UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

ROZPRAWA DOKTORSKA

„Wpływ wczesnej rehabilitacji pozawałowej na sztywność tętniczą u chorych z zawałem serca”

Lek. Bogusława Ołpińska

promotor: Dr hab. n. med. Joanna Jaroch

Wrocław, 2020

Składam szczególne podziękowania

Pani dr hab. n. med. Joannie Jaroch

za inspirację, życzliwość oraz wszechstronną pomoc

przy realizacji niniejszej pracy

Ponadto serdecznie dziękuję

Pani prof. dr hab. n. med. Krystynie Łoboz – Grudzień

za nieocenioną pomoc, ważne wskazówki i uwagi merytoryczne

Jerzemu i Andrzejowi pracę tę dedykuję

Spis treści:

1. WSTĘP 5

1.1. Sztywność tętnic 5

1.1.1. Patofizjologia sztywności tętnic 5

1.1.2. Sztywność tętnic a choroba wieńcowa 6

1.1.3. Metody pomiaru sztywności tętnic 9

1.2. Strategia zmniejszenia parametrów sztywności tętnic - „de-stiffening" 11

1.2.1. Koncepcja strategii „de-stiffening" 11

1.2.2. Wpływ leków na parametry sztywności tętnic 13

1.2.3. Niefarmakologiczne strategie redukcji parametrów sztywności tętnic 14

1.2.4. Mechanizm redukcji parametrów sztywności tętnic poprzez regularną aktywność fizyczną 16

1.3. Zawał serca 17

1.3.1. Zawał serca jako problem społeczny i epidemiologiczny 17

1.3.2. Patofizjologia zawału serca 18

1.4. Rehabilitacja kardiologiczna i program Koordynowanej Opieki Specjalistycznej dla Pacjenta po zawale serca (KOS-zawał) 19

1.4.1. Zarys historii rehabilitacji kardiologicznej 19

1.4.2. Rehabilitacja kardiologiczna – definicja 20

1.4.3. Rehabilitacja kardiologiczna – znaczenie 21

1.4.4. Program Koordynowanej Opieki Specjalistycznej dla Pacjenta po zawale serca 23

2. UZASADNIENIE PODJĘCIA BADAŃ. CELE PRACY. 25

2.1. Uzasadnienie podjęcia badań 25

2.2. Cele pracy 26

3. MATERIAŁ I METODY 27

3.1. Materiał 27

3.1.1. Grupa badana (B) 27

3.1.2. Grupa kontrolna (K) 27

3.1.3. Grupa zdrowa (Z) 28

3.1.4. Kryteria wyłączenia z badania 29

3.2. METODY 29

3.2.1. Kryteria rozpoznania zawału serca 29

3.2.2. Realizacja programu KOS- zawał 29

3.2.3. Program części treningowej rehabilitacji kardiologicznej 31
3.2.4. Pozostałe elementy rehabilitacji kardiologicznej 32
3.2.5. Cele terapeutyczne rehabilitacji kardiologicznej 33
3.2.6. Próba wysiłkowa 33
3.2.7. Badanie podmiotowe 35
3.2.8. Badanie przedmiotowe 35
3.2.9. Badania biochemiczne 35
3.2.10. Ocena wskaźników sztywności tętnic 36
3.2.11. Badanie echokardiograficzne 37

3.3. Analiza statystyczna 38

4. WYNIKI 40

4.1. Charakterystyka grup 40
4.1.1. Charakterystyka kliniczna 40
4.1.2. Dane biochemiczne 40
4.1.3. Charakterystyka dotycząca zawału serca 41

4.2. Wyjściowe parametry sztywności tętnic 42

4.3. Czynniki wpływające na sztywność tętnic wyjściowo u pacjentów z zawałem serca (łącznie w grupie B i K). 43

4.4. Wartości średnie parametrów sztywności tętnic, danych klinicznych, biochemicznych i echokardiograficznych po 6 tygodniach w grupie B i K. 45
4.4.1. Porównanie wartości średnich parametrów sztywności tętnic w grupie badanej (B) po rehabilitacji względem grupy kontrolnej (K) po 6 tygodniach. 45
4.4.2. Porównanie wartości średnich parametrów sztywności tętnic po 6 tygodniach u pacjentów z grupy badanej (B) różniących się typem zawału serca. 45
4.4.3. Porównanie wartości średnich parametrów sztywności tętnic po 6 tygodniach u pacjentów z grupy badanej różniących się występowaniem nadciśnienia tętniczego. 46
4.4.4. Porównanie wartości średnich danych klinicznych i biochemicznych w grupie badanej (B) względem grupy kontrolnej (K) po 6 tygodniach. 46
4.4.5. Wpływ udziału rehabilitacji kardiologicznej na uzyskanie docelowego stężenia LDL-C po zawale serca 46
4.4.6. Wpływ udziału w rehabilitacji kardiologicznej na frakcję wyrzutu lewej komory. 47

4.5. Predyktory uzyskania poprawy parametrów sztywności tętnic w wyniku rehabilitacji kardiologicznej 47

4.6. Związek redukcji parametrów sztywności tętnic po rehabilitacji kardiologicznej ze zmianą wartości ciśnienia tętniczego i stężenia lipidów w grupie badanej (B). 48

4.7. Porównanie tolerancji wysiłku przed i po rehabilitacji kardiologicznej 49

4.8. Sztywność tętnic a wydolność fizyczna **50**
4.8.1. Korelacja parametrów sztywności tętnic ze wskaźnikami wydolności fizycznej 50
4.8.2. Związek redukcji parametrów sztywności tętnic po rehabilitacji kardiologicznej ze wzrostem wskaźnika wydolności fizycznej w grupie B. 50
4.8.3. Wydolność fizyczna pacjentów z zawałem serca z wyższymi wartościami parametrów sztywności tętnic (grupa Ba) względem pacjentów z zawałem serca i niższymi parametrami sztywności tętnic (grupa Bb) 50

5. DYSKUSJA **52**

5.1. Sztywność tętnic u chorych z zawałem serca **52**
5.1.1. Sztywność tętnic szyjnych u chorych z zawałem serca wyższa niż w grupie osób zdrowych 52
5.1.2. Sztywność tętnic a stopień zaawansowania choroby wieńcowej 55
5.1.3. Sztywność tętnic a typ zawału serca - NSTEMI i STEMI 57

5.2. Czynniki wpływające na sztywność tętnic u chorych z zawałem serca **58**

5.3. Sztywność tętnic a wydolność fizyczna u pacjentów z zawałem serca **61**

5.4. Wpływ rehabilitacji kardiologicznej na parametry sztywności tętnic u pacjentów po zawale serca **63**

5.5. Wpływ rehabilitacji kardiologicznej na klasyczne czynniki ryzyka sercowo – naczyniowego u chorych po zawale serca **66**

5.6. Wpływ rehabilitacji kardiologicznej na frakcję wyrzutu lewej komory u chorych po zawale serca oraz związek sztywności tętnic z frakcją wyrzutu lewej komory. **68**

5.7. Wpływ rehabilitacji kardiologicznej na wydolność fizyczną u pacjentów po zawale serca **70**

5.8. Zależność pomiędzy zmniejszeniem parametrów sztywności tętnic a zmianą wartości ciśnienia tętniczego po rehabilitacji kardiologicznej. **72**

5.9. Predyktory zmniejszenia sztywności tętnic po rehabilitacji kardiologicznej u chorych po zawale serca **74**

6. WNIOSKI **76**

7. OGRANICZENIA PRACY **78**

8. SIŁA PRACY **79**

9. PIŚMIENNICTWO **80**

10. STRESZCZENIE **102**

11. ABSTRACT **107**

12. TABELE I RYCINY **112**

13. OBJAŚNIENIA SKRÓTÓW **140**

1. WSTĘP

1.1. Sztywność tętnic

1.1.1. Patofizjologia sztywności tętnic

Sztywność tętnic (AS) jest to zmniejszona zdolność naczynia do zmiany objętości pod wpływem działania ciśnienia krwi. Sztywność tętnic jest terminem odwrotnym do podatności i rozszerzalności tętnic.

Ściana tętnicza składa się z 3 warstw: śródbłonka, błony środkowej i przydanki. Warstwa środkowa, w której skład wchodzą w różnych proporcjach w różnych odcinkach układu tętniczego trzy elementy: lamelle i włókna elastyny, włókna kolagenu oraz mięśniówka gładka, odpowiada w największym stopniu za właściwości sprężyste naczynia. To w wyniku zmian głównie w zakresie tej błony dochodzi do sztywnienia tętnic, procesu postępującego z wiekiem, a zaczynającego się już w wieku płodowym.

Dochodzi do zmian w strukturze macierzy zewnątrzkomórkowej: procesu ścieńczenia i fragmentacji włókien elastyny (w warunkach normalnego starzenia związany ze zjawiskiem zmęczenia elastyny, w patologicznych stanach nasilany pulsacyjnym stresem ciśnieniowym oraz przewagą aktywności metaloproteinaz spowodowaną stanem zapalnym i stresem oksydacyjnym), wzrostu produkcji i odkładania włókien kolagenu oraz proteoglikanów (1). Fragmentacja włókien elastyny oraz powstałe w jej wyniku peptydy elastynowe zwiększają podatność błony środkowej na kalcyfikację – zjawisko elastokalcynozy błony środkowej w znacznej mierze zależy od transformacji osteoblastycznej komórek mięśni gładkich, katalizowanej przez stan zapalny, stres oksydacyjny, oraz zaburzenia metaboliczne: w cukrzycy poprzez końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGEs), w schyłkowej chorobie nerek - wysokie stężenie fosforanów (2).

Udział dysfunkcji śródbłonka w patofizjologii sztywnienia tętnic polega na zwiększeniu napięcia mięśniówki gładkiej naczyń poprzez wzrost aktywności układu współczulnego i stymulacji receptorów adrenergicznych, wzrost stężenia molekuł wazokonstrykcyjnych (noradrenalina, angiotensyna II, endotelina) oraz spadek biożywotności lokalnie syntetyzowanych cząsteczek wazodylatacyjnych (prostacyklin, tlenku azotu - NO).

U podstaw procesu sztywnienia tętnic leży przewlekły stan zapalny o niskim nasileniu, który zakłóca homeostazę macierzy zewnątrzkomórkowej, powoduje proliferację i

transformację komórek mięśni gładkich, poprzez zwiększenie produkcji reaktywnych form tlenu (ROS) nasila stres oksydacyjny. Należy przy tym podkreślić odrębny mechanizm sztywnienia tętnic elastycznych i mięśniowych – w przypadku tętnic elastycznych bardziej zależny od stanu zapalnego niż dysfunkcji śródbłonka (3).

Do sztywnienia tętnic przyczynia się także stwierdzana w cukrzycy czy diecie bogatej w sól kuchenną nieadekwatna aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) – głównie poprzez wazokonstrykcyjne działanie angiotensyny II, która stymuluje proliferację komórek mięśni gładkich, syntezę kolagenu, nasila stres oksydacyjny, zwiększa wydzielanie cytokin prozapalnych oraz aldosteronu, który nasila proces sztywnienia tętnic m.in. zwiększając produkcję endoteliny-1 (4,5).

Sztywnienie tętnic postępuje w trakcie normalnego starzenia, natomiast koncepcja przedwczesnego starzenia się naczyń (EVA – early vascular aging), obejmująca oprócz AS także zmiany miażdżycowe, dotyczy akceleracji normalnego starzenia się naczyń pod wpływem przedłużonego działania czynników szkodliwych – humoralnych (wzmożona aktywność RAAS, sól kuchenna, glukoza) oraz mechanicznych (podwyższone cykliczne ciśnienie rozciągające ściany naczynia) (6,7,8)

Podsumowując - parametry AS rosną z wiekiem, a przyśpieszenie tego procesu następuje w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej, przewlekłego stanu zapalnego oraz zwiększonego spożycia soli.

Procesy patofizjologiczne przyczyniające się do sztywnienia tętnic przedstawiono na rycinie 1.

1.1.2. Sztywność tętnic a choroba wieńcowa

W propagacyjnym modelu układu krążenia wyróżnia się funkcję przewodzącą oraz funkcję buforującą układu tętniczego, a wraz ze średnicą naczynia maleje funkcja amortyzująca, rośnie natomiast przewodząca (9).

Właściwa amortyzacja przepływu krwi, zależna od własności sprężystych tętnic, warunkuje zmianę jego charakteru z pulsacyjnego na ciągły, konieczny dla właściwego funkcjonowania narządów (1). W miejscu wysokiego oporu obwodowego (tętniczki

mięśniowe, bifurkacje naczyniowe) następuje odbicie fali tętna. W prawidłowych warunkach fala odbita powraca w rozkurczu, zwiększając przepływ wieńcowy.

Zwiększona AS, dotycząca zazwyczaj dużych i średnich naczyń, powoduje przesunięcie miejsca odbicia fali tętna do proksymalnego odcinka układu tętniczego, a zarazem wzrost prędkości fali tętna – zarówno postępującej, jak i fali odbitej. Wzrasta także amplituda fali tętna, co nazywane jest „zjawiskiem amplifikacji", następczo rośnie skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) i spada rozkurczowe (DBP), co prowadzi do wzrostu ciśnienia tętna (PP) (10). Zjawisko to jest znane klinicznie u osób starszych jako izolowane nadciśnienie skurczowe. Konsekwencją sztywnego łożyska naczyniowego i podwyższonego SBP jest zwiększony opór następczy i tym samym ciśnienie napełniania, które powodują przerost mięśnia lewej komory, zwiększone zapotrzebowanie na tlen oraz wynikającą z podwyższonego ciśnienia wewnątrz lewej komory kompresję tętnic wieńcowych w trakcie skurczu, która dodatkowo przyczynia się do zmniejszonego przepływu wieńcowego (11,12). Z drugiej strony zaś efektem wczesnego powrotu fali odbitej w sztywnej aorcie (w skurczu zamiast rozkurczu serca) jest wzrost centralnego ciśnienia skurczowego oraz ciśnienia tętna i zmniejszona perfuzja wieńcowa jako skutek niskiego ciśnienia rozkurczowego.

Konsekwencją dysproporcji między zapotrzebowaniem a podażą tlenu jest predyspozycja do niedokrwienia podwsierdziowego (1).

Istnienie związku aortalno-wieńcowego udowodniono w badaniach eksperymentalnych poprzez wykazanie istotnej korelacji rozszerzalności aortalnej mierzonej przy użyciu MRI z mierzonym inwazyjnie przepływem wieńcowym, zarówno hiperemicznym jak i, do mniejszego stopnia, ze spoczynkowym (11). Także sztywność tętnicy szyjnej, wyrażona wskaźnikami beta i EP mierzonymi metodą echo-tracking okazała się istotnym predyktorem niższego rozkurczowego przepływu wieńcowego w tętnicy zstępującej przedniej (13). Spadek przepływu wieńcowego u pacjentów ze zwiększonymi parametrami AS może wynikać nie tylko ze zmienionego związku aortalno-wieńcowego, ale także z rozsianych zmian miażdżycowych w drzewie wieńcowym, nawet przy braku obecności istotnych zwężeń (14).

Związek AS i miażdżycy jest przedmiotem wielu badań. Pomimo, że w rozumieniu anatomopatologicznym sztywnienie tętnic (arteriosclerosis) i miażdżyca (atherosclerosis) stanowią dwa odrębne procesy zarówno ze względu na odmienne umiejscowienie w obrębie

ściany naczyniowej jak i charakter zmian, to obserwuje się wzajemną akceleracje ich postępu - obecność miażdżycy przyczynia się do spadku podatności tętnic, a z kolei związany ze sztywnym łożyskiem naczyniowym wzrost komponenty pulsacyjnej ciśnienia tętniczego doprowadza do progresji miażdżycy. (15,16).

Duże populacyjne badanie Rotterdam dostarczyło dowodów na silny związek parametrów AS z wykładnikami miażdżycy w różnych lokalizacjach drzewa tętniczego (17). W literaturze opisuje się także związek zwiększonej AS z wieńcowym ładunkiem miażdżycowym, którego ilościowym, mierzonym nieinwazyjnie wykładnikiem jest Calcium Score mierzony metodą Agatstona w badaniu tomografii komputerowej. Wskaźnik ten koreluje z angiograficznie ocenianym nasileniem choroby wieńcowej i jest silnym predyktorem przyszłych niekorzystnych zdarzeń CV (18,19). Kullo i wsp. stwierdzili istotną, dodatnią korelację cfPWV z ładunkiem miażdżycowym w tętnicach wieńcowych wyrażonym Calcium score, niezależnie od płci oraz konwencjonalnych czynników ryzyka CV (20).

Ostatnio ładunek miażdżycowy w drzewie wieńcowym, a nie obecność pojedynczej niestabilnej blaszki, zyskuje na znaczeniu jako najważniejszy predyktor MI. Dla zainicjowania ostrego zespołu wieńcowego (ACS) niezbędne są 2 warunki: pęknięcie lub nadżerka w niestabilnej blaszce miażdżycowej oraz proaterogenne środowisko, a ryzyko ich wystąpienia zwiększają częste pęknięcia blaszek miażdżycowych właściwe dla dużego miażdżycowego ładunku wieńcowego (21).

Zwiększona AS jest także predyktorem śmiertelności sercowo – naczyniowej.
W metaanalizie uwzględniającej wyniki 17 badań dotyczących łącznie 15,877 osób udowodniono, że wzrost wskaźnika cfPWV jest silnym predyktorem zdarzeń CV, a także śmiertelności zarówno CV jak i całkowitej (22). We wspomnianej metanalizie wykazano ponadto, że zwiększona AS ma wartość predykcyjną niezależnie od klasycznych czynników ryzyka CV. Udowodnioną wartość prognostyczną ma także lokalnie mierzona AS: w populacyjnym badaniu Hoorn, AS zmierzona u 579 osób zarówno na tętnicy szyjnej jak i udowej okazała się istotnym predyktorem zwiększonej liczby zdarzeń CV i zgonów ze wszystkich przyczyn, niezależnie od klasycznych czynników ryzyka CV (23).

Wartość predykcyjną AS udowodniono także u pacjentów z zawałem serca: u 160 pacjentów ze STEMI, zmierzona wyjściowo w obrazowaniu rezonansem magnetycznym lokalna sztywność aortalna (aPWV) okazała się w trakcie rocznej obserwacji predyktorem

występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, ponowny zawał serca, udar mózgu), niezależnym od klasycznych czynników rokowniczych takich jak stężenie peptydów natriuretycznych, obecność choroby wieńcowej wielonaczyniowej czy objętość wyrzutowa lewej komory (24).

Związek sztywności tętniczej z patogenezą choroby niedokrwiennej serca przedstawiono na rycinie 2.

1.1.3. Metody pomiaru sztywności tętnic

AS może być zmierzona w różnych obszarach naczyniowych, różnymi metodami (9, 10). Jest to istotne wobec faktu, że drzewo tętnicze nie jest jednorodne pod względem budowy ściany tętnic i ich właściwości mechanicznych, skąd podział na tętnice elastyczne i mięśniowe. AS możemy podzielić na systemową, lokalną i regionalną. AS lokalna i regionalna jest bezpośrednio mierzalna, w przeciwieństwie do AS systemowej, która może być jedynie szacowana na podstawie modelu układu krążenia.

Złotym standardem w ocenie AS jest pomiar szyjno-udowej prędkości fali tętna (cfPWV), będącej wskaźnikiem **regionalnej** AS. Za pomocą tonometrii aplanacyjnej otrzymuje się krzywe ciśnienia tętnicy szyjnej i tętnicy udowej, mierzy opóźnienie między podstawą tych krzywych, a następnie dzieli odległość między miejscami pomiaru przez czas opóźnienia (9). Zgodnie z równaniem Bramwella i Hilla, PWV jest proporcjonalne do iloczynu sztywności i powierzchni światła tętnicy, co implikuje zależność tego parametru od ciśnienia tętniczego (25). Dodatkowym, istotnym ograniczeniem metody pomiaru cfPWV jest fakt, że parametr ten odzwierciedla sztywność długiego odcinka aorty, niejednorodnego w swym przebiegu pod względem budowy ściany. Ponadto pomiar cfPWV nie uwzględnia aorty wstępującej, której własności mechaniczne w największym stopniu odpowiadają za wczesne skurczowe obciążenie pulsacyjne lewej komory (26).

Parametry **lokalnej AS**, takie jak moduł Petersona czy podatność tętnic są wyliczane z krzywoliniowej zależności ciśnienia rozciągającego ściany tętnicy od zmiany średnicy. Zmienność nachylenia tej krzywej odzwierciedla zależność AS od wartości ciśnienia tętniczego - wykresy przedstawiono na rycinie 3 i 4. Do technik umożliwiających ocenę zmiany średnicy naczynia w trakcie rozkurczu i skurczu lewej komory należą: ultrasonografia z dodatkowym ulepszeniem w postaci techniki echo-tracking, pozwalającej na śledzenie ruchu ściany naczynia z bardzo dużą rozdzielczością, zarówno przestrzenną (17 μm dla

obiektów ufiksowanych i <1 μm dla ruchu) jak i czasową (600-1000Hz), oraz obrazowanie rezonansem magnetycznym, przydatne do oceny głębiej położonych tętnic, jak aorta (9). Badanie ultrasonograficzne pozwala dodatkowo na jednoczasowy pomiar grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej – IMT (surogatu miażdżycy) dzięki czemu istnieje możliwość wyliczenia elastyczności ściany tętnicy (modułu elastycznego Younga).

Do parametrów AS niezależnych od wartości ciśnienia tętniczego należą wskaźniki: beta oraz sercowo – kostkowy wskaźnik naczyniowy (CAVI). Beta, mierzony lokalnie, wyraża stosunek logarytmu naturalnego ilorazu SBP i DBP, podzielonego przez iloraz średnic tętnicy w skurczu i rozkurczu. Dokładne zmierzenie wymiarów skurczowego i rozkurczowego tętnicy jest możliwe przy użyciu metody echo-tracking. CAVI wylicza się na podstawie ramiennego ciśnienia tętniczego oraz sercowo – kostkowej prędkości fali tętna (haPWV) (27).

Dodatkowymi, pośrednio wyrażającymi AS parametrami są ciśnienie centralne oraz wielkość fali odbitej otrzymane z analizy fali tętna, którą uzyskujemy tonometrią aplanacyjną na tętnicy szyjnej lub przy użyciu funkcji transferu – na tętnicy promieniowej. Fala odbita, która w sztywnej aorcie powraca w skurczu zamiast rozkurczu serca, przyczynia się do wzrostu ciśnienia skurczowego (i powstania ciśnienia wzmocnienia), co nazywamy zjawiskiem augmentacji, zaś stosunek ciśnienia wzmocnienia do ciśnienia tętna odpowiada indeksowi wzmocnienia (Alx) (9).

W niniejszej pracy doktorskiej lokalną sztywność tętnicy szyjnej oceniano metodą echo-tracking. Pomiar parametrów sztywności tętnic tą metodą przedstawiono na rycinach 5 i 6. Opracowany w 2006r. konsensus dotyczący sztywności tętnic rekomenduje stosowanie lokalnych parametrów sztywności tętnic do badań patofizjologicznych i farmakologicznych (9). Metodę echo-tracking stosowano m.in. w dużym populacyjnym badaniu Hoorn, w którym wykazano, 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 (23). W Ośrodku, w którym powstała dysertacja doktorska, prowadzono badania z użyciem metody echo-tracking w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym, w której wykazano udział AS w rozwoju dysfunkcji rozkurczowej oraz przerostu koncentrycznego lewej komory (29, 30). U osób z czynnikami ryzyka sercowo – naczyniowego stwierdzono, że AS oceniana metodą echo-tracking może być niezależnym predyktorem EVA (31), a AS postępuje odmiennie z wiekiem

w zależności od płci (32). Ośrodek współtworzył także grupę badawczą ETIC (E-Tracking Investigators' Collaboration), której działania doprowadziły do opracowania norm parametrów sztywności tętnic szyjnych uzyskanych metodą echo - tracking dla wieku i płci, w populacji europejskiej (33).

W populacji chorych z zawałem serca w niewielu badaniach oceniano sztywność tętnic z użyciem metody echo-tracking (34), a zgodnie z moją najlepszą wiedzą, metody tej nie stosowano dotychczas w badaniach dotyczących rehabilitacji pozawałowej.

1.2. Strategia zmniejszenia parametrów sztywności tętnic - „de-stiffening”

1.2.1. Koncepcja strategii „de-stiffening”

Ciśnienie tętnicze składa się z komponenty stałej (MAP) zależnej od oporu obwodowego i pojemności minutowej, oraz komponenty pulsacyjnej (PP lub pulsacyjność – PP/MAP), zależnej od właściwości elastycznych tętnic oraz objętości wyrzutowej lewej komory.

Pierwszym badaniem, które porównało zachowanie się poszczególnych komponent ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na różne strategie leczenia hipotensyjnego było badanie REASON. Jego wyniki wskazują, że terapia złożona z perindoprilu i indapamidu przy tej samej redukcji MAP co atenolol, skuteczniej obniża skurczowe ciśnienie tętnicze i ciśnienie tętna oraz że efekt ten jest lepiej wyrażony centralnie niż obwodowo. To zjawisko ma znaczenie rokownicze - terapia perindoprilem i indapamidem, a nie atenololem pozostającym bez istotnego wpływu na centralne ciśnienie tętna spowodowała redukcję przerostu lewej komory (35).

Istotność zjawiska odmiennego wpływu leków hipotensyjnych na poszczególne komponenty ciśnienia tętniczego wypływa także z badania CAFE, którego wyniki stanowią klucz do wyjaśnienia udowodnionej w badaniu ASCOT przewagi nowoczesnej terapii hipotensyjnej złożonej z perindoprilu i amlodypiny nad tradycyjną złożoną z atenololu i tiazydu w redukcji częstości niekorzystnych zdarzeń CV. Pomimo, że oba modele terapii złożonej w badaniu CAFE były tak samo skuteczne w redukcji obwodowego ciśnienia tętniczego, terapia nowoczesna istotniej redukowała ciśnienie centralne (36).

Warte podkreślenia jest także, że w badaniu REASON predyktorem nieuzyskania redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego w wyniku terapii hipotensyjnej była wyjściowo podwyższona cfPWV, co sugeruje że pacjenci z sztywnymi tętnicami są mniej podatni na leczenie nadciśnienia tętniczego (35).

Konsekwencją wyników badania REASON i CAFE, jest zwiększone zainteresowanie sztywnością tętnic oraz wielkością fali odbitej – właściwościami ściany tętniczej modulującymi ciśnienie tętna, których korzystna modyfikacja ma być nie tylko jednym z warunków skutecznej terapii hipotensyjnej, ale także przyczynić się do redukcji częstości niekorzystnych zdarzeń CV.

Stąd ostatnio zaproponowano strategię „de – stiffening", która u pacjentów z niekorzystnym remodelingiem tętniczek oporowych w przebiegu choroby nadciśnieniowej ma dotyczyć głównie blokady RAAS i działania antyhipertroficznego na mięśnie gładkie ściany naczyniowej, co powoduje redukcję fali odbitej i w konsekwencji zmniejszenie PP i SBP. Wdrożenie strategii de-stiffening wydaje się być w terapii hipotensyjnej szczególnie atrakcyjne wobec istnienia zjawiska krzywej J: gorszego przeżycia pacjentów towarzyszącego zmniejszeniu DBP (37).

U pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych strategia „de-stiffening" może stanowić terapeutyczną odpowiedź przerywającą błędne koło pomiędzy właściwościami elastycznymi dużych tętnic a miażdżycą: obecność zmian miażdżycowych upośledza elastyczność tętnic, a z drugiej strony zmniejszona podatność tętnic i zwiększona pulsacyjna komponenta ciśnienia tętniczego prowadzi do progresji miażdżycy. Interwencja w postaci strategii „de-stiffening" ma być reakcją na związek zwiększonego centralnego ciśnienia tętna i spowodowanych miażdżycą zdarzeń CV (38).

Badania wskazują, że zmiana stylu życia, a także działania farmakologiczne mogą korzystnie wpływać na parametry AS, także niezależnie od efektu hipotensyjnego (39). Pasywna redukcja parametrów AS, wynikająca ze spadku średniego ciśnienia tętniczego (MAP), polega na przeniesieniu obciążenia z włókien kolagenowych na mniej sztywne włókna elastyczne, bez wpływu na strukturę i skład ściany tętnicy (37). Krótkoterminowy, korzystny wpływ leków hipotensyjnych na AS jest prawdopodobnie głównie pasywny, natomiast długoterminowy polega na odwrotnym remodelingu ściany naczyniowej (40).

1.2.2. Wpływ leków na parametry sztywności tętnic

Do leków najszerzej przebadanych pod kątem redukcji parametrów AS należą leki z grup hamujących działanie RAAS. Korzystny wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) na AS wykazano w badaniu Complior (redukcja cfPWV w wyniku terapii perindoprilem w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym) (41), oraz w badaniu przeprowadzonym przez Tropeano i wsp. (zmniejszenie parametrów lokalnej sztywności tętnicy szyjnej po terapii perindoprilem w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą) (42). Laurent i wsp. obserwowali zależny od dawki wpływ olmesartanu na sztywność tętnic (cfPWV) w populacji chorych z zespołem metabolicznym (43), a Kalizki i wsp. wykazali zmniejszenie cfPWV w grupie chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym w wyniku leczenia niską dawką eplerenonu (44).

Korzystny wpływ inhibitorów RAAS na parametry AS, poza pasywnym ich zmniejszaniem wynikającym z wpływu hipotensyjnego, wypływa z ich działań dodatkowych, takich jak hamowanie proliferacji i migracji komórek śródbłonka i komórek mięśni gładkich, poprawa funkcji śródbłonka, zmniejszenie stresu oksydacyjnego oraz redukcja włóknienia ściany naczyniowej (43).

Korzystny wpływ na AS opisuje się także w przypadku blokerów kanału wapniowego, dzięki ich działaniu wazodylatacyjnemu oraz antyoksydacyjnemu, (45, 46) oraz w przypadku kardioselektywnego, wazodylatacyjnego leku beta-adrenolitycznego, nebiwololu, który obniża centralne ciśnienie skurczowe i centralne ciśnienie tętna (47). Przewaga wazodylatacyjnego nebiwololu nad atenololem w redukcji centralnego ciśnienia tętna wynika prawdopodobnie z redukcji fali odbitej mierzonej Alx (48). W rozważaniach nad wpływem leków beta-adrenolitycznych na AS należy uwzględnić także ich działanie chronotropowe ujemne: wraz ze zmniejszeniem częstości akcji serca prędkość fali tętna spada, zaś rośnie wskaźnik wzmocnienia (49).

Grupą leków hipotensyjnych nie wykazującą korzystnego wpływu na parametry AS są diuretyki. Wyniki badania J-core wskazują na istotnie mniejszą redukcję PWV w grupie leczonej hydrochlorotiazydem w połączeniu z olmesartanem względem grupy leczonej azelnidypiną w połączeniu z olmesartanem, nawet po skorygowaniu o zmianę ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca. Zjawisko to tłumaczono istotnym wzrostem osoczowego stężenia aldosteronu w trakcie leczenia hydrocholorotiazydem (50).

Opisuje się w literaturze także korzystny wpływ statyn na parametry AS wyrażonej cfPWV (51), co znajduje uzasadnienie w mechanizmach pleotropowych ich działania: przeciwzapalnym, antyoksydacyjnym oraz hamującym aktywację neuronów układu współczulnego.

Należy zaznaczyć, że u pacjentów z MI terapia farmakologiczna stosowana zgodnie z rekomendacjami wydaje się nie wystarczać dla uzyskania poprawy parametrów AS, choć przyczynia się do istotnej redukcji IMT. W badaniu dotyczącym 298 pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), porównano wyjściowe, zmierzone lokalnie na tętnicy szyjnej parametry AS z uzyskanymi po roku zgodnej z rekomendacjami terapii farmakologicznej (w jej skład wchodziły ACEI lub ARB, leki przeciwpłytkowe, statyny i leki betaadrenolityczne) i nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy pomiarami (52).

1.2.3. Niefarmakologiczne strategie redukcji parametrów sztywności tętnic

Do działań niefarmakologicznych obniżających parametry AS możemy zaliczyć redukcję masy ciała (53), restrykcję soli w diecie (54), zaprzestanie palenia tytoniu (55,56), suplementację kwasów omega-3 (57), stosowanie izoflawonów sojowych (58) oraz wysiłek fizyczny.

Od 1993r., na podstawie danych z badania Baltimore Longitudinal Study on Aging wiadomo, że u zdrowych starszych osób lepsza wydolność fizyczna wiąże się z niższymi parametrami AS (59). Potem ukazywały się kolejne badania przekrojowe popierające tę tezę: Tanaka i wsp. zaobserwowali brak związanego z wiekiem wzrostu AS u aktywnych fizycznie kobiet (60). Podobne wyniki otrzymano w badaniu dotyczącym zdrowych mężczyzn, przy czym hamowanie postępującego z z wiekiem spadku elastyczności tętnic było silniej zaznaczone u intensywnie trenujących niż u uprawiających sport rekreacyjnie (61). W części przekrojowej badania EXAMIN AGE aktywni fizycznie uczestnicy prezentowali cfPWV o 0,5 m/s mniejszy niż uczestnicy prowadzący siedzący tryb życia, a każdy wzrost V02max o 10 ml/min/kg odpowiadał spadkowi cfPWV o 0,8 m/s (62).

Obserwuje się także istnienie zależności dawka – efekt pomiędzy czasem spędzanym na aktywności fizycznej a wysokością parametrów AS: w japońskim badaniu u starszych ludzi noszących akcelerometr przez rok, zaobserwowano odwrotną korelację cfPWV z dzienną ilością kroków i czasem spędzanym dziennie na aktywności fizycznej o intensywności większej niż 3 MET (63).

Nie bez znaczenia pozostaje także intensywność wysiłku - umiarkowana i energiczna, uprawiana regularnie aktywność fizyczna silniej koreluje z niższymi parametrami AS niż lekka (64) co udowodniono także w badaniu prospektywnym przeprowadzonym na populacji The Whitehall II Study, z powtarzanymi na przestrzeni lat pomiarami cfPWV i poziomu aktywności fizycznej (65).

Wysunięto hipotezę, że interwencje mające na celu poprawę wydolności fizycznej mogą spowalniać sztywnienie tętnic związane z wiekiem oraz przeprowadzono wiele badań, które miały odpowiedzieć na pytanie czy krótkoterminowy trening aerobowy spowolni lub nawet odwróci proces sztywnienia tętnic u prowadzących dotychczas siedzący tryb życia.

Okazało się, że u młodych osób relatywnie niski próg interwencji jest wymagany dla uzyskania efektu: u prowadzących dotychczas siedzący tryb życia mężczyzn w wieku 18-32 lata już niewielki wysiłek w postaci ćwiczeń na cykloergometrze 3 razy w tygodniu po 30 min przez 4 tygodnie pozwolił osiągnąć beta podobny jak u atletów (66).

Zachęcające rezultaty przyniosło także badanie z udziałem mężczyzn w średnim wieku (śr. 53 lata), zdrowych i prowadzących dotychczas siedzący tryb życia, u których po trwającym ok. 12 tygodni treningu aerobowym odnotowano istotny wzrost elastyczności tętnic do poziomu prezentowanego przez trenujących na co dzień, niezależnie od zmian w zakresie czynników ryzyka miażdżycy (w tym wartościach ciśnienia tętniczego) czy wydolności krążeniowo-oddechowej (61).

Istnieją natomiast doniesienia, że w populacji osób starszych efekt treningu aerobowego w redukcji AS jest mniejszy. W interwencyjnej części badania Examin Age dotyczącej pacjentów w starszym wieku (50-80 lat), prowadzących siedzący tryb życia i z czynnikami ryzyka CV, 12 - tygodniowy HIIT (trening interwałowy o wysokiej intensywności) pomimo istotnej poprawy wydolności fizycznej, nie wyindukował spadku cfPWV (62).

1.2.4. Mechanizm redukcji parametrów sztywności tętnic poprzez regularną aktywność fizyczną

Spadek parametrów AS po treningu fizycznym można zaobserwować już po kilku tygodniach, stąd wniosek, że przyczyniają się do niego głównie zmiany czynnościowe –

spadek napięcia mięśni gładkich w ścianie naczyń związany z redukcją napięcia układu współczulnego oraz poprawą funkcji śródbłonka (67).

Potreningowa poprawa zależnej od śródbłonka wazodylatacji wynika głównie z wzrostu stężenia NO. Przepływ krwi w tętnicy podczas wysiłku i wzrost sił ścinania oddziałujących na śródbłonek jest przyczyną uwalniania NO (68), zwiększonej jego syntezy poprzez aktywację syntazy eNOS oraz wzrostu jego biożywotności w wyniku działań antyoksydacyjnych regularnego wysiłku fizycznego: spadku aktywności enzymów produkujących ROS i wzrostu aktywności inaktywującej ROS dysmutazy nadtlenku (69, 70, 71).

Do powysiłkowej redukcji AS przyczynia się także spadek wazokonstrykcji zależnej od napięcia układu współczulnego – udowodniono, że trening aerobowy redukuje spoczynkową aktywność nerwów współczulnych mięśni szkieletowych (MSNA – muscle sympathetic nerve activity) (72).

Istnieją także przesłanki, że regularny trening fizyczny w wyniku powtarzającego się wzrostu sił ścinania może powodować kompensacyjny remodeling ściany naczyń (67, 71). W modelu zwierzęcym, choć nie stwierdzono zmian ilościowych w zawartości elastyny i kolagenu w ścianie naczyniowej u wytrenowanych szczurów w porównaniu z siedzącymi (73), to odnotowano zmiany jakościowe: redukcję ilości kolagenu I i III i spadek kalcyfikacji (74).

Należy podkreślić, że dostępne w literaturze doniesienia o korzystnym wpływie treningu fizycznego na AS dotyczą głównie osób zdrowych lub co najwyżej z czynnikami ryzyka CV, niewiele jest badań przeprowadzonych u osób z jawną CVD, w szczególności u chorych z MI.

1.3. Zawał serca

1.3.1. Zawał serca jako problem społeczny i epidemiologiczny

Każdego roku ponad 7 milionów ludzi na świecie doznaje zawału serca (MI) (75), a w samej Polsce rocznie hospitalizowanych jest około 80-90 tysięcy pacjentów z MI (76).

Stale udoskonalane metody leczenia MI - w tym rozpowszechnienie leczenia inwazyjnego w ostrej fazie oraz tworzone na podstawie obserwacji z randomizowanych badań

klinicznych i aktualizowane co kilka lat rekomendacje leczenia MI sprawiły, że wczesna śmiertelność spowodowana MI uległa w ciągu ostatnich dekad istotnej redukcji (76). Wciąż jednak właśnie MI stanowi najczęstszą przyczynę zgonu zarówno w Europie, jak i w Polsce (76, 77).

Przewlekły i postępujący charakter leżącego u podłoża większości przypadków MI procesu miażdżycowego sprawia, że jego przebycie niesie często odległe konsekwencje: z rejestru PL-ACS wynika, że w ciągu pierwszego roku po wypisie ze szpitala po leczeniu MI aż 40% pacjentów jest rehospitalizowanych z przyczyn CV, w większości z powodu stabilnej dławicy piersiowej (SA) (78).

Ponadto, roczna śmiertelność po MI wciąż jest wysoka i wynosi w Polsce ok. 10%, 3-letnia zaś aż 20% (76), czego jednym z powodów jest niedocenianie roli profilaktyki wtórnej: nieadekwatna kontrola czynników ryzyka CV, nieadekwatna farmakoterapia i niewystarczająca opieka kardiologiczna oraz niedostateczna modyfikacja stylu życia u pacjentów po MI (79). Z przeprowadzonego niedawno badania POLASPIRE wynika, że realizacja założeń prewencji wtórnej zawału serca w Polsce jest dalece niedoskonała. Spośród blisko tysiąca pacjentów zbadanych po 6-18 miesiącach od ACS lub zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej z powodu SA, aż 42% pacjentów nie uzyskało docelowych wartości ciśnienia tętniczego, aż 62% wykazało stężenie LDL-C>70mg/dl, aż 17% pacjentów paliło papierosy, a 42% pacjentów spełniało kryteria otyłości (80).

Pacjent po MI, zależnie m.in. od stopnia nasilenia resztkowej dławicy piersiowej i częstości nawracających incydentów CV, może odczuwać istotne pogorszenie jakości życia, związane przede wszystkim z ograniczeniami fizycznymi, poczuciem wykluczenia społecznego, trudnościami w powrocie do aktywności zawodowej oraz uczuciem niepokoju i objawami depresji. Poprawa przeżywalności ostrej fazy zawału serca oznacza większą ilość pacjentów żyjących z przewlekłym zespołem wieńcowym, co uwydatnia potrzebę wdrożenia działań mających na celu poprawę jakości życia pacjenta po MI, nie mniej ważnych od interwencji wydłużających życie (81).

1.3.2. Patofizjologia zawału serca

Rozważania na temat patofizjologii ACS na wiele lat zdominowała koncepcja niestabilnej blaszki miażdżycowej, po tym jak na podstawie badań sekcyjnych udowodniono częste współwystępowanie zawału mięśnia sercowego z obecnością w tętnicy wieńcowej

pęknięcia niestabilnej blaszki miażdżycowej, określanej ze względu na cechy budowy (duży rdzeń lipidowy wypełniony komórkami piankowymi i cienka czapeczka włóknista) mianem blaszki miażdżycowej z cienką czapeczką włóknistą (TCFA - thin-capped fibroatheroma) (82). Stąd prewencja wtórna MI od lat opiera się na obniżaniu stężenia lipidów, mającym udowodnione działanie stabilizujące blaszkę miażdżycową i redukujące ryzyko jej pęknięcia poprzez zmniejszenie rdzenia lipidowego i zwiększenie zawartości tkanki włóknistej w jej obrębie (83).

Pomimo wysokiej i dobrze udokumentowanej skuteczności statyn (84) oraz stosowania na szeroką skalę pozostałych elementów prewencji choroby wieńcowej (m.in. kontroli choroby nadciśnieniowej, redukcji odsetka palaczy tytoniu), wciąż notuje się zwiększone, rezydualne ryzyko ACS. Może ono wynikać z 3 czynników: niewystarczającej kontroli klasycznych czynników ryzyka s-n, późnego wdrożenia działań prewencyjnych, ale także udziału w patologii ACS mechanizmów niezależnych od klasycznych czynników ryzyka s-n (85).

W świetle ostatnich badań, prymat TCFA jako najważniejszej i jedynej przyczyny ACS został podważony. Sam fakt istnienia niestabilnej blaszki miażdżycowej nie wystarcza do wystąpienia ACS, co obrazują wyniki badania PROSPECT: w 3-4 letniej obserwacji chorych po zawale serca, spośród TCFA stwierdzanych w wyjściowej koronarografii w nie-dozawałowych tętnicach, mniej niż 5% spowodowało kolejny ACS (86). Współczesny paradygmat patofizjologii ostrego zespołu wieńcowego obejmuje scenariusz „burzy doskonałej", w którym do powstania ACS, oprócz niestabilnej blaszki miażdżycowej, niezbędna jest czasowa koincydencja dwóch pozostałych elementów: czynników hemodynamicznych uszkadzających blaszkę miażdżycową oraz środowiska o dominującej aktywności proaterogennej (21), na którą składa się m.in. stan zapalny i lokalna lub systemowa supresja układu fibrynolitycznego. Czynniki hemodynamiczne wynikają przede wszystkim z podwyższonego ciśnienia tętna (konsekwencji zwiększonej sztywności tętnic), powodującego cykliczne odkształcenia na granicy blaszki miażdżycowej i zdrowej ściany tętnicy, osłabiające czapeczkę włóknistą i zwiększające prawdopodobieństwo pęknięcia blaszki (87).

Zmieniona hemodynamika przepływu krwi (turbulentny przepływ w obrębie tętnicy oraz związane z nim oscylacje ciśnienia ścinania działającego na śródbłonek), która może być spowodowana m.in. zwiększoną sztywnością tętnic (88, 89), ma udział w indukowaniu

apoptozy komórek środbłonka i powstawaniu innego niż pęknięcie niestabilnej blaszki patoanatomicznego substratu aterotrombozy w obrębie tętnic wieńcowych: powierzchownych nadżerek (90). Podkreśla się ostatnio ich rosnące znaczenie w patofizjologii ACS (85). Dzięki badaniu OCT umożliwiającemu scharakteryzowanie zmiany odpowiedzialnej za zawał serca wiemy, że powierzchowna nadżerka odpowiada obecnie nawet za 1/3 części ACS (91).

Blaszki miażdżycowe powikłane powierzchowną nadżerką różnią się znacząco charakterystyką od TCFA: są bogate w tkankę włóknistą, w proteoglikany i glikozoaminoglikany, zawierają niewielką ilość makrofagów, ale dużą ilość komórek mięśni gładkich (85). Rosnący udział powierzchownej nadżerki w patogenezie ACS jest najprawdopodobniej rezultatem powszechnego stosowania statyn i redukcji częstości palenia tytoniu. Badania obserwacyjne wskazują ponadto na związek czasowy pomiędzy zwiększoną kontrolą stężenia lipidów a zmianą w proporcji częstości występowania zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) i zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) na korzyść NSTEMI (za który najczęściej odpowiada powierzchowna nadżerka) (92).

1.4. Rehabilitacja kardiologiczna i program Koordynowanej Opieki Specjalistycznej dla Pacjenta po zawale serca (KOS-zawał)

1.4.1. Zarys historii rehabilitacji kardiologicznej

Już w starożytności doceniano rolę ćwiczeń fizycznych w utrzymywaniu zdrowia. W XVIII w. brytyjski lekarz Heberden ogłosił w literaturze przypadek chorego, który uwolnił się od dławicy piersiowej poprzez piłowanie drew pół godziny dziennie, a w 1875r. niemiecki lekarz Max Oertel opisał skuteczność treningu fizycznego w leczeniu dławicy piersiowej i nadciśnienia tętniczego.

Jednakże w przypadku zawału serca (MI) aż do połowy XX wieku podstawą leczenia było długotrwałe unieruchomienie (6-8 tygodni), czego przyczyną była obawa przed zagrażającymi życiu chorego konsekwencjami zawału serca - powstawaniem i pękaniem tętniaków lewej komory. Prawidłowość takiego postępowania poddano w wątpliwość, gdy najpierw Deitrick, a potem Taylor opisali w latach 40. XX wieku niekorzystne konsekwencje długotrwałego unieruchomienia. Pierwsze opisy mającej im zapobiegać wczesnej rehabilitacji wewnątrzszpitalnej pojawiły się w latach 50. XX wieku.

Obecnie podejście do rehabilitacji kardiologicznej ewoluowało od przeciwdziałania skutkom unieruchomienia, do kompleksowej, obejmującej wielodyscyplinarne działania rehabilitacji kardiologicznej, której prekursorem był dr Herman Hellerstein.

W Polsce ojcem rehabilitacji pozawałowej był prof. Mściwój Semerau-Siemianowski, który już w latach 30. XX wieku, wbrew utrwalonym nawykom lekarskim, zalecał pacjentom po MI dawkowane spacery. Dopiero na przełomie lat 40. i 50. XX wieku upowszechniło się przekonanie o bezpieczeństwie aktywności ruchowej u pacjentów z chorobami układu krążenia.

Fundamenty naukowe polskiej rehabilitacji kardiologicznej powstały w latach 50. XX wieku w wyniku prac pod kierunkiem prof. Zdzisława Askanasa, kiedy to po raz pierwszy opracowano programy wczesnej rehabilitacji kardiologicznej, z modelami usprawniania, kryteriami kwalifikacji i oceny efektów, na każdym etapie leczenia – zarówno szpitalnego, jak i poszpitalnego. Kliniczne szpitale uzdrowiskowe przekształcano w szpitale rehabilitacji kardiologicznej. Działalność naukowa prof. Askanasa we współpracy z prof. Stanisławem Rudnickim znalazły uznanie także na arenie międzynarodowej i przyczyniły się do promowania rehabilitacji kardiologicznej w Europie. W 1995 r. powstała Sekcja Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku Fizycznego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (93).

1.4.2. Rehabilitacja kardiologiczna – definicja

Rehabilitacja kardiologiczna obecnie jest kompleksową, wielodyscyplinarną interwencją, zdefiniowaną przez WHO jako suma działań koniecznych dla zapewnienia możliwie najlepszych warunków fizycznych, psychicznych oraz społecznych, aby pacjenci z przewlekłą lub po przebyciu fazy ostrej choroby sercowo-naczyniowej (CVD) mogli, dzięki własnemu wysiłkowi, zachować lub powrócić do własnego miejsca w społeczeństwie i prowadzić aktywne życie (94).

Rehabilitacja kardiologiczna ma na celu leczenie i prewencję wtórną chorób serca, poprawę jakości życia i funkcjonowania pacjentów oraz zmniejszenie śmiertelności wynikającej z chorób układu krążenia poprzez kontrolę czynników ryzyka sercowo – naczyniowego (CV), poprawę wydolności krążeniowo-oddechowej i poprawę sprawności psychofizycznej (95).

Wyróżniamy **3 etapy rehabilitacji kardiologicznej**: etap pierwszy i drugi to rehabilitacja wczesna, etap trzeci to rehabilitacja późna.

Etap pierwszy, w trakcie hospitalizacji z powodu MI, ma na celu przeciwdziałanie niekorzystnym skutkom unieruchomienia, zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, poprawę stanu psychicznego pacjenta oraz jego pełne uruchomienie umożliwiające mu opuszczenie szpitala i wykonywanie czynności dnia codziennego.

Etap drugi, rehabilitacja poszpitalna, trwa od 4 do 12 tygodni, jest realizowana w formie stacjonarnej, ambulatoryjnej lub hybrydowej i polega przede wszystkim na odbywającym się pod nadzorem kardiologicznym i fizjoterapeutycznym treningu fizycznym, w którego skład wchodzą ćwiczenia ogólnousprawniające (rozciągające, rozluźniające i wzmacniające), trening wytrzymałościowy (ćwiczenia na ergometrze rowerowym, bieżni ruchomej, trening marszowy) oraz ćwiczenia oporowe (np. wiosłowanie). Oprócz treningu fizycznego, rehabilitacja kardiologiczna obejmuje także kompleksową opiekę nad pacjentem, w tym poradnictwo dotyczące diety, walki z otyłością i nikotynizmem, dostosowanie farmakoterapii oraz wsparcie psychosocjalne.

Trzeci, późny etap rehabilitacji kardiologicznej, optymalnie trwający bezterminowo, ma na celu dalszą poprawę sprawności fizycznej, podtrzymanie motywacji do kontynuacji prozdrowotnego stylu życia oraz zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby (96).

1.4.3. Rehabilitacja kardiologiczna – znaczenie

W latach 80’ i 90’ XX wieku opublikowano metaanalizy badań randomizowanych dowodzące korzyści z udziału rehabilitacji kardiologicznej w postaci istotnej redukcji śmiertelności zarówno całkowitej jak i sercowo – naczyniowej po zawale serca (97, 98). Trzeba jednak podkreślić, że powstały one przed erą nowoczesnego leczenia zawału serca a w badanej populacji dominowali mężczyźni w średnim wieku. Kolejna metaanaliza badań randomizowanych, przeprowadzona przez Taylora i obejmująca 48 badań i 8940 pacjentów z chorobą wieńcową (w tym 20% kobiet) wykazała 20% redukcję śmiertelności całkowitej i 26% redukcję śmiertelności sercowo – naczyniowej w wyniku udziału w rehabilitacji kardiologicznej (99). Wraz z coraz powszechniej stosowanym nowoczesnym leczeniem zawału serca notowano nieco mniejszy wpływ programów rehabilitacji kardiologicznej – w przeprowadzonej przez Andersona w 2016r. metaanalizie badań randomizowanych udział w rehabilitacji kardiologicznej wiązał się z poprawą śmiertelności CV, a istotną redukcję

śmiertelności całkowitej notowano dopiero przy uwzględnieniu wyłącznie badań powstałych przed 1995r. (100) Inne rezultaty przyniosła metaanaliza CROS (Cardiac Rehabilitation Outcome Study), która biorąc pod uwagę wyłącznie badania powstałe po 1995r., wykazała istotny spadek śmiertelności całkowitej wśród uczestników rehabilitacji kardiologicznej (101). Należy podkreślić, że w badaniu CROS wzięto pod uwagę tylko badania z kompleksowym programem rehabilitacji kardiologicznej, co może wskazywać na istotną rolę całościowej opieki kardiologicznej (optymalizacji leczenia farmakologicznego, modyfikacji czynników ryzyka sercowo – naczyniowego) dla uzyskania efektu prognostycznego rehabilitacji kardiologicznej.

Taylor i wsp., w metaanalizie obejmującej 19 badań z udziałem 2984 pacjentów z chorobą wieńcową wykazał 28% redukcję śmiertelności wynikającą z udziału w opartej wyłącznie na treningu fizycznym rehabilitacji kardiologicznej, a więcej niż połowa tej korzyści (58%) wiązała się z poprawą kontroli klasycznych czynników ryzyka CV - palenia tytoniu, stężenia LDL-C oraz SBP (102).

Poprawę rokowania uzyskiwaną dzięki rehabilitacji kardiologicznej tłumaczy się także wzrostem wydolności fizycznej. W badaniu obejmującym 1100 pacjentów z chorobą wieńcową wykazano istotną redukcję śmiertelności w grupie pacjentów, którzy zaprezentowali przyrost szczytowego zużycia tlenu (peak V02) po zakończeniu rehabilitacji kardiologicznej (103).

Trening fizyczny w ramach rehabilitacji kardiologicznej prowadzi do poprawy tolerancji wysiłku poprzez zmiany w układzie mięśniowym, sercowo-naczyniowym oraz neurohumoralnym: zmniejszenie obciążenia następczego poprzez obniżenie spoczynkowego i wysiłkowego ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca serca, zwiększenie obwodowego napięcia żylnego, poprawę funkcji śródbłonka, korzystną modyfikację parametrów stanu zapalnego, zmniejszenie napięcia układu współczulnego (104). Niska tolerancja wysiłku u pacjentów z chorobą wieńcową wyrażona obniżoną wartością szczytowego zużycia tlenu ($peakV0_2$) jest silnym, niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu (105). Wydolność fizyczna wyższa o każdy 1 ekwiwalent metaboliczny (MET) wiąże się z redukcją śmiertelności całkowitej o 12% (106). Udowodniono, że w wyniku rehabilitacji kardiologicznej tolerancja wysiłku wyrażona w równoważniku metabolicznym (MET) wzrasta o 33% (107). U pacjentów z chorobą wieńcową poddanych treningowi fizycznemu obserwuje się zmniejszenie odpowiedzi niedokrwiennej na dany wysiłek, w tym redukcję objawów

podmiotowych - dławicy piersiowej, redukcję obniżeń odcinka ST podczas elektrokardiograficznego testu wysiłkowego, a w czynnościowych badaniach obrazowych (PET) - zmniejszenie ubytków perfuzyjnych. Ponadto regularne trenowanie przyczynia się do poprawy kurczliwości w dysfunkcyjnych segmentach lewej komory w badaniach obrazowych. Postuluje się także korzystny wpływ treningu fizycznego na ukrwienie mięśnia serca w wyniku wzrostu gęstości sieci kapilar i ilości kolaterali wieńcowych (108).

Trening fizyczny oraz pozostałe składowe kompleksowego programu rehabilitacji kardiologicznej przynoszą także pośrednie korzyści w postaci redukcji czynników ryzyka CV, takie jak zmniejszenie masy ciała i redukcja otyłości brzusznej, korzystna modyfikacja profilu lipidowego, redukcja insulinooporności oraz obniżenie poziomu glikemii a także spadek odsetka palaczy tytoniu wśród pacjentów. Nie bez znaczenia pozostaje korzystny wpływ rehabilitacji kardiologicznej na kondycję psychiczną pacjentów: poprawę odporności na stres oraz spadek nasilenia reakcji lękowych i depresyjnych (104).

Wpływ rehabilitacji kardiologicznej na konwencjonalne czynniki ryzyka CV nie tłumaczy w całości zjawiska korzystnego wpływu tego procesu na zmniejszenie śmiertelności. Biorąc pod uwagę silny związek prognostyczny pomiędzy schorzeniami sercowo – naczyniowymi a funkcją i strukturą tętnic, być może brakującym ogniwem jest korzystny wpływ powtarzanego treningu fizycznego na właściwości ściany tętnic (71).

1.4.4. Program Koordynowanej Opieki Specjalistycznej dla Pacjenta po zawale serca

Ze względu na wielokrotnie potwierdzony korzystny wpływ prognostyczny rehabilitacja kardiologiczna jest rekomendowana u wszystkich pacjentów po MI (klasa zaleceń IA) przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (109) oraz amerykańskie towarzystwa kardiologiczne: American Heart Association i American College of Cardiology (110). Pomimo tego, odsetek pacjentów po MI, którzy skorzystali z programu rehabilitacji kardiologicznej w 2013 r. wyniósł tylko 22% – dane z rejestru AMI-PL (78). Podkreślić zaś trzeba, że utrudniony dostęp do programów profilaktyki wtórnej i rehabilitacji kardiologicznej oraz do ambulatoryjnej opieki kardiologicznej, obok opóźnień kolejnych etapów rewaskularyzacji mięśnia serca i procedur z zakresu elektroterapii jest przyczyną wciąż stosunkowo wysokiej śmiertelności po roku od wypisu ze szpitala (10,1%), przy niskiej śmiertelności wewnątrzszpitalnej z powodu MI (wśród chorych leczonych inwazyjnie –

6,5%), którą zawdzięczamy bardzo dobrze rozwiniętej sieci ośrodków kardiologii interwencyjnej w kraju (79, 111).

W odpowiedzi na niedostateczną realizację zasad profilaktyki wtórnej po MI, Ministerstwo Zdrowia, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz Narodowy Fundusz Zdrowia w dniu 1 października 2017 roku wspólnymi siłami zainaugurowały program Koordynowanej Opieki Specjalistycznej dla Pacjenta po zawale serca (KOS-zawał). KOS-zawał trwa rok i składa się z 4 modułów, z których drugi obejmuje kompleksową rehabilitację kardiologiczną (112). Jak wynika z ankiety przeprowadzonej wśród pacjentów uczestniczących w programie KOS-zawał, zdecydowana większość wyraża opinię, że program przyczynił się do istotnej poprawy ich stanu zdrowia i zwiększył poczucie bezpieczeństwa po MI (113), a niedawno opublikowana praca z ośrodka śląskiego dowodzi skuteczności programu KOS-zawał w redukcji ilości zdarzeń niepożądanych (definiowanych jako zgon, ponowny MI, udar mózgu czy hospitalizacja z powodu niewydolności serca) o 40% w obserwacji rocznej (114).

Składowe programu Koordynowanej Opieki Specjalistycznej dla Pacjenta po zawale serca przedstawiono na rycinie 7.

2. UZASADNIENIE PODJĘCIA BADAŃ. CELE PRACY.

2.1. Uzasadnienie podjęcia badań.

CVD stanowią jeden z największych problemów zdrowotnych współczesnej cywilizacji. Zgodnie z dokumentem European Cardiovascular Disease Statistics (2017r.) są najważniejszą przyczyną zgonów w Unii Europejskiej - rocznie 1,8 milionów (37%) (77). Wśród CVD, najczęstsza jest choroba niedokrwienna serca, w tym MI, na który w Polsce zapada rocznie ok. 85-90 tys. pacjentów (76). Jak wynika z badania INTERHEART, za 90% ryzyka wystąpienia MI, niezależnie od płci, wieku czy grupy etnicznej, odpowiada 9 prostych i przede wszystkim behawioralnych czynników ryzyka: palenie papierosów, niespożywanie codziennie warzyw i owoców, brak regularnej aktywności fizycznej, czynniki psychosocjalne, otyłość brzuszna i niespożywanie niewielkich ilości alkoholu regularnie, podwyższony stosunek ApoB/ApoA1, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca. Badanie wskazuje, że prostymi działaniami prewencyjnymi jesteśmy w stanie zapobiec znacznemu odsetkowi przypadków MI (115).

Natomiast dla zmniejszenia śmiertelności z powodu MI i częstości kolejnych incydentów CV kluczowe znaczenie mają oparte na dowodach interwencje w ramach prewencji wtórnej: leczenie farmakologiczne, modyfikacja stylu życia i kontrola czynników ryzyka CV (116). Programy rehabilitacji kardiologicznej oparte na treningu fizycznym mają udowodnione działanie redukujące śmiertelność, choć ich wpływ na konwencjonalne czynniki ryzyka CV tylko częściowo uzasadnia poprawę rokowania. Postuluje się, że wobec silnego związku prognostycznego pomiędzy zwiększoną AS a CVD, brakującym ogniwem może być korzystny wpływ powtarzanego treningu fizycznego m.in. na właściwości ściany tętnic. Stąd niniejsze badanie ma na celu zmierzenie wskaźników AS u chorych z MI za pomocą nowoczesnej, prostej i przyłóżkowej ultrasonograficznej metody echo-tracking. W związku z odrębnością procesów sztywnienia tętnic (arteriosclerosis) i miażdżycy (atherosclerosis) postanowiono także zidentyfikować predyktory zwiększonej AS u chorych z MI. W literaturze istnieją liczne przesłanki wskazujące, że aktywność fizyczna wpływa korzystnie na funkcję ściany naczyniowej, jednak niewiele badań dotyczy chorych z MI. Dlatego postanowiono zbadać, czy w wyniku kompleksowej opieki nad chorym z zawałem serca w ramach programu KOS-zawał, obejmującego przede wszystkim opartą na kinezyterapii rehabilitację kardiologiczną, parametry AS ulegają redukcji. Ponadto, celem niniejszego

badania jest próba ustalenia, które czynniki kliniczne, biochemiczne i echokardiograficzne pozwalają przewidzieć u chorego korzyść z rehabilitacji kardiologicznej w postaci redukcji parametrów AS.

2.2. Cele pracy:

1. Zbadanie parametrów sztywności tętnic szyjnych u chorych z zawałem serca.

2. Określenie czynników wpływających na sztywność tętnic szyjnych pacjentów z zawałem serca.

3. Zbadanie wpływu wczesnej rehabilitacji kardiologicznej na wskaźniki sztywności tętnic szyjnych u chorych z zawałem serca (STEMI i NSTEMI).

4. Zbadanie wpływu wczesnej rehabilitacji kardiologicznej na czynniki wpływające na sztywność tętnic szyjnych spośród wybranych parametrów klinicznych, biochemicznych i echokardiograficznych u chorych z zawałem serca.

5. Określenie predyktorów uzyskania poprawy sztywności tętnic szyjnych po wczesnej rehabilitacji kardiologicznej u chorych z zawałem serca.

6. Zbadanie zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnicy szyjnej a wydolnością fizyczną u chorych z zawałem serca po rehabilitacji kardiologicznej.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Materiał

3.1.1. Grupa badana (B)

Grupę badaną stanowiło 90 pacjentów (średnia wieku 64,2 lat), w tym 28 kobiet (31,1%) hospitalizowanych w latach 2018-2019 w Oddziale Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka z powodu zawału serca – zarówno STEMI (n=48) jak i NSTEMI (n=42), objętych po wypisie ze szpitala programem Koordynowanej Opieki Specjalistycznej dla Pacjenta po zawale serca (KOS-zawał).

Wyjściowo grupę badaną podzielono na 2 podgrupy:

- Grupa Ba – podgrupa z wyższą sztywnością tętnic (pacjenci, u których co najmniej dwa parametry sztywności tętnic spełniają następujące kryteria: beta, EP, PWV-beta wyższe niż mediana, lub AC niższa niż mediana)

- Grupa Bb – podgrupa z niższą sztywnością tętnic (pacjenci, u których jeden spełnia lub żaden z parametrów sztywności tętnic nie spełnia następujących kryteriów: beta, EP, PWV-beta wyższe niż mediana, lub AC niższa niż mediana)

Po 6 tygodniach grupę badaną podzielono na 2 podgrupy:

- Grupa B1 – pacjenci, którzy po rehabilitacji kardiologicznej wykazali poprawę w zakresie co najmniej 2 parametrów sztywności (zmniejszenie EP, beta, PWV-beta lub zwiększenie AC)
- Grupa B2 – pacjenci, którzy po rehabilitacji kardiologicznej wykazali poprawę w zakresie jednego, lub nie wykazali poprawy żadnego z parametrów sztywności tętnic (zmniejszenie EP, beta, PWV-beta lub zwiększenie AC)

3.1.2. Grupa kontrolna (K)

Do grupy kontrolnej włączono 30 pacjentów (średnia wieku 63,5 lat), w tym 11 kobiet (36,7%) hospitalizowanych w latach 2018-2019 w Oddziale Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka z powodu zawału serca (STEMI: n=12;

NSTEMI: n=18), którzy z przyczyn wymienionych poniżej nie wzięli udziału w programie KOS-zawał.

Przyczynami braku uczestnictwa w rehabilitacji kardiologicznej w grupie kontrolnej były:

- u 11 pacjentów brak zgody na udział z powodów rodzinnych lub zawodowych

- u 12 pacjentów przeciwwskazania do podjęcia kinezyterapii: obecność ruchomej skrzepliny w lewej komorze (6 pacjentów), zaburzenia psychiczne (2 pacjentów), niesprawność ruchowa (3 pacjentów), zaburzenia rytmu serca (1 pacjent),

- u 7 pacjentów przyczyny organizacyjne i brak możliwości dojazdu

Po 6 tygodniach wszystkich pacjentów z zawałem serca (łącznie grupę B i K) podzielono na 2 podgrupy:

- Grupę $(B+K)_1$ – pacjenci z zawałem serca (łącznie z grupy B i K), którzy po rehabilitacji kardiologicznej wykazali poprawę w zakresie co najmniej 2 parametrów sztywności (zmniejszenie EP, beta, PWV-beta lub zwiększenie AC)
- Grupę $(B+K)_2$ – pacjenci z zawałem serca (łącznie z grupy B i K), którzy po rehabilitacji kardiologicznej wykazali poprawę w zakresie jednego, lub nie wykazali poprawy żadnego z parametrów sztywności tętnic (zmniejszenie EP, beta, PWV-beta lub zwiększenie AC)

3.1.3. Grupa zdrowa (Z)

Grupę zdrową (grupa Z) stanowiło 38 osób (średnia wieku 41 lat) bez czynników ryzyka sercowo – naczyniowego, zbadanych uprzednio 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.

3.1.4. Kryteria wyłączenia z badania

- ciężkie wady zastawkowe serca
- utrwalone tachyarytmie przedsionkowe, migotanie przedsionków, liczne pojedyncze dodatkowe pobudzenia komorowe i nadkomorowe
- brak współpracy
- wiek <18 r.ż.

3.2. METODY

3.2.1. Kryteria rozpoznania zawału serca

Rozpoznanie zawału stawiano na podstawie kryteriów zawartych w IV Uniwersalnej Definicji Zawału Serca: wykrycie wzrostu i/lub spadku stężenia troponiny sercowej we krwi z co najmniej jedną wartością powyżej gg zakresu wartości referencyjnych na poziomie 99. centyla w połączeniu ze spełnieniem co najmniej jednego z następujących kryteriów:

• objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego;
• nowe niedokrwienne zmiany w elektrokardiogramie;
• patologiczne załamki Q w elektrokardiogramie;
• nowy ubytek żywotnego mięśnia sercowego lub nowe regionalne zaburzenia czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej, uwidocznione w badaniach obrazowych;
• skrzeplina w tętnicy wieńcowej wykryta podczas koronarografii.

Zawał mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) rozpoznawano w przypadku wystąpienia w zapisie elektrokardiograficznym nowego uniesienia odcinka ST w dwóch sąsiednich odprowadzeniach lub nowy blok odnogi pęczka Hisa z obrazem w fazie repolaryzacji odpowiadającym niedokrwieniu, natomiast w pozostałych przypadkach (u pacjentów bez uniesienia odcinka ST w wyjściowym zapisie elektrokardiograficznym) rozpoznawano zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) (115).

3.2.2. Realizacja programu KOS- zawał

Niniejsze badanie dotyczy dwóch pierwszych modułów programu z czterech. Do momentu wypisu ze szpitala pacjenci z grupy kontrolnej i badanej byli objęci tym samym standardem postępowania w zawale serca (leczenie inwazyjne, farmakoterapia, I etap rehabilitacji kardiologicznej). Po wypisie ze szpitala pacjenci z grupy B zostali objęci opieką

kardiologiczną i programem wczesnej rehabilitacji pozawałowej w ramach programu KOS-zawał, a pacjenci z grupy kontrolnej poddani 6-tygodniowej obserwacji. Podczas 6 tygodni trwania badania pacjenci z grupy badanej i kontrolnej stosowali leczenie zgodne z zaleceniami uzyskanymi przy wypisie ze szpitala.

Moduły programu KOS-zawał:

Moduł I, czyli leczenie szpitalne w fazie ostrej zawału serca. W trakcie pobytu szpitalnego w Oddziale Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka u każdego pacjenta wykonano koronarografię oraz jednoczasowo w razie konieczności zabieg przeskórnej angioplastyki wieńcowej tętnicy dozawałowej (łącznie z grupy kontrolnej i badanej PTCA zabieg wykonano u 119 pacjentów). Żaden z pacjentów z grupy badanej i kontrolnej nie wymagał kardiochirurgicznego leczenia zawału serca. W następnych dniach pobytu szpitalnego realizowano I etap rehabilitacji kardiologicznej (mający na celu m.in. przeciwdziałanie skutkom unieruchomienia). Moduł I kończył się wizytą koordynującą ok. tygodnia po wypisie ze szpitala.

Moduł II, czyli rehabilitacja kardiologiczna, była realizowana w trybie stacjonarnym lub ambulatoryjnym, rozpoczynała się nie później niż 14 dni po wypisie z Oddziału. Spośród grupy badanej, 13 chorych odbyło rehabilitację kardiologiczną w trybie stacjonarnym, w ramach trwającego 4 tygodnie pobytu szpitalnego w Szpitalu Vratislavia Medica im. Św. Jana Pawła II przy ul. Lekarskiej 1 we Wrocławiu. Kryteriami kwalifikującymi pacjentów do takiego trybu rehabilitacji było pozawałowe uszkodzenie lewej komory z LVEF<35% lub ciężkie choroby współistniejące (np. cukrzyca w trakcie insulinoterapii). 77 pozostałych pacjentów odbyło rehabilitację kardiologiczną w trybie dziennym, w Oddziale Rehabilitacji Kardiologicznej Dziennej Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka. Czas trwania rehabilitacji dziennej wynosił 5 tygodni, podczas których każdy pacjent zrealizował 25 sesji treningowych.

Moduł III, czyli elektroterapia, zawiera zabieg wszczepienia ICD lub CRT w razie istnienia wskazań ustalonych na podstawie kontrolnego USG serca 6-9 tygodni po wypisie ze szpitala.

Moduł IV odpowiada specjalistycznej, ambulatoryjnej opiece kardiologicznej trwającej 12 miesięcy po wypisie ze szpitala, w trakcie których pacjent ma prawo do nielimitowanej ilości wizyt w poradni kardiologicznej (przy czym minimalna liczba wizyt wynosi 3)

3.2.3. Program części treningowej rehabilitacji kardiologicznej

Sesje treningowe przeprowadzane przez fizjoterapeutę pod nadzorem kardiologicznym odbywały się z częstotliwością 5 razy w tygodniu, ich czas trwania wynosił ok. półtorej godziny. Treningi miały miejsce w klimatyzowanym pomieszczeniu, w grupach 4-osobowych, w godzinach dopołudniowych.

Każda sesja treningowa składała się z następujących faz:

- rozgrzewki, trwającej ok. 10 min. i składającej się z ćwiczeń ogólnousprawniających (rozluźniających, rozciągających i zręcznościowych)

- części głównej treningu, trwającej 45 - 60 minut,

- fazy wyciszenia, trwającej ok. 10-15 min., polegającej na kontynuacji ćwiczeń z niską intensywnością oraz ćwiczenia oddechowe

Część główna treningu obejmowała:

- ćwiczenia aerobowe wytrzymałościowe, prowadzone na bieżni ruchomej Kettler track-9, z intensywnością i w formie (ciągłej lub interwałowej) zgodnej z modelem rehabilitacji (A-D), do którego kwalifikowano chorego po próbie wysiłkowej, na podstawie jego wydolności i grupy ryzyka zdarzeń sercowych

- ćwiczenia oporowe – w 10-minutowych, odbywających się 2 razy w tygodniu sesjach, obejmujących kilka ćwiczeń angażujących różne grupy mięśniowe, wykonanych z 12-15 powtórzeniami.

W tabeli 1 przedstawiono stopnie wydolności fizycznej, a w tabeli 2 - stopnie ryzyka zdarzeń sercowo – naczyniowych.

Na postawie wydolności fizycznej i stopnia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych pacjentów kwalifikowano do modelu rehabilitacji A, B, C lub D (96):

Model A, wdrażany u pacjentów z małym ryzykiem i dobrą wydolnością fizyczną: trening wytrzymałościowy ciągły o intensywności 60–80% rezerwy tętna

Model B, wdrażany u pacjentów ze średnim ryzykiem i dobrą lub średnią wydolnością fizyczną: trening wytrzymałościowy ciągły lub interwałowy o intensywności 50–60% rezerwy tętna

Model C:

— grupa średniego ryzyka, o małej wydolności fizycznej — trening wytrzymałościowy interwałowy 3–5 razy w tygodniu o intensywności 40–50% rezerwy tętna

— grupa dużego ryzyka, ale z dobrą wydolnością fizyczną — zestaw ćwiczeń ogólnousprawniających 5 razy w tygodniu

Model D u pacjentów ze średnim ryzykiem i bardzo małą wydolnością fizyczną lub dużym ryzykiem i średnią, małą i bardzo małą wydolnością fizyczną): indywidualnie dobrane ćwiczenia o intensywności poniżej 20% rezerwy tętna.

Rezerwa tętna (definiowana dla każdego pacjenta na podstawie wyjściowej próby wysiłkowej): maksymalne tętno wysiłkowe – tętno spoczynkowe

Tętno treningowe: tętno spoczynkowe + 40 - 80% (zgodnie z odpowiednim modelem rehabilitacji) rezerwy tętna

Przeciwwskazania do podjęcia lub kontynuacji treningu rehabilitacyjnego po zawale serca (96):

- dekompensacja niewydolności serca

- niestabilność wieńcowa

- zaburzenia rytmu serca: zatokowa tachykardia > 100/min niepoddająca się leczeniu, złośliwe komorowe zaburzenia rytmu serca, istotne zaburzenia rytmu serca wyzwalane wysiłkiem

- blok przedsionkowo-komorowy III stopnia, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego i śródkomorowego wyzwalane wysiłkiem

- znacznego stopnia zwężenie zastawek serca, kardiomiopatia przerostowa z za•wężaniem drogi odpływu lewej komory

- obecność skrzeplin (świeżych lub ruchomych) w świetle jam serca

- niedostateczna kontrola nadciśnienia tętniczego

3.2.4. Pozostałe elementy rehabilitacji kardiologicznej

W skład rehabilitacji kardiologicznej, oprócz kinezyterapii wchodziły:

- optymalizacja farmakoterapii, kontrola choroby nadciśnieniowej, niekorzystnego profilu lipidowego, gospodarki węglowodanowej

- wsparcie w zakresie rzucenia palenia tytoniu

- kontrola masy ciała, ew. wspieranie działań mających na celu jej redukcję

- poradnictwo dietetyczne i ukierunkowanie na właściwe nawyki żywieniowe
- edukacja w zakresie schorzeń układu sercowo – naczyniowego

3.2.5. Cele terapeutyczne rehabilitacji kardiologicznej

1. Wzrost wydolności krążeniowo – oddechowej i siły mięśniowej o 5-10%, redukcja dławicy piersiowej wysiłkowej
2. Stężenie cholesterolu LDL-C <70mg/dl, lub zmniejszenie o 50% jeśli początkowo stężenie LDL-C wynosi 70-135mg/dl
3. W otyłości: redukcja masy ciała o 5-10% w ciągu 6 miesięcy
4. Kontrola choroby nadciśnieniowej: wartości ciśnienia tętniczego <140/90mmHg
5. Wyrównanie cukrzycy: docelowy odsetek hemoglobiny glikowanej ≤7,0%
5. Zaprzestanie palenia tytoniu
6. Poprawa jakości życia (172)

3.2.6. Próba wysiłkowa

U pacjentów poddanych rehabilitacji kardiologicznej (grupa B) kardiolodzy odpowiedzialni za program KOS-zawał przeprowadzali 2-krotnie elektrokardiograficzną próbę wysiłkową: przed rozpoczęciem rehabilitacji kardiologicznej (celem oceny wydolności fizycznej i kwalifikacji do odpowiedniego modelu rehabilitacji) i po jej zakończeniu.

Próbę wykonywano w godzinach przedpołudniowych. W dniu badania pacjenci nie palili papierosów, nie pili kawy, nie wykonywali wysiłków fizycznych, otrzymywali poranne dawki leków. Przygotowanie pacjenta do próby wysiłkowej obejmowało usunięcie nadmiernego owłosienia skóry klatki piersiowej, odtłuszczenie i usunięcie zewnętrznej warstwy naskórka, elektrody rozmieszczano zgodnie z układem Masona-Likara. Próbę przeprowadzano na bieżni ruchomej Quinton Q-Stress + TM55 Treadmill.

Przebieg badania obejmował rozgrzewkę trwającą 2-3 minuty, fazę obciążeniową (obciążenie zwiększa się wraz z kątem nachylenia bieżni i prędkością ruchu jej taśmy, zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem Bruce’a) oraz fazę regeneracji.

Kryteria przerwania próby wysiłkowej:

- Uniesienie odcinka ST (≥ 0,1 mV) w odprowadzeniach bez patologicznego załamka Q (poza aVR, aVL, V1), szybko nasilające się obniżenie odcinka ST (poziome lub zstępujące) (> 2 mm) lub nagła zmiana osi serca
- Spadek skurczowego ciśnienia tętniczego > 10 mm Hg pomimo narastającego obciążenia, lub nadmierny wzrost ciśnienia tętniczego (skurczowe > 250 mm Hg, rozkurczowe > 115 mm Hg)
- Typowy, narastający ból wieńcowy
- Objawy neurologiczne (ataksja, zawroty głowy, stan przedomdleniowy)
- Objawy pogarszającej się perfuzji (zblednięcie lub sinica)
- Częstoskurcz komorowy, wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego (II lub III stopnia), utrata stymulacji resynchronizującej, lub inna arytmia komorowa: pojedyncze pobudzenia komorowe wieloośrodkowe, pary, bigeminia komorowa, częstoskurcz nadkomorowy, bradyarytmie
- Wystąpienie bloku odnogi pęczka Hisa lub zaburzeń przewodzenia śródkomorowego, których nie można odróżnić od częstoskurczu komorowego
- Techniczne trudności w monitorowaniu elektrokardiograficznym lub monitorowaniu ciśnienia tętniczego
- Życzenie przerwania badania przez chorego

Podczas próby wysiłkowej za każdym razem oceniano:
- czas trwania wysiłku fizycznego (w minutach i sekundach),
- szczytową intensywność wysiłku w równoważnikach metabolicznych (metabolic equivalent of task – MET)
- zmiany odcinka ST-T w zapisie EKG
- ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca w spoczynku oraz na szczycie wysiłku fizycznego.

3.2.7. Badanie podmiotowe

Wszystkich pacjentów oceniono pod kątem występowania następujących czynników ryzyka sercowo – naczyniowego:

- palenia papierosów (do palaczy aktualnych zaliczono deklarujących palenie co najmniej 1 papierosa dziennie do dnia hospitalizacji)

- nadciśnienia tętniczego: podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (SBP >140mmHg, DBP > 90mmHg), wcześniejsze rozpoznanie nadciśnienia tętniczego, stosowanie leków hipotensyjnych

- cukrzycy typu 2: rozpoznanie cukrzycy de novo w trakcie hospitalizacji (glikemia na czczo 2-krotnie >126mg/dl lub glikemia przygodna >200mg/dl), stosowanie leków hipoglikemizujących lub insuliny

- hiperlipidemii: wcześniejsze stosowanie leków hipolipemizujących lub stężenie lipidów w trakcie hospitalizacji przekraczające normy właściwe dla pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo – naczyniową: LDL-C (norma <70mg/dl), cholesterol całkowity (norma<190mg/dl), HDL-C (norma >40mg/dl), triglicerydy (norma<150mg/dl)

3.2.8. Badanie przedmiotowe

U wszystkich pacjentów zbadano wzrost, masę ciała oraz obliczono wskaźnik masy ciała (BMI, body mass index), zgodnie z wzorem: BMI =waga/wzrost [kg/m2]. Pacjentów oceniono pod kątem występowania otyłości (BMI >30kg/m2) lub nadwagi (BMI=25-29,9kg/m2). Pomiaru wartości ciśnienia tętniczego (SBP i DBP) dokonywano na tętnicy ramieniowej za pomocą certyfikowanego automatycznego aparatu Omron, uśredniając wyniki 2 pomiarów. Ciśnienie tętna (PP) oraz średnie ciśnienie tętnicze (MAP) wyliczano na podstawie wzorów:

Ciśnienie tętna (PP) = skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP)
Średnie ciśnienie tętnicze (MAP)= DBP + 1/3 (SBP – DBP)

3.2.9. Badania biochemiczne

U wszystkich pacjentów w ramach pobytu szpitalnego oraz po 6 tygodniach dokonywano rutynowych oznaczeń stężenia następujących parametrów, wszystkie badania wykonano w lokalnym laboratorium Synevo:
- profil lipidowy i wartości referencyjne właściwe dla pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo – naczyniową: : LDL-C (norma <55mg/dl), cholesterol całkowity (norma<190mg/dl), HDL-C (norma >40mg/dl), triglicerydy (norma<150mg/dl)

- glukoza przygodna (mg/dl); zakres normy: 70-99mg/dl , hemoglobina glikowana (HbA1c), zakres normy: <6,5%
- kreatynina (mg/dl); zakres normy: 0,5-0,9 mg/dl
- NT-proBNP (pg/ml); zakres normy <300 pg/ml
- troponina T (pg/ml); zakres normy: <13pg/ml , CK-MB (IU/l); zakres normy: <25IU/l
- białko C-reaktywne (CRP) (mg/l); zakres normy: 0-6mg/l

3.2.10. Ocena wskaźników sztywności tętnic

Pomiaru parametrów sztywności tętnic dokonywano w Pracowni Echokardiografii Oddziału Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu.

Pomiaru wskaźników sztywności tętnic dokonywano dwukrotnie – w dniu wypisu ze szpitala oraz po upływie 6 tygodni. Badanie przeprowadzano metodą echo-tracking, przy pomocy aparatu ultrasonograficznego Aloka Hitachi α-10, głowicą liniową o częstotliwości >7 MHz, z użyciem aplikacji echo-tracking o wysokiej rozdzielczości. Pomiaru dokonywano w przekroju podłużnym prawej tętnicy szyjnej wspólnej, 1-2 cm od bifurkacji. Bramkę pomiarową lokalizowano w obrębie bliższej i dalszej ściany tętnicy, następnie aparat na podstawie pomiaru średnicy naczynia podczas skurczu i rozkurczu lewej komory w okresie kilkunastu cykli serca, automatycznie wykreślał krzywą zmian średnicy tętnicy szyjnej (118). Następnie, przy użyciu certyfikowanego automatycznego aparatu Omron dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego na tętnicy ramiennej, uśrednione z 2 pomiarów wartości wprowadzano do aplikacji aparatu ultrasonograficznego, która automatycznie wyliczała następujące wartości parametrów sztywności tętnic:

Wskaźnik sztywności beta (beta): stosunek logarytmu naturalnego zmiany ciśnienia tętniczego do zmiany średnicy tętnicy

$$\beta = \ln(SBP/DBP) / (Ds - Dd)/Dd$$

Moduł Petersona (EP) (kPa) czyli zmiana ciśnienia konieczna dla 100% rozciągnięcia od średnicy spoczynkowej

$$EP = (SBP - DBP)x[(Ds - Dd)/Dd]$$

Podatność tętnicy (AC) (mm2/kPa) definiowana jako zmiana bezwzględnej średnicy naczynia dla danej zmiany ciśnienia

$$AC = \pi(Ds \times Ds - Dd \times Dd)/[4 \times (SBP - DBP)]$$

Lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna (PWV-beta) : (m/s)

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

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

Pomiar parametrów sztywności tętnic ultrasonograficzną metodą echo-tracking zilustrowano na rycinach 5 i 6.

Dane wskazujące na zadowalającą powtarzalność metody echo-tracking opublikowano w pracy Magda i wsp. (119).

Dla prawidłowego pomiaru lokalnej sztywności tętnic metodą echo-tracking niezbędna jest miarowa akcja serca, warunkująca stabilność przepływu krwi. Stąd metoda ta nie znajduje zastosowania u pacjentów z migotaniem przedsionków, arytmiami nadkomorowymi ze zmiennym blokiem przewodzenia przedsionkowo – komorowego czy licznymi pobudzeniami komorowymi lub nadkomorowymi.

3.2.11. Badanie echokardiograficzne

U wszystkich pacjentów z grupy badanej i kontrolnej 2-krotnie wykonano badanie echokardiograficzne (w trakcie pobytu szpitalnego oraz po 6 tygodniach). Badania przeprowadzano z użyciem aparatu ultrasonograficznego Vivid 9 firmy GE. Frakcję wyrzutową lewej komory (stosunek objętości wyrzutowej i objętości późnorozkurczowej) wyliczano przy użyciu metody Simpsona, obrysowując zarys wsierdzia w prezentacji dwuwymiarowej w projekcjach koniuszkowych czterojamowej i dwujamowej, w skurczu i w rozkurczu.

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

Analizę statystyczną wyników badań klinicznych przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA v. 13 (TIBCO Software Inc.) i arkusza kalkulacyjnego EXCEL (Microsoft).

1. Dla wszystkich cech ilościowych (np. *wiek, beta, Ep* itp.) sprawdzono zgodność ich rozkładu z rozkładem normalnym. Ocenę zgodności przeprowadzono, w zależności od liczności próby, testem Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa lub testem Shapiro-Wilka. Jako krytyczny poziom istotności przyjęto $p < 0,05$. Jednorodność wariancji sprawdzono testem Browna-Forsytha i testem Levene'a.

2. Parametry (zmienne) ilościowe przedstawiono w tabelach w postaci wartości średnich (*M*), odchyleń standardowych (*SD*), median (*Me*), kwartyli dolnych (*Q*1) i górnych (*Q*3) oraz wartości ekstremalnych: najmniejszych (*Min*) i największych (*Max*).

3. Zmienne jakościowe, nominalne (np. *płeć*) i porządkowe (np. *liczba parametrów sztywności tętnic, które w wyniku rehabilitacji uległy poprawie*), przedstawiono w tabelach wielodzielczych (kontyngencji) w postaci liczebności (*n*) i wskaźników struktury (%). Do oceny istotności i siły związku między dwiema zmiennymi wykorzystano test niezależności chi-kwadrat Pearsona. W przypadkach, gdy liczebność oczekiwana przynajmniej w jednej komórce czteropolowej tablicy kontyngencji była mniejsza od 5, stosowano dokładny test Fishera. Do oceny istotności zmian wskaźników struktury wykorzystano test McNemara (porównanie odsetka pacjentów ze stężeniem LDL-C < 70 mg/dL przed i po 6 tygodniach rehabilitacji). W przypadku potwierdzenia istnienia zależności, wyznaczono również ilorazy szans (*odds ratio*, OR) wraz z podaniem 95% przedziałów ufności.

4. Istotność różnic wartości średnich w dwóch grupach dla zmiennych ilościowych spełniających założenia normalności rozkładu badanej zmiennej weryfikowano za pomocą testu t-Studenta. W przypadku braku spełnienia założenia normalności rozkładu korzystano z testu *U* Manna-Whitneya. Do oceny istotności zmian parametrów ilościowych o rozkładzie odbiegającym istotnie od rozkładu normalnego w dwóch punktach czasowych (np. przed i po rehabilitacji) wykorzystano nieparametryczny test Wilcoxona. Istotność różnic wartości

przeciętnych (median) w więcej niż dwóch grupach weryfikowano za pomocą testu Kruskala-Wallisa. Do porównań wielokrotnych wykorzystano test *post-hoc* Dunna.

5. Do oceny siły i kierunku zależności liniowej między dwiema zmiennymi ciągłymi wykorzystano analizę regresji – wyznaczono wartości współczynnika korelacji liniowej Pearsona r i w przypadku jego istotności ($p < 0,05$; $r \neq 0$), tzn. gdy współczynnik regresji był istotnie różny od zera, oszacowano współczynniki równania regresji b_i. Do oszacowania współczynników regresji wykorzystano metodę najmniejszych kwadratów.

6. Wartości odcinające dla zmiennych ciągłych (SBP, PP), warunkujących wpływ rehabilitacji na parametry sztywności tętnic, wyznaczono na podstawie analizy krzywych ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

7. Wszystkie wyniki zastosowanych testów statystycznych uznawano za istotne, gdy prawdopodobieństwo testowe wynosiło $p < 0,05$.

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka grup

4.1.1. Charakterystyka kliniczna

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki klinicznej grupy badanej (grupa B - pacjenci z zawałem serca poddani rehabilitacji kardiologicznej) i kontrolnej (grupa K - pacjenci z zawałem serca niepoddani rehabilitacji kardiologicznej) zamieszczono w tabeli 3.

Grupa badana (B) nie różniła się od grupy kontrolnej (K) wiekiem (średnia wieku odpowiednio: 64,2 lat±9,7 vs 63,5 lat ±9,7; p=0,901) ani rozkładem płci (odsetek mężczyzn w grupie badanej (B) i kontrolnej (K) odpowiednio: 68,9% vs 63,3%; p=0,574). Nie stwierdzono także istotnych różnic pomiędzy grupą badaną (B) i kontrolną (K) w zakresie wskaźnika BMI (27,4kg/m^2 ±4,1 vs 29,2kg/m^2 ±5,2; p=0,064), występowania nadciśnienia tętniczego (67,4% vs 70%; p=0,793) czy cukrzycy typu 2 (26,7% vs 26,7%; p=1,000). Aktywny nikotynizm występował istotnie częściej w grupie kontrolnej (K) (38,5% vs 24,4%; p=0,017). Obie grupy cechowały podobne wartości średnie ciśnienia tętniczego: skurczowego - SBP (124,2mm Hg±17,3 vs 127,7mm Hg±19,8; p=0,427), rozkurczowego - DBP (78,2 mm Hg±9,8 vs 80,3 mm Hg ±10,9; p=0,271), średniego - MAP (93,5 mm Hg±11,1 vs 96,1mm Hg ±12,2; p=0,296) oraz ciśnienia tętna - PP (46mm Hg±13,3 vs 47,4mm Hg±16,3; p=0,783).

4.1.2. Dane biochemiczne

Szczegółowe dane biochemiczne dotyczące grupy badanej (grupa B - pacjenci z zawałem serca poddani rehabilitacji kardiologicznej) i kontrolnej (grupa K - pacjenci z zawałem serca niepoddani rehabilitacji kardiologicznej) zamieszczono w tabeli 4.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą badaną (B) a grupą kontrolną (K) w stężeniu cholesterolu całkowitego - TC (191mg/dl±45,9 vs 180,2mg/dl±55; p=0,158), cholesterolu LDL - LDL-C (112,2mg/dl±42,2 vs 107,3mg/dl±49,5; p=0,259), cholesterolu HDL - HDL-C (49,2mg/dl±13,2 vs 44,2mg/dl±13,1, p=0,115), trójglicerydów - TG (144,5mg/dl±77,1 vs 155,8mg/dl±114,6; p=0,736), kreatyniny (0,94mg/dl±0,20 vs 1,07mg/dl±0,36, p=0,226), glukozy przygodnej (120,7mg/dl±36,8 vs 124,8mg/dl±35,2; p=0,492) czy hemoglobiny glikowanej - HbA1c (6,6%±1,7 vs 6,8%±1,4; p=0,664).

Nie stwierdzono także istotnych różnic pomiędzy grupą badaną (B) a grupą kontrolną (K) w zakresie stężenia peptydów natriuretycznych - NT pro-BNP (661pg/mL ±909 vs 1974pg/mL ±3286; p=0,290), troponiny T (2360,36±2641,04 vs 2576,5±4421,55,p=0,881), CK-MB (100,48±101,91 vs 131,56±187,41, p=0,662) oraz parametru stanu zapalnego – CRP (9,5mg/l±25,6 vs 8,2mg/l±21,3; p= 0,566).

4.1.3. Charakterystyka dotycząca zawału serca

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki dotyczącej zawału serca pacjentów z grupy badanej (B) i kontrolnej (K) zamieszczono w tabeli 5.

W grupie kontrolnej (K) częstszy był NSTEMI (60%), w grupie badanej (B) zaś STEMI (53,3%), jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Grupa badana (B) i kontrolna (K) różniły się istotnie rozkładem ilości zajętych w koronarografii tętnic wieńcowych (p = 0,033). W grupie kontrolnej (K) udział osób bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych był wyższy niż w grupie badanej (B).

W grupie kontrolnej (K) istotnie częściej niż w badanej (B) stwierdzano w wywiadzie chorobowym przebyty MI (23,3% vs 6,7%, p=0,011). Przedniościenna lokalizacja MI występowała z podobną częstością w obu grupach (23,3% vs 20%). Pacjenci z grupy badanej (B) istotnie częściej mieli wykonany zabieg PTCA (95,5% vs 80%, p=0,016). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie wyjściowej frakcji wyrzutu lewej komory - LVEF (49,3%±8,5 vs 46,6%±11,2, p=0,238).

Istotne różnice dotyczące stosowanych przy wypisie ze szpitala leków stwierdzono w przypadku blokerów kanału wapniowego (częściej w grupie kontrolnej /K/: 36,7% vs 18,9%, p=0,046), inhibitorów receptora mineralokortykoidowego - MRA (częściej w grupie badanej /B/: 26,7% vs 0%, p<0,001) oraz leków przeciwpłytkowych: tikagreloru (częściej w grupie badanej /B/: 53,3% vs 23,3%, p=0,008) i klopidogrelu (częściej w grupie kontrolnej /K/: 45,6% vs 70%, p=0,035), ale podwójną terapię przeciwpłytkową stosowano w obu grupach z tą samą częstością (89% vs 93,3%, p=0,154). Nie stwierdzono natomiast różnic w grupie badanej (B) i kontrolnej (K) w częstości stosowania pozostałych leków: beta-adrenolitycznych (96,7% vs 93,3%, p=0,598), inhibitorów konwertazy angiotensyny - ACEI (93,3% vs 86,7%, p=0,266), antagonistów receptora angiotensyny - ARB (5,6% vs 6,7%,

p=1,000), diuretyków (26,7% vs 40%, p=0,168), statyn (100% vs 100%, p=1,000) czy azotanów (3,3% vs 0%, p=0,572).

4.2. Wyjściowe parametry sztywności tętnic

4.2.1. Porównanie wyjściowych (baseline) wartości średnich parametrów sztywności tętnic w grupie chorych z zawałem serca (łącznie grupa badana i kontrolna: B+K) względem grupy osób zdrowych: Z)

Wyjściowe wartości średnie parametrów sztywności tętnic w grupie chorych z zawałem serca (łącznie grupa badana i kontrolna: B+K) oraz w grupie osób zdrowych (Z) przedstawiono w tabeli 6.

Pacjenci z MI (łącznie grupa badana i kontrolna: B+K) w porównaniu z grupą osób zdrowych (Z) prezentowali wyższe wartości średnie następujących parametrów sztywności tętnic: beta (7,6±2,55 vs 6,25±1,32; p=0,004), EP (101,4kPa±37,6 vs 79,9kPa±19,2, p=<0,001), PWV-beta (6,06m/s±1,04 vs 5,35m/s±0,65, p=<0,001). AC nie różniła się istotnie pomiędzy pacjentami z zawałem serca (B+K) a grupą zdrowych (Z) (0,85mm^2/kPa±0,31 vs 0,78mm^2/kPa±0,16; p=0,419).

4.2.2. Porównanie wyjściowych (baseline) wartości średnich parametrów sztywności tętnic w grupie badanej, kontrolnej i zdrowej

Porównanie wyjściowych wartości średnich parametrów sztywności tętnic w grupie badanej (B), kontrolnej (K) i w grupie osób zdrowych (Z) za pomocą testu Manna-Whitney'a przedstawiono w tabeli 7.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą badaną (B) i kontrolną (K) w zakresie wartości średnich wskaźników sztywności tętnic: beta (7,77±2,72 vs 7,03±1,78, p=0,321), EP (103,6kPa±40,2 vs 94,1kPa±27,0, p=0,346), PWV-beta (6,12m/s±1,11 vs 5,87m/s±0,79, p=0,362), AC (0,84mm^2/kPa ±0,32 vs 0,91mm^2/kPa ±0,28, p=0,103).

Stwierdzono istotnie wyższe średnie wartości następujących parametrów sztywności tętnic w grupie badanej (B) względem grupy osób zdrowych (Z): beta (7,77±2,72 vs 6,25±1,32; p=0,003), EP (103,6kPa±40,2 vs 79,7kPa±19,2; p=<0,001), oraz PWV-beta (6,12m/s±1,11 vs 5,35m/s±0,65; p=<0,001). Wartość średnia AC była podobna w grupie

badanej (B) i grupie osób zdrowych (Z) (0,84mm^2/kPa ±0,32 vs 0,78mm^2/kPa ±0,16, p=0,825).

Stwierdzono istotnie wyższe wartości średnie następujących parametrów sztywności tętnic w grupie kontrolnej (K) względem grupy osób zdrowych (Z): EP (94,1kPa±27,0 vs 79,9kPa±19,2, p=0,048), PWV-beta (5,87m/s±0,79 vs 5,35m/s±0,65, p= 0,012) oraz AC (0,91mm^2/kPa ±0,28 vs 0,78mm^2/kPa ±0,16, p=0,047), nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w zakresie wartości średnich beta (7,03±1,78 vs 6,25±1,32 p=0,104).

Porównanie wyjściowych wartości średnich parametrów sztywności tętnic w grupie badanej (B), kontrolnej (K) i u zdrowych (Z) za pomocą nieparametrycznej analizy wariancji (test Kruskala-Wallisa) oraz testów porównań wielokrotnych (test Dunna) przedstawiono na rycinach 8-11.

Średnia wartość wskaźnika sztywności beta w grupie osób zdrowych (Z) była istotnie niższa niż w grupie badanej (B) (p = 0,007) a różnica między grupą badaną (B) i kontrolną (K) w zakresie wartości średnich beta była nieistotna statystycznie (p = 0,378) (ryc. 8).

Wartość średnia EP w grupie osób zdrowych (Z) była istotnie niższa niż w grupie badanej (B) (p = 0,001) natomiast różnica pomiędzy grupą badaną (B) i kontrolną (K) w zakresie wartości średnich EP była nieistotna statystycznie (p = 0,161) (ryc. 9).

Wartość średnia PWV-beta w grupie osób zdrowych (Z) była istotnie niższa niż w grupie badanej (B) (p < 0,001), zaś różnica pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie wartości średnich PWV-beta była nieistotna statystycznie (p = 0,056) (ryc. 10).

Grupa badana (B), kontrolna (K) i grupa osób zdrowych (Z) nie różniły się istotnie pod względem wartości średnich AC (p > 0,05) (ryc. 11).

4.3. Czynniki wpływające na sztywność tętnic wyjściowo u pacjentów z zawałem serca (łącznie w grupie B i K).

Szczegółowe dane dotyczące korelacji liniowych (wartości współczynników korelacji Pearsona r) pomiędzy parametrami sztywności tętnic a wartościami danych klinicznych, biochemicznych i echokardiograficznych w grupie badanej i kontrolnej łącznie (B+K) przedstawiono w tabeli 8.

W grupie pacjentów z MI (łącznie grupa badana /B/ i grupa kontrolna /K/) wiek dodatnio korelował z beta (r=0,271; p=0,003), z EP (r=0,272; p=0,003), PWV-beta (r=0,248; p=0,007), natomiast ujemna korelacja wieku z AC nie była istotna statystycznie (r=-0,154; p=0,097).

Stwierdzono także dodatnią korelację liniową pomiędzy parametrami sztywności tętnic z następującymi wartościami ciśnienia tętniczego: SBP z EP (r=0,388), SBP z PWV-beta (r=0,360), DBP z AC (r=0,225) oraz PP z PWV-beta (r=0,221).

Stwierdzono dodatnią korelację wskaźnika BMI z AC (r=0,202; p=0,031).

Nie wykazano korelacji pomiędzy ilością tętnic wieńcowych ani wyjściową wartością LVEF a wyjściowymi wartościami parametrów sztywności tętnicy szyjnej.

Nie stwierdzono istotnej korelacji pozostałych czynników – parametru stanu zapalnego (CRP) i stężenia lipidów (TC, LDL-C, HDL-C, TG) z wartościami parametrów AS.

Szczegółowe dane dotyczące korelacji (wyniki testu istotności T-studenta) pomiędzy parametrami sztywności tętnic a danymi klinicznymi w grupie badanej i kontrolnej łącznie (B+K) przedstawiono w tabeli 9.

Wartości średnie parametrów sztywności tętnic (beta, EP, PWV-beta, AC) były podobne u kobiet i mężczyzn.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym prezentowali wyższe wartości średnie parametrów sztywności tętnic: beta (t=2,033; p=0,044), EP (t=2,661; p=0,009), PWV-beta (t=2,660; p=0,009) względem pacjentów bez nadciśnienia tętniczego. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym nie różnili się istotnie wartością średnią AC względem pacjentów bez nadciśnienia tętniczego.

U palaczy tytoniu wykazano istotnie niższe wartości średnie parametrów sztywności tętnic: EP (t=-2,030; p=0,045), PWV-beta (t=-2,142; p=0,035) oraz wyższe wartości AC (t=2,536; p=0,013) niż u pacjentów niepalących.

Nie stwierdzono wpływu cukrzycy i otyłości na parametry sztywności tętnic.

Pacjenci z zawałem serca STEMI nie różnili się istotnie wartościami średnimi parametrów sztywności tętnic względem pacjentów z NSTEMI. Pacjenci z zawałem serca o lokalizacji przedniościennej nie różnili się wartościami parametrów sztywności tętnic od pacjentów z zawałem serca o innej lokalizacji. Pacjenci z zawałem serca w wywiadzie nie różnili się wartościami średnimi parametrów sztywności tętnic od pacjentów z pierwszym zawałem serca.

4.4. Wartości średnie parametrów sztywności tętnic, danych klinicznych, biochemicznych i echokardiograficznych po 6 tygodniach w grupie B i K.

4.4.1. Porównanie wartości średnich parametrów sztywności tętnic w grupie badanej (B) po rehabilitacji względem grupy kontrolnej (K) po 6 tygodniach.

Wartości średnie parametrów sztywności tętnic w grupie badanej (B) i kontrolnej (K) po 6 tygodniach przedstawiono w tabeli 10.

Po 6 tygodniach w grupie badanej (B) stwierdzono istotnie niższe względem grupy kontrolnej (K) wartości średnie następujących parametrów AS: beta (6,6±2,49 vs 7,88±2,68, p=0,016), EP (87,7kPa±35,5 vs 113,4kPa±41,7, p=0,001), PWV-beta (5,63m/s±1,03 vs 6,43m/s±1,13, p=0,001). Wartość średnia AC nie różniła się istotnie pomiędzy grupą badaną (B) i kontrolną (K) po 6 tygodniach (0,98mm^2/kPa ±0,40 vs 0,86mm^2/kPa ±0,27, p=0,177).

4.4.2. Porównanie wartości średnich parametrów sztywności tętnic po 6 tygodniach u pacjentów z grupy badanej (B) różniących się typem zawału serca.

Wartości średnie parametrów sztywności tętnic w grupie badanej (B) u pacjentów z NSTEMI i STEMI po 6 tygodniach przedstawiono w tab. 11.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentami z grupy badanej (B) z NSTEMI względem pacjentów ze STEMI w zakresie wartości średnich parametrów sztywności tętnic po rehabilitacji kardiologicznej: beta (6,55 vs 6,65, p=0,856), EP (87,6 vs 87,8, p=0,986), PWV-beta (5,6 vs 5,7, p=0,840, AC (1,0 vs 1,0, p=0,436).

4.4.3. Porównanie wartości średnich parametrów sztywności tętnic po 6 tygodniach u pacjentów z grupy badanej różniących się występowaniem nadciśnienia tętniczego.

Wartości średnie parametrów sztywności tętnic w grupie badanej (B) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego po 6 tygodniach przedstawiono w tab. 12.

Po 6 tygodniach nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie wartości średnich parametrów sztywności tętnic: beta (5,66 vs 6,37, p=0,295), EP (87 vs 84,1, p=0,170), PWV-beta (5,66 vs 5,45, p=0,111, AC (1,0 vs 0,94, p=0,582) pomiędzy pacjentami z grupy badanej z nadciśnieniem tętniczym względem pacjentów bez nadciśnienia tętniczego.

4.4.4. Porównanie wartości średnich danych klinicznych i biochemicznych w grupie badanej (B) względem grupy kontrolnej (K) po 6 tygodniach.

Wartości średnie danych klinicznych i biochemicznych w grupie badanej (B) i grupie kontrolnej (K) po 6 tygodniach przedstawiono w tabeli 13.

Po 6 tygodniach stwierdzono istotnie niższe wartości średnie parametrów ciśnienia tętniczego w grupie badanej (B) względem grupy kontrolnej (K): SBP (124,4mm Hg±13,4 vs 134,3mm Hg±16,5; p=0,006), DBP (79mm Hg±10,3 vs 85,1mm Hg±12,6; p=0,033) a także MAP (94,1mm Hg±10,3 vs 101,5mm Hg±12,8; p=0,010). Nie notowano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą badaną (B) i kontrolną (K) w zakresie wartości średnich PP.

Po 6 tygodniach nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą badaną (B) a kontrolną (K) w zakresie wartości średnich następujących czynników potencjalnie wpływających na sztywność tętnic: TC, LDL-C, HDL-C, trójglicerydów, HbA1c.

4.4.5. Wpływ udziału rehabilitacji kardiologicznej na uzyskanie docelowego stężenia LDL-C po zawale serca

Sprawdzono, czy udział w rehabilitacji kardiologicznej ma wpływ na uzyskanie po 6 tygodniach docelowych stężeń LDL-C (<70mg/dl), zalecanych przez obowiązujące rekomendacje ESC.

Szczegółowe porównanie odsetka pacjentów w grupie badanej (B) i kontrolnej (K) z LDL-C<70mg/dl przedstawiono w tabeli 14.

W grupie badanej (B) po rehabilitacji kardiologicznej istotnie wzrósł odsetek pacjentów z LDL-C<70mg/dl (z 17,6% do 62,2%; $p < 0,001$), natomiast w grupie kontrolnej (K) zmiana ta nie była istotna statystycznie (20,0% vs 60,0%; $p = 0,171$).

4.4.6. Wpływ udziału w rehabilitacji kardiologicznej na frakcję wyrzutu lewej komory.

Wartości średnie LVEF w grupie badanej (B) i kontrolnej (K) po 6 tygodniach przedstawiono w tabeli 13.

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupą badaną (B) i kontrolną (K) w zakresie średnich wartości LVEF po 6 tygodniach (52,6% vs 50,1%, p=0,400).

Wszystkich chorych z zawałem serca (łącznie z grupy B i grupy K) podzielono na grupę $[B+K]_1$ (grupę pacjentów, u których po 6 tygodniach stwierdzono poprawę w zakresie co najmniej 2 parametrów sztywności tętnic - redukcję EP, PWV-beta, beta lub wzrost AC) oraz grupę $[B+K]_2$ (pozostałych pacjentów z grupy badanej i kontrolnej, u których stwierdzono poprawę w zakresie 1 lub żadnego parametru sztywności tętnic). Porównanie wartości średniej frakcji wyrzutu lewej komory w grupie $[B+K]_1$ i $[B+K]_2$ po rehabilitacji kardiologicznej względem wyjściowej wartości średniej LVEF przedstawiono w tabeli 15 i na rycinach 12 i 13.

Zarówno w grupie pacjentów, u których stwierdzono poprawę co najmniej 2 parametrów sztywności tętnic (grupa $[B+K]_1$) – rycina 12), jak i w grupie pozostałych pacjentów (grupa $[B+K]_2$ – rycina 13) odnotowano istotny wzrost frakcji wyrzutu lewej komory po 6 tygodniach (p<0,0001).

4.5. Predyktory uzyskania poprawy parametrów sztywności tętnic w wyniku rehabilitacji kardiologicznej

Grupę badaną (B) podzielono na podgrupy różniące się liczbą parametrów sztywności tętnic (beta, EP, PWV-beta, AC), które uległy poprawie w wyniku rehabilitacji kardiologicznej. Diagram przedstawiający podział grupy badanej przedstawiono na rycinie 14.

Po zakończeniu rehabilitacji kardiologicznej u 13 pacjentów z grupy badanej (B) (14,4%) poprawiły się cztery parametry sztywności tętnic, u 14 pacjentów (15,6%) trzy parametry, u 3 pacjentów (3,3%) dwa parametry, a u 10 pacjentów (11,1%) tylko jeden

parametr. Łącznie, poprawę w co najmniej jednym parametrze sztywności tętnic zaobserwowano u 40 pacjentów (44,4%). Brak poprawy w żadnym z czterech parametrów stwierdzono u 50 pacjentów (55,6%).

Grupę badaną (B) podzielono następnie na 2 podgrupy: liczącą 30 osób podgrupę chorych (grupa B1), którzy odnieśli korzyść z rehabilitacji kardiologicznej w postaci poprawy w zakresie co najmniej 2 parametrów sztywności tętnic (zmniejszenia beta, EP, PWV-beta lub zwiększenia AC) oraz podgrupę chorych, którzy nie odnieśli korzyści (grupa B2).

Na podstawie analizy krzywych ROC wyznaczono wartości progowe (warunkujące uzyskanie korzyści z rehabilitacji kardiologicznej) czynników klinicznych, biochemicznych i echokardiograficznych (rycina 15) .

Wyniki analizy regresji jednoczynnikowej predyktorów uzyskania poprawy parametrów sztywności tętnic w grupie badanej (B) po rehabilitacji kardiologicznej przedstawiono w tabeli 16.

Analiza regresji jednoczynnikowej predyktorów uzyskania poprawy sztywności tętnic w grupie badanej (B) wskazuje, że pacjenci z grupy B, którzy przed rozpoczęciem rehabilitacji kardiologicznej mieli SBP niższe lub równe 120mmHg wykazują blisko 3 razy większe prawdopodobieństwo poprawy sztywności tętnic w wyniku rehabilitacji (odds ratio 2,74, 95% CI, 1,05-7,14, p=0,009) względem pacjentów z wyższym SBP (>120mmHg) (ryc. 14).

Stwierdzono także, że pacjenci z grupy B z niższymi wyjściowymi wartościami LVEF (do 43%) wykazują 5 razy większe prawdopodobieństwo poprawy parametrów sztywności tętnic (odds ratio 5,05, 95% CI, 1,72-14,8, p=0,005).

4.6. Związek redukcji parametrów sztywności tętnic po rehabilitacji kardiologicznej ze zmianą wartości ciśnienia tętniczego i stężenia lipidów w grupie badanej (B).

Wyniki analizy regresji liniowej pomiędzy zmianami parametrów sztywności tętnic i zmianami wartości ciśnienia tętniczego oraz zmianami stężenia lipidów uzyskanymi w wyniku rehabilitacji kardiologicznej w grupie badanej (B) przedstawiono w tabeli 17.

W grupie badanej (B) stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy zmianami parametrów sztywności tętnic a zmianami wartości ciśnienia tętniczego zachodzącymi w wyniku rehabilitacji kardiologicznej (ryc. 16).

Jak wynika z analizy regresji liniowej w grupie badanej (B): spadkowi SBP o 1 mm Hg towarzyszył spadek EP średnio o 0,822 kPa, spadek PWV-beta o 0,018 oraz wzrost AC o 0,005. Wzrost DBP o 1 mm Hg był związany ze spadkiem beta o 0,049, oraz wzrostem AC o 0,006. Spadkowi MAP o 1 mm Hg towarzyszył spadek EP o 0,649 oraz spadek PWV-beta o 0,018, a spadek PP o 1 mm Hg był związany z spadkiem beta (o 0,054), EP (o 1,107), PWV-beta (o 0,020) oraz spadkiem AC (o 0,011).

Podsumowując, w grupie badanej (B) zmniejszenie składowej pulsacyjnej ciśnienia tętniczego (PP) towarzyszyło poprawie każdego z czterech parametrów sztywności tętnic (redukcji beta, EP, PWV-beta oraz zwiększeniu AC). Natomiast zmniejszenie składowej stałej ciśnienia tętniczego (MAP) było związane z redukcją EP i PWV-beta.

Analiza regresji liniowej wskazuje na brak istotnej zależności pomiędzy zmianą parametrów sztywności tętnic (beta, EP, PWV-beta i AC) a zmianą stężenia lipidów w surowicy krwi (TC, LDL-C, HDL-C, TG) po rehabilitacji kardiologicznej w grupie badanej (B).

4.7. Porównanie tolerancji wysiłku przed i po rehabilitacji kardiologicznej

Porównanie wskaźnika wydolności fizycznej (MET) w grupie badanej (B) wyjściowo i po rehabilitacji kardiologicznej przedstawiono na rycinie 17, porównanie czasu trwania wysiłku fizycznego w grupie badanej (B) wyjściowo i po rehabilitacji kardiologicznej zaś na rycinie 18.

W grupie pacjentów poddanych rehabilitacji kardiologicznej (grupa B) stwierdzono istotną poprawę wydolności fizycznej - istotnie wyższy wskaźnik wydolności fizycznej (MET) po zakończeniu rehabilitacji kardiologicznej względem wartości wyjściowej (10 vs 7 MET; $p<0,001$) oraz istotnie dłuższy czas trwania wysiłku fizycznego (13 vs 11,5 min; $p < 0,001$).

4.8. Sztywność tętnic a wydolność fizyczna

4.8.1. Korelacja parametrów sztywności tętnic ze wskaźnikami wydolności fizycznej

Korelacje pomiędzy wyjściowymi wartościami parametrów sztywności tętnic a wskaźnikami tolerancji wysiłku w grupie badanej (B) oraz zmianą wskaźnika tolerancji wysiłku po 6 tygodniach przedstawiono w tabeli 18.

Stwierdzono korelację na poziomie tendencji statystycznej pomiędzy wyjściową wartością beta i wyjściową wartością miernika wydolności fizycznej (MET) mierzoną podczas testu wysiłkowego przed rehabilitacją kardiologiczną.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy pozostałymi parametrami sztywności a wyjściową wartością miernika wydolności fizycznej (MET), ani korelacji pomiędzy parametrami sztywności a czasem trwania wysiłku.

Wyjściowe wartości średnie parametrów sztywności tętnic nie korelowały istotnie ze zmianą wskaźnika wydolności fizycznej (MET) po rehabilitacji kardiologicznej.

4.8.2. Związek redukcji parametrów sztywności tętnic po rehabilitacji kardiologicznej ze wzrostem wskaźnika wydolności fizycznej w grupie B.

Wyniki analizy regresji liniowej pomiędzy zmianami parametrów sztywności tętnic i zmianą wskaźnika wydolności fizycznej uzyskanymi w wyniku rehabilitacji kardiologicznej przedstawiono w tabeli 19.

Analiza regresji liniowej wskazuje na brak istotnej zależności pomiędzy zmianą parametrów sztywności tętnic (zmniejszeniem beta, EP, PWV-beta i wzrostem AC) a przyrostem wskaźnika tolerancji fizycznej (MET) po rehabilitacji kardiologicznej.

4.8.3. Wydolność fizyczna pacjentów z zawałem serca z wyższymi wartościami parametrów sztywności tętnic (grupa Ba) względem pacjentów z zawałem serca i niższymi parametrami sztywności tętnic (grupa Bb)

Wskaźniki wydolności fizycznej (wyjściowe i po rehabilitacji kardiologicznej) w podgrupach grupy badanej (B) różniących się wyjściowymi wartościami parametrów sztywności tętnic (grupa Ba – pacjenci, u których co najmniej 2 parametry sztywności tętnic

są większe niż mediana, grupa Bb – pacjenci z niższymi wartościami parametrów sztywności tętnic) przedstawiono w tabeli 20.

Podstawą podziału na grupy Ba i Bb były mediany czterech parametrów sztywności tętnic przed leczeniem: beta > 7,4; Ep > 101 kPa; PWV -beta> 6,1 m/s; AC < 0,80mm^2/kPa. Przyjęto, że do grupy Ba zakwalifikowani są pacjenci, u których co najmniej dwa parametry są większe niż mediana.

Grupa z wyższymi wyjściowymi wartościami parametrów sztywności tętnic (grupa Ba) prezentowała wyjściowo niższe wartości średnie ekwiwalentu metabolicznego (MET) względem grupy z niższymi parametrami sztywności tętnic (grupa Bb) – 7,07 vs 7,50 MET, jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (p=0,379). Po zakończeniu rehabilitacji kardiologicznej grupa Ba i grupa Bb także nie różniły się istotnie wartością średnią ekwiwalentu metabolicznego (MET) (9,08 vs 9,63, p=0,341).

Grupa Ba i grupa Bb nie różniły się istotnie średnim czasem trwania wysiłku zarówno wyjściowo (p =0,665) jak i po 6 tygodniach (p=0,381).

5. DYSKUSJA

5.1. Sztywność tętnic u chorych z zawałem serca

5.1.1. Sztywność tętnic szyjnych u chorych z zawałem serca wyższa niż w grupie osób zdrowych

Pierwsze dowody wskazujące, że parametry sztywności tętnic są wyższe u chorych z MI niż u osób zdrowych pochodzą z badania przeprowadzonego przez Hirai i wsp. (34). W badaniu tym zmierzono ultrasonograficzną techniką echo-tracking wskaźnik sztywności beta tętnicy szyjnej u 49 pacjentów z MI oraz porównano z nomogramem dla wieku wykonanym na podstawie wyników 49 zdrowych osób. U większości pacjentów z MI beta przekraczał normę - zmierzony na tętnicy szyjnej u 28 chorych ($p<0,05$) a zmierzony w aorcie – u 44 ($p<0,05$). U pacjentów z MI (ale nie u zdrowych) wartość wskaźnika sztywności beta była wyższa w aorcie niż w tętnicy szyjnej. Należy jednakże podkreślić, że dane te pochodzą z badania przeprowadzonego w 1989r., a, stosowane wtedy kryteria rozpoznania zawału serca i standardy leczenia różniły się od współczesnych. Zawał serca rozpoznawano wówczas w sytuacji współistnienia objawów klinicznych ze zmianami w EKG a towarzyszący wzrost markerów uszkodzenia mięśnia serca nie był konieczny. Czyli zgodnie z obowiązującą obecnie definicją wśród chorych włączonych do badania znaleźli się także pacjenci z dławicą piersiową niestabilną, ostrym zespołem wieńcowym (ACS) bez martwicy mięśnia serca (34).

Jak wynika z literatury, metodą echo-tracking w oznaczaniu sztywności tętnic w zawale serca posłużyli się jedynie Hirai i wsp., pozostałe badania zostały przeprowadzone przy użyciu innych metod: w pracy Gheorghe-Fronea i wsp. mierzono sztywność aortalną (aPWV) oscylometrycznie (120), a w pracy Sairaku mierzono wskaźnik sercowo- kostkowy (CAVI) (121).

W populacji rumuńskiej, Gheorghe-Fronea i wsp. wykazali istotnie wyższe wartości aPWV u 60 młodych (<45r.ż.) pacjentów z MI względem dopasowanej wiekiem i płcią grupy kontrolnej (120). Z kolei Sairaku i wsp. po porównaniu wartości parametrów AS u 79 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) i 120 poddanych rewaskularyzacji pacjentów ze stabilną dławicą piersiową (SA), stwierdzili u pacjentów z ACS wyższe wartości wskaźnika CAVI i niższe wartości IMT w porównaniu z pacjentami z SA. Postulowali, że ten przejściowy wzrost AS (wskaźnik CAVI ulegał redukcji w obserwacji 6-

miesięcznej), związany był z ogólnoustrojowym stanem zapalnym i stresem oksydacyjnym oraz dysfunkcją rozkurczową lewej komory towarzyszącym ostremu niedokrwieniu (121).

Związek pomiędzy zwiększoną AS a występowaniem ACS może mieć charakter przyczynowy, co znajduje uzasadnienie w patofizjologii.

Najczęstszy, pierwszy typ MI jest związany z miażdżycowo-zakrzepową chorobą wieńcową i bezpośrednio wywołany uszkodzeniem (pęknięciem lub nadżerką) niestabilnej blaszki miażdżycowej, które prowadzi do zawężenia lub zamknięcia światła naczynia.

Niestabilność blaszki miażdżycowej jest determinowana nie tylko jej anatomią (cienką czapeczką włóknistą, dużym rdzeniem lipidowym i martwiczym), ale także zmienionymi warunkami hemodynamicznymi i siłami biomechanicznymi panującymi w świetle tętnicy. Niewielki odsetek epizodów pęknięć blaszek miażdżycowych jest przyczyną ostrego zespołu wieńcowego, gdyż niezbędne dla jego wystąpienia są także sprzyjające zakrzepicy czynniki, jak stan zapalny, systemowa lub lokalna supresja aktywności fibrynolitycznej czy zwiększona aktywność protrombogenna.

Stąd ostatnio w literaturze zaproponowano rozszerzenie pojęcia niestabilnej blaszki do koncepcji „niestabilnego pacjenta", uwzględniającej w patogenezie ACS trzy komponenty triady Virchowa: środowisko proaterogenne, dysfunkcję śródbłonka oraz zmienione warunki hemodynamiczne, w tym nierównomiernie rozłożone naprężenie ścinające i zwiększone naprężenie rozciągające (122).

W literaturze istnieją dowody na związek zwiększonej AS zarówno z występowaniem cech niestabilności blaszki miażdżycowej jak i zmienionych, proaterogennych warunków hemodynamicznych w świetle tętnic.

W badaniu Rotterdam, u 6537 uczestników zbadano regionalną AS – szyjno- udową prędkość fali tętna (cfPWV) oraz wykonano badanie ultrasonograficzne i MRI tętnic szyjnych celem oceny występowania i składu blaszek miażdżycowych. Podwyższone wartości cfPWV korelowały istotnie z obecnością blaszek miażdżycowych w obrębie tętnic szyjnych a także z ocenianymi w MRI cechami krwawienia wewnątrz blaszki. Wyniki tego badania dowodzą udziału podwyższonej AS w powstawaniu niestabilnej blaszki miażdżycowej (123).

Zwiększona sztywność aortalna zmienia charakterystykę przepływu lokalnego w tętnicach wieńcowych: brak fizjologicznego gradientu sztywności tętnic pomiędzy aortą (tętnica o typie elastycznym) a wysokooporowymi, mięśniowymi tętnicami wieńcowymi powoduje transmisję pulsacyjnego przepływu z aorty do tętnic wieńcowych i doprowadza do zwiększonego cyklicznego naprężenia rozciągającego (124), promując pękanie blaszek miażdżycowych. W modelu zwierzęcym imitującym warunki hemodynamiczne typowe dla zwiększonej sztywności tętnic – u myszy z mutacją genu fibryliny, leżącą u podstawy postępującej fragmentacji elastyny w ścianie naczyniowej, obserwowano predyspozycję do powstawania w obrębie aorty i tętnic wieńcowych niestabilnych blaszek miażdżycowych z cienką czapeczką włóknistą, nasiloną neoangiogenezą i krwotokami w ich obrębie, co w połączeniu z lokalną dynamiką przepływu krwi (zwiększona pulsacyjność) implikuje ich częste pękanie. U większości myszy z mutacją obserwowano przerost lewej komory oraz miażdżycę tętnic wieńcowych z cechami przebytego zawału serca (125).

W niniejszej pracy doktorskiej stwierdzono istotnie wyższe parametry sztywności tętnic mierzonej lokalnie u pacjentów z zawałem serca niż w grupie zdrowych (tabela 6).

Dla chorych po przebytym ACS wysokie parametry AS stanowią nie tylko niekorzystny czynnik prognostyczny, ale także wykazują negatywny wpływ na powrót funkcji mięśnia serca. Imbalzano i wsp. oceniali wpływ AS, wyrażonej jako szyjno-udową prędkość fali tętna (cfPWV) na poprawę LVEF po 3 i 6 miesiącach po MI – udowodnili, że zwiększona AS w znaczącym stopniu upośledza powrót funkcji skurczowej lewej komory (126). U chorych z wysokimi wartościami mierzonej w MRI aortalnej prędkości fali tętna (aPWV) opisano ponadto w literaturze zwiększone wartości troponin sercowych rok po MI, co wskazuje na przewlekłe, subkliniczne niedokrwienie mięśnia sercowego(127).
W badaniu Kluga i wsp. dotyczącym grupy 48 pacjentów ze STEMI wykazano wyższe stężenie peptydów natriuretycznych, markerów naprężenia ściany lewej komory, u pacjentów ze zmierzoną w MRI wyjściową aPWV powyżej mediany, co może wskazywać na udział sztywności aortalnej w remodelingu pozawałowym (128). W kolejnej pracy tych samych autorów, dotyczącej większej grupy - 86 chorych z zawałem serca (STEMI i NSTEMI), stwierdzono, że stężenie NT-proBNP u pacjentów z aortalną PWV (mierzoną oscylometrycznie) powyżej mediany jest wyższe także w ostrej fazie zawału serca (129).
Nadto, w grupie 103 pacjentów z zawałem serca STEMI leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową wykazano wpływ ocenionej wyjściowo za pomocą MRI lokalnej sztywności aorty

(aPWV) na gojenie zawału serca we wczesnej fazie (pierwsze 4 miesiące po zawale serca) – u pacjentów z niższą wyjściową aPWV odnotowano większą względną redukcję strefy zawału serca po 4 miesiącach (130).

Sztywność tętnic ma także u pacjentów z zawałem serca istotną wartość prognostyczną: wyższa aortalna PWV (>7,3m/s) w grupie 160 pacjentów z zawałem serca STEMI okazała się w obserwacji rocznej predyktorem występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo – naczyniowych: zgonu, ponownego zawału serca oraz udaru mózgu i niewydolności serca (24).

5.1.2. Sztywność tętnic a stopień zaawansowania choroby wieńcowej

Dla chorego z MI bardzo wysoką wartość prognostyczną ma stopień angiograficznego zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych, co wykazano na podstawie danych z rejestru duńskiego, w badaniu retrospektywnym obejmującym ponad 50 tys. pacjentów z ACS (131). Podejmuje się wobec tego próby ustalenia, czy istnieje także związek pomiędzy sztywnieniem tętnic a stopniem zaawansowania choroby wieńcowej. W literaturze i w praktyce klinicznej funkcjonuje kilka systemów punktowych, które pozwalają na ilościową ocenę nasilenia i istotności zwężeń tętnic wieńcowych. Klasyczna klasyfikacja dzieli chorobę wieńcową na jedno-, dwu- i trójnaczyniową.

W niniejszej pracy doktorskiej nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy ilością tętnic wieńcowych zwężonych >50% u pacjentów z zawałem serca a wartościami parametrów AS (tab. 9).

Dostępne w literaturze dane na ten temat nie są jednoznaczne. Feistritzer i wsp. zbadali lokalną AS - aPWV metodą MRI u 160 pacjentów z STEMI i stwierdzili wyższą aPWV u pacjentów z chorobą wieńcową wielonaczyniową (definiowaną jako zwężenie >1 tętnicy wieńcowej >70%) niż u pacjentów z chorobą wieńcową jednonaczyniową (24). Podobnie Hirai i wsp. stwierdzili, że u pacjentów z MI, wskaźnik sztywności beta był istotnie wyższy u pacjentów z chorobą wieńcową trójnaczyniową niż u pacjentów z chorobą jedno- i dwunaczyniową, przy czym w badaniu tym zajęcie tętnicy wieńcowej definiowano jako zwężenie >50%, podobnie jak w badaniu własnym (34). Odmienne wyniki uzyskali Klug i wsp. w badaniu przeprowadzonym u 48 pacjentów z STEMI: po podziale pacjentów na grupę z wyższymi parametrami AS (aPWV>7m/s) i niższymi (aPWV<7m/s) nie stwierdzili różnic

pomiędzy grupami w częstości występowania choroby jedno- , dwu- i trójnaczyniowej. Pomimo, że aPWV wzrastała wraz z ilością zajętych tętnic wieńcowych, to trend ten był nieistotny statystycznie (128). Rozbieżności pomiędzy badaniami można przypisać częściowo odmiennym definicjom istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej oraz choroby wieńcowej wielonaczyniowej.

Bardziej złożonym niż klasyczny systemem oceny zaawansowania i klasyfikacji choroby wieńcowej jest skala SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery), stosowana u pacjentów z chorobą wieńcową trójnaczyniową lub z zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej celem oceny ryzyka związanego z ewentualnym zabiegiem PTCA i wyboru strategii rewaskularyzacji mięśnia serca (131). Istnieją w literaturze dowody wskazujące na związek cfPWV ze stopniem złożoności choroby wieńcowej wyrażonej ilością punktów w skali SYNTAX w zawale serca. W ostatnio opublikowanym badaniu dotyczącym pacjentów z NSTEMI wykazano istotny związek parametrów AS z wynikiem w skali SYNTAX - zarówno cfPWV, jak i AIx były w tym badaniu istotnie wyższe w grupie osób z wynikiem w skali SYNTAX >16,5, a zwiększone parametry AS były niezależnym predyktorem wyższego wyniku w skali SYNTAX (132). W badaniu własnym nie przeprowadzono analizy związku sztywności tętnic ze skalą SYNTAX.

Interesujących wniosków dotyczących związku AS z zaawansowaniem choroby wieńcowej dostarczyło badanie przeprowadzone u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym.

Chiha i wsp. zbadali cfPWV u 344 pacjentów z populacji australijskiej poddanych koronarografii z powodu stabilnej dławicy piersiowej i wykazali istotną korelację pomiędzy cfPWV a wynikiem w skali Extent, obrazującej odsetek drzewa wieńcowego zajętego przez zmiany miażdżycowe niezależnie od stopnia zwężenia tętnic w przewlekłym zespole wieńcowym. cfPWV nie korelowała natomiast z wynikiem w skali Vessel, obrazującej ilość tętnic zwężonych >50%, ani z wynikiem w skali Gensini, wyrażającej istotność zwężeń tętnic wieńcowych (134). Z badania wynika, że cfPWV może być predyktorem stopnia rozproszenia choroby wieńcowej, ale nie stopnia zwężenia tętnicy wieńcowej.

Podsumowując, dane dotyczące związku stopnia zaawansowania choroby wieńcowej wyrażonym ilością zajętych tętnic wieńcowych ze sztywnością tętnic w zawale

serca są niejednoznaczne, a dyskrepancja pomiędzy badaniami może wynikać z różnic w przyjętym kryterium istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej.

5.1.3. Sztywność tętnic a typ zawału serca - NSTEMI i STEMI

W niniejszej pracy doktorskiej nie stwierdzono związku pomiędzy typem zawału serca a parametrami AS (tab. 9).

MI zgodnie z wyjściowym zapisem elektrokardiograficznym dzieli się na STEMI oraz NSTEMI, a różnice pomiędzy nimi dotyczą nie tylko strategii leczenia i reperfuzji ale także charakterystyki klinicznej chorych oraz rokowania. Jak wynika z danych Polskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych (PL-ACS), chorzy z NSTEMI są starsi niż chorzy z STEMI, częściej mają chorobę wieńcową w wywiadzie, częściej stwierdza się u nich obecność takich klasycznych czynników ryzyka sercowo – naczyniowego jak cukrzyca t. 2, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, otyłość, natomiast rzadziej niż pacjenci ze STEMI są palaczami tytoniu. STEMI cechuje się większą śmiertelnością wewnątrzszpitalną, która wiąże się najpewniej z częstszym występowaniem wstrząsu kardiogennego, ale w perspektywie odległej (> roku) to NSTEMI jest związany z większym ryzykiem zgonu i ponownego incydentu wieńcowego (135).

Zgodnie z moją najlepszą wiedzą, opublikowano dotychczas tylko jedno badanie porównujące pacjentów z STEMI i NSTEMI pod względem parametrów AS, a jego wyniki są zbliżone do uzyskanych w niniejszej pracy doktorskiej. Akkus i wsp. zbadał metodą oscylometryczną sztywność aorty (aPWV) oraz współczynnik wzmocnienia ciśnienia (Alx) u 94 pacjentów z populacji tureckiej, w tym 49 pacjentów z NSTEMI i 45 z STEMI. Pomimo tego, że pacjenci z NSTEMI byli starsi oraz częściej obarczeni klasycznymi czynnikami ryzyka CV jak cukrzyca typu 2 czy nadciśnienie tętnicze, to nie różnili się istotnie względem pacjentów ze STEMI w zakresie sztywności aorty (aPWV) i współczynnika wzmocnienia ciśnienia (Alx). Natomiast, co ciekawe, u pacjentów z NSTEMI stwierdzono istotnie wyższe wartości innego, pośredniego markera AS - centralnego PP (136). Uważa się jednak, że wysokość centralnego PP zależy nie tylko od właściwości mechanicznych i funkcji tętnic ale także od funkcji lewej komory i nie należy stosować go zamiennie z innymi parametrami AS (9).

5.2. Czynniki wpływające na sztywność tętnic u chorych z zawałem serca

Zwykło się uważać, że klasyczne czynniki ryzyka CV, jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, otyłość i palenie tytoniu stanowią istotne czynniki ryzyka procesu sztywnienia tętnic, podczas gdy ostatnio ten pogląd został zakwestionowany. W systematycznym przeglądzie literatury Cecelja i Chowienczyk udowodnili, że jedynie wiek i ciśnienie tętnicze są konsekwentnie związane z cfPWV i te 2 parametry wyjaśniają większość zaobserwowanej zmienności w modelach regresji (137). Pozostałe czynniki ryzyka miażdżycy (płeć, hiperlipidemia, palenie tytoniu, wskaźnik BMI) słabo korelowały z cfPWV, nieistotnie po uwzględnieniu wieku i ciśnienia tętniczego.

Należy podkreślić, że aktualnie uważa się sztywnienie tętnic - 'arteriosclerosis' oraz miażdżycę - 'atherosclerosis' za dwa odrębne procesy, które choć współistnieją lokalnie oraz są częścią procesu starzenia naczyń, dotyczą odmiennego charakteru zmian w zakresie ściany naczynia. „Arteriosclerosis" dotyczy błony środkowej, polega na degradacji włókien elastyny, kumulacji i powstawaniu wiązań krzyżowych kolagenu. Natomiast „atherosclerosis" to proces ogniskowy, zachodzący głównie w błonie wewnętrznej i polegający na akumulacji lipidów, migracji komórek zapalnych i komórek mięśni gładkich, powstawaniu komórek piankowych (15, 16).

W niniejszej pracy doktorskiej stwierdzono dodatnią korelację wartości parametrów AS (beta, EP, PWV-beta) z wiekiem a ujemną korelację z podatnością tętnic (AC), wyższe wartości parametrów AS (beta, EP, PWV-beta) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym względem pacjentów bez nadciśnienia tętniczego, natomiast nie stwierdzono związku parametrów AS z innymi czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy takimi jak płeć, hiperlipidemia czy cukrzyca (tab. 8 i 9).

Podobne obserwacje możemy spotkać w literaturze.

Istotny związek lokalnej, mierzonej w MRI aortalnej AS (aPWV) z wiekiem stwierdzono także u 48 pacjentów ze STEMI w badaniu Kluga i wsp. (128) oraz w badaniu Feistriztera i wsp. przeprowadzonym u 160 pacjentów ze STEMI (24). Wyższe wartości regionalnej AS (cfPWV) u starszych pacjentów ze STEMI odnotowali Imbalzano i wsp. (126), a Feistritzer i wsp. stwierdzili zależność aortalnej, mierzonej oscylometrycznie

prędkości fali tętna (aPWV) od wieku u 86 pacjentów z zawałem serca niewyselekcjonowanych pod względem jego typu (łącznie STEMI i NSTEMI) (129).

W prezentowanej pracy stwierdzono istotną korelację pomiędzy obecnością nadciśnienia tętniczego i zwiększonymi parametrami AS u pacjentów z MI. Podobnie u 86 pacjentów z MI w pracy Feistritzera i wsp. nadciśnienie tętnicze występowało częściej u osób z wyższą aPWV (129). Także u pacjentów wyselekcjonowanych pod względem typu MI (STEMI) średnia wartość parametrów lokalnej, aortalnej AS (aPWV) była wyższa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym względem pacjentów bez nadciśnienia tętniczego (24). Imbalzano i wsp. odnotowali wyższe wartości SBP, DBP i PP u pacjentów z wyższymi wartościami parametrów regionalnej AS wyrażonej cfPWV (126).

W prezentowanej pracy płeć nie okazała się być predyktorem sztywności tętnic, odmiennie Feistritzer z wsp. w populacji chorych z MI stwierdzili wyższe parametry lokalnej AS (aPWV) w grupie kobiet względem mężczyzn (24).

W niniejszej pracy doktorskiej stwierdzono niższe wartości parametrów AS (EP, PWV-beta) u palaczy tytoniu, podobnie u Feistritzera i wsp. palacze tytoniu wykazali niższą aPWV względem pacjentów niebędących palaczami tytoniu (24).

Odnotowanie u pacjentów z zawałem serca niższych parametrów sztywności tętnic u palaczy tytoniu zarówno w badaniu własnym jak i u Feistritzera wydaje się być zaskakujące. Wiadomo, że palenie tytoniu w sposób niekwestionowany przyczynia się do progresji miażdżycy oraz stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia MI – w badaniu INTERHEART dotyczącym 12461 pacjentów z MI, palenie tytoniu obok podwyższonego wskaźnika ApoB/ApoA1 było najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia MI (116), jednakże dane dotyczące wpływu palenia tytoniu na sztywność tętnic są niejednoznaczne.

Wskaźnik sztywności beta mierzony na tętnicy szyjnej u zdrowych 50-letnich pacjentów w badaniu przeprowadzonym przez Jonason i wsp. korelował istotnie z ilością paczkolat (138), ale istnieją w literaturze także dane wskazujące na brak istotnego wpływu palenia tytoniu na AS lub nawet na niższe parametry AS u palaczy. W dużym projekcie MESA (The Multiethnic Study of Atherosclerosis), dotyczącym 6814 pacjentów bez stwierdzonej CVD oceniano udział wybranych czynników ryzyka CV (cukrzyca, nikotynizm, stężenie LDL-C) w powstawaniu i ewolucji blaszki miażdżycowej a także ich wpływ na

właściwości mechaniczne tętnicy szyjnej – w badaniu tym nikotynizm był czynnikiem istotnie redukującym sztywność tętnicy szyjnej wyrażonej zarówno rozszerzalnością jak i modułem Younga. Warto podkreślić, że jakkolwiek w badaniu tym udowodniono także, że palenie tytoniu w sposób istotny przyczynia się do progresji blaszki miażdżycowej, to nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy modułem Younga a IMT, jako surogatem miażdżycy (139). Z kolei w obszernym, prospektywnym badaniu populacji amerykańskiej ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), u kobiet palących wykazano niższą sztywność tętnic obwodowych (wyrażonej udowo-kostkową prędkością fali tętna: faPWV) niż u nigdy niepalących, ale brak zależności pomiędzy nikotynizmem a sztywnością aorty (wyrażonej szyjno – udową prędkością fali tętna: cfPWV), natomiast u mężczyzn nie wykazano związku palenia tytoniu ani z faPWV, ani cfPWV (140).

Podsumowując, działanie tytoniu na ścianę naczyniową może być inne w zakresie błony wewnętrznej, gdzie promuje progresję miażdżycy, a inne w zakresie błony środkowej. Przyczyny i znaczenie niższych parametrów sztywności tętnic u palaczy wymagają dalszych badań.

W literaturze opisuje się związek pomiędzy otyłością a zwiększoną AS, który patofizjologicznie uzasadnia się towarzyszącą otyłości insulinoopornością oraz aktywacją RAAS. W badaniu obserwacyjnym SAPALDIA, obejmującym 2545 osób z czynnikami ryzyka CV, wskaźnik BMI był predyktorem zwiększonej sztywności tętnic szyjnych oznaczanej ultrasonograficzną metodą echo-tracking (141).

Dane z literatury wskazują, że zjawisko współwystępowania otyłości z podwyższoną AS może nie dotyczyć osób z zawałem serca. W badaniu przeprowadzonym przez Kluga i wsp. na niewielkiej populacji (48 osób) ze STEMI pacjenci z wyższą aPWV (>7m/s) nie różnili się istotnie wskaźnikiem BMI względem pacjentów z aPWV<7m/s (127), podobne wyniki uzyskał Feistritzer badając 86 pacjentów z zawałem serca (129).

Nadto, co zaskakujące, w prezentowanej pracy stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy wskaźnikiem BMI a AC u chorych z zawałem serca.

W literaturze opisano już zjawisko paradoksalnie zwiększonej podatności tętnic w otyłości – choć badanie dotyczyło populacji otyłych dzieci w wieku dojrzewania. Autorzy upatrywali przyczyn tego zjawiska w ciągłej wazodylatacji związanej z wysokimi

osoczowymi stężeniami leptyny i insuliny, które przyczyniają się do uwalniania NO (141). U dorosłych Kruszyńska i wsp. wykazali paradoksalną zależność pomiędzy obwodem talii a AC u pacjentów z zespołem metabolicznym (143). Podobnie w populacji chińskiej, u 414 zdrowych osób wykazano ujemną korelację AS wyrażonej baPWV z wskaźnikiem BMI, po skorygowaniu o takie czynniki zakłócające jak wiek, płeć oraz SBP (144). W dużym wieloośrodkowym badaniu Advanced Approach to Arterial Stiffness pacjenci z obwodem talii przekraczającym kryterium przyjęte dla zespołu metabolicznego wykazali wyższe wartości szyjno-udowej prędkości fali tętna (cfPWV), ale paradoksalnie zaprezentowali niższy wskaźnik CAVI (145).

Jakkolwiek otyłość stanowi uznany czynnik ryzyka CVD, to notowane u pacjentów z nadwagą niższe wartości AS mogą przyczyniać się do istnienia zjawiska „paradoksu otyłości", czyli opisywanego w literaturze w przypadku większości CVD lepszego rokowania u pacjentów z nadwagą i niewielką otyłością względem pacjentów o prawidłowym wskaźniku BMI (146). To zjawisko dotyczy także choroby wieńcowej – zaskakujące wyniki metaanalizy 40 badań kohortowych obejmujących łącznie 250 tys. pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową wskazują na niższą śmiertelność całkowitą i śmiertelność CV wśród pacjentów z nadwagą i otyłością Ist. względem pacjentów o prawidłowym wskaźniku BMI (147).

Reasumując – wpływ masy ciała na wskaźniki AS w MI wymaga dalszych badań na większej populacji pacjentów, zwłaszcza wobec opisywanego w literaturze istnienia „paradoksu otyłości' opisywanego także w chorobie wieńcowej.

5.3. Sztywność tętnic a wydolność fizyczna u pacjentów z zawałem serca

Obniżona wydolność fizyczna jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności zarówno całkowitej jak i śmiertelności CV, zawału serca i późniejszej rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą wieńcową (148). Próg niedokrwienia, który stanowi o wydolności fizycznej pacjentów z chorobą wieńcową, jest determinowany z jednej strony przez pracę serca (decydującą o zapotrzebowaniu na tlen), a z drugiej strony przez perfuzję wieńcową, zależną od czasu trwania rozkurczu serca, rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz od stopnia zwężenia tętnicy wieńcowej. Sztywność aortalna jest zarówno determinantą jak i odzwierciedleniem wydajności interakcji serca i naczyń (określanej mianem ventricular-arterial coupling), która pełni kluczową rolę w adaptacji układu krążenia do wysiłku fizycznego (149). U pacjentów z podwyższonymi parametrami sztywności aortalnej rezerwa

wieńcowa jest mniejsza, co udowodniono zarówno inwazyjnie - gorszą odpowiedzią tętnic wieńcowych na adenozynę (11), jak i nieinwazyjnie - niskim progiem niedokrwienia mierzonym czasem do deniwelacji odcinka ST podczas próby wysiłkowej (150). Negatywny wpływ zwiększonej sztywności aortalnej na rezerwę przepływu wieńcowego znajduje uzasadnienie patofizjologiczne zarówno w gorszej perfuzji mięśnia sercowego w wyniku redukcji rozkurczowego gradientu ciśnienia pomiędzy aortą a tętnicami wieńcowymi, redukcji czasu rozkurczu jak i w zwiększeniu zapotrzebowania na tlen poprzez wzrost komponenty pulsacyjnej oporu następczego (15).

W badaniach własnych pacjenci z MI i wyższymi wartościami wskaźnika sztywności beta wykazali tendencję statystyczną w kierunku niższej wydolności fizycznej wyrażonej MET (tab. 18).

Jedynym badaniem dostępnym w literaturze oceniającym związek między wydolnością fizyczną a parametrami AS w MI było przeprowadzone przez Alvesa i wsp. (151). Wydolność fizyczną mierzono w teście ergospirometrycznym i wyrażono szczytowym zużyciem tlenu (peak V02), sztywność tętnic zbadano tonometrią aplanacyjną (cfPWV). Pacjentów podzielono na 3 grupy w zależności od wysokości cfPWV. Wraz ze wzrostem cfPWV w grupach malała wydolność fizyczna, w 3. tertylu była istotnie niższa niż w drugim i pierwszym. Należy podkreślić jednak, że u Alvesa stopień zaawansowania choroby wieńcowej uczestników był niższy niż w badaniu własnym (80,2% z nich miało chorobę wieńcową jednonaczyniową, pozostali 2-naczyniową, w badaniu własnym odpowiednio 41,1% i 40%), a LVEF wyższa (53,7% vs 49,3%). Odrębną kwestią mogącą mieć wpływ na różnicę w wynikach badania własnego i badania Alvesa była metoda pomiaru wydolności fizycznej.

W prezentowanej pracy grupa chorych z MI i wyższymi wartościami parametrów AS (powyżej mediany) nie różniła się istotnie szczytową intensywnością wysiłku podczas próby wysiłkowej względem pacjentów z MI i niższymi parametrami AS (tab. 20), zaś w badaniu Alvesa po podzieleniu pacjentów na 2 grupy – od wartości progowej cfPWV 10m/s – okazało się, że pacjenci z wyższym cfPWV mają niższy próg tlenowy, przy czym związek ten jest niezależny od wieku, płci i czynników ryzyka CV. Co ważne, młodsi pacjenci z cfPWV>10m/s mieli porównywalną wydolność fizyczną do starszych, niezależnie od ich cfPWV (151). Wartość cfPWV >10m/s ma uznane w literaturze znaczenie rokownicze (152), stanowi o zwiększonym ryzyku niekorzystnych zdarzeń CV. W badaniu własnym dla

podziału chorych na tych z wyższą i niższą wartością parametrów AS arbitralnie wybrano wartość stanowiącą medianę.

Pozostałe badania dostępne w literaturze dotyczą stabilnej dławicy piersiowej i także wskazują na istotnie zaznaczony związek funkcji dużych naczyń z wydolnością fizyczną (150, 153). Jakkolwiek w chorobie wieńcowej determinantą wydolności fizycznej jest próg niedokrwienia w dużej mierze zależny od stopnia zwężenia tętnicy wieńcowej, to w badaniu przeprowadzonym przez Kingwella z zespołem, w populacji 91 pacjentów z udokumentowaną angiograficznie, stabilną chorobą wieńcową, czas do niedokrwienia podczas próby wysiłkowej na bieżni ruchomej był odwrotnie proporcjonalny do spoczynkowej systemowej AS oraz Alx, nieza1eżnie od stopnia zaawansowania choroby wieńcowej (150).

Zależność wydolności fizycznej od regionalnej AS (wyrażonej cfPWV) u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową zbadał Enko z wsp. - pacjenci z wartościami cfPWV powyżej mediany wykazywali krótszy czas do niedokrwienia i niższe peakV02 (153).

Jak wskazują wyniki badania TRANSLATE – ACS, u prawie 30% pacjentów leczonych PTCA z powodu MI notuje się występowanie resztkowej dławicy piersiowej po 6 tygodniach, nie ustępującej w trakcie rocznej obserwacji u 1/3 z tych chorych (154). Dławica piersiowa u pacjentów po zawale serca implikuje gorszą wydolność fizyczną, gorszą jakość życia oraz objawy depresyjne, stąd notowany w literaturze wpływ sztywności tętnic na próg niedokrwienia u pacjentów z chorobą wieńcową może mieć szczególne znaczenie.

Reasumując - sztywność dużych tętnic może mieć istotny wpływ na próg niedokrwienia u pacjentów z chorobą wieńcową, jednakże jej wpływ na wydolność fizyczną u pacjentów z zawałem serca wymaga dalszych badań z udziałem liczniejszej grupy oraz z uwzględnieniem takich potencjalnych czynników zakłócających jak stopień zaawansowania choroby wieńcowej oraz stopień pozawałowego uszkodzenia mięśnia serca.

5.4. Wpływ rehabilitacji kardiologicznej na parametry sztywności tętnic u pacjentów po zawale serca

W badaniu własnym u pacjentów z MI po zakończeniu rehabilitacji kardiologicznej wykazano istotnie niższe parametry sztywności tętnic (beta, EP, PWV-beta – tab. 10) oraz

wartości ciśnienia tętniczego (SBP, DBP, MAP – tab. 13) względem grupy kontrolnej po 6 tygodniach.

Badania dotyczące wpływu treningu fizycznego na parametry AS u pacjentów z chorobą wieńcową nie są jednoznaczne, dotyczą ponadto głównie stabilnej dławicy piersiowej.

Laskey i wsp. zbadał parametry AS (cfPWV, crPWV) u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową przed rozpoczęciem 20-tygodniowego, kompleksowego programu rehabilitacji kardiologicznej (trening fizyczny, opieka kardiologiczna i edukacja), w trakcie jego trwania (po 6 i 12 tygodniach) oraz po jego zakończeniu. Wykazał istotny spadek tych parametrów u pacjentów dopiero po 12 tygodniach rehabilitacji kardiologicznej, natomiast brak istotnych zmian w badaniu po 6 tygodniach trwania rehabilitacji. Ponadto, zaobserwował istotniejszą redukcję cfPWV u pacjentów kończących 20-tygodniowy cykl treningów w porównaniu z tymi, którzy ćwiczyli krócej (12 tygodni) (155). Toyama z zespołem wykazali u 28 pacjentów z chorobą wieńcową z populacji japońskiej korzystny wpływ połączenia codziennego aerobowego wysiłku fizycznego przez 20 tygodni ze stosowaniem statyn na baPWV (156). Udokumentowanie korzystnego wpływu wysiłku fizycznego na parametry sztywności tętnic zmierzone zarówno lokalnie na tętnicy szyjnej (w badaniu własnym), jak i regionalnie – w zakresie tętnic obwodowych: baPWV (156) oraz aorty: cfPWV (154) pozwala wyciągnąć wniosek, że wpływ ten jest uogólniony i dotyczy zarówno tętnic centralnych (elastycznych) jak i obwodowych (mięśniowych).

Hraiech i wsp. zbadali cfPWV we francuskiej populacji pacjentów poddanych rehabilitacji kardiologicznej po ostrym incydencie kardiologicznym (MI, dekompensacja niewydolności serca, operacja kardiochirurgiczna) i wykazali zmniejszenie, choć nieistotne statystycznie, odsetka chorych ze zwiększoną AS (definiowaną jako cfPWV >10m/s) po zakończeniu kompleksowego programu rehabilitacji kardiologicznej (157). Metodologia badania nie zawiera jednak opisu intensywności stosowanego wysiłku fizycznego.

Tylko dwa badania oceniające wpływ rehabilitacji kardiologicznej na sztywność tętnic dostępne w literaturze są dedykowane wyłącznie pacjentom z MI, a ich wyniki są niejednoznaczne (158, 159)

W polskiej populacji Trzos i wsp. zbadali parametry sztywności (cfPWV) u 119 pacjentów z MI i odnotowali ich istotną redukcję w grupie 64 pacjentów poddanych treningowi fizycznemu, trwającemu od 4-9 tygodni (158).

Natomiast Oliveira i wsp. są autorami jedynego dostępnego w literaturze randomizowanego i kontrolowanego badania dotyczącego wpływu kompleksowego programu rehabilitacji kardiologicznej (8 tygodni, w sumie 24 sesje treningowe) na parametry AS (cfPWV, Alx) u 86 pacjentów 4 tygodnie po MI (44 pacjentów – grupa badana, 42 – grupa kontrolna). W badaniu tym, wyniki analizy intention-to-treat (uwzględniającej 7 chorych z 44, którzy nie dokończyli całego programu treningowego) wskazują brak zmian w zakresie cf-PWV, pomimo istotnej poprawy wydolności fizycznej. Jednakże wyniki analizy per protocol (uwzględniającej w grupie badanej tylko pacjentów uczestniczących w >80% sesji) wykazują istotną poprawę cfPWV w grupie poddanej rehabilitacji (159).

Być może na podstawie wyników tego badania należy rozważać istnienie progu ilości sesji treningowych potrzebnej dla redukcji parametrów AS, tym bardziej że zjawisko „dawka-efekt" dotyczące korzyści z uczestnictwa w sesjach treningowych w ramach rehabilitacji kardiologicznej zostało dobrze udokumentowane, choć w badaniu dotyczącym w większości (80%) pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Wśród 30161 beneficjentów programu Medicare wykazano istotnie niższą śmiertelność z jakiejkolwiek przyczyny oraz ponownego MI u tych pacjentów, którzy uczestniczyli we wszystkich 36 sesjach programu rehabilitacji kardiologicznej, względem tych chorych, którzy opuścili choć jedną sesję (160).

Poza dawką, nie bez znaczenia dla efektu rehabilitacji kardiologicznej może być także charakter treningu – aerobowy lub złożony (zawierający w programie zarówno elementy treningu aerobowego jak i oporowego). Pfob i wsp. zbadali wpływ kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej, której elementem był trening aerobowy i oporowy, na parametry AS (cfPWV) i powrót fali tętna (Alx) w populacji 27 mężczyzn z chorobą wieńcową (z MI, po pomostowaniu tętnic wieńcowych - CABG, lub PTCA z powodu dławicy piersiowej) (161). Wykazali istotny spadek cfPWV już po 15 sesjach treningowych. Być może tak szybki efekt uzyskano dlatego, że podobnie jak w badaniu własnym a w opozycji do pozostałych (155, 157, 159), elementem rehabilitacji kardiologicznej u Pfoba oprócz treningu aerobowego był także trening oporowy, który zgodnie z dostępną literaturą jest nie tylko bezpieczny u osób z chorobą wieńcową, ale w połączeniu z treningiem aerobowym wydajniej poprawia siłę i wydolność fizyczną (162). Skuteczność treningu złożonego (zawierającego zarówno elementy

treningu aerobowego jak i oporowego) w redukcji cfPWV u pacjentów z chorobą układu krążenia udowodniono w metaanalizie przeprowadzonej przez Zhanga i wsp. (163).

Reasumując, rehabilitacja kardiologiczna u chorych z zawałem serca przynosi korzyści w postaci redukcji sztywności tętnic, jednak jak mogą wskazywać dane z literatury - dopiero po zrealizowaniu odpowiedniej liczby sesji treningowych. Nie bez znaczenia pozostaje także wpływ rodzaju treningu fizycznego (aerobowy, oporowy lub złożony).

5.5. Wpływ rehabilitacji kardiologicznej na klasyczne czynniki ryzyka sercowo – naczyniowego u chorych po zawale serca

Rehabilitacja kardiologiczna jako element profilaktyki wtórnej w chorobie wieńcowej pełni istotną rolę w modyfikacji i kontroli czynników ryzyka CV, takich jak palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, hiperlipidemia, niska aktywność fizyczna oraz nieodpowiednia dieta. Dowodem na to są wyniki obejmującego 11706 pacjentów po MI badania BLITZ-4, w którym rehabilitacja kardiologiczna jako jedyna okazała się predyktorem wypełnienia po 6 miesiącach od wypisu ze szpitala wszystkich ocenianych w badaniu celów terapeutycznych (zaprzestanie palenia tytoniu, zmiana nawyków żywieniowych, zwiększenie aktywności fizycznej) (164). Podobnie w badaniu NOR COR obejmującym 1127 pacjentów po MI lub po zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej, pacjenci poddani rehabilitacji wieńcowej wykazali istotnie lepszą kontrolę czynników ryzyka CV (średnio 4,7 z 7 badanych czynników ryzyka) niż pacjenci, którzy nie skorzystali z programu rehabilitacji (średnio 4,2 z 7 czynników ryzyka) (165).

W badaniu własnym, po 6 tygodniach obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą rehabilitowaną a kontrolną w zakresie stężenia lipidów w surowicy krwi czy odsetka HbA1c (tab. 13). Na podstawie danych z literatury można wnioskować, że różnice pomiędzy grupami mogłyby się stać istotne, gdyby czas trwania obserwacji był dłuższy. Chen i wsp. przeprowadzili metaanalizę badań dotyczących efektywności wysiłku aerobowego o umiarkowanej intensywności, podejmowanego przez 60-90 min tygodniowo, u 1286 pacjentów z chorobą wieńcową. Po podziale badań uwzględnionych w tej metaanalizie zgodnie z czasem trwania interwencji treningowej (12 tygodni vs 8-12 tygodni) okazało się, że jedynie badania, w których czas interwencji wynosił >12 tygodni, pokazały po zakończeniu rehabilitacji istotną różnicę pomiędzy pacjentami rehabilitowanymi a grupą kontrolną w zakresie stężenia lipidów w surowicy krwi: w grupie rehabilitowanej niższe

stężenie HDL-C i wyższe stężenie LDL-C i TG. Tymczasem te badania, w których czas interwencji treningowej był krótszy i wynosił 8-12 tygodni nie dokumentowały istotnych różnic pomiędzy stężeniami lipidów, a jedynie w zakresie SBP oraz tolerancji wysiłku wyrażonej peakV02, na korzyść grupy rehabilitowanej (166). Można wysunąć wniosek, że czas trwania rehabilitacji kardiologicznej jest nie bez znaczenia dla odpowiedniej kontroli czynników ryzyka CV. Co ważne, zgodnie z obserwacjami z literatury korzyści z uczestnictwa w rehabilitacji kardiologicznej w zakresie modyfikacji profilu lipidowego nie wygasają krótko po jej zakończeniu lecz są długofalowe –z danych obszernego rejestru SWEDEHEART obejmującego 19136 pacjentów z MI wynika, że uczestnicy rehabilitacji kardiologicznej (43% mężczyzn i 44% kobiet) po roku od wypisu ze szpitala prezentowali istotnie większą redukcję TG (kobiety i mężczyźni), istotnie większą redukcję TC i cholesterolu LDL-C (kobiety) niż grupa kontrolna (167).

Zgodnie z rekomendacjami ESC dotyczącymi leczenia STEMI już po 6 tygodniach od wypisu ze szpitala należy ocenić ponownie stężenie lipidów w surowicy krwi i w przypadku nieosiągnięcia wartości docelowych intensyfikować leczenie hipolipemizujące (109). Celem leczenia jest uzyskanie stężenia cholesterolu LDL-C <70 mg/dl lub w wypadku wyjściowej wartości LDL-C wynoszącej 70-135mg/dl - 50% redukcji stężenia cholesterolu LDL-C. W niniejszej pracy doktorskiej w grupie badanej stwierdzono po rehabilitacji kardiologicznej istotny wzrost odsetka pacjentów z docelowym stężeniem LDL-C (tab. 14).

Dane pochodzące z europejskiego rejestru PATIENT CARE, obejmującego 1408 pacjentów poddanych rehabilitacji kardiologicznej po MI wskazują, że odsetek pacjentów, których stężenie LDL-C mieściło się w docelowym zakresie wzrósł z 21,4% przed rozpoczęciem rehabilitacji kardiologicznej, do 41,9% po jej zakończeniu (podobnie jak w badaniu własnym - ok. 6 tygodni po wypisie ze szpitala) (168).

W badaniu własnym, po 6 tygodniach stwierdzono istotnie niższe wartości średnie SBP i DBP oraz MAP w grupie badanej względem grupy kontrolnej (tab. 13). Wśród mechanizmów patofizjologicznych uzasadniających działanie hipotensyjne regularnego treningu fizycznego wymienia się redukcję aktywności RAAS, wzrost stężenia peptydów natriuretycznych i spadek aktywności ukadu współczulnego (104). Wytyczne leczenia STEMI zalecają u pacjentów po MI z nadciśnieniem tętniczym farmakoterapię hipotensyjną z docelowym ciśnieniem skurczowym < 140 mmHg (109). Tymczasem w metaanalizie badań przeprowadzonej przez Chena, po zakończeniu rehabilitacji kardiologicznej grupa

rehabilitowana wykazała istotnie niższy SBP ale nie różniła się istotnie DBP (166). Dane z literatury wskazują, że korzystny wpływ rehabilitacji kardiologicznej na kontrolę nadciśnienia tętniczego nie utrzymuje się dłużej po jej zakończeniu - w norweskim badaniu NOR COR (NORvegian CORonary), dotyczącym pacjentów z MI lub poddanych rewaskularyzacji wieńcowej, odsetek pacjentów, którzy wykazywali docelowe wartości ciśnienia tętniczego po średnim okresie obserwacji wynoszącym około 17 miesięcy był podobny w grupie rehabilitowanej i grupie kontrolnej, podczas gdy pacjenci poddani rehabilitacji kardiologicznej istotnie częściej stosowali się do zaleceń lekarskich (165). Podobnie dane z rejestru SWEDEHEART wskazują na brak różnic w średnich wartościach SBP i DBP pomiędzy grupą pacjentów rehabilitowanych i nierehabilitowanych po roku obserwacji (167).

Podsumowując, dane z literatury wskazują na istotny udział rehabilitacji kardiologicznej w kontroli czynników ryzyka sercowo – naczyniowego u pacjentów po zawale serca, co w niniejszej pracy udokumentowano wzrostem odsetka pacjentów z docelowym stężeniem cholesterolu LDL-C oraz niższymi wartościami średnimi ciśnienia tętniczego po zakończeniu rehabilitacji kardiologicznej.

5.6. Wpływ rehabilitacji kardiologicznej na frakcję wyrzutu lewej komory u chorych po zawale serca oraz związek sztywności tętnic z frakcją wyrzutu lewej komory.

W badaniu własnym nie obserwowano istotnej różnicy we frakcji wyrzutu lewej komory pomiędzy grupą badaną i kontrolną po 6 tygodniach (tab. 13). Inne wyniki otrzymali w metaanalizie badań kontrolowanych przeprowadzonych w populacji chorych z zawałem serca Kirolos i wsp., w której pacjenci rehabilitowani zaprezentowali zarówno wyższą LVEF jak i mniejszą objętość późnorozkurczową lewej komory (LVEDV) względem grupy kontrolnej (169). Z kolei dane z metaanalizy przeprowadzonej przez Haykovskyego i wsp. wskazują na istotną rolę czasu trwania treningu fizycznego - poprawę frakcji wyrzutu lewej komory po rehabilitacji kardiologicznej odnotowano u pacjentów, którzy ćwiczyli przynajmniej 3 miesiące (170). Może to częściowo uzasadniać dyskrepancję pomiędzy badaniem własnym, w którym czas trwania treningu wynosił 5 tygodni, a wynikami metanalizy Kirolosa (czas trwania treningu wynosił w poszczególnych badaniach od 4 tygodni do 4,5 miesiąca).

Postuluje się w literaturze, że podłożem patofizjologicznym promowania poprzez trening fizyczny powrotu funkcji skurczowej obniżonej w wyniku zawału serca jest poprawa

metabolizmu tlenowego oraz wyzwalane przez wysiłek fizyczny mechanizmy neurohumoralne, jak zmniejszenie aktywności RAAS w mięśniu sercowym (171). Innym patofizjologicznym uzasadnieniem powrotu funkcji skurczowej lewej komory w krótkiej obserwacji po zawale serca może być ustąpienie ogłuszenia mięśnia serca, gdyż jak wynika z obserwacji Sjoblom i wsp., spośród pacjentów po zawale serca leczonych w ostrej fazie reperfuzyjnie, u których notuje się wyjściową frakcją wyrzutu <40%, po miesiącu u 55% stwierdza się poprawę frakcji wyrzutu lewej komory do LVEF>35% (172).

Należy podkreślić, że z uwagi na brak danych w badaniu własnym o LVEF sprzed zawału serca (13 pacjentów podawało przebyty zawał serca w wywiadzie), interpretacja wyników badania dotyczących powrotu funkcji lewej komory jest utrudniona.

Wyjściowa frakcja wyrzutu lewej komory jest jednym z najważniejszych markerów prognostycznych u pacjentów po zawale serca (173), ostatnio udowodniono także znaczenie rokownicze sztywności tętniczej w tej populacji chorych (24).

W badaniu własnym nie odnotowano istotnego związku wyjściowych parametrów sztywności tętnic z wyjściową LVEF (tab. 8). Odmiennych obserwacji dostarczyło badanie Imbalzano i wsp., w którym u 136 pacjentów z zawałem serca STEMI podzielonych na tertyle w zależności od cfPWV, w kolejnych tertylach notowano istotnie niższą wyjściową frakcję wyrzutu lewej komory (126).

W prezentowanej pracy, istotny wzrost frakcji wyrzutu odnotowano zarówno u pacjentów, którzy wykazali poprawę parametrów sztywności tętnic po rehabilitacji, jak i u pozostałych pacjentów, którzy ich nie poprawili (tab. 15). Według mojej najlepszej wiedzy, w literaturze nie badano dotychczas zależności powrotu funkcji lewej komory od poprawy parametrów sztywności tętnic, a jedynie wpływ wyjściowej sztywności tętnic na powrót funkcji lewej komory po zawale serca – dane te pochodzą z badania przeprowadzonego przez Imbalzano i wsp., w którym zaobserwowano odwrotną korelację pomiędzy wyjściową cfPWV a zmianą LVEF w obserwacji 6-miesięcznej (126).

Literatura wskazuje również na prawdopodobny udział sztywności aortalnej w patofizjologii wczesnego remodelingu pozawałowego (129) będącego główną przyczyną pozawałowej niewydolności serca (174). Remodeling pozawałowy tradycyjnie ocenia się na podstawie wzrostu LVEDV lub/i LVESV w obserwacji kilkumiesięcznej po zawale serca

(175), stanowiącego odpowiedź kompensacyjną lewej komory na naprężenie jej ścian spowodowane utratą kardiomiocytów. U pacjentów z przebytym zawałem serca stwierdzono wpływ sztywności aortalnej na wymiar końcowoskurczowy lewej komory (176). Klug i wsp. wykazali istotny związek wyjściowej, ocenianej w MRI aortalnej PWV z peptydami natriuretycznymi (jako markerami naprężenia ścian lewej komory) po 4 miesiącach od STEMI leczonego reperfuzyjnie w ostrej fazie (128). W badaniu przeprowadzonym przez Reindla i wsp. wykazano, że mierzona w MRI, wyjściowa aPWV była niezależnym predyktorem redukcji strefy zawału w obserwacji 4-miesięcznej u 103 pacjentów ze STEMI leczonych reperfuzyjnie (130). Jak wiadomo, wielkość obszaru zawałowego jest jednym z najważniejszych predyktorów niekorzystnego remodelingu lewej komory po zawale serca (177).

Jakkolwiek ostatnio na podstawie badań z użyciem MR serca postuluje się, że definicja niekorzystnego remodelingu pozawałowego lewej komory dla zwiększenia znaczenia prognostycznego powinna oprócz wzrostu LVEDV obejmować także redukcję LVEF (178), to z uwagi na fakt, że w prezentowanej pracy ocenę lewej komory ograniczono do LVEF, w badanym materiale nie można jasno określić wpływu sztywności tętnic na wczesny remodeling pozawałowy. W erze rozpowszechnionego leczenia reperfuzyjnego w ostrej fazie zawału serca oraz rutynowo stosowanego leczenia farmakologicznego modyfikującego przebieg procesu remodelingu (w tym ACEI, MRA) spadła częstość niekorzystnego remodelingu pozawałowego lewej komory. Stanowi on jednak wciąż istotny problem jako główna przyczyna pozawałowej niewydolności serca (174), stąd ustalenie w kolejnych badaniach potencjalnego związku sztywności tętniczej z wczesnym niekorzystnym remodelingiem pozawałowym wydaje się mieć szczególnie duże znaczenie.

5.7. Wpływ rehabilitacji kardiologicznej na wydolność fizyczną u pacjentów po zawale serca

Udowodniono, że nawet niewielka poprawa wydolności sercowo – oddechowej powoduje znaczne zmniejszenie ryzyka śmiertelności z jakiejkolwiek przyczyny (179).

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu NEHDP (National Exercise and Heart Disease Project), w grupie 651 mężczyzn po MI poddanych rehabilitacji fizycznej, każdy 1 MET poprawy tolerancji wysiłku uzyskanej w wyniku regularnego treningu wiązał się z 10% redukcją śmiertelności całkowitej i śmiertelności CV w trakcie 3-letniej obserwacji

(180). Jednym z celów rehabilitacji kardiologicznej wymienionych w wytycznych ESC (European Society of Cardiology) dotyczących prewencji wtórnej MI jest wzrost wydolności fizycznej o 5-15% (117).

W niniejszej pracy doktorskiej mierzona podczas próby wysiłkowej wielkość obciążenia szczytowego wyrażona MET wzrosła istotnie (10 vs 7 MET, ryc. 15) po 25 sesjach treningowych w ramach trwającej 5 tygodni rehabilitacji kardiologicznej (ryc. 17).

Podobnych danych dostarczyło badanie Maines'a i wsp. - u 591 pacjentów po przebytym ACS, w teście wysiłkowym przeprowadzonym po 36 sesjach treningowych odnotowano wzrost szczytowego obciążenia wyrażonego MET o 33% względem testu wysiłkowego sprzed rehabilitacji kardiologicznej (107). Szczytowa intensywność wysiłku podczas próby wysiłkowej wyrażona MET nie jest złotym standardem oceny wydolności fizycznej, jednakże można się nią posługiwać w sytuacji, gdy trudno jest uzyskać tętno maksymalne w czasie próby wysiłkowej, np. u osób z przewlekłą chorobą wieńcową (96).

Tymczasem najbardziej obiektywną metodą oceny wydolności fizycznej - pomiarem maksymalnego zużycia tlenu ($V0_2max$) podczas testu ergospirometrycznego posłużono się w badaniu CARE CR (181). W badaniu CARE CR grupa pacjentów z chorobą wieńcową (w tym 54% pacjentów po MI) poddana 8-tygodniowej rehabilitacji kardiologicznej nie odniosła istotnej korzyści w postaci wzrostu $V0_2max$. Należy podkreślić, że sesje treningowe odbywały się 2 razy w tygodniu i trwały średnio 23 minuty, podczas gdy w badaniu własnym częstotliwość sesji wynosiła 5 w tygodniu, czas trwania zaś – 45 min, co może być przyczyną odmiennych wyników. Wiadomo, że dla uzyskania poprawy wydolności fizycznej potrzebny jest bodziec w postaci adekwatnej dawki wysiłku fizycznego, której ustalenie pozostaje ważnym zagadnieniem w rehabilitacji kardiologicznej. Próbę oszacowania, jaka w chorobie wieńcowej jest dawka progowa wysiłku fizycznego potrzebna dla uzyskania wzrostu wydolności krążeniowo – oddechowej podjęli Hambrecht i wsp. (182). Podczas monitorowania przez 12 miesięcy wydolności fizycznej 45 pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym poddanych w tym czasie regularnemu treningowi fizycznemu ustalili, że dla uzyskania istotnego zwiększenia $V0_2max$ konieczna jest taka tygodniowa dawka wysiłku fizycznego, której koszt energetyczny wynosi min. 1400kcal. Tymczasem obliczono, że wydatek energetyczny w trakcie typowej jednej sesji treningowej u pacjenta z chorobą wieńcową w trakcie rehabilitacji kardiologicznej wynosi ok. 270/kcal. (183).

Zatem nie tylko metoda oceny wydolności fizycznej, ale także różnica w tygodniowym wydatku energetycznym w modelu rehabilitacji stosowanym w badaniu CARE CR (sesje treningowe 2 razy w tygodniu) względem modelu stosowanym w programie KOS-zawał (sesje treningowe 5 razy w tygodniu) może tłumaczyć dyskrepancję pomiędzy wynikami badania własnego oraz badania CARE CR dotyczących zmian wydolności fizycznej po rehabilitacji kardiologicznej.

5.8. Zależność pomiędzy zmniejszeniem parametrów sztywności tętnic a zmianą wartości ciśnienia tętniczego po rehabilitacji kardiologicznej.

Regularny wysiłek fizyczny o charakterze dynamicznym obniża spoczynkowe wartości ciśnienia tętniczego, zwłaszcza u osób, które przed jego podjęciem miały podwyższone wartości ciśnienia krwi (96). Redukcja sztywności tętnic w odpowiedzi na krótkoterminową interwencję może być zwiastunem początku długoterminowej adaptacji całego układu krążenia do hemodynamicznych zmian indukowanych wysiłkiem, a spadek ciśnienia tętniczego może być tego odzwierciedleniem (149).

W badaniach własnych redukcja wskaźników sztywności tętnic EP oraz PWV-beta dodatnio korelowała ze stopniem redukcji średniego ciśnienia tętniczego po zakończeniu rehabilitacji kardiologicznej, natomiast nie zaobserwowano tego zjawiska dla beta (tab. 17), co znajduje uzasadnienie w patofizjologii.

Wykres zależności pomiędzy ciśnieniem tętniczym a powierzchnią przekroju naczynia jest krzywoliniowy, a stopień nachylenia tego wykresu odpowiada sztywności tętnic, która zmienia się wraz ze zmianą ciśnienia rozciągającego ściany naczynia. To tłumaczy zależność parametrów sztywności tętnic wyliczanych na podstawie tej krzywej - EP, AC, PWV – beta od ciśnienia tętniczego. Tymczasem wykres zależności sztywności tętnic od ciśnienia tętniczego jest liniowy, dzięki czemu reprezentujący jego nachylenie wskaźnik beta (mierzony m.in. metodą echo-tracking) jest stały, niezależny od ciśnienia tętniczego i odzwierciedla zdolności przystosowawcze ściany naczynia do zmieniających się warunków hemodynamicznych – mówi nam o ile wzrasta sztywność danego segmentu naczyniowego dla danej zmiany ciśnienia tętniczego (25).

W dotychczas opublikowanych badaniach dotyczących wpływu wysiłku fizycznego na AS u pacjentów z chorobą wieńcową stosowano najczęściej prędkość fali tętna: cfPWV

(Trzos i wsp. - 158, Laskey i wsp. - 155, El Hraiech i wsp. - 157, Oliveira i wsp. - 159), baPWV (Toyama i wsp. - 156), lub analizę fali tętna - Alx (Laskey i wsp. - 155), natomiast według mojej najlepszej wiedzy, niniejsze badanie jest pierwszym, które stosuje ultrasonograficzną metodę echo - tracking.

Z uwagi na fakt, że często trudno ustalić, czy zmniejszenie sztywności tętnic wynika ze zmiany właściwości mechanicznych ściany naczyniowej czy też jest wyłącznie wynikiem przesunięcia punktu na wykresie ciśnienie/objętość (184), wydaje się że szczególne znaczenie w ocenie wpływu wysiłku fizycznego na sztywność tętnic ma wybór odpowiedniej metody pomiaru. Należy podkreślić, że prędkość fali tętna, pomimo udowodnionej wartości rokowniczej, w sposób istotny zależy od wysokości ciśnienia tętniczego, co utrudnia interpretację wyników badań i nakazuje każdorazowe uwzględnianie ciśnienia tętniczego jako czynnika zakłócającego.

Reasumując, jak można wnioskować z redukcji wskaźnika sztywności beta odnotowanej w grupie rehabilitowanej po 6 tygodniach, poprawa elastyczności ściany tętnicy wynika nie tylko z przesunięcia punktu na wykresie ciśnienie/objętość, ale także z poprawy właściwości mechanicznych ściany tętniczej i mniejszej skłonności ściany naczynia do sztywnienia pod wpływem rozciągającego je ciśnienia (zmiany nachylenia krzywej sztywność/ciśnienie tętnicze).

Istnieją w literaturze doniesienia o poprawie rokowania w wyniku redukcji parametrów AS: w 2010r. Orlova et. al w badaniu uwzględniającym 160 pacjentów z chorobą wieńcową udowodnili, że spadek AS (wyrażonej baPWV) w wyniku stosowanej farmakoterapii jest niezależnym predyktorem korzystnej prognozy w 3-letniej obserwacji (185).

5.9. Predyktory zmniejszenia sztywności tętnic po rehabilitacji kardiologicznej u chorych po zawale serca

W niniejszej pracy doktorskiej, wyższe prawdopodobieństwo poprawy parametrów AS mieli ci pacjenci z MI, którzy przed rehabilitacją mieli niższe SBP (<120mmHg) oraz niższą frakcję wyrzutu lewej komory (LVEF) (<43%) (tab. 16).

Cytowane badania (155, 156, 159) dotyczące wpływu rehabilitacji kardiologicznej na parametry sztywności tętnic w chorobie wieńcowej nie uwzględniają pacjentów z istotnie obniżoną LVEF. W badaniu własnym 8 pacjentów (9%) z grupy badanej (rehabilitowanej) prezentowało wyjściowo LVEF <40%, a średnia LVEF wyniosła 49,3%.

Istnieją w literaturze przesłanki o pozytywnym wpływie treningu fizycznego na parametry sztywności tętnic u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutu lewej komory, jednak dotyczą one pacjentów z niewydolnością serca – w badaniu dotyczącym 21 pacjentów (w tym 10 osób z grupy kontrolnej) z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutu - HFrEF (LVEF 25+-2%, NYHA II-III), trwający 8-tygodni trening fizyczny (o intensywności 50-60% max HR, 5-7 razy w tygodniu) doprowadził do istotnego wzrostu systemowej podatności tętnic, choć nie miał istotnego wpływu na Alx i PWV (autorzy postulują zbyt krótki czas trwania interwencji treningowej dla uzyskania efektu w zakresie tych 2 parametrów) (186). Etiologia niewydolności serca u większości chorych objętych tym badaniem była jednak nieniedokrwienna (71%), stąd jego wyników nie można ekstrapolować na populację chorych z pozawałowym uszkodzeniem mięśnia serca i ewentualny wpływ wysiłku fizycznego na AS w tej grupie pacjentów wymaga dalszych badań.

Wiadomo, że towarzysząca pozawałowemu uszkodzeniu lewej komory aktywacja neurohumoralna prowadzi do wzrostu oporu obwodowego poprzez nadmierną stymulację współczulną prowadzącą do wazokonstrykcji, poprzez aktywację osoczowego RAAS, a dodatkowo poprzez podwyższenie AS w wyniku wysokiego stężenia sodu (187). Być może krótki czas trwania tych kompensacyjnych zmian sprawia, że ta grupa chorych jest szczególnie podatna na funkcjonalną, zależną od funkcji śródbłonka modyfikację parametrów AS. Regularna aktywność fizyczna poprzez powtarzający się wzrost przepływu w tętnicach obwodowych przyczynia się do wzrostu produkcji NO, wzrostu jego biożywotności oraz redukcji aktywności współczulnej i wazokonstrykcji, redukując dzięki temu opór naczyń obwodowych i poprawiając podatność tętnic (71).

Przyczyn dla których grupa z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego mniej skorzystała z treningu fizycznego w zakresie redukcji parametrów AS należy upatrywać w długotrwałych, trudnych do odwrócenia, związanych z nadciśnieniem tętniczym zmianach strukturalnych budowy ściany naczyniowej oraz jej funkcji - zmienionej aktywności autonomicznej oraz równowagi pomiędzy czynnikami wazodylatacyjnymi i wazokonstrykcyjnymi (188).

Uzasadnienie znajduje się w badaniach eksperymentalnych: u młodych zdrowych dorosłych regularny wysiłek nawet o niewielkiej intensywności powoduje spadek parametrów AS, podczas gdy zmiana właściwości mechanicznych tętnic przy współistnieniu nadciśnienia tętniczego jest możliwa jedynie w wyniku treningu o wysokiej intensywności (189). Ta sama intensywność treningu, która obniża parametry AS u zdrowych chorych, nie ma istotnego wpływu u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem tętniczym skurczowym, co zostało wykazane w badaniu przeprowadzonym przez Ferriera z wsp. (190). Także Miura i wsp., badając populację starszych kobiet (60-88 lat) wykazali istotniejszą redukcję parametrów AS (baPWV) w grupie zdrowych kobiet względem grupy kobiet z nadciśnieniem tętniczym (188).

6. WNIOSKI

1. Sztywność lokalna tętnic szyjnych jest wyjściowo wyższa u chorych z zawałem serca niż w grupie osób zdrowych. Nie wykazano różnic w parametrach sztywności tętnic w zależności od typu zawału serca (STEMI vs NSTEMI).

2. Analiza czynników wpływających na wyjściową sztywność tętnic w grupie pacjentów z zawałem serca (B+K) wykazała:

- dodatnią korelację parametrów sztywności tętnic beta, PWV-beta, EP z wiekiem
- dodatnią korelację parametrów sztywności tętnic z wartościami ciśnienia tętniczego: SBP z EP, PWV-beta, DBP z AC oraz PP z PWV-beta
- paradoksalną, dodatnią korelację podatności tętnic (AC) z wskaźnikiem BMI
- wyższe wartości średnie parametrów sztywności tętnic beta, EP, PWV-beta u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym względem pacjentów bez nadciśnienia tętniczego
- wyższe wartości średnie parametrów sztywności tętnic EP, PWV-beta i AC u niepalących względem palaczy tytoniu

3. Wyjściowo wykazano, że pacjenci z zawałem serca i wyższym wskaźnikiem sztywności beta wykazują tendencję w kierunku niższej wydolności fizycznej wyrażonej szczytową intensywnością wysiłku (MET).

4. Wykazano wpływ wczesnej rehabilitacji kardiologicznej na poprawę parametrów sztywności tętnic w okresie 6 tygodni po zawale serca.

5. Predyktorami uzyskania poprawy parametrów sztywności tętnic okazały się niższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) oraz niższa frakcja wyrzutu lewej komory (LVEF).

6. Po 6 tygodniach obserwacji stwierdzono istotnie niższe wartości ciśnień krwi SBP, DBP oraz MAP w grupie rehabilitowanej (B) względem grupy kontrolnej (K) oraz istotny wzrost odsetka pacjentów z docelowym stężeniem LDL-C w grupie rehabilitowanej (B).

7. W wyniku rehabilitacji kardiologicznej, po 6 tygodniach u pacjentów z zawałem serca z grupy B poprawiła się istotnie wydolność fizyczna oceniana na podstawie szczytowej intensywności wysiłku (MET).

8. Nie zaobserwowano związku wyjściowych wartości parametrów sztywności tętnic z osiąganą w wyniku rehabilitacji kardiologicznej poprawą wydolności fizycznej ani wpływu redukcji parametrów sztywności tętnic na wzrost wydolności fizycznej.

7. OGRANICZENIA PRACY

1. Grupa kontrolna była relatywnie mało liczebna. Wobec udowodnionych korzyści z rehabilitacji kardiologicznej nieetyczne byłoby przeprowadzenie badania kontrolowanego z randomizacją, stąd w niniejszej pracy do grupy kontrolnej kwalifikowano tylko tych pacjentów, którzy nie mogli uczestniczyć w rehabilitacji z przyczyn osobistych lub mieli przeciwwskazania do kinezyterapii.

2. Przy obliczaniu lokalnych parametrów sztywności tętnic posługiwano się nie wartościami ciśnienia tętniczego zmierzonego lokalnie na tętnicy szyjnej a wartościami ciśnienia tętniczego zmierzonego sfigmomanometrem na tętnicy ramieniowej. Wobec jednak faktu, że badano głównie populację wieku średniego i starszego, należy przyjąć niewielki wpływ efektu amplifikacji ciśnienia tętna na obliczane wartości parametrów sztywności tętnic.

3. Badanie zostało przeprowadzone w jednym ośrodku oraz dotyczyło tylko rasy kaukaskiej.

8. SIŁA PRACY

1. W literaturze niewiele jest prac poświęconych sztywności tętnic u chorych z zawałem serca, w szczególności poddanych rehabilitacji kardiologicznej.

2. Zgodnie z moją najlepszą wiedzą, prezentowane badanie jest pierwszym doniesieniem o wpływie rehabilitacji kardiologicznej na parametry lokalnej sztywności tętnic szyjnych u chorych z zawałem serca.

3. Nowatorskim elementem niniejszej pracy doktorskiej jest metoda pomiaru lokalnej sztywności tętnic u chorych z zawałem serca– ultrasonograficzna metoda echo – tracking. Zgodnie z dostępną literaturą, w tej populacji chorych tylko jedno badanie zostało przeprowadzone z użyciem tej metody (Hirai i wsp. – 34). Należy podkreślić, że pomiar wskaźnika sztywności beta przy użyciu metody echo-tracking pozwala na ocenę sztywności tętniczej niezależnie od wysokości ciśnienia tętniczego w momencie pomiaru. Ma to szczególne znaczenie dla badań interwencyjnych nad sztywnością tętnic, gdyż pozwala pokazać redukcję parametrów sztywności wynikającą nie tylko z przesunięcia punktu na wykresie ciśnienie/objętość, ale ze zmiany nachylenia tego wykresu – czyli de facto mniejszej skłonności ściany naczynia do sztywnienia pod wpływem rozciągającego je ciśnienia.

4. Wyniki prezentowanej pracy wskazują na korzyści z rehabilitacji kardiologicznej w zróżnicowanej populacji pacjentów z zawałem serca, niewyselekcjonowanej pod względem frakcji wyrzutu lewej komory czy trybu rehabilitacji kardiologicznej (stacjonarna vs ambulatoryjna).

9. PIŚMIENNICTWO

1. Rajzer M, Kawecka-Jaszcz K; Podatność tętnic w nadciśnieniu tętniczym. Od patofizjologii do znaczenia klinicznego. Arterial Hypertension 2002;6(1):61-73.

2. Atkinson J. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: mechanisms, animal models, and physiological consequences. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;105(5):1643-1651.

3. van Bussel BC, Schouten F, Henry RM, et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation are associated with greater arterial stiffness over a 6-year period. *Hypertension*.2011;58(4):588-595.

4. Sohn SI, Kim CJ. Modulation of renin-angiotensin system and arterial stiffness: evidence from clinical trials. *Curr Hypertens Rev*. 2014;10(1):37-40.

5. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932-943.

6. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early vascular ageing (EVA): Definitions and clinical applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2017;13(1):8-15.

7. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension*. 2009;54(1):3-10.

8. Lyle AN, Raaz U. Killing me unsoftly: causes and mechanisms of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):e1-e11.

9. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-2605.

10. Cieślik-Guerra U. Methods of arterial stiffness measurement. Arterial Hypertension 2011;15(1): 42–48.

11. Nelson AJ, Puri R, Nicholls SJ, et al. Aortic distensibility is associated with both resting and hyperemic coronary blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(4):H811-H819.

12. O'Rourke MF. How stiffening of the aorta and elastic arteries leads to compromised coronary flow. *Heart*. 2008;94(6):690-691.

13. Cusmà-Piccione M, Zito C, Khandheria BK, et al. How arterial stiffness may affect coronary blood flow: a challenging pathophysiological link. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(11):797-802.

14. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation*. 2001;104(20):2401-2406.

15. O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med*. 2007;12(4):329-341.

16. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascul Pharmacol*. 2016;77:1-7.

17. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32(2):454-460.

18. Bielak LF, Turner ST, Franklin SS, Sheedy PF 2nd, Peyser PA. Age-dependent associations between blood pressure and coronary artery calcification in asymptomatic adults. *J Hypertens*. 2004;22(4):719-725.

19. Rumberger JA, Schwartz RS, Simons DB, Sheedy PF 3rd, Edwards WD, Fitzpatrick LA. Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy. *Am J Cardiol*. 1994;73(16):1169-1173.

20. Kullo IJ, Bielak LF, Turner ST, Sheedy PF 2nd, Peyser PA. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: a community-based study. *Hypertension*. 2006;47(2):174-179.

21. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the "vulnerable plaque": transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):846-855.

22. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-1327.

23. van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, et al. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1739-1747.

24. Feistritzer HJ, Klug G, Reinstadler SJ, et al. Prognostic value of aortic stiffness in patients after ST-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e005590. Published 2017 Sep 8.

25. Gavish B, Izzo JL Jr. Arterial stiffness: going a step beyond. *Am J Hypertens*. 2016;29(11):1223-1233.

26. Chirinos JA. Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(3):243-255.

27. Namba T, Masaki N, Takase B, Adachi T. Arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index. Int J Mol Sci. 2019 Jul 26;20(15):3664.

28. Jaroch J, Rzyczkowska B, Bociąga Z, Łoboz-Rudnicka M, Kruszyńska E, Rychard W, Dudek K, Poręba R, Łoboz-Grudzień K. Arterial-atrial coupling in untreated hypertension. Blood Press. 2015 Apr;24(2):72-8.

29. Jaroch J, Łoboz Grudzień K, Bociąga Z, Kowalska A, Kruszyńska E, Wilczyńska M, Dudek K. The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension. Kardiol Pol. 2012;70(3):223-31.

30. Jaroch J, Łoboz-Grudzień K, Magda S, Florescu M, Bociąga Z, Ciobanu AO, Kruszyńska E, Dudek K, Vinereanu D. The relationship of carotid arterial stiffness and left ventricular concentric hypertrophy in hypertension. Adv Clin Exp Med. 2016 Mar-Apr;25(2):263-72.

31. Łoboz-Rudnicka M, Jaroch J, Bociąga Z, Kruszyńska E, Ciecierzyńska B, Dziuba M, Dudek K, Uchmanowicz I, Łoboz-Grudzień K. Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness. Cardiol J. 2013;20(4):394-401.

32. Łoboz-Rudnicka M, Jaroch J, Kruszyńska E, Bociąga Z, Rzyczkowska B, Dudek K, Szuba A, Łoboz-Grudzień K. Gender-related differences in the progression of carotid stiffness with age and in the influence of risk factors on carotid stiffness. Clin Interv Aging. 2018 Jun 27;13:1183-1191.

33. Uejima T, Dunstan FD, Arbustini E, Łoboz-Grudzień K, Hughes AD, Carerj S, Favalli V, Antonini-Canterin F, Vriz O, Vinereanu D, Zamorano JL, Popescu BA, Evangelista A, Lancellotti P, Lefthériotis G, Kozakova M, Palombo C, Fraser AG; E-Tracking International Collaboration Group (ETIC). Age-specific reference values for carotid arterial stiffness estimated by ultrasonic wall tracking. J Hum Hypertens. 2020 Mar;34(3):214-222.

34. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1989;80(1):78-86.

35. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME; REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):92-99.

36. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-1225.

37. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-is it possible to break the vicious circle?. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):263-271.

38. Safar ME, Jankowski P. Antihypertensive therapy and de-stiffening of the arteries. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(16):2625-2634.

39. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237-1263.

40. Ghiadoni L.The effects of antihypertensive drugs on arterial stiffness. Artery Research. 2016;14(6):1-5.

41. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M; Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens*. 2001;19(4):813-818.

42. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*. 2006;48(1):80-86.

43. Laurent S, Boutouyrie P; Vascular Mechanism Collaboration. Dose-dependent arterial destiffening and inward remodeling after olmesartan in hypertensives with metabolic syndrome. *Hypertension*. 2014;64(4):709-716.

44. Kalizki T, Schmidt BMW, Raff U, et al. Low dose-eplerenone treatment decreases aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(7):669-676.

45. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation*. 1994;90(6):2786-2796.

46. Duda-Seiman D, Duda-Seiman C, Borcan F, Borcan LC, Mancas S, Avram S. Calcium channel blockers-benefits upon vascular biology in hypertensive patients. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015;13(1):54-62. doi:10.2174/1871525713011507301154 42.

47. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(2):351-356.

48. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens*. 2008;21(6):663-667.

49. Tan I, Butlin M, Liu YY, Ng K, Avolio AP. Heart rate dependence of aortic pulse wave velocity at different arterial pressures in rats. *Hypertension*. 2012;60(2):528-533.

50. Matsui Y, O'Rourke MF, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Association of changes in ambulatory arterial stiffness index and pulse wave velocity during antihypertensive treatment: the J-CORE study. *Am J Hypertens*. 2012;25(8):862-868.

51. Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2017;227:338-341.

52. Schneider A, Gawęcka J, Minczykowski A, et al. Arterial structure and function in patients with acute coronary syndrome after 1-year treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(3):184-189.

53. Petersen KS, Blanch N, Keogh JB, Clifton PM. Effect of weight loss on pulse wave velocity: systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(1):243-252.

54. D'Elia L, Galletti F, La Fata E, Sabino P, Strazzullo P. Effect of dietary sodium restriction on arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2018;36(4):734-743.

55. Noike H, Nakamura K, Sugiyama Y, et al. Changes in cardio-ankle vascular index in smoking cessation. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(5):517-525.

56. Takami T, Saito Y. Effects of smoking cessation on central blood pressure and arterial stiffness. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:633-638.

57. Ververiotis A, Siasos G, Oikonomou E, et al. The impact of Omega 3 fatty acids in atherosclerosis and arterial stiffness: an overview of their actions. *Curr Pharm Des*. 2018;24(17):1865-1872.

58. Teede HJ, McGrath BP, DeSilva L, Cehun M, Fassoulakis A, Nestel PJ. Isoflavones reduce arterial stiffness: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(6):1066-1071.

59. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1456-1462.

60. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(1):127-132.

61. Tanaka H, Dinenno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000;102(11):1270-1275.

62. Deiseroth A, Streese L, Köchli S, et al. Exercise and arterial stiffness in the elderly: A combined cross-sectional and randomized controlled trial (EXAMIN AGE). *Front Physiol*. 2019;10:1119. Published 2019 Sep 4.

63. Aoyagi Y, Park H, Kakiyama T, Park S, Yoshiuchi K, Shephard RJ. Yearlong physical activity and regional stiffness of arteries in older adults: the Nakanojo Study. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109(3):455-464.

64. van de Laar RJ, Ferreira I, van Mechelen W, Prins MH, Twisk JW, Stehouwer CD. Habitual physical activity and peripheral arterial compliance in young adults: the Amsterdam growth and health longitudinal study. *Am J Hypertens*. 2011;24(2):200-208.

65. Ahmadi-Abhari S, Sabia S, Shipley MJ, et al. Physical activity, sedentary behavior, and long-term changes in aortic stiffness: The Whitehall II Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e005974. Published 2017 Aug 7.

66. Kingwell BA, Cameron JD, Gillies KJ, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives. *Am J Physiol*. 1995;268(1 Pt 2):H411-H418.

67. Tanaka H. Antiaging effects of aerobic exercise on systemic arteries. *Hypertension*. 2019;HYPERTENSIONAHA11913179.

68. Kingwell BA, Sherrard B, Jennings GL, Dart AM. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol*. 1997;272(3 Pt 2):H1070-H1077.

69. Gates PE, Seals DR. Decline in large elastic artery compliance with age: a therapeutic target for habitual exercise. *Br J Sports Med*. 2006;40(11):897-899.

70. Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy?. *Cardiovasc Res*. 2005;67(2):187-197.

71. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol*. 2004;561(Pt 1):1-25.

72. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;49(6):1298-1306.

73. Nosaka T, Tanaka H, Watanabe I, Sato M, Matsuda M. Influence of regular exercise on age-related changes in arterial elasticity: mechanistic insights from wall compositions in rat aorta. *Can J Appl Physiol*. 2003;28(2):204-212.

74. Fleenor BS, Marshall KD, Durrant JR, Lesniewski LA, Seals DR. Arterial stiffening with ageing is associated with transforming growth factor-β1-related changes in adventitial collagen: reversal by aerobic exercise. *J Physiol*. 2010;588(Pt 20):3971-3982.

75. White HD and Chew DP. Acute myocardial infarction. Lancet 2008; 372(9638): 570–584.

76. Rządowa Rada Ludnościowa, Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia a sytuacja demograficzna Polski, Warszawa 2015.

77. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels: European Heart Network, 2017.

78. Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyniak B, Poloński L, Stokwiszewski J, Gąsior M, Kozierkiewicz A, Kalarus Z, Wierucki Ł, Chlebus K, Zembala M, Wysocki M, Opolski G. Incidence, treatment, in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009-2012--nationwide AMI-PL database. Kardiol Pol. 2015;73(3):142-58.

79. Jankowski P, Gąsior M, Gierlotka M, Cegłowska U, Słomka M, Eysymontt Z, Gałaszek M, Buszman P, Kalarus Z, Kaźmierczak J, Legutko J, Sujkowska G, Matusewicz W, Opolski G, Hoffman P. Opieka koordynowana po zawale serca. Stanowisko Polskiego Towarzystwa

Kardiologicznego oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Kardiol Pol. 2016;74(8):800-11. Polish.

80. Jankowski P, Kosior DA, Sowa P, et al. Secondary prevention of coronary artery disease in Poland. Results from the POLASPIRE. Cardiol J. 2020;10.5603/CJ.a2020.0072.

81. Mościcka S, Wójcik DL, Mamcarz A et al. Jakość życia w chorobie niedokrwiennej serca. Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (5), 282–288.

82. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. J Am Coll Cardiol. 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C13-8.

83. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. N Engl J Med. 2013 May 23;368(21):2004-13.

84. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.

85. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes. Circ Res. 2019 Jan 4;124(1):150-160.

86. Stone PH, Maehara A, Coskun AU, Maynard CC, Zaromytidou M, Siasos G, Andreou I, Fotiadis D, Stefanou K, Papafaklis M, Michalis L, Lansky AJ, Mintz GS, Serruys PW, Feldman CL, Stone GW. Role of low endothelial shear stress and plaque characteristics in the prediction of nonculprit major adverse cardiac events: The PROSPECT Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Mar;11(3):462-471.

87. Pasterkamp G, Falk E. Atherosclerotic plaque rupture: an overview. J Clin Basic Cardiol 2000;3:81 –86.

88. Gülan, U. et al. Experimental investigation of the influence of the aortic stiffness on hemodynamics in the ascending aorta. IEEE J Biomed Health Inform. 18, 1775–1780,

89. Chen Z, Yu H, Shi Y, et al. Vascular remodelling relates to an elevated oscillatory shear index and relative residence time in spontaneously hypertensive rats. *Sci Rep*. 2017;7(1):2007. Published 2017 May 17.

90. Yamamoto E, Thondapu V, Poon E, Sugiyama T, Fracassi F, Dijkstra J, Lee H, Ooi A, Barlis P, Jang IK. Endothelial shear stress and plaque erosion: a computational fluid dynamics and optical coherence tomography study. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Feb;12(2):374-375.

91. Partida RA, Libby P, Crea F, Jang IK. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2018 Jun 7;39(22):2070-2076.

92. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. Eur Heart J. 2015 Nov 14;36(43):2984-7.

93. Jaxa-Chamiec Tomasz, Rehabilitacja kardiologiczna – definicja, historia, cele, znaczenie i korzyści. Postępy Nauk Medycznych 10/2008, 634-642.

94. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1993;831:1-122.

95. Gziut A et al. Rehabilitacja kardiologiczna u pacjentów po zawale serca, Kardiol. Inwazyjna 2018;13(1),17–21.

96. Stanowisko Ekspertów Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego: Rekomendacje w zakresie realizacji kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej, pod kierownictwem naukowym prof. dr hab. n. med. Ryszarda Piotrowicza, Gdańsk 2017.

97. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA*. 1988;260(7):945-950.

98. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 1989;80(2):234-244.

99. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116(10):682-692.

100. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2016 Jan 5;67(1):1-12.

101. Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(18):1914-1939.

102. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements?. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(3):369-374.

103. De Schutter A, Kachur S, Lavie CJ, Menezes A, Shum KK, Bangalore S, Arena R, Milani RV. Cardiac rehabilitation fitness changes and subsequent survival. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2018 Jul 1;4(3):173-179.

104. Kachur S, Lavie CJ, Morera R, Ozemek C, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in cardiovascular disease. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2019 Aug;17(8):585-596.

105. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation*. 2002;106(6):666-671.

106. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002;346(11):793-801.

107. Maines TY, Lavie CJ, Milani RV, Cassidy MM, Gilliland YE, Murgo JP. Effects of cardiac rehabilitation and exercise programs on exercise capacity, coronary risk factors, behavior, and quality of life in patients with coronary artery disease. *South Med J*. 1997;90(1):43-49.

108. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. Circulation. 1999 Feb 23;99(7):963-72.

109. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku [2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.]. *Kardiol Pol*. 2018;76(2):229-313.

110. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction) [published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2005 Apr 19;45(8):1376]. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(3):671-719.

111. Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego. Opracowanie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Raport nr AOTM-WT-553-13/2015.

112. Sobieszek A, Milewski K. Koordynowana Opieka Specjalistyczna dla pacjenta po zawale serca — KOS-zawał. Kardiol Inwazyjna 2017;12(5):4-6.

113. Feusette P, Gierlotka M, Krajewska-Redelbach I, et al. Comprehensive coordinated care after myocardial infarction (KOS-Zawał): a patient's perspective. *Kardiol Pol*. 2019;77(5):568-570.

114. Wita K, Wilkosz K, Wita M, et al. Managed Care after Acute Myocardial Infarction (MC-AMI) - a Poland's nationwide program of comprehensive post-MI care - improves prognosis in 12-month follow-up. Preliminary experience from a single high-volume center. *Int J Cardiol*. 2019;296:8-14.

115. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coll Cardiol. 2018 Oct 30;72(18):2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30153967.

116. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952.

117. Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M, Dendale P, Doherty P, Gaita D, Höfer S, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Pogosova N, Garcia-Porrero E, Rauch B, Schmid JP, Giannuzzi P. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2014 Jun;21(6):664-81.

118. Jaroch J, Łoboz-Grudzień K, Kowalska A, Bociąga Z, Wojszwiłło A, Kruszyńska E, Woda M. Echotracking i wave intensity – nowe nieinwazyjne metody w ocenie funkcji naczyń. Pol Przegl. Kardiol. 2008, 10 (2): 137-143.

119. Magda SL, Ciobanu AO, Florescu M, Vinereanu D. Comparative reproducibility of the noninvasive ultrasound methods for the assessment of vascular function. Heart Vessels. 2013 Mar;28(2):143-50.

120. O F Gheorghe-Fronea, A R Ilina, M Dorobantu. Early vascular ageing and acute coronary syndromes in young patients, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement_1, October 2019, ehz747.0463.

121. Sairaku A, Eno S, Hondo T, et al. Head-to-head comparison of the cardio-ankle vascular index between patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *Hypertens Res*. 2010;33(11):1162-1166.

122. Ford TJ, Berry C, De Bruyne B, et al. Physiological predictors of acute coronary syndromes: emerging insights from the plaque to the vulnerable patient. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(24):2539-2547.

123. Selwaness M, van den Bouwhuijsen Q, Mattace-Raso FU, et al. Arterial stiffness is associated with carotid intraplaque hemorrhage in the general population: the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(4):927-932.

124. Harbaoui B, Courand PY, Cividjian A, Lantelme P. Development of coronary pulse wave velocity: new pathophysiological insight into coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):e004981. Published 2017 Feb 2.

125. Van der Donckt C, Van Herck JL, Schrijvers DM, et al. Elastin fragmentation in atherosclerotic mice leads to intraplaque neovascularization, plaque rupture, myocardial infarction, stroke, and sudden death. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1049-1058.

126. Imbalzano E, Vatrano M, Mandraffino G, et al. Arterial stiffness as a predictor of recovery of left ventricular systolic function after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(8):1545-1551.

127. Feistritzer HJ, Klug G, Reinstadler SJ, et al. Aortic stiffness is associated with elevated high-sensitivity cardiac troponin T concentrations at a chronic stage after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Hypertens*. 2015;33(9):1970-1976.

128. Klug G, Feistritzer HJ, Reinstadler SJ, et al. Association of aortic stiffness with biomarkers of myocardial wall stress after myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):253-258.

129. Feistritzer HJ, Reinstadler SJ, Klug G, Kremser C, Rederlechner A, Mair J, Müller S, Franz WM, Metzler B. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with aortic stiffness in patients presenting with acute myocardial infarction. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2016 Dec;5(8):560-567.

130. Reindl M, Tiller C, Holzknecht M, Lechner I, Hein N, Pamminger M, Henninger B, Mayr A, Feistritzer HJ, Klug G, Bauer A, Metzler B, Reinstadler SJ. Aortic stiffness and infarct healing in survivors of acute ST-segment-elevation myocardial infarction. J Am Heart Assoc. 2020 Feb 4;9(3):e014740.

131. Özcan C, Deleskog A, Schjerning Olsen AM, Nordahl Christensen H, Lock Hansen M, Hilmar Gislason G. Coronary artery disease severity and long-term cardiovascular risk in patients with myocardial infarction: a Danish nationwide register-based cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(1):25-35.

132. Farooq V, Vergouwe Y, Räber L, et al. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. *Eur Heart J*. 2012;33(24):3098-3104.

133. Arafat Y, Kucukosmanoglu M, Mustafa G. The relationship between the prevalence and complexity of coronary artery disease and aortic stiffness in myocardial infarction patients without STsegment elevation. Int J Cardiovasc Acad 2020;6:16-21.

134. Chiha J, Mitchell P, Gopinath B, et al. Prediction of coronary artery disease extent and severity using pulse wave velocity. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168598. Published 2016 Dec 22.

135. Polonski L, Gasior M, Gierlotka M, Osadnik T, Kalarus Z, Trusz-Gluza M, Zembala M, Wilczek K, Lekston A, Zdrojewski T, Tendera M; PL-ACS Registry Pilot Group. A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database: are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses? Int J Cardiol. 2011 Oct 6;152(1):70-7.

136. Akkus O, Sahin DY, Bozkurt A, Nas K, Ozcan KS, Illyés M, Molnár F, Demir S, Tüfenk M, Acarturk E. Evaluation of arterial stiffness for predicting future cardiovascular events in patients with ST segment elevation and non-ST segment elevation myocardial infarction. ScientificWorldJournal. 2013 Oct 30;2013:792693.

137. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54(6):1328-1336.

138. Jonason T, Henrikssen E, Kangro T, Nilsson H, Vessby B, Ringqvist I. Stiffness of the common carotid artery in healthy 50-year-old subjects. *Clin Physiol*. 1997;17(6):569-577.

139. Sharrett AR, Ding J, Criqui MH, et al. Smoking, diabetes, and blood cholesterol differ in their associations with subclinical atherosclerosis: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2006;186(2):441-447.

140. Camplain R, Meyer ML, Tanaka H, et al. Smoking behaviors and arterial stiffness measured by pulse wave velocity in older adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Hypertens*. 2016;29(11):1268-1275.

141. Caviezel S, Dratva J, Schaffner E, et al. Sex-specific associations of cardiovascular risk factors with carotid stiffness--results from the SAPALDIA cohort study. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):576-584.

142. Chalmers LJ, Copeland KC, Hester CN, Fields DA, Gardner AW. Paradoxical increase in arterial compliance in obese pubertal children. *Angiology*. 2011;62(7):565-570.

143. Kruszyńska E, Łoboz-Rudnicka M, Palombo C, Vriz O, Kozakova M, Ołpińska B, Morizzo C, Łoboz-Grudzień K, Jaroch J. Carotid artery stiffness in metabolic syndrome: sex differences. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3359-3369

144. Yang H, Zhao J, Deng X, et al. Pulse wave velocity is decreased with obesity in an elderly Chinese population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(9):1379-1385.

145. Topouchian J, Labat C, Gautier S, Bäck M, Achimastos A, Blacher J, Cwynar M, de la Sierra A, Pall D, Fantin F, Farkas K, Garcia-Ortiz L, Hakobyan Z, Jankowski P, Jelakovic A, Kobalava Z, Konradi A, Kotovskaya Y, Kotsani M, Lazareva I, Litvin A, Milyagin V, Mintale I, Persson O, Ramos R, Rogoza A, Ryliskyte L, Scuteri A, Sirenko Y, Soulis G, Tasic N, Udovychenko M, Urazalina S, Wohlfahrt P, Zelveian P, Benetos A, Asmar R. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study. J Hypertens. 2018 Apr;36(4):824-833.

146. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1925-1932.

147. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368(9536):666-678.

148. Hung RK, Al-Mallah MH, McEvoy JW, et al. Prognostic value of exercise capacity in patients with coronary artery disease: the FIT (Henry Ford ExercIse Testing) project. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(12):1644-1654.

149. Pucci G, Battista F, Schillaci G. Aerobic physical exercise and arterial de-stiffening: a recipe for vascular rejuvenation?. *Hypertens Res*. 2012;35(10):964-966.

150. Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, Cameron JD, Dart AM. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):773-779.

151. Alves AJ, Oliveira NL, Lopes S, et al. Arterial stiffness is related to impaired exercise capacity in patients with coronary artery disease and history of myocardial infarction. *Heart Lung Circ*. 2019;28(11):1614-1621.

152. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension. Blood Press. 2014; 23: 3–16.

153. Enko K, Sakuragi S, Kakishita M, et al. Arterial stiffening is associated with exercise intolerance and hyperventilatory response in patients with coronary artery disease. *Clinical medicine Cardiology*. 2008;2.

154. Cowper PA, Knight JD, Davidson-Ray L, Peterson ED, Wang TY, Mark DB; TRANSLATE-ACS Investigators. Acute and 1-year hospitalization costs for acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: results from the TRANSLATE-ACS registry. J Am Heart Assoc. 2019 Apr 16;8(8):e011322.

155. Laskey W, Siddiqi S, Wells C, Lueker R. Improvement in arterial stiffness following cardiac rehabilitation. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2734-2738.

156. Toyama K, Sugiyama S, Oka H, et al. Combination treatment of rosuvastatin or atorvastatin, with regular exercise improves arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease [published correction appears in PLoS One. 2013;8(1). doi:10.1371/annotation/83ad6bd2-c729-47b3-87f9-6994b428eada]. *PLoS One*. 2012;7(7):e41369.

157. El Hraiech A, Abdennebi K, Amah G. Impact à court terme d'un programme de réadaptation cardiaque ambulatoire sur la rigidité artérielle [Short-term impact of an ambulatory cardiac rehabilitation program on arterial rigidity]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2015;64(3):210-215.

158. Trzos E, Kurpesa M, Rechciński T, Wierzbowska-Drabik K, Krzemińska-Pakuła M. The influence of physical rehabilitation on arterial compliance in patients after myocardial infarction. *Cardiol J*. 2007;14(4):366-371.

159. Oliveira NL, Ribeiro F, Silva G, et al. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on arterial stiffness and inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers: a randomized controlled trial of myocardial infarction patients. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):150-157.

160. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation*. 2010;121(1):63-70.

161. Pfob M, Mürzl N, Müller E, Eber B, Weber T. Ambulatory cardiac rehabilitation improves pulsatile arterial hemodynamics: a pilot trial. *Wien Med Wochenschr*. 2014;164(11-12):220-227.

162. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104(14):1694-1740.

163. Zhang Y, Qi L, Xu L, et al. Effects of exercise modalities on central hemodynamics, arterial stiffness and cardiac function in cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200829. Published 2018 Jul 23.

164. Urbinati S, Olivari Z, Gonzini L, et al. Secondary prevention after acute myocardial infarction: drug adherence, treatment goals, and predictors of health lifestyle habits. The BLITZ-4 Registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(12):1548-1556.

165. Peersen K, Munkhaugen J, Gullestad L, et al. The role of cardiac rehabilitation in secondary prevention after coronary events. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(13):1360-1368.

166. Chen YC, Tsai JC, Liou YM, Chan P. Effectiveness of endurance exercise training in patients with coronary artery disease: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2017;16(5):397-408.

167. Sjölin I, Bäck M, Nilsson L, Schiopu A, Leosdottir M. Association between attending exercise-based cardiac rehabilitation and cardiovascular risk factors at one-year post myocardial infarction. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232772. Published 2020 May 11.

168. Schwaab B, Zeymer U, Jannowitz C, Pittrow D, Gitt A. Improvement of low-density lipoprotein cholesterol target achievement rates through cardiac rehabilitation for patients after ST elevation myocardial infarction or non-ST elevation myocardial infarction in Germany: Results of the PATIENT CARE registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(3):249-258.

169. Kirolos I, Yakoub D, Pendola F, Picado O, Kirolos A, Levine YC, Jha S, Kabra R, Cave B, Khouzam RN. Cardiac physiology in post myocardial infarction patients: the effect of cardiac rehabilitation programs-a systematic review and update meta-analysis. Ann Transl Med. 2019 Sep;7(17):416.

170. Haykowsky M, Scott J, Esch B, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials*. 2011;12:92. Published 2011 Apr 4.

171. Koizumi T, Miyazaki A, Komiyama N, Sun K, Nakasato T, Masuda Y, Komuro I. Improvement of left ventricular dysfunction during exercise by walking in patients with successful percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Circ J. 2003 Mar;67(3):233-7.

172. Sjöblom J, Muhrbeck J, Witt N, Alam M, Frykman-Kull V. Evolution of left ventricular ejection fraction after acute myocardial infarction: implications for implantable cardioverter-defibrillator eligibility. Circulation. 2014 Aug 26;130(9):743-8.

173. Ndrepepa G, Mehilli J, Martinoff S, Schwaiger M, Schömig A, Kastrati A. Evolution of left ventricular ejection fraction and its relationship to infarct size after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2007 Jul 10;50(2):149-56.

174. Carrick D, Haig C, Rauhalammi S, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Lindsay M, Watkins S, Hood S, Davie A, Mahrous A, Sattar N, Welsh P, Tzemos N, Radjenovic A, Ford I, Oldroyd KG, Berry C. Pathophysiology of LV remodeling in survivors of STEMI: inflammation, remote myocardium, and prognosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2015 Jul;8(7):779-89.

175. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. Circulation. 1987 Jul;76(1):44-51.

176. Hirsch GA, Ingkanisorn WP, Schulman SP, Gerstenblith G, Dyke CK, Rhoads KL, Thompson R, Aletras AH, Arai AE. Age-related vascular stiffness and left ventricular size after myocardial infarction. Am J Geriatr Cardiol. 2007 Jul-Aug;16(4):222-8.

177. Chareonthaitawee P, Christian TF, Hirose K, Gibbons RJ, Rumberger JA. Relation of initial infarct size to extent of left ventricular remodeling in the year after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1995 Mar 1;25(3):567-73.

178. Rodriguez-Palomares JF, Gavara J, Ferreira-González I, Valente F, Rios C, Rodríguez-García J, Bonanad C, García Del Blanco B, Miñana G, Mutuberria M, Nuñez J, Barrabés J, Evangelista A, Bodí V, García-Dorado D. Prognostic value of initial left ventricular remodeling in patients with reperfused STEMI. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Dec;12(12):2445-2456.

179. Badrov MB, Wood KN, Lalande S, et al. Effects of 6 months of exercise-based cardiac rehabilitation on autonomic function and neuro-cardiovascular stress reactivity in coronary artery disease patients. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(17):e012257.

180. Dorn J, Naughton J, Imamura D, Trevisan M. Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patients: the National Exercise and Heart Disease Project (NEHDP). Circulation. 1999 Oct 26;100(17):1764-9.

181. Nichols S, Taylor C, Goodman T, et al. Routine exercise-based cardiac rehabilitation does not increase aerobic fitness: A CARE CR study [published correction appears in Int J Cardiol. 2020 Sep 2;:]. *Int J Cardiol*. 2020;305:25-34.

182. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(2):468-477.

183. Savage PD, Brochu M, Scott P, Ades PA. Low caloric expenditure in cardiac rehabilitation. *Am Heart J*. 2000;140(3):527-533.

184. Sacre JW, Jennings GL, Kingwell BA. Exercise and dietary influences on arterial stiffness in cardiometabolic disease. *Hypertension*. 2014;63(5):888-893.

185. Orlova IA, Nuraliev EY, Yarovaya EB, Ageev FT. Prognostic value of changes in arterial stiffness in men with coronary artery disease. Vasc Health Risk Manag. 2010 Nov 4;6:1015-21.

186. Parnell MM, Holst DP, Kaye DM. Exercise training increases arterial compliance in patients with congestive heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2002;102(1):1-7.

187. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003;107(8):1210-1225.

188. Miura H, Takahashi Y, Maki Y, Sugino M. Effects of exercise training on arterial stiffness in older hypertensive females. *Eur J Appl Physiol*. 2015;115(9):1847-1854.

189. Cameron JD, Dart AM. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol*. 1994;266(2 Pt 2):H693-H701.

190. Ferrier KE, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Kingwell BA. Aerobic exercise training does not modify large-artery compliance in isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2001;38(2):222-226.

10. STRESZCZENIE

Wstęp

Zawał serca, na który w Polsce zapada rocznie 85-90 tys. pacjentów stanowi istotny problem zdrowotny, epidemiologiczny i społeczny. U chorych po świeżo przebytym zawale serca programy rehabilitacji kardiologicznej oparte na treningu fizycznym mają udowodnione działanie redukujące śmiertelność. Niezależnym czynnikiem rokowniczym u pacjentów z chorobami sercowo – naczyniowymi jest sztywność tętnic. Niewiele jest prac poświęconych sztywności tętnic u chorych z zawałem serca, w szczególności poddanych rehabilitacji kardiologicznej. Stąd w niniejszej pracy doktorskiej podjęto próbę zbadania sztywności tętnic i czynników ją determinujących u chorych z zawałem serca oraz wpływu wczesnej rehabilitacji kardiologicznej na sztywność tętnic u pacjentów po świeżo przebytym zawale serca.

Cele pracy:

1. Zbadanie parametrów sztywności tętnic szyjnych u chorych z zawałem serca.

2. Określenie czynników wpływających na sztywność tętnic szyjnych pacjentów z zawałem serca.

3. Zbadanie wpływu wczesnej rehabilitacji kardiologicznej na wskaźniki sztywności tętnic szyjnych u chorych z zawałem serca (STEMI i NSTEMI).

4. Zbadanie wpływu wczesnej rehabilitacji kardiologicznej na czynniki wpływające na sztywność tętnic szyjnych spośród wybranych parametrów klinicznych, biochemicznych i echokardiograficznych u chorych z zawałem serca.

5. Określenie predyktorów uzyskania poprawy sztywności tętnic szyjnych po wczesnej rehabilitacji kardiologicznej u chorych z zawałem serca.

6. Zbadanie zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnicy szyjnej a wydolnością fizyczną u chorych z zawałem serca po rehabilitacji kardiologicznej.

Metody:

Grupę badaną (grupa B) stanowiło 90 pacjentów (średnia wieku 64,2 lat) z zawałem mięśnia sercowego (NSTEMI i STEMI), którzy po wypisie ze szpitala zrealizowali II etap rehabilitacji kardiologicznej w ramach programu KOS-zawał.

Grupę kontrolną (grupa K) reprezentowało 30 pacjentów (średnia wieku 63,5 lat) z zawałem serca (NSTEMI i STEMI), którzy po wypisie ze szpitala nie zostali poddani rehabilitacji kardiologicznej.

Grupę zdrową (grupa Z) stanowiło 38 osób (średnia wieku 41 lat) bez czynników ryzyka sercowo – naczyniowego.

Pomiaru wskaźników sztywności tętnic szyjnych (wskaźnika sztywności beta [beta], modułu Petersona [Ep], lokalnej jednopunktowej prędkości fali tętna [PWV- beta] oraz podatności tętniczej [AC]) dokonano metodą echo-tracking dwukrotnie, po raz pierwszy w trakcie pobytu szpitalnego z powodu zawału serca, a po raz drugi po 6 tygodniach od wypisu ze szpitala.

Dwukrotnie (w trakcie pobytu szpitalnego i po 6 tygodniach) wykonano badanie echokardiograficzne celem oceny frakcji wyrzutowej lewej komory wyliczanej przy użyciu metody Simpsona.

U pacjentów z grupy badanej (B) dwukrotnie wykonano elektrokardiograficzną próbę wysiłkową: przed rozpoczęciem rehabilitacji kardiologicznej i po jej zakończeniu; oceniano szczytową intensywność wysiłku w równoważnikach metabolicznych (MET) oraz czas trwania wysiłku.

Oceniono także występowanie czynników ryzyka sercowo – naczyniowego: palenia papierosów, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, otyłości i hiperlipidemii oraz zbadano wagę i wzrost.

W trakcie pobytu szpitalnego zmierzono wartości ciśnienia tętniczego (SBP, DBP, PP, MAP), stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL, trójglicerydów, glukozy przygodnej, HbA1c, kreatyniny, NT-proBNP, CRP, troponiny T i CK-MB. Po 6 tygodniach ponownie oznaczono wartości ciśnienia tętniczego (SBP, DBP, PP, MAP), a w surowicy krwi stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL, trójglicerydów, glukozy przygodnej i HbA1c.

Wyniki:

Grupa pacjentów z zawałem serca (łącznie grupa badana /B/ i grupa kontrolna /K/) w porównaniu z grupą osób zdrowych (grupa Z) prezentowała istotnie wyższe wyjściowe wartości średnie wskaźnika sztywności beta (7,6±2,55 vs 6,25±1,32; p=0,004), EP (101,4kPa±37,6 vs 79,9kPa±19,2, p=<0,001), PWV-beta (6,06m/s±1,04 vs 5,35m/s±0,65,

p=<0,001). Wartości średnie AC nie różniły się istotnie pomiędzy pacjentami z zawałem serca (grupa badana /B/ + grupa kontrolna /K/) a grupą zdrowych (grupa Z) (0,85mm^2/kPa±0,31 vs 0,78mm^2/kPa±0,16; p=0,419). Pacjenci z zawałem serca typu STEMI nie różnili się istotnie wartościami średnimi parametrów sztywności tętnic względem pacjentów z zawałem serca typu NSTEMI.

W grupie chorych z zawałem serca , pacjenci z nadciśnieniem tętniczym wykazali istotnie wyższe wyjściowe wartości średnie parametrów sztywności tętnic: beta (t=2,033; p=0,044), EP (t=2,661; p=0,009) i PWV-beta (t=2,660; p=0,009) względem pacjentów bez nadciśnienia tętniczego. U palaczy tytoniu wykazano istotnie niższe wartości średnie parametrów sztywności tętnic: EP (t=-2,030; p=0,045), PWV-beta (t=-2,142; p=0,035) oraz wyższe wartości AC (t=2,536; p=0,013) niż u pacjentów niepalących. Stwierdzono dodatnią korelację wskaźnika BMI z AC (r=0,202; p=0,031). Czynnikiem dodatnio korelującym z wyjściowymi wartościami parametrów sztywności tętnicy szyjnej w grupie pacjentów z zawałem serca (łącznie grupa B i grupa K) był wiek (beta: r=0,271, p=0,003; EP: r=0,272, p=0,003; PWV-beta: r=0,248, p=0,007), oraz parametry ciśnienia krwi: SBP (EP: r=0,388, PWV-beta: r=0,360), DBP (AC: r=0,225) i PP (PWV- beta: r=0,221).

W grupie rehabilitowanej wyjściowo wykazano korelację na poziomie tendencji statystycznej (p=0,066) pomiędzy wskaźnikiem sztywności beta i miernikiem wydolności fizycznej (MET).

Wyjściowo nie stwierdzono istotnych różnic u chorych z zawałem serca pomiędzy grupą badaną (B) a grupą kontrolną (K) w zakresie wartości średnich parametrów sztywności tętnic szyjnych (beta: p=0,321; , EP: p=0,346; AC: p=0,103; PWV-beta: p=0,362). Natomiast po 6 tygodniach, w grupie badanej (B) – po rehabilitacji stwierdzono istotnie niższe wartości średnie następujących parametrów sztywności tętnic szyjnych względem grupy kontrolnej (K): beta (6,6±2,49 vs 7,88±2,68, p=0,016), EP (87,7kPa±35,5 vs 113,4kPa±41,7, p=0,001), PWV-beta (5,63m/s±1,03 vs 6,43m/s±1,13, p=0,001).

Po 6 tygodniach stwierdzono istotnie niższe wartości średnie ciśnienia tętniczego w grupie badanej (B) względem grupy kontrolnej (K): SBP (124,4mm Hg±13,4 vs 134,3mm Hg±16,5; p=0,006), DBP (79mm Hg±10,3 vs 85,1mm Hg±12,6; p=0,033) a także MAP (94,1mm Hg±10,3 vs 101,5mm Hg±12,8; p=0,010). W grupie badanej po rehabilitacji istotnie wzrósł odsetek pacjentów z docelowym LDL (<70mg/dl) (z 17,6% do 62,2%, p<0,001). W grupie badanej (B) odnotowano istotnie wyższą wartość średnią wskaźnika wydolności

fizycznej (MET) po zakończeniu rehabilitacji kardiologicznej względem wartości średniej wyjściowej (10 vs 7 MET; p<0,001) oraz istotnie dłuższy średni czas trwania wysiłku fizycznego (13 vs 11,5 min; p < 0,001). Wyjściowe wartości parametrów sztywności tętnic nie korelowały istotnie z przyrostem wskaźnika wydolności fizycznej (MET) osiągniętym w wyniku rehabilitacji kardiologicznej. Analiza regresji liniowej wskazała na brak istotnej zależności pomiędzy zmianą parametrów sztywności tętnic (zmniejszeniem beta, EP, PWV-beta i wzrostem AC) a przyrostem wskaźnika tolerancji fizycznej (MET) po rehabilitacji kardiologicznej.

W badaniu predyktorów uzyskania redukcji parametrów sztywności tętnic w wyniku wczesnej rehabilitacji kardiologicznej metodą analizy regresji okazało się, że pacjenci prezentujący wyjściowo SBP niższe lub równe 120mmHg wykazali blisko 3 razy większe prawdopodobieństwo poprawy sztywności tętnic (odds ratio 2,74, 95% CI, 1,05-7,14, p=0,009), a pacjenci z frakcją wyrzutu lewej komory poniżej 43% wykazali 5 - krotnie większe prawdopodobieństwo poprawy parametrów sztywności tętnic (odds ratio 5,05, 95% CI, 1,72-14,8, p=0,005).

Wnioski:

1. Sztywność lokalna tętnic szyjnych jest wyjściowo wyższa u chorych z zawałem serca niż w grupie osób zdrowych. Nie wykazano różnic w parametrach sztywności tętnic w zależności od typu zawału serca (STEMI vs NSTEMI).

2. Analiza czynników wpływających na wyjściową sztywność tętnic w grupie pacjentów z zawałem serca (B+K) wykazała:

- dodatnią korelację parametrów sztywności tętnic beta, PWV-beta, EP z wiekiem
- dodatnią korelację parametrów sztywności tętnic z wartościami ciśnienia tętniczego: SBP z EP, PWV-beta, DBP z AC oraz PP z PWV-beta
- paradoksalną, dodatnią korelację podatności tętnic (AC) z wskaźnikiem BMI
- wyższe wartości średnie parametrów sztywności tętnic beta, EP, PWV-beta u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym względem pacjentów bez nadciśnienia tętniczego
- wyższe wartości średnie parametrów sztywności tętnic EP, PWV-beta i AC u niepalących względem palaczy tytoniu

3. Wyjściowo wykazano, że pacjenci z zawałem serca i wyższym wskaźnikiem sztywności beta wykazują tendencję w kierunku niższej wydolności fizycznej wyrażonej szczytową intensywnością wysiłku (MET).

4. Wykazano wpływ wczesnej rehabilitacji kardiologicznej na poprawę parametrów sztywności tętnic w okresie 6 tygodni po zawale serca.

5. Predyktorami uzyskania poprawy parametrów sztywności tętnic okazały się niższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) oraz niższa frakcja wyrzutu lewej komory (LVEF).

6. Po 6 tygodniach obserwacji stwierdzono istotnie niższe wartości ciśnień krwi SBP, DBP oraz MAP w grupie rehabilitowanej (B) względem grupy kontrolnej (K) oraz istotny wzrost odsetka pacjentów z docelowym stężeniem LDL-C w grupie rehabilitowanej (B).

7. W wyniku rehabilitacji kardiologicznej, po 6 tygodniach u pacjentów z zawałem serca z grupy B poprawiła się istotnie wydolność fizyczna oceniana na podstawie szczytowej intensywności wysiłku (MET).

8. Nie zaobserwowano związku wyjściowych wartości parametrów sztywności tętnic z osiąganą w wyniku rehabilitacji kardiologicznej poprawą wydolności fizycznej ani wpływu redukcji parametrów sztywności tętnic na wzrost wydolności fizycznej.

Siła pracy

W literaturze niewiele jest prac poświęconych sztywności tętnic u chorych z zawałem serca, w szczególności poddanych rehabilitacji kardiologicznej. Zgodnie z moją najlepszą wiedzą, prezentowane badanie jest pierwszym doniesieniem o wpływie rehabilitacji kardiologicznej na parametry lokalnej sztywności tętnic szyjnych u chorych z zawałem serca. Nowatorskim elementem niniejszej pracy doktorskiej jest metoda pomiaru lokalnej sztywności tętnic u chorych z zawałem serca– ultrasonograficzna metoda echo – tracking. Wyniki prezentowanej pracy wskazują na korzyści z rehabilitacji kardiologicznej w zróżnicowanej populacji pacjentów z zawałem serca, niewyselekcjonowanej pod względem frakcji wyrzutu lewej komory czy trybu rehabilitacji kardiologicznej (stacjonarna vs ambulatoryjna).

11. ABSTRACT

Introduction

Myocardial infarction, with 85 – 90 thousand of people suffering annually in Poland, remains a significant health, epidemiological and social problem. In patients after a recent myocardial infarction, cardiac rehabilitation programs based on physical training have been proven to reduce mortality. In patients with cardiovascular disease, arterial stiffness constitutes an independent prognostic factor. There are few studies on arterial stiffness in patients with myocardial infarction, in particular those undergoing cardiac rehabilitation. Hence, in this dissertation an attempt was made to investigate arterial stiffness and its determinants in patients with myocardial infarction, and the impact of early cardiac rehabilitation on arterial stiffness after a recent myocardial infarction.

Aims of the study

1. To investigate parameters of carotid artery stiffness in patients with myocardial infarction.

2. To determine the factors influencing carotid stiffness in patients with myocardial infarction.

3. To investigate the influence of early cardiac rehabilitation on the indicators of carotid artery stiffness in patients with myocardial infarction (STEMI and NSTEMI).

4. To investigate the influence of early cardiac rehabilitation on factors influencing carotid artery stiffness from among selected clinical, biochemical and echocardiographic parameters in patients with myocardial infarction.

5. To determinate predictors of improvement in carotid artery stiffness after early cardiac rehabilitation in patients with myocardial infarction.

6. To investigate the relationship between the parameters of carotid artery stiffness and physical performance in patients with myocardial infarction after cardiac rehabilitation.

Methods

The study group (group B) consisted of 90 patients hospitalized for myocardial infarction (NSTEMI and STEMI) (mean age 64.2 years) who, after discharge from the hospital, completed the second stage of cardiac rehabilitation programme under the MC-AMI (Managed Care after Acute Myocardial Infarction).

The control group (group K) consisted of 30 patients (mean age 63.5 years) with myocardial infarction (NSTEMI and STEMI) who did not undergo cardiac rehabilitation after discharge from the hospital.

The healthy group (group Z) consisted of 38 participants (mean age 41 years) without cardiovascular risk factors.

Carotid artery stiffness indicators, obtained with the use of the echo-tracking method, were measured twice: for the first time on the day of hospital discharge and for the second time – 6 weeks after. The following values of carotid stiffness indicators were measured: beta stiffness index (beta), Peterson modulus (Ep), local one-point pulse wave velocity (PWV-beta) and arterial compliance (AC).

Echocardiography was performed twice (during the hospital stay and after 6 weeks) to assess the left ventricular ejection fraction calculated with the use of the Simpson method. Patients from group B underwent an ECG exercise test twice: before starting cardiac rehabilitation and after its completion. Physical capacity was assessed by peak exercise intensity in metabolic equivalents (MET) and by time of exercise duration. Presence of the following cardiovascular risk factors was assessed: smoking, hypertension, type 2 diabetes, obesity and hyperlipidemia; weight and height were measured.

During the hospital stay, the blood pressure values (SBP, DBP, PP, MAP), serum levels of total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, glucose, HbA1c, creatinine, NT-proBNP, CRP, troponin T and CK-MB were measured. After 6 weeks, the blood pressure (SBP, DBP, PP, MAP) values were measured again, along with the serum levels of total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, glucose and HbA1c.

Results

The entire group of patients with myocardial infarction (study group B and control group K pooled) presented significantly higher baseline mean values of the beta stiffness index (7.6±2.55 vs 6.25±1.32; p=0.004), EP (101.4kPa±37.6 vs 79.9kPa±19.2, p=<0.001), PWV-beta (6,06 ± 1.04m/s vs 5.35 ± 0.65m/s, p=<0.001) compared to the group of healthy participants (group Z). AC did not differ significantly between patients with myocardial infarction (group B + group K) and the group of healthy participants (0,85mm2/kPa±0,31 vs

0,78mm2/kPa±0,16; p=0,419). Patients with STEMI did not present significant differences in mean values of arterial stiffness compared to patients with NSTEMI.

In the intire group of patients with myocardial infarction (B+K), patients with arterial hypertension showed significantly higher baseline mean values of arterial stiffness parameters: beta (t=2,033; p=0,044), EP (t=2,661; p=0,009) and PWV-beta (t=2,660; p=0,009) and lower values of mean AC (t = -0.065; p = 0.948) compared to patients without hypertension. Significantly lower mean values of arterial stiffness parameters: EP (t=-2,030; p=0,045), PWV-beta (t=-2,142; p=0,035) and higher AC values (t = 2.558; p = 0.012) were found in smoking patients than in non-smoking patients. There was also a positive correlation between BMI and AC (r = 0.203; p = 0.029). The factors correlating positively with the initial parameters of carotid artery stiffness were age (beta: r = 0.242, p = 0.008; EP: r = 0.250, p = 0.006; PWV-beta: r = 0.224, p = 0.014) and blood pressure parameters (SBP (EP: r = 0.388, PWV-beta: r = 0.360), DBP (AC: r = 0.225) and PP (PWV-beta: r = 0.221).

Initially, a correlation was demonstrated in group B at the level of statistical tendency (p = 0.066) between the mean value of the beta stiffness index and the mean value of the physical capacity measure (MET).

Initially, there were no significant differences between study group B and control group K in the parameters of carotid stiffness (beta: p = 0.321;, EP: p = 0.346; AC: p = 0.103; PWV-beta: p = 0.362). However, after 6 weeks, mean values of the following parameters of carotid artery stiffness were significantly lower in the study group B compared to the control group K: beta (6.6 ± 2.49 vs 7.88 ± 2.68, p = 0.016), EP (87.7kPa ± 35.5 vs 113.4kPa ± 41.7, p = 0.001), PWV-beta (5.63m/s ± 1.03 vs 6.43m/s ± 1.13, p = 0.001).

After 6 weeks, blood pressure values were observed to be significantly lower in study group B compared to control group K: SBP (124.4 mm Hg ± 13.4 vs. 134.3 mm Hg ± 16.5; p = 0.006), DBP (79 mm Hg ± 10.3 vs. 85.1 mm Hg ± 12.6; p = 0.033) and MAP (94.1 mm Hg ± 10.3 vs 101.5 mm Hg ± 12.8; p = 0.010). In the study group (B) a significant increase in the percentage of patients with the target LDL-C concentration (<70mg/dl) was noted (from 17,6% to 62,2%, p<0,001).

In the study group (B), a significantly higher mean value of the physical fitness index (MET) was observed after completing cardiac rehabilitation compared to the mean baseline value (10

vs. 7 MET; p <0.001) and a significantly longer mean duration of exercise (13 vs. 11.5 min ; p <0.001).

The baseline values of arterial stiffness parameters did not significantly correlate with the increase in the physical capacity index (MET) achieved as a result of cardiac rehabilitation. Linear regression analysis showed no significant relationship between the change in arterial stiffness parameters (decrease in beta, EP, PWV-beta and increase in AC) and increase in the physical tolerance index (MET) after cardiac rehabilitation.

Determinants of arterial stiffness improvement were analyzed using regression analysis – patients whose SBP was lower than or equal to 120mmHg before cardiac rehabilitation presented a nearly 3 times higher probability of improving arterial stiffness (odds ratio 2, 74, 95% CI, 1.05-7.14, p = 0.009), and patients with left ventricular ejection fraction below 43% presented a 5-fold increase in probability of improving arterial stiffness parameters (odds ratio 5.05, 95% CI, 1.72-14.8, p = 0.005).

Conclusions:

1. Initially, the arterial stiffness in patients with myocardial infarction is higher than in the group of healthy participants. There were no differences in the parameters of arterial stiffness depending on the type of myocardial infarction (STEMI / NSTEMI).

2. The analysis of factors influencing initial arterial stiffness in the group of patients with myocardial infarction (B + K) showed:

- positive correlation of arterial stiffness parameters with blood pressure values: SBP with EP, PWV-beta, DBP with AC and PP with PWV-beta
- paradoxical, positive correlation between arterial compliance (AC) and BMI
- higher parameters of arterial stiffness beta, EP, PWV-beta in patients with arterial hypertension compared to patients without hypertension
- lower parameters of arterial stiffness (EP , PWV-beta, AC) in smokers versus non smokers
- parameters of arterial stiffness (beta, PWV-beta, EP) correlated positively with age.

3. Initially, patients with myocardial infarction presenting higher parameters of arterial stiffness (beta stiffness index) tended to present lower physical capacity as expressed in peak exercise intensity (MET).

4. The influence of early cardiac rehabilitation on the improvement of parameters of arterial stiffness was demonstrated in a 6-week follow-up.

5. Lower systolic blood pressure and lower ventricular ejection fraction were found to predict improvement in arterial stiffness parameters after cardiac rehabilitation.

6. After 6 weeks, significantly lower SBP, DBP, MAP values were noted in the rehabilitated group compared to the control group and significant increase in the percentage of patients with the target LDL-C concentration in the rehabilitated group.

7. Attending cardiac rehabilitation resulted in significant improval of physical capacity measured by peak exercise intensity (MET).

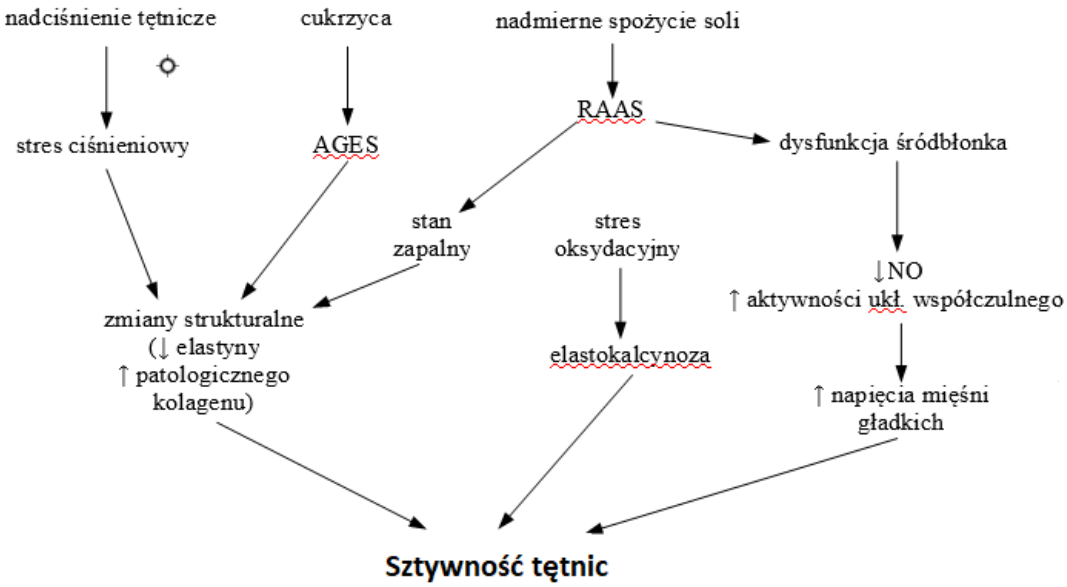
8. There was no relationship observed between the baseline values of arterial stiffness parameters and the improvement in physical capacity achieved as a result of cardiac rehabilitation, nor effect of the reduction of arterial stiffness parameters on the improvement of physical capacity.

Strength of the study

There are few studies in the literature on arterial stiffness in patients with myocardial infarction, in particular those undergoing cardiac rehabilitation. To my best knowledge, presented study is the first to report an influence of cardiac rehabilitation on the parameters of local carotid stiffness in patients with myocardial infarction. A novel element of this dissertation is the method of measuring local arterial stiffness in patients with myocardial infarction - the ultrasound echo-tracking method. The results of the presented study indicate the benefits of cardiac rehabilitation in a diverse population of patients with myocardial infarction, unselected in terms of left ventricular ejection fraction or cardiac rehabilitation mode (inpatient vs outpatient).

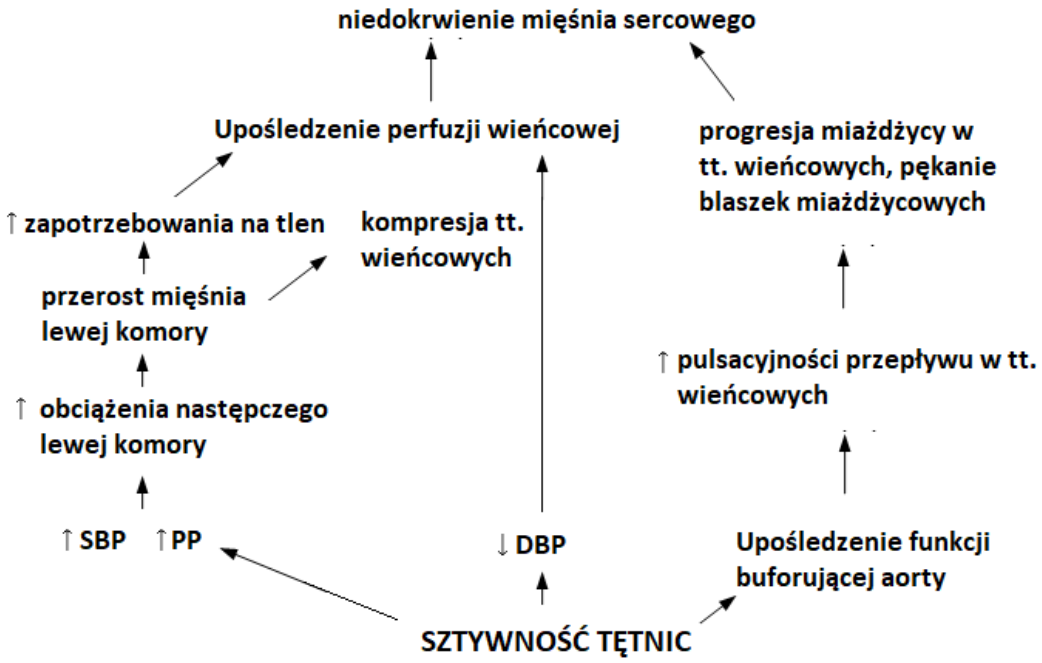
12. TABELE i RYCINY

Rycina 1. Patofizjologia sztywności tętnic

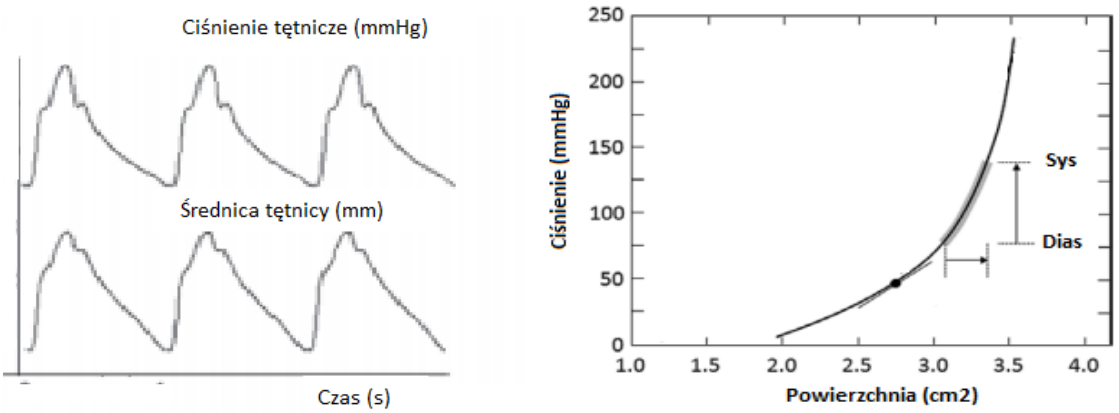


Objaśnienie skrótów: **AGEs**: końcowe produkty zaawansowanej glikacji; **RAAS**: układ renina-angiotensyna-aldosteron; **NO**: tlenek azotu.

Rycina 2. Udział sztywności tętniczej w patofizjologii choroby niedokrwiennej serca

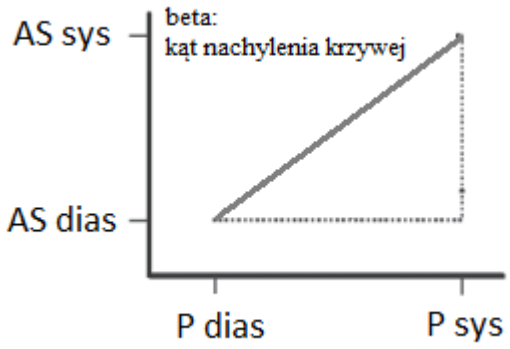


Rycina 3. Jednoczesna rejestracja zmian ciśnienia wewnątrz tętnicy i zmian jej średnicy pozwala na wykreślenie krzywej zależności ciśnienia rozciągającego ściany tętnicy od zmiany powierzchni tętnicy (9, 25)



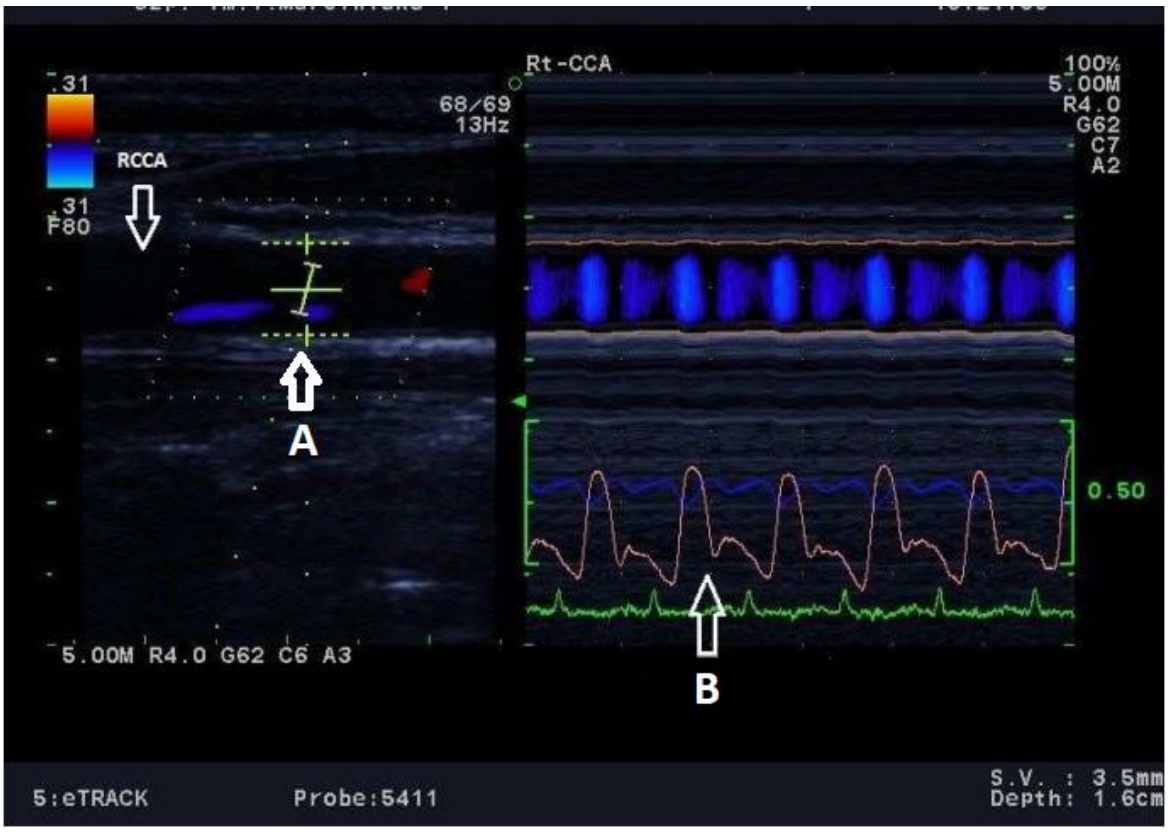
Objaśnienia skrótów: sys – skurczowe, **dias** - rozkurczowe

Rycina 4. Wykres zależności sztywności tętnicy od ciśnienia rozciągającego ściany tętnicy (25).



Objaśnienia skrótów: AS sys – skurczowa sztywność tętnicy**; AS dias –** rozkurczowa sztywność tętnicy**,** objętość rozkurczowa**, P dias:** ciśnienie rozkurczowe**, P sys –** ciśnienie skurczowe

Rycina 5. Pomiar parametrów sztywności tętnic ultrasonograficzną metodą echo-tracking.



A. ulokowanie bramki pomiarowej w prawej tętnicy szyjnej wspólnej (RCCA); **B**. Krzywa zmian średnicy RCCA;

Rycina 6. Parametry sztywności tętnic uzyskane za pomocą ultrasonograficznej metody echo-tracking: **β** – wskaźnik sztywności beta; **Ep** — moduł Petersona; **AC** — podatność tętnic; **PWV-beta** - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna

Rycina 7. Składowe programu KOS-zawał.

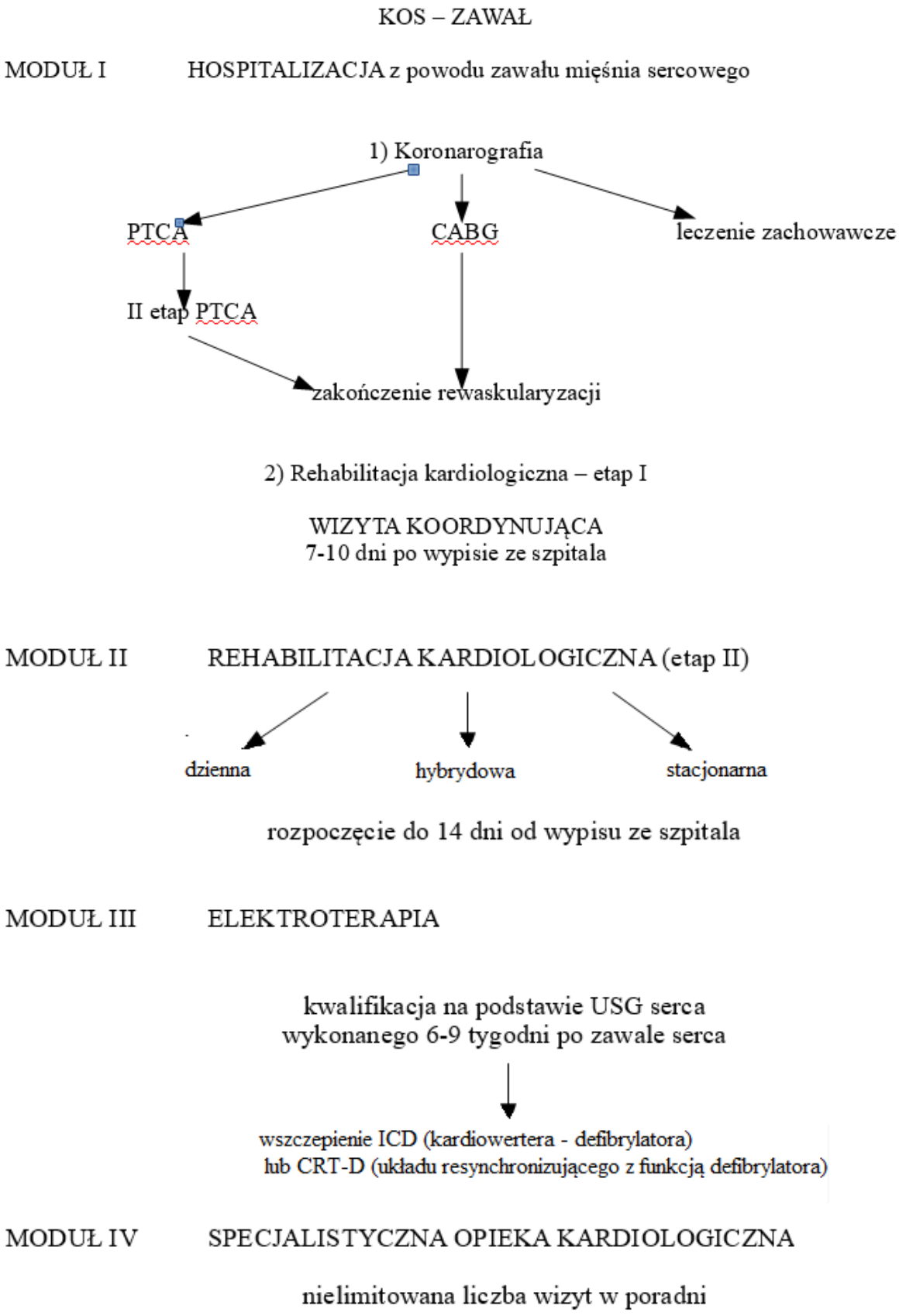


Tabela 1. Stopnie wydolności fizycznej określane na podstawie wyjściowej próby wysiłkowej:

Wydolność fizyczna	Szczytowa intensywność wysiłku (MET)
dobra	≥7
średnia	5-7
niska	3-5
bardzo niska	<3

Objaśnienie skrótów: **MET:** równoważnik metaboliczny

Tabela 2. Grupy ryzyka zdarzeń sercowych w czasie treningu fizycznego (wystarczy jedno spełnione kryterium średniego lub wysokiego ryzyka by zakwalifikować chorego do odpowiedniej grupy):

	Niskie ryzyko (spełnione wszystkie kryteria)	**Średnie ryzyko (spełnione 1 kryterium)**	**Wysokie ryzyko (spełnione 1 kryterium)**
Funkcja skurczowa lewej komory	Brak istotnej dysfunkcji (LVEF ≥ 50%)	Umiarkowana dysfunkcja (LVEF = 36–49%)	Istotnie upośledzona (LVEF ≤ 35%)
Złożona arytmia komorowa	Nieobecna w spoczynku oraz podczas wysiłku		Obecna w spoczynku oraz podczas wysiłku
Cechy niedokrwienia w wysiłkowym EKG	Brak	Obniżenie odcinka ST ≥ 1 mm a ≤ 2 mm	Obniżenie odcinka ST > 2 mm
Tolerancja wysiłku fizycznego	≥ 7 MET	5–6,9 MET	< 5 MET
Reakcja hemodynamiczna na wysiłek	Prawidłowa		Brak przyrostu lub spadek SBP lub HR wraz ze wzrostem obciążenia
Dane kliniczne	Niepowikłany zawał serca		Zawał serca powikłany wstrząsem lub niewydolnością serca, nawroty niedokrwienia po leczeniu inwazyjnym

Objaśnienie skrótów: **EKG**: badanie elektrokardiograficzne; **LVEF**: frakcja wyrzutu lewej komory; **MET**: równoważnik metaboliczny

Tabela 3. Charakterystyka kliniczna grupy badanej (grupa B - pacjenci z zawałem serca poddani rehabilitacji kardiologicznej) i kontrolnej (grupa K - pacjenci z zawałem serca niepoddani rehabilitacji kardiologicznej)

	Grupa badana (B) *N* = 90		**Grupa kontrolna (K)** *N* = 30		**B vs K** *p*
Wiek (rok życia):					0,901
M ± *SD*	64,2±9,7		63,5±9,7		
Me [*Q*1; *Q*3]	66 [58; 71]		67 [57; 71]		
Min - *Max*	39 - 84		47 - 84		
Płeć:	*n*	%	*n*	%	0,574
Liczba mężczyzn	62	68,9%	19	63,3%	
Liczba kobiet	28	31,1%	11	36,7%	
BMI (kg/m^2):	n = 88		n = 28		0,064
M ± *SD*	27,4±4,1		29,2±5,2		
Me [*Q*1; *Q*3]	27 [25; 29]		29 [27; 31]		
Min - *Max*	16 - 42		19 - 42		
Min - *Max*	5 - 13		5 - 9		
	n	%	*n*	%	
Liczba i frakcja osób z nadciśnieniem tętniczym	60	67,4%	21	70,0%	0,793
Liczba i frakcja osób z cukrzycą	24	26,7%	8	26,7%	1,000
Liczba i frakcja osób palących papierosy					**0,017**
Nie	35	38,9%	14	53,8%	
Tak	22	24,4%	10	38,5%	
W przeszłości	33	36,7%	2	7,7%	
SBP (mm Hg)					0,427
M ± *SD*	124,2±17,3		127,7±19,8		
Me [*Q*1; *Q*3]	121 [117; 132]		124 [117; 145]		
Min - *Max*	95 - 190		94 - 176		
DBP (mm Hg)					0,271
M ± *SD*	78,2±9,8		80,3±10,9		
Me [*Q*1; *Q*3]	78 [71; 84]		81 [71; 86]		
Min - *Max*	60 - 105		60 - 106		
MAP (mm Hg)					0,296
M ± *SD*	93,5±11,1		96,1±12,2		
Me [*Q*1; *Q*3]	93 [86; 100]		95 [90; 104]		
Min - *Max*	73 - 126		75 - 123		
PP (mm Hg)					0,783
M ± *SD*	46,0±13,3		47,4±16,3		
Me [*Q*1; *Q*3]	44 [38; 51]		45 [37; 54]		
Min - *Max*	27 - 110		24 - 96		

Objaśnienie skrótów: **BMI** – body mass index, **SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze, **DBP** – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, **MAP** - średnie ciśnienie tętnicze, – ciśnienie tętna, **B** – grupa badana, **K** – grupa kontrolna
M – średnia arytmetyczna, **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana,
Zaznaczono różnice istotne na poziomie p<0,05

Tabela 4. Dane biochemiczne grupy badanej (pacjenci z zawałem serca poddani rehabilitacji kardiologicznej) i kontrolnej (pacjenci z zawałem serca niepoddani rehabilitacji kardiologicznej)

	Grupa badana (B) N = 90	**Grupa kontrolna (K)** N = 30	***B vs K*** *p*
TC (mg/dL)	n = 88	n = 29	0,158
M ± SD	191,0±45,9	180,2±55,0	
Me [Q1; Q3]	189 [158; 221]	172 [143; 211]	
Min - Max	94 - 330	100 - 350	
LDL-C (mg/dL)	n = 86	n = 28	0,259
M ± SD	112,2±42,4	107,3±49,5	
Me [Q1; Q3]	112 [86; 143]	93 [79; 137]	
Min - Max	26 - 233	36 - 263	
HDL-C* (mg/dL)	n = 88	n = 29	0,115
M ± SD	49,2±13,2	44,2±13,1	
Me [Q1; Q3]	47 [39; 59]	46 [35; 51]	
Min - Max	25 - 85	21 - 75	
TG (mg/dL)	n = 88	n = 29	0,736
M ± SD	144,5±77,1	155,8±114,6	
Me [Q1; Q3]	126 [94; 165]	110 [87; 193]	
Min - Max	49 - 457	49 - 600	
Kreatynina (mg/dL)	n = 89	n = 29	0,226
M ± SD	0,94±0,20	1,07±0,36	
Me [Q1; Q3]	0,9[0,8;1,0]	1,0 [0,8;1,2]	
Min - Max	0,5-1,6	0,6-1,8	
Glukoza przygodna(mg/dL)	n = 87	n = 27	0,492
M ± SD	120,7±36,8	124,8±35,2	
Me [Q1; Q3]	113 [103; 125]	111 [104; 136]	
Min - Max	79 - 297	87 - 267	
HbA1c (%)	n = 26	n = 9	0,664
M ± SD	6,6±1,7	6,8±1,4	
Me [Q1; Q3]	6 [6; 7]	7 [6; 8]	
Min - Max	5 - 13	5 - 9	
NT-proBNP (pg/mL):	n = 85	n = 26	0,290
M ± SD	661±909	1974±3286	
Me [Q1; Q3]	274 [97; 820]	332 [91; 2460]	
Min - Max	25 - 4392	29 - 13348	
Troponina T (pg/ml)	n=90	n=30	0,813
M ± SD	2360,36±2641	2576,5±4421,55	
Me [Q1; Q3]	1181 [245; 4013]	1019 [335; 2195]	
Min - Max	26,4-11050	50,07-21695	
CK-MB (IU/l)	n=86	n=30	0,601
M ± SD	100,48±101,91	131,56±187,41	
Me [Q1; Q3]	62 [28;142]	51 [34; 153]	
Min - Max	10,70-550,0	18,0-930,0	
CRP (mg/l):	n = 87	n = 29	0,566
M ± SD	9,5±25,6	8,2±21,3	
Me [Q1; Q3]	2 [1; 5]	3 [1; 6]	
Min - Max	*0 - 148*	*0 - 116*	

Objaśnienie skrótów: **TC** – cholesterol całkowity, **LDL-C** – cholesterol LDL-C, **HDL-C** – cholesterol HDL-C**, TG** – triglicerydy, **CRP** – białko C-reaktywne; **CK-MB** – izoenzym Mb kinazy kreatyninowej, **B** – grupa badana, **K** – grupa kontrolna, **M** – średnia arytmetyczna, **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana, **Zaznaczono** różnice istotne na poziomie p<0,05

Tabela 5. Charakterystyka dotycząca zawału serca w grupie badanej (pacjenci z zawałem serca poddani rehabilitacji kardiologicznej) i kontrolnej (pacjenci z zawałem serca niepoddani rehabilitacji kardiologicznej)

	Grupa badana (B) N = 90		**Grupa kontrolna (K)** N = 30		**B vs K** p
Typ zawału serca:					0,206
NSTEMI	42	46,7%	18	60,0%	
STEMI	48	53,3%	12	40,0%	
Liczba zajętych tętnic wieńcowych w koronarografii:					0,033
0	3	3,3%	4	13,3%	
1	37	41,1%	5	16,7%	
2	36	40,0%	14	46,7%	
3	14	15,6%	7	23,3%	
Przebyty zawał serca w wywiadzie:					0,011
Nie	84	93,3%	23	76,7%	
Tak	6	6,7%	7	23,3%	
Lokalizacja zawału serca:					0,705
Ściana przednia	21	23,3%	6	20,0%	
Ściana inna niż przednia	69	76,7%	24	80,0%	
Liczba (frakcja) pacjentów u których wykonano PTCA	85	95,5%	24	80,0%	0,016
LVEF (%):	n = 89		n = 30		0,238
M ± SD	49,3±8,5		46,6±11,2		
Me [Q1; Q3]	50 [45; 55]		45 [40; 55]		
Min - Max	30 - 70		20 - 65		
Leki przy wypisie:					
Leki beta-adrenolityczne	87	96,7%	28	93,3%	0,598
ACEI	84	93,3%	26	86,7%	0,266
ARB	5	5,6%	2	6,7%	1,000
Blokery kanału wapniowego	17	18,9%	11	36,7%	0,046
Diuretyki	24	26,7%	12	40,0%	0,168
Statyny	90	100,0%	30	100,0%	1,000
Azotany	3	3,3%	0	0,0%	0,572
MRA	24	26,7%	0	0,0%	<0,001
Klopidogrel	41	45,6%	21	70%	0,035
Kwas acetylosalicylowy	90	100%	30	100%	1,000
Tikagrelor	48	53,3%	7	23,3%	0,008
Podwójna terapia przeciwpłytkowa	89	98,9%	28	93,3%	0,154

Objaśnienie skrótów: **NSTEMI** – zawał mięśnia serca bez uniesienia odcinka ST, **STEMI** – zawał mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST, **PTCA** – przezskórna angioplastyka wieńcowa, **LVEF** – frakcja wyrzutu lewej komory, **ACEI** – inhibitory konwertazy angiotensyny, **ARB** – antagoniści receptora angiotensyny, **MRA** – antagoniści receptora mineralokortykoidowego, **B** – grupa badana, **K** – grupa kontrolna

M – średnia arytmetyczna, **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana,

Zaznaczono różnice istotne na poziomie p<0,05

Tabela 6. Porównanie wyjściowych wartości średnich parametrów sztywności tętnic u pacjentów z zawałem serca (łącznie grupa badana – pacjenci poddani rehabilitacji i grupa kontrolna – niepoddani rehabilitacji) względem grupy osób zdrowych.

	Grupa badana i kontrolna B+K N = 120	**Grupa zdrowych Z** N = 38	**B+K vs Z** *p*
beta (-)	n = 117	n = 38	**0,004**
M ± SD	7,60±2,55	6,25±1,32	
Me [Q1; Q3]	7,1 [5,6; 8,8]	6,4 [5,1; 7,3]	
Min - Max	3,7 - 16,4	3,5 - 8,7	
EP (kPa)	n = 118	n = 38	**<0,001**
M ± SD	101,4±37,6	79,9±19,2	
Me [Q1; Q3]	96 [73; 120]	77 [64; 92]	
Min - Max	46 - 248	46 - 118	
PWV - beta (m/s)	n = 118	n = 38	**<0,001**
M ± SD	6,06±1,04	5,35±0,65	
Me [Q1; Q3]	6,1 [5,2; 6,6]	5,2 [4,8; 5,8]	
Min - Max	4,2 - 9,7	4,1 - 6,6	
AC (mm^2/kPa)	n = 118	n = 38	0,419
M ± SD	0,85±0,31	0,78±0,16	
Me [*Q1*; *Q3*]	0,8 [0,7; 1,0]	0,8 [0,7; 0,9]	
Min - Max	0,4 - 2,1	0,4 - 1,2	

Objaśnienie skrótów: **Beta** – wskaźnik sztywności beta, **EP** – moduł Petersona, **PWV – beta** - mierzona lokalnie prędkość fali tętna, **AC** – podatność tętnic, **B**- grupa badana, **K**-grupa kontrolna, **Z**- grupa zdrowych, **M** – średnia arytmetyczna, **SD** – odchylenie standardowe, **Me**-mediana,

Zaznaczono różnice istotne na poziomie p<0,05

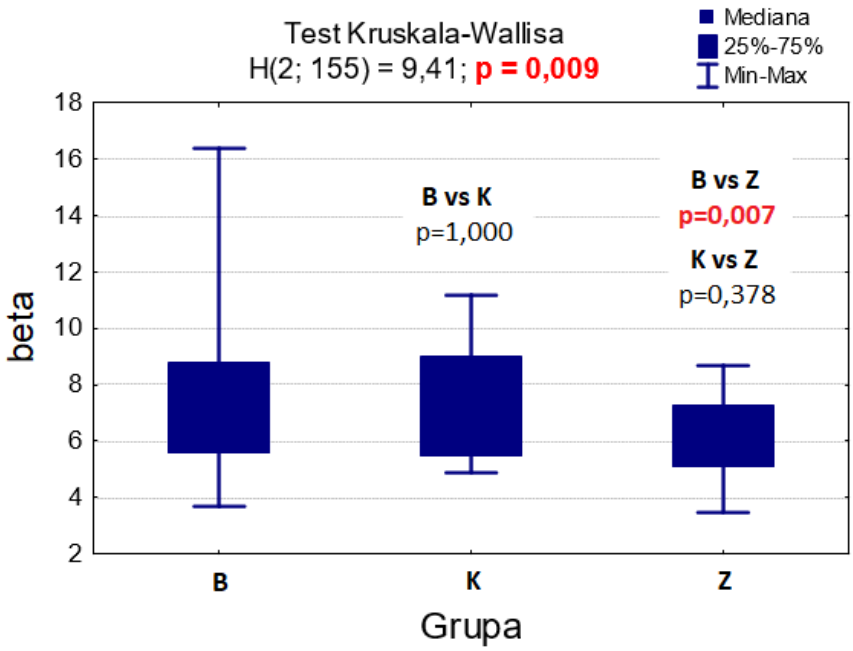
Tabela 7. Porównanie wyjściowych wartości średnich parametrów sztywności tętnic w grupie badanej (grupa B - pacjenci z zawałem serca poddani rehabilitacji kardiologicznej), kontrolnej (grupa K- pacjenci z zawałem serca niepoddani rehabilitacji kardiologicznej) i u zdrowych osób (grupa Z).

	Grupa badana (B) N = 90	**Grupa kontrolna (K)** N = 30	**Zdrowi (Z)** N = 38	**B vs K** p	**B vs Z** p	***K vs Z*** *p*
beta (-)	n = 90	n = 27	n = 38	0,321	**0,003**	0,104
M ± SD	7,77±2,72	7,03±1,78	6,25±1,32			
Me [Q1; Q3]	7,4 [5,6; 8,8]	6,3 [5,5; 9,0]	6,4 [5,1; 7,3]			
Min - Max	3,7 - 16,4	4,9 - 11,2	3,5 - 8,7			
EP (kPa)	n = 90	n = 28	n = 38	0,346	**<0,001**	**0,048**
M ± SD	103,6±40,2	94,1±27,0	79,9±19,2			
Me [Q1; Q3]	101 [77; 121]	86 [70; 116]	77 [64; 92]			
Min - Max	46 - 248	61 - 146	46 - 118			
PWV-beta (m/s)	n = 90	n = 28	n = 38	0,362	**<0,001**	**0,012**
M ± SD	6,12±1,11	5,87±0,79	5,35±0,65			
Me [Q1; Q3]	6,1 [5,4; 6,7]	5,8 [5,1; 6,6]	5,2 [4,8; 5,8]			
Min - Max	4,2 - 9,7	4,9 - 7,5	4,1 - 6,6			
AC (mm^2/kPa)	n = 90	n = 28	n = 38	0,103	0,825	**0,047**
M ± SD	0,84±0,32	0,91±0,28	0,78±0,16			
Me [Q1; Q3]	0,8 [0,6; 1,0]	0,9 [0,7; 1,0]	0,8 [0,7; 0,9]			
Min - Max	*0,4 - 2,1*	*0,6 - 1,9*	*0,4 - 1,2*			

Objaśnienie skrótów: **Beta** – wskaźnik sztywności beta, **EP** – moduł Petersona, **PWV – beta** - mierzona lokalnie prędkość fali tętna, **AC** – podatność tętnic, **M** – średnia arytmetyczna, **SD** – odchylenie standardowe, **Me**- mediana,

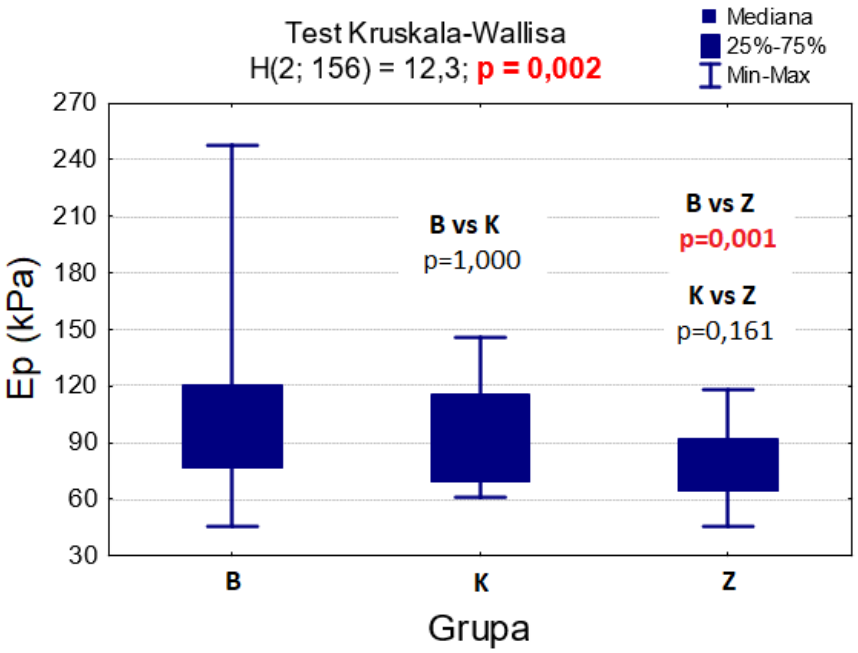
Zaznaczono różnice istotne na poziomie p<0,05

Rycina 8. Porównanie wyjściowych wartości średnich beta w grupie badanej (grupa B - pacjenci z zawałem serca poddani rehabilitacji kardiologicznej), kontrolnej (grupa K - pacjenci z zawałem serca niepoddani rehabilitacji kardiologicznej) i u osób zdrowych (grupa Z) za pomocą nieparametrycznej analizy wariancji (test Kruskala-Wallisa) oraz testów porównań wielokrotnych (test Dunna)



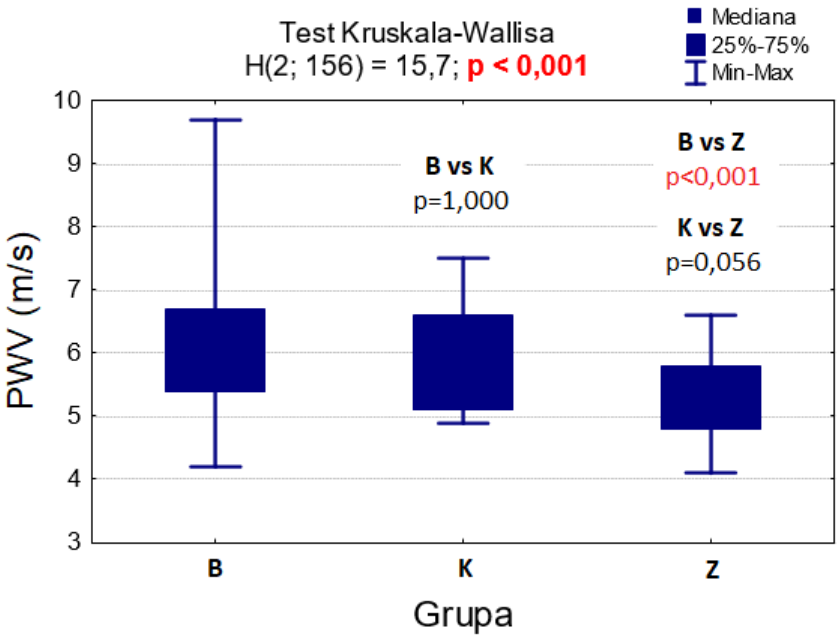
Objaśnienie skrótów: **B** - grupa badana, **K** – grupa kontrolna, **Z** – grupa osób zdrowych, **beta** – wskaźnik sztywności beta

Rycina 9. Porównanie wyjściowych wartości średnich EP w grupie badanej (grupa B - pacjenci z zawałem serca poddani rehabilitacji kardiologicznej), kontrolnej (grupa K - pacjenci z zawałem serca niepoddani rehabilitacji kardiologicznej) i u zdrowych osób (grupa Z) za pomocą nieparametrycznej analizy wariancji (test Kruskala-Wallisa) oraz testów porównań wielokrotnych (test Dunna)



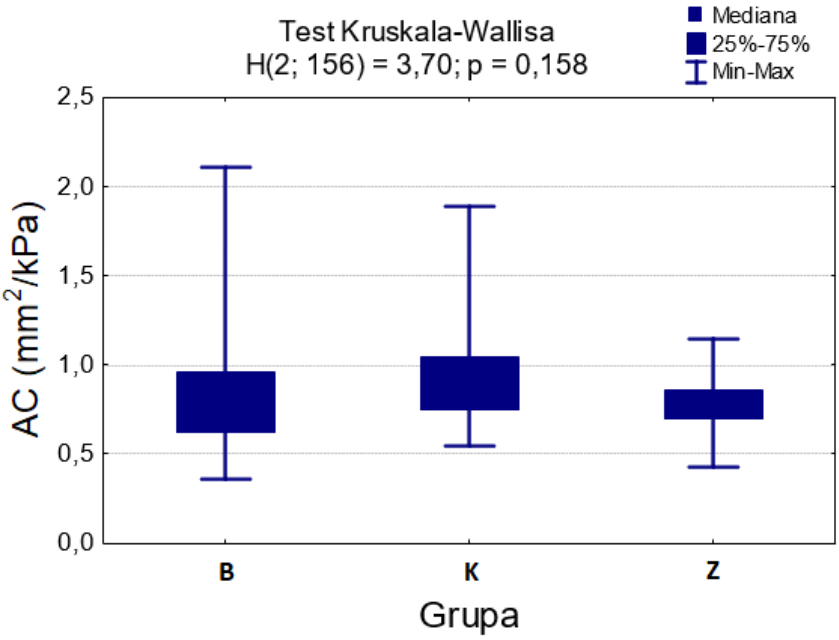
Objaśnienie skrótów: **B** - grupa badana, **K** – grupa kontrolna, **Z** – grupa osób zdrowych, **EP** – moduł Petersona

Rycina 10. Porównanie wyjściowych wartości średnich PWV-beta w grupie badanej (grupa B - pacjenci z zawałem serca poddani rehabilitacji kardiologicznej), kontrolnej (grupa K - pacjenci z zawałem serca niepoddani rehabilitacji kardiologicznej) i u zdrowych osób (grupa Z) za pomocą nieparametrycznej analizy wariancji (test Kruskala-Wallisa) oraz testów porównań wielokrotnych (test Dunna)



Objaśnienie skrótów: **B** - grupa badana, **K** – grupa kontrolna, **Z** – grupa osób zdrowych, **PWV-beta** – lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna

Rycina 11. Porównanie wyjściowych wartości średnich AC w grupie badanej (grupa B – pacjenci z zawałem serca poddani rehabilitacji kardiologicznej), kontrolnej (grupa K – pacjenci z zawałem serca niepoddani rehabilitacji kardiologicznej) i u osób zdrowych (grupa Z) za pomocą nieparametrycznej analizy wariancji (test Kruskala-Wallisa) oraz testów porównań wielokrotnych (test Dunna)



Objaśnienie skrótów: **B** - grupa badana, **K** – grupa kontrolna, **Z** – grupa osób zdrowych, **AC**- podatność tętnicza

Tabela 8. Korelacje między wyjściowymi parametrami sztywności tętnic i wyjściowymi wartościami czynników wpływających na sztywność tętnic u pacjentów z zawałem serca (łącznie grupa badana i kontrolna, B+K) - wartości współczynników korelacji Pearsona *r*.

Analizowane zmienne	**Parametry sztywności tętnic w grupie badanej i kontrolnej (B+K)**			
	beta	**EP**	**PWV-beta**	**AC**
Wiek (rok życia)	**r = 0,271**	**r = 0,272**	**r = 0,248**	r = -0,154
	p = 0,003	**p = 0,003**	**p = 0,007**	p = 0,097
BMI (kg/m^2)	r = 0,117	r = 0,153	r = 0,164	**r = 0,202**
	p = 0,217	p = 0,103	p = 0,082	**p = 0,031**
CRP (mg/l)	r = -0,077	r = -0,076	r = -0,078	r = 0,080
	p = 0,418	p = 0,424	p = 0,409	p = 0,397
TC (mg/dl)	r = -0,018	r = -0,013	r = 0,020	r = -0,020
	p = 0,847	p = 0,892	p = 0,828	p = 0,828
LDL-C (mg/dl)	r = -0,001	r = -0,002	r = 0,022	r = -0,036
	p = 0,998	p = 0,979	p = 0,813	p = 0,703
HDL-C (mg/dl)	r = -0,107	r = -0,134	r = -0,128	r = 0,021
	p = 0,255	p = 0,150	p = 0,170	p = 0,823
TG (mg/dl)	r = 0,016	r = 0,053	r = 0,083	r = 0,033
	p = 0,867	p = 0,570	p = 0,374	p = 0,725
SBP (mm Hg)	r = 0,198	r = **0,388**	r = **0,360**	r = -0,089
DBP (mm Hg)	r = -0,175	r = 0,025	r = 0,097	r = **0,225**
PP (mm Hg)	r = -0,031	r = 0,185	r = **0,221**	r = 0,111
MAP (mm Hg)	r = -0,023	r = -0,098	r = -0,092	r = 0,028
Liczba zajętych tętnic wieńcowych w koronarografii	r = -0,037	r = -0,017	r = -0,015	r = 0,001
	p = 0,686	p = 0,858	p = 0,873	p = 0,991
LVEF (%)	r = -0,023	r = -0,098	r = -0,092	r = 0,028

Objaśnienie skrótów: **BMI** – body mass index, **CRP** – białko C-reaktywne, **TC** – cholesterol całkowity, **LDL-C** – cholesterol LDL-C, **HDL-C**- cholesterol HDL-C, **TG** – triglicerydy, **SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze, **DBP** – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, **PP** – ciśnienie tętna, **MAP** – średnie ciśnienie tętnicze, **LVEF** – frakcja wyrzutowa lewej komory, **B**-grupa badana, **K**-kontrolna, **beta**- wskaźnik sztywności beta, **EP**-moduł Petersona, **PWV-beta** – lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna, **AC**- podatność tętnic, **r-w**spółczynnik korelacji r Pearsona
Zaznaczono różnice istotne na poziomie p<0,05

Tabela 9. Korelacje między wyjściowymi parametrami sztywności tętnic i czynnikami wpływającymi na sztywność tętnic u pacjentów z zawałem serca (łącznie grupa badana i kontrolna, B+K) - wyniki testu istotności (t-Studenta)

Analizowane zmienne	**Parametry sztywności tętnic w grupie badanej i kontrolnej (B+K)**			
	beta	**EP**	**PWV-beta**	***AC***
Płeć	t = -0,402	t = -0,541	t = -0,184	t = 0,101
	p = 0,686	p = 0,590	p = 0,854	p = 0,920
Nikotynizm (aktualny)	t = -1,602	**t = -2,030**	**t = -2,142**	**t = 2,536**
	p = 0,123	**p = 0,045**	**p = 0,035**	**p = 0,013**
Nadciśnienie tętnicze	**t = 2,033**	**t = 2,661**	**t = 2,660**	t = 0,049
	p = 0,044	**p = 0,009**	**p = 0,009**	p = 0,961
Cukrzyca	t = 0,601	t = 1,155	t = 1,043	t = -0,013
	p = 0,549	p = 0,250	p = 0,299	p = 0,990
Otyłość	t = 0,779	t = 1,109	t = 1,346	t = 1,842
	p = 0,439	p = 0,272	p = 0,184	p = 0,071
Typ zawału serca (NSTEMI / STEMI)	t = -0,910	t = 0,055	t = -0,224	t = -0,039
	p = 0,365	p = 0,956	p = 0,823	p = 0,969
Lokalizacja zawału serca (przednia ściana lewej komory vs ściana inna niż przednia)	t = -0,981	t = -1,264	t = -1,161	t = 0,699
	p = 0,328	p = 0,209	p = 0,248	p = 0,486
Przebyty zawał serca w przeszłości	t = -0,083	t = 0,722	t = 0,729	t = -0,581
	p = 0,943	p = 0,472	p = 0,467	p = 0,562

Objaśnienie skrótów: **NSTEMI** – zawał serca bez uniesienia odcinka ST, **STEMI** – zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST, **beta-** wskaźnik sztywności beta**, EP-**moduł Petersona**, PWV-beta –** lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna**, AC-** podatność tętnic, **B** - grupa badana, **K** – grupa kontrolna,

Zaznaczono różnice istotne na poziomie p<0,05

Tabela 10. Wartości średnie parametrów sztywności tętnic w grupie badanej (grupa B-pacjenci z zawałem serca poddani rehabilitacji kardiologicznej) oraz w grupie kontrolnej (grupa K-pacjenci z zawałem serca niepoddani rehabilitacji kardiologicznej) po 6 tygodniach.

	Grupa badana (B) N = 89	**Grupa kontrolna (K) N = 29**	**B vs K p**
beta (-)			**0,016**
M ± SD	6,60±2,49	7,88±2,68	
Me [Q1; Q3]	6,2 [4,7; 7,6]	7,1 [6,0; 9,7]	
Min - Max	2,5 - 16,1	4,1 - 13,9	
EP (kPa)			**0,001**
M ± SD	87,7±35,5	113,4±41,7	
Me [Q1; Q3]	78 [64; 107]	101 [84; 140]	
Min - Max	32 - 235	56 - 227	
PWV - beta (m/s)			**0,001**
M ± SD	5,63±1,03	6,43±1,13	
Me [Q1; Q3]	5,4 [4,9; 6,2]	6,2 [5,6; 7,3]	
Min - Max	3,7 - 9,4	4,7 - 9,2	
AC (mm^2/kPa)			0,177
M ± SD	0,98±0,40	0,86±0,27	
Me [Q1; Q3]	0,9 [0,7; 1,1]	0,8 [0,7; 1,0]	
Min - Max	0,2 - 2,3	0,5 - 1,8	

Objaśnienie skrótów: **Beta** – wskaźnik sztywności beta, **EP** – moduł Petersona, **PWV-beta** – lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna, **AC** – podatność tętnic, **B**- grupa badana, **K**- grupa kontrolna, **M** – średnia arytmetyczna, **Me**-mediana,

Zaznaczono różnice istotne na poziomie $p<0,05$

Tabela 11. Porównanie wartości średnich parametrów sztywności tętnic u pacjentów rehabilitowanych (grupa B) różniących się typem zawału mięśnia sercowego (NSTEMI vs STEMI) po rehabilitacji kardiologicznej.

	Typ zawału serca		*p*
	NSTEMI *N* = 41	**STEMI** *N* = 48	
beta (-)			0,856
M ± SD	6,55±2,43	6,65±2,57	
Me [*Q1; Q3*]	6,2 [4,6; 7,6]	6,2 [4,7; 7,9]	
Min - Max	2,5 - 12,7	2,9 - 16,1	
EP (kPa)			0,986
M ± SD	87,6±34,7	87,8±36,6	
Me [*Q1; Q3*]	81 [64; 107]	78 [65; 106]	
Min - Max	32 - 197	39 - 235	
PWV-beta (m/s)			0,840
M ± SD	5,6±1,0	5,7±1,1	
Me [*Q1; Q3*]	5 [5; 6]	5 [5; 6]	
Min - Max	4 - 8	4 - 9	
AC (mm²/kPa)			0,436
M ± SD	1,0±0,4	1,0±0,4	
Me [*Q1; Q3*]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	
Min - Max	0 - 2	0 - 2	

Objaśnienie skrótów: **Beta** – wskaźnik sztywności beta, **EP** – moduł Petersona, **PWV-beta** – lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna, **AC** – podatność tętnic, **NSTEMI** – zawał mięśnia serca bez uniesienia odcinka ST, **STEMI** – zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST, **M** – średnia arytmetyczna, **Me**-mediana
Zaznaczono różnice istotne na poziomie p<0,05

Tabela 12. Porównanie wartości średnich parametrów sztywności tętnic po rehabilitacji kardiologicznej u pacjentów z grupy badanej (B) z nadciśnieniem tętniczym i bez.

	Nadciśnienie tętnicze		*p*
	Tak *N* = 59	**Nie** *N* = 29	
beta (-)			0,295
M ± SD	5,66 ± 2,07	6,37 ± 2,72	
Me [*Q1; Q3*]	6,4 [4,9; 7,6]	5,5 [4,6; 7,6]	
Min - Max	2,5 - 12,5	2,9 - 12,7	
EP (kPa)			0,170
M ± SD	87,0 ± 28,1	84,1 ± 39,3	
Me [*Q1; Q3*]	85 [69; 107]	70 [62; 89]	
Min - Max	32 - 163	39 - 197	
PWV - beta (m/s)			0,111
M ± SD	5,66 ± 0,86	5,45 ± 1,13	
Me [*Q1; Q3*]	5,6 [5,1; 6,2]	5,1 [4,8; 5,8]	
Min - Max	3,7 - 7,6	3,9 - 8,4	
AC (mm²/kPa)			0,582
M ± SD	1,00 ± 0,39	0,94 ± 0,41	
Me [*Q1; Q3*]	0,9 [0,7; 1,2]	0,9 [0,7; 1,1]	
Min - Max	0,4 - 2,3	0,2 - 2,0	

Objaśnienie skrótów: **Beta** – wskaźnik sztywności beta, **EP** – moduł Petersona, **PWV-beta** – lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna, **AC** – podatność tętnic, **M** – średnia arytmetyczna, **Me**-mediana, **Zaznaczono** różnice istotne na poziomie p<0,05

Tabela 13. Wartości średnie danych klinicznych, biochemicznych i echokardiograficznych w grupie badanej (grupa B - pacjenci z zawałem serca poddani rehabilitacji kardiologicznej) oraz w grupie kontrolnej (grupa K - pacjenci z zawałem serca niepoddani rehabilitacji kardiologicznej) po 6 tygodniach.

	Grupa badana (B) N = 89	**Grupa kontrolna (K) N = 29**	***B vs K p***
TC (mg/dL)	n = 76	n = 10	0,731
M ± SD	137,55±31,32	155,10±63,83	
Me [Q1; Q3]	133,5 [115,5; 155,0]	141,5 [118,0; 155,0]	
Min - Max	83,0 - 254,0	111,0 - 327,0	
LDL-C (mg/dL)	n = 77	n = 10	0,506
M ± SD	64,1±25,2	81,2±52,3	
Me [Q1; Q3]	60 [50; 76]	63 [55; 81]	
Min - Max	16 - 163	45 - 221	
HDL-C (mg/dL)	n = 77	n = 10	0,436
M ± SD	50,35±12,98	48,29±14,31	
Me [Q1; Q3]	46,7 [41,9; 57,2]	39,8 [37,0; 62,5]	
Min - Max	28,7 - 84,1	35,2 - 72,2	
TG (mg/dL)	n = 76	n = 10	0,496
M ± SD	114,75±54,10	128,10±59,44	
Me [Q1; Q3]	98,0 [73,0; 147,5]	131,0 [67,0; 159,0]	
Min - Max	39,0 - 301,0	39,0 - 217,0	
HbA1c (%)	n = 18	n = 2	0,858
M ± SD	6,46±0,79	6,35±0,64	
Me [Q1; Q3]	6,3 [5,9; 7,0]	6,4 [5,9; 6,8]	
Min - Max	5,1 - 7,8	5,9 - 6,8	
LVEF (%)	n = 86	n = 25	0,400
M ± SD	52,6±7,6	50,1±10,2	
Me [Q1; Q3]	55 [48; 60]	50 [45; 58]	
Min - Max	33 - 65	20 - 65	
SBP (mm Hg)	n = 88	n = 29	**0,006**
M ± SD	124,4±13,4	134,3±16,5	
Me [Q1; Q3]	124 [119; 130]	130 [123; 146]	
Min - Max	94 - 164	107 - 172	
DBP (mm Hg)	n = 88	n = 29	**0,033**
M ± SD	79,0±10,3	85,1±12,6	
Me [Q1; Q3]	80 [71; 84]	83 [76; 96]	
Min - Max	60 - 120	62 - 108	
MAP (mm Hg)	n = 88	n = 29	**0,010**
M ± SD	94,1±10,3	101,5±12,8	
Me [Q1; Q3]	95 [89; 99]	99 [92; 113]	
Min - Max	74 - 134	80 - 129	
PP (mm Hg)	n = 89		0,257
M ± SD	44,9±11,5	49,2±12,0	
Me [Q1; Q3]	43 [40; 50]	47 [40; 61]	
Min - Max	0 - 80	33 - 70	

Objaśnienie skrótów: **TC** – cholesterol całkowity, **LDL-C** – cholesterol LDL-C, **HDL-C** – cholesterol HDL-C, **TG** – triglicerydy, **HbA1c** – hemoglobina glikowana, **LVEF** – frakcja wyrzutu lewej komory, **SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze, **DBP** – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, **MAP** – średnie ciśnienie tętnicze, **PP** – ciśnienie tętna, **M** – średnia arytmetyczna, **SD** – odchylenie standardowe, **Me**- mediana, **B**- grupa badana, **K**- grupa kontrolna

Zaznaczono różnice istotne na poziomie $p<0,05$

Tabela 14. Porównanie odsetka pacjentów ze stężeniem LDL-C<70mg/dl w grupie badanej (B) i kontrolnej (K), wyjściowo i po 6 tygodniach.

	Frakcja pacjentów z LDL-C<70 mg/dl wyjściowo	**Frakcja pacjentów z LDL-C<70 mg/dl po 6 tygodniach**	Wynik testu p
	n/N (%)	n/N (%)	
Grupa badana (B)	13/74 (17,6%)	46/74 (62,2%)	**p <0,001**
Grupa kontrolna (K)	2/10 (20,0%)	6/10 (60,0%)	p = 0,171
Wynik testu (p)	p = 0,800	p = 0,832	

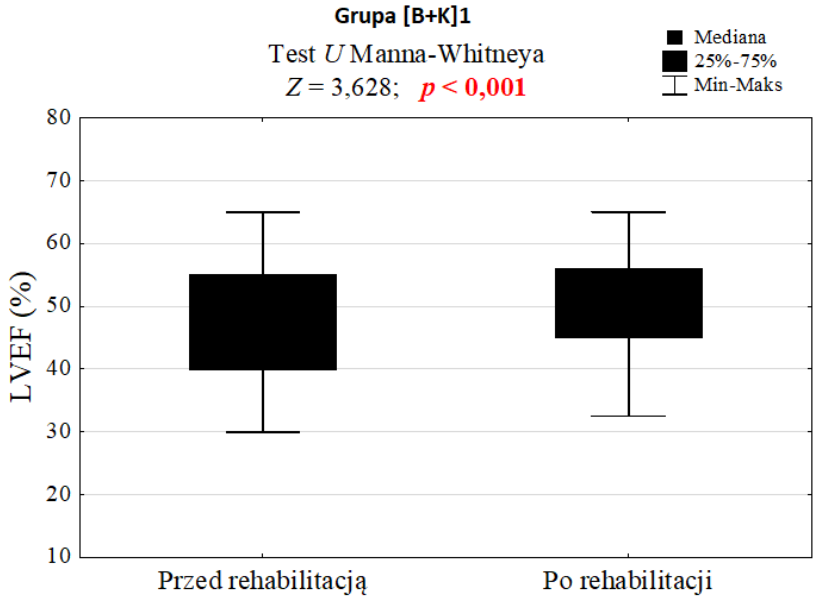
Objaśnienie skrótów: **LDL-C –** cholesterol LDL, **zaznaczono** różnice istotne na poziomie p<0,05

Tabela 15. Porównanie frakcji wyrzutu lewej komory po 6 tygodniach względem wyjściowej w grupach: **[B+K]1** – pacjenci z grupy badanej i kontrolnej u których odnotowano poprawę w zakresie co najmniej 2 parametrów sztywności tętnic -zmniejszenia beta, EP, PWV- beta lub zwiększenia AC oraz **[B+K]2:** pozostali pacjenci z grupy badanej i kontrolnej

LVEF (%):	**Wyjściowo** *N* = 50	**Po 6 tygodniach** *N* = 46	p
Grupa [B+K]1	46,5 [40; 55]	50 [45; 56]	**<0,001**
Grupa [B+K]2	50 [45; 55]	55 [50; 60]	**<0,001**

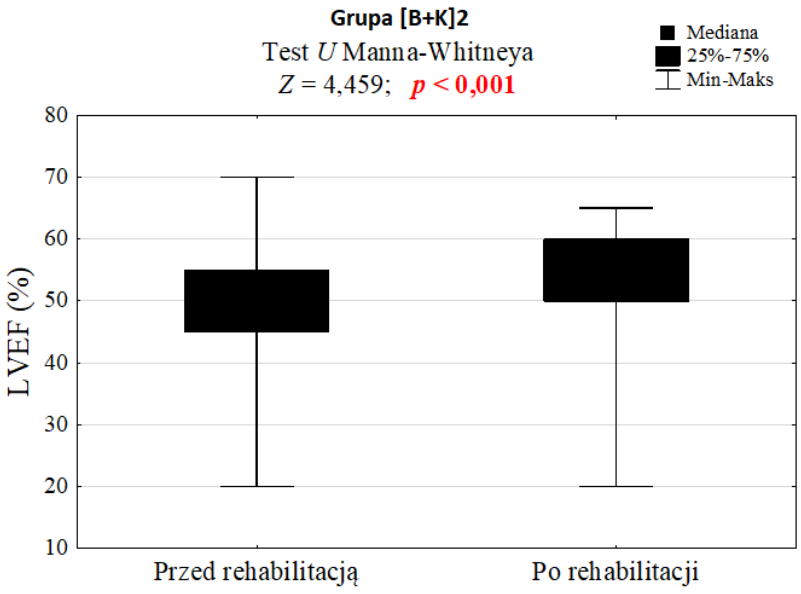
Objaśnienie skrótów: **LVEF**: frakcja wyrzutu lewej komory, **zaznaczono** różnice istotne na poziomie p<0,05

Rycina 12. Porównanie frakcji wyrzutu lewej komory po rehabilitacji względem wyjściowej w grupie $[B+K]_1$ - pacjentów z grupy badanej i kontrolnej, u których odnotowano poprawę w zakresie co najmniej 2 parametrów sztywności tętnic (zmniejszenie beta, EP, PWV- beta lub zwiększenie AC).



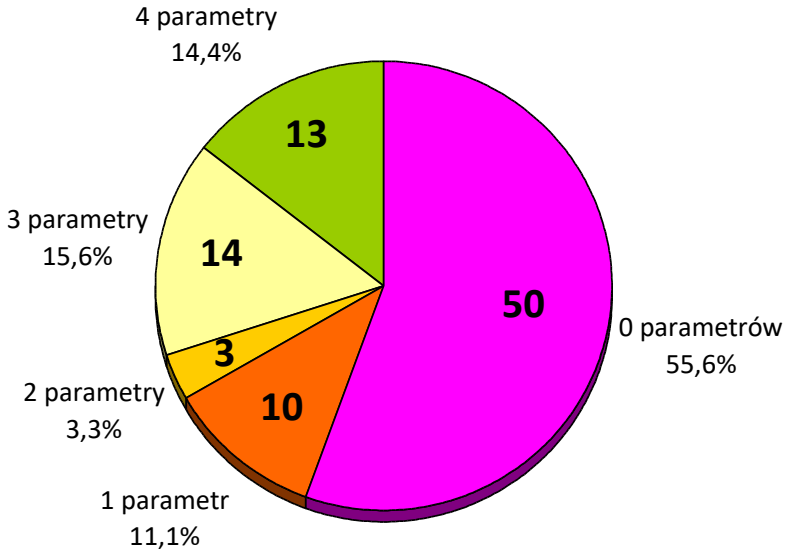
Objaśnienie skrótów: LVEF – frakcja wyrzutu lewej komory, **Grupa [B+K]1** – pacjenci łącznie z grupy badanej i kontrolnej którzy odnieśli korzyść z rehabilitacji kardiologicznej w postaci poprawy w zakresie co najmniej 2 parametrów sztywności tętnic -zmniejszenia beta, EP, PWV- beta lub zwiększenia AC.

Rycina 13. Porównanie frakcji wyrzutu lewej komory po rehabilitacji względem wyjściowej w grupie $[B+K]_2$ - pacjentów z grupy badanej i kontrolnej, u których nie odnotowano poprawy w zakresie co najmniej 2 parametrów sztywności tętnic (zmniejszenia beta, EP, PWV- beta lub zwiększenia AC).

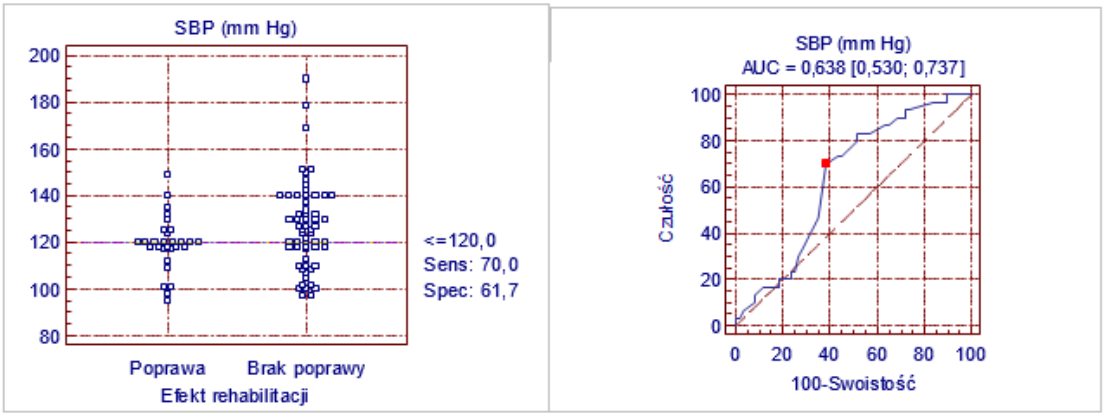


Objaśnienie skrótów: LVEF – frakcja wyrzutu lewej komory, **Grupa [B+K]1** – pacjenci łącznie z grupy badanej i kontrolnej którzy nie odnieśli korzyści z rehabilitacji kardiologicznej w postaci poprawy w zakresie co najmniej 2 parametrów sztywności tętnic -zmniejszenia beta, EP, PWV- beta lub zwiększenia AC.

Rycina 14. Odsetek pacjentów grupy badanej (pacjentów z zawałem serca poddanych rehabilitacji kardiologicznej) w podgrupach różniących się liczbą parametrów sztywności tętnic (beta, EP, PWV-beta, AC), które w wyniku rehabilitacji uległy poprawie.



Rycina 15. SBP przed rozpoczęciem rehabilitacji kardiologicznej w grupach pacjentów z zawałem serca różniących się wpływem rehabilitacji kardiologicznej na parametry sztywności tętnic (grupa B1 i grupa B2) i krzywa ROC. Dla wartości odcinającej SBP ≤ 120 mm Hg czułość testu wynosi 70,0%, swoistość 61,7% a pole pod krzywą ROC AUC = 0,638.



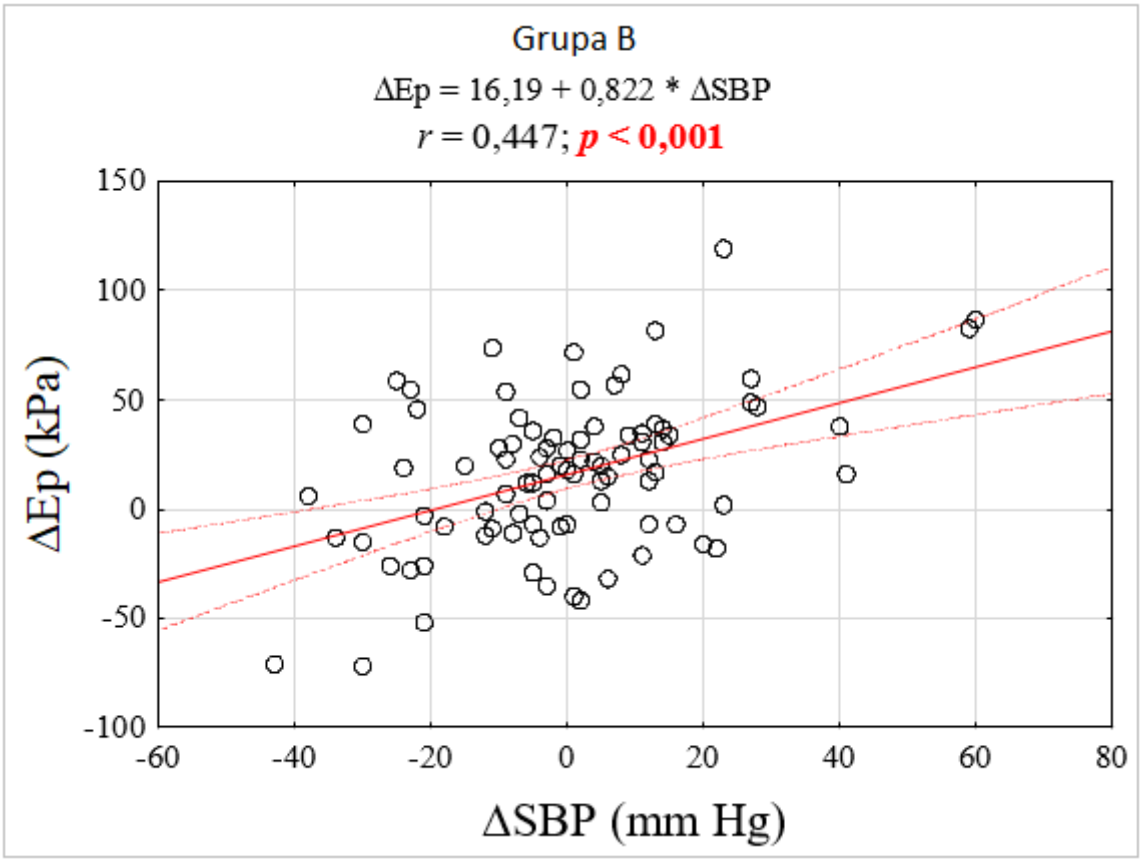
Objaśnienie skrótów: **SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze, **AUC** – pole pod krzywą

Tabela 16. Wyniki analizy regresji jednoczynnikowej (OR – odds ratio) predyktorów uzyskania poprawy parametrów sztywności tętnic w grupie badanej.

	Efekt rehabilitacji kardiologicznej				**Test niezależności p**	**Iloraz szans OR (95% CI)**
	Poprawa N = 30		**Brak poprawy N = 60**			
	n	%	n	%		
Wiek ≤ 71 lat	28	93,3%	47	78,3%	0,081	3,87 (0,81 – 18,4)
Kobieta	11	36,7%	17	28,3%	0,573	1,46 (0,58 – 3,72)
BMI > 26,6 kg/m^2	17	56,7%	32	53,3%	0,929	1,06 (0,44 – 2,58)
SBP ≤120 mm Hg	21	70,0%	23	38,3%	**0,009**	**2,74 (1,05 – 7,14)**
DBP ≤74 mm Hg	14	46,7%	16	26,7%	0,097	2,41 (0,96 – 6,02)
MAP ≤≤98 mm Hg	23	76,7%	38	63,3%	0,300	1,90 (0,70 – 5,15)
PP ≤≤ 41 mm Hg	16	53,3%	19	31,7%	0,079	**2,47 (1,00 – 6,07)**
TC ≤≤222 mg/dL	25	83,3%	42	70,0%	0,267	2,14 (0,71 – 6,49)
HDL-C > 49,4 mg/dL	14	46,7%	24	40,0%	0,706	1,31 (0,54 – 3,18)
LDL-C ≤≤123 mg/dL	20	66,7%	32	53,3%	0,327	1,75 (0,70 – 4,36)
TG ≤≤225 mg/dL	27	90,0%	51	85,0%	0,744	1,59 (0,40 – 6,36)
NT-proBNP > 227,8 pg/mL	19	63,3%	29	48,3%	0,263	1,85 (0,75 – 4,54)
CRP > 3,2 (mg/l)	15	50,0%	21	35,0%	0,254	1,86 (0,76 – 4,53)
Nadciśnienie tętnicze	17	56,7%	43	71,7%	0,123	0,52 (0,21 – 1,29)
Cukrzyca	10	33,3%	14	23,3%	0,448	1,64 (0,63 – 4,32)
Aktualny nikotynizm	11	36,7%	11	18,3%	0,099	2,58 (0,96 – 6,94)
LVEF (%) ≤ 43%	12	40,0%	7	11,7%	**0,005**	**5,05 (1,72 – 14,8)**
NSTEMI	15	50,0%	27	45,0%	0,823	1,22 (0,51 – 2,94)
Liczba zajętych tętnic wieńcowych w koronarografii > 1	20	66,7%	30	50,0%	0,202	2,00 (0,80 – 4,98)
Pierwszy zawał serca	29	96,7%	55	91,7%	0,654	2,64 (0,29 – 23,6)
Zawał serca zlokalizowany w ścianie przedniej	8	26,7%	13	21,7%	0,792	1,31 (0,48 – 3,63)
PTCA	29	96,7%	56	93,3%	0,661	2,07 (0,22 – 19,4)

Objaśnienie skrótów: BMI – body mass index, **SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze, **DBP** – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, **MAP** – średnie ciśnienie tętnicze, **PP** – ciśnienie tętna, **TC** – cholesterol całkowity, **LDL-C** - cholesterol LDL-C, **HDL-C** - cholesterol HDL-C, **TG** – triglicerydy, **NT-proBNP** – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B , **CRP** – białko C-reaktywne, **LVEF** – frakcja wyrzutu lewej komory, **NSTEMI** – zawał serca bez uniesienia odcinka ST, **PTCA** – przezskórna angioplastyka wieńcowa

Rycina 16. Diagram korelacyjny między zmianą EP a zmianą SBP po rehabilitacji kardiologicznej w grupie badanej (pacjentów po zawale serca poddanych rehabilitacji kardiologicznej).



Objaśnienie skrótów: **B** – grupa badana, **Ep** – moduł Petersona, **SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze

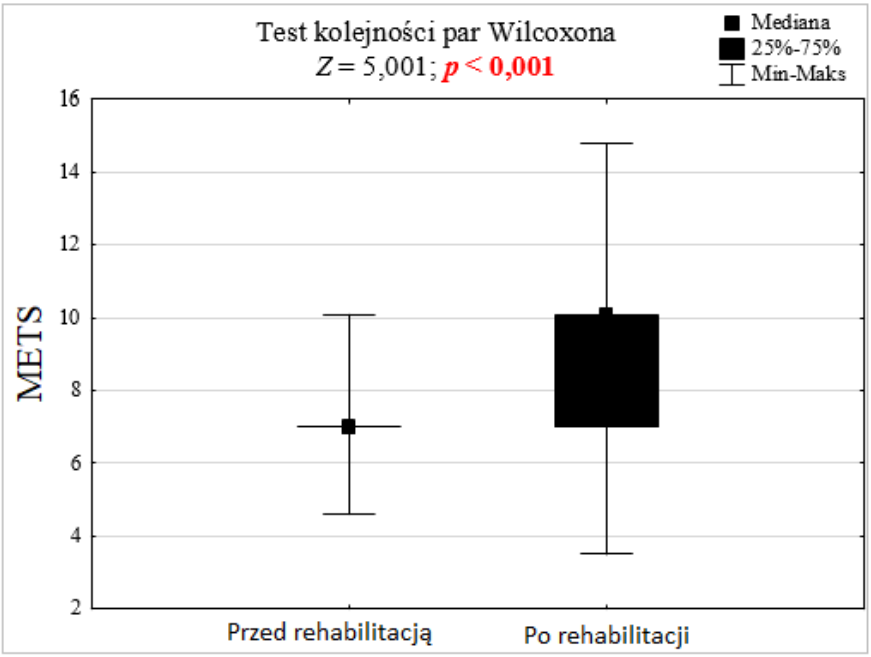
Tabela 17. Współczynniki regresji liniowej *b* i ich poziomy istotności *p* pomiędzy zmianami parametrów sztywności tętnic i zmianami wartości ciśnienia tętniczego, stężenia lipidów w surowicy krwi oraz wskaźnika wydolności fizycznej (MET) po rehabilitacji kardiologicznej w grupie badanej (B).

	Δ (↓) beta	**Δ (↓) EP**	**Δ (↓) PWV-beta**	**Δ (↑) AC**
ΔSBP	b = 0,013 (↓SBP) p = 0,361	b = 0,822 (↓SBP) p = 0,001	b = 0,018 (↓SBP) p = 0,001	b = -0,005 (↓SBP) p = 0,013
ΔDBP	b = -0,049 (↑DBP) p = 0,018	b = 0,170 (↓DBP) p = 0,566	b = 0,009 (↓DBP) p = 0,277	b = 0,006 (↑DBP) p = 0,039
ΔMAP	b = -0,021 (↑MAP) p = 0,296	b = 0,649 (↓MAP) p = 0,019	b = 0,018 (↓MAP) p = 0,024	b = 0,001 (↑MAP) p = 0,887
ΔPP	b = 0,054 (↓PP) p = 0,001	b = 1,107 (↓PP) p < 0,001	b = 0,020 (↓PP) p = 0,004	b = -0,011 (↓PP) p < 0,001
ΔTC	b = 0,064 p = 0,586	b = 0,077 p = 0,509	b = 0,131 p = 0,262	b = 0,101 p = 0,391
ΔLDL-C	b = 0,075 p = 0,527	b = 0,086 p = 0,468	b = 0,141 p = 0,230	b = 0,129 p = 0,274
ΔHDL-C	b = 0,031 p = 0,788	b = 0,051 p = 0,664	b = 0,074 p = 0,522	b = -0,013 p = 0,911
ΔTG	b = -0,006 p = 0,961	b = -0,009 p = 0,938	b = -0,032 p = 0,786	b = -0,020 p = 0,865

Objaśnienie skrótów:**SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze, **DBP** – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, **MAP** – średnie ciśnienie tętnicze, **PP** – ciśnienie tętna, **TC**- cholesterol całkowity, **LDL-C** – cholesterol LDL-C, **HDL-C** – cholesterol HDL-C , **TG** – trójglicerydy, **beta** – wskaźnik sztywności beta, **EP** - moduł Petersona, **PWV-beta**-lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna, **AC**-podatność tętnic, **b** – współczynnik regresji liniowej, **p**-poziom istotności

Zaznaczono różnice istotne na poziomie p<0,05

Rycina 17. Wydolność fizyczna po rehabilitacji kardiologicznej w grupie badanej (grupa B - pacjenci z zawałem serca poddani rehabilitacji kardiologicznej) jest większa niż przed rehabilitacją (10 vs 7 MET; p < 0,001).



Objaśnienie skrótów: **METs** – równoważnik metaboliczny

Rycina 18. Czas trwania wysiłku fizycznego po rehabilitacji kardiologicznej w grupie badanej (grupa B - pacjenci z zawałem serca poddani rehabilitacji kardiologicznej) jest dłuższy niż przed rehabilitacją (13 vs 11,5 min; p < 0,001).

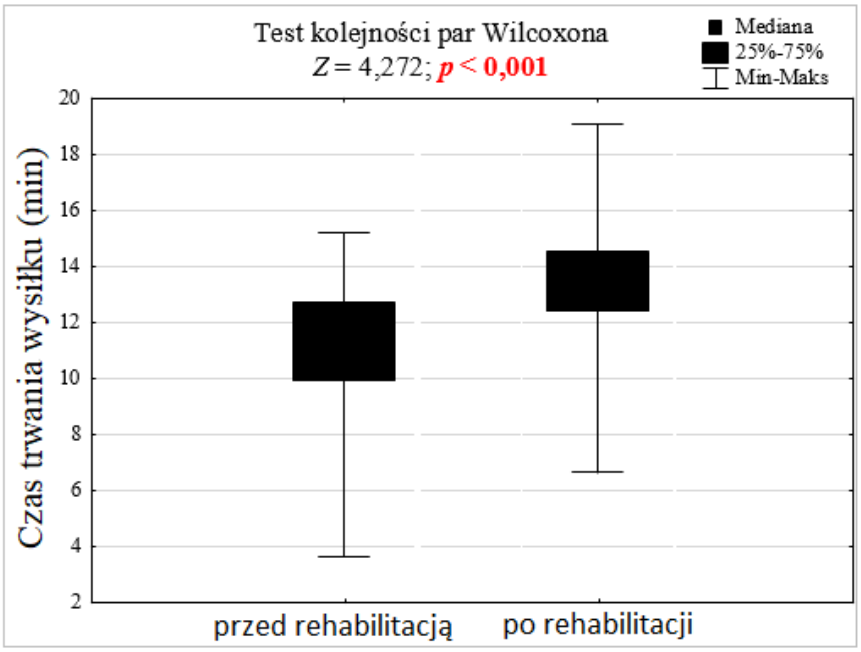


Tabela 18. Współczynniki korelacji liniowej *r* i ich poziomy istotności *p* pomiędzy wyjściowymi parametrami sztywności tętnic u pacjentów z grupy B a wyjściowym wskaźnikiem wydolności fizycznej, czasem trwania wysiłku, zmianą wskaźnika wydolności fizycznej po 6 tygodniach i zmianą czasu trwania wysiłku po 6 tygodniach.

	Beta (-)	**EP** (kPa)	**AC** (mm^2/kPa)	**PWV - beta** (m/s)
MET	r = -0,250 p = 0,066	r = -0,212 p = 0,120	r = 0,080 p = 0,561	r = -0,236 p = 0,082
Tw	*r* = -0,161 *p* = 0,244	*r* = -0,201 *p* = 0,144	*r* = 0,054 *p* = 0,696	*r* = -0,224 *p* = 0,103
ΔMET	r = 0,099 p = 0,490	r = 0,055 p = 0,699	r = 0,039 p = 0,785	r = 0,034 p = 0,814
ΔTw	*r* = 0,084 *p* = 0,566	*r* = 0,009 *p* = 0,953	*r* = -0,060 *p* = 0,684	*r* = -0,001 *p* = 0,996

Objaśnienie skrótów: **MET** - równoważnik metaboliczny, **Tw** – czas trwania wysiłku, **beta** – wskaźnik sztywności beta, **EP** – moduł Petersona, **AC** – podatność tętnic, **PWV-beta** – lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna, **r** – współczynnik korelacji liniowej, **p** - poziom istotności **Zaznaczono** różnice istotne na poziomie p<0,05

Tabela 19. Współczynniki regresji liniowej *b* i ich poziomy istotności *p* pomiędzy zmianami parametrów sztywności tętnic i zmianami wartości wskaźnika wydolności fizycznej (MET) po rehabilitacji kardiologicznej w grupie badanej (grupa B - pacjenci z zawałem serca poddani rehabilitacji kardiologicznej)

	Δ (↓) beta	**Δ (↓) EP**	**Δ (↓) PWV-beta**	**Δ (↑) AC**
Δ (↑) MET	b = -0,005 p = 0,972	b = -0,013 p = 0,928	b = -0,002 p = 0,986	b = 0,066 p = 0,645

Objaśnienie skrótów: **MET**- równoważnik metaboliczny, **beta** – wskaźnik sztywności beta, **EP** – moduł Petersona, **AC** – podatność tętnic, **PWV-beta** – lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna, **b** – współczynnik regresji liniowej, **p**-poziom istotności

Tabela 20. Porównanie wartości średnich wskaźników wydolności fizycznej oraz średniego czasu trwania wysiłku fizycznego u pacjentów z grupy badanej (grupa B – pacjenci poddani rehabilitacji kardiologicznej) różniących się poziomem parametrów sztywności tętnic (grupa Ba – pacjenci z wyższymi parametrami sztywności tętnic, u których co najmniej 2 parametry sztywności tętnic są większe niż mediana, grupa Bb – z niższymi wartościami parametrów sztywności tętnic).

	Grupa badana (B)		
	Grupa Ba N = 45	**Grupa Bb** N = 45	**Ba vs Bb** p
Wyjściowo			
MET (M ± SD)	7,07 ± 1,97	7,50 ± 1,66	0,379
Czas trwania wysiłku (min)	11,0 ± 2,3	11,3 ± 2,0	0,665
Po rehabilitacji kardiologicznej			
MET (M ± SD)	9,08 ± 2,55	9,63 ± 1,38	0,341
Czas trwania wysiłku (min)	12,7 ± 2,7	13,3 ± 2,2	0,381

Objaśnienie skrótów: **MET** – równoważnik metaboliczny, **grupa Ba** – pacjenci z wyższymi parametrami sztywności tętnic, u których co najmniej 2 parametry sztywności tętnic są większe niż mediana, **grupa Bb** – pacjenci z niższymi wartościami parametrów sztywności tętnic, **M** - średnia arytmetyczna, **SD**- odchylenie standardowe, **p** - poziom istotności

13. OBJAŚNIENIA SKRÓTÓW

aPWV	aortic pulse wale velocity aortalna prędkość fali tętna
AC	arterial compliance podatność tętnic
ACEI	angiotensin - converting enzyme inhibitors inhibitory konwertazy angiotensyny II
ACS	acute coronary syndrome ostry zespół wieńcowy
AGEs	advanced glycation end products końcowe produkty zaawansowanej glikacji
AMI-PL	The Nationwide Acute Myocardial Infarction Database Narodowa Baza Danych Zawałów Serca w Polsce
Alx	indeks wzmocnienia
ARB	angiotensin receptor blockers antagoniści receptora angiotensyny II
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities akronim badania
AS	arterial stiffness sztywność tętnic
B	grupa badana
baPWV	ramienno-kostkowa prędkość fali tętna
beta	wskaźnik sztywności beta
BMI	body mass index wskaźnik masy ciała
CABG	coronary artery bypass grafting pomostowanie tętnic wieńcowych
CAFE	Conduit Artery Function Evaluation akronim badania
CAVI	cardio-ankle vascular index sercowo – kostkowy wskaźnik naczyniowy
cfPWV	carotid-femoral pulse wave velocity szyjno-udowa prędkość fali tętna

CK-MB	creatine kinase MB subunit izoenzym Mb kinazy kreatyninowej
crPWV	carotid- radial pulse wale velocity szyjno-promieniowa prędkość fali tętna
CROS	Cardiac Rehabilitation Outcome Study akronim badania
CRP	C-reactive protein białko C-reaktywne
CRT-D	cardiac resynchronization therapy – defibrillator układ resynchronizujący z funkcją kardiowertera
CV	cardio-vascular sercowo-naczyniowy
CVD	cardiovascular diseases choroby układu sercowo-naczyniowego
DBP	diastolic blood pressure rozkurczowe ciśnienie tętnicze
eNOS	endothelial nitric oxide synthase śródbłonkowa syntaza tlenku azotu
EP	Peterson's elastic modulus moduł Petersona
ESC	European Society of Cardiology Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
EVA	early vascular aging przedwczesne starzenie się naczyń
ExAMIN AGE	Exercise, Arterial Crosstalk-Modulation, and Inflammation in an Aging Population akronim badania
haPWV	heart-ankle pulse wale velocity sercowo – kostkowa prędkość fali tętna
faPWV	femoral-ankle pulse wale velocity udowo – kostkowa prędkość fali tętna
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL-C	high - density lipoprotein cholesterol cholesterol HDL

HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutu
HIIT	high intensity interval training trening interwałowy o wysokiej intensywności
ICD	implantable cardioverter - defibrillator kardiowerter - defibrylator
IMT	intima media thickness grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej
K	grupa kontrolna
KOS-zawał	Koordynowana Opieka Specjalistyczna dla Pacjenta po zawale serca
LDL-C	low - density lipoprotein cholesterol cholesterol LDL
LVEF	left ventricle ejection fraction frakcja wyrzutu lewej komory
LVEDV	left ventricle end – diastolic volume objętość późnorozkurczowa lewej komory
MAP	mean arterial pressure średnie ciśnienie tętnicze
max$V0_2$	maksymalne zużycie tlenu
MESA	The Multiethnic Study of Atherosclerosis akronim badania
MET	metabolic equivalent równoważnik metaboliczny
MI	myocardial infarction zawał serca
MSNA	muscle sympathetic nerve activity aktywność nerwów współczulnych dochodzących do mięśni szkieletowych
MRA	mineralocorticoid receptor antagonists antagoniści receptora mineralokortykoidowego
MRI	magnetic resonance imaging rezonans magnetyczny
NEHDP	National Exercise and Heart Disease Project akronim badania
NSTEMI	non-ST elevation myocardial infarction zawał serca bez uniesienia odcinka ST

NO	nitric oxide tlenek azotu
NOR-COR	NORwegian CORonary akronim badania
NT-proBNP	N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B
NYHA	New York Heart Association klasyfikacja stopnia zaawansowania niewydolności serca wg NYHA
OCT	optical coherence tomography optyczna tomografia koherencyjna
PET	positron emission tomography pozytonowa tomografia emisyjna
peak$V0_2$	szczytowe zużycie tlenu
PL-ACS	Polish Registry of Acute Coronary Syndrome Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych
PP	pulse pressure ciśnienie tętna
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty przezskórna angioplastyka tętnic wieńcowych
PWV-beta	one point pulse wale velocity lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna
RAAS	renin angiotensin aldosterone system układ renina-angiotensyna-aldosteron
ROS	reactive oxygen species reaktywne formy tlenu
SA	stable angina stabilna dławica piersiowa
SBP	systolic blood pressure skurczowe ciśnienie tętnicze
STEMI	ST elevation myocardial infarction zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST
SYNTAX	Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery angiograficzna skala zaawansowania zwężeń w tętnicach wieńcowych

TC total cholesterol
cholesterol całkowity

TCFA thin-capped fibroatheroma
blaszka miażdżycowa z cienką czapeczką włóknistą

TRANSLATE-ACS Treatment With Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome
akronim badania

TG triglicerydy