

Kliniczne znaczenie restenozy

Maciej Lesiak i Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Poznaniu

Restenoza, choć jest pojęciem angiograficznym, nadal stanowi największy problem kliniczny kardiologii interwencyjnej. W zależności od definicji i sposobu pomiaru, jej częstość może w niektórych grupach przekraczać 50% [1]. Jej binarny charakter (istnieje lub nie), wynikający z najczęściej stosowanej definicji [2], niewiele ma wspólnego z objawami choroby u konkretnego pacjenta. Dlatego też ten wysoki odsetek nawrotów nie znajduje bezpośredniego odbicia w stanie klinicznym chorych poddanych zabiegom przezskórnego poszerzania naczyń wieńcowych (PTCR, *percutaneous transluminal coronary revascularization*). Restenoza to długotrwały proces, który ma istotny wpływ na naturalny przebieg choroby, manifestujący się koniecznością wykonywania kolejnych rewaskularyzacji w następstwie nawrotu typowych dolegliwości dławicowych. Zaskakujący jest jednak brak jednoznacznej korelacji z występowaniem zawałów i zgonów [3–5]. Z różnych względów u niewielu chorych w naszym kraju rutynowo wykonuje się koronarografię po zabiegach PTCR. Nie znaczy to jednak, że rutynowe jej wykonywanie minimalizuje problem prawidłowej oceny klinicznej chorego. Pomijając zagadnienie różnych definicji restenozy i odmiennych sposobów jej pomiaru [6, 7], pozostaje problem oceny tzw. zwężeń granicznych, ewentualnych powikłań kolejnych zabiegów, ich kosztów itp. Zatem, tak czy inaczej, prawidłowa ocena kliniczna ma znaczenie podstawowe.

Kliniczna manifestacja restenozy

Nawrót typowych objawów dławicy wysiłkowej po kilkumiesięcznym okresie pozabiegowym bez dolegliwości jest bodajże najlepszym wskaźnikiem klinicznym restenozy [8]. Bardzo ważny jest czas wystąpienia dolegliwości. Pomijając pierwszą dobę

po PTCR, kiedy to spontaniczne pojawienie się bólów zwiastuje podostre powikłanie zabiegu, wystąpienie dławicy w pierwszym miesiącu najczęściej wynika z niepełnej rewaskularyzacji. O tym należy zawsze pamiętać, ponieważ chorzy po zabiegach PTCR często nie mają w pełni przywróconego krążenia wieńcowego. Okres między 1 a 6 miesiącem jest typowym czasem rozwijania się restenozy, zatem nawrót dolegliwości w tym okresie będzie z reguły oznaczał jej wystąpienie. Bóle wieńcowe, które pojawiają się w terminie późniejszym najczęściej świadczą o postępie choroby w innych miejscach [9, 10]. Zasada ta może jednak nie dotyczyć chorych po implantacji stentów, gdzie prawdopodobnie czas wystąpienia nawrotu może być dłuższy [11], oraz chorych poddanych radioterapii, u których restenoza może być opóźniona nawet o lata [12]. Niemniej jednak u większości pacjentów brak angiograficznych cech restenozy po 4–8 miesiącach świadczy o dobrym rokowaniu odległym. Wykazano już na tysiącach osób, że zaopatrzona zmiana, w której nie doszło do nawrotu w tym okresie, nie ulega progresji przez wiele następnych lat [6, 13–16]. Wręcz przeciwnie, po latach obserwuje się nawet redukcję zwężenia w miejscu plastyki, także w obrębie stentu [14, 17, 18]. Ponieważ restenoza jest procesem długotrwałym, nasilenie dolegliwości jest najczęściej mniejsze niż wyjściowo przed zabiegiem. Reguła ta jest szczególnie widoczna u chorych z niestabilną postacią choroby. Rzadko bowiem nawrót zwężenia jest przyczyną ponownej niestabilności [19]. W rejestrze NHLBI z lat 1985–1986 (przed erą stentów) obserwacją objęto 1315 chorych po skutecznej angioplastyce. Dławica powróciła u 25% z nich, jednakże u 75% miała mniejsze nasilenie niż przed zabiegiem, u 18% — podobne, a tylko u 7% — większe [20]. Większość autorów podaje, że restenoza wyjątkowo rzadko bywa przyczyną wystąpienia ostrego zawału serca [10, 20]. Jednakże według niektórych badań w grupie chorych z restenozą zawały serca występują częściej [4]. Mimo to w wieloletniej obserwacji nie udało się jedno-

Adres do korespondencji: Dr med. Maciej Lesiak
I Klinika Kardiologii IK AM
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań

znacznie wykazać, że fakt wystąpienia restenozy zwiększa ryzyko zgonu. Weintraub i wsp., analizując 6-letnią obserwację 3363 chorych po PTCA, w grupie z restenozą stwierdzili częstsze występowanie dławicy oraz zawału serca, ale nie zgonów [4]. Z kolei Espinola-Klein i wsp. podczas 10-letniej obserwacji w grupie 313 badanych wykazali istotnie więcej zgonów, ale nie zawałów, wśród chorych z restenozą [5]. Jeszcze ciekawiej prezentują się wyniki 5-letniej obserwacji chorych z badania BENE-STENT-I (stent *vs* POBA). Otóż w grupie leczonej stentowaniem, gdzie częstość restenozy była istotnie niższa, częstość zgonów sercowych (2,8 *vs* 1,6%; NS) i zawałów (7,7 *vs* 3,3 %; $p = 0,046$) okazała się większa niż w grupie POBA. Mówiąc o klinicznych cechach restenozy, należy także pamiętać, że u 1/3 chorych ma ona przebieg bezobjawowy [4, 20, 21]. Po części taki obraz kliniczny wynika z jej definicji (zwężenie > 50% światła naczynia), zatem w wielu przypadkach będzie to zwężenie graniczne lub nawet nieistotne hemodynamicznie. W ostatnich latach pojawiło się wiele prac na temat oceny czynnościowej (dopplerowski pomiar przepływu, pomiar gradientu ciśnień) lub oceny morfologicznej (IVUS) takich zwężeń. Badania te udowadniają, że zarówno w zwężeniu pierwotnym, jak i restenozie nie należy poszerzać zmian, które nie są czynnościowo istotne [22] lub też określona na podstawie IVUS minimalna powierzchnia przekroju światła naczynia jest odpowiednio duża [11, 23–26]. Rokowanie w przypadku takich zwężeń jest dobre, a konieczność interwencji niewielka (2–3% rocznie) [26].

Wykrywanie restenozy

Skoro restenoza jest podstawowym problemem chorych po skutecznych interwencjach wieńcowych, to niesłuchanie ważną rzeczą jest jej wczesne wykrycie. Mogłoby się wydawać, że najpewniejszą metodą jest rutynowe wykonanie koronarografii u wszystkich chorych poddanych tym zabiegom. Ten sposób, mający licznych zwolenników, posiada wiele oczywistych zalet. Dzięki temu można ocenić skuteczność zabiegu na podstawie kryteriów anatomicznych, co daje później możliwość wykluczenia wpływu na obraz kliniczny zmian w innych naczyniach. Koronarografię w tym trybie wykonuje się przede wszystkim między 3 a 6 miesiącem po PTCA, gdyż częstość restenozy jest wtedy największa [27]. Nie trzeba dodawać, że w sensie angiograficznym jest to najbardziej obiektywny sposób oceny wykonanego zabiegu. Byłby to zatem idealny sposób postępowania, jednak wydaje się, że w codziennej praktyce klinicznej takie podejście wyka-

zuje zbyt wiele cech negatywnych, przewyższających wspomniane zalety. Przede wszystkim nadal istnieje kilka definicji restenozy (redukcja światła naczynia o > 50%, utrata średnicy > 0,72 mm czy też utrata światła > 50% w stosunku do wartości bezpośrednio po PTCA) [7, 28]. Sposoby analizy cyfrowej zwężenia (QCA) także różnią się w zależności od producenta systemu. Należy wspomnieć również o stosunkowo słabym związku restenozy (termin angiograficzny) ze stanem klinicznym chorego. Przypomnieć tu można chociażby badanie CAVEAT, w których skuteczność plastyki balonowej porównywano z aterektomią kierunkową, gdzie w grupie leczonych aterektomią, mimo nieco mniejszej restenozy śmiertelność była większa [29]. Do minusów omawianej strategii należy ponadto jej wysoki koszt (w Stanach Zjednoczonych koszt koronarografii wynosi 1000–3000 USD), możliwość powikłań (zgony w ok. 0,1% przypadków, zawał — 0,07%, udar — 0,07%), szkodliwość promieniowania (dawka na skórę pacjenta dla jednej projekcji ok. 400 razy większa niż przy rutynowym zdjęciu klatki piersiowej) i wreszcie często niechęć samego chorego do kolejnej koronarografii [6, 7]. Być może jednak nie to jest najważniejsze. Analiza badania BENE-STENT II wykazała, że losowo wybrana grupa pacjentów, którą poddano rutynowej kontroli angiograficznej, po 6 miesiącach, w rocznej obserwacji różni się od grupy kontrolowanej klinicznie jedynie liczbą kolejnych interwencji (zarówno PTCA, jak i CABG). Autorzy wnioskują, że ocena chorych tylko na podstawie angiografii naraża ich na niepotrzebne kolejne zabiegi (tzw. odruch okulistyczny) [30]. Z kolei autorzy niemieccy wykazali, że rutynowa kontrola angiograficzna 6 miesięcy po zabiegu (badanie nierandomizowane) zwiększyła co prawda liczbę kolejnych zabiegów, ale w obserwacji 10-letniej istotnie obniżyła śmiertelność [31]. Wykonując zatem rutynowo koronarografię, zawsze staniemy przed problemem, co robić z bezobjawową restenozą. Decydując się na zabieg narażamy chorego na dodatkowe ryzyko oraz zwiększamy koszty leczenia. Istnieją także doniesienia, że kolejna interwencja może wyzwolić niekontrolowany proces „złośliwej” proliferacji miofibroblastów możliwy do opanowania już tylko za pomocą brachyterapii [11]. Dodatkowo odnotowano, że kolejne zabiegi zwiększają ryzyko powstania nowych zmian w poszerzonym naczyniu (manipulacje cewnikiem prowadzącym, przewodnikiem, balonem i inne) [15, 32].

Ocena kliniczna chorych po PTCA za pomocą prób prowokacyjnych również nie jest bez wad. Zaletą tych testów nieinwazyjnych jest niewątpliwie

prostota i powtarzalność, przy braku większego ryzyka dla chorego. Ponadto mają one moc ujawnienia niedokrwienia u osób bez dolegliwości bólowych (*silent ischemia*). Chociaż korelują dość dobrze ze stanem klinicznym pacjenta, to ich przydatność do wykrywania restenozy może być jednak niewielka (czułość i specyficzność średnio 60%) [8]. Wynika to chociażby z faktu, że PTCA to często zabieg niepełnej rewaskularyzacji, pozostawiający np. przewlekłe okluzyje dużych naczyń niasierdźowych. Z kolei u osób z chorobą jednego naczynia ujemny wynik elektrokardiograficznej próby wysiłkowej często jest mylący, ponieważ jej czułość polepsza się ze wzrostem liczby zmian miażdżycowych, a zatem w przypadku zajęcia jednego naczynia jest ona niewielka, u chorych bez dolegliwości nawet poniżej 30% [33]. Jeżeli za kryterium dodatniego wyniku testu uznamy obniżenie ST \geq 1 mm, jego czułość i specyficzność w wykrywaniu restenozy u chorych objawowych wyniosą odpowiednio 60 i 90%, natomiast u pacjentów z restenozą bezobjawową — 25% i 80% [33]. Wartości te można zwiększyć, mierząc nie bezwzględne obniżenie ST, ale porównując je z pomiarami wykonanymi bezpośrednio przed zabiegiem [34]. Nieco lepiej wypadają tu inne testy obciążeniowe. Czuość i specyficzność czynnościowych badań echokardiograficznych oraz badań radioizotopowych (wysiłkowego, dobutaminowego, dipirydamolowego) wzrasta powyżej 70% [35, 36]. Dagianti i wsp. wykazali, że kliniczna i angiograficzna restenoza wyraźnie lepiej koreluje z echokardiograficznym badaniem wysiłkowym niż z testem elektrokardiograficznym [37]. Jeszcze korzystniej w wykrywaniu restenozy wypadają badania scyntygraficzne. Analizując wyniki badania SPECT z talem w grupie 116 chorych, poddanych skutecznej PTCA jednego lub wielu naczyń, Hecht i wsp. wykazali podobną czułość i specyficzność badania dla chorych objawowych i bez dolegliwości (96%

i 75% vs 91% i 77%). W tych samych grupach wyższe wartości wyznaczone dla elektrokardiograficznej próby wysiłkowej były mniejsze, a różnice — statystycznie istotne (59% i 64% vs 40% i 44%) [38]. Istnieją także doniesienia, że dodatni wynik scyntygrafii talowej następnego dnia po zabiegu wskazuje chorych z większym ryzykiem restenozy [10].

Restenoza jest z pewnością niekorzystnym następstwem zabiegów PTCA. Pogarsza jakość życia oraz zwiększa częstość kolejnych interwencji. W szczególnych wypadkach może przybrać wręcz złośliwy charakter, z częstymi nawrotami w krótkich odstępach czasu. Wówczas skuteczne leczenie jest bardzo trudne, chociaż nadal możliwe (radioterapia, leczenie operacyjne). Niewątpliwie ocena chorych poddanych zabiegom interwencyjnym powinna być kompleksowa, oparta na danych klinicznych i powtarzanych testach. Te ostatnie należy wykonywać przed zabiegiem, krótko po zabiegu oraz przynajmniej raz przed upływem 6 miesięcy, w przeciwnym razie interpretacja wyników może być błędna (zwłaszcza u pacjentów z chorobą wielu naczyń), a decyzja o ponownej angiografii i PTCA zbyt pochopna. Opierając się tylko na ocenie dolegliwości, pominiemy wiele przypadków tzw. niemej restenozy, która swym stopniem prawdopodobnie nie różni się od restenozy wywołującej objawy kliniczne [39]. Wprowadzenie nowych metod optymalizacji zabiegów oraz sposobów prewencji (ultrasonografia śródnaczyniowa, badania czynnościowe, stenty, radioterapia i in.) daje uzasadnione nadzieje na znaczne zmniejszenie odsetka chorych wracających do pracowni przed upływem 6 miesięcy. Pamiętajmy jednak, że jedynym pewnym sposobem uniknięcia restenozy jest powstrzymanie się od zabiegu, co zawsze należy rozważyć w przypadku zwężeń granicznych lub w przypadku, gdy korzyści z PTCA nie są oczywiste.

Piśmiennictwo

1. Reimers B., Moussa I., Akiyama T., Tucci G., Ferraro M., Martini G., Blengino S., Di Mario C., Colombo A. Long-term clinical follow-up after successful repeat percutaneous intervention for stent restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 186–189.
2. Roubin G.S., King S.B. III, Douglas J.S. Restenosis after percutaneous coronary angioplasty: Emory University Hospital experience. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 39B–43B.
3. George C.J., Baim D.S., Brinker J.A., Fischman D.L., Goldberg S., Holubkov R., Kennard E.D., Veltri L., Detre K.M. One-year follow-up of the Stent Restenosis (STRESS I) Study. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 860–865.
4. Weintraub W.S., Ghazza Z.M.B., Douglas J.S., Liberman H.A., Morris D.C., Cohen C.L., King III S.B. Long-term clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 831–840.
5. Espinola-Klein C., Rupprecht H.J., Erbel R., Nafe B., Brenecke R., Meyer J. Impact of restenosis 10 years after coronary angioplasty. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1047–1053.

6. Kuntz R.E., Baim D.S. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993; 88: 1310–1323.
7. Baim D.S., Kuntz R.E. Appropriate uses of angiographic follow-up in the evaluation of new technologies for coronary intervention. *Circulation* 1994; 90: 2560–2563.
8. Rensing B.J., Hermans W.R., Deckers J.W., De Feyter P.J., Serruys P.W. Which angiographic variable best describes functional status 6 months after successful single-vessel coronary balloon angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 317–324.
9. Joelson J.L., Most A.S., Williams D.O. Angiographic findings when chest pain recurs after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 792–795.
10. King F.J., Manley J.C., Al-Wathiqui M.H. Restenosis after angioplasty: mechanisms and clinical experience. *Cardiology Clinics* 1989; 7: 853–864.
11. Deshpande N.V., Serruys P.W. Asymptomatic restenosis: should we (re)intervene? An unresolved dilemma. *Am. Heart J.* 1998; 136: 576–577.
12. Brenner D.J., Miller R.C., Hall E.J. The radiobiology of intravascular irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 36: 805–810.
13. Ghazzal Z.M., King III S.B., Douglas J.S., Weintraub W.S. Late angiographic status of coronary angioplasty site which was <50% narrowed 4 to 12 months after successful angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 892–894.
14. Saito T., Date H., Taniguchi I., Hokimoto S., Yamamoto N., Nakamura S., Ishibashi F., Noda K., Oshima S., Yasue H. Outcome of target site escaping high-grade (>70%) restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 857–861.
15. Guiteras-Val P., Varas-Lorenzo C., Garcia-Picard J., Marti-Claramut V., Auge-Sanpera M. Clinical and sequential angiographic follow-up six months and 10 years after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 868–874.
16. Kitazume H., Kubo I., Iwama T., Ageishi Y. Long-term angiographic follow-up of lesions patent 6 months after percutaneous coronary angioplasty. *Am. Heart J.* 1995; 129: 441–444.
17. Hermiller J.B., Fry E.T., Peters T.F., Orr C.M., Van Tassel J., Waller B., Pinkerton C.A. Late coronary artery stenosis regression within the Gianturki-Roubin intracoronary stent. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 247–251.
18. Mehta V.Y., Jorgensen M.B., Raizner A.E., Wolde-Tsadik G., Mahrer P.R., Mansukhani P. Spontaneous regression of restenosis: an angiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 696–702.
19. Halon D.A., Flugelman M.Y., Merdler A., Rennert H., Shahla J., Lewis B.S. Long-term (10-year) outcome in patients with unstable angina pectoris treated by coronary balloon angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1603–1609.
20. Holubkov R., Kelsey S.F., Bentiroglio L.G. Recurrence of angina after successful PTCA: The 1985–86 PTCA NHLBI PTCA registry. *Circulation* 1988; 78 II: 632.
21. Popma J.J., VanDenBerg E.K., Dehmer G. Long-term outcome of patients with asymptomatic restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62: 1298.
22. Serruys P.W., de Bruyne B., Sousa E., Piek J.J., Muramatsu T., Vrints C., Probst P., Seabra-Gomes R., Simpson I., Voudris V. DEBATE II: Final results of the 6-month follow-up. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (supl.): 371 (streszczenie).
23. Abizaid A.S., Mintz G.S., Abizaid A., Mehran R., Lansky A.J., Pichard A.D., Satler L.F., Wu H., Pappas C., Kent K.M., Leon M.B. One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 707–715.
24. Baumgart D., Haude M., von Birgelen C., Ge J., Gorge G., Erbel R. Assessment of ambiguous coronary lesions by intravascular ultrasound. *Int. J. Cardiovasc. Interventions* 1999; 2: 3–12.
25. Takagi A., Tsurumi Y., Ishii Y., Suzuki K., Kawana M., Kasanuki H. Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis. Relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. *Circulation* 1999; 100: 250–255.
26. Abizaid A.S., Mintz G.S., Mehran R., Abizaid A., Lansky A.J., Pichard A.D., Satler L.F., Wu H., Pappas C., Kent K.M., Leon M.B. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings. Importance of lumen dimensions. *Circulation* 1999; 100: 256–261.
27. Nobuyoshi M., Kimura T., Nosaka H., Mioka S., Ueno K. Restenosis after successful PTCA: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 12: 616–623.
28. Litvak F., Eigler N.L., Hartzler G.O., Vogel J.H.K., Forrester J.S. Universal angiographic follow-up in trials of new interventional devices. *Circulation* 1994; 90: 2529–2533.
29. Topol E.J., Leya F., Pinkerton C.A., Whitlow P.L., Hofling B. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 221–227.
30. Ruygrok P.N., Melkert R., Morel M.-A.M., Ormiston J., Bar F.W., Fernandes-Aviles F., Suryapranata H.,

- Dawkins K.D., Hanet C., Serruys P.W. Does angiography six months after coronary intervention influence management and outcome? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1507–1511.
31. Rupprecht H.J., Espinola-Klein C., Erbel R., Nafe B., Brennecke R., Dietz U., Meyer J. Impact of routine angiographic follow-up after angioplasty. *Am. Heart J.* 1998; 136: 613–619.
 32. Rozenman Y., Gilon D., Welber S., Sapoznikov D., Lotan C., Masseri M. Influence of coronary angioplasty on the progression of coronary atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 1126–1130.
 33. Desmet W., De Scheeder I., Piessens J. Limited value of exercise testing in the detection of silent restenosis after successful coronary angioplasty. *Am. Heart J.* 1995; 129: 452–459.
 34. Koide Y., Yotsukura M., Ando H., Yoshino H., Ishikawa K. Accuracy of treadmill exercise electrocardiography in detecting restenosis following single vessel percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 1282–1286.
 35. Pirelli S., Danzi G.B., Massa D., Piccali G., Faletta F. Exercise thallium scintigraphy versus high-dose dipyridamole echocardiography testing for detection of asymptomatic restenosis in patients with positive exercise tests after coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 1052–1056.
 36. Klein L.W., Avula S.B., Uretz E., Quarashi M.A., Calvin L.A., Parrillo J.E. Utility of various clinical, non-invasive and invasive procedures for determining the cause of recurrence of myocardial ischemia or infarction > or = 1 year after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 1003–1006.
 37. Dagianti A., Rosanio S., Penco M., Dagianti A. Jr, Sciomer S., Tocchi M., Agati L., Fedele F. Clinical and prognostic usefulness of supine bicycle exercise echocardiography in the functional evaluation of patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 95: 1176–1184.
 38. Hecht H.S., Shaw R.E., Ryan C., Stertz S.H., Myler R.K. Silent ischemia after coronary angioplasty: evaluation of restenosis and extent of ischemia in asymptomatic patients by tomographic thallium-201 exercise imaging and comparison with symptomatic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 670–677.
 39. Pfisterer M., Rickenbacher P., Kiowski W., Muller-Brand J., Burkard F. Silent ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: incidence and prognostic significance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 1446–1454.

