UNIWERSYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI
W OLSZTYNIE

WYDZIAŁ LEKARSKI
DZIEDZINA NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU
DYSCYPLINA NAUKI MEDYCZNE

Ewa Sienkiewicz

ROZPRAWA DOKTORSKA

OCENA CZYNNIKÓW ROKOWNICZYCH U PACJENTÓW PODDAWANYCH KORONAROGRAFII Z JEDNOCZASOWĄ ANGIOGRAFIĄ TĘTNIC NERKOWYCH W 10-LETNIEJ OBSERWACJI

EVALUATION OF PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS SUBMITTED TO CORONAROGRAPHY WITH A SIMULTANEOUS ANGIOGRAPHY OF RENAL ARTERIES IN A 10-YEAR FOLLOW-UP

Praca wykonana w Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim
w Olsztynie

Promotor:
Dr hab. n. med. Adam Kern, prof. UWM, FESC
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych

Olsztyn, 2024 r.

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW 4

STRESZCZENIE 8

ABSTRACT 11

1. WPROWADZENIE 14

1.1. Choroby układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej 14

1.2. Patofizjologia procesu miażdżycowego 15

1.3 Choroba niedokrwienna serca 18
1.3.2 Diagnostyka choroby niedokrwiennej serca 19
1.3.3. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego wystąpienia choroby wieńcowej przed wykonaniem badań dodatkowych 20
1.3.5. Leczenie choroby niedokrwiennej serca 22
1.3.6. Leczenie inwazyjne 24

1.4. Miażdżyca tętnic nerkowych 25
1.4.2. Diagnostyka 27
1.4.3. Leczenie 28

2. CELE PRACY 29

3. METODYKA 30

3.1. Badanie KORONEF 30

3.2. Badana populacja 30
3.2.1. Kryteria włączenia 30
3.2.2. Kryteria wyłączenia 30
3.3.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe 31
3.3.2. Badanie laboratoryjne 31
3.3.3. Badanie echokardiograficzne 33
3.3.4. Badanie angiograficzne: koronarografia z angiografią tętnic nerkowych 34

3.4. Obserwacja odległa 35
3.5. Metody statystyczne 35

4. WYNIKI 37
4.1. Charakterystyka populacji poddawanej koronarografii uwzględniająca czynniki ryzyka oraz stosowaną farmakoterapię 37

4.2. Ocena częstości występowania zwężeń w tętnicach nerkowych w badanej populacji 42

4.3. Porównanie analizowanej populacji w zależności od obecności istotnego zwężenia w tętnicach nerkowych 42

4.4. Analiza rokowania pacjentów w 10-letniej obserwacji 48
4.4.1. Cała populacja 49
4.4.2. Podgrupa pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych poniżej 50% 53
4.4.3. Podgrupa pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych ≥ 50% 56

4.5. Identyfikacja czynników wpływających na rokowanie u pacjentów ze zwężeniem tętnicach nerkowych vs. bez zwężenia tętnicach nerkowych 59
4.5.1. Cała populacja 59
4.5.2. Populacja ze zwężeniem w tętnicach nerkowych < 50% 61

4.5.3. Populacja ze zwężeniem w tętnicach nerkowych ≥ 50% 64
4.6. Charakterystyka i rokowanie pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min/1,73 m^2 .. 67
5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA 72
6. WNIOSKI 80
8. SPIS TABEL 89
9. SPIS RYCIN 89
10. SPIS ZAŁĄCZNIKÓW 90

WYKAZ SKRÓTÓW

ACEI	(ang. angiotensin converting enzyme inhibitor) - inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę
ACS	(ang. acute coronary syndrome) - ostry zespół wieńcowy
ARB	(ang. angiotensin receptor blocker) - bloker receptora angiotensyny
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicron
AF	(ang. atrial fibrillation) - migotanie przedsionków
ASTRAL	Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions
ASA	(ang. acetylsalicylic acid) - kwas acetylosalicylowy
Angio-CT	(ang. angio-computed tomography) - angiografia tomografii komputerowej
Angio-MRI	(ang. angio-magnetic rezonance imaging) - angiografia rezonansu magnetycznego
BMI	(ang. body mass index) - wskaźnik masy ciała
BMP	(ang. modifiable protein that promotes bone calcification) - białko modyfikowalne sprzyjające kalcyfikacji kości
BNP	(ang. natriuretic peptide) - peptyd natriuretyczny
BP	(ang. blood pressure) - ciśnienie tętnicze
CAD	(ang. coronary artery disease) - choroba wieńcowa
CABG	(ang. coronary artery bypass graft) - pomosty aortalno-wieńcowe
CANVAS	Cangliflozin Cardiovascular Assessment Study
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
CCS	(ang. chronic coronary syndrome) - przewlekły zespół wieńcowy
CKD	(ang. chronic kidney disease) - przewlekła choroba nerek
CORAL	Cardiovascular Outcomes in Renal
CRP	(ang. C-reactive protein) - białko C-reaktywne
CV	(ang. cardiovascular) - sercowo-naczyniowy
CVD	(ang. cardiovascular disease) - choroby układu sercowo-naczyniowego
CTA	(ang. computed angiography tomography) - angiografia tomografii komputerowej
DM	(ang. diabetes mellitus) - cukrzyca
DAPA-HF	Dapagliflozin in Patients with Heart Failure
DAPT	(ang. dual antiplatelet therapy) - podwójna terapia przeciwpłytkowa

DRASTIC	Atherosclerotic Lesions Transbrachial renal artery angioplasty and stenting in patients with Leriche's syndrome
DECLARE	Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes
EF	(ang. ejection fraction) - frakcja wyrzutowa
eGFR	(ang. estimated glomerular filtration rate) - szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej.
EMPA-REG	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
EMPAROR-Reduced	Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction therapeutic management of coronary patients from 24 European countries
EKG	elektrokardiogram
ESC	(ang. European Society of Cardiology) - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
FAME	Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation
FFR	(ang. fractional flow reserve) - cząstkowa rezerwa przepływu
FH	hipercholesterolemia rodzinna
GLP-1	glukagonopodobny peptyd-1
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości
HF	(ang. heart failure) - niewydolność serca
HPS	Heart Protection Study
hsCRP	białko C-reaktywne oznaczane metodami wysokoczułymi
ICAM	(ang. intercellular adhesion molecule) - cząsteczka adhezyjna międzykomórkowa
ICD	(ang. implantable cardioverter-defibrillator) - wszczepialny kardiowerter-defibrylator
IFG	(ang. impaired fasting glucose) - nieprawidłowa glikemia na czczo
IGT	(ang. impaired glucose tolerance) - nieprawidłowa tolerancja glukozy
IL-6	interleukina 6
IVSd	(ang. intraventricular septum diastolic diameter) - wymiar przegrody międzykomorowej w rozkurczu
LBBB	(ang. left bundle branch block) - blok lewej odnogi pęczka Hisa
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości
LVEDd	(ang. left ventricular end-diastolic diameter) - wymiar późnorozkurczowy lewej komory

LVH	(ang. left ventricular hypertrophy) - przerost mięśnia lewej komory
M-CSF	(ang. monocyt-colony stimulating factor) - czynnik stymulujący monocyty
MI	(ang. myocardial infarction) - zawał serca
NFG	(ang. normal fasting glucose) - prawidłowa glikemia na czczo
NO	(ang. nitric oxide) - tlenek azotu
NSTEMI	(ang. non- ST elevation myocardial infarction) - zawał serca bez uniesienia odcinka ST
NT	nadciśnienie tętnicze
NYHA	(ang. New York Heart Association) - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OGTT	(ang. oral glucose tolerance test) - test doustnego obciążenia glukozą
oxyLDL	oksydowane LDL
PAD	(ang. peripheral artery disease) - choroba tętnic obwodowych
PCI	(ang. precutaneous coronary intervention) - przezskórna interwencja wieńcowa
PCSK-9	proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9
PDGF	(ang. platelet derived growth factor) - płytkopochodny czynnik wzrostu
PET	(ang. positron emission tomography) - pozytronowa tomografia emisyjna
PGI2	(ang. prostacyclin) - prostacyklina
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RADAR	Randomized, multicenter, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis.
RAD	(ang. renal artery disease) - choroba tętnic nerkowych
RAS	(ang. renal artery stenosis) - zwężenie tętnic nerkowych
PTP	(ang. pre-test probability) - kliniczne prawdopodobieństwo przed testem
RR	(ang. relative risk) - ryzyko względne
RVSP	(ang. right ventricular systolic pressure) - ciśnienie skurczowe w prawej komorze
SBP	(ang. systolic blood pressure) - skurczowe ciśnienie tętnicze
SGLT2	kotransporter sodowo-glukozowy typu 2
Skala CCS	Skala Canadian Cardiovascular Society

SPECT	(ang. single photon emission computed tomography) - tomografia emisyjna pojedynczego fotnu
STAR	Stent Placement and Blood Pressure and Lipid-lowering for the Prevention of Progression of Renal Dysfunction Caused by Atherosclerotic Ostial Stenosis of the Renal Artery
STEMI	(ang. ST elevation myocardial infarction) - zawał serca z uniesieniem odcinka ST
TAPSE	(ang. tricuspid annulus plane systolic excursion) - amplituda przemieszczenia skurczowego pierścienia trójdzielnego
TC	cholesterol całkowity
TGF-B	(ang. transforming growth factor beta) - transformujący czynnik wzrostu beta
TG	trójglicerydy
TSH	hormon tyreotropowy
UA	(ang. unstable angina) - dławica niestabilna
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Study
VCAM	(ang. vascular cell adhesion molecule) - cząsteczka adhezyjna komórek naczyniowych

STRESZCZENIE

Badanie KORONEF miało charakter jednoośrodkowy, prospektywny, obserwacyjny i opisowy. Celem pracy była ocena czynników rokowniczych u pacjentów poddawanych koronarografii z jednoczasową angiografią tętnic nerkowych w 10-letniej obserwacji. W okresie od czerwca do grudnia 2009 r. do badania włączono kolejno 492 pacjentów. W badanej populacji najczęstszym wskazaniem do wykonania koronarografii była planowa diagnostyka choroby wieńcowej. W koronarografii u 128 (26%) pacjentów nie stwierdzono istotnych angiograficzne zmian w tętnicach wieńcowych, u 86 (23,4%) wykazano obecność choroby wieńcowej trójnaczyniowej. 211 (46,1%) pacjentów zakwalifikowano do przezskórnej rewaskularyzacji. Chorzy otrzymywali leczenie farmakologiczne zgodne z aktualnymi standardami, w tym 90,2% pacjentów otrzymało przy wypisie kwas acetylosalicylowy, 91,1%, inhibitor konwertazy angiotensyny / sartan, 92,5%, beta-bloker, a 93,5% statynę. U wszystkich pacjentów wykonano angiografię tętnic nerkowych. Zwężenie co najmniej 50% stwierdzono u 35 (7,1%).

U pacjentów z istotnym zwężeniem w tętnicach nerkowych częściej stwierdzano cukrzycę (40% vs. 24,9%, p = 0,049), przebyty udar mózgu (22,9% vs. 5,3%, p < 0,001), przewlekłą chorobę nerek (28,6% vs. 8,3%, p < 0,001) oraz przewlekłą chorobę nerek leczoną hemodializami (5,7% vs. 0,4%, p = 0,027). W tej grupie pacjentów częściej wykonywano koronarografię z powodu ostrego zespołu wieńcowego (48,6% vs. 36,9%, p = 0,016), dominowała choroba dwunaczyniowa (40,0% vs. 27,1%, p = 0,009), częściej stwierdzano chorobę trójnaczyniową (22,9% vs 12,3% p = 0,009) oraz zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej (8,6% vs 4,2% p = 0,009). Chorzy ci także istotnie częściej byli poddawani PCI (57,6% vs. 45,2%, p = 0,023) oraz CABG (24,2%vs 19,3%, p = 0,023).

Pacjenci ze zwężeniem w tętnicach nerkowych ≥ 50% przy wypisie częściej otrzymywali Ca-bloker (40,0% vs. 24,1%, p = 0,036), diuretyk pętlowy (37,1% vs. 16,8%, p = 0,003) oraz antagonistę witaminy K (17,1% vs. 6,6%, p = 0,034). Rzadziej stosowany był u nich beta-bloker (82,9% vs. 93,2%, p = 0,038). W badanej populacji analizie poddano dane dotyczące rokowania: odsetek zgonów, zawałów serca, udarów mózgu, PCI, CABG. Mediana okresu obserwacji wynosiła 10,2 lat (min. 5,9 lat; max. 10,3 lat). W całej populacji zgon z jakiejkolwiek przyczyny stwierdzono u 29,9% pacjentów, zawał serca u 11,8%, udar mózgu u 4,9%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Analizie poddano przeżycie w zależności od dodatkowych zmiennych jak płeć, wiek, choroby współistniejące. W badanej populacji zaobserwowano, że płeć, wskaźnik masy ciała, zwężenie tętnicy nerkowej oraz przewlekłe zespoły wieńcowe vs. ostre zespoły wieńcowe nie mają wpływu na rokowanie. Istotnie gorszym rokowaniem charakteryzowali się pacjenci w wieku > 65 lat oraz pacjenci z wywiadem przebytego zawału serca i udaru mózgu. W podgrupie pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych ≥ 50% tylko pacjenci z wywiadem przebytego zawału serca charakteryzowali się gorszym rokowaniem. Podjęto próbę identyfikacji czynników predykcyjnych zgonu z jakiejkolwiek przyczyny w wieloczynnikowym modelu regresji Coxa. W badanej populacji istotnymi statystycznie predyktorami były: wiek 65-75 lat (HR 2,88), wiek > 75 lat (HR 8,07), brak cukrzycy (HR 0,63), brak przebytego zawału serca (HR 0,61), brak przewlekłej choroby nerek (HR 0,45), niestabilna dławica piersiowa (HR 0,37) oraz frakcja wyrzutowa lewej komory > 60% (HR 0,43). Następnie podjęto próbę identyfikacji czynników predykcyjnych zgonu z jakiejkolwiek przyczyny w populacji pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych < 50%. W wieloczynnikowym modelu regresji Coxa, istotnymi statystycznie predyktorami okazały się być: wiek 65-75 lat (HR 2,21), wiek > 75 lat (HR 5,99), brak cukrzycy (HR 0,64), brak przewlekłej choroby nerek (HR 0,57) oraz frakcja wyrzutowa lewej komory > 60% (HR 0,34). W populacji pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych ≥ 50 istotnym statystycznie predyktorem zgonu była dyslipidemia (HR 5,52).

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski:

1. Pacjenci poddawani koronarografii to najczęściej mężczyźni po 60. roku życia z licznymi chorobami współistniejącymi, jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca, przebyty zawał serca oraz otyłość.
2. Pomimo pełnej farmakoterapii stosowanej zgodnie z aktualnymi wytycznymi, odsetek zdarzeń niepożądanych jak zawał, udar mózgu, zgon był relatywnie wysoki, co potwierdza gorsze rokowanie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi.
3. W badanej populacji częstość występowania istotnego angiograficznie zwężenia w tętnicach nerkowych (≥ 50%) wynosiła 7,1%.
4. W grupie pacjentów z istotnym zwężeniem w tętnicach nerkowych częściej występowały kobiety, pacjenci byli w starszym wieku, a także częściej

stwierdzano u nich cukrzycę, przebyty udar mózgu oraz przewlekłą chorobę nerek, w tym leczoną hemodializami. W tej grupie pacjentów częściej wykonywano koronarografię z powodu ostrego zespołu wieńcowego, dominowała choroba dwunaczyniowa, częściej stwierdzano chorobę trójnaczyniową oraz zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej. Chorzy ci także istotnie częściej byli poddawani PCI oraz CABG.

5. W 10-letniej obserwacji odsetek zgonów z jakiejkolwiek przyczyny wynosił 29,9% i nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami z istotnym i bez istotnego zwężenia w tętnicach nerkowych.
6. W populacji ogólnej, istotnymi czynnikami predykcyjnymi zgonu były: wiek 65-75 lat, wiek > 75 lat, brak cukrzycy, brak przewlekłej choroby nerek oraz frakcja wyrzutowa lewej komory > 60%. Z kolei u pacjentów z istotnym zwężeniem tętnicy nerkowej jedynym istotnym statystycznie czynnikiem predykcyjnym była dyslipidemia.

ABSTRACT

KORONEF trial was a prospective, one-centre, observational and descriptive study. The aim of the study was to assess prognostic factors in patients undergoing coronary angiography with simultaneous renal artery angiography during a 10-year observation. Between June and December 2009, a total of 492 patients were sequentially included in the study. In the studied population, the most common indication for coronary angiography was the planned diagnosis of coronary artery disease. In coronary angiography, no significant angiographic changes in coronary arteries were found in 128 (26%) patients, while the presence of triple-vessel coronary artery disease was observed in 86 (23.4%) individuals. Altogether, 211 (46.1%) patients were qualified for transdermal revascularisation. The patients received therapy according to the standards, with 90.2% patients prescribed acetylsalicylic acid at discharge, 91.1% - angiotensin-converting enzyme inhibitor /sartan, 92.5% - beta-blocker, and 93.5% - statin. Additionally, renal artery angiography was performed in all the patients, which revealed stenosis of at least 50% in 35 (7.1%) patients.

Patients with significant renal artery stenosis more often had the diagnosis of diabetes (40% vs. 24.9%, $p = 0.049$), stroke in medical history (22.9% vs. 5.3%, $p < 0.001$), chronic kidney disease (28.6% vs. 8.3%, $p < 0.001$) and chronic kidney disease treated with haemodialysis (5.7% vs. 0.4%, $p = 0.027$). Patients with significant renal artery stenosis more often underwent coronarography due to acute coronary syndrome (48.6% vs. 36.9%, $p = 0.016$). Two-vessel disease predominated in this group (40.0% vs. 27.1%, $p = 0.009$), three-vessel disease was more frequently diagnosed (22.9% vs.12.3%, $p = 0.009$) and there was also stenosis of the left main artery (8.6% vs.4.2%, $p = 0.009$). These patients were also significantly more often subjected to PCI (57.6% vs. 45.2%, $p = 0.0023$) and coronary artery bypass grafting (CABG) (24,2% vs. 19.3% $p = 0.0023$).

At discharge, patients with renal artery stenosis $\geq 50\%$ were more often prescribed a Ca-blocker (40.0% vs. 24.1%, $p = 0.036$), a loop diuretic (37.1% vs. 16.8%, $p = 0.003$) and vitamin K antagonist (17.1% vs. 6.6%, $p = 0.034$), and they less often received a beta-blocker (82.9% vs. 93.2%, $p = 0.038$).

Additionally, prognostic data for the study group: rates of death, myocardial infarctions, strokes, CABG and PCI were subject to analysis. The median follow-up was 10.2 years (min. 5.9 years; max. 10.3 years). In the study population death to any cause

was noted in 29.9% patients, myocardial infarction in 11.8%, and cerebral stroke in 4.9%. No statistically significant differences were found between the groups. An analysis was also conducted to investigate survival in relation to additional variables such as sex, age, or comorbidities in the study group. It was observed that sex, BMI, renal stenosis, and CCS vs. ACS do not affect prognosis, while a significantly worse prognosis was seen in older patients, aged > 65, and patients with a history of myocardial infarction and cerebral stroke. Survival was subject to analysis in the subgroup of patients with renal artery stenosis of ≥ 50% also considering the impact of additional variables such as sex, age, or comorbidities. In this group only patients with the history of myocardial infarction had worse prognosis. An attempt was then made to identify predictors of death due to any cause in the general population in Cox regression model. In the general population statistically, significant predictors proved to be age 65-75 years (HR 2.88), age > 75 years (HR 8.07), no diabetes (HR 0.63), no history of myocardial infarction (HR 0.61), no chronic kidney disease (HR 0.45), unstable angina (HR 0.37) and left ventricular ejection fraction > 60%, (HR 0.43). This was followed by an attempt to identify predictors of all-cause mortality in patients with renal artery stenosis < 50% in Cox regression model. In a multivariate model, statistically significant predictors proved to be: age 65-75 years (HR 2.21), age > 75 years (HR 5.99), no diabetes (HR 0,64), no chronic kidney disease (HR 0.57) and left ventricular ejection fraction > 60% (HR 0.34). In patients with renal artery stenosis ≥ 50% there was only one statistically significant predictor, namely, dyslipidemia (HR 5.52).

The following conclusions were drawn basing on the results obtained:

1. Patients undergoing coronarography were usually men aged over 60 with multiple comorbidities such as arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes, the history of myocardial infarction and obesity.

2. Despite full pharmacotherapy adhering to current guidelines, the percentage of adverse events such as myocardial infarction, stroke, and death was relatively high, confirming a poorer prognosis in patients with cardiovascular diseases.

3. In the study population the prevalence of angiographically significant renal stenosis (≥ 50%) was 7.1%.

4. There were more women in the group of patients with significant renal artery stenosis; the patients tended to be older, and they were more often diagnosed with

diabetes. The patients more often had the history of stroke and chronic kidney disease, including CKD treated with haemodialysis. In this group of patients, coronary angiography was more frequently performed due to acute coronary syndrome. Two-vessel disease predominated in this group, three-vessel disease was more frequently diagnosed, and there was also stenosis of the left main artery. These patients also underwent percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass grafting (CABG) significantly more often.

5. In a 10-year follow-up the all-cause mortality rate was 29.9% and there was no statistically significant difference between the patients with and without significant renal artery stenosis.

6. In the general population significant predictors of death were age 65-75 years (HR 2,21), age > 75 years (HR 5.99), no diabetes (HR 0.64), no chronic kidney disease (HR 0.57) and left ventricular ejection fraction > 60%, (HR 0.34). In the group of patients with significant renal artery stenosis the only statistically significant predictor was dyslipidemia (HR 5.52).

1. WPROWADZENIE

1.1. Choroby układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej

Choroby sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular disease, CVD) są dużym wyzwaniem medycznym dla opieki zdrowotnej w Europie. Pomimo obniżenia śmiertelności związanej z wiekiem, rośnie liczba osób z chorobami sercowo-naczyniowymi. Na to zjawisko wpływa poprawa opieki medycznej, wyższy odsetek przeżywalności oraz proces starzenia się społeczeństwa. Wzrasta również liczba pacjentów obarczonych ryzykiem nawrotu choroby: ponowny zawał, udar mózgu, niewydolność serca. Prognozuje się rozszerzenie chorób sercowo-naczyniowych na młodsze grupy wiekowe, związane jest to z coraz częstszym występowaniem otyłości u dzieci i dorosłych. Przedwczesne zgony u dorosłych spowodowane są chorobami sercowo-naczyniowymi, a głównie zawałem serca i udarem mózgu. W Europie stanowią one ok. 50% wszystkich zgonów, a prawie co trzeci zgon przed 65. rokiem życia jest powikłaniem choroby sercowo-naczyniowej [1, 2].

Miażdżyca, będąca główną przyczyną CVD, zgodnie z definicją, to przewlekły proces zapalny dotyczący średnich i dużych tętnic, cechujący się tworzeniem charakterystycznych zmian w ścianie naczynia, z naciekami zapalnymi, gromadzeniem lipidów, włóknieniem i wapnieniem. Proces ten z upływem lat powoduje zwężenie, a w dalszym przebiegu nawet zamknięcie światła tętnic. Badania autopsyjne wykazują miażdżycę już u dzieci, a u ok. 15% osób między 10. a 20. rokiem życia uwidoczniono zgrubienie błony wewnętrznej tętnic wieńcowych. Objawy chorób wynikających z miażdżycy pojawiają się zwykle ok. 50-60 r.ż. Zmiany miażdżycowe charakteryzują się dużym stopniem zróżnicowania i mogą być w różnym stopniu zaawansowania w tętnicach tego samego człowieka. Rozwój miażdżycy wykazuje dużą zmienność z tendencją do okresowego przyśpieszania [3].

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2020 r. główną przyczyną umieralności w Polsce są choroby układu krążenia, przed chorobami nowotworowymi i chorobami układu oddechowego. W 2019 r. stanowiły one 73% wszystkich zgonów. Porównując rok 2019 vs 2020, odsetek zgonów spowodowanych zawałem, zmalał z 39% do 37,5%. Od 1992 r. obserwuje się spadkowy trend odsetka zgonów sercowych w Polsce. Wynika to z obniżenia średniego stężenia cholesterolu we krwi, ograniczenia palenia wśród mężczyzn, obniżenia średnich wartości ciśnienia tętniczego u kobiet oraz rozwojem sieci pracowni kardiologii inwazyjnej w Polsce [4].

Zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn kardiologicznych wynika ze spadku nowych przypadków chorób serca. W 2019 r. w danych GUS stwierdzono 103 tys. przypadków ostrych zespołów wieńcowych – 19% mniej niż w 2014 r. W Polsce stwierdza się nieco wyższy odsetek osób z chorobą niedokrwienną serca niż w Unii Europejskiej. W 2015 r. z powodu chorób układu krążenia zmarło w Polsce ok. 180 tys. osób, co stanowi 45,7% wszystkich zgonów. W 2019 r. liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych spadła do 175 tys. Największy odsetek zgonów z powodu choroby sercowo-naczyniowej wynikał, w kolejności, z choroby niedokrwiennej serca, choroby naczyń mózgowych oraz nadciśnienia tętniczego.

Głównymi czynnikami ryzyka powodującymi rozwój niedokrwiennej choroby serca są: nadciśnienie tętnicze (54%), niezdrowa dieta (37%), wysoki poziom cholesterolu LDL (24%), cukrzyca (20%), zanieczyszczenie powietrza (19%), palenie papierosów. Inne czynniki wpływające na rozwój choroby sercowo-naczyniowej to: mała aktywność fizyczna, otyłość, stres [5].

Według statystyk medycznych w Polsce stwierdza się ok. 173 tys. zawałów serca rocznie, 10% wszystkich przypadków zawału serca występuje u osób przed 45. rokiem życia, większość pacjentów to mężczyźni. Jednak liczba zawałów serca u młodych kobiet również rośnie i stanowi ok. 20% u kobiet przed 55. rokiem życia. W Polsce w przedziale wiekowym 40-44 lata na 100 tys. mieszkańców stwierdza się średnio zawał serca u 121 mężczyzn i 25 kobiet. Z danych statystycznych wynika, że 90% osób po zawale serca przed 40. rokiem życia paliło papierosy. Kolejnym czynnikiem była otyłość, wówczas ryzyko zawału u mężczyzn wzrastało dwukrotnie, a u kobiet trzykrotnie [6].

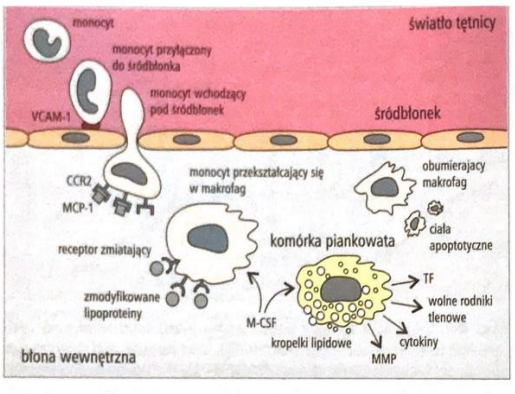
1.2. Patofizjologia procesu miażdżycowego

Do rozwoju miażdżycy prowadzi uszkodzenie śródbłonka np. poprzez toksyczne składniki dymu tytoniowego, stres oksydacyjny związany z powstawaniem wolnych rodników tlenowych, niektóre przeciwciała, zakażenia (np. *Chlamydia pneumoniae,* wirus HSV), zaawansowane produkty glikacji w cukrzycy, zmodyfikowane cząsteczki LDL w hipercholesterolemii [7]. Dysfunkcja śródbłonka związana jest ze zmniejszeniem śródbłonkowych czynników naczyniorozszerzających, głównie tlenku azotu (NO) i prostacykliny (PGI_2). Małej dostępności tlenku azotu (NO) towarzyszy nadmierny wzrost substancji kurczących naczynia: endoteliny, prostanoidów oraz konwersja angiotensyny I do angiotensyny II, co prowadzi do skurczu naczynia, aktywacji płytek krwi oraz adhezji leukocytów. Powstawanie blaszki miażdżycowej zapoczątkowuje

przyleganie leukocytów do śródbłonka, następnie przechodzenie monocytów i leukocytów drogą transmigracji w miejscu połączeń komórek śródbłonka i przez błonę podstawną pod wpływem cytokin o charakterze chemotaktycznym wytwarzanych przez komórki śródbłonka i mięśni gładkie naczyń. Monocyty przekształcają się w błonie wewnętrznej w makrofagi pod wpływem czynnika stymulującego kolonie monocytów (M-CSF). Poprzez internalizację zmodyfikowanych lipoprotein makrofagi powstałe z monocytów przekształcają się w komórki piankowate, zawierające złogi cholesterolu w cytoplazmie. Makrofagi uwalniają liczne czynniki wzrostu i cytokiny, co nasila proces zapalny toczący się w naczyniu. Tak powstała zmiana w postaci pasma tłuszczowego zbudowanego z licznych komórek piankowatych i pojedynczych limfocytów T, może się cofnąć. Nie wykazuje cech włóknienia, ani nie wywołuje zakrzepicy na powierzchni [8]. Aby wczesna zmiana miażdżycowa przekształciła się w blaszkę miażdżycową konieczne jest przechodzenie komórek mięśni gładki z błony środkowej do wewnętrznej. Komórki mięśni gładkich mogą gromadzić lipidy w swoim wnętrzu oraz produkować cytokiny zapalne i białka macierzy pozakomórkowej (kolagen t. I i III, proteoglikany oraz elastynę). Akumulacja macierzy pozakomórkowej wynika z zachwiania równowagi między jej produkcją i rozkładem, które zależą od wielu kofaktorów (TGF-beta, PDGF, metaloproteinazy). Akumulacja macierzy pozakomórkowej ma większe znaczenie niż samo zwiększanie blaszki miażdżycowej [9]. Proteoglikany umożliwiają przyleganie i przeżycie komórek mięśni gładkich w blaszce, wiążą lipoproteiny wnikające do błony wewnętrznej tętnicy oraz zwiększają ich wrażliwość na oksydacyjną modyfikację i glikację, w ten sposób pośrednio nasilają proces zapalny w naczyniu. Kolagen i elastyna są najważniejszymi czynnikami warunkującymi integralność pokrywy blaszki i jej odporności na uszkodzenie. Nasilona, zaprogramowana śmierć dotyczy wszystkich komórek obecnych w blaszkach miażdżycowych, szczególnie makrofagów, mięśni gładkich i limfocytów T. Wzmożona apoptoza prowadzi do powstania rdzenia tłuszczowego, zawierającego gromadzący się pozakomórkowo wolny cholesterol, jego estry, formy skrystalizowane oraz obumierające komórki piankowate, tym samym przyczynia się do niestabilności blaszki [10]. Płytki krwi uczestniczą we wszystkich etapach rozwoju blaszki miażdżycowej, uwalniają wiele substancji, które sprzyjają chemotaksji limfocytów, różnicowania monocytów w makrofagi oraz wychwytywania oxyLDL przez makrofagi, stymulują produkcję mięśni gładkich, białek układu krzepnięcia [11].

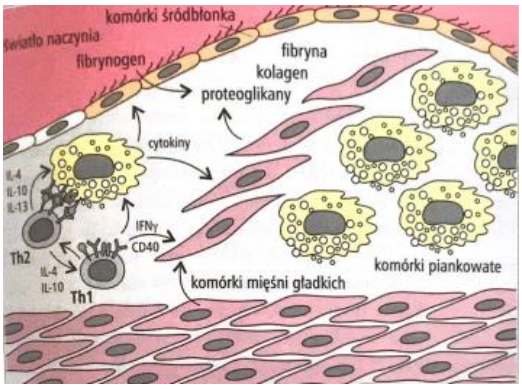
Fibrynogen oraz fibryna i produkty jej rozpadu są obecne już we wczesnych etapach miażdżycy, a ich ilość rośnie wraz z pogrubieniem błony wewnętrznej i zaawansowaniem blaszki. Produkty rozpadu fibryny stymulują chemotaksję monocytów, produkcję IL-6 przez monocyty, hamują proliferację komórek mięśni gładkich, którą pobudza sama fibryna. W obrębie blaszki miażdżycowej tworzą się nowe, kruche, drobne naczynia krwionośne wywodzące się z vasa vasorum przydanki oraz wewnętrznej warstwy błony środkowej. Nasilenie angiogenezy koreluje z rozległością nacieków zapalnych w ścianie tętnicy. Powstawanie nowych naczyń wymaga degradacji macierzy pozakomórkowej. Jest ono konieczne do odżywiania komórek w powiększającej się blaszce. Mała odporność tych naczyń na uszkodzenia prowadzi do wylewów krwi do blaszki. Wylewy wewnątrz blaszki przyczyniają się do jej powiększania oraz zwiększają jej podatność na uszkodzenia przez czynniki działające od światła naczynia [12]. Wraz z rozwojem blaszki może dojść do jej wapnienia, jest to proces przypominający kościotworzenie. Uczestniczą w nim komórki ściany naczynia różnicując się w komórki multipotencjalne odpowiadające osteoblastom, chondrocytom i osteoklastom. Ogniskowe wapnienie blaszki związane jest z aktywnością wybranych komórek mięśni gładkich, które nabierają właściwości osteoblastów i wydzielają zwiększone ilości białek morfogenetycznych kości sprzyjających kalcyfikacji (BMP) oraz białek wiążących wapń z osteokalcyną. Częściowo wapnienie przypisuje się również wytrącaniu związków wapnia z fragmentami martwych komórek jako ośrodkami krystalizacji [13].

Dojrzała blaszka miażdżycowa zbudowana jest z pokrywy od strony światła naczynia, zwykle zawierającej stosunkowo dużo kolagenu i komórek mięśni gładkich oraz z rdzenia lipidowego różnej wielkości. Wraz z powiększaniem się blaszki ściana tętnicy ulega przebudowie odśrodkowej lub dośrodkowej. W tej pierwszej zawartość blaszki „popycha" ścianę tętnicy na zewnątrz i rośnie jej zewnętrzna średnica, a wewnętrzna średnica pozostaje niezmieniona. Przebudowa dośrodkowa jest możliwa wskutek nasilenia procesu zapalnego w obrębie blaszki. Zwężenie światła tętnicy występuje zwykle wtedy, gdy wielkość blaszki w ścianie przekroczy 40% pola powierzchni przekroju naczynia [1].



Rycina 1.1. Początkowe etapy powstawania zmian miażdżycowych

1) adhezja monocytów poprzez interakcję z naczyniowa cząsteczką przylegania komórkowego typu1 (VCAM-1); 2) ich przechodzenie do błony wewnętrznej głównie pod wpływem białka chemotaktycznego dla monocytów typu 1 (MCP-1) i jego receptora typu 2 (CCR-2); 3) przemiana do komórek piankowatych głównie pod wpływem czynnika stymulującego kolonie monocytów (M-CSF); 4) aktywność syntetyczna komórek piankowatych, obejmująca między innymi produkcję wolnych rodników tlenowych i metaloproteinaz (MMP); 5) apoptoza komórek piankowatych z wytworzeniem ciał apoptotycznych [Nature, 2002; 420: 868-874, zmodyfikowane]



Rycina 1.2. Dojrzewanie blaszki miażdżycowej

Interakcje pomiędzy limfocytami Th1, Th2 i makrofagami za pośrednictwem licznych interleukin (IL) i interferonu γ (IFNγ) sprzyjają przemianom makrofagów w komórki piankowate produkujące liczne cytokiny oraz przechodzeniu komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej z błony środkowej do wewnętrznej, gdzie stają się źródłem macierzy pozakomórkowej, w tym kolagenu. Ze światła naczynia poprzez śródbłonek o zaburzonej czynności przenika fibrynogen, który następnie przekształca się w fibrynę w obrębie pokrywy blaszki ponad rdzeniem bogatym w komórki piankowate [Cell, 2021; 104: 503-516, zmodyfikowane]

1.3 Choroba niedokrwienna serca

Choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease, CAD) powstaje poprzez postępujący proces tworzenia się blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Powstanie zmian miażdżycowych powoduje zwężenia i/lub zamknięcia światła naczyń. Przebieg choroby wieńcowej jest dynamiczny, okresy stabilności klinicznej mogą ulegać destabilizacji. Stabilna choroba wieńcowa objawia się uczuciem bólu w klatce piersiowej z powodu niedokrwienia wywołanego wysiłkiem fizycznym lub innymi przyczynami, w wyniku niedostatecznej podaży tlenu i związków energetycznych w stosunku do aktualnego zapotrzebowania mięśnia sercowego [14].

1.3.1 Klasyfikacja

Dynamiczny charakter CAD wiąże się z różnorodnością manifestacji klinicznych, które można podzielić na ostre zespoły wieńcowe (ang. acute coronary syndrome, ACS) i przewlekłe zespoły wieńcowe (ang. chronic coronary syndrome, CCS) [14, 15].

Ostre zespoły wieńcowe (ACS):

1) zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI),
2) dławica niestabilna (UA)/ zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI).

Przewlekłe zespoły wieńcowe (CCS):

1) pacjent z podejrzeniem CAD i „stabilną" dławicą i/lub dusznością,
2) pacjent z nowo rozpoznaną niewydolnością serca (HF) lub dysfunkcją lewej komory (LV) i podejrzeniem CAD,
3) pacjent bezobjawowy lub ze stabilnymi objawami poniżej 1 roku od rozpoznania choroby, lub rewaskularyzacji,
4) pacjent bezobjawowy lub ze stabilnymi objawami powyżej 1 roku od rozpoznania choroby lub rewaskularyzacji,
5) pacjent z objawami dławicy i podejrzeniem choroby naczynioskurczowej lub mikronaczyniowej,
6) pacjent bezobjawowy, u którego rozpoznano CAD podczas badań przesiewowych.

Powyższa klasyfikacja przewlekłych zespołów wieńcowych uwzględnia różnorodność postaci klinicznych tej choroby. Pacjenci w zależności od objawów oraz przebiegu choroby powinni mieć odpowiednio dostosowaną diagnostykę oraz leczenie farmakologiczne i inwazyjne. We wszystkich grupach pacjentów bardzo istotną rolę odgrywa modyfikacja stylu życia oraz czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

1.3.2 Diagnostyka choroby niedokrwiennej serca

Wstępne postępowanie diagnostyczne u chorych z dławicą i podejrzeniem CAD obejmuje ocenę objawów podmiotowych i przedmiotowych, ocenę ogólnego stanu i jakości życia z uwzględnieniem chorób współistniejących, wykonanie podstawowych badań dodatkowych i ocenę czynności LV. Następnie należy oszacować kliniczne prawdopodobieństwo CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych i na tej podstawie wykonać odpowiednie badania diagnostyczne, aby ustalić rozpoznanie CAD. Po potwierdzeniu w badaniach rozpoznania CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych, należy oszacować ryzyko zdarzeń obciążające danego chorego i zdecydować o dalszym leczeniu (zachowawczym lub inwazyjnym). W badaniu podmiotowym bardzo istotna jest ocena bólu w klatce piersiowej zgodnie z klasyfikacją bólu dławicowego wg Canadian Cardiovascular Society (CCS): typowa dławica,

nietypowa dławica, ból niedławicowy), oraz ocena czynników ryzyka (tj. wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych, dyslipidemia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu).

W badaniu przedmiotowym ocenia się układ sercowo-naczyniowy: wartość ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca, wady serca, niewydolność serca, poszukuje się miażdżycy w tętnicach obwodowych. Przeprowadza ocenę chorób współistniejących: cukrzycy, dyslipidemii, niedokrwistości, chorób nerek, chorób tarczycy.

W badaniach biochemicznych należy oznaczyć: morfologię, glikemię na czczo, HbA1c, lipidogram (TC, LDL, HDL, TG), parametry nerkowe (GFR), kwas moczowy, hormony tarczycy (TSH), troponinę T, NT-pro BNP. Wykonuje się podstawowe badania diagnostyczne: EKG (zmiany ST-T, zaburzenia rytmu serca, przebyte zawały serca, LBBB, AF, blok p-k II, III stopnia) [16, 17], ECHO serca (ocena zaburzeń kurczliwości i frakcji wyrzutowej), badanie Holtera (zaburzenia rytmu serca), rtg klatki piersiowej (cechy niewydolności serca).

W echokardiografii możemy ocenić niewydolność serca, wady zastawkowe, kardiomiopatie. Zmniejszenie frakcji wyrzutowej LK jest ważnym czynnikiem prognostycznym determinującym długotrwałe przeżycie [18], a objętość końcowoskurczowa najlepiej koreluje z przeżyciem po zawale [19].

W zależności od dostępności oraz doświadczeń danej jednostki, następnie należy rozważyć badania obciążeniowe oraz nieinwazyjną ocenę tętnic wieńcowych. Badania obciążeniowe: elektrokardiograficzna próba wysiłkowa, echokardiografia obciążeniowa, rezonans magnetyczny z zastosowaniem dobutaminy, techniki radioizotopowe: SPECT, G-SPECT, PET. Ocenę tętnic wieńcowych możemy wykonać nieinwazyjne wykonując angio-CT tętnic wieńcowych (CTA). Badanie jest przeznaczone dla pacjentów z niskim wskaźnikiem uwapnienia tętnic wieńcowych (poniżej 400j wg Agatstona).

1.3.3. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego wystąpienia choroby wieńcowej przed wykonaniem badań dodatkowych

Prawdopodobieństwo CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych zależy od częstości jej występowania w badanej populacji oraz od klinicznych cech danego pacjenta. Prawdopodobieństwo istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej przed testem (ang. pre-test probability, PTP) możemy oszacować na podstawie wieku, płci i charakteru objawów choroby wieńcowej [14].

Tabela 1.1. Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby wieńcowej ze zwężonymi tętnicami wieńcowymi - zbiorcza analiza danych.
[Wytyczne ESC - rozpoznawanie i leczenie przewlekłych zespołów wieńcowych 2019 s. 25].

	Typowa dławica		**Nietypowa dławica**		**Ból niedławicowy**		**Duszność**	
wiek	**mężczyźni**	**kobiety**	**mężczyźni**	**kobiety**	**mężczyźni**	**kobiety**	**mężczyźni**	**kobiety**
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

W analizowanych danych (tab. 1.1) 57% pacjentów zakwalifikowano do grupy z PTP < 15%. Przy takim PTP rokowanie jest dobre, roczne ryzyko śmierci z przyczyn CVD lub MI wynosi < 1%. Wstrzymanie rutynowych badań jest bezpieczne, zmniejsza liczbę niepotrzebnych procedur i koszty. Przy PTP 5% - 15% badania dodatkowe należy rozważyć, zwłaszcza jeśli objawy są sugestywne i wymagają wyjaśnienia. Przy PTP ≤ 5 prawdopodobieństwo choroby jest małe i badania dodatkowe wykonuje się tylko w uzasadnionych przypadkach. Po zmodyfikowaniu PTP o czynniki ryzyka CVD (dodatni wywiad rodzinny CVD, dyslipidemia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, jak również czynniki związane ze stylem życia) oraz po uwzględnieniu zmian w badaniach dodatkowych (ST-T w EKG, dysfunkcji LK w ECHO, dodatni wynik testów czynnościowych, obecność zwężeń w angio-CT tętnic wieńcowych) otrzymamy kliniczne prawdopodobieństwo choroby wieńcowej [14].

1.3.4. Ocena ryzyka incydentów sercowo- naczyniowych u pacjentów z CCS

W zależności od objawów klinicznych danego pacjenta, oszacowania oceny prawdopodobieństwa wystąpienia choroby wieńcowej (PTP) oraz czynników ryzyka możemy zdecydować o dalszym postępowaniu.

Pacjent z typową dławicą, przy niewielkim wysiłku, objawami niepoddającymi się leczeniu, dużym prawdopodobieństwem choroby niedokrwiennej serca (PTP) powinien mieć wykonaną koronarografię bez dalszych badań. Jeśli rozpoznanie CAD jest niepewne, należy wykonać nieinwazyjne badania czynnościowe w kierunku niedokrwienia mięśnia sercowego (próba wysiłkowa, echokardiograficzna próba obciążeniowa, SPECT, PET). Jeśli nie można wykluczyć CAD za pomocą oceny klinicznej, zaleca się nieinwazyjne badania dodatkowe, aby ustalić rozpoznanie i ocenić ryzyko zdarzeń, można rozważyć wykonanie nieinwazyjnych badań czynnościowych w kierunku niedokrwienia lub obrazowanie anatomiczne za pomocą angio-CT tętnic wieńcowych (CTA) [20].

Koronarografia jest niezbędna w diagnostyce jedynie u pacjentów z podejrzeniem CAD w przypadku niejednoznacznych wyników badań nieinwazyjnych lub wyjątkowo u przedstawicieli określonych zawodów. Wczesna koronarografia może być wykonana u pacjentów z dużym klinicznym prawdopodobieństwem CAD i objawami opornymi na leczenie farmakologiczne, albo z typową dławicą występującą przy niewielkim wysiłku, aby rozpoznać zmiany potencjalnie nadające się do rewaskularyzacji, gdy początkowa ocena kliniczna wskazuje na duże ryzyko zdarzeń. Podczas koronarografii należy wykonać inwazyjną ocenę czynnościową szczególnie u pacjentów z 50–90% zwężeniami tętnic wieńcowych lub chorobą wielonaczyniową z powodu częstych rozbieżności pomiędzy obrazem angiograficznym, a znaczeniem hemodynamicznym zwężeń tętnic wieńcowych [14, 21].

1.3.5. Leczenie choroby niedokrwiennej serca

Postępowanie w CCS ma na celu łagodzenie objawów i poprawę rokowania poprzez odpowiednie leczenie farmakologiczne i inwazyjne oraz kontrolę czynników ryzyka, w tym stylu życia [14]. Modyfikacja stylu życia w zakresie odżywiania, redukcji masy ciała, zaprzestania palenia tytoniu, zwiększenie aktywności fizycznej oraz skutecznego wykrywania i leczenia nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, dyslipidemii zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność oraz stanowi uzupełnienie właściwego leczenia w ramach prewencji wtórnej. W najnowszych doniesieniach skuteczne leczenie hipolipemizujące, bardzo rygorystycznie określa docelowe wartości cholesterolu oraz frakcji, zwłaszcza frakcji LDL.

W leczeniu pacjentów z cukrzycą należy ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe według skali Score 2 Diabetes, oznaczać HbA1C, włączyć leki p/cukrzycowe kardioprotekcyjne. Do tej grupy leków zaliczamy inhibitory SGLT2 (flozyny) i analogi GLP-1 (glutydy). W badaniach klinicznych u pacjentów z cukrzycą t.2 leczonych inhibitorami SGLT2 wykazano znaczącą redukcję powikłań sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonów (EMPA-REG OUTCOME, DECLARE, CANVAS, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced).

Należy diagnozować i leczyć choroby np.: niedokrwistość, choroby tarczycy i inne, które mogą pogarszać przebieg choroby wieńcowej.

W leczeniu CCS najważniejsze jest leczenie farmakologiczne poprawiające rokowanie, poprzez zapobieganie zdarzeniem sercowo-naczyniowym. Do tej grupy

leków należą leki p/płytkowe, statyny, beta-blokery, ACE inhibitory. Pacjenci z CCS powinni otrzymywać leki p/płytkowe. Aktywacja i agregacja płytek krwi powoduje zakrzepicę w tętnicach wieńcowych oraz ewentualne wykrzepianie w stentach. Jednym z leków jest kwas acetylosalicylowy w dawkach 75-100 mg, u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca po przebytym incydencie sercowo-naczyniowym, a także z cukrzycą. Podwójne leczenie przeciwpłytkowe (DAPT), zastosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) i doustnego inhibitora P2Y12 stanowi podstawę leczenia przeciwzakrzepowego po MI i/lub PCI.

Tabela 1.2.Wskazania do podwójnego leczenia przeciwzakrzepowego w połaczeniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce 75-100 mg/d u pacjentów obciążonych dużym lub pośrednim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, ale bez dużego ryzyka krwawienia
[Wytyczne ESC - rozpoznawanie i leczenie przewlekłych zespołów wieńcowych 2019 s. 45]

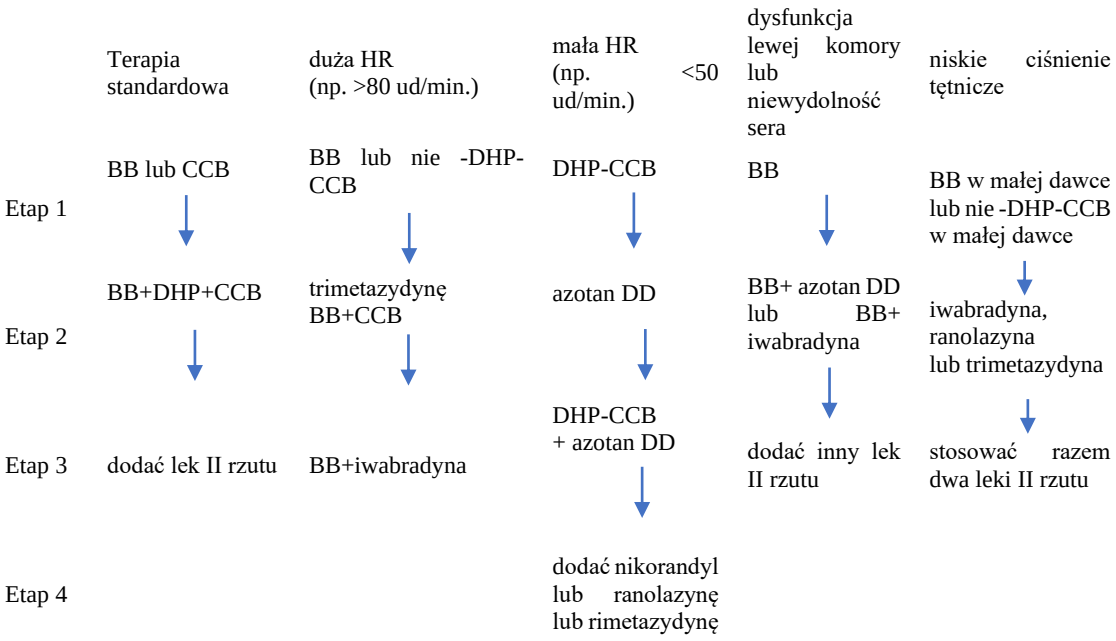
Lek	**Dawka**	**Wskazanie**	**Dodatkowe zastrzeżenia**
klopidogrel	75 mg 1xdz.	pacjenci po MI, którzy tolerowali DAPT przez rok	
prasugrel	10 mg 1xdz. lub 5 mg 1xdz., gdy masa ciała <60 kg lub wiek >75 lat	pacjenci po PCI z powodu MI, którzy tolerowali DAPT przez rok	wiek > 75
rywaroksaban	2,5 mg 2xdz.	>1 rok po MI lub wielonaczyniowa CAD	klirens kreatyniny 15-29 ml/min
tikagrelor	60 mg 2xdz.	pacjenci po MI, którzy tolerowali DAPT przez rok	

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, CKD – przewlekła choroba nerek, DAPT – podwójne leczenie przeciwpłytkowe, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, MI- zawał serca, PAD – choroba tętnic obwodowych, PCI – przezskórna interwencja wieńcowa.

Statyny w CCS powinien otrzymywać każdy pacjent. Leczenie należy optymalizować w celu osiągnięcia wartości docelowych cholesterolu i frakcji LDL. Pcjent z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, np. po zawale serca, powinien mieć stężenie LDL-C poniżej 55 mg/dl, a przy ekstremalnie wysokim ryzyku (np. po zawale i kolejnym incydencie naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie) LDL-C < 40 mg/dl. W tych grupach chorych przy wstępnie niskich wartościach LDL-C dodatkowo należy dążyć do co najmniej 50% obniżenia stężenia LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej. Do leczenia dyslipidemii celem obniżenia LDL-C stosuje się statyny o dużej sile działania: atorwastatynę lub rosuwastatynę w połączeniu z ezetymibem. Jednak u części pacjentów, pomiomo leczenia statyną i ezetymibem, nie osiągniemy wartości docelowych, wówczas możemy włączyć leki z grupy inhibitorów PCSK9, np. alirokumab. Beta-blokery zalecane w celu poprawy rokowania

po zawale oraz w przewlekłej niewydolności serca. ACE inhibitory zaleca się w CCS współistniejącym z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, niewydolnością serca.

Leczenie przeciwniedokrwienne / zmniejszające objawy wiąże się ze stosowaniem wielu leków o różnych mechanizmach działania. W leczeniu najczęściej stosujemy: beta-blokery, Ca-blokery, azotany, iwabradynę, trimetazydynę i inne. Możliwości postępowania terapeutycznego przedstawiono na rycinie 1.3.



Skróty: BB – β-bloker, CCB – bloker kanału wapniowego (z jakiejkolwiek grupy), DD – długo działający, DHP-CCB – dihydropirydynowy bloker kanału wapniowego, HF – niewydolność serca, HR – częstotliwość rytmu serca, nie-DHP-CCB - niedihydropirydynowy bloker kanału wapniowego, ud/min – uderzeń na minutę

Rycina 1.3. Sugerowana stopniowana strategia długotrwałej farmakoterapii przeciwniedokrwiennej u chorych z przewlekłymi zespołami wieńcowymi i swoistymi cechami wyjściowymi. [Kardiologia t. I pod redakcją prof. dr. hab. A. Szczeklika i M. Tendery ISBN 978-83-7430-232-6 s.321]

1.3.6. Leczenie inwazyjne

W leczeniu CCS rewaskularyzacja mięśnia sercowego przez przezskórną angioplastykę wieńcową (ang. precutaneous coronary intervention, PCI) lub pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. coronary artery bypass graft, CABG) odgrywa główną rolę przy wcześniej wdrożonym optymalnym leczeniu farmakologicznym. U chorych z istotnymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych celem rewaskularyzacji jest skuteczne leczenie niedokrwienia oraz zmniejszenie ryzyka dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych takich jak zawał serca i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych [14, 22].

W badaniu FAME 2 leczenie za pomocą PCI zwężeń powodujących istotne niedokrwienie (tj. FFR < 0,80) w połączeniu z optymalnym leczeniem farmakologicznym potwierdzało korzyści kliniczne większe niż przy samym optymalnym leczeniu farmakologicznym. Stwierdzono mniejszą liczbę nagłych rewaskularyzacji (RR 0,27; 95% CI 0,18–0,41) i zmniejszenie liczby MI (RR 0,62; 95% CI 0,39–0,99) [23].

Zabiegi PCI powinny być wykonywane do leczenia widocznych w angiografii zwężeń dużych tętnic, powodujących istotny wewnątrzwieńcowy gradient ciśnień. Pacjenci z CCS mogą być leczeni inwazyjnie poprzez PCI lub CABG, wybór metody rewaskularyzacji uzależniony jest od miejsca, złożoności zmian w tętnicach wieńcowych oraz obciążeń klinicznych. Przy zwężeniu w 1 lub 2 naczyniach, ale bez zajęcia pnia lewej tętnicy wieńcowej lub proksymalnego odcinka LAD przeważa wybór PCI nad CABG. Pacjenci ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej (LM) lub chorobą trójnaczyniową przy Syntax Score (< 23 pkt) mogą być leczeni za pomocą PCI lub CABG. U pacjentów z licznymi, złożonymi zmianami w tętnicach wieńcowych oraz zwiększającym się Syntax Score przeważa wykonanie CABG [24].

1.4. Miażdżyca tętnic nerkowych

Miażdżyca tętnic nerkowych występuje zwykle po 50. r.ż. częściej u mężczyzn i jest przyczyną 30% schyłkowej niewydolności nerek u chorych w wieku > 65 lat. Epidemiologia zwężenia tętnic nerkowych zależy od rodzaju badanej populacji (populacja ogólna, osoby z miażdżycą tętnic wieńcowych, obwodowych, z NT) oraz dużej rozbieżności w ocenie istotnego zwężenia światła tętnicy nerkowej od 50% do >75%. Częstość występowania miażdżycowego zwężenia tętnicy nerkowej wśród pacjentów z nadciśnieniem szacuje się na 1–5%, ale częstość występowania wzrasta u pacjentów z nadciśnieniem opornym na leczenie (20%), chorobą niedokrwienną serca (15–20%) lub chorobą tętnic obwodowych (30 – 40%) [25].

W analizie 40 badań epidemiologicznych, z oceną 16 tysięcy pacjentów, częstość zwężenia tętnicy nerkowej wynosiła: 14.1% u osób z podejrzeniem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, 20% u osób z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, 10,5% u osób, u których wykonano koronarografię i u 16,6% osób, jeżeli przed badaniem podejrzewano nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, 55% u chorych z zastoinową niewydolnością serca i 33% u chorych z tętniakiem aorty.

Zwężenie tętnic nerkowych bezpośrednio wpływa na rokowanie: ryzyko zgonu, wystąpienie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [26, 29].

Bardziej zaawansowane zmiany w tętnicach wieńcowych wiążą się z większym prawdopodobieństwem zwężenia w tętnicy nerkowej [27]. Zwężenie tętnicy nerkowej i towarzyszące NT ma istotny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Prospektywne badania przeprowadzone w ramach Cardiovascular Health Study w Stanach Zjednoczonych obejmowały dużą grupę osób po 65. r.ż. w analizie badań stwierdzono, że zwężenie tętnicy nerkowej wiązało się z większym ryzykiem hospitalizacji z powodu choroby wieńcowej, zawału serca oraz zabiegów rewaskularyzacyjnych w obrębie serca. Wykazana zależność między obecnością zwężenia tętnicy nerkowej a zdarzeniami wieńcowymi była niezależna od wielu innych czynników ryzyka, w tym od wysokości ciśnienia tętniczego [28]. Pacjenci z zaawansowanym zwężeniem tętnicy nerkowej są narażeni na zwiększoną śmiertelność po koronarografii w obserwacji długofalowej.

Zwężenie tętnicy nerkowej powoduje niedokrwienie nerki, zaburzenia jej funkcji, co prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego naczyniowo-nerkowego oraz przewlekłej choroby nerek.

Przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease, CKD) wiąże się z nasiloną progresją procesu miażdżycowego oraz większej ilości powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, w tym choroby wieńcowej. Klasyczne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych występują w większym natężeniu u chorych z CKD (nadciśnienie, dyslipidemia, nadkrzepliwość), niekorzystnie działają toksyny mocznicowe.

W przebiegu CKD nasila się proces zapalny, powodując uogólnione uszkodzenie śródbłonka naczyń. Markerami tego procesu jest podwyższone stężenie białka C-reaktywnego, fibrynogenu oraz innych czynników prozapalnych [30, 31]. O uszkodzeniu śródbłonka nerek świadczy mikroalbuminuria, która jest czynnikiem ryzyka wystąpienia miażdżycy, zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu. Wzrost wydalania albuminy z moczem od 0 do 30 mg/g kreatyniny (lub 30 mg/24 godziny) wiąże się z liniową korelacją pomiędzy wzrostem wydalania albuminy z moczem i pogarszającym się rokowaniem [32, 33].

1.4.1. Objawy

Głównym objawem zwężenia tętnicy nerkowej jest nadciśnienie tętnicze. Nadciśnienie w przebiegu zwężenia tętnicy nerkowej może charakteryzować się nagłym początkiem, ciężkim przebiegiem. W trakcie leczenia NT może wystąpić nasilenie lub pogorszenie kontroli nadciśnienia oraz może wystąpić nadciśnienie oporne lub złośliwe. Objawem zwężenia tętnicy nerkowej mogą być napadowe obrzęki płuc o niewyjaśnionej przyczynie (zespół Pickeringa) i/lub niewyjaśniona zastoinowa niewydolność serca oraz niewydolność nerek [34].

1.4.2. Diagnostyka

W badaniu przedmiotowym stwierdzamy wysokie wartości ciśnienia tętniczego, podczas osłuchiwania śródbrzusza może byś słyszalny szmer naczyniowy. W badaniach laboratoryjnych obserwujemy szybkie pogorszenie czynności nerek (podwyższone wartości kreatyniny, spadek GFR, białkomocz) oraz pogorszenie czynności nerek związane z przyjmowaniem inhibitorów renina-angiotensyna, hipokaliemia [34].

W USG jamy brzusznej zwężenie tętnicy nerkowej sugeruje różnica w długości nerek > 1,5 cm lub mała nerka. USG dopplerowskie tętnic nerkowych pozwala na ocenę tętnic zewnątrznerkowych i wewnątrznerkowych oraz lokalizację zwężenia. Ocena wskaźnika oporności może być pomocna w ocenie istotności zwężenia (różnica między stronami > 0,05) lub w przewidywaniu efektu zabiegu ewentualnego poszerzenia tętnicy nerkowej. Angio-CT jest badaniem zalecanym w celu potwierdzenia zwężenia tętnicy nerkowej (przy GFR > 30 ml/min). Prawidłowy wynik angio-CT pozwala na wykluczenie istotnego hemodynamicznie zwężenia w głównym pniu tętnicy nerkowej. Angio-MRI jest również badaniem zalecanym w celu potwierdzenia rozpoznania tętnicy nerkowej, badanie z podaniem środka cieniującego pozwala na wykluczenie istotnego hemodynamicznie zwężenia w pniu tętnicy nerkowej. Angiografia tętnic nerkowych jest wykonywana w celu uwidocznienia tętnicy nerkowej i jej rozgałęzień, podczas badania można uwidocznić główne tętnice nerkowe, jej odgałęzienia, tętnice dodatkowe, miejsce ich odejścia od aorty.

1.4.3. Leczenie

W leczeniu NT przy zwężeniu jednej tętnicy nerkowej ACE-I i ARB są skuteczne i mogą spowalniać postęp choroby nerek. W przypadku obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub w przypadku zwężenia tętnicy nerkowej jedynej nerki ACE-I i ARB są przeciwwskazane [34]. Do leczenia NT u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej możemy stosować beta-adrenolityki, Ca-blokery, diuretyki. Wszyscy chorzy ze zwężeniem tętnicy nerkowej o etiologii miażdżycowej powinni otrzymywać leczenie p/płytkowe i hipolipemizujące zgodnie z wytycznymi dotyczącymi prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych.

Leczenie zabiegowe zwężenia tętnicy nerkowej, czyli wykonanie angioplastyki z wszczepieniem stentu lub bez wszczepienia stentu, można rozważyć u pacjentów z miażdżycowym zwężeniem tętnicy nerkowej i nawracającą zastoinową niewydolnością serca o nieustalonej etiologii lub z nagłym obrzękiem płuc, oraz u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i ostrą oligurią/anurią w przebiegu niewydolności nerek bez atrofii nerki. Przezskórna rewaskularyzacja (angioplastyka tętnicy nerkowej) nie wpływa istotnie na rokowanie. Prospektywne badania oceniające wpływ procedur rewaskularyzacyjnych (m.in. badania ASTRAL, DRASTIC, EMMA, STAR, CORAL, RADAR) nie wykazały znaczącego wpływu rewaskularyzacji tętnic nerkowych na czynność nerek, kontrolę ciśnienia tętniczego lub liczbę i rodzaj zdarzeń sercowo-naczyniowych [35-39].

2. CELE PRACY

Głównym celem pracy jest ocena czynników rokowniczych u pacjentów poddawanych koronarografii z jednoczasową angiografią tętnic nerkowych w 10-letniej obserwacji.

Cele szczegółowe pracy są następujące:

1. Charakterystyka populacji poddawanej koronarografii uwzględniająca czynniki ryzyka oraz stosowaną farmakoterapię.
2. Ocena częstości występowania zwężeń w tętnicach nerkowych w badanej populacji.
3. Porównanie analizowanej populacji w zależności od obecności istotnego zwężenia w tętnicach nerkowych.
4. Analiza rokowania pacjentów w 10-letniej obserwacji.
5. Identyfikacja czynników wpływających na rokowanie u pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych vs. bez zwężenia w tętnicach nerkowych.

3. METODYKA

3.1. Badanie KORONEF

Badanie miało charakter prospektywny, jednoośrodkowy, obserwacyjny i opisowy. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Wydziale Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie (załącznik 1).
Wszystkie osoby badane były poinformowane o celach i sposobie przeprowadzania badania. Uzyskano ich pisemną zgodę na udział w badaniu. Badanie przeprowadzono w okresie od 11.06.2009 r. do 01.12.2009 r. Przeżycie i inne zdarzenia sercowo-naczyniowe oceniono po 10 latach.

3.2. Badana populacja

Do badania włączono pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby wieńcowej: stabilnej choroby wieńcowej (CCS), ostrych zespołów wieńcowych (ACS): dławicy niestabilnej (UA), zawału serca: z uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), przewlekłej niewydolności serca (HF) oraz pacjentów zakwalifikowanych do zabiegów np. wszczepienie ICD/ablacji, operacji kardiochirurgicznej: wad zastawkowych serca, tętniaka aorty, chorych dializowanych przed planowanym przeszczepem nerki.

3.2.1. Kryteria włączenia

- zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI),
- zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI),
- niestabilna choroba wieńcowa (UA),
- stabilna choroba wieńcowa (CCS),
- wada serca przed operacją kardiochirurgiczną (wady zastawkowe, tętniak aorty),
- planowane zabiegi: wszczepienia ICD/ablacji,
- chorzy dializowani przed planowanym przeszczepem nerki,
- wiek ≥18 r.ż.

3.2.2. Kryteria wyłączenia

- brak wskazań lub przeciwwskazania do wykonania koronarografii,
- ciąża,

- brak zgody na udział w badaniu,
- wiek <18 r.ż.

3.3. Przebieg badania i analizowane dane

W dniu przyjęcia do Oddziału Kardiologii przeprowadzano badanie podmiotowe i przedmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem czynników ryzyka choroby wieńcowej, następnie pobierano krew i wykonywano badania laboratoryjne. Pacjentów poddawano koronarografii z jednoczasową angiografią tętnic nerkowych. W zależności od stanu klinicznego oraz zmian w tętnicach wieńcowych kwalifikowano do: leczenia zachowawczego, przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). Podczas hospitalizacji pacjenci byli leczeni farmakologicznie zgodnie ze standardami, adekwatnie do stanu klinicznego. Po 10 latach wykonano ocenę punktów końcowych: zgon, zawał serca, udar mózgu oraz przeprowadzonych zabiegów: PCI, CABG, wszczepienie kardiowertera-defibrylatora (ICD). Dane o zdarzeniach niepożądanych uzyskano od pacjentów na podstawie wywiadu telefonicznego, dane o zgonach uzyskano z GUS.

3.3.1. Badanie przedmiotowe i podmiotowe

W badaniu podmiotowym oceniano czynniki ryzyka miażdżycy: wiek, płeć, BMI, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, palenie tytoniu, dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych. Wykonywano badanie przedmiotowe, do analizy w badaniu uwzględniano: BMI, wartość ciśnienia tętniczego, czynność serca.

3.3.2. Badanie laboratoryjne

Badania biochemiczne wykonywano w certyfikowanym Laboratorium Diagnostycznym Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie. W celu wykonania oznaczeń biochemicznych pobierano 20 ml krwi żylnej. Zakres wykonywanych badań biochemicznych podano w tabeli 3.1.

Tabela 3.1. Badania biochemiczne

Badania biochemiczne	
Troponina T	Kreatynina
CKMB	Sód
NT pro BNP	Potas
hsCRP	Chlorki
Glukoza	Leukocyty
Cholesterol całkowity	Erytrocyty
LDL	Hemoglobina
HDL	Hematokryt
Trójglicerydy	Płytki Krwi
Mocznik	Fibrynogen
Kwas moczowy	TSH
eGFR	—

Analiza wyników badań biochemicznych wykonywana była na podstawie wartości referencyjnych stosowanych w Laboratorium Diagnostycznym Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie (tabela 3.2.).

Tabela 3.2. Normy badań biochemicznych Laboratorium Diagnostycznego WSS w Olsztynie

Badania biochemiczne	**Norma**
Troponina T	<0,14 ng/ml
CKMB	0-24 mg/dl
NT pro BNP	<125pg/ml
hsCRP	<0,5 mg/dl
Glukoza	70-99 mg/dl
Cholesterol całkowity	<200 mg/dl
LDL	<100mg/dl
HDL	M: >55mg/dl; K: >65 mg/dl
Trójglicerydy	<200 mg/dl
Kwas moczowy	2,4-5,7 mg/dl
Mocznik	16,6-48,5 mg/dl
Kreatynina	M: 0,7-1,2 mg/dl, K: 0,5-0,9 mg/dl
eGFR	> 60 ml/min
Sód	136-145 mmol/l

Potas	3,5-5,10 mmol/l
Chlorki	98-197 mmol/l
Leukocyty	4,1-10,9x10^3/μl
Erytrocyty	3,8-5,2 x10^6/μl
Hemoglobina	12,0-16,0 g/dl
Hematokryt	36-46%
Płytki krwi	150-400x10^3/μl
Fibrynogen	200-400 mg/dl
TSH	0,27-4,2 μIU/ml

3.3.3. Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne wykonywano w Pracowni Echokardiografii w Oddziale Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie.

W badaniu uwzględniono: frakcję wyrzutową (EF), grubość przegrody międzykomorowej (IVSd), wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDd), odcinkowe zaburzenia kurczliwości, ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP), amplituda przemieszczenia skurczowego pierścienia trójdzielnego w kierunku koniuszka PK (TAPSE).

Tabela 3.3. Normy parametrów echokardiograficznych
[Echokardiografia kliniczna P. Lipiec, P. Hoffman ISBN978-83-942175-9-42017]

Parametr echokardiograficzny	**Norma**
Frakcja wyrzutowa (EF)	
Prawidłowa kurczliwość LK	> 50%
Łagodna niewydolność LK	45-54%,
Umiarkowana niewydolność LK	30-44%
Ciężka niewydolność LK	< 30%.
Grubość przegrody międzykomorowej (IVSd)	
Kobiety	6-9 mm
Mężczyźni	6-10 mm
Wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDd)	
Kobiety	39-53 mm
Mężczyźni	42-59 mm

Odcinkowe zaburzenia kurczliwości - w oparciu o podział 17- segmentowy LK i wizualną ocenę regionalnej funkcji skurczowej:	normokineza hipokineza akineza dyskineza
Ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP)	
Małe	< 36 mmHg
Umiarkowane	36-50 mmHg
Duże	> 50 mmHg
Amplituda przemieszczenia skurczowego pierścienia trójdzielnego w kierunku koniuszka PK (TAPSE)	> 17 mm

3.3.4. Badanie angiograficzne: koronarografia z angiografią tętnic nerkowych

Pacjentów kwalifikowano do koronarografii oraz jednoczasowej angiografii tętnic nerkowych. Zabieg wykonywano przez nakłucie prawej lub lewej tętnicy udowej lub w niektórych przypadkach tętnicy promieniowej. Po nakłuciu do tętnicy wprowadzano tzw. koszulkę naczyniową, przez którą bezpiecznie, pod kontrolą lampy rentgenowskiej wprowadzano cewniki poprzez tętnicę udową (promieniową) i aortę bezpośrednio do ujść tętnic wieńcowych. Do badania koronarograficznego używano diagnostycznych cewników angiograficznych o średnicy 6F, o odpowiednich krzywiznach dostosowanych do intubacji tętnic wieńcowych - najczęściej typu Judkins (JL4, JR4), rzadziej typu Amplatz (AL1, AR1). Przez cewnik podawano środek cieniujący (kontrast), kolejno do ujść obu tętnic wieńcowych. Po podaniu kontrastu oceniano anatomię tętnic wieńcowych, a w szczególności obecność i umiejscowienie zwężeń, występowanie zamknięcia tętnic, charakter przewężeń i zmian miażdżycowych, stopień zwężenia światła tętnicy.

W związku z tym, że u ponad 90% pacjentów koronarografia była wykonywana wówczas przez wkłucie do tętnicy udowej, dodatkowe wykonanie angiografii tętnic nerkowych stanowiło łatwe uzupełnienie badania, polegało na dodatkowym zakontrastowaniu obu tętnic nerkowych. Po wykonaniu koronarografii w czasie usuwania cewnika z krążenia wieńcowego do aorty brzusznej, podawano ok. 10-20 ml środka cieniującego odpowiednio do prawej i lewej tętnicy nerkowej uzyskując obraz angiograficzny z możliwością uwidocznienia ewentualnych zwężeń na ich przebiegu.

Jednoczasowe wykonanie angiografii tętnic nerkowych w czasie badania koronarograficznego, umożliwiało ustalenie rozpoznania oraz ocenę zwężeń tętnic nerkowych. W badaniu koronarograficznym oceniano zaawansowanie miażdżycy w tętnicach wieńcowych zgodnie ze skalą Syntax. Pacjentów adekwatnie do stanu klinicznego i zmian w tętnicach wieńcowych kwalifikowano do PCI, CABG lub do optymalnego leczenia zachowawczego. Podczas badania oceniano tętnice nerkowe, klasyfikując procentowo zwężenia w tętnicach nerkowych.

3.4. Obserwacja odległa

Po 10 latach oceniano punkty końcowe: zawał serca, udar mózgu i zgon oraz wykonane procedury inwazyjne takie jak przezskórna angioplastyka (PCI), pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG) oraz wszczepienie kardiowertera-defibrylatora (ICD).

3.5. Metody statystyczne

Analiza statystyczna została przeprowadzona przy pomocy pakietu statystycznego R 3.1.2 (R Core Team, 2014). We wszystkich analizach przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

Do scharakteryzowania zebranych danych wykorzystano statystyki opisowe. Normalność rozkładu zmiennych ciągłych badano z wykorzystaniem testu Shapiro-Wilka, następnie w statystykach opisowych uwzględniono średnią i odchylenie standardowe dla zmiennych o rozkładzie normalnym oraz medianą, pierwszy i trzeci kwartyl dla zmiennych o rozkładzie odbiegającym od normalnego. Zmienne kategoryczne przedstawiono jako liczebność oraz odsetek wystąpień dla liczby obserwacji niepustych. Odsetek obserwacji niepustych dla każdego ocenianego parametru zawsze wynosił co najmniej 95%. Różnice w rozkładzie zmiennych ciągłych pomiędzy dwiema grupami badano testem t-Studenta lub Manna-Whitneya, odpowiednio dla zmiennych o rozkładzie normalnym i dla zmiennych o rozkładzie odbiegającym od normalnego. Różnice w rozkładzie zmiennych kategorycznych pomiędzy grupami były testowane za pomocą dokładnego testu Fishera.

Analizę przeżycia oceniano wykorzystując krzywe Kaplana-Meiera. Czas obserwacji był obliczany jako czas od daty pierwszej hospitalizacji do ostatniej obserwacji lub czas do zgonu. Identyfikując czynniki predykcyjne zgonu wykorzystano analizę regresji Coxa. W przypadku analizy jednoczynnikowej wyniki przedstawiono

w postaci współczynnika ryzyka (HR) i 95% przedziałów ufności dla HR. Następnie przygotowano wieloczynnikową analizę regresji Coxa. We wstępnym modelu na podstawie analizy jednoczynnikowej wyselekcjonowano zmienne z poziomem istotności 0,05. Wieloczynnikowy model Coxa wybrano w drodze wstecznej selekcji krokowej z poziomem istotności 0,1. Wyniki przedstawiono w postaci współczynnika ryzyka (HR) i 95% przedziałów ufności dla HR.

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka populacji poddawanej koronarografii uwzględniająca czynniki ryzyka oraz stosowaną farmakoterapię

W okresie od czerwca do grudnia 2009 r. do badania włączono 492 pacjentów spełniających kryteria włączenia i niespełniających kryteriów wyłączenia. Kobiety stanowiły 37,2% (n = 183) badanej populacji, a mężczyźni – 62,8% (n = 309). Średnia wieku wynosiła 64,4 ± 9,9 lat (min. 30 lat, max. 89 lat), a średnia wartość BMI wynosiła 27,9 ± 4,3 kg/m^2 (min. 17,4 kg/m^2, max. 49,3 kg/m^2). Szczegółowe zestawienie przedstawiono w tabeli 4.1.

Tabela 4.1. Wyjściowa charakterystyka badanej populacji

Parametr	**Badana populacja N = 492 (%)**
Płeć	
Kobieta	183 (37,2%)
Mężczyzna	309 (62,8%)
Wiek [lata]	
Średnia ± odchyl. stand.	64,4 ± 9,9
Mediana	63,0
r.	57,0 – 72,0
Minimum-Maksimum	30,0 - 89,0
Masa ciała [kg]	
Średnia ± odchyl. stand.	79,5 ± 12,9
Mediana	78,0
IQR	70,0 – 88,0
Minimum-Maksimum	43,0 – 120,0
Wzrost [cm]	
Średnia ± odchyl. stand.	168.6 ± 8,6
Mediana	170,0
IQR	163,0 - 175,0
Minimum-Maksimum	144,0 – 192,0
BMI [kg/m^2]	
Średnia ± odchyl. stand.	27,9 ± 4,3
Mediana	27,4
IQR	25,0 – 30,2
Minimum-Maksimum	17,4 – 49,3

IQR – interquartile range

Badana populacja charakteryzowała się wielochorobowością. Nadciśnienie tętnicze występowało u 367 pacjentów (74,6%), dyslipidemia – u 226 (45,9%), cukrzyca – u 128 (26,0%), przebyty zawał serca – u 157 (31,9%), a przewlekła choroba nerek – u 48 (9,8%). Szczegóły przedstawiono w tabeli 4.2.

Tabela 4.2. Choroby współistniejące

Parametr	**Badana populacja N = 492 (%)**
Nadciśnienie tętnicze	367 (74,6%)
Dyslipidemia	226 (45,9%)
Cukrzyca	128 (26,0%)
Otyłość	147 (29,9%)
Przebyty zawał serca	157 (31,9%)
Przebyty udar	32 (6,5%)
Miażdżyca tętnic kończyn dolnych	25 (5,1%)
Przewlekła choroba nerek	48 (9,8%)
Przewlekła choroba nerek leczona hemodializą	4 (0,8%)
Stan po CABG	21 (4,3%)
Stan po PCI	105 (21,3%)
Stan po implantacji ICD	5 (1%)
Stan po implantacji stymulatora serca	13 (2,6%)
Nikotynizm	142 (28,9%)
Wywiad rodzinnych w kierunku chorób sercowo-naczyniowych	73 (14,8%)

CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe; PCI – przezskórna angioplastyka wieńcowa, IC – implantowalny kardiowerter defibrylator

U pacjentów zgłaszających się planowo dominowały objawy dławicy w klasie II według Canadian Cardiovascular Society (CCS), natomiast u pacjentów z niewydolnością serca dominowały objawy w klasie 2 według New York Heart Association (NYHA) (n = 99, 53,5%) (tabela 4.3).

Tabela 4.3.Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Parametr	**Badana populacja N = 492 (%)**
Dolegliwości dławicowe wg CCS	
1	90 (27,9%)
2	189 (58,5%)
3	44 (13,6%)
4	0
Brak danych	169
Klasyfikacja NYHA	
1	64 (34,6%)
2	99 (53,5%)

3	21 (11,4%)
1	1 (0,5%)
Brak danych	307
Tętno [bpm]	68,1 ± 9,4
Ciśnienie skurczowe [mmHg]	138,3 ± 13,2
Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]	80,9 ± 5,6

CCS - Canadian Cardiovascular Society; NYHA - New York Heart Association

W badanej populacji wskazania do koronarografii przedstawiono w tabeli 4.4. Najczęstszym wskazaniem była planowa diagnostyka choroby wieńcowej (n = 253, 51,4%). W wykonanej koronarografii u 128 (26%) pacjentów nie stwierdzono istotnych angiograficzne zmian w tętnicach wieńcowych, a u 86 (23,4%) pacjentów wykazano obecność choroby trójnaczyniowej, w tym z zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej. 211 (46,1%) pacjentów zakwalifikowano do przezskórnej rewaskularyzacji. Najczęściej zmiany zlokalizowane były w gałęzi przedniej zstępującej lub jej bocznicach (n = 90, 37,8%). Szczegółowe dane okołozabiegowe przedstawiono w tabeli 4.4.

Tabela 4.4. Dane okołozabiegowe: koronarografia i PCI

Parametr	**Badana populacja N = 492 (%)**
Wskazania do koronarografii	
Planowa diagnostyka choroby wieńcowej	253 (51,4%)
Ostry zespół wieńcowy	186 (37,8%)
Stan po nagłym zatrzymaniu krążenia	8 (1,6%)
Kwalifikacja do stymulatora/ICD	14 (2,8%)
Operacja kardiochirurgiczna (wada zastawkowa, tętniak aorty wstępującej)	28 (5,7%)
Inne (zatorowość płucna)	3 (0,6%)
Wynik koronarografii	
Brak zmian miażdżycowych*	128 (26,0%)
Choroba 1-naczyniowa	140 (38,1%)
Choroba 2-naczyniowa	138 (37,6%)
Choroba 3-naczyniowa	64 (17,4%)
Pień lewej tętnicy wieńcowej	22 (6,0%)
Kwalifikacja do rewaskularyzacji	
Leczenie farmakologiczne	191 (38,8%)
PCI	211 (46,1%)
CABG	90 (19,7%)
Lokalizacja zmian podanych PCI (n = 238)	
Pień lewej tętnicy wieńcowej	1 (0,4%)
Gałąź przednia zstępująca/gałęzie diagonalne	90 (37,8%)
Gałąź okalająca/gałęzie marginalne	59 (24,8%)

Gałąź pośrednia	4 (1,7%)
Prawa tętnica wieńcowa	82 (34,5%)
Pomost żylny	2 (0,8%)
Bifurkacja wieńcowa	3 (0,6%)
Przewlekła niedrożność wieńcowa	0
Liczba implantowanych stentów metalowych	
1	120 (82,8%)
2	21 (14,5%)
3	4 (2,8%)
Liczba implantowanych stentów uwalniających lek	
1	77 (89,5%)
2	8 (9,3%)
3	1 (1,2%)
TIMI po PCI (n = 211)	
0	11 (5,2%)
1	3 (1,4%)
2	1 (0,5%)
3	196 (92,9%)
Powikłania okołozabiegowe (PCI) (n = 211)	
No reflow/ slow reflow	9 (4,3%)
Zakrzepica w stencie	1 (0,5%)

**brak zmian miażdżycowych lub zmiany < 40%; CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe; PCI – przezskórna angioplastyka wieńcowa, ICD – implantowalny kardiowerter defibrylator*

U każdego pacjenta wykonano echo serca. Średnia frakcja wyrzutowa wynosiła 52,5 ± 11,5%. Szczegółowe wyniki parametrów przedstawiono w tabeli 4.5.

Tabela 4.5. Wyniki badania echokardiograficznego

Parametr	**Badana populacja N = 492 (%)**
Frakcja wyrzutowa lewej komory [%]	52,5 ± 11,5
LVEDd [mm]	49 [46 – 54]
IVSd [mm]	10 [8 – 12]
RVSP [mmHg]	39 [32,8 – 45,8]
TAPSE [mm]	17,5 [13,2 – 21,0]

**wyniki przedstawione jako średnia ± SD lub mediana [IQR]; LVEDd – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; IVSd – wymiar przegrody międzykomorowej; RVSP – ciśnienie skurczowe w prawej komorze; TAPSE - amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego w skurczu*

U każdego pacjenta oznaczano także badania laboratoryjne. Szczegółowe zestawienie przedstawiono w tabeli 4.6.

Tabela 4.6. Wyniki badań laboratoryjnych

Parametr	**Badana populacja N = 492 (%)**
Erytrocyty [10^{12}/l]	4,7 [4,3 – 5,0]
Hemoglobina [g/dl]	14 [13 – 14,9]
Glukoza [mg/dl]	103 [93 – 126]
Kreatynina [mg/dl]	0,9 [0,8 – 1,0]
eGFR [ml/min]	81 [67 – 93]
K^+ [mmol/l]	4,3 [4,1 – 4,7]
Na^+ [mmol/l]	141 [139 – 143]
Cholesterol całkowity [mg/dl]	178 [149,8 – 211]
LDL [mg/dl]	101,5 [76 – 135,2]
HDL [mg/dl]	51 [42 – 62]
Triglicerydy [mg/dl]	116 [86 – 161]
TSH [µIU/ml]	1,3 [0,8 – 2,1]
NTproBNP [pg/ml]	1307 [627 – 4334]
hsCRP [mg/l]	0,2 [0,1 – 0,5]
Kwas moczowy [mg/dl]	8,4 [8,3 – 8,6]
Max. TnT [µg/l]	0,7 [0,1 – 1,4]
Max. CK-MB [IU/ml]	23 [16,2 – 42]

Zestawienie leków przy przyjęciu i wypisie przedstawiono w tabeli 4.7.

Chorzy otrzymywali leczenie zgodne ze standardami, w tym 90,2% pacjentów otrzymało przy wypisie kwas acetylosalicylowy, 91,1% - inhibitor konwertazy angiotensyny/sartan, 92,5% - beta-bloker, a 93,5% - statynę.

Tabela 4.7. Leki przy przyjęciu i przy wypisie

Parametr	**Badana populacja N = 492 (%)**	
	Przy przyjęciu	**Przy wypisie**
Kwas acetylosalicylowy	467 (94,9%)	444 (90,2%)
Klopidogrel	330 (67,1%)	304 (61,8%)
Inhibitor konwertazy angiotensyny	433 (88%)	427 (86,8%)
Sartan	15 (3%)	21 (4,3%)
Beta-bloker	446 (90,7%)	455 (92,5%)
Ca-bloker	100 (20,3%)	124 (25,2%)
Statyna	461 (93,7%)	460 (93,5%)
Fibrat	8 (1,6%)	17 (3,5%)
Diuretyk pętlowy	87 (17,7%)	90 (18,3%)
Tiazyd	30 (6,1%)	51 (10,4%)

Antagonista receptora mineralokortykoidowego	61 (12,4%)	66 (13,4%)
Antagonista witaminy K	18 (3,7%)	36 (7,3%)
Doustne leki hipoglikemizujące	67 (13,7%)	87 (17,7%)
Insulina	56 (11,4%)	45 (9,1%)

4.2. Ocena częstości występowania zwężeń w tętnicach nerkowych w badanej populacji

U wszystkich pacjentów wykonano także angiografię tętnic nerkowych. Zwężenie co najmniej 50% stwierdzono u 35 (7,1%) pacjentów.

Tabela 4.8. Angiografia tętnic nerkowych

Angiografia tętnic nerkowych	**Badana populacja N = 492 (%)**
Zwężenie ≥ 50%	35 (7,1%)
Brak zwężenia lub zwężenie < 50%	457 (92,9%)

4.3. Porównanie analizowanej populacji w zależności od obecności istotnego zwężenia w tętnicach nerkowych

Jak już wspomniano w analizowanej populacji 492 pacjentów, istotne hemodynamicznie zwężenie w tętnicach nerkowych uwidoczniono u 7,1% z nich. Wśród pacjentów z istotnym zwężeniem tętnic nerkowych częściej stwierdzano kobiety (57,1% vs. 35,7%, p = 0,011). Pacjenci ci byli również w starszym wieku (69,1 ± 10,4 lat vs. 64,0 ± 9,7 lat, p = 0,005) (tabela 4.9).

Tabela 4.9. Wyjściowa charakterystyka badanej populacji w podgrupach

Parametr	**Pacjenci ze zwężeniem < 50% N = 457 (%)**	**Pacjenci ze zwężeniem ≥ 50% N = 35 (%)**	**P**
Płeć			
Kobieta	163 (35,7%)	20 (57,1%)	0,011
Mężczyzna	294 (64,3%)	15 (42,9%)	
Wiek [lata]			
Średnia ± odchyl. stand.	64,0 ± 9,7	69,1 ± 10,4	0,005
Mediana	63,0	72,0	
IQR	57,0 - 71,0	61,5 - 76,0	
Minimum-Maksimum	30,0 - 89,0	46,0 - 86,0	
Masa ciała [kg]			
Średnia ± odchyl. stand.	80,0 ± 12,8	72,4 ± 12,0	0,006
Mediana	80,0	73,0	
IQR	70,0 - 88,0	66,0 - 77,8	

Minimum-Maksimum	43,0 - 120,0	44,0 - 95,0	
Wzrost [cm]			
Średnia ± odchyl. stand.	169,0 ± 8,4	163,3 ± 9,3	0,002
Mediana	170,0	163,5	
IQR	164,0 - 175,2	156,0 - 169,0	
Minimum-Maksimum	144,0 - 192,0	147,0 - 182,0	
BMI [kg/m^2]			
Średnia ± odchyl. stand.	28,0 ± 4,3	26,9 ± 3,2	0,307
Mediana	27,5	26,7	
IQR	25,0 - 30,3	25,1 - 28,9	
Minimum-Maksimum	17,4 - 49,3	20,4 - 32,9	

IQR – interquartile range

U pacjentów z istotnym zwężeniem w tętnicach nerkowych częściej stwierdzano cukrzycę (40% vs. 24,9%, p = 0,049), przebyty udar (22,9% vs. 5,3%, p < 0,001), przewlekłą chorobę nerek (28,6% vs. 8,3%, p < 0,001) oraz przewlekłą chorobę nerek leczoną hemodializami (5,7% vs. 0,4%, p = 0,027). Szczegóły przedstawiono w tabeli 4.10.

Tabela 4.10. Choroby współistniejące

Parametr	**Pacjenci ze zwężeniem < 50% N = 457 (%)**	**Pacjenci ze zwężeniem ≥ 50% N = 35 (%)**	**P**
Nadciśnienie tętnicze	339 (74,2%)	28 (80,0%)	0,446
Dyslipidemia	212 (46,4%)	14 (40,0%)	0,465
Cukrzyca	114 (24,9%)	14 (40,0%)	0,049
Otyłość	135 (29,5%)	12 (34,3%)	0,554
Przebyty zawał serca	144 (31,5%)	13 (37,1%)	0,491
Przebyty udar	24 (5,3%)	8 (22,9%)	< 0,001
Miażdżyca tętnic kończyn dolnych	23 (5,0%)	2 (5,7%)	0,696
Przewlekła choroba nerek	38 (8.3%)	10 (28,6%)	< 0,001
Przewlekła choroba nerek leczona hemodializą	2 (0,4%)	2 (5,7%)	0,027
Stan po CABG	17 (3,7%)	4 (11,4%)	0,054
Stan po PCI	96 (21,0%)	9 (25,7%)	0,512
Stan po implantacji ICD	5 (1,1%)	0	0,654
Stan po implantacji stymulatora serca	12 (2,6%)	1 (2,9%)	0,453
Nikotynizm	135 (29,5%)	7 (20,0%)	0,230
Wywiad rodzinnych w kierunku chorób sercowo-naczyniowych	69 (15,1%)	4 (11,4%)	0,556

CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe; PCI – przezskórna angioplastyka wieńcowa, ICD – implantowalny kardiowerter defibrylator

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w nasileniu dławicy w skali CCS ani objawów niewydolności serca w skali NYHA pomiędzy pacjentami bez istotnego zwężenia tętnic nerkowych oraz pacjentami z istotnym zwężeniem w tętnicach nerkowych (tabela 4.11).

Tabela 4.11. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Parametr	**Pacjenci ze zwężeniem < 50% N = 457 (%)**	**Pacjenci ze zwężeniem ≥ 50% N = 35 (%)**	**P**
Dolegliwości dławicowe wg CCS			
1	86 (28,3%)	4 (21,1%)	0,268
2	179 (58,9%)	10 (52,6%)	
3	39 (12,8%)	5 (26,3%)	
4	0	0	
Brak danych	153	16	
Klasyfikacja NYHA			
1	62 (35,8%)	2 (16,7%)	0,393
2	91 (52,6%)	8 (66,7%)	
3	19 (11,0%)	2 (16,7%)	
1	1 (0,6%)	0	
Brak danych	284	23	
Tętno [bpm]	67,8 ± 9,4	71,4 ± 9,4	0,021
Ciśnienie skurczowe [mmHg]	138,1 ± 13,4	141,1 ± 9,9	0,199
Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]	80,9 ± 5,6	80,9 ± 6,1	0,913

CCS - Canadian Cardiovascular Society; NYHA - New York Heart Association

W badanej populacji w podgrupach wskazania do koronarografii przedstawiono w tabeli 4.12. U pacjentów z istotnym zwężeniem w tętnicach nerkowych częściej wykonywano koronarografię z powodu ostrego zespołu wieńcowego (48,6% vs. 36,9%, p = 0,016), dominowała u nich choroba dwunaczyniowa (40,0% vs. 27,1%, p = 0,009), częściej stwierdzano chorobę trójnaczyniową (22,9% vs 12,3% p = 0,009) oraz zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej (8,6% vs 4,2% p = 0,009). Chorzy ci także istotnie częściej byli poddawani PCI (57,6% vs. 45,2%, p = 0,023) oraz CABG (24,2%vs 19,3%, p = 0,023)

Szczegółowe dane okołozabiegowe przedstawiono w tabeli 4.12.

Tabela 4.12. Koronarografia i PCI – dane okołozabiegowe

Parametr	**Pacjenci ze zwężeniem < 50% N = 457 (%)**	**Pacjenci ze zwężeniem ≥ 50% N = 35 (%)**	**P**
Wskazania do koronarografii			
Planowa diagnostyka choroby wieńcowej	238 (52,1%)	15 (42,9%)	0,016
Ostry zespół wieńcowy	169 (36,9%)	17 (48,6%)	
Stan po NZK	7 (1,5%)	1 (2,9%)	
Kwalifikacja do stymulatora/ICD	14 (3,1%)	0	
Operacja kardiochirurgiczna (wada zastawkowa, tętniak aorty wstępującej)	26 (5,7%)	2 (5,7%)	
Inne (zatorowość płucna)	3 (0,7%)	0	
Wynik koronarografii			
Brak zmian miażdżycowych*	122 (26,7%)	6 (17,1%)	0,009
Choroba 1-naczyniowa	136 (29,8%)	4 (11,4%)	
Choroba 2-naczyniowa	124 (27,1%)	14 (40,0%)	
Choroba 3-naczyniowa	56 (12,3%)	8 (22,9%)	
Pień lewej tętnicy wieńcowej	19 (4,2%)	3 (8,6%)	
Kwalifikacja do rewaskularyzacji			
Leczenie farmakologiczne	183 (38,8%)	8 (24.2%)	0,023
PCI	192 (45.2%)	19 (57,6%)	
CABG	82 (19.3%)	8 (24.2%)	
Lokalizacja zmian podanych PCI			
Pień lewej tętnicy wieńcowej	1 (0,5%)	0	0,628
Gałąź przednia zstępująca/gałęzie diagonalne	80 (41,7%)	10 (52,6%)	
Gałąź okalająca/gałęzie marginalne	55 (28,6%)	4 (21,1%)	
Gałąź pośrednia	4 (2,1%)	0	
Prawa tętnica wieńcowa	75 (39,1%)	7 (36,8%)	
Pomost żylny	2 (1,0%)	0	
Bifurkacja wieńcowa	3 (1,6%)	0	0,887
Liczba implantowanych stentów metalowych			
1	109 (81,9%)	11 (91,7%)	0,758
2	20 (15,1%)	1 (8,3%)	
3	4 (3,0%)	0	

Liczba implantowanych stentów uwalniających lek			
1	70 (90,9%)	7 (77,8%)	0,153
2	6 (7,8%)	2 (22,2%)	
3	1 (1,3%)	0	
TIMI po PCI	N = 192	N = 19	
0	11 (5,7%)	0	0,723
1	3 (1,6%)	0	
2	1 (0,5%)	0	
3	177 (92,2%)	19 (100%)	
Powikłania okołozabiegowe (PCI)	N = 192	N = 19	
No reflow/ slow reflow	9 (4,7%)	0	0,998
Zakrzepica w stencie	1 (0,5%)	0	

**brak zmian miażdżycowych lub zmiany < 40%; CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe; PCI – przezskórna angioplastyka wieńcowa, ICD – implantowalny kardiowerter defibrylator*

Parametry badania echokardiograficznego nie różniły się istotnie statystycznie między grupami. Szczegółowe wyniki parametrów przedstawiono w tabeli 4.13. U każdego pacjenta wykonano badania laboratoryjne. Pacjenci ze zwężeniem w tętnicach nerkowych ≥ 50% charakteryzowali się niższą liczbą erytrocytów (p = 0,026), niższymi wartościami hemoglobiny (p = 0,014), wyższymi wartościami kreatyniny (p = 0,003) oraz niższymi wartościami eGFR (p < 0,001) oraz wyższymi wartościami hsCRP (p = 0,040). Szczegółowe zestawienie przedstawiono w tabeli 4.14.

Tabela 4.13. Wyniki badania echokardiograficznego

Parametr	**Pacjenci ze zwężeniem < 50% N = 457 (%)**	**Pacjenci ze zwężeniem ≥ 50% N = 35 (%)**	**P**
Frakcja wyrzutowa lewej komory [%]	52,7 ± 11,5	51,3 ± 11,9	0,475
LVEDd [mm]	49 [46 – 54,5]	48,5 [42,2-51,8]	0,135
IVSd [mm]	10 [8 – 12,7]	10 [8 – 12]	0,868
RVSP [mmHg]	39 [35 – 46]	26 [22 – 30]	0,202
TAPSE [mm]	18 [14 – 21]	17 [13 – 19]	0,381

**wyniki przedstawione jako średnia ± SD lub mediana [IQR]; LVEDd – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; IVSd – wymiar przegrody międzykomorowej; RVSP – ciśnienie skurczowe w prawej komorze; TAPSE - amplituda ruchu pierścienia trójdzielnego w skurczu*

Tabela 4.14. Wyniki badań laboratoryjnych

Parametr	**Pacjenci ze zwężeniem < 50% N = 457 (%)**	**Pacjenci ze zwężeniem ≥ 50% N = 35 (%)**	**P**
Erytrocyty [10^{12}/l]	4,7 [4,3 – 5,0]	4,4 [4,2 – 4,8]	0,026
Hemoglobina [g/dl]	14 [13 – 14,9]	13 [12,6 – 14,5]	0,014
Glukoza [mg/dl]	103 [93 – 126]	113 [93,5 – 139]	0,316
Kreatynina [mg/dl]	0,9 [0,8 – 1,0]	1,1 [0,8 – 1,4]	0,003
eGFR [ml/min]	82 [68 – 93]	65 [52,2 – 79,2]	< 0,001
K^+ [mmol/l]	4,3 [4,1 – 4,7]	4,3 [4,1 – 4,6]	0,711
Na^+ [mmol/l]	141 [139 – 143]	140 [138 – 142]	0,298
Cholesterol całkowity [mg/dl]	177 [149 – 210,8]	179,5 [153,2 – 224]	0,508
LDL [mg/dl]	101 [76 – 135]	111 [77,5 – 141]	0,573
HDL [mg/dl]	51 [42 – 62]	46 [40 – 57,5]	0,186
Triglicerydy [mg/dl]	115 [85,8 – 161]	124 [88,5 – 158,5]	0,704
TSH [µIU/ml]	1,3 [0,8 – 2,1]	1,0 [0,6 – 1,5]	0,276
NT pro BNP [pg/ml]	1148 [638 – 4295]	1699 [934 – 8368]	0,605
hsCRP [mg/l]	0,2 [0,1 – 0,5]	0,4 [0,2 – 0,8]	0,040
Kwas moczowy [mg/dl]	8,4 [8,3 – 8,6]	-	-
Max. TnT [µg/l]	0,6 [0,1 – 1,1]	1,0 [0,2 – 1,6]	0,320
Max. CK-MB [IU/ml]	23 [17 – 42]	13 [10 – 24]	0,171

W tabeli 4.15 zestawiono leki przy przyjęciu, natomiast w tabeli 4.16 przedstawiono leki zastosowane przy wypisie. Pacjenci ze zwężeniem w tętnicach nerkowych ≥ 50% przy wypisie częściej otrzymywali Ca-bloker (40,0% vs. 24,1%, p = 0,036), diuretyk pętlowy (37,1% vs. 16,8%, p = 0,003) oraz antagonistę witaminy K (17,1% vs. 6,6%, p = 0,034), natomiast rzadziej stosowany był u nich beta-bloker (82,9% vs. 93,2%, p = 0,038).

Tabela 4.15. Leki stosowane przez pacjentów przy przyjęciu

	Pacjenci ze zwężeniem < 50% N = 457 (%)	**Pacjenci ze zwężeniem ≥ 50% N = 35 (%)**	**P**
ASA	433 (94,7%)	34 (97,1%)	0,999
Klopidogrel	302 (66,1%)	28 (80,0%)	0,091
Inhibitor ACE	405 (88,6%)	28 (80,0%)	0,170
Sartan	13 (2,8%)	2 (5,7%)	0,290
Beta-bloker	414 (90,6%)	32 (91,4%)	0,999
Ca-bloker	89 (19,5%)	11 (31,4%)	0,090
Statyna	429 (93,9%)	32 (91,4%)	0,476
Fibrat	8 (1,8%)	0	0,999
Diuretyk pętlowy	73 (16,0%)	14 (40,0%)	< 0,001
Tiazyd	29 (6,3%)	1 (2,9%)	0,713

Antagonista receptora mineralokortykoidowego	58 (12,7%)	3 (8,6%)	0,785
Antagonista witaminy K	13 (2,8%)	5 (14,3%)	0,006
Doustne leki hipoglikemizujące	60 (13,1%)	7 (20,0%)	0,384
Insulina	51 (11,2%)	5 (14,3%)	0,579

Tabela 4.16. Leki stosowane przez pacjentów przy wypisie

	Pacjenci ze zwężeniem < 50% N = 457 (%)	**Pacjenci ze zwężeniem ≥ 50% N = 35 (%)**	**P**
ASA	410 (89,7%)	34 (97,1%)	0,235
Klopidogrel	280 (61,3%)	24 (68,6%)	0,392
Inhibitor ACE	399 (87,3%)	28 (80,0%)	0,203
Sartan	20 (4,4%)	1 (2,9%)	0,999
Beta-bloker	426 (93,2%)	29 (82,9%)	0,038
Ca-bloker	110 (24,1%)	14 (40,0%)	0,036
Statyna	429 (93,9%)	31 (88,6%)	0,272
Fibrat	17 (3,7%)	0	0,623
Diuretyk pętlowy	77 (16,8%)	13 (37,1%)	0,003
Tiazyd	49 (10,7%)	2 (5,7%)	0,563
Antagonista receptora mineralokortykoidowego	62 (13,6%)	4 (11,4%)	0,999
Antagonista witaminy K	30 (6,6%)	6 (17,1%)	0,034
Doustne leki hipoglikemizujące	79 (17,3%)	8 (22,9%)	0,163
Insulina	40 (8,8%)	5 (14,3%)	0,354

4.4. Analiza rokowania pacjentów w 10-letniej obserwacji

W badanej populacji analizie poddano dane dotyczące rokowania. W tabeli 4.17 przedstawiono odsetek zgonów, zawałów serca, udarów, CABG oraz PCI. Mediana okresu obserwacji wynosiła 10,2 lat (min. 5,9 lat; max. 10,3 lat). W całej populacji zgon z jakiejkolwiek przyczyny stwierdzono u 29,9% pacjentów, zawał serca - u 11,8%, a udar mózgu – u 4,9%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

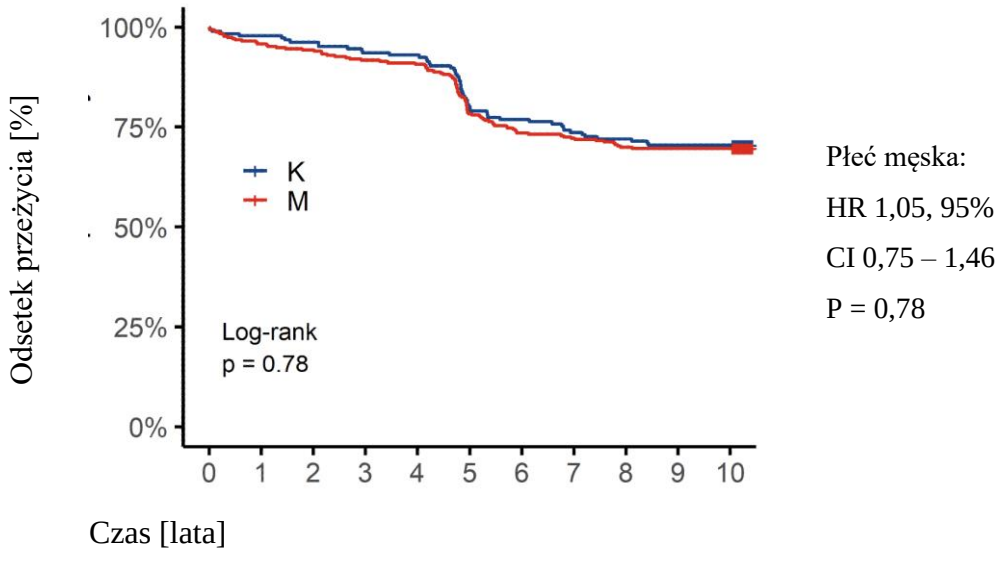
Tabela 4.17. Rokowanie pacjentów w obserwacji 10-letniej

Punkt końcowy	Badana populacja N = 492 (%)	Pacjenci ze zwężeniem < 50% N = 457 (%)	Pacjenci ze zwężeniem ≥ 50% N = 35 (%)	P
Zgon	147 (29,9%)	133 (29,2%)	14 (40,0%)	0,177
Zawał	58 (11,8%)	54 (11,8%)	4 (11,4%)	>0,999
Udar	24 (4,9%)	21 (4,6%)	3 (8,6%)	0,24
CABG	37 (4,9%)	36 (7,9%)	1 (2,9%)	0,502
PCI	82 (16,7%)	77 (16,9%)	5 (14,3%)	0,691

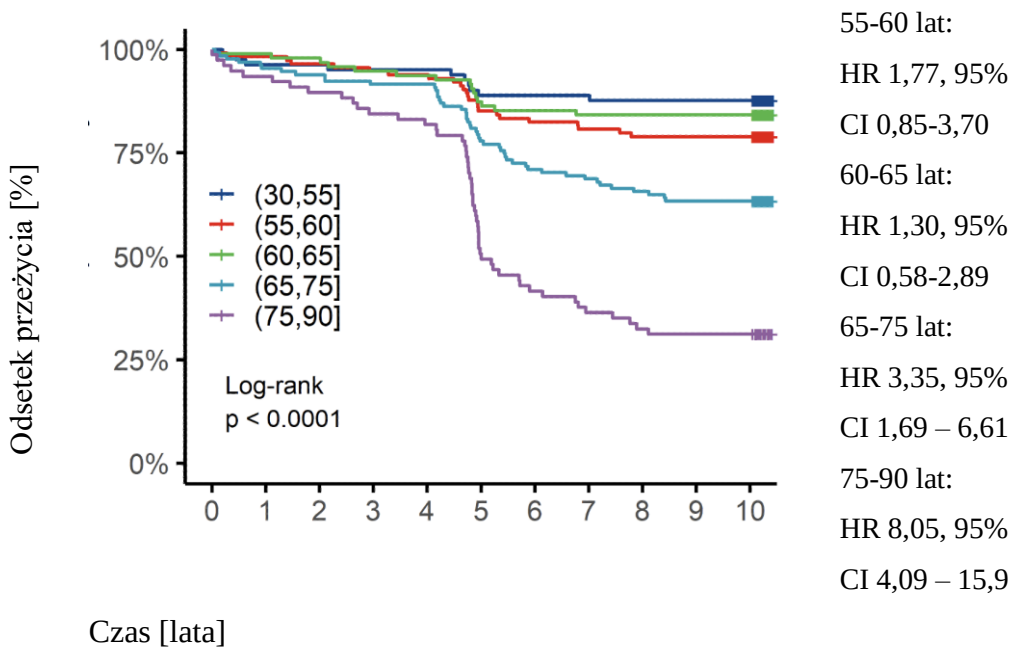
4.4.1. Cała populacja

Analizie poddano przeżycie w zależności od dodatkowych zmiennych jak płeć, wiek czy też choroby współistniejące. Uzyskane wyniki przedstawiono na krzywych Kaplana-Meiera na rycinach 4.1-4.7**.**

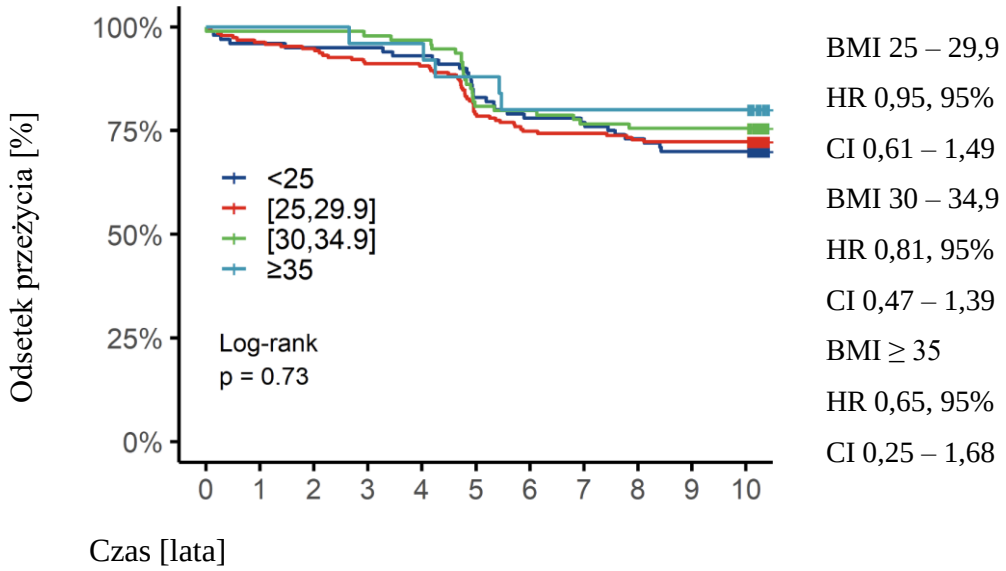
Zaobserwowano, że płeć (rycina 4.1), wskaźnik masy ciała (rycina 4.3), zwężenie tętnicy nerkowej (rycina 4.6) oraz CCS vs. ACS (rycina 4.7) nie mają wpływu na rokowanie, natomiast istotnie gorszym rokowaniem charakteryzowali się pacjenci starsi w wieku > 65 lat (rycina 4.2) oraz pacjenci z wywiadem przebytego zawału serca (rycina 4.4) i udaru mózgu (rycina 4.5).



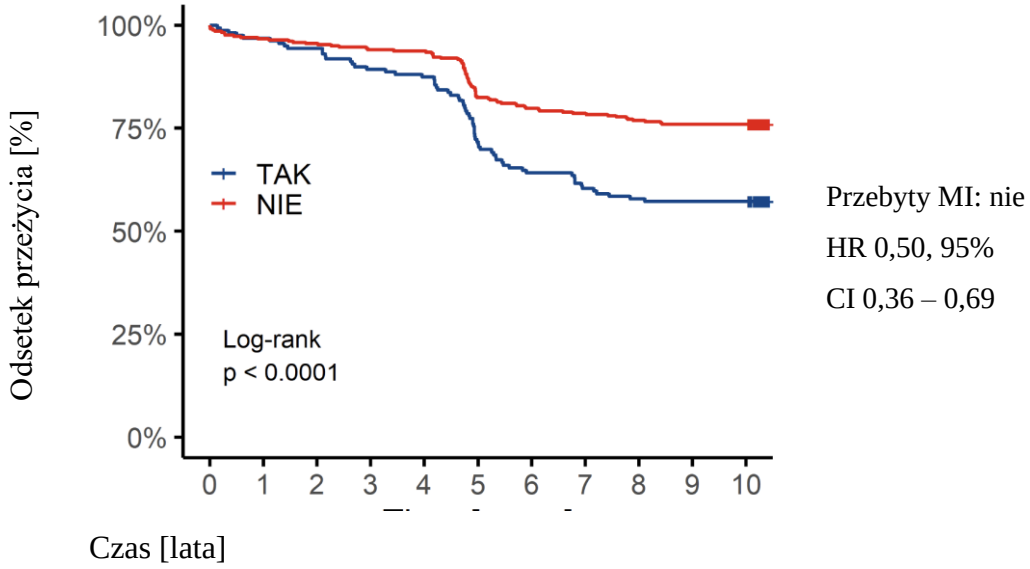
Rycina 4.1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od płci



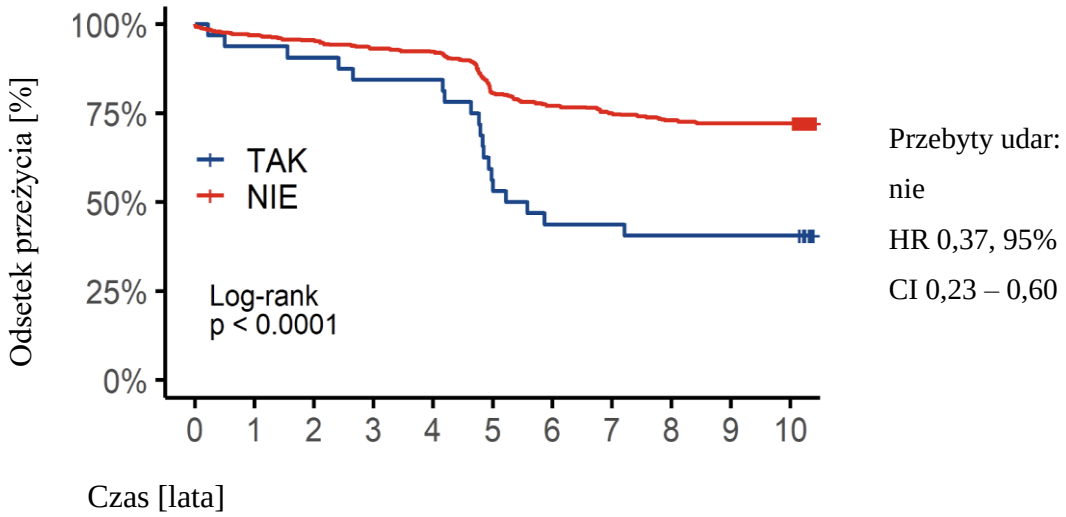
Rycina 4.2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wieku



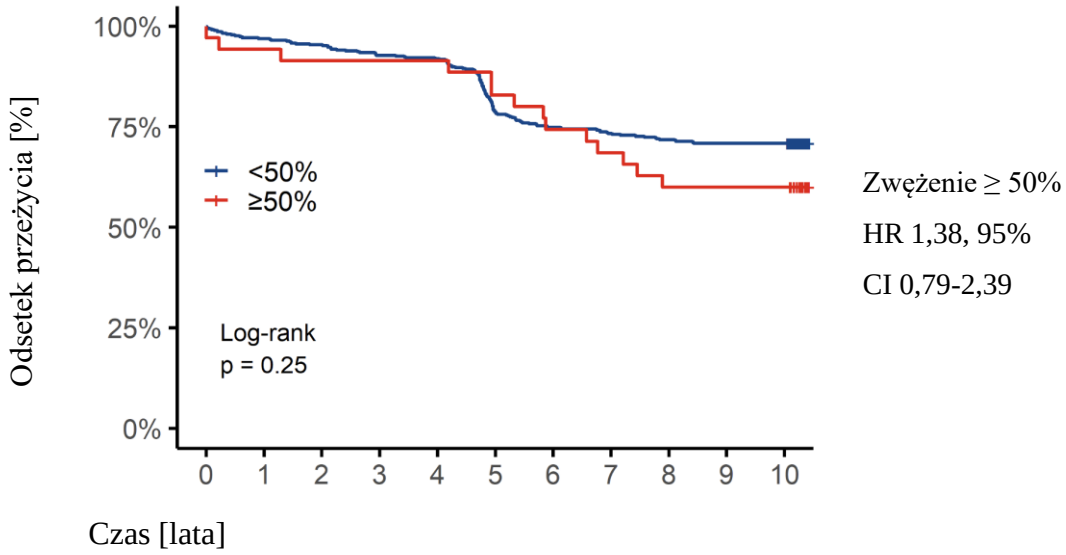
Rycina 4.3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wskaźnika masy ciała



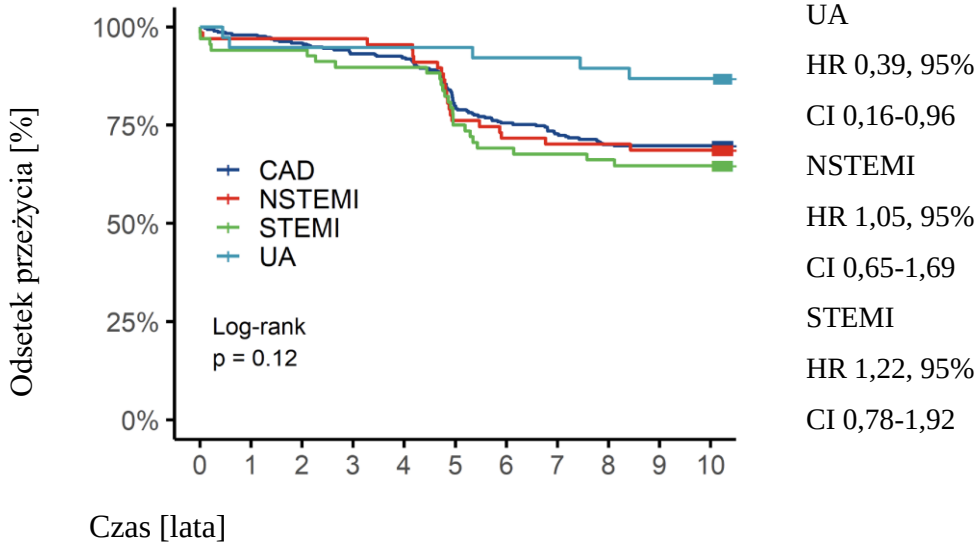
Rycina 4.4. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od przebytego zawału serca



Rycina 4.5. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od przebytego udaru mózgu



Rycina 4.6. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od obecności zwężenia w tętnicach nerkowych ≥ 50%

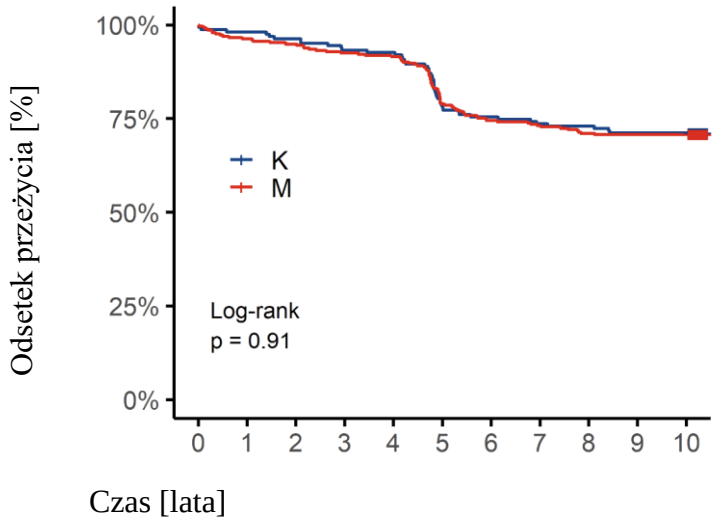


Rycina 4.7. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wskazania do koronarografii

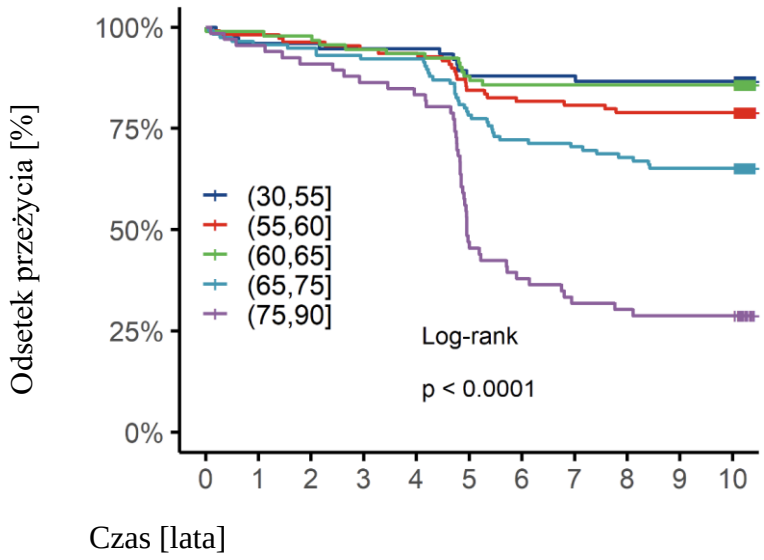
4.4.2. Podgrupa pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych poniżej 50%

Analizie poddano przeżycie w podgrupie pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych poniżej 50% w zależności od dodatkowych zmiennych jak płeć, wiek czy też choroby współistniejące. Uzyskane wyniki przedstawiono na krzywych Kaplana-Meiera na rycinach 4.8-4.13.

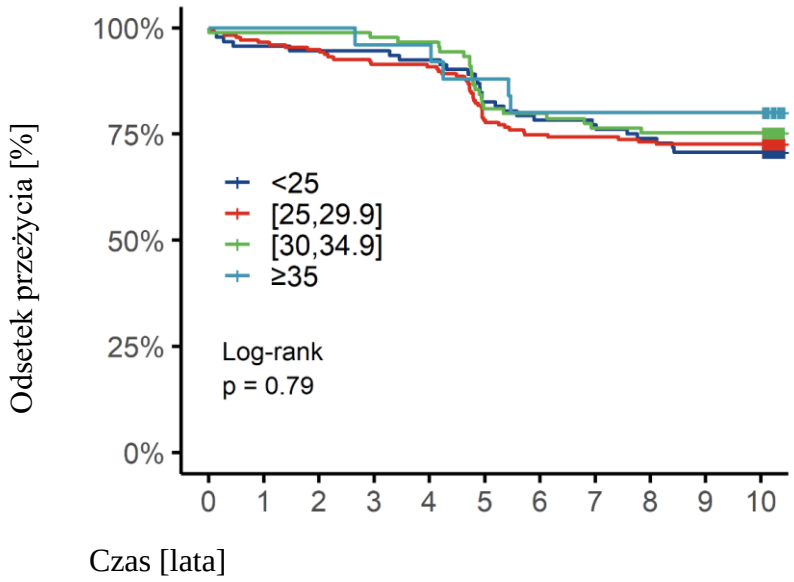
Zaobserwowano, że płeć (rycina 4.8), wskaźnik masy ciała (rycina 4.10) oraz CCS vs. ACS (rycina 4.13) nie mają wpływu na rokowanie, natomiast istotnie gorszym rokowaniem charakteryzowali się pacjenci w starszym wieku > 65 lat (rycina 4.9) oraz pacjenci z wywiadem przebytego zawału serca (rycina 4.11) i udaru mózgu (rycina 4.12).



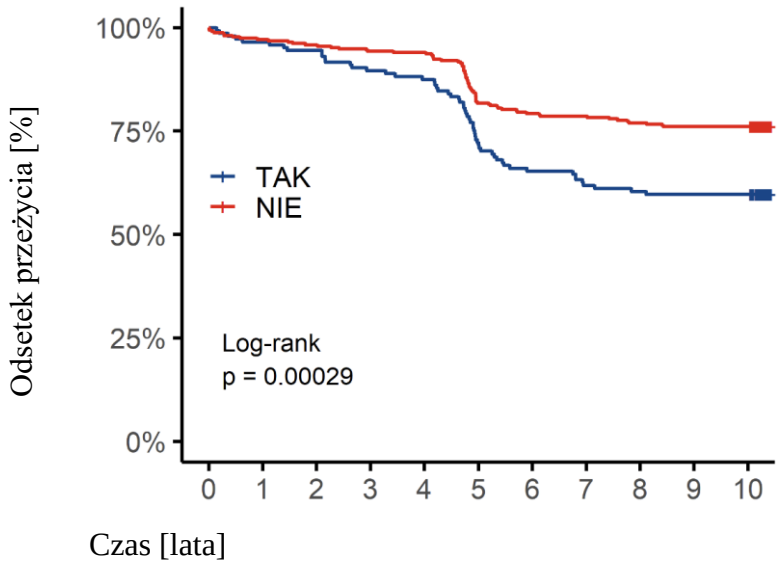
Rycina 4.8. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od płci



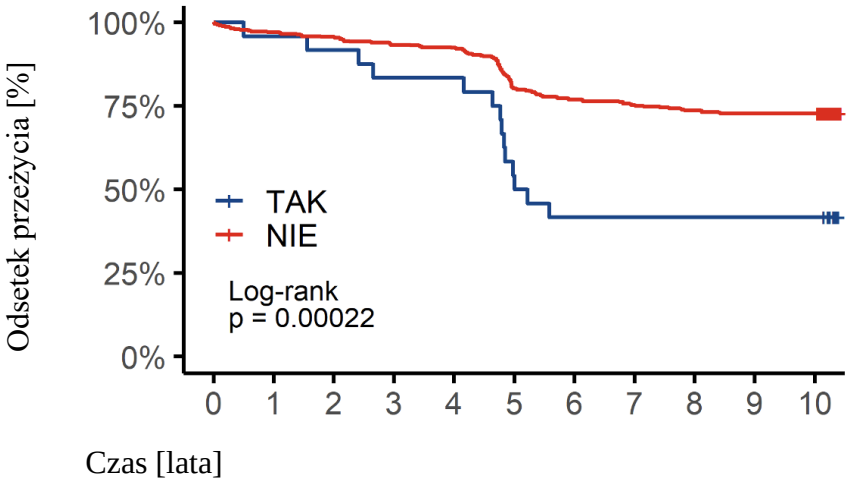
Rycina 4.9. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wieku



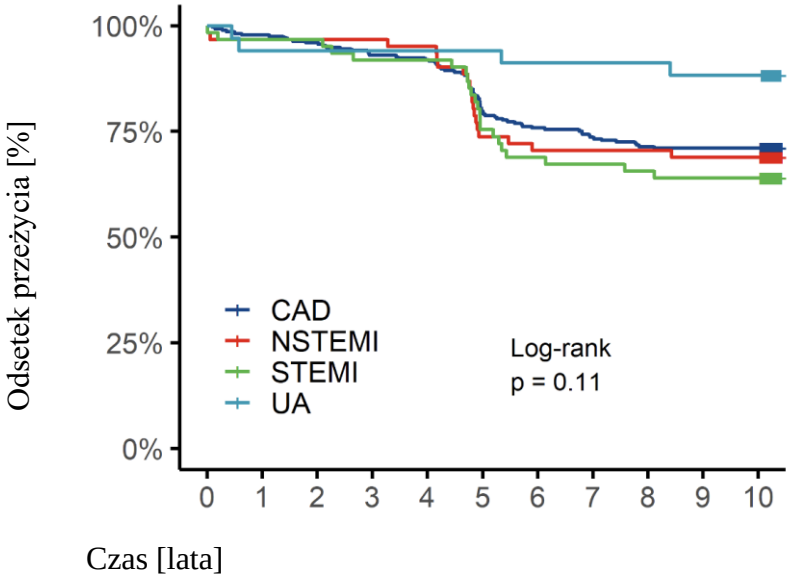
Rycina 4.10. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wskaźnika masy ciała



Rycina 4.11. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od przebytego zawału serca



Rycina 4.12. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od przebytego udaru mózgu

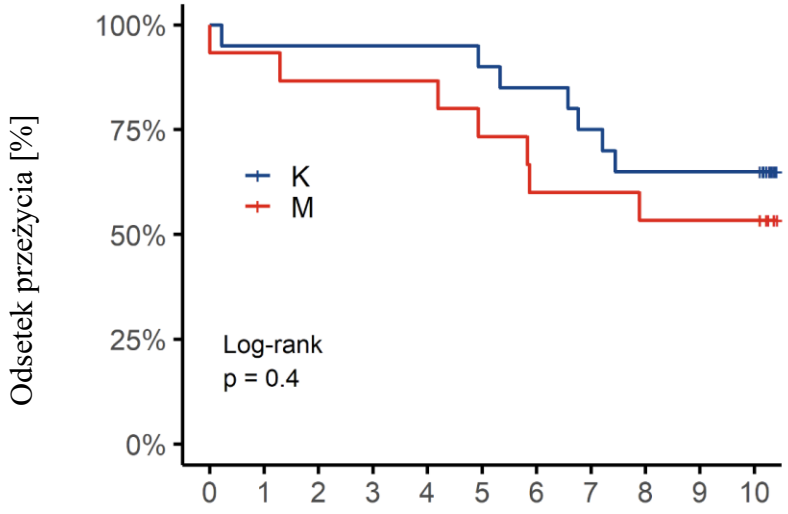


Rycina 4.13. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wskazania do koronarografii

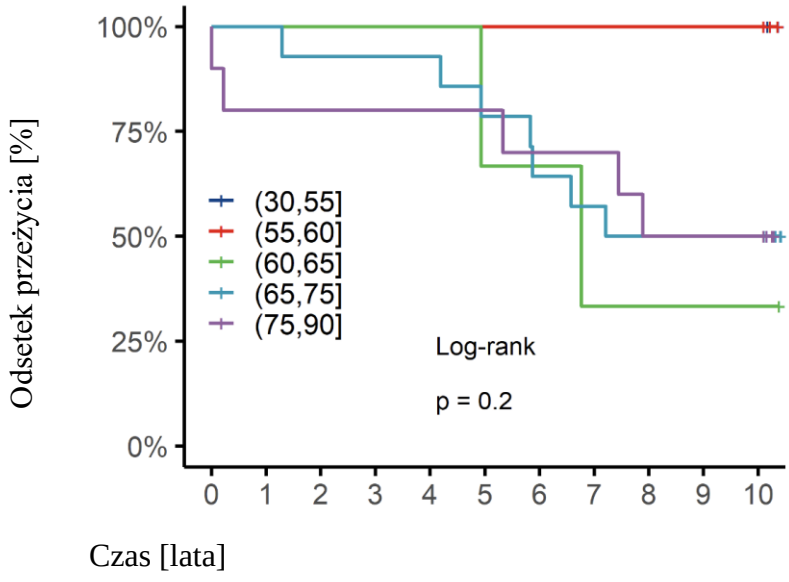
4.4.3. Podgrupa pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych ≥ 50%

Analizie poddano przeżycie w podgrupie pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych ≥ 50% w zależności od dodatkowych zmiennych jak płeć, wiek czy też choroby współistniejące. Uzyskane wyniki przedstawiono na krzywych Kaplana-Meiera na rycinach 4.14-4.19.

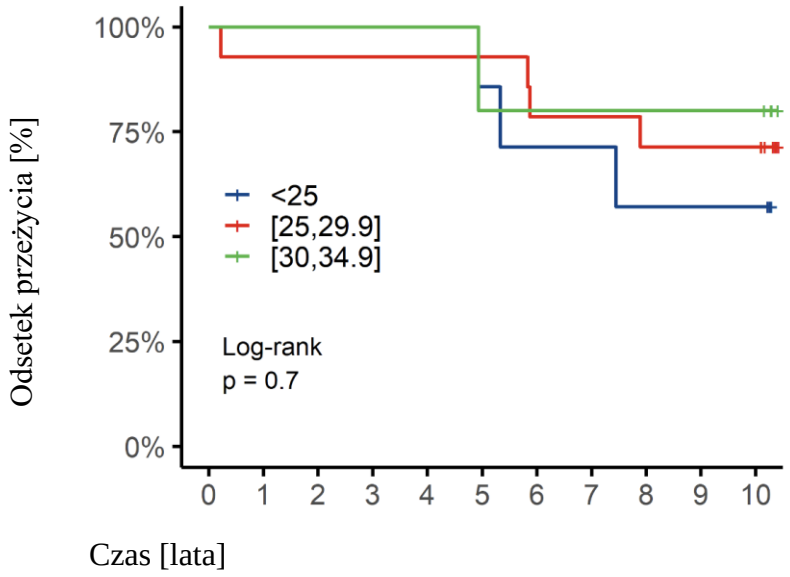
W tej grupie tylko pacjenci z wywiadem przebytego zawału serca (rycina 4.17) charakteryzowali się gorszym rokowaniem.



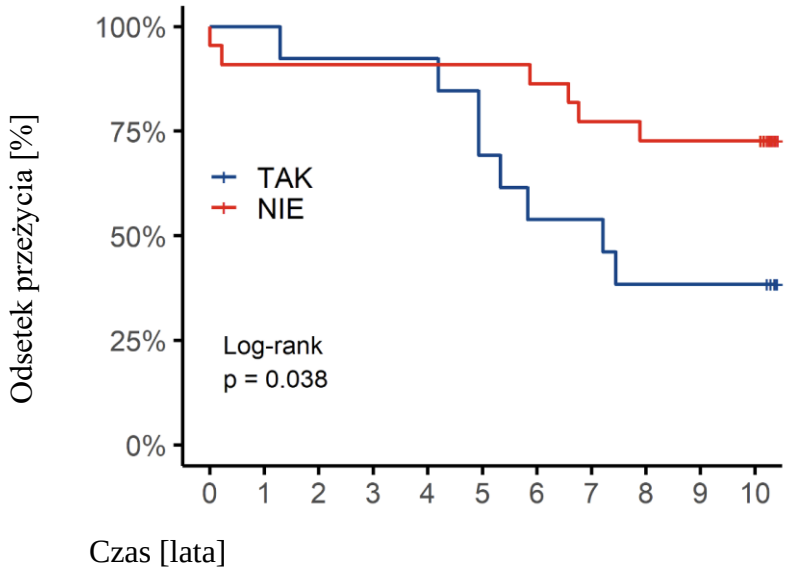
Rycina 4.14. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od płci



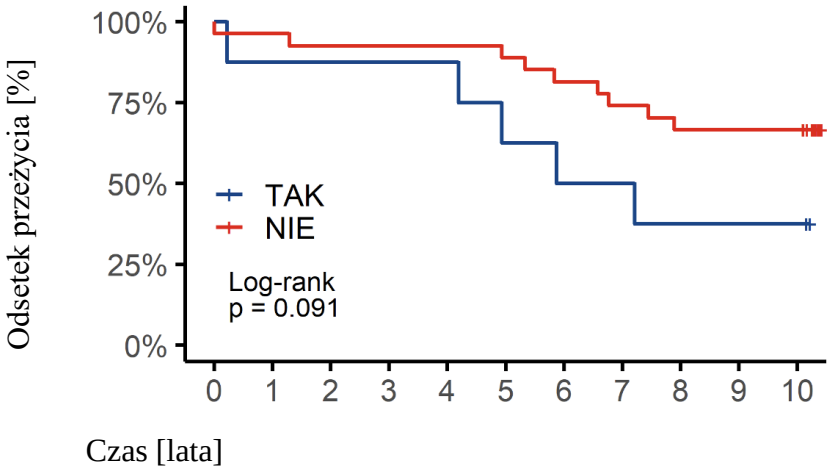
Rycina 4.15. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wieku



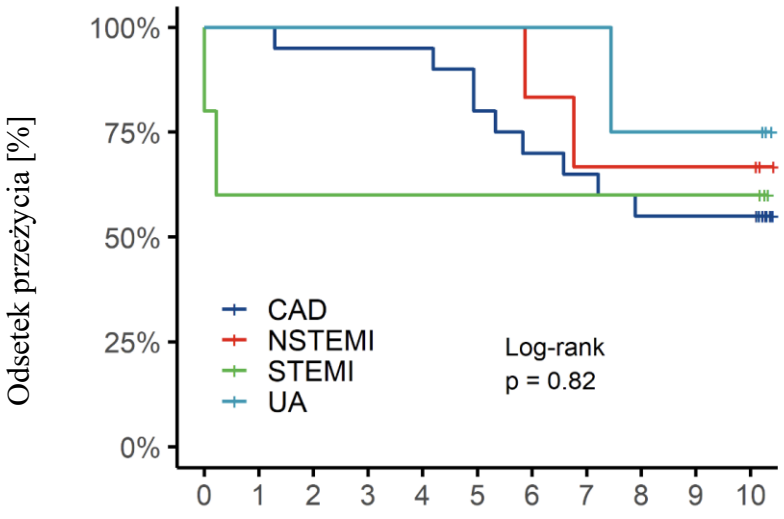
Rycina 4.16. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wskaźnika masy ciała



Rycina 4.17. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od przebytego zawału serca



Rycina 4.18. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od przebytego udaru mózgu



Rycina 4.19. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wskazania do koronarografii

4.5. Identyfikacja czynników wpływających na rokowanie u pacjentów ze zwężeniem tętnicach nerkowych vs. bez zwężenia tętnicach nerkowych

4.5.1. Cała populacja

Następnie podjęto próbę identyfikacji czynników predykcyjnych zgonu z jakiejkolwiek przyczyny w badanej populacji w modelu regresji Coxa (tabela 4.18).

W wieloczynnikowym modelu, istotnymi statystycznie predyktorami okazały się być: wiek 65-75 lat (HR 2,88), wiek > 75 lat (HR 8,07), brak cukrzycy (HR 0,63), brak przebytego zawału serca (HR 0,61), brak przewlekłej choroby nerek (HR 0,45), niestabilna dławica piersiowa (HR 0,37) oraz frakcja wyrzutowa lewej komory > 60% (HR 0,43).

Tabela 4.18. Czynniki predykcyjne zgonu w obserwacji 10-letniej – analiza Coxa.

	Jednoczynnikowa analiza przeżycia COXA			Wieloczynnikowa analiza przeżycia COXA		
Parametr	**HR[1]**	**95% CI[1]**	**p-value**	**HR[1]**	**95% CI[1]**	**p-value**
Płeć						
Kobieta	—	—				
Mężczyzna	1.05	0.75, 1.46	0.8			
Wiek – grupy						
(30,55]	—	—		—	—	
(55,60]	1.77	0.85, 3.70	0.13	2.12	0.92, 4.86	0.076
(60,65]	1.30	0.58, 2.89	0.5	1.24	0.48, 3.16	0.7
(65,75]	3.35	1.69, 6.61	<0.001	2.88	1.31, 6.34	0.008
(75,90]	8.05	4.09, 15.9	<0.001	8.07	3.65, 17.8	<0.001
BMI						
<25	—	—				
[25,29.9]	0.95	0.61, 1.49	0.8			
[30,34.9]	0.81	0.47, 1.39	0.4			
≥35	0.65	0.25, 1.68	0.4			
Cukrzyca						
tak	—	—		—	—	
nie	0.49	0.35, 0.68	<0.001	0.63	0.42, 0.95	0.028
Nadciśnienie						
tak	—	—				
nie	0.86	0.58, 1.26	0.4			
Nikotynizm						
tak	—	—				
nie	1.44	0.98, 2.11	0.063			
Otyłość						
tak	—	—				
nie	0.98	0.69, 1.40	>0.9			
Dyslipidemia						
tak	—	—				
nie	1.49	1.07, 2.08	0.018			

	Jednoczynnikowa analiza przeżycia COXA			Wieloczynnikowa analiza przeżycia COXA		
Parametr	**HR[1]**	**95% CI[1]**	**p-value**	**HR[1]**	**95% CI[1]**	**p-value**
Zawał przebyty						
tak	—	—		—	—	
nie	0.50	0.36, 0.69	<0.001	0.61	0.41, 0.92	0.017
Udar przebyty						
tak	—	—				
nie	0.37	0.23, 0.60	<0.001			
Miażdżyca tętnic kończyn dolnych						
tak	—	—				
nie	0.57	0.31, 1.02	0.059			
Dializa						
tak	—	—				
nie	3,319,756	0.00, Inf	>0.9			
PChN						
tak	—	—		—	—	
nie	0.37	0.25, 0.56	<0.001	0.45	0.27, 0.75	0.002
Przebyte CABG						
tak	—	—				
nie	0.57	0.30, 1.07	0.082			
Przebyte PCI						
tak	—	—				
nie	0.79	0.55, 1.15	0.2			
STEMI						
tak	—	—				
nie	0.90	0.59, 1.39	0.6			
NSTEMI						
tak	—	—				
nie	0.79	0.51, 1.24	0.3			
UA						
tak	—	—				
nie	0.89	0.52, 1.52	0.7			
NZK						
tak	—	—				
nie	0.30	0.12, 0.74	0.009			
Zmiany w koronarografii						
3-VD	—	—				
LM	1.23	0.57, 2.67	0.6			
BMS liczba						
0	—	—				
1	0.98	0.67, 1.43	>0.9			
2	1.71	0.89, 3.26	0.11			
3	1.87	0.46, 7.59	0.4			
DES liczba						
0	—	—				
1	0.62	0.37, 1.03	0.067			
2	0.72	0.18, 2.91	0.6			
3	0.00	0.00, Inf	>0.9			
POBA						
0	—	—				
1	0.86	0.55, 1.33	0.5			
2	2.71	0.38, 19.4	0.3			

	Jednoczynnikowa analiza przeżycia COXA			Wieloczynnikowa analiza przeżycia COXA		
Parametr	**HR[1]**	**95% CI[1]**	**p-value**	**HR[1]**	**95% CI[1]**	**p-value**
TIMI po						
0	—	—				
1	0.43	0.05, 3.56	0.4			
2	0.00	0.00, Inf	>0.9			
3	0.40	0.17, 0.93	0.033			
Wskaz do koronarografii						
CAD	—	—		—	—	
NSTEMI	1.05	0.65, 1.69	0.8	0.93	0.53, 1.61	0.8
STEMI	1.22	0.78, 1.92	0.4	1.73	0.99, 3.02	0.052
UA	0.39	0.16, 0.96	0.040	0.37	0.15, 0.93	0.034
Procentowe przewężenie tętnic nerkowych						
<50%	—	—				
≥50%	1.38	0.79, 2.39	0.3			
Echo EF						
≤40	—	—		—	—	
(40,50]	0.53	0.34, 0.83	0.005	0.53	0.32, 0.87	0.011
(50,60]	0.44	0.26, 0.72	0.001	0.51	0.29, 0.90	0.020
>60	0.28	0.16, 0.47	<0.001	0.43	0.23, 0.78	0.006
hsCRP						
≤0.1	—	—				
(0.1,0.2]	1.02	0.60, 1.73	>0.9			
(0.2,0.5]	1.07	0.66, 1.74	0.8			
(0.5,82]	1.50	0.93, 2.40	0.10			
LDL chol						
≤100	—	—		—	—	
(100,129]	0.55	0.35, 0.88	0.013	0.61	0.35, 1.06	0.080
(129,159]	0.70	0.44, 1.11	0.13	0.77	0.46, 1.29	0.3
(159,465]	0.80	0.48, 1.35	0.4	0.96	0.51, 1.81	>0.9
Glukoza						
≤80	—	—				
(80,100]	0.95	0.34, 2.63	>0.9			
(100,140]	1.33	0.48, 3.67	0.6			
(140,200]	1.37	0.47, 4.03	0.6			
>200	2.74	0.89, 8.41	0.078			
Klirens kreatyniny						
≤60	—	—				
>60	0.30	0.21, 0.42	<0.001			

[1]HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

4.5.2. Populacja ze zwężeniem w tętnicach nerkowych < 50%

Następnie podjęto próbę identyfikacji czynników predykcyjnych zgonu z jakiejkolwiek przyczyny w populacji pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych < 50% w modelu regresji Coxa (tabela 4.19). W wieloczynnikowym modelu, istotnymi statystycznie predyktorami okazały się być: wiek 65-75 lat (HR 2,21), wiek > 75 lat (HR 5,99), brak cukrzycy (HR 0,64), brak przewlekłej choroby nerek (HR 0,57) oraz frakcja wyrzutowa lewej komory > 60% (HR 0,34).

Tabela 4.19. Czynniki predykcyjne zgonu w obserwacji 10-letniej – analiza Coxa.

	Jednoczynnikowa analiza przeżycia COXA (przewężenie tętnic nerkowych poniżej 50%)			Wieloczynnikowa analiza przeżycia COXA (przewężenie tętnic nerkowych poniżej 50%)		
Parametr	**HR[1]**	**95% CI[1]**	**p-value**	**HR[1]**	**95% CI[1]**	**p-value**
Płeć						
Kobieta	—	—				
Mężczyzna	1.02	0.72, 1.46	>0.9			
Wiek - grupy						
(30,55]	—	—		—	—	
(55,60]	1.64	0.78, 3.44	0.2	1.77	0.82, 3.79	0.14
(60,65]	1.08	0.47, 2.46	0.9	0.80	0.32, 1.98	0.6
(65,75]	2.89	1.44, 5.77	0.003	2.21	1.07, 4.58	0.032
(75,90]	7.69	3.88, 15.3	<0.001	5.99	2.88, 12.5	<0.001
BMI						
<25	—	—				
[25,29.9]	0.96	0.60, 1.54	0.9			
[30,34.9]	0.83	0.47, 1.46	0.5			
≥35	0.66	0.26, 1.72	0.4			
Cukrzyca						
tak	—	—		—	—	
nie	0.51	0.36, 0.73	<0.001	0.64	0.42, 0.97	0.037
Nadciśnienie						
tak	—	—				
nie	0.81	0.54, 1.21	0.3			
Nikotynizm						
tak	—	—				
nie	1.42	0.95, 2.13	0.084			
Otyłość						
tak	—	—				
nie	1.02	0.70, 1.48	>0.9			
Dyslipidemia						
tak	—	—				
nie	1.36	0.96, 1.93	0.082			
Zawał przebyty						
tak	—	—				
nie	0.54	0.38, 0.76	<0.001			
Udar przebyty						
tak	—	—				
nie	0.37	0.21, 0.64	<0.001			
Miażdżyca tętnic kończyn dolnych						
tak	—	—				
nie	0.63	0.33, 1.20	0.2			
Dializa						
tak	—	—				
nie	3,296,188	0.00, Inf	>0.9			
PChN						
tak	—	—		—	—	
nie	0.34	0.21, 0.53	<0.001	0.57	0.33, 0.98	0.041

Parametr	Jednoczynnikowa analiza przeżycia COXA (przewężenie tętnic nerkowych poniżej 50%) HR[1]	95% CI[1]	p-value	Wieloczynnikowa analiza przeżycia COXA (przewężenie tętnic nerkowych poniżej 50%) HR[1]	95% CI[1]	p-value
Przebyte CABG						
Tak	—	—				
Nie	0.49	0.25, 0.97	0.041			
Przebyte PCI						
tak	—	—				
nie	0.81	0.54, 1.20	0.3			
STEMI						
tak	—	—				
nie	0.89	0.57, 1.39	0.6			
NSTEMI						
tak	—	—				
nie	0.78	0.48, 1.28	0.3			
UA						
tak	—	—				
nie	0.94	0.53, 1.67	0.8			
NZK						
tak	—	—				
nie	0.37	0.14, 1.00	0.051			
Zmiany w koronarografii						
3-VD	—	—				
LM	1.48	0.64, 3.42	0.4			
BMS liczba						
0	—	—				
1	0.95	0.63, 1.43	0.8			
2	1.58	0.80, 3.14	0.2			
3	1.91	0.47, 7.76	0.4			
DES liczba						
0	—	—				
1	0.66	0.39, 1.14	0.13			
2	0.49	0.07, 3.52	0.5			
3	0.00	0.00, Inf	>0.9			
POBA						
0	—	—				
1	0.87	0.55, 1.37	0.5			
2	2.85	0.40, 20.4	0.3			
TIMI po						
0	—	—				
1	0.42	0.05, 3.52	0.4			
2	0.00	0.00, Inf	>0.9			
3	0.39	0.17, 0.90	0.027			
Wskaz do koronarografii						
CAD	—	—				
NSTEMI	1.10	0.67, 1.82	0.7			
STEMI	1.29	0.80, 2.06	0.3			
UA	0.37	0.13, 1.00	0.051			

Parametr	Jednoczynnikowa analiza przeżycia COXA (przewężenie tętnic nerkowych poniżej 50%) HR[1]	95% CI[1]	p-value	Wieloczynnikowa analiza przeżycia COXA (przewężenie tętnic nerkowych poniżej 50%) HR[1]	95% CI[1]	p-value
Echo EF						
≤40	—	—		—	—	
(40,50]	0.50	0.31, 0.82	0.005	0.42	0.26, 0.70	<0.001
(50,60]	0.47	0.28, 0.80	0.005	0.49	0.28, 0.86	0.012
>60	0.28	0.16, 0.49	<0.001	0.34	0.19, 0.61	<0.001
hsCRP						
≤0.1	—	—				
(0.1,0.2]	1.12	0.64, 1.94	0.7			
(0.2,0.5]	1.11	0.67, 1.85	0.7			
(0.5,82]	1.61	0.97, 2.66	0.066			
LDL chol						
≤100	—	—		—	—	
(100,129]	0.50	0.30, 0.84	0.009	0.61	0.35, 1.06	0.079
(129,159]	0.70	0.42, 1.14	0.15	0.79	0.47, 1.32	0.4
(159,465]	0.85	0.50, 1.46	0.6	0.92	0.48, 1.75	0.8
Glukoza						
≤80	—	—				
(80,100]	1.14	0.36, 3.68	0.8			
(100,140]	1.67	0.52, 5.35	0.4			
(140,200]	1.41	0.40, 4.90	0.6			
>200	3.41	0.97, 12.0	0.056			
Klirens kreatyniny						
≤60	—	—				
>60	0.30	0.20, 0.43	<0.001			

[1]HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

4.5.3. Populacja ze zwężeniem w tętnicach nerkowych ≥ 50%

Następnie podjęto próbę identyfikacji czynników predykcyjnych zgonu z jakiejkolwiek przyczyny w populacji pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych ≥ 50% w modelu regresji Coxa (tabela 4.20). W wieloczynnikowym modelu, istotnym statystycznie predyktorem okazała się być tylko dyslipidemia (HR 5,52).

Tabela 4.20. Czynniki predykcyjne zgonu w obserwacji 10-letniej – analiza Coxa

Parametr	Jednoczynnikowa analiza przeżycia COXA (przewężenie tętnic nerkowych powyżej 50%) HR[1]	95% CI[1]	p-value	Wieloczynnikowa analiza przeżycia COXA (przewężenie tętnic nerkowych powyżej 50%) HR[1]	95% CI[1]	p-value
Płeć						
Kobieta	—	—				
Mężczyzna	1.56	0.55, 4.46	0.4			
Wiek - grupy						
(30,55]	—	—				
(55,60]	1.00	0.00, Inf	>0.9			
(60,65]	446,050,386	0.00, Inf	>0.9			
(65,75]	311,122,673	0.00, Inf	>0.9			
(75,90]	302,429,703	0.00, Inf	>0.9			

Parametr	Jednoczynnikowa analiza przeżycia COXA (przewężenie tętnic nerkowych powyżej 50%) HR[1]	95% CI[1]	p-value	Wieloczynnikowa analiza przeżycia COXA (przewężenie tętnic nerkowych powyżej 50%) HR[1]	95% CI[1]	p-value
BMI						
<25	—	—				
[25,29.9]	0.60	0.13, 2.68	0.5			
[30,34.9]	0.43	0.05, 4.18	0.5			
≥35						
Cukrzyca						
tak	—	—				
nie	0.43	0.15, 1.25	0.12			
Nadciśnienie						
tak	—	—				
nie	2.02	0.63, 6.47	0.2			
Nikotynizm						
tak	—	—				
nie	4.02	0.53, 30.8	0.2			
Otyłość						
tak	—	—				
nie	0.87	0.29, 2.60	0.8			
Dyslipidemia						
tak	5.85	1.30, 26.3	0.021	5.52	1.22, 25.0	0.027
nie	-	-	-	-	-	-
Zawał przebyty						
tak	—	—				
nie	0.34	0.12, 0.98	0.046			
Udar przebyty						
tak	—	—				
nie	0.40	0.13, 1.20	0.10			
Miażdżyca tętnic kończyn dolnych						
tak	—	—				
nie	0.26	0.06, 1.18	0.081			
Dializa						
tak	—	—				
nie	74,103,887	0.00, Inf	>0.9			
PChN						
tak	—	—				
nie	0.68	0.23, 2.02	0.5			
Przebyte CABG						
tak	—	—				
nie	1.67	0.22, 12.8	0.6			
Przebyte PCI						
tak	—	—				
nie	0.83	0.26, 2.64	0.7			
STEMI						
tak	—	—				
nie	0.51	0.11, 2.26	0.4			
NSTEMI						
tak	—	—				
nie	0.99	0.31, 3.17	>0.9			

Parametr	Jednoczynnikowa analiza przeżycia COXA (przewężenie tętnic nerkowych powyżej 50%) HR[1]	95% CI[1]	p-value	Wieloczynnikowa analiza przeżycia COXA (przewężenie tętnic nerkowych powyżej 50%) HR[1]	95% CI[1]	p-value
UA						
tak	—	—				
nie	0.48	0.11, 2.14	0.3			
NZK						
tak	—	—				
nie	0.00	0.00, Inf	>0.9			
Zmiany w koronarografii						
3-VD	—	—				
LM	0.47	0.06, 4.08	0.5			
BMS liczba						
0	—	—		—	—	
1	1.48	0.48, 4.53	0.5	1.48	0.48, 4.53	0.5
2	18.9	1.65, 217	0.018	12.3	1.07, 143	0.044
3						
DES liczba						
0	—	—				
1	0.27	0.04, 2.08	0.2			
2	1.18	0.15, 9.08	0.9			
3						
POBA						
0	—	—				
1	0.95	0.21, 4.25	>0.9			
2						
Wskaz do koronarografii						
CAD	—	—				
NSTEMI	0.65	0.14, 3.00	0.6			
STEMI	1.09	0.23, 5.04	>0.9			
UA	0.44	0.06, 3.48	0.4			
Echo EF						
≤40	—	—				
(40,50]	0.90	0.23, 3.50	0.9			
(50,60]	0.29	0.05, 1.73	0.2			
>60	0.16	0.02, 1.56	0.11			
hsCRP						
≤0.1	—	—				
(0.1,0.2]	0.19	0.02, 2.09	0.2			
(0.2,0.5]	0.86	0.16, 4.72	0.9			
(0.5,82]	0.72	0.14, 3.58	0.7			
LDL chol						
≤100	—	—				
(100,129]	0.63	0.17, 2.40	0.5			
(129,159]	0.46	0.10, 2.18	0.3			
(159,465]	0.45	0.06, 3.57	0.4			

Parametr	Jednoczynnikowa analiza przeżycia COXA (przewężenie tętnic nerkowych powyżej 50%) HR[1]	95% CI[1]	p-value	Wieloczynnikowa analiza przeżycia COXA (przewężenie tętnic nerkowych powyżej 50%) HR[1]	95% CI[1]	p-value
Glukoza						
≤80	—	—				
(80,100]	0.28	0.03, 2.59	0.3			
(100,140]	0.26	0.03, 2.29	0.2			
(140,200]	0.56	0.06, 5.17	0.6			
>200						
Klirens kreatyniny						
≤60	—	—				
>60	0.33	0.11, 0.96	0.043			

[1]HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

4.6. Charakterystyka i rokowanie pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min/1,73 m^2

Analizie poddano rokowanie pacjentów w podziale na dwie dodatkowe grupy: pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min/1,73 m^2 oraz > 60 ml/min/1,73 m^2. Dane dotyczące klirensu były wprowadzone u 483 pacjentów, w tym u 80 pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min/1,73 m^2 oraz 403 u pacjentów z klirensem kreatyniny > 60 ml/min/1,73 m^2.

U pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min/1,73 m^2 istotniej częściej stwierdzono kobiety (61,3% vs. 32,3%, p < 0,001), a populacja była starsza (70,1 ± 9,5 lat vs. 63,1 ± 9,4 lat, p < 0,001). W tej podgrupie częściej stwierdzano cukrzycę (38,8% vs. 23,6%, p = 0,005), przebyty zawał serca (45,0% vs. 30,5%, p = 0,012), przebyty udar (15,2% vs. 4,5%, p = 0,001), stan po CABG (10% vs. 3%, p = 0,009) oraz stan po PCI (30% vs. 20,1%, p = 0,049). W tej podgrupie 5% pacjentów miało schyłkową niewydolność nerek leczoną hemodializami (tabela 4.21).

Tabela 4.21. Wyjściowa charakterystyka populacji

Parametr	**Klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min N = 80 (%)**	**Klirens kreatyniny > 60 ml/min N = 403 (%)**	**P**
Płeć - kobieta	49 (61,3%)	130 (32,3%)	<0,001
Wiek [lata]	70,1 (9,5%)	63,1 (9,4%)	<0,001
BMI [kg/m^2]	28,6 (4,5%)	27,8 (4,2%)	0,256
Nadciśnienie tętnicze	65 (81,2%)	298 (73,9%)	0.167
Dyslipidemia	31 (38,8%)	192 (47,6%)	0.145
Cukrzyca	31 (38,8%)	95 (23,6%)	0.005
Otyłość	30 (37,5%)	116 (28,8%)	0.121
Przebyty zawał serca	36 (45,0%)	123 (30,5%)	0.012
Przebyty udar	12 (15,2%)	18 (4,5%)	0.001

Miażdżyca tętnic kończyn dolnych	6 (7,5%)	17 (4,2%)	0.245
Przewlekła choroba nerek leczona HD	4 (5,0%)	0	<0.001
Stan po CABG	8 (10,0%)	12 (3,0%)	0.009
Stan po PCI	24 (30,0%)	81 (20,1%)	0.049
Stan po implantacji ICD	0	5 (1,2%)	0.014
Stan po implantacji stymulatora serca	6 (7,6%)	6 (1,4%)	0,014
Nikotynizm	14 (17,5%)	128 (31,8%)	0,011
Wywiad rodzinnych w kierunku chorób sercowo-naczyniowych	9 (11,2%)	65 (16,1%)	0,268

U pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/mi/1,73 m^2 częściej obserwowano dwunaczyniową chorobę wieńcową (33,8% vs. 26,3%, p = 0,044), trójnaczyniową chorobę wieńcową (17,5% vs.12,7%, p = 0,044) oraz cechy no reflow/ slow flow po zabiegach PCI (6,7% vs. 1,1%, p = 0,014). Szczegółowe dane okołozabiegowe przedstawiono w tabeli 4.22.

Tabela 4.22. Koronarografii i PCI – dane okołozabiegowe

Parametr	**Klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min N = 80 (%)**	**Klirens kreatyniny > 60 ml/min N = 403 (%)**	**P**
Wskazania do koronarografii			
Planowa diagnostyka choroby wieńcowej	38 (47,5%)	218 (54,1%)	0,171
Ostry zespół wieńcowy	26 (32,5%)	152 (37,7%)	
Stan po NZK	3 (3,8%)	5 (1.2%)	
Kwalifikacja do stymulatora/ICD	5 (6,3%)	8 (2,1%)	
Operacja kardiochirurgiczna (wada zastawkowa, tętniak aorty wstępującej)	7 (8,8%)	20 (4,7%)	
Inne (zatorowość płucna)	1 (1,3%)	0	
Wynik koronarografii			
Brak zmian miażdżycowych*	17 (21,3%)	105 (26,1%)	0,044
Choroba 1-naczyniowa	16 (20,0%)	122 (30,3%)	
Choroba 2-naczyniowa	27 (33,8%)	106 (26,3%)	
Choroba 3-naczyniowa	14 (17,5%)	51 (12,7%)	
Pień lewej tętnicy wieńcowej	4 (5,0%)	18 (4,5%)	
Kwalifikacja do rewaskularyzacji			
Leczenie farmakologiczne	26 (32,5%)	129 (32,0%)	0,961
PCI	38 (47,5%)	199 (49,4%)	
CABG	16 (20,0%)	75 (18,6%)	

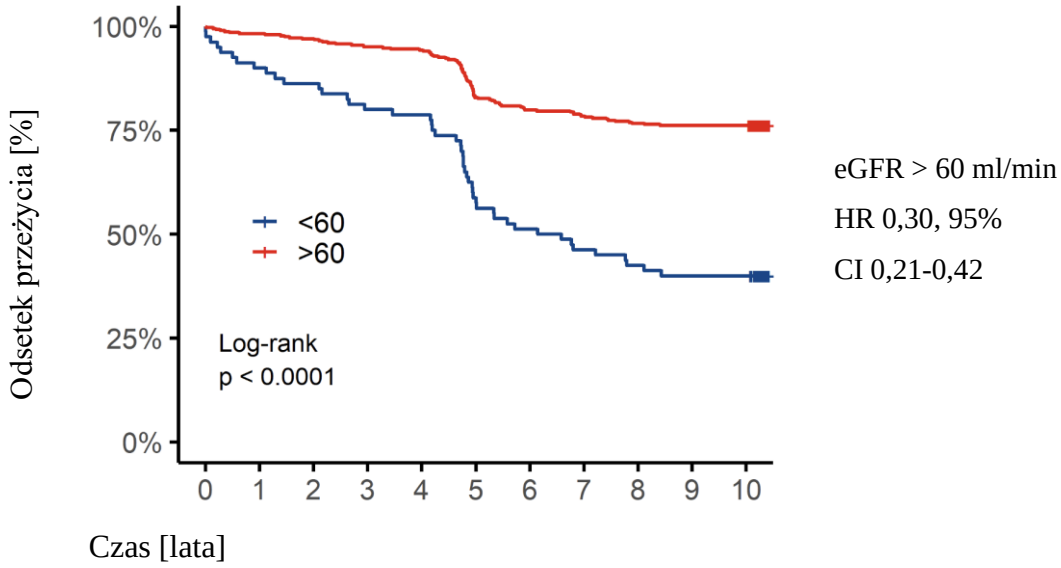
Lokalizacja zmian podanych PCI			
Pień lewej tętnicy wieńcowej	4 (5,0%)	18 (4.5%)	0,426
Gałąź przednia zstępująca/gałęzie diagonalne	39 (48,8%)	176 (43.7%)	
Gałąź okalająca/gałęzie marginalne	12 (15,0%)	47 (11.7%)	
Gałąź pośrednia	0	4 (1.0%)	
Prawa tętnica wieńcowa	25 (31,3%)	154 (38.2%)	
Pomost żylny	0	2 (0.5%)	
Bifurkacja wieńcowa	0	3 (0.8%)	0,99
Liczba implantowanych stentów BMS			
1	21 (87,5%)	94 (81,7%)	0,681
2	2 (8,3%)	18 (15,7%)	
3	1 (4,2%)	3 (2,6%)	
Liczba implantowanych stentów DES			
1	6 (60%)	69 (93,2%)	0,010
2	4 (40%)	4 (5,4%)	
3	0	1 (1,4%)	
TIMI po PCI			
0	5 (13,2%)	6 (3.1%)	0,064
1	0	3 (1.6%)	
2	0	1 (0.5%)	
3	33 (86,8%)	189 (94.8%)	
Powikłania okołozabiegowe (PCI)			
No reflow/ slow reflow	5 (6,7%)	4 (1,1%)	0,014
Zakrzepica w stencie	0	1 (0,3%)	0,013
Zwężenie w tętnicach nerkowych			
≥ 50%	13 (16,3%)	21 (5,2%	<0,01

*brak zmian miażdżycowych lub zmiany < 40%

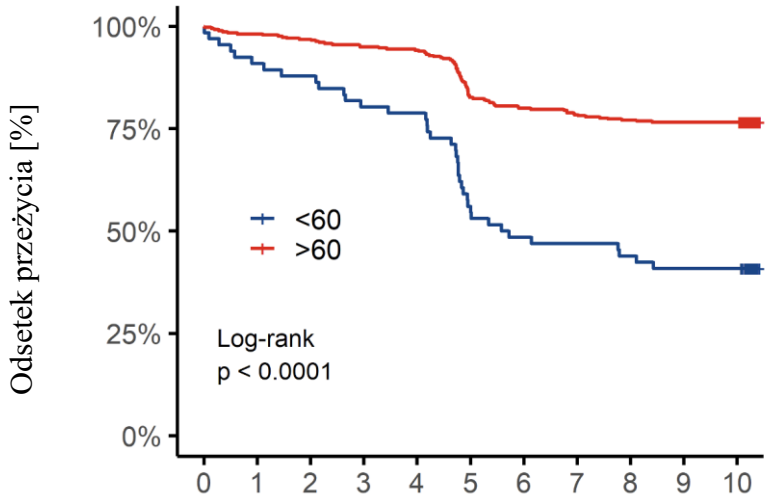
Pacjenci z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min/1,73 m^2 charakteryzowali się istotnie większym ryzykiem zgonu w 10-letniej obserwacji (60,8% vs. 23,8%, p < 0,001) (tabela 4.23, rycina 4.20). Przeżycie to było istotnie statystycznie gorsze u pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min/1,73m^2 zarówno u pacjentów ze zwężeniami w tętnicach nerkowych < 50% (rycina 4.21), jak i ≥ 50% (rycina 4.22).

Tabela 4.23. Rokowanie pacjentów w obserwacji 10-letniej

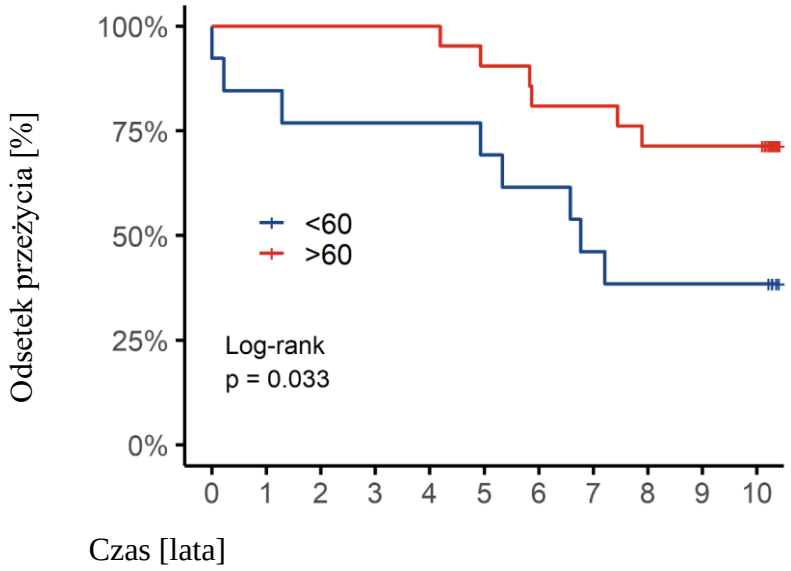
Punkt końcowy	**Badana populacja N = 483 (%)**	**Klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min N = 80 (%)**	**Klirens kreatyniny > 60 ml/min N = 403 (%)**	**P**
Zgon	144 (29,9%)	48 (60,8%)	96 (23,8%)	<0,001
Zawał	55 (11,4%)	9 (11,4%)	46 (11,4%)	0,996
Udar	24 (5,0%)	5 (6,3%)	19 (4,7%)	0,570
CABG	37 (7,7%)	2 (2,5%)	35 (8,7%)	0,060
PCI	80 (16,6%)	13 (16,5%)	67 (16,6%)	0,970



Rycina 4.20. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wartości klirensu kreatyniny w całej populacji



Rycina 4.21. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wartości klirensu kreatyniny w podgrupie pacjentów bez zwężenia lub ze zwężeniem < 50% w tętnicach nerkowych



Rycina 4.22. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wartości klirensu kreatyniny w podgrupie pacjentów ze zwężeniem ≥ 50% w tętnicach nerkowych

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. cardiovascular diseases, CVD) są najczęstszą przyczyną śmiertelności i zachorowalności na świecie, a najwyższą częstość obserwuje się w krajach o niskich i średnich dochodach [40, 41]. Szacuje się, że w 2019 r. w 57 krajach członkowskich ESC odnotowano 5,8 miliona nowych przypadków CAD, a tym samym szacunkowa mediana standaryzowanej pod względem wieku zachorowalności na 100 000 osób wyniosła 293,3 [41]. Tym samym CVD pozostają najczęstszą przyczyną zgonów w krajach członkowskich ESC, odpowiadając za prawie 2,2 miliona zgonów u kobiet i nieco ponad 1,9 miliona zgonów u mężczyzn. Choroba niedokrwienna serca jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu CVD, odpowiada za 38% wszystkich zgonów z powodu CVD u kobiet i 44% u mężczyzn [41].

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego koronarografia jest niezastąpiona w postępowaniu diagnostycznym jedynie u pacjentów z podejrzeniem CAD w przypadku niejednoznacznych wyników badań nieinwazyjnych lub wyjątkowo u przedstawicieli określonych zawodów, co wynika z odpowiednich przepisów prawa. Koronarografia może być wskazana do wyboru odpowiedniej metody rewaskularyzacji, jeśli badania nieinwazyjne wskazują na duże ryzyko zdarzeń niedokrwiennych [14, 42]. Taka strategia znajduje też odzwierciedlenie w najnowszych wynikach badań. Benedek i wsp. wykazali, że diagnostyka stabilnego bólu w klatce piersiowej u pacjentów z cukrzycą jest tak samo skuteczna w przypadku koronarografii, jak i tomografii komputerowej tętnic wieńcowych, a wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań okołozabiegowych. Okres obserwacji w tym badaniu wynosił 3,5 roku [43]. Potwierdzają to także wyniki z codziennej praktyki klinicznej. Weir-McCall i wsp. przedstawili analizy 1909314 przypadków diagnostyki CAD w latach 2012 – 2018. Zaobserwowano wyraźny wzrost wykonywania tomografii komputerowej tętnic wieńcowych oraz jednoczasowy spadek częstości wykonywania koronarografii [44].

W badaniu KORONEF populacja poddawana koronarografii składa się w 37,2% z kobiet oraz 62,8% z mężczyzn, a średni wiek wynosił $64{,}4 \pm 9{,}9$ lat (min. 30 lat, max. 89 lat). Jest to typowa populacja poddawana diagnostyce inwazyjnej w ramach diagnostyki choroby niedokrwiennej serca [45]. Badana populacja charakteryzowała się wielochorobowością. Nadciśnienie tętnicze występowało u 367 pacjentów (74,6%), dyslipidemia – u 226 (45,9%), cukrzyca – u 128 (26,0%), przebyty zawał serca – u 157 (31,9%), a przewlekła choroba nerek – u 48 (9,8%). Są to jednocześnie czynniki ryzyka

i/lub progresji choroby niedokrwiennej serca [14, 46]. Podobne dane spotyka się w literaturze m.in. w badaniu EURECA [47-49]. W badaniu KORONEF najczęstszymi wskazaniami do wykonania koronarografii była planowa diagnostyka CAD (51,4%), koronarografia z powodu ACS (37,8%), a diagnostyka u pacjentów po NZK (1,6%), kwalifikacja do implantacji stymulatora/ICD (2,8%), ocena tętnic wieńcowych przed operacją kardiochirurgiczną (5,7%).

Mimo tak licznych czynników ryzyka, brak istotnych zmian miażdżycowych stwierdzono u 26% pacjentów. Jest to odsetek mniejszy niż średnia krajowa, który wynosi 34%. Może świadczyć o właściwej kwalifikacji chorych do wykonania koronarografii.

W badaniu Cath PCI Registry w populacji 2984 pacjentów poddanych inwazyjnej koronarografii, u 24% nie stwierdzono istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. Do czynników predykcyjnych należały wiek < 50 lat, płeć żeńska, niskie/pośrednie ryzyko w skali Framingham [50]. Wskazuje to, prawdopodobnie, że u części pacjentów nie występował problem choroby sercowo-naczyniowej albo problemem było niedokrwienie bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (INOCA)/zawał serca bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (MINOCA) [51, 52]. Dostępne badania wskazują, że „prawidłowy" wynik koronarografii obserwuje się nawet u 20-50% pacjentów kierowanych na ten inwazyjny zabieg [53]. Wobec powyższych danych kluczowe jest u tych pacjentów postawienie końcowego rozpoznania i wdrożenie leczenia, gdyż poprawia to jakość życia pacjentów z INOCA/MINOCA, a także wiąże się z oszczędnościami systemu ochrony zdrowia [54, 55]. Istotnym elementem jest ścisłe monitorowanie tych chorych, gdyż jak wykazały badania populacyjne, chorzy ci gorzej rokują. W badaniu Buller i wsp. wykazano, że pacjenci z MINOCA w 9-letniej obserwacji charakteryzowali się podobnym ryzykiem zgonu, jak pacjenci ze STEMI (17,9% vs. 24,1%, HR 1,15, 95% CI 0,67 -1,94, p = 0,61) [56].

W badaniu KORONEF u 23,4% pacjentów wykazano obecność choroby wieńcowych trójnaczyniowej, w tym z zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej, u 37,6% - chorobę dwunaczyniową, a u 38,1% chorobę jednonaczyniową. Badanie miało okres rekrutacji w 2009 roku. Z tego też powodu najpewniej wynika fakt, że, aż 19,7% pacjentów było poddawanych CABG, a 46,1% PCI. W koronarografii zmiany były najczęściej zlokalizowane w gałęzi przedniej zstępującej lub jej bocznicach (n = 90, 37,8%), u pacjentów poddanych PCI częściej stosowano stenty metalowe (BMS) (145 BMS vs. 86 DES). Jedynym stosowanym inhibitorem receptora P2Y12

był klopidogrel, a nie tikagrelor czy prasugrel, które obecnie szczególnie zalecane są u pacjentów z ACS [15]. Mogło mieć to istotny wpływ na rokowanie.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 10,2 lat (min. 5,9 lat; max. 10,3 lat). W całej populacji zgon z jakiejkolwiek przyczyny stwierdzono u 29,9% pacjentów, zawał serca- u 11,8%, a udar mózgu – u 4,9%. Jak już wcześniej wspomniano w populacji tej wyjściowo 36,9% stanowili pacjenci z ACS. W badaniu KORONEF pacjenci charakteryzowali się podobnym rokowaniem, jak pacjenci z MINOCA i STEMI w 9-letniej obserwacji z pracy Bullera i wsp. (17,9% vs. 24,1%, HR 1,15, 95% CI 0,67-1,94, p = 0,61) [56]. Ciekawą pracę opublikowali Goy i wsp, w której przedstawiono 10-letnie wyniki randomizowanego badania SIMA porównującego PCI z BMS vs. CABG (LIMA), jako opcja leczenia proksymalnego zwężenia gałęzi przedniej zstępującej. Odsetki zgonów wynosiły 8,1% vs. 6,8% (p = 0,4), a odsetki zawałów – 4,8% vs. 5,1% (p = 0,9). Wyniki te są zdecydowanie niższe niż w naszej populacji, jednakże badana populacja była bardzo mała (62 i 59 pacjentów) [57]. Nieco wyższe odsetki punktów końcowych przedstawił Muller i wsp. w pracy ukazującej 5-letnie wyniki badania, w którym u pacjentów ze zwężeniem proksymalnego odcinka GPZ decyzję o PCI vs CABG podejmowano na podstawie wyniku FFR. W grupie leczonej zachowawczo odsetek zgonów wynosił 5,3%, zawałów serca – 0,4%, rewaskularyzacji – 2,0%. Z kolei w grupie leczonej inwazyjnie odsetek zgonów wynosił 9,6%, zawałów serca – 1,2%, a ponownej rewaskularyzacji – 15,9% [58]. Podobne wyniki (7-letnie) przedstawił Yamashita i wsp. odsetek zdarzeń sercowo-naczyniowych zawierał się w przedziale 27% - 33% [59].

Z kolei Park i wsp. przedstawili 10-letnie wyniki pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej poddawanych rewaskularyzacji PCI vs. CABG. Średnia wieku pacjentów wynosiła 61- 63 lata, a odsetek kobiet – 30%. Tym samym była to zbliżona populacja do populacji w badaniu. Najczęstszymi chorobami współistniejącymi były nadciśnienie tętnicze (49%), dyslipidemia (28% – 32,6%) oraz cukrzyca (29% - 35%). Odsetki zgonów z jakiejkolwiek przyczyny wynosiły 22,2% w grupie PCI oraz 21,4% w grupie CABG, z kolei łączne odsetki zgonu z powodu zawału serca i udaru wynosiły odpowiednio, 25% oraz 24,6%. Tym samym wyniki były porównywalne z wynikami badania [60]. Chociaż w tej populacji pacjenci charakteryzowali się bardziej zaawansowaną postacią choroby wieńcowej (pień lewej tętnicy wieńcowej), to w populacji badanej znacznie wyższy był odsetek pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (w pracy Park i wsp. – tylko 2%). Podobne wyniki przedstawił Lee i wsp.

wskazując, że u pacjentów z cukrzycą różnice między PCI i CABG uległy zmniejszeniu po wprowadzeniu stentów lekowych [61]. Zostało to potwierdzone w innej analizie z badania MAIN-COMPARE, w której potwierdzono korzyść ze stosowania stentów lekowych w obserwacji 10-letniej. Do badania łącznie włączono 1102 pacjentów poddanych PCI z DES (n = 784) lub BMS (n = 318). Po 10 latach skorygowany wskaźnik pierwotnego punktu końcowego był znacząco niższy w grupie DES niż w grupie BMS (27,9% vs 37,0%; HR 0,71; 95% CI 0,53 - 0,94; p = 0,02). Skorygowany współczynnik umieralności 10-letniej był istotnie niższy w grupie DES niż w grupie BMS (20,6% vs 29,6%; HR 0,65; 95% CI 0,46 - 0,91; p = 0,01), natomiast 10-letni wskaźnik zawału serca był podobny w obu grupach (9,9% vs 11,0%; HR, 0,93; 95% CI 0,54 - 1,59; p = 0,78). Stosowanie DES wiązało się ze znacznym zmniejszeniem częstości ponownej rewaskularyzacji zmiany uprzednio leczonej (10,2% w porównaniu z 21,8%; HR, 0,41; 95% CI, 0,27 - 0,61; p < 0,001) [62].

W badaniu KORONEF istotnie statystycznie gorszym rokowaniem charakteryzowali się pacjenci w starszym wieku (wiek > 65 lat: HR 3,35, 95% CI 1,69 - 6,61, p < 0,0001); wiek > 75 lat: HR 8,05, 95% CI 4,09 - 15,9, p < 0,0001) oraz pacjenci z wywiadem przebytego zawału serca (pacjenci bez wywiadu zawału serca: HR 0,50, 95% CI 0,36 - 0,69, p < 0,0001) i udaru mózgu (pacjenci bez wywiadu udaru mózgu: HR 0,37, 95% CI 0,23 - 0,60, p < 0,0001). Z kolei w analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami predykcyjnymi zgonu były: wiek 65–75 lat (HR 2,88), wiek > 75 lat (HR 8,07), brak cukrzycy (HR 0,63), brak przebytego zawału serca (HR 0,61), brak przewlekłej choroby nerek (HR 0,45), niestabilna dławica piersiowa (HR 0,37) oraz frakcja wyrzutowa lewej komory > 60% (HR 0,43).

Bae i wsp. wykazali, w 10-letniej obserwacji, że pośrednie zmiany w tętnicach wieńcowych charakteryzują się ponad 2-krotnie większą koniecznością rewaskularyzacji niż zmiany istotne (25,6% vs. 12,8%). Wyniki tego badania wskazują, jak ważna jest kontrola czynników ryzyka w zahamowaniu progresji rozwoju miażdżycy [63]. Kim i wsp. wykazali, że czynnikami gorszego rokowania były: wcześniejszy zabieg PCI, nadciśnienie tętnicze, stężenie glukozy we krwi oraz wartość frakcji wyrzutowej lewej komory [64]. Z kolei Nielsen i wsp. w obserwacji 4,7-letniej, stwierdzili, że niezależnymi czynnikami predykcyjnymi MACE była obecność co najmniej 3 czynników ryzyka CAD: wskaźnik calcium score ≥ 400, obecność trójnaczyniowej choroby wieńcowej lub choroby pnia lewej tętnicy wieńcowej [65]. Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych odgrywał szczególną rolę u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [66].

Istotnym celem badania KORONEF, była ocena częstości występowania zwężeń w tętnicach nerkowych. W analizowanej populacji 492 pacjentów, istotne hemodynamicznie zwężenie w tętnicach nerkowych uwidoczniono u 7,1% z nich. Wśród pacjentów z istotnym zwężeniem tętnic nerkowych częściej stwierdzano kobiety (57,1% vs. 35,7%, p = 0,011). Pacjenci byli w starszym wieku (69,1 ± 10,4 lat vs. 64,0 ± 9,7 lat, p = 0,005). U pacjentów z istotnym zwężeniem w tętnicach nerkowych częściej wykonywano koronarografię z powodu ostrego zespołu wieńcowego (48,6% vs. 36,9%, p = 0,016), dominowała u nich choroba dwunaczyniowa (40,0% vs.27,1%, p = 0,009), częściej stwierdzano chorobę trójnaczyniową (22,9% vs 2,3% p = 0,009) oraz zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej (8,6% vs 4,2% p = 0,009). Chorzy ci także istotnie częściej byli poddawani PCI (57,6% vs. 45,2%, p = 0,023) oraz CABG (24,2%vs 19,3%, p = 0,023). Natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w rokowaniu pomiędzy grupami. Może to po części wynikać z małej liczebności pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych (n = 35).

Chorobę tętnic nerkowych (RAD) na ogół rozważa się, gdy zwężenie tętnicy nerkowej (RAS) wynosi > 50% – 60%, chociaż wskazana jest dodatkowa ocena funkcjonalna na podstawie kryteriów hemodynamicznych [34]. Częstość występowania RAD wzrasta wraz z wiekiem i jest głównie związana z miażdżycą. Jest powiązana z płcią męską, nadciśnieniem, paleniem tytoniu, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, miażdżycą aorty, tętnic biodrowych i CAD [67, 68]. Może występować u 5–10% populacji ogólnej, aczkolwiek częściej występuje w populacjach wysokiego ryzyka [69]. Około 20% chorych ma postać obustronną lub może ona dotyczyć jedynej czynnej nerki [34].

W badaniu Cardiovascular Health Study, w badaniu dopplerowskim RAS > 60% wykryto u 9,1% mężczyzn i 5,5% kobiet [70]. Spośród 450 pacjentów poddanych cewnikowaniu serca z powodu podejrzenia CAD, częstość występowania RAS wynosiła 7,7%. Znacznie częściej RAS stwierdzano u osób z CAD w porównaniu z pacjentami bez CAD (9,9% w porównaniu z 4,1%) i częściej występowała wraz ze wzrostem liczby chorych tętnic wieńcowych [71]. Jest to częstość porównywalna z odsetkiem obserwowanym w badaniu KORONEF. Różnicę w częstości występowania RAS przypisuje się głównie różnym kryteriom przesiewowym stosowanym w badaniach. W niektórych badaniach jako diagnostyczne punkty odcięcia RAS stosowano ≥ 70%, a aktualne wytyczne proponują wartość ≥ 60% [34, 72, 73]. W badaniu KORONEF przyjęliśmy „≥ 50%” jako istotne kryterium zwężenia w celu wczesnego wykrycia RAS

[74-76], biorąc pod uwagę, że RAD o etiologii miażdżycowej jest chorobą postępującą, nawet jeśli nie jest istotna hemodynamicznie. Rozpoznanie RAS dostarcza informacji mających wpływ na postępowanie z pacjentem [77]. W dużym badaniu REN-ACS także przyjęto wartość ≥ 50% [78].

Jak już wspomniano, RAD o etiologii miażdżycowej ma charakter postępujący, a ryzyko progresji jest największe w przypadku zwężenia dużego stopnia oraz współwystępowania ciężkiego nadciśnienia i cukrzycy [79]. U mniej niż 10% pacjentów z RAS w ciągu 5 lat dochodzi do znacznego zwężenia lub okluzji [80], a pogorszenie czynności nerek jest rzadkie w przypadku jednostronnego RAS, częstsze w przypadku obustronnego RAS lub jednej czynnej nerki (po 2 latach, odpowiednio: 3%, 18% i 55 %) [81]. Oczekiwana długość życia jest krótsza u pacjentów z RAD bez przewlekłej choroby nerek, ponieważ umierają oni najczęściej w wyniku ostrego zdarzenia sercowo-naczyniowego [69, 82]. U pacjentów, u których doszło do progresji przewlekłej choroby nerek, śmiertelność jest jeszcze wyższa [34, 83].

Dong i wsp. w populacji 663 poddawanych koronarografii opracowali, a następnie zwalidowali nomogram predykcyjny zwężenia tętnic nerkowych [84]. Niezależnymi czynnikami predykcyjnymi zwężenia tętnicy nerkowej były nadciśnienie tętnicze (OR 17,92), szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej ≤ 72,66 ml/min/1,73 m^2 (OR 2,75), stosunek prędkości przepływu wczesnego do późnego (E/A) ≤ 1,02 (OR 2,58) i LDL-C ≤ 3,17 mmol/l (OR 1,85). Były to czynniki, które istotnie często występowały także u pacjentów w badaniu KORONEF.

Analogiczny model zaproponował Khatami i wsp. W ich populacji odsetek RAS wynosił 14,1%, natomiast niezależnymi czynnikami predykcyjnymi były: płeć żeńska (OR [95% CI]: 1,53 [1,26-1,85]), nadciśnienie tętnicze (OR [95% CI]: 1,38 [1,08-1,77]), szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (OR [95% CI]: 0,98 [0,97-0,98]), wskaźnik masy ciała (OR [95% CI]: 0,97 [0,95-0,99]) i wiek (OR [95% CI]: 1,01 [1,00-1,02]). Z kolei Rigatelli i wsp. zaobserwowali częstość RAS wynoszącą 17% u pacjentów podawanych koronarografii [85]. W analizie regresji logistycznej, zidentyfikowali tylko 3 niezależne czynniki predykcyjne: trójnaczyniowa CAD (OR 8,71; 95% CI 2,24-40,8; p = 0,002), nadciśnienie tętnicze (OR 2,34 CI 95% 0,96-6,9; p = 0,048) i hipercholesterolemia (OR 2,851; CI 95% 1,03-7,9; p = 0,044).

W innych badaniach częstość RAS wynosiła od 8% do 18,2% [78, 86–88]. Z kolei Aboyans i wsp. wykazali, że częstość RAS wynosiła 14%, ale u pacjentów poddawanych diagnostyce obrazowej w kierunku miażdżycy tętnic kończyn dolnych [89].

W większości badań autorzy skupiali się jak pokazano na identyfikacji czynników predykcyjnych obecności istotnego RAS. W badaniu KORONEF zidentyfikowano czynniki ryzyka niekorzystnego rokowania w tej populacji w obserwacji długoterminowej, tj. 10-letniej.

W populacji pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych < 50% w modelu regresji Coxa, w wieloczynnikowym modelu, istotnymi statystycznie predyktorami zgonu z jakiejkolwiek przyczyny okazały się być: wiek 65-75 lat (HR 2,21), wiek > 75 lat (HR 5,99), brak cukrzycy (HR 0,64), brak przewlekłej choroby nerek (HR 0,57) oraz frakcja wyrzutowa lewej komory > 60%, (HR 0,34). Z kolei w populacji pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych ≥ 50% w modelu regresji Coxa, w wieloczynnikowym modelu, istotnym statystycznie predyktorem zgonu z jakiejkolwiek przyczyny okazała się być tylko dyslipidemia (HR 5,52).

W nielicznych pracach podjęto ten temat, jednakże najczęściej w przypadku pacjentów poddanych rewaskularyzacji tętnic nerkowych. Dregoesc i wsp. w 10-letniej obserwacji wykazali, że pacjenci poddani stentowaniu tętnic nerkowych charakteryzowali się odsetkiem całkowitej śmiertelności wynoszącym 44,6% [90]. A jej niezależnymi czynnikami predykcyjnymi były wiek (OR 1,1; 95% CI 1,0-1,2; p = 0,01), płeć męska (OR 7,9; 95% CI 1,9-43,5; p = 0,008), przewlekła choroba nerek po wszczepieniu stentu, klasa 3b-5 (OR 5,8; 95% CI 1,5-27,9; p = 0,01) i niekontrolowane nadciśnienie po rewaskularyzacji (OR 8,9; 95% CI 1,7 - 63,5; p = 0,01) niezależnie od obecności cukrzycy i CAD. Z kolei Zachrisson i wsp. Zanotowali w analogicznej grupie śmiertelność rzędu 60% w obserwacji z medianą wynoszącą 11 lat 7 miesięcy [91].

W badaniu KORONEF dodatkowo potwierdzono**,** że pacjenci z przewlekłą chorobą nerek charakteryzują się wyraźnie gorszym rokowaniem, a przez to wymagają ścisłego nadzoru. W badanej populacji pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min/1,73 m^2 istotniej częściej stwierdzono kobiety (61,3% vs. 32,3%, p < 0,001), a także badana populacja była starsza (70,1 ± 9,5 lat vs. 63,1 ± 9,4 lat, p < 0,001). W tej podgrupie częściej stwierdzano cukrzycę (38,8% vs. 23,6%, p = 0,005), przebyty zawał serca (45,0% vs. 30,5%, p = 0,012), przebyty udar (15,2% vs. 4,5%, p = 0,001), stan po CABG (10% vs. 3%, p = 0,009) oraz stan po PCI (30% vs. 20,1%, p = 0,049). W tej podgrupie 5% pacjentów miało schyłkową niewydolność nerek leczoną hemodializami.

U pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min/1.73 m^2 częściej obserwowano dwunaczyniową chorobę wieńcową (33,8% vs. 26,3%, p = 0,044), trójnaczyniową

chorobę wieńcową (17,5% vs.12,7%, p=0,044) oraz cechy no reflow / slow flow po zabiegach PCI (6,7% vs. 1,1%, p = 0,014). Miało to odzwierciedlenie w rokowaniu. Pacjenci z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min/1,73 m^2 charakteryzowali się istotnie większym ryzykiem zgonu w 10-letniej obserwacji (60,8% vs. 23,8%, p < 0,001).

Jong i wsp. potwierdzili przydatność FFR u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych rewaskularyzacji tętnic wieńcowych. Zaobserwowali, że w okresie obserwacji wynoszącym 2,5 roku, odsetki zgonów z jakiejkolwiek przyczyny wynosiły 29,3% w grupie poddanej rewaskularyzacji oraz 24,3% w grupie leczonej zachowawczo [92]. Ciekawe wyniki przedstawił też Tonnesen i wsp., w którym ocenił wpływ CAD na rokowanie pacjentów w zależności od wartość klirensu kreatyniny. W analizie uwzględnił 42611 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 7,3 lat [93]. U pacjentów bez CAD i z CAD częstość MACE na 100 osobolat wynosiła 0,52 i 1,67 dla eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2, 0,68 i 2,09 dla eGFR 60-89 ml/min/1,73 m^2, 1,27 i 3,85 dla eGFR 30-59 mL/min/1,73 m^2 oraz 2,27 i 6,92 dla eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2. W porównaniu do eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2 skorygowane współczynniki częstości występowania MACE wyniosły 1,29 (1,10-1,51) dla eGFR 60-89 ml/min/1,73 m^2, 1,86 (1,49-2,33) dla eGFR 30-59 ml /min/1,73 m^2 i 3,57 (1,92-6,67) dla eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 u pacjentów bez choroby wieńcowej oraz 1,11 (1,03-1,20), 1,71 (1,55-1,90) i 2,46 (1,96-3,09) u pacjentów z CAD. Z kolei Duran i wsp. wykazali, że nawet u pacjentów z łagodnym upośledzeniem funkcji nerek istnieje zwiększone ryzyko rozwoju przedwczesnej CAD [94].

6. WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski:

1. Pacjenci poddawani koronarografii to najczęściej mężczyźni po 60. roku życia z licznymi chorobami współistniejącymi, jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca, przebyty zawał serca oraz otyłość.
2. Pomimo pełnej farmakoterapii stosowanej zgodnie z aktualnymi wytycznymi, odsetek zdarzeń niepożądanych jak zawał, udar mózgu, zgon był relatywnie wysoki, co potwierdza gorsze rokowanie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi.
3. W badanej populacji częstość występowania istotnego angiograficznie zwężenia w tętnicach nerkowych (≥ 50%) wynosiła 7,1%.
4. W grupie pacjentów z istotnym zwężeniem w tętnicach nerkowych częściej występowały kobiety, pacjenci byli w starszym wieku, a także częściej stwierdzano u nich cukrzycę, przebyty udar mózgu oraz przewlekłą chorobę nerek, w tym leczoną hemodializami. W tej grupie pacjentów częściej wykonywano koronarografię z powodu ostrego zespołu wieńcowego, dominowała choroba dwunaczyniowa, częściej stwierdzano chorobę trójnaczyniową oraz zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej. Chorzy ci także istotnie częściej byli poddawani PCI oraz CABG.
5. W 10-letniej obserwacji odsetek zgonów z jakiejkolwiek przyczyny wynosił 29,9% i nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami z istotnym i bez istotnego zwężenia w tętnicach nerkowych.
6. W populacji ogólnej, istotnymi czynnikami predykcyjnymi zgonu były: wiek 65-75 lat, wiek > 75 lat, brak cukrzycy, brak przewlekłej choroby nerek oraz frakcja wyrzutowa lewej komory > 60. Z kolei u pacjentów z istotnym zwężeniem tętnicy nerkowej jedynym istotnym statystycznie czynnikiem predykcyjnym była dyslipidemia.

PIŚMIENNICTWO

1. Luca AC, David SG, David AG, Tarca V, Paduret IA, Mindru DE, et al. Atherosclerosis from Newborn to Adult-Epidemiology, Pathological Aspects, and Risk Factors. Life (Basel). 2023;13(10). Epub 20231014. doi: 10.3390/life13102056. PubMed PMID: 37895437; PubMed Central PMCID: PMCPMC10608492.
2. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. J Am Coll Cardiol. 2017;70(1):1-25. Epub 20170517. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052. PubMed PMID: 28527533; PubMed Central PMCID: PMCPMC5491406.
3. Katsioupa M, Kourampi I, Oikonomou E, Tsigkou V, Theofilis P, Charalambous G,et al. Novel Biomarkers and Their Role in the Diagnosis and Prognosis of Acute Coronary Syndrome. Life (Basel). 2023;13(10). Epub 20230929. doi: 10.3390/life13101992. PubMed PMID: 37895374; PubMed Central PMCID: PMCPMC10608753.
4. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-choroba-niedokrwienna-serca?modSingleId=78511, 9.09.2023r.
5. Choroby serca i układu krążenia - cywilizacyjny koń trojański http:diag.pl 04.08.2022r.
6. https://www.medexpress.pl/premium/zawal-serca-u-mlodych-ludzi-8197, 09.09.2023 r..
7. Kruth HS. The fate of lipoprotein cholesterol entering the arterial wall. Curr Opin Lipidol. 1997;8(5):246-52. doi: 10.1097/00041433-199710000-00002. PubMed PMID: 9335947.
8. Vekic J, Stromsnes K, Mazzalai S, Zeljkovic A, Rizzo M, Gambini J. Oxidative Stress, Atherogenic Dyslipidemia, and Cardiovascular Risk. Biomedicines. 2023;11(11). Epub 20231026. doi: 10.3390/biomedicines11112897. PubMed PMID: 38001900; PubMed Central PMCID: PMCPMC10669174.
9. Williams KJ. Arterial wall chondroitin sulfate proteoglycans: diverse molecules with distinct roles in lipoprotein retention and atherogenesis. Curr Opin Lipidol. 2001;12(5):477-87. doi: 10.1097/00041433-200110000-00002. PubMed PMID: 11561166.
10. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. Biomolecules. 2018;8(3). Epub 20180823. doi: 10.3390/biom8030080. PubMed PMID: 30142970; PubMed Central PMCID: PMCPMC6163673.
11. Custodio-Chable SJ, Lezama RA, Reyes-Maldonado E. Platelet activation as a trigger factor for inflammation and atherosclerosis. Cir Cir. 2020;88(2):233-43. doi: 10.24875/CIRU.19000725. PubMed PMID: 32116325.
12. Milutinovic A, Suput D, Zorc-Pleskovic R. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. Bosn J Basic Med Sci. 2020;20(1):21-30. Epub 20200205. doi: 10.17305/bjbms.2019.4320. PubMed PMID: 31465719; PubMed Central PMCID: PMCPMC7029210.
13. Jebari-Benslaiman S, Galicia-Garcia U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2022;23(6). Epub 20220320. doi: 10.3390/ijms23063346. PubMed PMID: 35328769; PubMed Central PMCID: PMCPMC8954705.
14. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. PubMed PMID: 31504439.

15. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. PubMed PMID: 37622654.

16. Connolly DC, Elveback LR, Oxman HA. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota. IV. Prognostic value of the resting electrocardiogram at the time of initial diagnosis of angina pectoris. Mayo Clin Proc. 1984;59(4):247-50. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61257-9. PubMed PMID: 6708602.

17. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Shapiro S, Chaudhary BS. Ventricular premature complexes in prognosis of angina. Circulation. 1980;61(6):1172-82. doi: 10.1161/01.cir.61.6.1172. PubMed PMID: 7371129.

18. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. Circulation. 1994;90(6):2645-57. doi: 10.1161/01.cir.90.6.2645. PubMed PMID: 7994804.

19. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. Circulation. 1987;76(1):44-51. doi: 10.1161/01.cir.76.1.44. PubMed PMID: 3594774.

20. Group DT, Maurovich-Horvat P, Bosserdt M, Kofoed KF, Rieckmann N, Benedek T, et al. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. N Engl J Med. 2022;386(17):1591-602. Epub 20220304. doi: 10.1056/NEJMoa2200963. PubMed PMID: 35240010.

21. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Circulation. 1999;99(17):2345-57. doi: 10.1161/01.cir.99.17.2345. PubMed PMID: 10226103.

22. Rezkalla SH, Kloner RA. Invasive versus Conservative Management in Coronary Artery Disease. Clin Med Res. 2023;21(2):95-104. doi: 10.3121/cmr.2023.1806. PubMed PMID: 37407216; PubMed Central PMCID: PMCPMC10321727.

23. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med. 2012;367(11):991-1001. Epub 20120827. doi: 10.1056/NEJMoa1205361. PubMed PMID: 22924638.

24. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. Lancet. 2013;381(9867):639-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7. PubMed PMID: 23439103.

25. Rammer M, Kramar R, Eber B. [Atherosclerotic renal artery stenosis]. Dtsch Med Wochenschr. 2007;132(46):2458-62. doi: 10.1055/s-2007-991674. PubMed PMID: 17987555.

26. Plouin PF, Bax L. Diagnosis and treatment of renal artery stenosis. Nat Rev Nephrol. 2010;6(3):151-9. Epub 20100126. doi: 10.1038/nrneph.2009.230. PubMed PMID: 20101256.

27. Weber-Mzell D, Kotanko P, Schumacher M, Klein W, Skrabal F. Coronary anatomy predicts presence or absence of renal artery stenosis. A prospective study in patients undergoing cardiac catheterization for suspected coronary artery disease. Eur Heart J. 2002;23(21):1684-91. doi: 10.1053/euhj.2002.3314. PubMed PMID: 12398826.

28. Edwards MS, Craven TE, Burke GL, Dean RH, Hansen KJ. Renovascular disease and the risk of adverse coronary events in the elderly: a prospective, population-based study. Arch Intern Med. 2005;165(2):207-13. doi: 10.1001/archinte.165.2.207. PubMed PMID: 15668368.

29. Chrysochou C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2009;52(3):184-95. doi: 10.1016/j.pcad.2009.09.001. PubMed PMID: 19917329.

30. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. Inflammation and cardiovascular events in individuals with and without chronic kidney disease. Kidney Int. 2008;73(12):1406-12. Epub 20080409. doi: 10.1038/ki.2008.75. PubMed PMID: 18401337; PubMed Central PMCID: PMCPMC4083694.

31. Weiner DE, Tabatabai S, Tighiouart H, Elsayed E, Bansal N, Griffith J, et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. Am J Kidney Dis. 2006;48(3):392-401. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.05.021. PubMed PMID: 16931212.

32. Jorgensen L, Jenssen T, Johnsen SH, Mathiesen EB, Heuch I, Joakimsen O, et al. Albuminuria as risk factor for initiation and progression of carotid atherosclerosis in non-diabetic persons: the Tromso Study. Eur Heart J. 2007;28(3):363-9. Epub 20061128. doi: 10.1093/eurheartj/ehl394. PubMed PMID: 17132646.

33. Danziger J. Importance of low-grade albuminuria. Mayo Clin Proc. 2008;83(7):806-12. doi: 10.4065/83.7.806. PubMed PMID: 18613997.

34. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095. PubMed PMID: 28886620.

35. Riaz IB, Husnain M, Riaz H, Asawaeer M, Bilal J, Pandit A, et al. Meta-analysis of revascularization versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. Am J Cardiol. 2014;114(7):1116-23. Epub 20140718. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.06.033. PubMed PMID: 25145333.

36. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2009;361(20):1953-62. doi: 10.1056/NEJMoa0905368. PubMed PMID: 19907042.

37. Balk E, Raman G, Chung M, Ip S, Tatsioni A, Alonso A, et al. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. Ann Intern Med. 2006;145(12):901-12. Epub 20061024. doi: 10.7326/0003-4819-145-12-200612190-00143. PubMed PMID: 17062633.

38. Simon JF. Stenting atherosclerotic renal arteries: time to be less aggressive. Cleve Clin J Med. 2010;77(3):178-89. doi: 10.3949/ccjm.77a.09098. PubMed PMID: 20200168.

39. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150(12):840-8, W150-1. Epub 20090504. doi: 10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00119. PubMed PMID: 19414832.

40. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1736-88. Epub 20181108. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7. PubMed PMID: 30496103; PubMed Central PMCID: PMCPMC6227606.

41. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. Eur Heart J. 2022;43(8):716-99. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892. PubMed PMID: 35016208.

42. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394. PubMed PMID: 30165437.

43. Benedek T, Wieske V, Szilveszter B, Kofoed KF, Donnelly P, Rodriguez-Palomares J, et al. Computed Tomography Versus Invasive Coronary Angiography in Patients With Diabetes and Suspected Coronary Artery Disease. Diabetes Care. 2023;46(11):2015-23. doi: 10.2337/dc23-0710. PubMed PMID: 37725834.

44. Weir-McCall JR, Williams MC, Shah ASV, Roditi G, Rudd JHF, Newby DE, et al. National Trends in Coronary Artery Disease Imaging: Associations With Health Care Outcomes and Costs. JACC Cardiovasc Imaging. 2023;16(5):659-71. Epub 20230111. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.10.022. PubMed PMID: 36752441.

45. Oliveira MD, Navarro EC, Branca NR, Garcia ME, Scarpa MC, Caixeta A. Coronary procedures via distal transradial access in older as compared with non-older patients: Insights from the DISTRACTION registry. J Invasive Cardiol. 2023;35(9). doi: 10.25270/jic/23.00132. PubMed PMID: 37983107.

46. Marx N, Federici M, Schutt K, Muller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39):4043-140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. PubMed PMID: 37622663.

47. Armstrong AC, Cerci R, Matheson MB, Magalhaes T, Kishi S, Brinker J, et al. Predicting Significant Coronary Obstruction in a Population with Suspected Coronary Disease and Absence of Coronary Calcium: CORE-64 / CORE320 Studies. Arq Bras Cardiol. 2023;120(3):e20220183. doi: 10.36660/abc.20220183. PubMed PMID: 36946854.

48. Neglia D, Liga R, Gimelli A, Podlesnikar T, Cvijic M, Pontone G, et al. Use of cardiac imaging in chronic coronary syndromes: the EURECA Imaging registry. Eur Heart J. 2023;44(2):142-58. doi: 10.1093/eurheartj/ehac640. PubMed PMID: 36452988.

49. Wara-Aswapati S, Kaewkes D, Chotmongkol V, Sawanyawisuth K. Clinical predictive factors of coronary stenosis in patients with high-risk valvular heart disease who received diagnostic coronary angiography prior to cardiac valve surgery. Biomed Rep. 2024;20(1): 9. Epub 20231123. doi: 10.3892/br.2023.1697. PubMed PMID: 38124766; PubMed Central PMCID: PMCPMC10731164.

50. Peerwani G, Aijaz S, Sheikh S, Virani SS, Pathan A. Predictors of Non-Obstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Elective Coronary Angiography. Glob Heart. 2023;18(1):26. Epub 20230511. doi: 10.5334/gh.1204. PubMed PMID: 37187606; PubMed Central PMCID: PMCPMC10178568.

51. Bil J, Kern A, Bujak K, Gierlotka M, Legutko J, Gasior M, et al. Clinical characteristics and 12-month outcomes of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries before and during the COVID-19 pandemic. Pol Arch Intern Med. 2023;133(5). Epub 20230105. doi: 10.20452/pamw.16405. PubMed PMID: 36602860.

52. Bil J, MoZeNska O, Segiet-SwiEcicka A, Gil RJ. Revisiting the use of the provocative acetylcholine test in patients with chest pain and nonobstructive coronary arteries: A five-year follow-up of the AChPOL registry, with special focus on patients with MINOCA. Transl Res. 2021;231:64-75. Epub 20201121. doi: 10.1016/j.trsl.2020.11.009. PubMed PMID: 33232803.

53. Bil J, Pietraszek N, Pawlowski T, Gil RJ. Advances in Mechanisms and Treatment Options of MINOCA Caused by Vasospasm or Microcirculation Dysfunction. Curr Pharm Des. 2018;24(4):517-31. doi: 10.2174/1381612824666180108121253. PubMed PMID: 29308736.

54. Heggie R, Briggs A, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, et al. Stratified medicine using invasive coronary function testing in angina: A cost-effectiveness analysis of the British Heart Foundation CorMicA trial. Int J Cardiol. 2021;337:44-51. Epub 20210513. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.05.016. PubMed PMID: 33992700.

55. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(1):33-45. Epub 20191111. doi: 10.1016/j.jcin.2019.11.001. PubMed PMID: 31709984; PubMed Central PMCID: PMCPMC8310942.

56. Buller P, Kern A, Tyczynski M, Rosiak W, Figatowski W, Gil RJ, et al. The Comparison of Predicting Factors and Outcomes of MINOCA and STEMI Patients in the 5-Year Follow-Up. J Pers Med. 2023;13(5). Epub 20230519. doi: 10.3390/jpm13050856. PubMed PMID: 37241026; PubMed Central PMCID: PMCPMC10223109.

57. Goy JJ, Kaufmann U, Hurni M, Cook S, Versaci F, Ruchat P, et al. 10-year follow-up of a prospective randomized trial comparing bare-metal stenting with internal mammary artery grafting for proximal, isolated de novo left anterior coronary artery stenosis the SIMA (Stenting versus Internal Mammary Artery grafting) trial. J Am Coll Cardiol. 2008;52(10):815-7. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.037. PubMed PMID: 18755343.

58. Muller O, Mangiacapra F, Ntalianis A, Verhamme KM, Trana C, Hamilos M, et al. Long-term follow-up after fractional flow reserve-guided treatment strategy in patients with an isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. JACC Cardiovasc Interv. 2011;4(11):1175-82. Epub 20111026. doi: 10.1016/j.jcin.2011.09.007. PubMed PMID: 22035875.

59. Yamashita J, Tanaka N, Shindo N, Ogawa M, Kimura Y, Sakoda K, et al. Seven-year clinical outcomes of patients with moderate coronary artery stenosis after deferral of revascularization based on gray-zone fractional flow reserve. Cardiovasc Interv Ther. 2015;30(3):209-15. Epub 20141009. doi: 10.1007/s12928-014-0302-4. PubMed PMID: 25298079.

60. Park DW, Ahn JM, Yun SC, Yoon YH, Kang DY, Lee PH, et al. 10-Year Outcomes of Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Left Main Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2018;72(23 Pt A):2813-22. Epub 20180924. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.012. PubMed PMID: 30261236.

61. Lee K, Ahn JM, Yoon YH, Kang DY, Park SY, Ko E, et al. Long-Term (10-Year) Outcomes of Stenting or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease in Patients With and Without Diabetes Mellitus. J Am Heart Assoc. 2020;9(8):e015372. Epub 20200420. doi: 10.1161/JAHA.119.015372. PubMed PMID: 32310027; PubMed Central PMCID: PMCPMC7428513.

62. Park H, Ahn JM, Kang DY, Kim SO, Ko E, Kim TO, et al. Very Long-term Safety and Effectiveness of Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Left Main Coronary Disease. CJC Open. 2021;3(10):1199-206. Epub 20210521. doi: 10.1016/j.cjco.2021.05.009. PubMed PMID: 34888503; PubMed Central PMCID: PMCPMC8636232.

63. Bae JH, Corban MT, Seo YH, Kim T, Lee G, Kwon TG, et al. Ten-year clinical outcomes of an intermediate coronary lesion; prognosis and predictors of major adverse cardiovascular events. Int J Cardiol. 2020;299:26-30. Epub 20190630. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.06.076. PubMed PMID: 31281049.

64. Kim YK, Jang CW, Kwon SH, Kim JH, Lerman A, Bae JH. Ten-year clinical outcomes in patients with intermediate coronary stenosis according to the combined culprit lesion. Clin Cardiol. 2021;44(8):1161-8. Epub 20210616. doi: 10.1002/clc.23668. PubMed PMID: 34133033; PubMed Central PMCID: PMCPMC8364722.

65. Nielsen MB, Dahl JN, Laursen R, Jespersen B, Ivarsen P, Winther S, et al. In a real-life setting, risk factors, coronary artery calcium score, and coronary stenosis at computed tomography angiography are associated with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality among kidney transplant candidates. Am J Transplant. 2023;23(8):1194-208. Epub 20230510. doi: 10.1016/j.ajt.2023.05.001. PubMed PMID: 37172693.

66. Jansz TT, Go MHY, Hartkamp NS, Stoger JL, Celeng C, Leiner T, et al. Coronary Artery Calcification as a Marker for Coronary Artery Stenosis: Comparing Kidney Failure to the General Population. Kidney Med. 2021;3(3):386-94 e1. Epub 20210420. doi: 10.1016/j.xkme.2021.01.010. PubMed PMID: 34136785; PubMed Central PMCID: PMCPMC8178454.

67. Dobrek L. An Outline of Renal Artery Stenosis Pathophysiology-A Narrative Review. Life (Basel). 2021;11(3). Epub 20210307. doi: 10.3390/life11030208. PubMed PMID: 33799957; PubMed Central PMCID: PMCPMC8000991.

68. Colbert GB, Abra G, Lerma EV. Update and review of renal artery stenosis. Dis Mon. 2021;67(6):101118. Epub 20201207. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.101118. PubMed PMID: 33303204.

69. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. Circulation. 2006;113(11):e463-654. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526. PubMed PMID: 16549646.

70. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. J Vasc Surg. 2002;36(3):443-51. doi: 10.1067/mva.2002.127351. PubMed PMID: 12218965.

71. Bageacu S, Cerisier A, Isaaz K, Nourissat A, Barral X, Favre JP. Incidental visceral and renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011;41(3):385-90. Epub 20110113. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.11.014. PubMed PMID: 21236708.

72. Rihal CS, Textor SC, Breen JF, McKusick MA, Grill DE, Hallett JW, et al. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. Mayo Clin Proc. 2002;77(4):309-16. doi: 10.4065/77.4.309. PubMed PMID: 11936924.

73. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2014;370(1):13-22. Epub 20131118. doi: 10.1056/NEJMoa1310753. PubMed PMID: 24245566; PubMed Central PMCID: PMCPMC4815927.

74. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. N Engl J Med. 2000;342(14):1007-14. doi: 10.1056/NEJM200004063421403. PubMed PMID: 10749962.

75. Lee Y, Shin JH, Park HC, Kim SG, Choi SI. A prediction model for renal artery stenosis using carotid ultrasonography measurements in patients undergoing coronary angiography. BMC Nephrol. 2014;15:60. Epub 20140414. doi: 10.1186/1471-2369-15-60. PubMed PMID: 24731296; PubMed Central PMCID: PMCPMC3989809.

76. Buller CE, Nogareda JG, Ramanathan K, Ricci DR, Djurdjev O, Tinckam KJ, et al. The profile of cardiac patients with renal artery stenosis. J Am Coll Cardiol. 2004;43(9):1606-13. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.050. PubMed PMID: 15120819.

77. Kihm MC, Vogel B, Zeier M, Kihm LP. Renal Artery Stenosis - are there Patients who Benefit from Intervention? Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2016;124(6):342-9. Epub 20160524. doi: 10.1055/s-0042-100908. PubMed PMID: 27219892.

78. Burlacu A, Siriopol D, Voroneanu L, Nistor I, Hogas S, Nicolae A, et al. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis Prevalence and Correlations in Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Interventions: Data From Nonrandomized Single-Center Study (REN-ACS)-A Single Center, Prospective, Observational Study. J Am Heart Assoc. 2015;4(10):e002379. Epub 20151012. doi: 10.1161/JAHA.115.002379. PubMed PMID: 26459932; PubMed Central PMCID: PMCPMC4845148.

79. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Tullis MJ, et al. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. Circulation. 1998;98(25):2866-72. doi: 10.1161/01.cir.98.25.2866. PubMed PMID: 9860789.

80. Jennings CG, Houston JG, Severn A, Bell S, Mackenzie IS, Macdonald TM. Renal artery stenosis-when to screen, what to stent? Curr Atheroscler Rep. 2014;16(6):416. doi: 10.1007/s11883-014-0416-2. PubMed PMID: 24743868; PubMed Central PMCID: PMCPMC4010717.

81. Connolly JO, Higgins RM, Walters HL, Mackie AD, Drury PL, Hendry BM, et al. Presentation, clinical features and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease. QJM. 1994;87(7):413-21. PubMed PMID: 7922293.

82. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. Kidney Int. 2001;60(4):1490-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00953.x. PubMed PMID: 11576364.

83. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. Am J Kidney Dis. 1994;24(4):622-9. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80223-x. PubMed PMID: 7942820.

84. Dong H, Nie Z, Huang W, Liu Y, Li G, Ou Y, et al. A concise predictive nomogram for renal artery stenosis in selective patients undergoing coronary angiography. J Am Soc Hypertens. 2018;12(10):732-41 e1. Epub 20180725. doi: 10.1016/j.jash.2018.07.004. PubMed PMID: 30104159.

85. Rigatelli G, Rigatelli G. Predictors of renal artery stenosis in patients with normal renal function undergoing coronary angiography. Minerva Cardioangiol. 2006;54(1):145-9. PubMed PMID: 16467749.

86. Rimoldi SF, de Marchi SF, Windecker S, Meier B, Allemann Y. Screening renal artery angiography in hypertensive patients undergoing coronary angiography and 6-month follow-up after ad hoc percutaneous revascularization. J Hypertens. 2010;28(4):842-7. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833510e5. PubMed PMID: 19952777.

87. Ghaffari S, Sohrabi B, Siahdasht RB, Pourafkari L. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in hypertensive patients undergoing coronary angiography. Hypertens Res. 2009;32(11):1009-14. Epub 20090911. doi: 10.1038/hr.2009.149. PubMed PMID: 19745826.

88. Payami B, Jafarizade M, Beladi Mousavi SS, Sattari SA, Nokhostin F. Prevalence and predictors of atherosclerotic renal artery stenosis in hypertensive patients undergoing simultaneous coronary and renal artery angiography; a cross-sectional study. J Renal Inj Prev. 2016;5(1):34-8. Epub 20160218. doi: 10.15171/jrip.2016.08. PubMed PMID: 27069966; PubMed Central PMCID: PMCPMC4827384.

89. Aboyans V, Desormais I, Magne J, Morange G, Mohty D, Lacroix P. Renal Artery Stenosis in Patients with Peripheral Artery Disease: Prevalence, Risk Factors and Long-term Prognosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017;53(3):380-5. Epub 20161202. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.10.029. PubMed PMID: 27919610.

90. Dregoesc MI, Bolboaca SD, Doroltan PM, Istrate M, Marc MC, Iancu AC. Long-Term Mortality After Renal Artery Stenting in Patients With Severe Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and High-Risk Clinical Manifestations. Am J Hypertens. 2021;34(8):880-7. doi: 10.1093/ajh/hpab027. PubMed PMID: 33530094.

91. Zachrisson K, Elverfors S, Jensen G, Hellstrom M, Svensson M, Herlitz H, et al. Long-term outcome of stenting for atherosclerotic renal artery stenosis and the effect of angiographic restenosis. Acta Radiol. 2018;59(12):1438-45. Epub 20180416. doi: 10.1177/0284185118764209. PubMed PMID: 29660989.

92. Jong CB, Lu TS, Liu PY, Chen JW, Huang CC, Kao HL. Long-Term Clinical Outcomes of Fractional Flow Reserve-Guided Coronary Artery Revascularization in Chronic Kidney Disease. J Pers Med. 2022;12(1). Epub 20220101. doi: 10.3390/jpm12010021. PubMed PMID: 35055336; PubMed Central PMCID: PMCPMC8781197.

93. Tonnesen PT, Olesen KKW, Thrane PG, Gyldenkerne C, Peters CD, Buus NH, et al. Absence of Coronary Artery Disease is a Strong Negative Predictor of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. Clin Epidemiol. 2023;15:1109-21. Epub 20231129. doi: 10.2147/CLEP.S433983. PubMed PMID: 38050604; PubMed Central PMCID: PMCPMC10693773.

94. Duran M, Elcik D, Inanc MT, Yarlioglues M, Celik IE, Oksuz F, et al. Relationship between mild renal dysfunction and coronary artery disease in young patients with stable angina pectoris. Biomark Med. 2020;14(6):433-40. Epub 20200409. doi: 10.2217/bmm-2019-0319. PubMed PMID: 32270689.

8. SPIS TABEL

Tabela 1.1. Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby wieńcowej ze zwężonymi tętnicami wieńcowymi - zbiorcza analiza danych. 21
Tabela 1.2.Wskazania do podwojnego leczenia przeciwzakrzepowego w połaczeniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce 75-100 mg/d u pacjentów obciążonych dużym lub pośrednim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, ale bez dużego ryzyka krwawienia 23
Tabela 3.1. Zakres badań biochemicznych 32
Tabela 3.2. Normy badań biochemicznych Laboratorium Diagnostycznego WSS w Olsztynie 32
Tabela 3.3. Normy parametrów echokardiograficznych 33
Tabela 4.1. Wyjściowa charakterystyka badanej populacji 37
Tabela 4.2. Choroby współistniejące 38
Tabela 4.3.Objawy podmiotowe i przedmiotowe 38
Tabela 4.4. Dane okołozabiegowe: koronarografia i PCI 39
Tabela 4.5. Wyniki badania echokardiograficznego 40
Tabela 4.6. Wyniki badań laboratoryjnych 41
Tabela 4.7. Leki przy przyjęciu i przy wypisie 41
Tabela 4.8. Angiografia tętnic nerkowych 42
Tabela 4.9. Wyjściowa charakterystyka badanej populacji w podgrupach 42
Tabela 4.10. Choroby współistniejące 43
Tabela 4.11. Objawy podmiotowe i przedmiotowe 44
Tabela 4.12. Koronarografia i PCI – dane okołozabiegowe 45
Tabela 4.13. Wyniki badania echokardiograficznego 46
Tabela 4.14. Wyniki badań laboratoryjnych 47
Tabela 4.15. Leki stosowane przez pacjentów przy przyjęciu 47
Tabela 4.16. Leki stosowane przez pacjentów przy wypisie 48
Tabela 4.17. Rokowanie pacjentów w obserwacji 10-letniej 49
Tabela 4.18. Czynniki predykcyjne zgonu w obserwacji 10-letniej – analiza Coxa. 59
Tabela 4.19. Czynniki predykcyjne zgonu w obserwacji 10-letniej – analiza Coxa. 62
Tabela 4.20. Czynniki predykcyjne zgonu w obserwacji 10-letniej – analiza Coxa 64
Tabela 4.21. Wyjściowa charakterystyka populacji 67
Tabela 4.22. Koronarografii i PCI – dane okołozabiegowe 68
Tabela 4.23. Rokowanie pacjentów w obserwacji 10-letniej 69

9. SPIS RYCIN

Rycina 1.1. Początkowe etapy powstawania zmian miażdżycowych 18
Rycina 1.2. Dojrzewanie blaszki miażdżycowej 18
Rycina 1.3. Sugerowana stopniowana strategia długotrwałej farmakoterapii przeciwniedokrwiennej u chorych z przewlekłymi zespołami wieńcowymi i swoistymi cechami wyjściowymi. 24
Rycina 4.1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od płci 49
Rycina 4.2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wieku 50
Rycina 4.3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wskaźnika masy ciała 50
Rycina 4.4. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od przebytego zawału serca 51
Rycina 4.5. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od przebytego udaru mózgu 51

Rycina 4.6. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od obecności zwężenia w tętnicach nerkowych ≥ 50% 52
Rycina 4.7. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wskazania do koronarografii 52
Rycina 4.8. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od płci 53
Rycina 4.9. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wieku 53
Rycina 4.10. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wskaźnika masy ciała 54
Rycina 4.11. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od przebytego zawału serca 54
Rycina 4.12. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od przebytego udaru mózgu 55
Rycina 4.13. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wskazania do koronarografii 55
Rycina 4.14. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od płci 56
Rycina 4.15. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wieku 56
Rycina 4.16. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wskaźnika masy ciała 57
Rycina 4.17. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od przebytego zawału serca 57
Rycina 4.18. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od przebytego udaru mózgu 58
Rycina 4.19. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wskazania do koronarografii 58
Rycina 4.20. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wartości klirensu kreatyniny w całej populacji 70
Rycina 4.21. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wartości klirensu kreatyniny w podgrupie pacjentów bez zwężenia lub ze zwężeniem < 50% w tętnicach nerkowych 70
Rycina 4.22. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie w zależności od wartości klirensu kreatyniny w podgrupie pacjentów ze zwężeniem ≥ 50% w tętnicach nerkowych 71

10. SPIS ZAŁĄCZNIKÓW

Załącznik 1 Uchwała Nr 14/2011 Komisji Bioetycznej przy Wydziale Nauk Medycznych Uniwersytety Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie akceptacji programu badawczego

Załącznik 1

UCHWAŁA Nr 14/2011

Komisji Bioetycznej

przy Wydziale Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

z dnia 9 czerwca 2011r.

w sprawie akceptacji programu badawczego

Na podstawie art. 29 ust. 2a ustawy z dnia 5 grudnia 1996r. o zawodzie lekarza (tekst jedn. Dz. U. z 2002r., Nr 21, poz. 204 z późn. zm.) oraz § 6 ust. 5 Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz tryb działania komisji bioetycznej (Dz. U. z 1999r., Nr 47, poz. 480), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005r. w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. Nr 57, poz. 500), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 4 listopada 2008r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za rozpoczęcie badania klinicznego oraz Zarządzenia Rektora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie nr 59/2010 z dnia 10 września 2010r. w sprawie powołania Komisji Bioetycznej.

Komisja Bioetyczna

w składzie określonym w załączniku Nr 1 do uchwały, na posiedzeniu w dniach 2 i 9 czerwca 2011r.:

- rozpatrzyła wniosek złożony w dniu 31.05.2011r. przez pana dr n. med. Adama Kerna – dotyczący akceptacji programu badawczego:

Ocena przewidywalności występowania i następstw klinicznych zwężenia tętnic nerkowych i/lub tętnic wieńcowych u chorych z jednoczasowo wykonywanymi koronarografią i arteriografią tętnic nerkowych - badanie KORONEF

- zapoznała się z opinią opracowaną przez panią prof. dr hab. n. med. Elżbietę Bandurską-Stankiewicz

- po wysłuchaniu dodatkowych informacji udzielonych przez pana dr n. med. Adama Kerna

W wyniku przeprowadzonej dyskusji, rozpatrzeniu dokumentów (załącznik Nr 2 do uchwały) i głosowania

uchwala
co następuje:

§ 1

Wyraża się akceptację programu badawczego pt.: *Ocena przewidywalności występowania i następstw klinicznych zwężenia tętnic nerkowych i/lub tętnic wieńcowych u chorych z jednoczasowo wykonywanymi koronarografią i arteriografią tętnic nerkowych - badanie KORONEF*

§ 2

Komisja zobowiązuje badacza do realizacji zaleceń zawartych w Uchwale tutejszej Komisji podjętej w dniu 9.06.2011r.

§ 3

Komisja zobowiązuje badacza do:

1. Zgłoszenia zmian i odchyleń w protokole badania oraz wpływających na przebieg badania;
2. Raportowania ciężkich, nieoczekiwanych, niepożądanych działań produktu badanego;
3. Sporządzania rocznych i końcowych raportów z przebiegu eksperymentu oraz przyczynach przedwczesnego zakończenia badania;

§ 4

1. Od niniejszej uchwały przysługuje prawo wniesienia odwołania do Odwoławczej Komisji Bioetycznej w terminie 14 dni od jej doręczenia – za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Wydziale Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.
2. Odwołanie, o którym mowa w ust. 1 przysługuje:
   1) Podmiotowi zamierzającemu przeprowadzić eksperyment medyczny,
   2) Kierownikowi zakładu opieki zdrowotnej, w którym eksperyment medyczny ma być przeprowadzony

§ 5

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI
w Olsztynie
KOMISJA BIOETYCZNA
10-082 Olsztyn, al. Warszawska 30
tel. 89 524 53 04, tel./fax 89 524 53 07

PRZEWODNICZĄCA
KOMISJI BIOETYCZNEJ
prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz

Oświadczenie

Niezależna Komisja Biotycznej przy Wydziale Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie oświadcza, że jej organizacja i działanie jest zgodne z Zasadami Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych GCP (Good Clinical Practice) i obowiązującymi przepisami.

UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI
w Olsztynie
KOMISJA BIOETYCZNA
10-082 Olsztyn, al. Warszawska 30
tel. 89 524 53 04, tel./fax 89 524 53 07

załącznik Nr 1
do Uchwały Nr 14/2011
z dnia 9 czerwca 2011r.

Skład Komisji Bioetycznej przy Wydziale Nauk Medycznych w Olsztynie podejmującej Uchwałę Nr 14/2011 w dniu 9 czerwca 2011r.

1. prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz – Przewodnicząca .....
2. mec. Mariola Ropiak – Wiceprzewodnicząca .....
3. prof. dr hab. n. med. Tadeusz Bacia .....
4. prof. dr hab. n. med. Wojciech Rowiński .....
5. dr hab. n. med. Piotr B. Jurkowski, prof. UWM .....
6. dr hab. n. med. Ireneusz M. Kowalski, prof. UWM .....
7. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki, prof. UWM .....
8. dr n. med. Wiesław Pesta .....
9. dr n. med. Tadeusz Żechowicz .....
10. piel. Małgorzata Wojtkowska .....
11. ks. mgr Andrzej Zieliński .....

PRZEWODNICZĄCA
KOMISJI BIOETYCZNEJ
prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz