

Koronarografia z komputerową analizą danych w ocenie choroby tętnic wieńcowych przeszczepionego serca

Serial quantitative coronary angiography (QCA) in the assessment of transplant coronary artery disease (TxCAD)

Anna Barańska-Kosakowska¹, Michał Hawranek², Mariusz Gąsior², Artur Spatuszko², Roman Przybylski¹, Michał Zakliczyński¹, Marian Zembala¹

¹Oddział Kliniczny Kardiologii i Transplantologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

²III Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2010; 7 (3): 319–324

Streszczenie

Wstęp: Choroba tętnic wieńcowych przeszczepionego serca (TxCAD) pozostaje jedną z najczęstszych przyczyn zgonu chorych w okresie odległym po zabiegu ortotopowego przeszczepienia serca (OHT).

Cel pracy: Celem pracy było porównanie skuteczności koronarografii klasycznej (CAG) z badaniem QCA w ocenie rozwoju i postępu choroby tętnic wieńcowych przeszczepionego serca (TxCAD) w populacji biorców serca, którzy przeżyli co najmniej 5 lat po zabiegu, a okres obserwacji wyniósł do 15 lat.

Materiał i metody: Retrospektywnej analizie poddano 164 zapisy badań koronarograficznych (CAG) wykonane u 82 chorych w celu oceny częstości rozpoznania i stopnia nasilenia TxCAD (2 angiogramy w przypadku każdego pacjenta) przeprowadzone od 1991 do 2000 r. Okres obserwacji pomiędzy pierwszym a drugim ocenianym CAG wyniósł 47 ±20 mies. Chorobę tętnic wieńcowych przeszczepionego serca stwierdzano na podstawie obecności jakichkolwiek zwężeń w tętnicach wieńcowych przeszczepionego serca, natomiast istotną TxCAD rozpoznawano w przypadku wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowych, takich jak: zawał mięśnia sercowego, zabieg przeszłkowej angioplastyki tętnic wieńcowych (PCI), zgon sercowy. Analizowano zmienność wartości parametrów QCA – wymiaru stenozy (DS) oraz minimalny wymiar światła naczynia wieńcowego (MLD).

Wyniki: Chorobę tętnic wieńcowych przeszczepionego serca rozpoznano u 57 chorych, natomiast istotną TxCAD u 30 spośród nich. Choroba tętnic wieńcowych przeszczepionego serca była stwierdzana w 5. oraz 10. roku po OHT odpowiednio u 24 i 50% chorych. W analizie QCA stwierdzono zmniejszenie wymiaru MLD, które było większe u chorych z rozpoznaną TxCAD w porównaniu z pacjentami bez rozpoznanej TxCAD ($-0,18 \pm 0,57$ mm vs $-0,06 \pm 0,37$ mm, $p = 0,02$), w tym w podgru-

Abstract

Background: Transplant coronary artery disease (TxCAD) is one of the major causes of late death following orthotopic heart transplantation (OHT).

Aim: The objective of this study was to compare qualitative coronary angiography with quantitative coronary angiography (QCA) in the assessment of TxCAD in a population of heart transplant recipients, who survived at least 5 years after transplantation and were followed up to 15 years.

Material and methods: From 1991 to 2000, 164 coronary angiograms (CAG) from 82 recipients were reviewed to determine the prevalence and severity of TxCAD (2 CAG for each patient). The time from first to second assessed CAG was 47 ±20 months. TxCAD onset was defined as any narrowing seen at coronary angiography and severe TxCAD was recognized when coronary events including myocardial infarction, coronary revascularizations and coronary death, were registered in follow-up. Changes in percent diameter stenosis (DS) and minimum lumen diameter (MLD) were measured by QCA.

Results: TxCAD was recognized in 57 recipients and severe disease occurred in 30 of them. The cumulative incidence of TxCAD assessed angiographically was 24% 5 years after OHT and 50% 10 years after OHT. QCA analysis revealed a significant decrease loss of MLD, which was greater in patients with TxCAD compared to patients without TxCAD (-0.18 ± 0.57 mm vs. -0.06 ± 0.37 mm, $p = 0.02$) and in patients who developed severe TxCAD compared to patients with mild TxCAD (-0.31 ± 0.72 mm vs. -0.04 ± 0.30 mm, $p = 0.005$). Progression of DS was also greater in patients with TxCAD compared to patients without TxCAD ($13.63 \pm 22.48\%$ vs. $-1.40 \pm 10.01\%$, $p < 0.001$) and comparing to patients with a severe and mild form of the disease ($27.19 \pm 26.24\%$ vs. $2.21 \pm 8.93\%$, $p < 0.001$). Significant differences in QCA measures related to the onset of

Adres do korespondencji: Anna Barańska-Kosakowska, Oddział Kliniczny Kardiologii i Transplantologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel. +48 32 278 43 34, e-mail: annbarkos@poczta.onet.pl

pie chorych z istotną TxCAD w porównaniu z chorymi z nieistotną TxCAD ($-0,31 \pm 0,72$ mm vs $-0,04 \pm 0,30$ mm, $p = 0,005$). Progresa wymiaru DS również była większa u chorych z TxCAD w porównaniu z pacjentami bez stwierdzonej TxCAD ($13,63 \pm 22,48\%$ vs $-1,40 \pm 10,01\%$, $p < 0,001$) oraz w porównaniu chorych z istotną oraz nieistotną TxCAD ($27,19 \pm 26,24\%$ vs $2,21 \pm 8,93\%$, $p < 0,001$). Obecność TxCAD wiązała się z istotnymi różnicami w wartościach parametrów QCA określających wymiary początkowych odcinków gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej i prawej tętnicy wieńcowej, podczas gdy w przypadku istotnej postaci TxCAD różnice te stwierdzano również w środkowych i końcowych odcinkach naczyń.

Wnioski: Zmiany wymiaru MLD i DS związane były zarówno z rozpoznaniem TxCAD, jak i wystąpieniem niekorzystnych zdarzeń sercowych. Ocena parametrów QCA wydaje się dostarczać istotnych danych wskazujących na ciężką postać choroby, zależną od obecności zmian w końcowych odcinkach naczyń wieńcowych.

Słowa kluczowe: ortotopowy przeszczep serca, choroba tętnic wieńcowych przeszczepionego serca, koronarografia z komputerową analizą danych, wymiar stenozy, minimalny wymiar światła naczynia.

Wstęp

Choroba tętnic wieńcowych przeszczepionego serca (ang. *transplant coronary artery disease* – TxCAD) pozostaje obok ostrego odrzucania, powikłań infekcyjnych oraz nowotworów najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów po zabiegu przeszczepienia serca (ang. *orthotopic heart transplantation* – OHT). Według corocznych raportów Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc (ang. *International Society for Heart and Lung Transplantation* – ISHLT), choroba ta stanowi nadal główną przyczynę niepowodzeń w okresie odległym po transplantacji [1–3]. Chorobę tętnic wieńcowych przeszczepionego serca rozpoznaje się rocznie u 5–10% biorców serca, a do 5. roku po OHT ok. 40–50% chorych ma angiograficznie potwierdzone zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych [4–6]. Na obraz TxCAD składają się zarówno typowe zmiany miażdżycowe, jak i zmiany o charakterze waskulopatii (ang. *cardiac allograft vasculopathy* – CAV). Cechami odróżniającymi CAV od typowej miażdżycy są przede wszystkim: koncentryczny przerost intymy oraz rozsiany charakter zmian, obejmujących zarówno odcinki bliższe naczyń wieńcowych, jak i dalsze, położone wewnątrzmięśniowo. Uwapnienie zmian jest rzadkim procesem, a błona elastyczna pozostaje niezmienną. Chorobę naczyń obwodowych w porównaniu z procesem toczącym się w odcinkach bliższych cechuje brak rozwoju krążenia obocznego oraz poważniejszy przebieg. Waskulopatia, w przeciwieństwie do choroby wieńcowej serca własnego, postępuje w szybkim tempie, co sprawia, iż rozwój jej następuje w ciągu kilku lat, a nawet miesięcy [7, 8]. Standardem w wykrywaniu i monitorowaniu rozwoju TxCAD są w dalszym ciągu seryjnie wykonywane kontrolne badania koronarograficzne (ang. *coronary angiography* – CAG), pomimo iż badanie to nie doszacowuje stopnia za-

TxCAD were seen in proximal segments of the left anterior descending coronary artery and right coronary artery compared to significant differences in QCA measures related to severity of TxCAD, which were present also in medium and distal segments of these arteries.

Conclusions: Changes of the minimum lumen diameter and diameter stenosis were related to onset of TxCAD and “hard” coronary events, including coronary death. QCA measures may be better surrogate end points for severe TxCAD according to significant differences in distal segments of coronary arteries.

Key words: orthotopic heart transplantation, transplant coronary artery disease, quantitative coronary angiography, diameter stenosis, minimum lumen diameter.

awansowania choroby [9, 10]. O zmianach waskulopatycznych w badaniu koronarograficznym możemy wnioskować jedynie w sposób pośredni i to dopiero w stadium znacznego zaawansowania choroby. Cechami charakterystycznymi dla waskulopatii w badaniu koronarograficznym są: obraz „drzewa zimowego” – na skutek zamknięcia drobnych naczyń, zmniejszenie średnicy światła na całej długości naczynia oraz wynikający z tego zwolniony przepływ kontrastu [11]. Obraz naczynia wieńcowego u chorego z zaawansowaną TxCAD przedstawiono na rycinie 1. Badanie koronarograficzne z komputerową analizą obrazu tętnic wieńcowych (ang. *quantitative coronary angiography* – QCA), pomimo iż swoją zasadę działania również opiera na wizualizacji zakontrastowanego światła tętnicy, umożliwia znacznie dokładniejszą ocenę samej ściany, przekroju poprzecznego naczynia oraz zmian ekscentrycznych, zawężających jej światło. Na podstawie analizy QCA z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych stwierdzono w zdecydowanej większości przypadków narastające cechy waskulopatii. Co więcej, wyniki QCA bardzo dobrze korelują z danymi otrzymanymi w badaniu IVUS [12, 13]. Z uwagi na przebieg choroby i niedoskonałość stosowanych metod diagnostycznych możliwości terapeutyczne w momencie rozpoznania choroby są ograniczone. W przypadku rozwoju typowych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych przeprowadza się zabieg przezskórnej angioplastyki wieńcowej (ang. *percutaneous coronary interventions* – PCI) z wszczepieniem stentu [14]. W zaawansowanym stadium jedyną skuteczną metodą leczenia jest ponowny zabieg OHT [10].

Cel pracy

Celem pracy było porównanie skuteczności CAG z badaniem QCA w ocenie rozwoju i postępu TxCAD w populacji

biorców serca, którzy przeżyli co najmniej 5 lat po zabiegu, a okres obserwacji wyniósł do 15 lat.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 376 chorych, u których w okresie od stycznia 1991 do grudnia 2000 r. wykonano OHT w Śląskim Centrum Chorób Serca (SCCS) w Zabrze. Spośród nich retrospektywną analizą objęto grupę 127 chorych (111 mężczyzn, 16 kobiet), których minimalny okres obserwacji po transplantacji wyniósł 5 lat. U każdego chorego wykonano przynajmniej 2 badania angiograficzne tętnic wieńcowych przeszczepionego serca.

Wyróżniono 2 grupy badane: **bez TxCAD** (70 chorych, 59 M) w wieku 18–67 lat (śr. 46 ±12 lat), w której nie rozpoznano choroby tętnic wieńcowych przeszczepionego serca, oraz **TxCAD** (57 chorych, 52 M) w wieku 24–63 lat (śr. 47 ±10 lat), w której doszło do rozwoju choroby. Dodatkowo grupę TxCAD podzielono w zależności od stopnia nasilenia choroby na podgrupy: **nieistotna TxCAD** (17 chorych, 14 M) i **istotna TxCAD** (20 chorych, 19 M).

Z uwagi na brak prospektywnie ustalonego, jednolitego schematu oceny zmian w naczyniach wieńcowych, znaczną rozpiętość czasową, zróżnicowanie techniczne wykonanych badań oraz zbyt liczną grupę badaczy oceniających koronarografie, przyjęto następujące kryteria rozpoznawania rozwoju i postępu TxCAD:

- Niestotną TxCAD stwierdzano na podstawie obecności jakichkolwiek zmian o charakterze miażdżycowym w tętnicach wieńcowych przeszczepionego serca oraz cech świadczących pośrednio o waskulopatii (uogólnione zwężenie światła naczyń na całej ich długości, zwolnienie przepływu kontrastu przez nasierdziowe odcinki tętnic, obraz „drzewa zimowego”).
- Istotną TxCAD rozpoznawano w przypadku wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowych, takich jak: zawał mięśnia sercowego, zabieg PCI, zgon sercowy potwierdzony w badaniu sekcyjnym oraz zgon chorego, u którego rozpoznawano TxCAD, niepotwierdzony sekcyjnie.

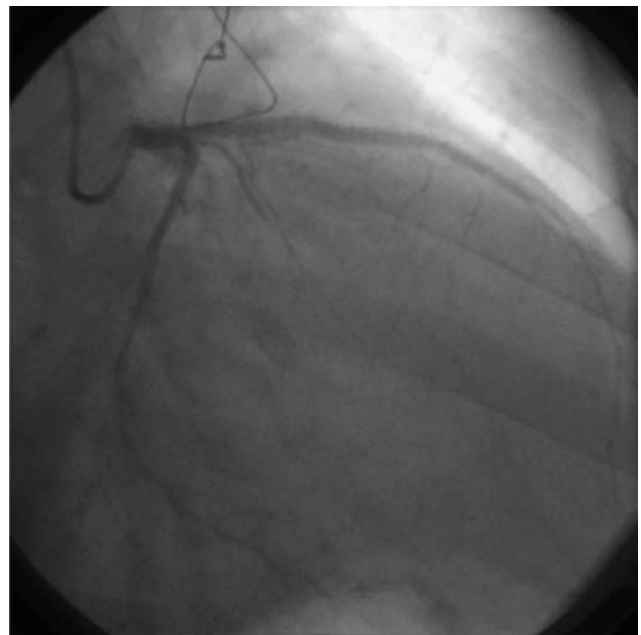
Dodatkowo, dla 82 chorych, losowo wybranych z badanej populacji, wykonano ponowną, prospektywną analizę komputerową zapisów badań koronarograficznych (2 badania dla każdego chorego – QCA1 i QCA2). Czas od 1. badania do wykonania 2. wyniósł 47 ±20 mies. Spośród parametrów określających wymiary naczynia wieńcowego i zwężeń w nim występujących analizie poddano wymiar stenozy (ang. *diameter stenosis* – DS) i minimalny wymiar światła naczynia wieńcowego (ang. *minimum lumen diameter* – MLD). Analizie poddano następujące segmenty naczyń wieńcowych: w obrębie prawej tętnicy wieńcowej (ang. *right coronary artery* – RCA): segment bliższy – S1 (RCAprx) i środkowy – S2 (RCAmid), w obrębie gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (ang. *left coronary artery* – LAD): segment bliższy – S6 (LADprox) i środkowy – S7 (LADmid) oraz w obrębie gałęzi okalającej (ang. *circumflex* – Cx) lewej tętnicy wieńcowej: segment bliższy – S11 (Cxprox) oraz segment S12, zakwalifikowany jako dystalne odgałęzienie Cx (Cxdys).

Analizowano zmienność wartości parametrów QCA w poszczególnych grupach w czasie, pomiędzy badaniem QCA1 i QCA2, który wyrażono w jednostkach bezwzględnych, odpowiednich dla danego parametru lub jako wartość procentową. Zmienne ilościowe przedstawiono w zależności od rozkładu jako średnia ± odchylenie standardowe lub mediana i zakres. Przeprowadzono analizę przeżycia metodą Kaplana-Meiera. Różnice między krzywymi przeżycia określano za pomocą testu *F* Coxa. Dla celów analizy przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. Dane oraz wyniki opracowano za pomocą programu STATISTICA 7.1 PL. Analizę komputerową QCA zapisów koronarografii przeprowadziła ta sama osoba, która nie posiadała danych dotyczących stanu zdrowia chorych. W tym celu wykorzystano program komputerowy Xcelera Release 1.2L1 firmy Philips.

Wyniki

W momencie zakończenia obserwacji przy życiu pozostawało 64 chorych z grupy bez TxCAD (91%), 38 chorych z grupy TxCAD (54%), w tym odpowiednio w podgrupie nieistotna TxCAD i istotna TxCAD 24 chorych (88%) oraz 14 chorych (47%). Zarówno różnica w przeżyciu pomiędzy grupami bez TxCAD i TxCAD, jak i pomiędzy chorymi z istotną i nieistotną postacią choroby, były znamienne statystycznie (ryc. 1). Okres obserwacji natomiast był istotnie krótszy jedynie w podgrupach istotnej TxCAD i nieistotnej TxCAD (śr. 111,1 ±25,2 vs 96,6 ±23,1 mies.; $p = 0,03$).

W grupie chorych z TxCAD stwierdzono istotnie starszy wiek dawców (śr. 34,8 ±10,2 vs 29,1 ±11,4 lat; $p = 0,01$). Na granicy istotności pozostawał wpływ rozpoznania choroby wieńcowej serca własnego jako wskazania do wykonania transplantacji serca (52,6 vs 42%, odpowiednio w gru-



Ryc. 1. Obraz koronarografii lewej tętnicy wieńcowej chorego z rozpoznaną TxCAD (widoczne stenty w odcinku bliższym naczynia wieńcowego)

Tab. I. Charakterystyka grupy poddanej analizie QCA (n = 127)

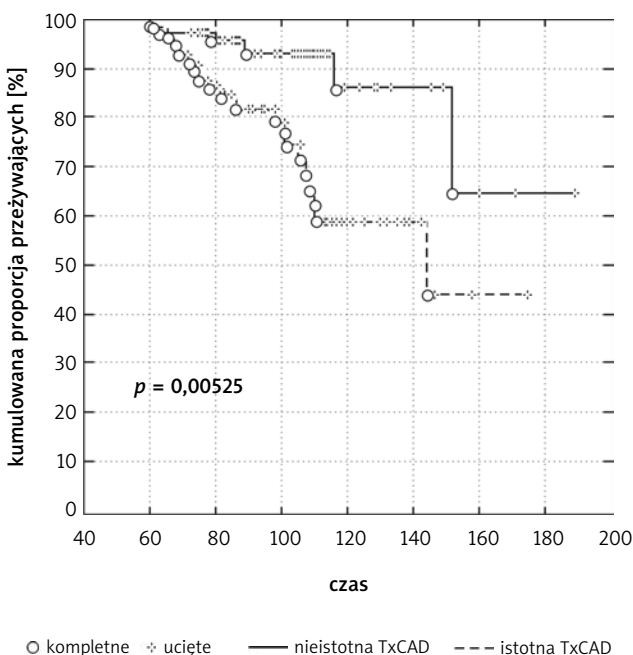
Charakterystyka	Grupa			
	Bez TxCAD	TxCAD	Nieistotna TxCAD	Istotna TxCAD
wiek biorcy [lata]	45,9 ±11,7	47,2 ±9,5	47,4 ±9,9	47,1 ±9,3
wiek dawcy [lata]	29,1 ±11,4	34,8 ±10,2*	35,2 ±10,0	34,5 ±10,6
płeć męska biorcy [%]	84,3	91,2	8,9	93,3
płeć męska dawcy [%]	76,3	75,6	75,0	75,2
kardiomiopatia niedokrwienna [%]	42,0	52,6	40,7	63,3**
czas niedokrwienia [godz.]	190,5 ±57,1	172,2 ±56,5	178,8 ±51,8	166,2 ±60,9
okres obserwacji [mies.]	100,3 ±25,3	103,5 ±25,0	111,1 ±25,2	96,6 ±23,1*

*p ≤ 0,05; **p ≤ 0,09.

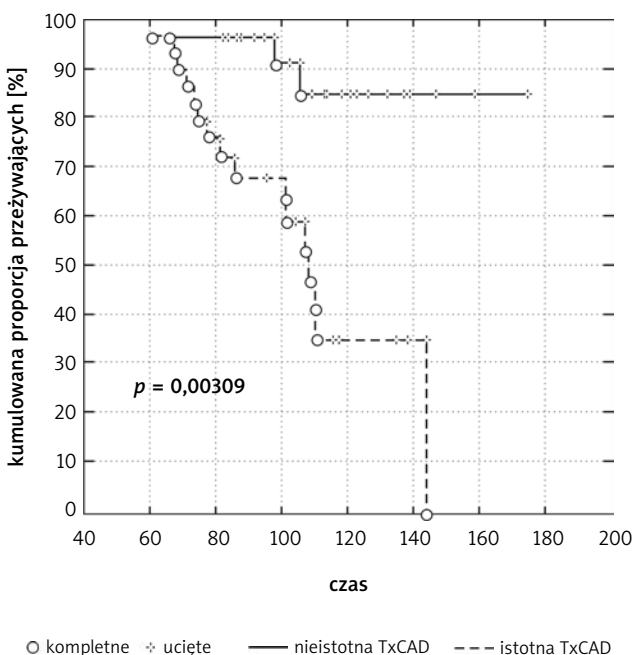
pie TxCAD i bez TxCAD). Nie stwierdzono istotnych różnic w wieku biorcy, płci biorcy i dawcy oraz czasie niedokrwienia pomiędzy poszczególnymi grupami. Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli I.

Badanie QCA1 wykonane zostało ok. 4. roku w grupie TxCAD oraz ok. 3. roku po transplantacji w grupie bez TxCAD (odpowiednio: śr. 34,6 ±21,8 vs 45,9 ±27,4 mies.; p = 0,04), bez istotnej różnicy w zależności od stopnia nasilenia choroby (śr. 45,9 ±24,0 vs 45,8 ±30,7 mies.; p = 0,9; odpowiednio w grupie nieistotnej i istotnej TxCAD). Natomiast czas pomiędzy badaniami QCA1 i QCA2 był zbliżony w obydwu grupach (śr. 48,0 ±16,5 mies.). Analiza QCA wykazała istotne zmniejszenie światła naczyń wieńcowych i progresję zwężenia u chorych z TxCAD, szczególnie w przypadku chorych, u których wystąpiły niekorzystne zdarzenia sercowe. Zmniejszenie wymiaru MLD było większe u chorych z rozpoznaną TxCAD (śr. -0,18 ±0,57 mm vs -0,06 ±0,37 mm,

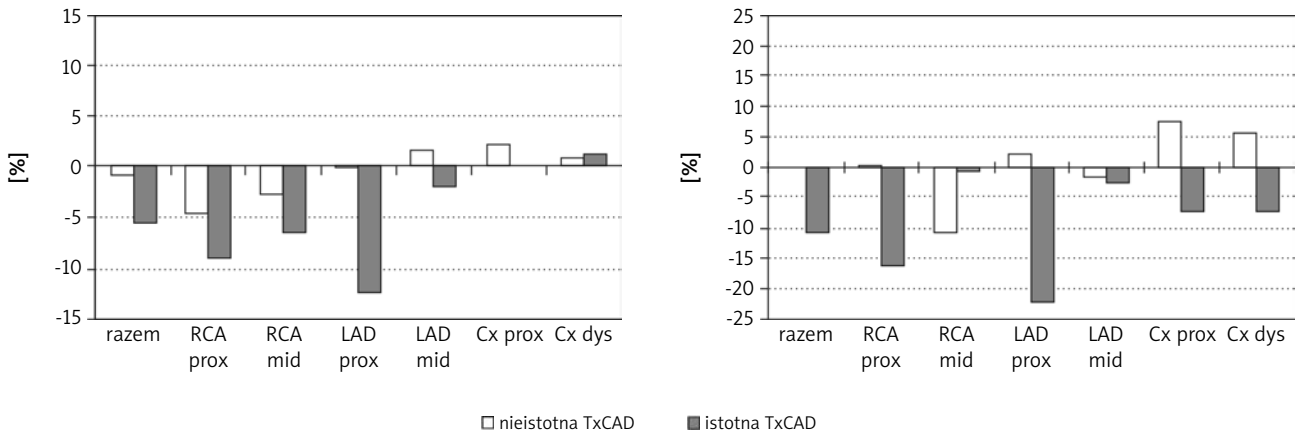
odpowiednio w grupie TxCAD i bez TxCAD; p = 0,02), w tym w podgrupie chorych z istotną postacią choroby (śr. -0,31 ±0,72 mm vs -0,04 ±0,30 mm, odpowiednio w podgrupie istotnej i nieistotnej TxCAD; p = 0,005). Również progresja wymiaru stenozy oceniana za pomocą parametru DS była istotnie większa w grupie chorych z TxCAD (śr. 13,63 ±22,48% vs -1,40 ±10,01%; p < 0,001), w tym u chorych z istotną jej postacią (śr. 27,19 ±26,24% vs 2,21 ±8,93%; p < 0,001). Obecność TxCAD rozpoznawanej w klasycznej koronarografii wiązała się ze stwierdzeniem w badaniu QCA zmian w segmentach bliższych naczyń wieńcowych: RCA i LADCx. Natomiast wystąpienie niekorzystnych zdarzeń sercowych warunkujących rozpoznanie istotnej TxCAD wiązało się z obecnością zmian również w środkowych i dalszych częściach tych naczyń. Przyrost minimalnego wymiaru światła segmentu oraz wymiaru stenozy przedstawiono na rycinach 2. i 3.



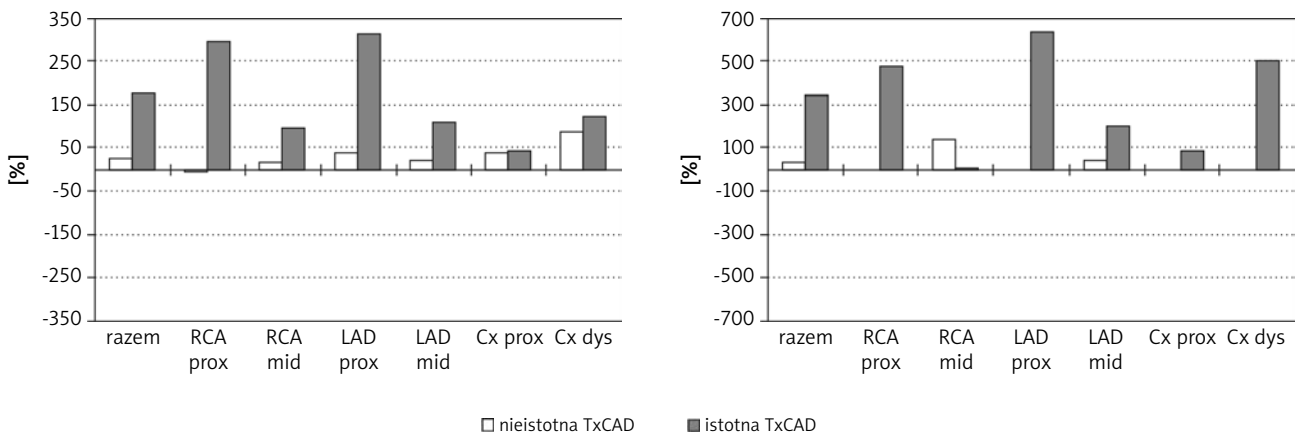
Ryc. 2. Przeżycie w grupach bez TxCAD vs TxCAD oraz podgrupach nieistotna TxCAD vs istotna TxCAD



Ryc. 3. Przeżycie w grupach bez TxCAD vs TxCAD oraz podgrupach nieistotna TxCAD vs istotna TxCAD



Ryc. 4. Przyrost minimalnego wymiaru światła segmentu w grupie bez TxCAD vs TxCAD oraz nieistotna vs istotna TxCAD



Ryc. 5. Przyrost wymiaru stenozy w grupie bez TxCAD vs TxCAD oraz nieistotna vs istotna TxCAD

Dyskusja

Choroba tętnic wieńcowych przeszczepionego serca, obejmująca zarówno zmiany o charakterze waskulopatii, jak i klasyczne zmiany miażdżycowe, w dalszym ciągu pozostaje główną przyczyną ograniczającą odległe przeżycie po transplantacji, pomimo olbrzymiego postępu, jaki dokonał się w terapii immunosupresyjnej i leczeniu wspomagającym. Uzyskane wyniki dotyczące rozpoznania TxCAD są zgodne z wynikami innych badań, w tym z danymi raportów ISHLT [15]. Odsetek chorych bez rozpoznanej TxCAD pozostających przy życiu w momencie zakończenia obserwacji w badanej populacji był wyższy od opisywanego w literaturze (83% w 5. roku po OHT), przypuszczalnie na skutek nieuwzględnienia grupy chorych, którzy zmarli w okresie do 5. roku po OHT z przyczyn innych niż TxCAD. Natomiast przy życiu pozostała zbliżona procentowo grupa chorych z TxCAD [16].

Analizując obraz koronarograficzny przy użyciu komputerowej analizy QCA we wczesnym okresie, obejmującym pierwsze 3 lata po zabiegu OHT, wykazano, iż zmniejszenie wymiaru światła naczynia w odcinkach bliższych szybciej postępuje w porównaniu z dalszymi odcinkami. Autorzy sugerują, że początkowo proces chorobowy toczy się głównie

w dużych naczyniach wieńcowych, w miarę upływu czasu zajmując również środkowe i dalsze segmenty naczyń, gdzie stwierdza się głównie zmiany o charakterze koncentrycznym [17]. Również w tym badaniu istotne zmiany parametrów QCA (zmniejszenie wymiaru minimalnego tętnic wieńcowych oraz nasilenie wymiarów stenozy) pomiędzy badaniem QCA1 i QCA2 zaobserwowano głównie w odcinkach bliższych LAD i RCA. W przeciwieństwie do różnic pomiędzy chorymi z TxCAD i bez TxCAD, które występowały w segmentach bliższych tętnic, wpływ stopnia zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych był widoczny również w dalszych segmentach i drobniejszych odgałęzieniach tętnic wieńcowych. Obraz ten sugeruje agresywniejszy przebieg TxCAD w grupie chorych z zaawansowaną postacią chorobą oraz istotny wpływ obecności zmian w drobniejszych i bardziej obwodowo położonych tętnicach na obraz kliniczny choroby, w tym na rokowanie chorych. Powyższe wyniki sugerują znamienny udział waskulopatii w porównaniu z udziałem klasycznej miażdżycy w zaawansowanym stadium TxCAD. Niestety, istotna różnica w czasie wykonania badania QCA1 pomiędzy grupami TxCAD i bez TxCAD nakazuje podchodzić z ostrożnością do tej części uzyskanych wyników.

Wnioski

Zmniejszenie wymiaru MLD oraz progresja zwężeń związane były zarówno z rozpoznaniem TxCAD, jak i stwierdzeniem niekorzystnych zdarzeń sercowych. Na podstawie uzyskanych wyników można przypuszczać, iż ocena parametrów badania QCA może dostarczać istotnych danych wskazujących na ciężką postać choroby, zależną od obecności zmian w końcowych odcinkach naczyń wieńcowych.

Szczególnie podziękowania kieruję na ręce Pana Artura Spatuszko, który wykonał analizę komputerową QCA zapisów badań koronarograficznych, oraz Pana Daniela Cieśli za opracowanie statystyczne zebranego materiału.

Piśmiennictwo

1. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, Hertz MI. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report – 2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 796-803.
2. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Deng MC, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report – 2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 945-955.
3. Gao SZ, Schroeder JS, Hunt SA, Billingham ME, Valentine HA, Stinson EB. Acute myocardial infarction in cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1093-1097.
4. Haddad M, Pflugfelder PW, Guiraudon C, Novick RJ, McKenzie FN, Menkis A, Kostuk WJ. Angiographic, pathologic, and clinical relationships in coronary artery disease in cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1218-1225.
5. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, Heilman JK 3rd, Boehmer JP, Brozena SC, Dec GW, Ventura HO, Kirklin JK, Bourge RC, Miller LW. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *Cardiac Transplant Research Database. J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 744-753.
6. Mehra MR. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant* 2006; 6: 1248-1256.
7. Valentine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23 (suppl 5): S187-S193.
8. Kobashigawa J. What is the optimal prophylaxis for treatment of cardiac allograft vasculopathy? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1: 166-171.
9. Mehra MR. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant* 2006; 6: 1248-1256.
10. Störk S, Behr TM, Birk M, Uberfuhr P, Klauss V, Spes CH, Angermann CE. Assessment of Cardiac Allograft Vasculopathy late after heart transplantation: when is coronary angiography necessary? *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1103-1108.
11. Zembala M, Zakliczyński M, Nożyński J, Wojnicz J. Choroba naczyń wieńcowych w przeszczepionym sercu. W: *Chirurgia naczyń wieńcowych*. Zembala M (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002; 299-308.
12. Lowry RW, Kleiman NS, Raizner AE, Young JB. Is intravascular ultrasound better than quantitative coronary arteriography to assess cardiac allograft arteriopathy? *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 31: 110-115.
13. Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, Leon MB. Overestimation of acute lumen gain and late lumen loss by quantitative coronary angiography (compared with intravascular ultrasound) in stented lesions. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1277-1281.
14. Mehra M, Uber PA. TOR inhibitors and cardiac allograft vasculopathy: is inhibition of intimal thickening an adequate surrogate of benefit? *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 501-504.
15. Caforio AL, Tona F, Fortina AB, Angelini A, Piasterico S, Gambino A, Feltrin G, Ramondo A, Valente M, Iliceto S, Thiene G, Gerosa G. Immune and nonimmune predictors of cardiac allograft vasculopathy onset and severity: multivariate risk factor analysis and role of immunosuppression. *Am J Transplant* 2004; 4: 962-970.
16. Gao SZ, Cantin B, Perlroth M, Hunt S, Schroeder J. Has never therapies improved the survival of cardiac death due to transplant coronary artery disease? *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 71.
17. Bolad IA, Robinson D, Banner NR. Loss of coronary lumen diameter early after heart transplantation is greatest in the larger epicardial vessels. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 99.