

lek. med. Joanna Gawęcka

**Wybrane funkcje układu sercowo-naczyniowego
u chorych z ostrym zespołem wieńcowym -
obserwacja odległa**

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



Promotor: prof. dr hab. med. Andrzej Wykrętowicz

Promotor pomocniczy: dr n. med. Agata Schneider

P o z n a ń 2018

Fragmenty pracy opublikowane zostały w artykule:

Pol Arch Intern Med. 2017 Feb 15;127(3):184-189. Arterial structure and function in patients with acute coronary syndrome after 1-year treatment.

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

SPIS TREŚCI

WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	4
WSTĘP.....	5
Miażdżycy	5
Ocena stopnia zaawansowania miażdżycy.....	6
Stwardnienie naczyń	10
Podatność naczyń tętnicznych, sztywność lewej komory i sprężenie sercowo-naczyniowe	12
Nadciśnienie tętnicze	13
Ostry zespół wieńcowy – zawał bez uniesienia odcinka ST	15
CEL PRACY.....	18
MATERIAŁ I METODY	19
Grupa badana	19
Protokół badania	20
Metodyka badania	20
Analiza statystyczna.....	26
WYNIKI.....	27
Charakterystyka kliniczna grupy badanej	27
Analiza korelacji pomiędzy parametrami struktury i funkcji naczyń a ciśnieniem skurczowym i wiekiem chorych.....	29
Parametry hemodynamiczne, laboratoryjne i tętnicze wyjściowe i po 12 miesiącach obserwacji w całej grupie chorych.....	33
Podstawowe parametry echokardiograficzne wyjściowe i po upływie 12 miesięcy.....	35
Ocena podatności naczyń tętnicznych, sztywności lewej komory i sprężenia tętniczokomorowego wyjściowo i po upływie 12 miesięcy	37
Parametry hemodynamiczne, laboratoryjne i tętnicze wyjściowe i po 12 miesiącach obserwacji w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia skurczowego w badaniu kontrolnym po upływie 12 miesięcy	38
Grubość kompleksu intima-media i sztywności naczyń skorygowana pod względem średniego ciśnienia tętniczego i wieku.....	40
DYSKUSJA	42
WNIOSKI	55
STRESZCZENIE	56
ABSTRACT	59
PIŚMIENNICTWO.....	61

WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ACEI	angiotensin-converting-enzyme inhibitors	inhibitory konwertazy angiotensyny
ARB	angiotensin receptor blockers	blokery receptora angiotensyny
ASA	acetylosalicylic acid	kwas acetylosalicylowy
BP	blood pressure	ciśnienie tętnicze
CCB	calcium channel blockers	blokery kanału wapniowego
Ea	arterial elastance	efektywna tętnicza elastancja
Ees	end-systolic elastance	elastancja (sztywność) lewej komory
EF	ejection fraction	frakcja wyrzutowa LK
IMT	intima-media thickness	grubość kompleksu intima-media
LV	left ventricle	lewa komora
LVED	left ventricular end-diastolic diameter	wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory
LVESD	left ventricular end-systolic diameter	wymiar końcowo-skurczowy lewej komory
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume	objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory
LVESV	left ventricular end-systolic volume	objętość końcowo-skurczowa lewej komory
PP	pulse pressure	ciśnienie tętna
PWV	pulse wave velocity	prędkość fali tętna
SV	stroke volume	objętość wyrzutowa lewej komory
VA	ventricular-arterial coupling	sprężenie komorowo-tętnicze
QAS	quality arterial stiffness	lokalna sztywność tętnicza

WSTĘP

Miażdżyca

Miażdżyca (atherosclerosis) jest przewlekłym procesem zapalnym tętnic, charakteryzującym się obecnością w obrębie ściany naczynia nacieków z lipidów i komórek zapalnych, z ogniskami włóknienia i kalcyfikacji, prowadzącym często do zwężenia światła tętnic i tym samym upośledzenia przepływu krwi w zaopatrywanych przez te tętnice narządach [1]. Miażdżyca stanowi najczęstszą przyczynę chorób sercowo-naczyniowych, takich jak: choroba niedokrwienna serca, choroby naczyń mózgowych, aorty i innych tętnic, będących z kolei główną przyczyną hospitalizacji i przedwczesnych zgonów w Polsce i na świecie. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z powodu chorób układu krążenia co roku na świecie umiera ponad 17,5 miliona osób (co stanowi 30,2% wszystkich zgonów) [2]. Wśród nich na pierwszym miejscu jest choroba niedokrwienna serca (46% zgonów sercowo-naczyniowych u mężczyzn i 38% u kobiet), na drugim choroby naczyń mózgowych (34% zgonów sercowo-naczyniowych u mężczyzn i 37% u kobiet) a na trzecim nadciśnienie tętnicze i jego następstwa (6% zgonów sercowo-naczyniowych u mężczyzn i 7% u kobiet). Według polskich danych opublikowanych w Ogólnopolskim Rejestrze Ostrego Zespołu Wieńcowego (PL-ACS) w okresie od 08.2007 do 04.2008 (dane ze 106 ośrodków), w Polsce z powodu ostrego zespołu wieńcowego (OZW) hospitalizowano 14 837 chorych. Niestabilną dusznicę bolesną (UA, unstable angina) rozpoznano u 40,6 % pacjentów, zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, non-ST elevation myocardial infarction) i zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, ST segment

elevation myocardial infarction) u pozostałych. Aktualna liczba zarejestrowanych pacjentów w Polsce z rozpoznaniem OZW (maj 2017r.) wynosi 435 877 [3].

Miażdżyca jest przewlekłą, postępującą chorobą zapalną o wieloczynnikowej etiopatogenezie. Istotną rolę w jej powstaniu i rozwoju odgrywają zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe, z których najważniejsze to: wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, mała aktywność fizyczna i otyłość [4]. Zmiany miażdżycowe mają charakter ogniskowy i występują przede wszystkim w ścianie dużych i średnich tętnic a zwłaszcza w ich proksymalnych odcinkach, w miejscach ich rozgałęzień oraz w łukach tętnic. Cechą charakterystyczną jest zmienność stopnia zaawansowania i szybkości rozwoju blaszek miażdżycowych w tej samej tętnicy oraz tendencja do okresowego przyspieszenia wzrostu [5]. Znaczenie etiopatogenetyczne w powstawaniu miażdżycy mają zaburzenia hydrodynamiczne w postaci zmniejszonej siły ścinającej i/lub turbulentnego przepływu krwi w typowych miejscach występowania zmian. Wykazano, że miejsca z wyraźnie zmniejszoną siłą ścinającą miały blaszki większe o budowie histologicznej blaszek niestabilnych a obszary z przeważającym przepływem turbulentnym fenotyp blaszek stabilnych [6].

W przebiegu miażdżycy wyróżnia się 3 fazy: inicjacji, progresji i powikłań. Na każdym etapie powstawania i rozwoju blaszki miażdżycowej podstawową rolę odgrywają mechanizmy zapalne [7,8].

Ocena stopnia zaawansowania miażdżycy

Ocena stopnia zaawansowania miażdżycy stanowi trudne zagadnienie naukowe i ważny problem praktyczny. W najbardziej

podstawowym podziale klinicznym miażdżycę można podzielić na bezobjawową i objawową.

Nasilenie objawów w stabilnej chorobie wieńcowej zależy od stopnia zwężenia tętnic nasierdziowych, który jest wypadkową procesów wzrostu blaszki i przebudowy naczynia. Wyróżnia się trzy klasy zwężenia tętnicy wieńcowej [9]. Klasa I (zwężenie nieistotne) opisywana jako zmniejszenie średnicy światła tętnicy i pola jej przekroju o odpowiednio <50% i <75%. Tego typu zmiany nie zwiększają istotnie oporu tętnicy i tym samym nie wpływają na hemodynamikę krążenia wieńcowego zarówno w spoczynku jak i podczas wysiłku. W klasie II (zwężenie istotne - subkrytyczne), blaszka miażdżycowa zmniejsza średnicę światła tętnicy i pola jej przekroju o odpowiednio 50-80% i 75-90%. Zmiany te powodują spadek ciśnienia perfuzyjnego za zwężeniem do 60-100 mmHg i warunkują wystąpienie objawów podczas wysiłku fizycznego. W klasie III (zwężenie krytyczne) dochodzi do zmniejszenia średnicy światła tętnicy i pola jej przekroju o odpowiednio >80% i >90%. W tej klasie występuje spadek ciśnienia perfuzyjnego za zwężeniem <60 mmHg, co stanowi dolną granicę autoregulacji krążenia wieńcowego i prowadzi do wyczerpania rezerwy rozkurczowej mikrokrążenia oraz występowania dolegliwości już w spoczynku.

Wraz z powiększaniem się blaszki miażdżycowej przebudowie ulega ściana tętnicy, która może odbywać się dwojako: dośrodkowo lub odśrodkowo. Przebudowa dośrodkowa polega na wpuklaniu się do światła tętnicy zawartości blaszki i tworzeniu zwężenia, które może prowadzić do ograniczenia przepływu krwi w obszarze zaopatrywanym przez zajętą tętnicę i w konsekwencji do objawów choroby wieńcowej. Z kolei w przebudowie odśrodkowej zawartość blaszki „popycha” ścianę tętnicy na zewnątrz, powodując powiększenie zewnętrznej średnicy naczynia bez

istotnego wpływu na wewnętrzne światło naczyń. Blaszkki, powodujące przebudowę odśrodkową tętnicy wieńcowej mają zwykle niestabilną budowę, są podatne na uszkodzenia i tym samym przyczyniają się do wystąpienia OZW [10,11]. Nadal niejasny jest mechanizm powstawania u tej samej osoby w bezpośrednim sąsiedztwie blaszek stabilnych i niestabilnych, ulegających przebudowie dośrodkowej lub odśrodkowej.

Duża heterogenność blaszek i ich nieprzewidywalny rozwój daje w efekcie różnorodne obrazy kliniczne u chorych: od postaci bezobjawowych poprzez stabilną chorobę wieńcową, do OZW i nagłej śmierci sercowej. OZW obejmują UA, NSTEMI, STEMI i są wywołane nagłym zmniejszeniem ukrwienia mięśnia sercowego, prowadzącym do częściowego (UA/NSTEMI) lub całkowitego (STEMI) zamknięcia światła tętnicy [12,13]. Morfologicznie są wynikiem pęknięcia niestabilnej blaszki miażdżycowej, z następczym tworzeniem zakrzepu na uszkodzonej blaszce (60-70% przypadków, częściej u mężczyzn przed 50 rż.) lub nadżerki śródbłonna (30-40% przypadków, częściej u kobiet w wieku przedmenopauzalnym i u osób palących tytoń). Rzadziej OZW mogą być skutkiem guzka wapiennego, na którym zanika śródbłonek (5% przypadków) lub krwawienia do wnętrza blaszki (<1% przypadków). Aktualnie postuluje się wieloczynnikowy mechanizm OZW, w którym poza niestabilnymi blaszkami miażdżycowymi biorą udział takie czynniki jak: zaburzenia równowagi między procesami koagulacji i fibrynolizy, obecność krążenia obocznego, ogólnoustrojowy stan zapalny.

Na podstawie obserwacji zmian histologicznych blaszki miażdżycowej stworzono koncepcję „niestabilnej blaszki” (the vulnerable plaque) [14]. W konsekwencji tej teorii powstało wiele badań mających na celu przyżyciowe zobrazowanie niestabilnych blaszek w celu przewidywania i zapobiegania ich pękaniu z klinicznymi następstwami w

postaci OZW lub zgonu chorego. Metody obrazowania obejmowały koronarografię uzupełnioną o wirtualną histologię z użyciem śródnaczyniowej ultrasonografii, optycznej koherencyjnej tomografii, rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej [15,16,17]. Pomimo możliwości identyfikacji „niestabilnych blaszek” badania kliniczne nie potwierdziły przydatności tego typu obrazowania dla redukcji niekorzystnych następstw klinicznych.

Kolejną metodą szacującą ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w konsekwencji procesów miażdżycowych jest ocena „miażdżycy subklinicznej”. W praktyce sprowadza się ona do pomiaru grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT, intima-media thickness) tętnicy szyjnej [18]. Ocena ultrasonograficzna koreluje dobrze z budową histologiczną a zwiększona IMT jest skojarzona z obecnością czynników ryzyka miażdżycy. Ponadto duża IMT lokalizuje się w obszarach sprzyjających rozwojowi miażdżycy i wyprzedza pojawienie się blaszki miażdżycowej [19]. Wydaje się, że IMT może być przydatna w ocenie ryzyka przyszłych powikłań sercowo-naczyniowych [20]. Jak wykazano w badaniu ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) wzrost IMT zwiększał ryzyko udaru wśród obu płci [21]. W tym samym badaniu w wieloletniej obserwacji bezobjawowych osób IMT >1mm zwiększała wyraźnie ryzyko choroby wieńcowej w badanej populacji w porównaniu do osób z prawidłową IMT. Należy podkreślić, że ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych nie jest uzależnione od IMT w sposób liniowy [22]. U młodych osób ze zwiększoną IMT absolutne ryzyko powikłań jest niewielkie natomiast relatywne ryzyko jest zwiększone. Z kolei wielu starszych pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka i w konsekwencji ze zwiększoną IMT podlega lepszemu nadzorowi i farmakoterapii, która modyfikuje ryzyko w stopniu większym niż wynikałoby z IMT.

W dotychczasowych badaniach wiele uwagi poświęcono współzależności pomiędzy subkliniczną miażdżycą a zwiększoną sztywnością naczyń. Niektóre z doniesień wykazały istnienie słabej korelacji pomiędzy IMT a szybkością fali tętna (PWV, pulse wave velocity) będącej miarą sztywności tętnic [23]. Inne badania prowadzone na dużych grupach pacjentów nie wykazały takiej korelacji, zwłaszcza po korekcji względem wieku i płci badanych osób [24,25].

Stwardnienie naczyń

Stwardnienie naczyń jest zmniejszoną zdolnością tętnicy do poszerzania i obkurczania pod wpływem zmian ciśnienia. Stwardnienie naczyń tętniczych (arteriosclerosis) w odróżnieniu od miażdżycy jest procesem rozlanym, dotyczącym głównie błony środkowej naczynia. Podłożem histologicznym zwiększenia sztywności naczyń jest przebudowa polegająca na zastępowaniu zdegenerowanych włókien elastycznych przez tkankę włóknistą. Proces dotyczy głównie dużych proksymalnych naczyń tętniczych takich jak tętnice szyjne i aorta. Podatność tętnicy nie jest wartością stałą i zależy od jej budowy histologicznej, między innymi od zawartości elastyny oraz od wielkości ciśnienia rozprężającego naczynie [26]. Im bardziej zwiększa się ciśnienie poszerzające tętnicę tym bardziej zwiększa się też udział włókien kolagenowych w jej ścianie i zmniejsza się podatność.

Najważniejszym czynnikiem wpływającym na wartość podstawowej sztywności jest średnie ciśnienie tętnicze (BP, blood pressure). Z tego powodu różnice w kolejnych pomiarach sztywności tętnic mogą wynikać nie z autentycznych różnic elastyczności naczyń, lecz być konsekwencją różnych ciśnień rozprężających. Proces stopniowego, postępującego

wzrostu sztywności tętnic można uznać za wyraz fizjologicznego starzenia się naczyń, na co wskazuje wyraźna korelacja z wiekiem badanej populacji. Ponadto różnorodne procesy chorobowe mogą w istotnym stopniu przyspieszać to zjawisko. Wśród nich na pierwszym miejscu należy wymienić nadciśnienie tętnicze [27].

Konsekwencją zmniejszenia podatności jest zwiększenie szybkości PWV wzdłuż drzewa naczyniowego. PWV mierzona między dwoma punktami, najczęściej pomiędzy tętnicą szyjną a udową stanowi najpopularniejszą miarę sztywności naczyniowej [26]. Jest to sztywność odcinkowa, którą ocenia się przy pomocy ultrasonografii lub tonometrii aplanacyjnej [26]. Stosuje się również pomiar lokalnej sztywności, najczęściej dokonywany nad tętnicą szyjną przy pomocy sonografii (echotracking) [26]. W powszechnym użyciu jest też wskaźnik sztywności ogólnej, który określany jest jako objętość pulsu (DVP- Digital Volume Pulse Analysis) i mierzony jest metodą fotopletyzmoграфiczną [26].

Sztywność dużych naczyń tętniczych zwiększa się proporcjonalnie do wieku, aczkolwiek niektóre z badań wskazują na przyspieszenie tego procesu po 50 roku życia. Zjawisko stwardnienia nie dotyczy małych tętnic obwodowych. Należy zdecydowanie podkreślić, że proces ten nie jest zależny od miażdżycy i nie może być z nią utożsamiany. Aktualnie trwają badania na temat molekularnych i genetycznych uwarunkowań postępującego stwardnienia dużych tętnic [28,29]. Koncentrują się one wokół zwiększonej ekspresji genów metaloproteinaz, które są endopeptydazami zaangażowanymi w proces degradacji włókien elastyny i kolagenu [30,31]. Ocenia się również wpływ zaawansowanych produktów glikacji na tworzenie wiązań kolagenowych usztywniających strukturę tętnicy [32]. Budowa ściany naczyniowej determinuje podatność, jednak jak wspomniano powyżej pomiar sztywności czyli tzw. „sztywność

funkcjonalna” zależy od ciśnienia rozprężającego tętnice. Z tego względu u osób chorujących na nadciśnienie tętnicze sztywność tętnicza jest większa w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem płci i wieku. Co więcej nawet u osób skutecznie leczonych hipotensyjnie sztywność tętnicza może być większa niż u zdrowych z podobną wartością ciśnienia tętniczego.

Klasyczne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych takie jak palenie tytoniu, hipercholesterolemia czy otyłość mają względnie niewielki wpływ na sztywność tętnic. Badania prospektywne wykazały, że wzrost PWV zależy przede wszystkim od wielkości BP a nie od innych czynników ryzyka [33]. Te obserwacje są zgodne z innymi doniesieniami wskazującymi na brak korelacji przyrostu zmian miażdżycowych, wywołanego przez współistnienie wymienionych czynników ryzyka, ze zwiększeniem sztywności tętnic.

Podatność naczyń tętniczych, sztywność lewej komory i sprzężenie sercowo-naczyniowe

Krzywa zależności ciśnień i objętości lewej komory (LK) w cyklu serca (PV loop, pressure-volume loop) obrazuje chwilowe zmiany ciśnienia i objętości LK (rycina 1) [34]. Wykres ten pozwala na wyodrębnienie szeregu wskaźników charakteryzujących funkcję LK. Jeśli u tej samej osoby przeprowadzi się pomiar szeregu PV loops w trakcie zmian obciążenia wstępnego i następczego przy zachowanej stałej kurczliwości otrzyma się ciąg krzywych, których górny, lewy narożnik wyznaczy prostą obrazującą relację końcowo-skurczową między ciśnieniem i objętością (ESPVR, end-systolic pressure volume relations). Pochylenie krzywej jest określone jako sztywność (elastancja) LK (Ees, end-systolic elastance). Ees stanowi wskaźnik kurczliwości i sztywności skurczowej LK. Wpływa na

niego stan inotropowy LK, przebudowa geometryczna a także własności fizyczne tkanki wynikające między innymi z włóknienia mięśnia sercowego. Kolejnym wskaźnikiem obliczonym przy pomocy analizy PV loops jest efektywna tętnicza elastancja (E_a , arterial elastance). E_a jest negatywnym pochyleniem krzywej łączącej punkt najwyższego ciśnienia końcowo-skurczowego z punktem objętości końcowo-rozkurczowej. Parametr ten odnosi się do układu tętniczego opisywanego jako jedna komora mogąca być charakteryzowana przy pomocy pojęcia sztywności (elastancji). E_a jest traktowany jako wskaźnik obciążenia następczego i zależny jest przede wszystkim od oporu obwodowego i częstości pracy serca. Ponieważ w obu przypadkach E_{es} i E_a są określane przez podobne jednostki (mmHg/ml – zmiana ciśnienia przypadająca na zmianę objętości), interakcja między nimi E_a/E_{es} nazwana została sprzężeniem komoro-tętnicznym. Wartość stosunku $E_a/E_{es} \sim 1$ wskazuje na optymalną pracę wyrzutu i wydatek energetyczny. Szereg badań klinicznych wykazało wartość rokowniczą wskaźników PV loops u chorych z niewydolnością skurczową LK a także u pacjentów po przebytych zawale serca [34,35]. Każdy ze wskaźników tzn. E_a , E_{es} i ich stosunek E_a/E_{es} dostarcza wzajemnie uzupełniające się informacje i należy je rozpatrywać w całości.

Nadciśnienie tętnicze

Liczne badania obserwacyjne i prace przeglądowe wykazały, że prawdopodobieństwo powikłań sercowo-naczyniowych rośnie wraz ze wzrostem BP powyżej wartości 115/70 mmHg. Podobnie starzenie się powoduje wzrost ryzyka lecz bez wyraźnie zaznaczonej granicy „bezpieczeństwa”. Ze względu na epidemiologię i udział w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, nadciśnienie tętnicze uznano za najważniejszy modyfikowalny czynnik ryzyka chorób serca i naczyń [37].

Nadciśnienie tętnicze prowadzi do przerostu mięśnia LK, który jest czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca, zawału serca i udaru mózgu [38,39,40]. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego obserwuje się zarówno u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną jak i obniżoną funkcją skurczową LK. Częstość współistnienia nadciśnienia tętniczego z niewydolnością serca jest podobna w etiologii niedokrwiennej jak i nie-niedokrwiennej. Choroba niedokrwienna serca jest najczęściej spotykana u osób z nadciśnieniem tętniczym. Nadciśnienie tętnicze pozostaje jednym z najważniejszych czynników ryzyka udaru niedokrwienego i krwotocznego mózgu, stanowi ponadto jedną z najważniejszych przyczyn rozwoju i progresji przewlekłej choroby nerek, przyczyniając się do rozwoju ich niewydolności [41]. Liczne badania kliniczne wskazują także na związek przyczynowo-skutkowy podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego i powikłań sercowo-naczyniowych. Obserwowano wpływ modyfikacji wysokich wartości BP na częstość zdarzeń klinicznych. Metaanaliza randomizowanych prób klinicznych obejmująca 31 badań i 190606 chorych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego wykazała redukcję relatywnego ryzyka wystąpienia niewydolności serca o 50%, udaru mózgu o 40% i 20-25% redukcję ryzyka wystąpienia zawału serca [37]. Korzyści z terapii zwiększają się wraz ze stopniem ciężkości nadciśnienia tętniczego i obecnością innych czynników ryzyka, takich jak cukrzyca, hipercholesterolemia czy palenie tytoniu. Redukcja ryzyka jest także większa u osób z niewydolnością serca, przebyłym zawałem serca, przebyłym udarem krwotocznym lub niedokrwinnym mózgu. Dodatkowo istotną rolę w uzyskaniu korzyści z terapii nadciśnienia uzyskuje się poprzez modyfikację współistniejących czynników ryzyka a więc zmianę diety, zwiększenie wysiłku fizycznego, zaprzestanie palenia tytoniu, zmniejszenie konsumpcji alkoholu i spożycia soli.

Ostry zespół wieńcowy – zawał bez uniesienia odcinka ST

Pacjenci hospitalizowani z powodu NSTEMI reprezentują heterogenną grupę chorych. Aktualnie brak jest jednoznacznych wytycznych określających czas niezbędnej hospitalizacji pacjentów z NSTEMI. Wynika to z możliwej kombinacji wielu czynników. Z jednej strony wykonanie wczesnej rewaskularyzacji sprzyja skróceniu czasu hospitalizacji, jednak z drugiej strony współistnienie niekorzystnych czynników, takich jak: niewydolność serca, niewydolność nerek, wstrząs kardiogeny, krwawienie, zdekompensowana cukrzyca, hemodynamicznie istotne zaburzenia rytmu i/lub przewodnictwa czy infekcje, wydłużają czas pobytu w szpitalu. Na przeprowadzonej przed wypisem stratyfikacji ryzyka przyszłych powikłań opiera się zaplanowanie ewentualnych kolejnych etapów rewaskularyzacji. Ocena ryzyka powikłań polega przede wszystkim na ocenie funkcji skurczowej LK. Jej znaczna redukcja oznacza zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak objawowa niewydolność serca czy ponowna hospitalizacja. Współczesne metody leczenia NSTEMI pozwoliły na wyraźne zmniejszenie liczby chorych z ciężkim obniżeniem frakcji wyrzutowej LK po zawale serca. Stwarza to konieczność poszukiwania nowych metod oceny funkcji LK poza jej frakcją wyrzutową pozwalających na wykrycie bardziej subtelnych form jej dysfunkcji. Przykładem takiej metody może być analiza prędkości odkształcania mięśnia sercowego, szybkości ruchu pierścienia mitralnego czy nieinwazyjna analiza parametrów sprzężenia sercowo-naczyniowego [35,42].

Istotną rolę w redukcji przyszłych powikłań u chorych po NSTEMI odgrywa farmakoterapia. Analiza Mukherjee i wsp. [43] dotycząca

populacji 1358 osób z przebyłym OZW wykazała, że w przypadku pacjentów u których zastosowano w pełni adekwatną i zgodną z aktualnymi wytycznymi farmakoterapię w porównaniu do grupy, która takiej farmakoterapii nie otrzymała redukcja śmiertelności po 6 miesiącach obserwacji wynosiła 90%. Aktualne wytyczne podkreślają konieczność polifarmakoterapii w profilaktyce wtórnej po epizodzie OZW [44], na którą składa się stosowanie bez limitu czasowego kwasu acetylosalicylowego, 12-miesięczna terapia blokerami receptora P2Y₁₂ niezależnie od przeprowadzonej rewaskularyzacji. Skuteczność inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors) w zastosowaniu rutynowym u pacjentów z NSTEMI lub z UA jest słabiej udowodniona. Ich rola została potwierdzona wśród pacjentów, u których dodatkowo rozpoznano nadciśnienie tętnicze, cukrzycę czy dysfunkcję skurczową LK. Blokery receptora angiotensyny (ARB, angiotensin receptor blockers) stanowią zwykle alternatywę dla osób nietolerujących ACEI. Zastosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego zaleca się w przypadku NSTEMI i dysfunkcji LK (EF<40%) u chorych z objawową niewydolnością serca pomimo zażywania ACEI lub z rozpoznaną cukrzycą, przy braku istotnej dysfunkcji nerek lub hiperkaliemii. Beta-blokery są zalecane u chorych z uszkodzeniem pozawałowym LK, a także dla zmniejszenia częstości dolegliwości wieńcowych w przypadku nawrotów niedokrwienia mięśnia sercowego. Statyny są częścią terapii u wszystkich pacjentów z OZW i przyczyniają się istotnie do redukcji częstości powikłań sercowo-naczyniowych.

Farmakoterapia wraz z niefarmakologiczną modyfikacją czynników ryzyka a także nadzór medyczny stanowi kompleksową opiekę medyczną u wszystkich chorych po przebyłym OZW. Aktualnie uważa się, że taka

opieka pozwala na podtrzymanie dobrych efektów leczenia OZW obserwowanych w ostatnich latach. Według wielu opinii tego rodzaju działania pozwolą na znaczną redukcję nawrotów zaostrzeń choroby niedokrwiennej serca a także umożliwią powrót do pracy zawodowej u osób w wieku produkcyjnym.

Pomimo wielu badań prowadzonych w populacji chorych z NSTEMI nadal istnieje niedobór informacji dotyczących modyfikacji markerów hemodynamicznych i strukturalnych układu sercowo-naczyniowego u tych pacjentów. Szczególnie dotyczy to danych obejmujących populację chorych leczonych wspólnie przy pomocy wczesnej rewaskularyzacji i pełnej, zgodnej z wytycznymi farmakoterapii.

CEL PRACY

Profilaktyka wtórna po przebytych zawale serca sprowadza się do modyfikacji czynników ryzyka sprzyjających pojawieniu się powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zastosowanie polifarmakoterapii redukuje liczbę zgonów, niewydolności serca, ponownych zawałów serca, udarów mózgu i kolejnych hospitalizacji. Mechanizm w jakim dochodzi do tych korzystnych wyników jest nie do końca poznany.

Celem pracy była ocena zmian hemodynamicznych, IMT, sztywności tętnic i zmian w zakresie struktury i funkcji LK u osób z przebytych OZW leczonym zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi przez okres 12 miesięcy.

MATERIAŁ I METODY

Grupa badana

Grupę badaną stanowiło 298 pacjentów hospitalizowanych z powodu OZW NSTEMI w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych w Poznaniu w latach 2012-2014. Do badania zakwalifikowano chorych przyjętych w ciągu 12 godzin od pierwszych objawów niedokrwienia mięśnia sercowego i z ponad 50% zwężeniem tętnicy wieńcowej. Z badania byli wyłączeni: pacjenci ze wstrząsem kardiogennym (zdefiniowanym jako skurczowe BP <90 mmHg, utrzymującym się przez 30 minut pomimo przetaczanych płynów z towarzyszącymi objawami hipoperfuzji narządów), z zaawansowaną i oporną przewlekłą niewydolnością serca przed przyjęciem do szpitala z powodu OZW (stopień D wg ACC/AHA: duszność, zmęczenie, objawy hipoperfuzji narządów w spoczynku lub przy minimalnym wysiłku pomimo optymalnej farmakoterapii), z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków (podczas aktualnej hospitalizacji), z przewlekłą niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii, znaną chorobą nowotworową lub oczekiwaną długością życia poniżej 1 roku.

Protokół badania

Wszystkim pacjentom między 48 a 72 godziną od przyjęcia oraz 12 miesięcy po hospitalizacji wykonano badania laboratoryjne, pomiary BP,

badanie echokardiograficzne serca i ultrasonograficzne tętnic szyjnych. Chorzy wypisani ze szpitala otrzymali kartę informacyjną ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi swojej choroby i przepisanego leczenia farmakologicznego. Dalsze leczenie było nadzorowane przez lekarza rodzinnego. 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.

Metodyka badania

Badania laboratoryjne

U wszystkich pacjentów między 48 a 72 godziną od przyjęcia oznaczono stężenie troponiny T wysokiej czułości, kreatyniny i cholesterolu całkowitego w surowicy krwi. Ponadto 12 miesięcy od hospitalizacji oznaczono stężenie cholesterolu całkowitego metodą paskową z kropli krwi pobranej z palca (Accutrend GCT System, Roche, Szwajcaria).

Ciśnienie tętnicze krwi, lokalna sztywność tętnicy szyjnej i grubość intima-media

BP u wszystkich pacjentów mierzono metodą oscylometryczną (M-785; Omron, Kyoto, Japonia), w pozycji leżącej na plecach, po 5 minutach odpoczynku, na obu ramionach. Do późniejszej analizy wykorzystano najwyższy pomiar uzyskany na jednym z ramion. Wyniki pomiaru BP przedstawiono jako:

- skurczowe ciśnienie tętnicze (BPsk),
- rozkurczowe ciśnienie tętnicze (BProzk),
- średnie ciśnienie tętnicze (BPśr) obliczone ze wzoru:

$$BP\acute{s}r = BProzk + 1/3(BPsk - BProzk)$$

- ciśnienie tętna (PP, pulse pressure), będące różnicą ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

U wszystkich pacjentów wykonano badanie ultrasonograficzne tętnicy szyjnej wspólnej lewej z użyciem sondy liniowej o wysokiej rozdzielczości 4-13 MHz (MyLabClass C, Esaote, Genova, Włochy). Badanie przeprowadzono u pacjentów w pozycji leżącej na plecach. Ocenę IMT oraz parametrów sztywności dokonywano na wysokości 1 cm przed opuszką tętnicy szyjnej wspólnej. Wszystkie pomiary przeprowadzono dedykowanym oprogramowaniem ArtLab wykorzystującym technologię częstotliwości radiowej do automatycznego wykrywania i pomiaru IMT (QIMT RF, Esaote, Genova, Włochy) oraz oceny jakościowej lokalnej sztywności tętnicy (QAS RF, Esaote, Genova, Włochy). Algorytmy QIMT RF i QAS RF podawały informację zwrotną w czasie rzeczywistym o dokładności rejestracji w postaci odchyłeń standardowych dla poszczególnych pomiarów (SD, standard deviation). Do analizy QIMT wybierano uśredniony wynik z 6 kolejnych pomiarów z $SD < 20\mu m$, natomiast dla pomiarów jakościowych lokalnej sztywności tętnicy QAS zapisywano uśredniony wynik z 6 kolejnych pomiarów z $SD < 35\mu m$. Do opisu lokalnej sztywności ściany tętnicy szyjnej wspólnej QAS wybrano lokalną PWV:

$$PWV = \frac{1}{\sqrt{\rho \cdot DC}} = \sqrt{\frac{D^2 \cdot \Delta p}{\rho(2D \cdot \Delta D + \Delta D^2)}}$$

gdzie: D = średnica w rozkurczu, ΔD = zmiana średnicy w skurczu, DC = współczynnik rozszerzalności, Δp = lokalne ciśnienie tętna, ρ = gęstość krwi.

Echokardiografia

Analiza echokardiograficzna została przeprowadzona przy użyciu ogólnie dostępnego systemu ultrasonograficznego (MyLab Class C, Esaote, Genova, Włochy) wyposażonego w głowicę spektralną o częstotliwości 3,0 MHz. Prezentację M-Mode i dwuwymiarową 2-D uzyskiwano u chorych leżących na lewym boku. Do oceny struktury i funkcji LK i zastawek serca stosowano projekcję przymostkową długą i krótką oraz koniuszkową cztero-, trój- i dwujamową. Napełnianie rozkurczowe LK oceniano na podstawie analizy wykresu prędkości Dopplera fali pulsacyjnej w czasie na poziomie końców płatków zastawki mitralnej i wykresu prędkości Dopplera tkankowego w czasie na poziomie części przegrodowej pierścienia zastawki mitralnej. Uzyskane wartości maksymalnej prędkości wczesnorozkurczowego przepływu przez zastawkę mitralną (E-prędkość szczytowa fali) i maksymalnej wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (E'-prędkość szczytowa fali) pozwoliły na obliczenie wartości E/E' .

W celu określenia przedziałów czasowych skurczu LK rejestrowano prędkość przepływu w drodze odpływu LK w projekcji pięciojamowej koniuszkowej za pomocą Dopplera fali pulsacyjnej z bramką umieszczoną 5 mm proksymalnie do zastawki aortalnej. Dla każdej projekcji rejestrowano trzy kolejne cykle pracy serca podczas spokojnego oddychania. Uzyskane cyfrowe obrazy przesyłano do komputerowej stacji

roboczej (MyLab Desk, Esaote, Genova, Włochy) celem analizy zebranych danych. Standardowe pomiary wymiarów jam serca, objętości i grubości ścian oceniano podczas skurczu i rozkurczu zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego i Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego. Objętości i frakcja wyrzutowa LK zostały oszacowane jako wartości średnie mierzone w projekcji koniuszkowej czterojamowej i dwujamowej z zastosowaniem zmodyfikowanej metody Simpsona.

Do oceny skurczowego odkształcenia podłużnego i tempa odkształcenia LK wykorzystano technikę tkankowego śledzenia markerów akustycznych. Pętle czasowe projekcji echokardiograficznych sterowane elektrokardiograficznie i zoptymalizowane dla algorytmu tkankowego śledzenia markerów akustycznych uzyskiwano z projekcji koniuszkowej cztero-, trój- i dwujamowej. Wzmocnienie, głębokość i szerokość sektora zostały odpowiednio dostosowane do wizualizacji mięśnia sercowego LK. Analiza śledzenia markerów akustycznych została przeprowadzona przy użyciu dedykowanego oprogramowania (MyLab Desk, Esaote, Genova, Włochy). Dla każdej projekcji koniuszkowej zidentyfikowano ręcznie granice wsierdzia w obrębie wierzchołka i segmentów podstawnych oraz punkt centralny LK. Pozostałe segmenty zostały wyrysowane automatycznie i poprawione ręcznie jeśli zaistniała taka konieczność. Maksymalne skurczowe odkształcenie podłużne i tempo odkształcenia zostały oszacowane w 6 segmentach na każdą projekcję, co dało łącznie 18 wartości dla jednego pacjenta. Całkowite podłużne odkształcenie (GLPSS, global longitudinal peak systolic strain) i tempo odkształcenia były obliczane poprzez uśrednienie 18 wartości obliczonych dla poszczególnych segmentów LK.

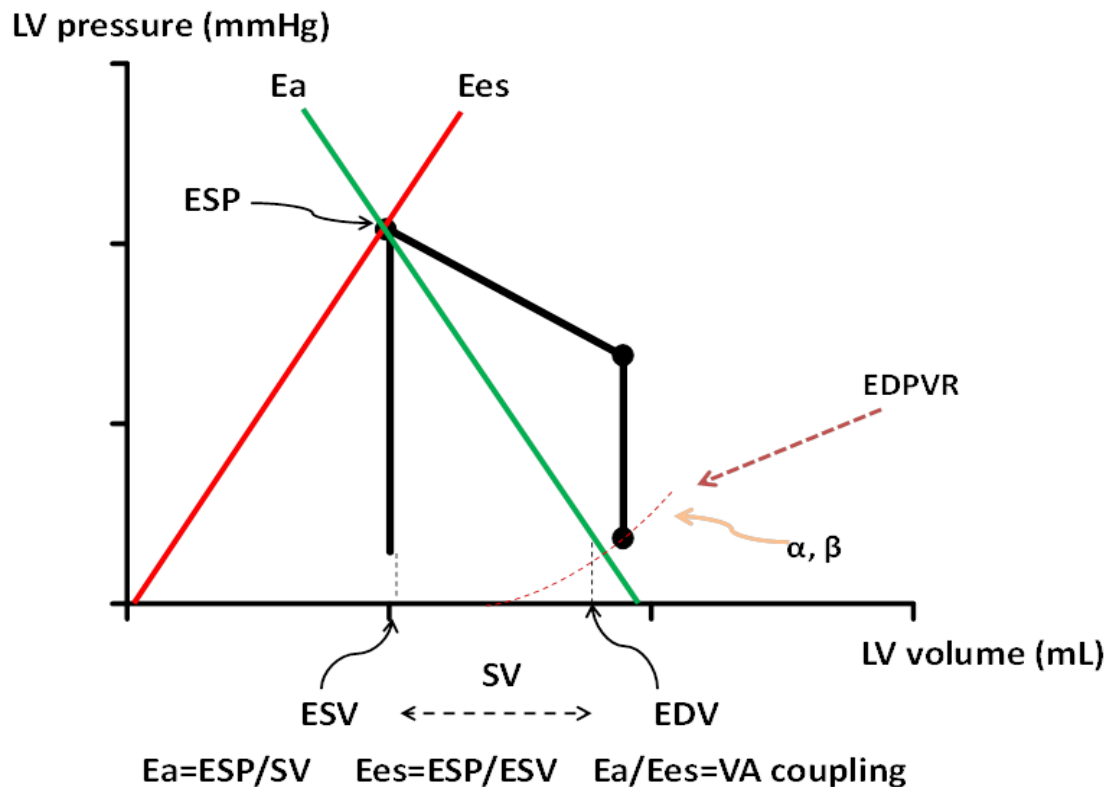
Sprężenie komorowo-tętnicze

Celem oceny zależności między ciśnieniem i objętością końcowo-skurczową LK obliczano E_{es} stosując metodę opisaną przez Chen i wsp. dla pojedynczego uderzenia serca [45]. Do algorytmu wykorzystano końcowo-skurczowe ciśnienie LK, objętość wyrzutową i przedziały czasowe skurczu LK (całkowity czas wyrzutu, czas skurczu izowolumetrycznego i całkowity czas skurczu). Ciśnienie końcowo-skurczowe LK otrzymano ze wzoru $0,9 \times BP_{sk}$, mierzone na tętnicy ramiennej (705IT, Omron, Kyoto, Japonia). E_{es} będąca nachyleniem krzywej zależności między końcowo-skurczowym ciśnieniem i objętością została użyta do scharakteryzowania kurczliwości LK (rycina 1).

E_a była obliczana jako stosunek ciśnienia końcowo-skurczowego i objętości wyrzutowej. E_a zależy bezpośrednio od całkowitego tętniczego oporu obwodowego i od częstości pracy serca (rycina 1). Stosunek E_a do E_{es} (współczynnik E_a/E_{es}) pozwala na ocenę sprężenia komorowo-tętniczego.

Zależność między ciśnieniem końcowo-rozkurczowym (EDP, end-diastolic pressure) i objętością końcowo-rozkurczową (EDV, end-diastolic volume) została oszacowana z wykorzystaniem metody opisanej przez Klotza i wsp. [46]. Algorytm wykorzystuje relację EDP i EDV mierzonych podczas jednego cyklu pracy serca. EDP uzyskano z pomiarów metoda Dopplera podstawionych do wzoru $EDP = 11,96 + 0,596 \times E/E'$. Oszacowane EDP wykorzystano do wyznaczenia przebiegu krzywej zależności ciśnienia i objętości w rozkurczu (α) oraz stałej sztywności rozkurczowej (β) zgodnie z równaniem $EDP = \alpha EDV^\beta$. W celu uzyskania niezależnego od ciśnienia indeksu wielkości serca oszacowano EDV dla fizjologicznego EDP

wynoszącego 30 mmHg (V30, left ventricle end-diastolic volume at a common end-diastolic pressure of 30 mmHg).



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; EDV, objętość końcowo-rozkurczowa; E_{es} , elastancja końcowo-skurczowa lewej komory; ESP, ciśnienie końcowo-skurczowe; ESV, objętość końcowo-skurczowa; LV, lewa komora; SV, objętość wyrzutowa lewej komory; VA-coupling, sprzężenie komorowo-tętnicze.

Analiza statystyczna

Wszystkie analizy zostały przeprowadzone przy użyciu SPSS (wersja 23.0, IBM Corp, Armonk, Nowy Jork, USA). Do oceny rozkładu ciągłych danych zastosowano Test Shapiro-Wilka. Dane ciągłe przedstawiono jako medianę i rozstęp międzykwartyłowy (IQR, interquartile range). Charakterystykę podstawową danych pokazano jako standardowe statystyki opisowe. Różnice między grupami zostały oszacowane za pomocą testu Mann-Whitney, parowanego i niesparowanego testu Wilcoxa dla zmiennych ciągłych oraz dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych. Współczynnik korelacji Spearmana obliczono dla analizy zależności między badanymi parametrami.

Ponieważ nie wszyscy pacjenci wykazali BPsk poniżej 140 mmHg podczas wizyty kontrolnej po 12 miesiącach, przeprowadzono analizę post hoc. Pacjenci zostali przypisani do grupy z BPsk poniżej 140 mmHg lub do grupy z BPsk 140 mmHg lub wyższym. Zastosowano ogólny model regresji liniowej do porównania różnic między skorygowanymi średnimi wskaźnikami subklinicznej miażdżycy tętnic i sztywności tętnic na początku badania i po 12 miesiącach.

WYNIKI

Charakterystyka kliniczna grupy badanej

W badaniach wzięło udział 298 osób o średniej wieku 64 lata, w tym 213 mężczyzn. Charakterystykę kliniczną chorych przedstawiono w tabeli 1. Dane ciągłe przedstawiono jako medianę z odstępem między 25 a 75 percentylem. W tabeli przedstawiono również leki zalecone pacjentom przy wypisie ze szpitala.

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna pacjentów i dane dotyczące leków zebrane w dniu wypisu.

Parametr	Wartość
Dane ciągłe, mediana (25-75 percentyl)	
Wiek, lata	64 (57-71)
Kreatynina, mg/dl	0.88 (0.75-1.0)
Cholesterol, mg/dl	194 (163-237)
Troponina T wysokiej czułości, ng/l	177 (44-705)
Fracja wyrzutowa LK, %	54 (45.8-60.3)
Dane katagoryczne, n (%)	
Płeć męska	213 (71.5)
Zawał serca w wywiadzie	97 (32.6)
Nadciśnienie tętnicze	243 (81.5)
Cukrzyca	98 (32.9)
Aktualny nikotynizm	115 (38.6)
Aspiryna	294 (98.7)
Klopidogrel	282 (94.6)
ACEI lub ARB	288 (96.6)
Beta-bloker	279 (93.6)

Statyna	292 (98.0)
Diuretyk	76 (25.5)
Długo działający nitrat	49 (16.4)
Antagonista aldosteronu	73 (24.5)

ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB – bloker receptora angiotensyny, LK – lewa komora

W tabeli 2 przedstawiono częstość stosowanych leków w badanej grupie chorych przy wypisie i w badaniu kontrolnym. Jak wynika z przedstawionych danych odnotowano istotny spadek częstości używania ACEI, kłopidogrelu i antagonisty aldosteronu. Zaobserwowano jednocześnie wzrost częstości stosowania statyn.

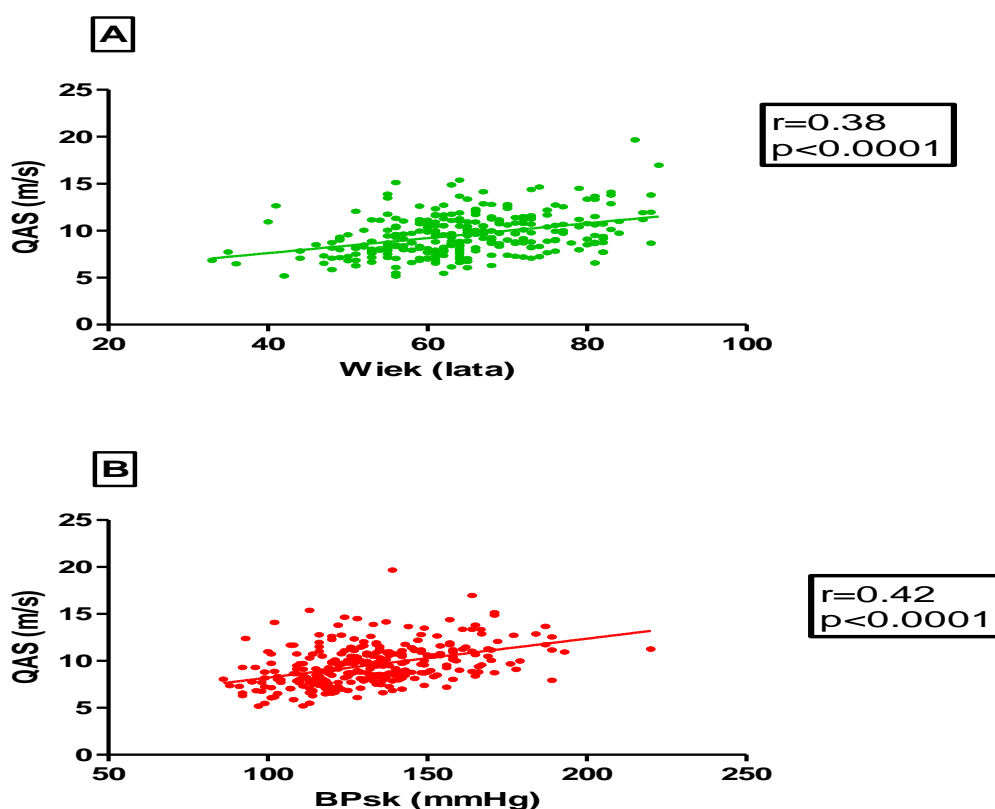
Tabela 2. Stosowane leki przy wypisie i po 12 miesiącach obserwacji.

Leki	Wypis	Obserwacja po 12 miesiącach	Wartość p (a)
ACEI	94	84	<0.0001
ARB	3	6	0.1
Beta-bloker	92	92	0.8
CCB	17	15	0.5
Diuretyk	24	26	0.3
Statyna	95	99	0.01
ASA	99	97	0.06
Kłopidogrel	95	90	0.001
Antagonista aldosteronu	32	27	0.004

(a)- test Fishera, ASA – kwas acetylosalicylowy, CCB – bloker kanału wapniowego, ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB – bloker receptora angiotensyny

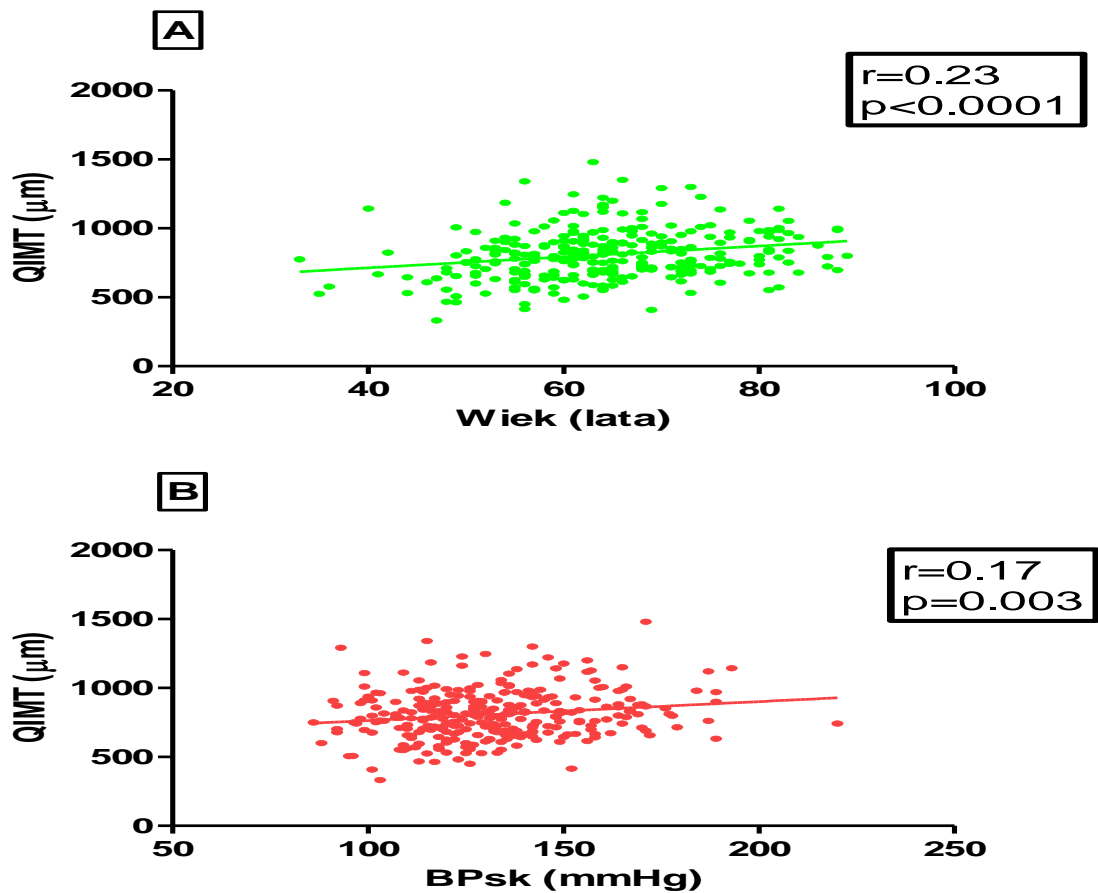
Analiza korelacji pomiędzy parametrami struktury i funkcji naczyń a ciśnieniem skurczowym i wiekiem chorych

Na rycinie 2 (część A) przedstawiono wyniki korelacji pomiędzy wiekiem badanych chorych a sztywnością lokalną tętnicy szyjnej. Jak wykazano QAS istotnie korelowało z wiekiem badanych pacjentów ($r=0.38$, $p<0.0001$). Podobnej analizy (rycina 2, część B) dokonano dla oceny korelacji pomiędzy lokalną sztywnością naczyniową a BPsk. Jak wykazano oba parametry korelowały ze sobą dodatnio i istotnie statystycznie ($r=0.42$, $p<0.0001$).



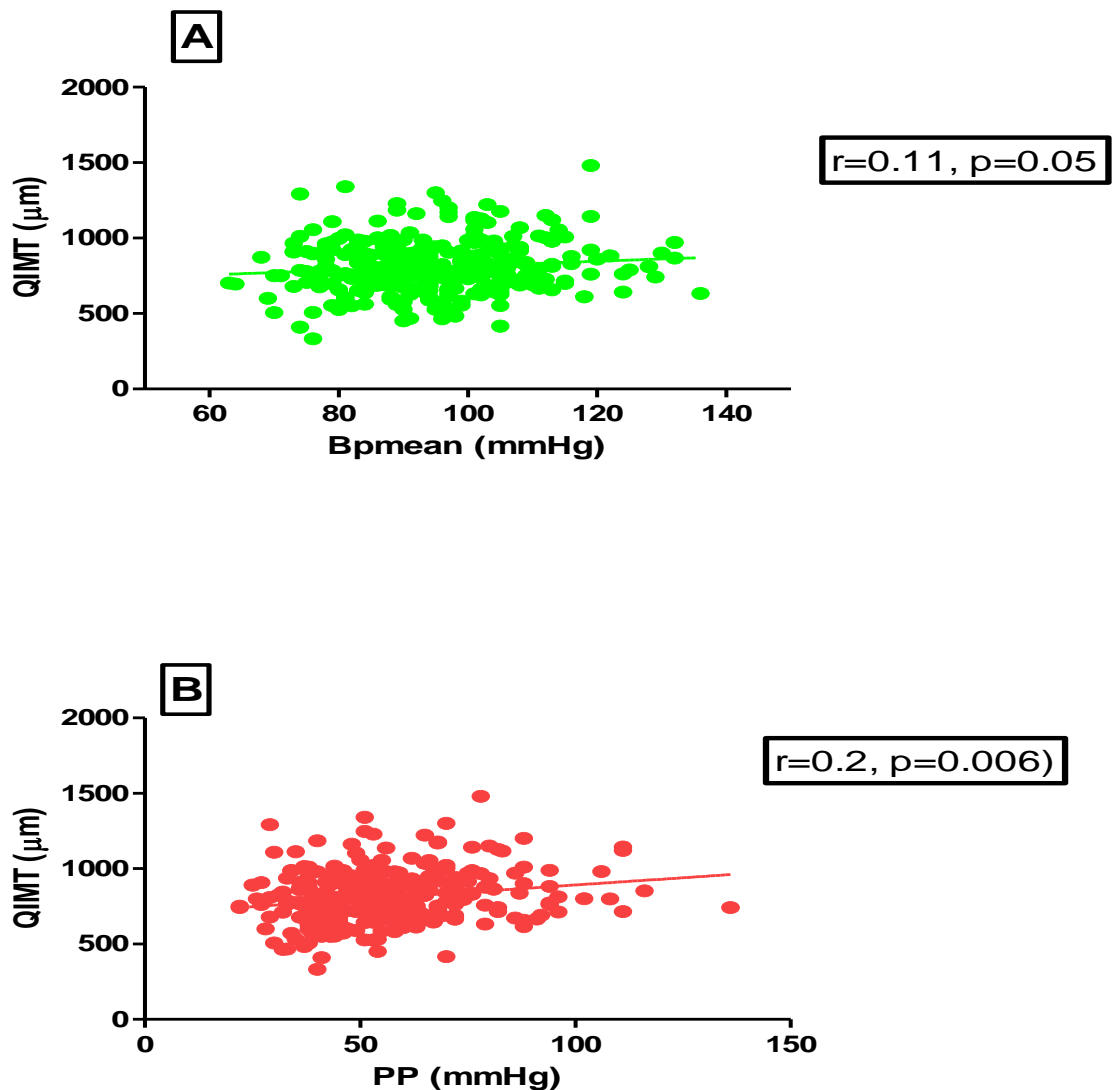
Rycina 2. Korelacja pomiędzy lokalną sztywnością naczyń (QAS) a wiekiem badanych chorych (część A) oraz QAS a ciśnieniem skurczowym (BPsk) w części B.

Na rycinie 3 (część A) przedstawiono wyniki korelacji pomiędzy wiekiem badanych chorych a grubością kompleksu intima-media. Przeprowadzona analiza wykazała istotną, dodatnią korelację pomiędzy QIMT a wiekiem pacjentów ($r=0.23$, $p<0.0001$). Podobnej analizy (rycina 3, część B) dokonano oceniając korelację pomiędzy BPsk a QIMT. Oba parametry korelowały w sposób istotny i dodatni ($r=0.17$, $p=0.0003$).



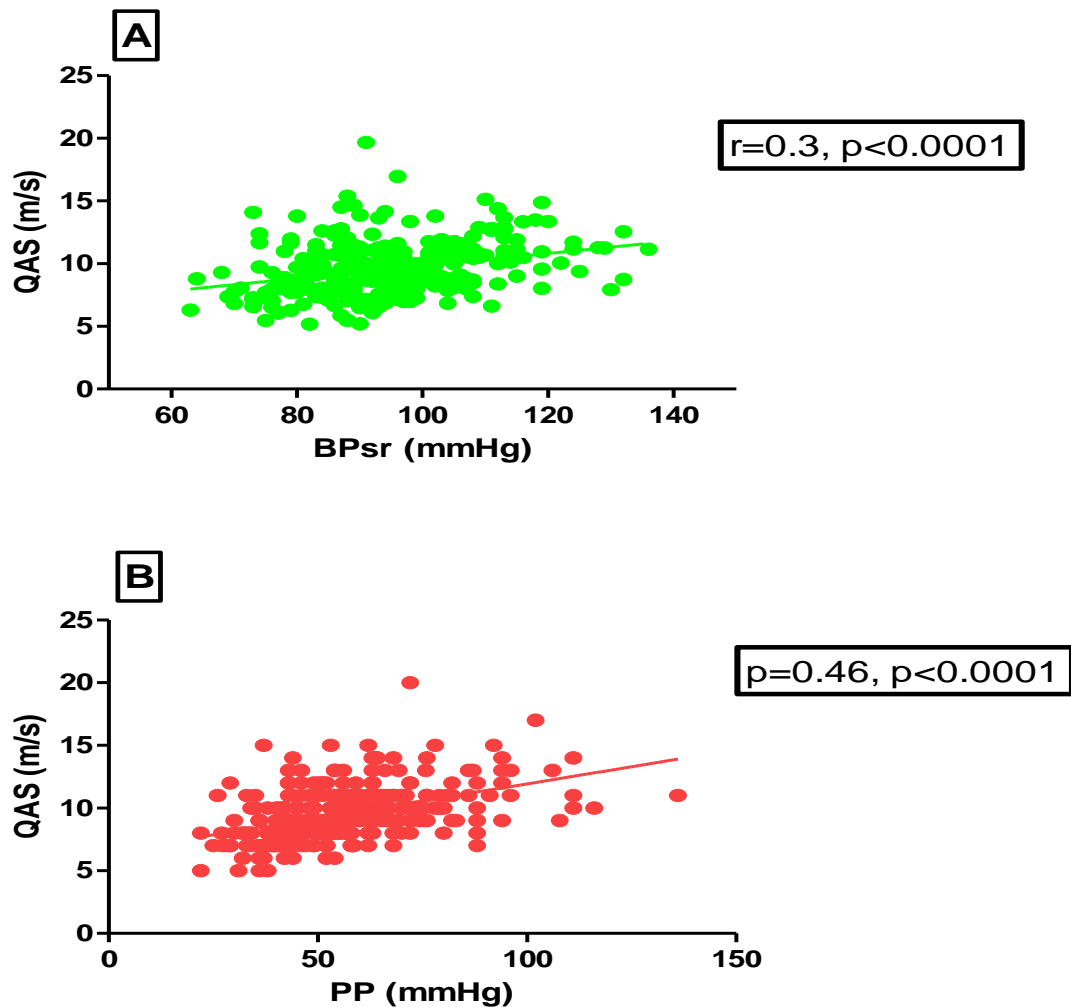
Rycina 3. W części A przedstawiono korelację pomiędzy grubością kompleksu intima-media (QIMT) a wiekiem badanej populacji. W części B przedstawiono korelację pomiędzy QIMT a ciśnieniem skurczowym (BPsk).

Dodatkowo dokonano oceny korelacji pomiędzy QIMT a BPśr, nie stwierdzając istotnych zależności pomiędzy badanymi parametrami ($r=0.11$, $p=0.05$, rycina 4, część A). Istotną korelację zaobserwowano natomiast pomiędzy QIMT a PP ($r=0.2$, $p=0.006$, rycina 4, część B).



Rycina 4. W części A przedstawiono korelację pomiędzy grubością kompleksu intima-media (QIMT) a średnim ciśnieniem tętniczym (BPśr), w części B korelację pomiędzy QIMT a ciśnieniem pulsu (PP).

Analizując korelację pomiędzy lokalną sztywnością naczyń a BPśr i PP, wykazano, że QAS koreluje istotnie z BPśr ($r=0.3$, $p<0.0001$, rycina 5, część A) oraz z PP ($r=0.46$, $p<0.0001$, rycina 5, część B).



Rycina 5. W części A przedstawiono korelację pomiędzy lokalną sztywnością naczyń (QAS) a ciśnieniem średnim (BPśr), w części B korelację pomiędzy QAS a ciśnieniem pulsu (PP).

W modelu regresji wieloczynnikowej tylko BP i wiek w sposób niezależny wpływały na QIMT i QAS (danych nie przedstawiono).

Parametry hemodynamiczne, laboratoryjne i tętnicze wyjściowe i po 12 miesiącach obserwacji w całej grupie chorych

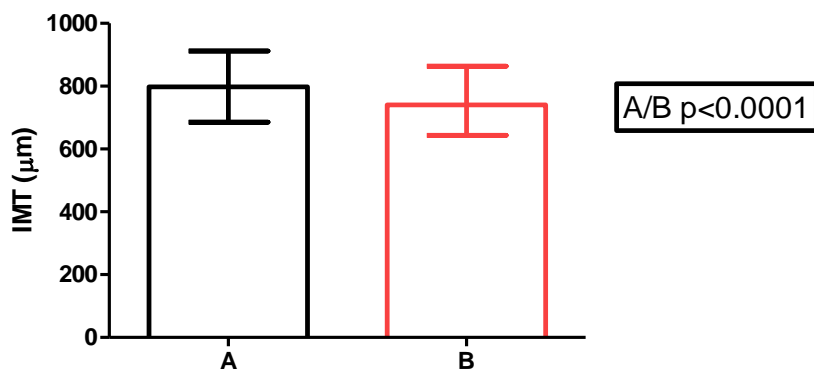
Jak zaobserwowano (tabela 3) BPsk i BProzk wzrosły istotnie w stosunku do wartości wyjściowych. Należy jednocześnie zauważyć, że obie te wartości mieściły się w granicach normy. Również BPśr i PP były wyższe w porównaniu do wartości zaobserwowanych na początku badania. Jak wykazano stężenie całkowite cholesterolu było istotnie niższe po 12 miesiącach obserwacji.

Tabela 3. Parametry hemodynamiczne i laboratoryjne po 12 miesiącach obserwacji.

Parametr	Stan wyjściowy	Po 12 miesiącach	Wartość p (a)
BP sk, mmHg	130 (116-146)	137 (126-150)	<0.0001
BP rozk, mmHg	75 (68-83)	80 (73-87)	<0.0001
BP śr, mmHg	94 (86-103)	99 (91-108)	<0.0001
PP, mmHg	54 (44-67)	57 (46-70)	0.04
Cholesterol, mg/dl	194 (163-235)	150 (150-171)	<0.0001

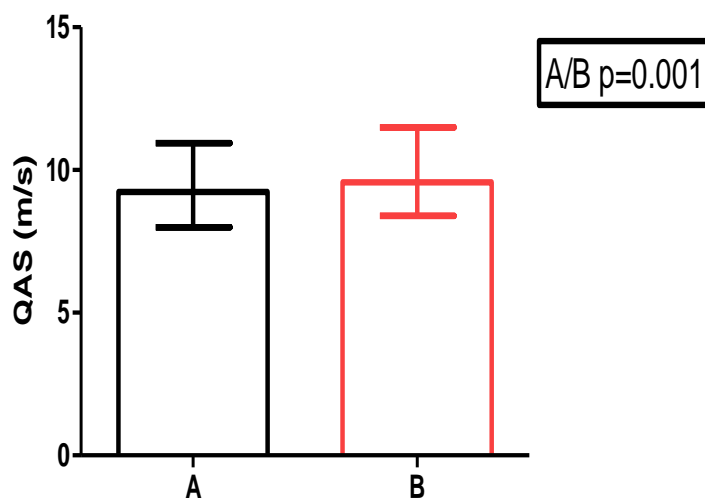
(a)- test nieparametryczny Wilcoxon, BP - ciśnienie tętnicze, BPsk - ciśnienie tętnicze skurczowe, BProzk - ciśnienie tętnicze rozkurczowe, BPśr – ciśnienie tętnicze średnie

Jak przedstawiono na rycinie 6 QIMT wyjściowo wynosiło 797 (685-914) μm i uległo istotnemu zmniejszeniu do 740 (644-863) μm ($p < 0.0001$) po 12 miesiącach obserwacji.



Rycina 6. Grubość kompleksu intima-media (QIMT) wyjściowa i po upływie 12 miesięcy.

W odróżnieniu od zmian zaobserwowanych dla QIMT, QAS uległa istotnemu zwiększeniu po 12 miesiącach obserwacji w porównaniu do wartości wyjściowej (9.2 (7.9-10.9) m/s vs 9.6 (8.4-11.5) m/s ; p=0.001, rycina 7).

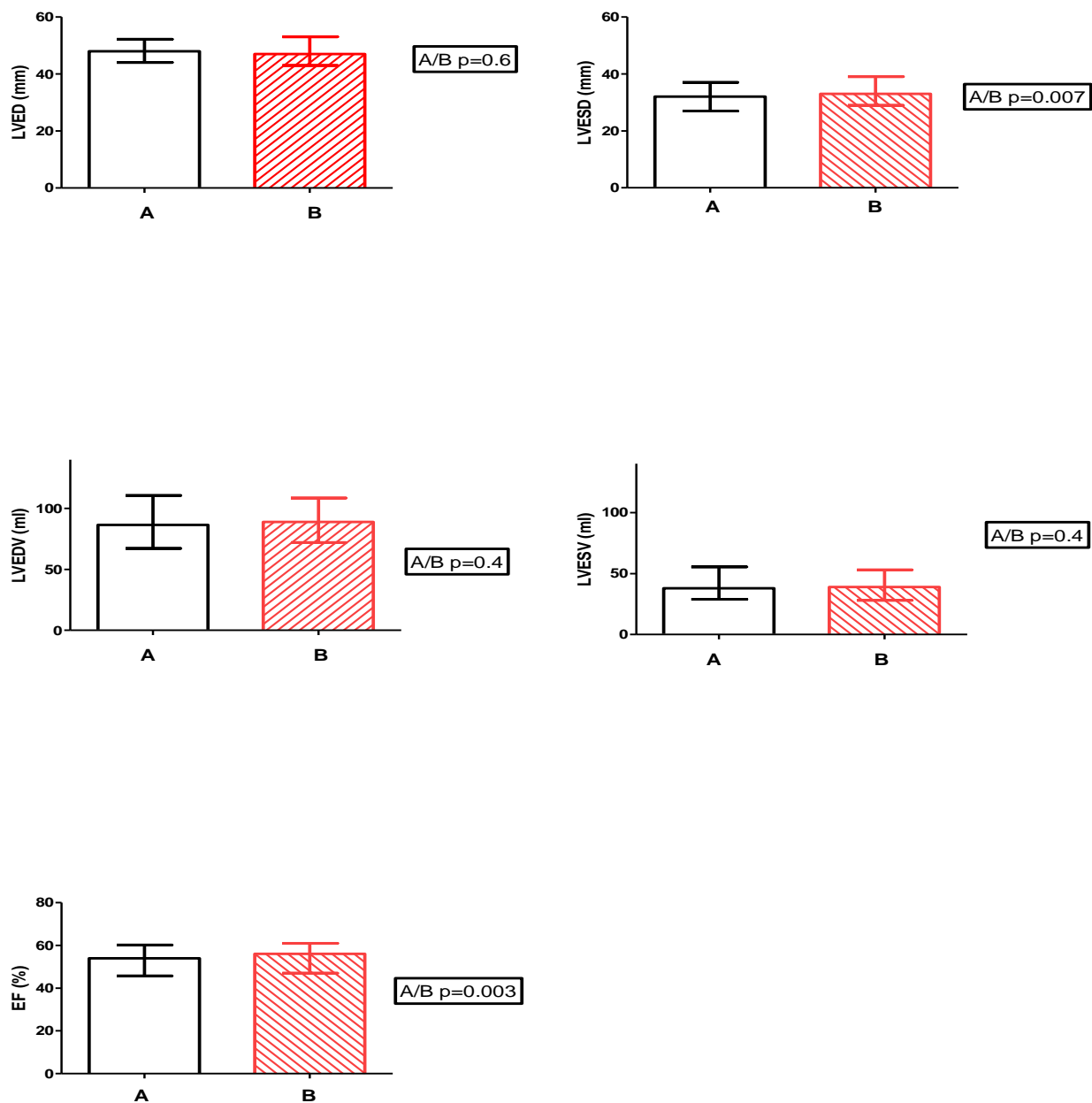


Rycina 7. Lokalna sztywność tętnicza (QAS) wyjściowa i po upływie 12 miesięcy.

Podstawowe parametry echokardiograficzne wyjściowe i po upływie 12 miesięcy

Oceniając podstawowe parametry echokardiograficzne stwierdzono brak istotnych różnic w większości ocenianych parametrów (rycina 8). Zwraca uwagę istotne zwiększenie frakcji wyrzutowej LK, choć mediana obu badanych parametrów różni się nieznacznie (54% wartość wyjściowa frakcji wyrzutowej LK vs 56% wartość kontrolna, $p=0.003$).

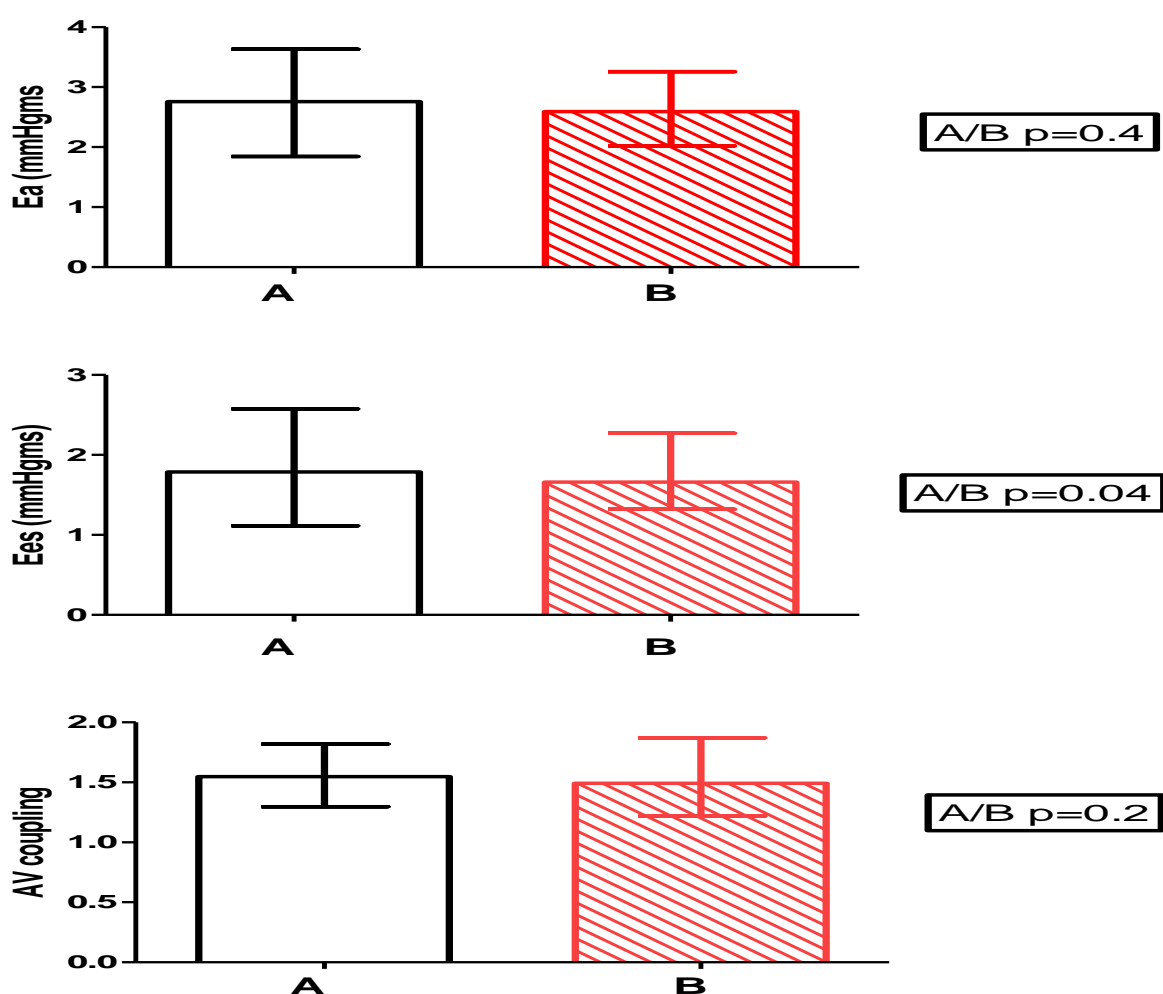
Zaobserwowano ponadto istotny choć ilościowo niewielki wzrost wymiaru końcowo-skurczowego LK.



Rycina 8. Podstawowe parametry echokardiograficzne wyjściowe i po upływie 12 miesięcy (LVED - wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory, LVESD - wymiar końcowo-skurczowy lewej komory, LVEDV - objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory, LVESV - objętość końcowo-skurczowa lewej komory, EF - frakcja wyrzutowa LK).

Ocena podatności naczyń tętniczych, sztywności lewej komory i sprzężenia tętniczo-komorowego wyjściowo i po upływie 12 miesięcy

Analizując parametry podatności naczyń tętniczych, LK i sprzężenia komorowo-tętniczego (rycina 9) w badanej grupie wykazano, że tylko sztywność LK uległa istotnej redukcji (1.79(1.12-2.11) mmHg·ms vs 1.66 (1.32-1.93) mmHg·ms, $p=0.04$).



Rycina 9. Podatność naczyń tętniczych (Ea), sztywność lewej komory (Ees) i sprzężenie komorowo-tętnicze (VA- coupling) wyjściowo (A) i po upływie 12 miesięcy (B).

Parametry hemodynamiczne, laboratoryjne i tętnicze wyjściowe i po 12 miesiącach obserwacji w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia skurczowego w badaniu kontrolnym po upływie 12 miesięcy

Badaną populację pacjentów podzielono na 2 podgrupy w zależności od wartości BPsk odnotowanego po upływie 12 miesięcy od epizodu OZW. W grupie chorych z ciśnieniem skurczowym <140 mmHg znalazło się 163 pacjentów, natomiast w grupie z ciśnieniem skurczowym \geq 140 mmHg -135 chorych (tabela 4). W grupie z wyższym ciśnieniem znalazły się osoby istotnie starsze (mediana wieku różniła się o 3 lata). Ciekawa jest również obserwacja, że w grupie z lepiej kontrolowanym ciśnieniem znalazło się nieco więcej osób chorujących na nadciśnienie tętnicze w przeszłości.

Oceniając poszczególne parametry porównano wartości wyjściowe i kontrolne w obu podgrupach (BPsk <140 mmHg i \geq 140 mmHg) a także dokonano porównania tylko wartości wyjściowych badanych parametrów pomiędzy obiema grupami.

Analizując wyniki w podgrupie chorych z BPsk <140 mmHg zaobserwowano, że BPsk i BPśr wyjściowe i kontrolne nie różnią się istotnie między sobą. Natomiast BProzk uległo istotnemu podwyższeniu po 12 miesiącach. PP uległo istotnemu obniżeniu w badaniu kontrolnym. W badaniu po 12 miesiącach stwierdzono istotne zmniejszenie QIMT, natomiast QAS nie uległa istotnej zmianie w porównaniu do wartości obserwowanych na początku badania. Stężenie cholesterolu uległo istotnej redukcji pod wpływem terapii.

Oceniając uzyskane wyniki w podgrupie chorych z BPsk \geq 140 mmHg zaobserwowano, że BPsk, BProzk, BPśr i PP uległy istotnemu zwiększeniu w porównaniu do wartości obserwowanych na początku badania. Również QAS istotnie zwiększyła się w porównaniu do wartości

wyjściowych, natomiast QIMT i stężenie cholesterolu uległo istotnemu obniżeniu po upływie 12 miesięcy terapii.

Dokonano również oceny wartości wyjściowych badanych parametrów w obu podgrupach stwierdzając, że wyjściowe BPsk, BProzk, BPśr i PP były istotnie wyższe w podgrupie, która po 12 miesiącach obserwacji okazała się gorzej kontrolowana pod względem tych parametrów. QIMT była natomiast niższa w grupie, która okazała się lepiej kontrolowaną. Wyniki wyjściowe QAS i stężenia cholesterolu nie różniły się pomiędzy obiema grupami.

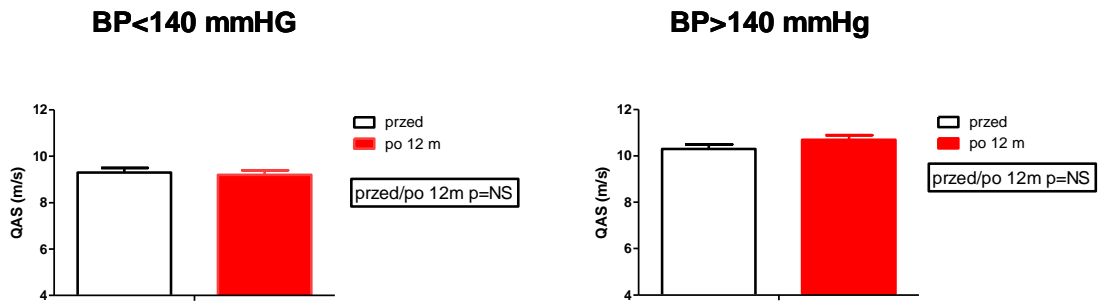
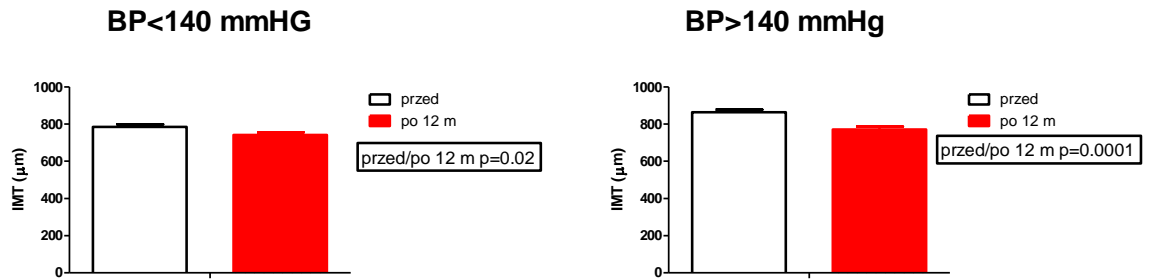
Tabela 4. Parametry kliniczne, hemodynamiczne i tętnicze w odniesieniu do ciśnienia tętniczego mierzonego na wizycie kontrolnej po 12 miesiącach.

Parametr	BPsk <140mmHg (n=163) po 12 miesiącach obserwacji		p (a)	BPsk ≥140 mmHg (n=135) po 12 miesiącach obserwacji		p (a)	Porównanie z wartością wyjściową, p (b)
	A - wyjściowe	B – po 12 miesiącach	A vs B	C - wyjściowe	D – po 12 miesiącach	C vs D	
Nadciśnienie, n (%)	123 (75)			120 (88)			0.004 (c)
Cukrzyca, n (%)	54 (33)			44 (33)			1.0 (c)
Wiek, lata	62 (56-70)			65 (60-73)			0.001
BPsk, mmHg	125 (113- 137)	128 (117- 132)	0.4	136 (123- 151)	151 (145- 165)	<0.0001	<0.0001
BProzk, mmHg	74 (67-81)	76 (69-82)	0.04	77 (70-85)	86 (77-93)	<0.0001	0.009
BPśr, mmHg	90 (82-100)	93 (85-98)	0.48	97 (89-105)	107 (102- 115)	<0.0001	<0.0001
PP, mmHg	51 (42-59)	48 (40-56)	0.005	60 (48-72)	71 (59-80)	<0.0001	<0.0001
QIMT, μm	777 (664- 896)	715 (619- 841)	0.0003 (d)	818 (720- 962)	760 (674- 897)	0.001 (d)	0.007 (d)
QAS, m/s	8.9 (7.9- 10.9)	8.7 (7.8- 10.1)	0.67 (d)	9.6 (8.3- 11.0)	10.4 (9.1- 12.4)	<0.0001 (d)	0.05 (d)
Cholesterol, mg/dl	195 (164- 238)	150 (150- 171)	<0.0001	193 (157- 235)	150 (150- 171)	<0.0001	0.78

(a) -test parametryczny Wilcoxona, (b) - test nieparametryczny Wilcoxona, (c) - test Fishera, (d) -model ogólnej regresji liniowej, BProzk - rozkurczowe ciśnienie tętnicze, BPsk - skurczowe ciśnienie tętnicze, BPśr- średnie ciśnienie tętnicze, p - współczynnik istotności statystycznej, PP - ciśnienie pulsu, QAS - lokalna sztywność tętnicza, QIMT - grubość kompleksu intima-media

Grubość kompleksu intima-media i sztywności naczyń skorygowana pod względem średniego ciśnienia tętniczego i wieku

Ponieważ QIMT i QAS korelują istotnie z wartościami BP i z wiekiem chorych, postanowiono dokonać porównania obu badanych parametrów korygując średnie w stosunku do wieku i BP przy pomocy ogólnego modelu regresji liniowej. Uzyskane wyniki (rycina 10, część A) wykazały, że QAS nie różniła się w stosunku do wartości wyjściowych zarówno w podgrupie z BPsk <140 mmHg jak i z BPsk \geq 140 mmHg. Wartości QIMT natomiast różniły się znacznie i były istotnie niższe po 12 miesiącach zarówno w podgrupie z niższym jak i z wyższym ciśnieniem tętniczym (rycina 10, część B).

A**B**

Rycina 10. Porównanie lokalnej sztywności naczyń (QAS) wyjściowej i po upływie 12 miesięcy w grupie pacjentów z kontrolnym ciśnieniem skurczowym <140 mmHg i ≥140 mmHg (Część A). Porównanie grubości kompleksu intima-media (QIMT) wyjściowej i po upływie 12 miesięcy w grupie pacjentów z kontrolnym ciśnieniem skurczowym <140mmHg i ≥140 mmHg (Część B).

DYSKUSJA

Populację biorącą udział w aktualnych badaniach stanowili chorzy z NSTEMI poddani terapii farmako-mechanicznej tj. leczeniu antyagregacyjnemu i angioplastyce w ostrym okresie choroby, a następnie przewlekłej polifarmakoterapii zgodnej z aktualnie obowiązującymi wytycznymi. Analiza przeprowadzonych badań wykazała, że u wyżej wymienionych pacjentów nie obserwuje się w obserwacji odległej wpływu takiego postępowania na sztywność naczyń tętniczych. Natomiast w grupie tej zauważa się istotną redukcję QIMT i Ees.

Obserwacje prowadzone w praktyce codziennej pokazują, że pacjenci poddani współczesnej terapii z powodu NSTEMI wykazują dobry stan czynnościowy i szybko powracają do pełnej sprawności. Oczywiście uwaga ta dotyczy osób, których stan ogólny nie był już wcześniej upośledzony przez schorzenia współistniejące, doprowadzające do poważnych powikłań narządowych przed epizodem OZW (np. niewydolności serca, nerek czy niewydolności oddechowej). Warunkiem utrzymania dobrego stanu czynności układu krążenia jest również to, aby terapia OZW była zainicjowana jak najszybciej od początku epizodu, co zmniejsza w znacznym stopniu następstwa choroby, w tym przede wszystkim utratę żywotnego mięśnia sercowego. Udrożnienie tętnicy dozawałowej, implantacja stentów uwalniających leki antyproliferacyjne wraz z nowoczesną farmakoterapią wyraźnie poprawiły wczesne i odległe wyniki „angiograficzne” [47,48]. Nie można jednak zapominać, że brakuje jednoznacznie przekonujących dowodów, że stosowanie nowoczesnych stentów antyproliferacyjnych, przewodników, cewników itp. poprawia odległe rokowanie. Wyjątkiem jest oczywiście zmniejszenie konieczności

powtórnych, wynikających z restenozy rewaskularyzacji operowanego naczynia wieńcowego [49]. Obserwacje tego rodzaju wyraźnie wskazują, że dalsza poprawa rokowania u chorych, którzy przeżyli epizod NSTEMI może być już w mniejszym stopniu zależna od „zaplecza technicznego” związanego z samą rewaskularyzacją. Wydaje się, że postęp w tym zakresie nie wniesie przełomu do poprawy wyników odległych.

Pacjenci, którzy przeżyli epizod zawału serca są zachęceni do zmiany stylu życia. Postępowanie takie zmierza do korekcji czynników ryzyka – braku ruchu, niezdrowej diety, nadwagi i palenia tytoniu. Badania wykazują, że u 90% chorych z chorobą niedokrwinną serca występuje co najmniej jeden lub dwa modyfikowalne czynniki ryzyka [50]. Jakkolwiek trudne wydawałoby się to zadanie, zmiana trybu życia z powodów zdrowotnych jest możliwa do osiągnięcia np. aktualne dane pokazują, że w Wielkiej Brytanii liczba ex-palaczy przekracza ilość osób aktualnie palących. Z drugiej strony bardzo trudno jest zmienić przyzwyczajenia żywieniowe np. doprowadzić do zredukowania ilości tłuszczów w diecie. Wydaje się, że epizod zawału serca będący bardzo ważnym, zagrażającym życiu wydarzeniem sprzyja tego typu działaniom. Dowodem może być to, że ok. 45% osób palących rzuca nałóg po epizodzie zawału. Jest to wielkość 2-3 krotnie wyższa niż obserwowana w innych okolicznościach. Wielu pacjentów modyfikuje swój styl życia nie korzystając z fachowej pomocy, takiej jak nadzorowana terapia behawioralna. Choć należy podkreślić, że niekiedy schemat takiego postępowania zostaje inkorporowany do programu rehabilitacji pozawałowej. Krytycznie trzeba zauważyć, że z jednej strony dostępność programów rehabilitacji pozawałowej jest niewielka, a z drugiej strony chęć udziału w nich deklarują zazwyczaj jedynie najbardziej zmotywowani pacjenci. Jedną z najważniejszych, modyfikowalnych zmian dotyczących wszystkich

chorych po przebytych zawałach, a która *de facto* dotyczy trybu życia, jest ściśle przestrzeganie zalecanej farmakoterapii, stosowanej w profilaktyce wtórnej. Badania epidemiologiczne wykazują, że w zależności od okoliczności, a więc np. typu schorzenia (np. niewydolność serca, przebyty zawał serca), czy wieku ocenianej populacji, podporządkowanie się zaleceniom w zakresie przewlekłej farmakoterapii wynosi w badanej grupie zaledwie 10-45% [51]. W przypadku choroby niedokrwiennej serca ma to istotny wpływ na odległe wyniki kliniczne czyli zmniejszenie powikłań takich jak zgon, powtórny zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca czy konieczność ponownej hospitalizacji [52].

Przeprowadzona w niniejszej pracy analiza wykazała, że zdecydowana większość pacjentów miała zalecone przy wypisie leki z czterech grup (ACEI/ARB, beta-bloker, statyna, aspiryna/klopidogrel) wpływających na rokowanie i zalecanych w aktualnie obowiązujących wytycznych. Obserwacja przeprowadzona po 12 miesiącach wykazała, że odsetek chorych przyjmujących leki w poszczególnych grupach pozostał wysoki. Można zauważyć, że zmniejszyła się częstość stosowania ACEI a wzrosła nieistotnie częstość użycia ARB. Zmniejszyła się częstość przyjmowania klopidogrelu, wzrosło natomiast istotnie stosowanie statyny. Biorąc pod uwagę wyniki podobnych obserwacji wydaje się, że zmotywowanie grupy poddanej obserwacji było szczególnie dobre. Analizując charakterystykę badanej populacji stwierdzono, że stanowi ona typowy przekrój chorych cierpiących na dusznicę bolesną, a więc w większości mężczyzn po 60 rż, chorujących na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, palących i w znacznym odsetku obciążonych przebytych zawałami serca. Wydaje się, że w takiej grupie szczególnie wysokiego ryzyka, przestrzeganie zastosowanej farmakoterapii będzie miało istotny

wpływ na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych przy założeniu, że zostanie ona utrzymana przez kolejne lata.

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią poważny problem kliniczny i społeczny. Badania epidemiologiczne wykazują, że sprzyja im nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia i palenie tytoniu. Jednak najbardziej istotnym i jednoznacznym czynnikiem przyczyniającym się do zwiększonego ryzyka jest podeszły wiek [53]. Wobec starzenia się populacji i wydłużenia czasu przeżycia czynnik ten odgrywać będzie coraz większą rolę. Istnieje szereg teorii na temat wpływu wieku na ujawnienie się chorób układu sercowo-naczyniowego. Uważa się, że przedłużona ekspozycja na czynniki ryzyka sprzyja powstawaniu zmian w „substracie morfologicznym” czyli ścianie naczyń tętniczych [54]. Prowadzone badania epidemiologiczne koncentrują się obecnie m.in. na znalezieniu substratu, który może świadczyć o subklinicznym postępie schorzenia, u osób bez jawnej klinicznie choroby naczyń. Tego rodzaju marker może służyć do oceny „wieku naczyniowego”, ryzyka rozwoju jawnej klinicznie choroby czy do oceny skuteczności postępowania zastosowanego w celu opóźnienia pojawienia się pełnoobjawowych zmian. Może on także być przydatny dla prognozowania powikłań u osób z jawnym klinicznie schorzeniem. Duże badania epidemiologiczne prowadzone nie tylko w sposób przekrojowy ale również prospektywny wykazały istnienie zależnych od wieku zmian w hemodynamice i strukturze naczyń tętniczych. Lakkata i wsp. [55] zaobserwowali występujące u osób starszych pogrubienie i poszerzenie dużych centralnych tętnic. Jak wykazano w badaniach *post mortem* zmiany dotyczyły przede wszystkim błony wewnętrznej tętnic. Wykazano także, że IMT zwiększa się 2-3 krotnie wraz ze starzeniem się populacji. Zaobserwowano ponadto, że wzrost IMT wraz z wiekiem jest skojarzony z upośledzeniem podatności

naczyń czyli zwiększeniem ich sztywności. Z kolei przyczyną zwiększonej sztywności naczyń są zmiany strukturalne tętnic zachodzące wraz z wiekiem (redukcja ilości i pękanie włókien elastyny, zwiększenie ilości włókien kolagenowych oraz zwapnienia) [56]. Na uwagę zasługuje fakt, że postępującemu sztywnieniu naczyń nie muszą towarzyszyć zmiany miażdżycowe [25]. Należy także podkreślić, że wynik pomiaru sztywności zależy nie tylko od zmian strukturalnych naczynia ale również od ciśnienia rozprężającego tętnicę [57]. Złotym standardem pomiaru sztywności pozostaje PWV [58]. W licznych badaniach oceniano korelację PWV z BPsk, BPśr i PP [59,60]. W przeprowadzonej analizie wyników własnych zaobserwowano, że QAS koreluje z wiekiem ocenianej populacji, BPsk, BPśr i PP. Uzyskane rezultaty potwierdzają wszystkie dotychczasowe ustalenia poczynione przez innych badaczy. Świadczy to o tym, że badana populacja wykorzystana w badaniach własnych była typowa i niewyselekcjonowana pod względem ocenianej cechy czynnościowej. QIMT badanych chorych korelowała istotnie z wiekiem, BPsk i PP a niemal istotnie ($p=0.05$) z BPśr. Uzyskane wyniki również nie odbiegają od tych znajdujących w piśmiennictwie, co stanowi kolejne potwierdzenie, że badani chorzy reprezentują typową, dobraną losowo populację. Badania prowadzone w ostatnich latach wykazały, że zwiększona sztywność naczyń pozwala na przewidywanie powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca, udar mózgu czy konieczność rewaskularyzacji [61,62,63]. Ponadto zwiększenie sztywności naczyń zostało zaakceptowane jako marker powikłań naczyniowych nadciśnienia tętniczego. Aktualnie w badaniach naukowych zastosowanie znajdują różne wskaźniki sztywności, takie jak sztywność segmentalna, lokalna czy ogólna. Podkreśla to fakt, że zwiększenie sztywności nie musi być rozłożone w taki sam sposób wzdłuż drzewa naczyniowego. Co więcej, markery te mogą różnić się stopniem powiązania z przyszłymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Van

Sloten i wsp. [64] wykazali, że lokalna sztywność oceniana na poziomie tętnicy szyjnej i udowej przewiduje powikłania sercowo-naczyniowe i śmiertelność z przyczyn ogólnych [65,66].

Szereg grup badawczych podjęło próbę modyfikacji sztywności naczyń z zamiarem oceny wpływu takiego działania na losy chorych. Najczęstsze i jednocześnie najbardziej obiecujące pod względem możliwości aplikacyjnych wydają się badania dotyczące oddziaływania leczenia przeciwnadciśnieniowego na sztywność naczyń tętniczych [67]. Mourad i wsp. [68] wykazali, że nie można zapobiec zwiększaniu się wraz z wiekiem PP (marker sztywności naczyń) stosując konwencjonalną terapię przeciwnadciśnieniową. Z kolei Tropeano i wsp. [69] wykazali, że długotrwałe użycie ACEI u chorych na cukrzycę prowadzi do niezależnego od spadku BP zmniejszenia sztywności tętnicy szyjnej. Z kolei Raff i wsp. [70] donosili o spadku sztywności segmentalnej i spadku ciśnienia centralnego pod wpływem terapii olmesartanem u osób z zespołem metabolicznym. Interpolacja uzyskanych wyników na inne populacje pozostaje utrudniona, gdyż w wymienionych badaniach analizowano chorych o różnorodnym profilu ryzyka, ponadto ocenie podlegała sztywność segmentalna bądź lokalna, a czas trwania obserwacji wynosił od 6 tygodni do 7 miesięcy. W aktualnym badaniu własnym ocenie podlegało 298 chorych po przebytych epizodzie NSTEMI, którzy leczeni byli przy pomocy polifarmakoterapii zgodnej z aktualnie obowiązującymi wytycznymi. Większość z nich nie tylko otrzymała zalecany zestaw leków ale utrzymała ten sposób farmakoterapii przez okres 12 miesięcy. Jak wynika z poczynionych obserwacji QIMT w całej ocenianej populacji uległa istotnej redukcji, podczas gdy QAS oceniana na tętnicy szyjnej uległa nieznacznemu ale istotnemu statystycznie wzrostowi, w porównaniu do wartości obserwowanych przy włączeniu chorych do badań.

Randomizowane badania kliniczne wykazały, że stosowanie farmakoterapii modyfikujących stężenie lipidów konsekwentnie prowadzi do spadku częstości wzrostu IMT bądź wręcz do jej redukcji [71,72]. Pomimo różnic w technice oceny IMT pomiędzy wieloma badaniami, utrzymuje się jednoznaczny trend w redukcji progresji zmian jej grubości pod wpływem terapii. Co więcej trend taki wydaje się również być skorelowany z występowaniem (lub nie) powikłań naczyniowych. Należy podkreślić, że nie tylko terapia modyfikująca stężenie lipidów wpływa na IMT. Badanie prowadzone przez Diabetes Interventions and Complications Research Group wykazało, że intensywne terapia (w przeciągu 6 lat) cukrzycy typu I prowadzi do spadku progresji IMT. Jak już wspomniano przyrostowi IMT sprzyja nadciśnienie tętnicze [73]. Wang i wsp. [74] przeprowadzili metaanalizę randomizowanych badań oceniających wpływ terapii przy pomocy leków przeciwnadciśnieniowych vs placebo na IMT. Wykazano, że ACEI, ARB i blokery kanału wapniowego zmniejszały IMT przy podobnym spadku BP. Rezultaty te są zgodne z obecnie przeprowadzoną analizą w pracy własnej.

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najważniejszych (i zarazem modyfikowalnych) czynników ryzyka przyspieszających rozwój powikłań sercowo-naczyniowych. Wysoką częstość występowania tego schorzenia zaobserwowano również w analizowanej grupie pacjentów w niniejszej pracy. W wielu badaniach wykazano, że wdrożenie terapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym redukuje ryzyko zawału serca, udaru mózgu, niewydolności serca i zgonu. Rozpoznane przed wystąpieniem zawału serca nadciśnienie predysponuje do większej częstości występowania rozstrzeni LK, niewydolności serca czy zgonu, z drugiej strony często obserwuje się także obniżenie BP po epizodzie zawału. Zatem wpływ nadciśnienia tętniczego na funkcję układu sercowo-naczyniowego może

być złożony, szczególnie po epizodzie zawału serca. Jedną z najlepszych charakterystyk tego typu zmian przedstawia praca Thune i wsp. [75]. Autorzy przeanalizowali podgrupę chorych z nadciśnieniem tętniczym pochodzącą z badania Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). W badaniu 8575 chorych (58.3%) chorowało na nadciśnienie tętnicze a 7609 (88.7%) było leczonych. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym byli starsi, przeważały wśród nich kobiety, obserwowano także w tej populacji zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy krwi. Charakterystyka ta jest bardzo zbliżona do analizowanej populacji własnej. W populacji VALIANT w analizie Thune i wsp [75], u 10532 chorych u których nie doszło do powikłań sercowo-naczyniowych w ciągu 6 miesięcy, uzyskano adekwatne informacje na wizycie kontrolnej. U 1522 (14.5%) obserwowano zwiększone BP, pośród 602 (5.7%) obniżone BP (<100 mmHg), wśród pozostałych BP oscylowało w granicach normy. U chorych z podwyższonym BP po zawale serca dominowały osoby starsze (głównie kobiety) z rozpoznaniem uprzednio nadciśnieniem tętniczym. Co ciekawe, osoby z utrzymującym się nadciśnieniem tętniczym otrzymywały częściej docelową dawkę leku badanego (valsartanu). W dalszej obserwacji wykazano, że w porównaniu do grupy z prawidłowym BP, chorzy ci mieli wyższe ryzyko powikłań, takich jak: zgon, udar mózgu, zawał serca, hospitalizacja z powodu niewydolności serca czy resuscytacja. Podobne nasilenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych obserwowano w podgrupie pacjentów z obniżonymi wartościami BP po 6 miesiącach obserwacji. Pacjenci z niskimi wartościami BP prezentują zatem niewielką ale istotną grupę. Co więcej, należy zauważyć, że w codziennej praktyce stanowi ona istotną subpopulację. Powodem zaniżenia liczby tej grupy pacjentów w badaniu VALIANT, było zamierzone wykluczenie z badań chorych z wyjściowym niskim BP. Mechanizmy z powodu których niskie BP u ocenianych pacjentów sprzyja powikłaniom mogą być różnorodne,

poczynając od niedokrwienia spowodowanego hipoperfuzją, zwiększonego PP będącego rezultatem nasilenia sztywności naczyń, czyli markera bardziej zaawansowanych zmian naczyniowych. Wskazuje to także na istnienie krzywej J w terapii nadciśnienia tętniczego oraz sugeruje, że zasada „im niżej tym lepiej” w leczeniu nadciśnienia tętniczego nie musi się sprawdzać u chorych po przebytych zawale serca. W przeprowadzonej analizie badań własnych wykazano, że w całej badanej populacji BPs_k i BPs_z (oraz BPs_r i PP) po 12 miesiącach pozostawało w granicach normy, choć istotnie wzrastało w porównaniu do wartości wyjściowych. Ponieważ wartości BP w całej populacji mogły nie dawać adekwatnej odpowiedzi tłumaczącej zmiany w QIMT i QAS, które zależą od wartości BP, podzielono analizowaną populację na grupy z prawidłowym BP w badaniu kontrolnym i BP równym lub wyższym niż 140 mmHg. Przeprowadzona analiza podgrup wykazała, że u osób z prawidłowym kontrolnym BP (po upływie 12 miesięcy) QIMT obniżała się istotnie, QAS nie ulegała istotnym zmianom (tendencja do nieistotnego spadku), a PP (pośredni marker sztywności naczyń) ulegało istotnemu obniżeniu. Również stężenie cholesterolu w badanej podgrupie istotnie obniżało się. W podobnie przeprowadzonej analizie podgrupy chorych po zawale z podwyższonymi wartościami BP (≥ 140 mmHg) zaobserwowano, że BPs_k i PP istotnie wzrastały w porównaniu do wartości wyjściowych. Analogiczne obserwacje poczyniono w stosunku do QAS. Natomiast QIMT pomimo wzrostu wartości BP w badanej podgrupie uległa istotnej redukcji, podobnie jak stężenia cholesterolu. Ponieważ obie zmienne – QAS i QIMT zależą zarówno od BP jak i od wieku badanych, przeprowadzono analizę regresji liniowej porównując średnie wartości QAS i QIMT po skorygowaniu ich względem wieku i BPs_r (ciśnienie rozprężenia naczynia) w badanych podgrupach. Jak wykazano w podgrupie z prawidłowym BP QIMT uległo istotnej redukcji. Podobne obserwacje poczyniono również w

podgrupie z wysokimi wartościami BP w badaniu kontrolnym. Z kolei QAS po uwzględnieniu wieku i BPśr w żadnej z analizowanych podgrup nie zmieniła się istotnie w stosunku do wartości wyjściowych. Przeprowadzona pogłębiona analiza statystyczna wyraźnie wskazuje, że u chorych po przebytych zawale i leczonych przy pomocy aktualnie zalecanej polifarmakoterapii obserwować można redukcję QIMT przy braku (w najlepszym wypadku) zmian QAS. Oznaczać to może, że ta własność naczyń tętniczych jest aktualnie niemodyfikowalna przy zastosowaniu aktualnie dostępnych leków, stosowanych rutynowo po zawale serca. Oczywiście badanie to ma szereg ograniczeń. Po pierwsze, ocena sztywności tętniczej dotyczyła konkretnej lokalizacji naczyniowej, tak więc osiągnięte wyniki nie mogą być interpolowane na inne obszary naczyniowe. Po drugie, nie można do końca wykluczyć roli ciśnienia rozprężającego tętnice w osiągniętych pomiarach. Po trzecie, uzyskanych wyników nie sposób przypisać konkretnemu leкови zastosowanemu w terapii.

Ocena sztywności naczyń u chorych po zawale serca jest ważna ze względu na jej wartość predykcyjną dla dalszych losów chorych. Ponadto podejrzewa się, że ewentualna modyfikacja tej własności tętnic może poprawić rokowanie u osób po przebytych zawale. Ostatnio Feistritzer i wsp. [76] wykazali że u osób, które przeżyły STEMI, większa sztywność aorty skojarzona jest z epizodami powikłań takimi jak zgon, ponowny zawał serca, niewydolność serca czy udar mózgu. Z kolei Imbalzano i wsp. [77] zaobserwował, że pomiar sztywności tętnic może służyć do przewidywania powrotu funkcji skurczowej LK u chorych po przebytych zawale, leczonym przy pomocy pierwotnej angioplastyki. Tak więc zagadnienia te należą do współczesnego nurtu badań naukowych.

Remodeling LK jest procesem w którym wielkość, kształt i funkcja komory podlega regulacji przez czynniki mechaniczne, hormonalne i genetyczne. Zjawisko to może być procesem fizjologicznym i procesem adaptacji w następstwie uszkodzenia serca, jak ma to miejsce po zawale serca [78]. Proces ten obejmuje poszerzenie, przerost i formowanie blizny w uszkodzonym mięśniu sercowym. Przebudowa mięśnia sercowego może trwać od kilku tygodni do wielu miesięcy, aż siły rozciągające LK nie zostaną zbalansowane przez siły sprężyste związane także z tworzeniem się blizny. Remodeling w znacznym stopniu zależy od następstw zawału tj. rozległości uszkodzenia mięśnia sercowego w procesie niedokrwienia. Z tego też względu bardzo duże znaczenie ma tempo w jakim nastąpiło przywrócenie drożności tętnicy dozawałowej i zmniejszenie obszaru niedokrwienia. Bardzo ważną rolę pełni też farmakoterapia. ACEI zmniejszają powiększanie się LK obserwowane po zawale zarówno w modelach doświadczalnych prowadzonych na zwierzętach jak i w obserwacjach klinicznych. Badania prowadzone z captoprilem vs placebo po zawale serca wykazały, że terapia z udziałem ACEI wiązała się redukcją objętości końcowo-skurczowej i zwiększeniem frakcji wyrzutowej LK [79]. Podobnie w kolejnym badaniu obserwowano zmniejszenie objętości LK po roku terapii przy pomocy captoprilu [80]. Mechanizm odpowiedzialny za poprawę wskaźników echokardiograficznych po leczeniu ACEI jest związany z wazodilatacją i odciążeniem LK, poprawą perfuzji i bezpośrednim wpływem na mięśniówkę hamującym przerost stymulowany przez angiotensynę II. W badaniach własnych obserwowano po 12 miesiącach terapii brak różnic w objętości końcowo-rozkurczowej oraz niewielką, ale istotną poprawę frakcji wyrzutowej LK. Należy zauważyć, że frakcja wyrzutowa LK w badanej grupie nawet we wczesnej fazie po zawale serca znajdowała się w granicach normy. Świadczy to o

bardzo szybkim rozpoznaniu i rewaskularyzacji, co przyczyniło się do zachowania dobrej funkcji serca w ocenianej populacji.

Optymalna dystrybucja objętości wyrzutowej do tkanek wymaga interakcji pomiędzy LK i układem tętniczym. To sprzężenie sercowo-naczyniowe jest opisywane matematycznie jako stosunek E_a do E_{es} . Ponieważ oba te parametry opisywane są przy pomocy podobnych jednostek (mmHg/ml) ich stosunek ma charakter bezwymiarowy. Jak wykazano ostatnio stosunek E_a/E_{es} jest przydatnym markerem przewidującym wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej (zgon, udar mózgu, ponowny zawał serca) w populacji chorych po przebytych zawale serca [35]. Jak wykazały obserwacje własne po 12 miesiącach stosowanej terapii zauważono istotne zmniejszenie E_{es} przy nieistotnej redukcji E_a i braku zmian wskaźnika sprzężenia. Obserwowane zmniejszenie E_{es} może być przynajmniej częściowo odpowiedzialne za poprawę frakcji wyrzutowej LK w obserwacji odległej. Nie zaobserwowano natomiast interakcji pomiędzy E_a a parametrami sprzężenia sercowo-naczyniowego (dane nieprzedstawione).

Reasumując uzyskane wyniki obserwacji odległych u chorych z NSTEMI należy stwierdzić, że większość z tej grupy współcześnie i nowocześnie leczonych chorych pozostaje w dobrym czynnościowo stanie układu krążenia. Frakcja wyrzutowa LK pozostaje w granicach normy, nie obserwuje się też istotnego remodelingu LK a interakcja sercowo-naczyniowa pozostaje optymalna. Współczesna polifarmakoterapia jest dobrze tolerowana i zdecydowana większość chorych stosuje ją po roku od rozpoznania. QIMT uległa istotnemu obniżeniu po roku terapii, podobnie jak stężenie cholesterolu. Natomiast nie obserwuje się istotnego wpływu współczesnej terapii na własności naczyń tętniczych charakteryzowanych przy pomocy PWV. Sztywność naczyniowa wydaje się nie podlegać

modyfikacji, przy czym w zależności od strategii analizy można przyjąć, że nie zmienia się bądź ulega niewielkiemu ale istotnemu wzrostowi.

WNIOSKI

1. Zdecydowana większość chorych po przebytych zawale serca jest leczona zgodnie z obowiązującymi zasadami.
2. Zdecydowana większość chorych przestrzega zalecanej farmakoterapii w okresie do 12 miesięcy po przebytych zawale serca.
3. Współczesna farmako-mechaniczna terapia zawału serca pozwala na zachowanie bardzo dobrej funkcji LK, mierzonej przy pomocy frakcji wyrzutowej.
4. Grubość kompleksu intima-media ulega istotnej redukcji po 12 miesiącach polifarmakoterapii stosowanej w profilaktyce wtórnej zawału.
5. Sztywność naczyń tętniczych nie podlega modyfikacji w ciągu 12 miesięcy stosowania polifarmakoterapii po zawale serca.
6. Po 12 miesiącach od przebytego zawału serca obserwuje się zmniejszenie sztywności LK.

STRESZCZENIE

Wstęp

Zastosowanie polifarmakoterapii w profilaktyce wtórnej po ostrym zespole wieńcowym (ACS, acute coronary syndrome) redukuje liczbę zgonów, niewydolności serca, ponownych zawałów, udarów i hospitalizacji. Mechanizm w jakim dochodzi do tych korzystnych wyników jest nie do końca poznany.

Cel

Celem pracy była ocena zmian hemodynamicznych, grubości kompleksu intima-media, sztywności tętnic i zmian w zakresie struktury i funkcji lewej komory u osób z przebyłym ACS leczonym zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi przez okres 12 miesięcy.

Material i metody

Do badania zostało włączonych kolejno 298 (213 mężczyzn, wiek 64 (57-71) lat) pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału serca bez uniesienia odcinka ST. U pacjentów oceniano wartości ciśnienia tętniczego (BP, blood pressure), stężenie cholesterolu całkowitego, lokalną sztywność naczyniową mierzoną na tętnicy szyjnej (QAS, arterial stiffness), grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej (QIMT, intima-media thickness), wymiary skurczowe i rozkurczowe lewej komory (LV, left ventricle), frakcję wyrzutową LV oraz parametry sztywności LV i sprężenia komorowo-tętniczego. Pomiar BP, ocena echokardiograficzna, ultrasonograficzna tętnic szyjnych i badania laboratoryjne były wykonywane u wszystkich pacjentów między 48 a 72 godziną od przyjęcia oraz 12 miesięcy po hospitalizacji. W analizie statystycznej do oceny

rozkładu ciągłych danych zastosowano Test Shapiro-Wilka. Dane ciągłe przedstawiono jako mediana i rozstęp międzykwartyłowy (IQR, interquartile range). Różnice między grupami zostały oszacowane za pomocą testu Mann-Whitney, parowanego i niesparowanego testu Wilcoxa dla zmiennych ciągłych oraz dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych. Współczynnik korelacji Spearmana obliczono dla analizy zależności między badanymi parametrami.

Po 12 miesiącach obserwacji pacjenci zostali przypisani do grupy ze skurczowym BP poniżej 140 mmHg lub do grupy z skurczowym BP 140 mmHg lub wyższym. Zastosowano ogólny model regresji liniowej do porównania różnic między skorygowanymi średnimi wskaźnikami subklinicznej miażdżycy tętnic i sztywności tętnic na początku badania i po 12 miesiącach.

Wyniki

W badanej grupie chorych po 12 miesiącach obserwacji stwierdzono istotny wzrost skurczowego i rozkurczowego BP (130/75 (116-146/68-83) mmHg vs 137/80 (126-150/73-87) mmHg; $p < 0,001$), QAS (9.2 (7.9-10.9) m/s vs 9.6 (8.4-11.5) m/s ; $p = 0.001$), frakcji wyrzutowej LV (54% vs 56%; $p = 0.003$) i wymiaru końcowo-skurczowego LV. Obniżeniu uległo stężenie cholesterolu całkowitego (194 (163-235) mg/dl vs 150 (150-171) mg/dl), QIMT (797 (685-914) μm vs 740 (644-863) μm ; $p < 0.0001$) i sztywność LV (1.79(1.12-2.11) $\text{ms} \cdot \text{mmHg}$ vs 1.66 (1.32-1.93) $\text{ms} \cdot \text{mmHg}$; $p = 0.04$). Porównując grupy ze skurczowym BP < 140 mmHg i ≥ 140 mmHg stwierdzono po 12 miesiącach obserwacji istotnie niższą QIMT w grupie z niższym BP. Różnica ta pozostawała istotna również w analizie po korekcji względem wieku i płci.

Wnioski

12 miesięczna terapia farmakologiczna u pacjentów po ACS powoduje istotne obniżenie QIMT i niewielką poprawę parametrów hemodynamicznych lewej komory. Leczenie nie ma wpływu na parametry sztywności naczyniowej i sprzężenie komorowo-tętnicze.

ABSTRACT

Introduction

Contemporary pharmacological treatment of patients after acute coronary syndrome (ACS) reduces the number of death, heart failure, recurrent heart infarctions, strokes and hospitalizations. The mechanism of improving prognosis of patients undergoing the treatment is not known.

Aim

We evaluated changes of haemodynamics, intima-media thickness, arterial stiffness, left ventricle structure and function in patients after ACS who were treated according to current guidelines for 12 months.

Material and Methods

A total of 298 patients with non ST-segment elevation myocardial infarction (median age 64 years; 213 men) were enrolled to this study. Blood pressure (BP), blood concentration of total cholesterol, carotid arterial stiffness (QAS), carotid intima-media thickness (QIMT), systolic and diastolic dimensions of left ventricle (LV), LV ejection fraction and indices of LV stiffness and ventricular-arterial coupling were measured. All patients underwent BP measurements, echocardiography, carotid ultrasound and laboratory tests between 48 and 72 hours from admission and 12 month after the hospitalisation. In statistical analysis we used Shapiro-Wilk test for assessment of data distribution. Continuous data are presented as median and interquartile range (IQR). The differences between groups were assessed with Mann-Whitney test, paired and non-paired Wilcoxon test for continuous data and exact Fisher test for dichotomous variables. Spearman correlation coefficient was calculated to assess relations between studied parameters.

After 12 months of observation patients were divided into groups with BP <140 mmHg and BP \geq 140 mmHg. A general linear regression model was used to compare differences between corrected mean indices of subclinical atherosclerosis and arterial stiffness at the beginning of the study and after 12-months follow-up.

Results

In the study group was observed a significant increase of systolic and diastolic BP (130/75 (116-146/68-83) mmHg vs 137/80 (126-150/73-87) mmHg; $p<0,001$), QAS (9.2 (7.9-10.9) m/s vs 9.6 (8.4-11.5) m/s ; $p=0.001$), LV ejection fraction (54% vs 56%; $p=0.003$) and LV end-systolic dimension after 12-months of follow-up. There was a significant decrease of total cholesterol level (194 (163-235) mg/dl vs 150 (150-171) mg/dl), QIMT (797 (685-914) μm vs 740 (644-863) μm ; $p<0.0001$) and LV stiffness (1.79(1.12-2.11) $\text{ms}\cdot\text{mmHg}$ vs 1.66 (1.32-1.93) $\text{ms}\cdot\text{mmHg}$; $p=0.04$). Comparison of patients with systolic BP <140 mmHg and \geq 140 mmHg showed significantly lower QIMT in a group with lower BP after 12-month of follow-up. The difference remained significant after adjustment for age and gender.

Conclusions

12-month pharmacological treatment of patients after ACS causes significant decrease of QIMT and small improvement of left ventricle haemodynamics. The therapy has no influence on arterial stiffness and ventricular-arterial coupling.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Stary HC, Chandler AB, Glagov S i wsp. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler. Thromb.* 1994;14:840-856.
- [2] Levy D. Combating the epidemic of heart disease. *JAMA.* 2012;308:2624-2625.
- [3] Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych: www.rejestrozv.republika.pl.
- [4] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S i wsp. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-952.
- [5] Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1177-1178.
- [6] Cheng C, Tempel D, van Haperen R i wsp. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation.* 2006;113:2744-2753.
- [7] Stary HC, Chandler AB, Glagov S i wsp. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:840-856.
- [8] Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE i wsp. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on

- Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:1355-1374.
- [9] Zaacks SM, Allen JE, Calvin JE i wsp. Value of the American College of Cardiology/American Heart Association stenosis morphology classification for coronary interventions in the late 1990s. *Am.J.Cardiol*.1998;82:43-49.
- [10] Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK i wsp. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-1375.
- [11] Nishioka T, Luo H, Eigler NL i wsp. Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1571-1576.
- [12] Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*.2000;83:361–366.
- [13] Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-671
- [14] Schaar JA, Muller JE, Falk E i wsp. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003,Santorini, Greece. *Eur Heart J*. 2004;25:1077-1082
- [15] Falk E, Wilensky RL. Prediction of coronary events by intravascular imaging. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2012;5:S38–S41.
- [16] Kubo T, Maehara A, Mintz GS i wsp. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1590-1597.
- [17] Motoyama S, Sarai M, Narula J i wsp. Coronary CT angiography and high-risk plaque morphology. *Cardiovasc Interv Ther*. 2013;28:1-8.

- [18] Tardif JC, Heinonen T, Orloff D i wsp. Vascular biomarkers and surrogates in cardiovascular disease. *Circulation* 2006;113:2936-2942.
- [19] de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R i wsp. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:280-288.
- [20] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML i wsp. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459-467.
- [21] Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX i wsp. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2000;151:478-487.
- [22] Ravani A, Werba JP, Frigerio B i wsp. Assessment and relevance of carotid intima-media thickness (C-IMT) in primary and secondary cardiovascular prevention. *Curr Pharm Des*. 2015;21:1164-1171.
- [23] Kalra L, Rambaran C, Iveson E i wsp. The role of inheritance and environment in predisposition to vascular disease in people of African descent. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1126-1133.
- [24] Oren A, Vos LE, Uiterwaal SPM i wsp. Aortic stiffness and carotid intima-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults? *Europ J Clin Invest*. 2003;33:949-954.
- [25] Wykretowicz A, Gerstenberger P, Guzik P, Milewska A i wsp. Arterial stiffness in relation to subclinical atherosclerosis. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:11-16.
- [26] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L i wsp. European network for non-invasive investigation of large arteries: expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-2605.

- [27] O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension*. 1990;15:339-347.
- [28] Cecelja M, Hussain T, Greil G i wsp. Multimodality imaging of subclinical aortic atherosclerosis: relation of aortic stiffness to calcification and plaque in female twins. *Hypertension*. 2013;61:609-614.
- [29] Cecelja M, Jiang B, Bevan L i wsp. Arterial stiffening relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in women. A twin study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1480-1486.
- [30] Yasmin, McEniery CM, O'Shaughnessy KM i wsp. Variation in the human matrix metalloproteinase-9 gene is associated with arterial stiffness in healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1799-1805.
- [31] Brull DJ, Murray LJ, Boreham CA i wsp. Effect of a COL1A1 Sp1 binding site polymorphism on arterial pulse wave velocity: an index of compliance. *Hypertension*. 2001;38:444-448.
- [32] McNulty M, Mahmud A, Feely J. Advanced glycation end-products and arterial stiffness in hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20:242-247.
- [33] Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54:1328-1336.
- [34] Chirinos JA. Ventricular-arterial coupling: Invasive and non-invasive assessment. *Artery Res*. 2013;7:2-14.
- [35] Agata Milewska, Andrzej Minczykowski, Tomasz Krauze i wsp. Prognosis after acute coronary syndrome in relation with ventricular-arterial coupling and left ventricular strain. *Int J Cardiol*. 2016;220:343-348.

- [36] Antonini-Canterin F, Enache R, Popescu BA i wsp. Prognostic value of ventricular-arterial coupling and B-type natriuretic peptide in patients after myocardial infarction: a five-year follow-up study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22:1239-1245.
- [37] Xie X, Atkins E, Lv J i wsp. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:435-443.
- [38] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–713.
- [39] Schrier RW, Estacio RO, Esler A i wsp. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002;61:1086-1097.
- [40] Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F i wsp. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525-533.
- [41] Staessen JA Hypertension. Age-specificity of blood-pressure-associated complications. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:499-501.
- [42] Russo C, Jin Z, Elkind MS i wsp. 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.
- [43] Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S i wsp. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004;109:745-749.
- [44] Marco Roffi, Carlo Patrono, Jean-Philippe Collet i wsp. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task

- Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*.2016;37:267-315.
- [45] Chen CH, Fetters B, Nevo E i wsp. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol*.2001; 38:2028-2034.
- [46] Klotz S, Hay I, Dickstein ML i wsp. Single-beat estimation of end-diastolic pressure-volume relationship: a novel method with potential for noninvasive application. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:H403-412.
- [47] Siudak Z, Dziewierz A, Rakowski T i wsp. Borderline trend towards long-term mortality benefit from drug eluting stents implantation in ST-elevation myocardial infarction patients in Poland-data from NRDES registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83:436-442.
- [48] Harjai KJ1, Sattur S, Orshaw P i wsp. Long-term safety and effectiveness of drug-eluting stents compared to bare metal stents following successful PCI in non-ST-elevation myocardial infarction: findings from the Guthrie Health Off-Label StenT (GHOST) Registry. *J Interv Cardiol*. 2012;25:28-36.
- [49] Remkes WS, Badings EA, Hermanides RS i wsp. Randomised comparison of drug-eluting versus bare-metal stenting in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Open Heart*. 2016;3:e000455.
- [50] Campbell NC, Thain J, Deans HG i wsp. Secondary prevention in coronary heart disease: baseline survey of provision in general practice. *BMJ*. 1998;316:1430-1434.
- [51] Mohane M, Bohn RL, Gurwitz JH i wsp. Noncompliance with congestive heart failure therapy in the elderly. *Arch Intern Med*. 1994;15:433-437.

- [52] McDermott MM, Schmitt B, Wallner E. Impact of medication nonadherence on coronary heart disease outcomes: a critical review. *Arch Intern Med.*1997;157:1921-1929.
- [53] Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation.* 2003;107:139-146.
- [54] Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation.* 2003;107:490-497.
- [55] Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev.* 1993;73:413-465.
- [56] Lyle AN, Raaz U. Killing Me Unsoftly: Causes and Mechanisms of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:e1-e11.
- [57] Boron WF, eds. *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach.* 2nd ed., International ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009
- [58] O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C i wsp. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens.*2002;15:426-444.
- [59] Zheng M, Xu X, Wang X i wsp. Age, arterial stiffness, and components of blood pressure in Chinese adults. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:e262.
- [60] Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM i wsp. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci (Lond).* 2002;103:371-377.
- [61] Ding J, Mitchell GF, Bots ML i wsp. Carotid arterial stiffness and risk of incident cerebral microbleeds in older people: the Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:1889–1895.

- [62] Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR Jr i wsp. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA(Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2170-2177.
- [63] Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A i wsp. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2006;113:657-663.
- [64] van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K i wsp. 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.
- [65] Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM i wsp. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation.* 2005;111:3384-3390.
- [66] 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.
- [67] Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E i wsp. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens.* 2010;28:2336-2341.
- [68] Mourad JJ, Blacher J, Blin P i wsp. PHASTE study Conventional antihypertensive drug therapy does not prevent the increase of pulse pressure with age. *Hypertension.* 2001;38:958-961.
- [69] Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B i wsp. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension.* 2006;48:80-86.

- [70] Raff U, Walker S, Ott C i wsp. Olmesartan improves pulse wave velocity and lowers central systolic blood pressure and ambulatory blood pressure in patients with metabolic syndrome. *Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:98-104.
- [71] Ishigaki Y, Kono S, Katagiri H i wsp. NTPP investigators Elevation of HDL-C in response to statin treatment is involved in the regression of carotid atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21:1055-1065.
- [72] Braamskamp MJAM, Langslet G, McCrindle BW i wsp. Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation*. 2017;136:359-366.
- [73] Effect of intensive diabetes treatment on carotid artery wall thickness in the epidemiology of diabetes interventions and complications. *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Diabetes*. 1999;48:383-390.
- [74] Wang JG, Staessen JA, Li Y i wsp. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2006;37:1933-1940.
- [75] Thune JJ, Signorovitch J, Kober L i wsp. Effect of antecedent hypertension and follow-up blood pressure on outcomes after high-risk myocardial infarction. *Hypertension*. 2008;51:48-54.
- [76] Feistritz HJ, Klug G, Reinstadler SJ i wsp. Prognostic Value of Aortic Stiffness in Patients After ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6 pii: e005590.
- [77] Imbalzano E, Vatrano M, Mandraffino G i wsp. Arterial stiffness as a predictor of recovery of left ventricular systolic function after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31:1545-1551.

- [78] Verma A, Meris A, Skali H i wsp. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:582-591.
- [79] Bonaduce D, Petretta M, Arrichiello P i wsp. Effects of captopril treatment on left ventricular remodeling and function after anterior myocardial infarction: comparison with digitalis. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:858-863.
- [80] Ricci R, Coletta C, Ceci V i wsp. RIMA Researchers. Effect of early treatment with captopril and metoprolol singly and together on postinfarction left ventricular remodeling. *Am Heart J*. 2001;142:E5.