



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

lek. Alicja Sołtowska

**SZTYWNOŚĆ TĘTNIC U CHORYCH Z PRZEWLEKŁYM ZESPOŁEM
WIEŃCOWYM**

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Joanna Jaroch, prof. UMW

Promotor pomocniczy: dr n. med. Rafał Wyderka

Wrocław, 2023

Składam szczególne podziękowania
Pani dr hab. n. med. Joannie Jaroch prof. UMW
za mentorskie wsparcie, życzliwość oraz pomoc w realizacji niniejszej pracy

Ponadto serdecznie dziękuję
Panu dr. n. med. Rafałowi Wyderce
za codzienną serdeczność i stałą motywację do pracy

Dziękuję również
Pani prof. dr hab. n. med. Krystynie Łoboz – Grudziń
za inspirację i motywację do pracy naukowej

Marysi i Jasiowi pracę tę dedykuję

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI.....	3
WYKAZ SKRÓTÓW	6
1. WSTĘP	9
1.1 Przewlekły zespół wieńcowy	9
1.1.1 Miażdżycza i choroba wieńcowa	9
1.1.2 Czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej związanej z miażdżycą	10
1.1.3 Definicja przewlekłego zespołu wieńcowego	13
1.1.4 Ocena nasilenia zmian w naczyniach wieńcowych	14
1.1.5 Skala SYNTAX.....	15
1.1.6 Rewaskularyzacja mięśnia sercowego w przewlekłym zespole wieńcowym.....	16
1.2 Sztywność tętnic	18
1.2.1 Patofizjologia sztywności tętnic.....	18
1.2.2 Metody pomiaru sztywności tętnic	21
1.3 Sztywność tętnic a miażdżycza	25
2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	27
3. MATERIAŁ I METODY	29
3.1 Materiał.....	29
3.1.1 Grupa badana	29
3.1.2 Grupa kontrolna	29
3.2 Metody	30
3.2.1 Badanie podmiotowe i przedmiotowe.....	30
3.2.2 Badania biochemiczne	30
3.2.3 Analiza zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych	31
3.2.4 Ocena sztywności tętnic	31
3.2.5 Skala CHA ₂ DS ₂ VASc.....	33
3.2.6 Ocena jakości życia.....	34
3.3 Analiza statystyczna	35

4.	WYNIKI	38
4.1	Charakterystyka grupy badanej	38
4.1.1	Charakterystyka kliniczna.....	38
4.1.2	Charakterystyka parametrów biochemicznych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.....	39
4.2	Charakterystyka angiograficzna stanu tętnic wieńcowych pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym	40
4.3	Sztywność tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.....	42
4.3.1	Sztywność tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym w porównaniu z grupą kontrolną.....	42
4.3.2	Zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic a klasycznymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym .	42
4.3.3	Zależność pomiędzy parametrami sztywności tętniczej a czynnikami prognostycznymi u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.....	48
4.3.4	Sztywność tętnic a nasilenie zmian w naczyniach wieńcowych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.....	49
4.4	Parametry sztywności tętnic a ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego wyrażonego skalą CHA ₂ DS ₂ VASc u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym bez migotania przedsionków	51
4.5	Sztywność tętnic a jakość życia pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym	54
4.5.1	Ocena jakości życia według EQ-VAS u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.....	54
4.5.2	Ocena jakości życia według EQ-5Q u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.....	56
5.	DYSKUSJA	61
5.1	Sztywność tętnic a miażdżycza u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym	61
5.1.1	Zwiększona sztywność tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym ...	61
5.1.2	Sztywność tętnic a zaawansowanie zmian w tętnicach wieńcowych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.....	62

5.2 Sztywność tętnic a czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym	66
5.2.1 Wiek niezależnym predyktorem sztywności tętniczej u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.....	66
5.2.2 Wyższa sztywność tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym	68
5.2.3 Sztywność tętnic a cukrzyca u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.....	69
5.2.4 Sztywność tętnic a płeć pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym	70
5.2.5 Sztywność tętnic a nikotynizm u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym .	70
5.3 Sztywność tętnic a biochemiczne markery prognostyczne u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym	71
5.4 Sztywność tętnic a skala CHA ₂ DS ₂ VASc u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym	74
5.5 Sztywność tętnic a jakość życia u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym.....	75
6. OGRANICZENIA PRACY	77
7. WNIOSKI.....	78
8. STRESZCZENIE.....	79
9. SUMMARY	83
10. PIŚMIENNICTWO	87
11. SPIS TABEL	98
12. SPIS RYCIN.....	100

WYKAZ SKRÓTÓW

- ABI (ankle-brachial index) – wskaźnik kostka-ramię
- AC (arterial compliance) – parametr podatności tętnicy
- ACC (American College of Cardiology) – Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne
- ACS (acute coronary syndrome) – ostry zespół wieńcowy
- AF (atrial fibrillation) – migotanie przedsionków
- AGEs (advanced glycation end products) – końcowe produkty zaawansowanej glikacji
- AHA (American Heart Association) – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne
- AI (Augmentation Index) – aortalny wskaźnik wzmocnienia
- apo-B – lipoproteina B
- ARTS – Arterial Revascularization Therapies Study (nazwa własna)
- AS (arterial stiffness) – sztywność tętnic
- ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) – choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą
- BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała
- CABG (coronary artery bypass graft) – pomostowanie aortalno-wieńcowe
- CAC (coronary artery calcium) – wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych
- CAD (coronary artery disease) – choroba wieńcowa
- CAVI (cardio-ankle vascular index) – sercowo-kostkowy wskaźnik naczyniowy
- CCS (chronic coronary syndrome) – przewlekły zespół wieńcowy
- cfPWV (carotid-femoral pulse wave velocity) – szyjno-udowa prędkość fali tętna
- CKD (chronic kidney disease) – przewlekła choroba nerek
- CRP (C-reactive protein) – białko C-reaktywne
- CTOs (chronic total occlusions) – przewlekłe okluzje tętnic wieńcowych
- CV (cardiovascular) – sercowo-naczyniowych
- CVD (cardiovascular disease) – choroba sercowo-naczyniowa
- DBP (diastolic blood pressure) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze
- EACTS (European Association of Cardio-Thoracic Surgery) – Europejskie Stowarzyszenie Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej

ePWV (estimated pulse wave velocity) – szacunkowa prędkość fali tętna

EQ-VAS (EuroQol Visual analogue scale) - EuroQol wzrokowa skala analogowa oceny jakości życia

ESC (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

ETIC - E-Tracking Investigators' Collaboration (nazwa własna)

EVA (early vascular aging) – przedwczesne starzenie się naczyń

FAME - The Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (nazwa własna)

FFR (fractional flow reserve) - cząstkowa rezerwa przepływu

GFR (glomerular filtration rate) – wskaźnik filtracji kłębuszkowej

haPWV (heart-ankle PWV) – sercowo-kostkowa prędkość fali tętna

HF (heart failure) – niewydolność serca

HT (heart team) – kardiogrupa

ICPS - Institut Cardiovasculaire Paris Sud (nazwa własna)

IMT (intima-media thickness) - kompleks błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej

LAD (left anterior descending artery) – gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej

LDL – lipoproteina o niskiej gęstości

LM (left main stem) – pień lewej tętnicy wieńcowej

LMSD (left main stem disease) – choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej

LVEDd (left ventricular enddiastolic dimension) – końcowo-rozkurczowy wymiar lewej komory

LVM (left ventricular mass) – masa lewej komory

MAP (mean blood pressure) – średnie ciśnienie tętnicze

MVD (multivessel disease) – choroba wieńcowa wielonaczyniowa

NT – nadciśnienie tętnicze

OMT (optimal medical therapy) – zoptymalizowane leczenie zachowawcze

OZW – ostry zespół wieńcowy

PAD (peripheral artery disease) – choroba tętnic obwodowych

PCI(percutaneous coronary intervention) – przezskórna interwencja wieńcowa

PDA (posterior descending artery) – gałąź tylna zstępująca

PP (pulse pressure) – ciśnienie tętna

PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) – przezskórna angioplastyka wieńcowa

PWA (pulse wave analysis) – analiza fali tętna

PWV (pulse wave velocity) – prędkość fali tętna

RAAS (renina-angiotensin-aldosterone system) – układ renina-angiotensyna-aldosteron

SBP (systolic blood pressure) – skurczowe ciśnienie tętnicze

SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation (nazwa własna)

SYNTAX – SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery (nazwa własna)

TE (thromboembolic) – incydent zakrzepowo-zatorowy

TGF- β (transforming growth factor β) – transformujący czynnik wzrostu beta

TIA (transient ischemic attack) – przemijający atak niedokrwienny

WHO (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia

1. WSTĘP

1.1 Przewlekły zespół wieńcowy

1.1.1 Miażdżycza i choroba wieńcowa

Miażdżycza (atherosclerosis) to przewlekły proces zapalny, który dotyczy aorty i tętniczego łożyska naczyniowego. W etiopatogenezie miażdżycy kluczową rolę odgrywają lipoproteiny zawierające apolipoproteinę B (apo-B) spośród których najliczniejsze są lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL)[1]. Razem z makrofagami, komórkami piankowatymi (makrofagami obładowanymi oksydowanymi LDL) oraz pozakomórkowymi skupiskami cholesterolu tworzą one złogi, które odkładają się pomiędzy śródbłonkiem a błoną wewnętrzną tętnicy. Od strony wewnętrznej naczynia widoczne jest to jako pasmo tłuszczowe, które jest najwcześniejszą prezentacją miażdżycy. Z czasem pasmo tłuszczowe uzupełnione zostaje przez elementy włókniste tkanki łącznej, co oddziela je od otaczającego naczynia i tworzy blaszkę miażdżycową [2]. Morfologiczny podział blaszek miażdżycowych ((blaszki I, II, III, IV, Va, Vb, Vc, VI) stworzony przez Stary'ego w 1992r. [3] jest powszechnie używany i znalazł odzwierciedlenie w 5-fazowej koncepcji rozwoju miażdżycy w tętnicach wieńcowych [4].

Faza 1 rozwoju miażdżycy to obecność drobnej blaszki miażdżycowej, która może być stwierdzana już u osób poniżej 30 roku życia. Z biegiem lat takie blaszki ulegają dalszej progresji. Według podziału Stary'ego, w fazie 1 występują przeważnie blaszki typu I, II i III. Są to blaszki bogate w komórki piankowate (dominują w blaszce I) oraz pozakomórkowe skupiska cholesterolu (które dominują w blaszce III). Przy dalszej progresji miażdżycy zmienia się morfologia blaszki miażdżycowej. Dominuje obecność wysokolipidowej blaszki, która może nie powodować istotnego zwężenia ale posiada wysoki potencjał pęknięcia. Morfologicznie są to blaszki typu IV i Va. Blaszka typu IV cechuje się wysoką zawartością pozakomórkowego cholesterolu, który w blaszce typu Va przykryty jest włóknikiem. Jest to 2 faza rozwoju miażdżycy. Zarówno faza 1 jak i faza 2 przebiegają bezobjawowo. Faza 3 rozwoju miażdżycy to naturalna konsekwencja progresji miażdżycy, w której dochodzi do dalszej zmiany morfologicznej blaszki miażdżycowej. Obserwuje się wystąpienie drobnego pęknięcia blaszki typu IV lub Va, w wyniku którego powstaje przyścienna skrzeplina niepowodująca pełnej okluzji naczynia (jest to wówczas blaszka typu VI). Bezpośrednio po fazie 2 może wystąpić faza ostra, czyli faza 4, w której pękająca blaszka typu IV lub Va powoduje całkowite zamknięcie naczynia co jest równoznaczne z wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego. Kolejnym etapem rozwoju miażdżycy, zarówno nieleczzonego ostrego przebiegu miażdżycy (faza 4) jak i przewlekłego (faza 3) jest dalsze włóknienie blaszki miażdżycowej. Przekształca

się ona wówczas w uwapnioną blaszkę typu Vb-Vc tym samym przechodząc do 5 fazy rozwoju miażdżycy. Progresa miażdżycy z fazy 3 (pęknięta blaszka miażdżycowa) do fazy 5 może przebiegać bezobjawowo, skąpoobjawowo lub z wybitnie nasilonymi dolegliwościami dławicowymi. Uwapniona blaszka poprzez dalsze zwężanie naczynia może ostatecznie doprowadzić do całkowitego zamknięcia światła tętnicy [4].

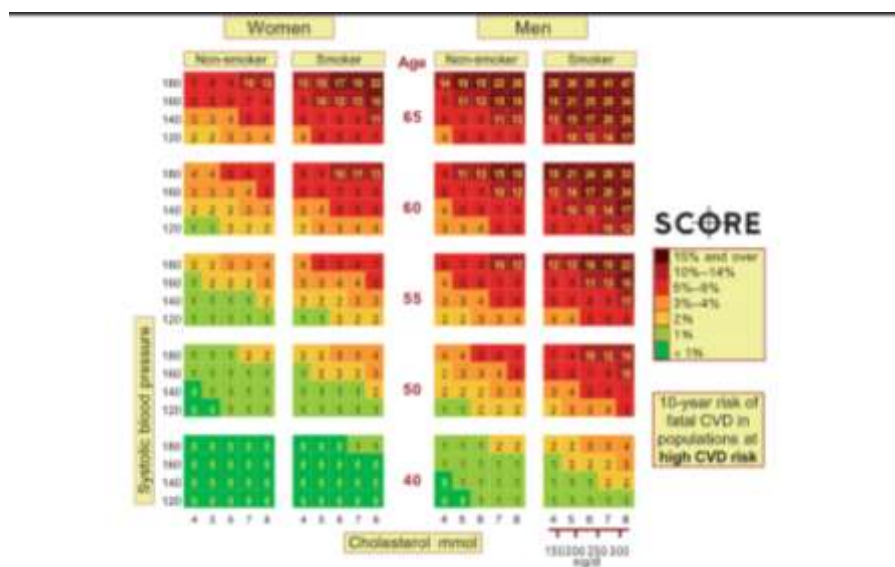
W 2021r.¹, pomimo pandemii COVID-19, zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych nadal stanowiły największą grupę zgonów w Polsce (181.831 z ogółem 519.517 zgonów - co stanowi prawie 35% wszystkich zgonów) [5]. Wśród chorób sercowo-naczyniowych najczęstszą przyczyną zgonu jest choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD).

1.1.2 Czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej związanej z miażdżycą

Do niezależnych i niemodyfikowalnych czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej należą wiek, płeć oraz obciążenia genetyczne. W badaniu INTERHEART stwierdzono 9 głównych, modyfikowalnych czynników ryzyka związanych z wystąpieniem zawału serca. Są to: zaburzenia gospodarki lipidowej, nikotynizm, nadciśnienie tętnicze (NT), cukrzyca, otyłość brzuszna, czynniki psychospołeczne, niskie spożywanie warzyw i owoców, spożywanie alkoholu oraz niska aktywność fizyczna [6]. W ramach programu WOBASZ i WOBASZ II przeprowadzonych w Polsce w latach 2003-2005 i 2013-2014 zidentyfikowano 5 najczęściej występujących w naszym kraju niekorzystnych dla zdrowia praktyk i zaburzeń, które są uznanymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Są to kolejno: hipercholesterolemia (60% populacji), mała aktywność fizyczna (ok. 50% populacji), nadciśnienie tętnicze (35% populacji), palenie tytoniu (ok. 31%) oraz otyłość (ok. 21% populacji) [7].

W 2003r. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Cardiology, ESC) wprowadziło tabelę SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), której celem było oszacowanie w prosty i dostępny sposób 10-letniego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych dla europejskiego, dotychczas zdrowego pacjenta [8].

¹ w dniu złożenia pracy pełne dane GUS za rok 2022r. nie były jeszcze opublikowane

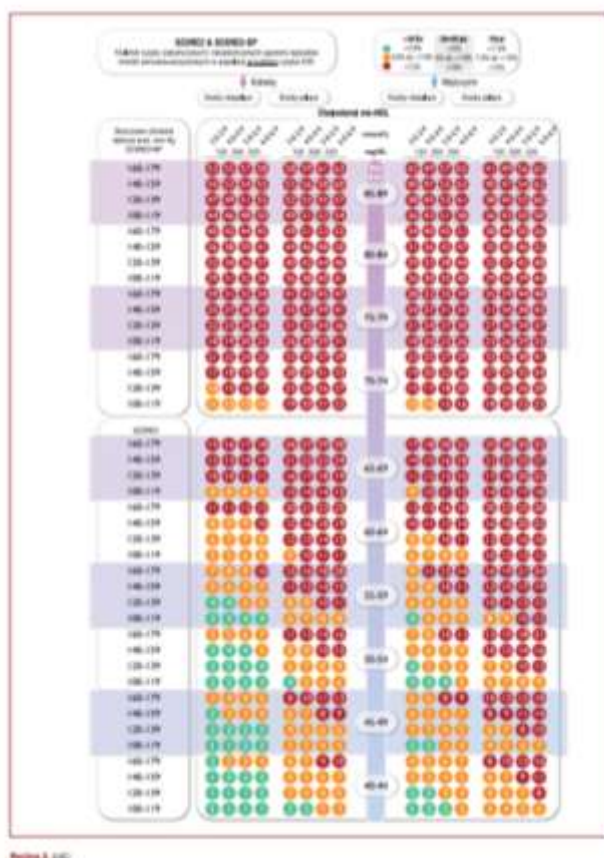


Rycina 1. Karta SCORE [8]

Stworzono wówczas oddzielne tabele dla krajów niskiego i wysokiego ryzyka zgonu na podstawie danych WHO dotyczących śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Polska znalazła się w grupie krajów wysokiego ryzyka. W tabeli SCORE pod uwagę brane są wiek, płeć, nikotynizm, poziom skurczowego ciśnienia tętniczego oraz stężenie całkowitego cholesterolu (Rycina 1). Wartość $>5\%$ to duże ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat [8]. Poprzez wprowadzone w 2021 roku modyfikacje karta SCORE jest nadal podstawą szacowania ryzyka i wdrażania odpowiedniego leczenia w grupie dotychczas zdrowych osób.

Należy jednak podkreślić, co zostało uwypuklone w najnowszych wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego z 2021 roku, że nieodzowne jest szacowanie nie tylko ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych ale i określenie ryzyka zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe. Dodatkowo, na przestrzeni ostatnich lat obserwowano istotne zmiany socjoekonomiczne w Europie i podział na kraje niskiego i wysokiego ryzyka na podstawie danych sprzed 1986r. nie był już aktualny. Wydłuża się również znacznie długość życia w Europie, a stosowane wcześniejsze algorytmy, choć dostosowane do wieku, nie zapewniają różnicowania ryzyka związanego z wiekiem u osób w wieku podeszłym, a więc powyżej 70 roku życia. Z tego powodu ESC powołało w 2021r. grupę roboczą, której zadaniem było stworzenie dokładniejszego narzędzia do szacowania nie tylko ryzyka zgonu, ale również ryzyka obciążenia chorobami układu sercowo-naczyniowego. Stworzono nowy podział

krajów względem ryzyka zakończonych i niezakończonych zgonem epizodów chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał serca lub udar mózgu (algorytm SCORE2) oraz dodano skalę dostosowaną do osób w wieku podeszłym, czyli ≥ 70 roku życia (algorytm SCORE2-OP). W podziale krajów europejskich na kraje niskiego, średniego, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych Polska ponownie znalazła się w krajach wysokiego ryzyka (Rycina 2) [9].



Rycina 2. 10-letnie ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w krajach wysokiego ryzyka (karta SCORE2) i dla osób w wieku podeszłym (SCORE2-OP) [9]

Zarówno poprzedni algorytm uwzględniający kartę SCORE jak i obecny, z wykorzystaniem karty SCORE2 i SCORE2-OP, służy do określania ryzyka wystąpienia CVD u pozornie zdrowych osobników.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy, które nie są zawarte w karcie SCORE, należy obecność cukrzycy, przewlekłej choroby nerek oraz rodzinnej hipercholesterolemii. Osoby, u których występują wyżej wymienione schorzenia, *a priori*, stanowią grupę wysokiego bądź bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego (z wyjątkiem pacjentów z dobrze kontrolowaną cukrzycą typu 1, trwającą poniżej

10 lat, którzy należą do grupy umiarkowanego ryzyka). Podobnie, pacjenci z już przeżytym incydem choroby sercowo-naczyniowej stanowią grupę bardzo wysokiego ryzyka [9].

1.1.3 Definicja przewlekłego zespołu wieńcowego

Najnowsze wytyczne ESC dotyczące przewlekłych zespołów wieńcowych z 2019r. przedstawiły nową koncepcję choroby wieńcowej. Klinikzną manifestację choroby wieńcowej (coronary artery disease, CAD) w kontinuum sercowo-naczyniowym można klasyfikować jako ostre zespoły wieńcowe (acute coronary syndromes, ACS) oraz przewlekłe zespoły wieńcowe (chronic coronary syndromes, CCS). Dominującym obrazem klinicznym u chorego z przewlekłym zespołem wieńcowym jest dławica piersiowa - ból w klatce piersiowej związany z niedokrwieniem mięśnia sercowego. Wytyczne ESC definiują typową dławicę jako spełniającą 3 kryteria:

- 1) uczucie ucisku lub dyskomfortu w przedniej części klatki piersiowej lub w okolicy szyi, w żuchwie, ramieniu albo kończynie górnej;
- 2) wywołuje ją wysiłek fizyczny;
- 3) ustępuje po odpoczynku lub w ciągu 5 minut po podaniu azotanów.

Spełnienie 2 z 3 kryteriów upoważnia do rozpoznania nietypowej dławicy piersiowej, natomiast spełnienie 1 kryterium definiuje niedławicowy ból w klatce piersiowej [10]. Do oceny nasilenia dławicy piersiowej stosuje się nadal klasyfikację Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Canadian Cardiovascular Society):

Tabela 1. Klasyfikacja Canadian Cardiovascular Society [11]

I	Dławica tylko podczas wyczerpującego wysiłku (np. szybkie wchodzenie po schodach)
II	Dławica podczas umiarkowanego wysiłku (np. wykonanego gwałtownie, w chłodzie)
III	Dławica podczas niewielkiego wysiłku (np. przejście 1-2 przecznic, wejście na 1 piętro)
IV	Dławica występująca w spoczynku

Według obecnych wytycznych pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem CCS kwalifikujemy do 6 grup klinicznych:

1. Pacjent z podejrzeniem choroby wieńcowej i „stabilną” dławicą i/lub dusznością (surogatem dławicy);

2. Pacjent z nowo rozpoznaną niewydolnością serca (heart failure, HF) lub dysfunkcją lewej komory z podejrzeniem CAD;
3. Pacjent bezobjawowy lub ze stabilnymi objawami <1 roku od ACS lub niedawnej rewaskularyzacji;
4. Pacjent bezobjawowy lub ze stabilnymi objawami >1 roku od rozpoznania choroby lub niedawnej rewaskularyzacji;
5. Pacjent z objawami dławicy i podejrzeniem choroby naczynioskurczowej i/lub mikronaczyniowej;
6. Pacjent bezobjawowy, u którego rozpoznano CAD w trakcie badań przesiewowych.

W każdej z tych podgrup istnieje inne ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Stąd definicja CCS obejmuje różne fazy postępującej CAD z wyłączeniem stanu, gdy dominuje ostra zakrzepica tętnicy wieńcowej, czyli ostry zespół wieńcowy[10].

1.1.4 Ocena nasilenia zmian w naczyniach wieńcowych

Pacjenci z dużym prawdopodobieństwem obecności choroby wieńcowej, z objawami niepoddającymi się leczeniu lub dławicą przy niewielkim wysiłku (CCS III) oraz chorzy z dławicą z bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych kwalifikowani są do oceny zmian w tętnicach wieńcowych za pomocą inwazyjnej koronarografii. Podobnie, pacjenci z niejednoznacznymi wynikami badań nieinwazyjnych lub zakwalifikowani do rewaskularyzacji mięśnia sercowego na podstawie wykonanych dotychczas badań, również wymagają wykonania koronarografii [12]. Koronarografia pozwala ocenić:

1. anatomie tętnic wieńcowych i pomostów aortalno-wieńcowych lub pomostów tętniczych;
2. anomalie tętnic wieńcowych;
3. obecność zwężeń lub niedrożności tych naczyń spowodowanych blaszkami miażdżycowymi lub innym materiałem zatorowym;
4. szybkość wypełniania się kontrastem naczyń wieńcowych i mięśnia sercowego.

Pełna ocena krążenia wieńcowego łączy ocenę anatomiczną z oceną fizjologiczną [13]. W trakcie badania niezbędne jest określenie, która z tętnic jest tętnicą dominującą czyli, która tętnica oddaje gałąź tylną zstępującą (posterior descending artery, PDA) [14].

Istnieje szereg metod opisywania i klasyfikacji nasilenia zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Jeden z podstawowych podziałów ocenia, czy miażdżycy dotyczy jednego, dwóch czy trzech naczyń wieńcowych, tym samym określając, czy jest to choroba jednonaczyniowa, dwunaczyniowa czy trójnaczyniowa. Choroba dwu- i trójnaczyniowa określane są wspólnym mianem choroby wielonaczyniowej (multivessel disease, MVD). Obligatoryjnie należy określić dokładną lokalizację zmiany w naczyniu oraz ocenić morfologię blaszki miażdżycowej, co pozwala zanalizować nie tylko istotność zwężenia ale i określić pacjentów wysokiego ryzyka w badaniu angiograficznym [15]. American Heart Association (AHA) na podstawie przeprowadzonego badania Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) w modyfikacji ARTS I i ARTS II wprowadziła, stosowany aktualnie, podział dużych naczyń wieńcowych na 16 segmentów [16, 17]. Klasyfikacja Paryskiego Instytutu Kardiologii (Institut Cardiovasculaire Paris Sud, ICPS) ocenia zwężenia oraz planowaną strategię przezskórnej angioplastyki wieńcowej (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) zmian w bifurkacji, czyli podziale dużych naczyń wieńcowych (tętnic o średnicy $\geq 1,5\text{mm}$) [18]. Obecnie, najczęściej stosowaną klasyfikacją dla zmian w bifurkacji jest klasyfikacja MEDINA [19]. Ocenę morfologiczną blaszek miażdżycowych, która w wersji zmodyfikowanej jest stosowana do dziś wprowadziły Amerykańskie Towarzystwa Kardiologiczne (AHA i American College of Cardiology, ACC) dzieląc zmiany miażdżycowe na trzy typy: A, B i C. Taki podział pozwala ocenić potencjalne ryzyko zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (percutaneous coronary intervention, PCI) – odpowiednio: A - niskie, B - pośrednie i C - wysokie ryzyko [20]. Europejskie wieloośrodkowe badanie z użyciem prowadnicy laserowej (badanie TOTAL) przedstawiło podział przewlekłych okluzji (chronic total occlusions, CTOs), umożliwiając przewidywanie potencjalnych trudności technicznych oraz ryzyka zabiegu próby udrożnienia przewlekle zamkniętych tętnic wieńcowych [21].

1.1.5 Skala SYNTAX

Na podstawie wyżej wymienionych, dostępnych klasyfikacji oraz opinii ekspertów, na potrzeby badania SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery), porównującego wyniki leczenia przezskórnego i operacji kardiologicznej pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej (left main stem, LM) lub chorobą wielonaczyniową [22], powstała skala o tej samej nazwie czyli skala SYNTAX [23]. Skala ta pozwala oceniać jakościowo i ilościowo zmiany miażdżycowe w niasierdziowych tętnicach wieńcowych. Autorzy badania SYNTAX podkreślali konieczność zróżnicowania złożoności zmian

miażdżycowych u pacjentów z rozpoznaną MVD. Niezbędne było stworzenie narzędzia umożliwiającego ocenę złożoności zmian w naczyniach wieńcowych, a tym samym służącego do stratyfikacji trudności ryzyka oraz rokowania zabiegów rewaskularyzacyjnych.

W celu obliczenia punktacji w skali SYNTAX zalecane jest użycie algorytmu na stronie internetowej www.syntax.org. Składa się on z 12 pytań, po udzieleniu odpowiedzi na zadane w algorytmie pytania uzyskuje się wynik punktowy. Każdą zmianę, która powoduje minimum 50% zwężenie światła naczynia >1,5mm średnicy określa się oddzielnie. Mniejsze naczynia oraz zwężenia <50% nie powinny być oceniane w skali SYNTAX. Parametrami, które komputerowy algorytm skali SYNTAX bierze pod uwagę są między innymi: typ dominacji naczyń, ilość i lokalizacja zmian (w podziale na 16 segmentów oraz bliskość odejścia od aorty), obecność okluzji, zajęcie trifurkacji bądź bifurkacji z dokładną oceną umiejscowienia zmian (według klasyfikacji MEDINA), krętość naczynia, długość zmiany oraz charakter morfologiczny zmiany (obecność zwapnienia lub skrzepliny).

Po wprowadzeniu do kalkulatora wszystkich zmian uzyskuje się sumaryczną ilość punktów dla wszystkich istotnych zmian w naczyniach wieńcowych. Im większa ilość punktów, tym zmiany w naczyniach wieńcowych są bardziej złożone, a trudność rewaskularyzacji większa, z istotnie gorszym rokowaniem [23]. Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego w klasie I zalecają stosowanie skali SYNTAX przy planowaniu sposobu leczenia pacjenta z chorobą wielonaczyniową [24].

1.1.6 Rewaskularyzacja mięśnia sercowego w przewlekłym zespole wieńcowym

Problematyka wskazań do rewaskularyzacji mięśnia sercowego w przewlekłym zespole wieńcowym jest ujęta w dokumencie ESC i EACTS (European Association of Cardio-Thoracic Surgery; Europejskie Stowarzyszenie Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej) z 2018 roku [24] jak i w najnowszych wytycznych dotyczących przewlekłego zespołu wieńcowego z 2019 roku [12]. Podstawowym wskazaniem do rewaskularyzacji jest zmniejszenie dolegliwości bólowych utrzymujących się pomimo leczenia zachowawczego lub/i poprawa rokowania pacjenta z rozpoznaną chorobą wieńcową. Zagadnienie wyboru odpowiedniej metody rewaskularyzacji mięśnia sercowego w przewlekłym zespole wieńcowym zostało szczegółowo omówione w wytycznych ESC i EACTS dotyczącego rewaskularyzacji mięśnia sercowego. Wytyczne te w

klasie I zaleceń dla pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym zalecają rewaskularyzację celem poprawy rokowania w następujących przypadkach:

- Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej > 50%;
- Zwężenie >50% w proksymalnym odcinku gałęzi przedniej zstępującej (left anterior descending artery, LAD);
- Choroba wieńcowa dwu- lub trójnaczyńniowa ze zwężeniem światła tętnicy >50% i upośledzoną funkcją skurczową lewej komory;
- Stwierdzenie w badaniu czynnościowym dużego obszaru mięśnia sercowego zagrożonego niedokrwieniem (>10% mięśnia lewej komory) lub nieprawidłowy wynik pomiaru inwazyjnego cząstkowej rezerwy przepływu (fractional flow reserve, FFR), zdefiniowany jako wartość <0,75.

Rewaskularyzacja mięśnia sercowego celem zmniejszenia objawów w klasie I zalecana jest po stwierdzeniu istotnego hemodynamicznie zwężenia w tętnicy wieńcowej, kiedy do kontroli objawów nie wystarcza stosowanie zoptymalizowanego leczenia zachowawczego (optimal medical therapy, OMT).

Odrębnym zagadnieniem jest wybór sposobu rewaskularyzacji mięśnia sercowego czyli decyzja o wykonaniu przezskórnej interwencji lub rewaskularyzacji kardiochirurgicznej za pomocą pomostowania aortalno-wieńcowego (coronary artery bypass graft, CABG). Wybór odpowiedniej metody powinien być analizowany w ramach kardiogrupy (heart team, HT), zindywidualizowany i zależny od szeregu czynników takich jak: złożoność zmian miażdżycowych, ryzyko okołozabiegowe, kompletność rewaskularyzacji oraz preferencje pacjenta. Dla choroby jednonaczyńniowej bez istotnego zwężenia w proksymalnym odcinku LAD wytyczne w klasie I zalecają wykonanie PCI, w klasie IIb (a więc: można rozważyć) – CABG. W przypadku obecności zwężenia w odcinku proksymalnym LAD wytyczne w klasie I zaleceń dopuszczają zarówno rewaskularyzację metodą PCI jak i CABG po uzyskaniu opinii kardiogrupy. Analogiczne zalecenia są dla choroby dwunaczyńniowej. W przypadku zajęcia pnia lewej tętnicy wieńcowej wytyczne zalecają sposób rewaskularyzacji uwzględniający punktację w skali SYNTAX. Przy występowaniu choroby pnia lewej tętnicy wieńcowej (LMSD) i niskiej wartości punktowej w skali SYNTAX (0-22 pkt) wytyczne w klasie I dopuszczają zarówno rewaskularyzację metodą przezskórną jak i metodą kardiochirurgiczną. Dla LMSD i uzyskanych ≥ 23 pkt w skali SYNTAX w klasie I zalecana jest jedynie rewaskularyzacja kardiochirurgiczna metodą pomostowania tętnic wieńcowych. Rewaskularyzacja przezskórna uzyskała skalę zaleceń IIa (czyli: należy rozważyć) przy

punktacji 23-32pkt w skali SYNTAX, a przy wysokiej punktacji (≥ 33 pkt w skali SYNTAX) rewaskularyzacja wieńcowa metodą przezskórną nie jest zalecana (klasa III zaleceń). Należy jednak wziąć pod uwagę ryzyko zabiegu kardiochirurgicznego oraz preferencje i zgodę pacjenta. U pacjenta z chorobą wieńcową wielonaczyniową wybór odpowiedniego sposobu leczenia wytyczne w pierwszej kolejności uzależniają od obecności cukrzycy. Dla chorych bez współistniejącej cukrzycy, z MVD oraz niską liczbą punktów w skali SYNTAX (0-22 pkt), wytyczne w klasie I zalecają obie metody rewaskularyzacji, PTCA oraz CABG. Przy nasilonej chorobie wieńcowej, czyli >22 pkt w skali SYNTAX, zarówno u chorych bez współistniejącej cukrzycy jak i chorych z cukrzycą, w klasie I pozostaje rewaskularyzacja metodą kardiochirurgiczna, natomiast leczenie metodą przezskórną nie jest zalecane (klasa III zaleceń). U pacjentów z MVD ze współistniejącą cukrzycą z niską ilością punktów (≤ 22 pkt) w skali SYNTAX można rozważyć (klasa IIb) leczenie przezskórną angioplastyką wieńcową. Na każdym etapie kwalifikacji do rewaskularyzacji mięśnia sercowego w przewlekłym zespole wieńcowym, jeżeli nie występuje choroba jednonaczyniowa bez zajęcia proksymalnego odcinka LAD, zalecane jest konsylium w ramach HT, ze szczególnym uwzględnieniem preferencji pacjenta.

Dolegliwości dławicowe utrudniają funkcjonowanie, ograniczają aktywność pacjenta, niejednokrotnie pogarszając jakość życia. Rewaskularyzacja zmniejsza dolegliwości dławicowe, tym samym poprawiając jakość życia pacjenta z chorobą wieńcową.

1.2 Sztywność tętnic

1.2.1 Patofizjologia sztywności tętnic

Sztywność tętnic (arterial stiffness, AS) jest to zmniejszona zdolność naczynia do zmiany jego objętości pod wpływem zmian ciśnienia tętniczego. Sztywność tętnicza jest odwrotnością podatności i rozszerzalności tętnic, a zależna jest od wielu czynników, które w sposób bezpośredni lub pośredni dotyczą poszczególnych ścian naczynia.

Tętnica składa się z trzech warstw: błony wewnętrznej (tunica intima), błony środkowej (tunica media) oraz przydanki (adventitia). W prawidłowo zbudowanej tętnicy błona wewnętrzna składa się ze śródbłonka oraz warstwy włókien sprężystych oddzielającej ją od błony środkowej, tworzących błonę sprężystą wewnętrzną (lamina elastica interna). Błonę środkową tworzą warstwy komórek mięśniowych gładkich, które błoną sprężystą zewnętrzną

(lamina elastica externa) oddzielone są od przydanki. Przydanka zbudowana jest z tkanki łącznej, która osłania znajdujące się w niej włókna nerwowe i tętniczki odżywiające.

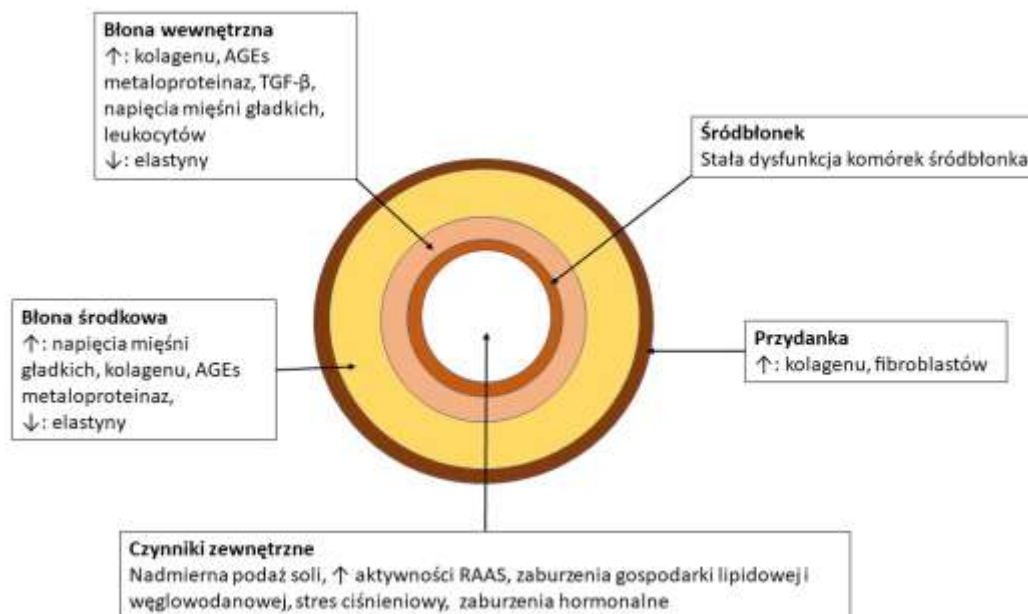
W zależności od cech budowy ścian i wielkości tętnice dzielimy na 3 rodzaje:

1) tętnice typu sprężystego: są to duże naczynia takie jak aorta, pień ramiennie-głowy, tętnice podobojczykowe, tętnice szyjne wspólne, tętnice biodrowe oraz tętnice płucne. W tych tętnicach w budowie błony środkowej przeważają włókna sprężyste, co sprawia, że tętnice są elastyczne, reagują na zmianę ciśnienia tętniczego, a w trakcie rozkurczu serca generują falę odbitą.

2) tętnice typu mięśniowego: są to kolejne odgałęzienia aorty, np. tętnice wieńcowe lub nerkowe;

3) małe tętnice i tętniczki znajdujące się w obrębie tkanek i narządów. W tętnicach typu mięśniowego i małych tętnicach błonę środkową tworzą głównie komórki mięśniowe gładkie, a przepływ krwi w tętnicach regulowany jest przez zmianę wielkości światła naczynia - czyli poprzez skurcz i rozkurcz komórek mięśniowych, tym samym zwężanie i rozszerzanie tętnicy [25].

W patofizjologii sztywności tętniczej jedną z najważniejszych ról odgrywa zaburzenie stałego procesu tworzenia i destrukcji włókien kolagenu i elastyny [26]. Istnieje szereg czynników, które destabilizują ten proces; przedstawione są one poglądowo na rycinie własnego autorstwa, która jest modyfikacją ryciny z pracy Zieman i wsp. [26] (Rycina 3).



Rycina 3. Patofizjologia sztywności tętnic [28]

AGEs- końcowe produkty zaawansowanej glikacji; TGF-β- transformujący czynnik wzrostu beta; RAAS-układ renina-angiotensyna-aldosteron; ↑- wzrost; ↓- spadek

U podstawy degradacji włókien elastyny, nadmiernej produkcji kolagenu oraz patologicznej infiltracji komórek mięśniowych gładkich leży aktywacja *procesu zapalnego* [27]. Napływające komórki zapalne, takie jak makrofagi i polimorficzne neutrofile produkują metaloproteinazy, które niszczą włókna elastyny oraz zwiększają ilość kolagenu [26], [28]. Proces ten doprowadza do zwiększenia grubości ścian oraz sztywnienia tętnicy.

Aktywacja komórkowego procesu zapalnego wywoływana jest przez szereg czynników. Jednym z nich jest uszkodzenie ściany naczynia poprzez *stres ciśnieniowy* związany ze stałym oddziaływaniem strumienia krwi na ścianę naczynia, który ulega znamienemu przyspieszeniu w nadciśnieniu tętniczym. Równocześnie, wraz ze starzeniem się, dochodzi nie tylko do systematycznego uszkodzenia ściany naczynia ale i do przebudowy ścian tętnicy, co również wiąże się z akceleracją sztywności tętniczej[29].

Kolejnym czynnikiem zwiększającym sztywność tętniczą jest obecność *wolnych rodników* oraz *końcowych produktów zaawansowanej glikacji (advanced glycation end products, AGEs)*, których powstawaniu sprzyja przewlekła hiperglikemia. Powodują one aktywację procesów zapalnych oraz bezpośrednio wpływają na zaburzenia dystrybucji włókien kolagenu i elastyny [26].

W patofizjologii sztywności tętnic istotną rolę odgrywa również *dysfunkcja komórek śródbłonka*, która związana jest z upośledzeniem reakcji wazodylatacyjnej na acetylocholinę

oraz *zmniejszenie ekspresji tlenku azotu*. Dostępność tlenku azotu, a tym samym zmniejszenie wazodylatacji, związane jest też z obecnością wolnych rodników, AGEs oraz krążących hormonów [26]. Dysfunkcja śródbłonna powiązana jest również z aktywacją procesu zapalnego i oba te procesy wzajemnie na siebie oddziałują. Zwiększona sztywność wydaje się przyspieszać degradację komórek śródbłonna, co razem z aktywacją procesu zapalnego, ponownie nasila proces sztywnienia tętnic, tworząc błędne koło w patofizjologii sztywności tętniczej [30].

Udowodnione, wielokierunkowe oddziaływanie na sztywność tętniczą ma *układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)*. Krążące wolne hormony, takie jak angiotensyna II, stymulują przebudowę kolagenu oraz patologiczną infiltrację komórek mięśni gładkich przyspieszając przebudowę naczyń. Ponadto, angiotensyna II działając wazokonstrykcyjnie zmniejsza ekspresję tlenku azotu [31].

Aktywacja układu RAAS obserwowana jest w szczególności u osób z cukrzycą i otyłością. Nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek oraz niewydolność serca [32] zwiększają ilość krążącej angiotensyny II oraz ekspresję receptorów dla angiotensyny [26]. Z kolei, układ RAAS powoduje aktywację wolnych rodników oraz nasila reakcję zapalną powodując bezpośrednio uszkodzenie śródbłonna oraz przebudowę naczyń. Hiperglikemia *per se*, generuje zwiększoną ilość AGEs, co również przyspiesza proces sztywnienia tętniczego [26], [33]. Udokumentowany wpływ na zwiększoną sztywność ma dieta bogata w sól. Wpływając bezpośrednio na naczynia zwiększa ona infiltrację komórek mięśni gładkich, zmniejsza ekspresję tlenku azotu oraz powoduje dysfunkcję śródbłonna. Pośrednio, poprzez stymulację receptorów dla angiotensyny, aktywuje układ RAAS [26].

Podsumowując, patofizjologia sztywności tętniczej to wieloczynnikowy proces, którego poszczególne mechanizmy wpływają na siebie, nawzajem się zaostrzając.

1.2.2 Metody pomiaru sztywności tętnic

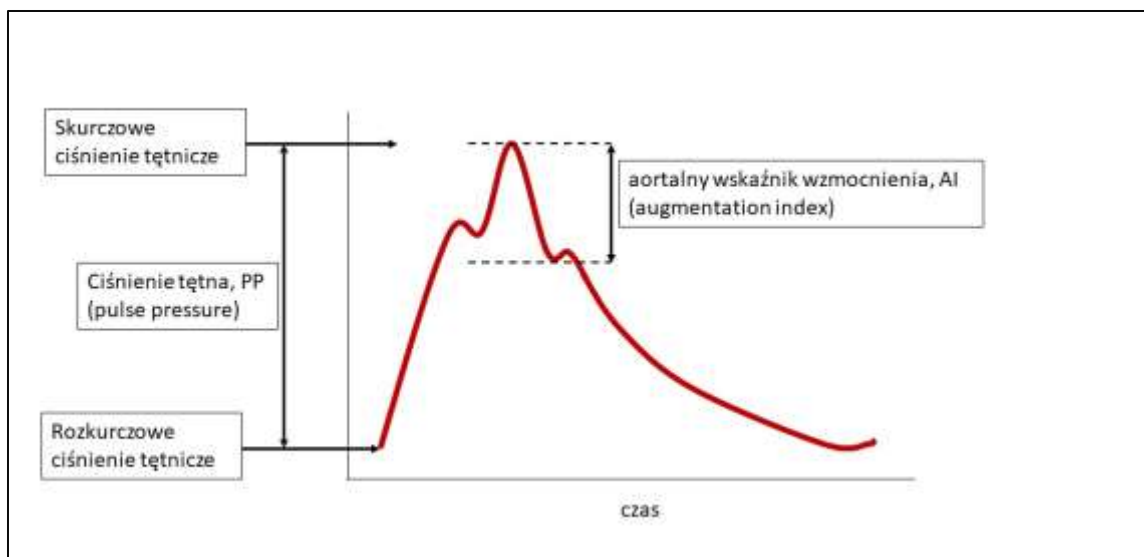
Sztywność tętnicza może być mierzona w różnych miejscach układu naczyniowego i różnymi metodami (Tabela nr 2) [34, 35]. AS możemy podzielić na lokalną, regionalną i systemową. W powszechnym, nieinwazyjnym użyciu stosowane są metody pomiaru lokalnej i regionalnej sztywności naczyń, podczas gdy pomiar systemowej sztywności może być szacowany jedynie na podstawie modelu układu krążenia.

Tabela 2. Metody pomiaru sztywności tętnic

metoda	urządzenie	miejsce pomiaru	parametry
sztywność lokalna			
echo-tracking	Aloka Hitachi, Walltrack, Artlab	tętnica szyjna	Wskaźnik β ; AI; epsilon; PWV
sztywność regionalna			
przetwornik mechaniczny	Complior	tętnica szyjna i tętnica udowa	cfPWV
tonometria aplanacyjna	Sphygmocor	tętnica szyjna i tętnica udowa	cfPWV
pomiar ciśnienia tętniczego z zapisem EKG	Omron VP-1000	tętnica ramienna i tętnica piszczelowa	ABI; baPWV; pletyzmografia
pomiar ciśnienia tętniczego z zapisem EKG i fonokardiogramem	CAVI-VaSera	tętnica ramienna i tętnica piszczelowa	CAVI; caPWV
1,5T MRI	program Artfun	łuk aorty	PWV
sztywność centralna			
pomiar inwazyjny	Arteriograf	Aorta	centralne ciśnienie tętnicze; PP
tonometra aplanacyjna	Sphygmocor	tętnica promieniowa	PWA; AI; ciśnienie tętna; PP
przetwornik mechaniczny	Complior	tętnica szyjna	PWA; AI; ciśnienie tętna; PP

PWV (pulse wave velocity): prędkość fali tętna; CAVI (cardio-ankle vascular index) – sercowo-kostkowy wskaźnik naczyniowy; ABI (ankle-brachial index)- wskaźnik ramiennie-kostkowy; cf (cardio-femoral)- szyjno-udowy; ba (brachial-ankle)- ramiennie-kostkowy; ca (carotid-ankle)- szyjno-kostkowy; AI (augmentation index)- aortalny wskaźnik wzmocnienia; PWA(pulse wave analysis)- analiza fali tętna; PP (pulse pressure)- ciśnienie tętna; MRI- rezonans magnetyczny

W pomiarach *systemowej sztywności tętnic* ocenia się ciśnienie centralne oraz wielkość fali odbitej otrzymane z analizy fali tętna (pulse wave analysis, PWA), którą uzyskujemy tonometrią aplanacyjną na tętnicy szyjnej lub przy użyciu funkcji transferu – na tętnicy promieniowej. Fala tętna to suma fali pierwotnej powstającej w wyniku wyrzutu krwi z lewej komory do aorty oraz fali odbitej, przemieszczającej się w kierunku odwrotnym, czyli od naczyń obwodowych do serca. Kształt fali tętna jest więc zależny od kształtu i amplitudy fali pierwotnej, od prędkości fali oraz przesunięcia fal względem siebie, na co bezpośredni wpływ ma podatność naczyń.



Rycina 4. Fala tętna (rycina własnego autorstwa na podstawie [34])

Przy spadku podatności naczynia, fala odbita przesuwa się w kierunku serca, powodując wzrost prędkości fali tętna, co zwiększa zarówno falę pierwotną jak i odbitą. Zwiększa to też amplitudę fali tętna. Fale odbite, mające fizjologicznie większą prędkość, natrafiają na okres skurczu serca, zwiększając ciśnienie skurczowe. Jest to nazywane zjawiskiem augmentacji, zaś stosunek ciśnienia wzmocnienia do ciśnienia tętna odpowiada aortalnemu wskaźnikowi wzmocnienia (AI, augmentation index). Brak naturalnego powrotu fali odbitej w okresie rozkurczu serca powoduje zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego, co zwiększa skurczowo-rozkurczową amplitudę ciśnienia tętniczego (jest to ciśnienie tętna, pulse pressure, PP) [35]- obraz przedstawiony na Rycinie 4. Najbardziej adekwatnym miejscem pomiaru fali tętna jest pomiar centralny, bezpośrednio we wstępującej części aorty. Jest to badanie inwazyjne, możliwe do wykonania np. podczas cewnikowania serca. Obecnie, stosowane są metody, które za pomocą dostępnych algorytmów na podstawie nieinwazyjnego pomiaru fali tętna na obwodzie szacują wykres centralnej fali tętna [36].

Metodą referencyjną pomiaru *regionalnej sztywności naczyń* jest pomiar prędkości fali tętna (pulse wave velocity, PWV). Złotym standardem jest pomiar szyjno-udowej prędkości fali tętna (carotid-femoral PWV, cfPWV) [34]. Za pomocą tonometrii aplanacyjnej otrzymuje się krzywe fal tętna w tętnicy szyjnej i udowej, następnie mierzy się opóźnienie, z jakim fala tętna dociera do tętnicy szyjnej wspólnej i tętnicy udowej wspólnej, dzieląc odległość między miejscami pomiaru przez czas opóźnienia [35]. Ekspercki konsensus zaleca wykonanie pomiaru odległości bezpośrednio w linii prostej od miejsc pomiarowych oraz użycie ich 80% wartości, co według badań jest najbardziej zgodne z pomiarem powierzchni i obwodu brzucha

i klatki piersiowej [37]. Zgodnie z równaniem Bramwella i Hilla, PWV jest proporcjonalna do iloczynu sztywności i powierzchni światła tętnicy, co powoduje zależność tego parametru od wartości ciśnienia tętniczego [38]. Dodatkowym, istotnym ograniczeniem tej metody jest pomiar sztywności długiego odcinka aorty, która na swoim odcinku jest zmienna i niejednorodna w swojej budowie. Do parametrów regionalnej AS należy również sercowo – kostkowy wskaźnik naczyniowy (CAVI). CAVI wylicza się na podstawie ramiennego ciśnienia tętniczego oraz sercowo – kostkowej prędkości fali tętna (heart-ankle PWV, haPWV) [39]. Ograniczeniami CAVI jest miażdżycza tętnic obwodowych, zwłaszcza kończyn dolnych. Trzeba podkreślić, że przy wskaźniku kostka-ramię (ankle-brachial index, ABI) <0,9 wartość CAVI będzie zaniżona, tym samym nieprawidłowa [40].

Pomiar *lokalnej sztywności tętniczej* umożliwia określenie parametrów takich jak wskaźnik β , moduł Petersona czy podatność tętnic, obrazujących zależność ciśnienia rozciągającego ściany tętnicy od zmiany średnicy naczynia. Zmienność nachylenia wyliczonej krzywej obrazuje zależność AS od wartości ciśnienia tętniczego. Parametr β , wprowadzony przez Hayashi et al. w 1980r. [41], jest określony przez stosunek logarytmu naturalnego ilorazu skurczowego ciśnienia tętniczego (systolic blood pressure, SBP) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (diastolic blood pressure, DBP) podzielonego przez iloraz średnic tętnicy w skurczu (D_s) i rozkurczu (D_d) = $\ln(SBP/DBP) / (D_s - D_d)/D_d$.

Ocena zmiany średnicy naczynia w trakcie skurczu i rozkurczu tętnicy może być dokonana poprzez ultrasonografię z funkcją techniki echo-tracking, która pozwala śledzić ruch ściany naczynia z bardzo dużą rozdzielczością, zarówno przestrzenną (17 μm dla obiektów ufiksowanych i <1 μm dla ruchu) jak i czasową (600-1000Hz) oraz poprzez badanie rezonansem magnetycznym dla naczyń położonych głębiej, jak na przykład - aorty [34]. W trakcie badania ultrasonograficznego możliwa jest jednoczasowa ocena grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (intima-media thickness, IMT).

W niniejszej pracy doktorskiej lokalną sztywność tętnicy szyjnej oceniano metodą echo-trackingową. Opracowany w 2006r. konsensus dotyczący sztywności tętnic rekomenduje stosowanie lokalnych parametrów sztywności tętnic do badań patofizjologicznych i farmakologicznych [34]. Ocenę AS metodą echo-trackingu tętnic szyjnych stosowano dotychczas m.in. w dużym populacyjnym badaniu Hoorn. W badaniu tym dowiedziono, że mierzona lokalnie sztywność tętnicy szyjnej i udowej jest niezależnym od klasycznych

czynników ryzyka sercowo-naczyniowego predyktorem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów ze wszystkich przyczyn [42].

Ośrodek, w którym powstała dysertacja doktorska, od lat prowadzi badania z użyciem metody echo-trackingu tętnic szyjnych wśród pacjentów z czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. W populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym wykazano udział AS w rozwoju dysfunkcji rozkurczowej oraz przerostu koncentrycznego lewej komory [43, 44]. W grupie chorych z czynnikami ryzyka sercowo – naczyniowego wykazano, że AS oceniana metodą echo-trackingu może być niezależnym czynnikiem predykcyjnym przedwczesnego starzenia się drzewa naczyniowego (early vascular aging, EVA) [32]. W toku prac badawczych udowodniono również odmienny przebieg AS z wiekiem w zależności od płci [45].

Należy podkreślić, że Ośrodek w którym powstała niniejsza rozprawa, współtworzył grupę badawczą ETIC (E-Tracking Investigators' Collaboration). Działania tej grupy doprowadziły do opracowania w 2019r. norm parametrów sztywności tętnic szyjnych uzyskanych metodą echo-trackingu dla wieku i płci w populacji europejskiej [46].

1.3 Sztywność tętnic a miażdżyca

W latach 90. XX wieku eksperci sporządzili dystrybucyjny model układu krążenia, który zakłada, że układ tętniczy stanowi elastyczny przewód zakończony z jednej strony pompą, a z drugiej tętnicami oporowymi [34, 47]. Systemowe, duże tętnice pełnią silną funkcję amortyzującą, zapewniając stały przepływ krwi w mikrokrażeniu pomimo przerywanego wyrzutu z lewej komory. Wraz ze sztywnieniem dużych tętnic funkcja amortyzująca ulega osłabieniu, prowadząc do wielu konsekwencji w układzie sercowo-naczyniowym [48]. Zwiększająca się sztywność zmniejsza funkcję amortyzującą naczyń powodując przesunięcie się miejsca fali odbitej bliżej proksymalnego odcinka tętnicy, co zwiększa prędkość fali tętna – zarówno fali postępującej, jak i odbitej. Wzrasta również amplituda tętna (jest to „zjawisko amplifikacji”): wzrasta skurczowe ciśnienie tętnicze i maleje rozkurczowe ciśnienie tętnicze co powoduje zwiększone ciśnienie tętna [35]. Klinicznie zjawisko to manifestuje się jako izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze, które dotyka przede wszystkim osoby w wieku podeszłym. Charakteryzuje się ono wysokimi wartościami SBP przy prawidłowym lub niskim DBP. Dodatkowo, utrata zdolności amortyzującej przez sztywniejące naczynia, a więc brak możliwości utrzymania laminarnego przepływu krwi, powoduje bezpośrednie uszkodzenie

organów, które narażone są na „pulsacyjny” przepływ krwi w mikrokrążeniu. W tym miejscu trzeba podkreślić, że chociaż AS poprzedza wystąpienie izolowanego nadciśnienia skurczowego i przyczynia się do uszkodzenia narządu docelowego, ściana tętnicy sama w sobie jest również narządem docelowym, na który głęboki wpływ ma starzenie się i różne stany patologiczne, w tym cukrzyca, otyłość, palenie tytoniu, hipercholesterolemia i przewlekła choroba nerek. Co więcej, zjawiska patofizjologiczne w zakresie ściany naczynia towarzyszące sztywnieniu tętnic (takie jak zmniejszenie podatności włókien elastyny, odkładanie się włókniaka, powstawanie miejscowego stanu zapalnego, wapnienie itd.) niejednokrotnie towarzyszą również powstawaniu blaszek miażdżycowych [34].

Naturalną konsekwencją zwiększonej sztywności tętniczej (tym samym wysokiego SBP) jest wzrost obciążenia następczego serca, co powoduje przebudowę i przerost mięśnia lewej komory, zwiększające zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Jednocześnie dochodzi do ograniczenia przepływu wieńcowego poprzez kompresję naczyń wieńcowych w skurczu w wyniku podwyższonego ciśnienia napełniania lewej komory [49]. Równolegle, obniżone ciśnienie rozkurczowe w wyniku patologicznego powrotu fali odbitej w skurczu dodatkowo upośledza perfuzję wieńcową [47, 49].

W dostępnych pracach istnieją kontrowersyjne doniesienia dotyczące zależności między sztywnością tętnic a zmianami miażdżycowymi w naczyniach wieńcowych. Opublikowano zarówno prace dowodzące korelacji między zwiększoną AS a nasileniem zmian miażdżycowych w łożysku wieńcowym jak również istnieje szereg prac, które nie potwierdzają występowania takiej zależności. Z tego powodu podjęto badania nad sztywnością tętnic w grupie chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym, których wyniki są przedstawione w teźże dysertacji doktorskiej.

2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają główną przyczyną zgonów w Polsce i na świecie.

Choroba wieńcowa jest chorobą przewlekłą, która może przebiegać skrycie i bezobjawowo, z okresami zaostrzeń lub gwałtownej progresji. Sam przebieg choroby można modyfikować wpływając na styl życia i czynniki ryzyka chorób sercowo – naczyniowych (cardiovascular diseases, CVD). Dodatkowo, chorobę można regulować farmakologicznie oraz przez odpowiednie interwencje inwazyjne [12].

Sztywność tętnic jest silnym biomarkerem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej, niezależnie od tradycyjnych czynników ryzyka [50]. Zdolność predykcyjna AS jest większa u chorych wyjściowo obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, co zostało stwierdzone w przeprowadzonej metaanalizie 17 badań dotyczących łącznie 15,877 osób [51]. Aortalna prędkość fali tętna może umożliwić lepszą identyfikację populacji wysokiego ryzyka, która może odnieść korzyści z bardziej agresywnego postępowania medycznego [52]. Dotychczas przeprowadzone badania jednoznacznie wskazywały, że podwyższona sztywność tętnic jest czynnikiem ryzyka CV u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub schyłkową niewydolnością nerek [50, 53, 54].

W prospektywnym badaniu populacyjnym Rotterdam przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach >55rż stwierdzono, że sztywność tętnicza, wyrażona poprzez cfPWV, jest niezależnym, silnym czynnikiem predykcyjnym choroby niedokrwiennej serca i udaru niedokrwiennej [53].

Udowodnioną rolę w predykcji zdarzeń CV ma również lokalny pomiar AS. W badaniu Hoorn sztywność tętnicza zmierzona u 579 osób na tętnicy szyjnej i udowej okazała się istotnym predyktorem zwiększonej liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów ze wszystkich przyczyn, niezależnie od klasycznych czynników ryzyka CV [42].

Sztywność tętnic jest coraz lepiej udokumentowana jako pośredni punkt końcowy chorób sercowo-naczyniowych [29]. I chociaż proces sztywnienia tętnic jest odrębny od procesu miażdżycy, to wydają się te procesy wzajemnie na siebie oddziaływać i przyspieszać. Występowanie miażdżycy zmniejsza podatność tętnic, a wzrost komponenty pulsacyjnej ciśnienia tętniczego w sztywnym łożysku naczyniowym akceleroje przebieg miażdżycy [55], [56]. Jest to błędne koło zaburzeń hemodynamicznych, które prowadzi do upośledzenia perfuzji

wieńcowej i rozwoju niewydolności serca oraz innych schorzeń naczyniowych, a sztywnienie tętnic odgrywa tu jedną z głównych ról [48].

W ramach niniejszej pracy doktorskiej postawiono zbadać sztywność tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym za pomocą prostej, przyłóżkowej ultrasonograficznej metody echo-tracking.

Cele pracy:

1. Zbadanie parametrów sztywności tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.
2. Określenie czynników wpływających na sztywność tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.
3. Zbadanie zależności pomiędzy sztywnością tętnic a nasileniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.
4. Zbadanie korelacji między sztywnością tętnic a skalą CHA₂DS₂VASc u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.
5. Zbadanie zależności sztywności tętnic z jakością życia w okresie 2 letniej obserwacji u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1 Materiał

3.1.1 Grupa badana

Grupę badaną stanowiło 100 pacjentów hospitalizowanych w trybie planowym celem wykonania koronarografii w latach 2018-2020 w Oddziale Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka z rozpoznaniem przewlekłym zespołem wieńcowym. Pacjenci byli włączeni do badania na podstawie następujących kryteriów:

- stwierdzone w koronarografii $\geq 50\%$ w tętnicy wieńcowej $\geq 1,5\text{mm}$ średnicy i/lub;
- stan po przebytej rewaskularyzacji wieńcowej i/lub;
- przebyty ostry zespół wieńcowy, przy czym musiał upłynąć przynajmniej 1 rok od rozpoznanego zawału serca do chwili włączenia do badania.

Do kryteriów wykluczających z badania należały:

- ciężkie wady zastawkowe serca;
- migotanie przedsionków, utrwalone tachyarytmie przedsionkowe, liczne dodatkowe pobudzenia komorowe i nadkomorowe;
- niewydolność serca w fazie ostrej dekompensacji;
- brak współpracy;
- wiek < 18 r.ż..

3.1.2 Grupa kontrolna

Grupę kontrolną stanowiły 44 osoby (ze średnią wieku 45 lat), u których w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono czynników ryzyka ani chorób sercowo – naczyniowych, zbadanych dla ustalenia norm parametrów sztywności tętnicy szyjnej w populacji zdrowej i włączonych do bazy Pracowni Echokardiografii Oddziału Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu.

3.2 Metody

3.2.1 Badanie podmiotowe i przedmiotowe

U każdego pacjenta oceniono nasilenie dławicy według powszechnie przyjętej skali Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego. 30 pacjentów nie zgłaszało dławicy (CCS 0), 19 pacjentów było w klasie CCS I, 24 – w klasie CCS II i 27 - w klasie CCS III.

U każdego pacjenta wykonano badanie podmiotowe z oceną występowania następujących czynników ryzyka i chorób sercowo-naczyniowych:

- aktywny nikotynizm
- występowanie nadciśnienia tętniczego
- występowanie choroby tętnic obwodowych (peripheral artery disease, PAD)
- występowanie cukrzycy.

Na podstawie przeprowadzonego badania przedmiotowego, EKG i badania echokardiograficznego serca wyłączono chorych spełniających kryteria wykluczenia. Dodatkowo, u wszystkich pacjentów zbadano wzrost, masę ciała oraz obliczono wskaźnik masy ciała (BMI, body mass index), zgodnie z wzorem: $BMI = \text{waga}/\text{wzrost} [\text{kg}/\text{m}^2]$.

Pomiaru wartości ciśnienia tętniczego (SBP i DBP) dokonywano w pozycji leżącej na tętnicy ramiennej za pomocą certyfikowanego automatycznego aparatu Omron. Ciśnienie tętna (PP) oraz średnie ciśnienie tętnicze (MAP) wyliczano na podstawie wzorów:

$$\text{ciśnienie tętna (PP)} = \text{skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP)} - \text{rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP)}$$

$$\text{średnie ciśnienie tętnicze (MAP)} = \text{DBP} + 1/3 (\text{SBP} - \text{DBP})$$

3.2.2 Badania biochemiczne

U wszystkich pacjentów w ramach pobytu szpitalnego wykonano oznaczenia stężeń następujących parametrów (wszystkie badania wykonano w lokalnym, certyfikowanym laboratorium Synevo):

- profil lipidowy: cholesterol całkowity (norma <190mg/dl), HDL-C (norma >40mg/dl), LDL-C (norma <55mg/dl), triglicerydy (norma <150mg/dl) - wartości referencyjne właściwe dla pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo – naczyniową;
- glukoza (mg/dl); zakres normy: 70-99mg/dl;

- hemoglobina glikowana, HbA1c (%) dla pacjentów z rozpoznaną cukrzycą; zakres normy: <6,5%
- kreatynina (mg/dl); zakres normy: 0,5-0,9 mg/dl
- N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B, NT-proBNP (pg/ml); zakres normy <300 pg/ml
- Troponina T (pg/ml); zakres normy: <13pg/ml
- białko C-reaktywne, CRP (mg/l); zakres normy: 0-6mg/l
- kwas moczowy (mg/dl); zakres normy: 3,4-7,0mg/dl
- hormon tyreotropowy, TSH (uU/ml); zakres normy 0,27-4,2uU/ml
- hemoglobina, Hgb (g/dl); zakres normy 12,1-17,0g/dl

3.2.3 Analiza zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych

U każdego chorego wykonano koronarografię. Dla wszystkich osób włączonych do badania przeprowadzono analizę zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Pacjentów podzielono na 3 grupy w zależności od ilości zajętych naczyń wieńcowych:

- 1) Grupa chorych z chorobą jednonaczyniową – 40 chorych, w tym jedna osoba z zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej
- 2) Grupa chorych z chorobą dwunaczyniową – 29 chorych, w tym 2 osoby z zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej
- 3) Grupa chorych z chorobą trójnaczyniową – 31 chorych, w tym 12 osób z zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej

Ocenę nasilenia zmian miażdżycowych, dla każdego pacjenta włączonego do badania przeprowadzono za pomocą skali SYNTAX wykorzystując 12 – stopniowy algorytm dostępny na stronie internetowej www.syntaxscore.org, szczegółowo omówiony w Rozdziale 1.1.5.

3.2.4 Ocena sztywności tętnic

U wszystkich pacjentów pomiaru parametrów sztywności tętnic szyjnych dokonano w Pracowni Echokardiografii i Badań Naczyniowych Oddziału Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu. Badanie przeprowadzono metodą echo-tracking przy pomocy aparatu ultrasonograficznego Hitachi LISENDO 880, głowicą liniową o częstotliwości >7 MHz, z użyciem aplikacji echo-tracking o wysokiej rozdzielczości. Pomiaru dokonywano u pacjenta w pozycji leżącej na wznak, w spoczynku.

Po zwizualizowaniu lewej tętnicy szyjnej wspólnej w przekroju podłużnym, ok. 1-2 cm od bifurkacji lokalizowano bramkę pomiarową w obrębie bliższej i dalszej ściany tętnicy. Następnie aparat na podstawie pomiaru średnicy naczynia podczas skurczu i rozkurczu lewej komory w okresie 5-10 cykli pracy serca automatycznie wykreślał krzywą zmian średnicy tętnicy szyjnej [57]. W trakcie wykonywanego badania, przy użyciu certyfikowanego automatycznego aparatu Omron, dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego na tętnicy ramiennej lewej, którego wartości wprowadzano do aplikacji aparatu ultrasonograficznego. Automatycznie wyliczono następujące wskaźniki sztywności tętnic:

Wskaźnik sztywności β :

$$\beta = \ln(\text{SBP}/\text{DBP}) / (D_s - D_d)/D_d$$

Moduł Petersona (EP):

$$\text{EP}(\text{kPa}) = (\text{SBP} - \text{DBP}) \times [(D_s - D_d)/D_d]$$

Podatność tętnicy (AC):

$$\text{AC}(\text{mm}^2/\text{kPa}) = \pi(D_s \times D_s - D_d \times D_d)/[4 \times (\text{SBP} - \text{DBP})]$$

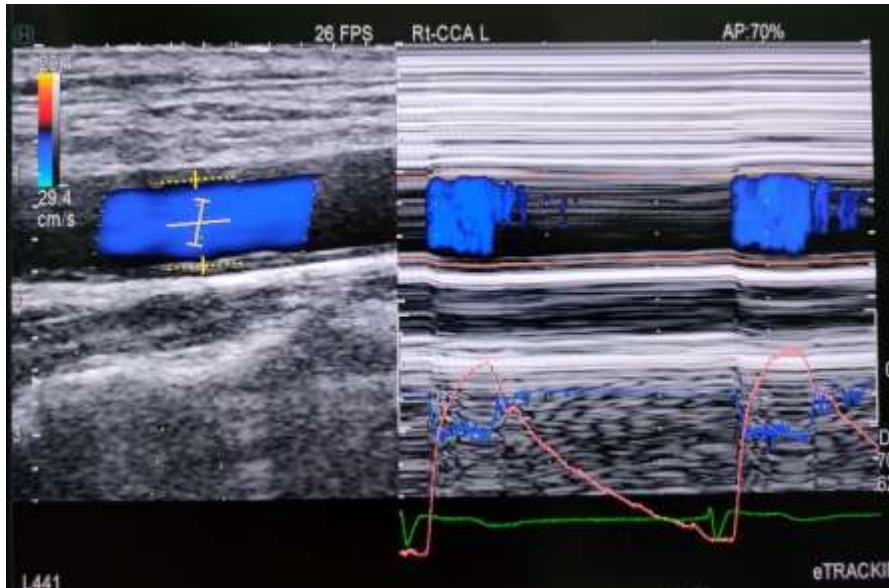
Lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna (PWV-beta):

$$\text{PWV-beta}(\text{m/s}) = \sqrt{(\beta \times \text{DBP}/2 \times \rho)}$$

Aortalny wskaźnik wzmocnienia (AI):

$$\text{AI}(\%) = \text{ciśnienie wzmocnienia}/\text{ciśnienie tętna} \times 100\%$$

Objaśnienia skrótów: **ln** — logarytm naturalny, **SBP** — skurczowe ciśnienie tętnicze, **DBP** — rozkurczowe ciśnienie tętnicze, **D_s** — średnica tętnicy w trakcie skurczu serca, **D_d** — średnica tętnicy w trakcie rozkurczu serca, **ρ** — gęstość krwi (1,050 kg/m³)



Rycina 5. Pomiar wskaźników sztywności lewej tętnicy szyjnej wspólnej (LCCA). Po lewej: ustawienie bramki pomiarowej wzdłuż ścian LCCA. Po prawej: uzyskanie krzywej fali tętna.



beta- wskaźnik sztywności beta; Ep- moduł Petersona; AC- podatność tętnicy; AI- aortalny wskaźnik wzmocnienia; PWV-beta- lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; P_max- skurczowe ciśnienie tętnicze; P_min- rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HR- tętno

Rycina 6. Wartości wskaźników sztywności lewej tętnicy szyjnej wspólnej uzyskane metodą echotrackingu.

Powtarzalność metody echo-tracking została udowodniona w badaniu Magda i wsp.[58].

3.2.5 Skala CHA₂DS₂VASc

Każdego pacjenta oceniono w skali CHA₂DS₂VASc.

Skala CHA₂DS₂VASc jest prostą skalą zalecaną przez ESC do stosowania w codziennej praktyce lekarskiej celem stratyfikacji ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego i powikłań zakrzepowo-zatorowych w grupie chorych z migotaniem przedsionków (atrial fibrillation, AF) [59].

CHA₂DS₂VASc jest akronimem od angielskich słów, które nazywają poszczególne jednostki chorobowe bądź czynniki ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków [60]:

- C** – Congestive heart failure (Zastoinowa niewydolność serca)
- H** – Hypertension (Nadciśnienie tętnicze)
- A₂** – Age ≥ 75 (Wiek ≥ 75 lat)
- D** – Diabetes mellitus (Cukrzyca)
- S₂** – Stroke (Udar mózgu)
- V** – Vascular disease (Choroba naczyń)
- A** – Age 65-74 (Wiek 65-74 lat)
- Sc** – Sex category (płeć żeńska)

Pierwowzorem skali CHA₂DS₂VASc była opracowana na początku XXI wieku skala CHADS₂, która nie obejmowała chorób naczyniowych, wieku w przedziale 65-74 oraz kategorii płci.

W skali CHA₂DS₂VASc wyróżnia się małe i duże czynniki zakrzepowo-zatorowe. Do dużych, za które przyznaje się 2 punkty zalicza się przebyty udar, TIA (przemijający atak niedokrwienny) lub inny incydent zakrzepowo-zatorowy oraz wiek ≥ 75 roku życia. Pozostałe składowe skali definiowane są jako małe czynniki ryzyka, za które przyznaje się 1 punkt. Minimalna ilość punktów to 0, maksymalna - 9 punktów. Im większa ilość punktów, tym wyższe ryzyko wystąpienia udaru lub innego incydentu zakrzepowo-zatorowego (thromboembolic, TE). W badaniach obserwacyjnych kobiety, które uzyskały 1 punkt w skali CHA₂DS₂VASc mają tak samo niskie ryzyko wystąpienia TE jak mężczyźni z wynikiem 0 punktów w skali [59]. 1 punkt w skali świadczy o umiarkowanym ryzyku, a ≥ 2 punktów wskazuje na wysokie ryzyko wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC zdobycie ≥ 1 punktu u mężczyzn oraz ≥ 2 punktów u kobiet jest wskazaniem do włączenia leczenia antykoagulacyjnego w profilaktyce wystąpienia udaru mózgu w grupie chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

3.2.6 Ocena jakości życia

U każdego pacjenta przeprowadzono ocenę jakości życia.

Do oceny jakości życia pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym wykorzystano wystandaryzowany kwestionariusz EQ-5D-5L, który składa się z 2 części: systemu opisowego EQ-5D i wizualnej skali analogowej EQ-VAS.

Kwestionariusz EQ-VAS (EQ-VAS, EuroQol Visual analogue scale) jest wzrokową, analogową skalą na której pacjent samodzielnie określa swój stan zdrowia w skali 0-100, gdzie 0 jest najgorszym poczuciem zdrowia jakie chory może sobie wyobrazić, a 100 - najlepszym.

Kwestionariusz opisowy EQ-5D uwzględnia 5 wymiarów jakości życia:

- Poruszanie się;
- Samoobsługa;
- Zdolność do wykonywania codziennych czynności;
- Odczuwanie bólu/dyskomfortu;
- Odczuwanie niepokoju/przygnębienia.

Każdy z wymiarów oceniany jest w 5-stopniowej skali Likerta. Badany wybiera odpowiedź, która najbardziej odzwierciedla jego samopoczucie w dniu badania:

1. Brak problemów
2. Niewielkie problemy/nasilenie dolegliwości
3. Umiarkowane problemy/nasilenie dolegliwości
4. Poważne problemy/silne dolegliwości
5. Niemożność wykonywania czynności/ krańcowe dolegliwości

Jakość życia oceniono na wstępie, po roku i po 2 latach od hospitalizacji.

Wszyscy pacjenci objęci badaniem podpisali świadomą zgodę na udział, a badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

3.3 Analiza statystyczna

Do przeprowadzenia analizy statystycznej wyników badań klinicznych i ankietowych wykorzystano program STATISTICA v. 13.3 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA) oraz arkusz kalkulacyjny Microsoft Excel.

1. Ocenę zgodności rozkładów empirycznych wszystkich zmiennych ilościowych ciągłych (np. *wiek*, *BMI*, *beta*, *Ep* itp.) i dyskretnych (*oceny jakości życia* itp.) z teoretycznymi rozkładami normalnymi sprawdzono testami Kołmogorowa-Smirnowa, Lilliefors oraz Shapiro-Wilka. Jako krytyczny poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

2. Dla zmiennych mierzalnych obliczono wartości średnie (M), odchylenia standardowe (SD), mediany (Me), kwartyle dolne (Q_1) i górne (Q_3) oraz wartości ekstremalne: najmniejsze (Min) i największe (Max). W tabelach i na rycinach zmienne o rozkładzie zbliżonym do normalnego charakteryzowano za pomocą średniej i odchylenia standardowego – $M \pm SD$, zmienne o rozkładzie odbiegającym istotnie od normalnego przedstawiano jako mediany i kwartyle – $Me [Q_1; Q_3]$.
3. Dla zmiennych jakościowych (nominalnych, np. *pleć*, *NT*, *nikotynizm* itp.) i porządkowych (np. *liczba zajętych naczyń*, *okres badania* itp.) obliczono licznosci (n) i odsetek (%) i zebrano je w tabelach krzyżowych (wielodzielczych).
4. Hipotezy o braku współzależności cech jakościowych weryfikowano za pomocą testu chi-kwadrat Pearsona. Za istotną korelację między zmiennymi przyjmowano wynik testu: $p < 0,05$.
5. Istotność różnic wartości średnich w dwóch grupach dla zmiennych o rozkładzie zbliżonym od normalnego i o jednorodnych wariancjach sprawdzono korzystając z testu t -Studenta. W przypadku większej liczby grup korzystano z analizy wariancji (ANOVA). Jednorodność wariancji sprawdzono testem Browna-Forsytha i testem Levene'a.
6. Istotność różnic wartości przeciętnych w dwóch grupach dla zmiennych o rozkładzie odbiegającym istotnie od normalnego lub o niejednorodnych wariancjach sprawdzono korzystając z testu U Manna-Whitneya. W przypadku większej liczby grup korzystano z testu Kruskala-Wallis.
7. Dla zmiennych o rozkładzie odbiegającym istotnie od normalnego w więcej niż dwóch próbach zależnych (np. poziom bólu w trzech okresach badania) przy ocenie równości rozkładów prawdopodobieństwa korzystano z testu Friedmana (nieparametryczny odpowiednik ANOVA).
8. Do oceny siły i charakteru związku pomiędzy dwiema zmiennymi ilościowymi (np. wskaźnikami sztywności tętnic i czynnikami prognostycznymi) zastosowano analizę korelacji i regresji liniowej. Oszacowano wartości współczynników korelacji r Pearsona i współczynniki korelacji rang ρ Spearmana oraz ich 95% przedziały ufności.
9. Do oceny istotności wpływu analizowanych predyktorów (zmiennych niezależnych) na zmienną zależną (opisywaną) wykorzystano regresję wieloraką. W modelach wykorzystano regresję grzbietową, która wykorzystuje parametr kary, umożliwiającą redukcję zmiennych współliniowych, a tym samym uzyskanie prostszej postaci funkcji regresji. W modelach

regresji wielorakiej współczynniki regresji b_i poddano standaryzacji, tak aby ich wartości (β) były niezależne od zakresu, w jakim zmienia się zmienna losowa związana z tym współczynnikiem.

10. Dla wszystkich wykorzystanych testów statystycznych przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Wynik testu statystycznego uznawano za istotny gdy testowe prawdopodobieństwo wynosiło $p < 0,05$.

4. WYNIKI

4.1 Charakterystyka grupy badanej

4.1.1 Charakterystyka kliniczna

Szczegółowe dane dotyczące grupy badanej oraz grupy kontrolnej zamieszczono w Tabeli 3.

Grupę badaną stanowiło 100 pacjentów z rozpoznaniem przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS). W grupie kontrolnej było 44 zdrowych ochotników. W grupie badanej przeważali mężczyźni (64 mężczyzn vs 36 kobiet), natomiast w grupie kontrolnej dominowały kobiety (28 kobiet vs 16 mężczyzn). Średnia wieku w grupie badanej wynosiła 67 lat. Pacjenci z grupy badanej byli istotnie starsi w stosunku do osób z grupy kontrolnej (średnia wieku: 67 lat vs 45 lat, $p < 0,001$). Chorzy z przewlekłym zespołem wieńcowym cechowali się większym stopniem otyłości niż osoby z grupy kontrolnej (BMI 29 vs 26, $p < 0,001$).

Wśród chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym 27% paliło papierosy.

W grupie badanej 84% chorych miało rozpoznane nadciśnienie tętnicze, 12% - chorobę tętnic obwodowych oraz 36% - cukrzycę.

Pacjenci z przewlekłym zespołem wieńcowym mieli istotnie wyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu do grupy zdrowej- średnie wartości wynosiły: dla skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP): 137 ± 17 mmHg vs 125 ± 14 mmHg, $p < 0,001$, a dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP): 88 ± 12 mmHg vs 77 ± 9 mmHg, $p < 0,001$. Należy jednak pokreślić, że w grupie chorych z CCS 84% pacjentów miało wcześniej rozpoznane i leczone nadciśnienie tętnicze.

Grupa kontrolna składała się z osób zdrowych, bez wywiadu nikotynizmu oraz bez rozpoznanego nadciśnienia tętniczego, choroby obwodowej tętnic oraz cukrzycy.

Tabela 3. Charakterystyka kliniczna pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym i osób zdrowych

Cecha (zmienna)	Grupa badana (B) N = 100	Grupa kontrolna (K) N = 44	B vs. K p
Płeć:			0,002
Kobiety, n (%)	36 (36,0)	28 (63,6)	
Mężczyźni, n (%)	64 (64,0)	16 (36,4)	
Wiek (rok życia), Me (Q1; Q3)	67 (62; 74)	45 (36; 58)	<0,001
BMI, Me (Q1; Q3)	29 (26; 32)	26 (24; 28)	<0,001
Nikotynizm, n (%)	27 (27,0)		
PAD, n (%)	12 (12,0)		
NT, n (%)	84 (84,0)	0 (0,0)	<0,001
Cukrzyca, n (%)	36 (36,0)	0 (0,0)	<0,001
SBP (mmHg), mean ± SD	137 ± 17	125 ± 14	<0,001
DBP (mmHg), mean ± SD	88 ± 12	77 ± 9	<0,001

N – liczebność grupy; (%) – odsetek; Me – mediana; Q1 – kwartył dolny; Q3 – kwartył górny; mean – średnia arytmetyczna; SD – odchylenie standardowe; p – testowy poziom istotności; BMI- wskaźnik masy ciała, PAD - choroba tętnic obwodowych; NT-nadciśnienie tętnicze; SBP- skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP- rozkurczowe ciśnienie tętnicze

4.1.2 Charakterystyka parametrów biochemicznych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Charakterystyka parametrów biochemicznych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym pokazana jest w Tabeli 4.

U pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym stwierdzono podwyższone wartości średnie stężenia glukozy – 109 mg/dl, dla normy 70-99 mg/dl. W grupie chorych z cukrzycą średnie stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) wynosiło 6,82±1,04 (dla normy < 6,5%), co świadczy o dobrej kontroli glikemii u tej grupy pacjentów. Wśród pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym nie obserwowano niedokrwistości- wartości średnie stężenia hemoglobiny (Hgb) wynosiły 13,9±1,6 g/dl. Również średnie wartości stężenia kreatyniny pozostawały prawidłowe- 0,92 mg/dl. Podobnie, nie obserwowano dysfunkcji tarczycy – średnie stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) wynosiło 1,4 mU/l. Oznaczone w celach prognostycznych średnie wartości stężeń białka C-reaktywnego (CRP), peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), Troponiny T pozostawały prawidłowe (kolejno CRP - 1,1 mg/l, NT-proBNP - 165 pg/ml, Troponina T – 9,9 pg/ml).

Również średnie wartości stężeń kwasu moczowego były prawidłowe (5,9 mg/dl).

W grupie badanych z rozpoznany przewlekłym zespołem wieńcowym jako zalecany poziom cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) przyjęto stężenie <55 mg/dl

(chorzy bardzo wysokiego ryzyka) [1, 9]. W grupie chorych średnia wartość stężenia LDL wynosiła 75 mg/dl- była więc wyższa niż zalecana dla pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka. Średnie wartości stężenia pozostałych składowych lipidogramu w grupie badanej (cholesterolu całkowitego - 146 mg/dl, trójglicerydów - 126 mg/dl, cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) - 47 mg/dl) pozostawały w granicach normy.

Tabela 4. Charakterystyka parametrów biochemicznych pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Cecha (zmienna)	Grupa badana N = 100
Glukoza (mg/dl), Me (Q1; Q3)	109 (97; 131)
HbA1c (%), mean \pm SD	6,82 \pm 1,04
Hgb (g/dl), mean \pm SD	13,9 \pm 1,6
NT-proBNP (pg/ml)	165 (88; 401)
CRP (mg/l)	1,1 (0,6; 2,5)
Kreatynina (mg/dl), Me (Q1; Q3)	0,92 (0,77; 1,04)
Kwas moczowy (mg/dl),	5,9 (5,2; 6,7)
Troponina (pg/ml)	9,9 (6,2; 15,9)
TSH (mU/l)	1,3 (0,9; 2,0)
Cholesterol całkowity (mg/dl)	147 (130; 178)
HDL (mg/dl)	47 (41; 56)
LDL (mg/dl)	75 (59; 103)
Trójglicerydy (mg/dl)	126 (94; 171)

N – liczebność grupy; (%) – odsetek; Me – mediana; Q1 – kwartył dolny; Q3 – kwartył górny; mean – średnia arytmetyczna; SD – odchylenie standardowe; p – testowy poziom istotności; HbA1c- hemoglobina glikowana; Hgb- hemoglobina; NT-proBNP- peptyd natriuretyczny typu B; CRP- białko C-reaktywne; TSH- hormon tyreotropowy; HDL- cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; LDL- cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

4.2 Charakterystyka angiograficzna stanu tętnic wieńcowych pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Szczegółowe informacje dotyczące oceny angiograficznej stanu tętnic wieńcowych oraz sposobów leczenia pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym zostały przedstawione w Tabeli 5.

W wykonanej koronarografii u 40% pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym stwierdzono chorobę wieńcową jednonaczyniową, w tym u 1 osoby izolowane zajęcie pnia lewej tętnicy wieńcowej (LM). U 29% chorych rozpoznano chorobę wieńcową 2-naczyniową, w tym u 2 osób z zajęciem LM. Choroba wieńcowa 3-naczyniowa rozpoznana była łącznie u 31% chorych, w tym 12% pacjentów miało również zajęcie pnia lewej tętnicy wieńcowej.

W badanej grupie dominującym sposobem rewaskularyzacji mięśnia sercowego była przezskórna angioplastyka wieńcowa (PCI) - wykonana u 71% chorych. 17% chorych było leczonych kardiochirurgicznie metodą pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), a 15% chorych zakwalifikowanych zostało do leczenia zachowawczego. U 3 chorych wykonano zarówno CABG jak i PCI w różnych odstępach czasowych.

Ocenę jakościową i ilościową zmian miażdżycowych w niasierdziowych tętnicach wieńcowych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym przeprowadzono za pomocą skali SYNTAX. Średnia punktacja skali SYNTAX wynosiła 14 punktów co nie świadczy o dużym zaawansowaniu zmian miażdżycowych w niasierdziowych tętnicach wieńcowych (Tabela 5).

Dla chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym wyliczono ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych za pomocą skali CHA₂DS₂-VASc. Średnia punktowa wartość w skali CHA₂DS₂-VASc u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym wynosiła 3 pkt (Tabela 6), co w klasycznym zastosowaniu tej skali, czyli u pacjentów z migotaniem przedsionków, jest równoznaczne z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Tabela 5. Charakterystyka naczyniowa pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Cecha (zmienna)	Grupa badana N = 100
Choroba wieńcowa:	
1-naczyniowa, n (%)	39 (39,0)
1 (LM) , n (%)	1 (1,0)
2-naczyniowa, n (%)	27 (27,0)
2 (LM) , n (%)	2 (2,0)
3-naczyniowa, n (%)	19 (19,0)
3 (LM) , n (%)	12 (12,0)
Leczenie*	
PCI, n (%)	71 (71,0)
CABG, n (%)	17 (17,0)
Leczenie zachowawcze, n (%)	15 (15,0)

* u trzech pacjentów wykonano zarówno PCI jak i CABG

N- liczebność grupy; LM- pień lewej tętnicy wieńcowej; PCI- przezskórna angioplastyka wieńcowa; CABG- pomostowanie aortalno-wieńcowe

Tabela 6. Ocena złożoności zmian w tętnicach wieńcowych przy użyciu skali SYNTAX oraz ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych przy użyciu skali CHA₂DS₂-VASc u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Cecha (zmienna)	Grupa badana N = 100
SYNTAX (pkt.), Me (Q1; Q3)	14 (8; 24)
CHA ₂ DS ₂ VASc (pkt.) , Me (Q1; Q3)	3 (2; 4)

N- liczebność grupy; Me – mediana; Q1 – kwartył dolny; Q3 – kwartył górny

4.3 Sztywność tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

4.3.1 Sztywność tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym w porównaniu z grupą kontrolną

Grupa badana miała istotnie wyższe średnie wartości parametrów sztywności tętniczej ocenionej metodą echotrackingu tętnic szyjnych w porównaniu z grupą kontrolną. Wysoce znamienne różnice statystyczne stwierdzono dla następujących parametrów:

- wskaźnika sztywności beta: beta (-) - 6,4 vs 5,5, p=0,010;
- modułu Petersona: Ep (kPa) - 90 vs 73, p<0,001;
- podatności tętnicy: AC (mm²/kPa) - 0,92 vs 0,80, p=0,020;
- lokalnej jednopunktowej prędkości fali tętna: PWV-beta (m/s) - 5,9 vs 5,1, p <0,001.

Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie dla średnich wartości aortalnego wskaźnika wzmocnienia (Augmentation Index -AI), natomiast średnie wartości AI konsekwentnie były wyższe w grupie z przewlekłym zespołem wieńcowym w porównaniu do grupy kontrolnej (26% vs 20%, p=0,053).

Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Parametry sztywności tętniczej u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym i osób zdrowych

Cecha (zmienna)	Grupa badana (B) N = 100	Grupa kontrolna (K) N = 44	B vs. K p
beta (-), Me (Q1; Q3)	6,4 (4,8; 8,1)	5,5 (4,4; 6,5)	0,010
Ep (kPa), Me (Q1; Q3)	90 (71; 130)	73 (64; 81)	<0,001
AC (mm ² /kPa), Me (Q1; Q3)	0,92 (0,76; 1,36)	0,80 (0,71; 1,05)	0,020
AI (%), Me (Q1; Q3)	26 (8; 93)	20 (9; 26)	0,053
PWV-beta (m/s), Me (Q1; Q3)	5,9 (5,5; 6,9)	5,1 (4,8; 5,5)	<0,001

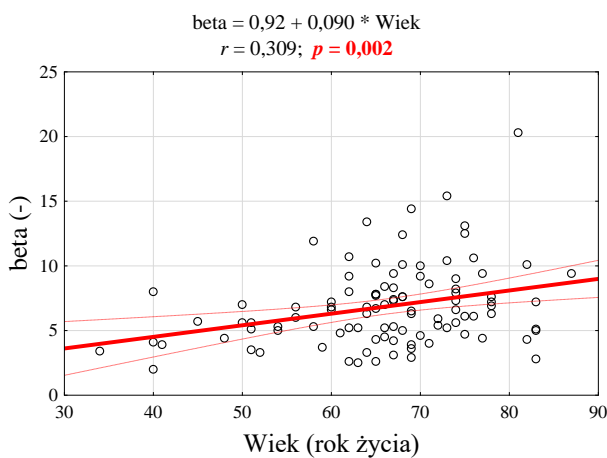
N – liczebność grupy; (%) – odsetek; Me – mediana; Q1 – kwartył dolny; Q3 – kwartył górny; mean – średnia arytmetyczna; SD – odchylenie standardowe; p – testowy poziom istotności; beta- wskaźnik sztywności beta; Ep- moduł Petersona; AC- podatność tętnicy; AI- aortalny wskaźnik wzmocnienia; PWV-beta- lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna

4.3.2 Zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic a klasycznymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym

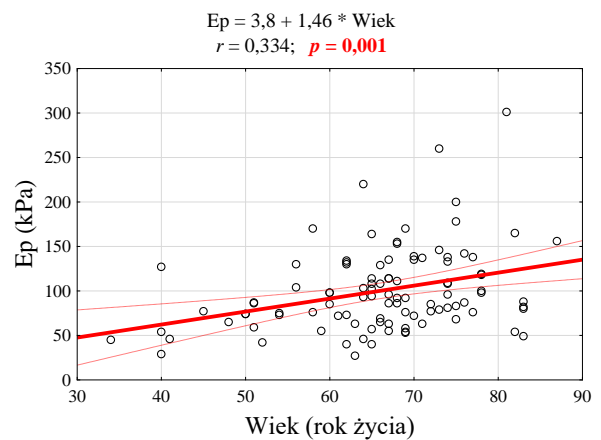
Zbadano korelacje pomiędzy parametrami sztywności tętniczej a klasycznymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, czyli wiekiem, BMI, płcią (płeć męska), nikotynizmem, obecnością nadciśnienia tętniczego, obecnością cukrzycy (a także stężeniem glukozy i hemoglobiny glikowanej) oraz stężeniami poszczególnych składowych lipidogramu

(cholesterol całkowity, LDL, HDL, trójglicerydy) w grupie chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym.

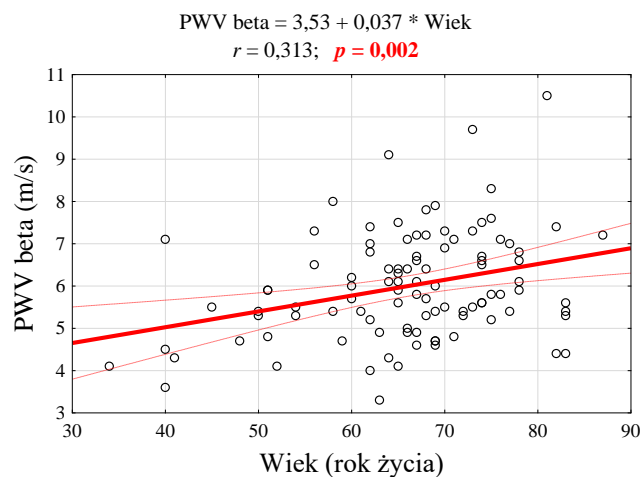
Spośród klasycznych czynników ryzyka miażdżycy czynnikiem korelującym z parametrami sztywności tętniczej ocenionej metodą echotrackingu był wiek. Stwierdzono istotną statystycznie, dodatnią korelację liniową pomiędzy wiekiem a następującymi parametrami sztywności tętnic: beta ($r=0,039$, $p=0,002$), Ep ($r=0,333$, $p=0,001$) oraz PWV-beta ($r=0,312$, $p=0,002$) (Ryciny 7, 8 i 9). Wzrostowi wieku o 1 rok towarzyszył wzrost beta o średnio 0,09 oraz wzrost Ep średnio o 1,5 kPa.



Rycina 7. Korelacja liniowa wskaźnika beta z wiekiem

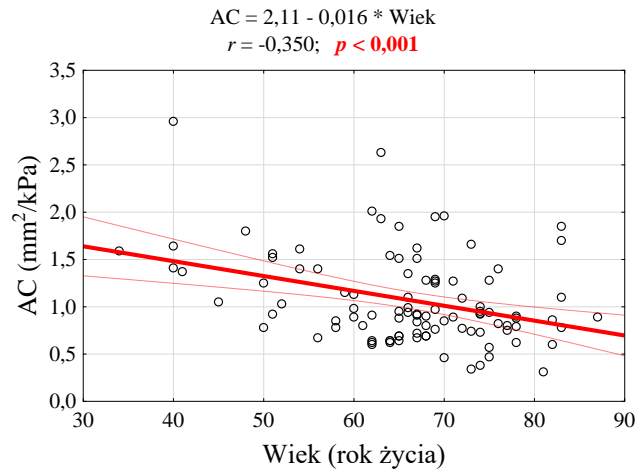


Rycina 8. Korelacja liniowa parametru Ep z wiekiem



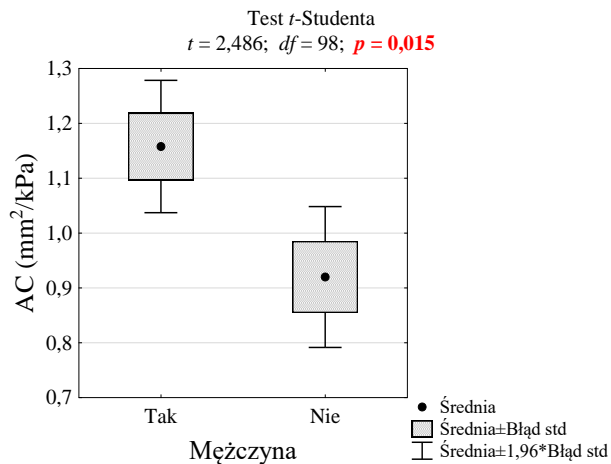
Rycina 9. Korelacja liniowa parametru PWV-beta z wiekiem

Dla parametru AC stwierdzono ujemną korelację z wiekiem ($r = -0,350$, $p < 0,001$, Rycina 10).

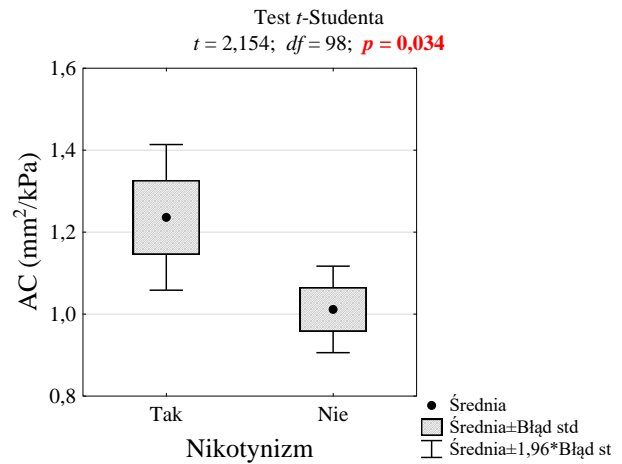


Rycina 10. Korelacja liniowa parametru AC z wiekiem

Zaobserwowano dodatnią zależność między występowaniem płci męskiej a parametrem AC u pacjentów z CCS (1,16 mm²/kPa vs 0,92 mm²/kPa, $t = 2,486$, $p = 0,015$). Interesująco, stwierdzono paradoksalną zależność między nikotynizmem a parametrem AC (1,24 mm²/kPa vs 1,01 mm²/kPa, $t = 2,154$, $p = 0,034$). Wyniki testu t-Studenta dla obu czynników przedstawiono na Rycinach 11 i 12.

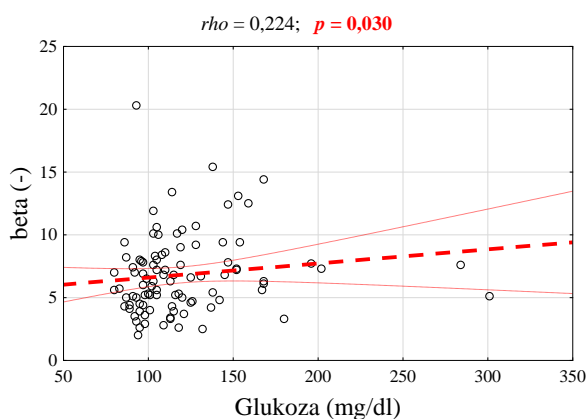


Rycina 11. Korelacja parametru AC i płci męskiej

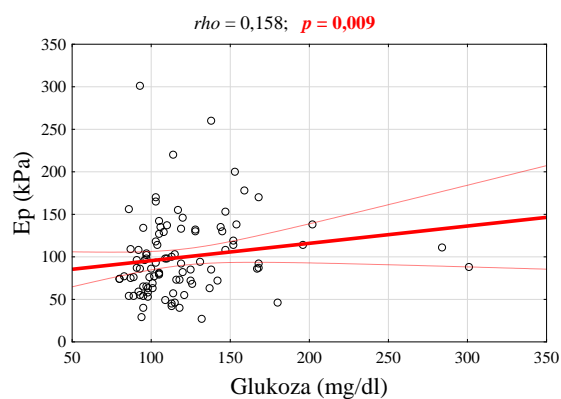


Rycina 12. Korelacja parametru AC i nikotynizmu

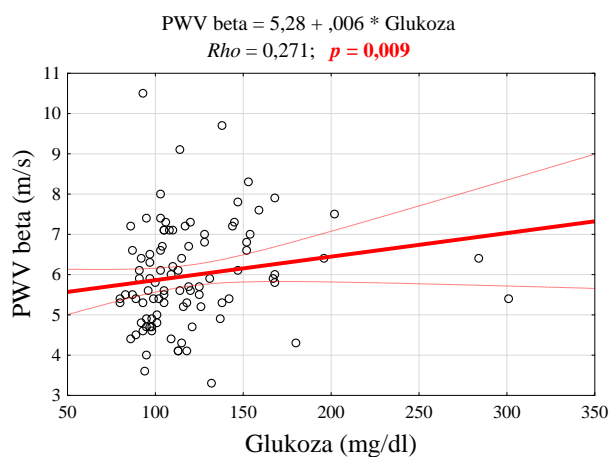
Obserwowano dodatnią, choć słabą korelację pomiędzy średnimi wartościami stężenia glukozy a wskaźnikiem beta ($Rho = 0,224$, $p = 0,030$) oraz parametrem Ep ($Rho = 0,158$, $p = 0,009$) i PWV-beta ($Rho = 0,271$, $p = 0,009$) u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym. Na Rycinach 13, 14 i 15 przedstawiono kolejno wykresy liniowe korelacji rho-Spearmana dla średnich wartości stężenia glukozy i kolejno wskaźnika beta, parametrów Ep i PWV-beta



Rycina 13. Korelacja liniowa parametru beta i stężenia glukozy

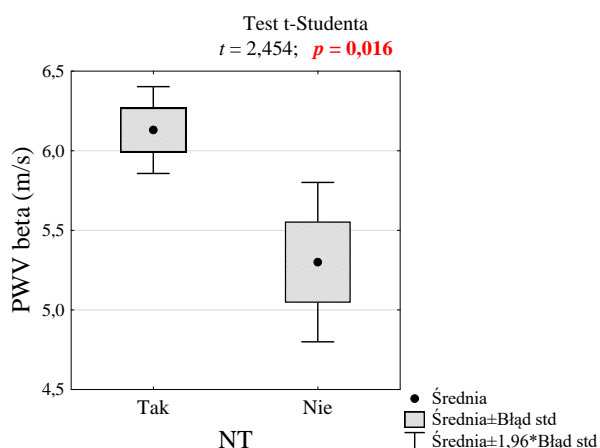


Rycina 14. Korelacja liniowa parametru Ep i stężenia glukozy

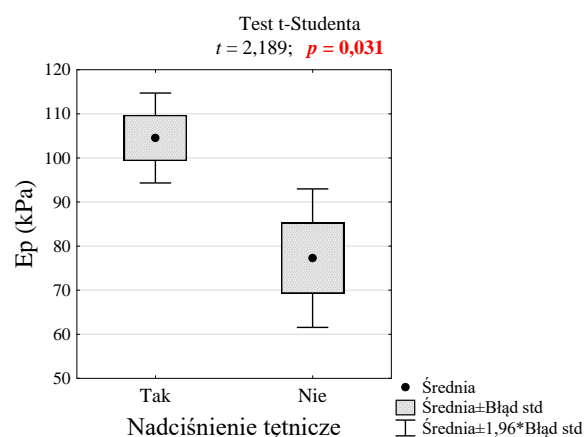


Rycina 15. Korelacja liniowa parametru PWV-beta i stężenia glukozy

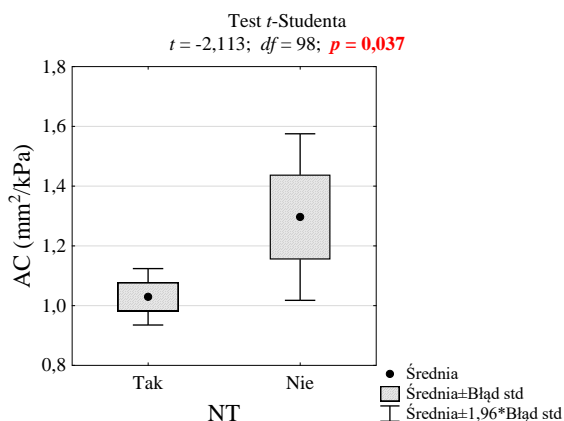
U chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym stwierdzono istotnie wyższe średnie wartości parametrów PWV-beta (6,13m/s vs 5,30m/s, $t = 2,454$, $p = 0,016$) i Ep (105kPa vs 77kPa, $t = 2,189$, $p = 0,031$). W tej grupie chorych stwierdzono konsekwentnie istotnie niższe wartości średnie parametru AC (1,03mm²/kPa vs 1,30mm²/kPa, $t = - 2,113$, $p = 0,037$). Szczegółowy rozkład danych według testu t-Studenta przedstawiono na Rycinach 16, 17 i 18.



Rycina 16. Parametr PWV-beta a współistnienie nadciśnienia tętniczego



Rycina 17. Parametr Ep a współistnienie nadciśnienia tętniczego



Rycina 18. Parametr AC a współistnienie nadciśnienia tętniczego

Nie stwierdzono zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic a średnimi wartościami BMI, obecnością cukrzycy i średnim stężeniem hemoglobiny glikowanej oraz poszczególnymi składowymi lipidogramu u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.

Zależność pomiędzy parametrami sztywności tętniczej a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego zbadano również metodą regresji jedno- i wieloczynnikowej.

W analizie tej niezależnym czynnikiem wpływającym na parametr beta okazał się wiek. Dla tego parametru model przyjmuje postać (Tabela 8):

$$\text{beta} = 0,84 + 0,091 * \text{wiek}$$

Tabela 8. Wyniki analizy regresji jedno- i wieloczynnikowej dla parametru beta

	Analiza jednoczynnikowa			Analiza wieloczynnikowa			
	<i>b</i>	SE _{<i>b</i>}	<i>p</i>	<i>b</i>	β	SE _β	<i>p</i>
Wiek	0,090	0,028	0,002	0,091	0,365	0,029	0,002
Glukoza	0,011	0,009	0,208	0,004	0,043	0,101	0,673

B - SE_{*b*} *p* – testowy poziom istotności β SE_β

Podobnie wiek okazał się być istotnym czynnikiem predykcyjnym dla parametru Ep, aczkolwiek w analizie jednoczynnikowej zwracała uwagę też dodatnia zależność parametru Ep od występowania nadciśnienia tętniczego.

Dla parametru Ep model przyjmuje postać (Tabela 9):

$$E_p = 0,28 + 1,441 * \text{wiek}$$

Tabela 9. Wyniki analizy regresji jedno- i wieloczynnikowej dla parametru Ep

	Analiza jednoczynnikowa			Analiza wieloczynnikowa			
	<i>b</i>	SE _{<i>b</i>}	<i>p</i>	<i>B</i>	β	SE _β	<i>p</i>
Wiek	1,459	0,416	<0,001	1,441	0,338	0,098	<0,001
NT	27,80	12,22	0,026	20,70	0,184	0,105	0,084
Glukoza	0,023	0,132	0,127	0,045	0,039	0,110	0,725

NT- nadciśnienie tętnicze, *B* - SE_{*b*} *p* – testowy poziom istotności β SE_β

Analogiczne wyniki uzyskano w analizie jedno- i wieloczynnikowej dla parametru PWV-beta.

Dla parametru PWV-beta model przyjmuje postać (Tabela 10):

$$PWV\text{-beta} = 3,44 + 0,037 * \text{wiek}$$

Tabela 10. Wyniki analizy regresji jedno- i wieloczynnikowej dla parametru PWV-beta

	Analiza jednoczynnikowa			Analiza wieloczynnikowa			
	<i>B</i>	SE _{<i>b</i>}	<i>p</i>	<i>B</i>	β	SE _β	<i>p</i>
Wiek	0,037	0,011	0,002	0,037	0,335	0,106	0,002
Glukoza	0,006	0,004	0,101	0,001	0,037	0,111	0,739
NT	0,830	0,338	0,016	0,518	0,160	0,113	0,161

NT- nadciśnienie tętnicze, *B* - SE_{*b*} *p* – testowy poziom istotności β SE_β

Ponadto, w analizie jednoczynnikowej stwierdzono dodatnią zależność między parametrem AC oraz wiekiem, występowaniem płci męskiej, nikotynizmem, występowaniem nadciśnienia tętniczego, wielkością lewej komory w rozkurczu (LVEDd) i masą mięśnia lewej komory. Jakkolwiek analiza wieloczynnikowa wskazała jako niezależne czynniki determinujące AC wiek i wielkości lewej komory w rozkurczu (LVEDd).

Dla parametru AC model przyjmuje postać (Tabela 11):

$$AC = 0,64 - 0,013 * \text{wiek} + 0,025 * LVEDd$$

Tabela 11. Wyniki analizy regresji jedno- i wieloczynnikowej dla parametru AC

	Analiza jednoczynnikowa			Analiza wieloczynnikowa			
	<i>b</i>	SE _{<i>b</i>}	<i>p</i>	<i>b</i>	β	SE _β	<i>p</i>
Wiek	-0,016	0,004	<0,001	-0,013	-0,296	0,090	0,001
Płeć męska	0,238	0,096	0,015	0,057	0,058	0,101	0,564
Nikotynizm	0,225	0,104	0,034	0,013	0,013	0,100	0,900
NT	-0,267	0,126	0,037	-0,182	-0,142	0,093	0,128
LVEDd	0,028	0,007	<0,001	0,025	0,350	0,090	<0,001
LVM	0,010	0,003	0,001	-0,002	-0,064	0,158	0,688

NT- nadciśnienie tętnicze, LVEDd- końcowo-rozkurczowy wymiar lewej komory, LVM- masa lewej komory, *B* - SE_{*b*} *p* – testowy poziom istotności β SE_β

4.3.3 Zależność pomiędzy parametrami sztywności tętniczej a czynnikami prognostycznymi u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Zbadano korelacje pomiędzy parametrami sztywności tętniczej a czynnikami prognostycznymi stężeniami NT-proBNP, CRP, kreatyniny, Troponiny T, a także kwasu moczowego. Wyniki przedstawiono w Tabelach 12-15.

Tabela 12. Wskaźnik beta a czynniki prognostyczne u pacjentów z CCS

beta vs:	R	95% CI	<i>p</i>	Rho	95% CI	<i>p</i>
NT-proBNP	-0,079	-0,278; 0,127	0,452	-0,050	-0,256; 0,150	0,597
CRP	-0,110	-0,308; 0,097	0,297	-0,010	-0,219; 0,191	0,890
Kreatynina	0,069	-0,130; 0,262	0,498	0,133	-0,066; 0,321	0,187
Kwas moczowy	-0,093	-0,343; 0,170	0,488	-0,090	-0,345; 0,167	0,473
Troponina	0,073	-0,141; 0,281	0,502	0,178	-0,036; 0,375	0,102

r – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych ilościowych; 95% CI – przedział ufności dla *r*; *p* – poziom istotności testu istotności; *Rho* – współczynnik korelacji rang Spearmana; NT-proBNP- peptyd natriuretyczny typu B; CRP- białko C-reaktywne

Tabela 13. Parametr Ep a czynniki prognostyczne u pacjentów z CCS

Ep vs.:	<i>r</i>	95% CI	<i>p</i>	Rho	95% CI	<i>P</i>
NT-proBNP	-0,070	-0,272; 0,133	0,491	-0,020	-0,231; 0,176	0,786
CRP	-0,110	-0,309; 0,095	0,289	-0,020	-0,226; 0,184	0,833
Kreatynina	0,063	-0,135; 0,256	0,533	0,161	-0,037; 0,346	0,110
Kwas moczowy	-0,010	-0,276; 0,240	0,883	0,001	-0,257; 0,259	0,993
Troponina T	0,080	-0,134; 0,287	0,464	0,224	0,013; 0,416	0,039

r – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych ilościowych; 95% CI – przedział ufności dla *r*; *p* – poziom istotności testu istotności; *Rho* – współczynnik korelacji rang Spearmana; NT-proBNP- peptyd natriuretyczny typu B; CRP- białko C-reaktywne

Tabela 14. Parametr AC a czynniki prognostyczne u pacjentów z CCS

AC vs.:	R	95% CI	P	Rho	95% CI	p
NT-proBNP	0,099	-0,106; 0,297	0,345	0,000	-0,211; 0,197	0,946
CRP	0,125	-0,081; 0,322	0,233	0,093	-0,114; 0,292	0,377
Kreatynina	0,090	-0,108; 0,282	0,371	0,056	-0,142; 0,250	0,575
Kwas moczowy	0,103	-0,158; 0,353	0,438	0,033	-0,227; 0,289	0,803
Troponina T	-0,010	-0,224; 0,199	0,902	-0,080	-0,294; 0,127	0,421

r – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych ilościowych; 95% CI – przedział ufności dla *r*; *p* – poziom istotności testu istotności; *Rho* – współczynnik korelacji rang Spearmana; NT-proBNP- peptyd natriuretyczny typu B; CRP- białko C-reaktywne

Tabela 15. Parametr PWV-beta a czynniki prognostyczne u pacjentów z CCS

PWV-beta vs.:	r	95% CI	p	Rho	95% CI	p
NT-proBNP	-0,070	-0,270; 0,135	0,503	-0,040	-0,248; 0,158	0,653
CRP	-0,100	-0,299; 0,106	0,339	0,012	-0,193; 0,216	0,909
Kreatynina	0,072	-0,126; 0,265	0,475	0,157	-0,040; 0,343	0,117
Kwas moczowy	0,021	-0,238; 0,278	0,873	0,032	-0,228; 0,288	0,811
Troponina T	0,122	-0,091; 0,326	0,260	0,221	0,010; 0,414	0,041

r – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych ilościowych; 95% CI – przedział ufności dla *r*; *p* – poziom istotności testu istotności; *Rho* – współczynnik korelacji rang Spearmana; NT-proBNP- peptyd natriuretyczny typu B; CRP- białko C-reaktywne

Stwierdzono dodatnią korelacją pomiędzy stężeniem wysokoczułej Troponiny T dla parametrów Ep i PWV-beta (kolejno: $Rho=0,224$, $p=0,039$ oraz $Rho=0,221$, $p=0,041$). Nie stwierdzono zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic: beta, Ep, AC i PWV-beta a stężeniami NT-proBNP, CRP, kreatyniny i kwasu moczowego.

4.3.4 Sztywność tętnic a nasilenie zmian w naczyniach wieńcowych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Nie stwierdzono zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic (beta, Ep, AC, AI i PWV-beta) a ilością zajętych naczyń wieńcowych (choroba wieńcowa 1-, 2-, 3-naczyniowa i choroba z zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej (LM)) u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 16.

Tabela 16. Parametry sztywności tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym w grupach z chorobą 1-, 2-, 3-naczyniową i zajęciem LM

Cecha (zmienna)	Liczba zajętych naczyń			LM n = 15	p
	1 N = 39	2 N = 27	3 N = 19		
beta	6,7	7,2	6,1	7,0	0,567
Me (Q1; Q3)	(4,1; 9,0)	(5,2; 9,2)	(4,6; 7,9)	(4,5; 7,7)	
Ep	99	103	83	92	0,377
Me (Q1; Q3)	(63; 130)	(76; 135)	(63; 108)	(65; 114)	
AC	0,95	0,85	0,94	1,15	0,158
Me (Q1; Q3)	(0,75; 1,37)	(0,69; 1,25)	(0,90; 1,54)	(0,78; 1,51)	
AI	20,7	23,6	32,7	31,1	0,445
Me (Q1; Q3)	(1,9; 92,7)	(11,3; 94,8)	(13,2; 94,1)	(8,0; 93,8)	
PWV-beta	5,7	6,4	5,6	5,7	0,263
Me (Q1; Q3)	(4,7; 7,0)	(5,4; 7,3)	(4,9; 6,4)	(5,3; 6,5)	

N- liczebność grupy; Me – mediana; Q1 – kwartył dolny; Q3 – kwartył górny; p – testowy poziom istotności; LM- pień lewej tętnicy wieńcowej; beta- wskaźnik sztywności beta; Ep- moduł Petersona; AC- parametr podatności tętnicy; AI- aortalny wskaźnik wzmocnienia; PWV-beta- lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna

Zbadano również zależność pomiędzy parametrami sztywności tętniczej a nasileniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych wyrażonym za pomocą skali SYNTAX. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie wartości średnich parametrów sztywności tętnic w 3 grupach zaawansowania zmian w naczyniach wieńcowych w skali SYNTAX (niska liczba punktów <23pkt, pośrednia liczba punktów 23-32pkt, wysoka liczba punktów >32pkt, Tabela 17).

Podobnie, nie stwierdzono zależności między parametrami sztywności tętnic a punktacją w skali SYNTAX w grupie chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym (Tabele 18-22).

Tabela 17. Parametry sztywności tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym w grupach różniących się punktacją w skali SYNTAX

Cecha (zmienna)	SYNTAX (pkt.)			p
	<23 pkt. N = 73	23-32 N = 15	>32 N = 11	
Beta	6,5	5,7	7,2	0,387
Me (Q1; Q3)	(4,7; 8,4)	(4,6; 7,0)	(6,1; 8,2)	
Ep	92	81	96	0,656
Me (Q1; Q3)	(69; 132)	(72; 100)	(80; 114)	
AC	0,91	0,92	1,00	0,622
Me (Q1; Q3)	(0,75; 1,28)	(0,78; 1,62)	(0,69; 1,40)	
AI	22,3	28,9	32,7	0,585
Me (Q1; Q3)	(5,9; 93,4)	(14,6; 92,5)	(8,3; 94,1)	
PWV-beta	5,9	5,5	6,0	0,703
Me (Q1; Q3)	(5,2; 7,0)	(5,3; 6,1)	(5,3; 6,6)	

N – liczebność grupy; Me – mediana; Q1 – kwartył dolny; Q3 – kwartył górny; p – testowy poziom istotności; beta- wskaźnik sztywności beta; Ep- moduł Petersona; AC- parametr podatności tętnicy; AI- aortalny wskaźnik wzmocnienia; PWV-beta- lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna

Tabela 18. Wskaźnik beta a nasilenie zmian w naczyniach wieńcowych

beta vs.:		<i>r</i>	95% CI	<i>p</i>	<i>Rho</i>	95% CI	<i>p</i>
SYNTAX (score)	100	0,035	-0,164; 0,230	0,734	0,060	-0,139; 0,254	0,554

beta- wskaźnik sztywności beta; *r* – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych ilościowych; *p* – poziom istotności testu istotności; *Rho* – współczynnik korelacji rang Spearmana

Tabela 19. Parametr Ep a nasilenie zmian w naczyniach wieńcowych

Ep vs.:		<i>r</i>	95% CI	<i>p</i>	<i>Rho</i>	95% CI	<i>p</i>
SYNTAX (score)	100	-0,001	-0,198; 0,197	0,996	0,009	-0,189; 0,206	0,930

Ep-moduł Petersona; *r* – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych ilościowych; *p* – poziom istotności testu istotności; *Rho* – współczynnik korelacji rang Spearmana

Tabela 20. Parametr AC a nasilenie zmian w naczyniach wieńcowych

AC vs.:		<i>R</i>	95% CI	<i>p</i>	<i>Rho</i>	95% CI	<i>p</i>
SYNTAX (score)	100	0,055	-0,144; 0,249	0,591	0,071	-0,129; 0,264	0,484

AC- parametr podatności tętnicy; *r* – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych ilościowych; *p* – poziom istotności testu istotności; *Rho* – współczynnik korelacji rang Spearmana

Tabela 21. Parametr PWV-beta a nasilenie zmian w naczyniach wieńcowych

PWV-beta vs.:		<i>R</i>	95% CI	<i>p</i>	<i>Rho</i>	95% CI	<i>p</i>
SYNTAX (score)	100	-0,003	-0,200; 0,195	0,979	-0,005	-0,202; 0,193	0,962

PWV-beta- lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; *r* – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych ilościowych; *p* – poziom istotności testu istotności; *Rho* – współczynnik korelacji rang Spearmana

Tabela 22. Parametr AI a nasilenie zmian w naczyniach wieńcowych

AI vs.:		<i>R</i>	95% CI	<i>p</i>	<i>Rho</i>	95% CI	<i>p</i>
SYNTAX (score)	98	-0,012	-0,210; 0,187	0,905	0,021	-0,178; 0,218	0,839

AI- aortalny wskaźnik wzmocnienia; *r* – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych ilościowych; *p* – poziom istotności testu istotności; *Rho* – współczynnik korelacji rang Spearmana

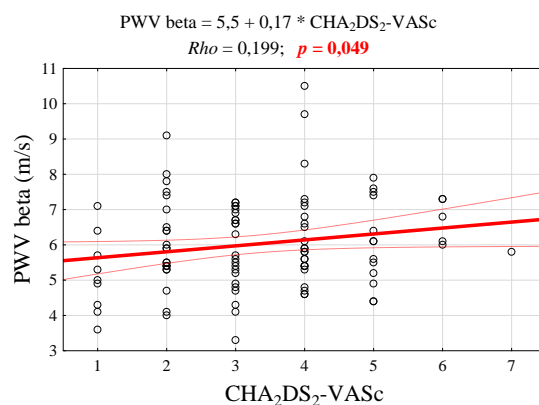
4.4 Parametry sztywności tętnic a ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego wyrażonego skalą CHA₂DS₂VASc u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym bez migotania przedsionków

Analizowano również zależności parametrów sztywności tętnic z ogólnym ryzykiem wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego wyliczanego poprzez skalę CHA₂DS₂VASc dla grupy badanej. Stwierdzono istotną zależność statystyczną pomiędzy parametrem PWV-beta (*Rho*= 0,199, *p*=0,049) a punktacją w skali CHA₂DS₂VASc (Tabela 23, Rycina 19).

Tabela 23. Parametr PWV-beta a punktacja w skali CHA₂DS₂VASc

PWV-beta vs.:		<i>r</i>	95% CI	<i>p</i>	<i>Rho</i>	95% CI	<i>p</i>
CHA ₂ DS ₂ VASc	98	0,193	-0,005; 0,376	0,056	0,199	0,001; 0,381	0,049

r – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych ilościowych; 95% CI – przedział ufności dla *r*; *p* – poziom istotności testu istotności; *Rho* – współczynnik korelacji rang Spearmana; PWV-beta- lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna



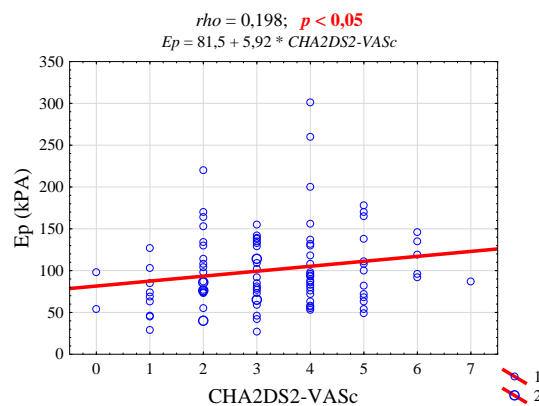
Rycina 19. Parametr PWV-beta a punktacja w skali CHA₂DS₂VASc

Dodatkowo, na granicy istotności statystycznej, stwierdzono zależność pomiędzy parametrem Ep a punktacją w skali CHA₂DS₂VASc u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (*Rho*= 0,198, *p*=0,050, Tabela 24, Rycina 20).

Tabela 24. Parametr Ep a punktacja w skali CHA₂DS₂VASc

<i>Ep</i> vs.:		<i>r</i>	95% CI	<i>p</i>	<i>Rho</i>	95% CI	<i>p</i>
CHA ₂ DS ₂ VASc	98	0,198	0,000; 0,380	0,050	0,198	0,000; 0,380	0,050

r – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych ilościowych; 95% CI – przedział ufności dla *r*; *p* – poziom istotności testu istotności; *Rho* – współczynnik korelacji rang Spearmana; Ep- moduł Petersona



Rycina 20. Parametr Ep a punktacja w skali CHA₂DS₂VASc

Dla pozostałych parametrów sztywności tętniczej nie stwierdzono istotnej zależności z punktacją w skali CHA₂DS₂VASc.

Ponadto, zbadano wartości średnie parametrów AS w poszczególnych grupach ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego, oddzielnie dla kobiet i mężczyzn (Tabele 25 i 26). W grupie pacjentów z CCS, niezależnie od płci, nie zaobserwowano istotnych zależności

między wartościami parametrów AS a poszczególnymi kategoriami ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego w skali CHA₂DS₂VASc.

Tabela 25. Parametry sztywności tętnic u kobiet z CCS w zależności od kategorii ryzyka w skali CHA₂DS₂VASc

Cecha (zmienna)	CHA ₂ DS ₂ VASc (pkt.)			p
	0 - 2 N = 8	3 - 4 N = 17	5 - 7 N = 10	
Beta	5,0	7,3	7,2	0,119
Me (Q1; Q3)	(3,5; 6,1)	(5,3; 9,0)	(5,0; 10,1)	
Ep	76	96	114	0,084
Me (Q1; Q3)	(50; 92)	(81; 132)	(82; 146)	
AC	1,06	0,79	0,76	0,215
Me (Q1; Q3)	(0,77; 1,47)	(0,62; 0,92)	(0,64; 0,90)	
AI	21,6	21,7	31,6	0,700
Me (Q1; Q3)	(5,5; 26,8)	(0,9; 94,2)	(2,6; 92,9)	
PWV-beta	5,4	5,9	6,5	0,086
Me (Q1; Q3)	(4,5; 5,8)	(5,6; 6,7)	(5,6; 7,4)	

N- liczebność grupy; Me – mediana; Q1 – kwartył dolny; Q3 – kwartył górny; p – testowy poziom istotności; beta- wskaźnik sztywności beta; Ep- moduł Petersona; AC- parametr podatności tętnicy; AI- aortalny wskaźnik wzmocnienia; PWV-beta- lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna

Tabela 26. Parametry sztywności tętnic u mężczyzn z CCS w zależności od kategorii ryzyka w skali CHA₂DS₂VASc

Cecha (zmienna)	CHA ₂ DS ₂ VASc (pkt.)			p
	0 - 2 N = 25	3 - 4 N = 30	5 - 7 N = 9	
Beta	6,5	6,4	6,3	0,957
Me (Q1; Q3)	(5,2; 7,7)	(4,5; 8,4)	(4,6; 7,6)	
Ep	86	87	92	0,972
Me (Q1; Q3)	(73; 114)	(65; 130)	(72; 111)	
AC	1,05	0,97	1,28	0,785
Me (Q1; Q3)	(0,78; 1,56)	(0,82; 1,35)	(0,86; 1,40)	
AI	14,5	28,0	36,9	0,106
Me (Q1; Q3)	(8,1; 67,3)	(19,9; 94,8)	(16,3; 92,5)	
PWV-beta	5,9	5,7	6,0	0,941
Me (Q1; Q3)	(5,3; 6,5)	(5,2; 7,1)	(5,5; 6,4)	

N- liczebność grupy; Me – mediana; Q1 – kwartył dolny; Q3 – kwartył górny; p – testowy poziom istotności; beta- wskaźnik sztywności beta; Ep- moduł Petersona; AC- parametr podatności tętnicy; AI- aortalny wskaźnik wzmocnienia; PWV-beta- lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna

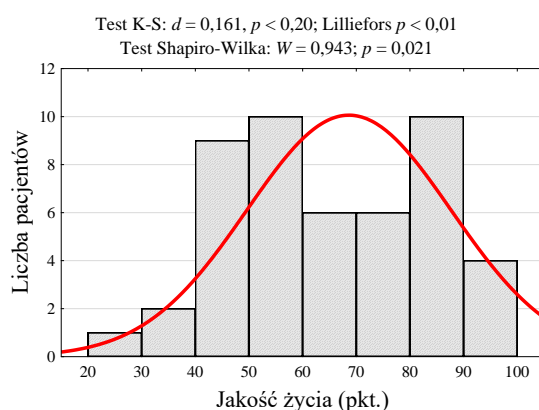
4.5 Sztywność tętnic a jakość życia pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

4.5.1 Ocena jakości życia według EQ-VAS u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

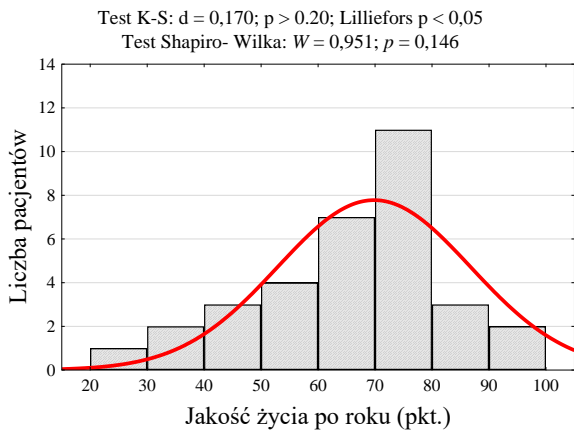
Na rycinach 21-23 przedstawiono histogramy samooceny jakości życia pacjentów na tle rozkładu normalnego i wyniki testów normalności (K-S – Kołmogorowa-Smirnowa, Lillieforsa i Shapiro-Wilka) na początku badania, po 1 roku i po 2 latach obserwacji.

EQ-VAS (EuroQol Visual analogue scale, wzrokowa skala analogowa) to narzędzie służące do oceny punktowej samopoczucia, zdrowia i jakości życia. Punktacja w skali zawiera się pomiędzy 0 a 100, gdzie 0 to najgorsze odczuwalne zdrowie jakie pytany może sobie wyobrazić, a 100 -najlepsze.

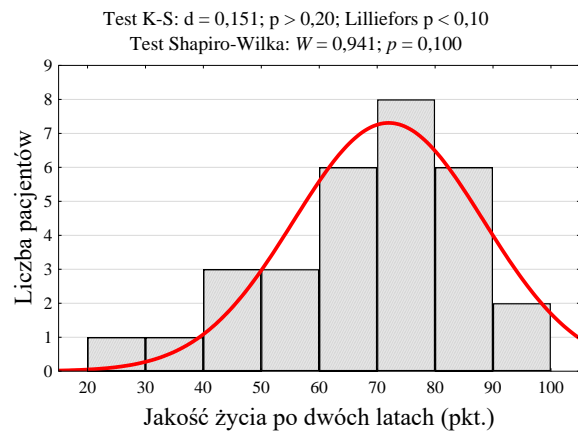
Chorzy z przewlekłym zespołem wieńcowym na początku obserwacji uzyskali średnio 68,64 punktów w skali EQ-VAS. Wyniki badań ankietowych jakości życia na początku badania (rok 0) odbiegają istotnie od rozkładu normalnego ($p < 0,05$), dlatego do porównań wykorzystano test nieparametryczny (Friedmana). W kolejnych latach obserwacji pacjenci uzyskali kolejno średnio 64,43 punktów po 1 roku oraz 61,71 punktów po 2 latach obserwacji (Ryciny 21-23). Dane te nie różnią się istotnie statystycznie (Rycina 24).



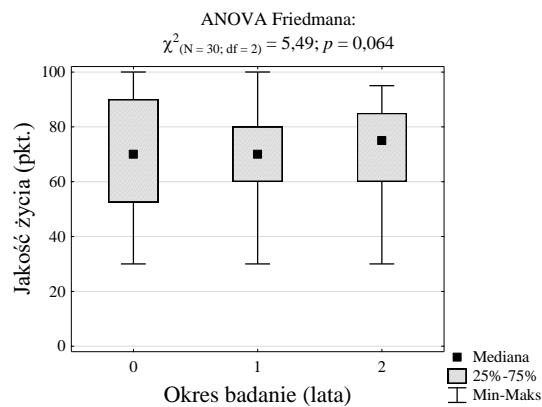
Rycina 21. Ocena jakości życia pacjentów z CCS



Rycina 22. Ocena jakości życia pacjentów z CCS rok 1



Rycina 23. Ocena jakości życia pacjentów z CCS rok 2



Rycina 24. Samoocena jakości życia pacjentów w kolejnych latach i wynik testu istotności

Przeprowadzono analizę korelacji parametrów AS z punktową oceną jakości życia w czasie 2-letniego okresu obserwacji. Nie stwierdzono zależności pomiędzy poszczególnymi parametrami sztywności tętniczej a punktową oceną jakości życia wyrażoną w skali EQ-VAS (Tabele 27-30).

Tabela 27. Wskaźnik beta a jakość życia u pacjentów z CCS

<i>beta</i> vs.:	<i>r</i>	95% CI	<i>p</i>	<i>Rho</i>	95% CI	<i>p</i>
Jakość życia (pkt.)	-0,160	-0,429; 0,124	0,261	-0,150	-0,424; 0,131	0,275
Jakość życia po roku	-0,010	-0,352; 0,334	0,953	-0,200	-0,513; 0,148	0,245
Jakość życia po 2 latach	-0,120	-0,463; 0,248	0,515	-0,150	-0,487; 0,219	0,410

r – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych ilościowych; *p* – poziom istotności testu istotności; *Rho* – współczynnik korelacji rang Spearmana

Tabela 28. Parametr *Ep* a jakość życia u pacjentów z CCS

<i>Ep</i> vs.:	<i>r</i>	95% CI	<i>p</i>	<i>Rho</i>	95% CI	<i>p</i>
Jakość życia (pkt.)	-0,200	-0,466; 0,079	0,153	-0,210	-0,469; 0,075	0,144
Jakość życia po roku	-0,090	-0,420; 0,261	0,618	-0,270	-0,563; 0,078	0,123
Jakość życia po 2 latach	-0,200	-0,525; 0,169	0,281	-0,250	-0,567; 0,111	0,163

r – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych ilościowych; p – poziom istotności testu istotności; Rho – współczynnik korelacji rang Spearmana

Tabela 29. Parametr AC a jakość życia u pacjentów z CCS

AC vs.:	r	95% CI	p	Rho	95% CI	p
Jakość życia (pkt.)	0,262	-0,023; 0,509	0,072	0,184	-0,105; 0,445	0,206
Jakość życia po roku	0,168	-0,185; 0,484	0,348	0,241	-0,112; 0,539	0,173
Jakość życia po 2 latach	0,158	-0,213; 0,491	0,403	0,139	-0,233; 0,475	0,455

r – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych ilościowych; p – poziom istotności testu istotności; Rho – współczynnik korelacji rang Spearmana

Tabela 30. Parametr PWV-beta a jakość życia u pacjentów z CCS

PWV-beta vs.:	r	95% CI	p	Rho	95% CI	p
Jakość życia (pkt.)	-0,220	-0,480; 0,061	0,120	-0,230	-0,484; 0,056	0,112
Jakość życia po roku	-0,120	-0,451; 0,225	0,477	-0,300	-0,588; 0,042	0,083
Jakość życia po 2 latach	-0,220	-0,541; 0,147	0,230	-0,300	-0,596; 0,067	0,106

r – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych ilościowych; p – poziom istotności testu istotności; Rho – współczynnik korelacji rang Spearmana

4.5.2 Ocena jakości życia według EQ-5Q u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Kwestionariusz EQ-5Q zawiera 5 pytań dotyczących funkcjonowania i 5 odpowiednich dystraktorów dla każdego z pytań. Dotyczą one kolejno problemów z poruszaniem się, samoobsługą i wykonywaniem codziennych czynności oraz poziomem odczuwanego bólu i występowaniem uczucia niepokoju. Wyniki odpowiedzi na kolejno wymienione pytania w kwestionariuszu w okresie 2 letniej obserwacji przedstawione są kolejno w Tabelach 31-35.

Tabela 31. Samoocena problemów z poruszaniem się na początku obserwacji, po roku i po 2 latach oraz wynik testu zgodności Chi-kwadrat

Poruszanie się (chodzenie)	0 N = 48	1 rok N = 33	2 rok N = 30	Test Chi-kwadrat
1 – Nie mam żadnych problemów z chodzeniem	25 (52,1%)	20 (60,6%)	19 (63,3%)	$\chi^2 = 7,57$ df = 8 $p = 0,476$
2 – Mam niewielkie problemy z chodzeniem	9 (18,8%)	6 (18,2%)	6 (20,0%)	
3 – Mam umiarkowane problemy z chodzeniem	11 (22,9%)	4 (12,1%)	5 (16,7%)	
4 – Mam poważne problemy z chodzeniem	2 (4,2%)	4 (9,1%)	0 (0,0%)	
5 – Nie jestem w stanie chodzić	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Me [Q1; Q3]	1 [1; 3]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	$p = 0,470$

N- liczebność grupy; Me-mediana; Q1 – kwartył dolny; Q3 – kwartył górny

Tabela 32. Samoocena problemów z samoobsługą na początku obserwacji, po roku i po 2 latach oraz wynik testu zgodności Chi-kwadrat

Samoobsługa (problemy z myciem i ubieraniem się)	0 N = 48	1 rok N = 33	2 rok N = 30	Test Chi-kwadrat
1 – Nie ma żadnych problemów z myciem i ubieraniem się	42 (87,5%)	29 (87,9%)	27 (90,0%)	$\chi^2 = 2,22$ df = 6 p = 0,898
2 – Mam niewielkie problemy z myciem i ubieraniem się	4 (8,3%)	3 (9,1%)	3 (10,0%)	
3 – Mam umiarkowane problemy z myciem i ubieraniem się	1 (2,1%)	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
4 – Mam poważne problemy z myciem i ubieraniem się	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
5 – Nie mogę sam/a się umyć ani ubrać	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Me [Q1; Q3]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	p = 0,444

N- liczebność grupy; Me-mediana; Q1 – kwartył dolny; Q3 – kwartył górny

Tabela 33. Samoocena wykonywania zwykłych czynności na początku obserwacji, po roku i po 2 latach oraz wynik testu zgodności Chi-kwadrat

Problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	0 N = 48	1 rok N = 33	2 rok N = 30	Test Chi-kwadrat
1 – Nie mam żadnych problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	32 (66,7%)	28 (84,8%)	23 (76,7%)	$\chi^2 = 15,5$ df = 8 p = 0,049
2 – Mam niewielkie problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	9 (18,8%)	2 (6,1%)	7 (23,3%)	
3 – Mam umiarkowane problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	6 (12,5%)	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
4 – Mam poważne problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	0 (0,0%)	2 (6,1%)	0 (0,0%)	
5 – Nie jestem w stanie wykonywać zwykłych czynności	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Me [Q1; Q3]	1 [1; 2]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,485

N- liczebność grupy; Me-mediana; Q1 – kwartył dolny; Q3 – kwartył górny

Tabela 34. Samoocena odczuwania bólu na początku obserwacji, po roku i po 2 latach oraz wynik testu zgodności Chi-kwadrat

Ból/dyskomfort	0 N = 48	1 N = 33	2 N = 30	Test Chi-kwadrat
1 – Nie odczuwam żadnego bólu ani dyskomfortu	18 (37,5%)	18 (54,5%)	20 (66,7%)	$\chi^2 = 17,0$ df = 8 p = 0,031
2 – Odczuwam niewielki ból lub dyskomfort	13 (27,1%)	7 (21,2%)	7 (23,3%)	
3 – Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort	14 (29,2%)	3 (9,1%)	1 (3,3%)	
4 – Odczuwam silny ból lub dyskomfort	2 (4,2%)	5 (15,2%)	2 (6,7%)	
5 – Odczuwam krańcowy ból lub dyskomfort	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Me [Q1; Q3]	2 [1; 3]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	<0,001

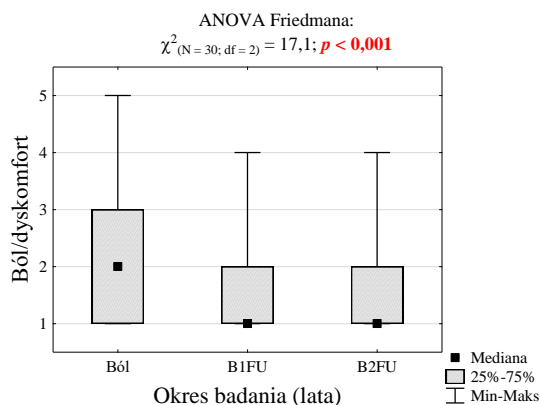
N- liczebność grupy; Me-mediana; Q1 – kwartył dolny; Q3 – kwartył górny

Tabela 35. Samoocena odczuwania niepokoju na początku obserwacji, po roku i po 2 latach oraz wynik testu zgodności Chi-kwadrat

Niepokój/przygnębienie	0 N = 47	1 rok N = 33	2 rok N = 30	Test Chi-kwadrat
1 – Nie jestem niespokojny/a ani przygnębiony/a	24 (51,1%)	16 (48,5%)	18 (60,0%)	$\chi^2 = 3,24$ df = 8 p = 0,918
2 – Jestem trochę niespokojny/a lub przygnębiony/a	13 (27,6%)	9 (27,3%)	5 (16,7%)	
3 – Jestem umiarkowanie niespokojny/a lub przygnębiony/a	6 (12,8%)	6 (18,2%)	5 (16,7%)	
4 – Jestem bardzo niespokojny/a lub przygnębiony/a	3 (6,4%)	2 (6,0%)	2 (6,6%)	
5 – Jestem krańcowo niespokojny/a lub przygnębiony/a	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Me [Q1; Q3]	1 [1; 2]	2 [1; 2]	1 [1; 2]	0,484

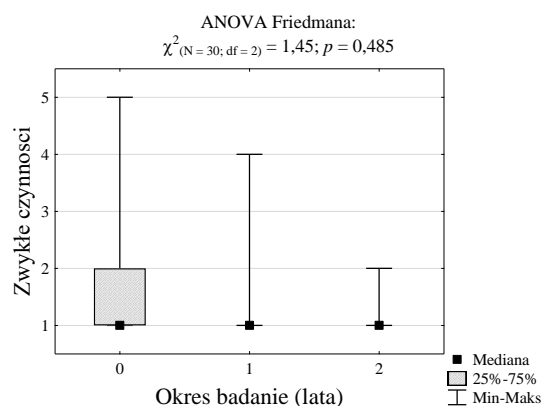
N- liczebność grupy; Me-mediana; Q1 – kwartył dolny; Q3 – kwartył górny

Stwierdzono istotny spadek odczuwanego bólu i dyskomfortu ($p < 0,001$) w 1 i 2 roku obserwacji w porównaniu do dnia hospitalizacji w grupie pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (Rycina 25).



Rycina 25. Odczuwanie bólu i dyskomfortu u pacjentów z CCS

Podobnie, dla wykonywania zwykłych czynności test Chi-kwadrat wykazał istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$) między rozkładami odpowiedzi na pytania podczas hospitalizacji oraz w 1 i 2 roku obserwacji. Problemy z wykonywaniem codziennych czynności z czasem zmniejszyły się (Tabela 33). W teście Friedmana dla zmiennych powiązanych nie stwierdzono istotnej różnicy dla uzyskanych odpowiedzi - może być to spowodowane uzyskaniem odpowiedzi w 2 roku badania jedynie u 30 chorych (Rycina 26).



Rycina 26. Wykonywanie zwykłych czynności u pacjentów z CCS

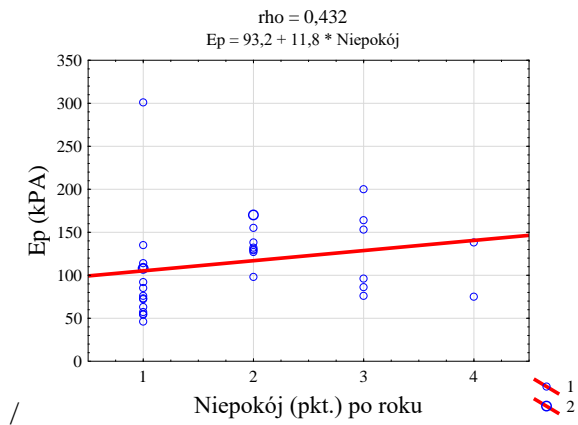
Zbadano zależność pomiędzy parametrami sztywności tętnic a poszczególnymi odpowiedziami kwestionariusza w EQ-5Q-5L w okresie 2-letniej obserwacji pacjentów (Tabela 36).

Tabela 36. Korelacja pomiędzy parametrami sztywności tętnic a samooceną dotyczącą poruszania się, samoobsługi, zwykłych czynności, odczuwanego bólu i niepokoju w kolejnych latach badania

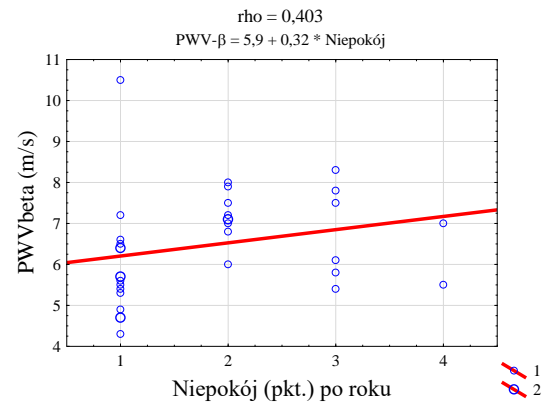
Parametr	beta	Ep (kPa)	AC (mm ² /kPa)	AI (%)	PWV-β (m/s)
Na początku:					
Poruszanie	-0,115	-0,036	0,129	0,068	-0,012
Samoobsługa	-0,051	0,004	-0,064	-0,064	-0,014
Zwykłe czynności	-0,144	-0,122	-0,020	-0,020	-0,125
Ból	0,215	0,284	-0,142	-0,091	0,283
Niepokój	0,146	0,183	-0,056	-0,306	0,181
Po roku:					
Poruszanie	0,083	0,153	-0,046	0,091	0,213
Samoobsługa	-0,137	-0,037	0,038	0,067	0,014
Zwykłe czynności	-0,049	-0,071	0,118	0,100	-0,012
Ból	0,130	0,191	-0,095	0,008	0,237
Niepokój	0,378	0,432	-0,374	-0,297	0,403
Po dwóch latach:					
Poruszanie	0,313	0,342	-0,167	-0,021	0,393
Samoobsługa	0,032	0,032	-0,019	-0,135	0,077
Zwykłe czynności	-0,005	<0,001	-0,032	0,087	0,032
Ból	0,312	0,307	-0,255	-0,097	0,306
Niepokój	-0,049	0,007	0,092	-0,059	0,025

beta- wskaźnik sztywności beta; Ep- moduł Petersona; AC- parametr podatności tętnicy; AI- aortalny wskaźnik wzmocnienia; PWV-beta- lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna

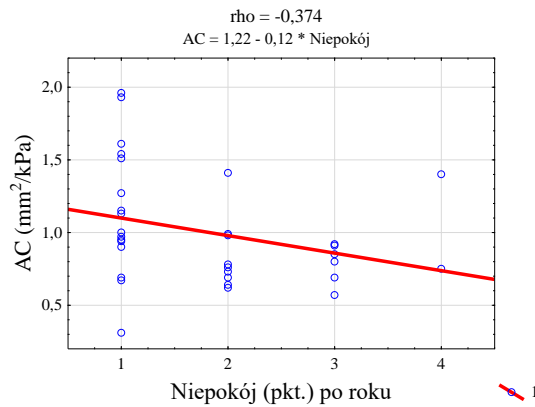
W przeprowadzonej analizie statystycznej stwierdzono istotną zależność pomiędzy wyjściowymi parametrami sztywności tętnic: beta (Rho= 0,378), Ep (Rho=0,432), AC (Rho= -0,374) i PWV-beta (Rho=0,403) a odczuwanym niepokojem w 1 roku obserwacji u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (Ryciny 27-29).



Rycina 27. Korelacja parametru E_p a odczuwanego niepokoju w 1 roku obserwacji pacjentów z CCS

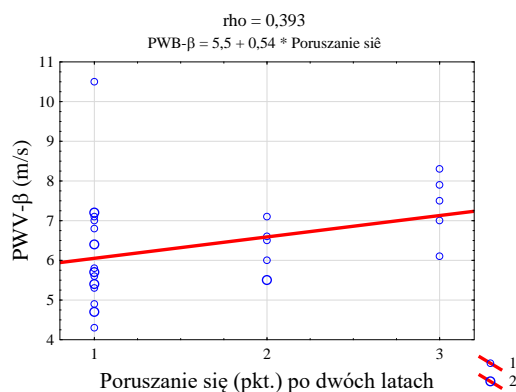


Rycina 28. Korelacja parametru PWV-beta a odczuwanego niepokoju w 1 roku obserwacji pacjentów z CCS



Rycina 29. Korelacja parametru AC a odczuwanego niepokoju w 1 roku obserwacji pacjentów z CCS

Ponadto, w drugim roku obserwacji stwierdzono istotną zależność między wyjściowym parametrem PWV-beta a problemami w poruszaniu się ($Rho=0,393$, Rycina 30).



Rycina 30. Korelacja parametru PWV-beta a problemy w poruszaniu się w 2 roku obserwacji pacjentów z CCS

5. DYSKUSJA

5.1 Sztywność tętnic a miażdżycza u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym

5.1.1 Zwiększona sztywność tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Fizjologicznie, istnienie związku aortalno-wieńcowego udowodniono w eksperymentalnym badaniu australijskim, w którym stwierdzono występowanie dodatniej korelacji między sztywnością tętnic wyrażoną poprzez podatność aorty mierzoną w badaniu rezonansem magnetycznym a zmierzonym inwazyjnie przepływem wieńcowym w grupie chorych bez istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych. Wyniki były wybitnie dodatnie dla krążenia hiperemicznego, w mniejszym stopniu dla krążenia w warunkach spoczynkowych [61]. Podobnie, we włoskim badaniu u 88 chorych z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych bez dotychczas rozpoznanej choroby serca, wyższa sztywność tętnic wyrażona parametrami β i E_p uzyskanymi w badaniu echo-trackingu tętnicy szyjnej korelowała z niższą prędkością wieńcowego przepływu w czasie rozkurczu w gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej w badaniu echokardiograficznym w ocenie doplerowskiej [62]. Kullo i wsp. stwierdzili istotną zależność pomiędzy AS wyrażoną poprzez aortalną PWV a nasileniem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych wyrażonym przez wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (CAC, coronary artery calcium) w badaniu tomografii tętnic wieńcowych w grupie chorych bez rozpoznanej dotychczas choroby wieńcowej lub przebytego udaru niedokrwienego [63]. W wyżej wymienionym badaniu prędkość fali tętna okazała się niezależnym od klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego predyktorem subklinicznych zmian w naczyniach wieńcowych.

W niniejszej pracy doktorskiej u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym stwierdzono istotnie wyższe wartości parametrów lokalnej sztywności tętniczej w porównaniu do grupy kontrolnej, czyli zdrowej (Tabela 7).

Podobnie, w badaniu węgierskiego zespołu pod kierunkiem Gasznera z 2011r. stwierdzono zwiększoną sztywność tętnic u chorych z rozpoznaną chorobą wieńcową [64]. U 125 pacjentów skierowanych z podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca wykonano koronarografię i potwierdzono CAD. Równolegle wykonano inwazyjny pomiar centralnej sztywności tętniczej (aortalna PWV) za pomocą arteriografu, a wśród 35 osób dokonano

dodatkowo pomiaru lokalnej sztywności tętniczej wykorzystując metodę echo-trackingu. W obu pomiarach stwierdzono zwiększoną AS w grupie chorych z CAD w porównaniu do grupy kontrolnej. Analogicznie, w badaniu tureckim Aslana i wsp., do którego włączono osoby z podejrzeniem CAD, stwierdzono wyższe wartości wskaźników AS w grupie chorych ze zmianami w tętnicach wieńcowych [65].

Interesujących wniosków dostarczyło badanie japońskie. W latach 1984-1996 przeprowadzono łącznie 3456 analiz szyjno-udowej PWV metodą tonometrii aplanacyjnej u 1538 pensjonariuszy domu spokojnej starości. W toku obserwacji u 304 chorych przeprowadzono badanie autopsyjne określając zależności pomiędzy zbadanym przyżyciowo PWV a sekcyjnym nasileniem miażdżycy w 3 obszarach: naczyniowej, rozumianej jako „ładunek miażdżycy” wyrażonej przez wskaźnik PAI (Pathological Atherosclerotic Index) na podstawie pomiaru miażdżycy w 8 dużych naczyniach, wieńcowej – wskaźnik CSI (Coronary Stenotic Index [66]) oraz ośrodkowej – wskaźnik BAI (Brain Atherosclerotic Index). Stwierdzono słabą zależność pomiędzy obecnością miażdżycy w naczyniach wieńcowych a PWV ($\rho=0,186$, $p<0,005$) oraz korelację między AS a PAI, przy czym poziom korelacji dla obecności zmian miażdżycowych w poszczególnych dużych tętnicach był na granicy ważności statystycznej ($\rho < 0,3$) [67].

5.1.2 Sztywność tętnic a zaawansowanie zmian w tętnicach wieńcowych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC z 2019r. dotyczącymi przewlekłego zespołu wieńcowego u chorego z podejrzeniem CAD należy określić prawdopodobieństwo kliniczne występowania CAD z istotnym zwężeniem w naczyniach wieńcowych co implikuje dalsze badania diagnostyczne [12]. Po oszacowaniu prawdopodobieństwa klinicznego choroby na podstawie wieku, płci oraz objawów ekspersci zalecają wykonanie badań dodatkowych, takich jak elektrokardiogram spoczynkowy (EKG), badania laboratoryjne, RTG klatki piersiowej oraz echokardiografię spoczynkową (ECHO). W klasie zaleceń IIa, jest wykonanie USG tętnic celem oceny obecności blaszek miażdżycowych u pacjentów z dotychczas nierozpoznaną miażdżycą. Wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych z 2021 roku dopuszczają wykonanie USG tętnic szyjnych w przypadku poszukiwania blaszki miażdżycowej jedynie jeśli nie jest możliwa ocena wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych w badaniu tomografii komputerowej. Poza tym, nie zalecają wykonywania rutynowej ultrasonografii tętnic szyjnych (klasa zaleceń III) [9]. W zaleceniach ESC dotyczących nadciśnienia tętniczego

z 2018 roku ocena sztywności tętnic poprzez cfPWV w diagnostyce powikłań narządowych NT oraz poszukiwanie blaszki miażdżycowej w USG tętnic szyjnych jako surogatu niemej klinicznie miażdżycy uzyskało klasę zaleceń IIb [68]. Wcześniej, w 2005 roku, w dokumencie prestiżowej grupy roboczej ESC pod kierunkiem Stowarzyszenia Badań nad Strukturą i Fizjologią Tętnic „ARTERY” (Association for Research into Arterial Structure and Physiology Society) na temat roli biomarkerów naczyniowych w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych szyjno-udowa prędkość fali tętna razem z ultrasonografią tętnic szyjnych oraz wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) była rozważana jako zastępczy punkt końcowy zdarzeń sercowo-naczyniowych uzyskując w opinii europejskich ekspertów klasę zaleceń IIa/A. Równolegle, w amerykańskich wytycznych zastosowanie PWV uzyskało wówczas klasę zaleceń III/C [69]. Ponieważ powyższe zalecenia są kontrowersyjne i zmieniające się w czasie, a zagadnienie to jest nieustannie ciekawe poznawczo, podjęto badania, które są tematem niniejszej pracy doktorskiej.

Zależność pomiędzy sztywnością tętniczą a zaawansowaniem zmian w naczyniach wieńcowych jest stale przedmiotem badań. W niniejszej pracy doktorskiej nie stwierdzono zależności pomiędzy parametrami lokalnej sztywności tętniczej a zaawansowaniem zmian w naczyniach wieńcowych (zarówno w podziale na chorobę jedno-, dwu-, i trójnaczyńową oraz według punktacji w skali SYNTAX) u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (Tabela 16 i 17).

Porównywalnie, w cytowanym już badaniu Gasznera i wsp. dla pacjentów z potwierdzoną CAD w badaniu angiograficznym określono punktację SYNTAX dla każdej zmiany w naczyniach. W zależności od punktacji w skali SYNTAX pacjenci zostali zrandomizowani do 3 grup ryzyka poważnych, niekorzystnych zdarzeń w trakcie rewaskularyzacji. U 125 pacjentów dokonano inwazyjnej oceny regionalnej sztywności tętniczej (PWV) w trakcie badania angiograficznego, dodatkowo u 35 pacjentów wykonano ocenę lokalnej sztywności tętniczej za pomocą echo-trackingu. Wyniki badania są zgodne z wynikami pracy doktorskiej - nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy parametrami regionalnej i lokalnej sztywności tętniczej a nasileniem zmian w naczyniach wieńcowych określonych według punktacji w skali SYNTAX [64]. Autorzy podkreślali korelację pomiędzy wynikami badań sztywności regionalnej metodą inwazyjną oraz sztywności lokalnej metodą echo-trackingu.

Również we wspomnianym wyżej badaniu Aslana i wsp. uzyskano zbliżone wyniki. Badanie obejmowało 353 chorych hospitalizowanych z powodu podejrzenia dławicy

piersiowej. Po wykonanej koronarografii pacjenci zostali przydzieleni do 4 grup: grupa 1- pacjenci bez zmian w naczyniach wieńcowych; grupa 2 - pacjenci z jednonaczyniową chorobą wieńcową (definiowaną jako zwężenie światła naczynia $>70\%$ w naczyniu powyżej 2mm średnicy); grupa 3- pacjenci z chorobą dwunaczyniową; grupa 4 - pacjenci z chorobą trójnaczyniową. Podobnie do niniejszej pracy doktorskiej, stwierdzono zwiększoną AS wśród chorych ze zmianami miażdżycowymi w naczyniach wieńcowych w porównaniu do grupy bez zmian w naczyniach, natomiast nie stwierdzono zależności pomiędzy sztywnością tętnic a zaawansowaniem zmian w naczyniach wieńcowych w poszczególnych grupach chorych.

Niejednoznacznych wniosków dostarcza badanie przeprowadzone przez Chiha i wsp. [70]. U 344 pacjentów (266 mężczyzn i 78 kobiet) zakwalifikowanych do koronarografii z powodu podejrzenia CAD wykonywano dodatkowo ocenę AS za pomocą szyjno-udowej PWV (cfPWV). Wykonana koronarografia była oceniana w 3 różnych skalach: Vessel score (0-4pkt, w zależności od ilości zajętych tętnic $>50\%$), Gensini score (punktacja zależna od procentowej oceny zwężeń w tętnicach wieńcowych) i Extent score (procentowe zajęcie miażdżycą drzewa naczyniowego niezależnie od stopnia zwężenia naczynia). Stwierdzono istotną zależność między cfPWV a skalą Extent czyli zajęciem miażdżycą naczyń wieńcowych (korelacja silniej zaznaczona wśród populacji mężczyzn), natomiast nie stwierdzono zależności pomiędzy cfPWV a skalami Vessel oraz Gensini.

Odmienne, Saiki Atsuhito i wsp. w przeglądzie prac na temat CAVI stwierdza, że wartość wskaźnika CAVI rośnie wraz z ilością zajętych naczyń wieńcowych [40]. Horinaka i wsp. porównywali wskaźnik CAVI z baPWV i stwierdzili związek tych parametrów ze zmianami w naczyniach wieńcowych. Badanie obejmowało 696 pacjentów z podejrzeniem choroby wieńcowej, którzy mieli wykonywaną pierwszorazową koronarografię. Po wykonanym badaniu pacjentów podzielono do 4 grup według ilości zajętych naczyń wieńcowych: pacjenci bez zmian w naczyniach wieńcowych oraz pacjenci z chorobą jedno-, dwu- i trójnaczyniową (kolejno grupy 0, 1, 2, 3). Stwierdzono istotnie wyższe wartości baPWV dla pacjentów z chorobą wielonaczyniową w porównaniu do pozostałych grup, kontrowersyjnie natomiast nie obserwowano różnic w sztywności tętnic pomiędzy pacjentami bez zmian w naczyniach wieńcowych, a pacjentami z chorobą jedno- i dwunaczyniową. Dla parametru CAVI stwierdzono istotnie wyższe wartości dla grup 1, 2 i 3 w porównaniu z grupą chorych bez zmian w naczyniach wieńcowych oraz istotną różnicę między średnimi wartościami CAVI dla grup 1 (niższe wartości) i 3 (wyższe wartości). Natomiast, średnie wartości CAVI dla grup 1 i 2 oraz 2 i 3 nie różniły się istotnie [71]. Zbliżone wyniki uzyskano w badaniu określającym

zależność parametru CAVI i CAD ocenianej inną metodą niż koronarografia – badaniem tomografii komputerowej z kontrastem (angio-TK) tętnic wieńcowych. Wartości CAVI były istotnie wyższe w grupie pacjentów z CAD, w porównaniu z pacjentkami bez zmian w naczyniach wieńcowych, natomiast wskaźnik CAVI nie różnił się istotnie w chorobie jedno-, dwu- i trójnaczyńowej [72].

Poszukuje się nowych, uproszczonych wskaźników oceny sztywności tętnic u chorych z podejrzeniem występowania choroby wieńcowej. Alexander Vallee i wsp. w 2016r. zaproponowali zmodyfikowany parametr oceny prędkości fali tętna – PWVindex. Parametr ten miał za zadanie uniezależnić cfPWV od wieku, płci, średniego ciśnienia tętniczego i tętna. W badaniu wzięło udział 148 chorych skierowanych do rutynowej oceny kardiologicznej, gdzie 86 pacjentów bez cukrzycy, NT i CAD stanowiło grupę kontrolną oraz bazę do wyliczenia teoretycznego PWV. Grupa badana (62 chorych) miała wykonaną koronarografię. W zależności od nasilenia zmian w tętnicach wieńcowych grupę badaną podzielono na 3 grupy: 1 - chorzy bez zwężeń w naczyniach wieńcowych, 2 - chorzy bez istotnych zwężeń oraz 3 - chorzy z istotnym zwężeniem tętnicy wieńcowej. Wszyscy mieli wykonany pomiar szyjno-udowej PWV za pomocą tonometrii aplanacyjnej oraz wykonane usg tętnic szyjnych w poszukiwaniu blaszki miażdżycowej. Grupa badana miała wyższe wartości PWV niż grupa kontrolna. Dla grupy badanej oszacowano PWVindex - wynik dodatni był nieprawidłowy. Zaobserwowano dodatnią zależność między PWV, PWVindex oraz obecnością blaszki miażdżycowej a występowaniem miażdżycy w tętnicach wieńcowych. PWVindex i obecność blaszki miażdżycowej dodatnio korelowały z obecnością zmian w naczyniach wieńcowych, natomiast PWVindex dodatkowo korelował z obecnością istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych [73]. Yannoutsos i wsp. testowali hipotezę, czy ocena sztywności tętnic może służyć jako dodatkowe badanie u pacjentów z dławicą do identyfikacji chorych do dalszej diagnostyki inwazyjnej. U 367 pacjentów wykonano test wysiłkowy, scyntyografię perfuzyjną mięśnia sercowego oraz pomiar cfPWV. Na podstawie uzyskanych wyników tylko 42 chorych zakwalifikowano do planowej koronarografii, u których dodatkowo wyliczono PWVindex. W grupie pacjentów z prawidłowym (ujemnym) wynikiem PWVindex potwierdzono 22 koronarografie bez zmian w naczyniach wieńcowych [74].

Dostępna literatura nie daje odpowiedzi czy sztywność tętnicza koreluje z nasileniem procesu miażdżycowego. Wiele informacji jest niejednoznacznych bądź sprzecznych. Stwierdzenie „zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych” jest bardzo różnie interpretowane, co utrudnia analizę i porównywanie badań naukowych, a jednocześnie

determinuje odmienne wnioski. Niejednolite są również grupy badane - włączani są pacjenci bez zmian w naczyniach wieńcowych, pacjenci bez stosowanego leczenia lub z optymalnym leczeniem CAD, chorzy bez lub z wywiadem OZW w przeszłości, co również przyczynia się do występowania dyskrepancji pomiędzy badaniami.

Wyniki niniejszej pracy doktorskiej wskazują, że pomimo zwiększonych wartości parametrów sztywności tętnic u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym, nie stwierdza się korelacji parametrów AS z nasileniem zmian w naczyniach wieńcowych.

Sztywnienie tętnic (arteriosclerosis) i miażdżyca (atherosclerosis) w rozumieniu anatomopatologicznym są odmiennymi procesami. Dotyczy to zarówno odrębnego umiejscowienia w obrębie ściany tętnicy- sztywnienie tętnic dotyczy przede wszystkim błony środkowej, a miażdżyca błony wewnętrznej, jak i innego charakteru tych zmian. Pomimo to nie można wykluczyć ich wzajemnej akceleracji - obecność miażdżycy przyczynia się do spadku podatności tętnic, a z kolei związany ze sztywnym łożyskiem naczyniowym wzrost komponenty pulsacyjnej ciśnienia tętniczego przyspiesza przebieg miażdżycy [55, 56]. Sztywnienie tętnic odgrywa jedną z główną rolę w błędnym kole zaburzeń hemodynamicznych, które ostatecznie przyczynia się do upośledzenia perfuzji wieńcowej i rozwoju niewydolności serca, a także innych schorzeń naczyniowych [48].

5.2 Sztywność tętnic a czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Do uznanych i analizowanych w tej pracy czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych należą wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i nikotynizm.

5.2.1 Wiek niezależnym predyktorem sztywności tętniczej u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Wraz z wiekiem duże tętnice tracą swoje właściwości elastyczne, tym samym zwiększają swoją sztywność. Zmiany, które w sposób naturalny zachodzą w procesie starzenia, dotyczą przede wszystkim błony środkowej i zależne są od równowagi pomiędzy głównymi trzema czynnikami:

- 1) stresem ciśnieniowym związanym ze zmianami ciśnienia w tętnicy w trakcie pracy serca;
- 2) procesami naprawczymi w przebiegu mikrourazów ściany tętnicy;

3) wpływem i niszczeniem ściany naczynia przez zewnętrznych „agresorów”, takich jak AGEs, proces zapalny, układ RAAS, nikotynizm, obecność wolnych rodników czy dysfunkcja komórek śródbłonna[29].

Wpływ wieku na sztywność tętnic został udowodniony w populacyjnym badaniu Framingham, w którym wśród zdrowej społeczności w wieku średnim i podeszłym, bez dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, obserwowano gwałtowny wzrost sztywności tętniczej (mierzonej za pomocą cfPWV) wraz z wiekiem [75].

W niniejszej pracy doktorskiej w grupie pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym niezależnym czynnikiem predykcyjnym sztywności tętniczej okazał się wiek. Stwierdzono zależność między wiekiem a parametrami beta, Ep i PWV-beta, zaś w korelacji wieloczynnikowej wiek był niezależnym predyktorem parametrów beta i Ep.

W badaniu Łoboz-Rudnickiej i wsp. ocena sztywności tętniczej metodą echotrackingu skorygowana do wieku znalazła zastosowanie w dokładniejszej stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie chorych niskiego i średniego ryzyka. Określony wiek naczyniowy zamiast stosowanego wieku chronologicznego u 11,8% badanych reklasyfikował ich do wyższej kategorii ryzyka w skali Framingham [32]. Wpływ wieku na AS opisywano również w badaniu Jaroch i wsp. w populacji z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym [43].

Aktualnie podejmuje się próby znalezienia wskaźnika sztywności tętnic niezależnego od wieku. Greve i wsp. zaproponowali pomiar szacunkowej PWV (ePWV, estimated PWV) uwzględniając wiek oraz wartości średniego ciśnienia tętniczego (MAP, mean blood pressure) [76]. Zastosowali ePWV w badaniu, do którego włączyli 25066 pacjentów zakwalifikowanych do planowej koronarografii w latach 2003-2016 z powodu stabilnej dławicy piersiowej [77]. U 47% chorych potwierdzono w koronarografii chorobę wieńcową. Dla mężczyzn stwierdzono dodatnią zależność między ePWV a wystąpieniem zawału serca, podobnie stwierdzono dodatnią zależność między ePWV a wystąpieniem udaru u obu płci i niezależnie od stosowanego leczenia hipotensyjnego. Oszacowane ePWV korelowało również ze śmiertelnością ogółem, niezależnie od płci i stosowanego leczenia hipotensyjnego.

Zarówno wyniki niniejszej dysertacji jak i przytoczonych badań naukowych pozostają w zgodzie z twierdzeniem ojca współczesnej medycyny, Williama Oslera: „Man is as old as his arteries” (tłum: „Człowiek jest tak stary jak jego tętnice”).

5.2.2 Wyższa sztywność tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym

U chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym stwierdzono istotnie wyższe wartości parametrów PWV-beta i Ep oraz konsekwentnie, niższe wartości parametru AC (Rycina 16, 17 i 18). Obecność nadciśnienia tętniczego nie była niezależnym czynnikiem wpływającym na sztywność tętnic u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym w analizie wieloczynnikowej, jakkolwiek była czynnikiem wpływającym na sztywność tętniczą w analizie jednoczynnikowej. Rolę AS, wyrażoną poprzez cfPWV, jako niezależnego predyktora śmiertelności ze wszystkich przyczyn oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym udowodniono w badaniu Laurent'a [50].

Zależność między sztywnością tętnic a nadciśnieniem tętniczym jest dwukierunkowa, a procesy te nawzajem na siebie oddziałują co w literaturze określane jest pojęciem „błędne koła” (ang. „vicious circle”). Który z procesów, sztywność tętnic czy nadciśnienie tętnicze jest pierwotnym ogniwem „błędne koła” jest nadal tematem wielu prac naukowych. Wpływ podwyższonej sztywności tętnic na rozwój nadciśnienia tętniczego udowodniono w kilku badaniach prospektywnych. W populacyjnym badaniu Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) obejmującym 6992 normotensyjnych osób stwierdzono, że podwyższone wartości wskaźników sztywności beta, Ep i modułu Younga mierzonych w obrębie lewej tętnicy szyjnej wspólnej przyczyniają się do wystąpienia nadciśnienia tętniczego [78]. Podobnie, w badaniu greckiej populacji 2512 zdrowych osób dowiedziono, że podwyższone wartości wskaźników sztywności aorty są niezależnymi predyktorami rozwoju NT [79]. Analogiczne wyniki uzyskano w analizie subpopulacji The Baltimore Longitudinal Study of Aging, obejmującej 449 osób nie przyjmujących leków hipotensyjnych, w którym stwierdzono, że cfPWV jest niezależnym predyktorem narastania SBP oraz wystąpienia nadciśnienia tętniczego [80]. Dwukierunkową interakcję pomiędzy sztywnością tętnic a ciśnieniem tętniczym opisano w prospektywnej analizie populacji Framingham Heart Study. W 7-letniej obserwacji wykazano, że wyjściowo wyższe wartości cfPWV są czynnikiem predykcyjnym wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego i w konsekwencji wystąpienia nadciśnienia tętniczego, natomiast wyjściowo podwyższone ciśnienie tętnicze nie przyczynia się do wzrostu cfPWV [81]. Autorzy badania opracowali hipotezę, że zwiększona sztywność prowadzi do nadciśnienia tętniczego, natomiast występowanie nadciśnienia tętniczego nie stanowi niezależnego determinantu zwiększenia sztywności tętniczej, w tym przypadku mierzonej jako cfPWV.

W badaniu CATOD oceniano korelację pomiędzy sztywnością tętnic a obecnością powikłań narządowych u chorych z rozpoznanym i leczonym nadciśnieniem tętniczym. Zbadano grupę 314 chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których mierzono regionalną sztywność tętniczą za pomocą cfPWV oraz lokalną sztywność tętniczą stosując ultrasonografię tętnic szyjnych. Stwierdzono, że regionalna sztywność tętnic oceniana za pomocą cfPWV jest związana z uszkodzeniem nerek, a lokalna sztywność tętnic szyjnych z uszkodzeniem serca [82].

W badaniu przeprowadzonym przez Jaroch i wsp. w Ośrodku, w którym powstała niniejsza praca doktorska, dowiedziono, że IMT tętnic szyjnych jako marker subklinicznej miażdżycy oraz PWV-beta jako wskaźnik sztywności tętnic szyjnych są niezależnie związane z występowaniem wczesnej dysfunkcji rozkurczowej lewej komory u nieleczonych osób z nadciśnieniem tętniczym w [43].

5.2.3 Sztywność tętnic a cukrzyca u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Już w badaniu Framingham dowiedziono wyższej częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z cukrzycą niż wśród osób bez cukrzycy we wszystkich grupach wiekowych u obu płci [83]. Sztywność tętnic, wyrażona przez PWV, jest silnym, niezależnym predyktorem śmiertelności zarówno w populacji chorych z cukrzycą jak i osób z nietolerancją glukozy [84]. Zgodnie z wieloma dostępnymi dowodami i opublikowanymi pracami naukowymi w niniejszej pracy obserwowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem glukozy a sztywnością tętnic wyrażoną parametrami beta, Ep oraz PWV-beta u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (Ryciny 13, 14 i 15). Jakkolwiek, nie stwierdzono wyższych wartości wskaźników AS u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym ze współistniejącą cukrzycą w porównaniu z chorymi z CCS bez cukrzycy. Trzeba jednakże podkreślić, że średnie stężenie glukozy w całej grupie badanej wynosiło 119mg/dl. W grupie chorych z cukrzycą, którzy stanowili 36% osób badanych, średnie stężenie glikemii wynosiło 144mg/dl, a średnie stężenie HbA1c - 6,84%. Świadczy to o dobrej kontroli glikemii w tej grupie chorych.

Liczne badania dowodzą wpływu cukrzycy na sztywność tętniczą, co ma swoje uzasadnienie w patofizjologii sztywności. W populacji anglosaskiej stwierdzono wyższe wartości sztywności tętniczej wyrażonej pomiarem cfPWV wśród osób z cukrzycą i upośledzoną tolerancją glukozy [85]. Podobnie, w populacji japońskiej stwierdzono podwyższony baPWV u pacjentów z cukrzycą [86]. W badaniu Hoorn upośledzony metabolizm

glukozy, a przede wszystkim obecność cukrzycy typu 2, wiązał się z podwyższonymi wartościami sztywności tętniczej [87].

5.2.4 Sztywność tętnic a płeć pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Mało jest prac dotyczących różnic płci w zagadnieniu dotyczącym sztywności tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym. W badaniu tej pracy doktorskiej stwierdzono zależność pomiędzy zmniejszoną sztywnością tętnic wyrażoną przez wyższe wartości parametru AC a występowaniem płci męskiej w grupie chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym (Rycina 11). Wyniki autorskiego badania są zgodne z wynikami pracy Łoboz-Rudnickiej i wsp., w którym stwierdzono mniejszą podatność tętnic czyli niższe wartości parametru AC u kobiet w populacji z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [45]. W pracy Kruszyńskiej i wsp. w populacji pacjentów z zespołem metabolicznym stwierdzono wyższe wartości wskaźnika beta u kobiet [88]. Analiza DuPont'a podkreśla odmienności sztywności tętniczej dla płci [89]. Autor wymienia czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, które wpływają na sztywność tętnic i są wspólne dla obu płci (wiek, nadciśnienie tętnicze, otyłość oraz zespół metaboliczny) równocześnie podkreślając różnice w patofizjologii sztywności tętniczej w zależności od płci. U mężczyzn niedobór testosteronu sprzyja wzrastaniu sztywności tętniczej, a u kobiet AS jest związana z wieloma stanami klinicznymi jak stan przedrzucawkowy, zespół policystycznych jajników, endometrioza i choroby autoimmunologiczne. Autor zauważa, że niższa podatność tętnicza, tym samym większa sztywność tętnic, koreluje z obciążeniem miażdżycą u kobiet. Znajduje to potwierdzenie w badaniu Coutinho i wsp., w którym niższe wartości AC korelowały z obecnością zwapnień w tętnicach wieńcowych ocenianych metodą Agatstona u kobiet [90].

5.2.5 Sztywność tętnic a nikotynizm u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Nikotynizm, zarówno czynny jak i bierny, uważany jest za jedno z głównych zagrożeń dla zdrowia i istotnie wpływa na zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych [9]. Palenie papierosów sprzyja rozwojowi miażdżycy zarówno poprzez bezpośrednie uszkodzenie komórek śródbłonna i aktywację procesów zapalnych, jak również poprzez akcelerację procesów krzepnięcia [91]. Uszkodzenie śródbłonna oraz uruchomienie procesów zapalnych leży również u podstawy patofizjologii sztywności tętniczej. Paradoksalnie, w niniejszej pracy doktorskiej stwierdzono większą podatność tętniczą (wyższe

wartości parametru AC) u chorych z wywiadem nikotynizmu (Rycina 12). W dostępnej literaturze nie ma jednoznacznych danych dotyczących nikotynizmu i sztywności tętniczej. W rumuńskim badaniu obejmującym zdrowych, aktywnych palaczy papierosów dowiedziono istnienia zależności między ilością paczkiolat a sztywnością tętnic wyrażoną przez PWV i AI mierzonymi za pomocą arteriografu u obu płci oraz wyższych wartości skurczowego ciśnienia tętniczego mierzonego w aorcie u kobiet [92]. W populacyjnym badaniu SAPALDIA dowiedziono korelacji między sztywnością tętnic mierzoną ultrasonograficznie a nikotynizmem [93]. Wśród chorych z przewlekłą niewydolnością nerek stwierdzono wyższe wartości AS u byłych palaczy nie stwierdzając korelacji z aktywnie palącymi osobami [94]. W dostępnej literaturze spotyka się też liczne badania, które nie dowiodły istnienia związku między paleniem papierosów a sztywnością tętniczą - w grupie chorych normotensyjnych i bez rozpoznanego i leczonego nadciśnienia tętniczego [95, 96] oraz w grupie potencjalnie zdrowych osób powyżej 60 rż. zgłaszających się na rutynowe kontrole lekarskie [96].

5.3 Sztywność tętnic a biochemiczne markery prognostyczne u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Wytyczne dotyczące postępowania u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym zalecają okresową kontrolę badań laboratoryjnych, w tym markerów prognostycznych, do których należą m.in.: białko C-reaktywne (CRP), N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), wyskokoczuła Troponina T, LDL-C, fragmenty degradacji fibryny, czynnik von-Willebranda oraz interleukina-6 [12]. W prospektywnym, randomizowanym badaniu obejmującym 13164 chorych ze stabilną chorobą wieńcową stężenie NT-proBNP i wyskokoczułej Troponiny T miało najwyższą wartość predykcyjną zgonu w tej grupie chorych [97].

W patofizjologii zarówno sztywności tętniczej jak i miażdżycy jedną z kluczowych ról odgrywa aktywacja procesu zapalnego [1, 27]. We wspomnianym już szwajcarskim badaniu populacyjnym SAPALDIA dowiedziono korelacji pomiędzy sztywnością tętnic a stężeniem CRP i HDL dla obu płci [93]. W holenderskim, zróżnicowanym etnicznie badaniu HELIUS w nieskorygowanych analizach modelowych wyższe wartości CRP, D-dimeru i fibrynogenu istotnie korelowały z ryzykiem wystąpienia CAD, PAD i zwiększonej sztywności aorty (wyłączając korelację D-dimeru z ryzykiem wystąpienia CAD) [98]. Co ciekawe, po skorygowaniu wyników do poszczególnych grup etnicznych nie obserwowano dalej związku między markerami procesu zapalnego a sztywnością aorty. Dodatkowo stwierdzono, że podwyższone poziomy biomarkerów zapalnych były związane z występowaniem CAD u

Holendrów, Afrykanów z Surinamu i Ghany oraz Marokańczyków, ale takiej korelacji nie stwierdzono w populacji Turków i Azjatów Południowych z Surinamu. W niniejszej pracy doktorskiej, która obejmowała jedynie populację polską, nie stwierdzono korelacji między sztywnością tętnic a stężeniem CRP w grupie chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym. Z kolei koreańscy badacze, stwierdzili istotną korelację między wartościami CRP i baPWV a ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych wśród 8349 chorych zgłaszających się z różnych przyczyn do oddziału kardiologicznego w latach 2008-2018 [99].

W tejsze dysertacji nie stwierdzono zależności między sztywnością tętniczą a stężeniem kreatyniny u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym. Zaznaczyć należy, że grupa badana nie miała rozpoznanej przewlekłej choroby nerek, a średnia wartość kreatyniny dla grupy badanej pozostawała w granicach normy (wynosiła 0,95mg/dl). Historycznie dowiedziono, że cfPWV jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu oraz zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe w grupie chorych ze schyłkową niewydolnością nerek [100]. Również w pomiarze lokalnym AS metodą CAVI u pacjentów dializowanych stwierdzono wyższe wartości sztywności tętnic w grupie chorych ze zmianami niedokrwienymi w EKG lub potwierdzoną miażdżycą w badaniu koronarograficznym [39]. Paradoksalnie, w niedawno opublikowanym, polskim badaniu jako niezależny czynnik zwiększonej śmiertelności u chorych dializowanych stwierdzono większą podatność tętniczą (czyli wyższe wartości parametru AC) w pomiarze echotrackingu [101]. W badaniu SAPALDIA zależność między AS a kreatyniną, u pacjentów bez rozpoznanej niewydolności nerek, potwierdzono jedynie u kobiet [93]. O'Rourke i wsp. w swojej pracy poglądowej opisuje wpływ zwiększonej sztywności tętnic na upośledzenie mikrokrążenia w nerkach przyspieszającego ich dysfunkcję [102]. Jakkolwiek, w dostępnej literaturze brak jest jednoznacznych dowodów na korelacje sztywności tętniczej z funkcją nerek wyrażoną stężeniem kreatyniny. Takiej zależności nie udowodniono również w niniejszej pracy doktorskiej w grupie chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym.

Według mojej najlepszej wiedzy brak jest szczegółowych badań nad sztywnością tętnic i stężeniem markerów sercowych, takich jak NT-proBNP i wysokoczuła Troponina T w tak heterogenicznej grupie chorych, jaką są pacjenci z rozpoznąną i udokumentowaną chorobą wieńcową. W dostępnych badaniach obserwowano zależność między sztywnością tętnic a podwyższonym ciśnieniem napełniania lewej komory u dotychczas zdrowych pacjentów [43, 103, 104], jak i chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory [44]. Natomiast nie prowadzono wielu badań nad zależnością między sztywnością tętnic a stężeniem peptydu natriuretycznego, NT-proBNP jako czynnika prognostycznego w chorobie wieńcowej. W

niniejszej pracy nie stwierdzono istnienia takiej korelacji w grupie chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym. Niejednoznacznych wniosków dostarcza tajwańskie badanie związku aPWV z podziałem na 3 segmenty (sercowo-udowy, ramiennie-kostkowy oraz sercowo-szyjny) ze stężeniem BNP u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutu. Istnienie zależności obserwowano jedynie dla sercowo-udowej PWV [105]. W opublikowanym w 2022r. paryskim badaniu obserwowano korelację między ciśnieniem tętna a stężeniem BNP u pacjentów z cukrzycą bez rozpoznanej dotychczas choroby serca [106]. Ciekawe badanie prezentują brytyjscy badacze, którzy badali korelację pomiędzy stężeniem rozpuszczalnego receptora AGEs (sRAGE) a enzymami uszkodzenia mięśnia sercowego (NT-proBNP i wysokoczułej Troponiny T) oraz IMT i wskaźnikami sztywności tętnic w grupie mężczyzn w podeszłym wieku (71-92 lata) bez chorób sercowo-naczyniowych w zależności od występowania cukrzycy. W badaniu stwierdzono korelację pomiędzy sRAGE a stężeniem NT-proBNP oraz centralnym pomiarem sztywności tętniczej w obu grupach chorych, natomiast nie stwierdzono korelacji ze stężeniem Troponiny T oraz pomiarem aortalnego i szyjnego PWV [107]. Podobne wyniki uzyskano w amerykańskim badaniu ARIC, które obejmowało 3348 uczestników bez rozpoznanej choroby niedokrwiennej lub niewydolności serca. Sztywność tętniczą wyrażono poprzez PWV mierzoną w 4 segmentach: szyjno-udowym (cf), sercowo-szyjnym (hc), sercowo-udowym (hf) oraz udowo-kostkowym (fa). Pomiary PWV w pierwszych 3 segmentach, które według autorów stanowią centralne odzwierciedlenie sztywności tętniczej, korelują ze stężeniem NT-proBNP, przy czym pomiar faPWV, reprezentując według autorów sztywność regionalną, koreluje ze stężeniem Troponiny T [108]. W niniejszej pracy doktorskiej, stwierdzono korelację pomiędzy stężeniem wysokoczułej Troponiny T a lokalną sztywnością tętnic wyrażoną parametrami Ep i PWV (Tabela 13 i 15) u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym, nie stwierdzając natomiast korelacji parametrów sztywności tętniczej ze stężeniem peptydu natriuretycznego w tej grupie chorych.

W dostępnej literaturze istnieją doniesienia o korelacji między stężeniem kwasu moczowego a sztywnością tętnic i występowaniem miażdżycy. We włoskim badaniu udowodniono zależność wskaźnika β oraz IMT od stężenia kwasu moczowego w grupie bezobjawowych chorych z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [109]. W koreańskim badaniu stwierdzono U-kształtną zależność stężenia kwasu moczowego we krwi a poważnymi incydentami sercowo-naczyniowymi w ciągu 12 miesięcy u mężczyzn po przebytej przezskórnej angioplastyce [110]. Natomiast w najnowszym, randomizowanym badaniu klinicznym ALL-HEART u pacjentów w wieku 60 lat lub starszych z udokumentowaną

chorobą niedokrwienną serca, ale bez dny moczanowej w wywiadzie, nie stwierdzono różnicy w zakresie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, na który składa się zawału serca niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych pomiędzy uczestnikami stosującymi lek obniżający stężenie kwasu moczowego a uczestnikami bez włączonego leczenia [111]. W badaniach własnych nie zaobserwowano korelacji między sztywnością tętniczą a stężeniem kwasu moczowego w grupie pacjentów z CCS (Tabele 12-15). Odmiennych wniosków dostarcza tureckie badanie, w którym w grupie chorych z rozpozną CAD, zarówno CCS jak i ACS, stwierdzono zależność pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a cfPWV i Aix. Dodatkowo, stwierdzono zależność między stężeniem kwasu moczowego a nasileniem zmian w naczyniach wieńcowych wyrażonym w skali Gensini.

5.4 Sztywność tętnic a skala CHA₂DS₂VASc u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym

W ostatnim czasie w środowisku naukowym pojawiają się tezy, że skala CHA₂DS₂VASc może mieć zastosowanie w przewidywaniu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w innych scenariuszach klinicznych niż udar mózgu. Składowymi skali są choroby sercowo-naczyniowe (niewydolność serca, zawał, udar) lub ich czynniki ryzyka (wiek, cukrzyca, płeć). Tureccy badacze opierając swoje założenia na tym, że u podstawy skali CHADS₂ jak i skali CHA₂DS₂VASc znajdują się powszechnie rozpoznawane czynniki ryzyka rozwoju CAD stworzyli nowe narzędzie predykcyjne nasilenia zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych [112]. Zaproponowali oni modyfikację skali CHA₂DS₂VASc poprzez dodanie 2 nowych parametrów: H – hiperlipidemia (hiperlipidemia), S- smoking (nikotynizm) i zmienili płeć żeńską na męską uzyskując skalę CHA₂DS₂VASc-HS. W ich obserwacji zarówno skala CHADS₂, CHA₂DS₂VASc oraz CHA₂DS₂VASc-HS korelowały z obecnością i nasileniem zmian miażdżycowych, przy czym najsilniejszy związek wykazywała opracowana przez nich skala CHA₂DS₂VASc-HS.

W niniejszej pracy doktorskiej stwierdzono dodatnią, liniową zależność pomiędzy sztywnością tętnic wyrażoną parametrami PWV-beta oraz Ep a punktacją w skali CHA₂DS₂-VASc. Stwierdzono, iż wyższe wartości parametrów sztywności odpowiadają wyższej punktacją w skali CHA₂DS₂-VASc.

Zastosowanie skal CHADS₂, CHA₂DS₂VASc oraz CHA₂DS₂VASc-HS w aspekcie przedwczesnego starzenia się naczyń wyrażonego poprzez cfPWV badał Killic i wsp. u 2108

pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym. Powyższe skale korelowały z średnimi wartościami PWV, przy czym skala CHA₂DS₂VASc-HS okazała się być najsilniejszym predyktorem przedwczesnego starzenia się naczyń [113].

5.5 Sztywność tętnic a jakość życia u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym

Wytyczne podkreślają rolę rewaskularyzacji w zmniejszaniu dolegliwości dławicowych obok pełnego, optymalnego leczenia zachowawczego. Utrzymująca się dławica upośledza tolerancję wysiłku, pogarsza jakość życia, sprzyja depresji i jest przyczyną ponownych hospitalizacji [12]. Zmniejszenie częstości występowania dławicy piersiowej w okresie poproceduralnym jest najważniejszym wskaźnikiem prognostycznym poprawy jakości życia po PCI [114]. W ramach niniejszej pracy badawczej zbadano korelacje pomiędzy sztywnością tętnic a jakością życia pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym. Stwierdzono zależność między sztywnością tętnic a wybranymi obszarami jakości życia: odczuwanym niepokojem (Rycina 27-29) oraz problemami z poruszaniem się w ciągu 2 lat obserwacji (Rycina 30). Ponadto, stwierdzono zmniejszenie problemów z wykonywaniem codziennych czynności w pierwszym roku obserwacji (Tabela 33) oraz spadek odczuwanego bólu i dyskomfortu w 1 i 2 roku obserwacji w porównaniu do dnia hospitalizacji w grupie badanej (Rycina 25).

W badaniu FAME2 (The Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) odsetek pacjentów z dławicą był mniejszy w grupie poddanej rewaskularyzacji [115]. Podobnie, w trakcie 5-letniej obserwacji prowadzonej podczas tego badania w pierwszych 3 latach obserwacji odsetek pacjentów z dolegliwościami bólowymi był mniejszy w grupie poddanej PCI, natomiast w 5-tym roku obserwacji różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie [116]. Odmiennych wniosków dostarcza badanie ORBITA, w którym u pacjentów leczonych optymalną terapią farmakologiczną z dławicą piersiową i poważnym zwężeniem tętnicy wieńcowej wykonanie PCI nie poprawiało tolerancji wysiłku w porównaniu z grupą, gdzie wykonano procedurę placebo [117]. Podobnie, w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu ISCHEMIA obejmującym średnio 3,2 lat obserwacji nie dowiedziono, że początkowa strategia inwazyjna zmniejsza ryzyko niedokrwiennych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny w grupie chorych ze stabilną chorobą wieńcową, natomiast w ramieniu interwencyjnym obserwowano zmniejszenie nasilenia dławicy [118].

Zależność między zwiększoną sztywnością tętnic a pogorszeniem jakości życia opisano w badaniu obejmującym holenderską populację badania SCOPE (Screening for Chronic kidney disease among Older People across Europe). Do badania włączono 280 pacjentów >75 roku życia, u których oceniono centralną sztywność tętnic oscylometrem oraz określono jakość życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D w odpowiedniej wersji językowej. W grupie chorych, którzy zgłosili jakikolwiek problem w części opisowej kwestionariusza EQ-5D stwierdzono wyższe wartości aPWV oraz ciśnienia tętna w porównaniu do chorych niezgłaszających żadnych problemów. Dodatkowo, w grupie ze zgłaszanymi problemami obserwowano niższe wartości zarówno obwodowego jak i centralnego rozkurczowego ciśnienia tętniczego [119]. Zależność pomiędzy sztywnością tętnic a jakością życia badano w amerykańskim badaniu, w którym analizowano wpływ 8-tygodniowego treningu jogi w populacji osób dorosłych z nadwagą lub otyłością. Po zakończonym treningu stwierdzono zmniejszenie sztywności tętnic w grupie osób z nadwagą i otyłych oraz poprawę jakości życia niezależnie od wartości BMI [120].

Według mojej najlepszej dotychczas nie opublikowano badań dotyczących sztywności tętniczej i jakości życia u chorych z chorobą wieńcową. Dostępne są takie badania dla chorych dializowanych, w których podczas 2-letniej obserwacji nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w ocenie funkcjonowania i jakości życia przy obserwowanym istotnym wzroście sztywności tętniczej [121]. Przeciwnie, u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, jeszcze przed rozpoczęciem dializ, stwierdzono poprawę jakości życia i zmniejszenie AS po włączeniu regularnej aktywności fizycznej [122].

Istnieją opracowania, które dowodzą zależności między sztywnością tętnic a chorobą małych naczyń mózgowych i występowaniem zaburzeń poznawczych. W przeprowadzonej metaanalizie wykazano zależności między podwyższonymi wartościami sztywności tętniczej a markerami chorób małych naczyń. Badania dotyczące upośledzenia funkcji poznawczych nie mogły być połączone ze względu na ich dużą heterogeniczność, natomiast w niektórych opracowaniach stwierdzono związek między sztywnością tętnic a zaburzeniami poznawczymi [123] oraz demencją [124].

6. OGRANICZENIA PRACY

1. Przy mierzeniu parametrów lokalnej sztywności tętnic posługiwano się ciśnieniem mierzonym na tętnicy ramiennej a nie w tętnicy szyjnej. Biorąc po uwagę, że badano głównie populację wieku średniego i starszego, należy założyć, że wpływ efektu amplifikacji ciśnienia tętna na obliczane wartości parametrów sztywności tętnic był nieistotny.
2. Uzyskanie odpowiedzi dotyczących jakości życia w drugim roku obserwacji jedynie u 30 chorych (wystąpienie pandemii COVID-19).
3. Badanie zostało przeprowadzone tylko w jednym ośrodku i dotyczy tylko rasy kaukaskiej

7. WNIOSKI

1. Sztywność tętnic jest wyższa u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym w porównaniu z osobami zdrowymi.
2. Nie stwierdzono zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic a zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.
3. Predyktorem sztywności tętniczej u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym jest wiek.
4. Sztywność tętnic jest wyższa u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z pacjentami z CCS bez nadciśnienia tętniczego.
5. Stwierdzono korelację pomiędzy wybranymi parametrami sztywności tętnic a skalą CHA₂DS₂-VASc u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym
6. Stwierdzono związek między sztywnością tętnic a określonymi wskaźnikami jakości życia u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.

8. STRESZCZENIE

WSTĘP

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę zgonów w Polsce i na świecie. Wśród nich dominuje choroba wieńcowa, która w kontinuum sercowo-naczyniowym może manifestować się w postaci ostrych i przewlekłych zespołów wieńcowych (odpowiednio, ACS i CCS).

Sztywność tętnic jest silnym biomarkerem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej.

Sztywnienie tętnic (arteriosclerosis) oraz miażdżycy (atherosclerosis) to odrębne patofizjologicznie procesy, które wydają się na siebie nawzajem oddziaływać i akcelerować.

W dostępnej literaturze niejednoznaczne są wyniki badań nad zależnością pomiędzy sztywnością tętnic a nasileniem zmian w naczyniach wieńcowych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.

CELE PRACY

1. Zbadanie parametrów sztywności tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.
2. Określenie czynników wpływających na sztywność tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.
3. Zbadanie zależności pomiędzy sztywnością tętnic a nasileniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.
4. Zbadanie korelacji między sztywnością tętnic a skalą CHA_2DS_2VASc u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.
5. Zbadanie zależności sztywności tętnic z jakością życia w okresie 2 letniej obserwacji u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiło 100 pacjentów (ze średnią wieku 67 lat), w tym 36 kobiet, hospitalizowanych celem wykonania koronarografii w latach 2018-2020 w Oddziale Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka z rozpoznanym przewlekłym zespołem wieńcowym. Kryteriami włączenia do badania było: 1) stwierdzenie zwężenie $\geq 50\%$ w tętnicy wieńcowej $\geq 1,5\text{mm}$ średnicy w koronarografii i/lub 2) stan po

przebytej rewaskularyzacji wieńcowej i/lub 3) przebyty ostry zespół wieńcowy, przy czym musiał upłynąć przynajmniej 1 rok od rozpoznanego zawału serca do chwili włączenia do badania. Do kryteriów wykluczających z badania należały: 1) ciężkie wady zastawkowe serca; 2) migotanie przedsionków, utrwalone tachyarytmie przedsionkowe, liczne pojedyncze dodatkowe pobudzenia komorowe i nadkomorowe; 3) niewydolność serca w okresie ostrej dekompensacji; 4) brak współpracy; 5) wiek <18rż.

Grupę kontrolną stanowiły 44 osoby (ze średnią wieku 45 lat), w tym 28 kobiet, bez czynników ryzyka i chorób sercowo – naczyniowych, zbadanych dla ustalenia norm parametrów sztywności tętnicy szyjnej w populacji zdrowej w Pracowni Echokardiografii Oddziału Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu.

U wszystkich chorych wykonano koronarografię i przeprowadzono analizę zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. W zależności od ilości zajętych naczyń wieńcowych pacjentów podzielono na 3 grupy: chorobę jedno-, dwu- i trójnaczyńową. Ocenę nasilenia zmian miażdżycowych dla każdego pacjenta przeprowadzono również za pomocą skali SYNTAX.

U każdego chorego przeprowadzono pomiar lokalnej sztywności tętnic szyjnych metodą echo-trackingu i oceniono następujące wskaźniki sztywności tętnic: wskaźnik sztywności beta (beta), moduł Petersona (Ep), lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna (PWV-beta), podatności tętnicy (AC) i aortalny wskaźnik wzmocnienia (AI).

Dla każdego chorego wyliczono punktację w skali CHA₂DS₂VASc oraz u wszystkich chorych oceniono jakość życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L.

WYNIKI

Grupa badana miała istotnie wyższe średnie wartości parametrów sztywności tętnic szyjnych w porównaniu z grupą kontrolną. Wysoce znamienne różnice stwierdzono dla następujących parametrów: beta (6,4[-] vs 5,5[-], p=0,010); Ep (90kPa vs 73kPa, p<0,001); AC (0,92mm²/kPa vs 0,80mm²/kPa, p=0,020); PWV-beta (5,9m/s vs 5,1m/s, p <0,001). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy sztywnością tętnic a nasileniem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, wyrażonym zarówno w podziale na chorobę jedno-, dwu- i trójnaczyńową, jak i oceną w skali SYNTAX.

Niezależnym czynnikiem predykcyjnym u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym był wiek. Stwierdzono istotną statystycznie, dodatnią korelację liniową pomiędzy wiekiem a beta ($r=0,039$, $p=0,002$), Ep ($r=0,333$, $p=0,001$) oraz PWV-beta ($r=0,312$, $p=0,002$). Wzrostowi wieku o 1 rok towarzyszył wzrost beta o średnio 0,09 oraz wzrost Ep średnio o 1,5 kPa. Znalazło to potwierdzenie również w analizie wieloczynnikowej (kolejno: $\text{beta} = 0,84 + 0,091 * \text{wiek}$ oraz $\text{Ep} = 0,28 + 1,441 * \text{wiek}$). Dla parametru AC stwierdzono ujemną korelację z wiekiem ($r= -0,350$, $p<0,001$).

U chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym (NT) stwierdzono istotnie wyższe średnie wartości parametrów PWV-beta (6,13m/s vs 5,30m/s, $t= 2,454$, $p= 0,016$) i Ep (105kPa vs 77kPa, $t=2,189$, $p= 0,031$) w porównaniu do chorych bez współistniejącego NT. W tej grupie chorych stwierdzono konsekwentnie istotnie niższe wartości średnie parametru AC (1,03mm²/kPa vs 1,30mm²/kPa, $t= - 2,113$, $p=0,037$). Zaobserwowano dodatnią zależność między występowaniem płci męskiej a parametrem AC u pacjentów z CCS (1,16mm²/kPa vs 0,92mm²/kPa, $t= 2,486$, $p= 0,015$). Interesująco, stwierdzono paradoksalną zależność między nikotynizmem a parametrem AC (1,24mm²/kPa vs 1,01mm²/kPa, $t=2,154$, $p=0,034$). Obserwowano dodatnią, choć słabą korelację pomiędzy średnimi wartościami stężenia glukozy a wskaźnikiem beta ($Rho= 0,224$, $p=0,030$), parametrem Ep ($Rho= 0,158$, $p=0,009$) oraz PWV-beta ($Rho= 0,271$, $p=0,009$). Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem wysokoczułej Troponiny T dla parametrów Ep i PWV-beta (kolejno: $Rho=0,224$, $p=0,039$ oraz $Rho=0,221$, $p=0,041$).

Obserwowano istotną zależność statystyczną pomiędzy parametrem PWV-beta ($Rho= 0,199$, $p=0,049$) a punktacją w skali CHA₂DS₂VASc, natomiast dla parametru Ep stwierdzone zależności były na granicy istotności statystycznej ($Rho= 0,198$, $p=0,050$).

Nie zaobserwowano zależności pomiędzy poszczególnymi parametrami sztywności tętnic a punktową oceną jakości życia wyrażoną w skali EQ-VAS, natomiast stwierdzono istotną zależność pomiędzy wyjściowymi parametrami sztywności tętnic: beta ($Rho= 0,378$), Ep ($Rho=0,432$), AC ($Rho= -0,374$) i PWV-beta ($Rho=0,403$) a odczuwanym niepokojem w 1 roku obserwacji. Ponadto, w drugim roku obserwacji stwierdzono istotną zależność między wyjściowym parametrem PWV-beta a problemami w poruszaniu się ($Rho= 0,393$).

WNIOSKI

1. Sztywność tętnic jest wyższa u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym w porównaniu z osobami zdrowymi.

2. Nie stwierdzono zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic a zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.
3. Predyktorem sztywności tętniczej u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym jest wiek.
4. Sztywność tętnic jest wyższa u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z pacjentami z CCS bez nadciśnienia tętniczego.
5. Stwierdzono korelację pomiędzy wybranymi parametrami sztywności tętnic a skalą CHA₂DS₂VASc u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.
6. Stwierdzono związek między sztywnością tętnic a określonymi wskaźnikami jakości życia u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.

9. SUMMARY

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in Poland and worldwide. Among them, predominates coronary artery disease, which manifests as acute and chronic coronary syndromes (ACS and CCS, respectively) along the cardiovascular continuum.

Arterial stiffness is a strong biomarker of cardiovascular diseases, risk and overall mortality.

Arterial stiffness (arteriosclerosis) and atherosclerosis (atherosclerosis) are pathophysiologically different processes that appear to interact and accelerate each other.

The available literature is inconclusive on the relationship between arterial stiffness and the severity of coronary lesions in patients with chronic coronary syndrome.

OBJECTIVES

1. To investigate the parameters of arterial stiffness in patients with chronic coronary syndrome.
2. To identify factors affecting arterial stiffness in patients with chronic coronary syndrome.
3. To investigate the relationship between arterial stiffness and the severity of atherosclerotic lesions in coronary arteries in patients with chronic coronary syndrome.
4. To investigate the correlation between arterial stiffness and the CHA₂DS₂VASc scale in patients with chronic coronary syndrome.
5. To investigate the relationship of arterial stiffness with quality of life at 2-year follow-up in patients with chronic coronary syndrome.

MATERIALS AND METHODS

The study group consisted of 100 hospitalized patients (with a mean age of 67 years), including 36 women, hospitalized for coronarography between 2018 and 2020 in the Cardiology Department of the T. Marciniak Lower Silesian Specialist Hospital with a diagnosis of chronic coronary syndrome. The inclusion criteria for the study were: 1) a finding of $\geq 50\%$ stenosis in a coronary artery $\geq 1.5\text{mm}$ in diameter on coronary angiography and/or 2) a history of coronary revascularization and/or 3) a history of acute coronary syndrome, which had to happen at least one year prior to study inclusion. Exclusion criteria from the study included: 1)

severe valvular heart defects; 2) atrial fibrillation, sustained atrial tachyarrhythmias, multiple single extra ventricular and supraventricular beats; 3) heart failure in acute decompensation; 4) non-cooperation; 5) age <18 years.

The control group consisted of 44 patients (with a mean age of 45 years), including 28 women, without risk factors or cardiovascular disease, examined to establish norms for carotid artery stiffness parameters in the healthy population in the Echocardiography Laboratory of the Cardiology Department of the T. Marciniak Lower Silesia Specialist Hospital in Wrocław.

Coronary angiography was performed in all patients and analysis of atherosclerotic lesions in the coronary arteries was conducted. Depending on the number of coronary vessels involved, patients were divided into 3 groups: single-, double- and triple-vessel disease. The severity of atherosclerotic lesions for each patient included in the study was also assessed using the SYNTAX score.

Local arterial stiffness was measured in each patient by carotid echo-tracking and the following arterial stiffness parameters were assessed: beta stiffness index (beta), Peterson's modulus (Ep), local single-point pulse wave velocity (PWV- beta), arterial compliance (AC) and augmentation index (AI).

The CHA₂DS₂VASc score was calculated for each patient and quality of life was assessed in all patients using the EQ-5D-5L questionnaire.

RESULTS

The study group had significantly higher mean values of arterial stiffness parameters assessed by echotracking of the carotid arteries compared with the control group. Highly significant differences were found for the following parameters: beta (6.4[-] vs 5.5[-], p=0.010); Ep (90kPa vs 73kPa, p<0.001); AC (0.92mm²/kPa vs 0.80mm²/kPa, p=0.020); PWV-beta (5.9m/s vs 5.1m/s, p <0.001). There was no correlation between arterial stiffness and the severity of coronary artery lesions, either expressed as single-vessel, double-vessel or triple-vessel disease, or assessed by the SYNTAX score.

Age was an independent predictor in patients with chronic coronary syndrome. A statistically significant, positive linear correlation was found between age and beta-stiffness index (r= 0.039, p=0.002), Ep (r=0.333, p=0.001) and PWV-beta (r=0.312, p=0.002). An increase in age by 1 year was accompanied by an increase in beta of 0.09 on average and an increase in Ep of 1.5 kPa on average. This was also confirmed by multivariate analysis (beta =

$0.84 + 0.091 * \text{age}$ and $Ep = 0.28 + 1.441 * \text{age}$, respectively). For the AC parameter, a negative correlation with age was found ($r = -0.350$, $p < 0.001$).

Patients with chronic coronary syndrome with coexisting hypertension had significantly higher mean values of PWV-beta (6.13m/s vs 5.30m/s, $t = 2.454$, $p = 0.016$) and Ep (105kPa vs 77kPa, $t = 2.189$, $p = 0.031$) parameters comparing to the group without hypertension. This group of patients had consistently significantly lower mean values for the AC parameter (1.03mm²/kPa vs 1.30mm²/kPa, $t = -2.113$, $p = 0.037$). A positive correlation was observed between the presence of male sex and the AC parameter in CCS patients (1.16mm²/kPa vs 0.92mm²/kPa, $t = 2.486$, $p = 0.015$). Interestingly, a paradoxical relationship was found between smoking and the AC parameter (1.24mm²/kPa vs 1.01mm²/kPa, $t = 2.154$, $p = 0.034$). A positive, but weak correlation was observed between mean glucose values and beta index (Rho = 0.224, $p = 0.030$), Ep parameter (Rho = 0.158, $p = 0.009$) and PWV-beta (Rho = 0.271, $p = 0.009$). A positive association was found between the concentration of high-sensitivity Troponin T for the Ep and PWV-beta parameters (Rho = 0.224, $p = 0.039$ and Rho = 0.221, $p = 0.041$, respectively).

A significant statistical relationship was found between the PWV-beta parameter (Rho = 0.199, $p = 0.049$) and the CHA₂DS₂VASc score, while for the Ep parameter, the relationships found were at the limit of statistical significance (Rho = 0.198, $p = 0.050$).

No correlation was found between individual arterial stiffness parameters and EQ-VAS scores, but a significant correlation was found between baseline arterial stiffness parameters beta (Rho = 0.378), Ep (Rho = 0.432), AC (Rho = -0.374) and PWV-beta (Rho = 0.403) and perceived anxiety at 1 year of follow-up. In addition, a significant correlation was found between baseline PWV-beta and mobility problems at the second year of follow-up (Rho = 0.393).

CONCLUSIONS

1. Arterial stiffness is higher in patients with chronic coronary syndrome compared with healthy subjects.
2. There was no relationship between arterial stiffness parameters and the severity of atherosclerotic lesions in coronary arteries in patients with chronic coronary syndrome.
3. Age is an independent predictor of arterial stiffness in patients with chronic coronary syndrome.
4. Arterial stiffness is higher in patients with chronic coronary syndrome with coexisting hypertension compared to patients with CCS without hypertension.

5. A correlation was found between selected arterial stiffness parameters and the CHA₂DS₂VASc scale in patients with chronic coronary syndrome.
6. An association was found between arterial stiffness and specific quality of life indicators in patients with chronic coronary syndrome.

10. PIŚMIENNICTWO

- [1] F. L. J. Visseren *et al.*, “2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC),” *Eur Heart J*, vol. 42, no. 34, pp. 3227–3337, Sep. 2021, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAB484.
- [2] prof dr hab med Andrzej Beręsewicz, “PATOFIZJOLOGIA MIAŻDŻYCY I CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA”, Accessed: Oct. 24, 2022. [Online]. Available: www.cmkp.edu.pl
- [3] H. C. Stary, “Composition and classification of human atherosclerotic lesions,” *Virchows Archiv A* 1992 421:4, vol. 421, no. 4, pp. 277–290, Jul. 1992, doi: 10.1007/BF01660974.
- [4] V. Fuster, P. Libby, J. Loscalzo, and H. C. McGill, “TASK FORCES Task Force 1. Pathogenesis of Coronary Disease: The Biologic Role of Risk Factors,” 1996.
- [5] “Źródło danych GUS,” 2022.
- [6] P. S. Yusuf *et al.*, “Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study,” *Lancet*, vol. 364, no. 9438, pp. 937–952, Sep. 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- [7] W. Bielecki, A. Pajak, and W. Piotrowski, “Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności-WOBASZ.” [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/284550915>
- [8] R. M. Conroy *et al.*, “Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project,” *Eur Heart J*, vol. 24, no. 11, pp. 987–1003, Jun. 2003, doi: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3.
- [9] “Wytyczne ESC 2021 dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej.” https://ptkardio.pl/wytyczne/42-wytyczne_esc_2021_dotyczace_prewencji_chorob_ukladu_sercowo_naczyniowego_w_praktyce_klinicznej (accessed Dec. 15, 2022).
- [10] F. J. Neumann *et al.*, “2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC),” *Eur Heart J*, vol. 41, no. 3, pp. 407–477, Jan. 2020, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ425.
- [11] L. Campeau, “Letter: Grading of angina pectoris.,” *Circulation*, vol. 54, no. 3, pp. 522–523, Sep. 1976, doi: 10.1161/CIRC.54.3.947585.
- [12] “Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019)”.
- [13] P. H. P. W. A. L. P. Ponikowski, *Kardiologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego*, I. Via Medica, 2019.

- [14] D. M. Leaman, R. W. Brower, G. T. Meester, P. Serruys, and M. van den Brand, “Coronary artery atherosclerosis: Severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function,” *Circulation*, vol. 63, no. 2, pp. 285–292, 1981, doi: 10.1161/01.CIR.63.2.285.
- [15] N. H. Lopes *et al.*, “Impact of number of vessels disease on outcome of patients with stable coronary artery disease: 5-year follow-up of the Medical, Angioplasty, and bypass Surgery Study (MASS),” *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, vol. 33, no. 3, pp. 349–354, Mar. 2008, doi: 10.1016/j.ejcts.2007.11.025.
- [16] W. G. Austen *et al.*, “A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association.,” *Circulation*, vol. 51, no. 4 Suppl, pp. 5–40, 1975, doi: 10.1161/01.CIR.51.4.5.
- [17] P. W. Serruys *et al.*, “The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study).,” *Semin Interv Cardiol*, vol. 4, no. 4, pp. 209–219, Dec. 1999, doi: 10.1006/SIIC.1999.0107.
- [18] T. Lefeandvre, Y. Louvard, M. C. Morice, C. Loubeyre, J. F. Pieandchaud, and P. Dumas, “Stenting of bifurcation lesions: A rational approach,” *J Interv Cardiol*, vol. 14, no. 6, pp. 573–585, 2001, doi: 10.1111/J.1540-8183.2001.TB00375.X.
- [19] A. Medina, J. Suárez de Lezo, and M. Pan, “A New Classification of Coronary Bifurcation Lesions,” *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, vol. 59, no. 2, p. 183, Feb. 2006, doi: 10.1016/S1885-5857(06)60130-8.
- [20] S. J. Members Thomas Ryan *et al.*, “Special Report Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) The members of the Task Force are”, Accessed: Dec. 16, 2022. [Online]. Available: <http://ahajournals.org>
- [21] J. N. Hamburger *et al.*, “Recanalization of total coronary occlusions using a laser guidewire (The European TOTAL Surveillance Study),” *American Journal of Cardiology*, vol. 80, no. 11, pp. 1419–1423, Dec. 1997, doi: 10.1016/S0002-9149(97)00704-2.
- [22] P. W. Serruys *et al.*, “Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease,” *New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 10, pp. 961–972, Mar. 2009, doi: 10.1056/NEJMOA0804626/SUPPL_FILE/NEJM_SERRUYS_961SA1.PDF.
- [23] G. Sianos *et al.*, “The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease,” 2005, [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/26816591>
- [24] F. J. Neumann *et al.*, “Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego (2018),” *Kardiologia Polska*, vol. 76, no. 12, pp. 1585–1664, 2018, doi: 10.5603/KP.2018.0228.

- [25] S. L. Robbins, R. S. Cotran, and V. Kumar, *Robbins Patologia*, Wydanie I polskie. 2005.
- [26] S. J. Zieman, V. Melenovsky, and D. A. Kass, “Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness,” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 25, no. 5. pp. 932–943, May 2005. doi: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29.
- [27] J. Atkinson, “HIGHLIGHTED TOPIC Physiology of the Aging Vasculature Age-related medial elastocalcinosis in arteries: mechanisms, animal models, and physiological consequences,” *J Appl Physiol*, vol. 105, pp. 1643–1651, 2008, doi: 10.1152/jappphysiol.90476.2008.-With.
- [28] M. P. Jacob, “Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions,” *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 57, no. 5–6, pp. 195–202, Jul. 2003, doi: 10.1016/S0753-3322(03)00065-9.
- [29] P. G. Cunha, P. Boutouyrie, P. M. Nilsson, and S. Laurent, “Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability.,” *Curr Hypertens Rev*, vol. 13, no. 1, Apr. 2017, doi: 10.2174/1573402113666170413094319.
- [30] B. C. van Bussel *et al.*, “Endothelial dysfunction and low-grade inflammation are associated with greater arterial stiffness over a 6-year period,” *Hypertension*, vol. 58, no. 4, pp. 588–595, Oct. 2011, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174557.
- [31] A. N. Lyle and U. Raaz, “Killing me un-softly: Causes and mechanisms of arterial stiffness Recent Highlights of ATVB: Early Career Committee Contribution,” *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 37, no. 2, p. e1, Feb. 2017, doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308563.
- [32] M. Łoboz-Rudnicka *et al.*, “Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness,” *Cardiol J*, vol. 20, no. 4, pp. 394–401, 2013, doi: 10.5603/CJ.2013.0098.
- [33] A. R. Aroor *et al.*, “The Role of Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Development of Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness,” *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 4, 2013, doi: 10.3389/FENDO.2013.00161.
- [34] S. Laurent *et al.*, “Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications,” *Eur Heart J*, vol. 27, no. 21, pp. 2588–2605, Sep. 2006, doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.
- [35] U. Cieślak-Guerra, “Metody pomiaru sztywności tętnic,” *Arterial Hypertension*, vol. 15, no. 1, pp. 42–48, 2011, Accessed: Oct. 10, 2019. [Online]. Available: https://journals.viamedica.pl/arterial_hypertension/article/view/18850
- [36] R. R. Townsend *et al.*, “Clinical Use of Pulse Wave Analysis: Proceedings From a Symposium Sponsored by North American Artery,” *J Clin Hypertens*, vol. 17, no. 7, pp. 503–513, 2015, doi: 10.1111/jch.12574.

- [37] L. M. Van Bortel *et al.*, “Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity,” in *Journal of Hypertension*, 2012, vol. 30, no. 3, pp. 445–448. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
- [38] B. Gavish and J. L. Izzo, “Arterial Stiffness: Going a Step beyond,” *American Journal of Hypertension*, vol. 29, no. 11. Oxford University Press, pp. 1223–1233, Nov. 01, 2016. doi: 10.1093/ajh/hpw061.
- [39] K. Shirai, J. Utino, K. Otsuka, and M. Takata, “A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI),” *J Atheroscler Thromb*, vol. 13, no. 2, pp. 101–107, 2006, doi: 10.5551/jat.13.101.
- [40] A. Saiki *et al.*, “The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases.” Accessed: Jul. 01, 2019. [Online]. Available: https://www-1jstage-1jst-1go-1jp-10027e91x0030.han.bg.umed.wroc.pl/article/jat/23/2/23_32797/_pdf
- [41] K. Hayashi, H. Handa, S. Nagasawa, A. Okumura, and K. Moritake, “Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries,” *J Biomech*, vol. 13, no. 2, pp. 175–184, Jan. 1980, doi: 10.1016/0021-9290(80)90191-8.
- [42] T. T. van Sloten *et al.*, “Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: The hoorn study,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 63, no. 17, pp. 1739–1747, May 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.041.
- [43] J. Jaroach *et al.*, “The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension,” *Kardiol Pol*, vol. 70, no. 3, pp. 223–231, 2012, Accessed: Apr. 27, 2020. [Online]. Available: www.kardiologiapolska.pl
- [44] J. Jaroach *et al.*, “The Relationship of Carotid Arterial Stiffness and Left Ventricular Concentric Hypertrophy in Hypertension”, doi: 10.17219/acem/34654.
- [45] M. Łoboz-Rudnicka *et al.*, “Gender-related differences in the progression of carotid stiffness with age and in the influence of risk factors on carotid stiffness,” *Clin Interv Aging*, pp. 13–1183, 2018, doi: 10.2147/CIA.S161711.
- [46] T. Uejima *et al.*, “Age-specific reference values for carotid arterial stiffness estimated by ultrasonic wall tracking,” *J Hum Hypertens*, 2019, doi: 10.1038/s41371-019-0228-5.
- [47] M. Rajzer and K. Kawecka-Jaszcz, “ARTYKUŁ POGLĄDOWY Podatność tętnic w nadciśnieniu tętniczym. Od patofizjologii do znaczenia klinicznego Arterial Compliance in Arterial Hypertension. From Pathophysiology to Clinical Relevance,” 2002, [Online]. Available: www.nt.viamedica.pl
- [48] J. A. Chirinos, P. Segers, T. Hughes, and R. Townsend, “Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 74, no. 9. Elsevier USA, pp. 1237–1263, Sep. 03, 2019. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.012.

- [49] M. F. O'Rourke, "How stiffening of the aorta and elastic arteries leads to compromised coronary flow," *Heart*, vol. 94, no. 6, pp. 690–691, Jun. 2008. doi: 10.1136/hrt.2007.134791.
- [50] S. Laurent *et al.*, "Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients," *Hypertension*, vol. 37, no. 5, pp. 1236–1241, 2001, doi: 10.1161/01.HYP.37.5.1236.
- [51] C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, and C. Stefanadis, "Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis," *J Am Coll Cardiol*, vol. 55, no. 13, pp. 1318–1327, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
- [52] Y. Ben-Shlomo *et al.*, "Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: An individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects," *J Am Coll Cardiol*, vol. 63, no. 7, pp. 636–646, Feb. 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
- [53] F. U. S. Mattace-Raso *et al.*, "Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study," *Circulation*, vol. 113, no. 5, pp. 657–663, Feb. 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235.
- [54] J. Blacher, B. Pannier, A. P. Guerin, S. J. Marchais, M. E. Safar, and G. M. London, "Carotid Arterial Stiffness as a Predictor of Cardiovascular and All-Cause Mortality in End-Stage Renal Disease," 1998, Accessed: Nov. 15, 2022. [Online]. Available: <http://ahajournals.org>
- [55] M. F. O'Rourke, "Arterial aging: Pathophysiological principles," *Vascular Medicine*, vol. 12, no. 4, pp. 329–341, Nov. 30, 2007. doi: 10.1177/1358863X07083392.
- [56] C. Palombo and M. Kozakova, "Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications," *Vascul Pharmacol*, vol. 77, pp. 1–7, Feb. 2016, doi: 10.1016/J.VPH.2015.11.083.
- [57] J. Jaroch *et al.*, "Echo tracking i wave intensity - Nowe, nieinwazyjne metody w ocenie funkcji naczyń," *Polski Przegląd Kardiologiczny*, vol. 10, no. 2, pp. 137–143, 2008.
- [58] S. L. Magda, A. O. Ciobanu, M. Florescu, and D. Vinereanu, "Comparative reproducibility of the noninvasive ultrasound methods for the assessment of vascular function," *Heart Vessels*, vol. 28, no. 2, pp. 143–150, Mar. 2013, doi: 10.1007/s00380-011-0225-2.
- [59] G. Hindricks *et al.*, "2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC," *Eur Heart J*, vol. 42, no. 5, pp. 373–498, Feb. 2021, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAA612.
- [60] G. Y. H. Lip *et al.*, "Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The

- Euro Heart Survey on atrial fibrillation,” *Chest*, vol. 137, no. 2, pp. 263–272, Feb. 2010, doi: 10.1378/chest.09-1584.
- [61] A. J. Nelson *et al.*, “Aortic distensibility is associated with both resting and hyperemic coronary blood flow,” *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 317, pp. 811–819, 2019, doi: 10.1152/ajpheart.00067.2019.-A.
- [62] M. Cusmà-Piccione *et al.*, “How arterial stiffness may affect coronary blood flow: A challenging pathophysiological link,” *Journal of Cardiovascular Medicine*, vol. 15, no. 11, pp. 797–802, Nov. 2014, doi: 10.2459/JCM.0000000000000185.
- [63] I. J. Kullo, L. F. Bielak, S. T. Turner, P. F. Sheedy, and P. A. Peyser, “Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: A community-based study,” *Hypertension*, vol. 47, no. 2, pp. 174–179, Feb. 2006, doi: 10.1161/01.HYP.0000199605.35173.14.
- [64] B. Gaszner *et al.*, “Comparison of aortic and carotid arterial stiffness parameters in patients with verified coronary artery disease,” *Clin Cardiol*, vol. 35, no. 1, pp. 26–31, Jan. 2012, doi: 10.1002/clc.20999.
- [65] A. N. Aslan *et al.*, “Evaluation of local carotid stiffness and inflammatory biomarkers in stable angina pectoris,” *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*, vol. 13, no. 2, pp. 122–129, 2017, doi: 10.5114/pwki.2017.68046.
- [66] M. Sugiura, K. Hiraoka, and S. Ohkawa, “Severity of Coronary Sclerosis in the Aged A Pathological Study in 968 Consecutive Autopsy Cases”.
- [67] M. Sawabe *et al.*, “Aortic pulse wave velocity and the degree of atherosclerosis in the elderly: A pathological study based on 304 autopsy cases,” *Atherosclerosis*, vol. 179, no. 2, pp. 345–351, 2005, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.09.023.
- [68] B. Williams *et al.*, “2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension,” *European Heart Journal*, vol. 39, no. 33. Oxford University Press, pp. 3021–3104, Sep. 01, 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- [69] C. Vlachopoulos *et al.*, “The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY,” *Atherosclerosis*, vol. 241, no. 2. pp. 507–532, 2015. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
- [70] J. Chiha *et al.*, “Prediction of Coronary Artery Disease Extent and Severity Using Pulse Wave Velocity,” 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0168598.
- [71] S. Horinaka *et al.*, “Comparison of Atherosclerotic Indicators between Cardio Ankle Vascular Index and Brachial Ankle Pulse Wave Velocity,” <https://doi.org/10.1177/0003319708325443>, vol. 60, no. 4, pp. 468–476, Nov. 2008, doi: 10.1177/0003319708325443.
- [72] T. Yingchoncharoen, T. Limpijankit, S. Jongjirasiri, J. Laothamatas, S. Yamwong, and P. Sritara, “Arterial stiffness contributes to coronary artery disease risk prediction

- beyond the traditional risk score (RAMA-EGAT score)”, doi: 10.1136/heartasia-2011-010079.
- [73] A. Vallée, Y. Zhang, A. Protogerou, M. E. Safar, J. Blacher, and A. Vall Ee, “Added value of aortic pulse wave velocity index for the detection of coronary heart disease by elective coronary angiography,” 2019, doi: 10.1080/08037051.2019.1641400.
- [74] A. Yannoutsos, M. Ahouah, C. D. Tubiana, J. Topouchian, M. E. Safar, and J. Blacher, “Aortic stiffness improves the prediction of both diagnosis and severity of coronary artery disease,” *Hypertension Research* 2018 41:2, vol. 41, no. 2, pp. 118–125, Nov. 2017, doi: 10.1038/hr.2017.97.
- [75] G. F. Mitchell *et al.*, “Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study,” *Hypertension*, vol. 43, no. 6, pp. 1239–1245, Jun. 2004, doi: 10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa.
- [76] S. v. Greve *et al.*, “Estimated carotid-femoral pulse wave velocity has similar predictive value as measured carotid-femoral pulse wave velocity,” *J Hypertens*, vol. 34, no. 7, pp. 1279–1289, Jul. 2016, doi: 10.1097/HJH.0000000000000935.
- [77] E. Laugesen *et al.*, “Estimated Pulse Wave Velocity Is Associated With All-Cause Mortality During 8.5 Years Follow-up in Patients Undergoing Elective Coronary Angiography,” *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, vol. 11, no. 10, p. 25173, May 2022, doi: 10.1161/JAHA.121.025173.
- [78] D. Liao *et al.*, “Arterial Stiffness and the Development of Hypertension,” *Hypertension*, vol. 34, no. 2, pp. 201–206, 1999, doi: 10.1161/01.HYP.34.2.201.
- [79] J. Dernellis and M. Panaretou, “Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Progression to Hypertension in Nonhypertensive Subjects,” *Hypertension*, vol. 45, no. 3, pp. 426–431, Mar. 2005, doi: 10.1161/01.HYP.0000157818.58878.93.
- [80] S. S. Najjar *et al.*, “Pulse Wave Velocity Is an Independent Predictor of the Longitudinal Increase in Systolic Blood Pressure and of Incident Hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 51, no. 14, pp. 1377–1383, Apr. 2008, doi: 10.1016/J.JACC.2007.10.065.
- [81] B. M. Kaess *et al.*, “Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension,” *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 308, no. 9, pp. 875–881, Aug. 2012, doi: 10.1001/2012.jama.10503.
- [82] R. M. Bruno *et al.*, “Carotid and aortic stiffness in essential hypertension and their relation with target organ damage: The CATOD study,” *J Hypertens*, vol. 35, no. 2, pp. 310–318, 2017, doi: 10.1097/HJH.0000000000001167.
- [83] W. B. Kannel and D. L. McGee, “Diabetes and Glucose Tolerance as Risk Factors for Cardiovascular Disease: The Framingham Study,” *Diabetes Care*, vol. 2, no. 2, pp. 120–126, Mar. 1979, doi: 10.2337/DIACARE.2.2.120.
- [84] K. Cruickshank, L. Riste, S. G. Anderson, J. S. Wright, G. Dunn, and R. G. Gosling, “Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose

- intolerance: An integrated index of vascular function?," *Circulation*, vol. 106, no. 16, pp. 2085–2090, Oct. 2002, doi: 10.1161/01.CIR.0000033824.02722.F7.
- [85] D. R. Webb *et al.*, "Impact of metabolic indices on central artery stiffness: Independent association of insulin resistance and glucose with aortic pulse wave velocity," *Diabetologia*, vol. 53, no. 6, pp. 1190–1198, Jun. 2010, doi: 10.1007/s00125-010-1689-9.
- [86] M. Kinouchi *et al.*, "Diabetic Conditions Differentially Affect the Endothelial Function, Arterial Stiffness and Carotid Atherosclerosis," *J Atheroscler Thromb*, vol. 21, no. 5, pp. 486–500, 2014, doi: 10.5551/jat.20834.
- [87] M. T. Schram *et al.*, "Increased Central Artery Stiffness in Impaired Glucose Metabolism and Type 2 Diabetes The Hoorn Study," 2004, doi: 10.1161/01.HYP.000011829.46090.92.
- [88] E. Kruszyńska *et al.*, "Carotid Artery Stiffness in Metabolic Syndrome: Sex Differences," 2020, doi: 10.2147/DMSO.S262192.
- [89] J. J. DuPont, R. M. Kenney, A. R. Patel, and I. Z. Jaffe, "Sex differences in mechanisms of arterial stiffness," *British Journal of Pharmacology*, vol. 176, no. 21, John Wiley and Sons Inc., pp. 4208–4225, Nov. 01, 2019. doi: 10.1111/bph.14624.
- [90] T. Coutinho, Y. Yam, G. Dwivedi, J. Inácio, and B. J. W. Chow, "Sex differences in associations of arterial compliance with coronary artery plaque and calcification burden," *J Am Heart Assoc*, vol. 6, no. 8, Aug. 2017, doi: 10.1161/JAHA.117.006079.
- [91] J. A. Ambrose and R. S. Barua, "The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update," *J Am Coll Cardiol*, vol. 43, no. 10, pp. 1731–1737, May 2004, doi: 10.1016/J.JACC.2003.12.047.
- [92] I. Mozos, J. P. Maidana, D. Stoian, and M. Stehlik, "Gender Differences of Arterial Stiffness and Arterial Age in Smokers," 2017, doi: 10.3390/ijerph14060565.
- [93] S. Caviezel *et al.*, "Sex-specific associations of cardiovascular risk factors with carotid stiffness - Results from the SAPALDIA Cohort Study," *Atherosclerosis*, vol. 235, no. 2, pp. 576–584, Aug. 2014, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.963.
- [94] N. J. McIntyre, R. J. Fluck, C. W. McIntyre, A. Fakis, and M. W. Taal, "Determinants of Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease Stage 3", doi: 10.1371/journal.pone.0055444.
- [95] E. J. Kim *et al.*, "Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study," *Journal of Human Hypertension 2007 21:2*, vol. 21, no. 2, pp. 141–148, Nov. 2006, doi: 10.1038/sj.jhh.1002120.
- [96] C. Alecu *et al.*, "Determinants of arterial stiffness in an apparently healthy population over 60 years," *Journal of Human Hypertension 2006 20:10*, vol. 20, no. 10, pp. 749–756, Jul. 2006, doi: 10.1038/sj.jhh.1002072.

- [97] D. Lindholm *et al.*, “Biomarker-Based Risk Model to Predict Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Disease,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 70, no. 7, pp. 813–826, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.JACC.2017.06.030.
- [98] C. F. Hayfron-Benjamin *et al.*, “Inflammation and its associations with aortic stiffness, coronary artery disease and peripheral artery disease in different ethnic groups: The HELIUS Study,” *EClinicalMedicine*, vol. 38, Aug. 2021, doi: 10.1016/J.ECLINM.2021.101012.
- [99] H. L. Kim, W. H. Lim, J. bin Seo, S. H. Kim, J. H. Zo, and M. A. Kim, “Improved prognostic value in predicting long-term cardiovascular events by a combination of high-sensitivity c-reactive protein and brachial–ankle pulse wave velocity,” *J Clin Med*, vol. 10, no. 15, Aug. 2021, doi: 10.3390/jcm10153291.
- [100] J. Blacher *et al.*, “Impact of Aortic Stiffness on Survival in End-Stage Renal Disease,” 1999, Accessed: Feb. 08, 2023. [Online]. Available: <http://www.circulationaha.org>
- [101] K. Rekucki, A. Slawuta, D. Zysko, and K. Madziarska, “The arterial stiffness changes in hemodialysis patients with chronic kidney disease: The impact on mortality,” *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, vol. 31, no. 7, pp. 757–767, 2022, doi: 10.17219/acem/146970.
- [102] M. F. O’Rourke and M. E. Safar, “Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: Cause and logic of therapy,” in *Hypertension*, 2005, vol. 46, no. 1, pp. 200–204. doi: 10.1161/01.HYP.0000168052.00426.65.
- [103] O. Vriz, J. Magne, J. Jaroch, E. Bossone, V. Aboyans, and P. Palatini, “Local carotid arterial stiffness is an independent determinant of left ventricular remodeling in never-treated hypertensive patients,” *Blood Press*, vol. 28, no. 1, pp. 23–33, Jan. 2019, doi: 10.1080/08037051.2018.1511369.
- [104] J. Jaroch *et al.*, “Arterial-atrial coupling in untreated hypertension,” 2014, doi: 10.3109/08037051.2014.986929.
- [105] C.-H. Yen *et al.*, “Segmental arterial stiffness in relation to B-type natriuretic peptide with preserved systolic heart function,” 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0183747.
- [106] J. G. Dillinger *et al.*, “Elevated Brain Natriuretic Peptide and High Brachial Pulse Pressure in Patients With Diabetes,” *Am J Hypertens*, vol. 35, no. 5, pp. 414–422, May 2022, doi: 10.1093/ajh/hpab179.
- [107] S. G. Wannamethee *et al.*, “Circulating soluble receptor for advanced glycation end product: Cross-sectional associations with cardiac markers and subclinical vascular disease in older men with and without diabetes,” *Atherosclerosis*, vol. 264, pp. 36–43, Sep. 2017, doi: 10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2017.07.008.
- [108] S. Liu ¹ ‡ *et al.*, “Central and peripheral pulse wave velocity and subclinical myocardial stress and damage in older adults,” 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0212892.

- [109] F. Antonini-Canterin *et al.*, “Effect of uric acid serum levels on carotid arterial stiffness and intima-media thickness: A high resolution Echo-Tracking Study,” *Monaldi Archives for Chest Disease*, vol. 89, no. 1, pp. 53–58, 2019, doi: 10.4081/monaldi.2019.1007.
- [110] Y. Wang *et al.*, “Sex differences between serum uric acid levels and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease after stent implantation.”
- [111] I. S. Mackenzie *et al.*, “Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial,” *The Lancet*, vol. 400, no. 10359, pp. 1195–1205, Oct. 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)01657-9.
- [112] M. Cetin *et al.*, “Prediction of coronary artery disease severity using CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores and a newly defined CHA 2DS2-VASc-HS score,” *American Journal of Cardiology*, vol. 113, no. 6, pp. 950–956, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.amjcard.2013.11.056.
- [113] A. Kilic *et al.*, “Understanding Vascular Age: Are Clinical scoring systems useful for Early Vascular Aging Syndrome Prediction ?,” *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention*, vol. 27, no. 6, pp. 569–577, Dec. 2020, doi: 10.1007/s40292-020-00417-7.
- [114] J. A. Spertus, A. C. Salisbury, P. G. Jones, D. G. Conaway, and R. C. Thompson, “Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention,” *Circulation*, vol. 110, no. 25, pp. 3789–3794, Dec. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000150392.70749.C7.
- [115] B. de Bruyne *et al.*, “Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease,” *n engl j med*, vol. 11, no. 13, pp. 991–1001, 2012, doi: 10.1056/NEJMoA1205361.
- [116] P. Xaplanteris *et al.*, “Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve,” *New England Journal of Medicine*, vol. 379, no. 3, pp. 250–259, Jul. 2018, doi: 10.1056/NEJMOA1803538/SUPPL_FILE/NEJMOA1803538_DISCLOSURES.PDF.
- [117] R. Al-Lamee *et al.*, “Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial,” *The Lancet*, vol. 391, no. 10115, pp. 31–40, Jan. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
- [118] D. J. Maron *et al.*, “Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease,” *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 15, pp. 1395–1407, Apr. 2020, doi: 10.1056/nejmoa1915922.
- [119] L. Tap *et al.*, “<p>The Possible Impact of Aortic Stiffness on Quality of Late Life: An Exploratory Study</p>,” *Clin Interv Aging*, vol. 15, pp. 133–140, Feb. 2020, doi: 10.2147/CIA.S239186.
- [120] S. D. Hunter *et al.*, “Impact of Hot Yoga on Arterial Stiffness and Quality of Life in Overweight/Obese Adults,” *J Phys Act Health*, vol. 13, no. 12, pp. 1360–1363, Dec. 2016, doi: 10.1123/JPAH.2016-0170.

- [121] R. J. R. Gadaen, J. P. Kooman, T. Cornelis, F. M. van der Sande, B. J. Winkens, and N. J. H. Broers, “The Effects of Chronic Dialysis on Physical Status, Quality of Life, and Arterial Stiffness: A Longitudinal Study in Prevalent Dialysis Patients,” *Clinical Practice: Research Article Nephron*, vol. 145, pp. 44–54, 2021, doi: 10.1159/000510624.
- [122] S. Mustata, S. Groeneveld, W. Davidson, G. Ford, K. Kiland, and B. Manns, “Effects of exercise training on physical impairment, arterial stiffness and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a pilot study,” *Int Urol Nephrol*, vol. 43, no. 4, pp. 1133–1141, Dec. 2011, doi: 10.1007/S11255-010-9823-7.
- [123] T. T. van Sloten, A. D. Protogerou, R. M. A. Henry, M. T. Schram, L. J. Launer, and C. D. A. Stehouwer, “Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis,” *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 53, pp. 121–130, Jun. 2015, doi: 10.1016/J.NEUBIOREV.2015.03.011.
- [124] M. F. Iulita, A. Noriega de la Colina, and H. Girouard, “Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk?,” *J Neurochem*, vol. 144, no. 5, pp. 527–548, Mar. 2018, doi: 10.1111/JNC.14235.

11.SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja Canadian Cardiovascular Society [11].....	13
Tabela 2. Metody pomiaru sztywności tętnic.....	22
Tabela 3. Charakterystyka kliniczna pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym i osób zdrowych.....	39
Tabela 4. Charakterystyka parametrów biochemicznych pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.....	40
Tabela 5. Charakterystyka naczyniowa pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.....	41
Tabela 6. Ocena złożoności zmian w tętnicach wieńcowych przy użyciu skali SYNTAX oraz ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych przy użyciu skali CHA ₂ DS ₂ -VASc u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym.....	41
Tabela 7. Parametry sztywności tętniczej u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym i osób zdrowych.....	42
Tabela 8. Wyniki analizy regresji jedno- i wieloczynnikowej dla parametru beta.....	47
Tabela 9. Wyniki analizy regresji jedno- i wieloczynnikowej dla parametru Ep.....	47
Tabela 10. Wyniki analizy regresji jedno- i wieloczynnikowej dla parametru PWV-beta.....	47
Tabela 11. Wyniki analizy regresji jedno- i wieloczynnikowej dla parametru AC.....	48
Tabela 12. Wskaźnik beta a czynniki prognostyczne u pacjentów z CCS.....	48
Tabela 13. Parametr Ep a czynniki prognostyczne u pacjentów z CCS.....	48
Tabela 14. Parametr AC a czynniki prognostyczne u pacjentów z CCS.....	49
Tabela 15. Parametr PWV-beta a czynniki prognostyczne u pacjentów z CCS.....	49
Tabela 16. Parametry sztywności tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym w grupach z chorobą 1-, 2-, 3-naczyniową i zajęciem LM.....	50
Tabela 17. Parametry sztywności tętnic u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym w grupach różniących się punktacją w skali SYNTAX.....	50
Tabela 18. Wskaźnik beta a nasilenie zmian w naczyniach wieńcowych.....	51
Tabela 19. Parametr Ep a nasilenie zmian w naczyniach wieńcowych.....	51
Tabela 20. Parametr AC a nasilenie zmian w naczyniach wieńcowych.....	51
Tabela 21. Parametr PWV-beta a nasilenie zmian w naczyniach wieńcowych.....	51
Tabela 22. Parametr AI a nasilenie zmian w naczyniach wieńcowych.....	51
Tabela 23. Parametr PWV-beta a punktacja w skali CHA ₂ DS ₂ VASc.....	51
Tabela 24. Parametr Ep a punktacja w skali CHA ₂ DS ₂ VASc.....	52
Tabela 25. Parametry sztywności tętnic u kobiet z CCS w zależności od kategorii ryzyka w skali CHA ₂ DS ₂ VASc.....	53
Tabela 26. Parametry sztywności tętnic u mężczyzn z CCS w zależności od kategorii ryzyka w skali CHA ₂ DS ₂ VASc.....	53
Tabela 27. Wskaźnik beta a jakość życia u pacjentów z CCS.....	55
Tabela 28. Parametr Ep a jakość życia u pacjentów z CCS.....	55
Tabela 29. Parametr AC a jakość życia u pacjentów z CCS.....	56
Tabela 30. Parametr PWV-beta a jakość życia u pacjentów z CCS.....	56
Tabela 31. Samoocena problemów z poruszaniem się na początku obserwacji, po roku i po 2 latach oraz wynik testu zgodności Chi-kwadrat.....	56
Tabela 32. Samoocena problemów z samoobsługą na początku obserwacji, po roku i po 2 latach oraz wynik testu zgodności Chi-kwadrat.....	57

Tabela 33. Samoocena wykonywania zwykłych czynności na początku obserwacji, po roku i po 2 latach oraz wynik testu zgodności Chi-kwadrat.....	57
Tabela 34. Samoocena odczuwania bólu na początku obserwacji, po roku i po 2 latach oraz wynik testu zgodności Chi-kwadrat	57
Tabela 35. Samoocena odczuwania niepokoju na początku obserwacji, po roku i po 2 latach oraz wynik testu zgodności Chi-kwadrat	58
Tabela 36. Korelacja pomiędzy parametrami sztywności tętnic a samooceną dotyczącą poruszania się, samoobsługi, zwykłych czynności, odczuwanego bólu i niepokoju w kolejnych latach badania	59

12.SPIS RYCIN

Rycina 1. Karta SCORE [8]	11
Rycina 2. 10-letnie ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w krajach wysokiego ryzyka (karta SCORE2) i dla osób w wieku podeszłym (SCORE2-OP) [9].....	12
Rycina 3. Patofizjologia sztywności tętnic [28].....	20
Rycina 4. Fala tętna (rycina własnego autorstwa na podstawie [34]	23
Rycina 5. Pomiar wskaźników sztywności lewej tętnicy szyjnej wspólnej (LCCA). Po lewej: ustawienie bramki pomiarowej wzdłuż ścian LCCA. Po prawej: uzyskanie krzywej fali tętna.	33
Rycina 6. Wartości wskaźników sztywności lewej tętnicy szyjnej wspólnej uzyskane metodą echotrackingu.	33
Rycina 7. Korelacja liniowa wskaźnika beta z wiekiem	43
Rycina 8. Korelacja liniowa parametru Ep z wiekiem.....	43
Rycina 9. Korelacja liniowa parametru PWV-beta z wiekiem	43
Rycina 10. Korelacja liniowa parametru AC z wiekiem.....	44
Rycina 11. Korelacja parametru AC i płci męskiej.....	44
Rycina 12. Korelacja parametru AC i nikotynizmu	44
Rycina 13. Korelacja liniowa parametru beta i stężenia glukozy	45
Rycina 14. Korelacja liniowa parametru Ep i stężenia glukozy.....	45
Rycina 15. Korelacja liniowa parametru PWV-beta i stężenia glukozy	45
Rycina 16. Parametr PWV-beta a współistnienie nadciśnienia tętniczego	46
Rycina 17. Parametr Ep a współistnienie nadciśnienia tętniczego	46
Rycina 18. Parametr AC a współistnienie nadciśnienia tętniczego	46
Rycina 19. Parametr PWV-beta a punktacja w skali CHA ₂ DS ₂ VASc	52
Rycina 20. Parametr Ep a punktacja w skali CHA ₂ DS ₂ VASc.....	52
Rycina 21. Ocena jakości życia pacjentów z CCS.....	54
Rycina 22. Ocena jakości życia pacjentów z CCS rok 1	55
Rycina 23. Ocena jakości życia pacjentów z CCS rok 2	55
Rycina 24. Samoocena jakości życia pacjentów w kolejnych latach i wynik testu istotności. 55	
Rycina 25. Odczuwanie bólu i dyskomfortu u pacjentów z CCS	58
Rycina 26. Wykonywanie zwykłych czynności u pacjentów z CCS	59
Rycina 27. Korelacja parametru Ep a odczuwanego niepokoju w 1 roku obserwacji pacjentów z CCS.....	60
Rycina 28. Korelacja parametru PWV-beta a odczuwanego niepokoju w 1 roku obserwacji pacjentów z CCS	60
Rycina 29. Korelacja parametru AC a odczuwanego niepokoju w 1 roku obserwacji pacjentów z CCS	60
Rycina 30. Korelacja parametru PWV-beta a problemy w poruszaniu się w 2 roku obserwacji pacjentów z CCS	60