

Słowo wstępne

Jest to bardzo dobre, mądre i potrzebne opracowanie, rzucające nowe światło na patogenezę miażdżycy. Problemem współczesnych lekarzy w rozumieniu szeregu zjawisk fizjologicznych i patologicznych jest wiedza ograniczona do zjawisk biologicznych. Niewielu jest autorów umiejących przenieść tę wiedzę na grunt procesów zachodzących w żywym organizmie, tak aby poszerzyć ją o analizę procesów związanych z hydrodynamicznymi warunkami przepływu krwi i biomechaniką. Książka prezentuje bardzo szeroki zakres wiedzy dotyczący zagadnień związanych z biofizycznymi podstawami funkcjonowania układu krążenia. Autorzy potrafili przedstawić je w sposób przystępny dla lekarza praktyka. Na dodatek prowadzą czytelnika w sposób niemalże fabularny, z lekkością i polotem, przez coraz to trudniejsze zagadnienia związane ze zmieniającymi się właściwościami reologicznymi krwi, zdradzając nie tylko imponującą wiedzę, ale także talent pisarski. Największą wartością książki jest nowatorskie, mechanistyczne ujęcie patogenezy miażdżycy oraz zwrócenie uwagi na warunki przepływowe w procesie powstawania zmian miażdżycowych.

Prof. dr n. med. Anna Skoczyńska

Autorka książki *Patogeneza miażdżycy*
Urban&Partner 2006, Wrocław

Few hydrodynamicians knew much about rheology, nor were rheologists versed in hydrodynamics. The division is, however, somewhat artificial and recently the two subjects have tended to fuse. This has been particularly true in case of blood.

Niewiele osób zajmujących się hydrodynamiką dobrze zna reologię, trudno też znaleźć reologów biegłych w hydrodynamicie. Podział na dwie dyscypliny naukowe jest w dużej mierze sztuczny, choć pojawiała się ostatnio tendencja, aby obie dziedziny łączyć. Podejście takie jest szczególnie prawdziwe w odniesieniu do przepływu krwi.

George William Scott Blair (1902-1987)¹

All truth passes through three stages. First, it is ridiculed. Second, it is violently opposed. Third, it is accepted as being self-evident.

Każda prawda przechodzi przez trzy etapy. W pierwszym jest wyszydzana. W drugim usilnie zaprzeczana. W trzecim przychodzi akceptacja i uznanie za oczywistą.

Arthur Schopenhauer (1788-1860)

¹ Scott Blair G.W. An introduction to biorheology. Elsevier Scientific Publishing Company. Amsterdam, Oxford, New York 1974, str. 47.

Spis treści

Przedmowa	9
Rozdział 1. Miażdżycza – choroba o nieznannej etiologii, czyli uczył ślepy głuchego (<i>J. Wasilewski, V. Kowalik</i>)	11
Piśmiennictwo do rozdziału 1	21
Piśmiennictwo do rycin i przypisów rozdziału 1	28
Rozdział 2. Reologia i liczba Debory (<i>J. Wasilewski, B. Turczyński</i>)	33
Rozdział 2.1. Wstęp do reologii (<i>J. Wasilewski, B. Turczyński</i>)	33
Rozdział 2.2. Liczba Debory (<i>J. Wasilewski, B. Turczyński</i>)	38
Piśmiennictwo do rozdziału 2	41
Rozdział 3. Ciała rzeczywiste i uwarstwiony przepływ cieczy (<i>J. Wasilewski, T. Kiljański</i>)	43
Piśmiennictwo do rozdziału 3	50
Piśmiennictwo do rycin i przypisów rozdziału 3	50
Rozdział 4. Lepkość newtonowska (<i>J. Wasilewski, T. Kiljański</i>)	53
Piśmiennictwo do rycin i przypisów rozdziału 4	56
Rozdział 5. Podział cieczy nienewtonowskich z uwzględnieniem właściwości reologicznych krwi (<i>T. Kiljański, J. Wasilewski</i>)	57
Rozdział 5.1. Reologicznie stabilne ciecze nienewtonowskie bez granicy płynięcia (<i>T. Kiljański, J. Wasilewski</i>)	59
Rozdział 5.2. Równania reologiczne (<i>T. Kiljański, J. Wasilewski, A. Marcinkowska- Gapińska, P. Kowal</i>)	66
Rozdział 5.3. Reologicznie stabilne ciecze nienewtonowskie z granicą płynięcia (<i>T. Kiljański, J. Wasilewski</i>)	69
Rozdział 5.4. Ciecze reologicznie niestabilne (<i>T. Kiljański, J. Wasilewski</i>)	71
Rozdział 5.5. Ciecze lepkośćprężyste (<i>T. Kiljański</i>)	75
Piśmiennictwo do rozdziału 5	78
Piśmiennictwo do rycin i przypisów rozdziału 5	80
Rozdział 6. Lepkość bezwzględna i inne miary lepkości (<i>J. Wasilewski</i>)	81
Rozdział 6.1. Lepkość pozorna (<i>J. Wasilewski</i>)	82
Rozdział 6.2. Lepkość skorygowana krwi (<i>J. Wasilewski</i>)	83
Rozdział 6.3. Lepkość względna krwi (<i>J. Wasilewski</i>)	83
Rozdział 6.4. Lepkość efektywna krwi (<i>J. Wasilewski</i>)	83
Rozdział 6.5. Lepkość swoista (<i>J. Wasilewski</i>)	84
Rozdział 6.6. Gęstość krwi (<i>J. Wasilewski</i>)	84
Rozdział 6.7. Lepkość kinematyczna (<i>J. Wasilewski</i>)	86
Piśmiennictwo do rozdziału 6	88
Piśmiennictwo do rycin i przypisów rozdziału 6	89

Rozdział 7. Wpływ temperatury na lepkość. Znaczenie hipotermii w zabiegach kardiochirurgicznych i zawale serca (<i>J. Wasilewski, J. Głowacki</i>)	91
Piśmiennictwo do rozdziału 7	94
8. Reometria – technika pomiarów reologicznych (<i>T. Kiljański, J. Wasilewski</i>).....	97
Rozdział 8.1. Wiskozymetry kapilarne (<i>T. Kiljański, J. Wasilewski</i>)	99
Rozdział 8.2. Wiskozymetr z opadającą kulką (<i>T. Kiljański, J. Wasilewski</i>).....	100
Rozdział 8.3. Pomiary reometryczne (<i>T. Kiljański, J. Wasilewski</i>)	101
Rozdział 8.4. Reometry kapilarne (<i>T. Kiljański, J. Wasilewski</i>)	102
Rozdział 8.5. Reometry rotacyjne (<i>T. Kiljański, J. Wasilewski</i>)	103
Rozdział 8.6. Metody pomiaru właściwości lepkosprężystych (<i>T. Kiljański, J. Wasilewski</i>)	106
Piśmiennictwo do rozdziału 8.....	109
Rozdział 9. Liczba Reynoldsa (<i>J. Wasilewski, T. Kiljański</i>)	111
Piśmiennictwo do rozdziału 9	118
Piśmiennictwo do rycin i przypisów rozdziału 9.....	119
Rozdział 10. Liczba Womersley'a (<i>J. Wasilewski</i>).....	121
Piśmiennictwo do rozdziału 10	125
Piśmiennictwo do przypisów rozdziału 10	127
Rozdział 11. Pojęcie warstwy granicznej (<i>T. Kiljański</i>)	129
Rozdział 11.1. Zjawisko oderwania strugi (<i>T. Kiljański</i>).....	131
Rozdział 11.2. Mechanotransdukcja (<i>J. Wasilewski, T. Kiljański, K. Jamka-Miszalski</i>)	134
Piśmiennictwo do rozdziału 11	137
Rozdział 12. Znaczenie zaburzeń przepływu w układzie krążenia (<i>J. Wasilewski, T. Kiljański</i>)	141
Rozdział 12.1. Przepływ burzliwy (<i>J. Wasilewski, T. Kiljański</i>).....	141
Rozdział 12.2. Złożone przepływy wtórne (<i>J. Wasilewski, T. Kiljański</i>).....	143
Rozdział 12.3. Geometryczny parametr ryzyka miażdżycy (<i>J. Wasilewski, T. Kiljański</i>)	146
Piśmiennictwo do rozdziału 12.1, 12.2 oraz 12.3.....	154
Piśmiennictwo do rycin i przypisów rozdziału 12.1, 12.2 oraz 12.3	159
Rozdział 12.4. Znaczenie przepływu burzliwego podczas wysiłku (<i>J. Wasilewski, T. Kiljański</i>)	163
Piśmiennictwo do rozdziału 12.4	167
Piśmiennictwo do przypisów rozdziału 12.4.....	168
Rozdział 12.5. Leczenie poprawiające dystans chromania wieńcowego (<i>J. Wasilewski</i>).....	168
Piśmiennictwo do rozdziału 12.5	169
Piśmiennictwo do przypisów rozdziału 12.5.....	172

Rozdział 13. Hemoreologia (<i>J. Wasilewski</i>)	173
Rozdział 13.1. Agregacja erytrocytów (<i>J. Wasilewski</i>)	174
Rozdział 13.2. Odształcalność erytrocytów (<i>J. Wasilewski</i>)	176
Rozdział 13.3. Czynniki wpływające na lepkość krwi (<i>J. Wasilewski</i>)	179
Rozdział 13.4. Lepkość krwi w dużych tętnicach i mikrokrążeniu (<i>J. Wasilewski</i>)	181
Rozdział 13.5. Dlaczego tętnice piersiowe są odporne na miażdżycę? (<i>J. Wasilewski</i>)	183
Rozdział 13.6. Wpływ fibrynogenu na lepkość kinematyczną przy różnych prędkościach ścinania (<i>J. Wasilewski</i>)	186
Rozdział 13.7. Lepkość krwi w miażdżycy i zakrzepowej chorobie żyłnej (<i>J. Wasilewski</i>)	187
Piśmiennictwo do rozdziału 13	189
Piśmiennictwo do rycin i przypisów rozdziału 13	196
Rozdział 14. Lepkość efektywna krwi i zjawisko Fåhræus–Lindqvista (<i>J. Wasilewski, T. Kiljański</i>)	201
Piśmiennictwo do rozdziału 14	203
Piśmiennictwo do przypisów rozdział 14	203
Rozdział 15. Fibrynogen i właściwości reologiczne krwi w chorobach sercowo- naczyniowych (<i>J. Wasilewski, P. Poloński</i>)	205
Piśmiennictwo do rozdziału 15	214
Piśmiennictwo do przypisów tabeli i rycin rozdziału 15	228
Rozdział 15.1. Dlaczego statyny przejawiają działanie antyarytmiczne? (<i>J. Wasilewski, P. Poloński</i>)	231
Piśmiennictwo do rozdziału 15.1	233
Rozdział 16. Naprężenia ścinające w procesie aterogenezy – cicha woda brzegi rwie (<i>J. Wasilewski, T. Kiljański</i>)	237
Piśmiennictwo do rozdziału 16	249
Piśmiennictwo do przypisów rozdziału 16	257
Rozdział 17. Biomechaniczna przyczyna miażdżycy (<i>J. Wasilewski</i>)	261
Piśmiennictwo do rozdziału 17	270
Piśmiennictwo do rycin i przypisów rozdziału 17	274
Rozdział 18. Podstawy Numerycznej Mechaniki Płynów (<i>S. Peryt-Stawiarska</i>)	277
Piśmiennictwo do rozdziału 18	2: 4

Przedmowa

Drogi Czytelniku,

jeżeli znasz przyczynę miażdżycy – nie sięgaj po tę książkę. Nie rób tego, jeżeli potrafisz wyjaśnić przyczyny, dla których ogólnoustrojowe czynniki ryzyka powodują powstawanie zmian o ściśle określonej topografii tylko w „wybranych” tętnicach. Nie jest to lektura dla tych, którzy wiedzą jak wy tłumaczyć, dlaczego niektóre leki „kardiologiczne”, nie wpływając na stopień miażdżycowego zwężenia, poprawiają rokowanie, a zwolnienie akcji serca lub zmniejszenie stężenia cholesterolu łagodzi dolegliwości dławicowe. Książka dedykowana jest tym lekarzom, którzy zastanawiają się nad odpowiedzią na często zadawane pytanie – *Przebyłem zawał, ale dlaczego? Nie mam przecież żadnych czynników ryzyka!*

Wszystkie zjawiska biologiczne zachodzą według praw przyrody i nie zależą od sposobu pojmowania ich przez człowieka. Są uniwersalne i absolutne. Odkrywanie ich jest przedmiotem różnych dziedzin nauki. W odniesieniu do miażdżycy oprócz biologii są nimi hydrodynamika oraz reologia krwi, dlatego zagadnienia związane z miażdżycą tętnic opracowali wspólnie, lekarz zajmujący się leczeniem powikłań miażdżycy oraz inżynier biegły w mechanice płynów i reologii. Opracowanie przedstawia biomechaniczną koncepcję patomechanizmu miażdżycy, która uwzględnia między innymi takie parametry ryzyka, jak: geometria tętnic, nienewtonowskie właściwości krwi, częstotliwość pulsacji przepływu – czynniki w dużym stopniu determinujące profil przepływu i charakter interakcji krwi ze ścianą naczynia.

Opierając się o analizę warunków przepływowych, można wyjaśnić, np. dlaczego pomost wieńcowy z tętnicy piersiowej wewnętrznej jest odporny na powstawanie zmian miażdżycowych, natomiast z żyły odpiszczelowej lub tętnicy promieniowej, wszyty do aorty, stosunkowo szybko ulega uszkodzeniu.

Przedstawienie tych problemów wymaga omówienia wybranych zagadnień z zakresu hydrodynamiki i hemoreologii. Autorzy dobitnie obiecują tym, którzy wykażą cnotę rozumnego przeczytania rozdziałów poświęconych fizycznym podstawom przepływu, że samodzielnie odnajdą Świętego Graala¹. W przeciwieństwie do sensacyjnej powieści *Kod Leonarda da Vinci* autorstwa Dana Browna, książka nie jest fikcją literacką, lecz w oparciu o bogate dane literaturowe oraz osobiste doświadczenie autorów wiąże w logiczną całość liczne fakty, dobrze znane każdemu lekarzowi zajmującemu się tą problematyką.

Mając na uwadze osiągnięcia biomechaniki oraz różnorodne aspekty miażdżycy, kolejne rozdziały metodycznie budują teorię uszkodzenia tętnic. Zamysłem autorów jest zwrócenie uwagi na najnowsze dane oraz niekonwencjonalną interpretację dotychczasowych faktów. Książka ma się bowiem przysłużyć, pozbawionej emocji i przesądów, dyskusji nad patogenezą miażdżycy i osadzenia jej w realiach związanych z przepływem krwi.

Podpisy pod rycinami celowo rozbudowano o obszernie komentarze. Zapoznanie się z nimi ma zachęcać do przestudiowania całości pracy. Liczne odwołania systematycznie definiują wprowadzane pojęcia, a zwarte noty biograficzne stanowią wyraz uwagi dla dokonań cytowanych badaczy.

Bez fundamentalnych odkryć pionierów hydrodynamiki i reologii, zachęty ze strony życzliwych osób oraz determinacji autorów napisanie książki nie byłoby możliwe.

Autorzy

Zabrze, Łódź, luty 2011

¹ Na okładce obraz pędzla Gabriela Charlesa Dantego Rossettiego (1828-1882) – *The Holy Grail* (*Święty Graal*). Zgodnie z historycznym przekazem Święty Graal to naczynie, którego Jezus Chrystus użył podczas Ostatniej Wieczerzy, a do którego Józef z Arymatei zebrał krew z przebitego boku ukrzyżowanego Syna Bożego.

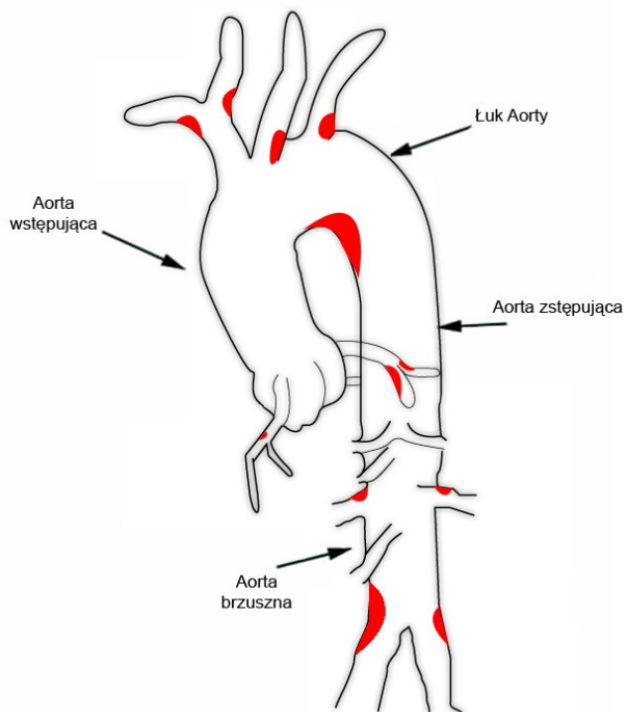
Rozdział 1. Miażdżyca – choroba o nieznannej etiologii, czyli uczył ślepy głuchego

W krajach ekonomicznie rozwiniętych przyczyną połowy wszystkich zgonów są powikłania zakrzepowe miażdżycy, przy czym choroba wieńcowa jest sprawcą co piątego zgonu [1, 2]. Oznacza to, że pomimo znacznego postępu, jaki dokonał się w kardiologii, biologii i innych naukach podstawowych, miażdżyca pozostaje nierozwiązanym problemem zarówno w aspekcie zdrowotnym, jak i społecznym.

Dowodem na to, że nie jest to choroba człowieka współczesnego są mumie egipskie. U wielu z nich zachowały się zmiany ateromatyczne o typowej lokalizacji. Oznacza to, że była to częsta choroba już w Egipcie faraonów¹.

Przez ostatnie kilkadziesiąt lat wiedza dotycząca tego tematu poszerzyła się m. in. o wiele czynników ryzyka. Aktualnie zidentyfikowano ich ponad dwieście [3, 4]. Bezsporny związek czynników ryzyka z chorobą jest statystyczny, co oznacza, że tylko częściej towarzyszą miażdżycy. Wyjaśnienie, dlaczego przyczyny ogólnoustrojowe, takie jak cukrzyca, podwyższone tętno spoczynkowe, wysokie stężenie fibrynogenu, otyłość, nadciśnienie tętnicze, płęć męska, a także inne okoliczności, zwane czynnikami ryzyka, zwiększają prawdopodobieństwo powstawania zmian w miejscach zdefiniowanych warunkami przepływowymi krwi nie jest proste (ryc. 1.1).

¹ Do niedawna, historycznie najstarszym udokumentowanym przypadkiem osoby chorującej na miażdżycę był faraon Merenptah panujący pomiędzy 1213 a 1203 rokiem p.n.e. [1, 2]. Badania z wykorzystaniem tomografii komputerowej mumii przechowywanych w Muzeum Kairskim potwierdziły obecność u wielu z nich zmian miażdżycowych, w tym u mamy królowej Nefretete, żyjącej około 300 lat wcześniej (1570-1530 rok p.n.e) niż XIII syn Ramzesa II, faraon Merenptah [3]. W książce poświęconej paleopatologii, Sir Marc A. Ruffer (1859-1917) – anatomopatolog i znawca starożytności pisze: *...old Egyptians suffered as much as we do from arterial lesions identical with those found in the present time (...starożytni Egipcjanie równie często jak ludzie współcześni cierpieli na miażdżycę o takiej samej lokalizacji)* [4]. Zakładając, że miażdżyca ma związek z przepływem, to właściwości fizyczne krwi, które opisuje reologia oraz zjawiska przepływowo, które bada hydrodynamika, nie mogły się od tego czasu zmienić. Obecnie wiemy, że blaszki, tak jak przed tysiącami lat, tworzą się w miejscach, w których na ścianę tętnic oddziałują małe i oscylacyjne naprężenia ścinające, będące konsekwencją formowania się przepływów zaburzonych [5, 6].



Rycina 1.1. Schemat przedstawia typowy rozkład zmian miażdżycowych. Można wyróżnić cztery podstawowe lokalizacje: tętnice wieńcowe, duże gałęzie odchodzące od łuku aorty, aorta brzuszna z tętnicami trzewnymi oraz tętnice kończyn dolnych {7}. Zatem predysponowane naczynia są to aorta oraz początkowe odcinki gałęzi odchodzących bezpośrednio od niej lub stanowiące jej kontynuację (np. tętnice biodrowe). Nieprzypadkowa lokalizacja zmian miażdżycowych ogranicza się do tak zwanych punktów ryzyka (ang. risk points), którymi są węzły naczyniowe (odejścia gałęzi bocznych i bifurkacje) oraz krzywizny wewnętrzne tętnic. Miażdżycza oszczędza naczynia oddalone od serca, np. tętnice piersiowe i promieniowe. Wyjątek od reguły stanowią odchodzące od tylnej ściany aorty zstępującej tętnice międzyżebrowe. Są one zazwyczaj wolne od miażdżycowego uszkodzenia. Zwężenie jest następstwem nachodzących na ich ujście blaszek, których punktem wyjścia jest ściana aorty piersiowej {8}. Trudno powiedzieć, dlaczego tak się dzieje, ale kierunek przepływu w tętnicach międzyżebrowych jest przeciwny niż w aorcie, a zważywszy na ich średnicę, ruch krwi powinien być laminarny. Nie bez znaczenia jest również fakt, że przebiegają one w rowku kostnym na dolnej krawędzi żeber. Najbardziej narażone na uszkodzenie są tętnice wieńcowe, a zwłaszcza początkowy odcinek gałęzi przedniej zstępującej {9, 10}. Dużą podatność na powstawanie zmian w tętnicach zaopatrujących serce wiąże się między innymi ze zmieniającą się cyklicznie geometrią naczyń, spowodowaną ruchem serca, co nie pozostaje bez wpływu na warunki przepływowe {11-13}.

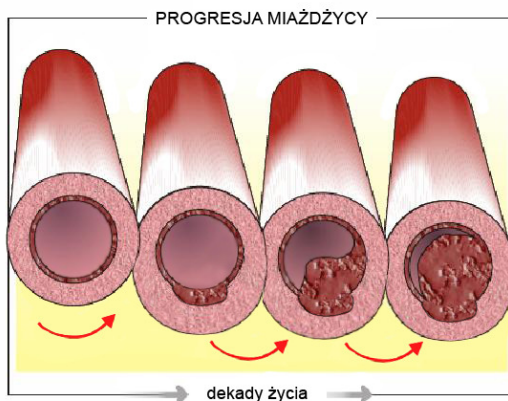
W połowie ubiegłego stulecia zdziwienie wzbudził fakt, że u trzech czwartych amerykańskich żołnierzy poległych w wojnie koreańskiej badania autopsyjne uwidocznily zmiany ateromatyczne w aorcie lub tętnicach wieńcowych [5]. Obecnie wiemy, że nacieczenia tłuszczowe (*ang. fatty streaks*) lub blaszki włókniste (*ang. fibrous plaques*) tworzą się już u dzieci [6-10]. Uważa się, że u blisko połowy młodych osób, często nieobciążonych licznymi czynnikami ryzyka, dochodzi do zainicjowania procesu miażdżycowego [6-10]. Odsetek ten zwiększa się wraz z wiekiem [11-12]. Można postawić tezę, że im później dochodzi do klinicznej manifestacji choroby, tym jej początek ma miejsce w dalszych dekadach życia lub pod nieobecność klasycznych czynników ryzyka miażdżycowe uszkodzenie tętnic postępowało wolno (ryc. 1.2).

Dotychczas nie udało się przeprowadzić przekonującego dowodu przyczynowo-skutkowego pomiędzy czynnikami obciążającymi a mechanizmem sprawczym miażdżycy. Należy to przypisywać długiej fazie bezobjawowej, różnej wrażliwości ściany naczyń na uszkodzenie oraz zmieniającej się w czasie konstelacji czynników ryzyka. Wiele okoliczności, pozostających w związku z chorobą, nie ułatwia oceny udziału poszczególnych czynników ryzyka w powstawaniu zmian, choć w oparciu o aktualny stan wiedzy wyjaśnienie patogenezy wydaje się coraz bliższe (rozdział 17).

Dobrze udokumentowany jest związek lokalizacji zmian miażdżycowych w odniesieniu do geometrii tętnic (węzły naczyniowe, krzywizny) i hemodynamiki². Poznanie wiedzy w tym zakresie umożliwił, oprócz histometrii, dopplerowskich badań przepływu, ultrasonografii wewnątrznaczyniowej i rezonansu magnetycznego, m.in. rozwój numerycznej mechaniki płynów (*ang. Computational Fluid Dynamics – CFD*)³ [13].

² Hydrodynamika – dział mechaniki płynów, zajmujący się badaniem ruchu cieczy oraz jej mechanicznym oddziaływaniem na opływane ścianki. Przedmiotem hemodynamiki są różne aspekty ruchu krwi oraz jej mechaniczna interakcja ze ścianą naczynia.

³ *Computational Fluid Dynamics (CFD)* – dział mechaniki płynów wykorzystujący modelowanie numeryczne do wirtualnego opisu dynamiki procesów przepływowych [19]. Metoda umożliwia m. in. oszacowanie naprężeń ścinających, stycznych do ściany naczynia, w oparciu o trójwymiarowe obrazowanie tętnic i zdefiniowane warunki początkowe i brzegowe (rozdział 18).



Rycina 1.2. Na wczesnym etapie formowanie się zmian odbywa się w błonie wewnętrznej (*ang. outward remodeling* – przebudowa dodatnia). Kiedy ich objętość przekroczy pewną wartość krytyczną, zaczyna się faza powstawania blaszki wyniosłej (*ang. inward remodeling* – przebudowa ujemna) (rozdział 16, ryc. 16.9). Z klinicznego punktu widzenia miażdżycę tętnic wieńcowych objawia się stenokardią, gdy w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania mięśnia sercowego na krew (np. wysiłek fizyczny) blaszka zaczyna stanowić przeszkodę dla przepływu (ograniczenie rezerwy wieńcowej). Stopień zaawansowania zmian w badaniach obrazowych charakteryzuje *status quo* i nie dostarcza informacji, jak proces przebiegał w przeszłości, ani nie odpowiada na pytanie, w jakim kierunku potoczy się w przyszłości. Posługując się terminologią reologiczną, liczba Debory (rozdział 2.2) jest dla tego procesu znacznie większa od jedności. Dlatego też na podstawie badań obrazowych tętnic nie można przewidzieć dynamiki choroby, ani określić, czy kiedykolwiek dojdzie do pęknięcia zmiany miażdżycowej [14-18]. Należy podkreślić, że w 90% przyczyną ostrych zespołów wieńcowych są złogi zawiązujące poprzeczny przekrój światła naczynia o mniej niż 70%, czyli takie, które często jeszcze nie wywołują stenokardii [20, 21]. Dlatego też ostry zespół wieńcowy jest pierwszą, a niekiedy ostatnią manifestacją miażdżycy (nagły zgon sercowy) [22-25]. Jeżeli patomechanizm choroby zostanie poznany, to ocena ryzyka stanie się w większym stopniu możliwa lub nawet w indywidualnym przypadku będzie można przewidywać progresję choroby, np. korzystając z metod numerycznych opisujących procesy przepływowe (CFD). Pozwoli to na podejmowanie odpowiednio wczesnych działań profilaktycznych lub będzie stanowić wskazówkę do zaopatrzenia nie tylko zmian istotnych hemodynamicznie lub odpowiedzialnych za ostry incydent wieńcowy, lecz także tych, które z dużym prawdopodobieństwem będą podlegały progresji [26-28].

U kobiet choroby sercowo-naczyniowe pojawiają się później niż u mężczyzn [14]. Po około 10 latach od ustania menstruacji ryzyko zawału zrównuje się z ryzykiem u mężczyzn [15, 16]. Po zawale nasilenie stenokardii jest tym większe, im wcześniej miało miejsce ustanie krwawień miesięcznych [17]. Liczne obserwacje

sugerują, że u kobiet czynnikiem protekcyjnym nie są estrogeny ani hormonalna czynność jajników. Dokumentują to następujące obserwacje:

- estrogeny w prewencji wtórnej choroby wieńcowej nie mają wpływu na postęp miażdżycy [18],
- hormonalna terapia zastępcza zwiększa częstość incydentów zakrzepowych i sercowo-naczyniowych (badania *HERS – Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study*, *WHI – Women’s Health Initiative*) [19-21],
- zarówno histerektomia, jak i obustronna owariektomia w takim samym stopniu zwiększają ryzyko choroby wieńcowej i zawału serca⁴ [22-24].

Istnieje pogląd, że nie estrogeny i czynność hormonalna jajników, lecz menstruacja, poprzez wpływ na parametry hemoreologiczne, związane z regularnym, choć jednorazowo małym upustem krwi, może stanowić czynnik ochronny do okresu menopauzy [25]. Po kilku latach od ustania menstruacji hematokryt oraz właściwości reologiczne krwi u kobiet zrównują się z ich wartościami u mężczyzn. Nie ma przy tym znaczenia, czy ustanie krwawień było naturalne, czy też rezultatem interwencji chirurgicznej [22-24]. Nie można wykluczyć, że regularny, miesięczny krwiopust poprzez zmniejszenie stężenia ferrytyny i wytwarzania wolnych rodników tlenowych i/lub wpływ na właściwości reologiczne krwi działa ochronnie na śródbłonek naczyniowy. Mechanizm ten może stanowić wyjaśnienie, dlaczego do okresu menopauzy śródbłonek kobiet jest bardziej odporny na „uraz” pochodzący od przepływu [26].

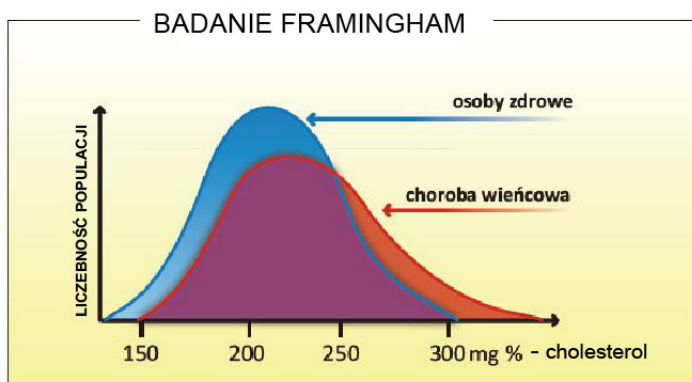
Hipercholesterolemia zwiększa zagrożenie miażdżycowym uszkodzeniem tętnic, lecz zawał zdarza się u osób z prawidłowym lub nawet niskim jego stężeniem (ryc. 1.3) [27]. To samo można powiedzieć o pozostałych czynnikach ryzyka, które co prawda pozostają w statystycznej zależności z chorobą, to jednak trudno zdefiniować ich bezpośredni związek przyczynowo-skutkowy z powstawaniem złągów.

Jeżeli pojedynczy czynnik ryzyka zwiększa zagrożenie, to przy dwóch lub więcej czynnikach ryzyko nie jest ich sumą, lecz wielokrotnością⁵. Można użyć

⁴ W 1963 r. Ritterband i wsp. [29] piszą w konkluzji pracy dotyczącej ryzyka choroby wieńcowej u kobiet poddanych obustronnej owariektomii lub usunięciu macicy (histerektomii) – *some factor or factors apart from ovarian function are responsible for the relative freedom from coronary disease in women as compared to men (inna przyczyna lub przyczyny, oprócz czynności jajników, są odpowiedzialne za rzadsze występowanie choroby wieńcowej u kobiet w porównaniu do mężczyzn)*.

⁵ W tym miejscu można posłużyć się porównaniem czynników ryzyka do okoliczności sprzyjających powstaniu odcisków na stopach. Jeżeli założyć, że zarówno bieg maratoński, jak i noszenie ciasnych butów zwiększają prawdopodobieństwo powstania odcisków, to założenie

argumentu teologicznego, że niekorzystny udział różnych i bardzo odmiennych w swoim charakterze klasycznych czynników ryzyka sprowadza się do faktu, że sprzyjają powstawaniu zmian ateromatycznych. Oznacza to, że należy poszukiwać wspólnego dla nich mechanizmu sprawczego. Wydaje się, że jest nim pogorszenie właściwości reologicznych krwi i/lub towarzysząca im uogólniona dysfunkcja śródbłonna, która sprawia, że ściana naczyń staje się bardziej podatna na uszkodzenie.



Rycina 1.3. U pacjentów z chorobą wieńcową, jak i osób zdrowych stężenia cholesterolu przybierają rozkład normalny [18]. Krzywe Gaussa, charakteryzujące populacje zdrowych i chorych, choć są względem siebie nieco przesunięte, to w dużej części się nakładają. Miażdżycy występuje częściej w przypadku hipercholesterolemii, jednak może się rozwijać przy średnich, a nawet niskich stężeniach cholesterolu. U jednej na trzy osoby z chorobą wieńcową cholesterol nie przekracza 200 mg% (5.17 mmol/l) [30]. W jednej trzeciej ostrych zespołów wieńcowych frakcja lipoprotein LDL (*ang. Low Density Lipoproteins*) wynosi mniej niż 140 mg% (3.6 mmol/l) [31]. U większości pacjentów poddawanych chirurgicznej rewaskularyzacji (pomostowanie tętnic wieńcowych) stężenia cholesterolu LDL zawierają się w przedziale wartości uznawanych za prawidłowe [32]. Zaburzenia lipidowe nie są zatem niezbędnym czynnikiem ryzyka miażdżycy i ostrych zespołów wieńcowych. Twierdzenie, że główną przyczyną miażdżycy jest hipercholesterolemia nie jest prawdziwe, choć takie przekonanie panuje wśród pacjentów, a nawet w środowisku medycznym. Obecność estrów cholesterolu w zmianach miażdżycowych nie oznacza, że są one ich przyczyną. Podążając za tym rozumowaniem można by wnioskować, że przyczyną tworzenia się złożeń uwapnionych jest hiperkalcemia. Tak

niewygodnych butów na bieg maratoński nie jest sumą ryzyka każdego z nich z osobna, lecz jego wielokrotnością. Wyjaśnienie jest proste. W tym przypadku znana jest przyczyna choroby (uraz mechaniczny), a oba czynniki ryzyka wywierają niekorzystne działanie poprzez ten sam mechanizm. Odrębnym zagadnieniem jest czas trwania narażenia, jego natężenie, a także osobniczo zmienna wrażliwość skóry. Wypadkową wielu niezależnych okoliczności jest czasami powstawanie nagniotków, innym razem wypełnionych płynem pęcherzy podatnych na pęknięcie.

oczywiście nie jest i zmiany uwapnione powstają u osób z normokalcemią lub nawet niskim stężeniem tego jonu (wapnienie dystroficzne). Podobnie lipidy gromadzą się w blaszkach przy prawidłowej lub nawet niskiej zawartości cholesterolu we krwi (stężenie cholesterolu w złogach miażdżycowych jest większe niż we krwi). Ważniejszą rolę zapewne odgrywają nie arbitralnie przyjmowane i wielokrotnie obniżane normy dotyczące stężenia LDL, służące do oceny ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale wzrost przepuszczalności śródbłonna dla krwiopochodnych cząsteczek aterogennych, w tym frakcji lipidowych, których stężenie w pobliżu ściany naczynia determinują warunki przepływowe {33-39}⁶. Jak obliczono w oparciu o dane pochodzące ze skandynawskiego badania 4S (*Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study*), aby w prewencji wtórnej przedłużyć życie pacjenta o rok, simwastatyna powinna być stosowana przez 83 lata {40, 41}! U osób z miażdżycą tętnic wieńcowych, pomimo farmakologicznego obniżenia cholesterolu LDL poniżej 100 mg%, roczne ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych pozostaje duże, a u wielu z nich, nawet w przypadku obniżenia cholesterolu LDL poniżej 70 mg% obserwuje się progresję zmian {40-42}. W przeciwieństwie do parametrów hemoreologicznych i częstości akcji serca cholesterol całkowity ani jego frakcja LDL nie korelują ze stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych w koronarografii ani nasileniem kalcyfikacji tętnic wieńcowych w tomografii komputerowej {43-47}. Dogmaty w nauce mają to do siebie, że trzymają się mocno, a zmiany sposobu myślenia przyjmowane są z dużym oporem (aby przełamać stereotypy najczęściej konieczna jest zmiana pokoleń) {48, 49}. Przeświadczenie, że zaburzenia lipidowe są głównym czynnikiem ryzyka i przyczyniają się do powstawania złogów wynika zapewne z faktu, że jest to najlepiej przebadany, najczęściej analizowany i cytowany w literaturze wskaźnik miażdżycowy, pomimo że jest to czynnik relatywnie słaby. Można stwierdzić, że teoria lipidowa mówiąca, że przyczyną miażdżycy jest nadmierne spożycie tłuszczów zwierzęcych {50} nie wytrzymuje próby czasu i powinna przejść do historii medycyny jako powszechnie panujące w ubiegłym stuleciu przekonanie i wielokrotnie przytaczana w literaturze przyczyna, a nie udokumentowana teza naukowa. {51, 52}⁷. Nie oznacza to, że działania profilaktyczne zalecające odpowiednią dietę oraz preparaty obniżające lipidy tracą na znaczeniu (rozdział 15).

⁶Zarówno przepuszczalność śródbłonna, jaki i gęstość lipidów zależą od naprężeń ścinających działających na ścianę tętnicy. Im mniejsze są naprężenia ścinające, tym koncentracja cholesterolu LDL przy ścianie oraz przepuszczalność śródbłonna są większe.

⁷Stehbens {52} w publikacji z 2004 roku zamieszczonej w *Medical Hypotheses* pisze: *Proponents of the hypercholesterolaemic hypothesis could hardly have remained unaware of contrary pathological and experimental evidence and inconsistencies in their hypothesis. Their main support stems from the inability of those in the medical and scientific community to conceive that so many ostensibly „expert” in the field could be so very wrong. (Zwolennicy hipotezy cholesterolowej nie przyjmują danych pochodzących z badań patologicznych i eksperymentalnych, które nie są zgodne z głoszoną przez nich hipotezą. Głównym źródłem wsparcia dla pewnej części społeczności medycznej i naukowej jest wyparcie myśli, że tak wiele osób uznawanych za „ekspertów” może się mylić).*

Z uwagi na złożony i nieznaną patomechanizm – miażdżycę określa się chorobą o przyczynie wieloczynnikowej. Znajomość nawet licznych czynników ryzyka nie oznacza, że patogenezą jest znana – wprost przeciwnie! U wielu pacjentów z miażdżycą nie występują klasyczne czynniki ryzyka. Sugeruje to, że muszą istnieć jeszcze inne, nierozpoznane mechanizmy wiodące do uszkodzenia tętnic [28-32].

Wielowątkowa etiologia pozostaje przedmiotem niezliczonych analiz, a sama choroba nie poddaje się skutecznemu leczeniu. Zabiegi inwazyjne, takie jak: angioplastyka z implantacją stentu, czy też wszczepienie przeszęł, omijających zwężenia, co prawda zmniejszają nasilenie dolegliwości związanych z niedokrwieniem, lecz nie wpływają na tempo narastania już powstałych oraz tworzenia się nowych zmian. Wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych, choć przynosi wymierną korzyść, to według niektórych obserwacji, może nasilać proces miażdżycy w odcinkach tętnic natywnych, omijanych przez pomost [33].

Znane są farmakologiczne sposoby zwolnienia postępu choroby. W tym celu stosuje się kwas acetylosalicylowy, leki zwalniające tętno, inhibitory konwertazy angiotensyny I, czy też środki normalizujące stężenie frakcji lipidowych. Pomimo że leczenie takie nie przyczynia się do istotnej hemodynamicznej regresji zwężeń⁸, to najpewniej poprzez stabilizację blaszek lub zahamowanie tempa tworzenia się nowych zmian, przyczynia się do zmniejszenia częstości powikłań zakrzepowych, przy czym leki zwalniające tętno oraz statyny powodują dodatkowo złagodzenie dolegliwości podmiotowych [34-35].

Określany w oparciu o koronarografię stopień zaawansowania miażdżycy koreluje z globalnym wskaźnikiem niekorzystnego oddziaływania licznych klasycznych czynników ryzyka. Czynniki te można sprowadzić do parametru hemoreologicznego (rozdział 15), w tym do stężenia fibrynogenu [36, 37], parametru hemodynamicznego (rozdział 13.4) determinowanego m. in. częstością akcji serca i profilu prędkości przepływu [38, 39], a także czynnika geometrycznego (rozdział 12.3), który określa kształt węzłów tętniczych i kąt zagięcia naczyń [40]. Wiele obserwacji uwzględniających warunki przepływowe, właściwości reologiczne krwi i topografię zmian skłania do wysunięcia biomechanicznej⁹

⁸ W oparciu o pomiary angiograficzne, średnie zmniejszenie zwężenia tętnicy wieńcowej podczas leczenia obniżającego stężenie cholesterolu wyniosło 1%-2%, czyli o około 0.05 mm. Taka redukcja zwężenia mieści się w granicy błędu metody i nie może być podstawą do twierdzenia, że za zmniejszenie nasilenia dolegliwości dławicowych odpowiedzialna jest redukcja stopnia zwężenia.

⁹ Biologia opisuje zjawiska przyrodnicze, natomiast mechanika (od greckiego *mechać* – maszyna) zajmuje się ilościową ich analizą. Celem badań biomechanicznych jest określenie wpływu sił mechanicznych na funkcjonowanie organizmów żywych. W odniesieniu do układu krążenia jej

koncepcji patomechanizmu miażdżycy. Znajduje ona coraz więcej dowodów zarówno w badaniach doświadczalnych, jak i obserwacjach populacyjnych [41-47].

Zakładając, że główną przyczyną miażdżycowego uszkodzenia tętnic miałyby być przede wszystkim hipercholesterolemia, to leczenie normalizujące zaburzenia lipidowe powinno zatrzymać chorobę lub spowodować cofanie się zmian. Tak jednak nie jest i u wielu osób, pomimo skutecznego obniżenia cholesterolu, choroba postępuje [48, 49]. Należy podkreślić, że niektóre zmiany ateromatyczne (Vc) zawierają bardzo mało lub w ogóle nie zawierają cholesterolu [50]. W tym kontekście należy wspomnieć, że hiperlipidemia rzeczywiście zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowych miażdżycy pod warunkiem, że towarzyszy jej wysokie stężenie fibrynogenu (rozdział 15), który jest zarazem jednym z głównych parametrów wpływających na lepkość krwi i jej nienewtonowskie właściwości [51, 52].

Korzystny efekt niektórych leków kardiologicznych został określony empirycznie (pouczający jest przykład aspiryny)¹⁰. Pomimo różnych mechanizmów działania, ich stosowanie sprowadza się do stabilizacji blaszek miażdżycowych. Miarą skuteczności leczenia jest zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych. Złożony mechanizm, w jakim do tego dochodzi, jest mało poznany i określane jako plejotropowy (termin używany do opisu różnorodnych aspektów działania leku – innych niż zakładany docelowy mechanizm). Przykładowo, niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny II, niezależnie od obniżenia ciśnienia tętniczego,

przedmiotem jest badanie oddziaływania sił pochodzących od przepływu na biochemiczną odpowiedź ściany naczynia [53].

¹⁰ Pierwszym lekarzem, który zaobserwował kardioprotekcyjne działanie aspiryny był Lawrence Craven (1883-1957) [54-57]. Dr Craven, zażywając dwukrotnie dużą dawkę aspiryny, spowodował u siebie krwotok z nosa. W ten sposób przekonał się, że wykazuje ona właściwości przeciwkrzepliwe, co podejrzewał na podstawie obserwacji, że częstym powikłaniem po tonsillektomii było krwawienie z łoży po usunięciu migdałków u pacjentów, którym zalecał żucie aspiryny w celu zmniejszenia bólu. Na tej podstawie wysunął hipotezę, że skoro przyczyną powikłań miażdżycy jest zakrzep, to leczeniem profilaktycznym może być kwas acetylosalicylowy i zaczął go ordynować osobom, które dzisiaj określilibyśmy jako grupa wysokiego ryzyka. Postępowanie takie spowodowało, że prawie żaden z jego licznych pacjentów w okresie kilkuletniej obserwacji nie doznał zawału lub udaru mózgu! Prace, w których to opisał, zostały odrzucone przez renomowane czasopisma medyczne i zapomniane na wiele lat. Dopiero lata siedemdziesiąte i osiemdziesiąte ubiegłego stulecia przyniosły dane dotyczące antyagregacyjnego działania kwasu acetylosalicylowego. Podjęte na tej podstawie badania doświadczalne i kliniczne poskutkowały tym, że dzisiaj kwas acetylosalicylowy jest kanonem zarówno profilaktyki pierwotnej, jak i wtórnej, choć jego działanie być może nie sprowadza się wyłącznie do hamowania agregacji płytek. Dr Craven zmarł na zawał serca w 74 roku życia. Nie doczekał się uznania swoich racji przez środowisko medyczne. Brak jest danych, czy sam zażywał aspirynę. W tym kontekście szczególnie znaczenia nabiera łacińskie sformułowanie: *medice, cura te ipsum*.

zmniejszając częstość incydentów sercowo-naczyniowych [53, 54]. Statyny, choć poprawiają rokowanie, to ich efekt nie zależy od wyjściowego stężenia cholesterolu [55]. Przegląd preparatów stosowanych w kardiologii wskazuje, że nie powodując znaczącej dla przepływu regresji blaszek, ich działanie, nie wyłączając kwasu acetylosalicylowego, sprowadza się do wymiernej korzyści, jaką jest stabilizacja zmian [56-60]. Przekonywującym o tym dowodem klinicznym jest zmniejszenie częstości ostrych zespołów wieńcowych [56-60]. Należy zatem przyjąć, że leki te wpływają stabilizująco na metabolizm i skład blaszki miażdżycowej.

Sposób, w jaki kwas acetylosalicylowy w dawce 75-150 mg/dobę zmniejsza ryzyko powikłań zakrzepowych, nie jest ani oczywisty, ani jednoznaczny, pomimo że jest to najbardziej skuteczny środek zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej [61]. Argumentem niech będą wyniki prób klinicznych, w których sprawdzono działanie substancji znacznie silniej niż kwas acetylosalicylowy powstrzymujących agregację płytek. Doustne blokery receptorów płytkowych GP IIb/IIIa dla fibrynogenu (xemilofiban, ortofiban, sibrafiban), stosowane w prewencji wtórnej, pomimo że prawie całkowicie blokują zlepność płytek, to nie przyczyniły się do zmniejszenia częstości incydentów wieńcowych, lecz co gorsza, zwiększyły ryzyko ich występowania [62, 63]. W prewencji pierwotnej leczenie przeciwpłytkowe, polegające na połączeniu kwasu acetylosalicylowego z kłopidogrelem, nie przyniosło spodziewanej korzyści, mającej polegać na zmniejszeniu zdarzeń sercowo-naczyniowych, a nawet chorzy otrzymujący leczenie skojarzone, pomimo silniejszego hamowania agregacji płytek, odnieśli szkodę [64-66]. Dołączenie kłopidogrelu do kwasu acetylosalicylowego bezpośrednio po chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego nie zwiększyło odsetka drożnych pomostów wieńcowych (badanie CA – *Clopidogrel After Surgery for Coronary Artery Disease*) [67]. Nie dowiedziono również, ażeby leczenie kwasem acetylosalicylowym w połączeniu z kłopidogrelem, stosowane dłużej niż 12 miesięcy po implantacji stentu uwalniającego lek antymitotyczny, miało mieć przewagę nad zażywaniem wyłącznie kwasu acetylosalicylowego [68, 69]. W połączonej analizie dwóch randomizowanych badań RADL-LATE¹¹ i ZEST-LATE¹², przy terapii skojarzonej, kwas acetylosalicylowy plus kłopidogrel, zauważono tendencję do wzrostu ryzyka zawału serca, udaru lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [68, 69]. Zatem

¹¹ REAL-LATE – Correlation of Clopidogrel Therapy Discontinuation in Real-World Patients Treated with Drug-Eluting Stent Implantation and Late Coronary Arterial Thrombotic Events

¹²ZEST-LATE – Evaluation of the Long-Term Safety after Zotarolimus-Eluting Stent, Sirolimus-Eluting Stent, or Paclitaxel-Eluting Stent Implantation for Coronary Lesions — Late Coronary Arterial Thrombotic Events

właściwość kwasu acetylosalicylowego, polegająca na słabym hamowaniu agregacji płytek, niekoniecznie musi być zasadniczym punktem uchwytu działania leku, tym bardziej, że wrodzona skaza płytkowa, jaką jest trombostenia Glantzmana (brak lub defektywne receptory płytkowe GP IIb/IIIa), nie chroni przed miażdżycą i zawałem serca, pomimo że w jej przebiegu trombocyty pozbawione są możliwości agregacji lub jest ona znacznie ograniczona [70-72]. Obserwacja ta wskazuje, że agregacja płytek nie jest niezbędnym elementem procesu miażdżycowego.

Można przypuszczać, że mechanizm, w jakim kwas acetylosalicylowy wywiera działanie ochronne, może być spowodowany hamowaniem degranulacji płytek, a zatem efektem przeciwzapalnym, czego przejawem podczas regularnego zażywania leku jest zmniejszenie stężenia markerów odczynu zapalnego, takich jak: białko C-reaktywne, interleukina 6, czynnik martwicy nowotworu- α (TNF- α), czy czynnik transkrypcji jądrowej NK kappa B (NF-kB) [73-75]. Alternatywnym i niewykluczającym się wzajemnie wyjaśnieniem jest działanie antyoksydacyjne i poprawa właściwości reologicznych krwi, będące konsekwencją jelitowej utraty krwi¹³ [76-78].

Coraz lepiej udokumentowane dane sugerują, że mechanizm działania niektórych leków kardiologicznych nie jest prostą konsekwencją poprawy profilu lipidowego, obniżenia ciśnienia tętniczego czy hamowania aktywacji/agregacji płytek, lecz również może być pochodną różnorodnych działań plejotropowych, w tym wpływu na właściwości reologiczne krwi i czynność śródbłonna [79-87].

Piśmiennictwo do rozdziału 1

- [1] American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2007 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2007.
- [2] CHD Statistics Fact Sheet 2008: United Kingdom. [grudzień 2009 r. <http://www.ws3.heartstats.web.baigent.net/datapage.asp?id=6799>].
- [3] Skoczyńska A., Patogeneza miażdżycy. Elsevier Urban & Partner Sp. z.o.o., Wrocław, 2006.
- [4] Hopkins P.N., Williams R.R., Identification and relative weight of cardiovascular risk factors. *Cardiol Clin.* 1986;4:3-31.
- [5] Enos W.F., Holmes R.H., Beyer J., Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: preliminary report. *JAMA.* 1953;152:1090-3.
- [6] McNamara J.J., Molot M.A., Stremple J.F., Cutting R.T., Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA.* 1971;216:1185-7.

¹³ Przy regularnym zażywaniu preparatów, zawierających kwas acetylosalicylowy, jelitowa utrata krwi zwiększa się z 1 ml do 3 ml na dobę.

- [7] Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking: a preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA*. 1990;264:3018-24.
- [8] Newman W.P., Freedman D.S., Voors A.W., Gard P.D., Srinivasan S.R., Cresanta J.L., Williamson G.D., Webber L.S., Berenson G.S., Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1986;314:138-44.
- [9] Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W., Newman W.P. 3rd, Tracy R.E., Wattigney W.A., Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338:1650-6.
- [10] Joseph A., Ackerman D., Talley J.D., Johnstone J., Kupersmith J., Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims – an autopsy study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:459-67.
- [11] Tuzcu E.M., Kapadia S.R., Tutar E., Ziada K.M., Hobbs R.E., McCarthy P.M., Young JB, Nissen SE. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103:2705-10.
- [12] Nissen S.E., Who is at risk for atherosclerotic disease? Lessons from intravascular ultrasound. *Am J Med*. 2002;112 Suppl 8A:27S-33S.
- [13] Archie J.P., Jr. Presidential address: A brief history of arterial blood flow—from Harvey and Newton to computational analysis. *J Vasc Surg*. 2001;34:398-404.
- [14] Ackerman R.F., Dry T.J., Edwards J.E., Relationship of various factors to the degree of coronary atherosclerosis in women. *Circulation*. 1950;1:1345-54.
- [15] Belino N., Mosca Z.L., Epidemiology of coronary heart disease in women. *Prog Cardiovasc Dis*. 204;4:287-95.
- [16] Lerner D.J., Kannel W.B., Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986;111:383-90.
- [17] Parashar S., Reid K.J., Spertus J.A., Shaw L.J., Vaccarino V., Early menopause predicts angina after myocardial infarction. *Menopause*. 2010;17:938-45.
- [18] Herrington D.M., Reboussin D.M., Brosnihan K.B., Sharp P.C., Shumaker S.A., Snyder T.E., Furberg C.D., Kowalchuk G.J., Stuckey T.D., Rogers W.J., Givens D.H., Waters D., Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:522-9.
- [19] Hulley S., Grady D., Bush T., Furberg C., Herrington D., Riggs B., Vittinghoff E., for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA*. 1998;280:605-13.
- [20] Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L., Jackson R.D., Beresford S.A., Howard B.V., Johnson K.C., Kotchen J.M., Ockene J., Writing Group for the Women's Health Initiative

- Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
- [21] Mohandas, Bhavna; Mehta, Jawahar L., Lessons from hormone replacement therapy trials for primary prevention of cardiovascular disease. *Current Opinion in Cardiology*. 2007;22:434-42.
- [22] Ritterband A.B., Jaffe I.A., Densen P.M., Magagna J.F., Reed E., Gonadal function and the development of coronary heart disease. *Circulation*. 1963;27:237-51.
- [23] Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamara P.M., Gordon T., Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1976;85:447-52.
- [24] Gordon T., Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamara P.M., Menopause and coronary heart disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1978;89:157-61.
- [25] Sullivan J.L., Park W., Are menstruating women protected from heart disease because of, or in spite of, estrogen? Relevance to the iron hypothesis. *Am Heart J*. 2003;145:190-4.
- [26] Depalma R.G., Hayes V.W., Chow B.K., Shamayeva G., May P.E., Zacharski L.R., Ferritin levels, inflammatory biomarkers, and mortality in peripheral arterial disease: A substudy of the Iron (Fe) and Atherosclerosis Study (FeAST) Trial. *J Vasc Surg*. 2010;51:1498-50.
- [27] Castelli W.P., Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*. 1996;124 Suppl:S1-9.
- [28] Heller R.F., Chinn S., Pedoe H.D., Rose G., How well can we predict coronary heart disease? Findings in the United Kingdom Heart Disease Prevention Project. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288:1409-11.
- [29] Pearson T.A., Coronary arteriography in the study of the epidemiology of coronary disease. *Epidemiol Revs*. 1984;6:140-6.
- [30] Koenig W., Ernst E., The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis*. 1992;94:93-107.
- [31] Braunwald E., Shattuck lecture - cardiovascular medicine at the turn of the millenium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997;19:1360-9.
- [32] Pasternak R.C., Grundy S.M., Levy D., Thompson P.D., 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease. *JACY*. 1996; 27:978-90.
- [33] Hwang M.H., Meadows W.R., Palac R.T., Piao Z.E., Pitarre R., Loeb H.S., Gunnar R.M., Progression of native coronary artery disease at 10 years: Insights from a randomized study of medical versus surgical therapy for angina. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:1066-70.
- [34] Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., Isles C.G., Lorimer A.R., MacFarlane P.W., McKillop J.H., Packard C.J., Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.

- [35] Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., Rouleau J.L., Rutherford J.D., Cole T.G., Brown L., Warnica J.W., Arnold J.M., Wun C.C., Davis B.R., Braunwald E., The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1001-9.
- [36] Junker R., Heinrich J., Ulbrich H., Schulte H., Schonfeld R., Kohler E., Assmann G., Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:870-5.
- [37] Bolibar I., Kienast J., Thompson S.G., Matthias R., Niessner H., Fechtrup C., Relation of fibrinogen to presence and severity of coronary artery disease is independent of other coexisting heart disease. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Am Heart J.* 1993;125:1601-5.
- [38] Perski A., Hamsten A., Lindvall K., Theorell T., Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J.* 1988;116:1369-73.
- [39] Perski A., Olsson G., Landou C., de Faire U., Theorell T., Hamsten A., Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J.* 1992;123:609-16.
- [40] Friedman M.H., Deters O.J., Mark F.F., Barger CB, Hutchins G.M., Arterial geometry affects hemodynamics – a potential risk factor for atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1983;46:225-31.
- [41] Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C., Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005;26:967-74.
- [42] Sloop G.D., A unifying theory of atherogenesis. *Med Hypotheses.* 1996;47:321-5.
- [43] Sloop G.D., Insights into the relationship of fatty streaks to raised atherosclerotic lesions provided by the hemorheologic-hemodynamic theory of atherosclerotic lesions provided by the hemorheologic-hemodynamic theory of atherogenesis. *Med Hypotheses.* 1998;51:385-8.
- [44] Sloop G.D., A critical analysis of the role of cholesterol in atherogenesis. *Atherosclerosis.* 1999;142:265-268.
- [45] Kensey K.R., The mechanistic relationships between hemorheological characteristics and cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin.* 2003;19:587-96.
- [46] Kensey K.R., Cho Y.I., Chang M., Effects of whole blood viscosity on atherogenesis. *J Invasive Cardiol.* 1997;9:17-24.
- [47] Meade T.W., Mellows S., Brozovic M., Miller G.J., Chakrabarti R.R., North W.R., Haines A.P., Stirling Y., Imeson J.D., Thompson S.G., Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet.* 1986;2:533-7.
- [48] Frick M.H., Elo O., Haapa K., Heinonen O.P., Heinsalmi P., Helo P., Huttunen J.K., Kaitaniemi P., Koskinen P., Manninen V., i wsp. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of

- treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987;317:1237-45.
- [49] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-9.
- [50] Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., Fuster V., Glagov S., Insull W. Jr., Rosenfeld M.E., Schwartz C.J., Wagner W.D., Wissler R.W., A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1512-31.
- [51] Folsom A.R., Wu K.K., Davis C.E., Conlan M.G., Sorlie P.D., Szklo M., Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis.* 1991;91:191-205.
- [52] Levenson J., Giral P., Megnien J.L., Gariépy J., Plainfosse M.C., Simon A., Fibrinogen and its relations to subclinical extracoronary and coronary atherosclerosis in hypercholesterolemic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:45-50.
- [53] Fox K.M., Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782-8.
- [54] Bertrand M.E., Remme W.J., Fox K.M., Ferrari R., Simoons M.L., EUROPA investigators. Effects of perindopril on long-term clinical outcome of patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function. *Int J Cardiol.* 2007;121:57-61.
- [55] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 360:7-22.
- [56] Pucci A., Sheiban I., Formato L., Celeste A., Brscic E., Moretti C., De Bernardi A., Alberti A., Bergamasco L., Trevi G., Fuster V., In vivo coronary plaque histology in patients with stable and acute coronary syndromes: relationships with hyperlipidemic status and statin treatment. *Atherosclerosis.* 2007;194:189-95
- [57] Yokoyama M., Komiyama N., Courtney B.K., Nakayama T., Namikawa S., Kuriyama N., Koizumi T., Nameki M., Fitzgerald P.J., Komuro I., Plasma low-density lipoprotein reduction and structural effects on coronary atherosclerotic plaques by atorvastatin as clinically assessed with intravascular ultrasound radio-frequency signal analysis: a randomized prospective study. *Am Heart J.* 2005; 150:287.
- [58] Shiomi M., Ito T., Hirouchi Y., Enomoto M., Stability of atheromatous plaque affected by lesional composition: study of WHHL rabbits treated with statins. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;947:419-23.
- [59] Cyrus T., Sung S., Zhao L., Funk C.D., Tang S., Praticò D., Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation.* 2002;106:1282-7.
- [60] Liao J.K., Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol.* 2002;86:5-18.

- [61] Newby L.K., McGuire D.K., Oral platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *Curr Cardiol Rep.* 2000;2:372-7.
- [62] Chew D.P., Bhatt D.L., Sapp S., Topol E.J., Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation.* 2001;103:201-6.
- [63] Cannon C.P., Learning from the recently completed oral glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist trials. *Clin Cardiol.* 2000;23 Suppl 6:VI-14-7.
- [64] Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E., Cacoub P., Cohen E.A., Creager M.A., Easton J.D., Flather M.D., Haffner S.M., Hamm C.W., Hankey G.J., Johnston S.C., Mak K.H., Mas J.L., Montalescot G., Pearson T.A., Steg P.G., Steinhubl S.R., Weber M.A., Brennan D.M., Fabry-Ribaudo L., Booth J., Topol E.J., CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706-17.
- [65] Wang T.H., Bhatt D.L., Fox K.A., Steinhubl S.R., Brennan D.M., Hacke W., Mak K.H., Pearson T.A., Boden W.E., Steg P.G., Flather M.D., Montalescot G., Topol E.J., CHARISMA Investigators. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J.* 2007;28:2200-7.
- [66] Bakhru M.R., Bhatt D.L., Interpreting the CHARISMA study. What is the role of dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin? *Cleve Clin J Med.* 2008;75:289-95.
- [67] American Heart Association scientific session, Orlando, Floryda październik 2009 – doniesienie ustne.
- [68] Park S.J., Park D.W., Kim Y.H., Kang S.J., Lee S.W., Lee C.W., Han K.H., Park S.W., Yun S.C., Lee S.G., Rha S.W., Seong I.W., Jeong M.H., Hur S.H., Lee N.H., Yoon J., Yang J.Y., Lee B.K., Choi Y.J., Chung W.S., Lim D.S., Cheong S.S., Kim K.S., Chae J.K., Nah D.Y., Jeon D.S., Seung K.B., Jang J.S., Park H.S., Lee K., Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2010;362:1374-82.
- [69] Shin D.H., Chae I.H., Youn T.J., Cho S.I., Kwon D.A., Suh J.W., Chang H.J., Cho Y.S., Chung W.Y., Choi Y.J., Gwon H.C., Han K.R., Choi D.J., Reasonable duration of Clopidogrel use after drug-eluting stent implantation in Korean patients. *Am J Cardiol.* 2009;104:1668-73.
- [70] Shpilberg O., Rabi I., Schiller K., Walden R., Harats D., Tyrrell K.S., Coller B., Seligsohn U., Patients with Glanzmann thrombasthenia lacking platelet glycoprotein alpha(IIb)beta(3) (GPIIb/IIIa) and alpha(v)beta(3) receptors are not protected from atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1044-8.
- [71] Ryckman J.G., Hall S., Serra J., Coronary artery bypass grafting in a patient with Glanzmann's thrombasthenia. *J Card Surg.* 2005;20:555-6.
- [72] Ghosh K., Kulkarni B., Nair S., Shetty S., Mohanty D., Human platelet alloantigen polymorphism in Glanzmann's thrombasthenia and its impact on the severity of the disease. *Br J Haematol.* 2002;119:348-53.

- [73] Ren W.L., Song L.F., Liang Y.Q., Li R.J., Yin Z.N., Xu Y.Y., Hu D.Y., The effect of different dosage of aspirin on inflammatory biomarkers and prognosis in acute coronary syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2009;48:1008-11 (streszczenie).
- [74] Steinhilber S.R., Badimon J.J., Bhatt D.L., Herbert J.M., Lüscher T.F., Clinical evidence for anti-inflammatory effects of antiplatelet therapy in patients with atherothrombotic disease. *Vasc Med*. 2007;12:113-22.
- [75] Lu L., Liu H., Peng J., Gan L., Shen L., Zhang Q., Li L., Zhang L., Su C., Jiang Y., Regulations of the key mediators in inflammation and atherosclerosis by aspirin in human macrophages. *Lipids Health Dis*. 2010;9:16.
- [76] Fleming D.J., Jacques P.F., Massaro J.M., D'Agostino R.B. Sr., Wilson P.W., Wood R.J., Aspirin intake and the use of serum ferritin as a measure of iron status. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:219-26.
- [77] Milman N., Ovesen L., Byg K., Graudal N., Iron status in Danes updated 1994. I: Prevalence of iron deficiency and iron overload in 1332 men aged 40-70 years. Influence of blood donation, alcohol intake, and iron supplementation. *Ann Hematol*. 1999;78:393-400.
- [78] Podolecki T., Wasilewski J., Poloński L., Potencjalna rola żelaza w etiopatogenezie choroby wieńcowej. *Choroby Serca i Naczyń* 2009;6:180-3.
- [79] Brügger W., Imhof P., Müller P., Moser P., Reubi F., Effect of nitroglycerin on blood rheology in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;29:331-6.
- [80] Arend S.M., Bax J.J., Hermans J., van der Wall E.E., Sedney M.I., The short-term effect of intravenous nitroglycerin on haematocrit; an additional benefit in patients with myocardial ischaemia? *Eur Heart J*. 1994;15:114-9.
- [81] Vekasi J., Koltai K., Gaal V., Toth A., Juricskay I., Kesmarky G., The effect of aspirin on hemorheological parameters of patients with diabetic retinopathy. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008;39:385-9.
- [82] Feher G., Koltai K., Kesmarky G., Toth K., Hemorheological background of acetylsalicylic acid resistance. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008;38:143-52.
- [83] Ruggiero HA, Castellanos H, Caprissi LF, Caprissi ES. Heparin effect on blood viscosity. *Clin Cardiol*. 1982;5:215-8
- [84] Tanahashi N., Tomita M., Kobari M., Takeda H., Yokoyama M., Fukuuchi Y., Aspirin improves the enhanced erythrocyte aggregability in patients with cerebral infarction. *J Neurol Sci*. 1996;139:137-40.
- [85] Feher G., Koltai K., Papp E., Alkonyi B., Solyom A., Kenyeres P., Kesmarky G., Czopf L., Toth K., Aspirin resistance: possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and haemorrheological variables. *Drug Angin*. 2006;23:559-67.
- [86] Wikstrand J., Berglund G., Hedblad B., Hulthe J., Antiatherosclerotic effects of β -blockers. *Am J Cardiol*. 2003;91(suppl):25H-29H.
- [87] Chatzizisis Y.S., Jonas M., Beigel R., Coskun A.U., Baker A.B., Stone B.V., Maynard C., Gerrity R.G., Daley W., Edelman E.R., Feldman C.L., Stone P.H., Attenuation of inflammation and expansive remodeling by Valsartan alone or in combination with Simvastatin in high-risk coronary atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2009;203:387-94.

Piśmiennictwo do rycin i przypisów rozdziału 1

- {1} Shattock S.G., A report upon the pathological condition of the aorta of King Merneptah. Proc R Soc Med. 1909;2:122-7.
- {2} Bruetsch W.L., The earliest record of sudden death possible due to atherosclerotic coronary occlusion. Circulation. 1959;20:438-41.
- {3} Allam A.H., Thompson R.C., Wann L.S., Miyamoto M.I., Thomas G.S., Computed tomographic assessment of atherosclerosis in ancient Egyptian mummies. JAMA. 2009;302:2091-4.
- {4} Ruffer M.A., Studies in the palaepathology of Egypt. On arterial lesions found in Egyptian Mummies (1580 B.C – 525 A.D.). The University of Chicago Press Chicago Illinois. 1921, str. 20-31.
- {5} Caro C.G., Fitz-Gerald J.M., Schroter R.C., Atheroma and arterial wall shear: observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1971;177:109-59.
- {6} Shahcheraghi N., Dwyer A., Cheer A.Y., Barakat A.I., Rutaganira T., Unsteady and three-dimensional simulation of blood flow in the human aortic arch. J Biomech Eng. 2002;124:378-87.
- {7} BeBakey M.E., Lawire G.M., Glaser D.H., Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. Ann Surg. 1985;20:115-31.
- {8} Ravi B.S., Nanda N.C., Htay T., Dod H.S., Agrawal G., Transesophageal echocardiographic identification of normal and stenosed posterior intercostal arteries. Echocardiography. 2003;20:609-15.
- {9} Iwasaki K., Matsumoto T., Aono H., Furukawa H., Nagamachi K., Samukawa M., Distribution of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. Heart Vessels. 2010;25:14-8.
- {10} Giannoglou G.D., Antoniadis A.P., Chatzizisis Y.S., Louridas G.E., Difference in the topography of atherosclerosis in the left versus right coronary artery in patients referred for coronary angiography. BMC Cardiovasc Disord. 2010;10:26.
- {11} Zhu H., Friedman M.H., Relationship between the dynamic geometry and wall thickness of a human coronary artery. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:2260-5.
- {12} Chatzizisis Y.S., Giannoglou G.D., Parcharidis G.E., Louridas G.E., Is left coronary system more susceptible to atherosclerosis than right? A pathophysiological insight. Int J Cardiol. 2007;116:7-13.
- {13} Schmermund A., Möhlenkamp S., Baumgart D., Kriener P., Pump H., Grönemeyer D., Seibel R., Erbel R., Usefulness of topography of coronary calcium by electron-beam computed tomography in predicting the natural history of coronary atherosclerosis. Am J Cardiol. 2000;86:127-32.
- {14} Gibson C., Kuntz R.E., Nobuyoshi M., Rosner B., Baim D., Lesion-to-lesion independence of restenosis after treatment by conventional angioplasty, stenting, or direction atherectomy. Validation of lesion-based restenosis analysis. Circulation. 1993;87:1123-9.

- {15} Sacks F., Pasternak R.C., Gibson M., Rosner B., Stone P., Effect on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol concentrations in normocholesterolaemic patients. *Lancet*. 1994;344:1182-6.
- {16} Halon D.A., Sapoznikov D., Gotsman M.S., Lewis B.S., Can total coronary occlusions be predicted from a previous coronary arteriogram? *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1985;11:455-62.
- {17} Ambrose J.A., Tannenbaum M.A., Alexopoulos D., Hjendahl-Monsen C.E., Leavy J., Weiss M., Borricco S., Gorlin R., Fuster V., Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:56-62.
- {18} Little W.C., Constantinescu M., Applegate R.J., Kutcher M.A., Burrows M.T., Kahl F.R., Santamore W.P., Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;78:1157-66.
- {19} Jaworski Z., Numeryczna mechanika płynów w inżynierii chemicznej i procesowej. Akademyka Oficyna Wydawnicza EXIT, Warszawa 2005, str. 7.
- {20} Smith S.C. Jr., Risk-reduction therapy: the challenge to change. Presented at the 68th scientific session of American Heart Association, November 23, 1995, Anaheim, California, *Circulation*. 1996;93:2205-11.
- {21} Cheng J.W., Recognition, pathophysiology, and management of acute myocardial infarction. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58:1709-18.
- {22} Shah P.K., Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4 Suppl S):15S-22S.
- {23} Fuster V., Moreno P.R., Atherothrombosis as a systemic, often silent, disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:431.
- {24} Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H., The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 1992;326:242-50.
- {25} Leber A.W., Knez A., Becker A., Becker C., Reiser M., Steinbeck G., Boekstegers P., Visualising noncalcified coronary plaques by CT. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2005;21:55-61.
- {26} Cheng C.C., Tempel D., van Haperen R., van der Baan A., Grosveld F., Daemen M. J.A.P., Krams R., de Crom R., Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation*. 2006;113:2744-53.
- {27} Chatzizisis Y.S., Jonas M., Coskun A.U., Beigel R., Stone B.V., Maynard C., Gerrity R.G., Daley W., Rogers C., Edelman E.R., Feldman C.L., Stone P.H., Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress. An intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation*. 2008;117:993-1002.
- {28} Coşkun A.Ü., Chen C., Stone P.H., Feldman C.L., Computational fluid dynamics tools can be used to predict the progression of coronary artery disease. *Physica A*. 2006;362:182-90.
- {29} Ritterband A.B., Jaffe I.A., Densen P.M., Magagna J.F., Reed E., Gonadal function and the development of coronary heart disease. *Circulation*. 1963;27:237-51.

- {30} Castelli W.P., Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*. 1996;124 Suppl:S1-9.
- {31} Ginsburg G.S., Safran C., Pasternak R.C., Frequency of low serum highdensity lipoprotein cholesterol levels in hospitalized patients with “desirable” total cholesterol levels. *Am J Cardiol*. 1991;68:187-92.
- {32} Garrett H.E., Horning E.C., Creech B.G., Debakey M., Serum cholesterol values in patients surgically treated for atherosclerosis. *JAMA*. 1964;189:655-9.
- {33} Soulis J., Giannoglou G., Dimitrakopoulou M., Papaioannou V., Logothetides S., Mikhailidis D., Influence of oscillating flow on LDL transport and wall shear stress in the normal aortic arch. *Open Cardiovasc Med J*. 2009;3:128-42.
- {34} Soulis J.V., Fytanidis DK, Papaioannou V.C., Giannoglou G.D., Wall shear stress on LDL accumulation in human RCAs. *Med Eng Phys*. 2010;32:867-77.
- {35} Wada S., Karino T., Theoretical prediction of low-density lipoproteins concentration at the luminal surface of an artery with a multiple bend. *Ann Biomed Eng*. 2002;30:778-91.
- {36} Wada S., Koujiya M., Karino T., Theoretical study of the effect of local flow disturbances on the concentration of low-density lipoproteins at the luminal surface of end-to-end anastomosed vessels. *Med Biol Eng Comput*. 2002;40:576-87.
- {37} Olgac U., Kurtcuoglu V., Poulidakos D., Computational modeling of coupled blood-wall mass transport of LDL: effects of local wall shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H909-19.
- {38} Olgac U., Kurtcuoglu V., Saur S.C., Poulidakos D., Identification of atherosclerotic lesion-prone sites through patient-specific simulation of low-density lipoprotein accumulation. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2008;11:774-81.
- {39} Olgac U., Poulidakos D., Saur S.C., Alkadhi H., Kurtcuoglu V., Patient-specific three-dimensional simulation of LDL accumulation in a human left coronary artery in its healthy and atherosclerotic states. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296:H1969-82.
- {40} Krut L.H., On the statins, correcting plasma lipid levels, and preventing the clinical sequelae of atherosclerotic coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1998;81:1045-6.
- {41} Kinoshita B., Glick H., Schwartz J.S., for the 4S group. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): cost-effectiveness (CE) of cholesterol lowering treatment (abstr). *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:165A.
- {42} Bayturan O., Kapadia S., Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Shao M., Uno K., Shreevatsa A., Lavoie A.J., Wolski K., Schoenhagen P., Nissen S.E., Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2736-42.
- {43} Hausenloy D.J., Yellon D.M., Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Postgrad Med J*. 2008;84:590-7.
- {44} Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Group. *Lancet*. 2001;357:905-10.

- {45} Nunes J.P., Silva J.C., Systemic correlates of angiographic coronary artery disease. PLoS ONE. 2009;4:e4322.
- {46} Romm P.A., Green C.E., Reagan K., Rackley C.E., Relation of serum lipoprotein cholesterol levels to presence and severity of angiographic coronary artery disease. Am J Cardiol. 1991;67:479-83.
- {47} Stehbens W.E., Hemodynamics and atherosclerosis. Biorheology. 1982;19:95-101.
- {48} Texon M., The hemodynamic basis of atherosclerosis. Further observations: the linear lesion. Bull NY Acad Med. 1986;62 (2nd series):875-80.
- {49} Texon M. The cholesterol-heart disease hypothesis (critique: time to change course? [editorial]. Bull N Y Acad Med. 1989;65 (2nd series):836-41.
- {50} Keys A., Diet and development of coronary heart disease. J Chron Dis. 1956;4:364-80.
- {51} Sloop G.D., A critical analysis of the role of cholesterol in atherogenesis. Atherosclerosis. 1999;142:265-268.
- {52} Stehbens W.E., Hypothetical hypercholesterolaemia and atherosclerosis. Med Hypotheses. 2004;62:72-8.
- {53} Wang J.H., Li B., Mechanics rules cell biology. Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol. 2010;8;2:16.
- {54} Craven L.L., Acetylsalicylic acid: possible preventive of coronary thrombosis. Ann West Med Surg. 1950;4:95-9.
- {55} Craven L.L., Coronary thrombosis can be prevented. J Insur Med. 1950;5:47-8.
- {56} Craven L.L., Experiences with aspirin (acetylsalicylic acid) in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis. Miss Valley Med J. 1953;75:38-44.
- {57} Craven L.L., Prevention of coronary and cerebral thrombosis. Miss Valley Med J. 1956;78:213-5.