

# Znaczenie elektrokardiogramu uśrednionego w identyfikacji chorych z restenozą po skutecznym zabiegu angioplastyki balonowej izolowanego zwężenia w tętnicy zstępującej przedniej

The value of signal-averaged electrocardiogram in predicting restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty of isolated stenosis of left anterior descending artery

Marek Grygier<sup>1</sup>, Maciej Lesiak<sup>1</sup>, Tomasz Podzerek<sup>1</sup>, Jadwiga Kowal<sup>2</sup>,  
Przemysław Mitkowski<sup>1</sup>, Małgorzata Pyda<sup>1</sup>, Włodzimierz Skorupski<sup>1</sup>,  
Stefan Grajek<sup>1</sup> i Andrzej Cieśliński<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii Akademii Medycznej  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## Abstract

**Background:** *There are no reliable non-invasive markers of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). The aim of our study was to determine whether restenosis subsequently affects the signal-averaged electrocardiogram measurements (SAECG).*

**Material and methods:** *56 consecutive patients — 41 men and 15 women (mean age: 56.2 ± ± 8.3) — with single vessel coronary artery stenosis who underwent successful PTCA were studied. All patients had routinely repeated coronary angiography six-months after initial PTCA. Time-domain signal-averaged electrocardiograms were recorded within 14 days after PTCA and then again before repeat angiography.*

**Results:** *Repeat coronary angiography revealed restenosis in 15 patients (26.8%) and no signs of significant stenosis in the remaining 41 patients (73.2%). With 25-Hz filtering we found that QRS total was significantly higher among patients with restenosis than without both on the initial recording ( $p < 0.01$ ) and after 6 month ( $p < 0.05$ ). Also HFLA was higher in the group of patients with restenosis on the initial recording, however this value did not reach statistical significance ( $p = 0.06$ ). When total QRS duration of  $\geq 130$  ms was considered as a potential marker of restenosis, this indicator, both on the initial recording and after 6 month, had relatively high sensitivity of 70 and 62%, specificity of 70 and 74%, with positive of 43 and 44% and negative predictive values of 85 and 86% respectively. We did not observe significant differences between SAECG parameters between initial and six months recordings with 40-Hz filtering.*

---

Adres do korespondencji: Dr med. Marek Grygier  
I Klinika Katedry Kardiologii AM  
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań  
tel. 501 066 432, faks (0 61) 854 92 23  
e-mail: mgrygier@wp.pl  
Nadesłano: 26.08.2004 r.    Przyjęto do druku: 30.11.2004 r.

**Conclusions:** *It seems, that restenosis has some effect on the signal-averaged electrocardiogram in patients after PTCA.* (Folia Cardiol. 2005; 12: 93–102)

## PTCA, restenosis, signal-averaged electrocardiogram

### Wstęp

Wprowadzenie przez Andreeasa Gruentziga w 1977 r. zabiegu angioplastyki wieńcowej do praktyki klinicznej stanowiło istotny przełom w leczeniu chorych z różnymi postaciami choroby niedokrwiennej serca. Pomimo znacznego postępu, jaki osiągnięto w ostatnich latach w zakresie przezskórnej rewaskularyzacji mięśnia sercowego, głównie dzięki rozszerzeniu techniki angioplastyki balonowej (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) o implantację stentów wieńcowych oraz stosowaniu różnorodnej farmakoterapii, występowanie zjawiska restenozy pozostaje głównym problemem, przed którym staje kardiolog interwencyjny. Jak wykazano we wcześniejszych badaniach, restenoza występuje u 15–50% chorych, u których przeprowadzono zabieg angioplastyki tętnic wieńcowych, a implantacja stentu wieńcowego wydaje się zmniejszać jej ryzyko jedynie o kilka do kilkunastu procent, w zależności od rodzaju zmiany.

Istnieje dość duża różnica pomiędzy odsetkiem chorych z klinicznie objawową restenozą a stwierdzanym angiograficznie istotnym przewężeniem w obrębie poszerzanego naczynia, co wskazuje na konieczność wykonywania angiografii kontrolnej u wszystkich chorych po zabiegach angioplastyki. Badanie to przeprowadza się w wielu ośrodkach kardiologicznych na świecie, jednak jest ono bardzo kosztowne i wiąże się z określonym ryzykiem wystąpienia powikłań związanych z inwazyjną procedurą. Ponadto dotychczas brak dostatecznych dowodów potwierdzających słusność takiego postępowania. Alternatywną strategią wydaje się wykorzystanie badań nieinwazyjnych w celu określenia grupy chorych po zabiegach angioplastyki, u których występuje podejrzenie restenozy, i wykonywanie kontrolnej angiografii tylko w grupie tak wyselekcjonowanych pacjentów. Dotychczas nie wykazano, jaka jest rzeczywista wartość, a więc czułość i swoistość, stosowanych badań nieinwazyjnych w określaniu grupy chorych z restenozą.

Standardowa próba wysiłkowa przeprowadzana na bieżni ruchomej jest najczęściej stosowaną nieinwazyjną metodą oceny chorych po zabiegach angioplastyki naczyń wieńcowych. Jednak ze względu

na jej stosunkowo małą czułość i swoistość w identyfikacji chorych z restenozą stale poszukuje się innych metod, które można by wykorzystać w ocenie tej grupy pacjentów. Scyntygraficzne i echokardiograficzne próby obciążeniowe cechuje istotnie wyższa czułość i swoistość w określaniu chorych z restenozą w porównaniu z elektrokardiograficznymi próbami wysiłkowymi. Stale jednak występują rozbieżności dotyczące wyboru optymalnego testu oraz okresu po zabiegu, w którym należy takie badania wykonywać. Ponieważ scyntygraficzne i echokardiograficzne próby obciążeniowe są kosztowne i stosunkowo trudno dostępne, stale poszukuje się innych nieinwazyjnych sposobów oceny ryzyka restenozy.

Jedną z metod, którą można wykorzystać w ocenie restenozy u chorych po zabiegach angioplastyki, jest ocena elektrokardiogramu uśrednionego i późnych potencjałów komorowych. Dotychczas stosuje się ją przede wszystkim jako nieinwazyjny sposób oceny ryzyka narażenia na nagły zgon sercowy u chorych po zawale serca [1, 2]. Na występowanie późnych potencjałów komorowych wpływa wiele czynników, spośród których największe znaczenie wydaje się mieć obecność niedrożnego naczynia odpowiadającego za powstanie zawału [3, 4]. Niemniej nie wszyscy autorzy podzielają ten pogląd [5]. W niektórych pracach wykazano również istnienie wysokiej korelacji pomiędzy częstością występowania późnych potencjałów komorowych i stopniem uszkodzenia lewej komory serca. Ponadto późne potencjały komorowe są wczesnym markerem przebudowy serca z powiększeniem jego wymiarów, co autorzy niniejszej pracy udowodnili również w swoich wcześniejszych badaniach [6–8].

Choć dotychczas brak doniesień dotyczących wykorzystania oceny późnych potencjałów komorowych w grupie chorych po zabiegach angioplastyki, u których występuje podejrzenie restenozy, to przesłanki patofizjologiczno-patogenetyczne prawdopodobnie wskazują na możliwość takiego ich zastosowania, zatem próba ich wykorzystania w celu oceny występowania restenozy jest uzasadniona.

Celem pracy była ocena znaczenia elektrokardiogramu uśrednionego i późnych potencjałów komorowych w identyfikacji chorych z restenożą po skutecznym zabiegu angioplastyki.

## Material i metody

Badaniem objęto pacjentów z objawową chorobą wieńcową, u których za pomocą badania angiograficznego stwierdzono obecność istotnego izolowanego przewężenia ( $> 50\%$  średnicy światła naczynia) w tętnicy zstępującej przedniej (LAD, *left anterior descending*) (zmiana *de novo*), kwalifikującego się do przeprowadzenia zabiegu angioplastyki balonowej.

Kryteriami wyłączenia z badania były:

- obecność istotnych hemodynamicznie zmian (zwężenie  $> 50\%$  średnicy światła) w innych naczyniach wieńcowych, z wyjątkiem gałęzi diagonalnych;
- całkowita niedrożność naczynia w obrębie LAD;
- przebyty zawał serca z obniżoną ( $< 40\%$ ) frakcją wyrzutową lewej komory serca;
- utrwalone migotanie przedsionków;
- stosowanie preparatów naporstnicy lub leków wydłużających odstęp QT;
- brak zgody na udział w badaniu i przeprowadzenie kontrolnej koronarografii.

Podczas kwalifikacji chorych do programu (15.10.2000–31.07.2001) w Pracowni Hemodynamiki I Kliniki Kardiologii Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Poznaniu przeprowadzono 814 zabiegów angioplastyki, w tym 390 w obrębie tętnicy zstępującej przedniej. Większość z nich ( $n = 315$ ) przeprowadzono u chorych ze zmianami miażdżycowymi także w innych naczyniach. U pacjentów z izolowaną zmianą w obrębie LAD wykonano w tym okresie 75 zabiegów angioplastyki. Grupa badana obejmowała 56 kolejnych chorych, spełniających kryteria włączenia do udziału w programie, których poddano dalszej analizie. Pozostali 19 pacjentów nie włączono do programu z następujących przyczyn: brak zgody na udział w badaniu (7 osób), brak zgody na wykonanie kontrolnej koronarografii (3 osoby), przebyty zawał serca ze znacznie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (5 pacjentów), utrwalone migotanie przedsionków (2 chorych), stosowanie preparatów naporstnicy lub innych leków wydłużających odstęp QT (4 pacjentów, w tym 2 osoby z migotaniem przedsionków).

W badanej grupie 56 chorych było 41 mężczyzn i 15 kobiet w średnim wieku  $56,2 \pm 8,3$  roku (38–73 lat). Okres od początku objawów choroby wieńcowej do wykonania zabiegu angioplastyki był bardzo zróżnicowany — wynosił 1–120 miesięcy, średnio  $16,5 \pm 26,2$  miesiąca.

W badanej grupie 29 chorych (52%) uprzednio przebyło zawał serca — u większości z nich ( $n = 18$ ) był to zawał ściany przedniej bez załamka Q. W wywiadzie 29 chorych (52%) podawało nadciśnienie

tętnicze, 8 chorych (14%) — cukrzycę typu 2 (5 osób stosowało leczenie doustne, 3 chorych insulinoterapię).

Powyższe badanie jest częścią szerszego programu, w którym oceniano znaczenie różnych badań nieinwazyjnych, takich jak: standardowa elektrokardiograficzna próba wysiłkowa na bieżni ruchomej (metodą Bruce'a), zapis EKG ze spoczynkową i powysiłkową oceną dyspersji QT, 24-godzinny zapis EKG metodą Holtera z oceną zmienności rytmu serca oraz elektrokardiogram uśredniony z rejestracją późnych potencjałów komorowych w ocenie występowania restenozy u chorych po zabiegu angioplastyki. W niniejszej pracy autorzy przedstawili część programu dotyczącą znaczenia elektrokardiogramu uśrednionego z rejestracją późnych potencjałów.

U każdego chorego po wykonaniu koronarografii i koronaroplastyki izolowanej zmiany w obrębie LAD oceniano ewentualne włączenia do programu oraz ewentualne kryteria wykluczenia z udziału w badaniu. Następnie chorego w sposób szczegółowy informowano o celach, korzyściach i ewentualnych zagrożeniach związanych z udziałem w badaniu. Pacjent miał możliwość uzyskania wyczerpujących odpowiedzi na ewentualne pytania oraz wyrażał zgodę na udział w badaniu w formie pisemnej po zapoznaniu się z zasadami udziału w programie.

W czasie hospitalizacji, podczas której przeprowadzono zabieg koronarografii i jednoczesnej angioplastyki, dokonywano oceny angiograficznej lokalizacji zmiany poddawanej angioplastyce przed zabiegiem i po nim, oceniano powikłania związane z zabiegiem oraz wykonywano badanie echokardiograficzne z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory.

Ponadto u każdego chorego podczas hospitalizacji związanej z zabiegiem (lub w ciągu 14 dni od jego przeprowadzenia) zgodnie z zaprezentowanymi w niniejszej pracy metodami wykonywano m.in. badanie elektrokardiogramu uśrednionego wraz z rejestracją późnych potencjałów komorowych.

Po 6 miesiącach od zabiegu angioplastyki w czasie pobytu w szpitalu u każdego chorego przeprowadzano:

- badanie elektrokardiogramu uśrednionego z rejestracją późnych potencjałów komorowych;
- kontrolną koronarografię u wszystkich chorych z ewentualną jednoczesną angioplastyką, w przypadku gdy angiograficznie potwierdzono restenozę (zwężenie  $> 50\%$  średnicy naczynia w obrębie uprzednio poszerzanego segmentu).

Powyższy protokół badania zaakceptowała Terenowa Komisja Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Poznaniu.

Zabiegi koronarografii i angioplastyki przeprowadzono zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami na podstawie Standardów *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) oraz Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK). Stwierdzoną zmianę oceniano przed zabiegiem PTCA i po nim za pomocą systemu QCA (*quantitative coronary angiography*), określając: średnicę referencyjną naczynia (RD, *reference diameter*), minimalną średnicę naczynia (MLD, *minimal luminal diameter*), odsetek zwężenia średnicy światła naczynia oraz długość zmiany stenotycznej. Zmianę pierwotną i restenotyczną uznawano za istotną, gdy zwężenie przekraczało 50% średnicy światła naczynia.

Elektrokardiogram uśredniony z oceną obecności późnych potencjałów komorowych — analizy elektrokardiogramu uśrednionego i późnych potencjałów — przeprowadzono za pomocą aparatu Marquette Case 15, uśredniając 250 zespołów QRS oraz stosując filtr Butterwortha w paśmie o częstotliwości pomiędzy 25 Hz lub 40 Hz (filtr górnoprzepustowy) a 250 Hz (filtr dolnoprzepustowy), przy poziomie szumów nieprzekraczającym  $0,7 \mu\text{V}$ . W otrzymanym wyniku analizy czasowej uwzględniano następujące pomiary (podano zakresy norm dla 25 Hz i 40 Hz):

- całkowity czas trwania uśrednionego zespołu QRS (normy: dla 25 Hz  $< 120$  ms; dla 40 Hz  $< 114$  ms);
- czas trwania niskonapięciowych oscylacji ( $< 40 \mu\text{V}$ ) tworzących końcowy fragment zespołu QRS (normy: dla 25 Hz  $< 40$  ms; dla 40 Hz  $< 38$  ms);
- pierwiastek kwadratowy amplitudy końcowych 40 ms zespołu QRS (normy: dla 25 Hz  $> 25$  mV; dla 40 Hz  $> 20$  mV).

Obecność późnych potencjałów komorowych stwierdzano, gdy przynajmniej dwa z tych parametrów odbiegały od normy dla któregoś z zastosowanych filtrów [1].

### Analiza statystyczna

We wstępnym etapie oceny statystycznej, czyli eksploracyjnej analizie danych, sprawdzano kompletność danych, spełnienie kryteriów logicznych dla określonych zakresów, podstawowe właściwości empirycznych rozkładów cech wraz z wykrywaniem wyników atypowych (*outliers*). Dokonano również oceny zgodności rozkładów badanych zmiennych z rozkładem normalnym za pomocą testu Shapiro-Wilka. Gdy badane zmienne nie były zgodne z rozkładem normalnym, zastosowano medianę, a jako miarę rozrzutu wyników odchylenie średnie. W analizie istotności różnic między medianami zastosowano test Manna-Whitneya.

Pozostałe zmienne o rozkładzie odbiegającym istotnie od rozkładu normalnego, w których dla znacznej części przypadków nie stwierdzono wartości pozytywnych, potraktowano jako zmienne kategoryjne (jakościowe), a analizując je, zastosowano test dokładny Fishera (tabela  $2 \times 2$ ) lub test  $\chi^2$  metodą Pearsona i największej wiarygodności (tabela  $2 \times 3$  i większa).

Zmienne, których rozkład nie odbiegał istotnie od rozkładu normalnego, przedstawiono jako średnie arytmetyczne  $\pm$  odchylenie standardowe, a ich porównań międzygrupowych dokonano za pomocą testu *t*-Studenta dla zmiennych niepowiązanych.

Wskaźniki skuteczności diagnostycznej (czułość, swoistość, wartość predykcyjna wyniku dodatniego i ujemnego, iloraz szans wraz z 95-procentowym przedziałem ufności) wyliczono za pomocą standardowych wzorów dla tabeli kontyngencji  $2 \times 2$ .

## Wyniki

### Ocena częstości występowania restenozy

U wszystkich chorych kontrolną koronarografię przeprowadzono po 6 miesiącach od wykonania zabiegu angioplastyki. Istotne ( $> 50\%$ ) powtórne zwężenie w obrębie tętnicy zstępującej przedniej stwierdzono łącznie u 15 chorych (26,8%). U wszystkich tych pacjentów wykonano uprzednio zabieg angioplastyki LAD z implantacją stentu. Restenozę w obrębie stentu stwierdzono u 11 chorych (20%), a zwężenie przed miejscem implantacji stentu u 4 osób (6,8%). W grupie 11 chorych z restenozą w miejscu implantacji stentu obserwowano: u 3 osób (5,5%) całkowitą niedrożność naczynia, u kolejnych 3 osób (5,5%) — rozlaną restenozę obejmującą stent i przekraczającą jego granice, a u pozostałych 5 pacjentów (9,0%) restenozę ogniskową, nieprzekraczającą granic stentu.

Wyłączając chorych z całkowitą niedrożnością naczynia, odsetek zwężenia średnicy światła naczynia obliczony za pomocą QCA u pozostałych 12 osób wynosił średnio  $67 \pm 7\%$ . U 4 pacjentów zmianę restenotyczną określono jako istotną (50–70% średnicy światła naczynia — minimalnie 58%), a u pozostałych 8 osób jako krytyczną ( $> 70\%$  średnicy światła naczynia).

U 7 chorych po dokonaniu obliczeń zmianę w obrębie LAD uznano za graniczną (zwężenie 40–50% średnicy światła naczynia). Graniczny charakter zmiany niezależnie potwierdziło trzech doświadczonych kardiologów inwazyjnych — w przypadku rozbieżności ich ocen chorego kwalifikowano do przeprowadzenia ponownej koronarografii z oceną czynnościową istotności zmiany przy zastosowaniu metody określania częściowej rezerwy

przepływu (FFR, *fractional flow reserve*). Wątpliwości dotyczące rodzaju zmiany wystąpiły się u 4 chorych. U tych pacjentów przeprowadzono badanie FFR zmiany w obrębie LAD, stwierdzając jej nieistotny hemodynamicznie charakter (wartości FFR > 0,75 u każdego chorego; min. 0,78, maks. 0,91). Wszystkich 7 chorych z tej grupy ostatecznie zaliczono do grupy pacjentów bez restenozy.

Pozostałych 34 chorych (60,7%), u których w badaniu koronarograficznym poszerzonym o QCA, nie stwierdzono zwężenia średnicy naczynia większego niż 40%, zaliczono do grupy pacjentów bez restenozy.

W dalszych rozważaniach założono, iż w badanej grupie restenoza wystąpiła u 15 chorych (26,8%), natomiast jej brak stwierdzono u 41 pacjentów (73,2%).

Grupa chorych z restenozą nie różniła się od grupy osób bez restenozy pod względem płci, wieku, czasu trwania dławicy przed zabiegiem angioplastyki, częstości występowania dławicy spoczynkowej, klasy CCS, obecności przebytego zawału serca, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy czy uzależnienia od nikotyny. Również wymiar końcoworozkurczowy lewej komory serca i frakcja wyrzutowa były porównywalne w obu grupach. Szczegółową charakterystykę kliniczną obu badanych grup chorych przedstawiono w tabeli 1.

### Ocena elektrokardiogramu uśrednionego oraz ocena późnych potencjałów w identyfikacji chorych z restenozą

W badanej grupie chorych 2-krotnie analizowano elektrokardiogram uśredniony wraz z oceną póź-

nych potencjałów komorowych: po zabiegu angioplastyki oraz ponownie po 6 miesiącach przed wykonaniem kontrolnej koronarografii. Ze względów metodologicznych z powyższej analizy wyłączone 3 chorych z zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego (LBBB i RBBB). Badanie przeprowadzono, stosując dwa rodzaje filtrów górnoprzepustowych w paśmie o częstotliwości pomiędzy 25 Hz lub 40 Hz. Analizowano osobno poszczególne parametry elektrokardiogramu uśrednionego oraz oceniano obecność późnych potencjałów komorowych, gdy przynajmniej dwa z tych parametrów odbiegały od normy dla któregoś z zastosowanych filtrów [1].

W badaniu wyjściowym zaobserwowano, iż stosując filtr 25 Hz obie grupy chorych (z restenozą i bez restenozy) różniły się istotnie statystycznie całkowitym czasem trwania uśrednionego zespołu QRS (*QRS total*), i granicznie czasem trwania niskonapięciowych oscylacji (< 40  $\mu$ V) tworzących końcowy fragment zespołu QRS (*HFLA, high-frequency low-amplitude*), które w obu przypadkach były wyższe w grupie z restenozą. Natomiast pierwiastek kwadratowy amplitudy końcowych 40 ms zespołu QRS (*RMS, root mean square*) jest bliski granicy istotności statystycznej, będąc wyższy w grupie pacjentów bez restenozy. Po 6 miesiącach obie grupy chorych nadal różniły się istotnie statystycznie całkowitym czasem trwania uśrednionego zespołu QRS (*QRS total*), natomiast wartości *HFLA* i *RMS* w obu grupach były podobne. Szczegółowe wyniki powyższej analizy przedstawiono w tabeli 2.

Stosując filtr 40 Hz, nie obserwowano różnic poszczególnych parametrów elektrokardiogramu

**Tabela 1.** Charakterystyka kliniczna oraz echokardiograficzna chorych w grupie osób z restenozą oraz w grupie pacjentów bez restenozy

**Table 1.** Clinical and echocardiographical description of patients in groups with and without restenosis respectively

	Restenoza (n = 15)	Brak restenozy (n = 41)	p
Mężczyźni/kobiety	12/3	29/12	NS
Wiek (lata)	58,9 ± 9,3	55,2 ± 7,8	NS
Czas trwania dławicy przed zabiegiem angioplastyki (mediana; mies.)	8	5	NS
Dławica spoczynkowa	8	23	NS
Klasa CCS (średnia)	2,8 ± 0,7	2,8 ± 0,7	NS
Przebyty zawał serca	7	22	NS
Nadciśnienie tętnicze	7	22	NS
Cukrzyca	0	8	NS
Uzależnienie od nikotyny	7	17	NS
Wymiar rozkurczowy lewej komory serca [mm]	48,3 ± 4,4	49,7 ± 6,4	NS
Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (%)	54,5 ± 7,9	56,2 ± 7,1	NS

**Tabela 2.** Wyniki analizy elektrokardiogramu uśrednionego (filtr 25 Hz) w grupie chorych z restenozą oraz w grupie pacjentów bez restenozy — badanie wyjściowe i po 6 miesiącach**Table 2.** Signal-averaged electrocardiogram (25 Hz filter) analysis results in patients groups with and without restenosis — initial recordings and after 6 months

	Restenoza (n = 13)	Brak restenozy (n = 40)	p
QRS <i>total</i> 25 Hz — 0 miesiąc [ms]	135,0 ± 13,8	124,8 ± 10,1	< 0,01
HFLA 25 Hz — 0 miesiąc [ms]	26,2 ± 5,5	22,1 ± 7,1	0,060
RMS 25 Hz — 0 miesiąc [mV]	48,2 ± 17,3	61,7 ± 27,0	0,096
QRS <i>total</i> 25 Hz — 6 miesiąc [ms]	133,6 ± 12,9	125,4 ± 11,6	< 0,05
HFLA 25 Hz — 6 miesiąc [ms]	23,8 ± 5,3	21,5 ± 5,4	NS
RMS 25 Hz — 6 miesiąc [mV]	55,0 ± 23,9	63,3 ± 26,9	NS

uśrednionego zarówno w badaniu wyjściowym, jak i dokonanych po 6 miesiącach. Szczegółowe wyniki powyższej analizy przedstawiono w tabeli 3.

Opierając się na wcześniej opublikowanych kryteriach [1], dla 25 Hz późne potencjały w badaniu wyjściowym wykazano u 2 chorych (u żadnego pacjenta nie stwierdzono później restenozy), natomiast po 6 miesiącach późnych potencjałów nie obserwowano u żadnego chorego. Stosując filtr 40 Hz, późne potencjały komorowe w badaniu wyjściowym stwierdzono u 7 chorych (u 2 z nich wystąpiła restenoza), natomiast po 6 miesiącach późne potencjały obserwowano u 7 chorych (u 1 pacjenta wykazano restenozę).

Oceniono również znaczenie prognostyczne wybranych parametrów elektrokardiogramu uśrednionego w określeniu prawdopodobieństwa występowania restenozy. W analizie uwzględniono trzy parametry, które istotnie różnicowały grupę chorych z restenozą i grupę pacjentów bez restenozy, takie jak: całkowity czas trwania zespołu QRS (początek badania i 6 miesiąc) oraz czas trwania niskonapięciowych oscylacji (< 40 μV) tworzących końcowy fragment zespołu QRS (wszystkie 3 parametry

dla filtru 25 Hz). Przyjmując jako punkt odcięcia wartości QRS *total* > 130 ms, stwierdzono, iż taka wartość pomiaru na początku badania i w 6. miesiącu obserwacji pozwala odpowiednio z 70- lub 62-procentową czułością i 70- lub 74-procentową swoistością określić prawdopodobieństwo obecności restenozy. Z kolei dla parametru HFLA na początku badania wartość większa niż 24 ms pozwala z 70-procentową czułością i taką samą swoistością przewidzieć wystąpienie restenozy. Szczegółowe wyniki powyższej analizy przedstawiono w tabeli 4.

## Dyskusja

### Ocena częstości występowania restenozy

W badanej grupie istotne (> 50% średnicy światła naczynia) powtórne zwężenie w obrębie tętnicy zstępującej przedniej stwierdzono łącznie u 15 chorych (26,8%). Wynik ten, pozornie wysoki, jest jednak zbliżony do obserwowanego w dużych badaniach klinicznych, do których włączano chorych nie tylko z tak zwanymi zmianami idealnymi (typ A/B1 wg klasyfikacji ACC/AHA) [9–14].

**Tabela 3.** Wyniki analizy elektrokardiogramu uśrednionego (filtr 40 Hz) w grupie chorych z restenozą oraz w grupie pacjentów bez restenozy — badanie wyjściowe i po 6 miesiącach**Table 3.** Signal-averaged electrocardiogram (40 Hz filter) analysis results in patients groups with and without restenosis — initial recordings and after 6 months

	Restenoza (n = 13)	Brak restenozy (n = 40)	p
QRS <i>total</i> 40 Hz — 0 miesiąc [ms]	113,1 ± 12,7	109,8 ± 9,0	NS
HFLA 40 Hz — 0 miesiąc [ms]	29,8 ± 9,1	30,8 ± 8,3	NS
RMS 40 Hz — 0 miesiąc [mV]	44,0 ± 24,5	39,7 ± 18,9	NS
QRS <i>total</i> 40 Hz — 6 miesiąc [ms]	110,8 ± 11,2	109,8 ± 8,1	NS
HFLA 40 Hz — 6 miesiąc [ms]	28,7 ± 7,5	30,4 ± 8,0	NS
RMS 40 Hz — 6 miesiąc [mV]	44,1 ± 22,0	41,1 ± 20,6	NS

**Tabela 4.** Wskaźniki skuteczności diagnostycznej wybranych parametrów elektrokardiogramu uśrednionego w identyfikacji chorych z restenozą**Table 4.** Diagnostic efficacy criteria of selected parameters of signal-averaged electrocardiogram in identification of patients with restenosis

Parametr	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	OR	95% CI	p
QRS total 25 Hz > 130 ms (0 mm)	70	70	43	86	5,250	1,350–20,42	< 0,05
QRS total 25 Hz > 130 ms (6 mm)	62	74	44	85	5,250	1,350–20,42	< 0,05
HFLA 25 Hz > 24 ms (0 mm)	70	70	43	86	4,480	1,184–16,95	< 0,05

PPV (*positive predictive value*) — dodatnia wartość prognostyczna, NPV (*negative predictive value*) — ujemna wartość prognostyczna, OR (*odds ratio*) — iloraz szans

W badanej grupie restenozę w obrębie stentu stwierdzono u 11 chorych (20%), a zwężenie przed miejscem implantacji stentu u 4 pacjentów (6,8%), co potwierdza dane z piśmiennictwa, wskazujące, iż do nawrotu zwężenia w naczyniu dochodzi nie tylko w poszerzonym uprzednio odcinku, ale i w innych segmentach naczynia [9–13].

W grupie 11 chorych z restenozą w miejscu implantacji stentu: u 3 osób (5,5%) obserwowano całkowitą niedrożność naczynia, u kolejnych 3 chorych (5,5%) — rozlaną restenozę obejmującą stent i przekraczającą jego granice, a u pozostałych 5 pacjentów (9,0%) — restenozę ogniskową, nieprzekraczającą granic stentu. Podobne wyniki uzyskali także inni autorzy [15, 16].

Również dane dotyczące odsetka zwężenia średnicy światła naczynia w obrębie zmiany restenotycznej są zbliżone do obserwowanych przez innych autorów. Wydaje się nawet, iż stwierdzany w niniejszej grupie odsetek stenozy jest większy niż w metaanalizie 10 badań przeprowadzonej przez Ruygroka i wsp. [17], gdzie tylko u 20% chorych średnica zmiany restenotycznej była większa od 70%.

Zmiany oceniane jako graniczne (około 50-procentowe zwężenie średnicy światła naczynia — w grupie pacjentów włączonych do tego badania 40–50%) stwierdzono u 7 chorych (12,5%) — stanowią one często trudny dylemat dla kardiologa interwencyjnego. Wydaje się, iż wybrana przez autorów niniejszej pracy strategia oceny istotności takich zmian była właściwa. W niniejszej pracy oprócz określenia zwężenia światła naczynia za pomocą QCA graniczny charakter zmiany potwierdzało również niezależnie trzech doświadczonych kardiologów inwazyjnych. W przypadku rozbieżności w ich ocenach chorego kwalifikowano do przeprowadzenia ponownej koronarografii z oceną czynnościową istotności zmiany przy użyciu metody pomiaru częściowej rezerwy przepływu. Badanie takie (przeprowadzone u 4 chorych) pozwoliło określić, iż obserwowane zmiany mają nieistotny hemodynamicznie

charakter (wartości FFR > 0,75). Taka strategia oceny istotności zmian granicznych pozwoliła zaliczyć wszystkich powyższych 7 chorych do grupy pacjentów bez restenozy. Słuszność takiego postępowania wydają się potwierdzać liczne prace Pijlsa i de Bruyne'a [18–20], którzy wykazali, iż zmiany stenotyczne, dla których wartości FFR oceniono jako  $\geq 0,75$  można uznać za hemodynamicznie nieistotne, a odstępianie od zabiegu angioplastyki w tym przypadku wiąże się z dobrym odległym rokowaniem.

### Elektrokardiogram uśredniony z oceną późnych potencjałów

W badanej grupie 2-krotnie (po zabiegu angioplastyki oraz ponownie po 6 miesiącach) dokonano analizy elektrokardiogramu uśrednionego wraz z oceną późnych potencjałów komorowych.

Stwierdzono, iż obecność późnych potencjałów ma małe znaczenie prognostyczne w ocenie występowania restenozy zarówno dla filtra 25 Hz, jak i 40 Hz.

W badaniu wyjściowym zaobserwowano, iż stosując filtr 25 Hz, obie grupy chorych (z restenozą i bez restenozy) różniły się istotnie statystycznie całkowitym czasem trwania uśrednionego zespołu QRS oraz granicznie czasem trwania niskonapięciowych oscylacji (< 40  $\mu$ V) tworzących końcowy fragment zespołu QRS, który w obu przypadkach był wyższy w grupie z restenozą. Natomiast pierwiastek kwadratowy amplitudy końcowych 40 ms zespołu QRS był bliski granicy istotności statystycznej i był wyższy w grupie pacjentów bez restenozy. Po 6 miesiącach obie grupy chorych nadal różniły się istotnie statystycznie całkowitym czasem trwania uśrednionego zespołu QRS, natomiast wartości HFLA i RMS w obu grupach były podobne. Stosując filtr 40 Hz, nie obserwowano różnic poszczególnych parametrów elektrokardiogramu uśrednionego zarówno w badaniu wyjściowym, jak i dokonanym po 6 miesiącach.

Oceniono również znaczenie prognostyczne wybranych parametrów elektrokardiogramu uśred-

nionego w określeniu prawdopodobieństwa występowania restenozy. W analizie uwzględniono trzy parametry, które istotnie różnicowały grupę chorych z restenozą i grupę pacjentów bez restenozy, takie jak: całkowity czas trwania zespołu QRS (na początku badania i po 6 miesiącach) oraz czas trwania niskonapięciowych oscylacji ( $< 40 \mu\text{V}$ ) tworzących końcowy fragment zespołu QRS (wszystkie trzy parametry dla 25 Hz). Stwierdzono, iż wartość pomiaru QRS *total*  $\geq 130$  ms na początku badania i w 6. miesiącu oraz wartość HFLA  $> 24$  ms na początku badania pozwalają z dużą czułością i swoistością określić prawdopodobieństwo obecności restenozy (tab. 4). W badanej grupie zdecydowanie przewyższają wskaźniki ocenione w próbie wysiłkowej, badaniu EKG metodą Holtera czy zmienności rytmu serca, co autorzy niniejszej pracy przedstawili w poprzednich doniesieniach [21–23].

Powyższe spostrzeżenia są dość zaskakujące i nie były podawane wcześniej przez innych autorów. Chociaż dotychczas brak jest doniesień dotyczących wykorzystania oceny późnych potencjałów komorowych w grupie chorych po zabiegach angioplastyki, u których podejrzewa się restenozę, to przesłanki patofizjologiczne wydają się wskazywać na możliwość takiego ich zastosowania. Także szczegółowa analiza wyników uzyskanych w niniejszej pracy oraz podawanych wcześniej przez innych autorów wskazuje na pewne analogie i pozwala sformułować takie wnioski. Na występowanie późnych potencjałów komorowych u chorych po zawale serca wpływa wiele czynników, spośród których największe znaczenie wydaje się mieć obecność niedrożnego naczynia odpowiedzialnego za powstanie zawału [3, 4, 24, 25]. Choć w badanej grupie nie było chorych z niedrożnym naczyniem, to obserwowane przez autorów zmiany poszczególnych parametrów elektrokardiogramu uśrednionego są poniekąd podobne do stwierdzanych w tej grupie chorych.

Karam i wsp. [26] wskazują, że zabieg pierwotnej angioplastyki przeprowadzany u chorych z ostrym zawałem serca prowadzi do istotnie statystycznie mniejszej częstości występowania późnych potencjałów (po 5. dobie od zabiegu) niż leczenie trombolityczne czy angioplastyka „ratunkowa” po nieskutecznej fibrynolizie. Interesujące jest, że parametrami elektrokardiogramu uśrednionego różnicującymi obie grupy były w ich badaniach QRS *total* i HFLA statystycznie wyższe w grupie pacjentów leczonych trombolitycznie niż u chorych po zabiegu pierwotnej lub „ratunkowej” angioplastyki. Również Boehrer i wsp. [27], porównując dwie grupy chorych z zawałem serca — pacjentów leczonych trombolitycznie lub poddanych zabiegowi an-

gioplastyki — u chorych po PTCA zaobserwowali istotne statystycznie zmniejszenie QRS *total* i HFLA, podczas gdy u pacjentów leczonych trombolitycznie parametry te nie zmieniały się. Autorzy dwóch powyższych badań sugerują, iż obserwowane przez nich różnice pomiędzy chorymi leczonymi inwazyjnie lub trombolitycznie mogą wynikać z: obecności rezydualnej stenozy będącej substratem dla spontanicznego lub wywołanego niedokrwienia w grupie pacjentów leczonych trombolitycznie, różnicami przepływu krwi w naczyniu wieńcowym (po PTCA niemal zawsze TIMI 3, po trombolizie często TIMI 2) lub różną częstością reokluzji (większą w grupie pacjentów leczonych trombolitycznie).

Na mechanizm niedokrwienno obserwowanych zmian poszczególnych parametrów elektrokardiogramu uśrednionego wskazują również badania Steingigler i wsp. [28], którzy w grupie 80 chorych poddanych zabiegowi angioplastyki izolowanej zmiany w obrębie tętnicy zstępującej przedniej oceniali elektrokardiogram uśredniony przed zakończeniem okluzji naczynia balonem angioplastycznym, w jej trakcie oraz po zakończeniu zabiegu. W czasie niedokrwienia odnotowali oni istotny wzrost całkowitego czasu trwania uśrednionego zespołu QRS oraz czasu trwania niskonapięciowych oscylacji poniżej  $40 \mu\text{V}$ .

Wydaje się, że w wynikach tych występuje pewna analogia do wyników uzyskanych w niniejszym badaniu. Oba parametry QRS *total* i HFLA w niniejszej grupie chorych z restenozą wyjściowo również były wyższe, podobnie jak u pacjentów leczonych trombolitycznie lub w trakcie okluzji naczynia balonem angioplastycznym. Mogłoby to sugerować, iż w tej grupie chorych restenotyczny proces przebudowy naczynia zaczyna się bardzo szybko po zabiegu, powodując niedokrwienie i wspomniane zmiany elektrokardiogramu uśrednionego. Hipoteza ta jednak wydaje się mało prawdopodobna, biorąc pod uwagę, iż u blisko 90% chorych w niniejszej grupie implantowano stent naczyniowy. Ciągłe jednak nie wiadomo, dlaczego występują takie różnice pomiędzy grupą osób z restenozą i pacjentów bez restenozy — zagadnienie to wymaga dalszych badań.

## Wnioski

1. Po zabiegu angioplastyki izolowanego zwężenia tętnicy zstępującej przedniej restenoza występuje u około 27% chorych.
2. Niektóre parametry elektrokardiogramu uśrednionego (całkowity czas trwania uśrednionego zespołu QRS (QRS *total*) oraz czas trwania



niskonapięciowych oscylacji  $< 40 \mu\text{V}$  (HFLA) oceniane wyjściowo i po 6 miesiącach od zabiegu cechują się stosunkowo wysoką skutecznością diagnostyczną w identyfikacji chorych z restenozą, jednak wymagają dalszych badań.

3. Celowe wydaje się rozważenie wykonania kontrolnej koronarografii po 6 miesiącach od przeprowadzenia zabiegu angioplastyki u wszystkich chorych, zwłaszcza gdy wyniki badań nieinwazyjnych o największej skuteczności diagnostycznej wskazują na możliwość występowania restenozy.

## Streszczenie

**Wstęp:** *Dotychczas nie poznano rzeczywistej wartości badań nieinwazyjnych w ocenie występowania restenozy u chorych po zabiegu angioplastyki naczyń wieńcowych (PTCA). Celem badania było określenie znaczenia elektrokardiogramu uśrednionego z oceną późnych potencjałów komorowych w identyfikacji chorych z restenozą.*

**Materiał i metody:** *Do programu włączono 56 kolejnych chorych z izolowaną zmianą w obrębie tętnicy zstępującej przedniej, poddanych zabiegowi angioplastyki balonowej. W badanej grupie było 41 mężczyzn i 15 kobiet w średnim wieku  $56,2 \pm 8,3$  roku. U wszystkich chorych po upływie 6 miesięcy przeprowadzono kontrolną koronarografię. U każdego pacjenta 2-krotnie wykonano zapis elektrokardiogramu uśrednionego z rejestracją późnych potencjałów komorowych (w ciągu 14 dni od zabiegu PTCA i ponownie przed kontrolną koronarografią).*

**Wyniki:** *W badanej grupie powtórne zwężenie w obrębie tętnicy zstępującej przedniej stwierdzono łącznie u 15 chorych (26,8%), a brak restenozy u 41 osób (73,2%). Zaobserwowano, iż stosując filtr 25 Hz całkowity czas trwania uśrednionego zespołu QRS (QRS total) był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych z restenozą zarówno podczas rejestracji wykonanej przed rozpoczęciem badania ( $p < 0,01$ ), jak i po 6 miesiącach ( $p < 0,05$ ). Również czas trwania niskonapięciowych oscylacji ( $< 40 \mu\text{V}$ ), tworzących końcowy fragment zespołu QRS (HFLA), był dłuższy w badaniu wyjściowym w grupie chorych z restenozą, jednakże nie osiągnął on wartości istotnej statystycznie ( $p = 0,06$ ). Przyjmując jako punkt odcięcia wartości QRS total  $\geq 130$  ms, stwierdzono, iż taka wartość pomiaru na początku obserwacji i w 6. miesiącu pozwala odpowiednio z 70- lub 62-procentową czułością oraz 70- lub 74-procentową swoistością, 43- lub 44-procentową dodatnią wartością prognostyczną oraz 85- lub 86-procentową ujemną wartością prognostyczną określić prawdopodobieństwo obecności restenozy. Stosując filtr 40 Hz, nie obserwowano różnic poszczególnych parametrów elektrokardiogramu uśrednionego zarówno w rejestracji na początku badania, jak i rejestracji przeprowadzonej po 6 miesiącach.*

**Wnioski:** *Wystąpienie restenozy po zabiegu angioplastyki może wpływać na zmiany elektrokardiogramu uśrednionego. (Folia Cardiol. 2005; 12: 93–102)*

## PTCA, restenoza, elektrokardiogram uśredniony

### Piśmiennictwo

1. Piotrowicz R. red. Standardy postępowania w zakresie wybranych zagadnień elektrokardiologii nieinwazyjnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Praca zbiorowa. Folia Cardiol. 1998; 5 (1 Supl. II): 1–50.
2. Breihard G., Borggreffe M. Recent advances in the identification of patients at risk of ventricular tachyarrhythmias: role of ventricular late potentials. Circulation 1987; 75: 1091–1096.
3. Gang E.S., Lew A.S., Hong M. i wsp. Decreased incidence of ventricular late potentials after successful thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 1989; 321: 712–716.
4. Vatterott P.J., Hammill S.C., Bailey K.R., Wiltgen C.M., Gersh B.J. Late potentials on signal-averaged electrocardiograms and patency of the infarct-related artery in survivors of acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 1991; 17: 330–337.

5. Turitto G.A., Risa A.L., Zanchi E., Prati P.L. The signal-averaged electrocardiogram and ventricular arrhythmias after thrombolysis for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15: 1270–1276.
6. Kuchar D.L., Thornburn C.W., Sammel N.L. Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionuclide ventriculography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987; 9: 531–538.
7. Zaman A.G., Morris J.L., Smyllie J.H., Cowan J.C. Late potentials and ventricular enlargement after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 905–914.
8. Grygier M., Grajek S., Piszczek I., Mularek-Kubzdeła T., Skorupski W., Cieśliński A. Late potentials and ventricular enlargement after myocardial infarction — can late potentials serve as a predictor of ventricular dilatation? *Proceedings of Europace '97*. Monduzzi Editore, Bolonia 1997: 91–95.
9. Serruys P.W., De Jaegere P., Kimeneij F. i wsp. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with angioplasty in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 489–495.
10. Serruys P.W., Hout van B., Bonnier H. i wsp. Randomized comparison of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet* 1998; 352: 673–681.
11. Kastrati A., Schomig A., Dirschinger J. i wsp. A randomised trial comparing stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic CAD (ISAR-SMART study). *Circulation* 2000; 102: 2593–2598.
12. Koning R., Eltchaninoff H., Commeau P. i wsp. Stent placement compared with balloon angioplasty for small coronary arteries: in-hospital and 6-month clinical and angiographic results. *Circulation* 2001; 104: 1604–1608.
13. Yamashita T., Nishida T., Adamian M.G. i wsp. Bifurcation lesions: two stents versus one stent — immediate and follow-up results. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1145–1151.
14. Versaci F., Gaspardone A., Tomai F., Crea F., Ghiariello L., Gioffree P.A. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of left anterior descending coronary artery. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 817–822.
15. Mehran R., Abizaid A.S., Mintz G.S. Patterns of in-stent restenosis: classification and impact on subsequent target lesion revascularisation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31 (Supl. A): 1060–1085.
16. Bauters C., Banos J.L., van Belle E. Six-month angiographic outcome after successful percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998; 97: 318–321.
17. Ruygrok P.N., Webster M.W.I., de Valk V. i wsp. Clinical and angiographic factors associated with asymptomatic restenosis after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001; 104: 2289–2294.
18. Bech G.J.W., Pijls N.H.J., de Bruyne B. i wsp. Usefulness of fractional flow reserve to predict outcome after balloon angioplasty. *Circulation* 1999; 99: 883–888.
19. Kern M.J., deBruyne B., Pijls N.H.J. From research to clinical practice: current role of intracoronary physiologically based decision making in the cardiac catheterization laboratory. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 613–620.
20. Pijls N.H.J., de Bruyne B. *Coronary pressure*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Holandia 2000.
21. Grygier M., Podzerek T., Kowal J. i wsp. Limited value of exercise treadmill testing in the detection of restenosis after single-vessel percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 2002; 106: II–437.
22. Grygier M., Mitkowski P., Ochotny R. i wsp. The value of 24-hour Holter monitoring in prediction of restenosis after single-vessel PTCA. *Kardiol. Pol.* 2003; 59 (Supl. 1): I–68.
23. Grygier M., Mitkowski P., Ochotny R. i wsp. The role of heart rate variability for the detection of restenosis after single-vessel PTCA. *Kardiol. Pol.* 2003; 59 (Supl. 1): I–67.
24. Grygier M., Grajek S., Targońska A., Kowal J., Podzerek T., Cieśliński A. Decreased prevalence of ventricular late potentials after successful versus unsuccessful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Proceedings of Europace'97*. Monduzzi Editore, Bolonia 1997: 103–107.
25. Grygier M., Kowal J., Podzerek T. i wsp. Which factors determine the development of late potentials after myocardial infarction — a multifactorial analysis. *New Trends in Electrocardiology*. Monduzzi Editore, Bolonia 2000: 119–124.
26. Karam C., Golmard J.L., Steg P.G. Decreased prevalence of late potentials with mechanical versus thrombolysis-induced reperfusion in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1343–1348.
27. Boehrer J.D., Glamann D.B., Lange R.A. i wsp. Effect of coronary angioplasty on late potentials one to two weeks after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 1515–1519.
28. Steinbigler P., Haberl R., Steinbeck G. Ischemia induced changes of the signal-averaged electrocardiogram: experimental investigation during percutaneous transluminal coronary angioplasty balloon-occluded coronary artery. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1999; 10: 1316–1322.