

Lek. med. Miłosz Dziarmaga

**Rokowanie po przebytych zawale serca
na podstawie analizy funkcji układu
sercowo-naczyniowego - obserwacja odległa**

**Rozprawa na stopień doktora medycyny wykonana
w Katedrze i Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej
i Chorób Wewnętrznych Wydziału Lekarskiego I
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu**



Promotor: Prof. dr hab. med. Andrzej Wykrętowicz

Promotor pomocniczy: Dr med. Agata Schneider

P o z n a ń 2018

Fragment rozprawy ukazał się jako praca:

Arterial excess–reservoir pressure integral as a predictor of cardiovascular complications in subjects with acute coronary syndrome. Pol Arch Int Med 2018;128:228-234

Praca była finansowana z grantu NCN/DEC-2011/03/B/NZ7/06241.

SPIS TREŚCI

WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	4
WSTĘP	6
Epidemiologia zawału serca _____	6
Patogeneza zawału serca _____	7
Ostre zespoły wieńcowe _____	7
Trzecia uniwersalna definicja zawału serca _____	8
Leczenie ostrych zespołów wieńcowych _____	9
Czynniki rokownicze po zawale serca _____	12
CEL PRACY	27
MATERIAŁ I METODY	27
Echokardiografia _____	28
Sprzężenie komorowo-tętnicze (VA-coupling) _____	28
Nieinwazyjna ocena krzywych ciśnień _____	29
Koronarografia i angioplastyka wieńcowa (PCI) _____	30
Ocena statystyczna _____	31
WYNIKI	32
1. Charakterystyka kliniczna grupy badanej _____	32
2. Ocena hemodynamiczna badanej grupy _____	34
3. Ocena echokardiograficzna oraz ultrasonograficzna sztywności tętnic i kompleksu intima-media. _____	35
4. Analiza krzywej ciśnienia centralnego – excess pressure, reservoir pressure. _____	36
5. Podział populacji ze względu na wystąpienie powikłań w obserwacji odległej – charakterystyka kliniczna i hemodynamiczna _____	36
6. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń sercowo-naczyniowych. _____	39
7. Analiza wieloczynnikowej regresji Coxa _____	42
Dyskusja	46
Podsumowanie uzyskanych wyników	60
Wnioski	60
Streszczenie	61
Wstęp	61
Abstract	64
Piśmiennictwo	67

WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ACEI	angiotensin-converting-enzyme inhibitors	inhibitory konwertazy angiotensyny
ACC	American College of Cardiology	American College of Cardiology
ACS	acute coronary syndrome	ostry zespół mięśniowy
AHA	American Heart Association	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne
ARB	angiotensin receptor blockers	blokery receptora angiotensyny
ASA	acetylosalicylic acid	kwas acetylosalicylowy
ASE	American Society of Echocardiography	Amerykańskie Towarzystwo Echokardiograficzne
BMS	bare-metal stents	stenty metalowe
BP	blood pressure	ciśnienie tętnicze
CAD	coronary artery disease	choroba wieńcowa
CABG	coronary artery bypass grafting	pomostowanie aortalno-wieńcowe
CCB	calcium channel blockers	blokery kanału wapniowego
CI	confidence interval	przedział ufności
DES	drug eluting stent	stent uwalniający lek
Ea	arterial elastance	efektywna tętnicza elastancja
EAE	European Association of Echocardiography	Europejskie Towarzystwo Echokardiograficzne
EDPVR	end-distolic pressure-volume ratio	końcowo-rozkurczowa zależność między ciśnieniem i objętością
Ees	end-systolic elastance	elastancja (sztywność) lewej komory
EF	ejection fraction	frakcja wyrzucania
ESP	end-systolic pressure	ciśnienie końcowo-skurczowe
ESPVR	end-systolic pressure-volume ratio	końcowo-skurczowa zależność między ciśnieniem i objętością
excess _{SPTI}	excess pressure time integral	całka czasu i ciśnienia nadmiarowego
GLPSS	global longitudinal peak systolic strain	całkowite odkształcanie skurczowe
GSR	global strain rate	tempo odkształcania
HR	hazard ratio	stosunek hazardu
HR	heart rate	częstość pracy serca
IQR	interquartile range	rozstęp międzykwartyłowy
LV	left ventricle	lewa komora
LVEDD	left ventricular end-diastolic diameter	wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory
LVESD	left ventricular end-systolic diameter	wymiar końcowo-skurczowy lewej komory

LVESV	left ventricular end-systolic volume	objętość końcowo-skurczowa lewej komory
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume	objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory
IRA	infarct related artery	tętnica odpowiedzialna za zawał
MACE	major adverse cardiovascular events	poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe
MBG	myocardial blush grade	stopień zakontrastowania mięśnia sercowego
MI	myocardial infarction	zawał serca
NSTEMI	non-ST-elevation myocardial infarction	zawał serca bez uniesienia odcinka ST
PCI	percutaneous coronary intervention	przezskórna interwencja wieńcowa
PP	pulse pressure	ciśnienie tętna
PPA	pulse pressure amplification	wzmocnienie ciśnienia tętna
PWV	pulse wave velocity	prędkość fali tętna
PV loop	pressure-volume loop	krzywa zależności ciśnienia i objętości lewej komory w cyklu serca
reservoir _{PTI}	reservoir pressure time integral	całka czasu i ciśnienia zbiornika
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences	Pakiet statystyczny do nauk społecznych
SR	strain rate	szybkość odcinkowego odkształcania mięśnia sercowego
STEMI	ST segment elevation myocardial infarction	zawał serca z uniesieniem odcinka ST
SV	stroke volume	objętość wyrzutowa lewej komory
TAC	total arterial compliance	całkowita podatność tętnicza
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction	Tromboliza w zawałe mięśnia sercowego
Windkessel (niem.)	air collector	powietrznia
VAcoupling	ventricular-arterial coupling	sprężenie komorowo-tętnicze
QAS	quality arterial stiffness	lokalna sztywność tętnicza
QCA	Quantitative Coronary Analysis	Ilościowa analiza wieńcowa
QIMT	intima-media thickness	grubość kompleksu intima-media

WSTĘP

U pacjentów u których wystąpił ostry zespół wieńcowy (ACS), analiza funkcji sercowo-naczyniowej odgrywa kluczową rolę w leczeniu i rokowaniu[1]. Ocena ta polega zazwyczaj na pomiarze frakcji wyrzutowej lewej komory (EF), który można łatwo uzyskać przy pomocy badania echokardiograficznego[2]. Zasadnicza wiedza na temat rokowniczej wartości obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory u pacjentów po przebytych zawale serca (MI) pochodzi z badań wykonanych w okresie, kiedy podstawowy profil kliniczny i ryzyko niekorzystnych wyników klinicznych było dużo wyższe niż ma to miejsce aktualnie[3][4]. Współcześnie pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym są poddawani szybszemu i bardziej efektywnemu leczeniu reperfuzyjnemu oraz kompleksowemu leczeniu farmakologicznemu[4]. Z tego powodu pacjenci mają obecnie dobrze zachowaną funkcję skurczową lewej komory a co za tym idzie niższe ryzyko populacyjne niż chorzy ze starszych rejestrów[1]. W ciągu ostatnich lat rozwinęły się także nieinwazyjne metody diagnostyczne dostępne w praktyce klinicznej, zwłaszcza ocena odcinkowego odkształcania mięśnia sercowego (strain), szybkości odcinkowego odkształcania mięśnia sercowego (strain rate - SR) [4][6], ocena funkcji naczyń tętniczych[7] oraz pomiary interakcji komorowo-tętniczych[8][9]. Powyższe parametry i ich fizjologiczna interpretacja są dobrze opisane, jednak ich znaczenie rokownicze w populacji pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym nie jest poznane w zadowalającym stopniu[1].

Epidemiologia zawału serca

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią dominujący powód zgonów z przyczyn niezakaźnych na świecie[10]. Spośród nich najczęstszą jest choroba wieńcowa (CAD, coronary artery disease)[11]. Jedną z form choroby wieńcowej jest ostry zespół wieńcowy, w tym zawał serca. W Polsce zawał serca występuje u około 250 tysięcy chorych rocznie, w tym 60% stanowią zawały bez uniesienia odcinka ST (non-ST elevation my-

ocardial infarction; NSTEMI), a 40% to zawały serca z uniesieniem odcinka ST (ST segment elevation myocardial infarction; STEMI)[12]. Na podstawie danych z Euro Heart Survey ASC II śmiertelność wewnątrzszpitalna pacjentów ze STEMI wynosi 4,4%, a 30-dniowa 5,6%[13]. Dysfunkcja skurczowo-rozkurczowa lewej i/lub prawej komory, do której dochodzi w wyniku zawału serca stanowi główną przyczynę niewydolności serca w Europie[14]. W badaniu Framingham wykazano, że u 20% chorych po przebytym zawale serca w ciągu 5 - 6 lat rozwija się niewydolność serca, a niezależnymi czynnikami ryzyka jej wystąpienia jest rozstrzeń lewej komory[14].

Patogeneza zawału serca

Prawie każdy zawał serca jest wynikiem miażdżycy, zwykle z nakładającym się procesem zakrzepowym w tętnicach wieńcowych[15]. Powoli narastające znaczne przewężenia tętnic nasierdziowych mogą spowodować zaburzenie ukrwienia serca z objawami dusznicy bolesnej. W naturalnym procesie narastania blaszki miażdżycowej, zwłaszcza bogatej w lipidy, może dojść do nagłego jej pęknięcia. Pęknięcie blaszki miażdżycowej powoduje ekspozycję substancji wyzwalających aktywację i agregację płytek krwi, tworzenie włókniaka i powstanie zakrzepu[16][17]. Wytworzony zakrzep upośledza przepływ krwi, powodując dysproporcję między zapotrzebowaniem a dostarczaniem tlenu i jeżeli proces ten nie zostanie powstrzymany może prowadzić do martwicy miokardium.

Ostre zespoły wieńcowe

Badanie elektrokardiograficzne pozwala na wyszczególnienie dwóch grup pacjentów z ACS:

1. z ostrym bólem w klatce piersiowej i przetrwałym (> 20 min) uniesieniem odcinka ST. Stan ten określono jako ACS z uniesieniem odcinka ST. Zwykle świadczy on o ostrym, całkowitym zamknięciu tętnicy wieńcowej. U większości pacjentów ostatecznie dochodzi do rozwoju za-

wału serca z uniesieniem odcinka ST. Podstawą leczenia u tych pacjentów jest pilna reperfuzja przy pomocy pierwotnej angioplastyki lub leczenia fibrynolitycznego[18];

2. z ostrym bólem w klatce piersiowej, lecz bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Zmiany w EKG mogą obejmować przemijające uniesienie odcinka ST, utrzymujące się lub przejściowe obniżenie odcinka ST, odwrócenie załamków T, spłaszczenie lub pseudonormalizację załamka T lub też zapis EKG może nie odbiegać od normy.

Trzecia uniwersalna definicja zawału serca

Ostry zawał serca oznacza martwicę kardiomiocytów w sytuacji klinicznej odpowiadającej ostremu niedokrwieniu miokardium[19]. Do rozpoznania ostrego MI jest wymagane łączne spełnienie kilku kryteriów, tj. wykrycie wzrostu i/lub spadku wartości biomarkerów sercowych, najlepiej troponin sercowych, z przynajmniej jedną wartością > 99. percentyla górnej granicy wartości referencyjnych i co najmniej jednego spośród niżej wymienionych:

1. objawy niedokrwienia;
2. nowe lub przypuszczalnie nowe diagnostyczne zmiany ST-T lub blok lewej odnogi pęczka Hisa w 12-odprowadzeniowym EKG;
3. pojawienie się patologicznych załamków Q w EKG;
4. potwierdzona w badaniach obrazowych nowo powstała lub przypuszczalnie nowa utrata żywotnego miokardium albo odcinkowe zaburzenia ruchomości ściany;
5. stwierdzenie skrzepliny wewnątrzwieńcowej w angiografii lub badaniu sekcyjnym.

Definicja ta wyróżnia też różne typy zawału. Zawał serca typu 1 charakteryzuje się pęknięciem blaszki miażdżycowej, jej owrzodzeniem, tworze-

niem szczeliny, nadżerki lub rozwarstwieniem skutkującymi powstaniem wewnątrznacyniowej skrzepliny w jednej lub większej liczbie tętnic wieńcowych. Prowadzi to do zmniejszenia przepływu krwi w krążeniu wieńcowym i/lub do wystąpienia dystalnej embolizacji, a w konsekwencji — martwicy mięśnia sercowego. Zaawansowana choroba wieńcowa (CAD) może stanowić pierwotną przyczynę zawału u części pacjentów, natomiast w pewnej grupie chorych (tj. w 5–20% przypadków) zmiany miażdżycowe w krążeniu wieńcowym nie powodują niedrożności tętnic. Ponadto u niektórych pacjentów, zwłaszcza kobiet, nie obserwuje się zmian miażdżycowych w koronarografii [19] [20] [21] [22]. Zawał serca typu 2 charakteryzuje się martwicą miokardium spowodowaną innym stanem patologicznym niż niestabilność blaszki miażdżycowej w tętnicy wieńcowej, który skutkuje zaburzeniem równowagi między dostarczaniem i zapotrzebowaniem na tlen w krążeniu wieńcowym[19]. Do mechanizmów przyczyniających się do wystąpienia tego typu zawału należą: skurcz tętnicy wieńcowej, upośledzenie funkcji śródbłonna, tachyarytmie, bradyarytmie, niedokrwistość, niewydolność oddechowa, hipotensja i ciężkie nadciśnienie tętnicze. Ponadto u krytycznie chorych oraz u pacjentów poddawanych poważnym operacjom niekardiochirurgicznym martwica miokardium może się wiązać ze szkodliwym wpływem środków farmakologicznych i toksyn[23].

Uniwersalna definicja MI obejmuje również typ 3 MI (MI zakończony zgonem, a oznaczenia biomarkerów są niedostępne) i typy 4 i 5 [związane, odpowiednio, z przezskórną interwencją wieńcową (PCI) i pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG)].

Leczenie ostrych zespołów wieńcowych

Choć obecnie powszechnie wiadomo, że wykonana w odpowiednim czasie reperfuzja jest jedyną metodą pozwalającą „uratować” mięsień sercowy, warto podkreślić fakt, że udowodniono to niespełna 50 lat temu[24][25]. Reperfuzja jest kluczową strategią zmniejszania śmiertelności i innych głównych powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z zawałem serca.

Jednak korzyści są zależne od czasu wdrożenia odpowiedniej terapii i od czasu uzyskania skutecznej reperfuzji. Tętnica odpowiedzialna za zawał musi być udrożniona wcześniej, trwale i w sposób zapewniający efektywne przywrócenie perfuzji mięśnia sercowego. Im krótszy jest okres od pierwszych objawów do uzyskania pełnej reperfuzji tym większe korzyści uzyska pacjent. Zgodnie z zaleceniami reperfuzja powinna być uzyskana w ciągu 12 godzin od początku wystąpienia objawów.

Cele, które powinny być osiągnięte za pomocą rewaskularyzacji mięśnia sercowego w zawałe serca są, z pewnymi wyjątkami, takie same w przypadku technik przezskórnych, farmakologicznych (fibrynoliza) i chirurgicznych. Obejmują przerwanie zawału serca, uzyskanie ustąpienia dolegliwości dławicowych, przywrócenie prawidłowego ukrwienia mięśnia sercowego, zmniejszenie częstości nowych incydentów sercowych (zgonów, zawałów serca, kolejnych zabiegów rewaskularyzacyjnych).

Wybór strategii reperfuzji zależy w głównej mierze od czasu w jakim pacjent może trafić do pracowni hemodynamiki. Przy czym ważny jest zarówno czas od początku objawów jak i czas od pierwszego kontaktu medycznego.

Leczenie fibrynolityczne

Fibrynoliza jest ważną strategią reperfuzji, zwłaszcza w tych przypadkach, kiedy pacjentom ze STEMI nie można zaoferować pierwotnej PCI w zalecanych przedziałach czasowych. Korzyści z leczenia fibrynolitycznego u pacjentów ze STEMI zostały dobrze wykazane[26]: w porównaniu z placebo można uniknąć w przybliżeniu 30 wczesnych zgonów na 1000 pacjentów leczonych w ciągu 6 godzin od początku objawów. W sumie największą korzyść bezwzględną obserwuje się wśród pacjentów z grupy największego ryzyka. Korzyści stwierdzono również u osób w podeszłym wieku: w podgrupie 3300 pacjentów w wieku powyżej 75 lat, którzy trafili do szpitala w ciągu 12 godzin od początku objawów z uniesieniem odcinka ST lub

nowym blokiem odnogi pęczka Hisa, leczenie fibrynolityczne spowodowało istotne zmniejszenie śmiertelności[27]. Istotnym ograniczeniem leczenia fibrynolitycznego jest malejąca z upływem czasu od początku zawału jego skuteczność. W miarę upływu czasu zakrzep ulega organizacji, a to czyni go bardziej opornym na fibrynolizę[28][29]. Badania nad fibrynolizą przedszpitalną wykazały, że skrócenie czasu do rozpoczęcia leczenia o blisko godzinę spowodowało 17% względną redukcję śmiertelności (bezwzględny spadek liczby zgonów o 1 punkt procentowy)[30]. Niezależnie od rodzaju zastosowanego leku fibrynolitycznego u co najmniej 20% leczonych tętnica odpowiedzialna za zawał pozostaje niedrożna. Przyczyną tego niekorzystnego zjawiska mogą być: ciasne zwężenie tętnicy wieńcowej, niedostateczna penetracja leku do wnętrza zakrzepu, jego budowa złożona z dużych mas płytek krwi, wreszcie przewaga fragmentów pękniętej blaszki miażdżycowej w masie zamykającej naczynie[31]. Sam proces rozpuszczania zakrzepu prowadzi zaś do uwolnienia z niego wielu czynników prozakrzepowych, głównie uaktywnionych płytek krwi i osoczowych czynników krzepnięcia[32][33]. Kolejną wadą leczenia fibrynolitycznego jest fakt pozostawienia zwężenia z obecnością pękniętej blaszki miażdżycowej mogących być źródłem kolejnych procesów wykrzepiania, prowadzących do ponownego zamknięcia naczynia i tzw. dorzutu zawału. W badaniach TIMI wykazano, że pozostawienie istotnego zwężenia w tętnicy odpowiedzialnej za zawał (>50%) znamienne zwiększa ryzyko wystąpienia zgonu, dorzutu zawału i niewydolności serca[34].

Angioplastyka wieńcowa

W porównaniu z leczeniem fibrynolitycznym angioplastyka wieńcowa jest skuteczniejszą metodą przywracania drożności tętnic wieńcowych. Wiąże się z mniejszą liczbą reokluzji, mniejszą liczbą powikłań krwotocznych i większą poprawą odcinkowej kurczliwości mięśnia sercowego oraz lepszym rokowaniem [35].

Przełom w leczeniu zawału dokonał się w drugiej połowie lat 90 - tych, głównie dzięki powszechnemu zastosowaniu stentów[36]. Stenty umożliwiają uzyskanie lepszego bezpośredniego wyniku angiograficznego, głównie poprzez niemalże całkowitą redukcję zwężenia rezydualnego oraz uzyskanie większego światła naczynia. Zmniejszeniu uległa także częstość restenozy[37] [38] [39] [40]. Wprowadzenie do leczenia ostrych zespołów wieńcowych stentów uwalniających leki antyproliferacyjne zmniejszyło ryzyko ponownej rewaskularyzacji tego samego naczynia w porównaniu ze stosowaniem niepowlekanych stentów metalowych[41].

Czynniki rokownicze po zawale serca

Prewencja wtórna po ostrym zespole wieńcowym jest kluczowa, w zapobieganiu kolejnym epizodom niedokrwienym. Dzięki narzędziom oceny ryzyka zidentyfikowano szereg czynników sprzyjających zgonom i nawrotowi zawału serca po wystąpieniu epizodu ACS. Jednak ocena odległego rokowania u pacjentów po wypisie ze szpitala nadal pozostaje problemem[42]. Stąd zapotrzebowanie na bardziej niezawodne narzędzia stratyfikacji ryzyka po przeżytym zawale serca, w celu identyfikacji pacjentów z wysokim ryzykiem zgonu, co może ostatecznie pozwolić na indywidualny dobór odpowiedniej terapii i dzięki temu poprawić rokowanie. Podczas gdy u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST i bez uniesienia odcinka ST występują bardzo różne schematy postępowania i rokowania w fazie szpitalnej, to od momentu wypisu ze szpitala obie grupy charakteryzuje podobny model oceny czynników rokowniczych.

1. Skuteczność reperfuzji

Ważnym czynnikiem rokowniczym po zawale serca leczonym PCI jest ocena skuteczności zabiegu w oparciu o badanie stopnia zwężenia po zabiegu, stopnia przepływu w oparciu o klasyfikację wg TIMI oraz perfuzji tkankowej (MBG) w tętnicy odpowiedzialnej za zawał po jej udrożnieniu.

Skala TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) jest skalą służącą do oceny przepływu przez tętnice wieńcowe, polegająca na wzrokowej ocenie przepływu w trakcie wykonywania badania angiograficznego tętnic wieńcowych.

TIMI jest skalą 4-stopniową:

- **TIMI 0** – niedrożność naczynia, brak przepływu (zakontrastowania) naczynia,
- **TIMI 1** – przepływ znacznie upośledzony, częściowe zakontrastowanie naczynia dystalnie do miejsca zwężenia,
- **TIMI 2** – naczynie kontrastuje się całkowicie, przepływ przez naczynie zwolniony,
- **TIMI 3** – naczynie o prawidłowym przepływie.

Uzyskanie przepływu TIMI 3 w tętnicy dozawałowej determinuje rokowanie chorych z zawałem serca poprzez zmniejszenie śmiertelności w obserwacji krótko- i długoterminowej.[43] Zależność pomiędzy końcowym przepływem a rokowaniem wykazano w grupie chorych leczonych inwazyjnie. Ernst i wsp. przeprowadzili analizę 1 683 kolejnych chorych, którzy w ostrej fazie zawału zostali poddani PCI. Chorych podzielono na dwie grupy (TIMI 0-1 vs TIMI 2-3) w zależności od końcowego przepływu w IRA. Śmiertelność wewnątrzszpitalna była 8-krotnie wyższa w grupie z przepływem TIMI 0-1, w porównaniu z chorymi z przepływem TIMI 2-3. Zależność ta utrzymała się w obserwacji 30-dniowej i jednorocznej[44].

Skala MBG - (Myocardial Blush Grade) została zaproponowana w 1998 przez van'Hof. 4-stopniowa skala służąca do oceny przepływu mięśniowego (czyli faktycznej perfuzji mięśnia sercowego).

- **MBG 0** - brak przepływu czyli brak perfuzji mięśnia sercowego. Nie pojawia się charakterystyczne zmatowienie (blush) w obszarze zaopatrywanym przez daną tętnicę wieńcową,
- **MBG 1** - minimalne zmatowienie obrazu w obszarze zaopatrywanym przez daną tętnicę wieńcową,
- **MBG 2** - umiarkowane zmatowienie obrazu w obszarze zaopatrywanym przez daną tętnicę wieńcową,
- **MBG 3** - prawidłowa perfuzja, zmatowienie identyczne z obrazem referencyjnym.

Ocena stopnia perfuzji mięśnia sercowego jest szczególnie istotna u chorych, u których doszło do całkowitego ustania krążenia w tętnicach wieńcowych czyli w przypadkach klasyfikacji w skali TIMI 0.[45] Stwierdzono, że stopień przepływu na poziomie mikrokrążenia po leczeniu reperfuzyjnym determinuje rokowanie wewnątrzszpitalne i odległe chorych z zawałem serca. Żmudka i wsp. poddali analizie grupę 588 chorych z zawałem serca leczonych pierwotną PCI w oparciu o skalę MPG. Chorzy z gorszym przepływem (MPG 0-1) charakteryzowali się wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną. Dodatkowo grupa ta charakteryzowała się częstszym występowaniem MACE (Major Adverse Cardiovascular Events)[46].

2. Czynniki kliniczne

W badaniu prospektywnym „EPICOR” Stuart Pocock i wsp. stworzyli model oceny ryzyka zgonu w ciągu jednego roku po wypisie pacjenta po przebytym ostrym zespole wieńcowym. Najważniejszym niezależnym czynnikiem wpływającym na ryzyko śmiertelności okazał się wiek pacjenta, oraz obniżona frakcja wyrzucania lewej komory. Jednym z czynników wpływającym na ocenę ryzyka jest jakość życia przy wypisie, wykorzystująca prosty wynik uzyskany z EuroQoL EQ-5D[47]. Z wyników badań laboratoryjnych przy przyjęciu do szpitala znaczący udział w zwiększeniu ryzyka śmiertel-

ności ma podwyższony poziom kreatyniny, podwyższone stężenie glukozy i niższe stężenie hemoglobiny. Również choroby inne niż choroby serca stanowią o wyższym ryzyku śmiertelności. Wykazano znaczący udział w pogarszaniu rokowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz choroby naczyń obwodowych. Ponadto mężczyźni mieli o 50% wyższe ryzyko niż kobiety po uwzględnieniu wszystkich innych czynników ryzyka[48].

W badaniu „GRACE” Keith A. Fox i wsp. opracowali narzędzie do przewidywania ryzyka klinicznego do szacowania skumulowanego sześciomiesięcznego ryzyka zgonu lub zawału mięśnia sercowego w celu ułatwienia identyfikacji i leczenia pacjentów wysokiego ryzyka z ostrym zespołem wieńcowym. Dziewięć czynników niezależnie prognozowało zgon i łączny punkt końcowy zgonu lub zawał mięśnia sercowego w okresie od przyjęcia do sześciu miesięcy po wypisaniu pacjenta ze szpitala: wiek, niewydolność serca, choroba naczyń obwodowych, skurczowe ciśnienie krwi, klasa Killip, poziom kreatyniny przy przyjęciu, podwyższone markery martwicy mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca przy przyjęciu i odchylenie odcinka ST[49].

3. Funkcja lewej komory (EF, GLPSS, VA coupling)

Fracja wyrzucania lewej komory jest silnym predyktorem następstw niewydolności serca, ale stanowi złożoną sumaryczną miarę, która integruje kilka elementów, w tym rozmiar lewej komory, kurczliwość i tzw. sprzężenie komorowo-tętnicze (VA coupling). Względne znaczenie każdego z tych parametrów w określaniu rokowania nie jest znane.[50]

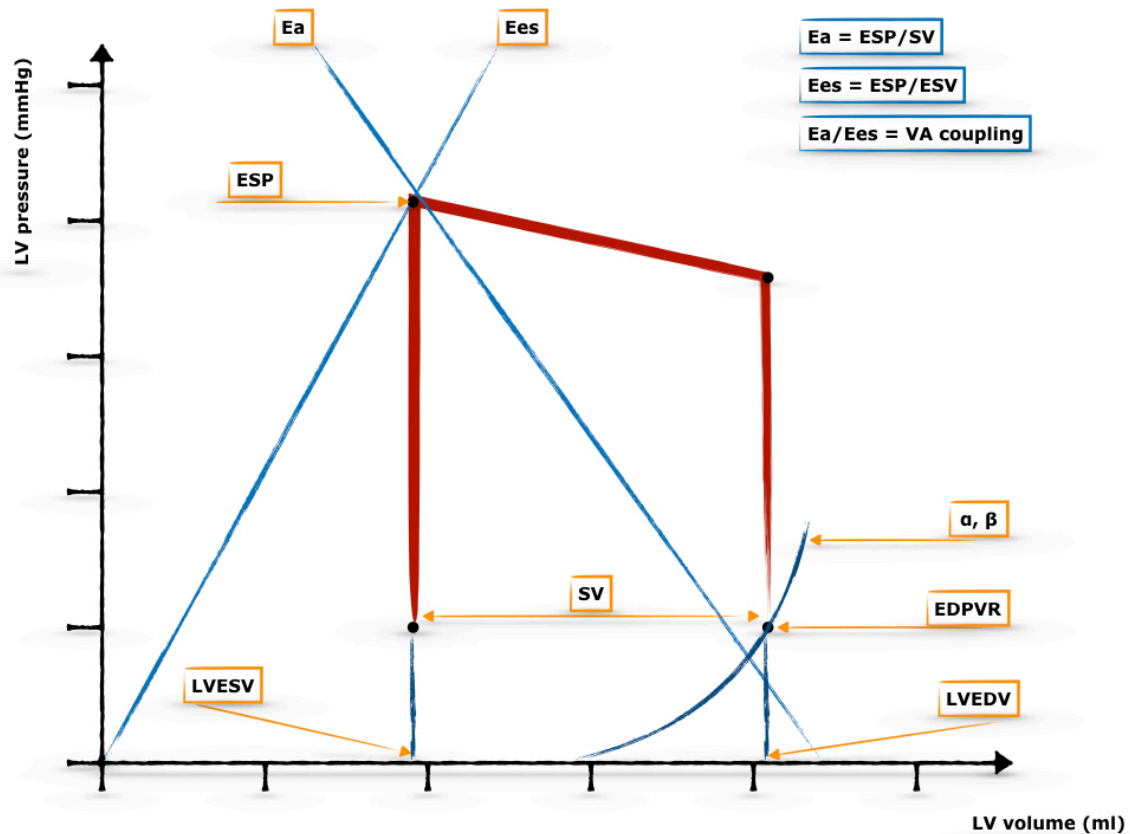
Ocena globalnej funkcji skurczowej LV odgrywa istotną rolę w ocenie rokowania u pacjentów z chorobami serca, a także ma wpływ na strategię leczenia[51][2]. Najczęściej stosowanym parametrem jest EF, oceniana w badaniu echokardiograficznym. Jednak ocena frakcji wyrzucania lewej komory ma wiele istotnych ograniczeń, w tym relatywnie małą powtarzal-

ność wyników, zmienność oceny pomiędzy badaczami oraz wpływ częstości akcji serca na powtarzalność uzyskiwanych pomiarów[52].

Badanie odkształcania miokardium okazało się ważnym narzędziem do dokładnej oceny mechaniki pracy mięśnia sercowego, w tym podłużnego, obwodowego i radialnego skrócenia i skręcania[52]. Global longitudinal peak systolic strain (GLPSS) wydaje się być również odpowiednim parametrem do oceny funkcji lewej komory. Wykazano, że w wielu przypadkach za jego pomocą można zidentyfikować subkliniczną dysfunkcję LV, w różnych stanach patologicznych w tym w chorobie niedokrwiennej mięśnia sercowego i zastawkowej chorobie serca[52]. Wiele niezależnych od siebie badań wykazało, że GLPSS jest markerem prognostycznym w niewyselekcjonowanych populacjach osób z chorobą sercowo-naczyniową, w tym niewydolnością serca (HF), zastawkową chorobą serca (VHD), kardiomiopatią i chorobą niedokrwinną serca[53] [54] [55]. Jednak to EF jest rutynowo stosowanym parametrem globalnej dysfunkcji LV. W metaanalizie Kashif Kalam wykazał, że istnieją silne dowody na wartość prognostyczną GLPSS w przewidywaniu poważnych, niekorzystnych zdarzeń sercowych [6].

Kolejnym parametrem, który znajduje zastosowanie w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z obniżoną EF jest ocena sprzężenia komorowo-tętniczego. Dowiódł tego Bonnie Ky oceniający ten parametr u chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Wyniki przeprowadzonych badań pozwalają na stwierdzenie że wielkość i funkcja lewej komory oceniana przy pomocy nieinwazyjnych pomiarów objętości i ciśnienia oraz VA coupling są związane z rokowaniem w skurczowej niewydolności serca. Ocena VA coupling jest dodatkowym, nieinwazyjnym wskaźnikiem mogącym być używanym do oceny rokowania w niewydolności serca i odpowiedzi na leczenie[50]. Krzywa zależności ciśnień i objętości lewej komory w cyklu serca (PV loop, pressure-volume loop) obrazuje chwilowe zmiany ciśnienia i objętości LV. (Rycina 1). Aby zilustrować zależność ciśnienie-objętość dla pojedynczego

cyklu serca, cykl można podzielić na cztery podstawowe fazy: wypełnienie komory (rozkurcz), skurcz izowolumetryczny (skurcz), wyrzut (skurcz) i relaksacja izowolumetryczna (rozkurcz).



Rycina 1. Zależność ciśnienia od objętości w lewej komorze. Schematyczne przedstawienie pętli hemodynamicznej ciśnienia i objętości w pojedynczym cyklu pracy serca: α, β , krzywa zależności ciśnienia i objętości w rozkurczu i stała sztywności rozkurczowej; E_a , elastancja tętnicza; $EDPVR$, końcowo-rozkurczowa zależność między ciśnieniem i objętością; $ESPVR$, końcowo-skurczowa zależność między ciśnieniem i objętością; $LVEDV$, objętość końcowo-rozkurczowa LV; E_{es} , elastancja końcowo-skurczowa lewej komory; ESP , ciśnienie końcowo-skurczowe; $LVESV$, objętość końcowo-skurczowa LV; LV, lewa komora; SV , objętość wyrzutowa lewej komory; VA- coupling, sprzężenie komorowo-tętnicze.

Interakcja serca z układem tętniczym, wpływa na efektywność pracy lewej komory. Zjawisko to jest definiowane powszechnie jako sprzężenie komorowo-tętnicze i jest wykładnikiem całkowitej wydajności układu sercowo-naczyniowego. Ta zależność może być wyrażona w kategoriach matematycznych jako stosunek między efektywną elastancją tętniczą (E_a) a

elastancją (sztywnością) lewej komory (Ees). Zastosowanie odpowiednich algorytmów cyfrowych pozwala na łatwe uzyskanie wartości wyżej wymienionych wskaźników na podstawie wyników badań nieinwazyjnych. Co z kolei umożliwia ich użycie do oceny klinicznej pacjentów. U pacjentów z niewydolnością serca wartość Ees ulega zmniejszeniu, a wartość Ea zwiększa się. W tej sytuacji stosunek Ea / Ees wzrasta $> 1,0$. Zwiększenie częstości akcji serca jeszcze bardziej zwiększy Ea, pogarszając sprężenie komorowo-tętnicze. Odwrotnie, terapia rozszerzająca naczynia krwionośne, obniżając Ea, obniża stosunek Ea / Ees w kierunku 1.0 poprawiając sprężenie. Podobnie, terapia inotropowa, zwiększająca Ees, poprawia sprężenie komorowo-tętnicze.

Układ tętniczy charakteryzuje funkcjonalna zależność między objętością wyrzutową lewej komory (stroke volume) a końcowo-skurczowym ciśnieniem tętniczym. Krzywą tej relacji reprezentuje tzw. elastancja tętnicza (Ea). Ea można obliczyć jako stosunek ciśnienia końcowo-skurczowego i objętości wyrzutowej. Ciśnienie tętnicze można łatwo oszacować za pomocą mankietu sfigmomanometru; ciśnienie końcowo-skurczowe lewej komory można oszacować jako wartość równą 0,9 skurczowego ciśnienia mierzonego na tętnicy ramiennej.

Relacja między objętością wyrzutową a końcowo-skurczowym ciśnieniem tętniczym. Krzywa relacji obrazuje efektywną elastancję tętniczą, którą można łatwo obliczyć na podstawie stosunku między ciśnieniem skurczowym a objętością wyrzutową. Analogiczna ocena elastancji komorowej jest niestety znacznie bardziej skomplikowana. Tradycyjnie, oceny czynności lewej komory dokonywano posługując się analizą tzw. pętli ciśnienia i objętości, wykreślając krzywą zależności ciśnień i objętości LV w cyklu pracy serca. Zmieniając obciążenie wstępne i następcze i łącząc punkty końcowo-skurczowe dla kilku uderzeń serca, można uzyskać końcowo-skurczową zależność między ciśnieniem i objętością (ESPVR). Nachylenie tej rela-

cji w przybliżeniu odpowiada Ees. Wzrost kurczliwości zazwyczaj przesuwają relację w lewo, zwiększając Ees.

4. Sztywność tętnic, grubość kompleksu intima-media

Kolejnym parametrem mogącym być przydatnym w ocenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po przebytym ACS jest lokalna sztywność naczyniowa i grubość kompleksu intima-media. Badania kliniczne wykazały, że sztywność tętnic (tętnicy szyjnej i udowej) oraz grubość kompleksu intima-media są niezależnymi parametrami związanymi z incydentami sercowo-naczyniowymi i umieralnością ogólną.[56,57,58]

Sztywność tętnic

Rola sztywności tętnic w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych oraz w ocenie rokowania po epizodach sercowo-naczyniowych jest w ostatnich latach przedmiotem licznych badań [61][62][63]. Ponadto należy odnotować, że analiza sztywności tętnic jest coraz częściej stosowana w badaniach klinicznych do oceny pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze.

Właściwości elastyczne tętnic różnią się na przebiegu układu tętniczego; z bardziej elastycznymi tętnicami centralnymi (aorta, tętnica szyjna, ramienna, promieniowa) i sztywniejszymi tętnicami dystalnymi. Ta niejednorodność wynika ze struktury histologicznej ścian tętnic, która różni się między różnymi częściami układu tętniczego[59]. Na przykład u ludzi prędkość fali tętna (PWV) będąca miarą sztywności tętnic wzrasta od 4-5 m/s w aorcie wstępującej do 5-6 m/s w aorcie brzusznej, a następnie do 8-9 m/s w tętnicach biodrowych i udowych.

Ta niejednorodność sztywności tętnic ma ważne konsekwencje fizjologiczne i patofizjologiczne. W rzeczywistości fala ciśnienia, która rozprzestrzenia się wzdłuż rury o właściwościach lepkich i sprężystych (viscoelastic tube) pozbawionej miejsc odbicia, stopniowo ulega osłabieniu z wykładniczym rozkładem wzdłuż rury. W przeciwieństwie do tego, fala ciśnienia,

która rozchodzi się wzdłuż tętnicy o właściwościach lepkich i sprężystych z licznymi gałęziami, jest progresywnie wzmacniana, od centralnych do dalszych tętnic kanałowych przez zjawisko odbitych na bifurkacjach fal. W szczególności w tętnicach obwodowych odbicia falowe mogą wzmacniać falę ciśnienia, ponieważ miejsca odbicia są bliżej miejsc obwodowych niż tętnic centralnych, a PWV jest większa w obwodowej, sztywniejszej tętnicy. Rezultat tego zjawiska jest taki, że amplituda fali ciśnienia jest większa w tętnicach obwodowych niż w tętnicach centralnych (tak zwane "zjawisko amplifikacji" - pulse pressure amplification).

Gradient sztywności (stiffness gradient) wzdłuż układu tętniczego tętniczego może również generować odbicia falowe[60]. U młodszych osób centralne tętnice są zwykle bardziej elastyczne niż tętnice obwodowe. Jednak gradient może ulec odwróceniu z wiekiem w wyniku naturalnych procesów starzenia się lub w przypadku występowania nadciśnienia tętniczego. Faktycznie, sztywność tętnicy szyjnej wspólnej jest sześciokrotnie wyższa u 70-letniej osoby z prawidłowym ciśnieniem niż w wieku 20 lat. Ponadto u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą tętnica szyjna wspólna może stać się sztywniejsza niż tętnica udowa wspólna lub tętnica promieniowa, które ulegają jedynie nieznacznemu procesowi stwardnienia wraz z wiekiem lub nadciśnieniem[61][62].

Podsumowując, najbardziej akceptowanym modelem układu tętniczego jest model propagacyjny. Opisujący rurę o właściwościach lepkich i sprężystych (viscoelastic tube), której rozproszone właściwości sprężyste pozwalają na generowanie fali ciśnienia naprzód, która porusza się wzdłuż rury i której liczne punkty rozgałęzienia i wysoki poziom rezystancji końca rury generują fale wsteczne. Im wyższa jest sztywność tętnic, tym większa prędkość ruchu fal do przodu i wstecz.

Ocena sztywności tętnic i odbicia fal jest szeroko stosowana w badaniach obserwacyjnych, w celu analizy determinant zmian hemodynamicznych obserwowanych w różnych stanach klinicznych co pozwala na lepsze zro-

zumienie patogenezy powikłań sercowo-naczyniowych. Ponadto, nieprawidłowości genetyczne i molekularne chorób tętnic pozwoliły na nowo ocenić molekularne i komórkowe determinanty sztywności tętnic. Badania te doprowadziły do powstania nowych hipotez dotyczących farmakologicznych i terapeutycznych sposobów zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym.

W praktyce klinicznej najczęściej stosowaną metodą oceny sztywności tętnic jest badanie szybkości fali tętna. PWV może być mierzona między dwoma punktami, najczęściej pomiędzy tętnicą szyjną a udową. Jest to tzw. sztywność odcinkowa, mierzona ultrasonograficznie lub tonometrycznie. Stosuje się również pomiar lokalnej sztywności, najczęściej dokonywany nad tętnicą szyjną przy pomocy sonografii (echotracking). W powszechnym użyciu jest też wskaźnik sztywności ogólnej, który określany jest jako objętość fali tętna (DVP- Digital Volume Pulse Analysis) i mierzony jest metodą fotopletyzmograficzną[20]

Sztywność tętnic ma lepszą wartość prognostyczną niż każdy z klasycznych czynników ryzyka takich jak wiek, płeć, hipercholesterolemia, skurczowe ciśnienie tętnicze, ciśnienie tętna, cukrzyca typu 2 [62]. Jednym z powodów może być to, że sztywność tętnic jako wskaźnik integruje uszkodzenia ściany tętnic wywołane przez inne czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przez długi czas, podczas gdy BP, glikemia i lipidy mogą zmieniać się w czasie, a ich wartości, zarejestrowane w czasie oceny ryzyka, mogą nie odzwierciedlać prawdziwych wartości uszkadzających ścianę tętnicy.

Grubość kompleksu intima-media

Pomiar grubości kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wspólnej pozwala oszacować stopień zaawansowania procesów miażdżycowych w układzie tętnicznym i przewidywać wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Istnieje korelacja między oceną ultrasonograficzną kompleksu intima-media a budową histologiczną ściany tętnicy. Zwiększona IMT jest z kolei skojarzona z obecnością czynników ryzyka miażdżycy. Dzięki badaniu ARIC wykazano, że wzrost IMT zwiększa ryzyko udaru mózgu oraz ryzyko choroby wieńcowej w populacji bezobjawowych osób z IMT powyżej 1mm w porównaniu do populacji z prawidłowymi wartościami IMT.[63]

5. Nowe parametry analizy fali tętna - ciśnienie nadmiarowe (excess pressure), ciśnienie zbiornika (reservoir pressure)

Punktem wyjścia do wyprowadzenia definicji ciśnienia zbiornika i ciśnienia nadmiarowego jest model ciśnienia powietrzni (Windkessel). Podstawowym założeniem dotyczącym ciśnienia Windkessel jest to, że jest ono jednorodne w całym układzie tętniczym.

Hemodynamika układu tętniczego jest bardzo często opisywana przy pomocy modelu powietrzni opisanego przez Franka. Model stanowi zawsze uproszczenie rzeczywistości i służy do zrozumienia funkcji. Popularny aforizm statystyczny mówi że „all models are wrong but some are usefull”. Model Windkessel stanowi odmianę tzw. modelu skupionego, który sprowadza zjawiska dziejące się w przestrzeni i czasie do skoncentrowanych w jednym miejscu. Powietrznia funkcjonowała w pompach strażackich i przekształcała pulsujący przepływ wynikający z pompowania wody w przepływ stały. Podobne zjawisko istnieje w układzie krążenia, gdzie energia wyrzutu związana z przesunięciem objętości krwi do aorty jest magazynowana w elastycznych ścianach zbiornika tętniczego i przekazywana w fazie rozkurczu, w związku z czym ciśnienie tętnicze nie obniża się do zera, a przepływ (a nie ciśnienie) jest stały. Efekt Windkessel zmniejsza się wraz z wiekiem, gdy tętnice elastyczne stają się mniej podatne, dochodzi do zjawiska określanego mianem stwardnienia tętnic, prawdopodobnie wtórne do fragmentacji i utraty elastyny. Zmniejszenie efektu Windkessel powoduje zwiększenie ciśnienia tętna i podwyższenie ciśnienia skurczowego dla danej objętości wyrzutowej. Podwyższone ciśnienie skurczowe jest z kolei czynni-

kiem ryzyka zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, niewydolności serca i szeregu innych chorób sercowo-naczyniowych.[61][62]

Aktualnie istnieje szereg odmian modelu Windkessel. Model dwuelementowy spopularyzowany przez Franka składał się z elementu oporu i podatności. Jeśli wszystkie elementy oporu w układzie krążenia zostały zsumowane otrzymujemy całkowity opór obwodowy (total peripheral resistance), Podobnie zatem od elementów elastycznych w naczyniach i ich sumy otrzymujemy tzw. Total arterial compliance. Obliczana jest jako stosunek zmiany objętości ΔV do zmiany ciśnienia ΔP (tzn. $\Delta V/\Delta P$). Model ten wyjaśnia, że na obciążenie serca wpływa opór i podatność oraz że oba te elementy są ważne.

Rozwój możliwości technicznych (pomiar ciśnienia i przepływu w sposób jednoczesny) pozwolił wykazać, że dwu-elementowy model powietrzni nie sprawdzał się w przewidywaniu zależności pomiędzy przepływem a ciśnieniem w aorcie w fazie skurczu. Współczesna analiza, w tym rozwój możliwości analizy matematycznej doprowadziły do stworzenia 3-elementowego modelu zawierającego również tzw. aortalną impedancję wejściową (aortic input impedance). Stanowi to pewnego stopnia połączenie pomiędzy elementami powietrzni a modelu rozchodzenia się fal bo impedancja w wyżej wymienionym przypadku to szybkość fali pomnożona przez gęstość krwi i podzielona przez przekrój naczynia. Chociaż model Windkessel jest prostą i wygodną koncepcją, to został wyparty przez nowsze teorie, które interpretują ciśnienie tętnicze i fale przepływu w kategoriach propagacji i odbicia fal[65][66].

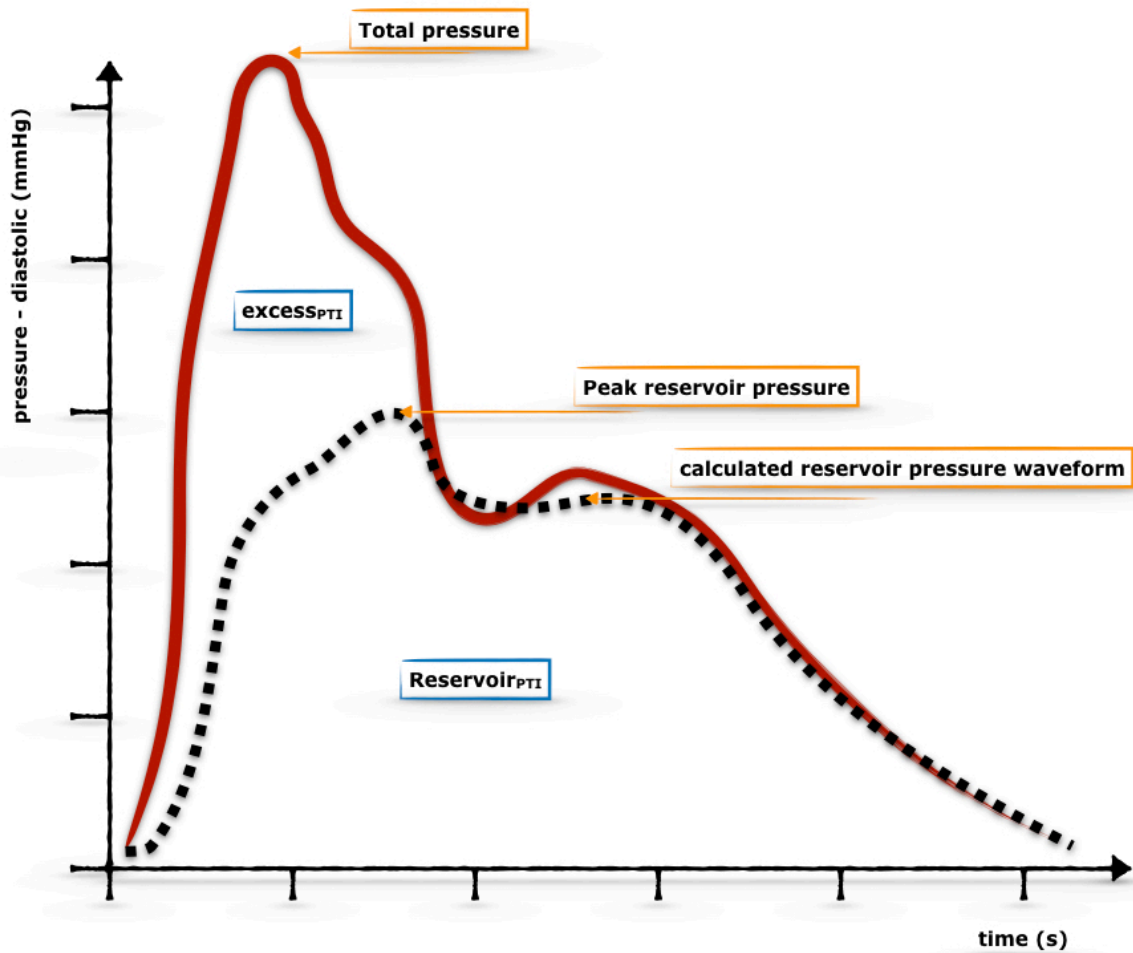
Hipoteza dotycząca fali rezerwuarowej mówi, że ciśnienie zmierzone w tętnicy można rozważać jako sumę ciśnienia zbiornika (reservoir pressure), które jest związane z globalną podatnością i oporem układu tętniczego oraz ciśnienia nadmiarowego (excess pressure), które zależy od warunków lokalnych panujących w tętnicy (Rycina 2). Sytuacja jest nawet bardziej złożona, ponieważ ściana tętnic zawiera komórki mięśni gładkich, które hipotetycznie przyczyniają się do wzmocnienia fali ciśnienia na zasa-

dzie beat-to-beat. Teoria przyspieszenia tętniczego sugeruje, że początek skurczu wywołuje krótkotrwałą depolaryzację w komórkach mięśni gładkich, która rozprzestrzenia się wzdłuż układu tętniczego jako fala perystaltyczna. Uważa się, że mechanizm ten wzmacnia i rozprowadza falę ciśnienia nad układem tętniczym, umożliwiając jej penetrację nawet w najbardziej odległych systemach kapilarnych[67].

Ciśnienie zbiornika (reservoir pressure) jest definiowane jako kształt fali, który jest taki sam w całym układzie tętniczym, ale który jest opóźniony o czas rozchodzenia się fali. Ponieważ kształt fali jest jednolity, zależy tylko od właściwości układu, całkowitej podatności i oporu mikrokrażenia oraz od pojemności wyrzutowej serca. Ponieważ jest opóźniony w czasie, zależy również od charakteru fali przepływu w tętnicach. Jest to ważne rozróżnienie między ciśnieniem zbiornika a ciśnieniem Windkessel, które zakłada, że jest jednolite w całym układzie tętniczym, co można przyjąć tylko wtedy, gdy prędkość fali jest nieskończona. Ciśnienie zbiornika jest kształtem ciśnienia, związanym z minimalną, optymalną pracą komory. Ciśnienie nadmiarowe (excess pressure), które jest zdefiniowane jako różnica pomiędzy uśrednionym ciśnieniem a ciśnieniem w zbiorniku, jest zatem powiązane z nadwyżką pracy wykonywanej przez serce[68]. Ciśnienie zbiornika umożliwia określenie wpływu kompensacji tętniczej netto i oporu naczyniowego przy użyciu parametrów mierzalnych klinicznie. Ciśnienie zbiornika może również zapewnić miarę, za pomocą której można obliczyć "efektywność" mierzonych kształtów fali ciśnienia. Z drugiej strony ciśnienie nadmiarowe lepiej opisuje lokalne uwarunkowania, w przeciwieństwie do warunków globalnych, i może pomóc w rozwiązaniu niektórych anomalii w analizie propagacji fali w tętnicach[69]. Co ważniejsze, wykazano, że ciśnienie nadmiarowe zintegrowane w cyklu sercowym może stanowić narzędzie prognostyczne dla zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgonu, zawału, lub udaru)[70]

Relatywnie niewiele wiadomo o przydatności oznaczania ciśnienia zbiornika i ciśnienia nadmiarowego dla celów prognostycznych u chorych po przebytych zawale serca, zwłaszcza zaś u tych z obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory. Jak wiadomo obniżenie frakcji wyrzucania wiąże się z gorszym rokowaniem toteż większość nowych wskaźników ryzyka jest oceniana w opozycji do tego znanego narzędzia. Na obecnym etapie wiedzy wydaje się, że wskaźniki reservoir i excess pressure mogą stanowić dodatkowy element uzupełniający naszą wiedzę na temat hemodynamiki i mogą okazać się przydatne dla celów klinicznych.

Rycina 2. Przykład dekompozycja krzywej ciśnienia.



Total pressure - ciśnienie całkowite, $excess_{PTI}$ - ciśnienie nadmierowe, PTI - pressure time integral, pole pod krzywą, $reservoir_{PTI}$ - ciśnienie zbiornika (rezerwuarowe).

CEL PRACY

Celem pracy było przetestowanie hipotezy dotyczącej przydatności aortalnego ciśnienia nadmiarowego (excess pressure) i ciśnienia zbiornika (reservoir pressure) dla przewidywania powikłań sercowo-naczyniowych (zgon, udar, ponowny zawał serca) u chorych z ostrym zawałem serca i zmniejszoną frakcją wyrzucania lewej komory.

MATERIAŁ I METODY

Do badań włączono 251 chorych przyjętych z rozpoznaniem ostrego zawału serca i u których w echokardiografii stwierdzono frakcję wyrzucania lewej komory <50%. Kryteriami włączenia do badania było wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego i zwężenia tętnicy wieńcowej odpowiedzialnej za zawał >50%. Kryteria wyłączenia z badania: wstrząs (ciśnienie skurczowe <90 mmHg przez 30 min, pomimo nawodnienia, objawy hipoperfuzji narządowej), oporna na leczenie niewydolność serca (faza D wg ACC/AHA), aktualne migotanie/trzepotanie przedsionków, nowotwory, przewlekła choroba nerek zakwalifikowana do dializoterapii, jakiegokolwiek przewlekłe schorzenie charakteryzujące się prognozowanym przeżyciem <1 roku. Pierwotnym punktem końcowym było wydarzenie złożone: zgon, udar, zawał serca. W przypadku wystąpienia u jednego pacjenta kilku wydarzeń końcowych tylko pierwsze z nich było brane pod uwagę w analizie. Chorych poddano przedłużonej obserwacji, maksymalnie 1704 dni. Wszystkie badania przeprowadzone 48-72 godz od przyjęcia chorego do szpitala. Wszyscy pacjenci podpisali świadomą zgodę przed włączeniem do badania. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego a protokół badania był zgodny z wytycznymi etycznymi zawartymi w Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy z 1975 roku.

Badanie stanowi subanalizę wyników uzyskanych przy pomocy grantu NCN (DEC-2011/03/B/NZ7/06241).

Echokardiografia

Badanie echokardiograficzne przeprowadzono przy pomocy aparatu MyLab (Class C, Eosote, Italy) wyposażonego w głowicę sektorową 3.0 MHz. Obrazy w projekcji 2D uzyskano w pozycji lewo-bocznej. Dla oceny lewej komory i zastawek zastosowano projekcję przymostkową w osi długiej i krótkiej, projekcję koniuszkową cztero, trój i dwujamową. Ocenę funkcji rozkurczowej LK przeprowadzono umieszczając bramkę Dopplera pulsacyjnego na szczycie płatków zastawki mitralnej, uzyskując maksymalną szybkość wczesnorozkurczowego przepływu (fala E). Dla obliczenia interwałów czasowych funkcji LV, uzyskiwano prędkość przepływu w drodze odpływu lewej komory, umieszczając bramkę Dopplera pulsacyjnego w odległości 5 mm proksymalnie od zastawki aortalnej. Dla każdej projekcji zapisywano obrazy z 3 kolejnych faz pracy serca, w trakcie spokojnego oddychania. Obrazy cyfrowe zachowano do oceny „off-line” przy użyciu systemu MyLab Desk (Esoate, Italy). Standardowe pomiary jam serca, objętości i grubości ścian przeprowadzono zgodnie z wytycznymi EAE i ASE [92]. Pomiaru objętości LV i frakcji wyrzucania dokonano ze średniej objętości dwu i czterojamowej używając modyfikowanej metody Simpsona. Pomiar odkształcenia i tempa regionalnego odkształcenia miokardium dokonano przy pomocy akwizycji obrazów cztero, trój i dwujamowych przy pomocy dedykowanego oprogramowania (MyLab Desk, Esoate, Italy). Całkowitą podatność tętniczą (TAC) obliczono dzieląc objętość wyrzutową (SV) przez ciśnienie pulsu (PP, ciśnienie skurczowe - ciśnienie rozkurczowe).

Sprężenie komorowo-tętnicze (VA-coupling)

Dla oceny zależności pomiędzy ciśnieniem końcowo-skurczowym a objętością obliczano ciśnienie końcowo-skurczowe LV i objętość wyrzutową. Ponadto dla analizy końcowo-skurczowej elastancji (sztywności) LV oceniano przedziały czasowe (całkowity czas wyrzutu, czas przedwyrzutowy i całkowity czas skurczu). Obliczeń dokonano stosując technikę „single beat”

wg Chen i wsp. . Ciśnienie końcowo-skurczowe LK obliczano stosując wzór $0.9 \times$ ciśnienie skurczowe oznaczone na tętnicy ramieniowej (Omron 705IT, Japan). Ees przedstawia pochylenie prostej przedstawiającej związek pomiędzy ciśnieniem końcowo-skurczowym a objętością LV i stanowi m.in. miernik kurczliwości lewej komory (Rycina 1). Efektywna elastancja tętnicza została obliczona jako stosunek ciśnienia końcowo-skurczowego do objętości wyrzutowej. Wskaźnik E_a zależy bezpośrednio od oporu obwodowego i częstości pracy serca. Stosunek E_a/E_{es} reprezentuje sprzężenie komorowo-tętnicze.

Nieinwazyjna ocena krzywych ciśnień

Reservoir-excess model (model zbiornikowo-nadmiarowy)

Model ciśnienia „reservoir-excess” stanowi podsumowanie globalnych właściwości wszystkich tętnic (przykład dekompozycji na Rycinie 2). Model ten zakłada, że mierzone eksperymentalnie ciśnienie jest sumą ciśnienia rezerwuarowego (zbiornika) i ciśnienia nadmiarowego (excess). Ciśnienie zbiornika koresponduje z właściwościami (podatnością) tętnic, która pozwala im gromadzić i uwalniać krew, natomiast ciśnienie nadmiarowe stanowi różnicę pomiędzy ciśnieniem mierzonym a ciśnieniem zbiornika. Ciśnienie mierzone uzyskiwano przy pomocy tonometrii aplana-cyjnej (Sphygmocor, AtCOR, Australia) generując krzywe ciśnienia dla tętnicy promieniowej i korespondujące z nimi krzywe dla aorty. Wynik jako zbiory tekstowe przysyłano do oprogramowania stworzonego w systemie Python i poddawano je analizie. Obszar pod krzywymi ciśnienia rezerwuarowego ($reservoir_{PTI}$) i nadmiarowego ($excess_{PTI}$) jest prezentowany jako $mm \cdot Hg \cdot ms$. Przy pomocy aparatu Sphygmocor dokonano też oznaczenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego centralnego. PPA obliczono jako iloraz ciśnienia pulsu obwodowego (obliczonego z pomiaru na tętnicy ramiennej) oraz ciśnienia pulsu centralnego.

Koronarografia i angioplastyka wieńcowa (PCI)

Ocena angiograficzna przed i po zabiegu

Koronarografia wykonywana była celem identyfikacji tętnicy odpowiedzialnej za zawał (IRA infarct related artery) oraz lokalizacji zwężenia. W tym celu stosowano dostęp naczyniowy z nakłucia tętnicy udowej lub z nakłucia tętnicy promieniowej. Wybór dostępu naczyniowego należał do operatora. Rutynowo stosowano koszulki naczyniowe o wymiarze 6F. Badanie rejestrowano cyfrowo na aparacie Integra Allura 12 Monopole (Philips), przy przesuwie 15 klatek/s. Do badania stosowano niskoosmolarne, niejonowe środki cieniujące. Ustalając tętnicę odpowiedzialną za zawał obrazu angiograficzne korelowano z lokalizacją zmian niedokrwienych w zapisie EKG. Za zmianę istotną w obrębie tętnicy odpowiedzialnej za zawał uznawano zwężenie zmniejszające średnicę światła tętnicy o więcej niż 50%, a także każdą zmianę powodującą zwolnienie przepływu w dalszym odcinku naczynia (< TIMI 3). W przeważającej części przypadków stwierdzano zwężenie krytyczne lub niedrożność.

Stopień nasilenia zmian miażdżycowych oceniano liczbą istotnie zwężonych naczyń (choroba jednego, dwóch lub trzech naczyń). Mierzono stopień zwężenia naczynia przed i po zabiegu, oraz obecność skrzepliny. Ocenę skuteczności zabiegu PCI dokonywano w oparciu o badanie stopnia zwężenia przed i po zabiegu, stopnia przepływu w oparciu o klasyfikację wg TIMI, perfuzji tkankowej (MBG) w tętnicy odpowiedzialnej za zawał przed i po jej udrożnieniu.

Technika zabiegu

Po ustaleniu tętnicy odpowiedzialnej za zawał (IRA infarct related artery) przystępowano do wykonania angioplastyki wieńcowej. Polegała ona na udrożnieniu i poszerzeniu zwężenia tętnicy odpowiedzialnej za zawał. W niektórych przypadkach choroby wielonaczyniowej, angioplastyce poddawano więcej niż jedną tętnicę. Zabieg angioplastyki wykonywano w sposób

typowy, stosując cewniki prowadzące 6F lub 7F. Naczynie udrażniano za pomocą przewodnika angioplastycznego o umiarkowanej lub niskiej twardości. W zależności od morfologii zmiany, miejsce zwężenia przygotowywano wykonując trombektomię aspiracyjną, predylatację cewnikiem balonowym, po uzyskaniu przepływu podawano nitroglicerynę (0,5 mg) i.c., po uzyskaniu efektu naczyniorozkurczowego oceniano długość zwężenia i średnicę naczynia, na tej podstawie dobierano rozmiar implantowanego następnie stentu. Do określenia stopnia zwężenia tętnicy stosowano metodę angiografii ilościowej (*QCA Quantitative Coronary Analysis*) W przeważającej części przypadków stosowano redylatację stentów balonami wysokociśnieniowymi.

Stentów nie stosowano, jeśli ich implantacja była niemożliwa ze względów technicznych, gdy udrażniano naczynie o średnicy poniżej 1,5 mm a wynik angioplastyki balonowej uznano za zadowalający. [89]

Jeśli morfologia zmiany w tętnicy odpowiedzialnej za zawał nie wymagała predylatacji stosowano technikę stentowania bezpośredniego (direct stenting). Do stentowania stosowano stenty uwalniające leki. Za sukces angiograficzny uznawano uzyskanie przepływu TIMI 2 lub 3 i pozostawienie zwężenia rezydualnego mniejszego niż 15% [90]

Ocena statystyczna

Wszystkie analizy zostały przeprowadzone przy użyciu SPSS (wersja 23.0, IBM Corp, Armonk, Nowy Jork, USA). Dane ciągłe przedstawiono jako mediana i rozstęp międzykwartyłowy (IQR). Różnice między grupami oszacowane zostały przy pomocy dwustronnego testu

t-studenta. Wartość $P < 0.05$ uznano za istotną statystycznie. Przeżycie wolne od zdarzeń po upływie czasu obserwacji testowano metodą Kaplan-Meiera a istotność różnic testem log-rank. Dla oceny istotności wpływu niezależnych predyktorów powikłań sercowo-naczyniowych zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa.

WYNIKI

1. Charakterystyka kliniczna grupy badanej

Charakterystykę kliniczną chorych przedstawiono w Tabeli 1, a charakterystykę angiograficzną w Tabeli 2. Dane ciągłe przedstawiono jako medianę z odstępem między 25 a 75 percentylem. W badaniach wzięło udział 251 osób (178 mężczyzn i 73 kobiety), mediana wieku wynosiła 64 lata. Badana populacja stanowiła grupę wysokiego ryzyka- 31% chorych przeżyło epizod zawału serca, u 21% przeprowadzano także rewaskularyzację wieńcową w trybie planowanym, u 4% wykonano CABG, nadciśnienie stwierdzano u 82%, cukrzycę u 39%, przebyty udar u 9%. Ponadto 39% stanowiły osoby palące aktualnie tytoń. U 48% wystąpił zawał STEMI u 52% NSTEMI. U większości chorych (73%) w trakcie bieżącego epizodu ostrego zespołu wieńcowego wykonano udaną rewaskularyzację tętnicy dozawałowej.

Cała badana populacja otrzymała leki zgodnie z ostatnimi wytycznymi ESC. Aspirynę i Kłopidogrel otrzymało 98% pacjentów. Inhibitory ACE lub blokery receptora AG-II 95%, betablokery 93%, statynę 96%. Ponadto antagonistę aldosteronu otrzymało 53% chorych.

W Tabeli 2 przedstawiono charakterystykę angiograficzną badanej populacji, łącznie dokonano angioplastyki u 184 pacjentów.

Tabla 1. Charakterystyka kliniczna badanej populacji.

Cecha	Wartość
Wiek (lata)	64 (58-72)
Mężczyźni/kobiety	178/73
BMI (kg/m ²)	27.5 (24.1 -30.8)
hsTnT (ng/ml)	685 (175-2091)
Kreatynina (mg/dl)	0.9 (0.8-1.0)
Cholesterol (mg/dl)	208 (174-242)

Przebyty zawał serca	77 (31%)
Przebyta rewaskularyzacja (PCI)	53 (21%)
Przebyty CABG	11 (4%)
Nadciśnienie	205 (82%)
Cukrzyca	97 (39%)
Przebyty udar	23(9%)
Aktualnie palący	97 (39%)
STEMI	120 (48%)
NSTEMI	131 (52%)
Aktualnie wykonane PCI	184 (73%)
TIMI 3 po PCI	180 (98%)
Kwas acetylosalicylowy	246 (98%)
Klopidogrel	246 (98%)
ACEI lub ARB	230/8 (95%)
Beta-bloker	234 (93%)
Statyna	241 (96%)
Diuretyk	105 (42%)
Antagonista aldosteronu	132 (53%)
Nitrat długodziałający	46 (18%)

CABG =pomostowanie aortalno-wieńcowe, STEMI=zawał serca z uniesieniem odcinka ST, NSTEMI=zawał serca bez uniesienia odcinka ST, ACEI=inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę, ARB=antagonista receptora angiotensyny.

Tabla 2. Charakterystyka angiograficzna.

Tętnica dozawałowa (n)					
Nieokreślona	LM	LAD	Cx	RCA	CABG
6	18	93	41	91	2
Leczone naczynie (n)					
Leczenie zachowawcze	LM	LAD	Cx	RCA	CABG
67	2	101	61	89	2

LM - left main artery; LAD - left anterior descending artery; Cx - circumflex artery; RCA - right coronary artery; CABG - coronary artery bypass graft.

2. Ocena hemodynamiczna badanej grupy

Mediana ciśnienia skurczowego wynosiła 113 mmHg, rozkurczowego 68 mmHg, ciśnienia średniego 83 mmHg. Ponadto mediana ciśnienia pulsu obwodowego (tętnica ramieniowa) wynosiła 45 mmHg a centralnego (aorta) 33 mmHg a wzmocnienia ciśnienia pulsu (PPA) 1,35. Całkowita podatność tętnicza 0.86 ml/mmHg. Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Ocena hemodynamiczna badanej populacji.

Cecha	Wartość
HR (uderzeń/min)	70 (63-79)
BP skurczowe (mmHg)	113 (102-125)
BP rozkurczowe (mmHg)	68 (61-75)
BP centralne (mmHg)	102 (93-113)
PPA	1.35 (1.29-1.42)
TAC (ml/mmHg)	0.86 (0.73-0.99)

HR - częstość pracy serca, BP - ciśnienie tętnicze, PPA - pulse pressure amplification (wzmocnienie ciśnienia tętna), TAC - total arterial compliance (całkowita podatność tętnicza).

3. Ocena echokardiograficzna oraz ultrasonograficzna sztywności tętnic i kompleksu intima-media.

Mediana parametrów morfologicznych wynosiła: objętość końcowo-rozkurczowa 96 ml, końcowo-skurczowa 55 ml. Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 4. Funkcję lewej komory oceniano przy pomocy takich markerów jak frakcja wyrzucania, wielkość i tempo odkształcania oraz sprzężenie komorowo-tętnicze. Median dla w/w parametrów wynosiła – EF 40%, VA coupling 1.8, GLPSS – 12.1 %, GSR -0.91 1/s. Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 4.

Lokalna sztywność naczyniowa oceniana na tętnicy szyjnej wynosiła 9.3 m/s a grubość intima-media 816 um (szczegółowe dane w Tabeli 5).

Tabela 4. Ocena echokardiograficzna wybranych elementów struktury i funkcji lewej komory.

Cecha	Wartość
LVEDV (ml)	96 (85-113)
LVESV (ml)	55 (46-68)
EF (%)	40 (38-46)
GLPSS (%)	-12.1 (-13.8 do -10.6)
GSR (s ⁻¹)	-0.91 (-1.04 do -0.82)
VAcoupling	1.8 (1.6-2.0)

LVEDV - left ventricular end diastolic volume(objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory), LVESV - left ventricular end systolic volume(objętość końcowo-skurczowa lewej komory),EF - ejection fraction (frakcja wyrzucania lewej komory), GLPSS - global longitudinal peak systolic strain (całkowite odkształcanie skurczowe), GSR - global strain rate (tempo odkształcania), VAcoupling - ventricular-arterial coupling (sprzężenia komorowo-tętnicze).

Tabela 5. Sztywność lokalna tętnicy szyjnej i grubość kompleksu intima-media.

Cecha	Wartość
QIMT (um)	816 (742-883)
QAS (m/s)	9.3 (8.4-10.5)

QIMT - intima-media thickness (grubość kompleksu intima-media), QAS - arterial stiffness (sztywność tętnicza).

4. Analiza krzywej ciśnienia centralnego – excess pressure, reservoir pressure.

Dekompozycja krzywej ciśnienia centralnego pozwoliła na wyodrębnienie składowej nadmiarowej (excess) i rezerwuarowej (reservoir). Mediana $excess_{PTI}$ wynosiła 3805 mmHg·ms, a $reservoir_{PTI}$ 9306 mmHg·ms (szczegółowe dane w Tabeli 6).

Tabela 6. Dekompozycja krzywej ciśnienia – $excess_{PTI}$ oraz $reservoir_{PTI}$.

Cecha	Wartość
$excess_{PTI}$ (mmHgms)	3805 (3136-4125)
$reservoir_{PTI}$ (mmHgms)	9306 (7554-10065)

$excess_{PTI}$ - pole pod krzywą ciśnienia nadmiarowego, $reservoir_{PTI}$ - pole pod krzywą ciśnienia zbiornika.

5. Podział populacji ze względu na wystąpienie powikłań w obserwacji odległej – charakterystyka kliniczna i hemodynamiczna

Badana populacja była obserwowana przez 1245 dni (IQR 1009-1502 dni). W czasie tego okresu wystąpiło 78 wydarzeń (47 zgonów, 21 zawałów i 10 udarów). Jak przedstawiono w Tabeli 7. Chorzy, u których wystąpiły powikłania byli istotnie starsi ($p=0.001$), chorowali częściej na cukrzycę ($p=0.006$), zawał serca ($p=0.002$), udar ($p=0.009$) wykonano u nich w przeszłości pomostowanie aortalno-wieńcowe ($p=0.005$)

Tabela 7. Charakterystyka kliniczna populacji ze względu na wystąpienie powikłań w obserwacji odległej.

Zmienna	Bez powikłań CV (n=173)	Powikłania CV (n=78)	Wartość „P”
Zgon/Zawał/Udar		47/21/10	
Wiek (lata)	63 (57-71)	68 (60-75)	0.001
Mężczyźni	122 (71)	56 (72)	0.9
Nadciśnienie	137 (79)	68 (87)	0.2
Cukrzyca	60 (35)	37 (47)	0.006
Zawał przeżyty	42 (24)	35 (45)	0.002
Udar przeżyty	10 (6)	13 (16)	0.009
CABG	3 (2)	8 (10)	0.005
PCI	129 (75)	55 (71)	0.5

CABG - pomostowanie aortalno-wieńcowe , PCI - plastyka wieńcowa.

Skurczowe ciśnienie tętnicze (obwodowe i centralne), które oscyloowało w granicach normy, było istotnie wyższe w grupie z powikłaniami ($p=0.02$ oraz $p=0.002$), Tabela 8. Wartość PPA była istotnie wyższa w populacji chorych bez powikłań. Natomiast TAC nie różniło się pomiędzy ocenianymi grupami. Zarówno $reservoir_{PTI}$ jak i $excess_{PTI}$ były istotnie wyższe u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

W przeprowadzonej analizie nie zaobserwowano różnic pomiędzy sztywnością naczyń tętniczych i grubością kompleksu intima-media w badanych populacjach.

Porównanie wyników badania echokardiograficznego dotyczącego struktury i funkcji serca wykazało, że chorzy u których doszło do powikłań wykazywali: większą objętość końcowo-rozkurczową, końcowo-skurczową. Ta sama grupa w porównaniu do osobników bez powikłań sercowo-naczyniowych w postaci zgonu, zawału lub udaru wykazywała istotnie mniejszą frakcję wyrzucania lewej komory, odkształcanie i tempo odksz-

tałcania regionalnego. Wskaźnik sprzężenia komorowo-tętniczego był istotnie wyższy w podgrupie z powikłaniami.

Tabela 8. Charakterystyka echokardiograficzna i hemodynamiczna populacji ze względu na wystąpienie powikłań w obserwacji odległej.

Zmienna	Bez powikłań CV	Powikłania CV	Wartość „p”
BP skurczowe (mmHg)	112 (102-124)	118 (104-132)	0.02
BP rozkurczowe (mmHg)	68 (61-75)	70 (62-76)	0.4
PPA	1.36 (1.28-1.49)	1.33 (1.24-1.42)	0.01
TAC (ml/mmHg)	1.2 (0.9-1.6)	1.1 (0.7-1.4)	0.3
BP centr skurcz (mmHg)	101 (91-111)	107 (94-119)	0.02
reservoir _{PTI} (mmHg·ms)	8579 (6795-10861)	9126 (7218-11846)	0.01
excess _{PTI} (mmHg·ms)	3507 (2884-4211)	4020 (3081-5197)	0.001
LVEDV, mL	93 (73-116)	105 (85-145)	0.007
LVESV, mL	52 (40-71)	65 (48-92)	0.004
EF, %	43 (36-48)	41 (32-45)	0.004
VA coupling	1.73 (1.49-2.06)	1.9 (1.7-2.4)	0.02
GLPSS	-12.5 (-14.6 do -10.2)	-11.5 (-14.4 do -11.5)	0.04
GSR	-0.93 (-1.1 do -0.8)	-0.88 (-1.0 do -0.7)	0.02
QIMT (um)	804 (698-919)	824 (726-964)	0.13
QAS (m/s)	9.1 (7.9-10.8)	9.5 (8.4-11.5)	0.17

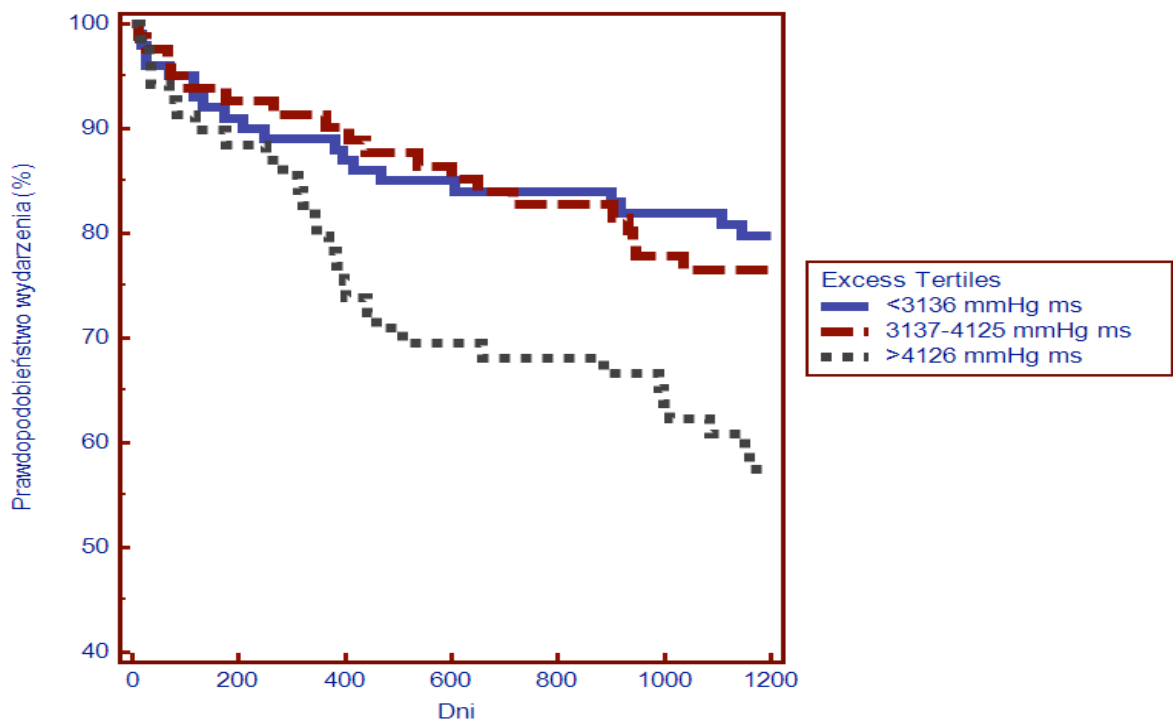
BP - ciśnienie tętnicze, excess_{PTI} - pole pod krzywą ciśnienia nadmiarowego, reservoir_{PTI} - pole pod krzywą ciśnienia zbiornika, LVEDV - left ventricular end diastolic volume (objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory), EF - ejection fraction (frakcja wyrzucania), QIMT - intima-media thickness (grubość kompleksu intima-media), QAS - arterial stiffness (sztywność tętnicza), GLPSS - global longitudinal peak systolic strain (całkowite odkształcanie skurczowe), GSR - global strain rate (tempo odkształcania), VAcoupling - ventricular-arterial coupling (sprzężenia komorowo-tętnicze).

6. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń sercowo-naczyniowych.

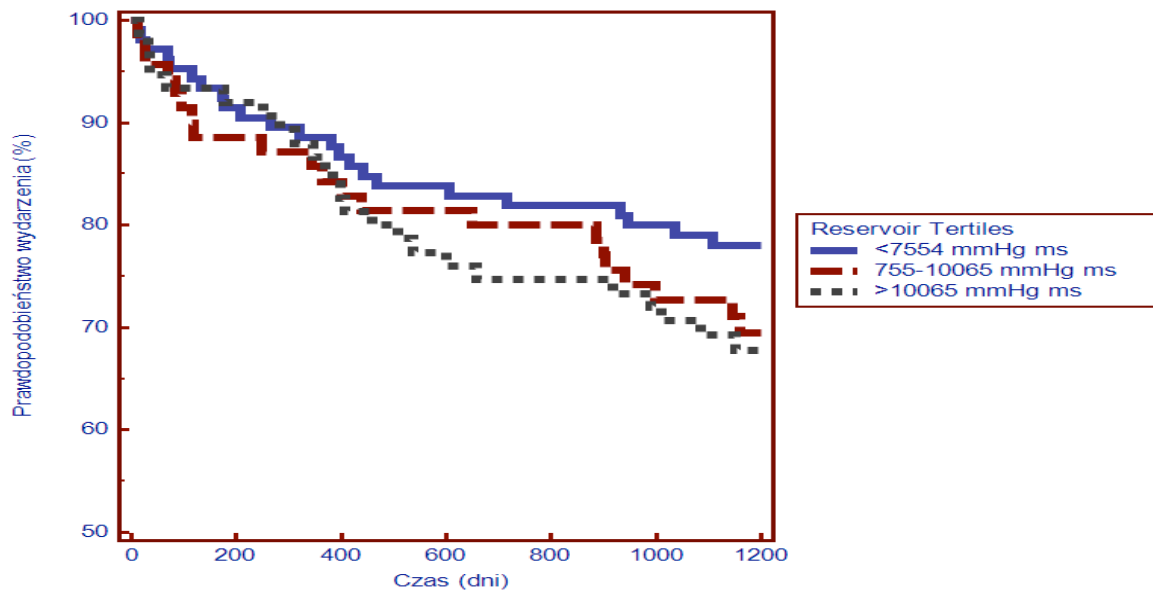
Pierwotnym punktem końcowym w przeprowadzonej analizie było jedno z wydarzeń: zgon, udar lub ponowny zawał.

Analizując krzywe przeżycia wolnego od wydarzeń zaobserwowano, że najwyższy tercyl $\text{excess}_{\text{PTI}}$ związany był z istotnie częstszym występowaniem jednego z powikłań ($p=0.004$, Rycina 3). W przypadku podobnej analizy przeprowadzonej z użyciem tercyli $\text{reservoir}_{\text{PTI}}$ nie zaobserwowano podobnych zależności ($p=0.3$, Rycina 4)

Rycina 3. Analiza Kaplan-Meier przeżycia wolnego od wydarzenia (zgon, udar, zawał) w zależności od tercyla $\text{excess}_{\text{PTI}}$ (log-rank test $p=0.004$).



Rycina 4. Analiza Kaplan-Meier przeżycia wolnego od wydarzenia (zgon, udar, zawał) w zależności od tercyla $\text{reservoir}_{\text{PTI}}$ (log-rank test $p=0.3$).

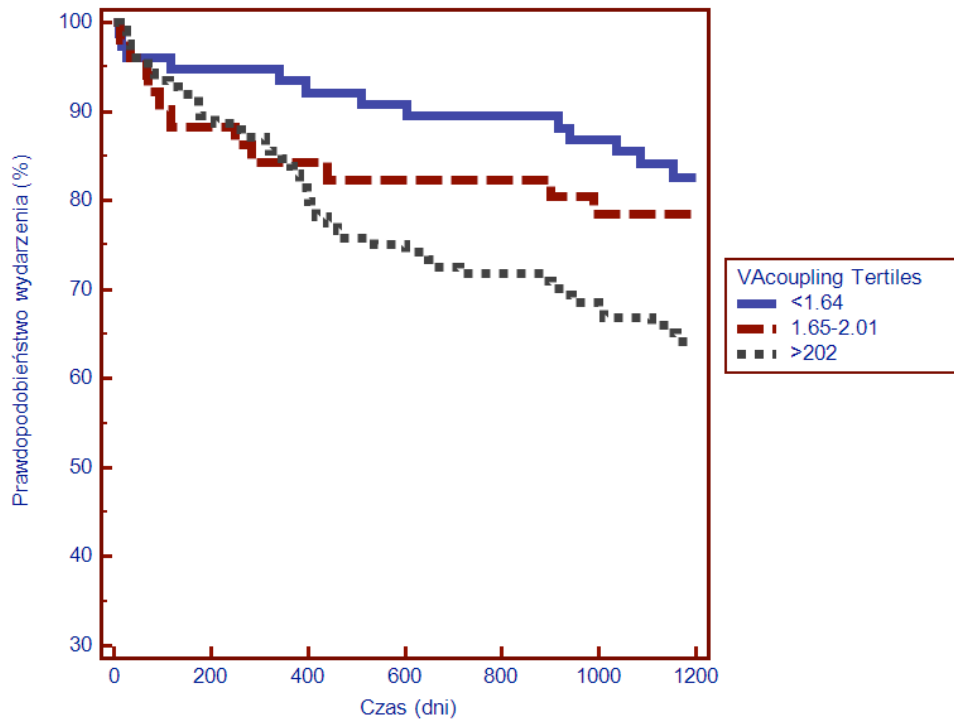


W przeprowadzonej podobnej analizie z użyciem tercyla VA coupling zaobserwowano, że najwyższy tercyl sprzęgania jest istotnie związany z częstszym występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych w obserwowanej grupie ($p=0.02$, Ryc5)

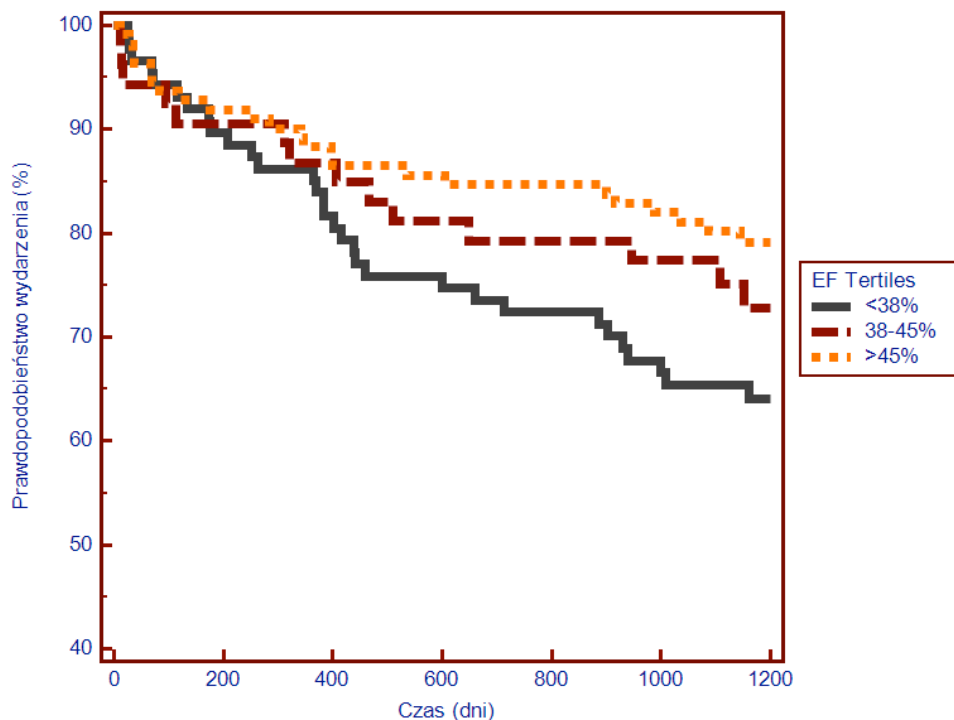
W przypadku analizy tercyla frakcji wyrzucanie lewej komory (Rycina 6) zaobserwowano, że najniższy tercyl EF jest istotnie statystycznie związany z obecnością powikłań sercowo-naczyniowych ($p=0.03$). W przypadku oceny GLPSS nie zaobserwowano istotnych różnic w ocenianych tercylach badanych parametrów na częstość występowania złożonego punktu końcowego (odpowiednio $p=0.3$, Rycina 7).

Podobnie analiza tercyla GSR, TAC, PPA, QAS, IMT oraz centralnego ciśnienia skurczowego nie wykazała różnic pomiędzy ocenianymi tercylami (danych nie pokazano).

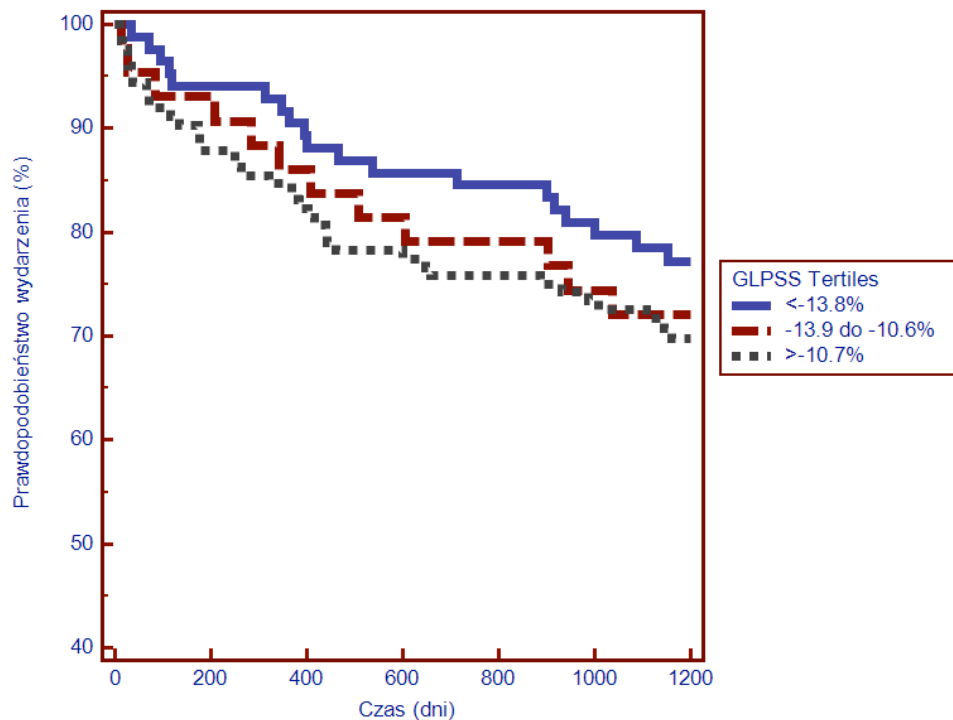
Rycina 5. Analiza Kaplan-Meier przeżycia wolnego od wydarzenia (zgon, udar, zawał) w zależności od tercyla sprzężenia komorowo-tętniczego (VA coupling), (log-rank test $p=0.02$).



Rycina 6. Analiza Kaplan-Meier przeżycia wolnego od wydarzenia (zgon, udar, zawał) w zależności od tercyla frakcji wyrzucania (EF), (log-rank test $p=0.03$).



Rycina 7. Analiza Kaplan-Meier przeżycia wolnego od wydarzenia (zgon, udar, zawał) w zależności od tercyla globalnego odkształcania (GLPSS), (log-rank test $p=0.3$).



7. Analiza wieloczynnikowej regresji Coxa

Aktualnie trwa intensywna naukowa debata statystyczna czy w modelu regresji wieloczynnikowej umieszczać czynniki, które nie miały istotnego wpływu w analizie jednoczynnikowej. Bardzo wielu badaczy uważa, że nie należy rezygnować w modelu wieloczynnikowym z ważnych z punktu widzenia klinicznego parametrów pomimo nieistotnego ich wpływu w analizie jednoczynnikowej. Z powodu relatywnie niewielkiej liczby wydarzeń ilość zmiennych w modelu została ograniczona. Przeprowadzono następujące analizy modeli wieloczynnikowych:

W modelu pierwszym (model 1) regresji wieloczynnikowej (Tabela 11) przeanalizowano ważne czynniki kliniczne wpływające zazwyczaj na częstość powikłań sercowo naczyniowych: przebyty zawał, przebyty CABG, cukrzycę, przebyty udar, wiek i aktualne leczenie przy pomocy PCI. Zaobserwowano, że hazard powikłań był istotnie zwiększony przez przebyty CABG (HR 2.2), starszy wiek (HR 1.03) i przebyty udar (HR 1.9). Przebyty

w przeszłości zawał, cukrzyca i aktualnie wykonany zabieg PCI nie wpływały istotnie na HR powikłań.

W kolejnych modelach do w/w parametrów dodawano jeden wskaźnik, który istotnie wpływał na ryzyko powikłań w analizie Kaplan-Meier.

W drugim modelu (model 2) regresji wieloczynnikowej (Tabela 11) w którym czynnikami niezależnymi były: przebyty zawał, CABG, przebyty udar, aktualna rewaskularyzacja przezskórna, wiek oraz trzeci kwartyl $\text{excess}_{\text{PTI}}$ zaobserwowano, że hazard powikłań był istotnie zwiększony przez przebyty CABG (HR 1.5), przebyty udar (HR 2.0), starszy wiek (HR 1.03) oraz zwiększony $\text{excess}_{\text{PTI}}$ (HR 1.8).

W modelu trzecim (model 3) regresji wieloczynnikowej (Tabela 11) w którym czynnikami niezależnymi były: przebyty zawał, CABG, przebyty udar, aktualna rewaskularyzacja przezskórna, wiek oraz trzeci tercyl sprężenia komorowo-tętniczego zaobserwowano, że hazard powikłań był istotnie zwiększony przez przebyty CABG (HR 2.2), przebyty udar (HR 1.9), starszy wiek (HR 1.03). Zwiększony wskaźnik sprężenia (trzeci tercyl VA coupling) nie wpływał w sposób niezależny na hazard powikłań.

W modelu czwartym (model 4) regresji wieloczynnikowej (Tabela 11) w którym czynnikami niezależnymi były: przebyty zawał, CABG, przebyty udar, aktualna rewaskularyzacja przezskórna, wiek oraz trzeci tercyl EF zaobserwowano, że hazard powikłań był istotnie zwiększony przez przebyty udar (HR 1.9), starszy wiek (HR 1.03). Zmniejszona frakcja wyrzucania (trzeci tercyl) nie wpływała w sposób niezależny na hazard powikłań.

Tabela 11. Analiza regresji wieloczynnikowej Coxa (wszystkie zmienne w modelu)

a) Model 1.

Zmienna	P	HR	CI
Przebyty zawał	0.8	1.6	0.9-2.5
CABG	0.04	2.2	1.01-4.7
Cukrzyca	0.2	1.3	0.8-2.1
Przebyty udar	0.04	1.9	1.03-3.5
Aktualna PCI	0.9	0.9	0.6-1.6
Wiek	0.01	1.03	1.01-1.1

P=prawdopodobieństwo, HR=hazard ratio (stosunek hazardu), CI=confidence interval (przedział ufności), CABG =pomostowanie aortalno-wieńcowe, PCI=plastyka wieńcowa.

b) Model 2.

Zmienna	P	HR	CI
Przebyty zawał	0.09	1.5	0.9-2.5
CABG	0.04	2.3	1.04-5.0
Cukrzyca	0.4	1.2	0.8-2.0
Przebyty udar	0.03	2.0	1.1-3.7
Aktualna PCI	0.9	1.0	0.6-1.7
Wiek	0.04	1.03	1.001-1.05
excess _{PTI} (>4126mmHg ms)	0.01	1.8	1.2-3.0

P=prawdopodobieństwo, HR=hazard ratio (stosunek hazardu), CI=confidence interval (przedział ufności), CABG =pomostowanie aortalno-wieńcowe, PCI=plastyka wieńcowa, excess_{PTI}=pole pod krzywą ciśnienia nadmiarowego VAcoupling=ventricular-arterial coupling (sprężenia komorowo-tętnicze).

c) Model 3.

Zmienna	P	HR	CI
Przebyty zawał	0.1	1.5	0.0-2.4
Przebyty CABG	0.04	2.2	1.02-4.8
Cukrzyca	0.2	1.4	0.9-2.2
Przebyty udar	0.04	1.9	1.04-3.6
Aktualna PCI	0.9	1.0	0.6-1.7
Wiek	0.03	1.03	1.003-1.05
VAcoupling (>2.02)	0.2	1.4	0.9-2.2

P=prawdopodobieństwo, HR=hazard ratio (stosunek hazardu), CI=confidence interval (przedział ufności), CABG =pomostowanie aortalno-wieńcowe, PCI=plastyka wieńcowa, VAcoupling=ventricular-arterial coupling (sprężenia komorowo-tętnicze).

d) Model 4.

Zmienna	P	HR	CI
Przebyty zawał	0.2	1.4	0.9-2.3
Przebyty CABG	0.06	2.1	0.9-4.6
Cukrzyca	0.3	1.3	0.8-2.0
Przebyty udar	0.04	1.9	1.04-3.5
Aktualna PCI	0.8	0.9	0.6-1.6
Wiek	0.02	1.03	1.005-1.05
EF <38%)	0.09	0.6	0.4-1.09

P=prawdopodobieństwo, HR=hazard ratio (stosunek hazardu), CI=confidence interval (przedział ufności), CABG =pomostowanie aortalno-wieńcowe, PCI=plastyka wieńcowa, EF=frakcja wyrzucania.

8. Przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał po zabiegu wg skali TIMI, angiograficzna ocena przepływu przez mikrokrążenie wieńcowe (perfuzja tkankowa)

Żaden z w/w parametrów nie wpływał na złożony punkt końcowy w przeprowadzonych analizach statystycznych (danych nie przedstawiano).

Dyskusja

Badanie przeprowadzono u chorych z ostrym zespołem wieńcowym w postaci zawału serca i zmniejszonej frakcji wyrzucania lewej komory, którzy przeżyli ostrą fazę choroby. W prospektywnej ocenie obserwowano wystąpienie któregoś z trzech powikłań: udaru, zawału serca lub zgonu. Nowatorstwem tego badania jest stwierdzenie, że podwyższone, aortalne ciśnienie nadmiarowe (excess pressure) jest parametrem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w wyżej wymienionej populacji.

Czynniki kliniczne ryzyka powikłań po zawale serca

Przeżycie epizodu ostrego zawału serca stanowi istotny czynnik ryzyka dla przyszłych powikłań sercowo-naczyniowych takich jak nawrót zawału, wystąpienie niewydolności serca, groźnych arytmii, udaru, dusznicy bolesnej pozawałowej czy wreszcie zgonu. Ocena prawdopodobieństwa tych powikłań ma wielkie znaczenie dla chorych, dlatego nie ustają próby znalezienia jak najlepszych metod przewidywania ryzyka wystąpienia niekorzystnych wydarzeń w przyszłości. Znaczne różnice pomiędzy podobnymi pod względem np. hemodynamicznym osobami wystąpić mogą już tylko z powodu różnic w czynnikach ryzyka, sprzed wystąpienia epizodu zawału serca. Należy stwierdzić, że choć zagadnienia te znajdują się w centrum współczesnych zainteresowań badawczych ich rozstrzygnięcie jest dalekie od zakończenia. Z całą pewnością należy stwierdzić, że rokowanie krótkoterminowe (do 30 dni od epizodu zawału) uległo znacznej poprawie i śmiertelność wynosi aktualnie w granicach 3-5 %. Należy dodać, że istnieją rozbieżności w wielkości tego wskaźnika w zależności od faktu czy analiza dotyczy wyników randomizowanych badań klinicznych czy danych zebranych z dużych rejestrów. Przy czym te ostatnie wykazują większą częstość zgonów i uważa się, że te dane odzwierciedlają lepiej codzienność praktyki lekarskiej.

Czynnikami, które obciążają rokowanie jest wiek, płeć, przebyty zawał serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność nerek, niewydolność serca, migotanie przedsionków czy przebyty CABG. Oczywiście sumowanie się tych czynników nasila ryzyko wystąpienia zgonu. Podobnie do wyników obserwowanych dla śmiertelności krótkoterminowej rokowanie odległe tzn. śmiertelność po upływie kilku lat uległa znacznej redukcji. W analizach porównujących wyniki leczenia zawału w latach 1984-1988 a 1989-1993 wykazano, że przy niezmiennych się profilach ryzyka pacjentów 5-letnie przeżycie wzrosło z 74.9% do 79.2% co przypisać można zmianie sposobu leczenia[71]. W odróżnieniu od 30-dniowej śmiertelności, która jest większa dla chorych z zawałem typu uniesienia odcinka ST, śmiertelność późna ma być wyższa dla zawału bez uniesienia odcinka ST. Wyniki takie obserwowano w badaniu GUSTO-IIb, gdzie zgony w ciągu 30 dni wynosiły dla chorych z NSTEMI 3.8% vs 6.1% w przypadku STEMI. Z kolei po roku w badanej populacji śmiertelność była podobna (8.8% NSTEMI vs 9.6% STEMI). Z kolei doniesienia o wyższej odległej śmiertelności w zawale NSTEMI pochodzą z rejestrów populacyjnych[72].

Tangari i wsp [73] obserwowali dużą populację składającą się z 8493 chorych, średnia wieku 67 lat, przyjętych z rozpoznaniem zawału serca w latach 2006-2010 w prowincji Manitoba. Czas obserwacji wydarzeń został zakończony w końcu roku 2014. Złożony punkt końcowy (zgon, udar, zawał) czyli tzw. MACE (major adverse cardiovascular event) wystąpił u 1744 chorych w ciągu pierwszych 365 dni obserwacji. W drugim i trzecim roku obserwacji złożony punkt końcowy występował ze zbliżoną częstością. Łącznie w trakcie obserwacji zmarło 1545 osób, u 403 wystąpił udar, a u 1743 ponowny zawał serca. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że czynnikami, które sprzyjały wystąpieniu powikłań były: starszy wiek, płeć męska, cukrzyca, przebyty udar, niewydolność serca, epizody niestabilnej dusznicy i brak rewaskularyzacji.

Nammas i wsp [74] oceniali z kolei grupę 360 osób w wieku ok 65 lat z rozpoznaniem ACS i poddanych rewaskularyzacji. Czas obserwacji wynosił ok 7 lat. W tym okresie częstość złożonego punktu końcowego wynosiła 18%, zaobserwowano 48 zgonów, 35 zawałów oraz u 30 osób konieczność ponownej rewaskularyzacji pierwotnie operowanego naczynia. Porównanie tego rodzaju licznych doniesień napotyka istotne trudności wynikające z licznych rozbieżności w charakterystyce chorych, czasie podjęcia interwencji, farmakoterapii, współistnieniu różnych schorzeń etc. Niemniej należy zauważyć pomimo istnienia tych trudności wiele podobieństw. Należy też próbować porównać populację, która jest przedmiotem badań własnych z tymi opisywanymi przez innych badaczy. Analizując dane przedstawione w aktualnej rozprawie można dostrzec, że wiek badanych pacjentów był zbliżony do wieku ocenianych chorych w badaniach prowadzonych przez Tangari oraz tych ocenianych przez Nammas. Co ciekawe ilość MACE w badaniach własnych – 30% była identyczna jak ta dla populacji chorych w badaniu obejmujących hospitalizacje w Manitobie, co więcej oceniano podobne zdarzenia końcowe (zgon, udar, zawał). W odniesieniu do drugiego badania ilość zgonów i zawałów były bardzo zbliżone ale Nammas nie raportuje udaru jako powikłania odległego. Już z tej charakterystyki wynika, że MACE w populacji ocenianej w badaniach własnych był bardzo zbliżony do tej raportowanej przez innych badaczy. Również pod względem charakterystyki klinicznej chorzy rekrutowani do badań własnych stanowią grupę wysokiego ryzyka, gdzie częstość występowania zawału w przeszłości wynosiła (31%), rewaskularyzacji wieńcowej (21%), nadciśnienia (82%), udaru (9%), cukrzycy (39%). Stanowi to odsetek znacznie wyższy niż ten raportowany w w/w doniesieniach. Analizując wyniki własne zaobserwowano też, że w podgrupa z powikłaniami była starsza pod względem wieku, występowała w niej ze zwiększoną częstością cukrzyca, zawał, CABG.

Bardzo wiele z wymienionych czynników ryzyka występujących w populacji własnej miało istotny wpływ na hazard powikłań w analizie jednoczyn-

nikowej Coxa (danych nie przedstawiono). Przebyty zawał, CABG, cukrzyca, przebyty udar, PCI oraz wiek wiązały się istotnie z większym ryzykiem powikłań. Są to raczej powszechnie aprobowane zmienne, co do których istnieje powszechna zgoda, że obciążają rokowanie po przebyłym zawale serca. Stanowi to kolejne potwierdzenie faktu, że badana populacja własna nie odbiega pod względem charakterystyki klinicznej od innych powszechnie raportowanych. Należy jednak podkreślić, że stanowi ona raczej grupę wysokiego niż przeciętnego ryzyka powikłań. Zastanawiająca jest w tym przypadku relatywnie niewielka liczba MACE obserwowana w czasie 5 lat. Istnieje szereg potencjalnych wytłumaczeń tego zjawiska.

Terapia w ostrej fazie zawału oraz profilaktyka wtórna po zawa- le serca

W ostatnich latach jesteśmy świadkami olbrzymiego postępu w zakresie postępowania w ostrej fazie zawału serca, zarówno w sensie szybkiej diagnostyki, kwalifikacji do ewentualnej terapii inwazyjnej jak i nowoczesnej farmakoterapii. Istnieją szczegółowe wytyczne, publikowane przez krajowe jak i międzynarodowe towarzystwa naukowe, dostarczające precyzyjnych informacji mających polepszyć postępowanie okołozawałowe jak i zredukować liczbę ewentualnych powikłań odległych, poprzez zastosowanie efektywnej redukcji czynników ryzyka w profilaktyce wtórnej. Jednak, pomimo powszechnie deklarowanej zgodności co do postępowania zgodnego z „medycyną opartą na faktach” (evidence-based medicine), praktyka oceniana według publikowanych rejestrów (gdzie dane dotyczące postępowania w zawale serca są gromadzone zgodnie z codzienną szpitalną rzeczywistością) różni się od tej wymaganej przez wytyczne. Przykładem takiego rejestru jest CRUSADE, który zgromadził dane dotyczące 196672 chorych z zawałem NSTEMI oraz 8856 chorych z zawałem STEMI. Dane z rejestru posłużyły dla analizy aktualnej sytuacji jak i do wdrożenia ewentualnych działań „naprawczych”. Jak wykazano kombinację leków przeciwpłytkowych stosowano w zaledwie 50% przypadków, poprawa w

tym zakresie następowała stopniowo wraz z podjętymi środkami edukacyjnymi. Zaobserwowano również, że wdrożenie rekomendowanej terapii i jej zakres (kombinacja leków przeciwplatek, betabloker, angiografia przed upływem 24 -48 godz) redukuje dramatycznie liczbę zgonów zarówno w grupie chorych <75 rż jak i u pacjentów >75 rż. [91]

Bansilal i wsp [75] analizowali związek pomiędzy przestrzeganiem zaleceń farmakoterapii w profilaktyce wtórnej po zawale serca u 4015 chorych a wystąpieniem MACE. Jako wydarzenia przyjęto: zgon, zawał, udar lub konieczność rewaskularyzacji. Pacjenci, którzy w pełni przestrzegali zaleceń mieli istotnie zmniejszoną częstość wystąpienia powikłań 18.9% vs 26.3% w ciągu 2 lat obserwacji. Tuppin i wsp [76] obserwowali przez 30 miesięcy populację 11604 chorych we Francji, po przeżytym zawale serca. Jak wykazano 32% populacji przestała przyjmować, któryś z leków: 32% betablokery, 24% statyny, 22% ACEI/ARB, 18% aspirynę/clopidogrel. Kombinację zalecanych leków nie przyjmowało 50% populacji. Nieprzestrzeganie tych zaleceń zwiększało hazard powikłań (HR=1.43, p<0.0001).

Należy podkreślić, że w analizowanej grupie własnej 98% chorych otrzymało podwójną terapię przeciwplatekową, 95% było leczonych lekami z grupy ACEI/ARB, 93% otrzymywało betablokery a 96% statynę oraz 53% antagonistę aldosteronu. Wszyscy chorzy byli poddani koronarografii/rewaskularyzacji zgodnie ze współczesnymi wytycznymi. Chorzy ci stanowili podgrupę populacji składającej się z 600 osób z rozpoznaniem ACS. W badaniu kontrolnym przeprowadzonym po roku 96% osób nadal zażywało ASA, 91% klopidogrel, 93% statynę 89% ACEI/ARB a 95% betablokery (dane niepublikowane). Z kolei, w opublikowanej niedawno pracy oceniającej podgrupę 298 chorych z rozpoznaniem NSTEMI (z których część wchodziła do populacji własnej poddanej analizie) ASA po roku używało 99% chorych, clopidogrel 95%, ACEI/ARB 97%, betablokery 94% [1]. Należy podkreślić, że nie dysponuję danymi potwierdzającymi

kontynuację terapii w/w lekami po upływie 5 lat, ale biorąc pod uwagę ilość schorzeń współistniejących w badanej populacji należy przypuszczać, że relatywnie nieduża liczba zgonów tej w kohorcie pacjentów wysokiego ryzyka może być przynajmniej częściowo, tłumaczona przestrzeganiem zalecanej farmakoterapii. Zaskakującym może wydawać się fakt, że aktualnie wykonana rewaskularyzacja nie wpływała istotnie na ryzyko przyszłych powikłań (w badanej grupie własnej). Istnieje szereg możliwych wytłumaczeń tego zjawiska. Po pierwsze należy zauważyć, że PCI nie redukuje ryzyka zgonu i powikłań u wszystkich chorych poddanych procedurze. Wskazują na to chociażby dane mówiące o tzw. liczbie potrzebnych do leczenia (NNT-number needed to treat) w celu uniknięcia jednego wydarzenia. Na przykład, w analizie Degano i wsp [77] dla prewencji jednego zgonu wewnątrzszpitalnego u chorych ze STEMI w porównaniu do NSTEMI, NNT w grupie chorych <75 rż wynosiła 24 (21-29) vs 35 (32-39). Liczby te różniły się też znacznie między populacjami obciążonymi czynnikami ryzyka i w różnych przedziałach wiekowych. Po drugie, nie każda tętnica odpowiedzialna za zawał może zostać udrożniona (np. naczynie małego kalibru). Po trzecie zakres rewaskularyzacji, planowane kolejne zabiegi, utrzymanie drożności naczynia i szereg innych parametrów wpływać może na obserwowany efekt leczenia. Wreszcie niebagatelną rolę odgrywa wielkość obserwowanej populacji, dlatego też wyraźne trendy na korzyść rewaskularyzacji mogą być zauważone przy wielkiej liczbie ocenianych chorych. Wreszcie należy podkreślić, że ważnym i łatwym do oznaczenia czynnikiem ryzyka powikłań w ocenianej populacji jest stężenie kreatyniny. Walsh i wsp [78] oceniali roczną śmiertelność w grupie 483 chorych z zawałem. Wśród pacjentów poddanych analizie 22% miało podwyższoną kreatyninę (stężenie >1.5 mg/dl). Po roku 46% pacjentów z tej grupy zmarło w porównaniu do 15% osobników z prawidłowym stężeniem kreatyniny. W ocenianej populacji własnej mediana stężenia kreatyniny wynosiła 1.0 mg/dl (z rozstępem międzykwartylowym 0.8-1.0 mg/dl). Należy przypuszczać, że prawidłowa

funkcja nerek mogła być jednym z „ochronnych” parametrów w analizowanej, własnej podgrupie. Warto też podkreślić wysoką skuteczność reperfuzji w badanej grupie, która najprawdopodobniej przyczyniła się do relatywnie małej śmiertelności odległej oraz fakt, że chorzy rekrutowani do badania byli poddani rewaskularyzacji w powszechnie zalecanym „oknie czasowym”.

Wskaźniki hemodynamiczne i morfologiczne naczyń tętniczych a rokowanie po zawale serca

Istnieje szereg doniesień wskazujących, że nadciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem ryzyka powikłań po zawale serca [64][65]. W badanej populacji własnej bardzo duży odsetek chorych (82%) chorował na nadciśnienie tętnicze przed epizodem zawału serca. Analizując wystąpienie powikłań po zawale serca nie zaobserwowano różnic w częstości występowania rozpoznanego nadciśnienia w grupie bez powikłań, w porównaniu do grupy z MACE. Warto też zauważyć, że ciśnienie skurczowe (zarówno obwodowe jak i centralne) notowane w grupie badanej w momencie hospitalizacji kształtowało się w granicach normy. W badaniach Schneider i wsp. [1] dotyczących części większej populacji, z której również rekrutowali się analizowani aktualnie chorzy, zaobserwowano, że mediana ciśnienia tętniczego wynosiła, po roku od epizodu zawału serca 137 mmHg. Park i wsp [79] wykazali w prospektywnym rejestrze (obejmującym 10337 chorych z ostrym zawałem, leczonym PCI), że w ciągu 5 lat liczba powikłań sercowo-naczyniowych wzrasta wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego. Należy jednak zauważyć, że jak na razie nie określono optymalnych wartości ciśnienia tętniczego u chorych po zawale, mających jak najlepiej zredukować częstość powikłań. Pomimo faktu, że ciśnienie skurczowe obwodowe i centralne kształtowały się w badanej grupie własnej w granicach normy, to wyjściowe ciśnienia w grupie w której doszło w przyszłości do powikłań były one istotnie statystycznie wyższe. Jednak analiza (Kaplan-Meier) wpływu kwartyli ciśnień na wys-

tąpienie powikłań nie wykazała istotnych różnic (danych nie przedstawiano).

Wielu badaczy prowadziło analizy różnego rodzaju wskaźników pochodnych wyekstrahowanych z pomiarów hemodynamicznych, które miały ewentualnie wyjaśnić i pozwalać przewidzieć wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych w grupach o zwiększonym ryzyku wystąpienia MACE. Przykładem tego typu markera jest tzw. wskaźnik amplifikacji ciśnienia tętna (PPA). Ciśnienie rozkurczowe obwodowe, mierzone na tętnicy ramiennej i ciśnienie rozkurczowe centralne, mierzone w aorcie mają podobną wartość. Inaczej kształtują się wartości ciśnienia skurczowego, a tym samym ciśnienia tętna. Pomiar ciśnienia skurczowego obwodowego wykazuje wyższą wartość w porównaniu do pomiaru dokonanego centralnie. Zjawisko to tłumaczone jest własnościami układu tętniczego, propagacją i odbiciem fal na rozgałęzieniach układu tętniczego i określone zostało jako wzmocnienie ciśnienia skurczowego lub ciśnienia tętna. PPA obliczane jest jako stosunek ciśnienie puls (PP) obwodowego do ciśnienie puls (PP) centralnego. Wskaźnik amplifikacji ciśnienia puls jest odwrotnie proporcjonalny do sztywności dużych tętnic oraz obwodowego oporu naczyniowego i maleje wraz z wzrastającym wiekiem chorych. Wiele badań wskazuje, że pacjenci z czynnikami ryzyka chorób sercowo – naczyniowych takimi jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy nikotynizm mają niższe wartości PPA niezależnie od wieku. Istnieje szereg doniesień wskazujących, że wyższy PPA jest związany z lepszym rokowaniem. Nijdam i wsp [80] wykazali, że wyższy PPA oceniany w grupie 400 osób w wieku 40-80 lat jest skojarzony z niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym, mniejszą sztywnością naczyń, mniejszą grubością kompleksu intima-media i niższym ryzykiem obliczanym wg wskaźnika Framingham. W badaniach własnych parametr ten okazał się istotnie wyższy w grupie bez powikłań sercowo-naczyniowych. Co byłoby zgodne z w/w doniesieniami. Dalsze szczegółowe analizy (Kaplan-Meier) nie wykazały

istotnych różnic w poziomach tego wskaźnika i występowaniem MACE w ocenianej populacji (danych nie przedstawiano).

Całkowita podatność tętnicza (TAC-total arterial compliance) jest obliczana jako iloraz objętości wyrzutowej (SV-stroke volume) do ciśnienia pulsującego (PP). Wskaźnik ten ocenia m.in. pulsacyjne obciążenie lewej komory. Jak wykazano zredukowanie częstości pracy serca u chorych z niewydolnością skurczową przy pomocy iwabradyny poprawiało TAC i redukowało liczbę powikłań [81]. Halauska wykazała, że TAC ma wartość rokowniczą u chorych z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniach własnych TAC nie różniła się pomiędzy grupami bez obecności i z obecnością powikłań w obserwacji odległej. Także pogłębiona analiza z użyciem tercyli wartości TAC, nie wykazała istotnego wpływu tego parametru na wystąpienie MACE w badanej grupie (danych nie przedstawiono).

Sztywność naczyń tętniczych (QAS) oraz grubość kompleksu intima-media (IMT) są powszechnie uznanymi markerami pozwalającymi ocenić przyszłe powikłania sercowo-naczyniowe, zarówno chorych z czynnikami ryzyka jak i u tych z już istniejącą bezspornie chorobą. Siasos i wsp [82] oceniali 262 chorych ze stabilną chorobą niedokrwinną serca poddanych angioplastyce wieńcowej. Analiza przeżycia wykazała, że sztywność naczyń oceniana jako PWV pozwalała przewidzieć wystąpienie MACE (zgon, zawał, udar, hospitalizacja). Akkus i wsp [83] obserwując grupę 94 chorych z zawałem STEMI i NSTEMI zauważyli, że sztywność naczyń była niezależnym czynnikiem predykcyjnym MACE. Chen i wsp [84] poddali 3 letniej obserwacji grupę 376 chorych po epizodzie NSTEMI oceniając MACE (zgon, zawał, konieczność rewaskularyzacji tętnicy niedozawałowej). Jak wykazano PWV połączona z innymi wskaźnikami (wiek, stężenie kreatyniny, EF) pozwala przewidywać przyszłe powikłania. Przechodząc do analizy wyników badań własnych można zauważyć, że lokalna sztywność tętnicza oceniana na tętnicy szyjnej nie różniła się pomiędzy grupą z

powikłaniami a podgrupą bez nich. Co więcej pogłębiona analiza tercyli wielkości QAS przy pomocy metody Kaplan-Meier i regresji Coxa nie wykazały istotnego wpływu tego parametru na MACE (danych nie przedstawiano).

Grubość kompleksu IMT oceniana była przez Lee i wsp u 345 chorych (średni wiek 59 lat), pochodzenia azjatyckiego, ze STEMI. Czas obserwacji wynosił 583 dni, a złożony punkt końcowy obejmował (zgon, zawał, niewydolność serca, rewaskularyzacja, udar). Jak wykazano wielkość IMT miała niezależny wpływ na częstość występowania powikłań. Z kolei Kwon i wsp [85] obserwowali przez okres 31 miesięcy, grupę 308 chorych poddanych angioplastyce. Jak wykazano grubość IMT była skojarzona z częstością restenozy lecz nie z innymi powikłaniami. W ocenianych badaniach własnych IMT nie różniła się w obu ocenianych podgrupach i podobnie jak w przypadku sztywności naczyniowej pogłębiona analiza statystyczna nie wykazała jej związku z MACE.

Istnieje szereg możliwości wytłumaczenia tego zjawiska zbliżonych do tych, które przytaczano powyżej, ale wydaje się, że jednym z dość prawdopodobnych wyjaśnień o którym nie wspomniano mogą być różnice w analizowanych złożonych punktach końcowych. MACE składający się z tzw. twardych punktów jak w przypadku populacji własnej, a więc jednoznacznie łatwych i nie budzących wątpliwości jak zgon, udar i zawał, może bardzo różnić się od tego na który składają się wymienione parametry ale uzupełnione o „miękkie”, subiektywne parametry, takie jak konieczność hospitalizacji, koronarografii, angioplastyki czy nawrót dolegliwości. W tym przypadku dominuje subiektywny składnik oceny, nie wspominając o relatywnym przyczynieniu się poszczególnych składowych do częstości MACE. Powoduje to powszechnie znane trudności w porównaniu poszczególnych doniesień.

Funkcja lewej komory i nowe wskaźniki hemodynamiczne a rokowanie po zawale serca

Ocena funkcji lewej komory należy do absolutnie podstawowych działań zmierzających do oceny ryzyka i sposobów postępowania u chorych z potencjalnym uszkodzeniem serca. Zazwyczaj dokonuje się jej poprzez analizę echokardiograficzną, wentrykulografię izotopową a obecnie także poprzez badanie MRI, tomografię komputerową czy analizę przy pomocy echo 3D. Ze względu jednak na powszechną dostępność i wieloletnie doświadczenie metoda echokardiograficzna pozostaje testem z wyboru. Należy jednak zauważyć, że metoda ta jest obarczona szeregiem błędów. Zaczynając od jakości uzyskanego obrazu, założeń o sferyczności jamy serca, uzyskaniem obrazów "skośnych" czy trudności w określeniu wewnętrznych brzegów endokardium. Ponadto ocena ta zależna jest od częstości pracy serca, obciążenia wstępnego i następczego. Należy również zauważyć, że istnieje klinicznie słaba korelacja pomiędzy frakcją wyrzucania lewej komory a wydolnością fizyczną chorych. Informacja w tym przypadku tylko o wartości frakcji wyrzucania może być myląca, gdyż niska frakcja, przy znacznie zwiększonej objętości lewej komory może oznaczać relatywnie dużą objętość wyrzutową, podczas gdy prawidłowa frakcja przy bardzo małej objętości lewej komory może oznaczać mały SV. Przy stosowaniu oceny frakcji umyka też niewielkie, subkliniczne uszkodzenie LK. Warto również dodać, że jednokrotne oznaczenie EF może być mylące również z tego powodu, że frakcja wyrzucania ulega stopniowej ewolucji po zawale serca (zarówno poprawie jak i pogorszeniu). Ndrepepa i wsp [86], wykazali w grupie 626 chorych z pierwszym zawałem serca, że poprawa funkcji lewej komory wiąże się ze znacznym zredukowaniem ryzyka powikłań w obserwacji odległej.

Pomimo tych trudności i kontrowersji, istnieje bogata literatura wskazująca, że upośledzenie frakcji wyrzucania po zawale serca łączy się zazwyczaj ze złym rokowaniem i znacznie zwiększonym ryzykiem powikłań. Wszystko

to sprawia, że oznaczenie EF należy do standardów postępowania zalecanego przez wszystkie wytyczne towarzystw naukowych. Zrozumiałe jest też, że istnieją intensywne próby uzupełnienia informacji uzyskanej z oznaczenia EF o inne, dopełniające oceny funkcji lewej komory serca. W ostatnich latach największą uwagę skupiła nowa metoda analizy odkształcenia mięśnia sercowego. Przy czym najbogatsze doświadczenie dotyczy tzw. globalnego odkształcenia podłużnego (GLPSS- global longitudinal peak systolic strain). Przykładem tych poszukiwań może być np. praca Antoni i wsp [87], którzy oceniali grupę 659 chorych po ostrym zawałe serca. W czasie obserwacji odległej (maksymalny czas 34 miesiące) 51 chorych zmarło, u 16 doszło do zawału, 123 przebyło ponowną rewaskularyzację a 29 było hospitalizowanych z powodu zawału serca. W analizie hazardu Coxa, GLPSS a nie frakcja wyrzucania był najlepszym predyktorem powikłań sercowo-naczyniowych. Dzięki szybkiemu pojawianiu się podobnych doniesień możliwe było przeprowadzenie meta-analizy licznych badań dotyczących oceny obu omawianych wyżej parametrów. Kalam i wsp [6] wykazali na podstawie danych dotyczących łącznie 5721 chorych, że ocena GLPSS ma przewagę w ocenie prognozowania powikłań u chorych ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi (zawał, niewydolność czy wada serca). Uzyskane wyniki badań własnych potwierdzają częściowo te wnioski. W przeprowadzonej analizie Kaplan-Meier) najniższy tercyl frakcji wyrzucania ($EF < 38\%$) był istotnie związany z najgorszym rokowaniem. Jednak najbardziej zmniejszony GLPSS nie łączył się istotnie z obecnością powikłań w porównaniu do podgrup z mniej upośledzonym podłużnym odkształcaniem lewej komory. Należy także dodać, że ostatni tercyl EF nie wpływał w sposób istotny na hazard powikłań w modelu Coxa. Różnice między uzyskanymi danymi a tymi raportowanymi przez innych badaczy wynikać mogą m.in. z faktu, że w przypadku znacznych różnic w EF i GLPSS w badanej populacji kontrast pomiędzy chorymi sprzyja uwypukleniu roli predyktorów. W badaniach własnych wszyscy chorzy charaktery-

zowali się upośledzeniem funkcji lewej komory, a więc mniejszą heterogennością co mogło wpływać na wyniki uzyskanej analizy.

Precyzyjna ocena funkcji lewej komory ma krytyczne znaczenie, szczególnie u chorych z niewydolnością serca. Złotym standardem w tym przypadku jest cewnikowanie serca, z oceną krzywych ciśnień i objętości. Postępowanie to jest z oczywistych powodów mało dostępne, lecz w ostatnich latach opracowano nieinwazyjną metodę pozwalającą na ocenę tych parametrów przy pomocy echokardiografii. Jednym z parametrów w takiej analizie, integrujących funkcję lewej komory i układu tętniczego jest tzw. sprzężenie komoro-tętnicze. Ponieważ analizowana populacja własna wykazywała wyraźną redukcję EF (mediana 43%), postanowiono posłużyć się analizą VA coupling dla oceny przewidywania powikłań w trakcie przedłużonej obserwacji. W ostatnim okresie Antonini-Canterin et al. [88] wykazał, przydatność oceny sprzężenia komorowo-tętnicze dla przewidywania powikłań w grupie 41 chorych po przebytych zawale serca. Milewska i wsp [1] zaobserwowała w grupie 569 chorych z ACS, w ciągu 625 dni obserwacji, że zwiększenie (pogorszenie) parametru $VA_{coupling} > 1.68$ wiąże się z istotnie zwiększonym hazardem powikłań sercowo-naczyniowych. Grupę badanych w tym przypadku stanowili chorzy z zawałem serca i medianą $EF = 53\%$. W analizowanej populacji własnej gorsze sprzężenie komoro-tętnicze występowało w grupie chorych z powikłaniami. Ponadto w analizie Kaplan-Meier najbardziej niekorzystny wskaźnik $VA_{coupling}$ łączył się z istotnie częstszym ryzykiem wystąpienia zawału, udaru lub zgonu. Jednocześnie zaobserwowano, że w analizie hazardu Coxa parametr ten nie przyczyniał się w sposób niezależny od charakterystyki klinicznej do ryzyka powikłań. Wytłumaczenie tego zjawiska może być analogiczne do wnioskowania przedstawionego powyżej dla EF i GLPSS.

Ponieważ wszystkie metody oceniające możliwości przewidywania powikłań nie sprawdzają się zawsze i w każdej z badanych subpopulacji

trwają nieustanne poszukiwania nowych wskaźników, które jeśli nie w uniwersalny, to właśnie w celowany sposób znajdą zastosowanie w prognozowaniu u chorych ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Tego typu podejście doprowadziło do odkrycia nowego sposobu analizy krzywej ciśnienia centralnego mierzonego na poziomie aorty. W wyniku zastosowania nowych metod interpretacyjnych wyekstrahowano dwa nowe parametry tzw. ciśnienie zbiornika (reservoir pressure) oraz ciśnienie nadmiarowe (excess pressure) związane z nadmierną pracą lewej komory. W naturalny sposób odkrycie to prowadziło do analizy czy te parametry będą przydatne dla prognozowania powikłań w grupach ryzyka np. chorych z nadciśnieniem tętniczym czy niewydolnością serca. Wstępne wyniki potwierdziły ich przydatność do wspomnianych zadań. Pierwszym, znaczącym doniesieniem na temat przydatności ciśnienia nadmiarowego były obserwacje Davies i wsp [70]. Badacze ci w ciągu 3 lat obserwowali 923 pacjentów z nadciśnieniem, zrekrutowanych do badania ASCOT-CAFE. Przeprowadzona analiza 134 wydarzeń sercowo-naczyniowych wykazała, że zwiększona wartość ciśnienia nadmiarowego (pole pod krzywą) pozwalała przewidzieć wystąpienie powikłań niezależnie od płci, wieku i innych konwencjonalnych czynników ryzyka. Te oraz inne wyniki stały się bodźcem do przeprowadzenia badań własnych weryfikujących przydatność reservoir-excess pressure dla prognozowania powikłań u chorych po przebytym zawale, z upośledzoną frakcją wyrzucania lewej komory. Jak wykazała analiza obserwowanej populacji wskaźnik excess pressure był istotnie wyższy w podgrupie z MACE, znalazło to także potwierdzenie w analizie Kaplan-Meier kwartyli rozkładu excess pressure i ich związku z wystąpieniem powikłań. Co ważniejsze największy kwartył ciśnienia nadmiarowego wykazywał też niezależny związek z wystąpieniem powikłań w modelu wieloczynnikowego hazardu Coxa, po uwzględnieniu ważnych parametrów klinicznych. Dane te stanowią cenne uzupełnienie dotychczasowych doniesień o potencjalnej przydatności nowej metody analizy krzywej ciśnienia centralnego dla celów prognostycznych.

Podsumowanie uzyskanych wyników

1. U 30% chorych z zawałem serca poddanych rewaskularyzacji i leczonych zgodnie z zaakceptowanymi wytycznymi, dochodzi w ciągu 5 lat do powikłań sercowo-naczyniowych (zgon, ponowny zawał, udar).
2. Czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu powikłań w badanej populacji jest: przebycie pomostowania aortalno-wieńcowego, przebyty udar mózgu oraz podeszły wiek.
3. W analizie Kaplan-Meier ryzyko powikłań związane było z najwyższym tercylem excess pressure_{PTI} (ciśnienia nadmiarowego_{PTI}) lub najwyższym tercylem VA coupling (sprężenia komoro-tętniczego) lub najniższym tercylem EF (frakcji wyrzucania lewej komory)
4. W modelu regresji wieloczynnikowej Coxa tylko najwyższy tercyl excess pressure_{PTI} był w sposób niezależny związany ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych

Wnioski

Aortalne ciśnienie nadmierowe stanowi niezależny czynnik ryzyka pozwalający przewidzieć powikłania sercowo-naczyniowe u chorych z ostrym zawałem serca i obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory.

Streszczenie

Wstęp

Prognozowanie powikłań u chorych, którzy przebyli zawał serca opiera się o ocenę występowania klinicznych czynników ryzyka takich jak wiek, płeć, przebyty zawał, udar, pomostowanie aortalno-wieńcowe czy występowanie cukrzycy lub niewydolności nerek. Ponadto jest ona wspomagana analizą funkcji hemodynamicznych serca i naczyń takimi jak np. frakcja wyrzucania lewej komory, odkształcenie podłużne, sprzężanie komoro-tętnicze, ciśnienie tętnicze obwodowe i centralne (a także oceną pochodnych wyodrębnionych z tych pomiarów).

Cel pracy

Celem pracy było przetestowanie hipotezy dotyczącej przydatności aortalnego ciśnienia nadmiarowego ($\text{excess pressure}_{\text{PTI}}$) i ciśnienia zbiornika ($\text{reservoir pressure}_{\text{PTI}}$) dla przewidywania powikłań sercowo-naczyniowych (zgon, udar, zawał serca) u chorych z ostrym zespołem wieńcowym w postaci zawału serca i zmniejszoną frakcją wyrzucania lewej komory.

Materiał

Do badania włączono 251 chorych (mediana wieku 64 lata) przyjętych z rozpoznaniem zawału serca u których stwierdzono frakcję wyrzucania lewej komory $<50\%$. U pacjentów dokonano oceny ciśnienia tętniczego (obwodowego i centralnego), sztywności lokalnej tętnicy szyjnej (QAS), grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT) tętnicy szyjnej. Dokonano oceny echokardiograficznej z oznaczeniem frakcji wyrzucania (EF), odkształcenia podłużnego (GLPSS) i sprzężania komoro-tętniczego (VA coupling). Przeprowadzono też dekompozycję krzywej ciśnienia centralnego z wyodrębnieniem krzywej ciśnienia zbiornika ($\text{reservoir pressure}_{\text{PTI}}$) i ciśnienia nadmiarowego ($\text{excess pressure}_{\text{PTI}}$).

Chorych poddano przedłużonej obserwacji, maksymalnie 1704 dni. Wszystkie badania przeprowadzone 48-72 godz od przyjęcia chorego do szpitala. Pierwotnym punktem końcowym było wydarzenie złożone: zgon, udar, zawał serca. W przypadku wystąpienia u jednego pacjenta kilku wydarzeń końcowych tylko pierwsze z nich było brane pod uwagę w analizie. Przeżycie wolne od zdarzeń po upływie czasu obserwacji testowano metodą Kaplan-Meiera a istotność różnic testem log-rank. Dla oceny istotności wpływu zmiennych niezależnych zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa.

Wyniki

W ciągu całego czasu obserwacji wystąpiło 78 powikłań (47 zgonów, 21 zawałów, 10 udarów). Analiza grupy w której wystąpiły powikłania wykazała, że pacjenci u których wystąpiły niekorzystne następstwa zawału byli starsi, cierpieli częściej na cukrzycę, przebyty zawał, przebyty udar oraz częściej w przeszłości dokonano w tej podgrupie pomostowania aortalno-wieńcowego. Porównanie parametrów hemodynamicznych wykazało, że u chorych z powikłaniami stwierdzano istotnie statystycznie wyższe ciśnienie tętnicze skurczowe (obwodowe i centralne), niższą amplifikację ciśnienia tętna, wyższe ciśnienie rezerwuaru i nadmiarowe, niższą frakcję wyrzucania, wyższy wskaźnik sprzężenia komoro-tętniczego, mniejsze tempo i wielkość odkształcania podłużnego lewej komory. Pogłębiona analiza statystyczna Kaplan-Meier wykazała, że ryzyko powikłań związane było z najwyższym tercylem excess pressure_{PTI} (ciśnienia nadmiarowego_{PTI}) lub najwyższym tercylem VA coupling (sprężenia komoro-tętniczego) lub najniższym tercylem EF (frakcji wyrzucania lewej komory). Natomiast w modelu regresji wieloczynnikowej Coxa tylko najwyższy tercyl excess_{PTI} był w sposób niezależny związany ze zwiększonym hazardem powikłań sercowo-naczyniowych. Natomiast czynnikami klinicznymi szczególnie i w sposób niezależny sprzyjającymi wystąpieniu powikłań w badanej popu-

lacji są: przebycie pomostowania aortalno-wieńcowego, przebyty udar mózgu oraz podeszły wiek.

Abstract

Introduction

Prognosis of complications in patients after a myocardial infarction is based on the analysis of the occurrence of clinical risk factors such as age, sex, previous infarction, stroke, coronary artery bypass grafting or the incidence of diabetes or renal failure. In addition, the assessment is supported by analysis of haemodynamic functions of the heart and vessels such as the left ventricle ejection fraction, longitudinal strain, ventriculo-arterial coupling, peripheral and central arterial pressure as well as derivatives from these measurements.

Aim

The aim of the study was to test the hypothesis regarding the usefulness of excess pressure and reservoir pressure for predicting cardiovascular complications (death, stroke, myocardial infarction) in patients with acute coronary syndrome and reduced left ventricle ejection fraction.

Material and Methods

A total of 251 patients (median age 64 years) admitted with a diagnosis of myocardial infarction and who had a left ventricle ejection fraction <50% were enrolled to this study. Patients were evaluated for arterial pressure (peripheral and central), stiffness of the local carotid artery (QAS), thickness of the intima-media complex (IMT) of the carotid artery. Echocardiographic assessment was performed for evaluation of ejection fraction (EF), longitudinal strain (GLPSS) and ventriculo-arterial coupling (VA coupling). Decomposition of the central pressure curve with separation of the reservoir pressure curve ($\text{excess}_{\text{PTI}}$) was also performed. The patients underwent prolonged observation, maximum 1704 days. All tests were carried out 48-72 hours after admission to the hospital. The original end point was a complex event: death, stroke, heart attack. If one patient had sev-

eral final events, only the first of them was taken into account in the analysis. The event-free survival after the observation time was tested using the Kaplan-Meier method and the significance of the differences with the log-rank test. The Cox proportional hazard model was used to assess the significance of the influence of independent variables.

Results

During the entire observation period, 78 complications occurred (47 deaths, 21 infarctions, 10 strokes). Analysis of the group in which complications occurred showed that patients with adverse consequences of infarction were older, more often had diabetes, myocardial infarction, stroke and more often in the past in this subgroup were performed coronary artery bypass grafting. Comparison of haemodynamic parameters showed that statistically significant higher systolic blood pressure (peripheral and central) was found in patients with complications, lower pulse pressure amplification, higher reservoir pressure and excess pressure, lower ejection fraction, higher ventriculo-arterial coupling index, lower rate and extent of left ventricle longitudinal strain. An in-depth statistical analysis of Kaplan-Meier showed that the risk of complications was associated with the highest tertile of $\text{excess}_{\text{PTI}}$ or the highest tertile of VA coupling (arterial coupler) or the lowest tertile of EF (left ventricle ejection fraction). However, in the Cox multifactor regression model, only the highest $\text{excess}_{\text{PTI}}$ tertile was independently associated with an increased hazard of cardiovascular complications. In contrast, clinical factors, particularly and in an independent manner, conducting the occurrence of complications in the study population were: coronary artery bypass grafting, previous stroke and old age.

Summary

1. In 30% of patients with myocardial infarction undergoing revascularization and treated in accordance with accepted guidelines, cardiovascular complications (death, myocardial infarction, stroke) occur within 5 years.
2. The factors that are particularly conducting the occurrence of complications in the studied population are: a history of coronary artery bypass grafting, stroke and old age.
3. In the Kaplan-Meier analysis, the risk of complications was associated with the highest tertile of excess pressure ($\text{excess}_{\text{PTI}}$) or the highest tertile VA coupling (ventriculo-arterial coupling) or the lowest tertile of EF
4. In the Cox multifactor regression model, only the highest tertile of excess pressure was independently associated with an increased hazard of cardiovascular complications

Conclusions

Aortic excess pressure is an independent risk factor that predicts cardiovascular complications in patients with acute myocardial infarction and reduced left ventricle ejection fraction.

Piśmiennictwo

- [1] Milewska, A., Wykrętowicz, A., Mińczykowski, A. et al. Prognosis after acute coronary syndrome in relation with ventricular–arterial coupling and left ventricular strain. *International Journal of Cardiology* 2016;220:343 - 348.

- [2] McMurray JJ., Adamopoulos S., Anker SD. et al., ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69.

- [3] The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1983;309:331–336.

- [4] O'Gara, P.T., Kushner, F.G., Ascheim, D.D. et al, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61:78–140.

- [5] Russo, C., Jin, Z., Elkind, M.S. et al, Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur. J. Heart Fail.* 2014;12:1301–1309.

- [6] Kalam, K., Otahal, P., Marwick, T.H. et al, Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart.* 2014;100:1673–1680.

- [7] McVeigh, G.E., Hamilton, P.K., Morgan, D.R. et al, Evaluation of mechanical arterial properties: clinical, experimental and therapeutic aspects. *Clin. Sci. (Lond)*. 2002;102:51–67.
- [8] Burkhoff, D. Pressure–volume loops in clinical research: a contemporary view. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62:1173–1176.
- [9] Chirinos, J.A. Ventricular–arterial coupling: invasive and non-invasive assessment. *Artery Res*. 2013;7:2–14.
- [10] Mendis, S., Davis, S., & Norrving, B., Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. *Stroke: a journal of cerebral circulation*,2015,46(5):121-122.
- [11] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385(9963):117–171.
- [12] Poloński, L., Gasior, M., Gierlotka, M. et al. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiologia Pol*. 2007;65(8):861–72; discussion 873–4.
- [13] Mandelzweig, L., Battler, A., Boyko, V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment,

and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006;27:2285–2293.

- [14] Teerlink, JR., Goldhaber, SZ., Pfeffer, MA. et al. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart. J* 1991; 21: 1852-1853.
- [15] Libby, P., Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes, *Circulation.* 2001;104:365-372.
- [16] Malek, AM., Alper, SL., Izumo, S. et al. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA.* 1999;282(21):2035–2042.
- [17] Rosenberg, R., Aird, W. et al. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. 1999; *N Engl J Med* 340:1555–1564.
- [18] Steg, PG., James SK., Atar, D. et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012;33:2569–2619.
- [19] Thygesen, K., Alpert, JS., Jaffe, AS. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*,2012;33:2551–2567.
- [20] Roe, MT., Harrington, RA., Prosper, DM. et al. Clinical and therapeutic role of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial investigators. *Circulation*, 2000;102:1101–1106.

- [21] Reynolds, HR., Srichai, MB., Iqbal, SN. et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*,2011;124:1414–1425.
- [22] Larsen, AI., Galbraith, PD., Ghali, WA. et al. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*, 2005; 95: 261–263.
- [23] Thygesen K, Mair J, Giannitsis E et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 2012;33:2252–2257.
- [24] Ginks, WR., Sybers, HD., Maroko, PR., et al. Coronary artery reperfusion. II. Reduction of myocardial infarct size at 1 week after the coronary occlusion. *J Clin Invest*. 1972;51(10):2717–2723.
- [25] Maroko, PR., Libby, P., Ginks, WR. et al. Coronary artery reperfusion. I. Early effects on local myocardial function and the extent of myocardial necrosis. *J Clin Invest*. 1972;51(10):2710–2716.
- [26] Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*, 1994;343:311–322.
- [27] White, HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet*, 2000;356:2028–2030.
- [28] Sharkey, S.W., Brunette, D.D., Ruiz, E. et al. An analysis of time delays preceding thrombolysis for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989;262:3171-3174.

- [29] Zeymer, U., Tebbe, U., Essen, R. et al. for the ALKK-Study Group. Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombolytic regimens. *Am Heart J* 1999;137:34-38.
- [30] Davies, M.J. Successful and unsuccessful coronary thrombolysis. *Br Heart J* 1989;61:381-384.
- [31] Morrison, L.J., Verbeek P.R., McDonald A.C. et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2000;283:2686-2692.
- [32] Collier, B.S.: Platelets and thrombolytic therapy. *N. Engl. J. Med.* 1990,322:33-42.
- [33] Owen, J., Grossman, B., Sobel, J. et al. Fibrinogen proteolysis and coagulation system activation during thrombolytic therapy. *Adv Exp Med Biol* 1990;281:401-408.
- [34] Llevadot, J., Giugliano, R.P., McCabe, C.H. et al. Degree of residual stenosis in the culprit coronary artery after thrombolytic administration (Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] trials). *Am J Cardiol.* 2000;85:1409-1413.
- [35] Keeley, EC., Boura, JA., Grines, CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13 – 20.

- [36] Colombo, A., Hall, P., Nakamura, S. et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676 – 1688.
- [37] Antoniucci, D., Santoro, G.M., Bolognese, L. et al. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct - related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998,31:1234-1239.
- [38] Rodríguez, A., Bernardi, V., Fernández, M. et al. In - hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial infarction (GRAMI trial). *Am J Cardiol* 1998;81:1286-1291.
- [39] Grines, C.L., Cox, D.A., Stone, G.W. et al. for the Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1949-1956.
- [40] Maillard, L., Hamon, M., Khalife, K. et al. for the STENTIM - 2 Investigators. A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1729.
- [41] Kastrati, A., Dibra A., Spaulding C et al. Meta - analysis of randomized trials on drug - eluting stents vs. bare - metal stents in patients with acute myocardial infarction. *E ur Heart J* 2007;28:2706-2713.

- [42] Fox, KA., Carruthers, KF., Dunbar, DR. et al. Underestimated and under-recognized: The late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755–2764.
- [43] Pres, D., Gašior, M., G., Poloński L. et al. Znaczenie angiograficznej oceny perfuzji nasierdziowej i mięśniowej u chorych z zawałem serca. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej* 2006:1-2 (3):124–129
- [44] Ernst, NM., Timmer, JR., Zijlstra, F. et al. Impact of failed mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2005;96:332-334.
- [45] van't Hof, AW., Liem, A., Suryapranata, H. et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998;97:2302-2306.
- [46] Żmudka, K., Zalewski, J., Przewłocki, T. et al. Stopień perfuzji miokardium przywrócony metodą pierwotnej angioplastyki w zawałe serca wpływa na bezpośredni i odległy wynik kliniczny. *Kardiol Pol* 2004;61:322-327.
- [47] Brooks, R. EuroQol: The current state of play. *Health Policy* 1996;37:53–72.
- [48] Pocock, Stuart et al. Predictors of One-Year Mortality at Hospital Discharge after Acute Coronary Syndromes: A New Risk Score from the EPICOR (long-term Follow up of Antithrombotic Management

Patterns In Acute CORonary Syndrome Patients) Study. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 2015;4.6:509–517.

- [49] Fox, Keith, A.A. et al. Prediction of Risk of Death and Myocardial Infarction in the Six Months after Presentation with Acute Coronary Syndrome: Prospective Multinational Observational Study (GRACE). *BMJ: British Medical Journal* 2006;333:1091.

- [50] Ky, Bonnie et al. Ventricular-Arterial Coupling, Remodeling, and Prognosis in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:1165–1172.

- [51] McMurray, JJ., Adamopoulos, S., Anker, SD. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803–69.

- [52] Nesbitt, GC., Mankad, S., Oh, JK. et al. Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25(Suppl 1):9–22.

- [53] Kearney, LG., Lu, K., Ord, M. et al. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:827–33.

- [54] Iacoviello, M., Puzzovivo, A., Guida, P. et al. Independent role of left ventricular global longitudinal strain in predicting prognosis of chronic heart failure patients. *Echocardiography* 2013;30:803–11.

- [55] Stanton, T., Leano, R., Marwick, TH. et al. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:356-64.
- [56] van Sloten, TT., Schram, MT., van den Hurk, K. et al. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1739-1747.
- [57] Sutton-Tyrrell, K., Najjar, SS., Boudreau, RM. et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;111:3384-3390.
- [58] Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., Stefanadis, C.. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318-1327.
- [59] Laurent, S., Boutouyrie, P., Lacolley, P. et al. Structural and genetic bases of arterial stiffness, *Hypertension* 2005;45:1050-1055).
- [60] Learoyd, BM., Taylor, MG. et al. Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial walls, *Circ Res* 1966;18:278-292.
- [61] Boutouyrie, P., Laurent, S., Benetos, A., et al. Opposite effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives, *J Hypertens* 1992;10Suppl.6:S87-S92.

- [62] Boutouyrie, P., Tropeano, AI., Asmar, R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study, *Hypertension* 2002;39:10-15.
- [63] Chambless, LE., Folsom, AR., Clegg, LX. et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol.* 2000;151:478-487.
- [64] Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903–13.
- [65] McDonald, D.A. (1960). *Blood Flow in Arteries*. Monographs of the Physiological Society. Baltimore: Williams and Wilkins Company. 1690.
- [66] Nichols, W.W., O'Rourke, M.F. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. Hodder Arnold Publication 2005.
- [67] Schaafsma, A. Harvey with a modern twist: How and why conducting arteries amplify the pressure wave originating from the heart. *Medical Hypotheses.* 2014;82(5):589–94.
- [68] Parker, K.H., Alastruey, J., Stan, GB. *Med Biol Eng Comput.* 2012;50:419.

- [69] Tyberg, JV., Davies, JE., Wang, Z. et al. Wave intensity analysis and the development of the reservoir-wave approach. *Med Biol Eng Comput.* 2009;47:221–232.
- [70] Davies, JE., Lacy, PS., Cruickshank, K. et al. Excess pressure is higher in atenolol-treated individuals and independently predicts cardiovascular events in the CAFE substudy of ASCOT. *Eur Heart J.* 2010;31:902.
- [71] Gerber, Y., Weston, SA., Jiang, R. et al. The changing epidemiology of myocardial infarction in Olmsted County, Minnesota, 1995-2012. *Am J Med.* 2014;128(2):144-51.
- [72] Armstrong, PW., Fu, Y., Chang, WC. et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. *Circulation.* 1998;98(18):1860–1868.
- [73] Tangri, N., Ferguson, TW., Whitlock, RH. et al. Long term health outcomes in patients with a history of myocardial infarction: A population based cohort study. *PLoS ONE.* 2017;12(7):e0180010.
- [74] Hammoudeh, AJ., Alhaddad, IA., Khader, Y., et al. Cardiovascular risk factors in Middle Eastern patients undergoing percutaneous coronary intervention: Results from the first Jordanian percutaneous coronary intervention study. *Journal of the Saudi Heart Association.* 2017;29(3):195-202.
- [75] Bansilal, S., Castellano, J., Garrido, E. et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Aug 23;68(8):789–801.

- [76] Tuppin, P., Neumann, A., Danchin, N., et al. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and re-hospitalization. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(6-7):363-375.
- [77] Agüero, F., Dégano, IR., Subirana, I. et al. Impact of a Partial Smoke-Free Legislation on Myocardial Infarction Incidence, Mortality and Case-Fatality in a Population-Based Registry: The REGICOR Study. Abbate A, ed. *PLoS ONE.* 2013;8(1):e53722.
- [78] Walsh, CR., O'Donnell, CJ., Camargo, CA. Jr et al. Elevated serum creatinine is associated with 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2002;144(6):1003-11.
- [79] Park, H., Hong, YJ., Cho, JY., et al. Blood Pressure Targets and Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Korean Circulation Journal.* 2017;47(4):446-454.
- [80] Nijdam, ME., Plantinga, Y., Hulsen, HT. et al. Pulse pressure amplification and risk of cardiovascular disease. *Am J Hypertension.* 2008;21:388-92.
- [81] Haluska, BA., Jeffriess, L., Mottram, PM., et al. A new technique for assessing arterial pressure wave forms and central pressure with tissue Doppler. *Cardiovascular Ultrasound.* 2007;5:6.
- [82] Siasos, G., Oikonomou, E., Maniatis, K. et al. Prognostic significance of arterial stiffness and osteoprotegerin in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2018;48:e12890.

- [83] Akkus, O., Sahin, DY., Bozkurt, A. et al. Evaluation of Arterial Stiffness for Predicting Future Cardiovascular Events in Patients with ST Segment Elevation and Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *The Scientific World Journal*. 2013;2013:792693.
- [84] Chen, Bing-Wei et al. Combination of pulse wave velocity with clinical factors as a promising tool to predict major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Journal of Cardiology*. 2017;65(4):318 - 323.
- [85] Kwon, TG., Kim, KH., Yoon, HJ. et al. The Prognostic Significance of Carotid Intima-Media Thickness in Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J*. 2007;37(3):103-107.
- [86] Ndrepepa, G., Mehilli, J., Martinoff, S. et al. Evolution of Left Ventricular Ejection Fraction and its Relationship to Infarct Size After Acute Myocardial Infarction, *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(2):149-156.
- [87] Louisa, M., Sjoerd, A., Mollema, A. et al Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *European-Heart Journal*. 2010;31(13):1640–1647.
- [88] Francesco et al. Prognostic Value of Ventricular-Arterial Coupling and B-Type Natriuretic Peptide in Patients After Myocardial Infarction: A Five-Year Follow-Up Study Antonini-Canterin, *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(11):1239-1245.

- [89] Biondi-Zoccai, G., Moretti, C., Abbate, A. et al. Percutaneous coronary intervention for small vessel coronary artery disease. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2010;11(3):189–198.
- [90] Ijsselmuiden, A., Serruys, PW., Tangelder, G.J. et al. Safety, efficacy and costs associated with direct coronary stenting compared with stenting after predilatation: A randomised controlled trial. *Neth Heart J.* 2004;12(7-8):323-330.
- [91] Subherwal, S., Bach, R.G., Chen, A.Y. et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation.* 2009;119(14): 1873-82.
- [92] Thomas, James D. et al. Guidelines and recommendations for digital echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2005, 287 - 297