

Rola przezskórnych interwencji wieńcowych w stabilnej dławicy piersiowej — perspektywy po badaniu COURAGE

Marek Koziński i Adam Sukiennik

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 321–325

Po opublikowaniu wyników badania COURAGE (*the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) rozgorzała dyskusja na temat korzyści z wykonywania przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI, *percutaneous coronary interventions*) w stabilnej dławicy piersiowej [1]. Dotychczas wykazano wyższą skuteczność PCI w porównaniu z leczeniem farmakologicznym pod względem zmniejszenia dolegliwości dławicowych i poprawy tolerancji wysiłku w obserwacji krótkoterminowej [2–6]. We wcześniejszych randomizowanych badaniach nie wykazano redukcji ani w zakresie śmiertelności, ani częstości zawałów serca w ramieniu interwencyjnym. Niemniej ich istotnym ograniczeniem pozostaje wykorzystanie stentów i farmakoterapii o udowodnionej skuteczności jedynie u części populacji badanej [2–6]. Powyższe ograniczenia wzbudziły uzasadnione obawy, czy uzyskane w tych badaniach wyniki mogą mieć zastosowanie we współczesnej praktyce klinicznej. Dlatego wielu kardiologów uznało, że korzystnego wpływu angioplastyki wieńcowej na kliniczne punkty końcowe wykazanego w ostrych zespołach wieńcowych można oczekiwać także wśród pozostałej części pacjentów z innymi postaciami choroby wieńcowej.

Według najnowszych danych elektywne PCI stanowią około 85% i 40% wszystkich angioplastyk wieńcowych w Stanach Zjednoczonych i w Polsce [7, 8]. Ponadto wzrasta liczba pacjentów bez dolegliwości dławicowych, kierowanych do wykonania PCI na podstawie wiarygodnych nieinwazyjnych badań obrazujących naczynia wieńcowe.

Badanie COURAGE zaplanowano w celu określenia optymalnej strategii leczenia dławicy stabilnej, porównując rutynowe PCI z rewaskularyzacją (PCI lub pomostowanie aortalno-wieńcowe) w przypadku braku skuteczności farmakoterapii pod względem kontroli dolegliwości stenokardialnych lub wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. Do tego wielośrodkowego badania zakwalifikowano łącznie 2287 chorych, z czego 85% stanowili mężczyźni, a średnia wieku wyniosła 61 lat. Pacjentów z udokumentowanym niedokrwieniem i angiograficznie potwierdzoną jedno- lub wielonaczyniową chorobą wieńcową losowo poddawano angioplastyce wieńcowej z następczym intensywnym leczeniem farmakologicznym i modyfikacją stylu życia (n = 1149) lub wdrażano u nich intensywną farmakoterapię i modyfikację trybu życia (n = 1138). Zastosowano analizę *intention-to-treat*. Obserwację prowadzono przez okres o medianie 4,6 roku. Mediana czasu od pierwszego epizodu dławicy do randomizacji wynosiła 5 miesięcy. Spośród tych pacjentów 58% zaliczono do II lub III klasy według klasyfikacji Kanadyjskiego Towarzystwa Chorób Serca i Naczyń (CCS, *Canadian Cardiovascular Society*), natomiast 38% badanych przeżyło wcześniej zawał serca. Wielonaczyniowa choroba wieńcowa występowała u 69% pacjentów, a jednonaczyniowa

Adres do korespondencji: Dr med. Marek Koziński
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24
e-mail: marekkoziński@wp.pl

— jedynie u 31% osób. W grupie poddanej PCI dążono do osiągnięcia całkowitej rewaskularyzacji. U 59% spośród tych pacjentów wszczepiono 1 stent, a u pozostałych 41% chorych — więcej niż jeden. Jedynie 31 pacjentów otrzymało stenty uwalniające leki, gdyż dopuszczono je do stosowania dopiero na 6 miesięcy przed zakończeniem badania. Leczenie przeciwplatekcyjne obejmowało stosowanie kwasu acetylosalicylowego oraz kłopidogrelu w okresie okołozabiegowym lub sam kłopidogrel na stałe w przypadku nietolerancji kwasu acetylosalicylowego. Farmakologiczne leczenie przeciwdławicowe opierało się na długodziałającym metoprololu, amlodypinie, monoazotanie izosorbidu, stosowanych w skojarzeniach lub w monoterapii. Wszystkim pacjentom po zawale serca podawano długodziałający metoprolol, a chorym z dysfunkcją lewej komory (z frakcją wyrzutową < 40%) lub po zawale przedniej ściany serca — dodatkowo lisinopril. Lisinopril uwzględniano też jako lek pierwszego rzutu w nadciśnieniu tętniczym, choć w tym przypadku dopuszczalne było także stosowanie amlodypiny, losartanu czy diuretyków. Ponadto do leczenia włączano simwastatynę, czasem w połączeniu z ezetimibem, w celu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) do docelowych wartości 60–85 mg/dl. Po osiągnięciu tego celu lekarz prowadzący podejmował próbę podwyższenia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) do ponad 40 mg/dl oraz redukcji stężenia triglicerydów poniżej 150 mg/dl. W przypadkach, gdzie było to konieczne, zalecano aktywność fizyczną, stosowanie niacyny o przedłużonym uwalnianiu lub fibratów — w skojarzeniach bądź oddzielnie. Celem leczenia hipotensyjnego było osiągnięcie i utrzymanie docelowego ciśnienia tętniczego o maksymalnej wartości 130/85 mm Hg w populacji ogólnej oraz poniżej 130/80 mm Hg u chorych na cukrzycę lub u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [9]. Celem leczenia cukrzycy było utrzymanie stężenia glukozy na czczo w wartościach 80–125 mg/dl i hemoglobiny A_{1c} poniżej 7,0%. Zdecydowanie zalecano zaprzestanie palenia tytoniu, stosowanie regularnej gimnastyki, diety niskotłuszczowej oraz redukcję masy ciała.

Optymalne stosowanie leków podczas tego badania było równie wysokie w obu badanych grupach. Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitor*) przyjmowało 64% pacjentów, statynę — 93%, kwas acetylosalicylowy — 95%, a beta-blokery — 85%. Stężenie cholesterolu frakcji LDL zredukowano do 71 mg/dl (mediana). Obie grupy charakteryzowały

się dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego. U chorych na cukrzycę stężenie hemoglobiny A_{1c} wynosiło około 7,0% w całym okresie badania. W obu grupach pacjenci wykazali się wysoką dyscypliną przestrzegania zaleceń dotyczących diety, regularnych ćwiczeń i zaprzestania palenia tytoniu. Jednak średni wskaźnik masy ciała nie zmniejszył się i u większości osób utrzymała się nadwaga. Rozpatrując wyniki pod kątem pierwszorzędnego punktu końcowego, w badaniu nie wykazano przewagi którejkolwiek strategii. Łącznie oceniane umieralność niezależnie od przyczyny i wystąpienie zawału serca niezakończony zgonem pojawiały się z podobną częstością w obu grupach — 211 przypadków w grupie PCI oraz 202 w grupie leczonej farmakologicznie (sumaryczny współczynnik występowania incydentów wyniósł odpowiednio: 19,0% i 18,5%). Drugorzędowy punkt końcowy, do którego zaliczano umieralność niezależnie od przyczyny, wystąpienie zawału serca niezakończony zgonem i udaru mózgu, również występował z podobną częstością w obu grupach, odpowiednio w 20,0% i 19,5%. Odpowiednie współczynniki hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego (12,4% i 11,8%) oraz zawału serca (13,2% i 12,3%) także były porównywalne. Mimo że w grupie poddanej rutynowej angioplastyce stwierdzono istotnie wyższy odsetek pacjentów bez dławicy po 1 i 3 latach od randomizacji w porównaniu z osobami pierwotnie leczonymi jedynie farmakologicznie, to różnica między grupami była niewielka (odpowiednio: 66% vs. 58% i 72% vs. 67%). Ponadto po 5 latach brak dolegliwości dławicowych występował niemal równie często w obu grupach (74% vs. 72%; p = 0,35).

Niemniej w trakcie prowadzenia badania wskutek nawracającej dławicy piersiowej lub ostrego zespołu wieńcowego niemal 1/3 pacjentów z grupy leczonej farmakologicznie poddano rewaskularyzacji. Była to liczba zdecydowanie przekraczająca oczekiwania badaczy. W analizie ekonomicznej przedstawionej przez Williama Weintrauba na Sesji Naukowej Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2007 roku [10] koszt PCI średnio przewyższał wydatki związane z farmakoterapią o 6020 dolarów na hospitalizację (p < 0,0001). Różnica ta z wpływem czasu zmniejszyła się nieznacznie do 5295 dolarów w ciągu 3 lat (p < 0,0001). Analizując relację koszt–skuteczność, oceniono, że dla PCI koszt uzyskania 1 roku życia o stosowanej jakości (*quality-adjusted life-year gained*) wynosi 217 000 dolarów, podczas gdy często przytaczaną i akceptowaną w Stanach Zjednoczonych wartością graniczną jest kwota 50 000 dolarów.

Wyniki badania COURAGE są zgodne z obecnie panującą teorią patogenyzy ostrych zespołów wieńcowych. Ciasne zwężenia, poszerzane w czasie PCI, są raczej markerem rozległości procesu niż substratem ostrych incydentów. Te stabilne blaszki miażdżycowe są związane z konstrykcyjną przebudową ściany naczynia tętniczego, co w konsekwencji prowadzi do ograniczenia rezerwy przepływu wieńcowego i wywołania objawów dławicowych prowokowanych wysiłkiem fizycznym. Stabilne blaszki miażdżycowe składają się z małego rdzenia lipidowego, nielicznych makrofagów oraz znacznej liczby komórek mięśni gładkich i kolagenu, oddzielonych od światła naczynia grubą warstwą włóknistą. W przeciwieństwie do nich, blaszki podatne na uszkodzenia, zazwyczaj słabo widoczne w angiografii, prowadzą do dodatkowej przebudowy ściany naczynia. Charakteryzuje je wysoka zawartość lipidów, nasilone gromadzenie się makrofagów, niedobór komórek mięśni gładkich i kolagenu. Cienka pokrywa włóknista łatwo ulega owrzodzeniu lub nadżerce, na które nakłada się zakrzepica, klinicznie objawiająca się ostrym zespołem wieńcowym lub nagłą śmiercią sercową [11]. Jednakże siły ścinające obecne na powierzchni blaszek miażdżycowych istotnie zwężają światło naczynia wiążą się ze znaczącym ryzykiem zakrzepicy i nagłego zamknięcia światła naczynia [11]. Niemniej zdecydowanie częściej występują blaszki niezwiązujące światła naczynia i to one stanowią większość wśród blaszek, które uległy pęknięciu lub uszkodzeniu [12]. Częste występowanie więcej niż jednej pękniętej blaszki miażdżycowej u wielu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym sugeruje, że choroba ma charakter uogólniony [13]. Leczenie farmakologiczne, wraz z modyfikacją stylu życia, które zastosowano w badaniu COURAGE, miało na celu zmniejszenie ryzyka powstania niestabilnych zmian miażdżycowych. Zaproponowano różne mechanizmy, które mogłyby wpływać na uzyskanie efektu stabilizującego blaszkę miażdżycową: własności przeciwzapalne, redukcję zawartości lipidów i zagrożenia zakrzepicą, poprawę w zakresie dysfunkcji śródbłonna, hamowanie procesu neowaskularyzacji w obrębie blaszki oraz zmniejszenie obciążenia hemodynamicznego wywieranego na blaszkę [14]. Ambrose i D'Agate [14] oceniali prawdopodobieństwo, że dane leki mają własności stabilizujące blaszkę miażdżycową. Określili statyny, ACEI, beta-blokery oraz kwas acetylosalicylowy jako leki o udowodnionej skuteczności klinicznej mogące wykazywać taki efekt biologiczny. Działanie stabilizujące blaszkę, będące skutkiem wpływu różnych leków, w niewielkim stopniu może korelować z angiograficznymi

cechami regresji procesu miażdżycowego. Na przykład statyny skutecznie zmniejszają umieralność oraz częstość zawałów serca przy nieznacznym wpływie na zaawansowanie zwężenia naczyń wieńcowych [15].

Należy podkreślić, że przewlekła stabilna dławica piersiowa, przy odpowiednim leczeniu, cechuje się dobrym rokowaniem. Średni roczny wskaźnik umieralności wynosi 1–2%, przy 1,4% w grupie leczonej farmakologicznie w badaniu COURAGE, co oznacza zaledwie 2-krotność w porównaniu z wystandardyzowaną pod względem wieku grupą kontrolną [1, 16, 17]. Jest to istotna uwaga, jeśli rozważa się wartość terapii rewaskularyzacyjnej [18]. Jednak rokowanie w tej populacji jest zróżnicowane. Do podgrup zwiększonego ryzyka należą pacjenci z małą wydolnością wysiłkową, osoby z niedokrwieniem przy niewielkim obciążeniu lub ze słabą odpowiedzią hemodynamiczną na wysiłek fizyczny, z niedawnym wywiadem w kierunku dławicy, dysfunkcją lewej komory lub chorobą wielonaczyniową, a zwłaszcza z zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej lub proksymalnego odcinka przedniej lewej tętnicy zstępującej [18]. W obowiązujących wytycznych europejskich zaleca się wykonanie koronarografii u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (przewidywana roczna umieralność: > 2%), natomiast w grupie pośredniego ryzyka (szacowana roczna umieralność: 1–2%) badanie to jest opcjonalne, w zależności od oceny klinicznej i stopnia nasilenia objawów [19]. W ostatnim wywiadzie dotyczącym badania COURAGE Eugene Braunwald zasugerował, aby proces stratyfikacji ryzyka oprzeć na obciążeniowej ocenie perfuzji i spoczynkowym badaniu funkcji lewej komory. Wyraził także przypuszczenie, że wraz ze wzrostem dostępności do wielorządowej tomografii komputerowej, w niedalekiej przyszłości stanie się ona rutynowym badaniem wykluczającym zwężenie lewej tętnicy wieńcowej [20].

Większość znaczących badań porównujących leczenie farmakologiczne z rewaskularyzacją przezskórną i kardiochirurgiczną przeprowadzono przed powszechnym wprowadzeniem leków przeciwplatekcyjnych i hipolipemizujących oraz przeszł tętniczych i stentów wewnątrzwieńcowych. Pomostowanie naczyń wieńcowych (CABG, *coronary artery bypass graft*) zaleca się u pacjentów z krytycznym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, istotnym zwężeniem proksymalnych odcinków 3 głównych tętnic wieńcowych, istotnym zwężeniem 2 głównych tętnic wieńcowych, włączając w to zwężenie w proksymalnym odcinku gałęzi międzykomorowej przedniej, a także u osób ze współistniejącą zastawkową wadą serca [19]. Ponadto metaanaliza przeprowadzona przez Yusufa i wsp. [21], wykazała

dłuższe przeżycie pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory, których poddano CABG, niż osób leczonych zachowawczo. Według niedawno opublikowanej 10-letniej obserwacji pacjentów z badania BARI (*the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation*), pod kątem przeżywalności leczenie chirurgiczne wykazało przewagę nad angioplastyką balonową wyłącznie w grupie chorych na cukrzycę [22]. Powszechnie uznaje się, że ustąpienie dolegliwości dławicowych po CABG jest bardziej długotrwałe niż po PCI bez stentu lub z zastosowaniem stentów klasycznych, a konieczność ponownej interwencji u tych chorych jest rzadsza [23, 24]. Dowody wskazujące na korzyści wynikające ze stosowania stentów uwalniających leki jak dotąd opierają się na krótkoterminowych obserwacjach, a większość pacjentów stanowią osoby z jednoczynową chorobą wieńcową [23].

Jednocześnie, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi PCI, wykazanie dużego obszaru niedokrwienia jest konieczne do kwalifikacji osób z dławicą stabilną do leczenia interwencyjnego [25]. Angioplastykę wieńcową można rozważać w każdym rodzaju zmian miażdżycowych z wyjątkiem przewlekłych okluzji, których nie można pokonać przewodnikiem. Niemniej u stabilnych chorych na cukrzycę lub u osób z chorobą wielonaczyniową CABG jest leczeniem z wyboru. Angioplastykę pnia lewej tętnicy wieńcowej należy wykonać przy braku możliwości leczenia kardiochirurgicznego. Przeskórna interwencja wieńcowa może być zastosowana również w tych przypadkach, w których ryzyko okołoperacyjne CABG jest bardzo wysokie.

W największej metaanalizie porównującej odległe wyniki PCI (n = 1476) i leczenia zachowawczego (n = 1474) u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową elektywna strategia inwazyjna nie dała spodziewanych korzyści pod względem umieralności, występowania zawałów serca lub konieczności przeprowadzenia następczej rewaskularyzacji [26]. Jednak wiele z uwzględnionych w niej badań, poza liczebnością próby, cechowało się innymi licznymi ograniczeniami. Należały do nich mały odsetek pacjentów spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji, wykorzystanie angioplastyki balonowej (bez stentu), angioplastyka tylko jednego naczynia, ograniczenie poszerzanego zwężenia tylko o określonej lokalizacji anatomicznej, leczenie zachowawcze pozostawione decyzji lekarza prowadzącego oraz zastosowanie pojedynczych interwencji farmakologicznych dotyczących tylko jednego czynnika ryzyka [2–6]. Ponadto wielu kardiologów kwestionuje zasadność uogólniania wniosków wynikających z tej analizy. Rezultaty metaanalizy przeprowadzonej

przez Katritsis i Ioannidisa [26] są zbieżne z wynikami badania COURAGE. Dotychczas w populacji ponad 5000 pacjentów nie wykazano korzystnego wpływu elektywnej PCI na częstość występowania kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych. W niedawno opublikowanym badaniu *Occluded Artery Trial* w grupie stabilnych pacjentów po przebytym zawałe serca z niedrożną tętnicą odpowiedzialną za zawał, zastosowanie PCI także nie przyniosło żadnych korzyści [27].

W badaniu COURAGE uwypuklono korzyści wynikające ze wstępnego postępowania nieinwazyjnego, włączając zarówno optymalną farmakoterapię, jak i zastosowanie zmiany stylu życia u pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową. Dowiedziono tym samym, że u tych chorych odroczenie PCI jest słuszne, a nawet można jej uniknąć w ponad 2/3 przypadków. Z badania tego wynika także fakt, że prewencyjna PCI u pacjentów bez objawów lub z nieznacznymi objawami niepotrzebnie naraża ich na powikłania i generuje zbędne wydatki. Obecnie można spodziewać się znaczącej zmiany w schemacie leczenia oraz istotnej redukcji jego kosztów. Pacjenci z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej oraz z dławicą oporną na optymalną farmakoterapię, a także osoby z niestabilną postacią choroby nadal są kandydatami do leczenia rewaskularyzacyjnego [28]. Potwierdzenie roli CABG we współczesnej terapii, zwłaszcza w przypadku choroby wielonaczyniowej, wymaga przeprowadzenia dalszych badań. W badaniu COURAGE podkreślono istotne znaczenie skutecznej farmakoterapii oraz modyfikacji czynników ryzyka — zarówno w prewencji wtórnej, jak i w złagodzeniu objawów dławicy. Dotyczy to także pacjentów z rozległymi zmianami wielonaczyniowymi oraz z wywołanym niedokrwieniem. Wyniki próby COURAGE są zgodne z ostatnio opublikowanymi danymi badań OAT (*The Occluded Artery Trial*) i ICTUS (*Invasive vs. Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes*), w których oceniana częstość występowania incydentów klinicznych przy zastosowaniu intensywnej farmakoterapii była mniejsza niż się spodziewano [27, 29]. Ponadto Mahmarian i wsp. [30], stosując intensywne leczenie zachowawcze, uzyskali zmniejszenie obszaru niedokrwienia w scyntygrafii serca u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka w stanie stabilnym, po zawałe serca i z prawidłową funkcją lewej komory. Efekt terapii był tak samo znamienny jak po rewaskularyzacji. Jednocześnie wątpliwe wydaje się powtórzenie wyników z badania COURAGE w codziennej praktyce ze względu na dużą częstość stosowania leczenia farmakologicznego o udowodnionej skuteczności oraz osiągnięcie wyznaczonych celów

terapeutycznych przez większość uczestników próby. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu *Euro Heart Survey* spośród 3779 pacjentów z klinicznie rozpoznaną stabilną dławicą piersiową 78% leczono kwasem acetylosalicylowym, 48% otrzymywało statynę, 67% — beta-bloker, a 37% — ACEI [31]. Przestrzeganie zaleceń można poprawić poprzez ścisłą współpracę chorych z personelem medycznym.

Uwagę zwraca ograniczona liczebność pacjentów z dysfunkcją lewej komory, kobiet oraz osób rasy innej niż biała w populacji badania COURAGE. Ponadto chorzy ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, wczesnym obniżeniem odcinka ST lub reakcją hipotensyjną w czasie próby wysiłkowej, z restenozą, poddani CABG bądź PCI w ciągu 6 miesięcy zostali wykluczeni z badania. Większość pacjentów z grupy PCI otrzymała zwykły stent metalowy, gdyż rekrutacja w dużej części zakończyła się jeszcze przed wprowadzeniem stentów uwalniających leki. Jednak nie ma przesłanek, by stwierdzić, że stenty te zmieniłyby wyniki badania, gdyż dotychczas nie wykazano, aby wpływały one na redukcję współczynnika umieralności czy zawałów serca w porównaniu ze standardowymi stentami metalowymi. Dlatego też wnioski z badania COURAGE dotyczą większości, choć nie wszystkich pacjentów ze stabilną dławicą piersiową.

Piśmiennictwo

1. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. i wsp. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1503–1516.
2. Henderson R.A., Pocock S.J., Clayton T.C. i wsp. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1161–1170.
3. Parisi A.F., Folland E.D., Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 10–16.
4. Hueb W.A., Bellotti G., de Oliveira S.A. i wsp. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 1600–1605.
5. Hueb W., Soares P.R., Gersh B.J. i wsp. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1743–1751.
6. Pitt B., Waters D., Brown W.V. i wsp.; for the Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 70–76.
7. Feldman D.N., Gade C.L., Slotwiner A.J. i wsp. Comparison of outcomes of percutaneous coronary interventions in patients of three age groups (< 60, 60 to 80, and > 80 years) (from the New York State Angioplasty Registry). *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 1334–1339.
8. Witkowski A. Kardiologia interwencyjna. Jak leczyliśmy w 2005 roku? Jakie są perspektywy? *Post. Kardiol. Interw.* 2006; 2: 156–159.
9. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. i wsp. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial Veterans Affairs Cooperative Studies Program no. 424. *Am. Heart J.* 2006; 151: 1173–1179.
10. <http://www.theheart.org/article/781323.do> COURAGE day two: experts ponder implications, applicability (zamieszczono 25.04.2007).
11. Naghavi M., Libby P., Falk E. i wsp. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003; 108: 1664–1672.
12. Ambrose J.A., Tannenbaum M.A., Alexopoulos D. i wsp. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 12: 56–62.
13. Goldstein J.A., Demetriou D., Grines C.L., Pica M., Shoukfeh M., O'Neill W.W. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 915–922.
14. Ambrose J.A., D'Agate D.J. Classification of systemic therapies for potential stabilization of the vulnerable plaque to prevent acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 379–382.
15. Sdringola S., Loghin C., Boccacandro F., Gould K.L. Mechanisms of progression and regression of coronary artery disease by PET related to treatment intensity and clinical events at long-term follow-up. *J. Nucl. Med.* 2006; 47: 59–67.
16. Hjemdahl P., Eriksson S.V., Held C., Forslund L., Nasman P., Rehnqvist N. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSYS). *Heart* 2006; 92: 177–182.
17. Daly C.A., De Stavola B., Sendon J.L. i wsp. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro Heart Survey of stable angina: prospective observational study. *Br. Med. J.* 2006; 332: 262–267.
18. O'Toole L., Grech E.D. Chronic stable angina: treatment options. *Br. Med. J.* 2003; 326: 1185–1188.

19. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. i wsp. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
20. The COURAGE interviews — <http://www.theheart.org/article/784629.do> (zamieszczono 25.04.2007).
21. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P. i wsp. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563–570.
22. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 1600–1606.
23. Kuukasjarvi P., Malmivaara A., Halinen M. i wsp. Overview of systematic reviews on invasive treatment of stable coronary artery disease. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 2006; 22: 219–234.
24. Serruys P.W., Ong A.T., van Herwerden L.A. i wsp. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 575–581.
25. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F. i wsp. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 804–847.
26. Kastritsis D.G., Ioannidis J.P. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in non-acute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111: 2906–2912.
27. Hochman J.S., Lamas G.A., Buller C.E. i wsp. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2395–2407.
28. Hochman J.S., Steg P.G. Does preventive PCI work? *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1572–1574.
29. de Winter R.J., Windhausen F., Cornel J.H. i wsp. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1095–1104.
30. Mahmarian J.J., Dakik H.A., Filipchuk N.G. i wsp. An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high-risk but stable survivors of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 2458–2467.
31. Daly C.A., Clemens F., Sendon J.L. i wsp. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey: a description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1011–1022.