

## Przewlekły zespół wieńcowy u pacjentów powyżej 80 roku życia – epidemiologia, wyzwania

### *Chronic coronary syndrome in patients over 80 years of age – epidemiology, challenges*

Paula Banderowicz, Karolina Żurawska, Natalia Wierzbowska

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

#### Streszczenie

Wiek pacjenta jest najsilniejszym czynnikiem związanym z ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Choroba wieńcowa stanowi główną przyczynę chorobowości oraz śmiertelności u pacjentów w wieku  $\geq 80$  lat. Epidemiologia chorób sercowo-naczyniowych, takich jak choroba niedokrwiennej serca i niewydolność serca, wskazuje na istotne różnice w częstości występowania w zależności od płci i wieku pacjentów. Badania przeprowadzone na różnych populacjach, takie jak NHANES, FHS, CHS i ARIC, wykazały, że częstość występowania tych chorób jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet w starszym wieku. Wprowadzenie strategii prewencyjnych przyczyniło się do spadku śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych, jednak w związku ze starzeniem się społeczeństwa liczba pacjentów kardiologicznych nadal rośnie. Dlatego konieczne jest rozwijanie terapii uwzględniających indywidualne potrzeby pacjentów w starszym wieku. *Geriatrics 2023;17:139-151. doi: 10.53139/G.20231717*

*Słowa kluczowe: choroby sercowo-naczyniowe, choroba niedokrwiennej, choroba wieńcowa, epidemiologia*

#### Abstract

Patient age is the strongest factor associated with the risk of developing ischemic heart disease. Coronary heart disease is the leading cause of morbidity and mortality in patients aged  $\geq 80$  years. Epidemiology of cardiovascular diseases, such as ischemic heart disease and heart failure, shows significant differences in prevalence by gender and age of patients. Studies in different populations, such as NHANES, FHS, CHS and ARIC, have shown that the incidence of these diseases is higher in men than in older women. The introduction of preventive strategies has contributed to a decline in cardiovascular mortality, but the number of cardiac patients continues to rise as the population ages. Therefore, it is necessary to develop therapies that take into account the individual needs of elderly patients. *Geriatrics 2023;17:139-151. doi: 10.53139/G.20231717*

*Keywords: cardiovascular disease, ischaemic heart disease, coronary artery disease, epidemiology*

#### Wstęp

Choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*, CAD) obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych [1]. Chociaż zmiany w tętnicach wieńcowych mogą być spowodowane zakrzepem krwi lub zwężeniem naczyń krwionośnego, najczęstszą przyczyną stanowi nagromadzenie się blaszki miażdżycowej w ścianach tętnic wieńcowych [1]. Większość osób z wczesną chorobą wieńcową nie doświadcza objawów. Jednak

w miarę postępu choroby miażdżycowej, zwłaszcza jeśli nie jest ona odpowiednio leczona, mogą wystąpić objawy związane z ograniczeniem przepływu krwi przez naczynia wieńcowe. Najczęściej występują one podczas wysiłku fizycznego lub stresu emocjonalnego, kiedy wzrasta zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen [1]. Niedostateczna podaż tlenu w stosunku do zapotrzebowania serca może manifestować się jako dławica piersiowa. Jest to zespół kliniczny charakteryzujący się uczuciem bólu w klatce piersiowej wskutek

niedokrwienia mięśnia sercowego, niezwiązany z martwicą kardiomiocytów [2].

Klinicznie CAD może manifestować się zarówno jako ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*, ACS), jak i przewlekły zespół wieńcowy (ang. *chronic coronary syndrome*, CCS) [3]. Definicja przewlekłych zespołów wieńcowych obejmuje typowy przewlekły zespół wieńcowy z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych oraz dławicę bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych (dławica mikronaczyniowa, dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi, dławica naczynioskurczowa) [3]. Na podstawie schematu opracowanego przez Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. CCS – *Canadian Cardiovascular Society*) u pacjenta dokonuje się klasyfikacji nasilenia dławicy piersiowej w zależności od poziomu aktywności fizycznej, która wywołuje objawy (tabela I) [4].

Dławica *de novo* to dławica o niedawnym początku i nasileniu w stopniu II lub III klasy czynnościowej wg CCS. Dławicę *de novo* uważa się zasadniczo za dławicę niestabilną. Jeżeli jednak dławica wystąpiła po raz pierwszy podczas znacznego wysiłku, takiego jak długotrwały lub szybki bieg (I klasa wg CCS), to taką dławicę *de novo* nie kwalifikuje się jako niestabilną. Niestabilna dławica piersiowa (ang. *unstable angina*, UA) zaliczana jest do ostrych zespołów wieńcowych. Najczęściej rozwija się w wyniku uszkodzenia ekscentrycznej blaszki miażdżycowej, a zakrzep z nią związany w różnym stopniu ogranicza przepływ wieńcowy, ale nie blokuje go całkowicie [3].

Choroba wieńcowa stanowi główną przyczynę chorobowości oraz śmiertelności u pacjentów w wieku  $\geq 80$  lat. Najsilniejszym czynnikiem związanym z rozwojem choroby niedokrwiennej serca (ang. *ischaemic heart disease*, IHD) oraz z wystąpieniem śmiertelności z powodu obecności miażdżycy naczyń wieńcowych jest wiek pacjenta [5].

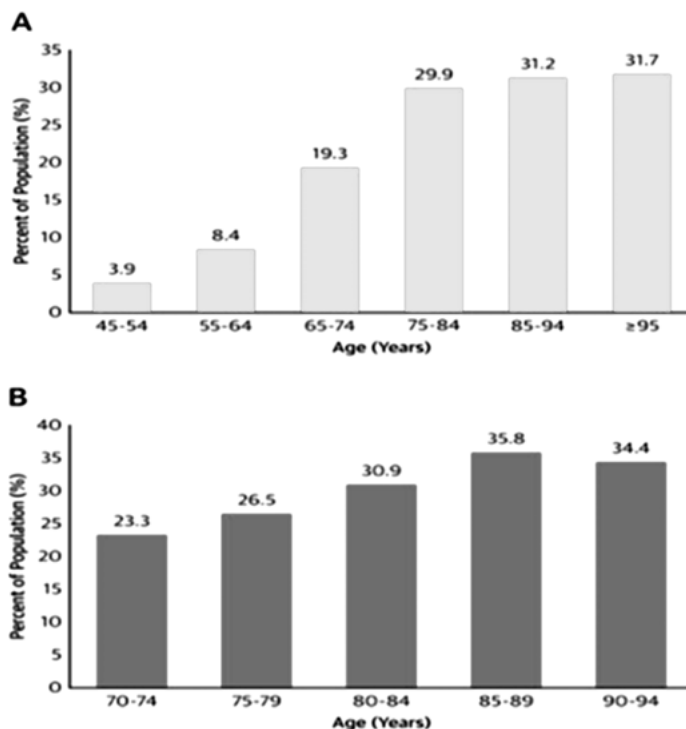
## Epidemiologia

Przeprowadzone przez naukowców badanie w ramach NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) wykazało większą częstość występowania choroby niedokrwiennej serca u mężczyzn (30,6%) w porównaniu z kobietami (21,7%) w wieku  $\geq 80$  lat w latach 2011-2014 [6]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach FHS (*Framingham Heart Study*) i CHS (*Cardiovascular Health Study*). W badaniu ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) częstość występowania zawału mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI) u pacjentów w wieku od 65 do 84 lat była znacznie wyższa u osób rasy czarnej, w porównaniu z osobami rasy białej [6]. Znacznie większy odsetek pacjentów cierpi na subkliniczną postać choroby, jak sugerują wyniki badań: MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) i CHS, które wykazały, że u 60% do >90% starszych osób mogą występować objawy subklinicznej miażdżycy tętnic wieńcowych oceniane na podstawie stężenia wapnia w tętnicy wieńcowej oraz grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej [6].

Tabela I. Skala CCS [4]

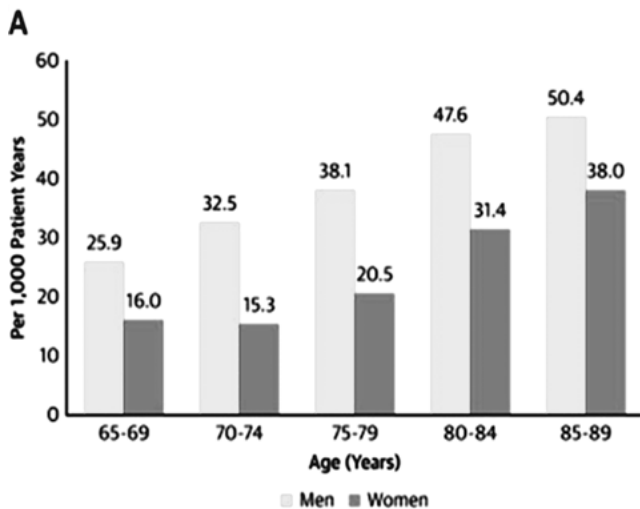
Table I. CCS scale [4]

Klasyfikacja dławicy piersiowej na podstawie jej nasilenia wg CCS		
Klasa	Opis	Poziom aktywności fizycznej, przy którym występuje dławica
Klasa I	Nie występuje ograniczenie zwyczajnej aktywności fizycznej	Dławica występuje przy większym, dłużej trwającym wysiłku fizycznym.
Klasa II	Niewielkie ograniczenie zwyczajnej aktywności fizycznej	Dławica występuje po przejściu >200 m po płaskim terenie i przy wchodzeniu po schodach na więcej niż jedno piętro w normalnym tempie i zwykłych warunkach.
Klasa III	Znaczne ograniczenie zwyczajnej aktywności fizycznej	Dławica występuje po przejściu 100-200 m po terenie płaskim lub przy wchodzeniu po schodach w normalnym tempie i zwykłych warunkach.
Klasa IV	Objawy dławicy występują w spoczynku	Dławicę wywołuje jakakolwiek aktywność.



Rycina 1. Częstość występowania objawowej choroby wieńcowej w zależności od wieku pacjentów. (A) Częstość występowania choroby niedokrwiennej serca według decyli wieku w kohortach pierwotnych i potomnych FHS w latach 1998-2002. (B) Podobne tendencje w częstości występowania choroby niedokrwiennej serca (zdefiniowanej jako rewaskularyzacja wieńcowa, zawał mięśnia sercowego lub dławica piersiowa w wywiadzie) zaobserwowano u pacjentów włączonych do badania CHS prowadzonego do roku 1999 [7]

Figure 1. Prevalence of symptomatic coronary artery disease by age of patients. (A) Prevalence of ischemic heart disease by age decile in the 1998-2002 FHS primary and follow-up cohorts. (B) Similar trends in the prevalence of ischemic heart disease (defined as coronary revascularization, myocardial infarction or history of angina) were observed in patients included in the CHS conducted through 1999 [7]



Rycina 2. Częstość występowania choroby niedokrwiennej serca ze względu na płeć pacjenta w wieku od 65 do 89 lat wyniki uzyskane z badania CHS w latach 1989-2000 [7]

Figure 2. Prevalence of ischemic heart disease by sex of patients aged 65 to 89 years results from the CHS from 1989 to 2000 [7]

## Patofizjologia

Zgodnie z konwencjonalnym patofizjologicznym mechanizmem powstawania IHD, głównym czynnikiem odpowiedzialnym za powstawanie choroby jest blaszka miażdżycowa, która hamuje przepływ krwi przez tętnicę wieńcową, co wywołuje niedokrwienie mięśnia sercowego [8]. W spoczynku przepływ wieńcowy jest utrzymywany do momentu wystąpienia krytycznego zwężenia poprzez proces autoregulacji, definiowanej jako zdolność do zachowania przepływu krwi podczas zmiany ciśnienia perfuzyjnego [8]. Nasilenie objawów w chorobie wieńcowej zależy od stopnia zwężenia tętnic nasierdziowych (tabela II).

Kiedy blaszka miażdżycowa zablokuje ponad 75% pola przekroju światła naczynia przy 50% zmniejszeniu średnicy tętnicy wieńcowej, znacznie zwiększa się opór proksymalny i zmniejsza ciśnienie perfuzji przepływu krwi w tętnicy wieńcowej dystalnej. W tej sytuacji autoregulacja jest w stanie utrzymać tylko podstawowy przepływ wieńcowy. Przewlekłe zwężenie światła jednej lub wielu nasierdziowych tętnic wieńcowych przez blaszki miażdżycowe skutkuje zmniejszeniem rezerwy wieńcowej w dorzeczu zwężonych tętnic. W warunkach wzrostu obciążenia serca, przy zwiększonym zapotrzebowaniu mięśnia sercowego na tlen będzie dochodziło do jego niedokrwienia [8]. Starzenie się stanowi niezależny czynnik wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego mający znaczący wpływ na patogenezę i patofizjologię choroby niedokrwiennej serca, w tym spadek rezerwy wieńcowej wraz z wiekiem [8].

Czynnikami zwiększającymi wystąpienie choroby niedokrwiennej serca są: stres, zła dieta, używki oraz choroby współistniejące. Starzenie się determinuje zmiany zarówno w tętnicach wieńcowych nasierdziowych, jak i w ogólnym mikrokrążeniu. Zależy od osobniczych predyspozycji genetycznych oraz czynni-

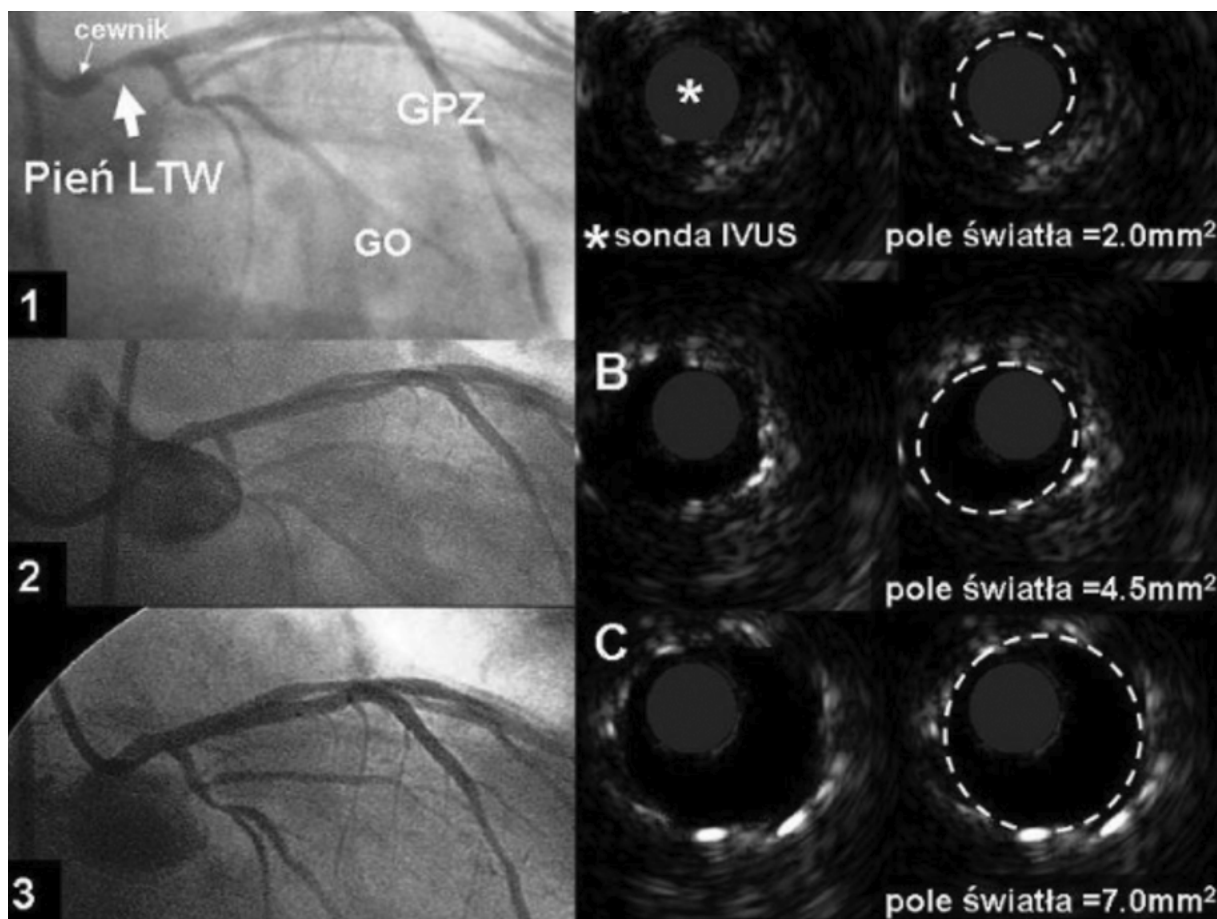
ków środowiskowych [8]. Starzenie się odpowiada za utratę integralności warstwy śródbłonka, sztywność tętnic, utratę elastyczności naczyń oraz zmniejszoną zdolność adaptacji naczyń do sił fizycznych związanych z przepływem wieńcowym [8]. Z histopatologicznego punktu widzenia starzenie jest związane z włóknieniem naczyń, wzrostem odkładania kolagenu i redukcją elastyny, pogrubieniem błony wewnętrznej, podśródbłonkowym magazynowaniem cholesterolu i fosfolipidów. Wraz z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego starzenie warunkuje progresję zmian miażdżycowych oraz sztywność tętnic, co skutkuje upośledzeniem pracy mięśnia sercowego [8]. Ponadto proces starzenia sprzyja zwiększonej ekspresji cyklo-oksigenazy (COX) 1 i 2, tromboksanu A, czynnika von Willebranda i czynnika VIII sprzyjających agregacji płytek krwi, co prowadzi do zwiększonego ryzyka wystąpienia nadkrzepliwości krwi u pacjentów [8].

Ważnym elementem biorącym udział w mechanizmie choroby niedokrwiennej serca jest kinaza białkowa związana z Rho (ROCK), która stanowi małe, wszechobecne białko G zaangażowane w kilka funkcji komórkowych, takich jak: adhezja krążących leukocytów, skurcze mięśni gładkich i organizacja cytoszkieletu aktynowego [8]. Białko to zwiększa ekspresję cząsteczek związanych z zapaleniem, zakrzepicą i włóknieniem mięśnia sercowego. Aktywność białka ROCK może stanowić użyteczny biomarker w diagnozowaniu chorób sercowo-naczyniowych. Fasudil jest silnym inhibitorem kinazy Rho i środkiem rozszerzającym naczynia krwionośne. Jak dowodzą badania poprzez stymulację szlaku molekularnego PI3K/Akt/eNOS może zwiększać stężenie tlenu azotu (ang. *nitric oxide*, NO), który aktywuje zależną od cGMP fosfatazę, powodując defosforylację lekkich łańcuchów miozyny, dzięki czemu następuje relaksacja mięśni gładkich i rozszerzenie naczyń krwionośnych, na skutek czego

Tabela II. Klasyfikacja zwężeń tętnic nasierdziowych [9]

Table II. Classification of epicardial artery stenosis [9]

Stopień zwężenia	Średnica światła tętnicy	Pole przekroju	Nasilenie objawów
Nieistotne	< 50%	< 75%	Blaszka miażdżycowa powodująca takie zwężenie może być przyczyną ostrego zespołu wieńcowego, lecz w stanie stabilnym nie powoduje dolegliwości.
Istotne (subkrytyczne)	50-80%	75-90%	W warunkach zwiększonego obciążenia (wysiłek fizyczny lub obciążenie wywołane farmakologicznie, np. dobutaminą) występują objawy dławicowe.
Krytyczne	> 80%	> 90%	Objawy niedokrwienia mięśnia sercowego występują nawet w spoczynku.



Rycina 3. Panel 1 przedstawia angiograficzny obraz istotnie zwężonego pnia lewej tętnicy wieńcowej (LTW). Odpowiadające przekroje IVUS (ang. *intravascular ultrasound* – echo wewnątrznaczyniowe) zamieszczone są po stronie prawej (panel A) ryciny. Wstępne badanie IVUS dostarcza informacji na temat morfologii zwężonego pnia LTW. Kolejne badanie IVUS wykonywane jest po przeprowadzeniu angioplastyki, w czasie której lekarz wykonujący zabieg kieruje się wyłącznie oceną angiograficzną (panel 2). W opisywanym przypadku badanie IVUS wykonane zaraz po bezpośrednim wszczępieniu stentu do pnia LTW wskazało na cechy jego niewłaściwego rozprężenia (panel B). Na tej podstawie zdecydowano o doprężeniu wszczępionej protezy na drodze powtórnej angioplastyki, ale z użyciem balonika o większej średnicy. Skuteczność tego postępowania potwierdzona została w badaniu IVUS (panel 3 i panel C) [10]

Figure 3. Panel 1 shows an angiographic image of a significantly narrowed left coronary artery (LTC) trunk. Corresponding IVUS (intravascular ultrasound) sections are included on the right side (panel A) of the figure. The initial IVUS examination provides information on the morphology of the stenosed LTC trunk. Another IVUS examination is performed after angioplasty, during which the performing physician is guided solely by angiographic evaluation (panel 2). In the case described here, the IVUS examination performed immediately after direct implantation of the stent into the LTC trunk indicated features of inadequate expansion of the stent (Panel B). On this basis, it was decided to tighten the implanted prosthesis by repeat angioplasty but with a larger diameter balloon. The effectiveness of this procedure was confirmed by IVUS (panel 3 and panel C) [10]

krw przepływa w większej ilości przez naczynia krwionośne zaopatrując mięsień sercowy w tlen oraz składniki odżywcze [8]. W warunkach fizjologicznych leukocyty nie są aktywowane przez śródbłonek. Jednak zapalenie poważnie zmienia interakcję między śródbłonkiem a leukocytami, prowadząc do śródbłonkowej ekspresji cząsteczek adhezyjnych, które wiążą się z leukocytami, utrzymując i wzmacniając miejscową odpowiedź zapalną. Ponadto miejscowy stan zapalny wytwarza pewne enzymy proteolityczne, które powodują, że blaszka miażdżycowa jest podatna na pęknięcie. U ponad 60% chorych z ostrym zawałem serca wykryto obecność *Chlamydia pneumoniae* [11]. Bakteria ta za pośrednictwem mechanizmów autoimmunologicznych może wpływać na proces zapalny oraz przebudowę mięśnia sercowego przez bezpośrednie uszkodzenie zakażonych komórek miokardium lub przez działanie na metaloproteinazy macierzy (MMP) lub ich inhibitory związane z przemianami szkieletu łącznotkankowego stanowiącego rusztowanie dla komórek mięśnia serca. Zmniejszenie ilości endotoksyny bakteryjnej *C. pneumoniae* u pacjentów z zespołem wieńcowym może okazać się obiecującą strategią terapeutyczną [11].

W patomechanizmie choroby niedokrwiennej serca istotne są również czynniki ryzyka, takie jak podwyższone poziomy utlenionych lipoprotein o małej gęstości (ang. oxidized low density lipoproteins, OxLDLs) w osoczu i tkankach. Uważa się, że utlenione lipoproteiny o małej gęstości odgrywają fundamentalną rolę w całym procesie aterogenezy, od tworzenia blaszki miażdżycowej do destabilizacji blaszki miażdżycowej [8]. Lipoproteiny te determinują dysfunkcję śródbłonka, stymulują wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ang. reactive oxygen species, ROS), hamują syntezę tlenu azotu i zwiększają adhezję monocytów do aktywowanych komórek śródbłonka. Ponadto OxLDLs mogą indukować migrację i proliferację makrofagów do komórek mięśni gładkich naczyń (ang. *vascular smooth muscle cells*, VSMCs) oraz są chętnie wchłaniane przez makrofagi, co powoduje powstawanie komórek piankowatych. Utlenione lipoproteiny o małej gęstości mogą również indukować apoptozę i martwicę komórek śródbłonka i komórek mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych oraz makrofagów. Podwyższone poziomy OxLDLs odnoszą się do niestabilności blaszek miażdżycowych z istotną dodatnią korelacją związaną z ciężkością niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów ze zdiagnozowaną miażdżycą [7]. U pacjentów z tą chorobą szczególnie

niebezpieczna jest cukrzyca, w której stan hiperglikemii oraz poziomy hemoglobiny glikowanej A1C (HbA1c) powiązane są ze stanem zapalnym oraz wielkością i stopniem zwapnienia blaszek miażdżycowych obecnych w tętnicach wieńcowych [8].

Ostatnie badania koncentrują się na udziale mikrokrążenia wieńcowego i zapalenia w uszkodzeniu serca wywołanym przez koronawirusa zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV2), stanowiący czynnik sprawczy choroby koronawirusowej 19 (COVID-19). Śmiertelność z powodu SARS-CoV-2 wydaje się być wyższa u pacjentów dotkniętych chorobami układu krążenia, a w szczególności u pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym. Jak dowodzą najnowsze badania zakażenie COVID-19 może powodować „zespół sercowo-naczyniowy”, którego kliniczną ekspresją może być kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego, komorowe zaburzenia rytmu i niedokrwienie mięśnia sercowego [8]. W przypadku COVID-19 uszkodzenie mięśnia sercowego może być spowodowane kilkoma stanami. U osób zakażonych uszkodzenie kardiomiocytów i mimikra molekularna wraz z burzą cytokin warunkują autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego. Burza cytokin (głównie wzrost prozapalnej interleukiny 1 i 6) oraz stan prozakrzepowy obserwowany u pacjentów z COVID-19 przyczyniają się do destabilizacji blaszki miażdżycowej i wystąpienia u nich zawału mięśnia sercowego głównie typu I [8]. Dysfunkcja śródbłonka jest głównym mechanizmem prowadzącym do powstawania mikrozakrzepów i koagulopatii wywołanej przez COVID-19 [8]. Podczas infekcji tym wirusem u pacjentów obserwowano zwiększoną produkcję tromboksanu, zmniejszoną produkcję prostacykliny oraz zwiększoną ekspresję czynnika von Willebranda. Ponadto agregaty komórek śródbłonka, leukocytów oraz płytek krwi zmniejszają perfuzję mikrokrążenia, przyczyniając się do uszkodzenia niedokrwiennego mięśnia sercowego [8].

### Wyzwania związane ze starzeniem się populacji

Dziedzina kardiologii geriatrycznej odzwierciedla zmieniające się podejście medyczne dostosowane do potrzeb rosnącej populacji najstarszych osób ze zdiagnozowanymi chorobami układu krążenia (ang. *cardiovascular diseases*, CVD) [12]. Oczekuje się, że obciążenie CVD wzrośnie, szczególnie w przypadku najczęstszych typów przewlekłych chorób serca u osób

starszych, w tym choroby wieńcowej, niewydolności serca i migotania przedsionków [12]. Choroby sercowo-naczyniowe odpowiadają za większość zgonów niezakaźnych i nadal pozostają główną przyczyną zgonów i chorób w USA i Europie (około 50% wszystkich zgonów w krajach o wysokim dochodzie). W tych regionach ponad jedna trzecia osób w wieku powyżej 65 lat i ponad połowa osób w wieku powyżej 85 lat wykazuje klinicznie istotną chorobę sercowo-naczyniową, której zwykle towarzyszą inne choroby współistniejące [12]. Działania w zakresie strategii prewencyjnych (działania dotyczące nawyków żywieniowych i preferencji żywieniowych, rzucenia palenia, promowania aktywności fizycznej) doprowadziły do spadku ogólnej śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych w krajach uprzemysłowionych [12]. Jak wynika z zebranych dotychczas analiz całkowita liczba osób z przewlekłą chorobą sercowo-naczyniową prawdopodobnie znacznie wzrośnie w nadchodzących latach w wyniku starzenia się społeczeństwa [12]. Dziedzina kardiologii geriatrycznej odzwierciedla ewoluujące podejścia dostosowane do potrzeb tej rosnącej populacji. Podejście to polega na uwzględnieniu całego profilu medycznego, fizycznego i psychicznego pacjentów w celu uzyskania swoistej zindywidualizowanej terapii, opartej nie tylko na danej diagnozie sercowo-naczyniowej, ale z uwzględnieniem indywidualnego podejścia co do starzenia się każdego pacjenta [13].

Ekonomiczne obciążenie CVD jest ogromne. Szacuje się, że wynosi ono około 196 miliardów euro rocznie, w tym bezpośrednie wydatki na opiekę zdrowotną, spadek produktywności i nieformalną opiekę nad osobami z CVD. Wpływ na krajowe systemy opieki zdrowotnej w Unii Europejskiej szacuje się na około 212 euro rocznie na osobę [13]. Szereg podjętych inicjatyw, w tym obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i poziomu cholesterolu, a także zwrócenie uwagi na niebezpieczeństwa związane z paleniem, doprowadziły do znacznego spadku śmiertelności z powodu chorób układu krążenia w krajach o wysokich dochodach [13]. Choroby układu krążenia są obecnie odpowiedzialne za cztery miliony zgonów w Europie rocznie, w porównaniu z 4,3 milionami w 2008 r. (co oznacza spadek z 48% do 47% wszystkich zgonów w Europie) [13].

### Postępowanie diagnostyczne

Koronarografia (ang. *coronary computed tomography angiography*, CCTA) jest inwazyjnym badaniem diagnostycznym, które pozwala na ocenę anatomii tę-

nic wieńcowych. Procedura ta dla większości pacjentów jest stosunkowo bezpieczna, a częstość powikłań nie przekracza 2-5%, jednak u osób w podeszłym wieku koronarografia wiąże się z pewnymi wyzwaniem.

Ze względu na odwodnienie oraz współistniejące schorzenia takie jak cukrzyca, niewydolność krążenia czy przewlekła choroba nerek, starsi pacjenci są szczególnie narażeni na pogorszenie czynności nerek związane bezpośrednio z działaniem środka kontrastowego [14]. Dodatkowo wraz z wiekiem tętnice stają się bardziej kruche i sztywne, co komplikuje wprowadzenie cewnika. Problematiczna u osób w podeszłym wieku może okazać się także konieczność wstrzymywania oddechu podczas badania. Niemniej jednak koronarografia stanowi podstawowe badanie umożliwiające ocenę rokowania i możliwości leczenia inwazyjnego [15].

Obecnie jedną z powszechnie stosowanych metod obrazowania choroby niedokrwiennej serca jest angio-TK [16]. Angio-TK to nieinwazyjne badanie obrazowe pozwalające na ocenę anatomii tętnic wieńcowych, które służy do wykrywania blaszek miażdżycowych. Ocenę uwapnienia wieńcowego uzyskuje się za pomocą elektrokardiograficznego bramkowanego badania TK serca bez kontrastu, które określa ilościowo ilość wapnia w naczyniach wieńcowych. Następnie podczas podawania dożylnego środka kontrastowego jodowanego z szybkością 5-7 ml/s wykonuje się badanie angio-TK serca bramkowane EKG. Badanie angio-TK ma doskonałą rozdzielczość przestrzenną i może anatomicznie wykryć blaszki miażdżycowe z wysoką czułością (94%) i swoistością (83%). W bezpośrednim porównaniu z angiografią inwazyjną, angio-TK ma 95% dokładność wykrywania zwężeń tętnic wieńcowych [16].

Nie zaleca się angio-TK tętnic wieńcowych, gdy występują nasilone zwapnienia w tętnicach wieńcowych, niemierność rytmu serca, istotna otyłość, niezdolność do wstrzymania oddechu na polecenie lub gdy inne okoliczności uniemożliwiają otrzymanie obrazu dobrej jakości [3]. Przeciwwskazaniem do wykonania angio-TK naczyń wieńcowych jest duży wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych, tj. >1000 j. Agatstona. Obliczenia wskaźnika uwapnienia (ang. calcium score, CS) metodą Agatstona dokonuje się w oparciu o gęstość oraz całkowitą powierzchnię złogów wapnia na podstawie analizy obrazu uzyskanego we wczesnym etapie angio-TK, przed podaniem środka cieniującego [17]. Metoda Agatstona, ze względu na swoją niein-

Tabela III. Oznaczenia wykonywane jak pomocnicze w rozpoznaniu, ocenie oraz monitorowaniu pacjentów z podejrzeniem ostrego zawału wieńcowego (OZW) markery swoiste, nieswoiste\* [19-24]

Table III. Assays performed as adjuncts in the diagnosis, evaluation, and monitoring of patients with suspected acute coronary syndrome (ACS) specific, non-specific markers\* [19-24]

Marker	Opis markera	Tkanka docelowa	Przyczyna wzrostu stężenia	Czas wzrostu markera	Czas powrotu markera do normy	Jak i kiedy powinno wykonać się badanie
cTn	Kompleks białek regulacyjnych, w tym dwie izoformy swoiste dla chorób serca T i I	Serce	Uszkodzenie kardiomiocytów	2 do 8 godzin	Podwyższony przez 7 do 14 dni	Rozpoznanie zawału serca, ocena jego ryzyka, dobranie odpowiedniej terapii, ocena rozległości uszkodzenia
CK-MB	Izoenzym CK obecny w mięśniu sercowym	Głównie serce	Uszkodzenie kardiomiocytów	4 do 6 godzin po zawału serca, najwyższe stężenie po 12 do 20 godzinach	Po 24 do 48 godzinach o ile uszkodzenie ustało i nie wystąpiło kolejne	Mniej swoiste niż troponina, można je zlecić w przypadku braku możliwości oznaczenia troponiny
Mb	Białko w mięśniach	Kardiomiocyty i inne mięśnie	Uszkodzenie komórek kardiomiocytów	2 do 3 godzin po urazie, najwyższe stężenie po 8 do 12 godzinach	Po około 12 godzinach od urazu	Rzadko wykonywane, czasem razem z troponiną w celu wcześniejszego rozpoznania
Hs-CRP*	Białko	Stan zapalny	Początkowa faza zapalenia	24-48 godzin	Podwyższony marker przez 3-7 dni	Pomocny w określeniu przyszłych epizodów sercowych u pacjentów po zawałe mięśnia sercowego
BNP i NT-proBNP	Osozowe peptydy natriuretyczne	Kardiomiocyty, głównie lewej komory	Zastoinowa niewydolność serca, podwyższone ryzyko kolejnego zawału serca	60-120 minut dla NT-proBNP i 15-20 minut dla BNP.	Od 6-12 miesięcy Po 5-17 dniach	Rozpoznanie lub wykluczenie niewydolności serca, podwyższone u pacjentów z OZW wskazuje na wzrost ryzyka epizodów w przyszłości
ANP	Przedstonkowy peptyd natriuretyczny	Serce, naczynia krwionośne, nerki	Rozciąganie przedsionków serca pod wpływem wzrostu ciśnienia oraz zwiększenie częstości skurczów serca	2 minuty	-	Ze względu na krótszy okres półtrwania i większą labilność w porównaniu z BNP nie jest rutynowo wykorzystywany jako marker

cTn - ang. *cardiac troponins* - troponiny sercowe, CK - ang. *creatinine kinase* - kinaza kreatynowa, CK-MB - ang. *creatinine kinase-MB* - izoenzym kinazy kreatynowej mięśnia sercowego, Mb - ang. *myoglobin* - mioglobina, Hs-CRP - ang. *high-sensitivity C-reactive protein* - białko C-reaktywne oznaczane metodą ultraczułą, BNP - ang. *B-type natriuretic peptides* - peptyd natriuretyczny typu B, NT-proBNP - ang. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* - N-końcowy fragment mózgowego peptydu natriuretycznego typu B, ANP - ang. *atrial natriuretic peptide* - przedstonkowy peptyd natriuretyczny.



ważność, precyzję i powtarzalność pomiarów, stała się złotym standardem w ocenie stopnia uwapnienia tętnic wieńcowych. Wynik pomiaru wyrażany jest w jednostkach Agatstona, a ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych rośnie wprost proporcjonalnie do wyniku. Przyjęto cztery stopnie ryzyka CAD zależnie od nasilenia zwapnień w naczyniach wieńcowych ocenianych za pomocą wskaźnika Agatstona: 0-100 – niskie ryzyko, 101–400 – umiarkowane ryzyko, 401–1000 wysokie ryzyko, ponad 1000 – bardzo wysokie ryzyko [18].

Metodami służącymi do oceny pracy mięśnia sercowego są metody obrazowania perfuzji wysiłkowej takie jak [16]: obrazowanie rezonansu magnetycznego (ang. MRI – *magnetic resonance imaging*), CT (ang. *cardiac computed tomography* – tomografia komputerowa), (PET – ang. *positron emission tomography* – pozytonowa tomografia emisyjna) i SPECT (ang. *single photon emission computed tomography* – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu). Podczas obrazowania perfuzji wysiłkowej uzyskuje się dwa zestawy obrazów perfuzji mięśnia sercowego: wysiłkowy i spoczynkowy. W trakcie badania perfuzji serca MRI, podawanie dipirydamolu lub wykonanie szczytowego wysiłku fizycznego zastosowane jest w celu wywołania stresu sercowego, aby następnie w momencie szczytowego stresu, został podany środek kontrastowy zawierający gadolin, który umożliwia obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego [16]. Wysiłkowe obrazowanie czynności pracy serca cechuje się wysoką czułością i swoistością odpowiednio 90% i 94%, brakiem promieniowania i możliwością wykrycia wielu pokrewnych chorób serca. Wadą jest natomiast czasochłonność metody. Niektóre wszczępione urządzenia mogą wykluczać kwalifikowanie pacjenta do wykonania MRI serca, a podawanie środka kontrastowego zawierającego gadolin nie jest wskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Obrazowanie pracy i stanu mięśnia sercowego może przebiegać również za pomocą podaży dobutaminy [16]. Jest to syntetyczny lek  $\beta$ -adrenergiczny, podawany pacjentowi w infuzji zaczynając od dawki 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  i zwiększając ją stopniowo co 3 minuty do 10, 20, 30 i 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Atropina (dawki od 0,25 mg do maksymalnie 1 mg) może być podawana jako dodatek w celu przyspieszenia czynności akcji serca [16].

Istotne znaczenie w diagnostyce choroby niedokrwiennej mają badania biochemiczne (tabela III). Wczesnym wskaźnikiem rozpoznania zawału mięśnia

sercowego w chorobie niedokrwiennej serca jest wzrost stężenia we krwi troponin sercowych, który następuje już w przeciągu 1-3 h od zamknięcia tętnicy wieńcowej. Należy jednak pamiętać, że wzrost stężenia troponin jest również związany z takimi stanami klinicznymi jak zatorowość płucna, niewydolność nerek, udar mózgu, sepsa czy niewydolność oddechowa [19].

Istnieje kilka nowych technik diagnozowania choroby niedokrwiennej serca, które są obecnie w fazie rozwoju. Znakowanie spinu tętniczego jest techniką, która określa ilościowo przepływ krwi w mięśniu sercowym bez użycia materiału kontrastowego. Ostatnio przeprowadzone badania wykazały, że obciążenie pacjenta adenozyzną i spoczynkowe T1 bez materiału kontrastowego umożliwia rozróżnienie stanu mięśnia sercowego: normalnego, niedokrwienego i zawałowego [25]. Obrazowanie zależne od poziomu tlenu we krwi (ang. *blood oxygen level dependent*, BOLD) jest techniką bez kontrastu, w której jako materiał kontrastowy wykorzystuje się odtlenowaną hemoglobinę we krwi wraz z sekwencją T2-zależną, wrażliwą na utlenianie. Obrazy BOLD mięśnia sercowego uzyskuje się w spoczynku i podczas podawania środka rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszone obszary intensywności sygnału mięśnia sercowego podczas obrazowania wysiłkowego odpowiadają obszarom jego niedokrwienia [25].

## Postępowanie terapeutyczne

Obecne terapie farmakologiczne przewlekłego typowego zespołu wieńcowego serca mają na celu spowolnienie postępu choroby i redukcję częstości incydentów sercowo-naczyniowych oraz złagodzenie objawów choroby i poprawę jakości życia pacjenta.

Leki przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwie odgrywają ważną rolę w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym. Badania przeprowadzone w ostatnich latach potwierdzają skuteczność kwasu acetylosalicylowego (ang. *acetylsalicylic acid*, ASA) w prewencji chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów powyżej 80. roku życia [26,27]. Stosowanie ASA u pacjentów starszych, zwłaszcza tych przyjmujących inne leki przeciwzakrzepowe, niesie ze sobą ryzyko krwawienia. Istotne jest zgłaszanie wszelkich działań niepożądanych lekarzowi prowadzącemu oraz wykonywanie badań diagnostycznych takich jak kontrolna morfologia. Konieczne jest ostrożne dawkowanie i monitorowanie pacjentów pod kątem ewentualnych powikłań krwotocznych. Niemniej jednak każdy chory

z przewlekłym typowym zespołem wieńcowym powinien przyjmować bezterminowo ASA w dawce 75 mg doustnie. Zaleca się stosowanie inhibitora pompy protonowej u pacjentów otrzymujących ASA, którzy są obciążeni dużym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego [3].

Kolejna grupa leków o udowodnionej redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów powyżej 80 roku życia to statyny [28]. Warto jednak podkreślić, że w trakcie terapii z udziałem statyn mogą wystąpić działania niepożądane takie jak bóle mięśniowe, zaburzenia czynności wątroby, objawy ze strony przewodu pokarmowego, a nawet zaburzenia pamięci i koncentracji [29]. Dlatego poza profilem lipidowym ważne jest monitorowanie poziomu aminotransferaz, kinazy kreatynowej oraz zgłaszanie lekarzowi prowadzącemu wszelkich nietypowych objawów.

Do leków poprawiających rokowanie w chorobie niedokrwiennej należą również beta-blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACEI) oraz blokery receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin II receptor blockers*, ARB). Beta-blokery przyczyniają się do poprawy perfuzji wieńcowej poprzez wywieranie ujemnego efektu chrono- i inotropowego. Stosowanie beta-blokerów u pacjentów powyżej 80 roku życia pozwala na zmniejszenie objawów duszniczy bolesnej i redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego [30]. Biorąc pod uwagę schorzenia współistniejące oraz przeciwwskazania, w ramach leczenia przewlekłego typowego zespołu wieńcowego u pacjentów powyżej 80 roku życia ze względu na mniejszą częstość występowania objawów niepożądanych zalecane jest stosowanie beta-blokerów kardioselektywnych (tj. bisoprolol, metoprolol) czy też niekardioselektywnego nebiwololu, który poprzez wzrost produkcji tlenu azotu (II) wykazuje działanie przeciwdławicowe. Beta-blokery zalecane są zwłaszcza u chorych po zawale mięśnia sercowego lub z rozpoznaną niewydolnością serca [3].

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów powyżej 80 roku życia z chorobą niedokrwinną, w grupie otrzymującej ACEI odnotowano obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenie liczby incydentów związanych z zawałem serca, udarem mózgu i zgonami z przyczyn sercowo-naczyniowych [31]. Badania sugerują, że ARB i ACEI mają podobną skuteczność w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym u pacjentów z CAD [32]. Leki hamujące czynność układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron) są

szczególnie zalecane u chorych z chorobą wieńcową ze współistniejącą cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca oraz dysfunkcją skurczową lewej komory [3].

W ramach leczenia przeciwdławicowego zaleca się stosowanie krótkodziałającego azotanu w połączeniu z beta-blokerem i/lub blokerem kanału wapniowego (ang. *calcium channel blockers*, CCB) [3]. W razie przeciwwskazań lub nietolerancji beta-blokerów należy wybrać niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych (werapamil, diltiazem), natomiast jeśli leczenie beta-blokerem okazuje się być nieskuteczne w zwalczaniu objawów dławicy piersiowej można dodać do niego pochodną dihydropirydyny [3]. U chorych z przeciwwskazaniami lub brakiem tolerancji wobec beta-blokerów, blokerów kanałów wapniowych i azotanów zaleca się stosowanie iwabradyny [3]. Niestety brakuje badań klinicznych z udziałem populacji pacjentów powyżej 80 roku życia, dlatego tak ważna jest indywidualizacja leczenia chorych w starszym wieku. W kontekście azotanów należy zwrócić uwagę na ryzyko rozwoju zjawiska tachyfilaksji, które polega na utracie wrażliwości na dany lek w przypadku jego zbyt częstego podawania. Z tego względu obecnie ogranicza się stosowanie azotanów w leczeniu przeciwdławicowym, jednak istnieje kilka szybko działających preparatów azotanowych służących doraźnemu łagodzeniu objawów dławicy piersiowej [33]. Na chwilę obecną spośród niedihydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych (diltiazem, werapamil) na polskim rynku farmaceutycznym dostępny jest werapamil, który stosuje się u pacjentów z zaburzeniami rytmu takimi jak napadowy częstoskurcz nadkomorowy czy migotanie i trzepotanie przedsionków z szybkim przewodzeniem przedsionkowo-komorowym [34]. U pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym należy wybrać dihydropirydynowy bloker kanału wapniowego tj. nifedypina i amlodypina [3].

Leczenie reperfuzyjne to istotny element terapii pacjentów z chorobą wieńcową. Przeszkórna interwencja wieńcowa (ang. *percutaneous coronary interventions*, PCI) oraz pomostowanie tętnic wieńcowych (ang. *coronary artery bypass graft*, tzw. *bypassy*, CABG) są dwiema głównymi metodami leczenia inwazyjnego [35,37].

Na przestrzeni lat PCI ewoluowało z prostego rozszerzenia tętnic poprzez angioplastykę balonową do skomplikowanego zabiegu, który może obejmować

m.in stenty pokryte lekami, chroniące przed restenozą [36]. Jednak zarówno w badaniach krótko- jak i długo-terminowych to CABG okazało się wiązać z większą przeżywalnością, rzadszą koniecznością powtórnej rewaskularyzacji i stosunkowo mniejszą ilością powikłań niż PCI [37].

W badaniach nad skutecznością metod leczenia inwazyjnego u pacjentów z CAD odnotowano przewagę rewaskularyzacji nad farmakoterapią w redukcji ryzyka wystąpienia zawału serca niezakończonego zgonem oraz śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny [35]. W randomizowanym badaniu FAME 2 (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation*) przeprowadzonym przez Xaplanteris i współautorów zbadano skutki rewaskularyzacji z użyciem PCI lub CABG u pacjentów z CAD w porównaniu z terapią farmakologiczną. Na podstawie 5-letniej obserwacji odnotowano, że dzięki zastosowaniu leczenia reperfuzyjnego odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, zawałów mięśnia sercowego oraz konieczność pilnej rewaskularyzacji były niższe (13,9%) w porównaniu z farmakoterapią (27%). Jednak już u chorych bez istotnych hemodynamicznych zwężeń tętnic wieńcowych długoterminowy skutek leczenia był tak samo korzystny w przypadku obu rodzajów terapii [38].

Obiecującym wyzwaniem w temacie terapii choroby niedokrwiennej wydaje się być opracowanie leków lub naturalnych związków, które są w stanie celować w starzejące się komórki [39]. Jak wynika z dotychczas przeprowadzonego badania u starych myszy, czynność serca i reaktywność naczyń szyjnych poprawiły się pięć dni po podaniu pojedynczej dawki leku senolitycznego, substancji, która selektywnie zmniejsza liczbę starzejących się komórek, składającej się z dazatynibu i kwercetyny [39]. Wyniki tych badań potwierdzają, że

obecne technologie pozwalają mierzyć kompleksową ocenę geriatryczną oraz inne narzędzia powszechnie stosowane w kardiologii geriatrycznej na modelach mysich, umożliwiając tym samym monitorowanie przeżycia i zachodzących zmian funkcjonalnych. Takie podejście może być szczególnie obiecujące dla opracowania i wynalezienia innowacyjnych metod leczenia choroby niedokrwiennej serca u pacjentów w przyszłości.

Brak konkretnych danych pozyskiwanych z randomizowanych badań klinicznych, które mogłyby wspomóc doraźną opiekę nad pacjentami w podeszłym wieku, przyczynia się do spowolnienia postępu w kierunku odpowiednich terapii [40]. Właściwa selekcja pacjentów w podeszłym wieku do określonych terapii i schematów leczenia zwykle nie opiera się na solidnych opublikowanych danych. Jednak dobrze znane są korzyści, które można osiągnąć dzięki opracowaniu terapii specjalnie dostosowanych do potrzeb osób w podeszłym wieku [40]. Na przykład coraz częstsze stosowanie terapii rewaskularyzacyjnej doprowadziło do zmniejszenia 30-dniowej skorygowanej śmiertelności u starszych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [41]. Pojawia się również problem w tłumaczeniu wyników badań podstawowych dotyczących chorób sercowo-naczyniowych prowadzonych na modelach zwierzęcych. Aby wyeliminować ten problem należy zapewnić nowe metody leczenia dysfunkcji serca u starszych ludzi, które wymagają stworzenia wspólnej płaszczyzny między badaniami na zwierzętach a ocenami klinicznymi.

## Podsumowanie

Starzenie się populacji stanowi wyzwanie dla dziedziny kardiologii geriatrycznej. Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów i chorób

Tabela IV. Uproszczony schemat leczenia typowego zespołu wieńcowego [3]

Table IV. Simplified treatment regimen for typical coronary syndrome [3]

Leczenie farmakologiczne		Leczenie inwazyjne
Leczenie poprawiające rokowanie	Leczenie przeciwdławicowe	PCI
Leki przeciwplatekcyjne	Leki pierwszego wyboru: Krótko działający azotan + Beta-bloker i/lub Bloker kanału wapniowego	
Statyny	Leki drugiego wyboru: Długo działający azotan	CABG
ACEI/ARB	Iwabradyna Nikorandył (niedostępny w Polsce)	
Beta-blokery	Ranolazyna Trimetazydyna	

u osób starszych, a ich obciążenie wzrasta wraz z rosnącą populacją tych pacjentów. Ekonomiczne obciążenie chorób sercowo-naczyniowych jest znaczne, co wpływa na systemy opieki zdrowotnej. Pomimo postępów w dziedzinie badań nad biomarkerami i terapiami farmakologicznymi, nadal istnieje potrzeba opracowania nowych metod terapeutycznych, zwłaszcza dla pacjentów w starszym wieku. Wyzwaniem jest również tłumaczenie wyników badań podstawowych z modeli zwierzęcych na terapie kliniczne dla pacjentów. Konieczne są nowe metody badawcze, które umożliwią lepsze zrozumienie procesów starzenia się serca i chorób współistniejących u starszych pacjentów. Podsumowując, dalsze badania epidemiologiczne, innowacje terapeutyczne i rozwój dziedziny kardiologii

geriatrycznej są niezbędne, aby skutecznie radzić sobie z rosnącym problemem chorób sercowo-naczyniowych w populacji osób starszych.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address  
✉ Natalia Wierzbowska  
Katedra i Zakład Fizjologii,  
Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin  
Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin  
☎ (+48 91) 466 16 11  
✉ nwierzbowska0505@gmail.com

## Piśmiennictwo/References

1. Institute of Medicine (US) Committee on Social Security Cardiovascular Disability Criteria. *Cardiovascular Disability: Updating the Social Security Listings*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010.
2. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107(1):149-58.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes published correction appears in *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4242]. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
4. Skala CCS – Szczeklik A., Gajewski P. (red.): *Choroby Wewnętrzne – kompendium Medycyny Praktycznej*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 133–135, 259-60.
5. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):3026]. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-2959.
6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association published correction appears in *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10 ):e646. [published correction appears in *Circulation*. 2017 Sep 5;136(10):e196]. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
7. Madhavan MV, Gersh BJ, Alexander KP, et al. Coronary Artery Disease in Patients ≥80 Years of Age. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(18): 2015-40.
8. Severino P, D'Amato A, Pucci M, et al. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8118.
9. Medycyna Praktyczna. *Choroba niedokrwienna serca*, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.5>.
10. Narodowy Instytut Kardiologii Stefana Kardynała Wyszyńskiego. Państwowy Instytut Badawczy. *Echo Wewnątrznaczyniowe (ang. intravascular ultrasound IVUS)*, <https://www.ikard.pl/echo-wewnatrznaczyniowe>.
11. Mazur E, Niedźwiadek J, Wolski A, et al. Chlamydia pneumoniae infection in patients with carotid artery disease. *Acta Angiol*. 2003;9(4):159-69.
12. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35:2929.
13. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics. 2012 Edition*. Brussels Belgium, Sophia Antipolis, France: European Heart Network and European Society of Cardiology; 2012.
14. Klamut H, Krupienicz A. Complications of coronarography: prevention, procedure in case of complications. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne/Surgical and Vascular Nursing*. 2014;8(4):146-50.
15. Kozlov SG, Chernova OV, Gerasimova EV, Ivanova EA, Orekhov AN. Noninvasive Testing for Diagnosis of Stable Coronary Artery Disease in the Elderly. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 29;21(17):6263.
16. Sirajuddin A, Mirmomen SM, Kligerman SJ, et al. Ischemic Heart Disease: Noninvasive Imaging Techniques and Findings. *Radiographics*. 2021;41(4):990-1021.

17. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Mar 15;15(4):827-32.
18. Wasilewski J, Miszałski-Jamka K, Hudzik B, Głowacki J. Ocena uwapnienia tętnic wieńcowych za pomocą tomografii komputerowej – rokowanie i korelacja z zaawansowaniem zmian miażdżycowych *Kardiologia i Torakochirurgia Polska* 2011; 4: 544-9.
19. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury [published correction appears in *CMAJ*. 2005 Dec 6;173(12):1490.] [published correction appears in *CMAJ*. 2006 Jan 31;174(3):353]. *CMAJ.* 2005;173(10):1191-1202.
20. Esbrand FD, Zafar S, Panthangi V, et al. Utility of N-terminal (NT)-Brain Natriuretic Peptide (proBNP) in the Diagnosis and Prognosis of Pregnancy Associated Cardiovascular Conditions: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(12):e32848.
21. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004;110(15):2168-74.
22. Zheng H, Li L, Liang H, et al. Normalization of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide After Cardiac Surgery Among Children With Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 2018;122(12):2125-30.
23. Surma S., Bańkowski E. Postęp w badaniach nad peptydami natriuretycznymi. *Folia Cardiologica* 2020 tom 15, nr 2, strony 137-48.
24. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides.* 2019; 111:18-25.
25. Sirajuddin A, Mirmomen SM, Kligerman SJ, et al. Ischemic Heart Disease: Noninvasive Imaging Techniques and Findings. *Radiographics.* 2021;41(4):990-1021.
26. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet.* 2013;382(9906):1714-22.
27. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849-60.
28. Horikoshi T, Nakamura T, Yoshizaki T, et al. A Propensity Score Matched Analysis of Statin Effects on Major Adverse Cardiac Events after Percutaneous Coronary Intervention in Patients Over 75 Years Old. *Intern Med.* 2022;61(18):2711-2719.
29. Stein B, Ward T, Hale G, et al. Safety of High-Intensity Statins in the Veteran Population: Atorvastatin 40 to 80 mg Compared With Rosuvastatin 20 to 40 mg. *Ann Pharmacother.* 2020;54(5):405-13.
30. Steg PG, Ferrari R, Ford I, et al. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. *PLoS One.* 2012;7(5):e36284.
31. Gianni M, Bosch J, Pogue J, et al. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *Eur Heart J.* 2007;28(11):1382-8.
32. Lemesle G, Lamblin N, Meurice T, et al. Angiotensin II receptor blockers versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with stable coronary artery disease: Prevalence, correlates, and prognostic impact (from the CORONOR study). *J Cardiol.* 2017 Mar;69(3):542-7.
33. Santucci A, Riccini C, Cavallini C. Treatment of stable ischaemic heart disease: the old and the new. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl E):E54-E59.
34. Medycyna Praktyczna. Indeks leków. *Werapamil (chlorowoderek werapamilu)*, <https://indeks.mp.pl/desc.php?id=825>.
35. Phan DQ, Rostomian AH, Schweis F, et al. Revascularization Versus Medical Therapy in Patients Aged 80 Years and Older with Acute Myocardial Infarction. *J Am Geriatr Soc.* 2020 Nov;68(11):2525-33.
36. Collet C, Grundeken MJ, Asano T, Onuma Y, Wijns W, Serruys PW. State of the art: coronary angiography. *EuroIntervention.* 2017 Aug 25;13(6):634-43.
37. Spadaccio C, Benedetto U. Coronary artery bypass grafting (CABG) vs. percutaneous coronary intervention (PCI) in the treatment of multivessel coronary disease: quo vadis? -a review of the evidences on coronary artery disease. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018 Jul;7(4): 506-15.
38. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, Engström T, Käåb S, Dambrink JH, Rioufol G, Toth GG, Piroth Z, Witt N, Fröbert O, Kala P, Linke A, Jagic N, Mates M, Mavromatis K, Samady H, Irimpen A, Oldroyd K, Campo G, Rothenbühler M, Jüni P, De Bruyne B; FAME 2 Investigators. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med.* 2018 Jul 19;379(3):250-9.
39. Zhu Y, Tchkonja T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell.* 2015;14(4):644-58.
40. Daneshvar DA, Czer LS, Phan A, et al. Heart transplantation in the elderly: why cardiac transplantation does not need to be limited to younger patients but can be safely performed in patients above 65 years of age. *Ann Transplant.* 2010;15(4):110-9.
41. De Luca L, Olivari Z, Bolognese L, et al. A decade of changes in clinical characteristics and management of elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction admitted in Italian cardiac care units. *Open Heart.* 2014;1(1):e000148.