

University of Groningen

## Ambulatory electrocardiographic monitoring in stable coronary artery disease and preserved LV function

van Boven, Adrianus Johannes

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1996

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

van Boven, A. J. (1996). *Ambulatory electrocardiographic monitoring in stable coronary artery disease and preserved LV function: Focussing on the regression growth evaluation statin study, 'REGRESS'*. [S.n.].

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

Ambulatory electrocardiography can be used to detect arrhythmias, transient myocardial ischemia and to analyze heart rate variability. This thesis describes the latest insights in the use of the last two applications, in patients with documented coronary artery disease.

Aim of this thesis was to study transient myocardial ischemia and heart rate variability, their relation as well as the association with other clinical parameters such as coronary angiography. In addition, the effect of lipid-lowering therapy on transient myocardial ischemia was assessed. Most of the studies were part of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS), a double blind, placebo controlled, multicenter study to assess the effect of two year treatment with pravastatin, on progression and regression of angiographically documented coronary atherosclerosis in male patients with normal to moderately raised serum cholesterol levels (4 and 8 mmol/L).

Reports on the value of transient myocardial ischemia in normal subjects with risk factors are disappointing. In our studies the selection of patients comprised a lesion of at least 50% on coronary angiography. We were therefore convinced that the ST segment depression on the ambulatory electrocardiographic monitoring really reflected ischemia (Chapter 2). The pronounced long and short term variability in ischemia was also discussed in this chapter. For our study on the effect of pravastatin on myocardial ischemia (Chapter 9) the long and short term variability of ischemia is not a major problem, since we compared against a placebo group in which this variability is presumed to be present at an equal level. Moreover no selection was performed to patients with and without ischemia as all patients and all recordings were analyzed. As discussed, optimal recording time constitutes of a 48 hour period as used in our studies.

Chapter 3 gives more information on endothelial function with a special attention on hypercholesterolemic endothelial dysfunction. Hypercholesterolemic and atherosclerotic coronary endothelial dysfunction consist of a progressive, not irreversible, impairment in reactions to various endothelium dependent relaxing substances in both epicardial coronary artery as in resistance vessel. Paradoxical vasoconstriction, dynamic stenoses and dysregulation of the coronary blood flow make this endothelial dysfunction contribute to the pathogenesis of myocardial ischemia.

The selectivity of the impairment makes the concept of specific

receptor open-  
doses of oxia-  
levels of oxia-  
receptors, the  
lism of EDRA  
lowering the

In chapter 4  
the 885 patie  
angiogram. T  
diffuse athero  
versus 0.06  
difference be  
confidence in  
obstruction di  
0.09 mm in  
group ( $P =$   
treatment gro  
the end of th  
pravastatin pa  
patients were  
symptomatic n  
to moderately  
with pravasta  
atherosclerosis  
than in the pla  
differ significan  
cholesterol lev

Chapter 5 to  
analysis of hea  
arrhythmias. I  
mechanisms an  
ischemia in pat  
In 51 consecuti  
artery disease, s  
beta adrenergic  
24 hour ambul  
sion and heart r

arrhythmias, variability. This the last two ery disease. mia and heart n with other addition, the ischemia was ssion Growth ind, placebo near treatment iographically with normal to nmol/L).

nia in normal s the selection on coronary e ST segment nitoring really and short term For our study Chapter 9) the major problem, his variability is o selection was patients and all recording time

unction with a al dysfunction. ndothelial dys- rment in reacti- stances in both el. Paradoxical of the coronary tribute to the cept of specific

receptor operated signal transductions in hypercholesterolemia and low doses of oxidized LDL likely. In progressive atherosclerosis and high levels of oxidized LDL the dysfunction may spread onto other receptors, the availability of l- arginine may decrease and the metabolism of EDRF changed. As has been reported recently, cholesterol-lowering therapy restores this endothelial dysfunction.

In chapter 4 the main results of the REGRESS study are reported. Of the 885 patients included, 778 patients (88%) had an evaluable final angiogram. The mean mean segment diameter (mainly reflecting diffuse atherosclerosis) decreased 0.10 mm in the placebo group versus 0.06 mm in the pravastatin group ( $P = 0.019$ ): the mean difference between treatment groups was 0.04 mm with a 95% confidence interval (CI) of 0.01 to 0.07 mm. The median minimum obstruction diameter (mainly reflecting focal atherosclerosis) decreased 0.09 mm in the placebo group versus 0.03 mm in the pravastatin group ( $P = 0.001$ ): the difference of the medians between the treatment groups was 0.06 mm with a CI of 0.02 to 0.08 mm. At the end of the follow-up period 89% (CI 86 to 92%) of the pravastatin patients and 81% (CI 77 to 85%) of the placebo group patients were without cardiovascular events ( $P=0.002$ ). In symptomatic men with significant coronary atherosclerosis and normal to moderately elevated serum cholesterol, those who were treated with pravastatin significantly less progression of coronary atherosclerosis and fewer new cardiovascular events were observed than in the placebo group. The beneficial effect of pravastatin did not differ significantly between the four quartiles with regard to baseline cholesterol levels.

Chapter 5 to 7 discuss the use of ambulatory monitoring for the analysis of heart rate variability (HRV) in relation to ischemia and arrhythmias. In chapter 5 we studied if autonomic regulatory mechanisms and circadian variation play a role in transient myocardial ischemia in patients treated with beta adrenergic blockade.

In 51 consecutive patients with angiographically documented coronary artery disease, stable angina and transient myocardial ischemia, despite beta adrenergic blockade.

24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring for ST depression and heart rate variability analysis was performed. Despite therapy,

258 episodes of transient ischemia were recorded. At heart rates at onset of ischemia  $< 70$  beats per minute a high ratio of low- to high frequency power accompanied the ischemic events, paralleled by a remarkable reduced high frequency power. The high ratio, i.e. enhanced sympathetic tone during ischemia, was mainly found in the early morning. By contrast, ischemic episodes with onset heart rates  $\geq 70$  beats per minute were not associated with significant changes in the parameters of autonomic function. We concluded that during beta-blockade, the residual transient ischemia was associated with decreased heart rate variability. The ischemia-related change in the autonomic nervous system during the early morning hours was in agreement with previous studies, showing increased cardiovascular risk at this time of the day.

As the autonomic nervous system and ischemia are related, is there a specific group at risk, showing both depressed HRV and ischemia? And what is the role of non-sustained ventricular arrhythmias, do they reflect high risk patients? In chapter 6 we studied the correlations of heart rate variability and transient myocardial ischemia with other clinical parameters using ambulatory electrocardiographic recordings from 312 patients with significant coronary artery disease and a left ventricular ejection fraction of  $\geq 30\%$ . Only those patients, who had both episodes of ischemia and non-sustained ventricular arrhythmias showed diminished values for parasympathetic non-spectral and spectral HRV parameters. The root mean square of difference of successive RR intervals (RMSSD) and high frequency power (HF) in this group were  $28 \pm 3$  ms and  $9 \pm 1$  ms respectively. The highest values of these HR variability parameters were found in patients with non-sustained ventricular tachycardia and no ischemia ( $81 \pm 21$  ms and  $14 \pm 1$  ms, respectively,  $p \leq 0.05$ ). A relation was seen between transient myocardial ischemia and low frequency power as well as between transient ischemia and ventricular tachycardia. These data suggested that the autonomic nervous system may play a role in ischemia as well as in ischemia related ventricular arrhythmias. In selected groups of patients the relation of depressed heart rate variability is highly predictive for adverse outcome. Of note, most of the patients investigated also had a reduced left ventricular ejection fraction or a history of arrhythmias. In the REGRESS trial only patients with a left ventricular ejection fraction  $> 30\%$  were included. In a subgroup this trial we studied the correlation of depressed HRV with

all clinical ever study ambulatory 280 consecutive angina pectoris  $71 \pm 12\%$ . Clinical percutaneous trans catheter operation. Low measures of heart rate variability were found in patients with no arrhythmias, this relation appeared to have been maintained. In patients with ischemia and ventricular dysfunction, adverse clinical events. From previous studies angiographical based on that transient myocardial ischemia jeopardized the left ventricle. In chapter 8 the correlation of coronary angiography and myocardial ischemia. Myocardial ischemia was associated with a narrowing of three vessel coronary artery segments ( $P = 0.008$ ). The diameter of coronary artery stenosis and myocardial ischemia (ischemia versus no ischemia) percent diameter stenosis and progression in myocardial ischemia ( $0.20$  mm,  $P = 0.008$  versus  $0.15$  ( $0.43$ ) versus no ischemia was correlated with the progression of myocardial ischemia and progression of myocardial ischemia percutaneous trans catheter operation. In patients with shorter in patients with myocardial ischemia versus  $221$  ( $189$ ) patients,  $P = 0.008$  respectively.

heart rates at  
of low- to high  
paralleled by a  
high ratio, i.e.  
y found in the  
set heart rates  
ificant changes  
ed that during  
associated with  
change in the  
hours was in  
liovascular risk

ated, is there a  
and ischemia?  
rhythmias, do  
ne correlations  
mia with other  
hic recordings  
ease and a left  
ents, who had  
ar arrhythmias  
spectral and  
difference of  
power (HF) in  
. The highest  
i patients with  
( $81 \pm 21$  ms  
seen between  
ver as well as  
a. These data  
play a role in  
rhythmias. In  
ed heart rate  
note, most of  
cular ejection  
l only patients  
included. In a  
sed HRV with

all clinical events (chapter 7). In a prospective two year follow-up study ambulatory electrocardiographic recordings were performed in 280 consecutive male patients (mean age  $56 \pm 8$  yrs) with stable angina pectoris and a mean left ventricular ejection fraction of  $71 \pm 12\%$ . Clinical events consisted mainly of coronary events such as percutaneous transluminal angioplasty or coronary artery bypass graft operation.

Low measures of SDANN and all spectral components of heart rate variability were found in patients who had had an event, compared to patients with no event. Adjusted for differences in baseline characteristics, this relation remained statistically significant. Healthy volunteers appeared to have the highest measures.

In patients with ischemic heart disease and normal or near normal left ventricular function decreased heart rate variability is associated with adverse clinical events .

From previous studies only little information was available of the angiographical base of transient myocardial ischemia. Some critics state that transient myocardial ischemia reflect only little myocardium at jeopardy and therefore should not be treated as such.

In chapter 8 the relation of transient myocardial ischemia with coronary angiography was discussed. In 203 of 771 men transient myocardial ischemia was observed. At baseline, transient myocardial ischemia was associated with a statistically significant higher incidence of three vessel coronary artery disease, irregular lesions and calcified segments ( $P = 0.001$ ,  $0.002$  and  $0.007$ , respectively). Progression of coronary artery disease was more extensive in the transient myocardial ischemia group, both by visual and quantitative analysis (ischemia versus non-ischemia group: progression of 3.3 (10.7) percent diameter stenosis versus 1.5 (5.8) percent,  $P = 0.007$ , progression in mean segment diameter 0.09 (0.18) versus 0.08 (0.20) mm,  $P = 0.20$ , change in minimum obstruction diameter 0.15 (0.43) versus 0.09 mm,  $P = 0.027$ , respectively). Duration of ischemia was correlated to future clinical events, time to first event and progression of disease. Time from randomization to unscheduled percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) and to unscheduled coronary artery bypass graft operation (CABG) was shorter in patients with transient myocardial ischemia (135 (80) versus 221 (189) days,  $P = 0.049$  and 144 (64) versus 239 (122),  $P = 0.008$  respectively). We concluded that transient myocardial

ischemia on the ambulatory electrocardiogram identifies patients with extensive coronary artery disease, prone to instability and progression of coronary lesions. Further study is needed whether this type of ischemia can be used for risk stratification of patients on the waiting list for CABG or PTCA.

As we know from these data that transient myocardial ischemia reflects patients with more active and possibly more vasoactive lesions, it is of importance to speculate on whether this type of ischemia is related to endothelial dysfunction.

Based on the knowledge about endothelial function and hypercholesterolemia (chapter 3), we continued to study the 2 years effect of pravastatin 40 mg on transient myocardial ischemia as detected by a 48 hour ambulatory electrocardiogram (chapter 9). In the patients randomized to pravastatin transient myocardial ischemia was present at baseline in 28 percent and after treatment in 19 percent, in the placebo group this was in 20 percent and in 23 percent of the patients, respectively ( $P = 0.021$  for change in percentage between two treatment groups, odds ratio (OR) 0.62, 95 percent confidence interval (CI) 0.41 to 0.93). Ischemic episodes decreased by 1.23 (SE 0.25) episode with pravastatin and by 0.53 (SE 0.25) episode with placebo ( $P = 0.047$ ). Under pravastatin the duration of ischemia decreased from 80 minutes (SE 12) to 42 minutes (SE 10,  $P = 0.017$ ), and with placebo from 60 minutes (SE 13) to 51 minutes (SE 9,  $P = 0.56$ ). The total ischemic burden decreased from 41 millimeter.minute (SE 5) to 22 millimeter.minute (SE 5) in the pravastatin group ( $P = 0.0058$ ) and from 34 millimeter.minute (SE 6) to 26 millimeter.minute (SE 4) in the placebo group ( $P = 0.24$ ). Adjusted for independent risk factors for the occurrence of ischemia, the effect of pravastatin on the reduction of risk for ischemia remained statistically significant (OR 0.45, 95 percent CI 0.22 to 0.91,  $P = 0.026$ ).

We concluded that in men with documented coronary artery disease and optimal anti-anginal therapy pravastatin reduces transient myocardial ischemia. Although further study is needed, the implications of these findings might include prescription of lipid-lowering therapy to all patients with angina pectoris, not only to lower their total and cardiac mortality but also to reduce ischemia and to prevent PTCA or CABG. In line with this we discussed in chapter 10

the results of Survival Study and the follow or placebo. T significantly lo Relative risk re with simvastati cholesterol an REgression GF incremental b cholesterol lev quartile (4.0-5 during simvast aged 60 to 70 event rate. Sin smoked, had h simvastatin was or  $\beta$ -blockers. was observed in the reduction chapter some p

#### Conclusion

In this thesis w 40 mg for 2 y to conventiona we found a unscheduled C related to all c more three ve disease as well In patients wi function, tran electrocardiogr a correlation w The appearanc pattern paralle

s patients with  
and progression  
r this type of  
on the waiting

rdial ischemia  
active lesions,  
of ischemia is

and hyper-  
2 years effect  
s detected by  
n the patients  
a was present  
ercent, in the  
ercent of the  
tage between  
nt confidence  
l by 1.23 (SE  
episode with  
of ischemia  
SE 10, P =  
) 51 minutes  
ed from 41  
E 5) in the  
r.minute (SE  
(P = 0.24).  
of ischemia,  
ia remained  
) 0.91, P =

artery disease  
es transient  
eeded, the  
on of lipid-  
nly to lower  
emia and to  
chapter 10

the results of a large mortality study the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). In this trial 4444 cardiac patients were included and the follow-up was 5.4 years. Patients received either simvastatin or placebo. The absolute mortality rate in the simvastatin group was significantly lower compared to placebo: 8% and 12%, respectively. Relative risk reduction of coronary death and non-fatal MI associated with simvastatin amounted 35% in the lowest quartile of baseline LDL cholesterol and 36% in the highest. In line with these results, also the REgression GRowth Evaluation Statin Study (REGRESS) showed no incremental benefit in patients in the highest baseline quartile total cholesterol level (6.7-8.0 mmol/l) compared to those in the lowest quartile (4.0-5.3 mmol/l). No increase in non-cardiovascular deaths during simvastatin therapy was observed in 4S. Women and patients aged 60 to 70 years also showed a significantly reduced coronary event rate. Simvastatin was beneficial regardless of whether patients smoked, had hypertension or were diabetic. The beneficial effect of simvastatin was also found to be independent of therapy with aspirin or  $\beta$ -blockers. A 37% reduction in coronary surgery and angioplasty was observed in those receiving simvastatin. This figure corresponds to the reduction of these procedures observed in REGRESS. In this chapter some practical recommendations are given.

### Conclusion

---

In this thesis we demonstrated that the administration of pravastatin 40 mg for 2 years reduced transient myocardial ischemia additional to conventional therapy including CABG and PTCA. In line with this we found a relation with ischemia to a shorter time to first unscheduled CABG and PTCA; ischemia of a long duration was related to all clinical events. Patients with this type of ischemia have more three vessel disease and more progression of coronary artery disease as well as a higher incidence of irregular and calcified lesions. In patients with stable coronary artery disease and preserved LV function, transient myocardial ischemia on the ambulatory electrocardiogram reflects the extent of disease and its activity and has a correlation with adverse outcome.

The appearance of transient myocardial ischemia follows a circadian pattern paralleled by changes in heart rate variability. An autonomic

influence on this type of ischemia is suggested, resulting in an impaired coronary vasomotion.

Ambulatory electrocardiographic monitoring in stable angina pectoris patients, documented coronary artery disease and preserved left ventricular function offers the possibility for an objective and quantitative study for ischemia and triggers for ischemia. Exercise testing will detect only ischemia at higher heart rates. Although more expensive than an exercise test, ambulatory monitoring can be applied to observe whether anti-ischemic treatment is optimal and to predict coronary instability. A more liberal use of ambulatory electrocardiographic monitoring might be of help in this low risk population, especially when also heart rate variability is used.

Future research might be directed towards the clinical value of transient myocardial ischemia in patients waiting for PTCA and CABG. Abolishment of all ischemia probably will remain the main purpose of future study, either by revascularisation, lipid lowering, ACE inhibition or other new anti-ischemic modalities.

#### **Dutch Summary/Nederlandse Samenvatting**

Een 24 uurs of 48 uurs draagbaar electrocardiogram (Holter) wordt in de cardiologie toegepast om ritmestoornissen ischemie (zuurstofgebrek) van de hartspier op te sporen. Recent is het mogelijk gebleken om een Holter ook te gebruiken voor de analyse van hartslag variabiliteit.

Het doel van dit proefschrift was om met name het effect van ischemie en hartslagvariabiliteit alsmede hun onderlinge relatie te bestuderen. Hiernaast werden de prognostische kenmerken van beide onderzocht en werd hun verhouding met andere klinische parameters bekeken. Vooral ging de aandacht uit naar het effect van cholesterol verlagende medicatie (pravastatine/Selektine<sup>R</sup>) op het voorkomen van ischemie gedurende de studie.

De meeste Holter studies waren een onderdeel van "REGRESS" (Regression Growth Evaluation Statin Study), een multi-centrum studie onder auspiciën van het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland (ICIN), met als doel het effect van 2 jaar behandeling met pravastatine te bestuderen op pro- en regressie van significant

coronairlijder  
een cholester  
hart (linker k  
Tijdelijke isch  
wanverhoudit  
hartspier. Bij  
verhoogd zijn  
van de beken  
van zuurstof t  
de functie var  
In hoofdstuk  
bij patiënten  
waarschijnlijk  
bestond uit pa  
hadden, in op  
ST segment af  
ischemie ook  
worden de bep  
alsmede de var  
variabiliteit ka  
detectie van isc  
hoofdstuk wo  
hartslagvariabil  
In hoofdstuk  
Hypercholester  
specifieke rece  
concentraties  
hiervan) zijn  
betrokken. Che  
oxidantia herst  
veroorzaakte e  
In hoofdstuk 4  
Van de 885 p  
tweede angiogr  
Pravastatine (S  
reduceerde de  
gemiddelde dia  
jaar was er ee  
pravastatine gr



in an impaired  
 angina pectoris  
 preserved left  
 objective and  
 emia. Exercise  
 Although more  
 can be applied  
 and to predict  
 ambulatory  
 this low risk  
 s used.

nical value of  
 A and CABG.  
 ain purpose of  
 ACE inhibition

Holter) wordt  
 en ischemie  
 s het mogelijk  
 e van hartslag

at effect van  
 ge relatie te  
 ten van beide  
 e parameters  
 n cholesterol  
 orkomen van

" REGRESS  
 ulti- centrum  
 isch Instituut  
 andeling met  
 n significant

coronairlijden. Het betrof 885 manlijke patiënten met angina pectoris, een cholesterolwaarde tussen de 4 en 8 mmol/L en met een goede hart (linker kamer) functie.

Tijdelijke ischemie op de Holter kan worden veroorzaakt door een wanverhouding tussen zuurstof vraag en zuurstof aanbod aan de hartspier. Bij een verhoogde hartfrequentie zal de vraag naar zuurstof verhoogd zijn, bij een verdere vernauwing in het bloedvat ter hoogte van de bekende verstopping of op een andere plaats zal het aanbod van zuurstof tekort komen. In dit verband is er veel belangstelling voor de functie van de vaatwand (endotheelfunctie).

In hoofdstuk 2 wordt er op gewezen dat het opsporen van ischemie bij patiënten die niet bekend zijn met coronaire hartziekten waarschijnlijk weinig oplevert. De onderzochte groep in dit proefschrift bestond uit patiënten die wel allen een vernauwing van meer dan 50% hadden, in op zijn minst 1 coronairvat. Er wordt verondersteld dat de ST segment afwijkingen op de Holter electrocardiogram die passen bij ischemie ook daadwerkelijk ischemie vertegenwoordigen. Voorts worden de beperkingen van de meetmethode en techniek besproken, alsmede de variabiliteit in de metingen. Voor de analyse van hartslag variabiliteit kan worden volstaan met een 24 uurs analyse, bij de detectie van ischemie verdient een 48 uurs analyse de voorkeur. In dit hoofdstuk worden ook de meest recente richtlijnen voor hartslagvariabiliteit besproken.

In hoofdstuk 3 wordt aandacht besteed aan endotheel functie. Hypercholesterolemie veroorzaakt endotheeldysfunctie omdat een specifieke receptor op de endotheelcel geblokkeerd wordt. Bij hogere concentraties LDL cholesterol (en met name de geoxideerde vorm hiervan) zijn er waarschijnlijk meerdere receptoren in dit proces betrokken. Cholesterol verlagende medicatie, maar ook dieet en anti-oxidantia herstellen in veel gevallen de door hypercholesterolemie veroorzaakte endotheeldysfunctie.

In hoofdstuk 4 is het hoofdartikel van de REGRESS studie afgedrukt. Van de 885 patiënten die aan de studie deelnamen, kon in 778 het tweede angiogram worden gebruikt voor vergelijking met het eerste. Pravastatine (Selektine<sup>R</sup>) 40 mg per dag, gegeven gedurende 2 jaar, reduceerde de angiografische progressie van afwijkingen (zowel in gemiddelde diameter van het vat, als minimale diameter). Na twee jaar was er een duidelijke reductie in klinische eindpunten in de pravastatine groep.

Hoofdstuk 5 tot 7 behandelen de mogelijkheid om met Holter hartslag variabiliteit te meten. In een subgroep van patiënten (hoofdstuk 5), waarbij ischemie persisteerde ondanks bèta blokkerende medicatie, werd bestudeerd of hart slag variabiliteit veranderd voor, na en gedurende ischemie. Naast een gevonden circadiaan patroon in ischemie samengaand met hartslag variabiliteit werd een sterke verandering in hartslag variabiliteit gevonden in die patiënten die ischemie bij een lage hartfrequentie kregen ten opzichte van diegenen met ischemie bij een hoge hartfrequentie. Geconcludeerd werd dat autonome beïnvloeding vooral bij ischemie bij lage hartfrequenties van belang lijkt. In hoofdstuk 6 werd gezocht naar een relatie tussen abnormale hartslagvariabiliteit met ischemie en ritmestoornissen. Het bleek dat patiënten zonder ischemie met korte ventriculaire ritmestoornissen (non-sustained ventricular tachycardia) in de onderzochte groep een hoge hartslagvariabiliteit hadden. Een groep met ernstige ischemie en ventriculaire ritmestoornissen had de slechtste hartslag-variabiliteit. Op grond van deze resultaten werd geconstateerd dat in een kleine groep patiënten er mogelijk een autonome beïnvloeding is van ritmestoornissen enerzijds en ischemie anderzijds. Welke invloed een lage hartslag variabiliteit heeft op klinische eindpunten werd onderzocht in hoofdstuk 7. Vroegere publikaties lieten een duidelijk voorspellende waarde zien van hartslagvariabiliteit met name bij patiënten met een gestoorde linker ventrikelfunctie. In de REGRESS studie waren alleen patiënten opgenomen met een linker ventrikel ejectionfracctie van > 30%. Bij 280 patiënten werd hartslag variabiliteit gemeten. In de groep patiënten met een klinisch eindpunt (sterfte, myocardinfarct, PTCA, CABG en beroerte) was met name de hartslag variabiliteit component SDANN verlaagd. Werden deze waarden vergeleken met gezonde proefpersonen dan hadden de laatstgenoemden de hoogste waarden.

In hoofdstuk 8 werd onderzocht in hoeverre de groep van patiënten met ischemie op de 48 uren Holter qua coronair angiogram en klinische eindpunten verschilde van de groep zonder ischemie. In 203 van de 771 patiënten werd ischemie aangetroffen. Aandoeningen in alle 3 coronairvaten kwam vaker voor in de groep met ischemie, alsmede irregulaire letsels en verkalking van de vaten. Na 2 jaar werd in de groep met ischemie meer progressie van afwijkingen gevonden, gemeten met kwantitatieve coronairangiografie en met de visuele panel

beoordeling (do  
tussen ischemie e  
omdat een groc  
geopereerd wer  
eerder een spoec  
met een duur  
eindpunten.  
In hoofdstuk 3 w  
effect op coronai  
vragen van dit pr  
oorspronkelijke c  
cholesterol verla  
gevonden wordt.  
de ischemie verc  
begin van de stu  
gerandomiseerde  
patiënten. Aan  
respectievelijk 19  
van ischemie in  
placebogroep. De  
pravastatine groe  
resultaten werd  
ischemische eigen  
angineuze sympto  
minder patiënten  
ondergaan.  
In hoofdstuk 10  
verbonden zijn aa  
tezamen met de  
grond van de 4S,  
coronairlijden gee  
reductase remmer  
van cholesterol ver  
van het uitgangs  
gesteld dat bij pijn  
een statine overw

beoordeling (door 3 onafhankelijke cardiologen). Een directe relatie tussen ischemie en klinische eindpunten werd niet gevonden, mogelijk omdat een groot aantal patiënten al aan het begin van de studie geopereerd werd (CABG). Wel moesten patiënten met ischemie veel eerder een spoed CABG of PTCA ondergaan en was ernstige ischemie met een duur van >30 minuten wel gerelateerd met klinische eindpunten.

In hoofdstuk 3 werd geconstateerd dat cholesterolverlaging een gunstig effect op coronair endotheeldysfunctie heeft. Een van de belangrijkste vragen van dit proefschrift wordt beantwoord in hoofdstuk 9. Bij het oorspronkelijke ontwerp van de REGRESS studie vroegen we ons af of cholesterol verlaging effect heeft op ischemie zoals die op de Holter gevonden wordt. Hierbij werd er van uitgegaan dat een gedeelte van de ischemie veroorzaakt wordt door endotheeldysfunctie. Aan het begin van de studie was ischemie in 28 % van de naar pravastatine gerandomiseerde patiënten aanwezig en in 20% van de placebo patiënten. Aan het einde van de studie was dit aanwezig in respectievelijk 19 en 23% van de patiënten. Dit betekende een daling van ischemie in de pravastatine groep en een stijging in de placebogroep. De ernst van de ischemie nam het meeste af in de pravastatine groep ten opzichte van placebo. Op grond van deze resultaten werd gesuggereerd dat pravastatine (Selektine<sup>R</sup>) anti-ischemische eigenschappen heeft. Verder onderzoek moet uitwijzen of angineuze symptomen met dit medicament ook verdwijnen, waardoor minder patiënten in de toekomst een PTCA of CABG te hoeven ondergaan.

In hoofdstuk 10 werd nagegaan wat voor klinische consequenties er verbonden zijn aan de recente onderzoeken met cholesterolverlaging tezamen met de in dit proefschrift gepresenteerde resultaten. Op grond van de 4S, WOS en REGRESS studie zijn er bij patiënten met coronairlijden geen subgroepen aan te geven waarin de HMG CoA reductase remmers niet effectief zijn. Het overtuigende klinisch effect van cholesterol verlagende medicatie was aanwezig ongeacht de hoogte van het uitgangscholesterol. Als conclusie in dit hoofdstuk werd gesteld dat bij bijna iedere angina pectoris patiënt een behandeling met een statine overwogen moet worden.