tętnic wieńcowych ze zwężeniami pośrednimi i istotnymi w ocenie wzrokowej, miejsca o największej akumulacji tkanki martwiczej (NC_{max}) oceniane metodą wirtualnej histologii znajdowały się przede wszystkim poza miejscem o najmniejszym zwężeniu światła naczynia (MLA). NC_{max} znajdował się w miejscu MLA w zaledwie 17,4% przypadków, proksymalnie w 52,2% (średnia odległość od MLA to $5,0 \pm 5,4$ mm), a dystalnie do MLA w 30,4% (średnia odległość od MLA to $4,0 \pm 5,1$ mm) (88). Do podobnych wniosków doszedł Graaf, który także oceniał w wirtualnej histologii zmiany miażdżycowe u pacjentów tym razem ze stabilną i niestabilną dusznicą bolesną. Średni dystans (mm) pomiędzy MLA a NC_{max} wynosił $10,8 \pm 20,6$ mm ($p < 0,001$). Co ciekawe, NC_{max} znajdował się w miejscu MLA w tylko 5% przypadków, a proksymalnie do miejsca MLA w aż 66% przypadków. Co ważne, wyższy odsetek zmian typu TCFA statystycznie częściej występował w miejscu o największej akumulacji tkanki martwiczej (NC_{max}) w porównaniu do miejsca o największym zwężeniu światła naczynia (MLA) (24 vs 9%, $p < 0,001$) (89). Także König, który analizował zmiany miażdżycowe u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi doszedł do podobnych wyniosków. Wyższy odsetek zmian typu TCFA częściej był obserwowany w miejscach o największej akumulacji tkanki martwiczej (NC_{max}) w porównaniu do miejsca o największym zwężeniu światła naczynia (MLA) (89.8% vs 44.1%, $p < 0,0001$). Poza tym w większości przypadków region o największej akumulacji tkanki martwiczej znajdował się proksymalnie w stosunku do MLA niż w innej lokalizacji (55.6% vs 19.7%, $p < 0.001$) (90). Co się dalej z tym wiąże, blaszka miażdżycowa o największym indeksie niestabilności, czyli TCFA, najrzadziej znajduje się w miejscu MLA. Podsumowując, miejsce o najmniejszym polu powierzchni światła naczynia (MLA) bardzo rzadko jest miejscem o największej

niestabilności. Miejscem o potencjalnie największej niestabilności, czyli zawierające największy ładunek tkanki martwiczej, zazwyczaj znajduje się kilka milimetrów proksymalnie lub rzadziej dystalnie w stosunku do MLA.

II. Ocena ilościowa zjawiska „chybienia geograficznego”

Analizując podgrupy pacjentów podzielonych na podstawie obecności blaszek niestabilnych typu TCFA w segmencie referencyjnym zauważono, iż w ocenianych parametrach angiograficznych obie grupy nie różniły się istotnie. Próba znalezienia jakichkolwiek parametrów angiograficznych opisujących zjawisko „chybienia geograficznego” jest niemożliwa. Wynika to głównie z faktu, że proces miażdżycowy dotyczy ściany naczynia, a nie jego światła oraz, że mamy doczynienia z przebudową naczynia pod postacią remodelingu pozytywnego. Nawet bardzo zaawansowany proces miażdżycowy może być jedynie widoczny w angiografii jako niewielka nieregularność jego światła. Jednak analizując dane ultrasonograficzne i dane z wirtualnej histologii zauważono kilka istotności statystycznych. Pacjenci z grupy, w której segment referencyjny zawierał blaszkę typu TCFA, charakteryzowali się większym ładunkiem blaszki miażdżycowej w tejże referencji (PB, ang. *plaque burden*), a także bezwzględna ilość tkanki martwiczej oraz złogów wapnia była w niej istotnie większa. Sakurai i wsp. (91) oraz Liu i wsp. (92) wykazali, iż niezależnym czynnikiem wystąpienia brzeżnej restenozy u pacjentów po implantacji stentu jest obecność PB powyżej 50 % ($p < 0.05$) w referencji implantowanego stentu. Rozległość procesu miażdżycowego, a co za tym idzie długość potencjalnie implantowanych stentów pokrywających całą zmianę jest niezależnym czynnikiem u każdego pacjenta. Zatem można domniemywać, że analogiczny mechanizm zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych (np. restenoza w stencie) może mieć miejsce u pacjentów z ostrym zawałem serca, u których wystąpiło zjawisko „chybienia geograficznego” po implantacji stentu.

e. Praktyczne implikacje kliniczne zjawiska „chybienia geograficznego”

Angiografia jest metodą diagnostyczną, poza której zasięgiem pozostaje wizualizacja zmian miażdżycowych bogatych w rdzeń martwicy (blaszki miażdżycowe typu TCFA), czy też pęknięć blaszek miażdżycowych odpowiedzialnych za tworzenie się skrzeplin wraz z ich konsekwencjami klinicznymi, którymi są ostre zespoły wieńcowe. Ultrasonografia wewnątrzwieńcowa i wirtualna histologia to metody diagnostyczne, które z łatwością lokalizują te miejsca w obrębie naczyń wieńcowych. Bez powyższych metod obrazowania wewnątrzwieńcowego najważniejsze z punktu widzenia terapeutycznego regiony mogą zostać pominięte i pozostać potencjalnym substratem dla późniejszych niekorzystnych zdarzeń klinicznych – na przykład ponownego ostrego zamknięcia naczynia wieńcowego, ponownego zawału serca, zakrzepicy czy restenozy w stencie. Do tej pory pod pojęciem optymalizacji zabiegu PCI za pomocą ultrasonografii wewnątrznacyniowej rozumiano dobór odpowiedniej średnicy i długości stentu oraz agresywniejszy dobór średnicy cewnika balonowego do postdylatacji wraz z użyciem większych ciśnień do jego rozprężenia. Dzięki temu zmniejszono częstość występowania restenozy poprzez zwiększenie pozabiegowego światła naczynia (93), (94). Badania te dotyczyły jednak tylko i wyłącznie pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną.

Moja praca potwierdza, że u wielu pacjentów poddawanych pierwotnej PCI z optymalnym wynikiem angiograficznym, nie udaje się w pełni pokryć całej zmiany miażdżycowej typu TCFA odpowiedzialnej za incydent wieńcowy. Przewlekła angioplastyka wieńcowa w zawale serca jest ciągłym wyzwaniem w codziennej praktyce klinicznej. Głównym celem przezskórnej angioplastyki w zawale serca jest przywrócenie prawidłowego napływu oraz jego stabilizacja w tętnicy odpowiedzialnej za zawał. Największy nacisk kładzie się na optymalne angiograficzne poszerzenie zmiany odpowiedzialnej za zawał serca. U większości chorych konieczne jest wykonanie trombektomii przed implantacją stentu ze względu na znaczną ilość skrzeplin w naczyniu dozawałowym. W zawale serca nie sprawdza się klasyczna metoda optymalizacji przezskórnego zabiegu w obrębie tętnicy wieńcowej przy pomocy wysokociśnieniowego doprężenia stentu cewnikiem balonowym o największej akceptowalnej średnicy (95). Głównym powodem takiego stanu rzeczy jest znaczny ładunek skrzeplin, które przy wysokociśnieniowym doprężeniu stentu zostają

uwolnione spod stentu i powodują upośledzenie przepływu przez mikrokążeń wieńcowe. Pomimo ciągłego udoskonalania metody leczenia śmiertelność okołozabiegowa i w dalszej obserwacji kształtuje się na poziomie kilku-, kilkunastu procent. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa ocenia się, iż powtórne incydenty wieńcowe zależne od naczynia leczonego w zawale serca występują w obserwacji odległej z częstością od ok. 10% w grupie STEMI (42) do ok. 20% w grupie NSTEMI (4).

U Calverta i wsp. (96) ryzyko zdarzeń niepożądanych było statystycznie częściej związane z blaszkami miażdżycowymi ocenianymi w wirtualnej histologii jako TCFA. W badaniu PROSPECT skumulowany wskaźnik zdarzeń niepożądanych w obserwacji 3-letniej u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową z implantacją stentów wynosił 20,4 % (42). W badaniu tym u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (zawał serca z uniesieniem odcinka ST, zawał serca bez uniesienia odcinka ST oraz niestabilna dusznica bolesna) obrazowano, przy użyciu ultrasonografii wewnątrzwieńcowej i wirtualnej histologii, wszystkie proksymalne odcinki trzech tętnic wieńcowych w celu identyfikacji rozkładu i rodzaju blaszek miażdżycowych. W tym badaniu skupiono się głównie na blaszkach miażdżycowych nieistotnych hemodynamicznie, czyli takich, które nie były widoczne w angiografii bądź charakteryzowały się nieregularnościami światła naczynia wieńcowego. Następnie pacjenci byli poddani kilkuletniej obserwacji klinicznej, aby zbadać historię naturalną tych zmian miażdżycowych. Badanie to potwierdziło, iż największe ryzyko zdarzeń niepożądanych związane jest z blaszkami miażdżycowymi o typie TCFA, które powodują redukcję światła naczynia poniżej 4 mm², a ładunek blaszki miażdżycowej (ang. *plaque burden*) wynosi więcej niż 70 % (43), (44), (45), (46), (47), (48), (49), (50), (51). Jak wiadomo wszystkie z tych parametrów są poza zasięgiem klasycznej angiografii.

Podsumowując, badanie to potwierdza, że u wielu pacjentów poddawanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej, pomimo optymalnego wyniku angiograficznego, nie udaje się w pełni pokryć stentem całej zmiany miażdżycowej odpowiedzialnej za zawał serca. Istnieje wiele możliwości, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w obserwacji długoterminowej. Pierwszym z nich jest zmniejszenie czasu od wystąpienia dolegliwości, co najczęściej wiąże się z okluzją naczynia, do przywrócenia prawidłowego przepływu w naczyniu wieńcowym. Następnymi elementami są odpowiednie wykonanie zabiegu wraz z jego optymalnym

wynikiem, z prawidłowym napływem nasierdziowym i do mikrokrażenia mięśnia serca. W pewnych przypadkach niezastąpione wydają się być informacje, które daje nam ultrasonografia wewnątrzwieńcowa i wirtualna histologia. Najważniejszą ich cechą jest to, iż dają lekarzowi kluczowe informacje w czasie rzeczywistym podczas interwencji wieńcowej, które umożliwiają bieżącą optymalizację. Termin optymalizacja ultrasonograficzna zabiegu PCI w zawale serca winien być rozumiany kompleksowo. Najważniejszą sprawą powinna być, jeszcze przed implantacją stentu, lokalizacja zmiany miażdżycowej wraz z jej częścią ranliwą i ewentualna lokalizacja pękniętej blaszki. Z kolei jeśli chodzi o optymalizację pozabiegową, to najważniejszą sprawą jest ocena pokrycia przez stent blaszki odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy. Najczęściej stent jest implantowany w miejscu, w którym dochodzi do największej akumulacji skrzepliny (angiograficzne zwężenie), pozostawiając blaszkę miażdżycową, która faktycznie odpowiada za incydent wieńcowy, całkowicie lub częściowo niepokrytą stentem. Badania na większą skalę są niezbędne, aby potwierdzić czy przekłada się to u pacjentów z zawałem serca na kliniczne punkty końcowe. Przed implantacją stentu standardem postępowania jest wzrokowa ocena stopnia zwężenia, rozmiaru naczynia, długości zmiany miażdżycowej i dobór odpowiedniego stentu w oparciu o te dane. Jednak ze względu na typowe dla angiografii ograniczenia, powyższa strategia interwencji obarczona jest niezależnymi od człowieka błędami. Najważniejszym ograniczeniem koronarografii jest jej niezdolność do dostarczenia jakichkolwiek informacji o rozległości procesu miażdżycowego, który toczy się w ścianie naczynia. Większość tych nieścisłości, które wynikają z ograniczeń angiografii, wyjaśniają badania IVUS oraz IVUS-VH. Mam tu na myśli ocenę prawdziwego wymiaru naczynia, ocenę skrzeplin, lokalizację pęknięć blaszki miażdżycowej, czy też niestabilnych blaszek miażdżycowych. Prócz tego, badania te są bardzo dobrym narzędziem do oceny wyniku zabiegu i ewentualnej konieczności jego optymalizacji. W wielu przypadkach sama angiografia to za mało, aby poprawnie ocenić naczynie i blaszkę miażdżycową oraz zaproponować leczenie, które pozwoli przełożyć się na pozytywny wynik w obserwacji wieloletniej.

Dokładana ocena rozległości procesu miażdżycowego, charakteru blaszki miażdżycowej, prawdziwej wielkości naczynia w miejscu zwężenia oraz w odcinkach referencyjnych, a także ocena stopnia remodelingu może mieć podstawowe znaczenie dla wyboru optymalnej metody przezskórnej rewaskularyzacji serca oraz oceny jej wyniku. Zatem wprowadzenie do praktyki klinicznej IVUS oraz wirtualnej histologii

znacznie rozszerzyło możliwości diagnostyczne oraz stworzyło podstawy dla optymalizacji wyników zabiegów przezskórnej rewaskularyzacji serca. Do chwili obecnej nie ma żadnych danych na temat częstości zjawiska chybienia geograficznego i jego wpływu na odległe wyniki leczenia pacjentów z zawałem serca. Uzyskane w toku badania informacje wydają się mieć duże znaczenie poznawcze i mogą pozwolić na dalszą poprawę osiąganych wyników interwencyjnego leczenia pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.

f. Ograniczenia badania

Głównym ograniczeniem badania była relatywnie mała liczba włączonych chorych. Badanie nie stanowiło kontrolowanej placebo ślepej próby, gdyż zostało zaprojektowane jako prospektywny rejestr. Z drugiej jednak strony wyniki badań angiograficznych, ultrasonograficznych i wirtualnej histologii były oceniane obiektywnie przez niezależnych, doświadczonych analityków. Punkty końcowe badania miały charakter zastępczy w związku z ograniczoną liczebnością badanej populacji. Należy także przyznać, że nie zawsze w pełni jednoznacznie można było określić czy blaszka typu TCFA, która nie została pokryta przez stent rzeczywiście była blaszką odpowiedzialną za ostry zespół wieńcowy blaszką, czy też inną blaszką tego samego typu.

Ograniczeniem samej metody IVUS i IVUS-VH jest ich rozdzielczość wynosząca ok. 100-200 μm , która uniemożliwia dokładną ocenę czapeczki włóknistej znajdującej się nad rdzeniem martwiczym blaszki miażdżycowej. Prócz tego kolejnym mankamentem obu metod jest utrudnione rozróżnianie struktur hipoechogenicznych (np. skrzepliny). W skali szarości ultrasonografia wewnątrzwieńcowa ma ograniczoną czułość i swoistość w jej identyfikacji, a wirtualna histologia przypisuje skrzepliną kolor zielono-żółty, który także odpowiada blaszką miażdżycowym o typie mieszanym z zawartością komponentów lipidowych oraz włóknistych. Także znaczna krętość naczyń wieńcowych, masywne zwapnienia, czy obecność subtotalnego zwężenie uniemożliwiały prawidłowe wykonanie badania IVUS i przez to pacjentów ze skomplikowaną anatomią wieńcową nie włączono do tego badania. Uniemożliwiało to bowiem szybkie i bezpieczne wykonanie procedury ultrasonografii wewnątrzwieńcowej. Badaniem, które pozwoliłoby w dokładniejszy sposób ocenić

analizowane zjawisko jest optyczna koherentna tomografia (OCT), której rozdzielczość wynosi ok. 10-20 μm . Wysoka rozdzielczość OCT pozwoliłaby na jeszcze bardziej precyzyjną ocenę efektów zabiegu PCI z implantacją stentu i umożliwiłaby lepszą ocenę procesów związanych z odpowiedzią ściany naczynia na uraz wywołany implantacją i obecnością stentu. Badanie OCT pozwala bowiem na bardziej dokładne niż w ultrasonografii wewnątrzwieńcowej określenie stopnia rozprężenia i apozycji stentu. OCT charakteryzuje się również wyższą czułością od IVUS w aspekcie wykrywania dyssekcji powstających w wyniku zabiegu PCI. Jak wiemy z dotychczasowych doświadczeń, OCT umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych morfometrycznych dotyczących budowy zmian miażdżycowych.

Należy podkreślić, że na razie nie dysponujemy jednoznacznymi danymi, które pozwoliłyby na rutynowe zastosowanie ani wirtualnej histologii ani optycznej koherentnej tomografii jako narzędzia diagnostycznego determinującego wybór strategii terapeutycznej. Jedynie wyniki kolejnych badań oceniających kliniczne korzyści z użycia tych metod przyniosą być może rezultaty uzasadniające ich zastosowanie w codziennej praktyce.

7. Wnioski

1. U 35-50 % chorych z zawałem serca poddanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentu, pomimo optymalnego wyniku angiograficznego, nie udało się pokryć całej zmiany miażdżycowej odpowiedzialnej za incydent wieńcowy, co określa się mianem „chybienia geograficznego”.
2. Główną przyczyną zjawiska „chybienia geograficznego” jest występowanie miejsc o największej akumulacji tkanki martwiczej oraz pęknięć blaszki miażdżycowej w głównej mierze proksymalnie w stosunku do miejsc o najmniejszym świetle naczynia, które widoczne są w angiografii.
3. Wykonanie ultrasonografii wewnątrzwieńcowej wraz z wirtualną histologią, obrazujących zjawisko „chybienia geograficznego” u pacjentów z zawałem serca, jest bezpieczne i dostarcza operatorowi na bieżąco dodatkowych informacji pozwalających na dalszą optymalizację zabiegu angioplastyki wieńcowej.
4. Wysoka częstość zjawiska „chybienia geograficznego” u pacjentów z zawałem serca uzasadnia potrzebę badań randomizowanych, które miałyby odpowiedzieć na pytanie czy optymalizacja wyniku zabiegu angioplastyki wieńcowej u pacjentów z zawałem serca w oparciu o dane wirtualnej histologii i ultrasonografii wewnątrzwieńcowej, może przełożyć się na lepsze wyniki odległe.

8. Streszczenie

a. Po polsku

Ostre zespoły wieńcowe są wynikiem wystąpienia ostrej nierównowagi pomiędzy zapotrzebowaniem mięśnia serca na tlen, a możliwością jego dostarczenia przez tętnice wieńcowe. Stan ten najczęściej jest spowodowany przez powstałą masywną skrzeplinę, która rozwija się w miejscu pękniętej blaszki miażdżycowej, która prowadzi do częściowej lub całkowitej okluzji tętnicy wieńcowej zaopatrującej pewną część mięśnia sercowego. Jednak w większości przypadków najciaśniejsze zwężenie widoczne w angiografii znajduje się w miejscu nagromadzenia największej ilości skrzepliny, podczas gdy w rzeczywistości pęknięta blaszka miażdżycowa odpowiedzialna za incydent wieńcowy może znajdować się dystalnie lub proksymalnie w stosunku do angiograficznego zwężenia. Konsekwencją tego jest niepełne pokrycie stentem zmiany miażdżycowej odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy, jeśli zabieg wykonywano tylko pod kontrolą angiograficzną. U 40 chorych z zawałem serca (STEMI lub NSTEMI) wykonano przezskórną interwencję wieńcową według aktualnych wytycznych. U wszystkich pacjentów oprócz obrazowania angiograficznego wykonano ponadto badanie ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (IVUS) wraz z opcją wirtualnej histologii (IVUS-VH) zmiany miażdżycowej przed leczeniem za pomocą stentowania metodą bezpośrednią oraz po uzyskaniu optymalnego wyniku angiograficznego. Dzięki analizie wirtualnej histologii został oceniony skład blaszki miażdżycowej w segmentach referencyjnych 10 mm proksymalnie (PROX REF) i dystalnie (DIST REF) w stosunku do implantowanego stentu, w celu oceny zjawiska „chybienia geograficznego” (GM, *geographic miss*). Chybiecie geograficzne zdefiniowano jako obecność blaszki miażdżycowej z dużym rdzeniem martwiczym pokrytego cienką czapeczką włóknistą - TCFA (*thin cap fibroatheroma*). „Chybiecie geograficzne” stwierdzono u 50% pacjentów ze STEMI oraz u 35 % z NSTEMI. Główną przyczyną zjawiska „chybienia geograficznego” było występowanie miejsc o największej akumulacji tkanki martwicznej oraz pęknięć blaszki miażdżycowej w głównej mierze proksymalnie w stosunku do miejsc o najmniejszym świetle naczynia, które widoczne są w angiografii. Wykonanie ultrasonografii wewnątrzwieńcowej wraz z wirtualną histologią, obrazujących zjawisko „chybienia geograficznego” u pacjentów z zawałem serca, jest bezpieczne i dostarcza operatorowi na bieżąco dodatkowych informacji pozwalających na dalszą optymalizację zabiegu

angioplastyki wieńcowej. Wysoka częstość zjawiska „chybienia geograficznego” u pacjentów z zawałem serca uzasadnia potrzebę badań randomizowanych, które miałyby odpowiedzieć na pytanie czy optymalizacja wyniku zabiegu angioplastyki wieńcowej u pacjentów z zawałem serca w oparciu o dane wirtualnej histologii i ultrasonografii wewnątrzwieńcowej, może przełożyć się na lepsze wyniki odległe.

b. Po angielsku

Acute coronary syndromes are the result of acute imbalance between myocardial demand for oxygen and the possibility of delivery by the coronary arteries. This condition is usually caused by a resulting massive thrombus that develops in place of a ruptured atherosclerotic plaque, leading to partial or complete occlusion of the coronary artery supplying a myocardium. An occlusion or severe stenosis (angiographic culprit lesion) of the infarct related artery (IRA), in ST-elevation myocardial infarction (STEMI) as well as in non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI), is frequently located at the site of the maximum thrombus burden, whereas the origin of the plaque rupture (the true culprit) can be situated proximal or distal to it. This may lead to incomplete stent coverage of lesion which is responsible for acute coronary syndrome, if the procedure was performed only under angiographic guidance. We examined coverage of the true culprit lesion in 20 STEMI and 20 NSTEMI patients who had TIMI 3 flow restored in IRA (with or without thrombus aspiration) with angiographically-guided direct stenting. The lesion was imaged with virtual histology intravascular ultrasound (VH-IVUS) pre- and postintervention (blinded to the operator). To assess the phenomenon of "geographic miss" (GM) in relation to the previous implanted stent, a composition of plaque by virtual histology was performed in the segment 10 mm proximal (REF PROX) and distal (DIST REF) to the stent. "Geographic miss" was defined as the presence of uncovered by a stent an atherosclerotic plaque with large necrotic core covered with a thin fibrous cap (TCFA, thin cap fibroatheroma). "Geographic miss" was found in 50% of patients with STEMI and 35% of NSTEMI. The main reason of the "geographic miss" was the very often incidence of necrotic core tissue and the accumulation of plaque rupture proximal to the sites with the smallest lumen, which was seen on angiography. Implementation of intravascular ultrasound virtual histology, illustrated the phenomenon of "geographic miss" in patients with

myocardial infarction, is safe and provides the operator to keep the additional information to further optimize coronary angioplasty. High incidence of this phenomenon in patients with myocardial infarction justifies the need of randomized trials which would answer the question of whether the optimization result of coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction based on intravascular ultrasound and virtual histology data may lead into better long-term results.

10. Spis rycin i tabel

Ryciny:

Rycina 1. Wirtualna histologia to metodą rozróżniającą cztery różne rodzaje tkanek. Są to komponenty włókniste kodowane kolorem zielonym, włóknisto-lipidowe kodowane kolorem żółto-zielonym, złogi wapnia kodowane kolorem białym oraz martwicze pozostałości tkankowe kodowane kolorem czerwonym.

Rycina 2. Przyczyny i skutki zjawiska „chybienia geograficznego”. A. Kolorem czerwonym zaznaczono blaszkę miażdżycową typu TCFA (duży rdzeń lipidowy pokryty cienką czapeczką włóknistą), która pękając powoduje w kierunku dystalnym propagację skrzepliny (kolor zielony) oraz okluzję naczyń. B. Stentowanie tylko pod kontrolą angiografii może spowodować w wielu przypadkach pokrycie stentem skrzepliny i częściowe/całkowite nie pokrycie blaszki miażdżycowej faktycznie odpowiadającej za ostry zespół wieńcowy. C. Dzięki stentowaniu pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzwieńcowej i wirtualnej histologii możliwe jest pokrycie stentem całej blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy.

Rycina 3. Projekt badania.

Rycina 4. Przekrój poprzeczny tętnicy wieńcowej w ultrasonografii wewnątrznacyniowej wraz z opisem widocznych struktur anatomicznych. Okrąg koloru żółtego stanowi granicę pomiędzy warstwą środkową a przydanką. Okrąg koloru czerwonego stanowi granicę pomiędzy światłem naczyń a ścianą blaszki miażdżycowej. Białe koło jest widoczną sondą ultrasonograficzną w świetle tętnicy wieńcowej.

Rycina 5. Graficzne przedstawienie parametrów ilościowych z ultrasonografii wewnątrznacyniowej. Po stronie lewej: PA – pole powierzchni blaszki miażdżycowej, LA - powierzchnia światła naczyń. W środku: VD – średnica naczyń, MLD – minimalna średnica światła naczyń. Po stronie prawej: RefD - wymiar minimalny i maksymalny naczyń.

Rycina 6. Pierwotny punkt końcowy w grupie STEMI.

Rycina 7. Pierwotny punkt końcowy w grupie NSTEMI.

Rycina 8. Długość blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy a długość implantowanego stentu w grupie STEMI. Kolor czarny oznacza długość stentu a kolor czerwony oznacza długość (proksymalnie (powyżej stentu) lub dystalnie

(poniżej stentu)) niepokrytej blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy.

Rycina 9. Długość blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy a długość implantowanego stentu w grupie NSTEMI. Kolor czarny oznacza długość stentu a kolor czerwony oznacza długość (proksymalnie (powyżej stentu) lub dystalnie (poniżej stentu)) niepokrytej blaszki miażdżycowej odpowiedzialnej za ostry zespół wieńcowy.

Rycina 10. Grupa STEMI. Odległości pomiędzy miejscem o najmniejszym polu powierzchni światła naczynia (MLA, *ang. minimum lumen area*), a miejscem o największej akumulacji rdzenia martwiczego (NC_{max}, *ang. necrotic core maximum site*) zostały oznaczone czerwonymi słupkami. Odległości pomiędzy miejscem o najmniejszym polu powierzchni światła naczynia (MLA, *ang. minimum lumen area*), a miejscem w którym doszło do pęknięcia blaszki miażdżycowej (PRS, *ang. plaque rupture site*) zostały oznaczone zielonymi słupkami.

Rycina 11. Grupa NSTEMI. Odległości pomiędzy miejscem o najmniejszym polu powierzchni światła naczynia (MLA, *ang. minimum lumen area*), a miejscem o największej akumulacji rdzenia martwiczego (NC_{max}, *ang. necrotic core maximum site*) zostały oznaczone czerwonymi słupkami. Odległości pomiędzy miejscem o najmniejszym polu powierzchni światła naczynia (MLA, *ang. minimum lumen area*), a miejscem w którym doszło do pęknięcia blaszki miażdżycowej (PRS, *ang. plaque rupture site*) zostały oznaczone zielonymi słupkami.

Rycina 12. Rycina obrazująca typowego pacjenta włączonego do badania. Wyraźnie widać, iż pomimo optymalnego wyniku angiograficznego w wirtualnej histologii widoczna jest niepokryta blaszka miażdżycowa typu TCFA w dystalnej i proksymalnej referencji.

Rycina 13. Rycina obrazująca typowego pacjenta włączonego do badania. W tym przypadku wyraźnie widać, że optymalny wynik angiograficzny został potwierdzony w wyniku wirtualnej histologii i ultrasonografii wewnątrzwieńcowej.

Tabele:

Tabela 1. Klasyfikacja zwężeń w tętnicach wieńcowych według AHA/ACC.

Tabela 2. Klasyfikacja dyssekcji według NHLBI.

Tabela 3. Klasyfikacja przepływu przez tętnice wieńcowe według skali TIMI.

Tabela 4. Klasyfikacja wielkości skrzeplin w tętnicach wieńcowych według skali TIMI.

Tabela 5. Klasyfikacja przepływu przez mikrokążenie wieńcowe według skali MBG.

Tabela 6. Klasyfikacja blaszek miażdżycowych na podstawie badania IVUS.

Tabela 7. Opis parametrów ilościowych i jakościowych ocenianych w badaniu IVUS.

Tabela 8. Podział fenotypowy blaszek miażdżycowych w wirtualnej histologii.

Tabela 9. Charakterystyka kliniczna pacjentów.

Tabela 10. Wywiad w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego w badanej grupie.

Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna pacjentów.

Tabela 12. Procedury okołozabiegowe i charakterystyka angiograficzne obu grup pacjentów.

Tabela 13. Angiograficzna ocena przedzabiegowa i około zabiegowa.

Tabela 14. Angiograficzna ocena pozabiegowa.

Tabela 15. Analiza odcinków referencyjnych z blaszką typu TCFA oraz bez blaszki tego typu w grupie pacjentów ze STEMI.

Tabela 16. Analiza odcinków referencyjnych z blaszką typu TCFA oraz bez blaszki tego typu w grupie pacjentów ze NSTEMI.

Tabela 17. Porównanie danych ultrasonograficznych z MLA, NCmax oraz PRS w grupie pacjentów z STEMI.

Tabela 18. Porównanie danych ultrasonograficznych z MLA, NCmax oraz PRS w grupie pacjentów z NSTEMI.

11. Wykaz zastosowanych skrótów

% – procent

%DS – ang. % *Diameter Stenosis*, procent zwężenia naczynia wieńcowego

% Fibrous tissue of VH Volume – procentowa zawartość tkanki włóknistej

% Fibrofatty of VH Volume – procentowa zawartość tkanki włóknisto-łuszczonej

% Necrotic Core of VH Volume – procentowa zawartość rdzenia martwiczego

% Dense Calcium of VH Volume – procentowa zawartość zwapnień

ACC – ang. *American College of Cardiology*

ACT – ang. *Activated Cloting Time*, aktywowany czas krzepnięcia

ACUITY – ang. *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY*

AHA – ang. *American Heart Association*

AGM – ang. *axial geographic miss*

AIT – ang. *adaptative intimal thickening*

ASA – kwas acetylosalicylowy

ASSENT-2 – ang. *Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen-2*

ASSENT-3 – ang. *Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen-3*

ASSENT-4 PCI – ang. *Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention*

atm. – atmosfera

AUC – ang. *Area Under Curve*, pole pod krzywą

AvgLD – ang. *average lumen diameter*, średni wymiar światła naczynia

Avg RefVD – ang. *Average reference vessel diameter*, średni wymiar referencji naczynia

AvgVD – ang. *Average vessel diameter*, średni wymiar naczynia

BMI – ang. *Body Mass Index*, wskaźnik masy ciała

BMS – ang. *Bare Metal Stent*, stent niepokrywany lekiem

CA – *California*

CABG – ang. *Coronary Artery Bypass Grafting*, pomostowanie aortalno-wieńcowe

CaFA – ang. *calcified fibroatheroma*

CaTCFA – ang. *calcified thin cap fibroatheroma*

CAPTIM – ang. *Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction*

CK – kinaza fosfokreatynowa

CK-MB – izoenzym kinazy fosfokreatynowej pochodzenia sercowego

CLARITY – ang. *Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy*

CREDO – ang. *Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation*

CURE – ang. *Clopidogrel in Unstable angina to prevent Reccurent ischemic Events*

cTFC – ang. *corrected TIMI Frame Count*

CTK – ciśnienie tętnicze krwi

Cx – ang. *Circumflex*, gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej

DC Volume, Dense Calcium Volume – objętość zwapnień

DES – ang. *Drug Eluting Stent*, stent pokrywany lekiem

DICOM – ang. *Digital Imaging and Communications in Medicine*

DIST REF – referencja dystalna

EKG – elektrokardiogram

ESC – ang. *European Society of Cardiology*

F – ang. *fibrotic plaque*

FA – ang. *fibroatheroma*

FCa – ang. *fibrocalcific*

FF Volume, Fibrofatty Volume – objętość tkanki włóknistotłuszczowej

FI Volume, Fibrous tissue Volume – objętość tkanki włóknistej

g – gram

GP – Glikoproteina

GRACE – ang. *Global Registry of Acute Coronary Events*

GUSTO – ang. *Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Artery*

HORIZONS-AMI – ang. *Harmonizing Outcomes with RevascularIZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction*

IM – ang. *intermedia*, gałąź pośrednia

IRA – ang. *Infarct Related Artery*, tętnica dozawałowa

iv – dożylny

IVUS – ang. *intravascular ultrasound*, ultrasonografia wewnątrzwieńcowa

IVUS-VH – ang. *intravascular ultrasound virtual histology*, wirtualna histologia

IU – ang. *international unit*, jednostka międzynarodowa

kg – kilogram

L_vol – ang. *lumen volume*, objętość światła naczynia
 LAD – ang. *Left Anterior Descending*, gałąź międzykomorowa przednia
 LBBB – ang. *left bundle branch block*, blok lewej odnogi pęczka Hisa
 LGM – ang. *longitudinal geographic miss*
 LL – ang. *lesion length*, długość zmiany
 LMWH – ang. *Low Molecular Weight Heparin*, heparyna drobnocząsteczkowa
 LA – ang. *lumen area*, pole powierzchni światła naczynia
 MaxLD – ang. *Max Lumen Diameter*, maksymalna średnica światła naczynia
 MaxVD – ang. *Max Vessel Diameter*, maksymalna średnica naczynia
 MBG – ang. *Myocardial Blush Grade*
 mg – miligram
 MinLA – ang. *Min Lumen Area*, minimalne pole powierzchni światła naczynia
 MinLD – ang. *Min Lumen Diameter*, minimalna średnica światła naczynia
 MinVD – ang. *Min Vessel Diameter*, minimalna średnica naczynia
 MIR – ang. *Myocardial Infarction Registry*
 MITRA – ang. *Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction*
 ml – mililitr
 MLA – ang. *minimum lumen area*, miejsce o najmniejszym polu powierzchni światła naczynia
 MLD – ang. *minimum lumen diameter*, miejsce o najmniejszej średnicy światła naczynia
 mmHg – milimetr słupa rtęci
 MS – Microsoft
 NC_{max} – ang. *maximal necrotic core site*, miejsce o największej akumulacji tkanki martwiczej
 NC Volume – ang. *Necrotic Core Volume*, objętość rdzenia martwiczego
 NHLBI – ang. *National Heart, Lung, and Blood Institute*
 NRMI – ang. *National Registry of Myocardial Infarction*.
 NSTEMI – ang. *non-ST Elevation Myocardial Infarction*, ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST
 NSTEMI – ang. *non-ST Elevation Myocardial Infarction*, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST
 NTG – nitrogliceryna
 OASIS-6 – ang. *Sixth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes*

OCT – ang. *optical coherence tomography*, optyczna koherentna tomografia

OZW – Ostry Zespół Wieńcowy

PA – ang. *plaque area*, powierzchnia blaszki miażdżycowej

PCI – ang. *Percutaneous Coronary Intervention*, zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej

pg – pikogram

PIT – ang. *pathological intimal thickening*

pPCI – ang. *Primary Percutaneous Coronary Intervention*, zabieg pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej

PROSPECT – ang. *Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree*

PROX REF – referencja proksymalna

PRS – ang. *plaque rupture site*, miejsce pęknięcia blaszki miażdżycowej

QCA – ang. *qualitative angiography*, angiografia ilościowa

RCA – ang. *Right Coronary Artery*, prawa tętnica wieńcowa

RefD – ang. *reference diameter*, średnica światła naczynia w referencji zmiany miażdżycowej

SCD – ang. *sudden cardiac death*, nagła śmierć sercowa

SD – ang. *Standard Deviation*, odchylenie standardowe

SPECT – ang. *Single Photon Emission Computed Tomography*

ST – odcinek ST

STE ACS – ang. *ST Elevation Acute Coronary Syndrome*, ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST

STEMI – ang. *ST-segment Elevation Myocardial Infarction*, zawał serca z uniesieniem odcinka ST

TCFA – ang. *thin cap fibroatheroma*

TFC – ang. *TIMI Frame Count*

TIMI – ang. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*

TMPG – ang. *TIMI Myocardial Perfusion Grade*

TTG – ang. *TIMI Thrombus Grade*

UFH – ang. *unfractionated heparin*, heparyna niefrakcjonowana

USA – ang. *United States of America*, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej

V_vol – ang. *Vessel Volume*, objętość naczynia

VA – ang. *vessel area*, pole powierzchni naczynia

VD – ang. *vessel diameter*, średnica naczynia

VP – ang. *vulnerable plaque*, “ranliwa” blaszka miażdżycowa

Bibliografia

1. **Szczeklik A, Tendera M.** *Kardiologia tom 1; Podręcznik oparty na zasadach EBM; Medycyna Praktyczna 2009.*
2. **Opolski G, Filipiak K, Poloński L.** *Ostre Zespoły Wieńcowe. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2002, wyd. 1.*
3. **Christian W. Hamm, Jean-Pierre Bassand, Stefan Agewall, Jeroen Bax, Eric Boersma, Hector Bueno, Pio Caso, Dariusz Dudek, Stephan Giele, Kurt Huber, Magnus Ohman.** *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2011) 32, 2999–3054.*
4. **Lech Polonski, Mariusz Gasior, Marek Gierlotka, Tadeusz Osadnik, Zbigniew Kalarus, Maria Trusz-Gluza, Marian Zembala, Krzysztof Wilczek, Andrzej Lekston, Tomasz Zdrojewski, Michal Tendera and on behalf of the PL-ACS Registry Pilot Group.** *A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database. Are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses? International Journal of Cardiology 152 (2011) 70–77.*
5. **Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS.** *Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2010; 362:2155–2165.*
6. **Dudek D, Siudak Z, Kuta M, Mielecki W, Rakowski T, Dziewierz A, Giszterowicz D, Dubiel JS.** *Charakterystyka kliniczna oraz leczenie pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi w szpitalach bez pracowni kardiologii inwazyjnej. Małopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych 2002–2003. Post Kardiol Inter 2005; 1,2: 97-106.*
7. **Poloński L, Gasior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Cieśliński A, Dubiel JS, Gil RJ, Rużyłło W, Trusz-Gluza M, Zembala M, Opolski G.** *Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. Kardiologia Pol. 2007 Aug;65(8):861-72. 57.*
8. **Thygesen K, Alpert JS, White HD.** *Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2007 Nov 27;116(22):2634-53.*
9. **Ross.** *Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340:115-26.*
10. **Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD.** *Pathology of the unstable plaque. Prog. Cardiovasc. Dis. 2002;44:349-56. .*
11. **Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JP, Mulder KJ, Ploegmakers JP, Meesterman M, de Winter RJ.** *Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. Circulation. 2005 Mar 8;111(9):1160-5.*

12. **Davies MJ, et al.** *The pathophysiology of acute coronary syndromes.* Heart 2000;83:361-366.
13. **Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Misra VK, Kiefe CI, Barron HV.** *The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators.* N Eng J Med 2000;342:1573-1580.
14. **Fibrinolytic, Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group.** *Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients.* Lancet 1994; 343: 311–322.
15. **Every N.R., Parsons L.S., Hlatky M.** *Myocardial Infarction Triage and Investigation Investigators: A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction.* N. Eng. J. Med., 1996, 335, 1253-1260.
16. **The, Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO II) Angioplasty Substudy Investigators.** *A clinical trial comparing primary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction.* N. Eng. J. Med., 1997, 336, 1621-1628.
17. **Goldman L, et al.** *Cost and quality of life: thrombolysis and primary angioplasty.* J. Am. Coll. Cardiol., 1995, 25, suppl., 38S-41S.
18. **Lange RA, Hillis LD.** *Immediate angioplasty for acute myocardial infarction.* N. Eng. J. Med., 1993, 328, 726-728.
19. **Schaar J, Muller J, Falk E et al.** *Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques.* Eur Heart J 2004;25:1077–1082.
20. **Eric J. Topol, Paul S. Teirstein.** *Textbook of Interventional Cardiology: Expert Consult Premium Edition - Enhanced Online Features and Print, 6e November 8, 2011 | ISBN-10: 1437723586 | ISBN-13: 978-1437723588 | Edition: 6.*
21. **Lesiak M, et al.** *Kardiologia interwencyjna w Polsce w 2010 roku Kardiologia interwencyjna – jak leczyliśmy chorych w 2010 roku? Raport Zarządu AISN PTK Post Kardiolog Interw 2011; 7, 2 (24): 129–134.*
22. **Spaulding C, Moirce MC, Lancelin B, El Haddad S, Lepage E, Bataille S, Tresca JP, Mouranche X, Fosse S, Monchi M, de Vernejoul N.** *Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry.* Eur Heart J 2006;27:1054-1060.
23. **De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM.** *Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts.* Circulation 2004;109:1223–1225.

24. **Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP Jr, Antman EM, Cannon CP, Gibson CM.** *Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. Circulation* 2006;114:2019–2025.
25. **Keeley EC, Boura JA, Grines CL.** *Angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet* 2003;361:13–20.
26. **Frans Van de Werf, Jeroen Bax, Amadeo Betriu, Carina Blomstrom-Lundqvist, Filippo Crea, Volkmar Falk, Gerasimos Filippatos, Keith Fox, Kurt Huber, Adnan Kastrati, Annika Rosengren, P. Gabriel Steg, Marco Tubaro, Freek Verheugt, Weidinger F, Michael Weis.** *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation The Task Force on the management of STEMI of the ESC; European Heart Journal* (2008) 29, 2909–2945.
27. **Hirsch A, Verouden NJ, Baan J Jr, Henriques JP, Piek JJ, Rohling WJ, van der Schaaf RJ, Tijssen JG, Vis MM, de Winter RJ.** *Comparison of long-term mortality after percutaneous coronary intervention in patients treated for acute ST-elevation myocardial infarction versus those with unstable and stable angina pectoris. Am J Cardiol* 2009;104(3):333-7.
28. **Takehiro Yamashita, Antonio Colombo, and Jonathan M. Tobis.** *Limitations of Coronary Angiography Compared With Intravascular Ultrasound: Implications for Coronary Interventions Progress in Cardiovascular Diseases, Vol. 42, No. 2 (September/October), 1999: pp 91-138.*
29. **Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al.** *Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med* 316:1371-1375, 1987.
30. **Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD et al.** *American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478-1492.
31. **Di Mario C., G. Gorge, R. Peters, P. Kearney, F. Pinto, D. Hausmann, C. von Birgelen, A. Colombo, H. Mudra, J. Roelandt and R. Erbel.** *Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound Eur Heart J, Vol. 19, February 1998.*
32. **Hausmann D., Erbel R., Alibelli-Chemarin M., i wsp.** *The safety of intracoronary ultrasound: a multicenter survey of 2207 examinations. Circulation* 1995, 91, 623-630.
33. **Erbel R., Ge J., Kearney P. at al.** *Value of Intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in a patient with angina pectoris. Eur. Heart J.* 1996, 17, 880-889.
34. **Lee D., Nishioka T., Tabak S., i wsp.** *Effect of intracoronary imaging on clinical decision making. Am. Heart J.* 1995, 129, 1084-1093.
35. **Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, et al.** *Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. Circulation* 2002;106:2200-2206.

36. **Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al.** *Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology.* *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2405-2412.
37. **Nair A, Kuban BD, Obuchowski N i wsp.** *Assessing spectral algorithms to predict atherosclerotic plaque composition with normalized and raw intravascular ultrasound data.* *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 1319-1331.
38. **Granada JF, Wallace-Bradley D, Win HK i wsp.** *In vivo plaque characterization using intravascular ultrasound-virtual histology in a porcine model of complex coronary lesions.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 387-393.
39. **Rodriguez-Granillo GA, García-García HM, Mc Fadden EP at al.** *In vivo intravascular ultrasound derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis.* *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2038-2042.
40. **Hong MK, Mintz GS, Lee CW i wsp.** *Comparison of virtual histology to intravascular ultrasound of culprit coronary lesions in acute coronary syndrome and target coronary lesions in stable angina pectoris.* *Am J Cardiol* 2007; 100: 953-959.
41. **Rodriguez-Granillo G, Garcia-Garcia H, McFadden E, Valgimigli M, Aoki J, de Feyter P, Serruys P.** *In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis.* *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2038–2042.
42. **Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW.** *A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis.* *N Engl J Med* 2011;364:226-235.
43. **Akiko Maehara, MD, Ecaterina Cristea, MD, Gary S. Mintz, MD, Alexandra J. Lansky, MD, Ovidiu Dressler, MD, Sinan Biro, MSC, Barry Templin, MBA, Renu Virmani, MD, Bernard de Bruyne, MD, PHD, Patrick W. Serruys, MD, PHD, Gregg W. Stone, MD.** *Definitions and Methodology for the Grayscale and Radiofrequency Intravascular Ultrasound and Coronary Angiographic Analyses* *J Am Coll Cardiol Img* 2012;5 Suppl S 1 – 9.
44. **Wykrzkowska JJ, Mintz GS, Garcia-Garcia HM, et al.** *Longitudinal distribution of plaque burden and necrotic core-rich plaques in nonculprit lesions of patients presenting with acute coronary syndromes.* *J Am Coll Cardiol Img* 2012;5 Suppl S:S10–18.
45. **Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Serruys PM, et al.** *Relationship between palpography and virtual histology in patients with acute coronary syndromes.* *J Am Coll Cardiol Img* 2012;5 Suppl S:S19 –27.
46. **Marso SP, Mercado N, Maehara A, et al.** *Plaque composition and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients with metabolic syndrome or diabetes.* *J Am Coll Cardiol Img* 2012;5 Suppl S:S42–52.
47. **Baber U, Stone GW, Weisz G, et al.** *Coronary plaque composition, morphology, and outcomes in patients with and without chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes.* *J Am Coll Cardiol Img* 2012;5 Suppl S:S53– 61.

48. **Lansky AJ, Ng VG, Maehara A, et al.** *Gender and the extent of coronary atherosclerosis, plaque composition and clinical outcomes in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol Img 2012;5 Suppl S: S62–72.*
49. **McPherson JA, Maehara A, Weisz G, et al.** *Residual plaque burden in patients with acute coronary syndromes after successful percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol Img 2012;5 Suppl S:S76–85.*
50. **Brener SJ, Mintz GS, Cristea E, et al.** *Characteristics and clinical significance of nonculprit, angiographically mild lesions in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol Img 2012;5 Suppl S:S86–94.*
51. **Sanidas EA, Mintz GS, Maehara A, et al.** *Adverse cardiovascular events arising from atherosclerotic lesions with and without angiographic disease progression. J Am Coll Cardiol Img 2012;5 Suppl S:S95–105.*
52. **Suzuki N, Angiolillo DJ, Tannenbaum MA et al.** *Strategies for drug-eluting stent treatment of bifurcation coronary artery disease in the United States: insights from the e-Cypher S.T.L.L.R.trial. Catheter Cardiovasc Interv. 2009;73:890-897.*
53. **Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR.** *Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. Eur Heart J 2005;26:18.*
54. **World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964.**
55. **Dyrektywa, Unii Europejskiej 2001/20/EC z 4 kwietnia 2001.** *“on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of Good Clinical Practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use”.*
56. **Rozporządzenie, Min. Zdr. z dn. 10.12.2002 w sprawie określenia szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej.**
57. **Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W.** *Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007;28:1598–1660.*
58. **Popma JJ, Gibson CM.** *Qualitative and Quantitative Angiography, Chapter 39; Textbook of Interventional Cardiology.*
59. **Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM et al.** *Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: A report of the ACC/AHA task force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 529–45.*
60. **Huber MS, Mooney JF, Madison J et al.** *Use of a morphologic classification to predict clinical outcome after dissection from coronary angioplasty. Am J Cardiol 1991; 68: 467–71.*

61. **TIMI, Study Group.** *The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings.* *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 932-936.
62. **Gibson MC, de Lemos JA, Murphy SA, et al.** *Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction. ATIMI 14 substudy.* *Circulation* 2001; 103:2550–2554.
63. **Garcia-Garcia H, Mintz G, Lerman A et al.** *Tissue characterisation using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting.* *EuroIntervention* 2009;5:177-189.
64. **Jarosz-Nowak.** *Modele oceny stopnia zgody pomiędzy dwoma ekspertami z wykorzystaniem współczynników kappa* *Matematyka Stosowana* 8, 2007.
65. **Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F.** *Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention.* *N Engl J Med* 2008; 358:557–67.
66. **Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F.** *Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study.* *Lancet* 2008;371:1915–20.
67. **de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, Coulter SA, Anderson K, Scherer J, Frey MJ, Van Der Wieken R, Van de Werf F, Braunwald E.** *Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial.* *Circulation* 2000;101:239–243.
68. **Petronio AS, Rovai D, Musumeci G, Baglini R, Nardi C, Limbruno U, Palagi C, Volterrani D, Mariani M.** *Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty.* *Eur Heart J* 2003;24:67–76.
69. **Wung SF, Drew BJ.** *New electrocardiographic criteria for posterior wall acute myocardial ischemia validated by a percutaneous transluminal coronary angioplasty model of acute myocardial infarction.* *Am J Cardiol.* 2001 Apr 15;87(8):970-4; A4.
70. **Horáček BM, Wagner GS.** *Electrocardiographic ST-segment changes during acute myocardial ischemia.* *Card Electrophysiol Rev.* 2002 Sep;6(3):196-203.
71. **Kubo T, Nakamura N, Matsuo Y, Okumoto Y, Wu X, Choi SY, Komukai K, Tanimoto T, Ino Y, Kitabata H, Kimura K, Mizukoshi M, Imanishi T, Akagi H, Yamamoto T, Akasaka T.** *Virtual histology intravascular ultrasound compared with optical coherence tomography for identification of thin-cap fibroatheroma.* *Int Heart J.* 2011;52(3):175-9.
72. **Virmani R, Burke A, Farb A, Kolodgie F.** *Pathology of the vulnerable plaque.* *J Am Coll Cardiol* 2006;47:13–18.

73. **Bimmer E, Claessen, Akiko Maehara, Martin Fahy, Ke Xu, Gregg W. Stone, and Gary S. Mintz.** *Plaque Composition by Intravascular Ultrasound and Distal Embolization After Percutaneous Coronary Intervention* *J Am Coll Cardiol Img* 2012 5: S111-S118.
74. **Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Ko JS, Lee MG, Kang WY, Lee SE, Kim SH, Park KH, Sim DS, Yoon NS, Youn HJ, Kim KH, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Cho JG, Park JC, Kang JC.** *Impact of plaque components on no-reflow phenomenon after stent deployment in patients with acute coronary syndrome: a virtual histology-intravascular ultrasound analysis.* *Eur Heart J.* 2011 Aug;32(16):2059-66. Epub 2009 Feb 19.
75. **Yuichi Ozaki, Atsushi Tanaka, Takashi Tanimoto, Hironori Kitabata, Manabu Kashiwagi, Takashi Kubo, Shigeho Takarada, Kohei Ishibashi, Kenichi Komukai, Yasushi Ino, Kumiko Hirata, Masato Mizukoshi, et al.** *Thin-Cap Fibroatheroma as High-Risk Plaque for Microvascular Obstruction in Patients With Acute Coronary Syndrome Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2011; 4: 620-627.
76. **Park JP, Lee BK, Shim JM, Kim SH, Lee CW, Kang DH, Hong MK.** *Relationship between multiple plasma biomarkers and vulnerable plaque determined by virtual histology intravascular ultrasound.* *Circ J.* 2010 Feb;74(2):332-6. Epub 2009 Dec 14.
77. **Nakazawa G, Finn AV, Joner M, Ladich E, Kutys R, Mont EK, Gold HK, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R.** *Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stentplacement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study.*
78. **Kim KI, Bae J, Koo BK, Youn TJ, Kim SH, Chae IH, Kim HS, Sohn DW, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS.** *Long-term clinical outcomes of dissections after intracoronary beta-radiation with rhenium-188-diethylene triamine penta-acetic acid-filled balloon system.* *Int J Cardiol.* 2005 Sep 30;104(2):190-6.
79. **Kaneda H, Honda Y, Morino Y, Fox T, Crocker I, Lansky AJ, Yock PG, Bonan R, Fitzgerald PJ.** *Safety of beta radiation exposure to the non-target segment: an intravascular ultrasound dosimetric analysis.* *J Invasive Cardiol.* 2006 Jul;18(7):309-12.
80. **Kaneda H, Honda Y, Morino Y, Lansky AJ, Yock PG, Bonan R, Fitzgerald PJ.** *Predictors of recurrent in-stent restenosis after beta-radiation: An analysis from the START 40/20 trial.* *J Interv Cardiol.* 2006 Oct;19(5):376-80.
81. **Sabate M, Costa MA, Kozuma K, Kay IP, van der Giessen WJ, Coen VL, Ligthart JM, Serrano P, Levendag PC, Serruys PW.** *Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy.* *Circulation* 2000; 101:2467–2471.
82. **Sianos G, Kay IP, Costa MA, Regar E, Kozuma K, de Feyter PJ, Boersma E, Disco C, Serruys PW.** *Geographical miss during catheter- based intracoronary beta-radiation: incidence and implications in the BRIE Study. Beta-Radiation In Europe.* *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:415– 420.
83. **Jacek Legutko, Jacek Jakala, Gary S. Mintz, Marcin Wizimirski, Lukasz Rzeszutko, Lukasz Partyka, Blaz Mrevlje, Angela Richter, Pauliina Margolis, Grzegorz L. Kaluza, Dariusz Dudek.** *Virtual Histology-Intravascular Ultrasound Assessment of Lesion Coverage After*

Angiographically-Guided Stent Implantation in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention Am J Cardiol 2012 in press.

84. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Ma EH, Ko JS, Lee MG, Park KH, Sim DS, Yoon NS, Youn HJ, Kim KH, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Cho JG, Park JC, Kang JC. *Differences in intravascular ultrasound findings in culprit lesions in infarct-related arteries between ST segment elevation myocardial infarction and non-ST segment elevation myocardial infarction. J Cardiol 2010; 56:15-22.*

85. Toutouzas K, Karanasos A, Tsiamis E, Riga M, Drakopoulou M, Synetos A, Papanikolaou A, Tsioufis C, Androulakis A, Stefanadi E, Tousoulis D, Stefanadis C. *New insights by optical coherence tomography into the differences and similarities of culprit ruptured plaque morphology in non-ST-elevation myocardial infarction and ST-elevation myocardial infarction. Am Heart J 2011;161:1192-1199.*

86. Maehara A, Mintz GS, Bui AB, Walter OR, Castagna MT, Canos D, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Suddath WO, Laird JR, Jr, Kent KM, Weissman NJ. *Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol 2002;40:904 –910.*

87. Ryan Kaple, Akika Maehara, Koichi Sano, Eduardo Missel, Celia Castellanos, Kenichi Tsujita, Martin Fahy, Jeffrey W. Moses, Gregg W. Styone, Martin B. Leon, and Gary S. Mintz. *The axial distributio of lesion site atherosclerotic plaque components: an in vivo volumetric intravascular ultrasound radio frequency analysis of lumen stenosis, necrotic core and remodeling. Ultrasound in Med. & Biol., Vol. 35, No. 4, pp. 550–557.*

88. Fuchs S, Lavi I, Tzang O, Fuchs S, Brosh D, Bental T, Dvir D, Einav S, Kornowski R. *Necrotic core and thin cap fibrous atheroma distribution in native coronary artery lesion-containing segments: a virtual histology intravascular ultrasound study. Coron Artery Dis. 2011 Aug;22(5):339-44.*

89. de Graaf MA, van Velzen JE, de Graaf FR, Schuijf JD, Dijkstra J, Bax JJ, Reiber JH, Schalij MJ, van der Wall EE, Jukema JW. *The maximum necrotic core area is most often located proximally to the site of most severe narrowing: a virtual histology intravascular ultrasound study. Heart Vessels. 2012 Feb 18.*

90. Andreas Konig, Øyvind Bleie, Johannes Rieber, Philip Jung, Thomas M. Schiele, Hae-Young Sohn, Marcus Leibig, Uwe Siebert, Volker Klauss. *Intravascular ultrasound radiofrequency analysis of the lesion segment profile in ACS patients Clin Res Cardiol (2010) 99:83–91.*

91. Sakurai R, Ako J, Morino Y, Sonoda S, Kaneda H, Terashima M, Hassan AH, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Bonneau HN, Yock PG, Fitzgerald PJ, Honda Y i Investigators., SIRIUS Trial. *Predictors of edge stenosis following sirolimus-eluting stent deployment (a quantitative intravascular ultrasound analysis from the SIRIUS trial). Am J Cardiol 2005;96:1251-1253.*

92. Liu J, Maehara A, Mintz GS, Weissman NJ, Yu A, Wang H, Mandinov L, Popma JJ, Ellis SG, Grube E, Dawkins KD, Stone GW. *An integrated TAXUS IV, V and VI intravascular analysis of*

the predictors of edge restenosis after bare metal or paclitaxel-eluting stents. Am J Cardiol 2009;103:501-506.

93. **Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, Zhang DD, Gupta S, Mercier M, Danchin N, Bertrand B, Bassand JP.** *Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicenter, randomized study comparing two strategies--with and without intravascular ultrasound guidance. J Am Coll Cardiol. 1998 Aug;32(2):320-8.*

94. **Mudra H, et al.** *Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study).(OPTimization with ICUS to reduce stent restenosis) . Circulation 2000;104,1343-1349.*

95. **Gabriel Maluenda, et al.** *Impact of Intravascular Ultrasound Guidance in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Catheterization and Cardiovascular Interventions 75:86–92 (2010).*

96. **Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, Shapiro LM, McNab D, Densem CG, Schofield PM, Braganza D, Clarke SC, Ray KK, West NE, Bennett MR.** *Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease; The VIVA (VH-IVUS in Vulnerable atherosclerosis) Study. JACC Cardiovasc Imaging 2011;4:894-901.*