

Restenoza po zabiegach angioplastyki wieńcowej

Definicja i metody oceny

Jarosław Wójcik, Jakub Drozd i Andrzej Madejczyk

Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Lublinie

Niewiele chorób stanowi tak dużą zagadkę kliniczną, jak nawrót zwężenia tętnicy wieńcowej po zabiegu jej rozszerzenia, czyli restenoza. Pomimo systematycznej poprawy w zakresie sprzętu używanego do zabiegów przezskórnej angioplastyki wewnątrznaczyniowej (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*), wprowadzenia nowych technik zabiegów oraz stosowania różnorodnej farmakoterapii nie udaje się w sposób istotny zmniejszyć częstości restenozy.

Zagadkowość tego zjawiska wynika z jego złożoności oraz odmienności punktów widzenia, z jakich próbuje się je oceniać. Inaczej myśli o niej histolog, opisując miejscową hiperplazję błony wewnętrznej w miejscu interwencji (restenoza histologiczna), inaczej lekarz odczytujący angiogram, widząc istotne przewężenie światła naczynia w miejscu zabiegu (restenoza angiograficzna), a jeszcze inaczej lekarz prowadzący bezpośrednio chorego, stwierdzając u niego nawrót bólów wieńcowych (restenoza kliniczna).

Każdy, kto zajmuje się kardiologią interwencyjną, z pewnością niejednokrotnie zadawał sobie pytanie: ilu chorych po zabiegach angioplastyki naprawdę jest dotkniętych restenozą. Przez długie lata podstawą rozpoznania były wyniki wczesnych rejestrów NHLBI [1]. Wskazywały one, że u o około 30% chorych dochodzi do nawrotu choroby w pierwszych miesiącach po zabiegu PTCA. Taki średni wskaźnik restenozy utrzymywał się praktycznie na stałym poziomie aż do czasu wprowadzenia stentów wewnątrzwieńcowych. W klasycznych już dzisiaj badaniach klinicznych STRESS i BENESTENT uzyskano zmniejszenie 6-miesięcznej restenozy o 25–30% [2, 3]. W kolejnych badaniach (BENESTENT II)

odsetek restenozy zmniejszył się do 13% [4]. Jednak w badaniach tych, podobnie jak i w poprzednich, angioplastyce poddawano tylko tzw. idealne zmiany, a zastosowano jedynie optymalizację techniki implantacji stentów. Należy jednak pamiętać, że znacznie większym ryzykiem restenozy obarczone są zmiany wcześniej rozszerzane, znajdujące się w naczyniach, których ściana na całej długości jest bardzo zmieniona miażdżycowo, w małych naczyniach (< 3 mm), w miejscu rozwidleń, ujęć z aorty lub w obrębie zdegenerowanych graftów. Stentowanie w tego typu zmianach wiąże się z ryzykiem restenozy równym 27–40% [5]. W badaniach *Emory Angioplasty vs Surgery* dotyczących choroby wieńcowej aż 44% wszystkich zmian poddanych zabiegom interwencyjnym uległo restenozie w ciągu roku. Wiele z tych zmian nie kwalifikowało się do stentowania. Nawet jeśli zostały zaopatrzone za pomocą stentów, to nie spełniały kryteriów stosowanych w większości badań poświęconych stentom [6].

Rozważając zagadnienie restenozy, należy zastanowić się, jak zdefiniować restenozę oraz jakimi metodami można ją najlepiej ocenić. Wydawać by się mogło, że odpowiedź na tak podstawowe pytania powinna być prosta. Praktyka kliniczna systematycznie dowodzi, że jest to jednak zagadnienie bardzo złożone. Istnieje bowiem wiele różnych definicji restenozy, a między największymi autorytetami nie ma zgody, która jest najlepsza. Problem — czy restenozę najlepiej rozpoznawać angiograficznie, czynnościowo, czy też klinicznie — pozostaje ciągle nierozstrzygnięty.

Badanie angiograficzne najwcześniej dostarcza obiektywnych dowodów nawrotu zwężenia. Definicje angiograficzne są do dzisiaj najczęściej stosowane w praktyce klinicznej, chociaż są jednocześnie uznawane za najbardziej kontrowersyjne, nadal bowiem istnieje spór dotyczący tego, kiedy powinno się restenozę rozpoznawać na podstawie badań an-

Adres do korespondencji: Dr med. Jarosław Wójcik
Katedra i Klinika Kardiologii AM
ul. Jaczewskiego 8, 20–950 Lublin

giograficznych. Nie ma powszechnej zgody co do wartości, jaką należy przyjąć za wartość graniczną restenozy ani co do tego, jaki parametr najlepiej odzwierciedla istotność zwężenia. Wiedząc, że gojenie się naczyń jest procesem występującym zawsze, należałoby oczekiwać pojawienia się restenozy po każdym zabiegu angioplastyki. Istotnie, u wszystkich chorych dochodzi do jej rozwoju, ale tylko u niektórych stopień nawrotu zwężenia staje się istotny, powodując określone konsekwencje kliniczne. Badania wykazały, że procentowy nawrót zwężenia ma rozkład normalny według krzywej Gaussa [7].

Najstarsza definicja angiograficzna uznaje za dowód nawrotu zwężenie ponad 50% średnicy naczyń w miejscu wcześniejszego zabiegu w 6-miesięcznym angiogramie. Opiera się ona na wynikach badań, w których wykazano, że poniżej tej wartości rezerwa wieńcowa jest zmniejszona [8].

Najwcześniejszą metodą oceny nawrotu zwężenia była ocena wzrokowa angiogramu. W różnych badaniach udokumentowano przydatność oceny wzrokowej w określaniu stopnia zwężenia tętnicy wieńcowej — pierwotnego czy też powstałego w wyniku restenozy [9–11]. Stosując metodę wzrokową, należy pamiętać, że ludzkie oko jest zawodne [12, 13]. Różnice mogą sięgać aż 80% (średnio 20%), przy czym największe rozbieżności istnieją przy ocenie pnia lewej tętnicy wieńcowej [14]. Najtrudniejsza do rozpoznania dla ludzkiego oka jest „pośrednia” stenoza (30–70%), w zakresie której mieści się granica rozpoznawania restenozy. Człowiek ma skłonność do zaniżania stopnia zwężenia, jeśli jest ono < 30%, i jego zawyżania, jeśli > 70%. Często także zawyżany jest stopień zwężenia podczas oceny angiogramu przed zabiegiem interwencyjnym, a stenoza podczas oceny miejsca już po zabiegu — zaniżana [10, 15, 16]. Wynikać musi z tego duża rozbieżność opinii między oceniającymi, a także różnice w ocenach przeprowadzanych przez tę samą osobę. Może to znacznie zmniejszyć powtarzalność wyników [13, 17, 18]. Pomimo tych istotnych ograniczeń metoda ta w codziennej praktyce klinicznej jest chętnie stosowana w wielu ośrodkach.

Niezwykle bujny rozwój metod kardiologii interwencyjnej w ostatnich latach spowodował zapotrzebowanie na precyzyjne i obiektywne sposoby oceny angiogramów. Takie możliwości stwarza wprowadzony jako standard w wyposażeniu pracowni hemodynamicznych komputerowy system ilościowej analizy angiogramów (QCA, *quantitative coronary angiography*). Obecnie na rynku dostępnych jest około 10 systemów analizy i obróbki komputerowej obrazu angiograficznego (np. ACA-DCI, *Philips Medical Systems* czy QCA-CMS, *MEDIS Medical Imaging Sys-*

tems). Ocena jakości i porównanie ich jest utrudnione ze względu na różnice oprogramowania. Podstawowym algorytmem wykorzystywanym w QCA do odszukania konturu naczyń jest MCA (*Minimal Cost Algorithm*). Wadą tego systemu jest pewne wygładzanie konturu, szczególnie niewskazane po interwencji w obrębie naczyń. System GFT (*Gradient Field Transform*) pozwala uniknąć tego błędu, ale nie jest jeszcze powszechnie dostępny [19]. Niewątpliwą zaletą współczesnej analizy QCA jest możliwość dokonywania pomiarów *on-line*, szybkość operacji, prostota w obsłudze i minimalny udział człowieka w ocenie obrazu.

Na podstawie uzyskanych pomiarów komputerowych opracowano nowe definicje angiograficzne. Odnoszą się one zarówno do procentowych zmian średnicy światła naczyń, jak i bezwzględnej wartości zmiany. Pojęciem *acute gain* (doraźna korzyść) określany jest nominalny lub procentowy przyrost średnicy światła naczyń w stosunku do wartości wyjściowej; *late loss* (późna utrata) to zmniejszenie się średnicy światła naczyń w stosunku do wartości bezpośrednio po angioplastyce; *net gain* (wypadkowa korzyść) to ostateczna zmiana średnicy światła naczyń po zabiegu angioplastyki, czyli różnica między *acute gain* i *late loss*. Inne parametry to: minimalna średnica światła naczyń (MLD), stenoza resztkowa (RS) i minimalne pole powierzchni przekroju światła naczyń (MCSA). Zmiany wymiarów naczyń podawane są czasami z uwzględnieniem średnicy referencyjnej naczyń (RD) jako tzw. względne wartości, np. $relative\ gain = (MLD_{post-PTCA} - MLD_{pre-PTCA}) / RD$; $relative\ loss = (MLD_{post-PTCA} - MLD_{kontrolne}) / RD$; $net\ gain\ index = (MLD_{kontrolne} - MLD_{pre-PTCA}) / RD$.

Proponowane obecnie definicje restenozy biorą pod uwagę przede wszystkim procentowy stopień zwężenia naczyń w porównaniu ze średnicą referencyjną w badaniu kontrolnym lub z polem powierzchni przekroju naczyń. Inne odnoszą się do wartości uzyskanej w wyniku interwencji (*post-PTCA*), np. utrata MLD o ponad 20–30% lub 0,72 mm lub zmniejszenie MCSA o ponad 1mm². Jeszcze inne mówią o utracie *net gain* równej ponad 50% [20]. Z hemodynamicznego punktu widzenia wydaje się, że MLD i MCSA są parametrami, które najlepiej odzwierciedlają zmiany w przepływie krwi przez zwężone naczynie (zmiana przepływu jest proporcjonalna do czwartej potęgi zmiany MLD).

Jak każda metoda, tak i analiza komputerowa obrazów angiograficznych nie jest wolna od błędów. Czynniki wpływającymi na ostateczny jej wynik są: jakość obrazu angiograficznego, kąt nachylenia i odległość ogniska lampy rentgenowskiej od naczyń, odpowiedni dobór klatki filmowej (w fazie końcowo-

-rozkurczowej), dowieńcowe podanie azotanu, rodzaj użytego cewnika angiograficznego. Należy również pamiętać o tym, że energiczne wstrzyknięcie środka kontrastowego gwałtownie podnosi ciśnienie wewnątrznaczyniowe i może w pewnym stopniu prowadzić do zwiększenia średnicy naczynia. Ocena ilościowa angiogramów może być również zaburzona przez obecność niektórych stentów wewnątrzwieńcowych, które pochłaniają promienie rentgenowskie. Wpływają one na automatyczną detekcję konturów naczynia wypełnionego środkiem kontrastowym.

Rozpoznając restenozę w obrębie naczynia wieńcowego, zawsze należy wziąć pod uwagę możliwość popełniania błędów w trakcie pomiarów; zarówno błędów przypadkowych, jak i systematycznych. Na podstawie analizy kilku pomiarów średnicy naczynia u tego samego chorego z użyciem komputerowej ilościowej oceny angiograficznej (QCA) Reiber i wsp. stwierdzili, że wyniki pomiarów istotnie się od siebie różnią [21]. Stwierdzili, że restenozę można rozpoznać w kontrolnym badaniu angiograficznym jedynie wówczas, gdy średnica naczynia zmniejszy się o co najmniej 2 odchylenia standardowe średniej pomiarów. W ich badaniach wartość ta wyniosła 0,72 mm. Tak duży błąd nie jest dopuszczalny we współczesnych systemach analizy — w badaniach Watersa i wsp. wyniósł on tylko $\pm 0,20$ mm [22]. Ogólnie można przyjąć, że większość systemów QCA ma tendencję do zawyżania średnicy naczyń małych i zaniżania jej w naczyniach dużych [23].

Na podstawie badania angiograficznego i metody QCA ustalono także klasyfikację restenozy w obrębie implantowanego stentu wewnątrzwieńcowego. Najczęściej stosowany podział uwzględnia zwężenia w obrębie stentu i na jego końcach, dzieląc je na ograniczone i rozlane, przyjmując za granicę między nimi odległość 10 mm [42, 43]. Mehran zaproponował, aby rozszerzyć ten podział, wyodrębniając zmiany ogniskowe (< 10 mm), rozlane w obrębie stentu (> 10 mm), rozlane przekraczające granice stentu (> 10 mm) oraz całkowite zamknięcie naczynia [24]. Podział ten ma praktyczną wartość, gdyż długość objętego restenozą segmentu naczynia jest czynnikiem ryzyka nawrotu zwężenia po ponownej interwencji. Ryzyko to wynosi dla wymienionych typów zmian odpowiednio: 19, 35, 50 i 83% [25].

Angiograficzna weryfikacja restenozy stwarza jednak wiele problemów. Jest ona procedurą kosztowną i jak każde badanie inwazyjne związana jest z ryzykiem poważnych powikłań. Nic więc dziwnego, że większość chorych bez dolegliwości stenokardialnych niechętnie poddaje się kontrolnemu badaniu. Także zgony bez badania sekcyjnego unie-

możliwiają dokładne obliczenie odsetka nawrotu zwężeń w badanej populacji.

Wymienione wcześniej, a także inne obciążenia (np. organizacyjne) powodują, że koronarografia jest najczęściej stosowana jako ostatnie badanie potwierdzające restenozę. W codziennej praktyce klinicznej potrzebne są prostsze, szybsze i tańsze metody rozpoznawania nawrotu zwężenia. Najpoważniejszym konkurentem dla badania inwazyjnego jest niewątpliwie metoda polegająca na ocenie klinicznej chorego.

Pogląd, że właśnie ocena kliniczna chorego powinna stanowić kryterium rozpoznania restenozy, zdobywa coraz większe uznanie wśród kardiologów interwencyjnych [2, 3]. Obejmuje ona nawrót dolegliwości wieńcowych, nawrót cech niedokrwienia w badaniach obciążeniowych, wystąpienie zawału serca, konieczność ponownej interwencji w obrębie naczynia poddanego zabiegowi lub zgon z przyczyn sercowych (MACE, *major adverse cardiac events*). Jest to metoda prosta i nie wymaga kontrolnej koronarografii u każdego chorego (badanie takie wykonuje się jedynie przy konkretnych wskazaniach klinicznych). Jest ona także bardziej obiektywna niż metody ilościowe przy ocenie skutków klinicznych rewaskularyzacji przezskórnej.

Klinicznie restenoza może się objawić we wczesnym okresie pozabiegowym lub też znacznie później. U części chorych już w ciągu pierwszych dni po angioplastyce dochodzi do nawrotu silnych dolegliwości wieńcowych, a często do zawału serca. Jest to zazwyczaj wynik ostrego zamknięcia naczynia w wyniku zakrzepu lub sprężystego odbicia (*elastic recoil*) w miejscu poddanym poszerzeniu [26]. Rozpoznanie tego typu restenozy jest z reguły proste, a badanie koronarograficzne wykonane w trybie pilnym potwierdza je i umożliwia wybór najlepszej metody leczenia. Druga „fala” klinicznej restenozy pojawia się po 2–6 miesiącach i ma charakter narastającej dławicy piersiowej. Rzadko dochodzi do zawału serca, gdyż morfologicznie restenoza w tym przypadku jest wynikiem proliferacji błony wewnętrznej naczynia, która nie ma takiej tendencji do pękania, jak pierwotna blaszka miażdżycowa [27].

Niestety nie zawsze obecność dolegliwości wieńcowych po zabiegu w sposób jednoznaczny wskazuje na nawrót zwężenia w naczyniu wieńcowym. Bengston i wsp. [28] stwierdzili, że w 6 miesięcy po zabiegu angioplastyki wieńcowej angiograficzne zwężenie naczynia (ponad 75% średnicy) występuje u 66% chorych z nawrotem typowych bólów wieńcowych, 26% z nietypowymi bólami w klatce piersiowej i aż u 16% chorych bez żadnych dolegliwości. Rensing i wsp. stwierdzili, że parametrem naj-

lepiej korelującym z nawrotem dolegliwości wieńcowych po PTCA jest minimalna średnica naczyń (za wartość graniczną przyjęli zmniejszenie MLD $< 1,46$ mm), a nie procentowy stopień zwężenia naczyń [29]. Związek między angiograficznie ocenianym ostatecznym wynikiem angioplastyki a klinicznymi konsekwencjami interwencji został potwierdzony w dużych wieloośrodkowych badaniach BENESTENT [3] i STRESS [2]. Stwierdzono, że mniejszy stopień restenozы miał związek z mniejszą liczbą powikłań klinicznych. Niestety nie wszystkie badania wykazały istnienie ścisłego związku między odległymi klinicznymi wydarzeniami po PTCA a stopniem restenozы [30]. Należy również pamiętać o tym, że w kilkunastu–kilkudziesięciu procentach restenozы może przebiegać zupełnie bezobjawowo i umykać uwadze lekarza [28].

W procesie diagnostyki restenozы często wykorzystywane są nieinwazyjne metody oceny krążenia wieńcowego. Spośród nich elektrokardiograficzna próba wysiłkowa jest najtańsza, najpowszechniejsza, ale i obciążona największym procentem fałszywych wyników. Jej ograniczona przydatność wynika z małej czułości i swoistości testu [31]. Na wynik próby po zabiegu PTCA wpływa przede wszystkim stopień uzyskanej rewaskularyzacji (pełna/częściowa). Bardzo ważny jest moment przeprowadzenia badania. Wykazano, że próba wysiłkowa wykonana przed wypisem chorego ze szpitala nie ma znaczenia prognostycznego przy ocenie ryzyka nawrotu zwężenia [32], gdyż restenozы jest zjawiskiem rozciągniętym w czasie, ze szczytem w okresie ok. 4 miesięcy po zabiegu [27]. Na podstawie wyników kilku badań Hillegass [30] stwierdził, że pozytywna wartość predykcyjna próby wysiłkowej przy ocenie ryzyka restenozы wynosi tylko około 45%, a negatywna — około 75% [32] po 6 miesiącach od zabiegu. Najbardziej czułym wskaźnikiem są bóle wieńcowe, a nie zmiany elektrokardiograficzne [30].

Badanie izotopowe mięśnia sercowego oraz echokardiograficzna próba obciążeniowa są powszechnie wykorzystywane w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca. Niestety ich wartość przy ocenie restenozы może być ograniczona, głównie z powodu często niepełnej rewaskularyzacji serca uzyskanej w trakcie angioplastyki. Ponadto, zbyt wczesna scyntygrafia (kilka–kilkanaście dni po zabiegu) nie pozwala przewidzieć późniejszej poprawy żywotności mięśnia sercowego „ogłuszonego”, „zamrożonego” lub źle perfundowanego z powodu obkurczenia naczyń wieńcowych (28% wyników wskazujących na brak poprawy perfuzji mimo pełnego sukcesu angiograficznego) [34]. Dlatego po-

zytywna wartość prognostyczna scyntygrafii z użyciem technetu wynosi tylko około 15–50%. Jej negatywna wartość prognostyczna okazała się wyższa niż próby wysiłkowej (głównie z uwagi na zmniejszenie liczby wyników fałszywie ujemnych) i wynosi około 50–100% [30, 33]. Zatem prawidłowy wynik scyntygrafii czy echokardiograficznej próby obciążeniowej praktycznie wyklucza obecność restenozы po zabiegu angioplastyki wieńcowej, natomiast wynik nieprawidłowy nie pozwala jednoznacznie rozpoznać nawrotu zwężenia. Wykorzystując obie metody badania, należy pamiętać o wybraniu właściwego momentu ich przeprowadzenia, uwzględniającego naturalny powrót funkcji miokardium. Podobne wnioski dotyczą echokardiograficznego badania kontrastowego [35].

W ostatnich latach do kardiologii inwazyjnej wprowadzono nową metodę diagnostyczną — wewnątrznacyniowe badanie ultrasonograficzne (IVUS, *intravascular ultrasound*). Dostarczyło ono bardzo wielu nowych informacji dotyczących restenozы i czynników prowadzących do jej powstania [36]. Należy je uznać za badanie komplementarne w stosunku do angiografii, ponieważ dostarcza ono nowych wiadomości przede wszystkim o morfologii zmian w naczyniu, umożliwiając ocenę *in vivo* struktur naczyń wieńcowych w przekroju poprzecznym. Wprawdzie koronarografia jest wciąż głównym narzędziem diagnostycznym, ale na płaszczyźnie ekranu przedstawia tylko obraz trójwymiarowego, krętego „odcisku” naczyń, a nie jego struktury. Błaznka miażdżycowa lub proliferacja, powodujące restenozę, mogą być umiejscowione wewnątrz naczyń tak, że nie uwidaczniają się w sposób jednoznaczny w obrazie angiograficznym. Może to być przyczyną mylnej interpretacji angiogramu jako prawidłowego lub sugerującego jedynie niewielkie zmiany. Metoda IVUS służy do weryfikacji tych niejednoznacznych obrazów, choć nie do końca odpowiada na pytanie o hemodynamiczną istotność zwężenia. Niestety dotychczas na podstawie powyższych badań również nie udało się ustalić definicji restenozы.

Podobnie jak w przypadku badania angiograficznego wprowadzono definicje porządkujące ocenę ilościową zwężeń w naczyniach wieńcowych. W przypadku angiografii oceniane jest jedynie światło naczyń, zaś w ultrasonografii bierze się pod uwagę zmiany zarówno światła, jak i grubości ścian naczyń. Najczęściej ocenia się pole powierzchni przekroju poprzecznego światła (LA) i całkowite pole przekroju naczyń (TA) oraz średnicę światła (LD) i średnicę całego naczyń (TD). Różnica między TD i LD odpowiada średniej grubości zmiany stenotycznej, a różnica TA i LA — polu powierzchni przekroju

zmiany. Procentowe zmniejszenie średnicy i pola powierzchni w tym przypadku odnosi się zarówno do pomiarów światła naczyń, jak i całkowitych jego wymiarów (np. $LD\% = [(LD_{ref} - LD_{sten}) / LD_{ref}] \times 100\%$; $TA\% = [(TA_{ref} - TA_{sten}) / TA_{ref}] \times 100\%$, itd. [37].

Błędy, które powstały przy pomiarach z użyciem IVUS, wynikają przede wszystkim z niewłaściwego rozpoznania granicy między zdrową ścianą naczyń a blaszką miażdżycową, eliptycznego zniekształcenia z powodu skośnego położenia głowicy w stosunku do osi naczyń, obecności cienia akustycznego w naczyniach z masywnymi zwapnieniami, zaburzenia przepływu krwi przez ciasne zwężenia (a w konsekwencji pewnego zmniejszenia średnicy) oraz nieuwzględnienia przestrzennego przebiegu naczyń. Ten ostatni problem wydaje się być rozwiązany przez skonsolidowanie systemu QCA i IVUS w jeden, tzw. ANGUS. Wykorzystywany w chwili obecnej jedynie eksperymentalnie jest w stanie dostarczyć nowych, prawdziwie trójwymiarowych, obrazów naczyń i blaszki miażdżycowej [54].

Okazało się, że w IVUS stopień zwężenia światła naczyń jest zwykle większy niż wynikałoby to z badania angiograficznego. Stwierdzono, że stosunek średnicy zmierzonej podczas IVUS do średnicy określonej na podstawie QCA wynosi $1,16 \pm 0,22$ (jeśli przyjąć światło naczyń) i aż $1,35 \pm 0,24$ (jeśli przyjąć środek ściany naczyń jako punkt pomiaru w badaniu ultrasonograficznym) [38]. Wynika to z faktu, że segment uznany za referencyjny przy doborze średnicy narzędzia interwencyjnego jest w rzeczywistości pomniejszony o 30–40% ze względu na obecność niewidocznej w angiogramie blaszki miażdżycowej [37, 39]. Ponadto, naczynie wieńcowe objęte procesem miażdżycowym ulega przebudowie, która polega na poszerzeniu jego światła w miejscu nagromadzenia zmian miażdżycowych, co zapobiega istotnemu spadkowi przepływu krwi [40]. Oprócz tego badanie echokardiograficzne wykazuje (w porównaniu z badaniem angiograficznym) większą ilość zwapnień, mniejszą ostateczną średnicę naczyń i większy stopień uszkodzenia ściany naczyń po interwencji [41].

Metoda IVUS dostarcza (oprócz danych ilościowych) informacji na temat morfologii zmiany zarówno pierwotnej, jak i restenotycznej (jej dokładnego umiejscowienia, długości, budowy, obecności zwapnień). Szczegóły te stały się jeszcze lepiej widoczne po wprowadzeniu trójwymiarowej rekonstrukcji obrazu [42] i w praktyce pomagają wybrać najwłaściwszy sposób zmniejszenia blaszki i dobrać adekwatny rozmiar narzędzia do interwencji [43].

Badanie echokardiograficzne przyczyniło się do zrozumienia procesu restenozy w naczyniach po tra-

dycyjnej angioplastyce i po wszczępieniu stentu wewnątrzwieńcowego. Okazało się, że w naczyniach po klasycznej angioplastyce balonowej i aterektomii dochodzi zwykle do sprężystego odbicia i przebudowy, podczas gdy w naczyniach z implantowanymi stentami za restenozę najbardziej odpowiedzialna jest proliferacja błony wewnętrznej naczyń [43, 44]. Badanie IVUS pomogło również poznać mechanizm restenozy w obrębie stentów o różnej budowie. Na przykład miejscem szczególnie narażonym na tworzenie *neointimy* w obrębie stentu Palmaz-Schatza okazało się połączenie między jego połówkami [44].

Ultrasonograficzne badanie wewnątrznacyniowe wykorzystano do ustalenia czynników sprzyjających restenozie [44, 45]. Okazało się, że wybrany cewnik balonowy lub stent często miały średnicę mniejszą niż średnica naczyń poddawanych zabiegowi, co prowadziło do częstych nawrotów zwężenia [46]. Na podstawie badań z użyciem IVUS stwierdzono, że bardzo ważnym czynnikiem ryzyka restenozy po PTCA jest procentowa wielkość blaszki miażdżycowej, mierzona jako stosunek pola powierzchni blaszki do pola powierzchni naczyń w przekroju naczyń, w miejscu jego największego zwężenia po interwencji oraz ostateczna średnica naczyń [45, 47]. Metoda IVUS okazała się bardzo przydatnym narzędziem diagnostycznym w wypracowaniu właściwej strategii angioplastyki i implantacji stentów [48]. Prace Colombo i wsp. wykazały, że w około 80% przypadków implantacji stent nie jest w pełni rozprężony i nie przylega ściśle do ściany naczyń [49]. Przyczyniło się to do wypracowania „strategii wysokich ciśnień” w celu właściwego rozprężenia stentu, a tym samym zmniejszenia liczby powikłań objawiających się ostrą zakrzepicą w stencie w krótkim okresie po zabiegu implantacji. Możliwe stało się wyeliminowanie agresywnej terapii przeciwzakrzepowej po zabiegu, sprzyjającej powikłaniom krwotocznym [49]. Jednocześnie udowodniono, że zbyt agresywne leczenie prowadzące do uszkodzenia głębszych warstw naczyń (blaszka elastyczna wewnętrzna, błona środkowa, blaszka elastyczna zewnętrzna) prowadzi do zwiększonej odpowiedzi ze strony naczyń, a w konsekwencji do większego odsetka późnych restenoz [50].

Mimo tak wielu informacji, jakie można uzyskać w trakcie wewnątrzwieńcowego badania ultrasonograficznego, jest ono nadal stosunkowo rzadko wykonywane. Ocenia się, że około 40% pracowni hemodynamicznych w Stanach Zjednoczonych i około 10% w Europie jest wyposażonych w aparaturę do IVUS, ale jest ona wykorzystywana tylko przy 4–6% zabiegów interwencyjnych [51]. Główną przeszkodą

jest koszt aparatury i cewników oraz dodatkowy czas potrzebny do przeprowadzenia badania.

Niestety, ani ilościowa ocena restenozy w obrębie naczynia wieńcowego z użyciem QCA, ani ocena jej morfologii za pomocą IVUS nie udzielają pewnej odpowiedzi na pytanie, czy zmiana ta jest istotna z punktu widzenia czynnościowego [52]. Zagadnienie to nabiera szczególnej wagi, gdy w angiografii stwierdzamy zwężenie „graniczne” (tzn. 50–70%) [53]. Ocena rezerwy przepływu wieńcowego (CFR, *coronary flow reserve*) jest uznanym sposobem ustalenia hemodynamicznej istotności zwężenia naczynia wieńcowego [54–56]. Badanie polega na porównaniu przepływu krwi przez zwężone naczynie wieńcowe w warunkach spoczynku oraz maksymalnego zapotrzebowania, np. reaktywnego przekrwienia uzyskanego po dowieńcowym podaniu papaweryny bądź adenozy. W przypadku krytycznej stenozы ukrwienie mięśnia sercowego nie wzrasta powyżej pewnej granicy ($\leq 2,0 \times$ wielkość podstawowa), gdyż mechanizm kompensacyjny hipoperfuzji, jakim jest rozszerzenie kapilar, ulega wyczerpaniu. Rezerwę wieńcową można obliczać za pomocą scyntygrafii perfuzyjnej, echokardiografii kontrastowej czy też QCA z uwzględnieniem gęstości zacielenia środkiem kontrastowym (wideodensytometria) [57]. Obecnie najczęściej bada się szybkość przepływu przy użyciu wewnątrzwieńcowych cewników zaopatrzonych w czujnik szybkości wy-

korzystający efekt Dopplera. Istnieją pewne ograniczenia badania wynikające z wpływu podstawowych zmiennych hemodynamicznych (akcji serca, obciążenia wstępnego), właściwości mięśnia sercowego (przerostu, choroby drobnych naczyń), geometrii zmiany stenotycznej (obecność gałęzi bocznych) czy też samego sposobu pomiaru [58].

Znane są również inne sposoby pomiaru przepływu przez tętnice wieńcowe, dzięki którym możliwa jest ocena istotności zwężenia, powodzenia zabiegu interwencyjnego oraz stopnia restenozы. Należy do nich pomiar gradientu ciśnieniowego przez zwężony segment naczynia [59] oraz chwilowy stosunek gradientu ciśnieniowego i szybkości przepływu przez stenozę [60]. Badania te są jednak stosowane sporadycznie i, podobnie jak angiostopia wieńcowa oraz nieinwazyjna ocena tętnic wieńcowych za pomocą rezonansu magnetycznego, nie odgrywają większej roli w praktyce klinicznej.

Podsumowując, należy stwierdzić, że nie ma jednej uniwersalnej definicji, która pogodziłaby wszystkie angiograficzne, kliniczne, fizjologiczne czy epidemiologiczne aspekty restenozы. Natomiast pewne jest, że nie można żadnego z tych elementów rozpatrywać oddzielnie. Dopiero wspólne wyniki pochodzące z badania angiograficznego, przebiegu klinicznego i testów czynnościowych mogą stanowić podstawę do ustalenia rozpoznania nawrotu zwężenia w miejscu wcześniejszej interwencji.

Piśmiennictwo

1. Holmes D.R., Vlietstra R.E., Smith H.C. i wsp. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am. J. Cardiol.* 1984; 53: 77C–81C.
2. Fischman D.L., Leon M.B., Baim D.S. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 496–501.
3. Serruys P.W., De Jaegere P., Kimeneij F. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with angioplasty in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 489–495.
4. Serruys P.W., Hout van B., Bonnier H. Randomized comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet* 1998; 352: 673–681.
5. Sawada Y., Kimura I., Nobuyoshi M. Initial and six months outcome of Palmaz-Schatz stent implantation: STRESS/Benestent equivalent vs nonequivalent lesions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27 (supl. A): 252 (streszczenie).
6. Zhao X-Q, Brown B.G., Stewart D.K. i wsp. Effectiveness of revascularization in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial. A randomized comparison of coronary angioplasty with by-pass surgery. *Circulation* 1996; 93: 1954–1962.
7. Jermann K.G., Melkert R., Serruys P.W. Contributions of frequency distribution analysis to the understanding of coronary restenosis. A reappraisal of the Gaussian curve. *Circulation* 1996; 93: 1123–1132.
8. Gould K.L., Lipscomb K., Hamilton G.W. Physiological basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am. J. Cardiol.* 1974; 33: 87–97.
9. Faxon D.P., Vogel R., Yeh W., Holmes D.R., Detre K. Value of visual versus central quantitative measurements of angiographic success after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *NHLBI PTCA*

- Registry Investigators. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 1067–1072.
10. Fleming R.M., Kirkeeide R.L., Smalling R.W., Gould K.L. Patterns in visual interpretation of coronary arteriography as detected by quantitative angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18: 945–951.
 11. Goldberg R.K., Kleiman N.S., Minor S.T., Abukahil J., Raizner A.E. Comparison to quantitative angiography to visual estimates of lesion severity pre and post PTCA. *Am. Heart J.* 1990; 119: 178–184.
 12. Fisher L.D., Judkins M.P., Lesperance J. Reproducibility of coronary arteriographic reading in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Cathet. Cardiovasc. Diag.* 1982; 8: 565–575.
 13. Zir L.M., Miler S.W., Dinsmore R.E. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976; 53: 627–632.
 14. Sanmarco M.E., Brooks S.H., Blankenhorn D.H. Reproducibility of a consensus panel in the interpretation of coronary angiograms. *Am. Heart J.* 1978; 96: 430–437.
 15. Beauman G.J., Vogel R.A. Accuracy of individual and panel visual interpretations of coronary arteriograms: implications for clinical decisions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 16: 108–113.
 16. Bertrand M.E., Lablanche J.M., Bauters C., Lewroy F., MacFadden E. Discordant results of visual and quantitative estimates of stenosis severity before and after coronary angioplasty. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1993, 28: 1–6.
 17. DeRouen T.A., Murray J.A., Owen W. Variability in the analysis of coronary arteriograms. *Circulation* 1977; 55: 324–328.
 18. Detre K.M., Wright E., Murphy M.L., Takaro T. Observer agreement in evaluating coronary angiograms. *Circulation* 1975; 52: 979–986.
 19. Zwet P.M.J., Reiber J.H.C. A new approach for the quantification of complex lesion morphology: the Gradient Field Transform; basic principles and validation results. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 216–224.
 20. Serruys P.W., Foley D.P., Kirkeeide R.L. Restenosis revisited: Insight provided by quantitative coronary angiography. *Am. Heart J.* 1993; 126: 1243–1267.
 21. Reiber J.H.C., Serruys P., Kooijman C.J. Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation* 1985; 71: 280–288.
 22. Watres D., Lesperance J., Craven T.E. Advantages and limitations of serial coronary arteriography for the assessment of progression and regression of coronary atherosclerosis. Implications for clinical trials. *Circulation* 1993; 87 (supl. II): II38–II47.
 23. Reiber J.H.C., Schiemanck L.R., Zwet van der P.M.J. QCA: Technical update 1995. W: De Feyter P.J., Di Mario C., Serruys P.W. *Quantitative Coronary Imaging*. Barjesteh, Meeuwes & Co. Rotterdam 1995; 9–27.
 24. Mehran R., Abizaid A.S., Mintz G.S. Patterns of in-stent restenosis: classification and impact on subsequent target lesion revascularisation. *JACC* 1998; 31 (supl A): 1060–1085.
 25. Bauters C., Banos J.L., Van Belle E. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998; 97: 318–321.
 26. Tenaglia A.N., Fortin D.F., Frid D.J. Predicting the risk of abrupt closure after angioplasty in an individual patient. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 1004–1011.
 27. Serruys P.W., Luijten H.E., Beatt K.J. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: A time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation* 1988; 77: 361–371.
 28. Bengtson J.R., Mark D.B., Honan M.B. Detection of restenosis after elective coronary angioplasty using the exercise treadmill test. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 28–34.
 29. Rensing B.J., Hermans W.R.M., Deckers J.P. Which angiographic parameter best describes functional status 6 months after successful single vessel coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 317–324.
 30. Hillegass W.B., Ohman E.M., Califf R.M. Restenosis: The clinical Issues. W: Topol E.J. *Textbook of Interventional cardiology*. WB Saunders Comp. Wyd. II. Philadelphia 1994; 415–435.
 31. Gianrossi R., Detrano R., Mulvihill D. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary heart disease: A meta-analysis. *Circulation* 1989; 80: 87–95.
 32. Hillegass W.B., Bengtson J.R., Ancukiewicz M. for the GRASP Investigators: Pre-discharge exercise testing does not predict clinical events or restenosis after successful angioplasty. *Circulation* 1992; 86 (supl. I): I–137 (streszczenie).
 33. Rosing D.R., Van Raden M.J., Mincemoyer R.M. Exercise, electrocardiographic and functional responses after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1984; 53: 36–41.
 34. Manyari D.E., Knudtson M., Kliber R. Sequential thallium-201 myocardial perfusion studies after successful percutaneous coronary angioplasty: delayed resolution of exercise-induced scintigraphic abnormalities. *Circulation* 1988; 77: 86–93.
 35. Ismail S., Jayaweera A.R., Goodman N.C. Detection of coronary artery stenoses and quantification of blood mismatch during coronary hyperemia with myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1995; 91: 821–826.

36. Yock P.G., Linker D.T., Thapliyal H.V. Real-time, two-dimensional, catheter ultrasound: A new technique for high resolution intravascular imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 11 (supl. A): 130A.
37. Kubica J. Przydatność ultrasonografii wewnątrznaczyniowej w kardiologii inwazyjnej: porównanie z badaniem angiograficznym. Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna. Instytut Kardiologii. II Klinika Chorób Serca w Gdańsku. Via Medica, Gdańsk 1998.
38. Mintz G.S., Pichard A.D., Kent K.M. Intravascular ultrasound. Perspective: Washington Cardiology Research Foundation. *International J. Cardiovasc. Interventions.* 1998; 1: 60–61.
39. Mintz G.S., Pichard A.D., Kenneth M.K. Atherosclerosis in angiographically „normal” coronary artery reference segments: An intravascular ultrasound study with clinical correlation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1479–1485.
40. Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K. Compensatory enlargement of human atherosclerotic arteries. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1371–1375.
41. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D. Intravascular ultrasound predistors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1678–1687.
42. Roelandt J.R.T.C., di Mario C., Panadian N.G. Three-dimensional reconstruction of intracoronary ultrasound images. Rationale, approaches, problems, and directions. *Circulation* 1994; 90: 1044–1050.
43. Shwartz R.S., Huber K.C., Murphy J.G. Restenosis and proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 267–274.
44. Hoffmann R., Mintz G.S., Dusailant G.R. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. *Circulation* 1996; 94: 1247–1254.
45. Mintz G.S., Hoffmann R., Mehran R. In-stent restenosis: the Washington Hospital Center experience. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81 (supl.): 7–13E.
46. Hodgson J.McB., Stone G.W., St. Goar F.G. Can intracoronary ultrasound improve PTCA results? Preliminary core lab ultrasound analysis from CLOUT pilot study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 143A (streszczenie).
47. The GUIDE trial investigators. IVUS-determined predictors of restenosis in PTCA and DCA: An interim report from the GUIDE trial, phase II. *Circulation* 1994; 90: A113 (streszczenie).
48. De Jaegere P., Mudra H., Figulla H. Intravascular ultrasound-guided optimised stent deployments. Immediate and 6 month clinical and angiographic results from Multicenter Ultrasound Stenting in Coronary Study (MUSIC study). *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1214–1223.
49. Colombo A., Hall P., Nakamura S. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676–1688.
50. Akiyama T., Di Mari C., Reimers B. Does high-pressure stent expansion induce more stenosis? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 368 A (streszczenie).
51. Schiele F. Intravascular ultrasound: The gap between routine use and theoretical interest. W: ETC 99. Tenth Complex Coronary Angioplasty Course Book. Europa Edition, 1999; 797–804.
52. Vogel R.A. Assessing stenosis significance by coronary arteriography: are the best variables good enough? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 12: 692–693.
53. Miller D.D., Donohue T.J., Younis L.T. Correlation of pharmacological ^{99m}Tc-Sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patient with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation* 1994; 89: 2150–2160.
54. Gould K.L., Kirkeeide R.L., Buchi M. Coronary flow reserve as a physiological measure of stenosis severity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15: 459–465.
55. Gould K.L., Lipscomb K., Hamilton G.W. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am. J. Cardiol.* 1974; 33: 87–92.
56. Sanamura M., Di Mario C., Piek J.J. Intracoronary Doppler: guidance during angioplasty. The Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE) study: results of the second interim analysis. W: De Feyter P.J., Di Mario C., Serruys P.W. Quantitative Coronary Imaging. Barjesteh, Meeuwes & Co. Rotterdam 1995: 267–286.
57. Goldstein R.A., Kirkeeide R.L., Demer L.L. Relationship between geometric dimensions of coronary artery stenoses and myocardial perfusion reserve in man. *J. Clin. Invest.* 1987; 79: 1473–1478.
58. Strauer B.E. The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15: 775–783.
59. Wijns W., Serruys P.W., Reiber J.H.C. Quantitative angiography of the left anterior descending coronary artery: correlations with pressure gradient and results of exercise thallium scintigraphy. *Circulation* 1985; 71: 273–279.
60. Di Mario C., Gil R., de Feyter P.J. Utilization of translesional hemodynamics: Comparison of pressure and flow methods in stenosis assessment in patients with coronary artery disease. *Catheter. Cardiovasc. Diagn.* 1996; 38: 189–201.