



**UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
W POZNANIU**

lek. Joanna Agnieszka Dudziak

**Ocena wartości diagnostycznej
nowych markerów biochemicznych
(osoczowego białka typu A związanego z ciążą, PAPP-A
i wysokoczułej sercowej izoformy troponiny T, hs cTnT)
u pacjentów z objawami choroby niedokrwiennej serca**

Rozprawa doktorska wykonana w ramach Studiów Doktoranckich
w Zakładzie Biochemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej
Katedry Chemii i Biochemii Klinicznej

Promotor: Prof. dr hab. med. Lech Torliński

Poznań 2011

Praca finansowana z badań statutowych nr 502-01-02228369-0000260

*Z całego serca dziękuję Panu Profesorowi Lechowi Torlińskiemu
za inspirację i daną mi szansę rozwoju naukowego.
Nic bardziej nie wzmacnia człowieka, jak wiara w niego i okazane mu zaufanie.*

Mama powiedziała mi kiedyś, że każdy ma swojego Anioła.

Każdy ma i będzie go miał.

Jest na świecie piękna istota, której jestem wieczną dłużniczką

- dziękuję Mamo za to, że jesteś moim Aniołem.

Tobie pracę tę dedykuję.

„Dlaczego mam zatem słuchać serca?

Bo nie uciszysz go nigdy.

*I nawet gdybyś udawał, nadal będzie biło w Twojej piersi
i nie przestanie powtarzać tego, co myśli o życiu i świecie...”*

P. Coelho

SPIS TREŚCI

I. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	8
II. WSTĘP.....	9
1. Definicja i postać kliniczna choroby niedokrwiennej serca	9
1.1. Okres bezobjawowy	9
1.1.1. Nieme niedokrwienie miokardium	9
1.2. Okres objawowy	9
1.2.1. Dusznicza bolesna stabilna (SA)	9
1.2.2. Dusznicza bolesna niestabilna (UA)	10
1.2.3. Zawał serca (MI)	10
1.2.3.1. Zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI)	10
1.2.3.2. Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI)	11
1.2.4. Nagły zgon sercowy (SCD)	11
1.2.5. Ostre zespoły wieńcowe (OZW)	11
1.2.6. Klasyfikacja zawału serca	12
2. Epidemiologia choroby niedokrwiennej serca i ostrych zespołów wieńcowych	13
3. Patogeneza ostrych zespołów wieńcowych	15
3.1. Rozwój blaszki miażdżycowej	15
4. Diagnostyka niestabilnej blaszki miażdżycowej	25
4.1. Badania obrazowe	25
4.2. Markery destabilizacji blaszki miażdżycowej	27
4.2.1. Cięższe białko osocze typu A (PAPP-A, pregnancy associated plasma protein A)	27
4.2.1.1. Metodologia	28
4.3. Rola układu PAPP-A/IGF w destabilizacji blaszki miażdżycowej	31
5. Zmiany biochemiczne w miokardium pod wpływem niedokrwienia i reperfuzji	37
5.1. Mięsień sercowy niedokrwiony	37
5.2. Mięsień sercowy reperfundowany	38
6. Znaczenie wczesnego rozpoznania i leczenia stabilnej duszniczy bolesnej i ostrych zespołów wieńcowych	39
6.1. Dusznicza bolesna stabilna	39
6.2. Diagnostyka ostrych zespołów wieńcowych	39
6.2.1. Ból zawałowy	40
6.2.2. Zmiany w elektrokardiogramie (EKG)	41
6.2.3. Wykładniki świeżej martwicy mięśnia sercowego lub nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości w badaniach obrazowych	41
6.2.4. Markery biochemiczne	41
6.2.4.1. Markery martwicy	42
6.2.4.1.1. Sercowe izofomy troponiny (cTn)	42
6.2.4.1.2. Izoenzym MB kinazy kreatynowej (CK-MB)	48
6.2.4.1.3. Sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (h-FABP)	48

6.2.4.2. Markery niedokrwienia.....	50
6.2.4.2.1. Albumina modyfikowana niedokrwieniem (IMA).....	50
6.2.4.3. Markery dorzutu zawału serca.....	52
6.2.4.4. Markery reperfuzji.....	52
III. CEL PRACY	53
IV. MATERIAŁ I METODY BADAWCZE.....	54
1. Grupa badana i grupa kontrolna.....	54
1.1. Pacjenci z dusznicą bolesną stabilną - SA.....	55
1.2. Pacjenci z dusznicą bolesną niestabilną - UA.....	55
1.3. Pacjenci z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST- NSTEMI.....	56
1.4. Pacjenci z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST - STEMI.....	56
1.5. Pacjenci z bólem niewieńcowym - NI (neuralgia międzyżebrowa).....	56
2. Gensini SCORE, Vessel SCORE.....	57
3. Metodyka badań laboratoryjnych	60
3.1. Oznaczanie sercowej izoformy troponiny I (cTnI)	60
3.2. Oznaczanie sercowej izoformy troponiny T metodą wysokiej czułości (hs cTnT)	60
3.3. Oznaczanie osocznego białka ciężowego A (PAPP- A).....	61
3.4. Oznaczanie stężenia sercowego białka wiążącego kwasy tłuszczowe (h-FABP).....	61
3.4.1. Ocena jakościowa.....	62
3.4.2. Ocena ilościowa	62
3.5. Oznaczanie albuminy modyfikowanej niedokrwieniem (IMA).....	62
3.6. NT-proBNP, CRP, glukoza, lipidogram, kreatynina, GFR, elektrolity.....	63
4. Metody statystyczne.....	64
V. WYNIKI.....	65
1. Wyniki stężeń markerów biochemicznych (PAPP-A, hs cTnT, cTnI, h-FABP, IMA).....	65
2. Wartości odcięcia optymalne dla wczesnego rozpoznania niedokrwienia	67
3. Wartości odcięcia optymalne dla wczesnego rozpoznania niedokrwiennego uszkodzenia	69
4. Wartości odcięcia optymalne dla wczesnego rozpoznania NSTEMI.....	71
5. Wartości odcięcia optymalne dla wczesnego rozpoznania STEMI	73
6. Wartości odcięcia optymalne dla wczesnego rozpoznania zawału serca w grupie NSTEMI i STEMI.....	75
7. Modele diagnostyczne dla wczesnego rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego	77
8. Modele diagnostyczne dla wczesnego rozpoznania niedokrwiennego uszkodzenia.....	78
9. Modele diagnostyczne dla wczesnego rozpoznania NSTEMI.....	79
10. Modele diagnostyczne dla wczesnego rozpoznania STEMI	80
11. Modele diagnostyczne dla wczesnego rozpoznania zawału serca w grupie NSTEMI i STEMI	81
12. Porównanie wartości diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedyncze testy oraz ich optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego	82
13. Porównanie wartości diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedyncze testy oraz ich optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego.....	83

14. Porównanie wartości diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedyncze testy oraz ich optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania NSTEMI	84
15. Porównanie wartości diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedyncze testy oraz ich optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania STEMI	85
16. Porównanie wartości diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedyncze testy oraz ich optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania zawału serca w grupie NSTEMI i STEMI	86
17. Wyniki badania przedmiotowego, danych z wywiadu i badań dodatkowych w pięciu badanych grupach	87
18. Korelacje markerów sercowych z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca	92
19. Korelacje markerów sercowych z markerami stanu zapalnego	95
20. Czynniki predykcyjne zgonu i nagłego zatrzymania krążenia (NZK)	96
21. Korelacje markerów sercowych z zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych	96
VI. DYSKUSJA	98
1. Znaczenie kliniczne PAPP-A	98
1.1. Wartość diagnostyczna PAPP-A w OZW	99
1.2. Wartość prognostyczna PAPP-A	103
1.3. Wartość prognostyczna PAPP-A dla miażdżycy tętnic wieńcowych	104
1.4. Wpływ leczenia na PAPP-A	105
1.5. PAPP-A w schorzeniach pozasercowych	106
2. Znaczenie kliniczne sercowych izoform troponin	107
2.1. Wartość diagnostyczna hs cTnT	108
2.2. Wartość prognostyczna hs cTnT	112
2.3. Wartość prognostyczna hs cTnT dla miażdżycy tętnic wieńcowych	113
2.4. hs cTnT w populacji osób bez choroby niedokrwiennej serca	113
3. Znaczenie kliniczne h-FABP i IMA	114
VII. WNIOSKI	118
VIII. PODSUMOWANIE-KLINICZNE ZNACZENIE BIOMARKERÓW	120
IX. STRESZCZENIE	122
X. ABSTRACT	123
XI. ANEKS	124
XII. SPIS RYCIN	135
XIII. SPIS TABEL	136
XIV. PIŚMIENNICTWO	138

I. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ACB	wiązanie kobaltu przez albuminę
ACS	<i>acute coronary syndromes</i> , ostre zespoły wieńcowe
AUC	pole pod krzywą ROC
CABG	<i>Coronary Artery Bypass Graft</i> , pomostowanie aortalno-wieńcowe
CK	kinaza keratynowa
CK-MB akt	aktywność izoenzymu MB kinazy keratynowej
CK-MB masa	stężenie izoenzymu MB kinazy keratynowej
CRP	białko C-reaktywne
cTnI	sercowa izoforma troponiny I
cTnT	sercowa izoforma troponiny T
DTT	ditiotreitol
EKG	elektrokardiogram
HDL	lipoproteiny wysokiej gęstości
HDL-Ch	cholesterol frakcji HDL
hFABP	sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe
hs CRP	białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokiej czułości
IGF I	insulinopodobny czynnik wzrostu typu I
IGF	<i>impaired glucose fasting</i> , nieprawidłowa glikemia na czczo
IGFBP	białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu
IGT	<i>impaired glucose tolerance</i> , nieprawidłowa tolerancja glukozy
IMA	albumina modyfikowana niedokrwieniem
LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości
LDL-Ch	cholesterol frakcji LDL
NI	<i>neuralgia intercostalis</i> , neuralgia międzyżebrowa
NPV	<i>negative predictive value</i> , wartość predykcyjna ujemna
NS	nieistotne statystycznie
NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST
NT-proBNP	N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B
NZK	nagle zatrzymanie krążenia
OZW	ostry zespół wieńcowy
PAPP-A	osoczowe białko A związane z ciążą
PCI	pierwotna przezskórna angioplastyka wieńcowa
PPV	<i>positive predictive value</i> , wartość predykcyjna dodatnia
ROC	Receiver Operating Characteristics
SA	dusznica bolesna stabilna
SD	odchylenie standardowe
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST
TBA	kwask tiobarbiturowy
TBARS	substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym
UA	dusznica bolesna niestabilna

II. WSTĘP

1. Definicja i postać kliniczna choroby niedokrwiennej serca

Chorobę niedokrwinną serca (CHNS) definiuje się jako stan, w którym równowaga między zapotrzebowaniem, a możliwością zaopatrzenia mięśnia sercowego w tlen zostaje zaburzona. Początkowo, zaburzenia perfuzji najczęściej wywoływane są wysiłkiem, nadmiernym pobudzeniem nerwowym. Następnie, zauważalne są w trakcie spoczynku, by ostatecznie doprowadzić do martwicy mięśnia sercowego spowodowanej brakiem przepływu krwi w tętnicy wieńcowej.

Kliniczną manifestację CHNS stanowi spektrum objawów od bezobjawowej choroby wieńcowej, aż do nagłego zgonu sercowego (1).

1.1. Okres bezobjawowy

1.1.1. Nieme niedokrwienie miokardium

Wbrew pozorom jest to częste i groźne zjawisko, trudne do diagnostyki i wymagające intensywnego leczenia. Polega ono na występowaniu niedokrwienia mięśnia sercowego, które można wykazać metodami obiektywnymi (pomiar perfuzji mięśnia sercowego) bez klinicznych objawów dławicy piersiowej lub jej ekwiwalentów. Obserwowane jest ono u osób z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami czucia, uszkodzonym systemem ostrzegania. Bada się również udział czynników psychologicznych, modulację progu bólowego oraz możliwość uszkodzenia układu nerwowego (2). W badaniu ACIP (*Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Study*) dokonano analizy pacjentów bez dławicy i z udokumentowaną w koronarografii miażdżycą. Zmiany wielonaczyniowe dotyczyły 75% pacjentów, w tym prawie połowa z nich miała chorobę trzech naczyń (3).

1.2. Okres objawowy

1.2.1. Dusznica bolesna stabilna (SA, *Stable Angina*)

Objawy kliniczne są powodowane niewystarczającą suplementacją w tlen mięśnia sercowego w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania tzw. dławica wysiłkowa, wynikająca z ograniczenia przepływu w miażdżycowo zwężonym naczyniu wieńcowym. Terapia polega głównie na ograniczaniu niedokrwienia, stanu zapalnego i obniżaniu stężenia lipidów tak, aby uzyskać długotrwałą stabilizację blaszek miażdżycowych (1) (4).

1.2.2. Dusznicza bolesna niestabilna (UA, *Unstable Angina*)

Od momentu zaostrzenia stabilnej choroby wieńcowej mówimy o zespołach pękającej blaszki, będących wynikiem tworzenia się zakrzepu na jej powierzchni. W UA nadżerki i pęknięcia blaszki miażdżycowej prowadzą do częściowej i przemijającej okluzji tętnicy, z następczą aktywacją układu fibrynolitycznego. Całkowite zamknięcie naczynia nie przekracza 10-20 minut.

Postaci UA:

- *dławica „de novo”* - w początkowym okresie, świeża (do 2 miesięcy), o dużym nasileniu
- *dławica „crescendo”*- narastająca, o większej częstości coraz silniejszych epizodów
- *dławica spoczynkowa*
- *dławica pozawałowa* (do 2 tygodni po zawale serca)
- *dławica odmienna* (Prinzmetala, *variant angina*), której przepływ krwi zostaje ograniczony z powodu dynamicznego skurczu naczynia; dławica odmienna związana jest z patologią czynnościową śródbłonna, spowodowaną najczęściej paleniem tytoniu; często towarzyszą jej bóle migrenowe i zespół Raynauda
- *dławica mieszana*, w której czynnikiem pogarszającym przepływ wieńcowy jest skurcz naczynia wskutek nieadekwatnej odpowiedzi uszkodzonego śródbłonna na obecność blaszki miażdżycowej (1) (5).

1.2.3. Zawał serca (MI, *Myocardial Infarction*)

Kryteria zawału spełnia pacjent z bólem dławicowym nie reagującym na nitroglicerynę, z dynamicznymi zmianami EKG, bądź świeżymi zaburzeniami kurczliwości mięśnia sercowego, którym towarzyszy wzrost markerów martwicy miokardium w badaniach laboratoryjnych. Tradycyjny podział zawału serca obejmuje poniższe jednostki:

1.2.3.1. Zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *Non ST-elevation Myocardial Infarction*)

Grupa pacjentów z NSTEMI nie jest jednorodna. U części spośród nich, tzw. pacjentów najwyższego ryzyka, z ciągłym bólem, występują objawy niestabilności hemodynamicznej (ostra niewydolność krążenia) lub wręcz nawracające zatrzymania krążenia. W tej grupie można się spodziewać ostrej okluzji tętnicy wieńcowej. Jednak u większości pacjentów, NSTEMI jest skutkiem „przymykania się” naczynia przez zakrzep, często z wczesną reperfuzją. W NSTEMI dynamika procesu powstawania

martwicy myokardium jest wolniejsza, gdyż blaszka miażdżycowa jest większa, a okres do całkowitego zamknięcia naczynia przez formującą się skrzepinę dłuższy. W UA i NSTEMI najczęściej są to skrzepiny białe, bogatopłytkowe, powodujące mikroebolizację (6). Czas zamknięcia naczynia w NSTEMI jest dłuższy niż 20 minut, ale nie przekracza godziny. Obszar zawału jest mniejszy niż w zawale z uniesieniem odcinka ST, często z dobrze rozwiniętym krążeniem obocznym, stężenie markerów martwicy niższe, ale pacjent ma duże ryzyko nawracającego niedokrwienia, ponownego zawału, a nawet nagłego zgonu sercowego (5).

W UA i NSTEMI celem nadrzędnym jest zapobieganie dalszemu rozwojowi powstałego zakrzepu i aktywacja fibrylizacji endogennej. Rewaskularyzacja wieńcowa (PCI, *percutaneous coronary intervention*) jest wykonywana w celu poprawy przepływu krwi, zapobieganiu reokluzji i nawrotowi niedokrwienia (badanie TACTICS-TIMI 18 - *Treat Angina with aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 18*) (7).

1.2.3.2. Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-Elevation Myocardial Infarction*)

U pacjentów ze STEMI, w koronarografii najczęściej obserwowana jest amputacja tętnicy zaopatrującej dany region mięśnia sercowego, spowodowana pęknięciem blaszki miażdżycowej i wytworzeniem czerwonej, bogatej w fibrynę skrzepiny, która zamyka światło naczynia na minimum 1 godzinę. Zasadniczą metodą leczenia w tym przypadku jest zabiegowa reperfuzja, mająca na celu uzyskanie powrotu przepływu wieńcowego (1) (8).

1.2.4. Nagły zgon sercowy (SCD, *Sudden Cardiac Death*)

Wtórny do złośliwych arytmii komorowych indukowanych niedokrwieniem- VT/VF (częstoskurcz komorowy / migotanie komór, *Ventricular tachycardia / Ventricular fibrillation*) (1).

1.2.5. Ostre zespoły wieńcowe (OZW)

Terminem OZW określa się łącznie UA, NSTEMI, STEMI, które są wynikiem pęknięcia niestabilnej blaszki miażdżycowej w tętnicy wieńcowej, z następczym wykrzepianiem krwi w miejscu pęknięcia i całkowitym (STEMI) lub częściowym (NSTEMI/UA) zamknięciem światła tętnicy (1).

1.2.6. Klasyfikacja zawału serca

W nowej definicji zawału serca wyodrębniono kilka mechanizmów zawału serca, stanowiących podstawę jego klasyfikacji na 5 typów (9):

- *Typ 1* - samoistny zawał serca związany z niedokrwieniem spowodowanym pierwotnym incydem wieńcowym
- *Typ 2* - zawał serca wtórny do niedokrwienia będącego skutkiem zwiększonego zapotrzebowania na tlen albo ograniczonego zaopatrzenia w tlen
- *Typ 3* - nagły zgon sercowy poprzedzony nowym uniesieniem odcinka ST w EKG (elektrokardiogram), nowym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB, *Left Bundle Branch Block*), świeżym skrzepem w tętnicy wieńcowej udokumentowanym podczas koronarografii lub w badaniu pośmiertnym
- *Typ 4a* - zawał serca związany z PCI
- *Typ 4b* - zawał serca związany z zakrzepicą w stencie
- *Typ 5* - zawał serca związany z CABG (pomostowanie aortalno - wieńcowe, *Coronary Artery Bypass Graft*).

2. Epidemiologia choroby niedokrwiennej serca i ostrych zespołów wieńcowych

Ze względu na wysoką częstość występowania czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej oraz starzenie się populacji, choroba niedokrwienne serca jest nadal najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce i na świecie. Szacuje się, że w większości krajów europejskich, chorobę wieńcową stwierdza się u 20 000 – 40 000 osób na milion mieszkańców. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) liczba zgonów z powodu CHNS wzrosła z 7 100 000 w 2002 roku do 11 000 000 w 2020 roku. Występowanie duszniczy bolesnej u mężczyzn między 45 a 54 rokiem życia wzrasta z 2 do 5% i u 65-74 - latków rośnie ono z 11 do 20%. Natomiast u kobiet CHNS występuje w 0,5-1% i 10-14% w odpowiednich przedziałach wiekowych. Po 75 roku życia częstość występowania choroby wieńcowej jest porównywalna u obu płci (1). U większości chorych z SA rokowanie jest dobre, roczna śmiertelność waha się w granicach 0,6-2,6% (badania: INVEST - *The International Verapamil - Trandolapril Study*, TIBET - *Total Ischemic Burden European Trial*) (10) (11). W badaniu *Framingham Heart Study* wykazano, że ryzyko rozwoju objawowej choroby wieńcowej powyżej 40. roku życia wynosi 49% dla mężczyzn i 32% dla kobiet (12). Warto zaznaczyć, że u mężczyzn często pierwszą manifestacją choroby wieńcowej są ostre zespoły wieńcowe - 68%, zaś u kobiet - SA - 56% (13).

OZW nadal wiodą prym wśród przyczyn zachorowalności i śmiertelności w krajach wysoko rozwiniętych. Skala problemu została potwierdzona w licznych badaniach randomizowanych (POLSCREEN, EUROACTION, Narodowy program profilaktyki i leczenia chorób serca - POLCARD, DART - *Diet and reinfarction trial*, GISSI - *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico*) (14) (15) (16) (17). Z danych prezentowanych na stronie Ogólnopolskiego Rejestru OZW - PL-ACS wynika, że w naszym kraju liczba hospitalizacji z powodu OZW w 2008 roku wyniosła 229 247 osób - dane ze 106 ośrodków. W okresie od sierpnia 2007 roku do kwietnia 2008 roku do rejestru włączono 14 837 pacjentów. Spośród nich, u 40,6% rozpoznano UA, u 27,8% NSTEMI, zaś u 31,8% STEMI. PCI zastosowano u 78% pacjentów ze STEMI, 54% pacjentów z NSTEMI oraz 53% pacjentów z UA. Mimo iż w ostatnich latach obserwujemy ogromny postęp w zakresie leczenia schorzeń układu sercowo - naczyniowego nadal część pacjentów z OZW umiera, ponieważ leczeni są zbyt późno, aby uzyskać optymalny efekt terapii. Śmiertelność szpitalna w STEMI

wyniosła 5,9%, NSTEMI - 4,9%, natomiast u pacjentów z UA - 0,8% (18). Przyczyną tego zjawiska jest niejednokrotnie późna diagnoza, zwłaszcza u pacjentów bez wcześniejszych objawów choroby niedokrwiennej serca. Wśród tych, którzy zostali poddani leczeniu inwazyjnemu odnotowano 0,6-4,2% śmiertelność szpitalną. Co więcej, według danych OZW - PL-ACS, w obserwacji 2 - letniej śmiertelność pacjentów z NSTEMI leczonym inwazyjnie istotnie statystycznie przewyższyła grupę ze STEMI leczoną w ten sam sposób (26% vs 23%) (18). Zasadniczą różnicą pomiędzy tymi pacjentami jest czas, w jakim postawiono ostateczną diagnozę, obecność dodatkowych schorzeń w tej grupie chorych (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) oraz opóźnienie interwencji naczyniowej (18). Według obecnie obowiązujących standardów pacjent z NSTEMI nie jest wysyłany do pracowni hemodynamicznej w trybie natychmiastowym. Mając świadomość niepomyślnego rokowania w grupie chorych z NSTEMI starałam się skupić siły na poszukiwaniu markera, który przyspieszy selekcję tej grupy pacjentów, dostarczając zarazem informacji prognostycznych.

3. Patogeneza ostrych zespołów wieńcowych

3.1. Rozwój blaszki miażdżycowej

Na patofizjologię ostrych zespołów wieńcowych składają się wzajemne zależności pomiędzy śródbłonkiem, komórkami zapalnymi i prozakrzepową aktywnością krwi (19) (20).

W rzadszych przypadkach, ostry zespół wieńcowy może być wywołany przez:

- patologię naczynia np. zapalenie, rozwarstwienie, skurcz, anomalie wrodzone, powikłania po cewnikowaniu tętnic wieńcowych
- zaburzenie perfuzji mięśnia sercowego spowodowane przez hipotonię, niedokrwistość, zaburzenia rytmu, nadciśnienie tętnicze
- patologię krwi - predyspozycja do epizodów zakrzepowo- zatorowych (9).

Jednak najczęściej, bo w około 70%, jest skutkiem pęknięcia lub erozji blaszki miażdżycowej niezamykającej dotychczas światła naczynia w stopniu większym niż 50%, na które w różnym stopniu nakłada się zakrzepica i zatorowość dystalna, prowadzące ostatecznie do spadku perfuzji, niedokrwienia i martwicy miokardium (21). U pacjenta z chorobą niedokrwinną serca stopień zwężenia naczynia nie jest tak istotny jak dawniej uważaliśmy. Paradoksalnie wydaje się, że interesować nas powinny małe, niestabilne zmiany miażdżycowe, tylko w niewielkim procencie zwężające naczynie (zmiany nieistotne). Najczęstszą przyczyną OZW jest nie sama blaszka miażdżycowa, lecz zakrzep który się na niej tworzy (19). Ostatnie lata przyniosły znaczący postęp w zrozumieniu zjawisk prowadzących do martwicy mięśnia sercowego. OZW jest procesem dynamicznym, który zaczyna się w momencie destabilizacji podatnej blaszki miażdżycowej. Drugą kluczową rolę odgrywają aktywowane płytki krwi. Agregacja płytek jest prawidłową reakcją organizmu na przerwanie ciągłości śródbłonka. W sytuacji gdy tętnice objęte są procesem miażdżycowym, sygnał do tworzenia czopu hemostatycznego jest wysłany z „owrzodziały” blaszek miażdżycowych. Narastanie zakrzepu wiąże się z rozmiarem i trombogennością blaszki oraz liczbą pobudzonych komórek zapalnych. Potencjał zapalny krwi krążącej (tzw. trombogeniczna krew dużego ryzyka) również aktywuje układ krzepnięcia. Uszkodzony śródbłonek traci swoje właściwości naczyniorozszerzające i przeciwzakrzepowe (produkcja NO - tlenek azotu; PGI₂ - *prostaglandin I2*, prostacyklina; tPA - tissue plasminogen activator, tkankowy aktywator plazminogenu) na rzecz mediatorów naczyniozwężających i prozakrzepowych (ET1 - *endothelin 1*,

endotelina 1; PAI-1 - *plasminogen activator inhibitor 1*; inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1; TF - *tissue factor*, czynnik tkankowy; cząstki adhezyjne dla leukocytów i płytek krwi). Powstała w ten sposób skrzeplina jest odpowiedzialna za ostateczny obraz ostrego zespołu wieńcowego (22) (23). Dodatkowym czynnikiem pogarszającym przepływ wieńcowy jest skurcz naczynia wskutek nieadekwatnej odpowiedzi uszkodzonego śródbłonna na pęknięcie blaszki miażdżycowej (5).

Historia badań nad miażdżycą i chorobą niedokrwienną serca jest długa, barwna i obfituje w mnóstwo przełomowych dokonań. Choroba ta towarzyszy człowiekowi od dawna. Zaczęła się ujawniać wówczas, kiedy życie ludzkie stało się na tyle długie i bezpieczne, że śmierć „naturalna” w konsekwencji starzenia się, mogła w ogóle zaistnieć, wyprzedzić w czasie inne, niegdyś pierwszoplanowe przyczyny śmierci (powszechne wzajemne zabijanie, choroby zakaźne). Pierwszą koncepcję patofizjologii choroby niedokrwiennej serca jako konsekwencji miażdżycy tętnic wieńcowych przedstawił w 1809 roku A. Burns (24). Mechanizm powstawania zmian miażdżycowych próbowano tłumaczyć także kilkanaście lat później i kontynuuje się do dzisiejszego dnia. Do najciekawszych należą teorie (25):

- *teoria zapalna Hodgsona z 1815 roku*, który za powód duszniczy uważał stan zapalny naczyń wieńcowych, niezależny od zmian degeneracyjnych
- *teoria inkrustacyjna lub trombogenezы Rokitansky'ego z 1841 roku*, wg którego blaszka miażdżycowa jest zbudowana pierwotnie z włókniaka i elementów morfotycznych krwi, a następnie jest modyfikowana do rozpulchnionej masy zawierającej złogi cholesterolu, proces ten nie ma tła zapalnego
- *teoria lipidowa Virchowa z 1856 roku*, oparta na badaniach histologicznych płytek miażdżycowych, wg której miażdżycy jest wywoływana przez proces zapalny w śródbłonnku, a proliferacja komórek tkanki łącznej stanowi proces naprawczy po wcześniejszym zapaleniu spowodowanym nagromadzeniem LDL (*low - density lipoprotein*, lipoproteiny niskiej gęstości)
- *teoria monoklonalna - Beditt i Beditt* - traktująca rozrost komórek mięśniówki naczyń jako nowotworzenie
- *teoria oksydacyjna* - uszkodzenie jest warunkowane przez wolne rodniki
- *teoria immunologiczna, infekcyjna Bodjesa i Hanssona*, w której upatruje się udział bakterii (*Chlamydia Pneumoniae*), wirusów (*Herpes Simplex*) w formowaniu blaszki miażdżycowej

- *teoria jednolitej odpowiedzi na uraz z 1976 roku - Ross i Glomset*: uraz mechaniczny – nadciśnienie tętnicze; uraz jatrogenny – zabieg PCI; uraz chemiczny – LDL, homocysteina; uraz immunologiczny; uraz toksyczny; pojawiła się wraz z odkryciem czynników wzrostu i odbudowy tkankowej; teoria ta funkcjonowała do końca lat 90 ubiegłego wieku, jednakże inne badania wykazały, że śródbłonek pokrywający wczesne zmiany miażdżycowe nie jest w rzeczywistości naruszony.

Hipoteza Virchowa wiele lat oczekiwała na spektakularny i jednoznaczny dowód na istotny wpływ zapalenia na rozwój miażdżycy. Wreszcie w 1992 roku pojawiło się interesujące narzędzie badawcze - mysz apoE - knockout (pozbawiona genu apoE), rozwijająca miażdżycę spontanicznie. Z tego eksperymentu wyciągnięto wnioski dotyczące powstawania blaszki miażdżycowej u ludzi (26). Zapalną koncepcję miażdżycy potwierdziło również badanie o nazwie JUPITER (*Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), którego wyniki ogłoszono w 2008 roku. Wzięło w nim udział ponad 17 000 osób, które według oceny kardiologów zaliczały się do grupy o niskim i średnim ryzyku zachorowania na choroby układu sercowo - naczyniowego. Miały one niski poziom cholesterolu (poniżej 130mg/dl, przy normie do 190mg/dl), nieznacznie podwyższone białko C-reaktywne (CRP - *C reactive protein*), świadczące o rozwoju zapalenia. Połowie tej grupy podawano placebo, a połowie statyny, leki mające słabe działanie przeciwzapalne. Liczba zawałów, udarów i zgonów w tej drugiej grupie spadła tak drastycznie, że komisja etyczna, uznając wyniki za nie budzące wątpliwości, nakazała przerwanie eksperymentu na 2 lata przed jego planowanym zakończeniem (27). W 1999 roku Ross w pracy podsumowującej patogenezę miażdżycy: „*Mechanisms of disease: atherosclerosis - an inflammatory disease*”, nazwał ją ostatecznie chorobą zapalną. Autor opisał rozwój makroskopowych zmian miażdżycowych jako proces reakcji zapalnych o charakterze komórkowym i humoralnym, zapoczątkowanych w dzieciństwie. Mianowicie obecność tłuszczowych nacieków zapalnych (tzw. *fatty streak*), składających się z komórek piankowatych i limfocytów, jeszcze bez rdzenia z martwicy i pozakomórkowych złogów cholesterolu, obserwuje się już w ścianie aorty niemowląt. Kolejny etap zaawansowania miażdżycy to stabilna blaszka włóknista z małą zawartością lipidów pozakomórkowych, cechująca się nasilonym włóknieniem. Następnie powstaje złożona zmiana z cienką pokrywą włóknistą, dużym miękkim

jądrem lipidowym, uboga w mięśnie gładkie i kolagen, za to nacieczona komórkami zapalnymi, nierzadko z owrzodzeniem, zwapnieniem lub wewnętrznym krwotokiem-tzw. blaszka podatna na uszkodzenie. Efektem końcowym kontinuum patofizjologicznego aterosklerozy jest blaszka niestabilna (*vulnerable plaque*), czyli pęknięta i pokryta zakrzepem, której skutkiem jest progresja zwężenia naczynia, „zgorzel” lub „amputacja” tętnicy (28).

W ocenie ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych istotne jest nie tylko nasilenie procesu miażdżycy, ale przede wszystkim stabilność blaszek miażdżycowych. Obecnie uważa się, że rozwój i destabilizację blaszki miażdżycowej, można rozważać jako dwa odrębne zjawiska patofizjologiczne, które wymagają różnego traktowania terapeutycznego. Dysfunkcja śródbłonna, zwłaszcza utrata właściwości naczynioprotekcyjnych jest zasadniczą przyczyną rozwoju blaszki miażdżycowej (29). Za postęp miażdżycy odpowiadają powszechnie znane czynniki ryzyka choroby wieńcowej, tj. m.in. podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL, które odkładają się w ścianie naczynia, gdzie następnie podlegają działaniu stresu oksydacyjnego, który jest wyzwalany przez rozmaite stany zapalne w organizmie, w tym infekcje (*Chlamydia pneumoniae*, *wirus cytomegalii*, *Helicobacter pylorii*), bądź palenie papierosów (30). Najnowsze wyniki badań sugerują, że systemowe zapalenie może powodować „ranliwość” całego łożyska naczyń wieńcowych tj. jednoczesny rozwój wielu podatnych na pęknięcie blaszek miażdżycowych (31). Podczas zapalenia komórki śródbłonna, jak również krążące monocyty i makrofagi uwalniają interferon gamma ($IFN\gamma$), interleukinę 1β (IL- 1β), interleukinę 6 (IL6), co prowadzi do zwiększenia ekspresji molekuł adhezyjnych: międzykomórkowa molekula adhezyjna - ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) i molekula adhezji do śródbłonna naczyń - VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) na komórkach endotelium (32). Natomiast limfocyty, granulocyty, monocyty, płytki krwi produkują molekuly adhezyjne - selektyny (33). Miażdżycę nasila również hiperglikemia, która uszkadza ważne białka strukturalne (AGE - *advanced glycation endproducts* - wtórne produkty nieenzymatycznej glikacji białek), stres oraz nadciśnienie tętnicze, które zwiększając siły tarcia niszczy śródbłonek. Czynniki te nie tylko uszkadzają komórki endotelium, ale także uniemożliwiają ich regenerację (29). Badania post mortem osób, u których stwierdzono SCD wykazały, że dyslipidemia zagraża pęknięciem blaszki miażdżycowej, podczas gdy palenie tytoniu predysponuje do ostrej zakrzepicy tętnicy wieńcowej. Palenie tytoniu powoduje dysfunkcję

śródbłonka i ogranicza rozkurcz naczyń z powodu zmniejszonego uwalniania t-PA. Po części może to tłumaczyć tzw. „paradoks palaczy”, polegający na ich niższej śmiertelności szpitalnej wynikającej z faktu, iż leczenie trombolityczne świeżego zawału mięśnia sercowego w tej grupie chorych częściej przywraca drożność tętnicy zawałowej (zauważono korelację między niską aktywnością t-PA a skutecznością trombolizy), natomiast śmiertelność ogólna w przebiegu zawału wśród osób palących jest jednak większa (34). W ostatnich latach coraz więcej zwolenników ma również teoria „oddziaływania z zewnątrz do wewnątrz” w której wykazano, że w rozwoju miażdżycy ma udział nie tylko błona wewnętrzna i środkowa tętnic, ale również przydanka (35). Okazało się, że komórki przydanki i nasierdziowej tkanki tłuszczowej mogą wydzielać cytokiny prozapalne takie jak Il-1 β , Il6, czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF α - *tumor necrosis factor α*), czynnik chemotaktyczny makrofagów (MCP-1 - *monocyte chemotactic protein 1*) (36). Stwierdzono także pozytywną korelację między stopniem zwężenia tętnicy wieńcowej, wielkością lipidowego rdzenia, ilością blaszek niestabilnych, skurczem naczyń a zapaleniem w przydance (37). W kolejnych pracach okazało się, że obecność w otoczeniu tętnicy MCP-1, Il-1 β , utlenionych LDL (oxLDL- *oxidized LDL*) i innych endotoksyn prowadzi do skurczu tętnicy, albo do powstania nowej zmiany miażdżycowej w zdrowym dotychczas naczyniu. Substancje te indukują gromadzenie się makrofagów i ich migrację z przydanki do wewnętrznych warstw naczyń (38). Co więcej, endotoksyny są transportowane przez vasa vasorum bezpośrednio do śródbłonka. Najwięcej vasa vasorum spotykanych jest na granicy blaszki i zdrowej części naczyń tam, gdzie jednocześnie obserwuje się największy naciek zapalny (39).

Zmiany miażdżycowe zarówno stabilne jak i niestabilne występują w dwóch rodzajach morfologicznych. Pierwszy rodzaj blaszek lokalizuje się najczęściej w bifurkacjach tętnic. Mają one charakter ekscentryczny, z lokalną dysfunkcją śródbłonka, a sam proces przebudowy odśrodkowej w miejscu blaszki miażdżycowej nazywany jest *fenomenem Glasgowa*. Fundamentalne znaczenie ma fakt, że w obrębie skierowanego na zewnątrz remodelingu istotnie częściej toczy się aktywny proces zapalny. Zmiany te nie prowadzą do istotnego przewężenia naczyń, co ma kliniczne znaczenie, gdyż opóźnia rozpoznanie i zagrożenie ostrym zespołem wieńcowym, który u tych pacjentów występuje istotnie częściej. Błona wewnętrzna wyścielająca pozostałą część obwodu naczyń, nie objętą przez zmianę miażdżycową, wykazuje prawidłowe właściwości naczynioruchowe (40). Natomiast drugi rodzaj zmian - blaszki koncentryczne -

spotykane są w naczyniach poddanych rewaskularyzacji, w naczyniach wieńcowych serca przeszczepionego, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. W tym rodzaju uszkodzenia, cała błona wewnętrzna objęta jest procesem miażdżycowym, a naczynie nie ma zdolności relaksacji. Aktualne podejście do OZW opiera się na twierdzeniu, że zaawansowane blaszki miażdżycowe istotnie zwężające światło i będące przyczyną dławicy wysiłkowej, są blaszkami o niskim ryzyku pęknięcia w porównaniu z mniejszymi, ale podatnymi na uszkodzenie blaszkami, gotowymi do pęknięcia i wyzwolenia kaskady prowadzącej do ostrego epizodu wieńcowego (41).

Podatna na uszkodzenie, ranliwa, trombogenna, wysokiego ryzyka blaszka miażdżycowa to synonimy zmiany miażdżycowej, która potencjalnie może ulec destabilizacji i zakrzepicy, a co się z tym wiąże, może być przyczyną OZW. Stabilność zmian stanowi zasadniczy czynnik różnicujący zmiany z niskim potencjałem oksydacyjnym, lecz niekiedy hemodynamicznie istotne, od metabolicznie aktywniejszych, podatnych na pęknięcie małych blaszek (42). Objawy kliniczne miażdżycy mogą stopniowo nasilać się wraz z wiekiem pacjenta, ale też choroba może przebiegać bezobjawowo, ponieważ progresja blaszki i losy chorych nie zawsze ściśle się ze sobą wiążą, a pierwszym symptomem miażdżycy może być zawał serca, czy udar mózgu. Progresja blaszki jest nagła, często nieprzewidywalna, nie jest również jasne dlaczego niektóre blaszki są przyczyną objawów klinicznych, podczas gdy inne pękają bezobjawowo lub goją się zapoczątkowując remodeling, którego skutkiem jest zwężenie światła naczynia. Za najbardziej typowy objaw miażdżycy wciąż uchodzi OZW, a jego wystąpienie zależy przede wszystkim od następujących czynników:

- blaszek podatnych na uszkodzenie
- zaburzenia równowagi między „trombogenną krwią” i fibrylizacją
- obecności krążenia obocznego (43).

Stabilność blaszki miażdżycowej jest uwarunkowana m.in. jej budową - stosunkiem ilościowym poszczególnych komponentów. Stabilna blaszka ma mały rdzeń lipidowy i silną czapę włóknistą, zabezpieczającą ją przed pęknięciem. Kumulacja czynników ryzyka miażdżycy stymuluje nacieczenie blaszki przez komórki zapalne - makrofagi i limfocyty T. Potencjalna blaszka będąca prekursorem blaszki niestabilnej ma zachwianą równowagę pomiędzy lokalnymi procesami syntezy i rozkładu tkanki łącznej oraz produkcji przez te komórki prozapalnych cytokin. W modelach eksperymentalnych wzrost aktywności enzymów proteolitycznych - metaloproteinaz (MMPs -

metalloproteinases), zwłaszcza MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, niszczących macierz pozakomórkową był spowodowany działaniem plazminy, Il1, Il6, TNF α , regulatorów transkrypcji białek takich jak IFN γ , który hamuje regenerację miocytów ściany naczynia (44). Czapa włóknista cieńsze, zwłaszcza w obszarze ramion blaszki bezpośrednio łączących się z wolną ścianą naczynia i następnie zmniejsza swoją odporność na nacieki zapalne rozszerzający się z rdzenia, jak i na czynniki fizyczne działające od strony światła naczynia. Aktywny proces zapalny prowadzi także do podwyższenia temperatury w rdzeniu lipidowym, wskutek czego znajdujące się tam kryształy cholesterolu przekształcają się w płynne estry, a sama blaszka jest bardziej miękka i podatna na uszkodzenie (45). Pęknięta już blaszka jest bogatym źródłem TF, który aktywuje kaskadę krzepnięcia w tej części tętnicy (46). Cechy histopatologiczne blaszki miażdżycowej podatnej na uszkodzenie zaproponował Naghavi i wsp. (Tabela 1) (19).

Kryteria większe:	Kryteria mniejsze:
<ul style="list-style-type: none"> - zapalenie z naciekiem : <ul style="list-style-type: none"> • monocytów • makrofagów • limfocytów - cienka pokrywa blaszki z nieregularnie ułożonym kolagenem - duży rdzeń lipidowy >50% objętości - erozja śródbłonna z przyścienną agregacją płytek - pęknięcia na granicy blaszki i zdrowej części naczynia, gdzie jest ona najcieńsza, a nacieki zapalne największe- stwierdzane częściej u mężczyzn poniżej 50. roku życia - erozja blaszki (nadżerki, szczeliny) stwierdzana częściej u kobiet w wieku przedmenopauzalnym i osób palących papierosy, której towarzyszy stosunkowo duża liczba komórek mięśni gładkich oraz proteoglikanów, z nielicznymi makrofagami i niewielkimi zwapnieniami - krytyczne zwężenie naczynia 	<ul style="list-style-type: none"> - powierzchownie położone złogi wapnia - żółta barwa w angioskopii - dysfunkcja śródbłonna - krwotok wewnątrzblaszkowy - zwykle ekscentryczna przebudowa naczynia

Tabela 1. Histopatologiczne markery blaszki miażdżycowej podatnej na uszkodzenie (19)

Kryteria te zawierają w sobie nie tylko patologię strukturalną (erozja, przebudowa), ale i czynnościową (zapalenie, aktywacja układu hemostazy). Ponadto, w części przypadków obok niestabilnych lub stabilnych blaszek, do wywołania OZW niezbędna jest trombogenna krew dużego ryzyka. Typową cechą OZW jest występowanie ogólnoustrojowego stanu zapalnego, którego odzwierciedleniem są występujące we krwi wysokie stężenia markerów zapalnych, takich jak CRP czy Il6, dlatego „ocena

pacjenta wysokiego ryzyka” wymaga zastosowania szerokiego wachlarza narzędzi diagnostycznych (20).

Wpływ na nasilenie procesu zapalnego mają również substancje o działaniu przeciwzapalnym i endogenne inhibitory tkankowe MMPs tzw. TIMPs (*tissue inhibitors of metalloproteinases*), które łącząc się z MMP regulują ich aktywność. Silne właściwości przeciwzapalne wykazuje również interleukina 10 (Il10), która hamuje niekorzystne działanie TF, czynnika transkrypcji jądrowej NF kappa B (NF- κ B- *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) czy metaloproteinaz. U pacjentów z UA stwierdzono zmniejszone stężenie Il10 (47).

Intrygująca jest koncepcja blaszki podatnej na pęknięcie, jako krótkoterminowego prekursora blaszek niestabilnych, które mogą wywołać OZW. Opisy blaszki strukturalnie wrażliwej na uszkodzenie najczęściej koncentrują się na jej rdzeniu lipidowym, stanowiącym >40% całości pola zmiany i z grubością pokrywy ok. 65 - 150 μ m, potencjalnie podatnej na mechaniczne siły ścinające i proces zapalny (48). Muller i wsp. postulują rozszerzenie tej koncepcji tak, by obejmowała ona również zmiany bogate w proteoglikany, które są również podatne na destabilizację i zakrzepicę. Jak wynika z badań sekcyjnych około 1/3 dużych zakrzepów tworzy się właśnie na blaszkach ubogich w lipidy i zawierających głównie proteoglikany (49) (50). Pacjenci z takimi blaszkami to zazwyczaj kobiety, u których do OZW dochodzi na skutek nie tyle pęknięcia, ale erozji błony wewnętrznej, nadżerek i zakrzepicy, a sam epizod nie jest związany z wysiłkiem. Pacjenci z takimi blaszkami odnoszą lepsze wyniki przy zastosowaniu leczenia przeciwzapalnego i przeciwzakrzepowego, a leczenie hipolipemizujące niekoniecznie musi przyczyniać się do korzystnej przebudowy, jaką obserwujemy w blaszkach bogatolipidowych (51). Nadal niemożliwym pozostaje oszacowanie czasu destabilizacji wrażliwej blaszki (tygodnie, miesiące, lata) jak i ostatecznej przyczyny jej pęknięcia (naprężenie mechaniczne, skurcz, zapalenie śródbłonna). Blaszkami o takiej morfologii występują w dużym procencie także u chorych klinicznie stabilnych. Blaszkami czynnościowo podatnymi na uszkodzenie, to blaszki ze szczelinami pokryte skrzeplinami z różnych okresów warstw.

Frustrująca nieprzewidywalność losów pacjentów wynika z tego, że nie mamy wystarczająco dużo danych o naturalnej historii blaszek. Brakuje testu, który wyznaczyłby krytyczny etap kaskady niedokrwienia, czyli destabilizację blaszki miażdżycowej. Marker taki umożliwiłby podjęcie leczenia przed wystąpieniem ostrego niedokrwienia. Nie należy go zatem poszukiwać wśród markerów niedokrwienia ani

niewątpliwie martwicy. Mógłby to być związek uczestniczący w procesie transformacji blaszki podatnej na uszkodzenie w niestabilną, uwalniany do krwi w chwili jej pęknięcia (1).

4. Diagnostyka niestabilnej blaszki miażdżycowej

Wiadomym jest fakt, że brakuje obecnie metody diagnostycznej, która mogłaby wskazać operatorowi zmiany stwarzające duże zagrożenie ostrym zespołem wieńcowym, a żadne badanie nieinwazyjne nie wykryje blaszki miażdżycowej, która mimo intensywnego rozwoju nie zwężyła w stopniu istotnym naczynia.

Małe blaszki ze względu na ich duży procentowy udział w całkowitej liczbie blaszek, są najczęstszą przyczyną OZW. Krążenie oboczne jest zwykle lepiej rozwinięte w obecności dużych, a nie małych stenoz, zatem rozmiary blaszki i jej stabilność to dwa oddzielne problemy. Kardiolodzy inwazyjni są świadomi tego, że często widzą niestabilne blaszki miażdżycowe, jednak ich identyfikacja i dalsze specyficzne leczenie wymaga stworzenia nowych technologii.

4.1. Badania obrazowe

Angiografia, mimo że nazywana złotym standardem w diagnostyce choroby wieńcowej, nie daje pełnej informacji o cechach blaszki miażdżycowej, nie jest też pozbawiona błędów. Przyczyną jest nie tylko subiektywna ocena wyniku tego badania w zależności od operatora, ale również to, że jest ono ograniczone przez problemy natury technicznej przy obrazowaniu zmian obejmujących rozgałęzienie czy odejście tętnicy. Problem stanowią także pacjenci z tzw. zwężeniami granicznymi w angiogramie (tj. zwężenie średnicy światła w przedziale 40-70%, a w pniu lewej tętnicy wieńcowej - 30-50%) lub nawet bez ewidentnych zwężeń (52). Sama koronarografia nie dostarcza informacji o fizjologicznej istotności zwężenia. W takich sytuacjach wykonuje się jednocześnie badanie czynnościowe, mierząc cząstkową rezerwę przepływu (FFR - *fractional flow reserve*). Ta ostatnia metoda opiera się na pomiarze gradientu przezzwężeniowego, czyli stosunku maksymalnego przepływu uzyskanego w warunkach przekrwienia (prowokowanego podaniem adenozyiny) w naczyniu wieńcowym za zwężeniem, do przepływu przed zwężeniem (53). Prawidłowy wynik to 1,0, a wartość $<0,7$ koreluje z zaburzeniami perfuzji wieńcowej oraz jest połączona z cechami niedokrwienia w trakcie wysiłku (54).

Koronarografia jest badaniem odzwierciedlającym jedynie zarys światła tętnicy, nie pozwala na dokładną ocenę ściany naczynia i toczącego się w jej obrębie procesu chorobowego. Wynik badania nie uwzględnia zatem blaszek rosnących ekscentrycznie, bez zwężenia światła. Ponadto brakuje jasnych i specyficznych cech angiograficznych,

które wyróżniałyby blaszki niestabilne, dlatego identyfikacja najbardziej zagrażających zmian w rutynowym angiogramie nie jest obecnie możliwa. Wiele przypadków ostrych zespołów wieńcowych spowodowanych jest przez pęknięcie niestabilnej blaszki miażdżycowej, która w wykonanej wcześniej koronarografii nie zwężyła światła naczynia w sposób istotny.

Metodą pozwalającą na wizualizację ściany naczynia, jej remodelingu oraz morfologii blaszki miażdżycowej jest ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (IVUS- *intravascular ultrasound*) (55). Obszary hipoechogeniczne w stosunku do przydanki odpowiadają rdzeniowi bogatemu w lipidy, natomiast hiperechogeniczne - pokrywie włóknistej, zwapnienia odbijają ultradźwięki. Na tej podstawie wyróżniono w opisie IVUS blaszki miękkie, włókniste, zwapniałe i mieszane. Blaszki pęknięte najczęściej są hipoechogeniczne (echogeniczność >70% powierzchni przekroju blaszki jest niższa w porównaniu z przydanką) i mają obraz tzw. *empty cavity* - jamy z fragmentami czapeczki włóknistej. Nadal jednak kryteria istotności zmiany w ultrasonografii opierają się głównie o redukcję pola powierzchni światła naczynia (56). Czulość IVUS w wykrywaniu niestabilnej blaszki wynosi ok. 37% (57). Aby ją zwiększyć, opracowywane są modyfikacje sondy ultradźwiękowej: wykorzystanie fal radiowych, elastografia. Obiecującą metodą przyżyciowego zobrazowania zmian zagrożonych destabilizacją wydaje się być wirtualna histologia (IVUS-VH - *intravascular ultrasound-virtual histology*). W tej metodzie, blaszki odpowiedzialne za OZW cechują się dużym polem powierzchni rdzenia martwiczego w stosunku do tkanki włóknistej i elementów tłuszczowych. Główną praktyczną zaletą tej metody jest możliwość zastosowania jej w pracowni hemodynamicznej, problemem pozostaje cena jednorazowych zestawów i wciąż ograniczenia techniczne - zniekształcenia obrazu oraz ograniczenia anatomiczne - kręte, zwapniałe naczynia (58). Technika IVUS oraz inne nowe badania takie jak spektroskopia, czy tomografia koherentna, w której m.in. podjęto próbę oceny ilościowej zawartości makrofagów w blaszce miażdżycowej, z powodu wysokiej ceny, małej dostępności oraz inwazyjności wciąż nie są możliwe do zastosowania jako prewencja w badaniach na dużą skalę (59).

Zmiany graniczne są bardzo często rozpoznawane w trakcie koronarografii. Z jednej strony u podłoża OZW leżą stosunkowo niewielkie, niestabilne blaszki miażdżycowe, z drugiej, według medycyny opartej na faktach, implantacja stentów do zmian granicznych narażała pacjentów na większe ryzyko wystąpienia zgonu lub zawału serca (60). Markery biochemiczne niestabilności blaszki miażdżycowej ułatwiłyby

kardiologowi podjęcie decyzji terapeutycznej w tej grupie pacjentów. Marker taki powinien mieć znaczenie nie tylko diagnostyczne, ale i prognostyczne. Spośród pacjentów z niespecyficznymi bólami w klatce piersiowej powinien wyłonić pacjentów najwyższego ryzyka OZW, którzy faktycznie wymagają skierowania do szpitala w celu wykonania koronaroplastyki.

4.2. Markery destabilizacji blaszki miażdżycowej

Coraz szersza wiedza na temat patogenezy chorób sercowo naczyniowych stymuluje poszukiwanie nowych markerów, charakterystycznych dla poszczególnych etapów kontinuum patofizjologicznego miażdżycy tętnic wieńcowych: zapalenie, destabilizacja, pęknięcie blaszki, niedokrwienie, zawał. Celem tego postępowania jest wdrożenie strategii wielomarkerowej. Wśród proponowanych markerów są markery zapalenia wskazujące na niestabilność blaszki (MMP-9, mieloperoksydaza, ICAM-1, VCAM-1 lub na jej pęknięcie (ciążowe białko osoczowe typu A - PAPP-A- *pregnancy-associated plasma protein A*, łożyskowy czynnik wzrostu - PIGF - *placental growth factor*, VCAM-1), bądź etap tworzącego się zakrzepu (rozpuszczalny ligand CD40 - *sCD40L-soluble CD40 ligand*, D- dimery, czynnik von Willenbrandta, PAI-1) (61).

W przypadku każdego z tych czynników potwierdzono ich wartość prognostyczną w co najmniej w kilku badaniach. Jak wskazują prace ostatnich lat, bardzo obiecującym markerem niestabilnej blaszki miażdżycowej wydaje się być białko PAPP-A.

4.2.1. Ciążowe białko osoczowe typu A (PAPP-A, *pregnancy associated plasma protein A*)

Ciążowe białko osoczowe typu A otrzymało akronim PAPP-A jako pierwsze z czterech białek wykrytych w wysokich stężeniach u kobiet ciężarnych (62). Jest glikoproteiną należącą do grupy metaloproteinaz wiążących cynk. W 1999 roku Lawrence i wsp. wykazali, że substratami tego enzymu są 4 i 5 białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP4 i -5 - *insulin-like growth factor-binding protein*) (63). PAPP-A jest znane w ginekologii jako białko produkowane w stężeniach 985-3655 mIU/l przez trofoblasty prawidłowo rozwijającej się ciąży (64). Dotychczas miało ono zastosowanie w teście przesiewowym w kierunku zespołu Downa między 10 a 13 tygodniem ciąży. W surowicy matek dzieci z trisomią 21, PAPP-A osiąga niższe niż normalnie stężenie już w pierwszym trymestrze ciąży (65) (66). Pod względem strukturalnym, u ciężarnych

ponad 99% cząsteczek PAPP-A występuje w postaci heterotetrameru o masie 500 kDa (67). Składa się on z dimeru PAPP-A (400 kDa), połączonego wiązaniem dwusiarczkowym z dimerem prekursora głównego białka zasadowego eozynofilów (proMBP - *proform of eosinophil major basic protein*). ProMBP jest białkiem pochodzenia łożyskowego o masie 50 kDa, które jest inhibitorem PAPP-A (68). PAPP-A przypisuje się istotną funkcję w prawidłowej ekspresji insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF - *insulin-like growth factor*) w łożysku. Wskutek proteolitycznej aktywności tego białka, wolny IGF-II poprzez wpływ na strukturę i funkcję łożyska stymuluje wzrost zarodka. Natomiast rolą IGF-I jest regulacja przepływu substancji odżywczych w jednostce łożyskowo - płodowej (69). Niedobór PAPP-A wiąże się ze zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego i małą masą urodzeniową dziecka (70). Pojawiają się również doniesienia o zastosowaniu PAPP-A w drugim i trzecim trymestrze jako czynnika prognostycznego poronienia zagrażającego i gestozy (71). Obecność kompleksu PAPP-A-proMBP w niskich stężeniach (1,51-7,59 mIU/l) wykazano również w surowicy zdrowych mężczyzn i nieciążarnych kobiet (72). Potwierdziły to badania Overgaard i wsp. Dzięki zastosowaniu odwrotnej transkrypcji łańcuchowej reakcji polimerazy (RT-PCR- *reverse transcription - polymerase chain reaction*) wykazali oni obecność mRNA PAPP-A i proMBP nie tylko w jajnikach, endometrium i myometrium, ale również w nerkach, okrężnicy i komórkach szpiku. Znaczenie PAPP-A w tej populacji nie jest znane. Prawdopodobnie poprzez IGF, PAPP-A ma udział w proliferacji i różnicowaniu komórek (miogeneza, osteogeneza) (73).

4.2.1.1. Metodologia

Mimo iż większość prac dotyczących PAPP-A opiera się na metodologii z użyciem komercyjnych testów przeznaczonych do diagnostyki zespołu Downa, właściwy zestaw do oznaczenia PAPP-A u pacjentów z OZW powinien różnić się od tych, które stosuje się w ginekologii, gdyż białko wykrywane u kobiet w ciąży jest tetramerem. Metoda wykrywania PAPP-A u pacjentów kardiologicznych powinna być oparta na testach immunochemicznych z zastosowaniem przeciwciał swoście wiążących homodimer PAPP-A pozbawiony białka proMBP tzw. wolny PAPP-A. W przytoczonych powyżej badaniach wykazano, że PAPP-A występuje również w niskich stężeniach w populacji osób zdrowych. Jest to głównie forma kompleksu z proMBP, podczas gdy wolny PAPP-A jest nieoznaczalny. Podkreślić należy zatem, że u pacjentów z OZW znaczenie

ma wolny PAPP-A, a testy mierzące sumę formy wolnej i związanej mogą powodować wystąpienie wyników fałszywie dodatnich. Dodatkowo, PAPP-A pochodzące z niestabilnej blaszki miażdżycowej uwalniane jest w niższych stężeniach niż podczas ciąży, dlatego konieczne jest stosowanie testów o wyższym poziomie detekcji niż komercyjne testy stosowane w ginekologii. Piśmiennictwo dostarcza wciąż zbyt mało badań dla jednoznacznego określenia progu diagnostycznego i prognostycznego OZW. Poszczególne badania różnią się nie tylko punktami czasowymi oznaczania PAPP-A, ale i metodologią. Na wynik PAPP-A dodatkowo wpływa stosowana antykoagulacja pod postacią EDTA (*Ethylene Diamine Tetraacetic Acid*, kwas etylenodiaminotetraoctowy) i heparyny. EDTA ze względu na powinowactwo do jonów cynku i wapnia prowadzi do usuwania ich z cząsteczki PAPP-A. W efekcie dochodzi do zmian konformacyjnych cząsteczki PAPP-A i zaniku jej głównych epitopów. Ta modyfikacja uniemożliwia wiązanie przeciwciał stosowanych w testach immunochemicznych wykrywających PAPP-A (74) (75). Fałszywie zaniżone wyniki, jako skutek maskowania epitopów uzyskiwane są również przy stosowaniu osocza heparynizowanego i przy leczeniu przeciwkrzepliwym przy pomocy heparyny (76) (77) (78) (79). W Tabeli 2 przedstawiono dostępne testy PAPP-A.

W marcowym wydaniu magazynu *Clinical Biochemistry* z 2011 roku pojawił się ciekawy abstrakt Iversena i wsp., którzy zaprzeczyli że PAPP-A jest markerem niestabilnej blaszki miażdżycowej. Badanie to miało na celu ocenę uwalniania PAPP-A podczas niedokrwienia i pod wpływem leczenia heparyną. Analiza immunohistochemiczna niestabilnych blaszek miażdżycowych i tkanek nie objętych miażdżycą, pochodzących od zdrowych ochotników nie wykazała obecności PAPP-A w niestabilnych blaszkach miażdżycowych, natomiast w obydwu grupach zauważono wzrost PAPP-A po podaniu heparyny. W kolejnym etapie wycinki zdrowej ściany tętnicy poddano inkubacji z heparyną i stwierdzono pojawienie się PAPP-A. Zaskakujące wnioski z tego badania wskazują, że PAPP-A w OZW nie pochodzi z niestabilnych blaszek miażdżycowych, lecz wzrasta pod wpływem stosowanego leczenia heparyną (80).

Wymienione wyżej czynniki powodują, że PAPP-A nie znalazł się jeszcze we wspólnym dokumencie NACB (*National Academy of Clinical Biochemistry*) i

Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2007 roku jako pewny kandydat na liście nowych markerów OZW (81).

Test	Producent	Materiał	Próg detekcji	Kalibracja	Przeciwciała	Metoda detekcji	Specyficzność testu
Bayes-Genis (82)	Statens Serum Institut Dania	Surowica	0,03 mIU/l	WHO 78/610	pab, mab	Immunoenzymatyczna amplifikacja biotynylowo-tyramidowa	Total PAPP-A
Qin (66)	University of Turku, Finlandia	Surowica, Heparinizowane osocze	0,5 mIU/l	WHO 78/610	mab, mab	Metoda immunofluorometryczna	Total PAPP-A
Roche (83) (84)	Roche Diagnostics, Szwajcaria	Surowica	?	?	?	Immunoenzymatyczna metoda elektrochemiluminescencji	?
Rossen (85)	University of Southern Denmark, Dania	Surowica, EDTA, Osocze	3,3 mIU/l	WHO 78/610	mab, mab	ELISA (HRP)	Total PAPP-A
BRAHMS Kryptor	BRAHMS, Niemcy	Surowica	4 mIU/l	WHO 78/610	mab, mab	TRACE	niejasne
Demeditect (86)	Demeditect Diagnostics, Niemcy	Surowica	0,023 µg/l	?	?	ELISA (?)	?
DRG (87)	DRG International, USA	Surowica	0,023 µg/l	?	pab, pab,	ELISA (HRP)	?
DSL (88) (89)	Beckman Coulter Diagnostic Systems Laboratories (DSL), USA	Surowica	0,24 mIU/l	WHO 78/610	mab, mab	ELISA (HRP)	Total PAPP-A

Tabela 2. Charakterystyka zestawów stosowanych do oznaczania PAPP-A w OZW

Legenda: ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) test immunoenzymatyczny; HRP- (horseradish peroxidase) peroksydaza chrzanowa, TRACE (time-resolved amplified cryptate emission) rozdzielona w czasie wzmocniona emisja kryptatu, pab- przeciwciała poliklonalne, mab- przeciwciała monoklonalne, ?- brak danych

4.3. Rola układu PAPP-A/IGF w destabilizacji blaszki miażdżycowej

Etap aktywacji komórek mięśniowych w naczyniu wieńcowym jest słabo poznany, jednak udało się wykazać, że niebagatelną rolę w tym procesie odgrywa kaskada insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF-I i IGF-II). Są one polipeptydami o pojedynczym 70- i 67-aminokwasowym łańcuchu, o 70% homologii (90). Oba czynniki posiadają około 50% homologii z insuliną, z czym wiąże się insulinopodobne działanie tych czynników (91). 80% krążącego IGF-I jest wydzielane endokrynnie przez komórki wątroby (w nanomolowych stężeniach), pozostałą ilość - para- i autokrynnie przez komórki pochodzenia mezenchymalnego, w tym komórki nerek, chondroblasty, osteoblasty, komórki ośrodkowego układu nerwowego, tkanki tłuszczowej, śródbłonna, mięśni gładkich (VSMC - *vascular smooth muscle cell*) i kardiomiocyty (92). Regulacja jego syntezy odbywa się w VSMC poprzez czynniki stymulujące: hormon wzrostu (GH - *growth factor*), płytkowy czynnik wzrostu (PDGF - *platelet-derived growth factor*), angiotensynę II (ATII - *angiotensin II*), LDL oraz hamujące: czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF α - *tumor necrosis factor alfa*), PDGF, ATII, oxLDL. Natomiast produkcję IGF-I w komórkach śródbłonna hamuje transformujący czynnik wzrostu beta (TGF β - *transforming growth factor beta*), naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF - *vascular endothelial growth factor*) i hipoksja (93). Aktywność biologiczna IGF-I jest modulowana przez 7 IGFBP. O ile czas półtrwania IGF w surowicy krwi wynosi zaledwie kilka minut, to połączenie z jednym z 6 białek wiążących wydłuża go do około 15 godzin. IGFBP3 wiąże ponad 90% IGF-I i jest głównym regulatorem jego aktywności. IGFBP3 jest związany z białkiem kwasolabilnym (ALS - *acid labile subunit*). Cały kompleks IGF-I-IGFBP3-ALS ma postać tetrameru i stanowi zarówno formę transportową IGF-I, jak i pulę zapasową (94). Postać tkankowa IGF-I wydzielanego para- i autokrynnie jest dimerem pozbawionym ALS. Proteoliza IGFBP przez specyficzne proteazy, do których należy m.in. PAPP-A, umożliwia wiązanie IGF z receptorami, których lokalizacja pokrywa się z miejscami jego produkcji. Zatem PAPP-A wzmacnia działanie IGF-I. Receptor IGF-I, którego budowa jest niemal identyczna z budową receptora insulinowego, ma właściwości kinazy tyrozynowej, aktywuje szlaki przekazu wewnątrzkomórkowego, w których uczestniczą między innymi kinazy białkowe c, iB, kinazy aktywowane mitogenami (ERK - *extracellular signal-regulated kinases*), układ JAK-STAT (*Janus Kinase - Signal Transducer and*

Activator of Transcription) (95). System IGF jest niezbędny do prawidłowego rozwoju płodowego, wzrostu kości podczas dojrzewania oraz utrzymania zdolności rozrodczych. Rola IGF-I w patogenezie miażdżycy naczyń wieńcowych nie jest jednoznaczna. Początkowo zakładano, że IGF-I jest czynnikiem promującym rozwój blaszki miażdżycowej. Uzasadnieniem był fakt, że IGF-I rozszerza proces aterogenezy na głębokie warstwy ściany naczynia, poprzez stymulację proliferacji i migracji VSMC oraz produkcji przez nie prozapalnego TNF α . Dodatkowo, w makrofagach IGF-I nasila produkcję cytokin prozapalnych, czynników chemotaktycznych oraz wychwytywanie LDL, przyspieszając ich przemianę w komórki piankowate. Pogląd o szkodliwej roli IGF-I utrwaliły prace, w których wykazano wysokie stężenia tego czynnika u pacjentów z zawałem serca (83) (96). Opozycyjne do powyższego stanowisko przyjęła Conti i wsp.. Założyła ona, że IGF-I ma przede wszystkim właściwości kardioprotekcyjne (95). Opierając się na pracach Dimmeler, za punkt wyjścia rozwoju blaszki miażdżycowej przyjęła patologiczną (w obecności czynników prozapalnych) reakcję śródbłonka na uszkodzenie (97). W latach 70 ubiegłego wieku, Caplan i Schwarz jako pierwsi wykazali na modelach eksperymentalnych, że prawidłową reakcją śródbłonka w miejscach ekspozycji na uszkodzenie jest wzrost jego potencjału proliferacyjnego (98). Następnie w 1991 roku Robaye i wsp. dowiedli, że cytokiny prozapalne (TNF α) indukują apoptozę komórek śródbłonka (99). Tak powstała hipoteza, według której miażdżyca, będąca niczym innym jak procesem zapalnym w śródbłonku, tłumia prawidłowy proces regeneracji komórek, przełączając je na program apoptozy (95). W późniejszych latach pojawiły się prace potwierdzające wyniki Robaye, w odniesieniu do czynników proaterogennych: hiperglikemii, oxLDL, wolnych rodników tlenowych, lipopolisacharydów ściany komórek bakteryjnych. Conti uzasadnia kardioprotekcyjną rolę IGF-I opierając się na jego właściwościach antyapoptotycznych, przeciwzapalnych, antyagregacyjnych i wazodylatacyjnych (aktywacja syntazy tlenu azotu - eNOS - *endothelial nitric oxide synthase* oraz kanałów potasowych) (95). IGF-I stymuluje migrację i proliferację komórek śródbłonka, wychwytywanie wolnych rodników tlenowych, mobilizuje komórki progenitorowe, stymuluje różnicowanie się VSMC i produkcję przez nie kolagenu. Ponadto, IGF-I zwiększa insulinowrażliwość, redukuje poziom triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu (100). Sugeruje się, że destabilizacja blaszki miażdżycowej jest wynikiem ograniczenia jego pozytywnego działania przez IGFBP3 i TNF- α z VSMC, nieprawidłowej odpowiedzi na IGF-1 przez komórki ekspozowane na stres oksydacyjny oraz obniżonej ekspresji receptora dla IGF-

I. Juul w 8-letniej obserwacji grupy 231 pacjentów wykazał, że osoby z wyjściowo niskim stężeniem IGF-I i wysokim IGFBP3 miały wyższe ryzyko wieńcowe (101). VSMC pochodzące z blaszek miażdżycowych cechują się zredukowaną liczbą receptorów dla IGF-I, co wiąże się z nasileniem apoptozy i niestabilnością blaszki (95). Okura i wsp. wykorzystując metodę immunocytochemii wykazali zmniejszoną ekspresję IGF-I i jego receptora w komórkach warstwy śródbłonka wczesnych blaszek miażdżycowych, podczas gdy warstwa mięśniowa cechowała się prawidłową aktywnością IGF-I. Zainteresowanie wzbudził fakt, że VSMC oprócz IGF-I zawierały proapoptotyczne białko Bax oraz oxLDL, a mimo to nie zauważono apoptozy komórek tej warstwy. Z kolei blaszki późne cechowały się brakiem ekspresji IGF-I w miejscach nacieczenia śródbłonka przez makrofagi i oxLDL, miejsca te jednocześnie były objęte apoptozą. Natomiast w pełni zachowanej warstwie mięśniowej obserwowano nadekspresję IGF-I (102). Na podstawie wyników badań stwierdzono, że w blaszce stabilnej, nie narażonej na intensywny wpływ cytokin prozapalnych, stężenia IGF-I i aktywującego go PAPP-A są wysokie. Na skutek niedokrwienia i stresu oksydacyjnego ich stężenia wzrastają i aktywują komórki progenitorowe a hamując apoptozę kardiomiocytów, zapobiegają niekorzystnej przebudowie mięśnia sercowego. Dyskusja o tym czy system PAPP-A/IGF-I pełni funkcję pro- bądź antyaterogenną trwa nadal (103).

Na potencjalne znaczenie PAPP-A jako markera OZW zwrócono uwagę po stwierdzeniu obecności tego białka w niestabilnych blaszkach miażdżycowych chorych zmarłych nagle z przyczyn sercowo-naczyniowych. Odkrycie, że PAPP-A należy do rodziny metaloproteinaz promowało hipotezę o jego udziale w destabilizacji blaszki miażdżycowej. W surowicy osób z ostrym zespołem wieńcowym, w warunkach nasilonego stresu oksydacyjnego, PAPP-A występuje w postaci cząsteczek dimerycznych bez proMBP. Implikuje to wzrost aktywności proteolitycznej tego białka i destrukcję czapeczki włóknistej blaszki miażdżycowej (68) (104). Aktywowany miejscowo dzięki PAPP-A, IGF-I indukuje migrację komórek mięśni gładkich do śródbłonka, działa chemotaktycznie na monocyty oraz stymuluje uwalnianie przez nie cytokin prozapalnych. Ekspresja PAPP-A w blaszce miażdżycowej ekspozowanej na stres oksydacyjny zapoczątkowuje tym samym kaskadę zdarzeń, której końcem jest okluzja tętnicy wieńcowej. Wyższe poziomy PAPP-A w surowicy korelowały ponadto z gorszym rokowaniem w OZW (83) (105) (106) (107). W 2001 roku Bayes-Genis i wsp. stosując metodę w immunohistochemii dowiedli obecności PAPP-A w uszkodzonych i

pękniętych blaszkach miażdżycowych tętnic dozawałowch. Blaszkki stabilne wykazywały śladową obecność tego białka (82). Podobne wnioski uzyskał Sangiorgi, oznaczając mRNA tego białka w blaszkach miażdżycowych (108). W powyższych pracach udowodniono, że produkcja PAPP-A zachodzi w komórkach śródbłnka i mięśni gładkich tętnic wieńcowych. Następnie w sposób auto- i parakrynowy jest ono wiązane do błony komórkowej. Rolę monocytów / makrofagów w metabolizmie PAPP-A opisali Conover i wsp., według których komórki te nie uczestniczą w produkcji tego białka, a raczej je wiążą i internalizują (109). Na podstawie modelu eksperymentalnego za główny czynnik stymulujący komórki śródbłnka do produkcji PAPP-A uznano TNF α , III- β oraz cytokiny prozapalne (110). Kolejne lata przyniosły nowe spojrzenie na rolę PAPP-A. W celu sprawdzenia hipotezy czy PAPP-A promuje rozwój blaszek miażdżycowych, stworzono transgeniczną mysz z ekspresją PAPP-A w mięśniówce gładkiej tętnic. W pierwszym eksperymencie mysz pozbawiona genu ApoE (ApoE KO) użyta jako model miażdżycy i transgeniczna mysz ApoE KO z ekspresją PAPP-A - ApoE KO/Tg PAPP-A została poddana diecie wysokocholesterolowej. Po 10 - tygodniowym okresie obserwacji zbadano aorty obu zwierząt. 3,5 - krotnie większe zmiany miażdżycowe prezentowała mysz transgeniczna, natomiast liczba zmian miażdżycowych w obydwu grupach była porównywalna (111). W drugim eksperymencie wykorzystano mysz pozbawioną genu ApoE i genu PAPP-A - ApoE KO/PAPP-A KO i mysz bez genu ApoE - ApoE KO. Tym razem znaleziono 2,5 - krotnie większe blaszki miażdżycowe w aorcie u myszy ApoE KO/PAPP-A KO, ale podobnie jak w pierwszym eksperymencie, liczebność blaszek miażdżycowych była porównywalna. W obydwu eksperymentach stężenia cholesterolu i triglicerydów u zwierząt były porównywalne. Stwierdzono, że u myszy ApoE KO/Tg ekspresja PAPP-A była związana z silniejszym działaniem IGF-I i na tej podstawie wyciągnięto wniosek o proaterogeniczną rolę PAPP-A. Wg badaczy, białko to nie uczestniczy w inicjacji tworzenia blaszek, ponieważ ich ilość była porównywalna u myszy ApoE KO i ApoE KO/PAPP-A KO, przypisano mu raczej rolę czynnika nasilającego niekorzystną przemianę blaszek poprzez modulowanie wpływu IGF-I. Analiza histopatologiczna zmian miażdżycowych myszy ApoE KO wykazała cechy dużej proliferacji fibroblastów z rozlanymi polami lipidów i centrami nekrozy. Natomiast blaszki myszy ApoE KO/PAPP-A KO przypominały wczesne nacieki tłuszczowe z komórkami piankowymi. Stymulatorami ekspresji PAPP-A w mięśniach gładkich naczyń są TNF α i IL1- β i jest to zasadniczy element procesu destabilizacji blaszki miażdżycowej. W powyższym

eksperymentach stężenie mRNA TNF α i IL1- β w obydwu grupach było porównywalne, natomiast morfologia blaszek myszy ApoE KO/PAPP-A KO pomimo nacieku licznych makrofagów nie wykazywała cech wskazujących na gotowość do pęknięcia. Brak genu PAPP-A był w tej grupie czynnikiem ochronnym (112).

Inni naukowcy postanowili zbadać bezpośredni wpływ IGF-I na rozwój miażdżycy. U myszy pozbawionej genu ApoE, której podano IGF-I zaobserwowano zmniejszenie progresji miażdżycy i mniejszą infiltrację blaszek przez makrofagi, którym towarzyszyło niższe stężenie cytokin prozapalnych oraz wzrost ekspresji syntetazy NO. Sugeruje się, że antyaterogenny wpływ IGF-I odbywa się poprzez komórki non-SMC (SMC - *smooth muscle cells*, komórki mięśni gładkich). Również u transgenicznej myszy apoE KO wykazującej nadekspresję genu IGF-I nie obserwowano blaszek gotowych do pęknięcia, a jedynie blaszki stabilne (113).

Bayes-Genis przeprowadził eksperyment z udziałem świni, u której wykonując koronarografię uszkodzono śródbłonek naczyń wieńcowych. W 28 dniu po zabiegu zaobserwowano 10 - krotny wzrost PAPP-A w wewnętrznej i środkowej warstwie naczynia. Opierając się na tych wynikach uznano, że aktywacja PAPP-A/IGF-I w pękniętych blaszkach miażdżycowych jest reakcją wtórną do uszkodzenia, a nie jak sądzono wcześniej - inicjującą (114). W kilku pracach potwierdziły się wyniki niewielkiej ekspresji PAPP-A w stabilnych blaszkach miażdżycowych, jednak dowody na bezpośredni udział PAPP-A/IGF-I w destabilizacji blaszki miażdżycowej są wciąż sprzeczne (115) (116).

W 2001 roku Bayes-Genis w tym samym badaniu, w którym odkrył obecność PAPP-A w blaszkach miażdżycowych, jednocześnie przeprowadził badania nad użytecznością krążącego we krwi PAPP-A, jako markera OZW. Oznaczenia wykonano w grupie 17 pacjentów z zawałem serca, 20 z UA, 19 z SA oraz wśród 13 osób zdrowych. Wykazano statystycznie istotne większe stężenie tego białka w dwóch pierwszych grupach. Przy ustalonym progu odcięcia równym 10 mIU/l, czułość testu wynosiła 89,2%, a specyficzność 81,3%. Wzrost stężenia następował niezależnie od obecności klasycznych markerów martwicy miokardium, co ma znaczenie we wczesnej diagnostyce ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów z ujemnymi troponinami (82). Wykorzystując materiał badania CAPTURE (*c7E3 antiplatelet therapy in unstable refractory angina*) opisano również istotne znaczenie rokownicze PAPP-A u pacjentów z OZW. Podwyższone stężenie tego białka przewidywało niekorzystne zdarzenia nawet w grupie z ujemnym wynikiem troponiny i niezależnie od innych ocenianych

parametrów o potwierdzonym znaczeniu rokowniczym (sCD40L, IL10, VEGF) (83). Faktyczna rola PAPP-A wciąż nie jest do końca poznana. Miejscowa aktywacja IGF-I stymuluje proliferację i różnicowanie komórek, PAPP-A może być więc częścią endogennego mechanizmu naprawczego, aktywowanego w odpowiedzi na uszkodzenie (95). Alternatywny pogląd opiera się na przekonaniu, że PAPP-A odgrywa typową rolę metaloproteinazy degradującej macierz zewnątrzkomórkową, powodując tym samym destabilizację blaszki miażdżycowej. Działając pośrednio przez IGF-I, PAPP-A jest mediatorem reakcji zapalnej przyspieszającej postęp miażdżycy (103). Konsensusem powyższych poglądów jest hipoteza, że w niestabilnej blaszce miażdżycowej dochodzi do utraty kontroli nad ekspresją i sekrecją PAPP-A, a ostateczne ustalenie roli PAPP-A w patofizjologii chorób układu sercowo-naczyniowego wciąż wymaga dalszych badań.

5. Zmiany biochemiczne w miokardium pod wpływem niedokrwienia i reperfuzji

Niedokrwienie mięśnia sercowego występuje w sytuacji, gdy naczynie wieńcowe nie jest w stanie dostarczyć niezbędnego dla prawidłowej funkcji komórek tlenu i substratów odżywczych. Skutkiem hipoksji są zmiany metaboliczne, czynnościowe i strukturalne komórki mięśnia sercowego. Profil metaboliczny mięśnia aktualnie niedokrwionego i mięśnia, który jest po okresie niedokrwienia reperfundowany, zasadniczo się różni.

5.1. Mięsień sercowy niedokrwiony

Energetyka niedokrwionego mięśnia sercowego zależy od czasu trwania i od stopnia niedokrwienia. Zmiany powstające w ciągu pierwszych 3 godzin od początku niedokrwienia mają charakter odwracalny. W tym okresie dochodzi głównie do zahamowania procesów wytwarzania energii w mitochondriach i zmiany wrażliwości na wapń w wyniku stresu oksydacyjnego (1). Badania TIMI 2 i TIMI 3 (*The Thrombolysis in Myocardial Infarction*) wykazały, że mimo skutecznego otwarcia zamkniętego naczynia i braku martwicy, w reperfundowanym mięśniu przez pewien okres utrzymują się zaburzenia kurczliwości (117) (118). Tzw. „ogłuszony mięsień sercowy” przestawia swój metabolizm na warunki beztlenowe i uruchamia glikolizę. Komórkowe zasoby ATP (adenozynotrifosforan), fosfokreatyny i glikogenu ulegają wyczerpaniu, natomiast akumulują się jony Ca^{2+} , mleczany, adenozyne, pirogronian, wolne kwasy tłuszczowe, acylo Co-A (acylokoenzym A) i acylokarnityna. Do przestrzeni pozakomórkowej uwalniane są białka cytozolowe i strukturalne, a przez uszkodzone pompy błonowe wypływają elektrolity (K^+ , Zn^{2+} , Mg^{2+} , fosforany nieorganiczne). W kolejnych 3 godzinach następuje wyczerpanie rezerw glikogenu, zaczyna się mechanizm błędnego koła oksydacji kwasów tłuszczowych. Dezintegracja błony komórkowej i degradacja struktur wewnątrzkomórkowych ulegają pogłębieniu i zaczynają się zmiany nieodwracalne. Większość niedokrwionych kardiomiocytów ginie między 4 a 6 godziną od początku OZW. Czynnikiem ochronnym dla mięśnia sercowego jest obecność krążenia obocznego, mała aczkolwiek osobniczo zmienna wrażliwość na hipoksję, wysoki hematokryt. Nawracające epizody niedokrwienia powodują aktywację mechanizmów obronnych (119) (120). Przewlekłe hipoperfundowany mięsień sercowy wyłącza najbardziej energochłonne procesy

(skurcz), a zjawisko to nazywamy „zamrożeniem mięśnia sercowego”. Po rewaskularyzacji obszarów hipokinetycznych w niektórych przypadkach dochodzi do poprawy kurczliwości. Zależy to prawdopodobnie od czasu trwania „zamrożenia” (1) (120).

W przedostatnim etapie przewlekającego się niedokrwienia, zaczyna się liza komórek i naciek zapalny z fagocytów. W konsekwencji, po 10 godzinach rozpoczyna się proces bliznowacenia - zastępowania miejsc martwicy tkanką łączną (1) (120).

5.2. Mięsień sercowy reperfundowany

Reperfuzja jest wywołana przez leczenie fibrynolityczne lub rewaskularyzację. Jeżeli nastąpi ona w krótkim czasie od początku niedokrwienia, przynosi korzystne skutki dla mięśnia sercowego. Natomiast w miarę przedłużania okresu niedokrwienia wzrasta ryzyko reperfuzyjnego uszkodzenia serca. Uważa się, że głównymi czynnikami uszkadzającymi są: akumulacja Ca^{2+} , mechanizmy wolnorodnikowe (stres oksydacyjny) oraz aktywacja procesów zapalnych. Skutkiem tych procesów jest przykurcz reperfuzyjny, związany z przeładowaniem komórek Ca^{2+} i skrajnie niskimi poziomami ATP, wyrzut wolnych rodników tlenowych i pochodnych tlenku azotu z kardiomiocytów, komórek śródbłonna i tkanek okołonaczyniowych. Pomimo skutecznego leczenia otwierającego zamknięte naczynie, ogłuszony mięsień sercowy prowadzi nieefektywny metabolizm, którego skutkiem jest m. in. aktywacja rozmaitych proteaz i fosfolipaz niszczących błonę i szkielet komórki, zaburzony proces rozkurczu serca, reperfuzyjne zburzenia rytmu oraz anomalie w kodzie genetycznym komórek. Z czasem, uszkodzone białka zostają zastępowane nowymi i kurczliwość mięśnia wraca do normy (1) (121).

6.Znaczenie wczesnego rozpoznania i leczenia stabilnej dusznicy bolesnej i ostrych zespołów wieńcowych

6.1.Dusznica bolesna stabilna

Charakterystykę stabilnej dławicy piersiowej po raz pierwszy niezwykle trafnie opisał w 1772 roku Heberden, jako trudny do zlokalizowania dyskomfort w klatce piersiowej lub lewej kończynie górnej pod postacią dławienia, niepokoju, ucisku i pieczenia. Następnie zauważono, że ból nasila się pod wpływem wysiłku, stresu, a ustępuje w spoczynku i po zażyciu nitrogliceryny (122). Częstość występowania objawów, charakter i czas trwania nie nasilają się w czasie. Diagnostyka SA obejmuje wywiad i ocenę globalnego ryzyka, które w 70% wystarczają do ustalenia rozpoznania. Pozostałe badania to: badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne (profil lipidowy, glikemia, morfologia krwi obwodowej, kreatynina) badanie EKG (elektrokardiogram), rtg klatki piersiowej. Szansa klinicysty na wykrycie objawów choroby wieńcowej zależy od stopnia zaawansowania rozwoju blaszki miażdżycowej (123). Klinicznie nieistotne zwężenie pozostaje nieme w próbach obciążeniowych, dlatego za podstawową metodę diagnostyczną uznana została koronarografia, która umożliwia, ocenę anatomii tętnic i ich zwężeń, jak i ustalenie sposobu postępowania i określenie rokowania. Próby obciążeniowe natomiast, dają szanse na wykrycie zwężenia istotnego: elektrokardiograficzna, której średnia czułość i swoistość w rozpoznawaniu choroby wieńcowej wynoszą jedynie 68 i 77%, echokardiograficzna- odpowiednio 80–85% i 84–86% oraz 85–90% i 70–75% dla scyntygrafii perfuzyjnej (1) (124).

6.2.Diagnostyka ostrych zespołów wieńcowych

Niestabilna blaszka miażdżycowa przypomina czynny wulkan. Celem lekarza jest jak najszybciej przewidzieć erupcję i ją uspokoić, czyli zmniejszyć stan zapalny, wygoić rozdarty śródbłonek i rozpuścić utworzony zakrzep. Dolegliwości związane z dławicą niestabilną i zawałem serca są silne, występują w spoczynku, trwają ponad 20 minut, budzą w nocy. W 2007 roku ukazał się dokument, będący konsensusem 3 najważniejszych w kardiologii organizacji: Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*) oraz Światowej Federacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), a dotyczył on nowej definicji zawału serca.

Lekarz może rozpoznać zawał serca w sytuacji, gdy u chorego cyt.: *„odnotuje wzrost i/lub spadek podwyższonego stężenia biomarkerów sercowych (najlepiej troponin) z zastrzeżeniem, że przynajmniej w jednym pomiarze musi ono przekraczać wartość 99. percentyla górnej granicy referencyjnej (URL, upper reference limit) oraz obecność co najmniej jednego z następujących wykładników niedokrwienia mięśnia sercowego:*

- *objawy niedokrwienia*
- *zmiany w EKG typowe dla nowo powstałego niedokrwienia (nowe zmiany odcinka ST-T lub nowy LBBB)*
- *nowe patologiczne załamki Q*
- *wykładniki świeżej martwicy mięśnia sercowego lub nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości w badaniach obrazowych” (9).*

6.2.1. Ból zawałowy

Ból zawałowy jest jednym z najsilniejszych jakie zna ludzkość. Do jego uśmierzenia niejednokrotnie potrzeba leków opioidowych. Ból najczęściej lokalizuje się w okolicy zamostkowej lub w nadbrzuszu, promieniuje do żuchwy, barków i ma charakter spoczynkowy, trwa ponad 20 minut. U niektórych pacjentów, zwłaszcza starszych (powyżej 70 r.ż.), młodych (poniżej 40 r.ż.), kobiet, u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek bądź otępieniem, równoważnikiem bólu jest duszność, nudności, wymioty, wzmożona potliwość, osłabienie, rzadziej utrata przytomności (125). Rozpoznanie niedokrwiennego charakteru bólu ułatwia pięć najważniejszych czynników, ustalonych na podstawie wywiadu:

- charakter zgłaszanych dolegliwości
- wcześniej rozpoznana choroba niedokrwienna serca
- płeć męska
- starszy wiek (ponad 70 lat)
- klasyczne czynniki ryzyka, których obecność wiąże się z gorszym rokowaniem (126)

W badaniu przedmiotowym wskazane jest poszukiwanie potencjalnych przyczyn, które mogłyby wywołać OZW (np. objawy rozwarstwienia aorty) lub hemodynamicznych konsekwencji niedokrwienia, sugerujących rozwijającą się ostrą niewydolność serca (zastój w krążeniu płucnym, tachykardia, hipotonia), bądź wynikających z niedokrwienia układu bódźco - przewodzącego (bloki serca) (125).

6.2.2. Zmiany w elektrokardiogramie (EKG)

EKG można traktować jako swoiste badanie przesiewowe i powinno ono być wykonane nie później, niż w ciągu 10 minut od momentu przyjęcia pacjenta z bólem w klatce piersiowej do Izby Przyjęć (127). Bardzo ważnym zaleceniem NACB jest stwierdzenie, że przy zmianach w EKG nie budzących wątpliwości diagnostycznych OZW, nie powinno się czekać z rozpoznaniem zawału na wyniki markerów sercowych, lecz natychmiast wdrożyć leczenie (81). Wykrycie zmian odpowiadających niedokrwieniu ma dobrą specyficzność i dodatkowo wskazuje na rokowanie pacjenta. Najbardziej typowym objawem niedokrwienia mięśnia sercowego są zmiany odcinka ST-T w EKG. Uniesienie odcinka ST w dwóch sąsiednich odprowadzeniach o co najmniej 0,2 mV (0,13 mV u kobiet) w odprowadzeniach V2-3 i/lub 0,1 mV w pozostałych odprowadzeniach lub świeży LBBB przemawia za STEMI i wymaga jak najszybszego skierowania pacjenta do Pracowni Hemodynamiki. Poziome lub skośne obniżenie odcinka ST o 0,05 mV w co najmniej dwóch sąsiednich odprowadzeniach sugeruje rozpoznanie NSTEMI, natomiast pojawienie się ujemnych załamków T $>0,1$ mV w sąsiadujących odprowadzeniach z dominującym załamkiem R jest najmniej swoistym objawem. Warto pamiętać, że EKG potwierdza kliniczne rozpoznanie niedokrwienia mięśnia sercowego, ale jednocześnie brak odchyień w zapisie nie wyklucza OZW. Niska czułość badania wynika z faktu, że proces niedokrwienia jest dynamiczny i część OZW, zwłaszcza w początkowych etapach pozostaje elektrokardiograficznie niema. Opisane wyżej zmiany występują w zależności od stanu klinicznego, u 30-50% pacjentów. Aby zwiększyć czułość EKG, zaleca się monitorowanie trendu zmian odcinka ST w celu identyfikacji chorych o wysokim ryzyku OZW (9).

6.2.3. Wykładniki świeżej martwicy mięśnia sercowego lub nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości w badaniach obrazowych

Według aktualnie obowiązujących wytycznych definicji zawału serca echokardiografia z prowokacją farmakologiczną i badanie radioizotopowe umożliwiają odróżnienie niedokrwionego, ale żywotnego („zamrożonego”) mięśnia sercowego od blizny pozawałowej (9).

6.2.4. Markery biochemiczne

Chorzy z podejrzeniem OZW powinni być poddani wczesnej stratyfikacji ryzyka na podstawie łącznej oceny objawów, danych z badania przedmiotowego, zapisu EKG oraz oznaczenia biomarkerów (IC) (9).

Oznaczenie biomarkerów martwicy pozwala na zróżnicowanie UA i NSTEMI. Kiedy dochodzi do powstania martwicy, białka takie jak kinaza kreatynowa (CK), izoenzym MB kinazy kreatynowej (CK-MB), sercowe izoformy troponin (cTn) uwalniane są do krwiobiegu. Czas i stężenie w jakim się pojawiają, zależą od lokalizacji wewnątrzkomórkowej, wielkości cząsteczek, szybkości ich eliminacji, a także od lokalnego przepływu krwi i wielkości martwicy (128). Kryterium biochemiczne jest obligatoryjne w definicji zawału serca, a tematyka wczesnych markerów ostrego zespołu wieńcowego niezmiennie pozostaje interesującym polem do odkryć naukowych. Markery uszkodzenia komórek mięśnia sercowego są podstawą dla działania interwencyjnego bądź zachowawczego we współczesnej kardiologii.

6.2.4.1. Markery martwicy

Obecnie znane są dwie hipotezy uwalniania markerów martwicy. Według pierwszej, uwolnienie białek strukturalnych jest możliwe tylko w wyniku dezintegracji kardiomiocytów spowodowanej apoptozą lub martwicą. Druga natomiast zakłada, że w sytuacji zaburzonego metabolizmu wywołanego przez np. niedokrwienie, całkowitą śmierć komórki poprzedza faza odwracalna, w której uwalniane są mikropecherzyki zawierające mioglobinę i troponiny. Wysokie prawdopodobieństwo wzrostu przepuszczalności błony komórkowej kardiomiocyta w niekorzystnych warunkach prowadzących do zakwaszenia środowiska wewnątrzkomórkowego i aktywacji proteaz wewnątrzkomórkowych potwierdza fakt, że w UA do krwi uwalniane jest 3-5% zapasów z puli wolnych (niezwiązanych z aparatem kurczliwym) troponin w postaci kompleksu cTnI-cTnC (128) (129).

6.2.4.1.1. Sercowe izoformy troponin (cTn, cardiac troponin)

Według aktualnie obowiązującej definicji zawału serca z 2007 roku preferuje się oznaczenie stężenia sercowej izoformy troponiny T lub I (cTnT, cTnI), które dostarczają najwięcej informacji diagnostycznych i rokowniczych (9). Tak ważną rolę przypisano troponinom ze względu na ich praktycznie całkowitą swoistość w stosunku do mięśnia sercowego. Jednakże ich wczesna czułość diagnostyczna jest ograniczona, gdyż nie przekracza 50% w ciągu pierwszych 4 godzin od początku ostrego incydentu wieńcowego. Troponiny pod względem szybkości pojawiania się we krwiobiegu można określić jako markery średnio wczesne (130). Według wytycznych ESC, wynik cTn powinien być dostępny w ciągu 60 minut od pierwszego kontaktu z pacjentem, a jeśli jest on ujemny, kolejne badanie należy powtórzyć po 6 i następnie po 12 godzinach

(125). Badania przeprowadzone w 159 amerykańskich szpitalach wykazały, że kryterium to spełnia jedynie 25% szpitali (131) (132). Drugi pomiar cTn można pominąć, jeśli pacjent nie zgłasza dolegliwości bólowych, a czas od początku bólu przekroczył 12 godzin (125). Oprócz danych o martwicy kardiomiocytów, troponiny dostarczają również informacji prognostycznych. Takie badania jak TIMI IIIB, GUSTO IIa (*Global Utilization of Streptokinase and tPA for Occluded Arteries*) wskazują, że podwyższona wartość troponin wiąże się z ponad 3 - krotnym ryzykiem zgonu lub zawału kończącego się zgonem i jest niezależnym czynnikiem rokowniczym zwiększonej śmiertelności pacjentów z OZW (118) (133).

Troponiny są niskocząsteczkowymi białkami (18 - 37 kD), które w połączeniu z tropomiozyną wchodzi w skład aparatu kurczliwego mięśni prążkowanych. Tworzą one kompleks trzech białek: troponina C (18 kD) - identyczna we wszystkich mięśniach, troponina T (37 kD) oraz troponina I (24 kD). Rozmieszczenie troponin w komórce określa ich kinetykę uwalniania w przypadku ostrego zespołu wieńcowego. W diagnostyce kardiologicznej wykorzystywane są troponiny T oraz I (cTnT i cTnI). Wolna, cytozolowa pula troponin (2,8 - 4,1% cTnI i 6 - 8% TnT) jest uwalniana w pierwszej kolejności, a następnie w wyniku aktywacji proteaz, przez 7 do 10 dni uwalniane są troponiny związane z aparatem kurczliwym. W prawidłowo funkcjonującym mięśniu, troponina C wiąże Ca^{2+} , troponina T wiąże kompleks troponin z tropomiozyną, natomiast troponina I, przy braku Ca^{2+} , łączy się z aktyną i hamuje jej interakcję z miozyną. Troponiny uwalniane są do krwi w postaci kompleksów cTnI-cTnT-cTnC, cTnI-cTnC oraz w postaci wolnej - cTnT. Testy do oznaczania troponin są oparte na metodologii immunochemicznej (134) (135) (136).

Jedną z wad dotychczas stosowanych testów troponinowych był brak standaryzacji, wynikający z właściwości cTnI, która po uwolnieniu do krwi ulegała modyfikacji (proteoliza, utlenienie, fosforylacja) oraz możliwość wpływu poszczególnych antykoagulantów na wiązanie przeciwciał z cTnI. Dostępność epitopów na cząsteczce kompleksu cTnI w wyniku powyższych przemian jest zmienna, a co się z tym wiąże, wyniki cTnI oznaczanej różnymi metodami nie są porównywalne (137). Już w definicji zawału serca z 2000 roku, za wartość odcięcia dla testów troponinowych i CK-MB masa przyjęto poziom 99. percentyla dla zdrowej grupy referencyjnej, przy dopuszczalnym współczynniku zmienności testu $\leq 10\%$ (CV) (138). Rekomendowane jest oszacowanie tej wartości na populacji co najmniej 120 osób (81). Fakt niedostatecznej czułości wykrywania zawału w pierwszych 4 godzinach od początku

ostrego zespołu wieńcowego jest skutkiem tego, że żaden ze stosowanych testów nie ma tak wysokiej dokładności oznaczeń niskich stężeń troponin (139). W praktyce przyjęto stosowanie zastępczego punktu odcięcia dla zawału, którym jest takie stężenie troponiny, przy którym osiąga się wymaganą precyzję oznaczeń. Te wartości zostały ustalone dla każdej metody przez producentów zestawów do oznaczeń troponiny. Ponadto, producenci podają wartość 99. percentyla populacji zdrowej. Kiedy wartość 99. percentyla jest mniejsza od wartości przy CV=10%, to ta druga powinna być używana jako wartość decyzyjna. Charakterystyka analityczna dostępnych w Polsce metod oznaczania troponin sercowych została przedstawiona w Tabeli 3 (140).

Producent Analizator Test	cTn	Próg detekcji (µg/l)	99.centyl (µg/l)	CV na poziomie 99. centyla (%)	Czułość funkcjonalna na poziomie CV=10% (µg/l)
Abbot AxSYM ADV	cTnI	0,02	0,04	15	0,16
Abbot ARCHITECT	cTnI	<0,01	0,028	15	0,032
Abbot iSTAT	cTnI	0,02	0,08	16,5	0,1
Beckmann Coulter Access Accu	cTnI	0,01	0,04	14	0,06
bioMerieux Vidas Ultra	cTnI	0,01	0,01	27,7	0,11
Ortho Vitros ECI i ES	cTnI	0,012	0,034	10	0,034
Radiometer AQT90	cTnI	0,0095	0,023	17,7	0,039
Roche EI70	cTnT	0,01	<0,01	18	0,03
Roche Elecsys 2010	cTnT	0,01	<0,01	18	0,03
Roche Elecsys 2010	cTnI	0,1	0,16	Bd	0,3
Roche Cardiac Reader	cTnT	<0,05	<0,05	Bd	Bd
Siemens Centaur Ultra	cTnI	0,006	0,04	10	0,03
Siemens Dimension RxL	cTnI	0,04	0,07	20	0,14
Siemens Immulite 2500 STAT	cTnI	0,1	0,2	Bd	0,42
Siemens Immulite 1000 Turbo	cTnI	0,15	Bd	Bd	0,64
Siemens Stratus CS	cTnI	0,03	0,07	10	0,06
Siemens VISTA	cTnI	0,015	0,045	10	0,04
Metody wysoko czułe					
Beckman Coulter Access hs-cTnI	cTnI	0,002	0,0086	10	0,0086
Roche Elecsys hs-cTnT	cTnT	0,001	0,013	8	0,012

Tabela 3. Charakterystyka analityczna dostępnych w Polsce metod oznaczania troponin sercowych (140).

Legenda: Bd-brak danych, cTnT- sercowa izoforma troponiny T, cTnI- sercowa izoforma troponiny I, CV% – współczynnik zmienności

W ankietowym badaniu CARMAGUE przeprowadzonym w 211 europejskich laboratoriach szpitalnych stwierdzono, że 99. percentyl zakresu referencyjnego jako wartość diagnostyczną stosuje się w 35% spośród analizowanych, CV=10% w 39%, a w

pozostałych 26% laboratoriów przyjęto inne wartości decyzyjne. W celu sprawdzenia precyzji oznaczeń troponin IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) sprawdziła 14 komercyjnych zestawów do ich oznaczania. Wykazano, że testy I generacji nie spełniły kryterium precyzji $CV \leq 10\%$. Testy II generacji spełniają już te warunki. Obecnie dostępne są również testy III, a nawet IV generacji (139). Jak wykazało porównanie testów II i III generacji, zastosowanie nowszych umożliwia wykrycie ostrego zawału serca u znacznie większej liczby pacjentów (wzrost rozpoznań o 35%). Testy III generacji pozwoliły również na zidentyfikowanie większej o 10% grupy z niskim ryzykiem zawału (141).

Drugim minusem troponin są ich nieznacznie zwiększone stężenia w sytuacjach innych niż ostre niedokrwienie (Tabela 4). Z praktycznego punktu widzenia ważnym stanem, w którym często obserwuje się wzrost troponin, jest zatorowość płucna. W tym przypadku, warto dodatkowo oznaczać CK-MB masa, której stężenie o rzadziej zwiększa się w zatorowości. W odróżnieniu od ostrego zespołu wieńcowego, u części spośród wymienionych sytuacji nie obserwujemy typowej dla zawału dynamiki zmian stężeń troponiny. Mimo wszystko, fakt uwolnienia troponin w tych sytuacjach wskazuje na subkliniczne uszkodzenie miokardium i przeważnie łączy się z gorszym rokowaniem.

Uszkodzenie związane z wtórnym niedotlenieniem mięśnia sercowego	Uszkodzenie niezwiązane z niedokrwieniem mięśnia sercowego	Stany, w których mechanizm patofizjologiczny uwalniania cTn jest niejasny lub wieloczynnikowy
1. Tachyarytmie i bradyarytmie 2. Rozwarstwienie aorty lub ciężka wada zastawki aortalnej 3. Hipotensja lub wzrost ciśnienia tętniczego 4. Ostra i przewlekła niewydolność serca bez współistniejącej istotnej choroby wieńcowej 5. Zapalenie tętnic wieńcowych (np. toczeń rumieniowaty układowy, choroba Kawasaki) 6. Dysfunkcja śródbłonna tętnic wieńcowych (np. kokaina)	1. Słuczenie serca 2. Mechaniczne uszkodzenie mięśnia sercowego (resuscytacja krążeniowo-oddechowa, tępy uraz kl. piersiowej, ablacja prądem o częstotliwości radiowej lub krioablacja, biopsja endokardialna, operacja kardiochirurgiczna) 3. Elektryczne uszkodzenie mięśnia sercowego (porażenie prądem, kardiowersja zewnętrzna, kardiowersja wewnętrzna, wyładowanie kardiowertera-defibrylatora) 4. Rabdomioliza z zajęciem serca 5. Zapalenie mięśnia sercowego 6. Środki kardiotoksyczne (np. antracykliny, herceptyna, zatrucie tlenkiem węgla) 7. Ciężkie oparzenia >30% powierzchni ciała	1. Kardiomiopatia takotsubo 2. Ciężka zatorowość płucna lub nadciśnienie płucne 3. Kardiomiopatia płożowa 4. Niewydolność nerek 5. Ciężkie ostre choroby neurologiczne (np. udar mózgu, uraz) 6. Choroby naciekowe (skrobiawica, sarkoidoza) 7. Ekstremalny wysiłek fizyczny 8. Sepsa 9. Ostra niewydolność oddechowa 10. Częsta defibrylacja

Tabela 4. Inne przyczyny uwalniania troponin sercowych (1)

Trzecim minusem troponin jest ich długi czas utrzymywania się we krwi (7 do 10 dni), co ogranicza zastosowanie tych markerów w rozpoznawaniu dorzutu zawału serca.

cTnI wykrywana jest w krążeniu między 4 a 6 godziną od początku objawów niedokrwienia mięśnia sercowego. Pod koniec pierwszej doby, cTnI osiąga wartość szczytową równą 40 - 50 - krotności wartości referencyjnej. Normalizacja stężeń cTnI obserwowana jest między 7 a 10 dobą od wystąpienia zawału serca.

cTnT wzrasta 5 - krotnie powyżej wartości poziomu referencyjnego między 4 a 6 godziną od wystąpienia niedokrwienia i wzrost ten jest spowodowany uwolnieniem zapasów cytozolowych tego białka przez przepuszczalną błonę komórkową niedokrwionego kardiomiocyta. Dalszy przyrost cTnT we krwi jest związany z uszkodzeniem aparatu kurczliwego i osiąga najwyższy poziom, około 40 - 60 razy wyższy od poziomu referencyjnego, między 2 a 4 dniem ostrego niedokrwienia. Mimo że rzeczywisty okres półtrwania troponin wynosi około 2 godzin, powrót do wartości prawidłowych następuje po upływie 9 - 10 dni. Jest to wynikiem ciągłego wycieku tych białek z obumarłych kardiomiocytów. Kliniczny okres półtrwania >20 godzin jest oznaką toczącej się martwicy kardiomiocytów (142). Apple i wsp. określając czas eliminacji troponin u pacjentów z STEMI i NSTEMI - 20,4±5,6 godzin vs 6,8±5,6 godzin doszli do wniosku, że w STEMI dominuje „nekrotyczny” profil uwalniania

troponin, w przeciwieństwie do NSTEMI, gdzie obserwujemy znaczny udział komponenty niedokrwiennej (143).

Podsumowując, wczesna czułość diagnostyczna troponin jest ograniczona i w pierwszych 4 godzinach od początku bólu wieńcowego nie przekracza 50%. Okno diagnostyczne obejmuje okres od pierwszych 4 - 6 godzin do 7 - 10 doby, co umożliwia wykrycie zawału do 2 tygodni od wystąpienia objawów klinicznych. Powyższe ograniczenia troponin, mimo iż markery te zostały uznane za złoty standard w diagnostyce zawału serca, przyczyniły się do kontynuacji prac nad udoskonaleniem ich czułości diagnostycznej. W ostatnim czasie opracowano kilka czułych i precyzyjnych testów troponinowych, które spełniają wymogi nakładane na biomarker zawału serca w definicji zawału serca z 2000 roku i 2007 roku. Testy te nazywane są wysoce czułymi i służą do wykrywania troponin w stężeniach rzędu pg/ml, a nawet ng/ml. Tak wysoka czułość analityczna tych testów pozwoliła na pomiar stężenia troponin u zdrowych ludzi i wyznaczenie górnej granicy normy, pozwalającej odciąć wartości nieprawidłowe. Obecność troponin u zdrowych ludzi najprawdopodobniej jest wynikiem fizjologicznej odnowy miokardium (1% rocznie w 25 roku życia, do 0,45% w 75 roku życia, łącznie 50% kardiomiocytów ulega odnowie w ciągu życia) (144). Najwcześniej opracowanym i najczulszym analitycznie z dostępnych testów jest test wysoce czuły troponiny T - hs cTnT (*High Sensitivity Troponin T*). Wczesna czułość diagnostyczna hs cTn wynosi 90% przy przyjęciu do szpitala i wzrasta do 100% w ciągu kolejnych 3 - 6 godzin. Dynamika narastania hs cTn waha się od 30 do 100% w ciągu 3 - 6 godzin, natomiast ujemna wartość predykcyjna wynosi 88 - 99%, co pozwala wykluczyć zawał w ciągu 6 godzin. Jednak z powodu niedostatecznych danych eksperymentalnych, za wcześnie aby kierować się tymi wynikami w podejmowaniu ostatecznych decyzji terapeutycznych. Konsekwencją wprowadzenia hs cTn jest obserwowany wzrost rozpoznania zawału serca, na który składa się reklasyfikacja pacjentów z UA do NSTEMI (145). Nadal do wyjaśnienia pozostaje wpływ innych czynników klinicznych na wyniki oznaczeń hs cTn, nieznane są też implikacje terapeutyczne nowo rozpoznanych wartości hs cTn i ich niewielkich wzrostów. Wydaje się, że wartość diagnostyczna ultraczułych troponin będzie raczej polegać na śledzeniu indywidualnej kinetyki zmian, niż na posługiwaniu się ogólnymi, uśrednionymi dla populacji wartościami odcinającymi.

6.2.4.1.2. Izoenzym MB kinazy kreatynowej (CK-MB)

Markerem alternatywnym dla troponiny w przypadku braku możliwości jej oznaczenia jest *CK-MB mass*- CK-MB masa. CK-MB stanowi około 20% aktywności CK w kardiomiocytach, zaś w mięśniach szkieletowych - 1-3% tej aktywności. Wartości decyzyjne są podobne jak w przypadku troponin (99. centyl populacji referencyjnej przy CV $\leq 10\%$) i dodatkowo należy je wyznaczać swoście dla płci. W zawałe serca wzrost aktywności CK-MB w surowicy jest obserwowany pomiędzy 4 a 10 godziną od wystąpienia dolegliwości, szczyt około 24 godziny, natomiast normalizacja przypada pomiędzy 36 a 72 godziną (146). Bardziej czułym parametrem od pomiarów aktywności jest oznaczenie masy enzymu (CK-MB „masa” w ng/ml), której wzrost następuje pomiędzy 3 a 6 godziną od początku zawału serca. Z powodu niedostatecznej czułości w bardzo wczesnej fazie zawału (do 6 godzin) oraz w przypadku niewielkiego uszkodzenia mięśnia sercowego powinno się oznaczać CK-MB masa w momencie przyjęcia, po upływie 6 - 8 godzin i następnie po 12 - 24 godzinach. CK-MB masa traci swoją swoistość przy współistnieniu chorób mięśni szkieletowych lub ich uszkodzeniu (147). Wzrost specyficzności CK-MB można osiągnąć, dokonując jednocześnie pomiaru CK, a następnie wyliczając współczynnik CK-MB do CK. Gdy przekracza on 5%, wskazuje to na zawał serca, natomiast wartości poniżej 3% sugerują uszkodzenie mięśni szkieletowych. Wartości mieszczące się w przedziale 3–5% stanowią tak zwaną szarą strefę i wymagającą dalszych badań diagnostycznych. W warunkach fizjologicznych występują dwie izoformy CK-MB: CK-MB2 i powstająca w wyniku jej posttranslacyjnej przemiany CK-MB1. W prawidłowych warunkach obie formy pozostają w stosunku 1:1, natomiast w zawałe serca przechyla się on na korzyść CK-MB2 i wynosi 1,5. Zjawisko to jest obserwowane już w 2 godzinie zawału i normalizuje się po 18-24 godzinach. Wydaje się więc, że oznaczanie izoform CK-MB jest bardziej przydatne, jednak metodologia, która oparta jest o elektroforezę wysokonapięciową nie znajduje zastosowania w warunkach szybkiej diagnostyki potrzebnej w izbie przyjęć.

6.2.4.1.3. Sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (h-FABP, *heart-fatty acids binding protein*)

Nowa definicja zawału serca przewiduje włączenie do diagnostyki wcześniejszego niż troponina, nowego markera. Jest to tzw. taktyka dwumarkerowa, według której u pacjenta z podejrzeniem OZW oznacza się przy przyjęciu wczesny, mniej swoisty marker zawału, a następnie wysoce swoisty, ale późny marker, jakim jest troponina (9).

Dotychczas w ten sposób wykorzystywano mioglobinę, jednak obecnie pojawiają się wczesne markery martwicy o znacznie większej, niż mioglobina swoistości (izoenzym fosforylasy glikogenowej, anhydraza węglowa III). W tej grupie znajduje się również sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (h-FABP), którego czułość i swoistość diagnostyczna w 4 godzinie zawału serca wynoszą odpowiednio 96% i 88% (148). Białko to charakteryzuje się najwyższą czułością w wykrywaniu MI w tzw. „złotej godzinie”, spośród wszystkich stosowanych w praktyce markerów (50% w ciągu 90 minut) (149). Testy do oznaczania h-FABP znalazły już zastosowanie w diagnostyce przedszpitalnej zawału serca (pogotowie ratunkowe). h-FABP należy do grupy dziewięciu tkankowo swoistych białek wiążących kwasy tłuszczowe. Ich rolą jest transport, słabo rozpuszczalnych w cytoplazmie, kwasów tłuszczowych. h-FABP jest zbudowane ze 132 aminokwasów i występuje w cytoplazmie kardiomiocytów w dziesięciokrotnie większym stężeniu niż w mięśniach szkieletowych. W osoczu występuje w śladowych stężeniach, w związku z czym gradient przezłonowy dla h-FABP jest bardzo wysoki, co skutkuje bardzo dużym wyrzutem tego białka z uszkodzonych kardiomiocytów (150) (151). h-FABP pojawia się już po 30 minutach od początku bólu dławicowego, maksimum osiąga po około 4 godzinach w osoczu pacjentów, których poddano leczeniu reperfuzyjnemu, natomiast po 8 godzinach u osób bez reperfuzji (152) (153). Normalizacja stężeń h-FABP następuje po około 24 godzinach lub dłużej w przypadku niewydolności nerek. Powyższa kinetyka pozwala na zastosowanie h-FABP jako markera dorzutu zawału, ale jednocześnie względnie wąskie okno diagnostyczne wiąże się z ograniczeniami zastosowania h-FABP w praktyce klinicznej, dlatego pomiar h-FABP wymaga równoczesnego pomiaru troponin. h-FABP jako białko o małej cząsteczce usuwane jest głównie przez nerki, czym tłumaczy się szybkie obniżenie jego stężenia po zawale. U chorych po zawale i z niewydolnością nerek, podwyższone stężenie h-FABP może utrzymywać się ponad 24 godziny (152). Z praktycznego punktu widzenia bardzo istotne jest to, że prawidłowe wartości h-FABP mają bardzo dużą negatywną wartość predykcyjną (95 - 99%), co przy seryjnych pomiarach tego markera w ciągu 2 godzin, pozwala na wczesne wykluczenie ostrego zespołu wieńcowego (154). Pod koniec 2007 roku ukazały się wyniki badania EMMACE-2 (*Evaluation of Methods and Management of Acute Coronary Events 2*), w którym h-FABP oznaczano u 1448 pacjentów z OZW. Marker ten okazał się istotnym statystycznie predyktorem śmiertelności w rocznej obserwacji, zwiększał wartość prognostyczną stosowanej również w tym badaniu skali GRACE (*The Global Registry*

of *Acute Coronary Events*), wnosił niezależne, dodatkowe informacje prognostyczne do oznaczanych równocześnie troponin i białka C-reaktywnego. Wysoka śmiertelność grupy z dodatnim h-FABP i ujemną troponiną wskazuje na wartość tego białka, jako niezależnego markera zdarzeń niepożądanych po OZW (155). Trzeba wspomnieć, że w piśmiennictwie pojawiają się też prace krytycznie oceniające h-FABP. Mianowicie stężenie tego białka może wzrastać nie tylko w wypadku niedokrwienia, ale też w wyniku przeciążenia hemodynamicznego lewej komory serca wskutek wysokiego ciśnienia tętniczego, wady aortalnej, zaostrzenia niewydolności serca (156) (157). Obserwowano również wzrost h-FABP u zdrowych osób poddanych treningowi fizycznemu (158).

Obecnie można oznaczać h-FABP metodą jakościową - przyłózkowo. (CardioDetectMed firmy Rennesens GmbH) oraz ilościową (czytnik CardioDetect quant).

6.2.4.2. Markery niedokrwienia

Hipoteza o możliwości wzrostu hs cTn w odwracalnym uszkodzeniu kardiomiocytów stawia pod znakiem zapytania zastosowanie markerów niedokrwienia takich jak albumina modyfikowana niedokrwieniem (IMA, *ischemia modified albumin*), niezwiązane wolne kwasy tłuszczowe (FFAu, *unsaturated free fatty acid*), bądź cholina. Dotychczas spośród ww. największą aprobatą cieszył się test oceniający stężenie IMA.

6.2.4.2.1. Albumina modyfikowana niedokrwieniem (IMA, *ischemia modified albumin*)

Albumina jest głównym białkiem osocza i pełni ważne funkcje w organizmie. Do najistotniejszych należy zdolność do przenoszenia rozmaitych związków czy jonów. Pod wpływem różnych czynników, w tym stresu oksydacyjnego (ale także chorób immunologiczno - zapalnych i metabolicznych, w trakcie zabiegów kardiologicznych) albumina może ulegać modyfikacjom. W 1990 roku zaobserwowano, że indukowany podczas niedokrwienia i reperfuzji stres oksydacyjny powoduje nieodwracalną zmianę konformacji cząsteczki albuminy, a zwłaszcza jej N-końcowego fragmentu (Asp-Ala-His-Lys). Dodatkowo, czynnikami modyfikującymi albuminę oprócz hipoksji są kwasica oraz dysfunkcja wymiennika sód - wapń. Wskutek tych przemian, albumina traci zdolność wiązania metali przejściowych takich jak kobalt, miedź, nikiel (159). IMA pojawia się już po 6-10 minutach od początku niedokrwienia i utrzymuje się w krążeniu przez około 6 godzin po jego ustąpieniu. Tak szybka normalizacja

zmodyfikowanej albuminy wynika z jej przyspieszonego klirensu z krwi. Przy przedłużającym się niedokrwieniu, IMA jest wykrywana w wysokich wartościach przez 6 do 12 godzin i powraca do zakresu norm po 24 godzinach (160). Potencjalnie mniejszą przydatność testu obserwowano u pacjentów z obniżonym stężeniem albumin (<34 mmol/l) i niewydolnością nerek (161). Ponadto IMA jest mało swoistym markerem niedotlenienia mięśnia sercowego. Pozytywny wynik testu można obserwować również u pacjentów z niedokrwieniem mięśni szkieletowych (produkcja kwasu mlekowego) lub innych narządów, w tym przy niedokrwinnym udarze mózgu oraz u niektórych pacjentów z nowotworami, poważnymi chorobami infekcyjnymi, marskością wątroby (161) (162) (163) (164) (165). Uważa się, że w tych przypadkach przyczyną wzrostu IMA jest zwiększona generacja wolnych rodników tlenowych bez związku z niedokrwieniem. Autorzy pierwszej pracy z udziałem pacjentów poddanych PCI, zastosowali pomiar ilości niezwiązanego kobaltu po dodaniu roztworu oczyszczonych albumin, pochodzących z surowicy pacjentów. Ilość niezwiązanego kobaltu była mierzona metodą kolorymetryczną i wyrażana w jednostkach wiązania kobaltu – ABSU (*absorbance units*). Im wartość ABSU wyższa, tym większe nasilenie niedokrwienia i mniejsze wiązanie kobaltu (166). Komercyjne testy do oznaczania IMA są oferowane przez kilku dostawców. Wartości IMA wyrażane są w jednostkach IMA na jednostkę objętości osocza lub surowicy (U/ml). Rozbieżne wyniki oceny cech analitycznych przeprowadzane w różnych ośrodkach różnią się od siebie, co wskazuje na konieczność międzylaboratoryjnej standaryzacji testu. Test IMA - ACB Test (ACB Test - *albumin cobalt binding test*) uzyskał rejestrację Agencji ds. Żywności i Leków (FDA - *Food and Drug Administration*) jako marker niedokrwienia mięśnia sercowego. Dotychczasowe prace wskazują, że różnica w stopniu wiązania kobaltu przez albuminy między grupą z niedokrwieniem i bez niedokrwienia jest wyraźna, natomiast IMA słabo różnicuje niedokrwienie od niedokrwienia z martwicą (167). Zatem zmodyfikowana albumina jest głównie markerem niedokrwienia, a ACB Test jest dodatni zarówno w niestabilnej chorobie wieńcowej, jak i w zawale serca, może więc służyć jako narzędzie do ustalenia niedokrwiennej natury bólu w klatce piersiowej (160). Czułość ACB Test w wykrywaniu niedokrwienia u pacjentów z OZW przekracza 80%, połączenie EKG z IMA zwiększa jej czułość do 92%, dołączenie do tego zestawu troponiny daje IMA wysoką negatywną wartość predykcyjną równą 95% (168). Według najnowszych badań, ACB Test nie wykazał większej czułości i swoistości w porównaniu z innymi markerami (cTnT, mioglobina, CK-MB, h-FABP) w żadnym punkcie czasowym i

dlatego nie powinien być standardowo stosowany w Szpitalnych Oddziałach Ratunkowych (SOR). W badaniu prospektywnym h-FABP uzyskał 4 - krotną przewagę nad IMA w rozpoznawaniu OZW (169) (170). Pozostaje również problem precyzyjnego ustalenia prawidłowych i patologicznych stężeń IMA, ponieważ wielu autorów obserwuje dużą zmienność osobniczą tego markera zarówno w grupie chorych, jak i zdrowych pacjentów, co może wynikać z indywidualnych własności antyoksydacyjnych osocza.

6.2.4.3. Markery dorzutu zawału serca

Rekomendowanym markerem dorzutu zawału serca jest CK-MB masa, ponieważ normalizacja wartości tego markera dokonuje się po 48 - 72 godzinach od momentu dokonania się zawału. Ponowny wzrost stężenia tego markera stanowi dowód na nowe ognisko martwicy. Ostatnio stwierdzono także, że podobnych informacji może dostarczyć cTn. Jeśli wynik drugiego oznaczenia wykonanego po 3 - 6 godzinach w przypadku klinicznego podejrzenia dorzutu, jest o $\geq 20\%$ większy i przekracza 99. percentyl zakresu referencyjnego, stanowi to laboratoryjne potwierdzenie diagnozy klinicznej.

6.2.4.4. Markery reperfuzji

Ocena reperfuzji jest oparta o zjawisko wypłukiwania markera z komórek objętych martwicą przez strumień krwi w udrożnionej tętnicy. Charakterystyczny jest wzrost i spadek markerów w porównaniu do naturalnego przebiegu zawału (mioglobina, CK-MB masa, cTn). Jednak w dobie kardiologii inwazyjnej ocena skutecznej reperfuzji jest prowadzona pod kontrolą obrazu angiograficznego (1).

III. CEL PRACY

Prowadzone przeze mnie badania miały na celu ocenę wartości diagnostycznej nowoczesnych markerów biochemicznych (PAPP-A i hs cTnT) u pacjentów z objawami klinicznymi choroby niedokrwiennej serca i zasadności ich stosowania w u pacjentów z bólem w klatce piersiowej (neuralgia międzyżebrowa, dusznica bolesna stabilna i ostre zespoły wieńcowe).

Analiza ta została przeprowadzona przez ocenę:

1. efektywności diagnostycznej oznaczeń nowoczesnych markerów biochemicznych:
 - a- hs cTnT,
 - b- PAPP-A

u pacjentów z bólem w klatce piersiowej i ich porównanie z uznanymi i nowymi markerami sercowymi:

 - c- c TnI,
 - d- h-FABP,
 - e- IMA.
2. korelacji PAPP-A i hs cTnT z wybranymi czynnikami ryzyka sercowo – naczyniowego (parametrami gospodarki węglowodanowej, lipidowej, markerami procesu zapalnego oraz otyłością, nadciśnieniem tętniczym, nikotynizmem, hiperglikemią, wiekiem)
3. właściwości prognostycznych PAPP-A i hs cTnT markerów w odniesieniu do przewidywania niekorzystnych zdarzeń sercowych (śmiertelność szpitalna, szpitalne nagłe zatrzymanie krążenia niezakończone zgonem i śmiertelność pozaszpitalna w obserwacji 6 - tygodniowej i 6 - miesięcznej) u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca
4. zależności między stężeniem PAPP-A i hs cTnT a stopniem zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych.

IV. MATERIAŁ I METODY BADAWCZE

Badania przeprowadzono zgodnie z zasadami zawartymi w Deklaracji Helsińskiej oraz Good Clinical Practice, określoną w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005 roku w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. Nr 57, poz. 500). Projekt badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 1031/09). Wszystkie badane osoby zostały poinformowane o celach badań oraz wyraziły świadomą zgodę na przeprowadzenie badania i wykorzystanie uzyskanych wyników do celów naukowych.

1. Grupa badana i grupa kontrolna

Grupę badaną wydzieliłam spośród 1300 pacjentów zgłaszających się do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR) Centrum Medycznego im. H. Cegielskiego w Poznaniu (CM – HCP) w okresie od 06.2009 roku do 11.2010 roku, z powodu bólu w klatce piersiowej trwającego nie dłużej niż 3 godziny. Do dalszych badań zakwalifikowałam 323 pacjentów (160 mężczyzn i 165 kobiet) w wieku 26 - 99 lat.

U wszystkich pacjentów rutynowo w SOR przy przyjęciu były wykonywane następujące czynności:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe
- 12 odprowadzeniowy zapis EKG
- pomiar ciśnienia tętniczego
- badania laboratoryjne.

Panel badań potwierdzających niedokrwienie i/lub martwicę miokardium na tle niestabilnej blaszki miażdżycowej składał się z następujących oznaczeń:

- osoczowe białko A związane z ciążą (PAPP-A)
- sercowa izoforma troponiny T mierzona metodą wysokiej czułości (hs cTnT) i sercowa izoforma troponiny I (cTnI)
- albumina modyfikowana niedokrwieniem (IMA)
- białko wiążące wolne kwasy tłuszczowe (h-FABP).

W celu wykluczenia niewydolności nerek oraz niedokrwistości były oznaczane:

- kreatynina, a następnie wyliczano eGFR metodą MDRD
- morfologia krwi obwodowej.

Ocenie poddałam również parametry gospodarki węglowodanowej, lipidowej, elektrolity oraz markery stanu zapalnego i niewydolności serca:

- glukoza
- elektrolity (Na⁺, K⁺)
- lipidogram (TChol- cholesterol całkowity, cholesterol frakcji HDL i LDL, TGL- triglicerydy)
- białko C-reaktywne (CRP), OB
- NT pro-BNP

Kryteria wyłączenia, którymi posługiwałam się przy ostatecznym doborze grupy badanej obejmują:

- | | |
|-------------------------------|-------------------------|
| - ciąża | -niewydolność krążenia |
| - stan zapalny | -nowotwór złośliwy |
| - niewydolność wątroby | -choroby tkanki łącznej |
| - niewydolność nerek | -uraz |
| -ból trwający ponad 3 godziny | -świeży udar mózgu |

Na podstawie wyników badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych pacjenci byli klasyfikowani pięciu opisanych poniżej grup.

1.1.Pacjenci z dusznicą bolesną stabilną - SA

Grupa z niedokrwieniem- **n=96 (kobiety - 56, mężczyźni - 40)**

- dane z wywiadu
- reakcja na azotany (nitrogliceryna)
- brak nawrotu dolegliwości bólowych w ciągu 12 godzin obserwacji w SOR
- cTnI $\leq 0,1$ ng/ml,
- EKG - bez cech niedokrwienia

1.2.Pacjenci z dusznicą bolesną niestabilną - UA

Grupa z niedokrwieniem i uszkodzeniem niedokrwieniowym miokardium- **n=58 (kobiety - 25, mężczyźni - 33)**

- dane z wywiadu
- typowe dolegliwości bólowe nawracające mimo podawania azotanów
- cTnI w przedziale 0,1 - 0,6 ng/ml
- EKG - cechy niedokrwienia - obniżenie odcinka ST

0,6 ng/ml- jest wartością ustanowioną w Laboratorium Diagnostycznym CM - HCP jako znamienne dla zawału stężenie cTnI

1.3. Pacjenci z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST- NSTEMI

Grupa z niedokrwieniem, niedokrwinnym uszkodzeniem miokardium i znamiennej martwicą miokardium - **n=89 (kobiety - 46, mężczyźni - 43)**

- dane z wywiadu
- typowe dolegliwości bólowe nawracające mimo podawania azotanów
- cTnI >0,6 ng/ml lub typowa kinetyka narastania z przekroczeniem progu >0,6 ng/ml obserwowanym w kolejnych oznaczeniach
- EKG - cechy niedokrwienia - obniżenie odcinka ST oraz przypadki z prawidłowym EKG

1.4. Pacjenci z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST - STEMI

Grupa z niedokrwieniem, niedokrwinnym uszkodzeniem miokardium i znamiennej martwicą miokardium-**n=32 (kobiety - 14, mężczyźni - 19)**

- dane z wywiadu
- typowe dolegliwości bólowe nawracające mimo podawania azotanów
- cTnI >0,6 ng/ml lub typowa kinetyka narastania z przekroczeniem progu >0,6 ng/ml obserwowanym w kolejnych oznaczeniach
- EKG - uniesienie odcinka ST wg obowiązujących standardów opisanych we *WSTĘPIE*

1.5. Pacjenci z bólem niewieńcowym - NI (neuralgia międzyżebrowa - *neuralgia intercostalis*)

Grupa porównawcza - **n=48 (kobiety - 23, mężczyźni - 25)**

- dane z wywiadu
- reakcja na środki przeciwbólowe (ketoprofen)
- ból o charakterze kostno - mięśniowym
- TnI <0,1 ng/ml
- EKG- prawidłowy spoczynkowy zapis

2. Gensini SCORE, Vessel SCORE

Koronarografia selektywna z dostępu udowego lub promieniowego była przeprowadzana z zastosowaniem techniki Judkin'a lub Sones'a. W każdym przypadku wykonywano wielokrotne projekcje: minimum 4 dla zobrazowania LAD (*left descending artery*, gałąź przednia zstępująca) i Cx (*circumflex branch*, gałąź okalająca) oraz minimum 2 projekcje dla RCA (*right coronary artery*, prawa tętnica wieńcowa). Wszystkie projekcje były interpretowane przez 2 doświadczonych operatorów, a wynik w przypadku odmiennych interpretacji był ustalany na zasadzie konsensusu. Gensini SCORE oraz Vessel SCORE były oceniane przez jednego operatora retrospektywnie. Stopień zwężenia był definiowany jako największy procent redukcji średnicy światła w stosunku do najbliższego prawidłowego segmentu bądź mierzony techniką QCA (*quantitative coronary angiography*, cyfrowa analiza ilościowa koronarografii). Koronarografię przeprowadzano po kwalifikacji pacjentów według aktualnie obowiązujących wytycznych ESC na podstawie wcześniejszej oceny stanu pacjenta w oparciu o badanie podmiotowe, przedmiotowe i wyniki badań dodatkowych oraz po uzyskaniu świadomej zgody pacjenta.

W systemie Gensini SCORE pod uwagę brana jest lokalizacja zwężenia tj. każde naczynie ma przypisany współczynnik liczbowy, przez który następnie jest pomnożona liczba, przypisana procentowemu zwężeniu światła naczynia. Gensini SCORE jest sumą wyników uzyskanych z analizy wszystkich naczyń wieńcowych (171). Dodatkowo, obliczono zmodyfikowany Gensini SCORE (Mod Gensini SCORE), w którym nie uwzględniono współczynnika istotności naczynia, jedynie samo nasilenie miażdżycy. Całkowita okluzja naczynia objawia się w koronarografii brakiem przepływu kontrastu na obwód naczynia, natomiast skrzeplina widoczna jest jako ubytek w wypełnieniu naczynia otoczony przez kontrast przy nieobecności dyssekcji naczynia i zwapnień (172).

Gensini SCORE= suma (zwężenie x istotność naczynia)

- **Punktacja istotności naczynia**

Pień lewej t. wieńcowej	Lewa t. wieńcowa	Prawa t. wieńcowa
LM: 5	prox- LAD: 2,5	prox- RCA: 1
	mid- LAD: 1,5	mid- RCA: 1
	dist- LAD: 1	dist- RCA: 1
	1 st Dx: 1	PD: 1
	2 nd Dx: 0,5	PL: 1
	prox- LCx: 2,5	
	dist- LCx: 1	
	OM: 1	

Tabela 5. Punktacja istotności naczynia

Legenda: LM- pień lewej tętnicy wieńcowej, LAD- gałąź przednia zstępująca, Dx-gałąź diagonalna, Cx-gałąź okalająca, OM- gałąź marginalna, RCA- prawa tętnica wieńcowa, PD- gałąź tylna zstępująca, PL-gałąź tylna- boczna, prox- odcinek proksymalny, mid- odcinek środkowy, dist- odcinek dystalny

- **Punktacja zwężenia**

25% - 1	90% - 8
50% - 2	99% - 16
75% - 4	100% - 32

- **Tabela Gensini SCORE**

	LM	pLAD	mLAD	dLAD	1 st Dx	2 nd Dx	pLCX	dLCX	OM	pRCA	mRCA	dRCA	PD	PL
25%	5	2,5	1,5	1	1	0,5	2,5	1	1	1	1	1	1	1
50%	10	5	3	2	2	1	5	2	2	2	2	2	2	2
75%	20	10	6	4	4	2	10	4	4	4	4	4	4	4
90%	40	20	12	8	8	4	20	8	8	8	8	8	8	8
99%	80	40	24	16	16	8	40	16	16	16	16	16	16	16
100%	160	80	48	32	32	16	80	32	32	32	32	32	32	32

Tabela 6. Gensini SCORE

- **Tabela zmodyfikowanego Gensini SCORE (Mod Gensini)**

	LM	pLAD	mLAD	dLAD	1 st DX	2 nd DX	pLCX	dLCX	OM	pRCA	mRCA	dRCA	PD	PL
25%	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
50%	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
75%	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
90%	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
99%	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
100%	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32

Tabela 7. Zmodyfikowany Gensini SCORE

Vessel SCORE wskazuje na liczbę tętnic wieńcowych zwężonych istotnie tj. ze stenozą $\geq 70\%$ (choroba jednego - I, dwóch - II, trzech naczyń - III), natomiast $\geq 50\%$ zwężenie w pniu lewej tętnicy wieńcowej traktowane było jak choroba II naczyń.

3. Metodyka badań laboratoryjnych

Próbki krwi pobierano z żył okolicy przedramienia lub zgięcia łokciowego do ampułkostrzykawek na skrzep. Pacjentów ze STEMI lub NSTEMI ze wskazaniem do pilnej koronarografii, którzy wyrazili pisemną zgodę, kierowano na pilną koronarografię do szpitala pełniącego ostry dyżur hemodynamiczny i nie wykonywano u nich II i III pobrania. Pacjenci Ci wracali po 3 dniach do CM - HCP. Typowa dla zawału kinetyka troponin u tych pacjentów, była obserwowana w ośrodkach wykonujących koronarografię (wyniki na wypisach). Krew pobrana przy przyjęciu była następnie odwirowywana, a oddzielona surowica była przenoszona w równych objętościach do 3 probówek Eppendorf, z których 2 zamrażano w temperaturze -20°C w celu wykonania oznaczeń PAPP-A, h-FABP, IMA. W świeżym osoczu oznaczano cTnI, hs cTnT, PAPP-A.

3.1. Oznaczanie sercowej izoforny troponiny I (cTnI)

cTnI oznaczana była w Laboratorium Diagnostycznym CM - HCP w Poznaniu przy zastosowaniu metody automatycznej, w której wykorzystano wkład odczynnikowy cTnI STAT firmy ROCHE na analizatorze cobas e 411. Czulość analityczna reakcji wynosi 0,1 ng/ml. Test oparty jest na metodzie immunoenzymatycznej z wykorzystaniem 2 par wysoce specyficznych przeciwciał monoklonalnych. Jedno z nich jest znakowane rutenem, drugie streptawidyną. Troponina formuje kompleks sandwicz z przeciwciałami.

3.2. Oznaczanie sercowej izoforny troponiny T metodą wysokiej czulości (hs cTnT)

hs cTnT oznaczana była w Laboratorium Diagnostycznym CM - HCP w Poznaniu, z zastosowaniem odczynników TnT hs STAT firmy ROCHE na analizatorze cobas e 411. Czulość analityczna testu wynosi 0,003 ng/ml. Punkt odcięcia hs cTnT dla diagnostyki zawału serca ustalony w Laboratorium Diagnostycznym CM - HCP w Poznaniu wynosił 0,03 ng/ml. Test oparty jest na metodzie immunoenzymatycznej z wykorzystaniem 2 wysoce specyficznych przeciwciał monoklonalnych. Jedno z nich

jest znakowane rutenem, drugie streptavidyną. Troponina formuje kompleks sandwich z przeciwciałami.

3.3. Oznaczanie osoczowego białka ciążowego A (PAPP- A)

Stężenie białka PAPP-A oznaczano w Laboratorium Diagnostycznym CM - HCP w Poznaniu na analizatorze cobas e 411 z zastosowaniem zestawu reagentów Elecsys PAPP-A firmy ROCHE. Do wykonania testu wykorzystano próbki surowicy o objętości 100µl. Zasada testu jest oparta na metodzie sandwich, na który składa się biotynylowane przeciwciało monoklonalne swoiste dla PAPP-A, znakowane kompleksem rutenu i PAPP-A. Kompleks ten związany jest z mikrocząstkami opłaszczonymi streptavidyną. Następnie, mieszanina reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząstki przyciągane są za pomocą magnesu do powierzchni elektrody. Dodanie buforu usuwa niezwiązane substancje. Napięcie na elektrodzie indukuje reakcję chemiluminescencji i emisję fotonu mierzoną za pomocą fotopowielacza. Wyniki są odczytywane z krzywej kalibracyjnej i w oparciu o krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym odczytnika. Za dolną granicę wykrywalności przyjmuje się najniższe mierzalne stężenie, które można odróżnić od 0. Przedział mierzonych wartości wynosi 4 - 10 000 mIU/l. Wartości referencyjne określone na podstawie surowicy uzyskanej od 500 zdrowych ochotników (w tym nieciążarnych kobiet) wynoszą <7,15 mIU/l (95. percentyl). Wartości uzyskiwane u ciężarnych począwszy od 11 tygodnia ciąży wynoszą powyżej 1300 mIU/l.

3.4. Oznaczanie stężenia sercowego białka wiążącego kwasy tłuszczowe (h-FABP)

Stężenie h-FABP oznaczono z wykorzystaniem szybkiego testu CardioDetect® firmy Renessens GmbH. Badanie jakościowe i ilościowe z użyciem czytnika i oprogramowania CardioDetect®Quant wykonano w Pracowni Diagnostyki Laboratoryjnej Zakładu Biochemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej Katedry Chemii i Biochemii Klinicznej UM w Poznaniu. Do wykonania testu wykorzystano próbki surowicy o objętości 100µl. Metodologia testu oparta jest na reakcji dwóch przeciwciał monoklonalnych swoistych dla h-FABP. Jedno z nich jest znakowane złotem i tworzy kompleks z obecnym w surowicy h-FABP. Kompleks ten przechodzi

przez strefę detekcji w okienku nazywanym „h-FABP”, łącząc się w niej z drugim przeciwciałem.

3.4.1. Ocena jakościowa

Kompleks h-FABP z dwoma przeciwciałami ukazuje się jako fioletowy prążek w okienku „T” płytki testowej. Natomiast próbka nie zawierająca h-FABP nie tworzy złożonego kompleksu i nie powoduje powstania fioletowego prążka w okienku „T”. Fioletowy prążek w okienku „CONTROL” płytki testowej sygnalizuje prawidłowe wykonanie testu i pojawia się niezależnie od stężenia h-FABP w próbce. 2 prążki oznaczają test dodatni - h-FABP >7ng/ml. 1 prążek w pozycji „C” - wynik ujemny – hFABP <7 ng/ml. Oczekiwanie na wynik trwa około 20 minut.

3.4.2. Ocena ilościowa

W celu wykonania analizy ilościowej, płytkę testową umieszcza się w czytniku, którego kamera skanuje ją 25 razy. Intensywność zabarwienia paska jest poddana analizie komputerowej i na jej podstawie wyliczane jest stężenie h-FABP we krwi żyłnej. Próg detekcji analizatora wynosi 3,5 ng/ml. Poziom optymalny (brak zawału) wynosi <7 ng/ml.

3.5. Oznaczanie albuminy modyfikowanej niedokrwieniem (IMA)

Metoda manualna oparta na reakcji barwnej albuminy zmodyfikowanej przez niedokrwienie z chlorkiem kobaltu. Idea metody oparta jest na zmniejszeniu zdolności albuminy do wiązania metali przejściowych (kobalt) w wyniku zmian konformacyjnych wywołanych przez stres oksydacyjny powodowany niedokrwieniem. Oznaczenia przeprowadzono w Pracowni Diagnostyki Laboratoryjnej Zakładu Biochemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej Katedry Chemii i Biochemii Klinicznej UM w Poznaniu. Do badań wykorzystano odczynniki firmy SIGMA oraz spektrofotometr SPECORD 40. Surowicę pacjenta rozlewano w ilości 200 µl do każdej z 2 probówek. Pierwsza probówka - dla reakcji z chlorkiem kobaltu, druga, jako ślepa próba dla oceny względnej zmiany absorbancji. Do obydwu próbek dodano 50 µl chlorku kobaltu o stężeniu 1 g/l, następnie inkubowano je w temperaturze pokojowej przez 10 minut.

Następnie do badanego zestawu dodano 50 μ l roztworu ditiotreitolu (DTT) o stężeniu 1,5 g/l, a do próbki kontrolnej - 50 μ l wody bidestylowanej. Probówki inkubowano przez 2 minuty w temperaturze pokojowej i do obydwu zestawów dodano 1 ml 0,9% NaCl. Podstawą testu jest ocena reakcji barwnej DTT z kobaltem, który nie został związany przez zmodyfikowaną niedokrwieniem albuminę. Im wyższe stężenie IMA, tym większe nasilenie reakcji barwnej DTT i niezwiązanego kobaltu. Wynik IMA wyrażano jako średnią wartości trzech odczytów absorbancji przy długości fali 470 nm. Wynik podawany jest w standardowych jednostkach absorbancji (ABSU), określanych również jako jednostki wiązania kobaltu przez albuminę osocza (166) (167).

3.6.NT-proBNP, CRP, glukoza, lipidogram, kreatynina, GFR, elektrolity

Pozostałe oznaczenia wykonano metodami standardowymi w Laboratorium Diagnostycznym CM - HCP.

4. Metody statystyczne

Analizę statystyczną wykonano wykorzystując program STATISTICA 8.0 dla Windows firmy StatSoft. Wyniki przedstawiono jako średnią oraz odchylenie standardowe (OS). Rozkład nienormalny oceniono stosując test Shapiro - Wilka. Ocenę istotności różnic między wynikami badanych zmiennych dokonano w oparciu o testy nieparametryczne ANOVA rang Kruskala- Wallisa, chi-kwadrat z poprawką Yatesa i test U Manna-Whitneya. Za istotne statystycznie wyniki przyjęto wartości przy prawdopodobieństwie $p < 0,05$. Wyniki były weryfikowane przy zastosowaniu współczynnika korelacji „r”. Czułość, swoistość, wartość predykcyjna dodatnia i ujemna oraz optymalne wartości odcięcia analizowanych markerów określono na podstawie analizy krzywej ROC.

V.WYNIKI

1.Wyniki stężeń markerów biochemicznych (PAPP-A, hs cTnT, cTnI, h-FABP, IMA) w pięciu badanych grupach pacjentów

Analiza statystyczna wykazała, że grupy różniły się między sobą stężeniami cTnI, hs cTnT, PAPP-A, h-FABP oraz IMA (test ANOVA Kruskala – Wallisa).

Średnie stężenie cTnI rosło wraz z zaawansowaniem klinicznym choroby niedokrwiennej serca i było najwyższe w grupach pacjentów z zawałem serca. Analiza post hoc wykazała, że średnie stężenie cTnI było istotnie wyższe w grupie NSTEMI niż UA ($p < 0,05$) oraz istotnie wyższe w grupie UA niż SA ($p < 0,05$). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupą kontrolną i grupą SA - pacjenci bez martwicy miokardium oraz w grupach STEMI i NSTEMI- pacjenci z martwicą miokardium.

Średnie stężenie hs cTnT było istotnie wyższe w grupie NSTEMI niż UA ($p < 0,05$), istotnie niższe w grupie SA niż UA ($p < 0,05$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic stężeń hs cTnT między grupą kontrolną i grupą SA.

Stężenie PAPP-A było istotnie wyższe w całej grupie OZW. Średnie stężenie PAPP-A rosło w miarę zaawansowania CHNS, jednak bez istotnych różnic pomiędzy STEMI, NSTEMI, UA. Natomiast zaobserwowano, że stężenie PAPP-A było istotnie wyższe w grupie UA niż SA ($p < 0,05$). Stężenie PAPP-A w grupie SA nie różniło się istotnie w stosunku do grupy kontrolnej.

Stężenie h-FABP było istotnie wyższe w grupie NSTEMI niż UA ($p < 0,05$), a istotnie wyższe w grupie UA niż SA ($p = 0,04$). h-FABP miało najwyższe stężenie w grupach STEMI i NSTEMI.

Wynik oznaczeń IMA był istotnie wyższy w grupie NSTEMI niż UA ($p = 0,01$) oraz w grupie SA niż kontrolnej ($p < 0,05$)

Grupa STEMI i NSTEMI różniły się istotnie statystycznie w analizach z grupą SA pod względem wszystkich analizowanych markerów sercowych (Tabela 8).

Zmienna	STEMI gr 1		NSTEMI gr 2		UA gr 3		SA gr 4		KONTROLA K		p*	p** (1-2)	p** (2-3)	p** (3-4)	p** (4-K)	p** (2-4)	p** (1-4)
	(n=32)	Średnia	OS	Średnia	OS	Średnia	OS	Średnia	OS								
cTnI	1,098	1,739	0,900	1,678	0,081	0,122	0,012	0,045	0,010	0,032	<0,001	0,09	<0,05	0,72	<0,05	<0,05	<0,05
hs cTnT	0,472	0,798	0,165	0,289	0,048	0,111	0,011	0,016	0,004	0,008	<0,001	0,22	<0,05	0,06	<0,05	<0,05	<0,05
PAPP-A	7,389	2,895	7,267	3,683	6,781	4,104	4,983	2,808	3,961	2,609	<0,001	0,18	<0,05	0,06	<0,05	<0,05	<0,05
h-FABP	49,185	43,090	39,481	43,165	4,677	6,249	1,746	3,965	0,795	2,648	<0,001	0,29	<0,05	0,04	0,53	<0,05	<0,05
IMA	1,616	0,093	1,594	0,110	1,539	0,09	1,497	0,102	1,307	0,119	<0,001	0,40	0,15	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

* - test Kruskala – Wallisa, ** - test U’ Manna Whitneya

Tabela 8. Stężenia markerów sercowych w grupach badanych

Legenda: OS- odchylenie standardowe

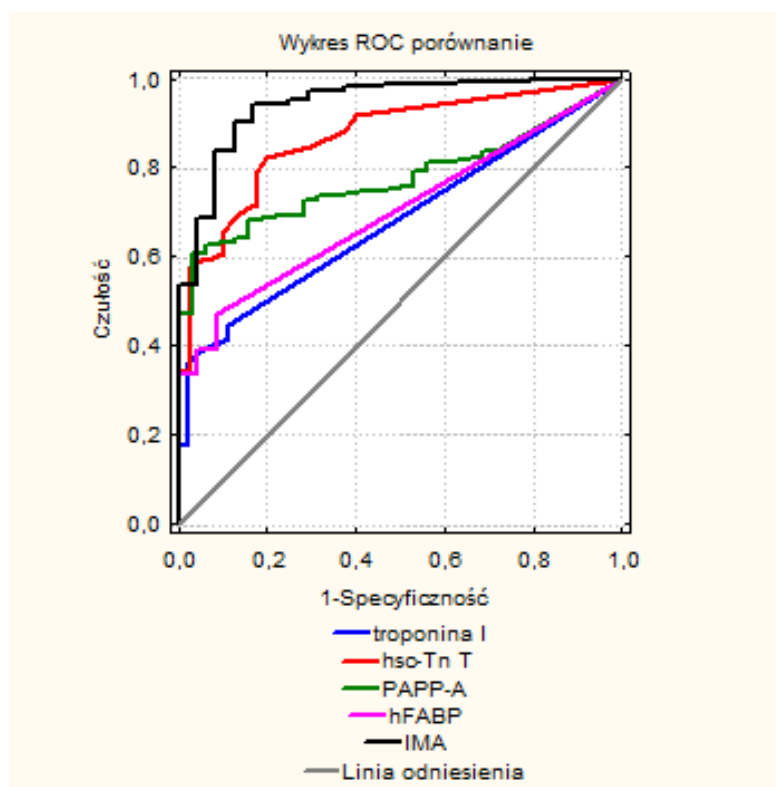
2. Wartości odcięcia optymalne dla wczesnego rozpoznania niedokrwienia

Największą czułością (100%) dla wczesnego (do 3 godzin od początku bólu) rozpoznania niedokrwienia cechowały się cTnI, PAPP-A i h-FABP. Największą swoistością (70,8%) cechowała się IMA, mając jednocześnie największą wartość diagnostyczną (AUC = 0,943, PPV = 95,5%, NPV = 81%, czułość = 97,4%) (Tabela 9, Rycina 1).

STEMI, NSTEMI, UA, SA	ROC					
	Wartość odcięcia	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	AUC
cTnI	>0,00	100%	0%	84,8	--	0,682
hs cTnT	>0,003	91,9%	60%	93,1	55,8	0,872
PAPP-A	>0,0	100%	0%	87	--	0,771
h-FABP	>0,0	100%	0%	85,9	--	0,704
IMA	>1,38	97,4%	70,8%	95,5	81	0,943

Tabela 9. Wartości odcięcia dla wczesnego rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego (STEMI, NSTEMI, UA, SA)

Legenda: PPV - positive predictive value, wartość predykcyjna dodatnia; NPV- negative predictive value, wartość predykcyjna ujemna, AUC-Area under ROC Curve-pole pod krzywą ROC



Rycina 1. Krzywe ROC wartości diagnostycznej badanych markerów w punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego (cTnI > 0,00 ng/ml, hs cTnT > 0,003 ng/ml, PAPP-A > 0,00 mIU/l, h-FABP > 0,00 ng/ml, IMA > 1,38 ABSU)

AUC dla PAPP-A i IMA nie różniły się istotnie statystycznie między sobą wartością diagnostyczną dla rozpoznania niedokrwienia. Pozostałe markery w istotny sposób różniły się między sobą wartościami diagnostycznymi (Tabela 10).

Porównywane markery (AUC)	p
cTnI vs hs cTnT	0,0003
cTnI vs PAPP-A	0,0024
cTnI vs h-FABP	<0,001
cTnI vs IMA	0,0007
hs cTnT vs PAPP-A	0,0001
hs cTnT vs h-FABP	0,0001
hs cTnT vs IMA	0,0001
PAPP-A vs h-FABP	0,0001
PAPP-A vs IMA	0,5
h-FABP vs IMA	0,0001

Tabela 10. Porównanie wartości pola pod krzywą (AUC) badanych markerów w określonych na podstawie krzywej ROC punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego

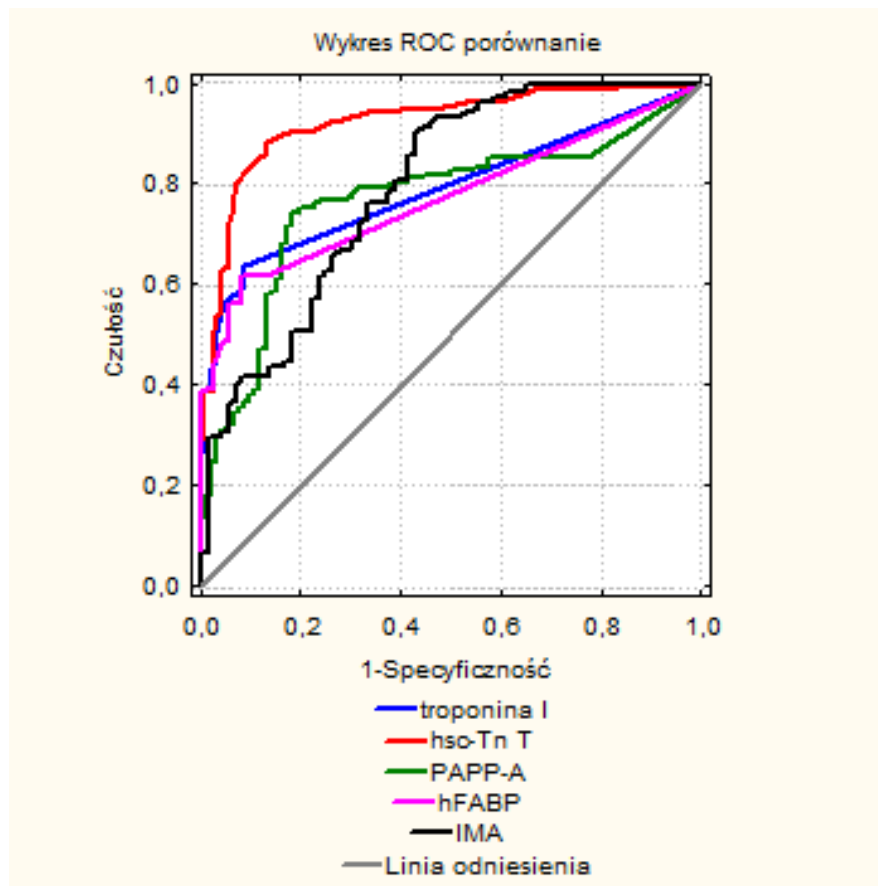
3. Wartości odcięcia optymalne dla wczesnego rozpoznania niedokrwienego uszkodzenia

Największą czułością dla rozpoznania niedokrwienego uszkodzenia serca cechowała się IMA (100%), największą swoistością h-FABP (91,7%), a największą wartość diagnostyczną miała hs cTnT (AUC = 0,923, PPV = 89,3, NPV = 85,6, czułość = 88,2%, swoistość = 87%) (Tabela 11, Rycina. 2).

STEMI, NSTEMI, UA	ROC					
	Wartość odcięcia	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	AUC
cTnI	>0,04	63,9%	91,5%	90,6	66,5	0,792
hs cTnT	>0,015	88,2%	87,0%	89,3	85,6	0,923
PAPP-A	>6,5	75,5%	80,4%	86,7	66,1	0,827
h-FABP	>7,8	61,5%	91,7%	90,3	65,3	0,843
IMA	>1,46	100%	1,4%	59,7	100	0,862

Tabela 11. Wartości odcięcia dla wczesnego rozpoznania niedokrwienego uszkodzenia mięśnia sercowego (STEMI, NSTEMI, UA)

Legenda: PPV - positive predictive value, wartość predykcyjna dodatnia; NPV- negative predictive value, wartość predykcyjna ujemna, AUC-Area under ROC Curve-pole pod krzywą ROC



Rycina 2. Krzywe ROC wartości diagnostycznej badanych markerów w punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego (cTnI >0,04 ng/ml, hs cTnT >0,015 ng/ml, PAPP-A >6,5 mIU/l, h-FABP >7,8 ng/ml, IMA >1,46 ABSU)

AUC dla PAPP-A i IMA, PAPP-A i h-FABP oraz h-FABP i IMA nie różniły się istotnie statystycznie między sobą wartością diagnostyczną dla rozpoznania niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia serca. Pozostałe markery w istotny sposób różniły się między sobą wartościami diagnostycznymi (Tabela 12).

Porównywane markery (AUC)	p
cTnI vs hs cTnT	0,0001
cTnI vs PAPP-A	0,0001
cTnI vs h-FABP	0,0001
cTnI vs IMA	0,0001
hs cTnT vs PAPP-A	0,0001
hs cTnT vs h-FABP	0,0001
hs cTnT vs IMA	0,0001
PAPP-A vs h-FABP	0,94
PAPP-A vs IMA	0,75
h-FABP vs IMA	0,75

Tabela 12. Porównanie wartości pola pod krzywą (AUC) badanych markerów w określonych na podstawie krzywej ROC punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego

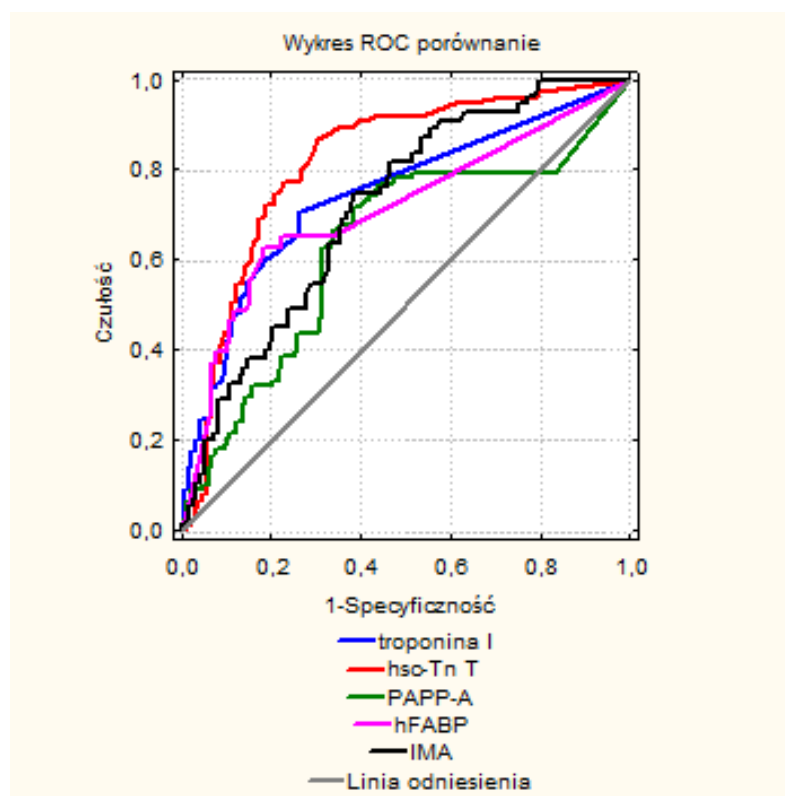
4. Wartości odcięcia optymalne dla wczesnego rozpoznania NSTEMI

Największą czułością dla rozpoznania NSTEMI cechowała się hs cTnT (69,3%), największą swoistością - PAPP-A (98,8%) a największą wartość diagnostyczną miała hs cTnT (AUC = 0,818, PPV = 60,5%, NPV = 87,8%, czułość = 69,3%, swoistość = 83%) (Tabela 13, Rycina 3).

NSTEMI	ROC					
	Wartość odcięcia	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	AUC
cTnI	>0,26	47,1%	88,6%	62,5	80,6	0,744
hs cTnT	>0,041	69,3%	83%	60,5	87,8	0,818
PAPP-A	>13,65	6,4%	98,8%	71,4	69,6	0,633
hFABP	>44	39,5%	92,5%	65,4	81	0,713
IMA	>1,67	29,1%	91,8%	61,5	74,2	0,717

Tabela 13. Wartości odcięcia dla wczesnego rozpoznania NSTEMI

Legenda: PPV - positive predictive value, wartość predykcyjna dodatnia; NPV- negative predictive value, wartość predykcyjna ujemna, AUC-Area under ROC Curve-pole pod krzywą ROC



Rycina 3. Krzywe ROC wartości diagnostycznej badanych markerów w punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania NSTEMI (cTnI >0,26 ng/ml, hs cTnT >0,041 ng/ml, PAPP-A >13,65 mIU/l, h-FABP >44 ng/ml, IMA >1,67 ABSU)

AUC dla cTnI i h-FABP oraz cTnI i IMA, a także IMA i PAPP-A oraz IMA i h-FABP nie różniły się między sobą istotnie statystycznie wartością diagnostyczną dla NSTEMI (Tabela 14).

Porównywane markery (AUC)	p
cTnI vs hs cTnT	0,03
cTnI vs PAPP-A	0,003
cTnI vs h-FABP	0,97
cTnI vs IMA	0,21
hs cTnT vs PAPP-A	0,0001
hs cTnT vs h-FABP	0,008
hs cTnT vs IMA	0,0001
PAPP-A vs h-FABP	0,002
PAPP-A vs IMA	0,06
h-FABP vs IMA	0,24

Tabela 14. Porównanie wartości pola pod krzywą (AUC) badanych markerów w określonych na podstawie krzywej ROC punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania NSTEMI

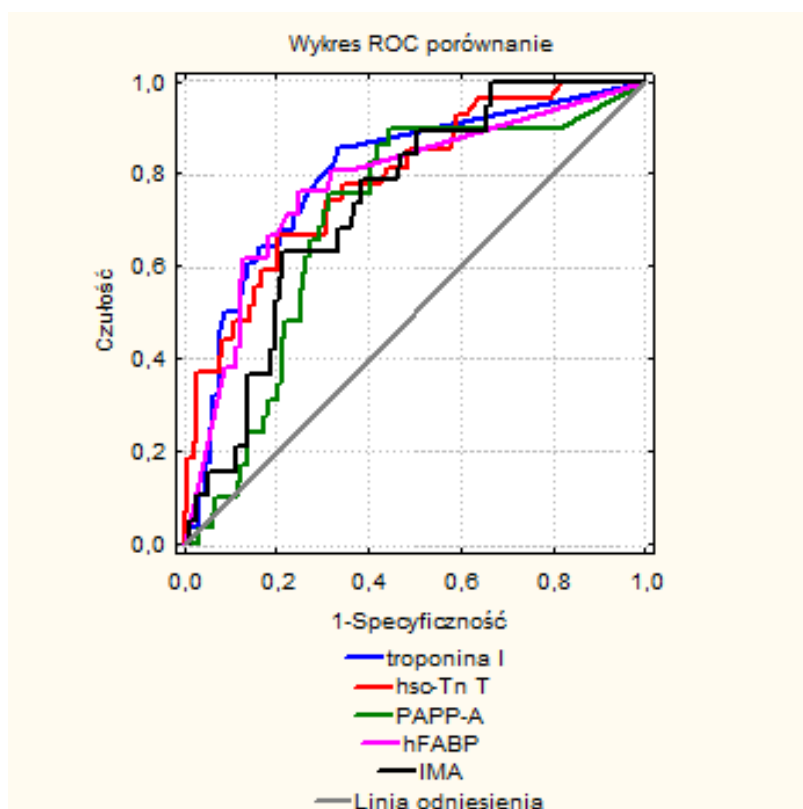
5. Wartości odcięcia optymalne dla wczesnego rozpoznania STEMI

Największą czułością dla rozpoznania STEMI cechowało się h-FABP (38,1%), największą swoistością cTnI (100%) mając jednocześnie największą wartość diagnostyczną (AUC = 0,886, PPV = 100, NPV = 90,8, czułość = 3,6%, swoistość = 100%) (Tabela 15, Rycina 4).

STEMI	ROC					
	Wartość odcięcia	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	AUC
cTn I	>8,48	3,6%	100%	100	90,8	0,886
hs cTnT	>0,34	37%	97,2%	58,8	93,4	0,788
PAPP-A	>21,7	0%	99,5%	0	88,2	0,701
h-FABP	>100	38,1%	91,5%	40	90,9	0,781
IMA	>1,94	0%	99,4%	0	89,2	0,737

Tabela 15. Wartości odcięcia dla wczesnego rozpoznania STEMI

Legenda: PPV - positive predictive value, wartość predykcyjna dodatnia; NPV- negative predictive value, wartość predykcyjna ujemna, AUC-Area under ROC Curve-pole pod krzywą ROC



Rycina 4. Krzywe ROC wartości diagnostycznej badanych markerów w punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania STEMI (cTnI >8,48 ng/ml, hs cTnT >0,34 ng/ml, PAPP-A >21,7 mIU/l, h-FABP >100 ng/ml, IMA >1,94 ABSU)

W rozpoznawaniu STEMI istotnie wartością diagnostyczną różniły się między sobą AUC PAPP-A i h-FABP oraz AUC h-FABP i IMA. Pozostałe markery nie różniły się między sobą w sposób istotny statystycznie (Tabela 16).

Porównywane markery (AUC)	p
cTnI vs hs cTnT	0,38
cTnI vs PAPP-A	0,06
cTn vs h-FABP	0,69
cTnI vs IMA	0,6
hs cTnT vs PAPP-A	0,07
hs cTnT vs h-FABP	0,72
hs cTnT vs IMA	0,82
PAPP-A vs h-FABP	0,04
PAPP-A vs IMA	0,03
h-FABP vs IMA	1

Tabela 16. Porównanie wartości pola pod krzywą (AUC) badanych markerów w określonych na podstawie krzywej ROC punktach odcięcia, optymalnych dla rozpoznania STEMI

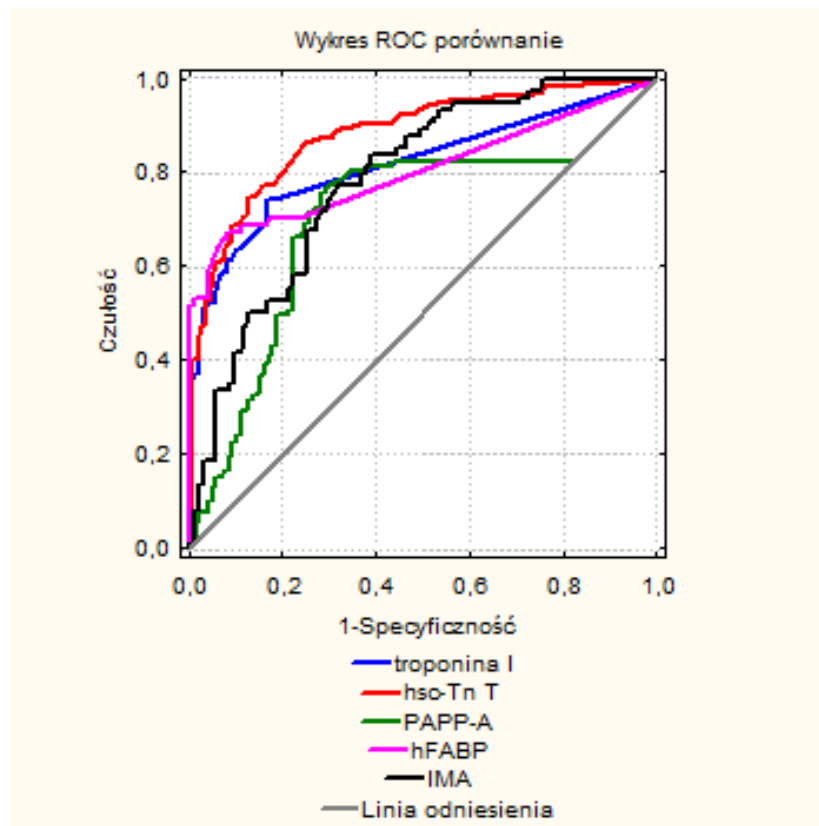
6. Wartości odcięcia optymalne dla wczesnego rozpoznania zawału serca w grupie NSTEMI i STEMI

Największą czułość w rozpoznaniu zawału w grupie NSTEMI i STEMI miała hs cTnT (74,5%), swoistość - h-FABP (93,9%) a największą wartość diagnostyczną hs cTnT (AUC = 0,88, PPV = 77,6%, NPV = 85,3%, czułość = 74,5%, swoistość = 87,3%) (Tabela 17, Rycina 5).

STEMI i NSTEMI	ROC					
	Wartość odcięcia	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	AUC
cTnI	>0,18	58,4%	93,4%	84,6	78,4	0,82
hs cTnT	>0,034	74,5%	87,3%	77,6	85,3	0,88
PAPP-A	>7,14	66,4%	77,9%	69,6	75,2	0,702
h-FABP	>11	54,1%	93,9%	87,2	80,2	0,805
IMA	>1,59	50%	86,4%	72,5	70,6	0,784

Tabela 17. Wartości odcięcia dla wczesnego rozpoznania zawału w grupie NSTEMI i STEMI

Legenda: PPV - positive predictive value, wartość predykcyjna dodatnia; NPV- negative predictive value, wartość predykcyjna ujemna, AUC-Area under ROC Curve-pole pod krzywą ROC



Rycina 5. Krzywe ROC wartości diagnostycznej badanych markerów w punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania zawału w grupie NSTEMI i STEMI (cTnI >0,18 ng/ml, hs cTnT >0,034 ng/ml, PAPP-A >7,14 mIU/l, h-FABP >11 ng/ml, IMA >1,59 ABSU)

AUC cTnI i hs cTnT oraz AUC PAPP-A i IMA, a także AUC h-FABP i IMA nie różniły się między sobą istotnie statystycznie pod względem wartości diagnostycznej w rozpoznawaniu zawału serca. Pozostałe markery w sposób istotny różniły się między sobą (Tabela 18).

Porównywane markery (AUC)	p
cTnI vs hs cTnT	0,08
cTnI vs PAPP-A	0,0001
cTnI vs h-FABP	0,0001
cTnI vs IMA	0,0001
hs cTnT vs PAPP-A	0,0001
hs cTnT vs h-FABP	0,0001
hs cTnT vs IMA	0,0001
PAPP-A vs h-FABP	0,04
PAPP-A vs IMA	0,23
h-FABP vs IMA	0,28

Tabela 18. Porównanie wartości pola pod krzywą (AUC) badanych markerów w określonych na podstawie krzywej ROC punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania zawału w grupie NSTEMI i STEMI

7. Modele diagnostyczne dla wczesnego rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego

Dla każdej grupy zbadano czułość, swoistość, PPV (*positive predictive value*, wartość predykcyjna dodatnia) i NPV (*negative predictive value*, wartość predykcyjna ujemna) kombinacji markerów z wartościami odcięcia podanymi w tabeli krzywych ROC dla każdej z grup. Za kryterium rozpoznania przyjęto spełnienie wszystkich założeń modelu (wszystkie markery są dodatnie). Spowodowało to istotne podwyższenie swoistości z jednoczesnym obniżeniem czułości rozpoznania.

Najwyższą wartością diagnostyczną w rozpoznawaniu niedokrwienia serca ma łączne oznaczenie PAPP-A i hs cTnT w punktach odcięcia odpowiednio $>0,0$ mIU/l i $>0,003$ ng/ml – wysoka swoistość - 92,1% przy stosunkowo niskiej czułości - 53,1% (Tabela 19).

STEMI + NSTEMI + UA +SA	Czułość	Swoistość	PPV	NPV
PAPP-A + cTnI	31,6	97,9	95,6	18,9
PAPP-A+ cTnI+EKG	22,2	100	100	18,3
PAPP-A+ hs cTnT	53,1	92,1	92	22,3
PAPP-A + hs cTnT+EKG	32,4	99,5	98,9	20,2
PAPP-A + h-FABP	19,6	99,1	96,4	17,2
PAPP-A+h-FABP+ EKG	14,9	100	100	17,3
PAPP-A+IMA	35,3	97,8	96	19,8
PAPP-A+ IMA+ EKG	21,8	100	100	18,3
PAPP-A+ IMA+ hs cTnT+ EKG	32	97,4	94,6	18,7
PAPP-A+ IMA + h-FABP+EKG	9,5	99,6	96,3	15,9
PAPP-A+ IMA+ cTnI+EKG	19,2	99,1	96,4	17,2
hs cTnT+ TnI	34,2	97,8	95,9	19,6
hs cTnT+ TnI+EKG	24,4	100	100	18,5
hs cTnT + h-FABP	20	99,1	0,65	17,3
hs cTnT+h-FABP+ EKG	15,6	100	100	17,1
hs TnT+IMA	46,5	98	97,7	23,4
hs TnT+ IMA+ EKG	28,4	100	100	19,6
hs cTnT+ IMA + h-FABP+EKG	11,3	99,6	96,9	16,2
hs cTnT+ IMA+ cTnI+EKG	23,3	98,1	96,9	17,9

Tabela 19. Wartość diagnostyczna różnych wariantów łącznego zastosowania markerów sercowych i zapisu ekg dla wczesnego rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego

8. Modele diagnostyczne dla wczesnego rozpoznania niedokrwiennego uszkodzenia

Najwyższą wartością diagnostyczną w rozpoznawaniu niedokrwiennego uszkodzenia serca ma łączne oznaczenie PAPP-A i hs cTnT cTnT w punktach odcięcia odpowiednio >6,5 mIU/l i >0,015 ng/ml - wysoka swoistość - 98,7% i PPV = 98,9 przy stosunkowo niskiej czułości - 51,4% i NPV = 62,3% (Tabela 20).

STEMI + NSTEMI + UA	Czułość	Swoistość	PPV	NPV
PAPP-A + cTnI	43,6	99	98,7	58,6
PAPP-A+ cTnI+EKG	0	100	0	14,9
PAPP-A+ hs cTnT	51,4	98,7	98,9	62,3
PAPP-A + hs cTnT+EKG	34,6	100	100	55,2
PAPP-A + h-FABP	24,0	99,3	97,7	51,3
PAPP-A+h-FABP+ EKG	19,6	99,3	97,2	49,8
PAPP-A+IMA	33,5	95,9	92,3	53,9
PAPP-A+ IMA+ EKG	21,8	98,6	95,1	50,4
PAPP-A+ IMA+ hs cTnT+ EKG	28,5	99,2	98,1	52,8
PAPP-A+ IMA + h-FABP+EKG	6,5	100	100	15,7
PAPP-A+ IMA+ cTnI+EKG	21,8	100	100	50,7
hs cTnT+ TnI	46,4	93,2	92,2	59,8
hs cTnT+ TnI+EKG	32,9	97,6	95,2	54
hs cTnT + h-FABP	22,9	97,9	93,2	50,5
hs cTnT+h-FABP+ EKG	18,4	100	100	49,7
hs cTnT+IMA	39,1	94,8	92,1	55,9
hs cTnT+ IMA+ EKG	25,7	97,1	92	51,3
hs cTnT+ IMA + h- FABP+EKG	11,7	99,4	95,5	47,5
hs cTnT+ IMA+ cTnI+EKG	26,8	97,1	92,3	51,7

Tabela 20. Wartość diagnostyczna różnych wariantów łącznego zastosowania markerów sercowych i zapisu ekg dla wczesnego rozpoznania niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego

9. Modele diagnostyczne dla wczesnego rozpoznania NSTEMI

Najwyższą wartością diagnostyczną w rozpoznawaniu NSTEMI ma hs cTnT łącznie z cTnI w stężeniach odpowiednio $>0,041\text{ng/ml}$ i $>0,26\text{ ng/ml}$ - swoistość - 79,5%, czułość 25,8%, PPV = 57,5, NPV = 76,7 (Tabela 21).

NSTEMI	Czułość	Swoistość	PPV	NPV
PAPP-A + cTnI	1,12	100	100	72,7
PAPP-A+ cTnI+EKG	0	100	0	72,4
PAPP-A+ hs cTnT	0	100	0	72,4
PAPP-A + hs cTnT+EKG	1,12	100	100	72,7
PAPP-A + h-FABP	0	100	0	72,4
PAPP-A+h-FABP+ EKG	0	100	0	72,4
PAPP-A+IMA	1,12	100	100	72,7
PAPP-A+ IMA+ EKG	0	100	0	72,7
PAPP-A+ IMA+ hs cTnT+ EKG	1,12	100	100	72,7
PAPP-A+ IMA + h-FABP+EKG	0	100	0	72,5
PAPP-A+ IMA+ cTnI+EKG	0	100	0	72,5
hs cTnT+ cTnI	25,8	79,5	57,5	76,7
hs cTnT+ cTnI+EKG	16,8	83,1	50	74,7
hs cTnT + h-FABP	20	99,1	96,5	17,3
hs cTnT+h-FABP+ EKG	7,9	93,2	53,8	73,5
hs cTnT+IMA	12,4	97,5	84,6	74,8
hs cTnT+ IMA+ EKG	7,9	98,8	87,5	73,9
hs cTnT+ IMA + h-FABP+EKG	2,2	98,9	66,7	72,8
hs cTnT+ IMA+ cTnI+EKG	5,6	98,8	83,3	73,5

Tabela 21. Wartość diagnostyczna różnych wariantów łącznego zastosowania markerów sercowych i zapisu ekg dla wczesnego rozpoznania NSTEMI

10. Modele diagnostyczne dla wczesnego rozpoznania STEMI

Analizowane markery sercowe mimo wysokiej swoistości nie mają wystarczającej czułości do rozpoznawania STEMI (Tabela 22).

STEMI	Czułość	Swoistość	PPV	NPV
PAPP-A + cTnI	0	100	0	90,1
PAPP-A+ cTnI+EKG	0	100	0	90,1
PAPP-A+ cTnT	0	100	0	90,1
PAPP-A + hs cTnT+EKG	0	100	0	90,1
PAPP-A + h-FABP	0	100	0	90,1
PAPP-A+h-FABP+ EKG	0	100	0	90,1
PAPP-A+IMA	0	100	0	90,1
PAPP-A+ IMA+ EKG	0	100	0	90,1
PAPP-A+ IMA+ hs cTnT+ EKG	0	100	0	90,1
PAPP-A+ IMA + hFABP+EKG	0	100	0	90,1
PAPP-A+ IMA+ cTnI+EKG	0	100	0	90,1
hs cTnT+ cTnI	0	100	0	90,1
hs cTnT+ cTnI+EKG	0	100	0	90,1
hs cTnT + h-FABP	0	100	0	90,1
hs cTnT+h-FABP+ EKG	0	100	0	90,1
hs cTnT+IMA	0	100	0	90,1
hs cTnT+ IMA+ EKG	0	100	0	90,1
hs cTnT+ IMA + h-FABP+EKG	0	100	0	90,1
hs cTnT+ IMA+ cTnI+EKG	0	100	0	90,1

Tabela 22. Wartość diagnostyczna różnych wariantów łącznego zastosowania markerów sercowych i zapisu ekg dla wczesnego rozpoznania STEMI

11. Modele diagnostyczne dla wczesnego rozpoznania zawału serca w grupie NSTEMI i STEMI

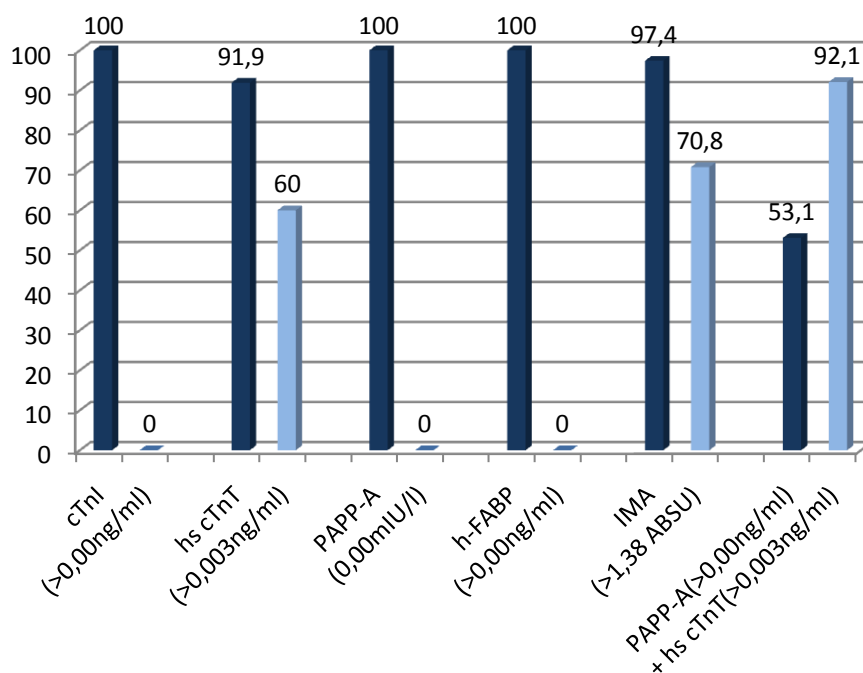
Najwyższą wartością diagnostyczną w rozpoznawaniu zawałów serca ma łączne oznaczenie PAPP-A i hs cTnT w punktach odcięcia odpowiednio $>7,14$ mIU/l i $>0,034$ ng/ml - wysoka swoistość - 89,9% i PPV = 86,2 przy niskiej czułości - 41,3% i NPV równej 73,2%. Najwyższą swoistość i PPV równą 100% uzyskały modele PAPP-A, IMA, EKG z hFABP lub z cTnI, jednak czułość tych zestawów markerów była bardzo niska odpowiednio 5,8% i 8,3% (Tabela 23).

STEMI + NSTEMI	Czułość	Swoistość	PPV	NPV
PAPP-A + cTnI	29,7	97,7	94,4	70,2
PAPP-A+ cTnI+EKG	23,1	98,9	96,6	68,4
PAPP-A+ hs cTnT	41,3	89,9	86,2	73,2
PAPP-A + hs cTnT+EKG	28,1	95,6	89,5	69,5
PAPP-A + h-FABP	19,8	97,9	92,3	67,3
PAPP-A+h-FABP+ EKG	15,7	99,1	95	66,3
PAPP-A+IMA	15,7	96,2	82,6	66
PAPP-A+ IMA+ EKG	10,7	99,1	92,6	65,1
PAPP-A+ IMA+ hs cTnT+ EKG	13,2	98,1	88,9	65,6
PAPP-A+ IMA + h-FABP+EKG	5,8	100	100	63,9
PAPP-A+ IMA+ cTnI+EKG	8,3	100	100	64,5
hs cTnT+ cTnI	33,9	90,1	83,7	70,8
hs cTnT+ cTnI+EKG	25,6	95,7	88,6	68,8
hs cTnT + h-FABP	22,3	96,9	90	67,9
hs cTnT+h-FABP+ EKG	18,2	99	95,7	67
hs cTnT+IMA	21,5	95,6	86,7	67,6
hs cTnT+ IMA+ EKG	14,9	99	94,7	66,1
hs cTnT+ IMA + h-FABP+EKG	3,3	100	100	63,3
hs cTnT+ IMA+ cTnI+EKG	12,4	100	100	65,6

Tabela 23. Wartość diagnostyczna różnych wariantów łącznego zastosowania markerów sercowych i zapisu ekg dla wczesnego rozpoznania zawału w grupie NSTEMI i STEMI

12. Porównanie wartości diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedyncze testy oraz ich optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego

W analizie porównawczej badanych markerów sercowych stosowanych pojedynczo oraz jako wybrany optymalny zestaw (analiza przedstawiona w punkcie 7) wykazano, że najwyższą wartość diagnostyczną jako pojedynczy marker ma IMA w punkcie odcięcia $>1,38$ ABSU (czułość 97,4%, swoistość 70,8%, AUC 0,943). Spośród analizowanych zestawów markerów najwyższą wartość diagnostyczną dla wczesnego rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego ma PAPP-A ($>0,00$ mIU/ml) oznaczane łącznie z hs cTnT ($>0,003$ ng/ml) (czułość 53,1%, swoistość 92,1%). Przy ograniczonej czułości, markery te stosowane w zestawie mają większą swoistość niż używane osobno oraz większą swoistość od IMA (Rycina 6).



Oznaczenia przeprowadzone w oknie czasowym do 3 godzin od początku bólu dławicowego

Swoistość diagnostyczna(%)

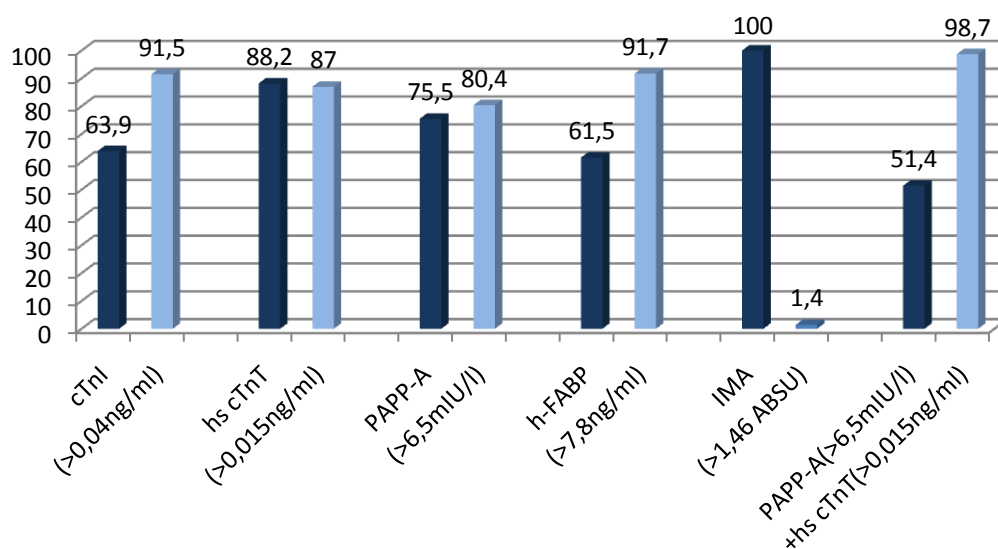
Czułość diagnostyczna(%)



Rycina 6. Porównanie czułości (%) i swoistości (%) diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedynczy test i wybrany optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego

13. Porównanie wartości diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedyncze testy oraz ich optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego

Porównując wartość diagnostyczną pojedynczych markerów sercowych i wybranego optymalnego ich zestawu dla wczesnego rozpoznania niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego wykazano, że najwyższą wartość diagnostyczną spośród badanych markerów ma hs cTnT w punkcie odcięcia 0,015 ng/ml (czułość 88,2%, specyficzność 87%, AUC 0,923). Optymalnym zestawem (analiza w punkcie 8) dla wczesnego rozpoznania niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego są stosowane łącznie PAPP-A (>6,5 mIU/ml) i hs cTnT (>0,015 ng/ml) (czułość 51,4%, specyficzność 98,7%). PAPP-A zwiększa swoistość hs cTnT w rozpoznawaniu niedokrwiennego uszkodzenia serca o 11,7% (Rycina 7).



Oznaczenia przeprowadzone w oknie czasowym do 3 godzin od początku bólu dławicowego

Swoistość diagnostyczna(%)

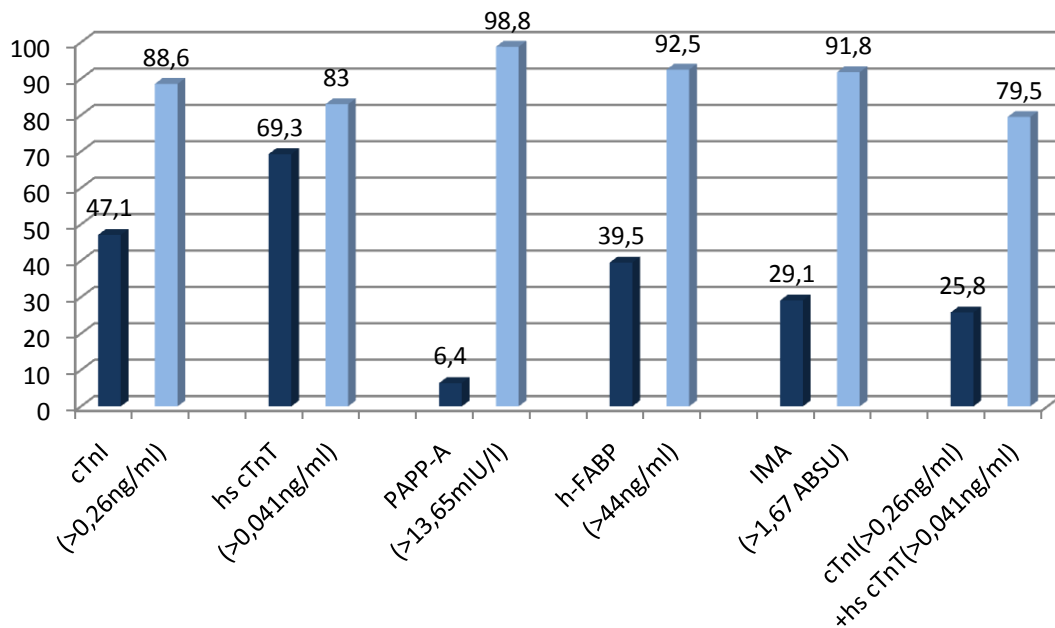
Czułość diagnostyczna(%)



Rycina 7. Porównanie czułości (%) i swoistości (%) diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedynczy test i wybrany optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego

14. Porównanie wartości diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedyncze testy oraz ich optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania NSTEMI

Spośród analizowanych modeli diagnostycznych dla wczesnego rozpoznania NSTEMI (analiza w punkcie 9) jako najlepszy wyodrębniono zestaw cTnI (>0,26 ng/ml) z hs cTnT (>0,041 ng/ml) (czułość 25,8%, swoistość 79,5%). Jednak skuteczniejszym markerem dla wczesnego rozpoznania NSTEMI w przeprowadzonej analizie okazała się być hs cTnT stosowana jako pojedynczy test (czułość 69,3%, swoistość 83%, AUC 0,818) (Rycina 8).



Oznaczenia przeprowadzone w oknie czasowym do 3 godzin od początku bólu dławicowego

Swoistość diagnostyczna(%)

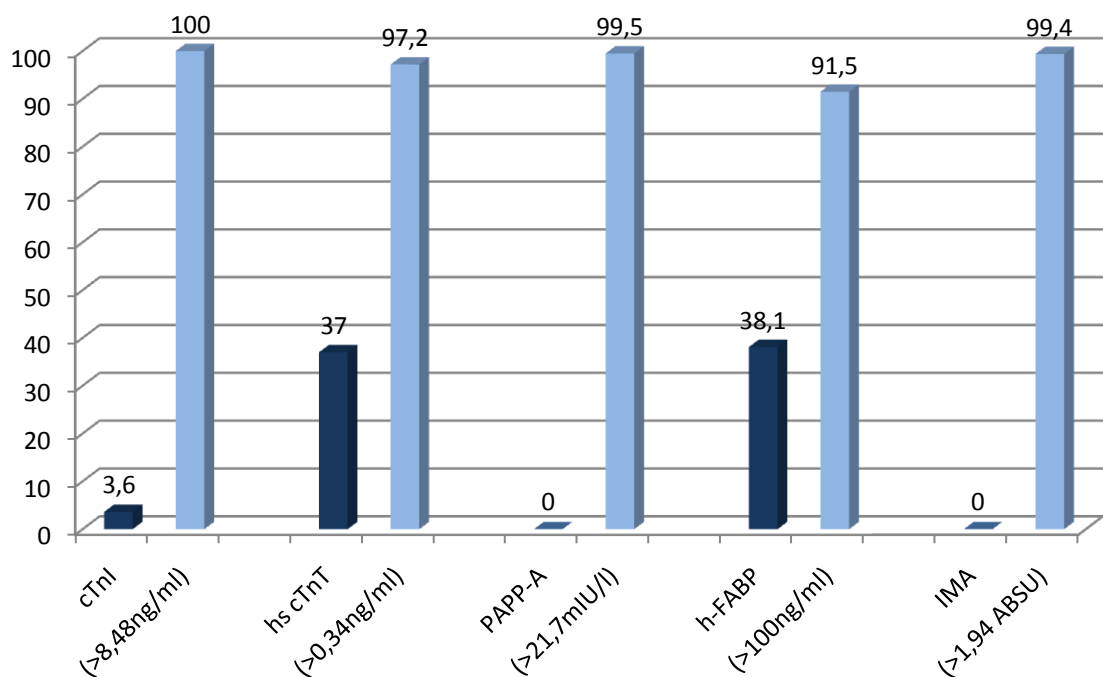
Czułość diagnostyczna(%)



Rycina 8. Porównanie czułości (%) i swoistości (%) diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedynczy test i wybrany optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania NSTEMI

15. Porównanie wartości diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedyncze testy oraz ich optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania STEMI

Największą wartością diagnostyczną dla wczesnego rozpoznania STEMI cechowała się cTnI w punkcie odcięcia 8,48 ng/ml (czułość 3,6%, swoistość 100%, AUC 0,886). Żaden z analizowanych modeli markerów mimo wysokiej swoistości - 100% nie cechował się wystarczającą czułością do rozpoznania STEMI (analiza w punkcie 10) (Rycina 9).



Oznaczenia przeprowadzone w oknie czasowym do 3 godzin od początku bólu dławicowego

Swoistość diagnostyczna(%)

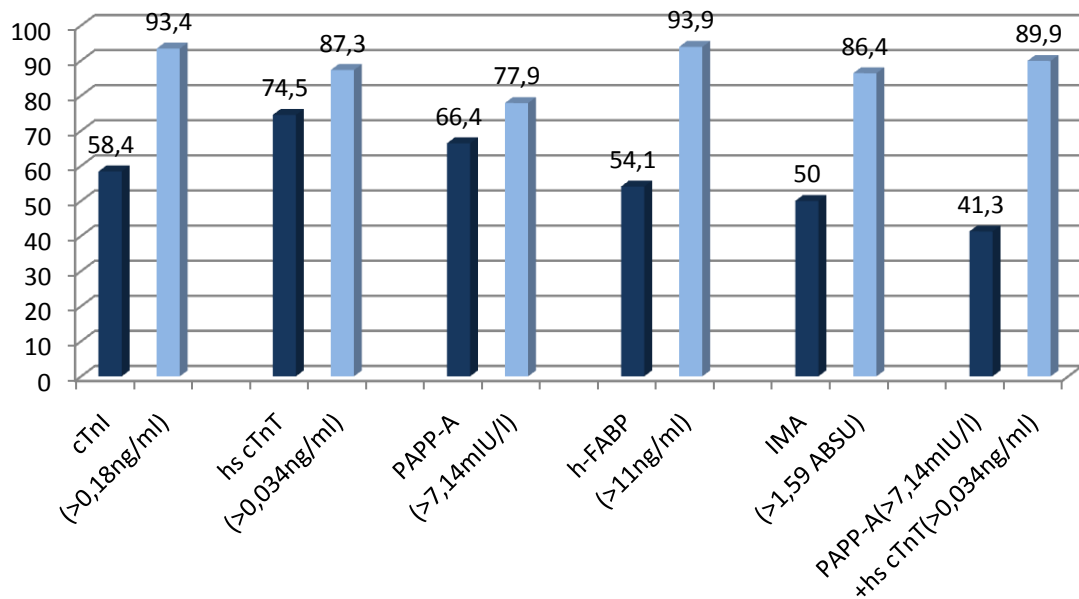
Czułość diagnostyczna(%)



Rycina 9. Porównanie czułości (%) i swoistości (%) diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedynczy test i wybrany optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania STEMI

16. Porównanie wartości diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedyncze testy oraz ich optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania zawału serca w grupie NSTEMI i STEMI

Największą wartość diagnostyczną dla wczesnego rozpoznania zawału serca w grupach NSTEMI i STEMI wykazano dla hs cTnT (>0,034 ng/ml) (czułość 74,5% i swoistość 87,3%, AUC 0,88). Największą wartością diagnostyczną (analiza w punkcie 11) cechował się zestaw markerów PAPP-A (>7,14 mIU/l) i hs cTnT (>0,034 ng/ml) (czułość 41,3%, swoistość 89,9%). Kosztem dużego (33,2%) ograniczenia czułości PAPP-A zwiększyło swoistość hs cTnT o 2,6%. Zatem najlepszym wczesnym markerem zawału w grupie NSTEMI i STEMI jest pojedynczy test hs cTnT w punkcie odcięcia równym 0,034 ng/ml (Rycina 10).



Oznaczenia przeprowadzone w oknie czasowym do 3 godzin od początku bólu dławicowego

Swoistość diagnostyczna(%)

Czułość diagnostyczna(%)



Rycina 10. Porównanie czułości (%) i swoistości (%) diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedynczy test i wybrany optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania zawału serca w grupie NSTEMI i STEMI

17. Wyniki badania przedmiotowego, danych z wywiadu i badań dodatkowych w pięciu badanych grupach

Analiza statystyczna (test ANOVA Kruskala-Wallis) wykazała, że badane grupy różniły się pod względem wieku, WBC, stężenia glukozy, kreatyniny, eGFR, NTproBNP, CRP, OB, wartościami Mod Gensini, wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz szybkością akcji serca. W analizie post hoc (test nieparametryczny U'Manna – Whitney) wykazano, że grupa pacjentów ze STEMI, NSTEMI, UA oraz SA była istotnie starsza niż grupa kontrolna (odpowiednio: $p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,05$ i $p < 0,05$). W grupach STEMI, NSTEMI i UA stwierdzono istotnie większą liczbę białych krwinek w morfologii krwi obwodowej (WBC) niż w grupie SA (odpowiednio: $p < 0,05$, $p < 0,05$, $p = 0,02$) oraz istotnie większą ich liczbę w grupie STEMI niż w grupie kontrolnej ($p = 0,03$). W grupach STEMI, NSTEMI i UA stwierdzono istotnie wyższe stężenie glukozy niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: $p = 0,02$, $p < 0,05$ oraz $p < 0,05$). Ponadto stwierdzono istotnie wyższe stężenie glukozy w grupie UA niż SA ($p = 0,04$). Stężenie kreatyniny było istotnie wyższe we wszystkich grupach w porównaniu z grupą kontrolną (STEMI: $p < 0,05$, NSTEMI: $p < 0,05$, UA: $p < 0,05$, SA: $p = 0,01$), a w grupach STEMI i NSTEMI istotnie wyższe niż w grupie SA (odpowiednio: $p = 0,02$ i $p = 0,049$). Podobnie we wszystkich grupach wartość eGFR była istotnie niższa niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: STEMI $p < 0,05$, NSTEMI $p < 0,05$, UA $p < 0,05$, SA $p < 0,05$). Stężenie Na^+ i K^+ było istotnie wyższe w grupie STEMI niż SA (odpowiednio $p = 0,03$ oraz $p = 0,03$). Stężenie NTproBNP było istotnie wyższe w grupie STEMI i NSTEMI niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: $p = 0,03$ oraz $p < 0,05$) oraz istotnie wyższe w grupie STEMI i NSTEMI niż w grupie SA (odpowiednio $p < 0,05$ oraz $p < 0,05$). Ponadto, stężenie NTproBNP było istotnie wyższe w grupie UA niż SA ($p = 0,01$) oraz NSTEMI niż UA ($p = 0,04$). W grupach STEMI, NSTEMI, UA, białko CRP było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej i grupie SA (wszystkie $p < 0,05$), a w grupach STEMI i NSTEMI wyższe niż w grupie UA (wszystkie $p < 0,05$). OB było istotnie wyższe w grupie STEMI niż NSTEMI i UA (odpowiednio $p = 0,01$ i $p = 0,01$). Wartości frakcji wyrzutowej serca (EF, *ejection fraction*) (w grupach STEMI, NSTEMI i UA) były istotnie niższe niż w grupie SA (odpowiednio $p = 0,04$, $p = 0,03$, $p = 0,049$). W grupach STEMI, NSTEMI, UA TChol oraz LDL-Chol było istotnie niższe niż w grupie SA oraz kontrolnej (wszystkie $p < 0,05$). Stężenie cholesterolu HDL było istotnie

niższe w grupach STEMI, NSTEMI, UA niż w grupie SA oraz kontrolnej (wszystkie $p < 0,05$). Stężenie cholesterolu LDL było istotnie niższe w grupie STEMI niż w grupie SA i kontrolnej ($p = 0,01$). Stężenie trój glicerydów (TGL) było istotnie niższe w grupach STEMI, NSTEMI, UA niż w grupie kontrolnej (wszystkie $p < 0,05$). OB było istotnie wyższe w grupie STEMI niż NSTEMI i UA (odpowiednio $p = 0,01$ i $p = 0,01$). Wartości wskaźnik Gensini i Mod Gensini były istotnie wyższe w grupach STEMI i NSTEMI niż UA (wszystkie $p < 0,05$). Wartości ciśnienia skurczowego (RRs) były istotnie niższe w grupach STEMI, NSTEMI oraz kontrolnej niż SA ($p = 0,04$, $p = 0,049$ i $p = 0,01$), a rozkurczowego (RRd) istotnie niższe w grupach STEMI i kontrolnej niż SA ($p < 0,5$ i $p = 0,03$). Szybkość akcji serca (HR - *heart rate*) była istotnie wyższa w grupach STEMI i NSTEMI niż SA ($p = 0,049$ i $p < 0,05$) (Tabela 24).

Zmienna	STEMI-gr.1 (n=32) Średnia OS	NSTEMI-gr.2 (n=89) Średnia OS	UA-gr.3 (n=58) Średnia OS	SA-gr.4 (n=96) Średnia OS	Kontrola- gr. K (n=48) Średnia OS	p	p** (1-2)	p** (1-3)	p** (1-4)	p** (1-K)	p** (2-3)	p** (2-4)	p** (2-K)	p** (3-4)	p** (3-K)	p** (4-K)
wiek	73,3	72,4	72,0	69,4	50,2	<0,05	0,89	0,70	0,18	<0,05	0,82	0,10	<0,05	0,20	<0,05	<0,05
WBC	10,0	9,7	8,7	7,5	8,7	0,001	0,69	0,07	<0,05	0,03	0,11	<0,05	0,07	0,02	0,61	0,10
HCT	38,5	38,0	39,5	39,8	40,1	0,54	0,98	0,33	0,47	0,28	0,25	0,42	0,19	0,42	0,91	0,45
glukoza	176,1	139,5	136,0	125,6	110,9	0,006	0,43	0,59	0,13	0,02	0,80	0,09	<0,05	0,04	<0,05	0,09
kreatynina	1,2	1,2	1,1	0,9	0,8	0,004	0,61	0,45	0,02	<0,05	0,82	0,05	<0,05	0,08	<0,05	0,01
eGFR(MDRD)	68,9	71,3	70,9	78,3	100,8	0,001	0,97	0,79	0,08	<0,05	0,86	0,05	<0,05	0,05	<0,05	<0,05
Na	139,8	137,4	139,3	132,2	136,1	0,17	0,14	0,46	0,03	0,19	0,30	0,48	0,80	0,07	0,45	0,34
K	4,5	4,2	4,3	4,0	4,1	0,16	0,13	0,36	0,03	0,09	0,42	0,38	0,64	0,10	0,26	0,78
Nt-proBNP	6668,4	10028,7	4470,9	1810,6	704,3	0,001	0,45	0,32	<0,05	0,03	0,04	<0,05	0,01	0,01	0,05	0,31
CRP	30,8	30,0	12,8	24,3	11,1	0,001	0,46	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,74
D-dimery	1091,5	3807,5	1689,3	954,3	1643,0	0,13	0,07	0,49	0,24	0,70	0,24	0,03	0,40	0,34	0,82	0,87
TCchol	163,4	168,3	173,7	191,4	89,9	0,001	0,40	0,31	<0,05	<0,05	0,66	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,33
HDL-Chol	42,2	41,5	45,2	55,1	57,0	0,001	0,69	0,20	<0,05	<0,05	0,19	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,60
LDL-Chol	96,4	104,9	110,9	124,8	67,9	0,001	0,21	0,19	0,01	<0,05	0,59	0,06	<0,05	0,10	<0,05	0,21
TGL	126,0	120,2	121,0	151,1	150,5	0,008	0,59	0,50	0,22	0,01	0,78	0,11	<0,05	0,09	<0,05	0,54
OB	41,7	25,0	22,9	20,5	19,1	0,03	0,01	0,01	0,31	1,00	0,68	0,85	1,00	0,95	1,00	1,00
EF	45,0	47,6	46,6	60,0	60,0	0,08	0,27	0,73	0,04	1,00	0,54	0,03	1,00	0,05	1,00	1,00
Gensini	64,2	70,8	29,8	43,7	36,2	0,005	0,89	<0,05	0,11	1,00	<0,05	0,22	1,00	0,15	1,00	1,00
Mod Gensini	46,3	47,8	20,8	31,3	22,2	0,001	0,68	<0,05	0,07	1,00	<0,05	0,25	1,00	0,10	1,00	1,00
RRS	130,5	136,0	132,9	142,3	131,4	0,003	0,45	0,47	0,04	0,73	0,95	0,06	0,56	0,05	0,57	0,01
RRD	75,3	79,9	80,7	83,4	78,9	0,03	0,05	0,09	<0,05	0,25	0,91	0,25	0,27	0,31	0,43	0,03
HR	86,3	93,5	84,3	77,2	79,7	0,04	0,72	0,59	0,05	0,23	0,24	<0,05	0,08	0,20	0,54	0,52

* - test Kruskala -Wallisa ** - test U Manna-Whitneya

Tabela 24. Charakterystyka grup badanych

Legenda: OS- odchylenie standardowe

Na podstawie analizy statystycznej wykazano, że w grupie STEMI i NSTEMI istotnie częściej stwierdzano obecność skrzepliny w koronarografii niż w grupie UA ($p < 0,05$ i $p = 0,01$). Choroba dwóch naczyń występowała istotnie częściej w grupie STEMI niż NSTEMI ($p = 0,04$) i SA ($p = 0,01$) oraz istotnie częściej w grupie UA niż NSTEMI ($p = 0,049$) i SA ($p = 0,01$). Miażdżycza tętnic szyjnych występowała istotnie rzadziej w grupie SA niż STEMI ($p = 0,01$), NSTEMI ($p < 0,05$), UA ($p = 0,01$) natomiast w grupie STEMI istotnie częściej niż w grupie kontrolnej ($p = 0,01$). Miażdżycza tętnic kończyn dolnych występowała istotnie rzadziej w grupie SA niż STEMI, NSTEMI i UA (wszystkie $p < 0,05$). Miażdżycza tętnic szyjnych istotnie częściej występowała w grupie UA niż SA ($p < 0,05$) oraz istotnie częściej w grupach STEMI, NSTEMI lub UA (wszystkie $p < 0,05$). Hiperglikemia przy przyjęciu występowała istotnie częściej we wszystkich grupach niż w grupie kontrolnej ($p < 0,05$), natomiast istotnie rzadziej w grupie SA niż w grupach NSTEMI i UA (odpowiednio $p < 0,05$ i $p = 0,01$). Cukrzyca typu 2 występowała istotnie rzadziej w grupie SA niż w grupach STEMI, NSTEMI oraz UA (wszystkie $p < 0,05$), natomiast w przypadku tych ostatnich – istotnie częściej niż w grupie kontrolnej (wszystkie $p < 0,05$). Udar mózgu w wywiadzie występował istotnie rzadziej w grupie SA niż NSTEMI i UA (odpowiednio $p = 0,03$ i $p < 0,05$) oraz istotnie częściej w grupie UA niż kontrolnej ($p = 0,04$). Nadciśnienie tętnicze występowało istotnie częściej we wszystkich grupach niż w grupie kontrolnej (wszystkie $p < 0,05$). Zgon szpitalny wystąpił istotnie rzadziej w grupie SA niż w grupach STEMI, NSTEMI ($p = 0,02$ i $p < 0,05$) oraz istotnie częściej w grupie NSTEMI niż kontrolnej ($p = 0,02$). Zgon pozaszpitalny wystąpił istotnie częściej w grupie NSTEMI niż SA ($p = 0,049$). Depresja istotnie częściej towarzyszyła UA niż SA ($p = 0,01$) i kontrolnej ($p = 0,04$) (Tabela 25).

Zmienna	STEMI gr.1		NSTEMI gr. 2		UA gr. 3		SA gr.4		KONTROLA* K		(1-3)		(1-4)		(1-K)		(2-3)		(2-4)		(2-K)		(3-4)		(3-K)		(4-K)						
	Suma	%	Suma	%	Suma	%	Suma	%	Suma	%	Suma	%	Suma	%	Suma	%	Suma	%	Suma	%	Suma	%	Suma	%	Suma	%	Suma	%	Suma	%			
CABG	1	3,1	8	9,0	3	5,2	7	7,3	0	0,0	0,49	0,93	0,67	0,84	0,59	0,88	0,08	0,86	0,31	0,13													
skrzeplina	9	28,1	16	18,0	1	1,7					0,34																						
w koronarografii	0	0,0	8	9,0	4	6,9	1	1,0	0	0,0	0,18	0,32	0,56	NS	0,88	0,03	0,08	0,13	0,18	0,72													
otyłość	12	37,5	36	40,4	24	41,4	19	19,8	2	4,2	0,93	0,89	0,07	<0,05	0,95	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,02												
hiperglikemia	15	46,9	28	31,5	19	32,8	11	11,5	1	2,1	0,18	0,27	<0,05	<0,05	0,99	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,11												
przy przyjęciu	3	9,4	10	11,2	9	15,5	2	2,1	1	2,1	0,97	0,62	0,19	0,35	0,61	0,03	0,12	<0,05	<0,05	<0,05	0,54												
udar mózgu	20	62,5	54	60,7	35	60,3	44	45,8	9	18,8	0,98	0,98	0,15	<0,05	0,89	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,02												
w wywiadzie	3	9,4	12	13,5	2	3,4	0	0,0	0	0,0	0,77	0,49	0,02	0,12	0,08	<0,05	0,27	0,56	0,06	0,80													
nadciśnienie tętnicze	3	9,4	9	10,1	6	10,3	2	2,1	0	0,0	0,82	0,83	0,19	0,12	0,82	0,05	0,06	0,06	0,06	0,80													
zgon szpitalny	2	6,3	2	2,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,61	0,24	0,10	0,31	0,67	0,44	0,76	NS	NS	NS													
zgon pozaszpitalny	0	0,0	8	9,0	3	5,2	3	3,1	0	0,0	0,18	0,49	0,74	NS	0,59	0,17	0,08	0,84	0,31	0,54													
NZK	2	6,3	4	4,5	7	12,1	1	1,0	0	0,0	0,93	0,61	0,31	0,31	0,17	0,32	0,34	0,01	0,04	0,72													
nikotynizm																																	
depresja																																	

* -test chi kwadrat z poprawką Yatesa

Tabela 25. Charakterystyka grup badanych

Legenda: NS- nieistotne statystycznie

18. Korelacje markerów sercowych z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca

W grupie kontrolnej wykazano jedyną istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem PAPP-A i stężeniem kreatyniny ($r = 0,52$; $p = 0,01$). Dla pozostałych markerów sercowych nie wykazano korelacji z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca.

W analizie ocenianych laboratoryjnych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie SA, stężenie hs cTnT korelowało ze stężeniem glukozy ($r = 0,32$; $p = 0,01$). Dla IMA obserwowano korelację z HDL-Chol ($r = -0,37$, $p = 0,01$). Analizując korelacje z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie SA wykazano, że stężenie hs cTnT korelowało z hiperglikemią przy przyjęciu, nadciśnieniem tętniczym (NT), nikotynizmem, nieprawidłową glikemią na czczo (*IGF - impaired glucose tolerance*) (odpowiednio $r = 0,01$, $p = 0,03$; $r = 0,03$, $p < 0,05$; $r = -0,01$, $p = 0,04$; $r = 0,03$, $p < 0,05$). Wynik PAPP-A korelował z występowaniem hiperglikemii przy przyjęciu, cukrzycy typu 2 (DM2) oraz z nikotynizmem w wywiadzie (odpowiednio $r = 0,03$, $p < 0,05$; $r = 0,02$, $p = 0,01$; $r = -0,02$, $p = 0,01$). Stężenie h-FABP korelowało z występowaniem hiperglikemii przy przyjęciu, obecnością nadciśnienia tętniczego oraz IGF (odpowiednio $r = 0,01$, $p = 0,04$; $r = 0,03$, $p < 0,05$; $r = 0,02$, $p = 0,02$). Dla IMA obserwowano korelację z cukrzycą typu 2, nieprawidłową tolerancją glukozy (*IGT- impaired glucose tolerance*) (odpowiednio $r = 0,02$, $p = 0,02$; $r = 0,02$, $p = 0,03$).

W grupie UA, w korelacjach z laboratoryjnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca, obserwowano statystycznie istotne zależności pomiędzy stężeniem cTnI i LDL-Chol i TGL (odpowiednio $r = 0,32$, $p = 0,02$; $r = 0,29$, $p = 0,04$). Stężenie hs cTnT korelowało ze stężeniem glukozy ($r = 0,45$, $p < 0,05$). Natomiast dla h-FABP wykazano korelację z eGFR ($r = -0,54$, $p < 0,05$). W analizie klinicznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie UA wykazano istotną statystycznie korelację między wynikiem cTnI a hiperglikemią przy przyjęciu, cukrzycą typu 2, IGF oraz nikotynizmem (odpowiednio $r = 0,01$, $p = 0,04$; $r = 0,02$, $p = 0,01$; $r = 0,03$, $p < 0,05$; $r = -0,01$, $p = 0,03$). Dla hs cTnT wykazano korelację z hiperglikemią przy przyjęciu, cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym (odpowiednio $r = 0,02$, $p = 0,02$; $r = 0,02$, $p = 0,01$; $r = 0,01$, $p = 0,04$). Stężenie PAPP-A korelowało z

występowaniem hiperglikemii przy przyjęciu oraz IGT (odpowiednio $r = 0,03$, $p = 0,01$; $r = 0,03$, $p < 0,05$). Stężenie h-FABP korelowało z występowaniem hiperglikemii przy przyjęciu, cukrzycą typu 2, obecnością IGT i z wiekiem (odpowiednio $r = 0,03$, $p = 0,02$; $r = 0,04$, $p < 0,05$; $r = 0,03$, $p = 0,01$; $r = 0,44$, $p = 0,02$). Dla IMA nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji.

W analizie laboratoryjnych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie NSTEMI, stężenie PAPP-A korelowała ze stężeniem TChol, LDL-Chol, TGL (odpowiednio $r = 0,68$, $p = 0,02$; $r = 0,72$, $p = 0,01$; $r = 0,65$, $p = 0,03$). Natomiast dla h-FABP wykazano również korelację ze stężeniem glukozy i kreatyniny (odpowiednio $r = 0,41$, $p = 0,01$; $r = 0,37$, $p = 0,01$). IMA korelowała z wartością eGFR ($r = 0,43$, $p = 0,01$). Analizując korelacje między klinicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie NSTEMI, wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy wiekiem i stężeniem hs cTnT ($r = 0,33$; $p < 0,05$) oraz wiekiem i stężeniem PAPP-A oraz h-FABP (odpowiednio $r = 0,3$, $p = 0,02$; $r = 0,29$, $p = 0,049$). Wynik cTnI korelował z występowaniem cukrzycy typu 2 oraz z IGF, nadciśnieniem tętniczym oraz otyłością (odpowiednio $r = 0,01$, $p = 0,04$; $r = 0,04$, $p < 0,05$; $r = 0,01$, $p = 0,02$; $r = 0,03$, $p < 0,05$). Dla stężenia hs cTnT wykazano korelację z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym oraz IGF (odpowiednio $r = 0,01$, $p = 0,04$; $r = 0,01$, $p = 0,02$; $r = 0,05$, $p < 0,05$). Stężenie h-FABP korelowało z występowaniem hiperglikemii przy przyjęciu, cukrzycy typu 2 i nadciśnienia tętniczego (odpowiednio $r = 0,03$, $p < 0,05$; $r = 0,02$, $p = 0,02$; $r = 0,02$, $p = 0,02$). Dla IMA obserwowano korelację z otyłością, nadciśnieniem tętniczym i nikotynizmem (odpowiednio $r = 0,01$, $p = 0,04$; $r = 0,02$, $p = 0,01$; $r = 0,02$, $p = 0,01$). Stężenie PAPP-A korelowało z nikotynizmem w wywiadzie ($r = -0,02$, $p = 0,01$).

W grupie STEMI, w korelacjach z laboratoryjnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca obserwowano statystycznie istotne zależności pomiędzy IMA i stężeniem TGL ($r = 0,56$, $p = 0,02$). W analizie korelacji między klinicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie STEMI wykazano, że wynik cTnI korelował z występowaniem cukrzycy typu 2 ($r = 0,02$, $p = 0,03$). Dla hs cTnT nie wykazano korelacji z żadnym z analizowanych czynników. PAPP-A korelowało z występowaniem hiperglikemii przy przyjęciu i cukrzycą typu 2 (odpowiednio $r = 0,02$, $p = 0,04$; $r = 0,02$, $p = 0,03$). Stężenie h-FABP korelowało z występowaniem cukrzycy

typu 2 ($r = 0,02$, $p = 0,03$). Dla IMA nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji (Tabele 26-27).

W Tabelach 26-27 ujęto tylko statystycznie istotne korelacje, przedstawiono współczynnik r korelacji przy $p < 0,05$.

Badany marker	Parametr	Kontrola	SA	UA	NSTEMI	STEMI
IMA	TGL	-	-	-	-	0,56
	eGFR	-	-	-	0,43	-
	HDL-Chol	-	-0,37	-	-	-
PAPP-A	kreatynina	0,52	-	-	-	-
	TChol	-	-	-	0,68	-
	LDL-Chol	-	-	-	0,72	-
	TGL	-	-	-	0,65	-
h-FABP	eGFR	-	-	-0,54	-	-
	kreatynina	-	-	-	0,37	-
	glukoza	-	-	-	0,41	-
hs c TnT	glukoza	-	0,32	0,45	-	-
cTnI	LDL-Chol	-	-	0,32	-	-
	TGL	-	-	0,29	-	-

Tabela 26. Korelacje markerów sercowych z laboratoryjnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupach badanych

Legenda: „-” – nieistotna statystycznie korelacja

Badany marker	Parametr	Kontrola	SA	UA	NSTEMI	STEMI
IMA	DM2	-	0,02	-	-	-
	IGT	-	0,02	-	-	-
	otyłość	-	-	-	0,01	-
	NT	-	-	-	0,02	-
	nikotynizm	-	-	-	0,02	-
PAPP-A	wiek	-	-	-	0,3	-
	hiperglikemia przy przyjęciu	-	0,03	0,03	-	0,02
	IGT	-	-	0,03	-	-
	DM 2	-	0,02	-	-	0,02
	nikotynizm	-	-0,02	-	-0,02	-
h-FABP	wiek	-	-	0,44	0,29	-
	hiperglikemia przy przyjęciu	-	0,01	0,03	0,03	-
	DM2	-	-	0,04	0,02	0,02
	NT	-	0,03	-	0,02	-
	IGF	-	0,02	-	-	-
	IGT	-	-	0,03	-	-
hs cTnT	wiek	-	-	-	0,33	-
	hiperglikemia przy przyjęciu	-	0,01	0,02	-	-
	IGF	-	0,03	-	0,05	-
	DM2	-	-	0,02	0,01	-
	NT	-	0,03	0,01	0,01	-
	nikotynizm	-	-0,01	-	-	-
cTnI	hiperglikemia przy przyjęciu	-	-	0,01	-	-
	DM2	-	-	0,02	0,01	0,02
	IGF	-	-	0,03	0,04	-
	otyłość	-	-	-	0,03	-
	NT	-	-	-	0,01	-
	nikotynizm	-	-	-0,01	-	-

Tabela 27. Korelacje markerów sercowych z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupach badanych

Legenda: „-” – nieistotna statystycznie korelacja

19. Korelacje markerów sercowych z markerami stanu zapalnego

W analizie korelacji pomiędzy markerami sercowymi i markerami stanu zapalnego (CRP, HCT, D-dimery, OB) wykazano jedną, statystycznie istotną korelację - między stężeniem cTnI i CRP ($r = 0,52$, $p < 0,05$) (Tabele 41- 45 w Aneksie).

20. Czynniki predykcyjne zgonu i nagłego zatrzymania krążenia (NZK)

Regresja logistyczna

W modelu zawierającym takie czynniki jak: cTnI, hs cTnT, PAPP-A, h-FABP, IMA, NTproBNP, EF, wiek, płeć, Gensini, Mod Gensini, choroba jednego, dwóch, trzech naczyń, wykazano, że czynnikami predykcyjnymi:

- **zgonu szpitalnego**

był wiek OR 1,09 (95% CI:1,02-1,16) oraz PAPP-A OR 1,33 (95% CI:1,11-1,59)

- **zgonu pozaszpitalnego**

był wiek OR 1,04 (95% CI:1,0-1,09) oraz PAPP-A OR 1,18 (95% CI:1,02-1,36)

- **NZK**

była cTnI OR 1,57 (95% CI:1,1-2,26).

21. Korelacje markerów sercowych z zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych

Tabele 46-53 w Aneksie

W grupie kontrolnej nie wykonywano koronarografii, w związku z tym nie obliczano Gensini SCORE, Mod Gensini SCORE i Vessel SCORE.

W grupie SA nie stwierdzono istotnych korelacji między markerami sercowymi a Gensini SCORE, Mod Gensini SCORE. W analizie Vessel SCORE stwierdzono korelację między tym wskaźnikiem a stężeniami cTnI – choroba I naczynia, hs cTnT - choroba I naczynia i IMA – choroba III naczyń (odpowiednio: $r = 0,04$, $p < 0,05$; $r = 0,02$, $p = 0,03$ oraz dla IMA $r = 0,02$, $p 0,03$).

W grupie UA wykazano korelację między Gensini SCORE a wynikiem h-FABP ($r = 0,68$, $p = 0,03$). Vessel SCORE korelowało ze stężeniem hs cTnT – choroba III naczyń, PAPP-A - choroba III naczyń, h-FABP – choroba I i III naczyń, IMA – choroba II

naczyń (odpowiednio: dla hs c TnT - $r = 0,03$, $p = 0,01$; dla PAPP-A - $r = 0,03$, $p = 0,01$; dla h-FABP - $r = 0,04$, $p = 0,02$, $r = 0,05$, $p = 0,01$; dla IMA - $r = 0,03$, $p = 0,03$).

W analizie grupy NSTEMI zaobserwowano korelację między Vessel SCORE a stężeniami cTnI - choroba III naczyń, hs cTnT - choroba I naczyń, PAPP-A – choroba III naczyń, h-FABP – choroba I naczyń oraz IMA (odpowiednio: $r = 0,01$, $p = 0,04$; $r = 0,04$, $p = 0,02$; $r = 0,02$; $p = 0,01$, $r = 0,03$, $p = 0,03$; $r = 0,03$, $p = 0,01$).

U pacjentów z STEMI zaobserwowano korelację między Vessel SCORE a stężeniami hs cTnT – choroba III naczyń i h-FABP – choroba III naczyń (odpowiednio: $r = 0,02$, $p = 0,04$; $r = 0,01$) (Tabela 29).

W Tabeli 29 ujęto tylko statystycznie istotne korelacje, przedstawiono współczynnik r korelacji przy $p < 0,05$.

Badany marker	Parametr	Kontrola	SA	UA	NSTEMI	STEMI
IMA	Gensini Score	0	-	-	-	-
	Mod Gensini Score	0	-	-	-	-
	(VS) I naczynie	0	-	-	-	-
	(VS) II naczynia	0	-	0,03	-	-
	(VS) III naczynia	0	0,02	-	0,03	-
PAPP-A	Gensini Score	0	-	-	-	-
	Mod Gensini Score	0	-	-	-	-
	(VS) I naczynie	0	-	-	-	-
	(VS) II naczynia	0	-	-	-	-
	(VS) III naczynia	0	-	0,03	0,02	-
h-FABP	Gensini Score	0	-	0,68	-	-
	Mod Gensini Score	0	-	-	-	-
	(VS) I naczynie	0	-	0,04	0,03	-
	(VS) II naczynia	0	-	-	-	-
	(VS) III naczynia	0	-	0,05	-	0,01
hs cTnT	Gensini Score	0	-	-	-	-
	Mod Gensini Score	0	-	-	-	-
	(VS) I naczynie	0	0,02	-	0,04	-
	(VS) II naczynia	0	-	-	-	-
	(VS) III naczynia	0	-	0,03	-	0,02
cTnI	Gensini Score	0	-	-	-	-
	Mod Gensini Score	0	-	-	-	-
	(VS) I naczynie	0	0,04	-	-	-
	(VS) II naczynia	0	-	-	-	-
	(VS) III naczynia	0	-	-	0,01	-

Tabela 28. Korelacje markerów sercowych z zaawansowaniem miażdży tętnic wieńcowych w badanych grupach

Legenda: „-” – nieistotna statystycznie korelacja, VS- Vessel Score, 0 – nie liczono Gensini Score, Vessel Score

VI. DYSKUSJA

Pomimo olbrzymiej wiedzy i ukierunkowanych wysiłków badawczych, choroba wieńcowa i niedokrwienny udar mózgu spowodowane miażdżycą tętnic, są nadal główną przyczyną przedwczesnych zgonów w krajach rozwiniętych.

OZW stanowią prawie 50% rozpoznań przy przyjęciu do szpitala z powodu bólu w klatce piersiowej. Uważa się, że co najmniej 20% pierwszych incydentów sercowo - naczyniowych występuje u pacjentów bez klasycznych czynników ryzyka. Taki sam odsetek stanowią pacjenci, którzy zgłaszają się z powodu bólu w klatce piersiowej ale bez OZW, natomiast postawiono u nich inne rozpoznanie: odma, zatorowość płucna, rozwarstwienie aorty. Koszt wykluczenia OZW wynosi od 8 do 10 bilionów \$ rocznie. U 2-5% pacjentów, u których nie rozpoznano OZW i wypisano ze szpitala, wiązało się to z 10% śmiertelnością i przyczyniło się do wypłacania kolejnych astronomicznych kosztów odszkodowań za błąd w sztuce lekarskiej w USA (173) (174) (175) (176).

Definicja OZW jest konsekwencją poznania patomechanizmów prowadzących do rozwoju martwicy kardiomiocytów, czyli pęknięcia lub owrzodzenia blaszki miażdżycowej, zakrzepu, zatorowości dystalnej i niedokrwienia mięśnia sercowego. Wyniki leczenia i rokowanie chorego z OZW zależą od wczesnego i odpowiedniego leczenia, a kluczem takiego postępowania jest postawienie szybkiej i odpowiedniej diagnozy. Obecnie stosowana stratyfikacja pacjentów, oparta głównie na konwencjonalnych czynnikach ryzyka, obserwacji klinicznej, zmianach elektrokardiograficznych oraz markerach martwicy mięśnia sercowego nie jest pozbawiona błędów. Są one wynikiem luki diagnostycznej wynikającej z braku odpowiednich narzędzi do monitorowania wczesnych etapów OZW - destabilizacji blaszki miażdżycowej. Powyższy fakt skłania do poszukiwania markerów zapalenia, niestabilności blaszki miażdżycowej, aktywacji płytek krwi. Biomarkery te mają bowiem szansę usprawnić bieg postępowania diagnostycznego.

1. Znaczenie kliniczne PAPP-A

Koncepcja potencjalnej roli PAPP-A jako nowego markera niestabilnej blaszki miażdżycowej zrodziła się, gdy stwierdzono obecność tego białka w niestabilnych blaszkach miażdżycowych pacjentów zmarłych nagle z powodów sercowo - naczyniowych (82). Wciąż jednak pozostaje niejasna rola PAPP-A w destabilizacji blaszki miażdżycowej. Wolna (niezwiązana z proMBP) forma tego białka wykazuje właściwości metaloproteinazy i różni się od kompleksu PAPP-A spotykanego we krwi

kobiet ciężarnych. Co więcej, PAPP-A związane z błoną komórkową ma właściwości proteolityczne, natomiast traci je po internalizacji (109). Aktywność enzymatyczna PAPP-A jest skierowana na IGFBP4 i -5 i prowadzi do uwolnienia IGF-I (177) (178). Badania *in vitro* wykazały, że IGF-I może pełnić rolę proaterogenną, aktywując makrofagi indukuje ich chemotaksję, wychwyt oxLDL i produkcję cytokin prozapalnych (96) (179). Jednocześnie pojawiają się prace, wskazujące na ochronną rolę IGF-I, udowadniające jego efekt antyzapalny, antyoksydacyjny, stabilizujący śródbłonek i blaszkę miażdżycową (95) (180) (181). Mając na uwadze powyższe informacje, należy zadać pytanie, czy PAPP-A jest przyczyną destabilizacji blaszki miażdżycowej lub odwrotnie, czy nasilony stan zapalny i niedotlenienie mięśnia sercowego są bodźcem do produkcji i uwolnienia PAPP-A w celu stabilizacji blaszki oraz efektów naprawczych. Obserwowana w większości prac oryginalnych sugeruje, że stymulacja produkcji tego białka nie może być przypisana martwicy mięśnia sercowego (82).

W badaniach własnych wykazano korelację między stężeniem PAPP-A a czynnikami ryzyka miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca (zaburzenia gospodarki węglowodanowej, nikotynizm, wiek) w badanych grupach. Nie wykazano korelacji między stężeniem PAPP-A i nasileniem stanu zapalnego.

1.1. Wartość diagnostyczna PAPP-A w OZW

Możliwość diagnostycznej przydatności PAPP-A badał m.in. Khosravi i wsp., który zaobserwował wyższe stężenia tego białka w grupie z OZW w porównaniu z kontrolą (88). Elsber w analizie wieloczynnikowej 59 pacjentów zgłaszających się do izby przyjęć z bólem w klatce piersiowej wykazał, że stężenie PAPP-A było istotnie wyższe w grupie, w której rozpoznano ostatecznie OZW (182). Podobny wynik uzyskano w badaniach własnych. Mimo iż stężenia PAPP-A w grupach z OZW nie różniły się istotnie między sobą pod względem statystycznym, zaobserwowano wzrost PAPP-A wraz zaawansowaniem choroby niedokrwiennej serca. W małym badaniu Dominiquez-Rodriguez i wsp. nie wykazali statystycznie istotnego wzrostu PAPP-A mierzonego w 6,3±2,8 godzinie od początku bólu w grupie z NSTEMI w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (1,29 vs. 1,24 mIU/l). W analizie wyników tego badania przeprowadzonej przez innych naukowców ustalono, że na ten zaskakujący wynik wpłynęła najprawdopodobniej mała liczebność grupy oraz nieprawidłowo dobrane testy

statystyczne (183). W swoich badaniach Lund i wsp. określili kinetykę uwalniania PAPP-A. Najwyższe wartości notowano w 1 godzinie po przyjęciu, a następnie obserwowano szybki spadek stężenia tego białka w przeciągu następnych 3 godzin. Wartości prawidłowe obserwowano po 12 godzinach od przyjęcia (105). Brügger-Andersen i wsp. zanotowali dwufazowe uwalnianie PAPP-A. Pierwszy pik wynikał z uszkodzenia blaszki miażdżycowej, natomiast kolejny następował po leczeniu zarówno trombolitycznym jak i inwazyjnym (184). Diagnostyczną ocenę tego białka przeprowadził również Hajek i wsp., którzy wykazali wzrost stężenia PAPP-A w STEMI, NSTEMI i UA. Dodatkowo w 50% przypadków NSTEMI, PAPP-A występowało w wysokich stężeniach, podczas gdy cTnI była jeszcze ujemna (185). Iversen i wsp. zaprojektowali badanie, w którym PAPP-A było oznaczane obok cTnT i CK-MB u 354 pacjentów ze STEMI, poddanych PCI przy przyjęciu (średni czas od początku bólu - 7,5 godziny), po 6 godzinach, do momentu wyraźnej tendencji spadkowej cTnT i CK-MB. PAPP-A osiągnęło istotnie statystycznie większe wartości u pacjentów ze STEMI w porównaniu z grupą zdrowych krwiodawców (27,6 mUI/l vs 4 mUI/l). Czulość tego białka w 2 godzinie wynosiła 93% i przewyższyła czulość standardowych markerów zawału serca, CM-MB - 60%, cTnT - 61%. W podsumowaniu autorzy ustalili, że najlepsze okno czasowe dla oznaczania PAPP-A mieści się w pierwszych 6 godzinach od początku objawów oraz do 2 godzin po PCI. W tym przedziale czasowym PAPP-A jest czulszym narzędziem diagnostycznym niż konwencjonalne markery martwicy (84). Natomiast Qin i wsp. oraz Schoos i wsp. wykazali, że wzrost PAPP-A różni się pomiędzy pacjentami z OZW, a okno diagnostyczne mieści się w przedziale od 2 do 30 godzin od początku bólu (72) (186). Lund i wsp. doszli do wniosku, że kinetyka PAPP-A jest uzależniona od początku i czasu trwania reperfuzji (105). W Tabeli 29 przedstawiono charakterystykę najważniejszych badań z udziałem PAPP-A.

Zródło	Grupy pacjentów	Czas pobrania próbki	Test PAPP-A producent	Stężenie PAPP-A
Bayes-Genis <i>i wsp.</i> (2001) (82)	17 MI, 20 UA, 19 SA, 13 kontrola	Przy koronarografii	Bayes-Genis	MI 20.6 [9.2,46.6] mIU/l, UA 14.9 [6.3,63.4] mIU/l, SA 8.4 [4.4,22.5] mIU/l, Kontrola 7.4 [3.8,10.4] mIU/l
Brügger-Andersen <i>i wsp.</i> (2007) (184)	20 STEMI z PCI, 18 STEMI z trombolizą	Przed koronarografią, Zaraz po PCI, 90 min po trombolizie	DSL	Przed PCI 0.62 [0.3,8.12] mIU/l, Po PCI 4.26 [2.24,9.20] mIU/l, Przed trombolizą 1.03 [0.31,14.71]mIU/l Po trombolizie 8.78 [0.79,36.79] mIU/l
Brügger-Andersen <i>i wsp.</i> (2008) (187)	298 MI	4-6 dni po przyjęciu	DSL	PAPP-A 0.5 [0.3,0.7] mIU/l
Dominguez-Rodriguez <i>i wsp.</i> (2005) (183)	80 MI, 80 kontrola	Przy przyjęciu , przed leczeniem	DRG	MI 1.29 (SEM 0.02) mIU/L, Kontrola 1.24 (SEM 0.07) mIU/L
Elesber <i>i wsp.</i> (2007) (182)	59 umiarkowane do wysokiego ryzyka OZW => Diagnoza ostateczna: 19 OZW, 40 ból niewieńcowy	Przy przyjęciu	DSL	OZW 2.0 [1.2,4.9] mIU/l, Ból niewieńcowy 1.2 [0.7,1.6] mIU/l
Furenes <i>i wsp.</i> (2009) (188)	20 STEMI, 10 SA	SA przed PCI Wszyscy w 3 i 12 godz. ; 1, 3, 5,7 i 14 dni po PCI	DRG	SA przed PCI 5.90 ng/ml, SA 3 godz. 9.48 ng/ml, STEMI 3 godz. 7.62 ng/ml
Hájek <i>i wsp.</i> (2008) (185)	66 STEMI, 35 NSTEMI, 21 UA, 110 SA, 51 kontrola	Podczas koronarografii lub przy przyjęciu	BRAHMS Kryptor	STEMI 17.75 [0,146.8] mIU/L, NSTEMI 14.3 [0,123.0] mIU/L, UA 11.4 [0,68.3] mIU/L, SA 8.1 [0,16.4] mIU/L, Kontrola 7.5 [0,14.2] mIU/L
Heeschen <i>i wsp.</i> (2005) (83)	547 z koronarograficznie potwierdzonym OZW 644 z bólem w klatce piersiowej => Diagnoza ostateczna: 323 NSTE-OZW, 105 SA, 19 NS, 197 bez CHNS	8.7±4.9 godz. od początku bólu- pierwszy kontakt, przy przyjęciu, przed leczeniem	Roche	9.3 [0.2,105.4] mIU/L OZW 4.9 [0.1,362.5] mIU/l, SA 1.9 [0.1,113.9] mIU/l, Bez CHNS 1.4 [0.1,54.1] mIU/l
Iversen <i>i wsp.</i> (2008) (84)	354 STEMI z PCI	Przy przyjęciu 0.8 [0,113.7] godz. po PCI, co 6-8 godz. do spadku markerów martwicy	Rossen	Przy przyjęciu 12.1 [2.0,224.2] mIU/l, 2 próbka 2.2 [2.0,31.5] mIU/l, 3próbka 2.0 [2.0,20.2] mIU/l
Iversen <i>i wsp.</i> (2009) (189)	123 wysokiego ryzyka NSTE-OZW, 415 niskiego ryzyka NSTE-OZW	Przy przyjęciu, co 6-8 godz. do spadku markerów martwicy	Rossen	63% wysokiego ryzyka NSTE- OZW >4mIU/l, 49% niskiego ryzyka NSTE-OZW >4 mIU/l
Kavsak <i>i wsp.</i> (2009) (89)	320 z ostrym bólem w klatce piersiowej	Najszybciej jak to było możliwe PAPP-A, Kolejne próbki dla cTnI	DSL	Pik PAPP-A u pacjentów leczonych heparyną 4.03 [1.95,9.84] mIU/l, U pacjentów nie leczonych heparyną 1.56 [1.79,1.97] mIU/l; Nie leczeni heparyną cTnI negatywni pacjenci: Zmienne hs cTnI 1.88 [1.06,3.66] mIU/l, Stałe hs cTnI 1.29 [0.86,2.27] mIU/l
Khosravi <i>i wsp.</i> (2002) (88)	71 pacjentów kardiologicznych (3 próbek seryjnych),	Nie określono	DSL	cTnT pozytywni pacjenci 3.89 {0.01-97.0} mIU/l, CK-MB pozytywni pacjenci

	47 kontrola			4.47 {0.31-16.5} mIU/l, CK-MB negatywni pacjenci 1.07 {BDL - 4.99} mIU/l
Laterza i wsp. (2004) (190)	346 pacjentów z objawami OZW	Po przyjęciu	DSL	MI 2,14 [SEM 0,39] mIU/l, Non-MI 0,77 [SEM 0,08] mIU/l
Liu i wsp.(2008) (191)	12 STEMI 15 UA 15 SA 16 kontrola 24 z STEMI i UA leczonych PCI	OZW- 30 min przed PCI SA 4 godz. przed i 4 godz. po PCI	Bayes-Genis	STEMI 16,9 ± 10,3 mIU/l, UA 15,2 ± 10,5 mIU/l, SA 8,5 ± 3,1 mIU/l, Kontrola 8,4 ± 2,0 mIU/l Przed PCI 15,1 ± 10,0 mIU/l, Po PCI 19,9 ± 10,1 mIU/l
Lund i wsp. (2003) (106)	136 cTnI ujemne OZW	Przy przyjęciu 6-12 godzin Po 24 godzinach	Qin	Przy przyjęciu 2.3 [1.6,3.0] mIU/l, pik mIU/l: przy wypisie-2.35 [1.6,2.9] w szpitalu-3.3[2.1,6,5]
Lund i wsp. (2006) (105)	62 STEMI	Przy przyjęciu 6-12 godzin 24 i 48 godzina (+1,2,4,godz.)	Qin	Częste pobieranie próbek: Przy przyjęciu 8.0 [3.7,12.2] mIU/l 1 godz. 11.6 [4.7,18.8]mIU/l 12 godz.4.7[3.0;6.3] mIU/l
McCann i wsp.(2008) (192)	415 z bólem w kl. piersiowej 73 STEMI, 125 NSTEMI, 124 UA, 93 ból niesercowy	Przy przyjęciu przed trombolizą i leczeniem antykoagulantami	Demeditec	MI 6.7 [2.6,12.4] ng/ml Non-MI 5.0 [1.7,11.0] ng/ml
McCann i wsp.(2009) (193)	550 z bólem w kl. piersiowej	Przy przyjęciu przed trombolizą i leczeniem antykoagulantami	Demeditec	Zgon lub MI w 1 roku 6.7 [2.6,12.4] ng/ml; bez niekorzystnych zdarzeń 6.3 [2.2-12.4] ng/ml
Qin i wsp. (2002) (72)	14 MI 1 UA	Przy przyjęciu 1,2,4,6,24,4,8,72 godz	Qin	Duży rozrzut wyników 1-30 mIU/l
Rossen i wsp. (2007) (85)	14 STEMI z PCI 20 NSTEMI 103 kontrola	NSTEMI w 17-93 godz. od początku bólu STEMI w 4-10 godz. od początku bólu	Rossen	STEMI 4.5-49.8 mIU/l NSTEMI <3.3-18.9 mIU/l Kontrola <3.3-4.8 mIU/l
Sanchis i wsp. (2008) (194)	422 cTnI ujemne NSTE –OZW	12-24 godz. od przyjęcia	DSL	1.2 [0.6,2.5] mIU/l
Schoos i wsp. (2009) (186)	19 STEMI (17 z PCI), 13 pacj. wysokiego ryzyka NSTE-OZW 8 pacj. niskiego ryzyka NSTE-OZW	2 godzina po PCI lub przy przyjęciu	Rossen	Mediana w STEMI-PCI 23.2 mIU/l, NSTE- OZW wysokiego ryzyka 15.3 mIU/l NSTE- OZW niskiego ryzyka 6.35 mIU/l

Tabela 29. Podsumowanie wybranych badań klinicznych nad zastosowaniem PAPP-A w diagnostyce OZW

Legenda: MI-zawał serca (myocardial infarction), UA- dusznica bolesna niestabilna (unstable angina), SA- dusznica bolesna stabilna (stable angina), PCI - pierwotna przezskórna angioplastyka wieńcowa (percutaneous coronary intervention), PAPP-A- osoczowe białko typu A związanego z ciężką (pregnancy associated plasma protein A), OZW- ostry zespół wieńcowy, STEMI- zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ST- elevation myocardial infarction), NSTEMI- zawał serca bez uniesienia odcinka ST (non ST- elevation myocardial infarction), CHNS- choroba niedokrwienna serca, NS- niewydolność serca, cTnT- sercowa izoforma troponiny T, cTnI- sercowa izoforma troponiny I, BDL- poniżej progu detekcji, below detection limit, SEM- standard error of the mean, błąd standardowy

Analizując uzyskane wyniki badań własnych stwierdzono, że stężenie PAPP-A było istotnie wyższe w grupie UA niż SA ($p < 0,05$). Wykazano, że PAPP-A (> 0 mIU/l) zwiększa swoistość diagnostyczną hs cTnT ($> 0,003$ ng/ml) we wczesnym (do 3 godzin od początku bólu dławicowego) rozpoznaniu niedokrwienia mięśnia sercowego (STEMI, NSTEMI, UA, SA) oraz niedokrwienego uszkodzenia mięśnia sercowego (UA, STEMI, NSTEMI) - odpowiednio wartości odcięcia dla PAPP-A - $> 6,5$ mIU/l, dla

hs cTnT >0,015 ng/ml. PAPP-A (>7,14 mIU/l) stosowane łącznie z hs cTnT (>0,034 ng/ml) zwiększyło nieznacznie swoistość hs cTnT we wczesnym etapie diagnozowania zawałów serca (NSTEMI i STEMI).

1.2. Wartość prognostyczna PAPP-A

Troponiny są czułym i specyficznym markerem martwicy mięśnia sercowego. Mają także wysoką wartość prognostyczną podwyższonego ryzyka zgonu w okresie szpitalnym i pozaszpitalnym. Stratyfikacja ryzyka troponino - ujemnych pacjentów z OZW pozostaje nadal wyzwaniem dla naukowców. Około 2/3 pacjentów z OZW bez uniesienia ST ma prawidłowe wartości troponin, a więcej niż połowa spośród nich ma niespecyficzne zmiany w EKG. Warto przytoczyć wyniki prac grupy Elsber i wsp. Jako pierwsi ocenili prognostyczne znaczenie PAPP-A u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Białko to było niezależnym, od tradycyjnych czynników ryzyka (rozległości zmian miażdżycowych i frakcji wyrzutowej) predyktorem śmiertelności ogólnej i OZW w obserwacji 5 – letniej (195).

Znaczenie PAPP-A jako markera ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowych w populacji pacjentów z ujemnymi Tn przez pierwsze 24 godziny i z wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia OZW badali m.in. Lund i Heeschen. 6 - miesięczna obserwacja pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną i podwyższonymi stężeniami PAPP-A (2,9 mIU/l) potwierdziła prognostyczną wartość tego białka dla zawału serca, nagłej śmierci sercowej oraz potrzeby rewaskularyzacji (106). W innym badaniu Lund wykonał dłuższą - 12- miesięczną obserwację pacjentów ze STEMI. Ci spośród nich, którzy przy przyjęciu mieli PAPP-A >10mIU/l, byli w grupie ryzyka zgonu lub ponownego zawału serca (105). Analiza podgrupy z badania CAPTURE (*Chimeric c7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to standard treatment trial*) wykazała, że PAPP-A był czynnikiem predykcyjnym twardych punktów końcowych tj. śmierci lub kolejnego zawału. Heeschen na dużej grupie 547 pacjentów z angiograficznie potwierdzoną chorobą naczyń wieńcowych, zauważył związek między wyjściowym stężeniem PAPP-A przekraczającym 12,6 mIU/l, a zgonem sercowym i zawałem serca w przeciągu 72 godzin, 30 dni i 6 miesięcy. Wzrost PAPP-A był niezależny od obecności TnT, markerów zapalenia i aktywacji płytek krwi, co dowodzi, że PAPP-A nie wzrasta w odpowiedzi na martwicę (83). Znaczenie prognostyczne

PAPP-A oceniano również w grupie pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną. W pracy Consuegra-Sanchez i wsp. z udziałem 663 osób ze stabilną chorobą wieńcową, stężenie $>4,8$ mIU/l było niezależnym predyktorem umieralności ogólnej, OZW oraz zaawansowania zmian miażdżycowych w obserwacji długoletniej (mediana 8,8 lat) (196). Na możliwość wykorzystania PAPP-A do wspomagania diagnostyki niestabilnych zmian oraz wykorzystania prognostycznych właściwości tego białka u pacjentów ze stabilną dławicą wskazuje również Schulz i wsp. Średnie wartości PAPP-A w badanej grupie wynosiły $1,76$ μ IU/ml i nie różnicowały pacjentów w zależności od zmian w tętnicach wieńcowych. Natomiast wartości powyżej $2,7$ μ IU/ml wskazywały, że PAPP-A jest markerem prognostycznym zgonu (HR 4,73; 95% CI 1,46-15,31; $p=0,01$), zgonu i zawału niezakończonego zgonem (HR 4,01, 95% CI 1,58-10,13; $p=0,003$) oraz zgonu, zawału niezakończonego zgonem i konieczności hospitalizacji (HR 1,96; 95% CI 1,03-3,70; $p=0,04$). W tym badaniu PAPP-A było niezależnym markerem od troponiny I mierzonej metodą wysokiej czułości (197).

W badaniach własnych wykazano, że stężenie PAPP-A obok wieku, wiązało się z wyższym ryzykiem zgonu szpitalnego i pozaszpitalnego.

1.3. Wartość prognostyczna PAPP-A dla miażdżycy tętnic wieńcowych

Jednym z najważniejszych czynników prognostycznych dla pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową jest rozległość zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. W przewlekłej chorobie niedokrwiennej serca, wysokie stężenia PAPP-A korelują z nasileniem zmian miażdżycowych. W badaniach nad populacją 643 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową Cosin-Sales i wsp. wykazali, że wyższe stężenia tego białka ($6,45 \pm 2,58$ mIU/l) identyfikowały osoby z chorobą wielu naczyń. Pacjenci z chorobą I naczynia lub bez miażdżycy, mieli istotnie niższe stężenia PAPP-A ($5,49 \pm 1,54$ i $4,62 \pm 1,17$ mIU/l) wartości te nie przekraczały jednak punktu odcięcia dla OZW. Stężenie PAPP-A $>4,5$ mIU/l wskazywało na obecność zwężeń $>50\%$ z czułością i specyficznością odpowiednio 45 i 84% (198). W innym badaniu, ta sama grupa wykazała, że stosunek PAPP-A/pro MBP jest niezależnym czynnikiem wskazującym na obecność złożonych blaszek miażdżycowych w analizie wieloczynnikowej (115). W pracy DENG Xue-jun i wsp. korelowano PAPP-A i hs CRP z Gensini SCORE u 45 pacjentów z OZW i 20 pacjentów z SA. Grupa OZW osiągnęła istotnie wyższe wartości

PAPP-A i hs CRP w porównaniu z SA i 20 zdrowymi osobami (OZW: $36,22 \pm 12,64$ mIU/l, $3,23 \pm 1,57$ mg/l; SA: $15,31 \pm 7,65$ mIU/l, $1,04 \pm 0,51$ mg/l, Kontrola: $13,15 \pm 3,37$ mIU/l, $0,60 \pm 0,42$ mg/l). Wykazano korelację hs CRP z Gensini SCORE, natomiast dla PAPP-A takiej zależności nie obserwowano. Wyniki Liu Jin-lai i wsp. również nie potwierdziły korelacji pomiędzy PAPP-A i Jenkins SCORE (metoda oceniająca zaawansowanie miażdżycy w koronarografii) u pacjentów z OZW (191). Interpretacja powyższych wyników może wskazywać na fakt, że klasyczna koronarografia nie jest badaniem odzwierciedlającym charakter blaszki miażdżycowej tj. jej podatność na uszkodzenie, a jedynie obecność zwężenia światła na przebiegu tętnicy wieńcowej przez koncentryczne zmiany miażdżycowe. Natomiast PAPP-A bardziej wskazuje na obecność blaszek gotowych do pęknięcia niż nasilenie miażdżycy.

W badaniach własnych wykazano korelację PAPP-A z Vessel SCORE (choroba III naczyń) w grupie UA i NSTEMI. Vessel SCORE jest miarą istotnych zwężeń tętnic wieńcowych, wymagających postępowania terapeutycznego. Nie wykazano korelacji PAPP-A z Gensini SCORE, który umożliwia ocenę ogólnego nasilenia miażdżycy w naczyniach wieńcowych (zwężenia istotne i nieistotne).

1.4. Wpływ leczenia na PAPP-A

Zaobserwowano również, że u osób z zawałem serca, stężenie PAPP-A wzrasta 6-8 razy po leczeniu reperfuzyjnym w wyniku PCI jak i trombolitycznym. Najwyższy wzrost PAPP-A odnotowywano bezpośrednio po PCI, co potwierdza pochodzenie tego białka z blaszek miażdżycowych. Wydaje się również, że PAPP-A może mieć znaczenie prognostyczne w ocenie ryzyka restenozy po PCI. Li i wsp. wykazali, że pacjenci, u których stężenie PAPP-A było $>12,51$ mIU/l mieli dwukrotnie częściej restenozę niż grupa z niższymi wartościami PAPP-A (199). Zbadano również wpływ leczenia atorwastatyną na stężenie PAPP-A (200). Cosin-Sales i wsp. odnotowali statystycznie istotny spadek PAPP-A w grupie pacjentów z SA przyjmujących statynę w porównaniu z grupą pacjentów SA nieprzyjmujących tej grupy leków (198). Aczkolwiek pojawiają się prace, w których nie wykazano podobnych rezultatów (201). Onder i wsp. zbadali kinetykę PAPP-A u starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których stosowano miesięczną terapię antagonistami wapnia i stwierdzili istotny spadek stężenia tego białka w porównaniu z wartościami wyjściowymi (202).

Podsumowując, skomplikowane zależności pomiędzy IGF-I, IGFBP, PAPP-A i stabilizacją blaszki miażdżycowej podlegają stałej eksploracji, a receptor IGF, bądź samo PAPP-A potencjalnie może stać się ważnym targetem terapeutycznym.

1.5.PAPP-A w schorzeniach pozasercowych

Wartość diagnostyczną PAPP-A oceniano również w sytuacjach klinicznych innych niż niedokrwienie mięśnia sercowego. PAPP-A jest obiecującym markerem miażdżycy tętnic obwodowych. Wzrost tego białka zaobserwowano u osób z izo- i hyperechogennymi blaszkami w tętnicach szyjnych ($10,32 \pm 2,72$ mIU/ml) (116). Pojawiły się również doniesienia o przydatności PAPP-A w diagnostyce biochemicznej udarów mózgu. Sangiorgi w grupie 72 osób z objawami niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (TIA, udar) uzyskał wyniki PAPP-A 2-4-krotnie wyższe, w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie PAPP-A pozytywnie korelowało z nasileniem stanu zapalnego w blaszce miażdżycowej (ilość komórek zapalnych / mm^3), natomiast korelacja odwrotna dotyczyła grubości czapy włóknistej blaszki miażdżycowej (108). Potwierdzenie zastosowania PAPP-A i markerów zapalenia (hs CRP, IL6) w diagnozie TIA i udarów mózgu znaleźli w swojej pracy także Setacci i wsp. PAPP-A okazało się być również dobrym predyktorem wskaźnika kostka-ramię i grubości kompleksu intima-media tętnic szyjnych u pacjentów z cukrzycą i hipercholesterolemią (203). Jednak w tym badaniu wzrost PAPP-A mógł wynikać z obecności niemych klinicznie niestabilnych blaszek miażdżycowych, niż z samej cukrzycy. Interesujące wyniki uzyskano w analizie grupy osób z udarami. Pacjenci z potwierdzoną miażdżycą tętnic wieńcowych i udarem niedokrwinnym oraz pacjenci z udarem krwotocznym mieli znamienne wyższe stężenie PAPP-A w porównaniu z grupą z udarem niedokrwinnym bez choroby wieńcowej (204). PAPP-A wykryto również we krwi osób dializowanych. Autorzy tej pracy stwierdzili, że przyczyną tego stanu może być obecność przewlekłego procesu zapalnego. Jednakże w założeniach tego badania nie wykluczono osób z chorobą niedokrwinną serca. Badanie oceniające wpływ chorób pozasercowych na stężenie PAPP-A zaprojektowali Iversen i wsp. Analizowano łącznie 1448 pacjentów > 40 roku życia, z oddziału chirurgicznego, ortopedycznego, internistycznego (choroby p. pokarmowego, hematologiczne, onkologiczne, reumatyczne, nefrologiczne, płucne, endokrynologiczne, neurologiczne, infekcyjne, sepsa, przewlekła niewydolność serca). PAPP-A w stężeniach powyżej progu detekcji (> 4 mIU/l), było wykrywalne zaledwie u 19,2% pacjentów. Mediana stężeń wynosiła 6,3 mIU/l, maksimum - 10 mIU/l - 0,7%.

Pacjenci ci, mieli niewiele wyższe stężenia potasu i cechowali się wyższą śmiertelnością w rocznej obserwacji. We wnioskach napisano, że żadne z badanych schorzeń pozasercowych nie spowodowało istotnego wzrostu stężenia PAPP-A, co świadczy o wysokiej swoistości tego białka dla miażdżycy (205).

Podsumowując, wydaje się więc, że PAPP-A jest markerem sugerującym obecność niestabilnej blaszki miażdżycowej ze słabą zdolnością różnicowania jej lokalizacji. Natomiast w połączeniu z wywiadem i objawami klinicznymi, białko to dość dobrze wyróżnia pacjentów zagrożonych wystąpieniem OZW i udarów mózgu. W takim ujęciu PAPP-A cechuje się dużą czułością i może być wykorzystane jako test do wykluczenia OZW u pacjentów z trudnym do zróżnicowania bólem w klatce piersiowej i niejednoznacznym zapisem EKG. W Tabeli 30 zamieszczono ogólną charakterystykę PAPP-A.

patomechanizm	histopatologia	klinika
-aktywność metaloproteinazy	-zidentyfikowana w pękniętych	-marker obecności i rozległości
-odszczepianie IGFBP 4 i 5	blaszkach miażdżycowych	miażdżycy tt. wieńcowych
-uwalnianie IGF	(immunochemia)	i obwodowych
-aktywacja makrofagów	-ekspresja w mięśniach gładkich	-marker obecności blaszek
-chemotaksja	uszkodzonych naczyń in vivo i in vitro	„złożonych”
-wychwyt LDL	-pozytywna korelacja z ilością komórek	-marker niekorzystnego rokowania-
-uwalniania cytokin prozapalnych	zapalnych w blaszkach tt. szyjnych	SA
-rozpad macierzy pozakomórkowej ?		-marker złej prognozy w OZW-
-utrzymuje prawidłową funkcję		dane sprzeczne
śródbłonka		-pomocny w diagnozie OZW- dane
-stabilizacja blaszki miażdżycowej		sprzeczne
-efekt przeciwzapalny		-różnorodna kinetyka w zależności
-efekt antyoksydacyjny		od badania

Tabela 30. Znaczenie PAPP-A (206)

2.Znaczenie kliniczne sercowych izoform troponin

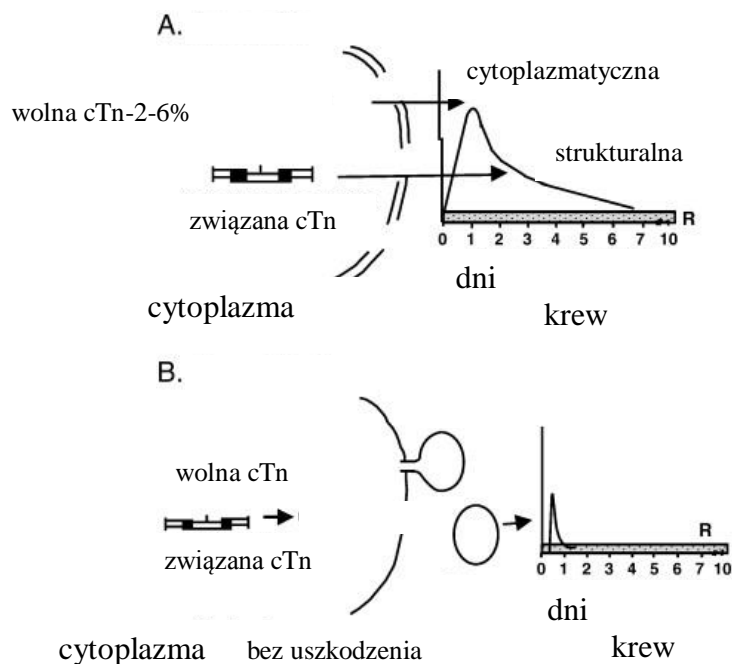
Wprowadzenie do praktyki testów troponinowych wysokiej czułości skutkuje zamieszczeniem na oddziałach ratunkowych. Wzrost czułości testów troponinowych wiąże się ze zmniejszeniem ich swoistości w odniesieniu do zawału serca. Odnotowuje się bowiem zwiększone stężenia troponin także w innych postaciach choroby niedokrwiennej serca oraz w innych stanach, nie dotyczących bezpośrednio serca.

Mając na uwadze powyższe spostrzeżenia, zmiany stężenia cTn należy zawsze interpretować w kontekście klinicznym, w jakim zostały stwierdzone.

2.1. Wartość diagnostyczna hs cTnT

W 2009 roku przeprowadzono wieloośrodkowe badanie, w którym użyto 4 testy: Abbot Architect Troponin I, Roche Troponin T - IV generacji, Roche High - Sensitive Troponin T, Siemens Troponin I Ultra u 718 pacjentów z bólem zamostkowym, trwającym krócej niż 12 godzin. U 123 pacjentów rozpoznano zawał serca. Dokładność diagnostyczna testów wysokiej czułości, przy punkcie odcięcia na poziomie 99. percentyla była porównywalna - 0,95 - 0,98 i statystycznie większa, niż metody standardowej - Roche cTnT, klasycznych markerów (CK-MB, mioglobiny). Dodatkowo, wykazano przewagę nowych testów w oknie czasowym do 3 godzin od początku bólu - dokładność diagnostyczna 0,92 - 0,94 vs 0,76 dla metody konwencjonalnej. Nie wykazano istotnych różnic między wynikami hs cTn w STEMI, NSTEMI, u kobiet i mężczyzn u pacjentów w wieku podeszłym, czy z obniżonym GFR (207). Giannitis i wsp. na grupie pacjentów z NSTEMI określili średni czas niezbędny do postawienia rozpoznania z wykorzystaniem hs TnI. Wynosił on 71,5 minut vs 246,9 minut przy zastosowaniu testu konwencjonalnego. Dodatkowo, autorzy weryfikowali diagnozę UA wykorzystując hs cTnI. Przy zastosowaniu standardowego zestawu grupy badane liczyły odpowiednio 46 - NSTEMI, 22 - UA, natomiast przy wykorzystaniu testu hs cTnI - 53- NSTEMI, 22 - UA (208). Nowa analiza badania PEACE (*Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition*) opublikowana w 2009 roku unaoczniała, że najniższe wykrywalne stężenie troponiny (mierzone powyżej i poniżej 99. percentyla) w teście wysokiej czułości, wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca i zgonu u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca bez wykładników niewydolności serca w obserwacji 5 - letniej. Powyższa właściwość troponiny była niezależna od obecności innych, tradycyjnych czynników ryzyka, NT-proBNP i hs CRP. W odróżnieniu od OZW, nie wykazano wartości predykcyjnej hs cTnT dla wystąpienia MI u pacjentów z SA (209). Uważa się, że troponiny są uwalniane do krążenia osób z SA podczas epizodów niemego niedokrwienia, okluzji małych naczyń, procesów zapalnych, apoptozy kardiomiocytów, zmniejszonego klirensu nerkowego lub zwiększonego napięcia lub przeciążenia objętościowego mięśnia sercowego. Sabatine i wsp. wykazali, że kilkuminutowy

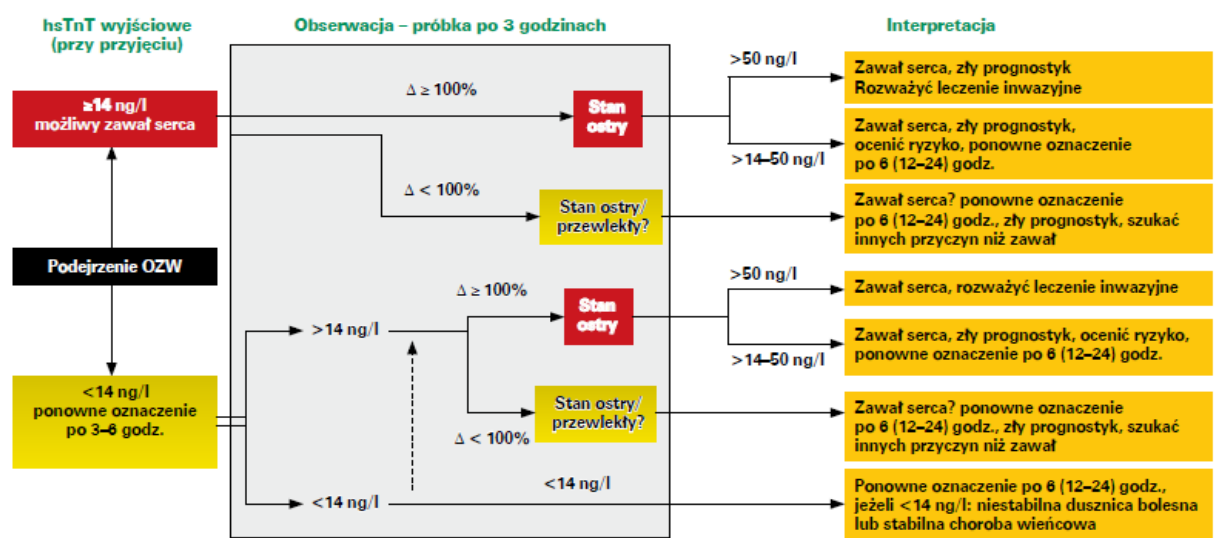
wysiłek fizyczny może być przyczyną uwolnienia troponin do krążenia. Zatem troponina może być markerem nie tylko martwicy, ale również przemijającego niedokrwienia. W tym jednak przypadku czas eliminacji troponiny z krążenia jest ewidentnie krótszy niż w zawale serca (210). Hamm i wsp. przedstawili wyniki, w których wykazano mieralne poziomy troponin przy przyjęciu, u pacjentów z UA, następnie obserwowano szybki spadek do wartości prawidłowych. Ten krótki okres uwalniania troponin może mieć charakter czysto niedokrwienno, bez trwałych skutków pod postacią martwicy (211). W zrozumieniu powyższych zjawisk duży wkład ma praca Hickmanna i wsp., którzy udowodnili, że pod wpływem hipoksji na powierzchni kardiomiocytów pojawiają się pęcherzyki zawierające cytoplazmę z rozpuszczonymi w niej białkami, które w zależności od czasu trwania niedokrwienia ulegają resorpcji, bądź są uwalniane do krążenia. Zatem to od równowagi pomiędzy uwalnianiem pęcherzyków, a transformacją tego procesu w nekrozę zależy profil uwalniania troponin (211) (Rycina 11).



Rycina 11. Mechanizm uwalniania troponin. A. Uszkodzenie nieodwracalne aparatu kurczliwego powleczone z ciągłym wyciekami troponin przez błonę komórkową. B. Uszkodzenie odwracalne, uwalnianie cytozolowych form troponiny z tworzeniem pęcherzyków (142)

W świetle tych doniesień wydaje się, że wartość diagnostyczna ultraczułych troponin będzie raczej polegać na śledzeniu indywidualnej kinetyki zmian, niż na posługiwaniu się uśrednionymi wartościami odcinającymi (145). Wynika to z wewnątrzsobniczej zmienności dobowej stężenia troponin wynoszącej +46% - -32% i zmienności 8 -

tygodniowej +81% - -45% (212). Dynamicznie zmieniające się wartości troponin powyżej 99. percentyla wskazują na MI, jednak są obserwowane również w zapaleniu mięśnia sercowego, sepsie, niewydolności serca i nerek. Wykluczenie MI zatem, powinno się opierać na nieobecności innych wykładników rekomendowanych w protokole ESC/ACC/AHA/WHO (213). Wu i wsp. analizując kinetykę troponin określili minimalny, znaczący przyrost troponin w ciągu godziny na +46%, spadek na -32%, jednak ze względu na obserwacje podobnego profilu uwalniania troponin w innych, poza niedokrwinnym, uszkodzeniach serca, kinetyka zmian również powinna być weryfikowana obrazem klinicznym pacjenta (212). Warto jednak pamiętać, że im wyższa wartość troponin, tym wyższe ryzyko zawału serca. Mimo że wytyczne objaśniają definicję 99. percentyla dla zdrowej populacji referencyjnej jako punktu odcięcia dla rozpoznania MI, w momencie pojawienia się testów wysokiej czułości pojawił się też problem „populacji referencyjnej”. Wartość 99. percentyla ściśle zależy od rozkładu wyników w populacji referencyjnej oraz zmienności wewnątrzsobniczej. Wykazano również zmienność troponin w zależności od wieku. Zatem dla osób starszych oraz dla celów stratyfikacji ryzyka powinno się ustalić inny próg odcięcia. Pojawiły się także hipotezy, że powinno się dobierać populację referencyjną i odpowiednie wartości decyzyjne w zależności od zastosowania klinicznego troponin np. dla populacji z MI, grupą referencyjną powinni być pacjenci z SA (214). Giannitsis i Katus zaproponowali algorytm zastosowania hs cTnT w praktyce klinicznej, poparty własnymi obserwacjami (Rycina 12).



Rycina 12. Proponowany algorytm zastosowania praktycznego Troponiny T mierzonej metodą wysokiej czułości (215)

Według powyższego schematu, stężenie hs cTnT ≥ 14 pg/ml wraz z towarzyszącymi objawami niedokrwienia mięśnia sercowego wyodrębnia grupę wysokiego ryzyka MI (215). Co więcej, w badaniach prowadzonych na testach starszej generacji z błędem precyzji $>20\%$ troponiny w niższych, niż powyższe stężeniach były indykatorem zgonu lub MI. W badaniach FRISC, FRISC II (*Fragmin and Fast Revascularisation During InStability in Coronary artery disease, II trial*), ISAR-REACT 2 (*Intracoronary Stenting and Anthitrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2*), TACTICS-TIMI 18 dowiedziono, że pacjenci z cTnT (IV generacja) w stężeniach pomiędzy 0,03 i 0,1 $\mu\text{g/l}$, co odpowiada 0,05 - 0,1 $\mu\text{g/l}$ hs cTnT odnosili wyraźne korzyści z leczenia heparyną drobnocząsteczkową, inhibitorami glikoproteiny IIb/IIIa lub wczesnej strategii inwazyjnej, zatem według autorów algorytmu powinien on znaleźć realne zastosowanie praktyczne (216) (217) (218) (219) (220).

W badaniach własnych, średnie stężenie hs cTnT było istotnie wyższe w grupie NSTEMI niż UA ($p < 0,05$), istotnie niższe w grupie SA niż UA ($p < 0,05$). Wykazano, że hs cTnT ($>0,015$ ng/ml) ma najwyższą wartość diagnostyczną (AUC - 0,923) we wczesnym rozpoznawaniu niedokrwienego uszkodzenia mięśnia sercowego (w grupach UA, STEMI, NSTEMI). W grupie NSTEMI, hs cTnT (0,041 ng/ml) cechowała się największą wartością diagnostyczną (AUC - 0,818). hs cTnT (0,034 ng/ml) osiągnęła najwyższą wczesną czułość i wartość diagnostyczną dla rozpoznania zawałów serca (NSTEMI i STEMI).

Jak wspomniano wyżej, oznaczane równolegle PAPP-A zwiększa wczesną swoistość hs cTnT w rozpoznawaniu:

- niedokrwienia mięśnia sercowego (SA, UA, NSTEMI, STEMI) - PAPP-A ($>0,0$ mIU/l), hs cTnT ($>0,003$ ng/ml)
- niedokrwienego uszkodzenia mięśnia sercowego (UA, NSTEMI, STEMI) - PAPP-A ($>6,5$ mIU/l), hs cTnT (0,015 ng/ml)
- zawałów serca (NSTEMI, STEMI) - PAPP-A ($>7,14$ mIU/l), hs cTnT (0,034 ng/ml)

Model łącznego oznaczenia hs cTnT ($>0,041$ ng/ml) i cTnI ($>0,26$ ng/ml) cechował się niższą wczesną czułością i swoistością w rozpoznawaniu NSTEMI, aniżeli hs cTnT stosowana jako pojedynczy marker.

W analizie korelacji między czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca wykazano że hs cTnT korelowała z wiekiem, nikotynizmem, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i nadciśnieniem tętniczym. Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji między stężeniem hs cTnT i nasileniem stanu zapalnego.

2.2. Wartość prognostyczna hs cTnT

Wykorzystanie troponin wcale nie jest tak proste jak się wydaje, ale z drugiej strony otwiera zupełnie nowe możliwości stratyfikacji ryzyka. Znane są wyniki badań TACTICS-TIMI 18, OPUS-TIMI-16 (*Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes (OPUS)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 16*) FRISC II, w których wykazano prognostyczne znaczenie troponin, mierzonych wówczas konwencjonalnymi testami w OZW (216) (221) (218). Obecnie mając do dyspozycji testy wysokiej czułości możemy wykazać znaczenie troponin nie tylko w stężeniach odpowiadających 99. percentylowi, ale i niższych, z uwzględnieniem nieprecyzyjności testu <10%.

Latini i wsp., u pacjentów z niewydolnością serca w klasie NYHA I wykonali oznaczenia cTn metodą klasyczną i testami nowej generacji. hs cTnT w wartościach poniżej 99. percentyla oznaczalna była u 92% chorych, natomiast troponina klasyczna u 10%. W analizie prospektywnej, pacjenci z dodatnią hs cTnT byli w grupie wyższego ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (222). Podobne wnioski wyciągnął Miller i wsp., którzy w grupie 172 ambulatoryjnie leczonych pacjentów z niewydolnością serca w klasie NYHA III i IV wykonywali seryjne pomiary hs TnT co 3 miesiące przez 2 lata. Wartości >0,01 ng/ml były predyktorem przedwczesnego zgonu lub konieczności trasplantacji serca (223). Również we wspomnianej analizie badania PACE w podgrupie osób zdrowych, wykazano zwiększone ryzyko zgonu przyczyn sercowo - naczyniowych oraz niewydolności serca związane w sposób ciągły ze wzrastającym poziomem troponiny T (<99. percentyla). Nie wykazano natomiast związku troponiny T z ryzykiem wystąpienia zawału serca (209). W niedawno opublikowanej pracy, wykonano analizę 1452 randomizowanych pacjentów z badania GUSTO IV (7800 pacjentów z NSTEMI). Wyjściowo i po 48 godzinach mierzono troponinę T metodą wysokiej czułości (Roche, 99. percentyl 14 ng/l) i testem standardowym (Roche, 99. percentyl 10 ng/l). 16,1% pacjentów w 48 godzinie miało stężenie cTnT powyżej 99. percentyla w porównaniu z metodą konwencjonalną. Rokowanie dla grupy pacjentów z pozytywnym testem hs cTnT i ujemnym wynikiem konwencjonalnego testu cTnT było podobne do rokowania w grupie, w której cTnT była podwyższona w obydwu testach. Powyższe wyniki sugerują, że cTnT w stężeniach poniżej progu detekcji metody konwencjonalnej identyfikuje pacjentów wysokiego ryzyka (217) (224).

W badaniach własnych wykazano wartość cTnI wskazuje na wyższe ryzyko NZK niezakończonego zgonem podczas hospitalizacji.

2.3. Wartość prognostyczna hs cTnT dla miażdżycy tętnic wieńcowych

W innym badaniu, u 615 pacjentów z SA analizowano stężenie hs cTnT w korelacji ze zmianami miażdżycowymi, opisanymi w koronarografii wykonanej metodą tomografii komputerowej. Wykazano, że stężenie troponiny koreluje z zaawansowaniem zmian miażdżycowych i nawet niewielkim zmianom towarzyszy wykrywalna ilość tego markera. Troponina mierzona metodą wysokiej czułości była niezależnym od hs CRP markerem miażdżycy tętnic wieńcowych (225).

W uzyskanych wynikach, stężenie hs cTnT korelowało z Vessel SCORE we wszystkich badanych grupach (SA i NSTEMI- choroba I naczynia, UA i STEMI- choroba III naczyń).

2.4. hs cTnT w populacji osób bez choroby niedokrwiennej serca

Chociaż podwyższone stężenie troponiny wykrywane tradycyjnymi testami wykorzystywano głównie jako marker zawału serca, pojawiały się doniesienia o zwiększonym ryzyku śmiertelności wśród osób z dodatnimi troponinami bez ewidentnej choroby serca. Testy wysokiej czułości umożliwiają pomiar dziesięciokrotnie niższych stężeń troponin niż zestawy standardowe. Pojawiły się prace oceniające wartość diagnostyczną troponin wysokiej czułości przy odcięciu na poziomie 90. percentyla. Eggs i wsp. w badaniu z udziałem 952 pacjentów po niedawno przeżytym OZW ustalili, że punkt odcięcia dla troponiny na poziomie 90. percentyla lepiej wskazywał na grupę z wyższą 5 - letnią śmiertelnością. W innej pracy wykazano, że cTnI wykrywana w niewielkich stężeniach w populacji starszych osób (>70 rż.) bez objawów duszniczy bolesnej była czynnikiem predykcyjnym choroby niedokrwiennej serca i ostrych zespołów wieńcowych (214). Co więcej, w populacji zdrowych osób z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca grupa Wallace i wsp. wykazała, że wykrywalne poziomy cTnT były związane z większą liczbą czynników ryzyka oraz obecnością

strukturalnej choroby serca (226). W innej analizie natomiast ustalono statystycznie istotne różnice między wartościami troponiny w zależności od wieku i płci (227) (228).

Wartość decyzyjna (99. percentyl), swoista dla danego testu, obowiązuje w postępowaniu z chorym wymagającym pilnej interwencji. Jednak każde wykrywalne stężenie cTn należy uznawać za wskaźnik zwiększonego ryzyka powikłań sercowych.

Ważne jest zdefiniowanie znamiennej zmiany stężenia cTn w oznaczeniach seryjnych.

3. Znaczenie kliniczne h-FABP i IMA

Pojawienie się wysokoczułych troponin i przesłanki na uwalnianie troponiny w warunkach niedokrwienia bez martwicy, zmniejszają znaczenie dotychczasowych markerów niedokrwienia i martwicy. W powyższej pracy dokonałam porównania między nowoczesnymi markerami jakimi są PAPP-A - marker niestabilnej blaszki i troponina T mierzona metodą wysokiej czułości, a uznanym wczesnym markerem martwicy jakim jest h-FABP i dotychczas proponowanym markerem niedokrwienia – IMA.

W dobie wysoce czułych testów troponinowych h-FABP znajduje zastosowanie głównie w przedszpitalnej diagnostyce zawału serca lub w warunkach izby przyjęć. Znaczenie to udowodniono już w badaniu francuskim w grupie 108 chorych z ACS. h-FABP oznaczany testem CardioDetect® w czasie krótszym niż 3 godziny od początku bólu, przewyższał pod względem czułości troponinę I, mioglobinę i CK-MB (87,3% vs 21,8, 64,2 i 41,5%) (229). Podkreśla się, że h-FABP może być bardziej czuły od troponin w detekcji zawału serca w pierwszych 6 godzinach od początku objawów. Później, jego czułość spada, dlatego nie powinien być stosowany jako samodzielny marker u chorych przyjmowanych po 24 godzinach od początku objawów (230). Seino Y. i wsp. w programie Tokyo - ROC Study ocenili przydatność h-FABP w ramach szybkich testów w przedziałach czasowych 0-3, 3-6, 6-12 i powyżej 12 godzin, licząc od początku bólu. Czułość testów w pierwszym przedziale czasowym dla h-FABP wynosiła 100%, dla cTnT - 50%, w kolejnych przedziałach odpowiednio 75 % vs 0%, 100 % i 60% oraz 100% dla obydwu powyżej 12 godzin. Swoistość natomiast wynosiła 63 % i 96% w pierwszym, 94 % i 94% w drugim, 73% i 100 % w trzecim oraz 75 % i 88% w ostatnim przedziale czasowym (231). W innym badaniu McMahon i wsp. oceniali wartość diagnostyczną h-FABP, cTn, CK-MB i mioglobiny w OZW. Spośród tych czterech markerów najwyższą czułość w pierwszych 3 godzinach od początku bólu

wykazano dla h-FABP- 64,3%, następnie 85,3% w przedziale między 3 a 6 godziną. h-FABP wykazuje najwyższą negatywną wartość predykcyjną jako pojedynczy marker w pierwszych 12 godzinach (232). Podobne wyniki obserwowano w pracach Glatz'a, Kilcullen'a i Viswanathana (233) (155) (234). Natomiast kombinacja h-FABP i cTnI miała 98% negatywną wartość predykcyjną ciągu pierwszych 6 godzin, następnie rosła ona do 100% w 12 godzinie bólu (232). Podobne wyniki dla zastosowania kombinacji cTnI i h-FABP w wykluczeniu zawału serca w ciągu pierwszych 6 godzin otrzymał McCann i Li. Wynik, w którym h-FABP jest dodatni, natomiast cTnI ujemna jest niezależnym wskaźnikiem niekorzystnych zdarzeń sercowych w obserwacji 6 i 12 miesięcznej (235) (236).

Kalay i wsp. wykonali badanie, w którym wykazano zależność między wartościami h-FABP, a zaawansowaniem zmian miażdżycowych ocenianym metodą Gensini SCORE w OZW. Wnioski z tego badania przypisują h-FABP rolę markera pomocnego w podejmowaniu decyzji leczniczych dotyczących wczesnej strategii inwazyjnej. Czulość h-FABP mierzonego w 4 i 6 godzinie od początku bólu wynosiła niemal 90% dla istotnych zwężeń w koronarografii (>70%), natomiast w drugiej godzinie bólu była nieco niższa, ale również zadowalająca - bliska 70% (172). Doniesienia o prognostycznym znaczeniu h-FABP w OZW pojawiły się w literaturze kardiologicznej już wcześniej (150). W bardzo podobnym do komentowanej pracy badaniu, h-FABP ma także znaczenie prognostyczne jako niezależny marker niekorzystnych incydentów sercowych w obserwacji 6 - miesięcznej, jak i przeważa nad troponiną w obserwacjach krótkoterminowych (237).

Analiza post hoc uzyskanych wyników wykazała, że stężenie h-FABP było istotnie wyższe w grupie NSTEMI niż UA ($p < 0,05$) oraz istotnie wyższe w grupie UA niż SA ($p = 0,04$). Zanotowano najwyższą czulość h-FABP dla rozpoznania niedokrwienia równą 100% (h-FABP >0,0 ng/ml) i STEMI - czulość równa 38,1% (h-FABP >100 ng/ml), najwyższą spośród ocenianych markerów swoistość dla rozpoznania niedokrwienego uszkodzenia mięśnia sercowego równą 91,7% (h-FABP >7,8 ng/ml) i dla zawałów serca- NSTEMI i STEMI - równą 93,9% (h-FABP >11 ng/ml).

Nie ma wystarczających argumentów, które w sposób jednoznaczny potwierdzają przydatność IMA parametru w ocenie ryzyka zawału. Z dotychczas opublikowanych badań wynika, że jest to białko, które może być użytecznym wczesnym markerem niedokrwienia mięśnia sercowego, lecz ma niewielką swoistość. Jego wartość rośnie

przy jednoczesnym oznaczaniu troponiny, CK-MB, EKG. Dowód na znaczenie IMA jako markera niedokrwienia bez jednoczesnej martwicy dostarczył Sinha i wsp. Autorzy oznaczali stężenie tego białka w różnych odstępach czasowych po PTCA. Powrót do wartości prawidłowych zauważono w 12 godzinie po zabiegu. Nie odnotowano wzrostu stężenia troponin (168). W innej pracy korelowano wartości IMA z czasem inflacji balonu otrzymując pozytywne wyniki. Autorzy sugerowali, że IMA oprócz istnienia samego faktu niedokrwienia wskazuje na jego natężenie (238). W podobnej pracy Garrido i wsp. wykazano mniejsze stężenia IMA po inflacji balonu u pacjentów z dobrze rozwiniętym krążeniem obocznym (239). Przydatność oznaczania IMA podczas testów wysiłkowych wymaga dalszych badań. Wyniki dotychczas prowadzonych prac są rozbieżne. Od powysiłkowego wzrostu IMA, przez brak istotnych zmian do powysiłkowego spadku stężenia tego markera włącznie (240).

W pracy Dominiguez-Rodriguez i wsp. wykazano związek między IMA, a frakcją wyrzutową lewej komory u pacjentów ze STEMI. Zdaniem autorów marker ten może wskazywać na dysfunkcję lewej komory serca (241).

Nie wykazano natomiast by IMA wyselekcjonowała pacjentów z niedokrwieniem i stabilną dławicą piersiową. Oceniano również znaczenie prognostyczne albuminy modyfikowanej niedokrwieniem u pacjentów z OZW. Bali i wsp. zaobserwowali, że IMA osiągała większe średnie wartości u pacjentów z twardymi punktami końcowymi podczas hospitalizacji (zgon, zawał serca niepowikłany zgonem, konieczność rewaskularyzacji) 115 [93 - 126] U/mL vs 100 [42 - 138] U/mL u pacjentów troponinujemnych z bólem w klatce piersiowej; $p = 0.007$ i w przeciągu roku - 114 [93 - 126] U/mL vs 97 [42 - 138] U/mL; $p < 0,001$. IMA była niezależnym markerem niekorzystnych zdarzeń sercowych podczas hospitalizacji (*odds ratio* [OR]: 1,08; 95% *confidence interval* [CI]: 1,01 - 1,16; $p = 0.03$) w trakcie pierwszego roku obserwacji (*hazards ratio* [HR]: 1,07; 95% CI: 1,03 - 1,12; $p = 0,003$) (242).

W ubiegłym roku francuscy badacze wykonali pracę nad użytecznością h-FABP i IMA w rozpoznaniu OZW bez uniesienia odcinka ST w ciągu pierwszej godziny pobytu na SOR. Spośród 677 pacjentów rekrutowanych do badania, u 185 rozpoznano OZW bez uniesienia odcinka ST. IMA nie znalazła zastosowania we wczesnej diagnostyce w tej grupie pacjentów (*odds ratio* [OR] = 1,23; 95% CI = 0,87 - 1,81), natomiast h-FABP wskazywał na OZW (OR = 4,65; 95% CI = 2,39 - 9,04) ze specyficznością 96,8% (95%

CI = 95,4% - 98,1%) i czułością 13,5% (95% CI = 10,9% - 16,1%). Jednakże h-FABP nie wnosił żadnych dodatkowych informacji do rutynowej diagnostyki OZW bez uniesienia odcinka ST ($p = 0,40$) (243).

W badaniach własnych wykazano, że wartość ABSU dla IMA była istotnie wyższa w grupie SA niż kontrolnej oraz NSTEMI niż UA. Ponadto, wartość ta korelowała z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca (nieprawidłowości gospodarki węglowodanowej, lipidowej, otyłość, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm). Obserwowano statystycznie istotną korelację IMA z Vessel SCORE w grupie SA - choroba III naczyń, UA – choroba II naczyń, NSTEMI – choroba III naczyń. IMA uzyskała najwyższą wartość diagnostyczną w rozpoznaniu niedokrwienia mięśnia sercowego ($>1,38$ ABSU) i najwyższą czułość w rozpoznaniu niedokrwienego uszkodzenia mięśnia sercowego ($>1,46$ ABSU).

VII. WNIOSKI

1. a. Wysokoczuła sercowa izoforma troponiny T (hs cTnT), cechowała się największą wartością diagnostyczną spośród badanych markerów we wczesnym (do 3 godzin od początku bólu) rozpoznawaniu niedokrwienego uszkodzenia mięśnia sercowego i zawału serca (w grupach NSTEMI i STEMI) w warunkach szpitalnych (najwyższe AUC).

- b. Równoczesne oznaczenie osoczowego białka typu A związanego z ciążą (PAPP-A) pomimo ograniczenia czułości, zwiększa swoistość diagnostyczną hs cTnT we wczesnym rozpoznawaniu niedokrwienia, niedokrwienego uszkodzenia oraz zawału serca (NSTEMI i STEMI). Wzrost stężenia PAPP-A wraz z zaawansowaniem klinicznym choroby niedokrwiennej serca i istotna statystycznie różnica stężeń tego markera między grupą OZW i dusznicą stabilną zwiększa wartość diagnostyczną tego białka w rozróżnieniu osób z OZW w grupie z bólem w klatce piersiowej.

- c. Sercowa izoforma troponiny I (cTnI) pomimo wyższej swoistości, nie ma przewagi diagnostycznej nad hs cTnT we wczesnym rozpoznawaniu zawału bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Ze względu na większą czułość, hs cTnT jako pojedynczy test lepiej wyodrębnia pacjentów we wczesnym etapie NSTEMI (wyższe AUC) aniżeli w modelu z cTnI.

- d. Sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (h-FABP) wyróżnia się wysoką wczesną swoistością diagnostyczną, co predysponuje je do przedszpitalnego wykluczenia zawału serca – testy przyłóżkowe.

- e. Albumina modyfikowana niedokrwieniem (IMA) umożliwia wczesną identyfikację pacjentów z niedokrwioną etiologią bólu w klatce piersiowej z powodu wysokiej czułości i specyficzności diagnostycznej.

2. Wykazano korelację między wynikami stężeń PAPP-A i hs cTnT, a parametrami gospodarki węglowodanowej i lipidowej, co może potwierdzać związek tych zaburzeń metabolicznych z kliniczną manifestacją choroby niedokrwiennej serca.
Brak istotnej statystycznie korelacji z analizowanymi markerami stanu zapalnego wskazuje, że wzrost stężenia PAPP-A i hs cTnT może występować niezależnie od natężenia stanu zapalnego.
3. Wzrost stężenia PAPP-A wiąże się z większym ryzykiem śmiertelności szpitalnej i pozaszpitalnej w kolejnych 6 tygodniach i 6 miesiącach.
4. Wykazano korelację między stężeniem PAPP-A i hs cTnT a zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, ocenianych metodą Vessel SCORE, co pozwala zidentyfikować pacjentów z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych. Nie wykazano natomiast korelacji między stężeniem ww. markerów a ilościową oceną miażdżycy ocenianą wskaźnikiem Gensini SCORE.

Uzyskane wyniki i wykazały zasadność stosowania nowoczesnych markerów biochemicznych (PAPP-A i hs cTnT) u pacjentów z bólem w klatce piersiowej. Wykazano wartość diagnostyczną tych markerów u pacjentów objawami klinicznymi choroby niedokrwiennej serca (dusznica bolesna stabilna i ostre zespoły wieńcowe).

VIII. PODSUMOWANIE-

KLINICZNE ZNACZENIE BIOMARKERÓW

Testy diagnostyczne uszkodzenia mięśnia sercowego obejmują: EKG, echokardiografię, pomiar markerów uwalnianych z obumarłych kardiomiocytów: izoforma MB kinazy kreatynowej, troponina I, troponina T. Każdy z nich odzwierciedla różny stopień postępującego uszkodzenia mięśnia sercowego począwszy od upośledzenia przepływu wieńcowego, przez niedokrwioną dysfunkcję myokardium, na martwicy kardiomiocytów kończąc. Włączenie do procesu diagnostycznego testu erozji blaszki miażdżycowej - PAPP-A, mogłoby przyczynić się do lepszej stratyfikacji ryzyka u chorych z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego, szczególnie w przypadku ujemnych wartości troponin. PAPP-A pojawia się we wczesnych etapach destabilizacji blaszki miażdżycowej, kiedy to wciąż można zapobiec uszkodzeniu mięśnia sercowego. Piśmiennictwo dostarcza również informacji na temat cennych właściwości predykcyjnych PAPP-A odnośnie występowania twardych punktów końcowych (zgon, MI, NZK). Brak czułego testu diagnostycznego dla oznaczania formy wolnej jest wciąż realnym ograniczeniem dla zastosowania PAPP-A w praktyce klinicznej. Również wyniki badań opartych o odmienną metodologię nie są porównywalne, co ma przełożenie na brak jednoznacznego punktu odcięcia w diagnostyce. Jednak w przyszłości, dzięki PAPP-A istniałaby możliwość zarezerwowania najbardziej agresywnej, a co za tym idzie najdroższej terapii dla pacjentów, którzy odniosą z niej potencjalnie największe korzyści. Natomiast nowe ultraczułe testy troponinowe przechodzą etap uwiarygodnienia w zakresie czułości i swoistości w rozpoznawaniu OZW, prognozowaniu niekorzystnych zdarzeń sercowych oraz wpływu na postępowanie terapeutyczne u pacjentów z bólem w klatce piersiowej.

Wyniki powyższych badań wykazały, że PAPP-A oznaczane łącznie z hs cTnT zwiększa jej swoistość we wczesnym (do 3 godzin od początku bólu dławicowego) wyodrębnieniu grupy pacjentów obarczonych ryzykiem niedokrwienia, niedokrwionego uszkodzenia mięśnia sercowego oraz zawału serca (NSTEMI i STEMI). PAPP-A dodatkowo dostarcza informacji prognostycznych w obserwacji kilkumiesięcznej i koreluje z obecnością istotnych zwężeń tętnic wieńcowych.

Kliniczne znaczenie biomarkerów ma na celu umożliwienie oceny ryzyka, wykrycia choroby w stadium subklinicznym, wreszcie, markery pozwalają wybrać najbardziej

optymalną terapię i monitorować jej skuteczność. Zarówno PAPP-A jak i troponiny sercowe mierzone metodą wysokiej czułości doskonale wpisują się w tę definicję.

IX. STRESZCZENIE

Założenia: Szacuje się, że w większości krajów europejskich na milion mieszkańców, chorobę wieńcową stwierdza się u 20 000–40 000 osób. Rocznie w Polsce hospitalizowanych jest około 200 tysięcy pacjentów z OZW z czego około 2/3 stanowią przypadki z niestabilną dusznicą bolesną (UA) i zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), których częstość zwiększa się w przeciwieństwie do zawałów z uniesieniem odcinka ST (STEMI).

Cel pracy: Celem pracy jest ocena wartości diagnostycznej nowoczesnych markerów biochemicznych (osoczowe białko typu A związane z ciążą - PAPP-A, wysokoczuła sercowa izoforma troponiny T - hs cTnT) u pacjentów z bólem w klatce piersiowej (neuralgia międzyżebrowa, choroba niedokrwienna serca). Biochemicznie potwierdzono (sercowa izoforma troponiny I – cTnI, sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe – h-FABP, albumina modyfikowana niedokrwieniem - IMA) niedokrwienie, niedokrwienne uszkodzenie i martwicę mięśnia sercowego. Analizowana jest wartość diagnostyczna pojedynczych markerów oraz ich konstelacji w powiązaniu z klinicznymi (wiek, wywiad, ciśnienie tętnicze), biochemicznymi (białko C-reaktywne, glikemia, profil lipidowy) czynnikami ryzyka ostrych zespołów wieńcowych oraz próba korelacji z obrazem angiograficznym zaawansowania zmian miażdżycowych.

Materiał i metodyka: Spośród 1300 zbadanych pacjentów, wyłoniono 323 chorych, u których objawy bólu zamostkowego wystąpiły w czasie nieprzekraczającym trzech godzin od zgłoszenia się do szpitala. Wykluczono chorych z niewydolnością nerek. Na podstawie wyników badania przedmiotowego, podmiotowego i badań dodatkowych pacjentów zakwalifikowano do następujących grup - grupa z bólem niewieńcowym – neuralgia międzyżebrowa – N = 48, grupa z dławicą stabilną - 96, grupa z dławicą niestabilną - 58; grupa z zawałem bez uniesienia odcinka ST - 89, grupa z zawałem z uniesieniem odcinka ST - 32. Wykonane zostały następujące oznaczenia: morfologia krwi obwodowej, stężenie glukozy, kreatyniny, lipidogram, CRP, PAPP-A, hs cTnT, h-FABP cTnI, IMA.

Wnioski:

hs cTnT cechuje się największą wartością diagnostyczną dla rozpoznawania OZW. PAPP-A oznaczane łącznie z hs cTnT zwiększa jej swoistość we wczesnym wyodrębnieniu grupy pacjentów obarczonych ryzykiem niedokrwienia, niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego oraz zawału serca (NSTEMI i STEMI) spośród pacjentów z bólem w klatce piersiowej. Wyższe stężenie PAPP-A przewiduje śmiertelność szpitalną i pozaszpitalną w obserwacji kilkumiesięcznej i koreluje z obecnością istotnych zwężeń tętnic wieńcowych w angiografii.

X.ABSTRACT

Crude incidence rate of acute coronary syndromes (ACS) in most European countries has been estimated at 20 000-40 000 per 1 000 000 person. Two-thirds of 200 000 patients hospitalized annually because of ACS are those, who have unstable angina pectoris (UA) and non - ST elevation myocardial infarction (NSTEMI). The last group is dramatically increasing as opposed to ST elevation myocardial infarction (STEMI).

The aim of the work was to estimate diagnostic value of modern biochemical markers (pregnancy associated plasma protein A - PAPP-A, high sensitive cardiac isoform troponin T - hs cTnT) among patients with chest pain (intercostals neuralgia, ischemic heart disease). Biochemical confirmation (cardiac isoform troponin I - cTnI, heart-fatty acids binding protein – h-FABP, ischemia modified albumin - IMA) of ischemia, ischemic myocardium damage and myocardial infarction was performed. Diagnostic value of single markers was analysed as well as their combinations with clinical (age, family history, blood pressure) biochemical (C- reactive protein, glucose, lipid profile) risk factors of ACS. Correlation with angiography result was also performed.

Material and methods: 323 patients were selected from the group of 1300 patients with three hour history of retrosternal pain. Patients with kidney failure were excluded. Patients were qualified into five subgroups according to physical examination, their history and additional results: intercostal neuralgia (N = 48), stable angina (N = 96), unstable angina (N = 58), NSTEMI (N = 89), STEMI (N = 32). Complete blood count, glucose concentration, creatinine concentration, lipid profile, CRP, PAPP-A, hs cTnT, h-FABP cTnI, IMA were analyzed.

Conclusions: Following obtained results it has been found that hs cTnT has the strongest diagnostic value with ACS prediction. PAPP-A increases hs cTnT diagnosis specificity to recognize patients with high risk of ischemia, ischemic damage and myocardial infarction (NSTEMI and STEMI). Higher PAPP-A concentration indicates patient at high mortality risk during few months follow up and correlates with angiographic severity of atherosclerosis.

XI. ANEKS

NS- korelacja nieistotna statystycznie

		glukoza	kreatynina	eGFR	TCHOL	HDL	LDL	TGL
cTnI	r	-0,09	-0,16	0,27	-0,01	-0,05	0,03	0,02
	n	82	84	84	79	78	77	76
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
hs cTnT	r	0,32	-0,02	0,24	-0,03	-0,06	0,04	-0,11
	n	72	74	74	69	67	66	65
	p	0,01	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PAPP-A	r	0,17	0,09	-0,05	-0,07	0,02	-0,01	-0,11
	n	75	77	77	73	72	71	70
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
h-FABP	r	0,20	0,06	0,09	-0,09	-0,08	-0,04	-0,13
	n	41	43	43	41	41	40	41
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IMA	r	0,19	-0,02	0,05	-0,02	-0,37	0,06	0,30
	n	53,00	54,00	54,00	51,00	49,00	48,00	48,00
	p	NS	NS	NS	NS	0,01	NS	NS

Tabela 31. Korelacje markerów sercowych z laboratoryjnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie SA

		otyłość	hiperglikemia przy przyjęciu	DM T 2	NT	nikotynizm	depresja	IGF	IGT	wiek
cTnI	r	0,00	-0,01	-0,02	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	-0,12
	n	84,00	82,00	84,00	85,00	84,00	85,00	84,00	84,00	85
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
hs cTn T	r	-0,02	0,01	0,00	0,03	-0,01	0,00	0,03	0,01	0,09
	n	74,00	72,00	74,00	75,00	74,00	75,00	74,00	74,00	75
	p	NS	0,03	NS	<0,05	0,04	NS	<0,05	NS	NS
PAPP-A	r	-0,01	0,03	0,02	0,01	-0,02	-0,02	-0,01	0,01	0,12
	n	77,00	75,00	77,00	78,00	77,00	78,00	77,00	77,00	78
	p	NS	<0,05	0,01	NS	0,01	0,01	NS	NS	NS
h-FABP	r	-0,01	0,01	-0,01	0,03	0,01	-0,01	0,02	0,01	<0,05
	n	43,00	41,00	43,00	43,00	42,00	43,00	43,00	43,00	43
	p	NS	0,04	NS	<0,05	NS	NS	0,02	NS	NS
IMA	r	-0,01	0,01	0,02	0,01	0,00	-0,01	0,00	0,02	0,04
	n	54,00	53,00	54,00	55,00	54,00	55,00	54,00	54,00	55,00
	p	NS	NS	0,02	NS	NS	0,03	NS	0,03	NS

Tabela 32. Korelacje markerów sercowych z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie SA

		glukoza	kreatynina	eGFR	TCHOL	HDL	LDL	TGL
cTnI	r	0,26	0,07	-0,15	0,22	-0,16	0,32	0,29
	n	53,00	52,00	51,00	52,00	52,00	52,00	52,00
	p	NS	NS	NS	NS	NS	0,02	0,04
hs cTnT	r	0,45	0,01	0,08	0,03	-0,12	0,06	0,07
	n	50,00	50,00	49,00	50,00	50,00	50,00	50,00
	p	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PAPP-A	r	0,19	0,05	-0,18	-0,03	0,05	0,01	-0,17
	n	48,00	48,00	47,00	47,00	47,00	47,00	47,00
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
h-FABP	r	0,30	0,26	-0,54	0,11	-0,04	0,15	-0,02
	n	27,00	27,00	27,00	26,00	26,00	26,00	26,00
	p	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS
IMA	r	0,08	-0,13	0,02	-0,02	0,07	-0,03	-0,20
	n	31,00	31,00	30,00	31,00	31,00	31,00	31,00
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tabela 33. Korelacje markerów sercowych z laboratoryjnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie UA

		otyłość	hiperglikemia przy przyjęciu	DM T2	NT	nikotynizm	depresja	IGF	IGT	wiek
cTnI	r	-0,01	0,01	0,02	0,00	-0,01	-0,03	0,03	-0,01	-0,17
	n	53,00	53,00	53,00	53,00	52,00	52,00	53,00	53,00	53,00
	p	NS	0,04	0,01	NS	0,03	0,01	<0,05	NS	NS
hs cTnT	r	-0,01	0,02	0,02	0,01	-0,01	-0,01	0,00	0,00	0,06
	n	50,00	50,00	50,00	50,00	49,00	49,00	50,00	50,00	50,00
	p	NS	0,02	0,01	0,04	NS	NS	NS	NS	NS
PAPP-A	r	-0,01	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,03	0,17
	n	48,00	48,00	48,00	48,00	47,00	47,00	48,00	48,00	48,00
	p	NS	0,01	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS
h-FABP	r	-0,01	0,03	0,04	0,00	-0,01	0,01	0,02	0,03	0,44
	n	27,00	27,00	27,00	27,00	26,00	26,00	27,00	27,00	27,00
	p	NS	0,02	<0,05	NS	NS	NS	NS	0,01	0,02
IMA	r	-0,01	0,01	0,00	-0,01	-0,01	-0,03	-0,01	-0,02	0,02
	n	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00	31,00
	p	NS	NS	NS	NS	NS	0,02	NS	NS	NS

Tabela 34. Korelacje markerów sercowych z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie UA

		glukoza	kreatynina	eGFR	TCHOL	HDL	LDL	TGL
cTnI	r	-0,04	0,01	-0,05	-0,30	-0,32	-0,21	-0,18
	n	74,00	74,00	73,00	14,00	14,00	14,00	14,00
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
hs cTnT	r	0,06	0,06	-0,08	-0,40	-0,31	-0,35	-0,26
	n	73,00	74,00	73,00	13,00	13,00	13,00	13,00
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PAPP-A	r	0,15	0,17	-0,16	0,68	-0,20	0,72	0,65
	n	51,00	54,00	53,00	11,00	11,00	11,00	11,00
	p	NS	NS	NS	0,02	NS	0,01	0,03
h-FABP	r	0,41	0,37	-0,27	-0,26	-0,09	-0,34	-0,26
	n	40,00	44,00	43,00	10,00	10,00	10,00	10,00
	p	0,01	0,01	NS	NS	NS	NS	NS
IMA	r	0,03	-0,4	0,43	-0,68	-0,10	-0,40	-0,15
	n	40,00	42,00	42,00	5,00	5,00	5,00	5,00
	p	NS	NS	0,01	NS	NS	NS	NS

Tabela 35. Korelacje markerów sercowych z laboratoryjnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie NSTEMI

		otyłość	hiperglikemia przy przyjęciu	DM T2	NT	nikotynizm	depresja	IGF	IGT	wiek
cTnI	r	0,03	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,04	--	0,19
	n	85,00	85,00	85,00	85,00	85,00	85,00	85,00	85,00	85,00
	p	<0,05	NS	0,04	0,02	NS	NS	<0,05	---	NS
hs cTnT	r	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	-0,01	0,05	--	0,33
	n	83,00	83,00	83,00	83,00	83,00	83,00	83,00	83,00	83,00
	p	NS	NS	0,04	0,02	NS	NS	<0,05	---	<0,05
PAPP-A	r	0,00	0,01	0,01	0,01	-0,02	-0,02	0,01	--	0,30
	n	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00
	p	NS	NS	NS	NS	0,01	0,01	NS	---	0,02
h-FABP	r	-0,01	0,03	0,02	0,02	-0,01	-0,01	-0,01	--	0,29
	n	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00	49,00
	p	NS	<0,05	0,02	0,02	NS	NS	NS	---	0,049
IMA	r	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	--	0,01	--	0,00
	n	48,00	48,00	48,00	48,00	48,00	48,00	48,00	48,00	48,00
	p	0,04	NS	NS	0,01	0,01	---	NS	---	NS

Tabela 36. Korelacje markerów sercowych z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie NSTEMI

		glukoza	kreatynina	eGFR	TCHOL	HDL	LDL	TGL
cTnI	r	0,31	-0,09	-0,03	0,11	-0,15	0,13	0,09
	n	26,00	28,00	28,00	25,00	25,00	25,00	24,00
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
hs cTnT	r	0,09	-0,13	0,08	-0,11	-0,25	-0,01	0,05
	n	26,00	27,00	27,00	24,00	24,00	24,00	24,00
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PAPP-A	r	0,27	0,20	-0,03	0,18	0,24	0,09	0,08
	n	27,00	29,00	29,00	26,00	26,00	26,00	25,00
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
h-FABP	r	0,09	0,26	-0,18	0,07	-0,18	0,23	0,08
	n	20,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	20,00
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IMA	r	-0,12	0,10	0,04	0,15	-0,19	0,24	0,56
	n	19,00	19,00	19,00	17,00	17,00	17,00	17,00
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,02

Tabela 37. Korelacje markerów sercowych z laboratoryjnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie STEMI

		otyłość	hiperglikemia przy przyjęciu	DM T2	NT	nikotynizm	depresja	IGF	IGT	wiek
cTnI	r	--	0,01	0,02	0,01	--	0,00	-0,01	-0,01	0,00
	n	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00
	p	---	NS	0,03	NS	---	NS	NS	NS	NS
hs cTn T	r	--	0,00	0,01	-0,01	--	-0,01	0,01	-0,01	-0,03
	n	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00	27,00
	p	---	NS	NS	NS	---	NS	NS	NS	NS
PAPP-A	r	--	0,02	0,02	0,00	--	0,02	-0,01	-0,01	0,06
	n	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00
	p	---	0,04	0,03	NS	---	0,04	NS	NS	NS
h-FABP	r	--	0,01	0,02	0,01	--	0,03	-0,08	0,00	-0,14
	n	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00
	p	---	NS	0,03	NS	---	0,02	NS	NS	NS
IMA	r	--	0,00	0,01	0,01	--	-0,03	-0,01	-0,02	0,01
	n	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00
	p	---	NS	NS	NS	---	0,02	NS	NS	NS

Tabela 38. Korelacje markerów sercowych z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie STEMI

		glukoza	kreatynina	eGFR	TCHOL	HDL	LDL	TGL
cTnI	r	-0,02	0,12	-0,03	0,03	-0,15	0,37	-0,02
	n	38,00	37,00	37,00	9,00	9,00	9,00	9,00
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
hs cTnT	r	0,08	0,22	-0,09	-0,22	-0,39	0,29	-0,34
	n	33,00	32,00	32,00	10,00	10,00	10,00	10,00
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PAPP-A	r	-0,28	0,52	-0,27	0,11	0,20	0,39	-0,48
	n	27,00	28,00	28,00	9,00	9,00	9,00	9,00
	p	NS	0,01	NS	NS	NS	NS	NS
h-FABP	r	-0,01	0,30	-0,21	-0,51	-0,23	-0,17	-0,45
	n	21,00	22,00	22,00	9,00	9,00	9,00	9,00
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IMA	r	-0,21	-0,17	0,12	-0,38	-0,62	0,34	-0,71
	n	20,00	18,00	18,00	4,00	4,00	4,00	4,00
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tabela 39. Korelacje markerów sercowych z laboratoryjnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie kontrolnej

		otyłość	hiperglikemia przy przyjęciu	DM T2	NT	nikotynizm	depresja	IGF	IGT	wiek
cTnI	r	--	-0,01	--	0,00	--	--	--	--	-0,06
	n	45,00	39,00	45,00	45,00	45,00	42,00	45,00	45,00	45,00
	p	---	NS	---	NS	---	---	---	---	NS
hs cTnT	r	--	0,00	0,00	0,01	--	--	--	--	0,07
	n	40,00	34,00	40,00	40,00	40,00	37,00	40,00	40,00	40,00
	p	---	NS	NS	NS	---	---	---	---	NS
PAPP-A	r	--	--	0,01	0,01	--	--	--	--	0,18
	n	32,00	28,00	32,00	32,00	32,00	30,00	32,00	32,00	32,00
	p	---	---	NS	NS	---	---	---	---	NS
h-FABP	r	--	--	-0,01	-0,02	--	--	--	--	0,33
	n	23,00	22,00	23,00	23,00	23,00	22,00	23,00	23,00	23,00
	p	---	---	NS	NS	---	---	---	---	NS
IMA	r	--	--	0,01	-0,20	--	--	--	--	-0,21
	n	24,00	20,00	24,00	24,00	24,00	23,00	24,00	24,00	24,00
	p	---	---	NS	NS	---	---	---	---	NS

Tabela 40. Korelacje markerów sercowych z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie kontrolnej

		HCT	CRP	D-DIMERY	OB
troponina I	r	0,10	-0,02	-0,09	-0,03
	n	85,00	83,00	4,00	69,00
	p	NS	NS	NS	NS
hsc-Tn T	r	0,05	0,15	-0,14	0,25
	n	75,00	74,00	6,00	59,00
	p	NS	NS	NS	NS
PAPP-A	r	-0,09	0,05	-0,61	-0,01
	n	78,00	77,00	4,00	62,00
	p	NS	NS	NS	NS
hFABP	r	-0,07	0,28	-0,04	0,16
	n	43,00	41,00	4,00	39,00
	p	NS	NS	NS	NS
IMA	r	0,37	-0,11	0,47	0,10
	n	55,00	54,00	3,00	43,00
	p	NS	NS	NS	NS

Tabela 41. Korelacje markerów sercowych z markerami stanu zapalnego w grupie SA

		HCT	CRP	D-DIMERY	OB
troponina I	r	0,20	0,10	-0,38	-0,04
	n	53,00	52,00	4,00	40,00
	p	NS	NS	NS	NS
hsc-Tn T	r	-0,06	-0,10	-0,27	-0,08
	n	50,00	50,00	4,00	35,00
	p	NS	NS	NS	NS
PAPP-A	r	-0,06	-0,08	0,01	-0,08
	n	48,00	47,00	4,00	35,00
	p	NS	NS	NS	NS
hFABP	r	0,04	-0,19	-0,15	-0,15
	n	27,00	26,00	4,00	21,00
	p	NS	NS	NS	NS
IMA	r	-0,07	0,05	--	-0,31
	n	31,00	31,00	1,00	21,00
	p	NS	NS	---	NS

Tabela 42. Korelacje markerów sercowych z markerami stanu zapalnego w grupie UA

		HCT	CRP	D-DIMERY	OB
troponina I	r	0,03	0,52	--	10,00
	n	80,00	71,00	6,00	2,00
	p	NS	<0,05	---	NS
hsc-Tn T	r	-0,05	0,19	0,2	10,00
	n	78,00	72,00	6,00	2,00
	p	NS	NS	0,01	---
PAPP-A	r	0,05	-0,03	10,00	--
	n	56,00	48,00	2,00	0,00
	p	NS	NS	---	---
hFABP	r	0,02	0,05	--	--
	n	45,00	37,00	2,00	0,00
	p	NS	NS	---	---
IMA	r	-0,03	0,05	-10,00	--
	n	45,00	42,00	2,00	1,00
	p	NS	NS	---	---

Tabela 43. Korelacje markerów sercowych z markerami stanu zapalnego w grupie NSTEMI

		HCT	CRP	D-DIMERY	OB
troponina I	r	0,00	0,15	10,00	0,31
	n	28,00	28,00	2,00	22,00
	p	NS	NS	---	NS
hsc-Tn T	r	-0,06	0,22	-10,00	0,34
	n	27,00	27,00	2,00	20,00
	p	NS	NS	---	NS
PAPP-A	r	0,25	-0,22	-10,00	-0,28
	n	29,00	29,00	2,00	22,00
	p	NS	NS	---	NS
hFABP	r	-0,29	0,08	--	-0,14
	n	21,00	21,00	1,00	17,00
	p	NS	NS	---	NS
IMA	r	0,24	-0,26	--	-0,29
	n	19,00	19,00	1,00	15,00
	p	NS	NS	---	NS

Tabela 44. Korelacje markerów sercowych z markerami stanu zapalnego w grupie STEMI

		HCT	CRP	D-DIMERY	OB
troponina I	r	-0,20	-0,04	10,00	--
	n	41,00	34,00	2,00	1,00
	p	NS	NS	NS	---
hsc-Tn T	r	0,11	0,01	10,00	--
	n	37,00	35,00	2,00	1,00
	p	NS	NS	NS	---
PAPP-A	r	0,26	0,07	--	--
	n	31,00	24,00	1,00	0,00
	p	NS	NS	---	---
hFABP	r	-0,32	0,49	--	--
	n	23,00	15,00	1,00	0,00
	p	NS	NS	---	---
IMA	r	-0,20	0,33	10,00	--
	n	21,00	19,00	2,00	0,00
	p	NS	NS	-----	---

Tabela 45. Korelacje markerów sercowych z markerami stanu zapalnego w grupie kontrolnej

		Gensini	ModGensini
troponina I	r	-0,13	-0,09
	n	39,00	39,00
	p	NS	NS
hs cTnT	r	0,04	0,07
	n	35,00	35,00
	p	NS	NS
PAPP-A	r	-0,10	-0,13
	n	34,00	34,00
	p	NS	NS
hFABP	r	0,02	0,13
	n	17,00	17,00
	p	NS	NS
IMA	r	0,21	0,22
	n	22,00	22,00
	p	NS	NS

Tabela 46. Korelacje markerów zaawansowania miażdżycy w grupie SA

		I naczynie	II naczynia	III naczynia
troponina I	r	0,04	-0,01	-0,03
	n	41,00	41,00	41,00
	p	<0,05	NS	NS
hs cTnT	r	0,02	-0,01	-0,01
	n	36,00	36,00	36,00
	p	0,03	NS	NS
PAPP-A	r	0,01	-0,01	0,00
	n	36,00	36,00	36,00
	p	NS	NS	NS
hFABP	r	0,01	--	0,00
	n	19,00	19,00	19,00
	p	NS	---	NS
IMA	r	-0,03	0,00	0,02
	n	23,00	23,00	23,00
	p	NS	NS	0,03

Tabela 47. Korelacje markerów sercowych z Vessel Score w grupie SA

		Gensini	ModGensini
troponina I	r	0,32	0,28
	n	25,00	25,00
	p	NS	NS
hs cTnT	r	0,35	0,39
	n	24,00	24,00
	p	NS	NS
PAPP-A	r	0,03	0,05
	n	25,00	25,00
	p	NS	NS
hFABP	r	0,68	0,60
	n	10,00	10,00
	p	0,03	NS
IMA	r	-0,36	-0,33
	n	19,00	19,00
	p	NS	NS

Tabela 48. Korelacje markerów zaawansowania miażdżycy w grupie UA

		I naczynie	II naczynia	III naczynia
troponina I	r	0,00	0,01	0,01
	n	28,00	28,00	28,00
	p	NS	NS	NS
hs cTnT	r	0,00	-0,01	0,03
	n	27,00	27,00	28,00
	p	NS	NS	0,01
PAPP-A	r	0,00	-0,02	0,03
	n	28,00	28,00	28,00
	p	NS	NS	0,01
hFABP	r	0,04	-0,04	0,05
	n	13,00	13,00	13,00
	p	0,02	NS	0,01
IMA	r	-0,01	0,03	-0,03
	n	20,00	20,00	20,00
	p	NS	0,03	NS

Tabela 49. Korelacje markerów sercowych z Vessel Score w grupie UA

		Gensini	ModGensini
troponina I	r	0,17	0,34
	n	11,00	11,00
	p	NS	NS
hs cTnT	r	-0,16	-0,15
	n	12,00	12,00
	p	NS	NS
PAPP-A	r	0,06	-0,04
	n	11,00	11,00
	p	NS	NS
hFABP	r	0,46	0,30
	n	11,00	11,00
	p	NS	NS
IMA	r	0,39	0,41
	n	7,00	7,00
	p	NS	NS

Tabela 50. Korelacje markerów zaawansowania miażdżycy w grupie NSTEMI

		I naczynie	II naczynia	III naczynia
troponina I	r	-0,02	-0,02	0,01
	n	13,00	13,00	81,00
	p	NS	NS	0,04
hs cTnT	r	0,04	0,00	-0,01
	n	14,00	14,00	79,00
	p	0,02	NS	NS
PAPP-A	r	-0,02	-0,03	0,02
	n	12,00	12,00	58,00
	p	NS	NS	0,01
hFABP	r	0,03	-0,01	-0,01
	n	12,00	12,00	48,00
	p	0,03	NS	NS
IMA	r	0,03	-0,02	0,03
	n	8,00	8,00	47,00
	p	NS	NS	0,01

Tabela 51. Korelacje markerów sercowych z Vessel Score w grupie NSTEMI

		Gensini	ModGensini
troponina I	r	0,47	0,41
	n	17,00	17,00
	p	NS	NS
hs cTnT	r	0,50	0,30
	n	14,00	14,00
	p	NS	NS
PAPP-A	r	-0,09	-0,23
	n	18,00	18,00
	p	NS	NS
hFABP	r	-0,15	0,08
	n	14,00	14,00
	p	NS	NS
IMA	r	0,22	0,11
	n	9,00	9,00
	p	NS	NS

Tabela 52. Korelacje markerów zaawansowania miażdżycy w grupie STEMI

		I naczynie	II naczynia	III naczynia
troponina I	r	0,01	-0,01	0,01
	n	18,00	18,00	18,00
	p	NS	NS	NS
hs cTnT	r	0,00	-0,01	0,02
	n	15,00	15,00	15,00
	p	NS	NS	0,04
PAPP-A	r	-0,01	0,01	-0,01
	n	19,00	19,00	19,00
	p	NS	NS	NS
hFABP	r	-0,01	0,00	0,01
	n	15,00	15,00	15,00
	p	NS	NS	0,08
IMA	r	-0,03	0,01	0,02
	n	9,00	9,00	9,00
	p	NS	NS	NS

Tabela 53. Korelacje markerów sercowych z Vessel Score w grupie STEMI

XII.SPIS RYCIN

<i>Rycina 1. Krzywe ROC wartości diagnostycznej badanych markerów w punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego (cTnI > 0,00 ng/ml, hs cTnT > 0,003 ng/ml, PAPP-A > 0,00 mIU/l, h-FABP > 0,00 ng/ml, IMA > 1,38 ABSU)</i>	68
<i>Rycina 2. Krzywe ROC wartości diagnostycznej badanych markerów w punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania niedokrwienego uszkodzenia mięśnia sercowego (cTnI > 0,04 ng/ml, hs cTnT > 0,015 ng/ml, PAPP-A > 6,5 mIU/l, h-FABP > 7,8 ng/ml, IMA > 1,46 ABSU)</i>	70
<i>Rycina 3. Krzywe ROC wartości diagnostycznej badanych markerów w punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania NSTEMI (cTnI > 0,26 ng/ml, hs cTnT > 0,041 ng/ml, PAPP-A > 13,65 mIU/l, h-FABP > 44 ng/ml, IMA > 1,67 ABSU)....</i>	72
<i>Rycina 4. Krzywe ROC wartości diagnostycznej badanych markerów w punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania STEMI (cTnI > 8,48 ng/ml, hs cTnT > 0,34 ng/ml, PAPP-A > 21,7 mIU/l, h-FABP > 100 ng/ml, IMA > 1,94 ABSU).....</i>	74
<i>Rycina 5. Krzywe ROC wartości diagnostycznej badanych markerów w punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania zawału w grupie NSTEMI i STEMI (cTnI > 0,18 ng/ml, hs cTnT > 0,034 ng/ml, PAPP-A > 7,14 mIU/l, h-FABP > 11 ng/ml, IMA > 1,59 ABSU)</i>	76
<i>Rycina 6. Porównanie czułości (%) i swoistości (%) diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedynczy test i wybrany optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego</i>	82
<i>Rycina 7. Porównanie czułości (%) i swoistości (%) diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedynczy test i wybrany optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania niedokrwienego uszkodzenia mięśnia sercowego</i>	83
<i>Rycina 8. Porównanie czułości (%) i swoistości (%) diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedynczy test i wybrany optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania NSTEMI.....</i>	84
<i>Rycina 9. Porównanie czułości (%) i swoistości (%) diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedynczy test i wybrany optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania STEMI</i>	85
<i>Rycina 10. Porównanie czułości (%) i swoistości (%) diagnostycznej badanych markerów stosowanych jako pojedynczy test i wybrany optymalny zestaw dla wczesnego rozpoznania zawału serca w grupie NSTEMI i STEMI.....</i>	86
<i>Rycina 11. Mechanizm uwalniania troponin. A. Uszkodzenie nieodwracalne aparatu kurczliwego powleczone z ciągłym wyciekaniem troponin przez błonę komórkową, B. Uszkodzenie odwracalne, uwalnianie cytozolowych form troponiny z tworzeniem pęcherzyków (142).....</i>	109
<i>Rycina 12. Proponowany algorytm zastosowania praktycznego Troponiny T mierzonej metodą wysokiej czułości (215).....</i>	110

XIII.SPIS TABEL

Tabela 1. Histopatologiczne markery blaszki miażdżycowej podatnej na uszkodzenie (19).....	22
Tabela 2. Charakterystyka zestawów stosowanych do oznaczania PAPP-A w OZW.....	30
Tabela 3. Charakterystyka analityczna dostępnych w Polsce metod oznaczania troponin sercowych (140).....	44
Tabela 4. Inne przyczyny uwalniania troponin sercowych (1).....	46
Tabela 5. Punktacja istotności naczyń.....	58
Tabela 6. Gensini SCORE.....	58
Tabela 7. Zmodyfikowany Gensini SCORE.....	59
Tabela 8. Stężenia markerów sercowych w grupach badanych.....	66
Tabela 9. Wartości odcięcia dla wczesnego rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego (STEMI, NSTEMI, UA, SA).....	67
Tabela 10. Porównanie wartości pola pod krzywą (AUC) badanych markerów w określonych na podstawie krzywej ROC punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego.....	68
Tabela 11. Wartości odcięcia dla wczesnego rozpoznania niedokrwionego uszkodzenia mięśnia sercowego (STEMI, NSTEMI, UA).....	69
Tabela 12. Porównanie wartości pola pod krzywą (AUC) badanych markerów w określonych na podstawie krzywej ROC punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania niedokrwionego uszkodzenia mięśnia sercowego.....	71
Tabela 13. Wartości odcięcia dla wczesnego rozpoznania NSTEMI.....	71
Tabela 14. Porównanie wartości pola pod krzywą (AUC) badanych markerów w określonych na podstawie krzywej ROC punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania NSTEMI.....	72
Tabela 15. Wartości odcięcia dla wczesnego rozpoznania STEMI.....	73
Tabela 16. Porównanie wartości pola pod krzywą (AUC) badanych markerów w określonych na podstawie krzywej ROC punktach odcięcia, optymalnych dla rozpoznania STEMI.....	74
Tabela 17. Wartości odcięcia dla wczesnego rozpoznania zawału w grupie NSTEMI i STEMI.....	75
Tabela 18. Porównanie wartości pola pod krzywą (AUC) badanych markerów w określonych na podstawie krzywej ROC punktach odcięcia optymalnych dla rozpoznania zawału w grupie NSTEMI i STEMI.....	76
Tabela 19. Wartość diagnostyczna różnych wariantów łącznego zastosowania markerów sercowych i zapisu ekg dla wczesnego rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego.....	77
Tabela 20. Wartość diagnostyczna różnych wariantów łącznego zastosowania markerów sercowych i zapisu ekg dla wczesnego rozpoznania niedokrwionego uszkodzenia mięśnia sercowego.....	78
Tabela 21. Wartość diagnostyczna różnych wariantów łącznego zastosowania markerów sercowych i zapisu ekg dla wczesnego rozpoznania NSTEMI.....	79
Tabela 22. Wartość diagnostyczna różnych wariantów łącznego zastosowania markerów sercowych i zapisu ekg dla wczesnego rozpoznania STEMI.....	80
Tabela 23. Wartość diagnostyczna różnych wariantów łącznego zastosowania markerów sercowych i zapisu ekg dla wczesnego rozpoznania zawału w grupie NSTEMI i STEMI.....	81
Tabela 24. Charakterystyka grup badanych.....	89
Tabela 25. Charakterystyka grup badanych.....	91

Tabela 26. Korelacje markerów sercowych z laboratoryjnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupach badanych	94
Tabela 27. Korelacje markerów sercowych z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupach badanych	95
Tabela 28. Korelacje markerów sercowych z zaawansowaniem miażdży tętnic wieńcowych w badanych grupach	97
Tabela 29. Podsumowanie wybranych badań klinicznych nad zastosowaniem PAPP-A w diagnostyce OZW.....	102
Tabela 30. Znaczenie PAPP-A (206)	107
Tabela 31. Korelacje markerów sercowych z laboratoryjnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie SA.....	124
Tabela 32. Korelacje markerów sercowych z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie SA	124
Tabela 33. Korelacje markerów sercowych z laboratoryjnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie UA.....	125
Tabela 34. Korelacje markerów sercowych z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie UA	125
Tabela 35. Korelacje markerów sercowych z laboratoryjnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie NSTEMI	126
Tabela 36. Korelacje markerów sercowych z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie NSTEMI	126
Tabela 37. Korelacje markerów sercowych z laboratoryjnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie STEMI	127
Tabela 38. Korelacje markerów sercowych z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie STEMI.....	127
Tabela 39. Korelacje markerów sercowych z laboratoryjnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie kontrolnej	128
Tabela 40. Korelacje markerów sercowych z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie kontrolnej.....	128
Tabela 41. Korelacje markerów sercowych z markerami stanu zapalnego w grupie SA	129
Tabela 42. Korelacje markerów sercowych z markerami stanu zapalnego w grupie UA	129
Tabela 43. Korelacje markerów sercowych z markerami stanu zapalnego w grupie NSTEMI.....	129
Tabela 44. Korelacje markerów sercowych z markerami stanu zapalnego w grupie STEMI	130
Tabela 45. Korelacje markerów sercowych z markerami stanu zapalnego w grupie kontrolnej	130
Tabela 46. Korelacje markerów zaawansowania miażdżycy w grupie SA.....	131
Tabela 47. Korelacje markerów sercowych z Vessel Score w grupie SA.....	131
Tabela 48. Korelacje markerów zaawansowania miażdżycy w grupie UA.....	132
Tabela 49. Korelacje markerów sercowych z Vessel Score w grupie UA	132
Tabela 50. Korelacje markerów zaawansowania miażdżycy w grupie NSTEMI	133
Tabela 51. Korelacje markerów sercowych z Vessel Score w grupie NSTEMI	133
Tabela 52. Korelacje markerów zaawansowania miażdżycy w grupie STEMI	134
Tabela 53. Korelacje markerów sercowych z Vessel Score w grupie STEMI	134

XIV.PIŚMIENNICTWO

1. **Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow R** *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of cardiovascular medicine.* 8th ed. Saunders, 2008.
2. **Stern S.** Angina pectoris without chest pain. *Circulation.* 2002;106:1906-1908.
3. **Pepine CJ, Geller NL, Knatterud GL i wsp..** Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: design of a randomized clinical trial, baseline data and implications for a long-term outcome trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;24:1-10.
4. **Ambrose JA, Martines EE** New Paradigm for Plaque Stabilization. *Circulation.* 2002;105:2000-2004.
5. **Davies MJ** Stability and instability: the two faces of coronary atherosclerosis:the Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation.* 1996;94:2013-2010.
6. **Gawaz M** Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovasc Res.* 2004;61:498-511.
7. **Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA i wsp.** TACTICS-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344 (25):1879-1887.
8. **Cannon CP, Braunwald E** Time to reperfusion: the clinical modulator in thrombolysis and primary angioplasty. *J Thromb Thrombolysis.* 1996;3(2):117-125.
9. **Thygesen K, Alpert JS, White HD** Universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal.* 2007;28(20):2525-2538.
10. **Dargie HJ, Ford I, Fox KM** Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur. Heart J.* 1996;17:104-112.
11. **Pepine CJ, Hanberg EM, Cooper DeHoff RM i wsp.** A calcium antagonist vs non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2805-2860.
12. **Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW** *Choroby serca i naczyń.Podręcznik Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.* Poznań: Termedia, 2006:409-444. Tom I.
13. **Fox K, Garcia MA, Ardissino D i wsp.** Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006;27:1341-1381.
14. **Cieśliński A (red.)** . *Ogólnopolski Program Prewencji Choroby Wieńcowej Polscreen.* Poznań: Termedia, 2006.
15. **Wood D, Kotseva K, Connolly S.** Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled. *The Lancet* 2008;371(9629):1999-2012.
16. **Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF i wsp.** Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *The Lancet.* 1989, 2:757-761.
17. **Marchioni R i wsp.** Early protection against sudden death by omega-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. Time course analysis of the results of the (GISSI)-Prevenzione. *Circulation.* 2002;105:1897-1903.
18. www.rejestrozw.republika.pl.
19. **Naghavi M, Libby P, Falk E** From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003;108(14):1664-72.
20. **Naghavi M, Libby P, Falk E** From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part II. *Circulation.* 2003;108(15):1772-1778.
21. **Davies M.** The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart.* 2000;83: 361-366.
22. **Libby P** Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001;104(3):365-372.

23. **Kinlay S, Libby P, Ganz P.** Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12(4):383-389.
24. **Burns A** Observations on some of the most frequent and important diseases of the heart; an aneurysm of the thoracic aorta; on preternatural pulsation in the epigastric region; and on the unusual origin and distribution of some of the large arteries in the human body. Edinburgh, Bryce, 1809.
25. **Braunwald E** Shattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of millennium: triumphs, concerns and opportunities. *N Eng J Med* 1997;337(19):1360-1369.
26. **Fye B** A historical perspective on atherosclerosis and coronary artery disease, in atherosclerosis and coronary disease. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
27. **Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA** JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2195-2207.
28. **Ross R** Mechanisms of disease: atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Eng. J Med* 1999;340(2):115-126.
29. **Verma S, Anderson TJ** Fundamentals of endothelial function for the cardiologist. *Circulation* 2002;105:546-549.
30. **Libby P, Ridker P** Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143.
31. **Rioufol G, Finet G, Ginon I i wsp.** Multiple Atherosclerotic Plaque Rupture in Acute Coronary Syndrome - A Three-Vessel Intravascular Ultrasound Study. *Circulation* 2002; 106:804-808.
32. **Siminiak T, Egdell RM, Dye JF i wsp.** The release of soluble adhesion molecules ICAM-1 and E-selectin after acute myocardial infarction and following coronary angioplasty. *In. J Cardiol* 1997;61:113-118.
33. **Lefler AM, Weyrich AS, Buerke M.** Role of selectins, a new family of adhesion molecules in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1994;28:289-294.
34. **Newby DE, McLeod AL, Uren NG i wsp.** Coronary atherosclerosis impairs cardiac tissue plasminogen activator release: direct association between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 2001;103:1936-1941.
35. **Baker AR, Silva NF, Quinn DW i wsp.** Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;13:1.
36. **Mazurek T, Zhang L, Zalewski A i wsp.** Human epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary calcification in post-menopausal women. *Circulation.* 2003;108:2460-2466.
37. **Moreno P, Purushothaman R, Fuster V i wsp.** Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta. Implications for plaque vulnerability. *Circulation.* 2002;105:2504-2511.
38. **Prescott MF, McBride CK, Court M.** Development of intimal lesions after leukocyte migration into vessel wall. *Am J Pathol.* 1989;135:835-846.
39. **Lovich MA, Edelman ER** Tissue concentration of heparin, not administered dose, correlates with biological response of injured arteries in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96:11111-11116.
40. **Korshunov V, Schwartz, Berk B** Hemodynamic and Biochemical Mechanisms Underlying Glasgow's Phenomenon. *Ather Thromb Vasc Biology.* 2007;27:1722.
41. **Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR i wsp.** Extent and direction of arterial remodeling in stable and unstable coronary syndromes. *Circulation.* 2000;101:598-603.
42. **Maseri A, Fuster V** Is There a Vulnerable Plaque? *Circulation.* 2003; 107:2068-2071.
43. **Falk E, Shah PK, Fuster V** Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995;92:657-671.
44. **Young JL, Libby P, Schonbeck U** Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2002; 88:554-567.
45. **Opolski G, Filipiak KJ, Poloński L** *Ostre zespoły wieńcowe.* Wrocław : Urban&Partner, 2004.

46. **Virmani i wsp.** Lesions from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1262-1275.
47. **Smith D, Irving SD, Sheldon J i wsp.** Serum levels of the inflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation.* 2001;104:746.
48. **Gąsior M, Hawranek M, Poloński L.** *Podręcznik kardiologii.* Kraków : Medycyna Praktyczna, 2008.
49. **Muller JE, Abela GS, Nesto RW i wsp.** Triggers, acute coronary risk factors, and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. 1994;23:809-813.
50. **Waksman R, Serruys PW red.** *Handbook of the vulnerable plaque.* London 2005 : Tylor & Francis:1-15.
51. **Burke AP i wsp.** Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med.* 1997;336:1276.
52. **Kern MJ, Lerman A, Bech JW.** Physiological Assessment of Coronary Artery Disease on Cardiac Catheterisation Laboratory: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterisation, Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2006;114:1321-1341.
53. **Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide R i wsp.** Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993;87:1354-1367.
54. **Bech GJ, De Brunyne B, Pijls NH i wsp.** Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation.* 2001;103:2928-2934.
55. **Mintz G, Nissen SE, Anderson WD i wsp.** American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Document. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37:1478-1492.
56. **Nissen SE.** Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation.* 2001;103:604-616.
57. **Van der Lugt A i wsp.** Comparison of intravascular ultrasonic findings after coronary balloon angioplasty evaluated in vitro with histology. *Am J Cardiol* 1995;76:661-666.
58. **Pracoń R, Pręgowski J.** Nowoczesne metody obrazowania ranliwej blaszki miażdżycowej. *Post Kardiol Interw* 2008;4:20-30.
59. **Tearney GI, Yabushita H, Houser SL i wsp.** Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by use of optical coherence tomography. *Circulation.* 2005;111:113-119.
60. **Chamuleau SA, Tio RA, de Cock CC i wsp.** Prognostic value of coronary flow velocity and myocardial perfusion in intermediate coronary narrowings and multivessel disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:852-858.
61. **Morrow D, Antman E.** *Cardiovascular biomarkers. Pathophysiology and disease management.* New Jersey : Humana Press Totowa, 2006.
62. **Lin TM, Halbert SP, Kiefer D i wsp.** Characterization of four pregnancy-associated plasma proteins. 1974;118:223-236.
63. **Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT i wsp.** The insulin-like growth factor (IGF) dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:3149-3153.
64. **Conover CA, Bale LK, Overgaard MT.** Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development.* 2004; 131(5):1187-1194.
65. **Wapner R, Thom E, Simpson JL.** First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349:1405-1413.
66. **Quin QP, Christiansen M, Oxvig C.** Double-monoclonal immunofluorometric assays for pregnancy-associated plasma protein A/proeosinophil major basic protein (PAPP-A/proMBP) complex in first-trimester maternal serum screening for Down syndrome. *Clin Chem* 1997;43:2323-2332.

67. **Nicolaides KH.** First trimester screening for chromosome abnormalities. *Semin. Perinatol.* 2005;29:190-194.
68. **Glerup S, Henig BB, Overgaard L i wsp.** Proteinase inhibition by proform of eosinophil major basic protein (pro-MBP) is a multistep process of intra- and intermolecular disulfide rearrangements. *J Biol Chem* 2005;280:9823-9832.
69. **Sferuzzi-Perri AN, Owens JA, Prongle KG i wsp.** Maternal insulin-like growth factors I and II act via different pathways to promote fetal growth. *Endocrinol.* 2006;147:3344.
70. **Conover CA, Bale LK, Overgaard MT i wsp.** Metalloproteinase pregnancy –associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development.* 2004;13(5):1187-1194.
71. **Smith GC, Shah I, Crossley JA i wsp.** Pregnancy associated plasma protein A and alpha fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet. Gynecol* 2006;107:161-166.
72. **Quin QP, Latinen P, Makamm-Voitti K i wsp.** Release patterns of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with acute coronary syndromes. *Scand Cardiovasc J* 2002;36:358-361.
73. **Overgaard MT, Oxvig C, Christiansen M** Messenger ribonucleic acid levels of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein: expression in human reproductive and nonreproductive tissues. *Biol. Reprod.* 1999;61(4):1083-1089.
74. **Nyborg JK, Peersen OB** That zinging feeling: the effects of EDTA on the behaviour of zinc-binding transcriptional regulators (Editorial). *Biochem J* 2004;381:e3-e4.
75. **Qin QP, Christiansen M, Pettersson K** Point-of-care time-resolved immunofluorometric assay for human pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) for use in first-trimester screening for Down syndrome. *Clin Chem* 2002;48:473-484.
76. **Spencer K** The influence of different sample collection types on the levels of markers used for Down's syndrome screening as measured by the Kryptor Immunosassay system. *Ann Clin Biochem* 2003;40:166-168.
77. **Sinosich MJ, Teisner B, Davey M, Grudzinskas JG.** Pregnancy associated plasma protein-A: interaction with heparin in crossed affinity immunoelectrophoresis. *Aust N Z J Med.* 1981;11:29-34.
78. **Weyer K, Overgaard, MT, Laursen LS.** Cell surface adhesion of pregnancy-associated plasma protein-A is mediated by four clusters of basic residues located in its third and fourth CCP module. *Eur J Biochem.* 2004;271(8):1525-1535.
79. **Toop KM, Klopper A.** Effect of anticoagulants on the measurement of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A). *Br J Obstet Gynaecol.* 1983;90(2):150-155.
80. **Iversen K, Teisner A, Dalager S i wsp.** Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) is not a marker of the vulnerable atherosclerotic plaque. *Clin. Biochem.* 2011;44(4):312-318.
81. **Morrow DA i wsp.** National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007;53:552-574.
82. **Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT.** Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2001;345(14):1022-1029.
83. **Heeschen C, Dimmeler SC, Hamm CW i wsp.** Pregnancy –associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;(45):229-237.
84. **Iversen KK, Teisner AS, Teisner B i wsp.** Pregnancy associated plasma protein A, a novel, quick and sensitive marker in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101(10):1389-1394.
85. **Rossen M, Iversen K, Teisner A i wsp.** Optimization of sandwich ELISA based on monoclonal antibodies for the specific measurement of pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) in acute coronary syndrome. *Clin. Biochem.* 2007;40:478-484.
86. <http://www.demeditec.com>. [Online]
87. DRG PAPP-A US ELISA (EIA-4512).

88. **Khosravi j, Diamandi A, Krishna RG i wsp.** Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. *Clin Biochem* 2002; 35(7):531-538.
89. **Kavsak PA, Wang X, Henderson M i wsp.** PAPP-A as a marker of increased long-term risk in patients with chest pain. *Clin Biochem* 2009;42(10-11):1012-1018.
90. **Guevara AJ.** Insulin – like growth factor I – an important intrauterine growth factor. *N Engl J Med* 1996;335 (18):1389-1391.
91. **Steward CEH, Rotwein P** Growth, differentiation, and survival – multiple physiological functions for insulin – like growth factors. *Phys Rev* 1996;76(4):1005-1026.
92. **Conti E, Andreotti F, Sciahbasi A i wsp.** Markedly reduced insulin-like growth factor-1 in the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:26-32.
93. **Clemmons DR.** Roles of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in mediating insulin resistance in acromegaly. *Pituitary.* 2002;5:181-183.
94. **Baxter RC.** Insulin-like growth factor Winding proteins in the human circulation: a review. *Horm Res* 1994;42:140-144.
95. **Conti E, Carozza C, Capoluongo E i wsp.** Insulin –Like Growth Factor-1 as a Vascular Protective Factor. *Circulation.* 2004;110:2260-2265.
96. **Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS.** Insulin –like growth factor axis: a review of atherosclerosis and restenosis. *Circulation Res.* 2000;86:125-130.
97. **Dimmeler S, Hermann C, Zeiher AM.** Apoptosis of endothelial cells: contribution to the pathophysiology of atherosclerosis? *Eur Cytokine Netw* 1998;9:697-698.
98. **Caplan BA, Schwartz CJ.** Increased endothelial cell turnover in areas of in vivo Evans Blue uptake in the pig aorta. *Atherosclerosis.* 1973;17(3):401-417.
99. **Robaye B, Mosselmans R, Fiers W i wsp.** TNF induces apoptosis (programmed cell death) in normal endothelial cells in vitro. *Am J Pathol* 1991;138:447-453.
100. **Criswell T, Beman M, Araki S i wsp.** Delayed activation of insulin-like growth factor-1 receptor/Src/MAPK/Egr-1 Signaling regulates clusterin Expression, a pro-survival factor. *J Biol Chem* 2005;280:14212-14221.
101. **Juul A i wsp.** Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res* 2003;13:113-170.
102. **Okura Y, Brink M, Zahid A.** Decreased Expression of Insulin-like Growth Factor-1 and Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells in Human Atherosclerotic Plaque. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1777-1789.
103. **Crea F, Andreotti F** Pregnancy associated plasma protein-A and coronary atherosclerosis: marker, friend, or foe (Editorial). *Eur Heart J* 2005;26(20):2075-2076.
104. **Sivanandam AS, Mohan S, Kapur S.** Covalent interaction between proform of eosinophil major basic protein (proMBP) and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) is a cell-mediated event and required for proMBP inhibition of the catalytic activity of PAPP-A. *Arch. Biochem Biophys* 2004;423(2):343-350.
105. **Lund J, Qin QP, Ilva T** Pregnancy associated plasma protein A: a biomarker in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Ann Med* 2006;38(3):221-228.
106. **Lund J, Qin QP, Ilva T.** Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation.* 2003;108:1924-1926.
107. **Dimmeler S, Zeiher AM.** Exercise and cardiovascular health: get active to “AKTivate” your endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2003;107:3118-3120.
108. **Sangiorgi G, Mauriello A, Bonanno E.** Pregnancy-associated plasma protein-a is markedly expressed by monocyte-macrophage cells in vulnerable and ruptured carotid atherosclerotic plaques: a link between inflammation and cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(11):2201-2211.
109. **Conover C, Harrington SC, Bale LK i wsp.** Surface association of pregnancy associated plasma protein-A accounts for its co-localization with activated macrophages *Am J Physiol Heart Circ Physiol Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006;292:H994-H1000.

110. **Conover C, Harrington SC, Bale LK.** Differential regulation of pregnancy associated plasma protein-A in human coronary artery endothelial cells and smooth muscle cells Growth Hormone and IGF Research. *Growth Hormone and IGF Research*. 2008;18:213-220.
111. **Conover CA, Mason MA, Bale LK i wsp.** Transgenic overexpression of pregnancy-associated plasma protein-A in murine arterial smooth muscle accelerates atherosclerotic lesion development. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299(2):284-291.
112. **Harrington SC, Simari RD, Conover CA.** Genetic Deletion of Pregnancy- Associated Plasma Protein-A Is Associated With Resistance to Atherosclerotic Lesion Development in Apolipoprotein E- Deficient Mice Challenged With a High-Fat Diet. *Circulation Res*. 2007; 100:1696-1702.
113. **Shai S, Kelly J, Higashi Y i wsp.** Low Serum Insulin-Like Growth Factor 1 Potentiates Atherosclerotic Plaque Development in APOE^{-/-} Mice: Potential Mechanism of Accelerated Atherosclerosis in Aging. *FASEB J*. 2009, 23, strony 357-359.
114. **Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA.** Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001, strony 335-341.
115. **Cosin-Sales J, Christiansen M, Kaminski P.** Pregnancy-associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004;109(14):1724-1728.
116. **Beaudeux JL, Burc L, Imbert-Bismut F.** Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(1):7-10.
117. **Rogers WJ, Baim DS, Gore JM i wsp.** Comparison of immediate invasive, delayed invasive, and conservative strategies after tissue-type plasminogen activator. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II-A Trial. *Circulation*. 1990;81:1457-1476.
118. **TIMI group.** Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation*. 1994;89:1545-1546.
119. **Anselmi A, Abbate A, Girola F i wsp.** Myocardial ischemia, stunning, inflammation and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25(3):304-311.
120. **Camici PG.** Myocardial ischaemia and metabolic memory. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(1):4-5.
121. **Ambrosio G, Tritto I.** Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am. Heart J*. 1999;138:69-75.
122. **Braunwald E.** Shattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of millennium: triumphs, concerns and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337(19):1360-1369.
123. **Fox K, Garcia A, Ardissino D i wsp.** Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27(11):1341-81.
124. **Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML i wsp.** Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J*. 2003;24:789-800.
125. **Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D i wsp.** Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-1660.
126. **Morise AP, Haddad WJ, Beckner D.** Development and validation of a clinical score to probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *Am J Med* 1997;102(4):350-356.
127. **Anderson JL, Adams CD, Antman EM i wsp.** Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST Elevation

- Myocardial Infarction. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50 (7):1-157.
128. **Khan IA, Wattanasuwan N.** Role of biochemical markers in diagnosis of myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005;104:238-240.
129. **Guliani I i wsp.** Determination of cardiac troponin I forms in the blood of patients with unstable angina pectoris. *Clin Biochem* 2002;32:111-117.
130. **Mair J, Morandell D, Genser N i wsp.** Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoforms ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995;41:1266-1272.
131. **National Academy of Clinical Biochemistry (NACB).** Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2007;115: 356-375.
132. **National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines.** Analytical Issues for Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2007;115: 352-355.
133. **Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH i wsp.** Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335(18):1333-1341.
134. **Wu AHB, Feng YJ** Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998;19 (suppl):25-29.
135. **Apple FS, Murakami M, Panteghini M.** International survey on the use of cardiac markers. *Clin Chem* 2001;47:587-588
136. **Panteghini M.** Acute Coronary Syndrome Biochemical Strategies in the Troponin Era. *Chest*. 2002;122:1428-1435.
137. **Katrukha AG, Bereznikova AV, Filatov VL i wsp.** Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection. *Clin Chem*. 1998;44:2433-2440.
138. **Alpert, J, Thygesen, K, for the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee.** Myocardial infarction redefined-A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.
139. **Panteghini M, Pagani F, Yeo KJ i wsp.** on behalf of the Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Evaluation of Imprecision for Cardiac Troponin Assays at Low-Range Concentrations. *Clin. Chem*. 2004;50:327-332.
140. http://www.ifcc.org/pdf/scintificactivities/committees/c-mcd/ctn_assay_table_v091209.pdf. [Online]
141. **Jernberg T, Venge P, Lindahl B.** Comparison between Second and Third Generation Troponin T Assay in Patients with Symptoms Suggestive of an Acute Coronary Syndrome but without ST Segment Elevation. *Cardiology*. 2003;100:29-35.
142. **Hickman PE, Potter JM, Aroney C.** Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta* 2010;411:318-323.
143. **Apple FS, Sharkey SW, Falahati A i wsp.** Assessment of left ventricular function using serum cardiac troponin I measurements following myocardial infarction. *Clin Chim Acta*. 1998; 272:59-67.
144. **Bergmann O, Bhardwaj R, Bernard S.** Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*. 2009;56:98-102.
145. **Apple FS, Pearce LA, Smith SW i wsp.** Role of Monitoring Changes in Sensitive troponin I Assay Results for Early Diagnosis of Myocardial Infarction and Prediction of Risk of Adverse Events. *Clin Chem* 2009;55:930-937.
146. **Puelo PR, Guadagno PA, Roberts R i wsp.** Early diagnosis of acute myocardial infarction based on assay for subforms of creatine kinase- MB. *Circulation*. 1990;82:759-764.
147. **Panteghini M.** Diagnostic application of CK-MB mass determination. *Clin Chim Acta*. 1998;272:23-31.
148. **Haltern G, Feuth R, Lankisch M i wsp.** Value of heart-type fatty acid binding protein (h-FABP) for the risk stratification of acute myocardial infarction. brak miejsca : 69 th Spring Conference of German Society for Cardiology- Cardiovascular Research, 2003. Abstract 1543.

149. **Kaptein H, Chan C, Sanderson J i wsp.** *Early detection of acute myocardial infarction with the new marker fatty acid binding protein: rapid testing and diagnostic value.* Tubingen: Biosensor Symposium, 2001.
150. **Glatz JF, Van der Vusse GJ** Cellular fatty binding proteins. Their function and physiological significance. *Prog Lipid Res* 1996;35: 243-282.
151. **Ishii J, Wang J, Naruse H i wsp.** Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1997;43:1372-1378.
152. **Wodzig KW, Kragten JA, Hermens WT i wsp.** Estimation of myocardial infarct size from plasma myoglobin or fatty-acid binding protein. Influence of renal function. *Europ J Clin Chem* 1997;35:191-198.
153. **Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig KW i wsp.** Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. *Circulation* 1995;92:2848-2854.
154. **Pagani F, Bonora R, Bonetti G i wsp.** Evaluation of sandwich enzyme linked immunosorbent assay for the measurement of serum fatty acid-binding protein. *Ann Clin Biochem* 2002;39:404-495.
155. **Kilcullen N, Viswanathan K, Das R i wsp.** Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein Predicts Long-Term Mortality After Acute Coronary Syndrome and Identifies High-Risk Patients Across the Range of Troponin Values. *J Amer Coll Cardiol* 2007;50:2061-2067.
156. **Iida M, Yamazaki M, Honjo H i wsp.** Predictive value of heart-type fatty acid-binding protein for left ventricular remodelling and clinical outcome of hypertensive patients with mild-to-moderate aortic valve diseases. *J Hum Hypertens* 2007;21:551-557.
157. **Azzazy HM, Pelsers MM, Christenson RH** Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications. *Clin Chem* 2006;52:19-29.
158. **Malek ŁA, Grabowski M, Szpotańska M i wsp.** Exercise h-FABP plasma concentration in healthy subjects. *Arch Med Sc* 2005;1:226-229.
159. **Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K i wsp.** Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatinine kinase-MB, myoglobin and troponin I. *Am Heart J* 2001;141:985-991.
160. **Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS i wsp.** The search for marker of cardiac ischemia. *Clin Chem* 2003;49:537-538.
161. **Wu AH.** The ischemia- modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *MLO Med. Lab Obs* 2003;35 (6):36-38,40.
162. **Apple FS, Quist HE, Otto AP i wsp.** Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia -modified albumin as measured by the albumin cobalt- binding test after a marathon race. *Clin Chem* 2002;48(7):1097-1100.
163. **Roy D, Quiles J, Sharma R i wsp.** Ischemia- modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004;50(9):1656-1660.
164. **Gunduz A, Turedi S, Mesentese A i wsp.** Ischemia -modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008;26:202-205.
165. **Abboud H, Labreuche J, Meseguer E i wsp.** Ischemia- modified albumin in the diagnosis of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:216-220.
166. **Bar-Or D, Lau E, Winkler JV i wsp.** A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia- a preliminary report. *J Emerg Med* 2000,36, 959-969.
167. **Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA i wsp.** Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003;49:464-470.
168. **Sinha MK, Roy D, Gaze DC i wsp.** Role of ischemia modified albumin a new marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *EMJ.* 2004;21: 29-34.

169. **Hjortshoj S, Kristensen SR, Ravkilde J.** Diagnostic value of ischemia-modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am. J. Emerg. Med.* 2010, 28, strony 170-176.
170. **Charpentier S, Ducasse, Cournot M. i wsp.** Clinical assessment of ischemia- modified albumin and heart fatty acid -binding protein in the early diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome in the emergency department. *Acad. Emerg. Med.* 2010, 17, strony 27-35.
171. **Gensini G.** A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1983, 51, str. 606.
172. **Kalay N, Yarlioglu M, Ardic I i wsp.** The role of heart- type fatty acid -binding protein in predicting properties of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome. *Coronary Artery Disease.* 2010, 21, strony 435-440.
173. **Institute of Medicine** Hospital- Based Emergency Care: At the Breaking Point.2006. <http://www.nap.edu/catalog/11621.html#toc>. 2009.
174. **Pitts SR, Niska RW, Xu J i wsp.** National Hospital Ambulatory Medical Care Survey:2006 emergency department summary. *National Health Statistics Reports No 7.* Hyattsville, MD:National Center for Health Statistics,2008 .
175. **Bayley MD, Schwartz JS, Shofer FS i wsp.** The financial burden of emergency department congestion and hospital crowding for chest pain patients awaiting admission. *Ann Emerg Med* 2005;45:110-117.
176. **Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R i wsp.** Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163-1170.
177. **Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT i wsp.** The insulin- like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4-protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein- A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96 (6):3149-3153.
178. **Laursen LS, Overgaard MT, Soe R i wsp.** Pregnancy -associated plasma protein- A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Lett.* 2001;504 (1-2):36-40.
179. **Renier G, Clement I, Desfaits AC i wsp.** Direct stimulatory effect of insulin-like growth factor-I on monocyte and macrophage tumor necrosis factor- alpha production. *Endocrinol.* 1996;137 (11):4611-4618.
180. **Conti E, Volpe M ,Carozza C i wsp.** Pregnancy associated plasma protein-A and acute coronary syndromes: cause or consequence ? *J Am Coll Cardiol* 2005;46 (8): 1583-1584.
181. **Conti E, Andreotti F , Zuppi C.** Pregnancy-associated plasma protein A as predictor of outcome in patients with suspected acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004;109(18):211-212.
182. **Elsber AA, Lerman A, Denktas AE i wsp.** Pregnancy associated plasma protein-A and risk stratification of patients presenting with chest pain in the emergency department. *Int J Cardiol* 2007;117(3):365-369.
183. **Dominiquez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia Gonzalez M i wsp.** Circulating pregnancy -associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 2005;38 (2):180-182.
184. **Brugger-Andersen T, Hetland O, Ponitz V i wsp.** The effect of primary percutaneous coronary intervention as compared to tenecteplase on myeloperoxidase, pregnancy-associated plasma protein A, soluble fibrin and D-dimer in acute myocardial infarction. *Thromb Res* 2007;119(4):415-421.
185. **Hajek P, Macek M, Hladikova M i wsp.** Pregnancy-associated plasma protein A and proform eosinophilic major basic protein in the detection of different types of coronary artery disease. *Physiol. Res.* 2008;57(1):23-32.
186. **Schoos M, Iversen K, Teisner A i wsp.** Release patterns of pregnancy -associated plasma protein A in patients with acute coronary syndromes assessed by an optimized monoclonal antibody assay. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69 (1):121-127.
187. **Brugger-Andersen T, Aarsetoy H, Grundt H i wsp.** The long-term prognostic value of multiple biomarkers following a myocardial infarction. *Thromb Res* 2008;123(1):60-66.

188. **Furenes E, Arnesen H, Solheim S i wsp.** The profile of circulating metalloproteinases after PCI in patients with acute myocardial infarction or stable angina. *Thrombos Res.* 2009; 124(5):56-564.
189. **Iversen KK, Teisner AS, Teisner B i wsp.** Pregnancy associated plasma protein A, a potential marker for vulnerable plaque in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Biochem* 2009;42(9):828-834.
190. **Laterza OF, Cameron SJ, Chappell D i wsp.** Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A as prognostic indicator in acute coronary syndrome patients. *Clin Chim Acta* 2004;348 (1-2):163-169.
191. **Liu ZY, Zhang JY, Sun, TW i wsp.** Levels of pregnancy-associated plasma protein A in patients with coronary artery disease. *Clin Invest Med.* 2008;31(2):85-89.
192. **McCann C, Glover B, Menown I i wsp.** Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J* 2008; 29:2843-2850.
193. **McCann CJ, Glover BM, Menown IB i wsp.** Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein levels in patients with chronic stable angina. *Am J Cardiol* 2009; 103(1):22-28.
194. **Sanchis J, Bosch X, Bodi V i wsp.** Combination of clinical risk profile, early exercise testing and circulating biomarkers for evaluation of patients with acute chest pain without ST-segment deviation or troponin elevation. *Heart.* 2008;94:311-315.
195. **Elsber AA, Conover CA, Denktas AE i wsp.** Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein levels in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2006; 1678-1684.
196. **Consuegra-Sanchez L, Petrovic I, Cosin Sales J i wsp.** Prognostic value of circulating pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) and proform of eosinophil major basic protein (pro-MBP) levels in patients with chronic stable angina pectoris. *Clin Chim Acta* 2008;391:18-23.
197. **Schulz O, Reinicke M, Krämer J.** Pregnancy-associated plasma protein A values in patients with stable cardiovascular disease: Use of a new monoclonal antibody-based assay. *Clin Chim Acta.* 2011;14 [Epub ahead of print].
198. **Cosin-Sales J., Kaski JC, Christiansen M.** Relationship among pregnancy associated plasma protein-A levels, clinical characteristics, and coronary artery disease extent in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2005;26(20):2093-2098.
199. **Li XP, Zhou SH, Tang JJ i wsp.** Association between plasma pregnancy-associated plasma protein a and restenosis after percutaneous coronary angioplasty. *Circ J* 2008;72(5): 729-733.
200. **Stulc T, Malbohan I, Malik J i wsp.** Increased levels of pregnancy-associated plasma protein A in patients with hypercholesterolemia: The effect of atorvastatin treatment. *Am Heart J* 2003;146(6):E21.
201. **Miedema MD, Conover CA, Mac Donald H i wsp.** Pregnancy-associated plasma protein-A elevation in patients with acute coronary syndrome and subsequent atorvastatin therapy. *Am J Cardiol* 2008;101(1):35-39.
202. **Onder G, Capoluongo E, Cesari M i wsp.** Association of Calcium Channel Blocker Use and Pregnancy-Associated Plasma Protein Among Older Adults With Hypertension:Results From the iSIRENTE Study. *J Gerontol* 2007;62A,11:1274-1278.
203. **Settacci C, Donato G, Chisci E i wsp.** Deferred urgency carotid artery stenting in symptomatic patients: clinical lessons and biomarker patterns from a prospective registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35(6):644-651.
204. **Fialova L, Pileckova N, Bauer J i wsp.** Pregnancy-associated plasma protein-A in patients with cerebrovascular diseases--a pilot study. *Prague Med. Rep.* 2006;107:37-45.
205. **Iversen KK, Teisner AS, Teisner B i wsp.** Pregnancy-associated plasma protein A in non-cardiac conditions. *Clin Biochem* 2008;41:548-553.
206. **Consuegra-Sanchez L, Salim F, Kaski C** *Pregnancy-associated plasma protein A: has this marker crossed the boundary from research to clinical practise?* *Drug News Prospect* 2009;22(6):341-348.

207. **Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S i wsp.** Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:868-867.
208. **Giannitsis E, Becker M, Kurz K i wsp.** High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010;56:642-650.
209. **Omland T, Lemos JA, Sabatine MS i wsp.** A Sensitive Cardiac Troponin T Assay in Stable Coronary Artery Disease. *The N Engl J Med* 2009;361:2538-2547.
210. **Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA i wsp.** Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009;30:162--169.
211. **Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W i wsp.** The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-150.
212. **Wu AHB, Lu QU, Todd J i wsp.** Short- and Long Term Biological Variation in Cardiac Troponin I Measured with a High Sensitivity Assay: Implications for Clinical Practice. *Clin. Chem.* 2009;55:52-58.
213. **Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T.** Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J.* 2011;32(4):404-411.
214. **Eggers KM, Jaffe AS, Lind L. i wsp.** Value of cardiac troponin I cut off concentrations below the 99th percentile for clinical decision making. *Clin Chem* 2009;55:88-92.
215. **Giannitsis E, Katus HA.** Current Recommendations for Interpretation of the Highly Sensitive Troponin T Assay for Diagnostic, Therapeutic and Prognostic purposes in Patients with a Non-ST-segment-elevation Acute Coronary Syndrome. *Eur Cardiol* 2009; 5:3-6.
216. **Morrow DA, Cannon CP, Rifai N i wsp.** Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from randomized trial. *JAMA.* 2001;286:2405-2412.
217. **Lindahl B, Venge P, James S i wsp.** The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2010;160:224-229.
218. **Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G i wsp.** The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II Invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J* 2002;295:1531-1538.
219. **Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ i wsp.** Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA.* 2006;295:1531-1538.
220. **Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M i wsp.** Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-118 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1812-1817.
221. **Morrow DA, Rifai N, Sabatine MS.** Evaluation of the AccuTnI Cardiac Troponin I Assay for Risk Assessment in Acute Coronary Syndromes. *Clin Chem* 2003;49:1396-1398.
222. **Latini R, Masson S, Anand IS i wsp.** Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116:1242-1249.
223. **Miller WL, Hartman KA, Burritt MF i wsp.** Profiles of Serial Changes in Cardiac Troponin T Concentrations and Outcome in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1715-1721.
224. **Schulz O, Paul-Walter C, Lehmann M i wsp.** Usefulness of detectable levels of troponin, below 99th percentile of the normal range, as a clue to the presence of underlying coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007;100:764-769.
225. **Leufer EM, Mingels AMA, Winkens MHM i wsp.** Extent of Coronary Disease and cTnT Levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1269-1275.
226. **Wallace TW, Abdullach SM, Drazner MH i wsp.** Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation.* 2006;113:1958-1965.
227. **Czyż E, Keller T, Zeller T i wsp.** Distribution of a Contemporary Sensitive Troponin I and Its Correlation With Cardiovascular Risk Factors in a Population Based Cohort. *Circulation.* 2009;120:429.

228. **Koerbin G, Tate JR, Hickmann PE.** Analytical characteristics of the Roche highly sensitive troponin T assay and its application to a cardio-healthy population. *Ann Clin Biochem* 2010;47 (6):524-528.
229. **Glatz JF, Hermens WT.** Fatty acid binding protein as a plasma marker for the early assessment of individuals with acute coronary syndromes -Apple FS, Wu AH Adams JE III. *Markers in cardiology: Current and future clinical applications.* New York : Futura Publishing Company, 2001:139-158.
230. **Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya i wsp.** Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 1991;24:195-201.
231. **Seino Y, Tomita Y, Takano T i wsp.** Office Cardiologists Cooperative Study on Whole Blood Rapid Panel Tests in Patients With Suspicious Acute Myocardial Infarction Comparison Between Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein and Troponin T Tests. *Circulation.* 2004;68:144-148.
232. **McMahon CG, Lamont JV, Curtin E i wsp.** Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction . *Am J Emerg Med* 2011, Epub ahead of print
233. **Glatz J, van der Vusse G, Simoons M i wsp.** Fatty acid -binding protein and the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1998;272:87-92.
234. **Viswanathan K, Kilcullen N, Morrel C i wsp.** Heart -type fatty acid binding -protein (H-FABP) predicts long-term mortality and reinfarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin negative. *J Am Coll Cardiol* 2010;55 (23):2590-2598.
235. **McCann CJ, Glover BM, Menown IBA i wsp.** Prognostic value of a multimarker approach for patients presenting to hospital with acute chest pain. *Am J Cardiol* 2009;103(1): 22-28.
236. **Li CJ, Li JQ, Liang XF i wsp.** Point of care test of heart type fatty acid binding protein for the diagnosis of early acute myocardial infarction. *Acta Pharmacol Sin* 2010;31(2):307-312.
237. **Ishii J, Ozaki Y, Lu J i wsp.** Prognostic value of serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein relative to cardiac troponin T on admission in the early hours of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005;51:1397-1404.
238. **Quiles J, Roy D, Gaze D i wsp.** Relation of ischemia -modified albumin (IMA) levels following elective angioplasty for stable angina pectoris to duration of balloon-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2003;92:322-324.
239. **Garrido IP, Roy D, Calvino R i wsp.** Comparison of ischemia- modified albumin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention for unstable angina pectoris with versus without coronary collaterals. *Am J Cardiol* 2004;93:88-90.
240. **Sbarouni E, Georgiadou P, Theodorakis GN i wsp.** Ischemia modified albumin in relation to exercise stress testing. *J Am Cardiol* 2006;48:2482-2484.
241. **Dominiguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ i wsp.** Relation of ischemia -modified albumin levels and left ventricular systolic function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta* 2008;388:196-199.
242. **Bali L, Cuisset T, Giorgi R i wsp.** Prognostic value of ischaemia-modified albumin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101(10):645-651.