

Opere Edilmeyen Olgularda Koroner Arter Hastalığı Progresyonunun Anjiyografik Olarak İzlenmesi

Dr. Ali ERGİN, Doç. Dr. Yalçın SÖZÜTEK, Doç. Dr. Şule KORKMAZ, Dr. Erdal DURU, Doç. Dr. Sengül ÇEHRELİ, Dr. Kenan ÖVÜNÇ, Prof. Dr. Siber GÖKSEL

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Farklı şiddetlerde aterosklerotik lezyonu olan 73 hastaya ortalama 32.78 ± 21.27 ay (4-48) aralıkla kontrol koroner anjiyografi yapıldı. Anjiyogramlar retrospektif olarak, darlık şiddetinde % 25 artma olarak tanımlanan progresyon açısından değerlendirildi. 38 hastada progresyon gözlemlendi, 35 hastada kaydedilmedi. Aterosklerotik lezyonda progresyon gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında sigara, aile öyküsü, kolesterol, kan basıncı, obezite ve yaş yönünden anlamlı fark yoktu. Trigliserid düzeyi ≥ 200 mg/dl olanlarda, koroner arter hastalığı yaygınlık skoru yüksek olanlarda, ilk anjiyo öncesi elektrokardiyografisinde MI örneği olanlarda, sol ventrikül skoru yüksek olanlarda ve darlık oranı \geq % 50 olan üç damar hastalarında progresyon anlamlı olarak daha sık görüldü. Koroner arterleri normal olanlarla, bir ve iki damar hastalarında progresyon farklı bulunmadı. Geçen süre ile progresyon arasında bir ilişki saptanmadı. İki anjiyografi arasında miyokard infarktüsü geçiren 8 olguda da (% 100) progresyon saptandı.

Bu çalışma ile, koroner aterosklerozis seyrinin hastadan hastaya büyük farklılıklar gösterdiği, değişik oranlarda darlık görülen veya görülmeyen segmentlerin hangisinde ve ne kadar zaman içinde progresyon olacağını tahmin etmenin güç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, progresyon

Tıkaçıcı koroner arter hastalığı progressif olmakla birlikte, progresyon oranı ve şekli hastadan hastaya büyük farklılıklar gösterir (1-4). Çocukluk yaşlarından itibaren başlayan bu hastalıkta (5,6) koroner arterlerin tekrarlanan anjiyografik çalışmaları hastalığın anatomik gelişimini izlemeye imkan sağlar (2,6,7). Kardiyak mortalite koroner arter hastalığının yaygın-

lığına ve miyokardiyal hasarın miktarına bağlıdır (3). Koroner aterosklerozis ve kardiyak mortalite ile ilgili pek çok risk faktörü belirlenmesine rağmen, bunların yerleşmiş olan hastalığın progresyonundaki rolleri, çalışmalarda rekateterizasyon endikasyonlarının, progresyon kriterlerinin ve arada geçen sürenin farklı olması gibi nedenlerle tartışmalıdır (2,8-12).

Bu çalışmada, iki defa koroner anjiyografi yapılmış ve iki anjiyo arasında koroner arter bypass greft operasyonu veya perkütan transluminal koroner anjiyoplasti uygulanmamış hastalarda aterosklerozun seyri ve risk faktörleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

MATERYEL ve METOD

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Hemodinami Laboratuvarında 1989 yılından önce iki defa selektif koroner arter anjiyografisi yapılmış 73 olgu çalışmaya alındı. Olguların tamamı erkek olup yaş ortalaması 45.83 ± 11.34 (31-70) idi.

İki anjiyografi arasında koroner arter cerrahisi veya anjiyoplasti uygulanan olgular çalışmaya alınmadı. İlk koroner anjiyografiler göğüs ağrısı nedeniyle yapılmıştı. Kontrol anjiyografiler ise ağrının artması veya istirahat de gelmesi veya miyokard infarktüsü (MI) geçirilmesi nedeniyle yapıldı.

Selektif koroner anjiyografiler rutin projeksiyonlarda Sones veya Judkins tekniğiyle yapıldı (13), üç uzman tarafından değerlendirildi. Koroner arter sistemi 15 segmente ayrılıp, her segmentteki darlık oranı, darlık bölgesiyle en yakın normal segmentin çaplarının karşılaştırılmasıyla elde edildi (14,15).

Alındığı tarih: 8 Mayıs 1991

Aşağıdaki değişikliklerin en az birinin bulunması halinde, hastalıkta progresyon olduğu kabul edildi; % 25'den az darlığın % 50 veya daha fazla darlığa, % 75'den az darlığın % 90 veya daha fazla darlığa, % 75'den az darlığın tam tıkanmaya dönüşmesi (7). Birinci veya ikinci anjiyoda tam tıkanma görülen segmentlerin distalinde kalan segmentler progresyon yönünden dikkate alınmadı (6). Olgular progresyon gösteren ve göstermeyen şeklinde ikiye ayrıldıktan sonra değişik faktörlerle progresyon ilişkisi araştırıldı. Ayrıca, her segmente gösterdiği daralma oranına göre; % 30'dan daha az darlık için 0, % 30-49 darlık için 1, % 50-69 darlık için 2, % 70-89 darlık için 3, % 90-99 için 4 ve % 100 tıkanma için 5 puan verilip, bunların toplanmasıyla koroner arter hastalığının yaygınlık derecesini gösteren skor elde edildi (12).

Sağ ve sol ön oblik pozisyonlarda sol ventrikül duvarı toplam 7 segmente ayrılıp, duvar hareketlerine göre verilen puanların toplanmasıyla sol ventrikül skoru elde edildi. Buna göre, normal sol ventrikül skoru 7 oluyordu (15).

İki anjiyografi arasında yarım saatten fazla sürmüş tipik prekordiyal ağrı tarifleyen ve son elektrokardiyografisinde en az iki derivasyonda patolojik Q saptanan olgular MI'ü geçirmiş kabul edildiler (17).

İstatistiki değerlendirmeler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bio-istatistik bölümünde student t, Khi kare ve Fisher Exact testleriyle yapıldı.

BULGULAR

Kontrol anjiyografiler 4-98 ay (ortalama 32.78±21.27 ay) arasında yapıldı. Darlık oranları farklı olan 1028 segment (yaklaşık olarak hasta başına 14 segment) incelendi. İlk anjiyoda darlık oranı 0-% 24 olan segmentlerde progresyon, darlık oranı daha fazla olan segmentlerden anlamlı olarak daha seyrek bulundu (Tablo 1). Ayrıca, anjiyolar arasında geçen sürenin uzamasıyla progresyon sıklığında artış saptanmadı (p>0.05).

Progresyon gözlenen 38 hastada (% 52) anjiyolar arası ortalama süre 34.0±22.8 ay, progresyon gözlenmeyen 35 hastada ise bu süre 31.4±19.6 ay olup aradaki fark anlamlı bulunmadı (p>0.05, Tablo 2). Olgular hasta damar sayısına göre gruplara ayrıldığında, 3 damar hastalarında (darlık oranı ≥ % 50) progresyon daha sık bulundu (Tablo 3, p<0.05).

İki anjiyografi arasında MI geçiren 8 olguda da (% 100) progresyon saptandı. Rekateterizasyon nedeni persistan efor anginası veya unstable angina olanlarda progresyon sıklığı farklı bulunmadı (p>0.05, Tablo 4). Diğer taraftan, ilk anjiyodan önceki EKG'si normal olan olgularda progresyon % 26 sıklıkla görülürken, EKG'sinde geçirilmiş MI örneği olanlarda bu oran % 57 bulundu (p<0.05, Tablo 5). Koroner arter hastalığı yaygınlık skoru 0-9 arası olan grupta progresyon, skoru 10 ve daha yüksek olan gruba göre yüksek bulundu (0-36 ay arasında p<0.05, 36 aydan sonra p<0.01, Tablo 6).

Tablo 1. Değişik darlık oranlarındaki segmentlerde progresyon sıklığı

| İlk anjiyoda darlık oranı | Geçen süre (ay) | | | | | | p |
|---------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------|----------|
| | 0-24 | | 25-48 | | > 48 | | |
| segment sayısı | progresyon (+) | segment sayısı | progresyon (+) | segment sayısı | progresyon (+) | | |
| 0-24 | 351 | 15 %4 | 361 | 20 %5 | 187 | 14 %7 | p > 0.05 |
| 25-49 | 11 | 2 %18 | 11 | 4 %36 | 4 | 1 %25 | p > 0.05 |
| 50-74 | 21 | 1 %4 | 25 | 11 %44 | 11 | 3 %27 | p > 0.05 |
| 75-≤100 | 30 | 5 %16 | 10 | 5 %50 | 6 | 2 %33 | p > 0.05 |
| | | p<0.01 | | p<0.001 | | p<0.05 | |

Tablo 3. Hasta damar (\geq % 50) sayısı progresyon ilişkisi

| İlk anjiyo bulguları | Toplam hasta sayısı | Prog. (+) | 0-36 ay | | > 36 | | |
|----------------------------------|---------------------|-----------|---------|-----------|------|-----------|----------|
| | | | n: | prog. (+) | n: | prog. (+) | |
| Normal veya < % 50 | 10 | 3 % 30 | 4 | 2 %50 | 6 | 1 %17 | |
| Bir damar hastası (\geq % 50) | 28 | 13 % 46 | 17 | 9 %53 | 11 | 4 %36 | p > 0.05 |
| İki damar hastası (\geq % 50) | 22 | 11 % 50 | 16 | 8 %50 | 6 | 3 %50 | p > 0.05 |
| Üç damar hastası (\geq % 50) | 13 | 11 % 85 | 7 | 6 %86 | 6 | 5 %83 | p > 0.05 |

p < 0.05

Tablo 2. Progresyon görülen ve görülmeyen hastalarda geçen ortalama süre

| progresyon | ortalama geçen süre (ay) | |
|---------------------|--------------------------|-----------|
| görülen n: 38 | 34.00±22.86 | (6-98 ay) |
| görülmeyen n: 35 | 31.45±19.63 | (4-78 ay) |

p > 0.05

Tablo 4. Rekateterizasyon nedeni progresyon ilişkisi

| Rekateterizasyon nedeni | Hasta sayısı | Progresyon (+) | |
|---------------------------|--------------|----------------|----------|
| Persistan efor anginası | 26 | 9 % 35 | p > 0.05 |
| Unstable angina | 39 | 21 % 54 | |
| EKG'de yeni Mİ saptanması | 8 | 8 % 100 | p < 0.01 |

İlk anjiyoları normal 7 olgunun 9-66 ay arasında (ortalama 33.0±19.3) yapılan kontrol anjiyografilerinde sadece ikisinde-iki anjiyo arasında Mİ geçirmişlerdi-progresyon görüldü. Sol ventrikül skoru normal olan grupta progresyon anlamlı olarak daha seyrek bulundu (p<0.05, Tablo 7). Diğer taraftan, kollateral dolaşımın bulunup bulunmamasının progresyon sıklığını etkilemediği saptandı (p>0.05, Tablo 8).

Tablo 5. İlk anjiyo öncesi EKG ile progresyon ilişkisi

| İlk anjiyo öncesi EKG | Hasta sayısı | Progresyon (+) | |
|-----------------------|--------------|----------------|----------|
| Normal | 23 | 6 %26 | p < 0.05 |
| Geçirilmiş Mİ örneği | 42 | 24 %57 | |

Sigara, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, pozitif aile öyküsü, obezite ve yaş ile progresyon arasındaki ilişki Tablo 9'da görüldüğü gibi olup aralarında ilişki bulunmadı, sadece serum trigliserid düzeyi \geq 200 mg/dl olanlarda progresyon daha sık bulundu (p<0.01).

TARTIŞMA

Böyle bir çalışmada hasta seçiminin ne denli önemli olduğu aşikardır. Anjiyografisi yapılan hastalar ya cerrahiye verilmekte ya da ilaçla tedaviye devam edilip, ancak, yakınmalarında artma olması halinde kontrol anjiyografileri yapılmaktadır. Koronerlerdeki aterosklerotik lezyonun veya plağın zamanla büyüyerek kan akımını engellediği ve anginaya neden olduğu görüşü yaygın olarak kabul edilmektedir (16). Daralma önemli ölçüde artınca burada oluşan bir trombus Mİ'ne neden olabilir (1,17). KAH'nın progresyonunu kesin olarak gösterecek ne klinik, ne de bir laboratuvar bulgusu vardır (18). Ayrıca ilk anjiyogramdaki lezyonların lokalizasyonuna bakarak hangi

Tablo 6. Koroner arter hastalığı yaygınlık skoru progresyon ilişkisi

| İlk anjiyoda yaygınlık skoru | Geçen süre (ay) | | | | | | p | |
|------------------------------|-----------------|-----------|--------|------|-----------|--------|----------|--|
| | 0-36 | | | > 36 | | | | |
| | n: | prog. (+) | % | n: | prog. (+) | % | | |
| 0-9 | 30 | 13 | %43 | 20 | 7 | %35 | p > 0.05 | |
| 10 | 16 | 12 | %75 | 7 | 6 | %86 | p > 0.05 | |
| | | | p<0.05 | | | p<0.01 | | |

Tablo 7. Sol ventrikül skoru progresyon ilişkisi

| İlk anjiyoda sol ventrikül skoru | Hasta sayısı | Progresyon (+) | |
|----------------------------------|--------------|----------------|-----|
| 7 | 33 | 12 | %36 |
| 8-10 | 11 | 9 | %81 |
| 11-13 | 17 | 10 | %58 |
| ≥ 14 | 12 | 7 | %58 |
| p < 0.05 | | | |

Tablo 8. Kollateral dolaşım ile progresyon ilişkisi

| Kollateral dolaşım | Hasta sayısı | Progresyon (+) | |
|--------------------|--------------|----------------|-----|
| Var | 23 | 12 | %52 |
| Yok | 50 | 26 | %52 |
| p > 0.05 | | | |

bölgelerin infarktüs tehdidi altında olduğunu söylemek de mümkün değildir (17). İki anjiyo arasında Mİ geçiren 8 olgunun hepsinde progresyon gözlemlendi; bunların ikisinde ilk anjiyografi tamamen normaldi. Rösch ve ark. da (19) yeni bir Mİ'nün mutlaka KAH'ında progresyona işaret ettiğini ileri sürmüşlerdir.

Rekaterasyon nedeni olan angina tipi ile progresyon arasında bir ilişki saptanmadı. Marchandise ve ark. da (9) 22 normal koroner arterli olguda benzer sonuçlar bildirilmiştir. 73 olgunun ortalama 32.78±21.27 ay ara ile yapılan kontrol anjiyografisinde 38 olguda (% 52) progresyon gözlemlendi. Daha büyük gruplarla yürütülen çalışmalarda da benzer

sonuçlar alınmıştır. Kremer ve ark. (20) ortalama 30 ayda % 49 olguda, Moise ve ark. (21) ortalama 39 ayda % 44 olguda Visser ve ark. (22) ortalama 30 ayda % 56 olguda progresyon saptamışlardır.

Anjiyolar arasında geçen süre ve segmentlerdeki darlık oranının fazla olması pek çok çalışmada progresyonu belirleyen temel faktörler olarak ileri sürülmüştür (6,8,20,23). Çalışmamızda progresyon görülen grupla görülmeyen grup arasında geçen süre bakımından farklılık saptanmadı. Ayrıca, normal koroner arterlere sahip olgularla, 1,2 ve 3 damar hastası olgularda ilk 36 ay içindeki progresyon sıklığı ile 36 aydan sonraki dönemlerde progresyon sıklığı değişmiyordu. Aynı durum ilk anjiyoda koroner arter yaygınlık skoru düşük veya yüksek olan gruplar için de geçerliydi. Bemis ve ark. (2) ile Marchandise ve ark. da (9) progresyonun zamanla ilişkisi olmadığını ve her hastada farklı seyredebileceğini ileri sürmektedirler. Brusckhe ve ark. (7) üç defa koroner anjiyografi yapılan 168 olguda koroner aterosklerozisindeki progresyonun lineer seyretmediğini ve aralıklarla yapılan anjiyografilere dayanarak progresyon hakkında bir tahminde bulunmanın güç olacağını rapor etmişlerdir.

Olgularımızda, ilk anjiyoda darlık oranı fazla olan segmentlerde, 3 damar hastalarında ve KAH yaygınlık skoru yüksek olan olgularda progresyon hem erken hem de geç dönemlerde daha sık bulundu. Kramer ve ark. (8) ilk anjiyografideki patolojiye bakarak kaç damarda veya hangi damar veya damarlarda progresyon olacağını tahmin edilemeyeceğini, ancak, progresyonun zamanla ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir. Haft ve ark. da (1,4) progresyon sıklığını darlık oranı ≥ % 50 olan segmentlerle, < % 50 olan

Tablo 9. Risk faktörlerin progresyondaki önemi

| Risk faktör | Hasta sayısı | Progresyon (+) | | p değeri | |
|---------------------------------|--------------|----------------|----|----------|--------|
| Sigara | (+) | 52 | 28 | % 54 | > 0.05 |
| | (-) | 21 | 10 | % 48 | |
| Kolesterol mg/dl | < 200 | 22 | 9 | % 42 | > 0.05 |
| | 200-250 | 33 | 18 | % 54 | |
| | 251-300 | 14 | 8 | % 57 | |
| | > 300 | 4 | 3 | % 75 | |
| Trigliserid mg/dl | < 135 | 26 | 8 | % 30 | < 0.01 |
| | 135-200 | 26 | 12 | % 46 | |
| | > 200 | 21 | 18 | % 85 | |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | < 150 | 63 | 32 | % 50 | > 0.05 |
| | > 150 | 10 | 6 | % 60 | |
| Diastolik kan basıncı (mmHg) | < 90 | 61 | 31 | % 50 | > 0.05 |
| | > 90 | 12 | 7 | % 58 | |
| Aile öyküsü | (+) | 19 | 11 | % 57 | > 0.05 |
| | (-) | 54 | 27 | % 50 | |
| Yaş | < 40 | 22 | 12 | % 54 | > 0.05 |
| | 41-50 | 28 | 14 | % 50 | |
| | > 50 | 23 | 12 | % 52 | |

segmentlerde farklı bulmamışlardır. Ambrose ve ark. (24) ise progresyon saptadıkları 33 hastanın 20'sinde ilk anjiyodaki darlık oranının minimal olduğunu saptamışlar; Singh de (25) ilk anjiyoda saptadığı 105 lezyonun 34'ünde progresyon gözlerken, ilk anjiyoda tamamen normal olarak görülen segmentlerin 37'sinde "yeni lezyon" saptanmıştır.

Hipertrigliseridemi dışında risk faktörleri ile progresyon arasında bir ilişki saptanmadı. Bu durum, anjiyolar arasında geçen sürenin kısa olmasından kaynaklanabilir. Risk faktörlerin olumsuz etkilerinin ancak uzun dönemlerde belirgin hale gelebileceği gerçeği gözönünde tutulursa, olgularımızda böyle bir ilişki saptanmaması risk faktörlerinin önemini azaltmaz. Bazı çalışmalarda risk faktörlerinden sigara (2,9), hiperkolesterolemi (5,6,8), hipertansiyon ve diabet (9,10), aile öyküsü (2,9,10), obezite (8) ve ilk anjiyodan önceki EKG bulguları ile anjiyografik bulguların (2,10) progresyonu etkilemediği ileri sürüldüğü halde, bunun aksi sonuçlara ulaşmış çalışmalar da vardır (12,26). Ayrıca düşük ve yüksek dansiteli lipoproteinlerin birbirinden bağımsız olarak KAH insidansını etkilediği (27) ve hastalığın progresyonunda da önemli olduğu rapor edilmiştir (28,29).

Hasta yaşı ile progresyon sıklığında bir değişme saptanmadı. Bemis ve ark. (2) 40 yaşın altında progresyonu daha sık bulmuşlarsa da, fark istatistik olarak anlamlı değildi. Kramer ve ark. (8) 'da 50 yaşın altında progresyonu daha sık bulmuşlar, ancak, bunun çalışmalar arasındaki zaman farkından kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. KAH'ındaki progresyon kollateral damarların oluşumu için bir stimülüs olarak kabul edilmektedir (2,30). Olgularımızda ise kollateral teşekkülü ile progresyon arasında bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak, total oklüzyon veya irreversibl miyokard hasarı oluşmadan önce arteriyel duvarda meydana gelen değişimleri izlemek son derece önemlidir. Problem, hangi hastalara, hangi aralıklarla kontrol koroner anjiyografi yapılması gerektiğidir. Bu soruların yanıtını ararken total oklüzyon ile progresyonun patofizyolojik mekanizmalarının farklı olduğunu (31) ve lezyonu minimal veya tamamen sağlam olan segmentlerde de progresyonun azımsanmayacak oranlarda bulunduğunu hatırlatmak gerekir. Daha önce koroner anjiyografileri yapılmış hastaların angina pectoris nedeniyle tekrar hastaneye başvurmaları halinde, geçen süreye ve ilk anjiyodaki bulgulara fazla

önem vermeksizin kontrol koroner anjiyografilerinin yapılmasının uygun olacağını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Haft JI, Haik BJ, Goldstein JE, Brodyn NE: Development of significant coronary artery lesions in areas of minimal disease. *Chest* 94:731, 1988
2. Bemis CE, Gorlin R, Kemp HG, Herman MV: Progression of coronary artery disease. *Circulation* 47:455, 1973
3. Proudfit W, Bruschke C, Sones T: Natural history of obstructive coronary artery disease ten-year study of 601 non-surgical cases. *Prog Cardiovasc Dis* 21:53, 1978
4. Haft JI, Bachik M: Progression of coronary artery disease in patients with chest pain and normal or intraluminal disease on arteriography. *Am Heart J* 107:35, 1984
5. Kimbiris D, Segal BL: Coronary disease progression in patients with and without saphenous vein bypass surgery. *Am Heart J* 102:811, 1981
6. Bruschke AVG, Wijers T, Kolsters W, Landmann J: The anatomic evaluation of coronary artery disease demonstrated by coronary arteriography in 256 nonoperated patients. *Circulation* 63:527, 1981
7. Bruschke AVG, Kramer JR, Bal ET, Haque IU, Detrano RC, Goormastic M: The dynamics of progression of coronary atherosclerosis studied in 168 medically treated patients who underwent coronary arteriography three times. *Am Heart J* 117:296, 1989
8. Kramer JR, Matsuda Y, Mulligan JC, Aronow M, Proudfit WL: Progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 63:519, 1981
9. Marchandise B, Bourassa MG, Chaitman BR, Lesperance J: Angiographic evaluation of the natural history of normal coronary arteries and mild coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 41:216, 1978
10. Kimbiris D, Lavine P, Van Den Broek H, Najmi M, Likoff W: Devolutionary pattern of coronary atherosclerosis in patients with angina pectoris: coronary arteriographic studies. *Am J Cardiol* 33:7, 1974
11. Frick MH, Valle M, Harjola PT: Progression of coronary artery disease in randomized medical and surgical patients over a 5-year angiographic follow-up. *Am J Cardiol* 52:681, 1983
12. Raichlen JS, Healy B, Achuff SC, Pearson T: Importance of risk factors in the angiographic progression of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 57:66, 1986
13. Judkins MP: Selective coronary arteriography. *Radiology* 89:815, 1967
14. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al: AHA Committee Report: a reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 61:7, 1975
15. Bourassa MG, Enjalbert M, Campeau L, Lesperance J: Progression of atherosclerosis in coronary arteries and bypass grafts: ten years later. *Am J Cardiol* 53:102c, 1984
16. Willerson JT, Hillis D, Winniford M, Buja M: Speculation regarding mechanisms responsible for acute heart disease syndroms. *J Am Coll Cardiol* 8:245, 1986
17. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al: Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 12:56, 1988
18. Lopp FD: Progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 311:851, 1984
19. Rösch J, Rahimtoola SH: Progression of angiographically determined coronary stenosis. *Cardiovasc Clinics* 812:55, 1977
20. Kramer JR, Kitazume H, Proudfit WL, et al: Segmental analysis of the rate progression in patients with progressive coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 106:1427, 1983
21. Moise A, Goulet C, Theroux P, Taymans Y, Lesperance J, Bourassa MG: Spontaneous regression of coronary artery obstructions: incidence in 313 consecutive repeat angiograms. *Cathet Cardiovasc Diagn* 289:235, 1985
22. Vanhaecke J, Piessens J, Van de Werf F, Willems JL, De Geest H: Angiographic evolution of coronary atherosclerosis in non-operated patients. *Eur Heart J* 4:547, 1983
23. Moise A, Theroux P, Taymans Y, et al: Clinical and angiographic factors associated with progression of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 3:659, 1984
24. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Eng A, Riccio A, Gorlin R: Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 7:472, 1986
25. Singh RN: Progression of coronary atherosclerosis: clues to pathogenesis from serial coronary arteriography. *Br Heart J* 52:451, 1984
26. Barth JD, Jansen H, Kromhout D, Reiber JHC, Birkenhager JC, Arntzenius A: Progression and regression of human coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 68:51, 1987
27. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR: High density lipoproteins as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Med* 62:707, 1977
28. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF: Effects of therapy with colestyramine on progression of coronary atherosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 69:313, 1984
29. Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD: Diet lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. *N Engl J Med* 312:805, 1985
30. Gensini GG, Esente P, Kelly A: Natural history of coronary disease in patients with and without coronary bypass graft surgery. *Circulation* 50(II):98, 1975
31. Moise A, Lesperance J, Theroux P, Taymans Y, Goulet C, Bourassa MG: Clinical and angiographic predictors of new total coronary occlusion in coronary artery disease: analysis of 313 non-operated patients. *Am J Cardiol* 54:1176, 1984