

Przewidywanie niekorzystnej przebudowy lewej komory u chorych z ostrym zawałem mięśnia sercowego leczonych pierwotną przezskórną interwencją wieńcową (przewidywanie remodelingu lewej komory)

Prediction of left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (prediction of remodelling)

Krystian Wita¹, Artur Filipecki¹, Przemysław Węglarz¹, Jan Szczogiel¹,
Agnieszka Drzewiecka-Gerber¹, Anna Rybicka¹, Jolanta Krauze¹, Wojciech Wróbel¹,
Mariola Nowak¹, Ewa Konarska-Kuszevska¹, Maciej Turski¹, Zbigniew Tabor¹,
Janusz Drzewiecki¹, Ilona Mróz², Maria Trusz-Gluza¹

¹ I Katedra Kardiologii i Klinika Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

² Centralne Laboratorium, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 7

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2005; 1, 2: 86–96

Streszczenie

Wstęp: Szybkie i skuteczne przywrócenie drożności tętnicy dozawalowej nie gwarantuje przywrócenia perfuzji tkankowej, a brak perfuzji tkankowej wpływa na rozwój niekorzystnej przebudowy lewej komory. Celem badania jest określenie częstości występowania, znaczenia rokowniczego i wskaźników przewidywania remodelingu lewej komory w 6-miesięcznej obserwacji po zawale serca.

Materiał i metody: U 90 chorych z pierwszym zawałem ściany przedniej serca, którzy mieli wykonaną skuteczną pierwotną przezskórną interwencję wieńcową (PCI) oceniono parametry angiograficzne (miejsce okluzji tętnicy dozawalowej, skala Rentropa i stopień perfuzji tkankowej [MBG]), elektrokardiograficzne (maksymalne uniesienie odcinka ST z pojedynczego odprowadzenia, suma uniesień odcinka ST, obecność redukcji sumy uniesień ST co najmniej o 50%) i biochemiczne (maksymalne wartości frakcji MB kinazy kreatynowej (CK-MB), troponiny I, N-terminalnego proBNP (NT-proBNP)). Badanie echokardiograficzne wykonano w 2. dobie, po 30 i 180 dniach, wyznaczając frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) i objętość końcoworozkurczową (LVEDV). Badanie wstępne obejmowało także echokardiografię kontrastową z określeniem regionalnego wskaźnika perfuzji (RPSI). Remodeling lewej komory rozpoznawano na podstawie badania echokardiograficznego wykonanego po 180 dniach.

Wyniki: Niekorzystną przebudowę lewej komory stwierdzono u 38 chorych (42,2%), u których istotnie częściej wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci ponownego zawału lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (13 vs 2, $p < 0,001$). W analizie jednoczynnikowej wykazano, że zaburzenia perfuzji oceniane echokardiografią kontrastową, mniejsza wyjściowo LVEF, proksymalna okluzja gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (LAD), CKMB > 270 IU/l, NT-proBNP > 920 pg/ml, maksymalne uniesienie ST > 6 mm i brak redukcji sumy uniesień ST o minimum 50% po 60 minutach od PCI pozostawały w istotnej statystycznie zależności z występowaniem przebudowy lewej komory. W analizie regresji wielokrotnej stwierdzono, że jedynie niższa wartość RPSI, proksymalna okluzja LAD, maksymalna aktywność CKMB > 270 IU/l i brak redukcji uniesień ST statystycznie istotnie pozwalały przewidywać remodeling.

Wnioski: Pomimo nowoczesnego leczenia remodeling lewej komory występuje u stosunkowo dużego odsetka chorych z zawałem ściany przedniej. Badanie przemawia za dużą wartością echokardiografii kontrastowej dla przewidywania rozwoju remodelingu na tle powszechnie uznanych i stosowanych parametrów elektrokardiograficznych, enzymatycznych i angiograficznych.

Słowa kluczowe: angioplastyka wieńcowa, echokardiografia kontrastowa, zawał serca, perfuzja, przebudowa serca.

Adres do korespondencji/Corresponding author: dr n. med. Krystian Wita, I Klinika Kardiologii, Górnośląski Ośrodek Kardiologii, ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice-Ochojec, tel. +48 32 252 36 58, faks +48 32 252 36 58, e-mail: welwetek@poczta.onet.pl

Abstract

Background: Fast and complete restoration of infarct related artery patency does not mean achievement of tissue perfusion, lack of which promotes remodelling and adversely affects left ventricular function.

Aim of the study was to assess incidence of left ventricular remodelling, its prognostic value and factors predicting remodelling.

Material and methods: Consecutive 90 patients (pts) presenting with first anterior myocardial infarction undergoing successful primary percutaneous coronary intervention (PCI) were prospectively enrolled. Angiographic parameters (Rentrop scale, myocardial blush grade (MBG), site of artery occlusion), electrocardiographic parameters (maximal ST segment elevation from single lead, sum of ST segment elevations and reduction of at least 50% of ST segment elevations 1 hour after PCI (Σ ST50%)), and biochemical parameters (maximal value of CK fraction of creatine kinase (CK-MB), troponin I, N-terminal proBNP (NT-proBNP)) were assessed. The following day echocardiographic assessment of left ventricular ejection fraction (LVEF), end-diastolic volume (LVEDV), and perfusion contrast imaging to determine regional perfusion score index (RPSI) were performed. Left ventricular remodelling was diagnosed based on echocardiography performed after 180 days.

Results: Remodelling was found in 38 pts (42.2%). These patients suffered more frequently from serious adverse events: reinfarction or rehospitalization for heart failure (13 vs. 2, $p < 0.001$). Unifactorial analysis showed that low RPSI, initial low LVEF, proximal left anterior descending artery (LAD) occlusion, CKMB > 270 IU/l, NT-proBNP > 920 pg/ml, maximal ST elevation > 6 mm and absence of Σ ST50% were significant predictors of remodelling. In multifactorial analysis only low RPSI, proximal LAD occlusion, maximal CKMB > 270 IU/l and lack of Σ ST50% remained significant predictors.

Conclusions: Despite therapy according to current guidelines remodelling develops in significant proportion of pts with anterior MI. The present study supports high power of myocardial contrast echocardiography to predict remodelling among many established and well known electrocardiographic, angiographic, and biochemical indices.

Key words: percutaneous coronary intervention, myocardial contrast echocardiography, myocardial infarction, perfusion, remodelling.

Wstęp

Rokowanie po zawale mięśnia sercowego poprawiło się w ciągu ostatnich 10 lat w sposób istotny dzięki leczeniu reperfuzyjnemu i intensywnej wspomagającej farmakoterapii. Szybkie i skuteczne przywrócenie pełnej drożności tętnicy dozwolonej [1, 2] nie gwarantuje przywrócenia perfuzji tkankowej [3, 4], a brak perfuzji tkankowej determinuje większą śmiertelność, szczególnie wśród pacjentów z zawałem ściany przedniej [5]. Nieprawidłowa perfuzja mięśnia sercowego w danym dorzeczu krążenia wieńcowego, przy równoczesnym braku mechanicznej przeszkody w świetle tętnicy dozwolonej po skutecznej przeszłonej interwencji wieńcowej (PCI), została zdefiniowana jako zjawisko *no-reflow* [6] i dotyczy od 25% do niemal 50% chorych leczonych PCI. Wyniki badań klinicznych wskazują na zaburzenia perfuzji jako przyczynę występowania niewydolności serca, groźnych zaburzeń rytmu serca, a w dalszej obserwacji niekorzystnej przebudowy lewej komory (*remodeling*) i większej śmiertelności wśród pacjentów z ostrym zawałem serca leczonych reperfuzyjnie [7, 8]. Remodeling lewej komory to niekorzystny proces przebudowy lewej komory, polegający na postępującym zwiększaniu się wymiarów lewej komory, zmianie jej kształtu i przeroście ścian [9]. Proces ten jest następstwem m.in. działania uwalnianych w obrębie strefy zawału metaloproteinaz, niszczących włókna kolagenowe, stanowiące podporę dla miocytów, czego efektem jest wzajemne przemieszczanie się komórek mięśniowych

zwane ześlizgnięciem (*slippage*) [10], co w konsekwencji może prowadzić do tworzenia się tętniaka lub nawet pęknięcia lewej komory.

W dobie powszechnego leczenia reperfuzyjnego, a szczególnie coraz szerszego stosowania pierwotnej PCI w ostrym zawałe mięśnia sercowego, przy równoczesnym użyciu różnych metod dla oceny zachowanej perfuzji, uzasadnionym wydaje się przeprowadzenie badania wyznaczającego wskaźniki przewidywania rozwoju niekorzystnego remodelingu lewej komory w następstwie zawału serca.

Cel

Celem badania było określenie w grupie chorych z ostrym zawałem ściany przedniej serca leczonych pierwotną PCI:

- 1) częstości występowania i znaczenia rokowniczego niekorzystnej przebudowy w obserwacji 6-miesięcznej,
- 2) czynników determinujących niekorzystną przebudowę,
- 3) stworzenie optymalnego modelu przewidywania występowania remodelingu w obserwacji odległej.

Metodyka

Do badania zakwalifikowano kolejnych pacjentów, którzy trafili do naszego ośrodka do 12 godzin od początku dolegliwości bólowych z rozpoznaniem pierwszego zawału ściany przedniej serca i zostali poddani pierwotnej

PCI z powodu okluzji tętnicy międzykomorowej przedniej (TIMI 0), u których po wykonanej interwencji uzyskano prawidłowy przepływ w udrożnionej tętnicy (TIMI 3). Zawał ściany przedniej rozpoznawano w oparciu o przedłużony ból spoczynkowy w klatce piersiowej >20 min, potwierdzony następującymi zmianami w obrazie elektrokardiograficznym: przetrwałe uniesienie odcinka ST o co najmniej 2 mm w odprowadzeniach przedsercowych od V1 do V3, uniesienie odcinka ST o co najmniej 1 mm w pozostałych odprowadzeniach przedsercowych lub odprowadzeniach I, aVL, albo obraz świeżego bloku lewej odnogi pęczka Hisa. Każdy z uczestników badania był osobą pełnoletnią i wyraził świadomą zgodę, zaaprobowaną przez lokalną Komisję Bioetyczną, na uczestnictwo w badaniu.

Kryteria wyłączenia stanowiły: przebyty wcześniej jakiegokolwiek zawał mięśnia sercowego, obecność kardiomiopatii przerostowej, niestabilność elektryczna, implantowany kardiowerter-defibrylator lub stymulator serca, nieprawidłowy przepływ po wykonanej angioplastyce, istotne zwężenie rezydualne powyżej 30%, niezdolność identyfikacji tętnicy dozawałowej, kobiety w okresie rozrodzonym, istotna wada zastawkowa.

Koronarografia i pierwotna przeszłokórna interwencja wieńcowa

U wszystkich chorych po podaniu kwasu acetylosalicylowego, niefrakcjonowanej heparyny i podpisaniu zgody na badanie inwazyjne wykonywano koronarografię, w której oceniano napływ w tętnicy dozawałowej (*infarct related artery*, IRA) w skali TIMI, a następnie wykonywano PCI [1]. Przepływ kolateralny oceniano w cztero-stopniowej skali wg Rentropa [11], w której 0 oznacza brak przepływu kolateralnego, 1 – wolne, niekompletne zakontrastowanie dystalnego naczynia, 2 – wolne lecz kompletne kontrastowanie, 3 – pełne zakontrastowanie dystalnego segmentu dozawałowego naczynia wieńcowego. Chorzy z krążeniem obocznym w klasie 0–1 w skali Rentropa byli rozpatrywani łącznie i klasyfikowani do grupy z upośledzonym krążeniem kolateralnym, podobnie jak chorzy w klasie 2–3, których klasyfikowano do grupy z adekwatnym krążeniem obocznym.

Po skutecznej PCI w zakresie zamkniętej gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (LAD), odpowiedzialnej za przedni zawał serca, ponownie oceniano przepływ w tej tętnicy i dokonywano angiograficznej oceny perfuzji w skali Myocardial Blush Grade (MBG) [12]. Perfuzję definiowano w następujący sposób: 0 – brak zakontrastowania miokardium w obszarze unaczynienia LAD, 1 – minimalne kontrastowanie miokardium, 2 – umiarkowane zakontrastowanie miokardium, mniejsze niż w obszarze referencyjnym, 3 – prawidłowe kontrastowanie, porównywalne z obszarem referencyjnym. Aby prawidłowo ocenić stopień kontrastowania miokar-

dium nagrywaną sekwencję kończono dopiero po ukazaniu się kontrastu w żyłach wieńcowych. Chorych z perfuzją 0–1 w skali MBG rozpatrywano łącznie i klasyfikowano do grupy pacjentów z brakiem perfuzji, podobnie chorych z perfuzją 2–3 w skali MBG zaliczano do grupy z zachowaną perfuzją. Za optymalny wynik angiograficzny uznawano przywrócenie przepływu nasierdziowego TIMI 3 z maksymalnym zwężeniem rezydualnym <30%.

Po 6 miesiącach w trakcie kontrolnej hospitalizacji u wszystkich pacjentów wykonywano kontrolną koronarografię. W przypadku restenozy lub obecności innego krytycznego zwężenia jednocześnie wykonywano PCI tej tętnicy. Za istotną zmianę uznawano zwężenie powyżej 70%, a w przypadku zwężenia między 50% a 70% o wykonaniu interwencji PCI decydował stan kliniczny.

Echokardiografia konwencjonalna

Spoczynkowe badanie echokardiograficzne wykonywano w drugiej dobie po skutecznej PCI bezpośrednio przed badaniem kontrastowym przy użyciu aparatu Vivid 7 (GE Vingmed Norway), w trzech koniuszkowych projekcjach lewej komory: 4-jamowej, 2-jamowej oraz 3-jamowej. Dla celów analitycznych obraz echokardiograficzny lewej komory dzielono na 16 segmentów [13]. Każdy z segmentów był określany jako normo-, hip-, a- bądź dyskinetyczny, co odpowiadało skali od 1 do 4 punktów na podstawie subiektywnej oceny amplitudy ruchu ściany komory i zmian przyrostu grubości mięśniówki w czasie skurczu. Indeks kurczliwości (WMSI) wyliczano jako iloraz sumy regionalnych wyników oceny kurczliwości i liczby zobrazowanych segmentów. Skurczowa (LVESV) i rozkurczowa (LVEDV) objętość lewej komory stanowiły średnią arytmetyczną wyznaczonych objętości zarówno w projekcjach 4-jamowej i 2-jamowej z zastosowaniem metody Simpsona. Frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) wyliczano jako odsetek zmiany objętości jamy lewej komory pomiędzy jej rozkurczem a skurczem [13], jako średnią arytmetyczną z 3 kolejnych pomiarów.

Po miesiącu i po 6 miesiącach u wszystkich pacjentów wykonano ponownie spoczynkowe badanie echokardiograficzne celem określenia regionalnej i globalnej funkcji lewej komory. Remodeling lewej komory definiowano jako wzrost objętości późnorozkurczowej o $\geq 20\%$ w obserwacji 6-miesięcznej w stosunku do badania wyjściowego, co było podstawą kwalifikacji chorego do grupy R(-) (bez remodelingu) lub grupy R(+) (z niekorzystną przebudową lewej komory).

Miokardialna echokardiografia perfuzyjna w czasie rzeczywistym (rt-MCE)

Echokardiograficzne badanie perfuzyjne wykonywano z zastosowaniem środka kontrastowego II generacji,

bezpośrednio po badaniu podstawowym. Oceny perfuzji mięśnia sercowego dokonywano w czasie rzeczywistym dzięki zastosowaniu trybu obrazowania z niskim indeksem mechanicznym (0,10–0,16), eliminującym niszczenie pęcherzyków kontrastu.

Po wypełnieniu kontrastem jamy i ścian lewej komory oraz po osiągnięciu pewnego dynamicznego stanu równowagi dokonywano destrukcji mikropęcherzyków kontrastu znajdujących się w miokardium, posługując się metodą Flasz [14], którą nazywamy serią kilku impulsów ultradźwięków o wysokim indeksie mechanicznym [MI], powodującą zniszczenie wszystkich mikropęcherzyków w obrazowanym obszarze, po czym następuje obrazowanie w czasie rzeczywistym przy niskim MI kilkunastu (najczęściej 15 cykli) [15] z oceną stopnia ponownego wypełnienia segmentów lewej komory środkiem kontrastowym. Wszystkie badania były nagrywane na nośnikach pamięci zewnętrznej, co pozwoliło na analizę *off line* kurczliwości poszczególnych segmentów, obliczenie WMSI, frakcji wyrzutowej, a także ocenę półilościową segmentarnej perfuzji mięśnia sercowego.

Półilościowej oceny perfuzji mięśnia sercowego dokonywano na podstawie wzrokowej analizy natężenia koloru dla poszczególnych segmentów lewej komory o zaburzonej kurczliwości w podstawowym badaniu echokardiograficznym, stanowiących obszar zainteresowania [16]. Miokardialna pacyfikacja określała stopień perfuzji w każdym dysfunkcyjnym segmencie, którą oceniano jako: normalną, homogenną – 2, częściową – 1 i brak perfuzji – 0. Regionalny indeks kontrastowania (RPSI) stanowił iloraz sumy regionalnych wskaźników perfuzji i liczby dysfunkcyjnych segmentów [8].

Analiza elektrokardiograficzna

Elektrokardiogram (EKG) 12-odprowadzeniowy wykonywano bezpośrednio przed i 60 minut po procedurze PCI. W pierwszym zapisie EKG poddano analizie maksymalne uniesienie odcinka ST z pojedynczego odrowadzenia (Max ST), sumę uniesień odcinka ST w odrowadzeniach przedsercowych oraz I i aVL (Σ ST), mierzoną 60 ms po zakończeniu zespołu QRS. Na podstawie drugiego zapisu EKG pacjentów kwalifikowano do grupy z normalizacją odcinka ST lub brakiem normalizacji. Zgodnie z punktem odcięcia przyjętym w badaniu TIMI 14 [17, 18] redukcja sumy uniesienia odcinka ST co najmniej o 50% świadczyć ma o zachowanej perfuzji na poziomie tkankowym (Σ ST 50%).

Oznaczenia biochemiczne

Bezpośrednio po przyjęciu i po 6, 12 i 24 godzinach wykonano oznaczenie frakcji CK kinazy kreatynowej (CK-MB) i troponiny I, używając metody enzymatycznej

z zastosowaniem immunoinhibicji (CK-MB) i ilościowej metody immunoenzymatycznej (troponina I). N-terminalny proBNP (NT-proBNP) oznaczano w dniu wypisu używając analizatora ELECSYS 1010 [Roche Diagnostics].

Definicja niekorzystnego zdarzenia sercowego (MACE)

Duże niekorzystne zdarzenie sercowe (*major adverse cardiac event*, MACE) definiowano jako zawał serca niezakończony zgonem lub ponowną hospitalizację z powodu niewydolności serca. W analizie uwzględniono jedynie zdarzenie, które wystąpiło jako pierwsze.

Statystyka

Analizowane parametry charakteryzowano za pomocą średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego oraz liczebności i odsetka. Oceny zgodności rozkładu z rozkładem normalnym dokonano testem Kołmogorowa-Smirnowa i Lillieforsa oraz testem W Shapiro-Wilka. Dla wykrycia istotności różnic pomiędzy grupami stosowano test t Studenta lub nieparametryczne testy U Manna-Whitneya i Kołmogorowa-Smirnowa. Dla zmiennych jakościowych stosowano test χ^2 z poprawką Yatesa. Parametry istotnie różniące poszczególne grupy wykorzystano w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem estymacji quasi-Newtona.

Do oceny czasu przeżycia bez zdarzenia niepożądanego stosowano metodę Kaplana-Meiera, a różnicę statystyczną pomiędzy krzywymi porównywano testem log-rank.

Wyniki

Z wstępnie zakwalifikowanej populacji 103 chorych z ostrym zawałem ściany przedniej serca 2 osoby zmarły z powodu hemodynamicznie niewydolnego częstoskurczu komorowego i migotania komór w 1. dobie przed wykonaniem pierwszego badania echokardiograficznego. U 8 kolejnych osób albo nie można było zobrazować w wyjściowym badaniu echokardiograficznym wszystkich 16 segmentów, albo zarejestrowano trudny do interpretacji obraz perfuzji mięśnia sercowego metodą rt-MCE w obszarze zainteresowania. Dalszych 3 chorych zmarło z powodu kolejnego zawału serca w trakcie obserwacji 6-miesięcznej. Wśród tych pacjentów 1 zgon miał miejsce przed upływem wizyty 1-miesięcznej, a pozostałe 2 w dalszej obserwacji i każdy z tych pacjentów wykazywał obecność wczesnego remodelingu w 1-miesięcznym badaniu echokardiograficznym. Wyniki badań tych chorych wyłączone z dalszej analizy.

Ostatecznie do badania zakwalifikowano 90 chorych w wieku $57,7 \pm 10,1$ lat, w tym 70 mężczyzn (tab. 1.). Nadciśnienie tętnicze dotyczyło 35 pacjentów, cukrzyca 12, nikotynizm 49 pacjentów, a średni czas od

początku bólu do reperfuzji wynosił 301 ± 194 min. Średnia LVEF w całej badanej grupie chorych wynosiła $41,2 \pm 7,3\%$ i wzrastała do $49,1 \pm 15,4\%$ w obserwacji miesięcznej i $49,4 \pm 13,6\%$ w obserwacji 6-miesięcznej, a LVEDV wynosiły odpowiednio $106,3 \pm 31,3$ ml, $119,6 \pm 38,6$ ml, $123,4 \pm 44,2$ ml. Stwierdzono wysoką ujemną korelację pomiędzy maksymalną wartością CK-MB a LVEF w 30. dniu ($r = -0,8$, $p < 0,00001$) i LVEF w 180. dniu ($r = -0,73$, $p < 0,0005$). Podobny, istotny statystycznie stopień korelacji uzyskano dla zależności między maksymalną wartością CK-MB a LVEDV w dniu 30. i 180. ($r = 0,71$ i $r = 0,82$).

Na podstawie zmiany LVEDV w obserwacji 6-miesięcznej badaną populację podzielono na dwie grupy. Grupę R(-) stanowiło 52 pacjentów bez niekorzystnego remodelingu lewej komory, a grupę R(+) 38 pacjentów z niekorzystną przebudową (tab. 2.). W grupie R(-) wyjściowa LVEDV wynosiła $105,8 \pm 32,7$ ml, a w grupie R(+) $106,9 \pm 29,6$ ml ($p = ns$), a wskaźnik RPSI odpowiednio 1,49 i 0,85 ($p < 0,001$). Po miesiącu rejestrowano nieistotny wzrost LVEDV w grupie R(-) do $107 \pm 30,8$ ml, w grupie R(+) istotny statystycznie wzrost LVEDV do wartości $136,7 \pm 30,7$ ml ($p < 0,001$), a różnica między grupami osiągnęła znamienność statystyczną ($p < 0,005$). Po 6 miesiącach w grupie R(-) objętość późnorozkurczowa uległa regresji do wartości $99,1 \pm 32,4$ ml, a w grupie z remodelingiem dalszemu wzrosła do wartości $156,1 \pm 36$ ml ($p < 0,001$).

Obie badane grupy różnicowały w sposób istotny maksymalne wartości troponiny I, CK MB, i NT-proBNP (tab. 2.). Optymalna wartość różnicująca na podstawie analizy krzywej ROC dla grup z remodelingiem i bez remodelingu lewej komory wynosiła 270 IU/ml dla CK MB i 920 ng/ml dla NT-proBNP. Pola powierzchni pod krzywą ROC dla wyznaczonych wartości różnicujących wynoszą odpowiednio 0,71 i 0,6. Czułość, swoistość oraz dokładność przewidywania rozwoju niekorzystnego remodelingu na podstawie tych parametrów wynosiły odpowiednio 69 i 72%, 71,5 i 46%, 80 i 63%.

Spśród 47 okluzji proksymalnego odcinka LAD (przed miejscem odejścia 1. gałęzi diagonalnej) aż 28 (73,7%) dotyczyło chorych z remodelingiem i tylko 19 (36,5%) pacjentów bez remodelingu ($p < 0,001$). Choroba wielonaczyniowa była obecna u 24 pacjentów, w tym 23,8% pacjentów z grupy R(-) i 31,6% z grupy R(+), a różnica ta nie była istotnie statystyczna. Niemal u wszystkich chorych (88 osób) stwierdzono upośledzone krążenie oboczne (skala Rentropa 0 lub 1). U 89 chorych implantowano stent w miejscu zamkniętej pierwotnie tętnicy dozwąłowej, a tylko u 1 kobiety w grupie R(-), z uwagi na wąski kaliber naczynia, wykonano jedynie angioplastykę balonową. Inhibitor receptora glikoproteinowego IIb/IIIa

Tabela 1. Charakterystyka badanej populacji

Table 1. Study population characteristics

Parametr [jednostka]	Liczebność [%] lub średnia \pm SD
liczebność	90
mężczyzn [%]	77,8
wiek [lata]	$57,7 \pm 10,1$
cukrzyca [%]	13,3
nadciśnienie tętnicze [%]	38,9
nikotynizm [%]	54,4
hipercholesterolemia [%]	52,1
dusznicza przed zawałem [%]	48,9
czas do reperfuzji [min]	301 ± 194
choroba wielonaczyniowa [%]	26,7
proksymalna okluzja LAD [%]	52,2
abciximab [%]	71,1
skala Rentropa (0-1) [%]	84,4
MBG 2-3 [%]	53,3
troponina maks. [μ g/l]	$31,8 \pm 19,6$
CK-MB maks. [IU/l]	278 ± 259
LVEF 0 [%]	$41,2 \pm 7,3$
LVEDV 0 [ml]	$106,3 \pm 31,3$
LVEF 30 [%]	$49,1 \pm 15,4$
LVEDV 30 [ml]	$119,6 \pm 38,6$
LVEF 180 [%]	$49,4 \pm 13,6$
LVEDV 180 [ml]	$123,4 \pm 44,2$
WMSI w dniu 0	$1,42 \pm 0,23$
RPSI	$1,23 \pm 0,68$
MaxST [mm]	$5,9 \pm 3,7$
Σ ST [mm]	$19,3 \pm 11,7$
Σ ST50% [%]	56,7
inhibitor konwertazy angiotensyny [%]	100
β -adrenolityk [%]	95,5
kwas acetylosalicylowy [%]	98,2
statyna [%]	100

CK-MB – frakcja MB kinazy kreatynowej; LAD – gałąź przednia zstępująca; MBG – angiograficzna ocena perfuzji; LVEF 0 – frakcja wyrzutowa lewej komory w badaniu wyjściowym, w %; LVEDV – objętość późnorozkurczowa w ml; WMSI – globalny index kurczliwości; RPSI – regionalny wskaźnik perfuzji; MaxST – maksymalna wartość uniesienia odcinka ST z pojedynczego odprowadzenia; Σ ST – suma uniesień odcinka ST w odprowadzeniach I, aVL, V1 do V6; Σ ST50% – redukcja sumy uniesień odcinka ST co najmniej o 50% 1 godz. po PCI; 0 – badanie wyjściowe; 30 – badanie po 30 dniach; 180 – badanie po 180 dniach

(abcixymab) zastosowano podczas procedury PCI u 64 pacjentów, również często w obu badanych grupach. Angiograficzna ocena perfuzji kwalifikowała odpowiednio 7, 35, 22, 26 pacjentów w skali 0-1-2-3 MBG i nie stwierdzono w tym zakresie różnic pomiędzy badanymi grupami (1,79 vs 1,68, ns). Zachowana perfuzja definiowana

Tabela 2. Charakterystyka chorych z i bez remodelingu lewej komory po zawale serca**Table 2.** Characteristics of patients with and without left ventricular remodelling post myocardial infarction

Parametr [jednostka]	R [–]	R [+]	p
liczebność	52	38	
mężczyźni [%]	73,1	84,2	ns
wiek [lata]	57,2±9,3	56,8±11,3	ns
cukrzyca [%]	11,5	18,8	ns
nadciśnienie tętnicze [%]	40,4	36,8	ns
nikotynizm [%]	46,1	65,8	ns
hipercholesterolemia [%]	46,1	50,0	ns
dusznica przed zawałem [%]	53,8	42,1	ns
czas do reperfuzji [min]	295±200	309±188	ns
klasa Killipa 2–3 przy przyjęciu [%]	11,6	21,1	ns
choroba wielonaczyniowa [%]	23,8	31,6	ns
proksymalna okluzja LAD [%]	36,5	73,7	<0,001
abcyksymab [%]	61,5	81,2	ns
skala Rentropa (0–1) [%]	96,1	100	ns
MBG (2–3) [%]	56,1	47,3	ns
restenoza po 6 miesiącach [%]	38,5	31,6	ns
troponina maks. [µg/l]	25,7±20,0	40,3±15,6	<0,005
CK-MB maks. [IU/l]	215±261	366±231	<0,005
LVEF 0 [%]	43,3±7,3	38,2±7,0	<0,01
LVEDV 0 [ml]	105,8±32,7	106,9±29,6	ns
LVEF 30 [%]	56,6±12,6	38,7±12,5	<0,001
LVEDV 30 [ml]	107,0±30,8	136,7±30,7	<0,005
LVEF 180 [%]	55,0±11,6	41,6±12,2	<0,001
LVEDV 180 [ml]	99,1±32,4	156,1±36,0	<0,001
WMSI w dniu 0	1,34±0,18	1,53±0,24	<0,005
RPSI	1,49±0,61	0,85±0,61	<0,001
MaxST [mm]	5,48±3,86	6,52±2,48	<0,05
ΣST [mm]	17,2±12,6	22,2±9,8	<0,02
brak ΣST50% [%]	44,4	65,4	<0,05
NYHA II–IV przy wypisie [%]	37,5	62,5	ns
NT-proBNP w dniu wypisu [pg/ml]	1030±935	2496±2357	0,03

NT-proBNP – N-terminalny proBNP, NYHA – New York Heart Association
Pozostałe objaśnienia jak w tab. 1.

jako MBG w skali 2-3 występowała równie często w obu badanych grupach (56,1% vs 47,3%, ns). W kontrolnej koronarografii wykonanej po 6 miesiącach stwierdzono obecność istotnej restenozy u 32 pacjentów, która wystąpiła podobnie często w obu badanych grupach, odpowiednio u 38,5% i 31,6% pacjentów (ns).

Spośród wielu zmiennych elektrokardiograficznych analizowanych w naszym badaniu, zarówno maksymalne uniesienie odcinka ST z pojedynczego odprowadzenia, jak

i suma uniesień ST, a także redukcja sumy uniesień odcinka ST co najmniej o 50% w EKG wykonanym po 60 minutach różnicowały istotnie statystycznie obie badane grupy. Zastosowanie krzywej ROC pozwoliło ustalić, że wartość maksymalnego uniesienia odcinka ST wynosząca powyżej 6 mm z pierwszego dostępnego elektrokardiogramu jest optymalną graniczną wartością przewidującą rozwój remodelingu w obserwacji 6-miesięcznej. Odpowiednio czułość, swoistość oraz dokładność tego parametru wynosiły 54, 77, 66,6%, a pole pod krzywą wynosiło 0,75.

Tabela 3. Wskaźniki przewidywania wystąpienia niekorzystnej przebudowy lewej komory: analiza jednoczynnikowa**Table 3.** Predictors of left ventricle remodelling: univariate analysis

Parametr	Ocena	Poziom p	Iloraz szans jedn.	95% CI
RPSI	-1,53	0,0001	0,22	0,10 0,45
LVEF 0	-0,11	0,04	0,89	0,81 0,96
okluzja proksymalnego odcinka LAD	1,58	0,001	4,86	1,92 12,3
NT-proBNP > 920 pg/ml	1,38	0,02	3,99	1,29 12,3
CK-MB > 270 IU/l	1,77	0,001	5,88	2,31 14,9
troponina maks. µg/l	0,04	0,001	1,04	1,01 1,07
brak ΣST o 50%	1,31	0,006	3,70	1,47 9,28
ΣST	0,04	0,04	1,04	0,99 1,08
maks. ST > 6 mm	0,84	0,04	2,33	0,97 5,56

RPSI – regionalny wskaźnik perfuzji; LVEF 0 – frakcja wyrzutowa lewej komory w badaniu wyjściowym, w %; LAD – gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej; NT-proBNP – N-terminalny proBNP; ΣST – suma uniesień odcinka ST w odprowadzeniach I, aVL, V1 do V6; ΣST50% – redukcja sumy uniesień odcinka ST co najmniej o 50% 1 godz. po PCI; MaxST – maksymalna wartość uniesienia odcinka ST z pojedynczego odprowadzenia

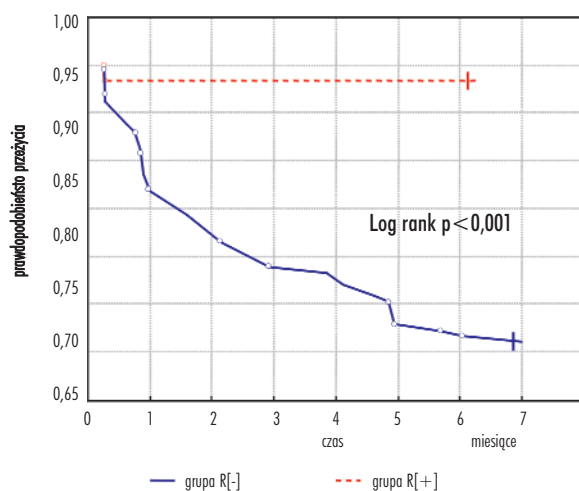
Tabela 4. Model regresji logistycznej dla przewidywania rozwoju remodelingu w obserwacji 6-miesięcznej**Table 4.** Multivariate logistic regression model for prediction of remodelling during 6-month follow-up

Parametr	Ocena	Poziom p	Iloraz szans jedn.	95% CI
RPSI	-1,39	0,001	0,25	0,11 0,57
CKMB > 270 IU/l	1,16	0,04	3,20	1,06 9,64
brak ΣST50%	1,15	0,04	3,16	1,02 9,74
okluzja proksymalnego odcinka LAD	1,19	0,04	3,28	1,06 10,1

Objaśnienia jak w tab. 3.

Analiza jednoczynnikowa (tab. 3.) wskazuje, że wśród wielu ocenianych parametrów demograficznych, czynników ryzyka choroby wieńcowej, wskaźników martwicy, parametrów elektrokardiograficznych, echokardiograficznych i angiograficznych jedynie wartości RPSI i LVEF wyznaczone w drugiej dobie zawału, okluzja w proksymalnym odcinku LAD oraz wartość NT proBNP, CK MB, troponiny I, maksymalne uniesienie odcinka ST > 6 mm, ΣST i obecność ΣST50% pozostają w związku istotnym statystycznie z występowaniem przebudowy lewej komory w obserwacji 6-miesięcznej.

Analiza regresji logistycznej z wykorzystaniem czynników determinujących remodeling lewej komory w analizie jednoczynnikowej pozwoliła stwierdzić, że jedynie niższa wartość RPSI, proksymalna okluzja LAD, brak co najmniej 50% redukcji uniesienia odcinka ST i maksymalna aktywność CKM > 270 IU/ml miały istotnie statystyczny wpływ na konstruowany model przewidywania niekorzystnego remodelingu w obserwacji 6-miesięcznej (tab. 4.). Zastosowany model pozwala prawidłowo przewidzieć zachowanie kształtu lewej komory u 67 chorych, w tym u 39 osób z grupy R(-). Pozostałych 23 chorych (13 bez remodelingu i 10 z remodelingiem) zostało nieprawidłowo przyporządkowanych za pomocą omawianego modelu, co pozwala uzyskać czułość, swoistość i dokładność na poziomie 75, 74 i 74,5%.

**Ryc. 1.** Krzywe Kaplana-Meiera czasu wolnego od skumulowanego punktu końcowego**Fig. 1.** Kaplan-Meier analysis of survival to cumulative endpoint

W trakcie 6-miesięcznej obserwacji zdarzenia niepożądane wystąpiły u 13 chorych; hospitalizacja z powodu nasilonej niewydolności serca u 11 chorych, ponowny zawał serca u 2 chorych. Dwa zdarzenia niepożądane dotyczyły chorych w grupie R(-), pozostałe 11 chorych

w grupie R(+). Pacjentów z niekorzystnym remodelingiem charakteryzowała większa częstość występowania skumulowanego punktu końcowego w porównaniu do grupy pacjentów bez remodelingu ($p < 0,001$) – ryc. 1.

Dyskusja

Dopiero w połowie lat 80. ubiegłego stulecia doceniono znaczenie powiększania się wymiarów lewej komory w następstwie zawału serca [19]. Niekorzystna przebudowa komory (remodeling) jest procesem postępującym i dotyczy przerostu, rozstrzeni, zmiany kształtu i pogorszenia się czynności lewej komory, prowadząc do rozwoju niewydolności serca i wzrostu śmiertelności [19–21]. Dlatego istotnym dla właściwej opieki nad chorym po zawałe serca wydaje się ustalenie, które z danych klinicznych i uzyskanych z badań pomocniczych pozwalają w momencie wypisu ze szpitala wydzielić osoby ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju remodelingu w dalszym przebiegu choroby. Wyniki dużych badań klinicznych wskazują, że są to: przednia lokalizacja zawału, brak leczenia reperfuzyjnego, duża martwica przekraczająca 10% komórek, podwyższone ciśnienie w lewej komorze, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w trakcie ostrego incydentu, a także upośledzona perfuzja tkankowa po skutecznej pierwotnej PCI (zjawisko *no-reflow*) [6, 7, 19].

W badanej populacji chorych leczonych PCI w ciągu 12 godzin od początku zawału w obserwacji 6-miesięcznej niekorzystną przebudowę stwierdzono aż u 42,2% chorych, pomimo uzyskania drożności tętnicy pozawałowej (TIMI 3) i podobnego w obu grupach czasu do reperfuzji. Ten stosunkowo wysoki odsetek pacjentów z niekorzystną przebudową lewej komory należy wiązać z wyselekcjonowaną grupą chorych, zawężoną do grupy z zawałem ściany przedniej. Wśród wielu ocenianych w pracy potencjalnych demograficznych, klinicznych, elektrokardiograficznych, angiograficznych, biochemicznych i echokardiograficznych wskaźników przewidywania wystąpienia przebudowy lewej komory w modelu regresji logistycznej niezależnymi predyktorami okazały się zaburzenia perfuzji tkankowej oceniane echokardiografią kontrastową, proksymalne zamknięcie LAD, maksymalna wartość aktywności CK MB > 270 UI/l i brak redukcji sumy uniesień ST o co najmniej 50% po 60 minutach od pierwotnej PCI.

Zgodnie z oczekiwaniami i wiedzą opartą na wynikach wcześniejszych badań [8] proksymalnemu zamknięciu LAD towarzyszy duży obszar objęty zawałem, co mimo wykonania pierwotnej PCI i uzyskania przepływu TIMI3 w pełni uzasadnia rozwój remodelingu lewej komory w dalszym przebiegu choroby. Zjawisko *no-reflow*, po raz pierwszy opisane w modelu eksperymental-

nym na zwierzętach przez Klonera [6], zostało potwierdzone na ludziach na początku lat 90. przez Ito [7], który wykazał, że mimo drożności tętnicy dozawałowej możliwy jest brak integralności mikronaczyniowej i perfuzji tkankowej. Dlatego w świetle dobrze udokumentowanych badań [22–24], w których pomimo skutecznej interwencji wieńcowej pozawałową przebudowę lewej komory stwierdzano w 30–35% przypadków, kwestionuje się słuszność hipotezy otwartej tętnicy. Wyniki naszego badania wskazują także, że zaburzenia perfuzji stwierdzone we wczesnej fazie zawału przy użyciu echokardiografii kontrastowej w czasie rzeczywistym stanowią bardzo ważny i niezależny wskaźnik przewidywania rozwoju niekorzystnej przebudowy lewej komory w obserwacji 6-miesięcznej i są zbieżne z wynikami innych publikacji [24–27]. Wieloośrodkowe badanie opublikowane przez Kampa [28] wskazuje, że stopień defektu perfuzji oceniany echokardiografią kontrastową i prawidłowy przepływ nasierdziowy (TIMI 3) były jedynymi, niezależnymi wskaźnikami przewidywania poprawy funkcji lewej komory w obserwacji miesięcznej. Należy podkreślić, że echokardiografia kontrastowa jest metodą nieinwazyjną, coraz bardziej dostępną i przyłózkową.

Pacjentów z przebudową lewej komory cechował również wyższy wskaźnik martwicy wyrażony istotnie statystycznie większymi maksymalnymi wartościami troponiny i CK-MB, co jest również zgodne z innymi publikacjami [29, 30]. Optymalna wartość różnicująca na podstawie analizy krzywej ROC wynosiła w naszym badaniu > 270 IU/ml dla CK-MB, co pozwoliło uzyskać dużą wartość tego parametru dla przewidywania remodelingu. Ten punkt odcięcia jest większy od uzyskanego przez Iwakurę [31] w podobnej grupie chorych z pierwszym zawałem ściany przedniej.

Zachowanie się elektrokardiograficznych wskaźników reperfuzyjnych w naszym badaniu jest w większości zgodne z danymi z piśmiennictwa [32, 33]. Spośród wielu analizowanych wskaźników elektrokardiograficznych w pracy Manesa [34] zarówno maksymalne uniesienie ST, jak i suma uniesienia ST, podobnie jak w naszym doniesieniu, w analizie jednoczynnikowej były wskaźnikami rozwoju remodelingu w obserwacji odległej. Jednakże jedynie redukcja sumy uniesienia odcinka ST o co najmniej 50%, wskaźnik nie analizowany w cytowanym opracowaniu, miała w naszym badaniu istotny statystycznie wpływ na konstruowany model, pozwalając prawidłowo przewidywać rozwój niekorzystnej przebudowy lewej komory. Badania z zastosowaniem echokardiografii kontrastowej czy obrazowania metodą rezonansu magnetycznego wskazują na powiązanie przetrwałego uniesienia odcinka ST u pacjentów z prawidłowym nasierdziowym przepływem z upośledzonym przepływem tkankowym i uszkodzeniem mikrokrążenia [35, 36].

U chorych z niekorzystną przebudową w 6-miesięcznej obserwacji stwierdzono istotnie statystycznie większe wartości NT-proBNP mierzone w 4.–5. dobie od początku zawału, a w analizie jednoczynnikowej wskaźnik ten korelował z rozwojem remodelingu. Podobną rolę NT-proBNP wykazano w badaniu Nilssona [37], w którym opierając się na punkcie odcięcia niemal identycznym, jak w naszym badaniu (970 pg/ml), przewidywano późniejsze wystąpienie rozstrzeni lewej komory z czułością 89% i swoistością 68%. Większa od uzyskanej przez nas czułość NT-proBNP w cytowanej publikacji zależy najpewniej od dłuższej, bo rocznej obserwacji rozwoju remodelingu. Należy jednak zwrócić uwagę, że NT-proBNP nie znalazł się ostatecznie w wyznaczonym przez nas modelu przewidywania niekorzystnej przebudowy lewej komory.

W naszym badaniu nie potwierdziły się obserwacje innych autorów, że angiograficzne wskaźniki oceny krążenia obocznego w skali Rentropa i perfuzji w skali MBG pozwalają przewidywać rozwój remodelingu [31]. Dobrze rozwinięte krążenie oboczne, szacowane według skali Rentropa, występowało u naszych chorych niezwykle rzadko, co należy tłumaczyć młodszym wiekiem badanych i rzadszym występowaniem choroby wielonaczyniowej. Więcej kontrowersji budzić może stwierdzony w naszej pracy brak znaczenia rokowniczego dla skali MBG, powszechnie akceptowanej dla diagnozowania zachowanej perfuzji [12]. Perfuzję 2. lub 3. stopnia w skali MBG rejestrowano u 47,3% chorych, u których w ciągu 6 miesięcy rozwijała się niekorzystna przebudowa lewej komory i u 56,1% chorych bez remodelingu. Przyczyny takich wyników można upatrywać w hiperemii występującej bezpośrednio po reperfuzji (szczególnie przy braku zwężenia rezydualnego, jak u naszych chorych), czy powszechnym stosowaniu abcyksymabu [38, 39]. W publikacjach Baxa [40, 41] rola skali MBG dla przewidywania poprawy funkcji skurczowej lewej komory była również ograniczona.

Kolejne wątpliwości budzi podobny średni czas do reperfuzji uzyskany w obu badanych grupach. Agati i wsp. [42] wykazali jednak, że w przypadku opóźnionej reperfuzji można nie uzyskać poprawy funkcji skurczowej lewej komory przy równoczesnym pozytywnym oddziaływaniu na powstanie remodelingu i poprawę długoterminowego przeżycia. O ile podśierdziowa granica zawału jest ustalona w pierwszych 40 minutach, o tyle martwica podśierdziowa postępuje jako proces wielogodzinny i późna PCI może powodować zachowanie żywotności elementów podśierdziowych, które są decydujące dla ograniczenia ekspansji zawału i rozwoju remodelingu w dalszej obserwacji [43].

Cukrzyca nie była czynnikiem prognostycznym rozwoju niekorzystnego remodelingu w naszym opracowaniu.

Ten nieco zaskakujący fakt, spotykany jednak w wielu publikacjach [8, 22, 31, 41], można tłumaczyć zastosowaniem u wszystkich naszych chorych ze znaną cukrzycą abcyksymabu, którego ochronny wpływ na zachowanie perfuzji i zjawisko *no-reflow* jest udokumentowany [44–46].

Abcyksymab stosowano w obu badanych grupach często, lecz fakt ten nie miał wpływu na konstruowany model, pozwalający prawidłowo przewidzieć rozwój niekorzystnego remodelingu. Przyczyn należy doszukiwać się w indywidualnym kwalifikowaniu do tej terapii przez kardiologa interwencyjnego, który kierował się stanem klinicznym, klasą Killipa, frakcją wyrzutową lewej komory, towarzyszącą cukrzycą, a także wolniejszym napływem kontrastu bezpośrednio po przywróceniu przepływu w tętnicy dozwawalowej.

Związek pomiędzy stopniem drożności tętnicy dozwawalowej bezpośrednio po interwencji, a funkcją lewej komory w dalszej obserwacji znany jest od dawna. Natomiast nie do końca poznano wpływ późnej restenozy na przebudowę lewej komory. Bauters i Garot [47, 48] stwierdzali związek restenozy z istotnym wzrostem LVEDV w obserwacji odległej i większą śmiertelnością. Z drugiej jednak strony wyniki naszego badania i opracowań Ito czy Bolognese [8, 22] wskazują na brak takiej korelacji. W naszej populacji dominowała bezobjawowa restenoza (w 84%), co zapewniało najpewniej dostateczną perfuzję i żywotność w warstwie podniasierdziowej, co z kolei przyczyniało się do utrzymywania kształtu i wielkości lewej komory [49].

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, zgodnie z oczekiwaniami, była istotnie wyższa w populacji pacjentów z niekorzystnym remodelingiem lewej komory, pomimo tylko 6-miesięcznej obserwacji. Ta różnica byłaby jeszcze bardziej wyrażona, gdyby w analizie przeżycia uwzględnić 2 chorych zmarłych w okresie 2–6 miesięcy, u których w badaniu echokardiograficznym po pierwszym miesiącu stwierdzano istotny wzrost objętości późnorozkurczowej. Rozkładu tych zdarzeń nie można wiązać z odmienną farmakoterapią, gdyż wszystkich chorych leczono podobnie, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC/PTK), a stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny β -adrenolityków i spironolaktonu nie różniło obu grup. Postępująca przebudowa serca wiąże się przede wszystkim z postępowaniem niewydolności serca i jest zjawiskiem szkodliwym, obarczonym poważnym rokowaniem [22, 24, 50].

Wnioski

Wśród chorych z pierwszym zawałem ściany przedniej serca leczonych pierwotną interwencją przezskórną, po-

mimo nowoczesnego leczenia wspomagającego niekorzystna przebudowa lewej komory w okresie 6-miesięcznym występuje u stosunkowo dużego odsetka chorych, u których zdecydowanie częściej występują też zdarzenia niepożądane. Wśród wielu ocenianych w pracy potencjalnych wskaźników przewidywania wystąpienia przebudowy niezależnymi predyktorami okazały się zaburzenia perfuzji tkankowej oceniane echokardiografią kontrastową, proksymalne zamknięcie gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej, maksymalna wartość aktywności CK MB >270 UI/l i brak redukcji sumy uniesień odcinka ST o co najmniej 50% po 60 minutach od pierwotnej PCI. Badanie wskazuje na wysoką wartość rokowniczą oceny perfuzji przy użyciu echokardiografii kontrastowej. Analiza tych prostych wskaźników powinna pozwolić na wydzielenie z dużym prawdopodobieństwem chorych po zawale serca wymagających w dalszym przebiegu choroby opieki kardiologa, kontrolnych badań echokardiograficznych i optymalnego leczenia farmakologicznego. Powszechne stosowanie przez nas abcyksymabu w trakcie PCI u chorych z ostrym zawałem serca najpewniej ograniczyło znaczenie angiograficznej skali MBG, która w naszej analizie okazała się mało przydatna dla prawidłowej oceny żywotnego miokardium.

Piśmiennictwo

- The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group *N Engl J Med* 1985; 31: 932-936
- Gibson C, Cannon C, Murphy S i wsp. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. *Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study group. Circulation* 1999; 99: 1945-1950.
- Cannon C. Importance of TIMI 3 flow. *Circulation* 2001; 104: 624-626.
- Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part I, Evolving concepts in pathophysiology diagnosis and treatment. *Circulation* 2004; 109: 146-149.
- Corbalan R, Larrain G, Nazzari C i wsp. Association of noninvasive markers of coronary artery reperfusion to assess microvascular obstruction in patients with acute myocardial treated with primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2001; 88: 342-346.
- Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496-1508.
- Ito H, Tomooka T, Sakai N i wsp. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1699-1705.
- Ito H, Maruyama A, Iwakura K i wsp. Clinical implications of the "no reflow" phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 223-228.
- Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction. Pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981-2988.
- Olivetti G, Capasso JM, Sonnenblick EH i wsp. Side-to-side slippage of myocytes participates in ventricular wall remodeling acutely after myocardial infarction in rats. *Circ Res* 1990; 67: 23-24.
- Rentrop KP, Cohen M, Blanke H i wsp. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 587-592.
- van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H i wsp. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Circulation* 1998; 97: 2302-2306.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M i wsp. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
- Pelberg RA, Wei K, Kamiyama N i wsp. Potential advantage of flash echocardiography for digital subtraction of B-mode images acquired during myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 2: 358-367.
- Senior R. Role of myocardial contrast echocardiography in the clinical evaluation of acute myocardial infarction. *Heart* 2003; 89: 1398-1400.
- Greaves K, Dixon SR, Fejka M i wsp. Myocardial contrast echocardiography is superior to other known modalities for assessing myocardial reperfusion after acute myocardial infarction. *Heart* 2003; 89: 139-144.
- Gibson C, Cannon C, Murphy S i wsp. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000; 101: 125-130.
- Clayton M, Bosmans J, Veenstra L i wsp. Determinants and prognostic implications of persistent ST segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1972-1977.
- Yusef Z, Redwood S, Narber M i wsp. Postinfarction left ventricular remodeling: where are the theories and trials leading us? *Heart* 2000; 83: 76-80.
- Pfeffer M, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-1172.
- Eaton L, Weiss J, Bulkley B i wsp. Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction. Recognition by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med* 1979; 300: 57-62.
- Bolognese L, Nescovic A, Parodi G i wsp. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty. Patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation* 2002; 106: 2351-2357.
- Minai K, Horie H, Takahashi M i wsp. Long-term outcome of primary PCI for low-risk acute myocardial infarction in patients older than 80 years: a single-centre open, randomized trial. *Am Heart J* 2002; 143: 497-505.
- Bolognese L, Carrabba N, Parodi G i wsp. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 1121-1126.
- Balcells E, Powers E, Lepper W i wsp. Detection of myocardial viability by contrast echocardiography in acute infarction predicts recovery of resting function and contractile reserve. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 827-833.
- Main M, Magalski A, Chee N i wsp. Full-motion Pulse Inversion Power Doppler contrast echocardiography differentiates stunning from necrosis and predicts recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 390-394.
- Lepper W, Sieswerda G, Vanoverschelde J i wsp. Predictive value of markers of myocardial reperfusion in acute myocardial infarction for follow-up left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1358-1363.
- Kamp O, Lepper W, Vanoverschelde J i wsp. Serial evaluation of perfusion defects in patients with a first acute myocardial infarction referred for primary PTCA using intravenous myocardial contrast echocardiography. *Eur Heart J* 2001; 22: 1485-1495.
- Swinburn J, Lahiri A, Senior R i wsp. Intravenous myocardial contrast echocardiography predicts recovery of dysynergic myocardium early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 19-25.
- Gibson C, Murphy S, Marble S i wsp. Relationship of creatine kinase-myocardial band release to TIMI perfusion grade after intracoronary stent placement: an ESPRIT substudy. *Am Heart J* 2002; 143: 106-110.
- Iwakura K, Ito H, Kawano S i wsp. Assessing myocardial perfusion with the transthoracic Doppler technique in patients with reperfused inferior myocardial infarction: comparison with angiographic, enzymatic and electrocardiographic indices. *Eur Heart J* 2004; 25: 1526-1533.
- Poli A, Fèveau R, Vandoni P i wsp. Integrated analysis of Myocardial Blush and ST-segment elevation recovery after successful primary angioplasty. *Circulation* 2002; 106: 313-318.
- Schroder R, Diszmann R, Bruggemann T i wsp. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 384-391.

34. Manes C, Pfeffer M, Rutherford J i wsp. Value of the electrocardiogram in predicting left ventricular enlargement and dysfunction after myocardial infarction. *Am J Med* 2003; 114: 99-105.
35. Santoro G, Valneti R, Buonamici P i wsp. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82: 932-937.
36. Wu K, Zerhouni E, Judd R i wsp. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 765-772.
37. Nilsson J, Groenning B, Nielsen G i wsp. Left ventricular remodeling in the first year after myocardial infarction and the predictive value of N-terminal proBNP. *Am Heart J* 2002; 143: 696-702.
38. De Lemos J, Gibson C, Antman E i wsp. Abciximab and early adjunctive PCI are associated with improved ST-segment resolution after thrombolysis. *Am Heart J* 2001; 141: 592-598.
39. Lee D, Herity N, Hiatt B i wsp. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty /TIGER-PA/ pilot trial. *Circulation* 2003; 107: 1497-1501.
40. Bax M, Poldermans D, Elhendy A i wsp. Sensitivity, specificity and predictive accuracies of various non-invasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001; 26: 141-188.
41. Bax M, Winter R, Schotborgh C i wsp. Short- and long-term recovery of left ventricular function predicted at the time of primary percutaneous coronary intervention in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 534-541.
42. Agati L, Iacoboni C, De Maio F i wsp. Tissue level perfusion after primary or rescue coronary angioplasty in acute myocardial infarction. A myocardial contrast echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 434A.
43. Verjans J, Narula N, Loyd A i wsp. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 346-350.
44. Petronio A, Rovai D, Musumeci G i wsp. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by PCI. *Eur Heart J* 2003; 24: 67-76.
45. Costantini C, Stone W, Mehran R i wsp. Frequency, correlates and clinical implications of myocardial perfusion after primary angioplasty and stenting, with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibition, in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 305-312.
46. Boersma E, Harrington R, Moliterno D i wsp. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-198.
47. Bouters C, Delomez M, Van Belle E i wsp. Angiographically documented late reocclusion after successful coronary angioplasty of an infarct-related lesion is a powerful predictor of long-term mortality. *Circulation* 1999; 99: 2243-2250.
48. Garot P, Himbert D, Juliard J i wsp. Incidence, consequences, and risk factors of early reocclusion after primary and or rescue PCI for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 82: 554-558.
49. Lerch R, Ambos H, Bergmann S i wsp. Localization of viable, ischemic myocardium by positron-emission tomography. *Circulation* 1981; 65: 689-699.
50. Gaudron P, Eilles C, Kugler J i wsp. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87: 755-763.