

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU

Anna Frankiewicz

**MARKERY MARTWICY MIĘŚNIA SERCOWEGO
U PACJENTÓW ZE STABILNĄ CHOROBAŁĄ WIEŃCOWĄ
PODDANYCH ZABIEGOWI PRZEZSKÓRNEJ
INTERWENCJI WIEŃCOWEJ**

Rozprawa doktorska

I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Promotor: dr hab. med. Marcin Gruchała

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. med. Andrzej Rynkiewicz

GDAŃSK 2008

Serdecznie dziękuję Panu dr hab. med. Marcinowi Gruchale, promotorowi mojej pracy, za wszechstronną pomoc w jej realizacji.

Składam serdeczne podziękowanie Panu prof. dr hab. med. Andrzejowi Rynkiewiczowi za inspirację do prowadzenia badań i okazaną pomoc.

Bardzo dziękuję Panu prof. dr hab. med. Andrzejowi Szutowiczowi, Pani dr med. Dorocie Zygmąńskiej – Bizon z Katedry Biochemii Klinicznej Akademii Medycznej w Gdańsku oraz Panu dr med. Zenonowi Jakubowskiemu oraz Pani mgr Małgorzacie Szczoczarz-Wąsewicz z Centralnego Laboratorium Klinicznego Akademickiego Centrum Medycyny Laboratoryjnej Szpitala Akademii Medycznej w Gdańsku za zaangażowanie i pomoc w przeprowadzeniu badań.

Ponadto dziękuję koleżankom i kolegom z I Kliniki Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku oraz Panu dr med. Dariuszowi Ciećwierzowi i całemu Zespołowi Pracowni Diagnostyki Inwazyjnej AMG, na których życzliwą pomoc zawsze mogłam liczyć.

Pracę tę dedykuję Cioci Lucynie

WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACS	ostry zespół wieńcowy (<i>acute coronary syndrome</i>)
AHA	<i>American Heart Association</i>
BMI	indeks masy ciała (<i>body mass index</i>)
BMS	stent metalowy (<i>bare metal stent</i>)
CABG	pomostowanie tętnic wieńcowych (<i>coronary artery bypass grafting</i>)
CAD	choroba wieńcowa (<i>coronary artery disease</i>)
CHF	przewlekła niewydolność serca (<i>chronic heart failure</i>)
Chol - HDL	stężenie cholesterolu HDL
Chol - LDL	stężenie cholesterolu LDL
CK	kinaza kreatynowa (<i>creatine kinase</i>)
CK-MB	kinaza kreatynowa - izoenzym MB (<i>creatine kinase isoenzyme MB</i>)
CK-MB (i)	izoformy kinazy kreatynowej - izoenzymu MB (<i>creatine kinase isoenzyme MB</i>)
CRP	białko C-reaktywne (<i>C-reactive protein</i>)
cTnI	sercowa izoforma troponiny I (<i>cardiac troponin I</i>)
cTnT	sercowa izoforma troponiny T (<i>cardiac troponin T</i>)
DES	stent uwalniający lek (<i>drug eluting stent</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>European Society of Cardiology</i>)
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (<i>glomerular filtration rate</i>)
HbA1c	stężenie hemoglobiny glikowanej
LBBB	blok lewej odnogi pęczka Hisa (<i>left bundle branch block</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (<i>left ventricular ejection fraction</i>)
MACE	poważne niekorzystne zdarzenia sercowe (<i>major cardiac adverse events</i>)
MI	zawał mięśnia sercowego (<i>myocardial infarction</i>)
NACB	<i>National Academy of Clinical Biochemistry</i>
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (<i>percutaneous coronary intervention</i>)
TAG	stężenie triglicerydów
vWF	Czynnik von Willebranda (<i>Von Willebrand factor</i>)

SPIS TREŚCI	4
1. WSTĘP	6
1.1. Choroba wieńcowa	6
1.2. Przeszkórne interwencje wieńcowe w stabilnej chorobie wieńcowej	8
1.3. Markery martwicy mięśnia sercowego	18
1.4. Markery martwicy mięśnia serca po przezskórnych interwencjach wieńcowych.	29
2. CELE BADANIA I GŁÓWNE HIPOTEZY BADAWCZE	31
2.1. Cele badania	31
2.2. Główne hipotezy badawcze	31
3. MATERIAŁ I METODY	32
3.1. Badana grupa	32
3.2. Badania laboratoryjne	34
3.3. Zabiegi przezskórnych interwencji wieńcowych	37
3.4. Obserwacja odległa	39
3.5. Metody analizy statystycznej	40
4. WYNIKI	41
4.1. Markery martwicy mięśnia sercowego	41
4.2. Kinaza kreatynowa izoenzym MB	45
4.3. Troponina sercowa T	51
4.4. Troponiny sercowe I	54
4.4.1. Troponina sercowa I (<i>Behring</i>)	54
4.4.2. Troponina sercowa I (<i>Abbott- AxSYS</i>)	57
4.4.3. Troponina sercowa I (<i>Abbott- Architect</i>)	60
4.5. Korelacje wartości badanych markerów martwicy mięśnia sercowego po 12 godzinach od zabiegu PCI	63
4.5.1. Korelacje wzrostu troponin sercowych T i I ze wzrostem kinazy kreatynowej izoenzymu MB	63
4.5.2. Korelacje wzrostu troponin I ze stężeniem troponiny sercowej T	66

4.5.3. Wzajemne korelacje wzrostu poszczególnych sercowych troponin I	68
4.6. Poważne niekorzystne zdarzenia sercowe w półrocznej i rocznej obserwacji	70
5. DYSKUSJA	78
6. WNIOSKI	95
7. STRESZCZENIE	96
8. PIŚMIENNICTWO	100

1. WSTĘP

1.1. Choroba wieńcowa

Choroba wieńcowa (CAD - *coronary artery disease*) jest wiodącą przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych. Szacuje się, że około 20% populacji tych państw rozwija objawy choroby wieńcowej przed 60 rokiem życia. W Stanach Zjednoczonych z jej powodu umiera co piąta osoba. Według danych epidemiologicznych ocenia się, że w 2004 roku około 700 tysięcy Amerykanów doznało po raz pierwszy w życiu incydentu wieńcowego, z czego aż 570 tysięcy osób przeżyło ostry zawał serca [1]. Niestety ta niepokojąca sytuacja dotyczy także Polski. W 2001 roku 31% zgonów było spowodowanych chorobą wieńcową, zaś sam zawał mięśnia sercowego był przyczyną co szóstego zgonu [2]. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego w 2002 roku zgony z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce stanowiły 47% wszystkich zgonów. Pomimo istotnego postępu w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób układu krążenia, szczególnie choroby wieńcowej i udaru mózgu, szacuje się, że będą one nadal wiodącą przyczyną zgonów i inwalidztwa przynajmniej do 2020 roku. W Polsce w ostatnich latach (od 1997) obserwuje się spadek umieralności z powodu chorób układu krążenia o około 30% w porównaniu do początku lat dziewięćdziesiątych. Jednak w 2002 roku w Polsce w porównaniu z krajami Unii Europejskiej standaryzowane na wiek wskaźniki umieralności były nadal dwukrotnie wyższe [3].

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że CAD to problem głównie ludzi w starszych grupach wiekowych. Jednak choroba wieńcowa jest istotną przyczyną zgonów oraz różnego stopnia inwalidztwa także u młodszych osób, aktywnych zawodowo. Około 45% zawałów mięśnia sercowego dotyka populacji osób poniżej 65 roku życia. Blisko 37% mężczyzn oraz 29% kobiet, którzy umierają w USA z powodu choroby wieńcowej, nie przekracza 55 roku życia [4].

Objawy stabilnej choroby wieńcowej spowodowane są nieadekwatnym do zapotrzebowania zaopatrzeniem mięśnia sercowego w tlen i substancje odżywcze. Najczęstszą przyczyną jest rozwój zmian miażdżycowych zwężających światło tętnic wieńcowych, w konsekwencji powodujących istotne ograniczenie przepływu krwi. Wśród zmian związanych z miażdżycą najczęściej występują ogniska stłuszczenia i blaszki włókniste. To właśnie te pierwsze zmiany uważane są za najwcześniejsze

pojawiające się patologiczne ogniska w ścianie naczyń. Już w 20 roku życia u większości osób stosujących dietę typu zachodniego występuje pewna liczba ognisk stłuszczenia. Mają one postać plamek lub prążków. Mikroskopowo charakteryzują się podśródbłonkowym gromadzeniem „komórek piankowatych”. Zazwyczaj tworzą je makrofagi obładowane sfagocytowanym tłuszczem. Wielu badaczy uważa, że ogniska stłuszczenia poprzedzają tworzenie się blaszek włóknistych, szczególnie w tętnicach wieńcowych. Blaszkę włóknistą są najważniejszymi zmianami patologicznymi w miażdżycy, odpowiadającymi za występowanie objawów klinicznych. Tworzą zmiany spoiste, jasnoszare i płaskowyniosłe. Mogą być zarówno twarde, jak i miękkie. Jeśli są odpowiednio duże i narastają do światła tętnicy to istotnie zmniejszają przepływ krwi przez naczynie. Mikroskopowo tworzą je monocyty, limfocyty, komórki piankowe oraz tkanka łączna, dotyczą głównie błony wewnętrznej [5].

W ostatnich latach dużą uwagę poświęca się roli blaszki miażdżycowej i śródbłonka w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych. Dowiedziono, że uszkodzenie śródbłonka oraz pęknięcie blaszki miażdżycowej prowadzą do aktywacji układu krzepnięcia. Odsłonięte zostają m.in. kolagen, vWF oraz lipidy, które aktywują płytki, czego efektem jest wytworzenie się skrzepliny w miejscu uszkodzenia tętnicy wieńcowej. Dodatkowo materiałem zatorowym mogą być również składniki pokrywy i zawartość pękniętej blaszki miażdżycowej. Makrofagi wchodzące w skład pękniętej blaszki miażdżycowej mogą uwalniać czynnik tkankowy, który prowadzi do aktywacji osoczowego procesu krzepnięcia. Konsekwencją jest rozwinięcie objawów ostrego zespołu wieńcowego (ACS - *acute coronary syndrome*), czyli niestabilnej choroby wieńcowej lub zawału mięśnia sercowego. Prawdopodobieństwo pęknięcia blaszki miażdżycowej jest zależne od jej stabilności [6,7]. Blaszkę, które posiadają grubą otoczkę włóknistą są stabilniejsze niż te z cienką otoczką. Zaburzenia w przepływie krwi, zakażenia, procesy zapalne, nadciśnienie tętnicze, a także czynniki drażniące zawarte w dymie tytoniowym mają szkodliwy wpływ na śródbłonek tętnic oraz stwarzają warunki sprzyjające destabilizacji i pękaniu blaszek miażdżycowych. Generalnie, blaszki z dużym jądrem lipidowym mają zdecydowanie większą skłonność do pęknięcia niż te, które zawierają mniej lipidów [8]. W leczeniu CAD stosujemy metody niefarmakologiczne, leczenie farmakologiczne oraz zabiegi rewaskularyzacyjne, takie jak: przezskórne interwencje wieńcowe i zabiegi przeszłowania aortalno-wieńcowego w celu ochrony chorego przed przewlekłym niedokrwieniem i redukcji ryzyka ostrego zespołu wieńcowego.

1.2. Przeskórne interwencje wieńcowe w stabilnej chorobie wieńcowej

Obecnie dysponujemy dwoma sprawdzonymi i stosowanymi na szeroką skalę metodami rewaskularyzacji niedokrwionego mięśnia sercowego: zabiegami przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) i przeszłowaniem aortalno-wieńcowym (CABG). W trakcie zabiegu PCI światło naczynia zostaje poszerzone od wewnątrz za pomocą specjalnie skonstruowanych cewników balonowych lub innych urządzeń laserowych i mechanicznych. Chirurgiczne pomostowanie aortalno-wieńcowe, które polega na ominięciu zwężonych segmentów tętnic wieńcowych autologicznymi przeszłami tętniczymi lub żylnymi, przywraca prawidłowy napływ do dystalnych odcinków tętnic wieńcowych.

Andreas Grunzig w 1977 roku z sukcesem wykonał po raz pierwszy zabieg angioplastyki balonowej [9] i tak rozpoczął erę niechirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego. W Polsce pierwszy taki zabieg został wykonany w kwietniu 1981 roku przez prof. Witolda Rużyłło. Technika wprowadzona blisko 30 lat temu wykorzystywana jest do dnia dzisiejszego w prawie niezmienionej formie. Istotą zabiegu jest wprowadzenie poprzez nakłucie tętnicy obwodowej (najczęściej stosowany dostęp to tętnica promieniowa lub udowa) cewnika do ujścia zwężonej tętnicy wieńcowej. Następnie poprzez kanał cewnika, pod kontrolą promieni rentgenowskich, wsuwa się prowadnik w miejsce zwężenia. Na nim wprowadza się w miejsce istotnego zwężenia cewnik balonowy, który wypełnia się na kilkadziesiąt sekund pod ciśnieniem kilkunastu atmosfer. Rozprężenie balonu powoduje poszerzenie światła naczynia. Jest to wynikiem miejscowego pęknięcia i rozdarcia blaszki miażdżycowej oraz jej kompresji i wgniecenia w ścianę tętnicy. Elementem zabiegu jest często pęknięcie błony wewnętrznej (*intimy*) i częściowo także środkowej (*media*), zwłaszcza na brzegach blaszki miażdżycowej. Mechaniczne rozciągnięcie ściany naczynia jest dodatkowym czynnikiem poszerzającym światło [10, 11, 12]. Jeżeli pierwotny efekt nie jest zadowalający można zabieg powtórzyć, wypełniając balon większym ciśnieniem lub dokonać implantacji stentu wieńcowego.

Dzisiaj implantacja stentów to główna metoda leczenia choroby wieńcowej. Wszczepianie stentów zgodnie z zaleceniami ESC, dotyczącymi przezskórnych interwencji wieńcowych z 2005 roku ma przewagę nad angioplastyką balonową, m.in. ze względu na możliwy do przewidzenia wynik angiograficzny po wszczepieniu stentu, niezależnie od złożoności zwężenia. Angioplastyka balonowa może nie dać

oczekiwanego poszerzenia światła tętnicy i być powikłana rozwarstwieniem lub pęknięciem blaszki miażdżycowej. Wszczepienie stentu zapobiega nagłemu zamknięciu naczynia po angioplastyce balonowej. Wiąże się także z mniejszą częstością restenoz w średniej i długiej obserwacji, a także z mniejszą umieralnością. W mniejszych tętnicach wieńcowych oraz w przęsłach żylnych korzyści z rutynowego wszczepiania stentów są jeszcze większe. Mamy do dyspozycji stenty metalowe (BMS - *bare metal stent*) oraz stenty uwalniające leki (DES - *drug eluting stent*). Po 5 latach od wszczepienia stentu metalowego niepowlekanego, dalszy przebieg kliniczny zależy od postępu choroby w segmentach innych niż stentowane - tam zmiana pozostaje stabilna. Zalecenia ESC mówią także o udowodnionych korzyściach z wszczepienia stentu *Cypher* - uwalniającego sirolimus i stentu *Taxus* - uwalniającego paklitaksel w zmianach *de novo* we własnych tętnicach u pacjentów z objawową chorobą wieńcową, u których średnica stentowanej tętnicy wynosi <3mm lub ma długość >15mm.

Na podstawie obrazu angiograficznego wyróżnia się trzy rodzaje przewężeń w tętnicach wieńcowych: A, B i C. Podział ten stanowi podstawę do oceny prawdopodobieństwa uzyskania skutecznej rewaskularyzacji metodą przezskórną i określenia ryzyka zamknięcia tętnicy w trakcie zabiegu, Tabela 1 [13].

Tabela 1. Angiograficzna klasyfikacja zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych wg ACC/AHA

TYP ZMIANY	CHARAKTERYSTYKA ZMIANY	SKUTECZNOŚĆ PTCA	RYZYO ZABIEGU
A	<ul style="list-style-type: none"> • koncentryczna • krótka (<10mm) • łatwy dostęp • łagodna krzywizna (<45 stopni) • gładki obrys • bez zwapnień • poza ujściem tętnicy • bez cech skrzepliny 	>85%	małe
B	<p>B1</p> <ul style="list-style-type: none"> • ekscentryczna • długość zmiany 10 - 20mm • umiarkowanie kręty odcinek proksymalny • umiarkowana krzywizna (45 - 90 stopni) • nieregularne zarysy <p>B2</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyraźne zwapnienia • niedrożność <3 miesięcy • lokalizacja w ujściu lub przy podziale tętnicy • obecna skrzeplina 	60 - 85%	średnie
C	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany rozsiane >20 mm • bardzo kręty odcinek • proksymalna lokalizacja • duża krzywizna >90 stopni • niedrożność >3 miesięcy • zdegenerowany pomost żylny 	<60%	duże

Głównymi zaletami przezskórnych interwencji wieńcowych jest możliwość kilkukrotnego powtarzania zabiegów oraz mała ilość powikłań okołozabiegowych. Chorzy poddawani zabiegom PCI nie wymagają długiej hospitalizacji i szybko powracają do zwykłej aktywności życiowej i zawodowej. Jednak niewątpliwymi ograniczeniami tej metody są:

1. ryzyko ostrego zamknięcia tętnicy wieńcowej i w konsekwencji powstania tzw. zawału okołozabiegowego,
2. ryzyko restenozy, czyli możliwość nawrotu zwężenia w miejscu poddanym interwencji [14].

Dotychczasowe badania wskazują, że dzięki zabiegowi angioplastyki jesteśmy w stanie istotnie zwiększyć światło naczynia wieńcowego, a zatem skutecznie wyeliminować subiektywne i obiektywne objawy niedokrwienia miokardium [15, 16, 17]. Aktualne rekomendacje ESC, dotyczące wskazań do przezskórnych interwencji wieńcowych, opublikowane w 2005 roku, uporządkowano zgodnie z ogólnie przyjętą gradacją dowodów naukowych. Zalecenia te zostały oparte głównie na podstawie badań randomizowanych o odpowiedniej mocy statystycznej z „twardymi” punktami końcowymi, Tabela 2.

Tabela 2. Zalecenia dotyczące PCI w stabilnej chorobie wieńcowej wg ESC 2005 [18]

WSKAZANIA	KLASA ZALECEŃ I GRADACJA DOWODÓW NAUKOWYCH	BADANIA RANDOMIZOWANE STANOWIĄCE DOWÓD NAUKOWY KLASY A LUB B
Rozległe niedokrwienie potwierdzone obiektywną metodą	I A	MACE, ACIP
Przewlekła niedrożność naczynia	IIa C	-
Pacjenci wysokiego ryzyka chirurgicznego, w tym z EF<35%	IIa B	AWESOME
Choroba wielonaczyniowa/cukrzyca	IIb C	-
Niezabezpieczone zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej i brak innych opcji rewaskularyzacji	IIb C	-
Rutynowa implantacja stentu w zmianach <i>de novo</i> w naczyniach natywnych	I A	BENESTENT-I, STRESS
Rutynowa implantacja stentu w zmianach <i>de novo</i> w pomostach żylnych	I A	SAVED, VENESTENT

Porównanie przezskórnych interwencji wieńcowych z leczeniem zachowawczym przeprowadzono w trzech dużych próbach klinicznych z randomizacją. Celem badania VA-ACME (*Veterans Affairs ACME Investigators*) [19, 20] była ocena przewagi PCI nad leczeniem zachowawczym w likwidowaniu dolegliwości dławicowych u pacjentów z jedno- i dwunaczyniową chorobą niedokrwinną serca. Wykazano, że w grupie chorych poddanej PCI w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie farmakologicznie, wcześniej i skuteczniej osiągnięto ustąpienie dolegliwości dławicowych, a także uzyskano istotnie większe zwiększenie tolerancji wysiłku fizycznego oraz znacznie lepszą redukcję niedokrwienia ocenianego w testach wysiłkowych. Korzyści płynące z wykonania przezskórnej interwencji wieńcowej u pacjentów z chorobą jednonaczyniową utrzymywały się długotrwale [20].

Interesujące było także badanie ACIP (*Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot*), w którym analizie poddano chorych z ciężkim niedokrwieniem związanym z wysiłkiem fizycznym lub z niemyim niedokrwieniem zarejestrowanym w badaniu elektrokardiograficznym metodą Holtera [21]. W dwuletniej obserwacji stwierdzono istotną redukcję śmiertelności w grupie pacjentów, u których wykonano PCI w porównaniu do grupy leczonych zachowawczo: 1.1% vs. 4.4%. Należy zwrócić uwagę, że różnice wystąpiły mimo ustąpienia niedokrwienia w badaniach dodatkowych wśród pacjentów leczonych zachowawczo [22]. Z kolei w badaniu AVERT (*Atorvastatin versus Revascularization Treatment*) wykazano, że w grupie osób ze stabilną chorobą wieńcową, które mają niewielkie lub nie mają dolegliwości dławicowych, korzystny efekt PCI jest mało prawdopodobny [23, 24]. W okresie 18-miesięcznej obserwacji incydenty niedokrwienia występowały u 21% chorych leczonych za pomocą PCI i tylko u 13% pacjentów otrzymujących intensywne leczenie hipolipemizujące. Istnieją jednak dość poważne zastrzeżenia do wyników tego badania, jak np. bardziej agresywne stosowanie statyn w grupie leczonej farmakologicznie czy zbyt rzadkie stosowanie stentów podczas zabiegów PCI- jedynie u 30% chorych w badanej grupie.

RITA-2 (*Randomised Intervention Treatment of Angina-2*) to również badanie porównujące leczenie farmakologiczne z leczeniem za pomocą PCI u chorych ze stabilną chorobą wieńcową kwalifikujących się do obu sposobów leczenia [25]. Podczas obserwacji trwającej blisko dwa i pół roku odsetek zgonów lub zawałów mięśnia sercowego w grupie leczonej farmakologicznie wynosił 3.3%, natomiast u chorych poddanych PCI - aż 6.3%. W grupie pacjentów leczonych PCI, zwłaszcza w przypadku ciężkiej postaci dławicy, uzyskiwano większą poprawę kliniczną w postaci redukcji dolegliwości. Zwraca się uwagę, że w badaniu tym tylko niespełna 8% pacjentów miało implantowany stent, a protokół badania nic nie mówi o stosowaniu leków przeciwplatekcyjnych – tiklopidyny czy kłopidogrelu u chorych poddanych PCI.

W 2000 roku w *British Medical Journal* opublikowano metaanalizę prób klinicznych z randomizacją, która wykazała, że u chorych ze stabilną chorobą wieńcową zabieg angioplastyki powoduje przede wszystkim istotne złagodzenie objawów dławicowych. Natomiast nie wykazano wpływu angioplastyki na liczbę zgonów, zawałów mięśnia sercowego lub konieczności ponownej rewaskularyzacji. W 2005 roku Katritsis i wsp. opublikowali metaanalizę porównującą wyniki rewaskularyzacji wieńcowej metodą PCI w grupie 1476 chorych z terapią zachowawczą

stosowaną u 1474 pacjentów. Autorzy dokonali analizy 11 randomizowanych prób klinicznych, m.in. badań: RITA-2, ACME, AVERT i MASS II. Wszyscy poddani analizie pacjenci mieli chorobę wieńcową, udokumentowaną obecnością istotnego zwężenia w jednym lub więcej naczyniach w badaniu angiograficznym. Końcowa analiza wykazała brak różnic między grupą chorych poddanych PCI a leczoną zachowawczo, w kontekście redukcji całkowitej śmiertelności. Zaobserwowano natomiast tendencję do nieznacznie większego odsetka zgonów sercowych i 30% wzrostu ryzyka względnego zawału niezakończonego zgonem wśród pacjentów poddanych PCI. Nie wykazano różnic w konieczności leczenia kardiochirurgicznego między badanymi grupami. Natomiast jednoznacznie wykazano, że PCI jest terapią skuteczniej redukującą dolegliwości dławicowe i poprawiającą jakość życia u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową w porównaniu do postępowania zachowawczego.

Publikacja, która pojawiła się w marcu 2007 roku w New England Journal of Medicine, a dotycząca randomizowanego, wieloośrodkowego badania COURAGE uzupełnia dotychczasową wiedzę na temat elektrywnych zabiegów PCI u chorych ze stabilną chorobą wieńcową. Analizą objęto 2287 pacjentów ze stabilną i udokumentowaną angiograficznie CAD - 1149 zostało poddanych PCI, a 1138 otrzymało jedynie leczenie zachowawcze. Po około 5-letniej obserwacji wykazano, że PCI w połączeniu z intensywnym leczeniem farmakologicznym i odpowiednimi zmianami stylu życia, nie zmniejszyła w porównaniu z samym leczeniem zachowawczym ryzyka zgonu oraz zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem. Jedynie w obserwacji rocznej i trzyletniej PCI wiązała się z rzadszym występowaniem dolegliwości dławicowych. Wyniki badania COURAGE są poddawane krytyce szczególnie ze względu na to, że większość pacjentów w grupie leczonej tylko zachowawczo miała wykonany zabieg PCI w trakcie obserwacji [26].

Dlatego aktualnie głównym wskazaniem dla PCI w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową jest zmniejszenie dolegliwości dławicowych oraz poprawa tolerancji wysiłku, gdy nie można osiągnąć tego celu za pomocą optymalnego leczenia zachowawczego tzn. pełnej farmakoterapii i zmiany stylu życia.

W praktyce klinicznej często zastanawiamy się, czy pacjent ze stabilną chorobą wieńcową odniesie większe korzyści po wykonaniu zabiegu PCI czy po poddaniu go operacji kardiochirurgicznej - CABG. Odpowiedź na to pytanie przybliżyła nam metaanaliza 13 prób klinicznych, dotycząca blisko 8 tysięcy pacjentów,

a obejmująca lata 1987 - 1999 wykonana przez Hoffmana wsp. W trakcie 8 lat obserwacji nie zarejestrowano znamiennych statystycznie różnic w śmiertelności pomiędzy obiema grupami chorych poddanych CABG lub PCI [27]. Należy zwrócić uwagę, że istotną rolę w analizie tych obserwacji odgrywa częstość stosowania stentów podczas zabiegów PCI, ponieważ implantacja stentów do naczyń wieńcowych, poprzez redukcję częstości występowania nawrotu zwężenia po PCI, zmniejszyła o ok. 50% konieczność powtórnej rewaskularyzacji. Zarówno leczenie kardiochirurgiczne, jak i angioplastyka wieńcowa łagodzą objawy kliniczne.

Ważnym badaniem było AWESOME [25]. Wykazano w nim, że zabieg PCI jest skuteczną, a zarazem bezpieczną alternatywą w stosunku do zabiegu CABG w grupie pacjentów z dużym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, a jednocześnie z niedokrwieniem mięśnia sercowego opornym na leczenie farmakologiczne. Natomiast pacjenci z: chorobą trójnaczyńową, cukrzycą lub zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej > 50% odnoszą większe korzyści z leczenia kardiochirurgicznego.

Stenty uwalniające leki (DES - *drug eluting stents*) od września 2001 roku, kiedy to zaprezentowano wyniki badania RAVEL, są stosowane celem prewencji i leczenia restenozy w wybranych zabiegach PCI. Do najczęściej stosowanych stentów uwalniających leki należą pokryte sirolimusem (*Cypher*) lub paklitakselem (*Taxus*). Rapamycyna zwana sirolimusem to lek immunosupresyjny, stosowany w transplantologii, jest to antybiotyk makrolidowy, będący produktem fermentacji *Streptococcus hygroscopicus*. Następstwem jej działania na ścianę naczynia jest zatrzymanie mitozy miocytów gładkich w fazie G1 [29]. Działanie paklitakselu, który wyizolowano z cisu pacyficznego (*Taxus brevifolia*) polega na stabilizacji mikrotubul cytoszkieletu, czego wynikiem jest hamowanie mitozy przez zablokowanie przejścia komórki do interfazy. Uwalniany ze stentu paklitaksel w ścianie tętnicy wieńcowej powoduje zahamowanie proliferacji miocytów gładkich, co pociąga za sobą zmniejszenie tworzenia się neointymy [30]. Zarówno stenty powlekane rapamycyną jak i paklitakselem w wielu badaniach okazały się skuteczne w zapobieganiu restenozie oraz istotnie redukowały odsetek ponownych rewaskularyzacji u chorych ze stabilną i niestabilną chorobą wieńcową [30, 31, 32, 33, 34]. Szczególnie zachęcająco prezentują się wyniki badań dotyczące zastosowania stentów uwalniających lek w grupach pacjentów z cukrzycą i zmianami w naczyniach mniejszego kalibru. Dane o częstości restenoz u chorych, u których użyto stentów powlekanych są bardzo zachęcające. Jednak nie są one oparte na badaniach klinicznych z randomizacją. W związku z tym,

European Society of Cardiology w swoich rekomendacjach, dotyczących PCI zaleca użycie stentów powlekanych w następujących sytuacjach klinicznych:

1. „stare” zamknięcie naczynia,
2. zmiany zlokalizowane na rozdwojeniu naczyń lub ostialnie,
3. zwężenia pomostów żylnych,
4. cukrzyca,
5. choroba wielonaczyniowa,
6. niezabezpieczone zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej,
7. restenoza w obrębie stentu.

Jak dotąd, mimo pewnych kontrowersji dotyczących możliwości późnej zakrzepicy w stentach powlekanych, ich implantacja przy stosowaniu odpowiedniego leczenia przeciwplatekowego jest procedurą zarówno skuteczną, jak i bezpieczną w leczeniu pacjentów z CAD. Oczywiście nie mniej istotne jest doświadczenie operatorów wykonujących zabieg PCI. To właśnie suma tych wszystkich składników decyduje o powodzeniu zabiegu i zmniejsza do minimum ryzyko nawrotu zwężenia i zakrzepicy w tętnicach wieńcowych i co się z tym wiąże - redukcji powikłań okołozabiegowych i dobrych efektów w obserwacji odległej.

Reasumując należy podkreślić, że w przypadku pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową PCI jest metodą rewaskularyzacji z wyboru, przede wszystkim u chorych, którzy posiadają w obiektywnej ocenie duży obszar niedokrwienia mięśnia sercowego. Dotyczy to większości rodzajów zmian miażdżycowych, za wyjątkiem chorych z przewlekłą niedrożnością naczynia, u których nie ma możliwości technicznych przejścia przez zamknięcie za pomocą przewodnika. Analizy wcześniejszych badań wskazywały nieznacznie dłuższe przeżycie po rewaskularyzacji kardiochirurgicznej w porównaniu do zabiegów PCI bez użycia stentów. Od momentu wprowadzenia do szerokiego użycia stentów BMS oraz stentów uwalniających leki – DES, a także możliwości nowych metod leczenia wspomagającego, cały czas obserwuje się poprawę wyników PCI. Dlatego wydaje się, że w przyszłości wybór pomiędzy PCI a CABG będzie opierał się głównie na technicznych możliwościach w zakresie kardiologii inwazyjnej i kardiochirurgii, doświadczeniach danego ośrodka, a także preferencji chorego. W chwili obecnej wiemy, że do czasu uzyskania nowych, przekonujących dowodów, PCI u pacjentów z cukrzycą i zmianami wielonaczyniowymi oraz z niezabezpieczonym istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, można stosować tylko w szczególnych sytuacjach. Aktualne zalecenia dotyczące stosowania

PCI u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Zalecenia ESC dotyczące stosowania PCI w stabilnej chorobie wieńcowej

W CELU POPRAWY ROKOWANIA	W CELU ZMNIEJSZENIA OBJAWÓW
	<p>Klasa I PCI w chorobie jednonaczyniowej, gdy występują techniczne warunki do wykonania przezskórnej rewaskularyzacji u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami, nieskutecznie kontrolowanymi za pomocą farmakoterapii, pod warunkiem, że ryzyko zabiegu nie przewyższa potencjalnych korzyści terapeutycznych (A)</p> <p>Klasa I PCI w chorobie wielonaczyniowej przy braku anatomicznych czynników ryzyka samego zabiegu, gdy występują techniczne warunki do wykonania przezskórnej rewaskularyzacji u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami, nieskutecznie kontrolowanymi za pomocą farmakoterapii, pod warunkiem, że ryzyko zabiegu nie przewyższa potencjalnych korzyści terapeutycznych (A)</p>
<p>Klasa IIa PCI lub CABG u chorych z odwracalnym niedokrwieniem w badaniach czynnościowych i udokumentowanymi częstymi epizodami niedokrwienia podczas codziennej aktywności (A)</p>	<p>Klasa IIa PCI w chorobie jednonaczyniowej, gdy występują techniczne warunki do wykonania przezskórnej rewaskularyzacji u chorych z dolegliwościami łagodnymi lub umiarkowanymi, których nie są oni w stanie zaakceptować, pod warunkiem, że ryzyko zabiegu nie przewyższa potencjalnych korzyści terapeutycznych (A)</p>

1.3. Markery martwicy mięśnia sercowego

Dzięki dynamicznie rozwijającej się medycynie laboratoryjnej wprowadzono do użytku nowe markery martwicy kardiomiocytów, które odznaczają się wysoką czułością i specyficznością w stosunku do komórek mięśnia sercowego. Definicja zawału wg Światowej Organizacji Zdrowia, która pozwalała rozpoznać zawał mięśnia sercowego przy spełnieniu dwóch z trzech wymienionych elementów: typowych objawów klinicznych, typowych zmian w 12-odprowadzeniowym EKG oraz charakterystycznym wzroście i spadku enzymów sercowych, stała się niewystarczająca. Według definicji *American College of Cardiology, American Heart Association* i *European Society of Cardiology*, uaktualnionej w 2007 roku, za zawał mięśnia sercowego w warunkach klinicznych uznaje się typowy wzrost i spadek stężenia wskaźników martwicy mięśnia sercowego (sercowej troponiny i/lub CK-MB) przy współwystępowaniu przynajmniej jednego z poniższych objawów:

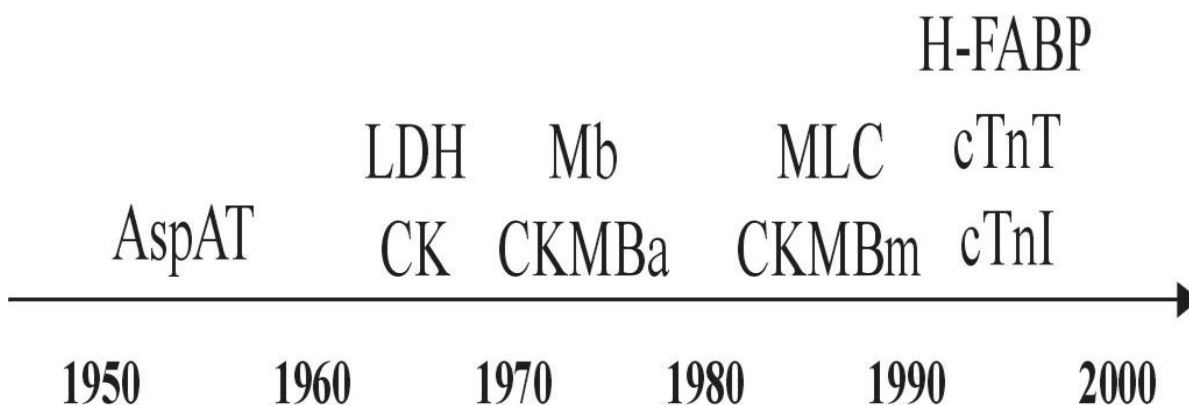
1. objawy podmiotowe niedokrwienia mięśnia sercowego,
2. zmiany EKG wskazujące na świeże niedokrwienie - nowe zmiany ST-T lub nowo powstały blok lewej odnogi pęczka Hisa (*left bundle branch block* - LBBB),
3. powstanie patologicznych załamek Q w EKG,
4. dowody w badaniach obrazowych na nowy ubytek żywotnego mięśnia sercowego lub nowe odcinkowe zaburzenia ruchu ściany serca [64].

W porównaniu do starej definicji stosowanej przez WHO, która umożliwiała rozpoznanie zawału u chorych bez laboratoryjnego potwierdzenia martwicy kardiomiocytów, wytyczne ESC i ACC z 2000 oraz ich uaktualnienie z 2007 roku opierają się głównie na biochemicznych wskaźnikach uszkodzenia miokardium, w szczególności troponinach sercowych.

Szacuje się, że u około 35% pacjentów, u których wcześniej rozpoznawano niestabilną chorobę wieńcową na podstawie definicji zawału wg WHO, obecnie ze względu na podwyższone wartości stężeń wskaźników martwicy mięśnia sercowego rozpoznaje się zawał mięśnia sercowego [36]. Należy podkreślić, że wytyczne ESC, ACC, AHA z 2007 roku i *National Academy of Clinical Biochemistry (NACB)* z kwietnia 2004 roku zalecają używanie troponiny sercowej (T lub I) jako preferowanego biochemicznego markera martwicy komórek mięśnia sercowego. Za zawał mięśnia sercowego należy uznać każdą martwicę kardiomiocytów, przy

obecności klinicznych objawów niedokrwienia, wyrażoną jako wzrost wartości troponin sercowych (T lub I), przekraczający 99 percentyl dla danej grupy kontrolnej, przy czym współczynnik zmienności przy 99 percentylu nie powinien przekraczać 10%.

Pięćdziesiąt lat temu Karmen i wsp. wykazali, że u chorych z ostrym zawałem serca dochodzi do wzrostu stężenia transaminazy glutamino-szczawiooctowej (ASPAT) w surowicy [37]. Wprowadzone do diagnostyki zawału serca w latach sześćdziesiątych XX wieku: dehydrogenaza mleczanowa i kinaza keratynowa nie są wystarczająco specyficzne jako markery martwicy mięśnia sercowego. W 1972 roku rozpoczęto oznaczanie aktywności kineazy kreatynowej izoenzymu MB (CK-MB), w latach 80-tych udoskonalono ten test, wprowadzając masę CK-MB. Nadal stosuje się ją w wielu ośrodkach klinicznych jako jeden z podstawowych obok troponin wskaźnik uszkodzenia mięśnia serca, Rycina 1.



Rycina 1. Chronologia wprowadzania markerów sercowych do użytku klinicznego

AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, *LDH* – dehydrogenaza mleczanowa, *CK* - kineza kreatynowa, *Mb* – mioglobina, *CK-MBa* – aktywność CK-MB, *CK-MBm* – CK-MB mass, *MLC* – łańcuchy lekkie miozyny, *H-FABP* – białka wiążące kwasy tłuszczowe frakcja serowa, *cTnT* – troponina sercowa, *cTnI* – troponina sercowa I

Poszukiwania optymalnego markera uszkodzenia kardiomiocytów trwają już ponad pół wieku i jak dotąd nie udało się znaleźć wskaźnika, który zaspokoiłby wszystkie oczekiwania klinicystów. Jakie cechy powinien posiadać idealny marker martwicy mięśnia sercowego? Najważniejsze, aby występował w wysokim stężeniu w kardiomiocycie - zapewni mu to dużą czułość. Warunkiem wysokiej specyficzności jest niewystępowanie w innych tkankach poza sercową. Dotyczy to zarówno warunków fizjologicznych, jak i patologicznych. Ważna, szczególnie z klinicznego punktu widzenia, jest kinetyka uwalniania i eliminacji danego wskaźnika. Szybki wzrost jego

stężenia w surowicy od początku śmierci komórek umożliwia wczesną diagnozę. Kinetyka wzrostu stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego zależy przede wszystkim od 2 czynników:

- masy cząsteczkowej wskaźnika - im jest ona większa, tym wolniej się uwalnia z uszkodzonej komórki i odwrotnie - im mniejsza masa, tym szybciej można wykryć obecność wskaźnika w surowicy;
- rozmieszczenia w komórce – wskaźniki obecne w cytoplazmie są szybciej uwalniane niż te, które są elementami struktur komórki.

Istotny jest również czas konieczny do normalizacji podwyższonego stężenia wskaźnika. Jeżeli jest on długi, umożliwia to diagnostykę u pacjentów kilka dni po incydencie, natomiast krótki czas stwarza możliwość wykrycia tzw. dorzutu zawału. Kolejną ważną kwestią jest możliwość oceny rozległości martwicy kardiomiocytów oraz ryzyka sercowo-naczyniowego. Szerokie zastosowanie markera jest w praktyce klinicznej także uzależnione od technicznych możliwości szybkiego i taniego oznaczania [38].

Kinaza kreatynowa

Pierwsze informacje na temat możliwości zastosowania oznaczeń kinazy kreatynowej (CK) jako biochemicznego markera martwicy kardiomiocytów pojawiły się w połowie lat 60-tych XX wieku [39]. Niestety oznaczanie CK charakteryzowało się niską specyficznością, dlatego w latach 70-tych wprowadzono do praktyki oznaczanie aktywności izoenzymu sercowego CK-MB [40]. Lata 80-te z kolei przyniosły możliwość oznaczenia masy CK-MB, dzięki zastosowaniu specyficznych przeciwciał [41].

Kinaza kreatynowa to enzym występujący w cytoplazmie, katalizuje on reakcję fosforylacji kreatyny. CK składa się z dwóch podjednostek: M-mięśniowej i B-mózgowej, które tworzą 3 izoenzymy: CK-MM, CK-BB i CK-MB. Istotny jest fakt, że każdy z tych izoenzymów obecny jest w różnych tkankach i prezentuje odmienną aktywność. CK-BB to izoenzym, który dominuje w mózgu, pęcherzu moczowym i w jelitach, enzym CK-MM obecny jest zarówno w mięśniu sercowym, jak i w mięśniach szkieletowych. Jedynie CK-MB stanowi 20% aktywności CK w kardiomiocytach, natomiast w mięśniach szkieletowych tylko 1-3% tej aktywności [42]. Już po 4 godzinach od momentu martwicy kardiomiocytów dochodzi do wzrostu

stężenia CK-MB w surowicy. Wartości maksymalne CK-MB są obserwowane zwykle w 12-18. godzinie od początku objawów, a i co jest bardzo istotne z klinicznego punktu widzenia po 48-72 godzinach stężenie wraca do wartości referencyjnych [43] (Tabela 4). Masę CK-MB stosuje się jako tzw. wczesny wskaźnik martwicy kardiomiocytów ze względu na krótki czas, jaki upływa od momentu martwicy komórki mięśnia sercowego do wzrostu jego stężenia we krwi [44]. W celu osiągnięcia jeszcze większej specyficzności CK-MB można dokonać jednocześnie także pomiaru CK, a następnie wyliczyć stosunek CK-MB do CK. Jeżeli jest on większy niż 5% to sugeruje to zawał mięśnia sercowego, natomiast przy uszkodzeniu mięśni szkieletowych wartość wyliczonego współczynnika wynosi zwykle poniżej 3% [45].

CK-MB jest uwalniane do krwioobiegu zaraz po uszkodzeniu kardiomiocytów, jednak na początku jego stężenie nie przekracza wartości referencyjnych. Obserwacje wskazują, iż w ciągu pierwszych godzin zachodzi zmiana stosunku dwóch izoform CK-MB tzn. CK-MB1 i CK-MB2 [44]. W zdrowym kardiomiocycie występuje jedynie izoforma CK-MB2, która zaraz po uwolnieniu z komórki podlega działaniu karboksypeptydazy. W efekcie tej potranslacyjnej przemiany powstaje CK-MB1 [46]. U osób zdrowych obie izoformy występują w surowicy w zbliżonych stężeniach. W trakcie zawału mięśnia sercowego istotnie zwiększa się stężenie CK-MB2 i co się z tym wiąże - zmienia się stosunek CK-MB2/CK-MB1 z 1 do ponad 1,5. Zwykle już w drugiej godzinie zawału mięśnia sercowego dochodzi do wzrostu stężenia CK-MB2 i wartości stosunku CK-MB2 do CK-MB1, natomiast szczyt wartość ta osiąga pomiędzy czwartą a szóstą godziną. Wydaje się, że oznaczanie izoform CK-MB jest bardziej czułe i specyficzne niż oznaczanie masy CK-MB [44], ponieważ poziomy izoform CK-MB w surowicy ulegają normalizacji już w ciągu 18-24 godzin, a zatem oznaczanie może być szczególnie przydatne w diagnostyce dorzutu zawału [47] Tabela 4. Jednak oznaczeń poziomu izoform CK-MB nie stosuje się w rutynowej praktyce klinicznej, ponieważ wymaga to zastosowania specjalnych urządzeń do elektroforezy wysokonapięciowej.

Tabela 4. Podstawowe dane dotyczące kinetyki wzrostu i spadku wybranych markerów martwicy mięśnia sercowego

WSKAŹNIK	POCZĄTEK WZROSTU STĘŻENIA	MAKSYMALNE STĘŻENIE	POWRÓT DO WARTOŚCI REFERENCYJNYCH
CK-MB	4h	12-18h	48-72h
CK-MB(i)	2h	4-6h	18-24h
Mioglobina	2-3h	8-12h	24h
Troponiny	4-6h	12-18h	7-10 dni
H-FABP	2-3h	10h	24h
MLC	3-6h	4dni	10-14 dni

Mioglobina

W latach siedemdziesiątych XX wieku wprowadzono mioglobinę do praktyki klinicznej jako marker martwicy mięśnia sercowego. Występuje ona w cytoplazmie komórek mięśnia sercowego, a także mięśni szkieletowych. Jest białkiem o masie 17kDa, które zawiera grupę hemową. Już po 2 - 3 godzinach od chwili martwicy komórek mięśniowych można zaobserwować jej podwyższone stężenia w surowicy. Po 8 - 12 godzinach osiąga maksymalne wartości, natomiast po dwudziestu czterech jej stężenie normalizuje się [48], Tabela 4.

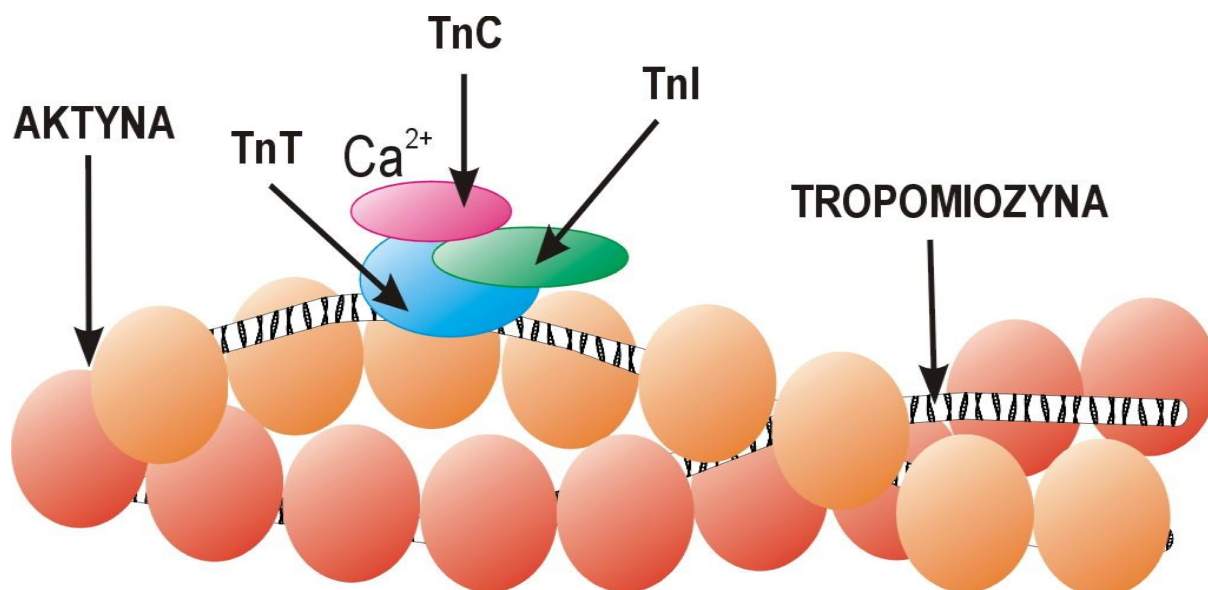
Obecnie z powodu wprowadzenia nowoczesnych metod analitycznych czas oznaczania poziomu mioglobiny wyraźnie się skrócił w porównaniu z testami stosowanym wcześniej. Dzięki tym właściwościom mioglobinę, obok CK-MB do czasu aktualizacji definicji MI w 2007 roku stosowano do oznaczania jako wczesny marker martwicy kardiomiocytów [49]. Nowe zalecenia wymieniają mioglobinę, obok sercowej troponiny T i I, kinazy kreatynowej (CK) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH) jako biomarker, którego pojawienie się we krwi może świadczyć o śmierci komórek mięśnia sercowego. Jednak aktualne zalecenia nie rekomendują mioglobiny jako zalecanego markera do rozpoznawania zawału serca. Najistotniejszą wadą mioglobiny jako wskaźnika jest brak wystarczającej specyficzności dla mięśnia sercowego - występuje zarówno w kardiomiocytach jak i w mięśniach poprzecznie prążkowanych i to w takiej samej postaci i w porównywalnych stężeniach. Dlatego w wielu sytuacjach klinicznych, na podstawie oceny jej stężenia nie można jednoznacznie wypowiedzieć się czy

rzeczywiście doszło do martwicy kardiomiocytów. Ponadto u chorych z niewydolnością nerek, jej oznaczanie obarczone jest dużym błędem, ponieważ mioglobina usuwana jest z organizmu przez nerki [50]. Mioglobiny używano jako wczesnego markera zawału mięśnia sercowego pod warunkiem jednoczesnego oznaczenia stężenia bardziej specyficznego wskaźnika to znaczy CK-MB lub troponin. Dość krótki czas, przez który utrzymują się podwyższone wartości stężenia mioglobiny we krwi po zawale mięśnia sercowego sprawiają, że można ją z powodzeniem stosować jako wskaźnik tzw. dorzutu zawału.[51]. Praktycznie obecnie mioglobina w diagnostyce kardiologicznej nie jest stosowana, ze względu na szeroki dostęp do zdecydowanie lepszych biomarkerów martwicy mięśnia sercowego.

Troponiny

W ciągu ostatnich 10 lat znacznie upowszechniło się oznaczanie nowych markerów – troponin. Są one bardziej swoiste i specyficzne od stosowanych wcześniej, m.in. mioglobiny, CK i CK-MB. Ponadto, charakteryzują się wysoką czułością, pozwalają na wykrycie martwicy mięśnia sercowego, nawet jeśli obejmuje ona tylko 1g tkanki sercowej [52]. To właśnie dzięki troponinom zaszło w ostatnich latach wiele zmian w diagnostyce i leczeniu ostrych zespołów wieńcowych.

Troponina to białko, które reguluje skurcz komórek mięśnia sercowego, ale również mięśni szkieletowych. Zbudowana jest z trzech podjednostek, odgrywających odmienną rolę podczas skurczu, Rycina 2.



Rycina 2. Kompleks aktyna-troponina-tropomiozyna.

TnT- troponina T, TnI Troponina I

Troponina C, posiadająca masę 18 kDa, to podjednostka z czterema miejscami wiążącymi jony wapnia. Zadaniem troponiny I, o masie 24 kDa, jest hamowanie ATP-azy aktynomiozyny. Natomiast funkcją troponiny T (37kDa) jest stabilizacja kompleksu troponiny C i I na tropomiozynie [53]. Istotny jest również fakt, że niewielka ilość troponin znajduje się także w cytoplazmie komórki; troponiny I około 3-4%, natomiast troponiny T około 6-8% [54]. Nie są one zatem tylko białkami strukturalnymi. Konsekwencją występowania i uwalniania frakcji cytozolowej jest wczesny wzrost stężenia troponin już po czterech - sześciu godzinach od martwicy. Ze względu jednak na fakt, że są one także elementami aparatu kurczącego miocytu, ich uwalnianie jest powolne [55]. Cechą charakterystyczną troponin jest także długi czas normalizacji ich stężenia – nawet 7-10 dni. Z tych też powodów znalazły one szerokie zastosowanie w diagnostyce choroby wieńcowej u chorych zgłaszających się do szpitalnych izb przyjęć nawet kilka dni po wystąpieniu bólów w klatce piersiowej. Tradycyjnie w celu wykrycia dorzutu zawału oznaczano CK-MB, ale wg nowej, uniwersalnej definicji zawału z 2007 roku uważa się, że oznaczenie troponiny sercowej dostarcza podobnych informacji. Aktualnie dorzut zawału rozpoznaje się, gdy kolejny poziom biomarkera jest $\geq 20\%$ w porównaniu z poprzednim oznaczeniem i jednocześnie przekracza zakres wartości referencyjnych.

Od czasu wprowadzenia do praktyki klinicznej troponiny T pojawił się szereg

kontrowersji na temat jej specyficzności. Testy, które początkowo stosowano do oznaczania troponiny sercowej T niestety wiązały się z występowaniem fałszywie dodatnich wyników u pacjentów obciążonych przewlekłą niewydolnością nerek, bądź miopatią [56, 57]. Ricchiuti i wsp. na podstawie przeprowadzonych badań wykazali, że u chorych obciążonych przewlekłą niewydolnością nerek dochodzi do dodatkowej ekspresji cTnT w komórkach mięśni szkieletowych. W związku z powyższym u tych chorych troponinę I uważa się za bardziej specyficzny marker martwicy mięśnia sercowego. W chwili obecnej stosuje się testy III generacji zawierające przeciwciała, które nie ulegają reakcji krzyżowej z cTnT, uwalnianą z mięśni szkieletowych [58]. Aktualnie uważa się, że u chorych dotkniętych skrajną niewydolnością nerek wzrost stężenia cTnT jest także swoisty dla uszkodzenia mięśnia sercowego. Panuje także pogląd, że troponina sercowa I nie jest obecna nigdzie poza tkanką sercową, ani w warunkach fizjologicznych, ani patologicznych [59].

Dzięki badaniom molekularnym wiadomo, że cTnI jest uwalniana zarówno w postaci wolnej jak i kompleksu w połączeniu z troponiną C [60]. Dodatkowo cTnI uwalniana do krwi po uszkodzeniu kardiomiocyta, ulega bardzo wielu modyfikacjom: jest degradowana przez proteazy, ulega także fosforylacji i defosforylacji, jak również może być utleniana lub redukowana [61]. Obecnie jest ponad 15 producentów, którzy oferują testy immunoenzymatyczne do oznaczeń cTnI. Test każdego z nich opiera się na innych przeciwciałach, skierowanych przeciwko różnym epitopom cTnI. Wydaje się, że modyfikacje potranslacyjne oraz użycie różnych przeciwciał odpowiadają za brak możliwości standaryzacji testów oceniających stężenie cTnI [62]. Nasuwa się pytanie: czy możemy porównywać ze sobą bezwzględne wartości między różnymi metodami analitycznymi? W badaniu przeprowadzonym przez Tate i wsp. porównano wartości stężeń troponiny I, uzyskane przy pomocy testów oferowanych przez czterech producentów. Wykazano, że bezwzględne wartości cTnI, uzyskane z wykorzystaniem testów różnych producentów, mogą różnić się nawet sześćdziesiąt razy [63]. Dlatego bardzo ważne jest ustalenie wartości referencyjnych obowiązujących w danym laboratorium dla danego rodzaju testu cTnI. Natomiast oznaczając cTnT możemy porównywać wyniki uzyskane w różnych laboratoriach. Badanie bowiem wykonywane jest jedynie za pomocą testu oferowanego przez jednego producenta. Zatem każde laboratorium analityczne zobowiązane jest do wyznaczenia własnych wartości referencyjnych dla poszczególnych testów oznaczających stężenia troponin I. Co istotne - za zwiększone wartości troponiny sercowej należy przyjmować wartości

przekraczające 99 percentyl w referencyjnej grupie kontrolnej przy błędzie precyzji dopuszczalnym, nieprzekraczającym 10% [49].

Właściwości troponiny sercowej T i I są bardzo zbliżone. Istnieje niewiele cech różniących je, które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej. Należą do nich m.in. różny czas początkowego wzrostu stężenia we krwi, możliwość porównywania wyników między różnymi laboratoriami czy też wzrost ich stężenia u chorych z niewydolnością nerek, Tabela 5.

Tabela 5. Właściwości troponin

RÓŻNE WŁAŚCIWOŚCI TROPONIN MAJĄCE WPŁYW NA ZASTOSOWANIE KLINICZNE	
<p>Troponina sercowa I</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek mniej wyników fałszywie dodatnich • Obecna tylko w mięśniu sercowym zarówno w warunkach fizjologicznych jak i patologicznych • Różne wartości w zależności od producenta testu 	<p>Troponina sercowa T</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nieco wcześniejszy wzrost stężenia we krwi w porównaniu z troponiną I. • Test oferowany przez jednego producenta - możliwość porównywania wyników między laboratoriami

Podwyższone poziomy stężenie, zarówno troponiny T, jak i I zwykle przypisujemy ostrym zespołom wieńcowym (ACS), ale istnieją także sytuacje kliniczne, niezwiązane z chorobą wieńcową, kiedy obserwuje się także wzrost troponin. Najważniejsze z nich przedstawiono w Tabeli 6 [64].

Tabela 6. Sytuacje kliniczne, przebiegające ze wzrostem stężenia troponin, niezwiązane bezpośrednio z ostrym zespołem wieńcowym

SYTUACJE KLINICZNE PRZEBIEGAJĄCE ZE WZROSTEM STĘŻENIA TROPONIN NIEZWIĄZANE BEZPOŚREDNIO Z OSTRYM ZESPOŁEM WIEŃCOWYM
<ul style="list-style-type: none">- Ostra zatorowość płucna, ciężkie nadciśnienie płucne,- Zapalenie mięśnia sercowego, zajęcie mięśnia sercowego w przebiegu zapalenia osierdzia lub wsierdzia,- Obrzęk płuc,- Tętniak rozwarstwiający aorty,- Zastoinowa niewydolność serca (ostra i przewlekła) ,- Kardiowersja elektryczna i ablacja,- Uraz serca,- Transplantacja serca,- Kardiotoksyczność leków stosowanych np. w onkologii,- Sepsa, stan krytyczny u chorych z niewydolnością oddechową,- Ostra gorączka reumatyczna,- Wada zastawki aortalnej,- Kardiomiopatia przerostowa,- Zespół balotującego koniuszka (zespół <i>tako-tsubo</i>),- Rabdomioliza z uszkodzeniem serca,- Niewydolność nerek,- Ostre choroby neurologiczne np. udar mózgu, krwotok podpajęczynówkowy,- Choroby naciekowe jak skrobiawica, sarkoidoza, twardzina, hemochromatoza,- Ekstremalny wysiłek fizyczny.

Sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (H-FABP)

Sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (*H-FABP*, *heart fatty acid binding protein*) jest to cytozolowe białko o niskiej masie 14,7 kDa. Jest ono odpowiedzialne za wewnątrzkomórkowy transport kwasów tłuszczowych w kardiomiocytach. Znajduje się ono także w mięśniach szkieletowych, jednak w znacznie mniejszych stężeniach.[65] H-FABP jest stosunkowo szybko uwalniane do krwioobiegu po uszkodzeniu kardiomyocytu, z powodu małej masy cząsteczkowej i rozmieszczenia w cytoplazmie. Podwyższone poziomy obserwujemy już po dwóch do trzech godzin od wystąpienia bólu w klatce piersiowej, natomiast do wyjściowych poziomów wracają już w ciągu dwudziestu czterech godzin [66] Tabela 4. Dzięki tym właściwościom H-FABP może stać się szczególnie przydatny w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych jako bardzo wczesny marker martwicy mięśnia sercowego. W pierwszych godzinach (2-3h) od pojawienia się bólu, oznaczanie białka H-FABP jest bardziej czułe niż innych tzw. wczesnych wskaźników jak CK-MB czy mioglobina [66]. Może ono z powodzeniem być także stosowane w praktyce klinicznej w celu oceny rozległości martwicy mięśnia sercowego, skuteczności reperfuzji czy też diagnostyki dorzutu zawału [67, 68]. Badanie H-FABP może być jedynie niemiarodajne u pacjentów dotkniętych niewydolnością nerek, bowiem białko to jest eliminowane właśnie drogą nerek. W warunkach fizjologicznych stężenie H-FABP we krwi jest uzależnione od stopnia uwalniania tego białka z mięśni szkieletowych. U zdrowych osób stężenie jego jest niskie natomiast u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek jest podwyższone, nawet, gdy nie są uszkodzone kardiomiocyty. W tej grupie chorych w przypadku uszkodzenia mięśnia sercowego podwyższone wartości stężeń H-FABP obserwujemy dłużej niż u osób z prawidłową funkcją nerek - powyżej 24 godzin [69]. W chwili obecnej dysponujemy już prostymi testami do jakościowego, szybkiego oznaczania H-FABP we krwi.

Łańcuchy lekkie miozyny (MLC)

Kolejnym wskaźnikiem, który może znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej są łańcuchy lekkie miozyny. Ich stężenie u chorych z zawałem mięśnia sercowego wykazuje istotną korelację z rozległością martwicy i rokowaniem po zawale [70, 71]. Miozyna to jedno z podstawowych białek sarkomeru, którego reakcja z aktyną

odpowiada za skurcz i rozkurcz mięśni. Miozyna zlokalizowana w kardiomiocytach składa się z dwóch rodzajów łańcuchów ciężkich: alfa i beta. Poszczególne z nich są połączone z dwoma rodzajami łańcuchów lekkich: RLC (*regulatory light chain*) i ELC (*essential light chain*). Masa każdego z nich wynosi około 20 kDa [72]. Ze względu na częściową lokalizację łańcuchów lekkich miozyny w cytozolu kardiomiocyta, podobnie jak w przypadku troponin, po uszkodzeniu komórki już po czterech do sześciu godzin dochodzi do wzrostu ich stężenia. Maksymalny poziom osiągają po czterech dniach, a ich stężenie normalizuje się po 10 - 14 dobie[73].

1.4. Markery martwicy mięśnia serca po przezskórnych interwencjach wieńcowych

Podczas zabiegów PCI czasami dochodzi do uwolnienia markerów martwicy mięśnia sercowego. Najczęściej jest to wzrost bezobjawowy, nieznacznie ponad górną granicę normy, bez towarzyszących objawów klinicznych zawału serca lub ostrego niedokrwienia. Zwykle zjawisko to tłumaczy się użyciem narzędzi w obrębie serca. Wśród najczęstszych przyczyn martwicy kardiomiocytów i w związku z tym obserwowanego wzrostu markerów martwicy w surowicy wymienia się: zamknięcie gałęzi bocznej, przerwanie krążenia obocznego, zatorowość obwodową, rozwarstwienie ściany tętnicy wieńcowej, zwolniony przepływ czy brak powrotu przepływu lub zaczopowanie mikrokrążenia. Może także dojść do zawału serca z powodu ostrej zakrzepicy w miejscu urazu związanego z angioplastyką balonową lub w implantowanym stencie. Nierzadko jednak obserwowany jest wzrost markerów martwicy mięśnia sercowego bez oczywistej klinicznie przyczyny.

W definicji zawału z 2000 roku kontrowersje budziła interpretacja wzrostu poziomu troponin po zabiegu PCI oraz po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. W aktualnej definicji z 2007 roku pojawiły się uzgodnione zalecenia, które dotyczą obu sytuacji. Po zabiegu PCI zawał mięśnia sercowego rozpoznaje się obecnie, gdy stężenie troponiny we krwi, a nie CK-MB, 3-krotnie przekracza górną granicę normy. W 2000 roku zawał okołozabiegowy po angioplastyce rozpoznawano, gdy poziom CK-MB przekraczał 3-krotnie górną granicę normy, a po operacji przeszłowania aortalno-wieńcowego, gdy występował 5-krotny wzrost CK-MB z towarzyszącymi objawami klinicznymi lub 10-krotny wzrost CK-MB bez

towarzyszących objawów. Obecnie po zabiegu CABG górna granica normy stężenia troponiny we krwi musi być 5-krotnie przekroczona z towarzyszącymi objawami klinicznymi. Jeśli natomiast po zabiegu PCI lub CABG stężenie troponiny jest zwiększone, ale nie osiąga uzgodnionego progu, wówczas rozpoznaje się, zgodnie z zaktualizowaną definicją: „uszkodzenie mięśnia sercowego związane z zabiegiem rewaskularyzacji”, a nie zawał serca. Autorzy uaktualnionej definicji zawału mięśnia sercowego arbitralnie przyjęli wyżej wspomniane wartości. Rozgraniczają one dwa istotnie różniące się stany, jakkolwiek o identycznym patomechanizmie – uszkodzenie mięśnia sercowego związane z zabiegiem rewaskularyzacyjnym, a zawałem okołozabiegowym. Dlatego tak kluczowe w diagnostyce wspomnianych stanów jest precyzyjne oznaczanie poziomu markerów martwicy mięśnia sercowego u chorych poddawanych zabiegom PCI czy CABG. Niewłaściwie określony zakres wartości referencyjnych biomarkerów może skutkować w nad- lub niedowykrywalności wspomnianych zdarzeń. Nie w pełni są poznane wszystkie okoliczności i uwarunkowania związane z uwolnieniem markerów martwicy mięśnia sercowego w wyniku uszkodzenia mięśnia sercowego, związanego z zabiegami przezskórnej rewaskularyzacji. Istnieją także duże kontrowersje dotyczące znaczenia wzrostu wskaźników martwicy kardiomiocytów dla rokowania pacjentów poddawanych PCI. Opublikowane dotychczas wyniki nielicznych obserwacji są często ze sobą sprzeczne i niejednoznaczne. Niniejsza praca jest próbą wzbogacenia wiedzy na temat czynników sprzyjających wzrostom markerów martwicy po elektrywnych zabiegach PCI u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową oraz wykazania możliwego związku obserwowanych wzrostów z niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w okresie okołozabiegowym oraz rokowaniem odległym w obserwacji 12-miesięcznej.

2. CELE BADANIA I GŁÓWNE HIPOTEZY BADAWCZE

2.1. Cele badania

Celem prowadzonych badań było:

1. ocena wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego w surowicy krwi po zabiegu elektywnej przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową:
 - a) kinazy kreatynowej izoenzym MB- CK-MB,
 - b) sercowej troponiny T- cTnT,
 - c) sercowej troponiny I- cTnI, porównując testy następujących producentów - (*Behring, Abbott AxSYS, Abbott Architekt*);
2. Określenie związku między wzrostem poszczególnych markerów martwicy mięśnia sercowego a zastosowaną metodą PCI oraz charakterystyką kliniczną pacjentów;
3. Wykazanie ewentualnego związku między wzrostem markerów martwicy mięśnia sercowego po zabiegu PCI, a ryzykiem poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE), takich jak: zgon, zawał mięśnia sercowego, kolejna rewaskularyzacja leczonego naczynia w rocznej obserwacji w badanej grupie chorych.

2.2. Główne hipotezy badawcze

1. Elektywny zabieg PCI jest związany z możliwością wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.
2. Wzrost markerów martwicy mięśnia sercowego jest zależny od zastosowanej metody PCI oraz charakterystyki klinicznej pacjenta.
3. Wzrost markerów martwicy mięśnia sercowego po elektywnych zabiegach PCI u pacjentów ze stabilną CAD jest związany ze wzrostem ryzyka występowania MACE, takich jak: zgon, zawał mięśnia sercowego, kolejna rewaskularyzacja leczonego naczynia w obserwacji odległej.

3. MATERIAŁ I METODY

3. 1. Badana grupa

Badania zostały przeprowadzone w grupie 101 pacjentów z potwierdzoną angiograficznie chorobą wieńcową (minimum 50% zwężenia światła naczynia we wcześniej wykonanej koronarografii) w wieku od 41 do 79 lat, średni wiek ($64,5 \pm 9,7$ lat), hospitalizowanych w I Katedrze i Klinice Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 2003 - 2004, w celu wykonania planowego zabiegu PCI (kierownik prof. dr hab. med. Andrzej Rynkiewicz). Zabiegom tym poddano chorych w Pracowni Diagnostyki Inwazyjnej I Katedry i Kliniki Kardiologii AM w Gdańsku (kierownik dr med. Dariusz Ciećwierz). Wszyscy pacjenci włączeni do badania wyrazili pisemną zgodę po zapoznaniu się z jego projektem, zaaprobowanym przez Terenową Komisję Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku.

Z badania wyłączono chorych:

1. z ostrym zespołem wieńcowym w okresie ostatnich 3 miesięcy przed obecną hospitalizacją,
2. po zabiegu chirurgicznej rewaskularyzacji CABG,
3. z istniejącym istotnym zwężeniem w obrębie pnia lewej tętnicy wieńcowej,
4. u których wyjściowo przed planowanym zabiegiem PCI obserwowano wzrost markerów martwicy mięśnia sercowego,
5. z istotną wadą zastawkową,
6. z rozpoznaną chorobą terminalną.

Dane kliniczne, które dotyczyły dotychczasowego przebiegu choroby wieńcowej, a także czynników ryzyka miażdżycy tętnic wieńcowych zostały zebrane w oparciu o formularz wywiadu, stworzony na potrzeby tego badania. Przebyty zawał mięśnia sercowego rozpoznawano na podstawie standardowych kryteriów, tzn. typowych objawów klinicznych, wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego oraz typowych zmian elektrokardiograficznych. Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano wówczas, kiedy przynajmniej dwukrotny pomiar wykazywał wartości ≥ 140 mmHg dla ciśnienia skurczowego i/lub ≥ 90 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego oraz w przypadku, gdy wcześniej u chorego rozpoznawano nadciśnienie tętnicze i/lub kiedy chory przyjmował leki hipotensyjne. Cukrzycę rozpoznawano na podstawie standardowych kryteriów WHO, a także na podstawie wywiadu i wdrożonego leczenia hipoglikemicznego.

Za palacza tytoniu uznawano osobę, która paliła w momencie włączenia do badania lub zaprzestała palenia mniej niż 5 lat wcześniej. Frakcję wyrzucania lewej komory (LVEF) określano w rutynowym badaniu echokardiograficznym. Charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Charakterystyka kliniczna badanej grupy

n= 101	
Wiek [lata]	64.5 ±9.7
Płeć	K - 29 (28.7%) M - 72 (71.3%)
BMI [kg/m²]	27.7±3.5
Klasa CCS I	12 (12.1%)
II	49 (49.5%)
III	33 (33.3%)
IV	6 (6.1%)
Niewydolność serca	8 (8.1%)
EF [%]	58±11
Przebyty MI	63 (63.6%)
Przebyty zabieg PCI	47 (47.4%)
Nadciśnienie tętnicze	79 (79.8%)
Cukrzyca	22 (22.2%)
Pałacy papierosy	53 (53%)

3.2. Badania laboratoryjne

Badania analityczne wykonano w Katedrze Biochemii Klinicznej Akademii Medycznej w Gdańsku, kierowanej przez prof. dr. hab. Andrzeja Szutowicza oraz Centralnym Laboratorium Klinicznym Akademickiego Centrum Medycyny Laboratoryjnej Szpitala Akademii Medycznej w Gdańsku, kierowanym przez dr. med. Zenona Jakubowskiego. Materiał do badań stężeń markerów martwicy mięśnia sercowego stanowiła krew obwodowa pobrana do suchej próbówki przed zabiegiem PCI oraz 6 i 12 godzin po zabiegu. Próbki z krwią odwirowano przy 2500 g przez 5 min., uzyskaną surowicę przechowano w temp. -20°C, w celu wykonania dalszych oznaczeń przez okres 2 tygodni.

Oznaczenia izoenzymu kinazy kreatynowej CK-MB wykonywano przy użyciu zestawu CK-MB oraz analizatora Dimension RxI. (*Dade Behring, Newark, USA*). Za górną granicę wartości referencyjnych przyjęto wartość 3.6 ng/ml.

Stężenia sercowej izoformy troponiny T – cTnT- zostały oznaczone za pomocą zestawu do oznaczania cTnT oraz systemu analitycznego Elecsys 1010 (*Roche Diagnostics, Bazylea, Szwajcaria*). Wartość 0.03 ng/ml uznano za granicę.

Oznaczeń cTnI (*Bering*) dokonano przy użyciu zestawu do oznaczania troponiny I-cTnI oraz analizatora Dimension RxL Stratus CS (*Dade Behring, Newark, USA*). Za górną granicę wartości referencyjnych uznano stężenie 0.16 ng/ml.

Wartości cTnI (*Abbott AxSYS*) oznaczono przy pomocy zestawu do oznaczania troponiny I-cTnI oraz testów AxSYS firmy Abbott. Wartość 1.22ng/ml została uznana za górną wartość referencyjną.

Oznaczeń cTnI (*Architect*) dokonano przy pomocy testów firmy Abbott – seria Architect (*Abbott Laboratories, Chicago, USA*)

Zgodnie z zaleceniami ESC, AHA i NACB za istotny wzrost markera martwicy mięśnia sercowego uznano wartość markera w surowicy przekraczający 99 percentyl dla grupy kontrolnej przy współczynniku zmienności nie przekraczającym 10%. Przy ustalaniu granicy istotnego wzrostu analizowanych markerów oparto się na danych z badań klinicznych dołączonych do zestawu odczynników przez producentów, Tabela 8.

Tabela 8. Górna granica wartości referencyjnych badanych markerów martwicy mięśnia sercowego

Marker	Wartość referencyjna
Kinaza kreatynowa izoenzym MB	< 3.6 [ng/ml]
Troponina sercowa T	< 0.03 [ng/ml]
Troponina sercowa I (<i>Dade Behring</i>)	< 0.16 [ng/ml]
Troponina sercowa I (<i>Abbott AxSYS</i>)	< 1.22 [ng/ml]
Troponina sercowa I (<i>Abbott Architekt</i>)	< 0.2 [ng/ml]

Podstawowe badania laboratoryjne wykonywane rutynowo u pacjentów poddawanych elektrywnym zabiegom PCI, takie jak: morfologię krwi, kreatyninę, glukozę, HbA1c, profil lipidowy tzn. cholesterol całkowity, cholesterol HDL, trójglicerydy (poziom cholesterolu LDL wyliczano z równania Friedewalda) oraz poziom homocysteiny oznaczano standardowymi metodami analityki medycznej. Charakterystykę podstawowych parametrów biochemicznych badanej grupy przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9. Średnie wartości podstawowych parametrów biochemicznych w badanej grupie.

Badanie	Wartość
RBC [T/l]	4.7±0.5
Hb [g/l]	13.9±1.3
Ht [%]	41.9±4.2
PLT [G/l]	247±68
WBG [G/l]	8.2±18.4
Glukoza [mg/dl]	107±30
Cholesterol całkowity [mg/dl]	199±50
TAG [mg/dl]	164±84
Chol - HDL [mg/dl]	51±12
Chol – LDL [mg/dl]	116±17
HbA1c [%]	6.1±1.0
Homocysteina [μmol/l]	16.7±10.3
Kreatynina [mg/dl]	1.05±0.25
GFR [ml/min/1.73m²]	74±19

3. 3. Zabiegi przezskórnych interwencji wieńcowych

Przezskórne interwencje wieńcowe wykonywano zgodnie z ogólnie przyjętymi standardami postępowania klinicznego i zaleceniami Sekcji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [75] na aparacie Integris HM 300 (*Philips*) i AXIOM ARTIS FC (*Siemens*). Tętnicę udową bądź promieniową nakłuwano techniką Seldingera. Do zabiegu używano cewników prowadzących 6F lub 7F i cewniki balonowe dostępne na rynku. Implantacja stentu uzależniona była od decyzji operatora, dokonywano jej poprzez rozprężenie balonu, na którym umieszczony był stent. Jeśli wymagała tego sytuacja, stent po pierwotnej implantacji doprężano standardowymi cewnikami balonowymi. Najczęstszymi przyczynami implantacji stentu były: suboptymalny efekt poszerzenia, intencja zmniejszenia ryzyka restenozy, dyssekcja ściany naczynia, ostre zamknięcie tętnicy. Do zabiegów używano różnorodnych stentów montowanych fabrycznie na balonie. Koszulkę tętniczą usuwano bezpośrednio po zabiegu wykonywanym z dostępu od tętnicy promieniowej lub 6 godzin po PCI w przypadku dostępu od tętnicy udowej. Nie korzystano z żadnych metod *debulkingu*.

Standardowa farmakoterapia obejmowała przyjmowanie bezterminowo powlekanej aspiryny w dawce 75 - 100 mg/dobę, tiklopidyny w dawce 2x250mg lub kłopidogrelu 1x75mg przynajmniej 3 dni przed zabiegiem i 1 miesiąc po zabiegu oraz podanie 5 000 - 10 000 j heparyny bezpośrednio przed procedurą. W badanej populacji nie stosowano inhibitorów GPIIb/IIIa. Wszyscy chorzy otrzymywali statyny. Pozostałe leki kardiologiczne, w tym beta-andrenolityki i inhibitory enzymu konwertującego stosowano zgodnie z ogólnie przyjętymi zaleceniami ESC.

Bezpośredni efekt zabiegu był oceniany niezależnie przez dwóch doświadczonych operatorów. Za zabieg skuteczny uznawano taki, w którym uzyskano rezydualną stenozę w ocenie wzrokowej w poszerzonym miejscu poniżej 30% z zachowaniem prawidłowego przepływu krwi przez naczynie (TIMI-3).

Analizie poddano następujące techniczne parametry zabiegu: liczbę naczyń poddanych PCI, typ zmiany wg klasyfikacji ACC/AHA, użycie stentu, jego długość i średnicę, wielkość maksymalnego ciśnienia na balonie oraz średnicę balonu.

Zaawansowanie choroby wieńcowej oceniano przy pomocy angiograficznego wskaźnika zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych (CAD SCORE), obliczanego przy pomocy metody opisanej przez Jenkinsa i współpracowników, z modyfikacjami.

Ze względu na trudności w ocenie zmian dotyczących dystalnych segmentów tętnic wieńcowych, przy obliczaniu CAD SCORE pod uwagę wzięto proksymalne odcinki tętnic wieńcowych, tzn.:

- 1) pień lewej tętnicy wieńcowej razem z gałęzią przednią zstępującą do i z włączeniem miejsca odejścia drugiej gałęzi diagonalnej, włączając początkową $\frac{1}{3}$ pierwszej gałęzi diagonalnej i septalnej,
- 2) gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej do i z włączeniem miejsca odejścia pierwszej gałęzi brzegu tępego włączając początkową $\frac{1}{3}$ pierwszej gałęzi brzegu tępego,
- 3) prawą tętnicę wieńcową do i z włączeniem miejsca odejścia początkowej $\frac{1}{3}$ gałęzi tylnej zstępującej.

Stopień zaawansowania choroby wieńcowej oceniano przypisując maksymalnemu zwężeniu w każdym z wyżej wymienionych proksymalnych segmentów następującą punktację:

- 1 punkt - zwężenie poniżej 50%,
- 2 punkty - zwężenie 50-74%,
- 3 punkty - zwężenie 75-99%,
- 4 punkty - zamknięcie światła tętnicy.

CAD SCORE uzyskano przez zsumowanie punktacji dla wszystkich 3 głównych naczyń.

Charakterystykę zabiegów PCI wykonanych w badanej grupie przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Charakterystyka zabiegów PCI w badanej grupie

Parametr	Wartość
Stent	79 (78%)
Plastyka jednonaczyniowa	91 (90%)
Plastyka wielonaczyniowa	10 (10%)
Średnica balonu [mm]	2.8±0.5
Średnica stentu [mm]	3.2±0.5
Długość stentu [mm]	16.7±5.3
Maksymalne ciśnienie w balonie [atm]	16.7±5.3
Angiograficzny typ zmiany:	
A	21 (21%)
B	57 (57%)
B1	27 (27%)
B2	30 (30%)
C	19 (19%)
Wskaźnik CAD SCORE	5.6±2.3

3.4. Obserwacja odległa

Dane dotyczące poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowych (MACE), które wystąpiły w okresie obserwacji uzyskiwano w trakcie wizyty kontrolnej w Klinice po 6 miesiącach oraz wywiadu telefonicznego przeprowadzonego po 12 miesiącach po elektrywnym zabiegu PCI. W analizie uwzględniono: wszystkie zgony, powtórne zabiegi PCI, zabiegi CABG, zawały mięśnia sercowego, które wystąpiły w badanej grupie. Przyczynę zgonu ustalano na podstawie kart zgonu. W żadnym z tych przypadków nie wykonywano sekcji zwłok. Zawał mięśnia sercowego rozpoznawano na podstawie dokumentacji medycznej w oparciu o definicję ESC/AHA z 2000 i 2007 roku. Za kolejną rewaskularyzację uznawano każdy nieplanowany zabieg rewaskularyzacyjny leczonego pierwotnie naczynia. Dane dotyczące hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej i innych schorzeń sercowo-naczyniowych uzyskiwano na podstawie wywiadu i dokumentacji medycznej (wypisów i historii chorób).

3.5. Metody analizy statystycznej

Wyniki przedstawiono jako średnie arytmetyczne i odchylenie standardowe. Weryfikację hipotezy zgodności między zbiorem wartości badanej próby a rozkładem normalnym wykonano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Wykonano weryfikację statystyczną istotności różnic pomiędzy średnimi w dwóch niezależnych grupach za pomocą testu T-Studenta lub testu U Manna–Whitneya. Przy pomocy współczynnika korelacji R Spearmana oceniano współzależności między zmiennymi. Test chi-kwadrat stosowano do oceny współzależności w przypadku zmiennych skategoryzowanych. W sytuacji kiedy występowały małe liczebności (<10) wykorzystywano poprawkę Yatesa. Przyjęto, że wykonane analizy prezentują różnice istotne statystycznie jeżeli $p < 0.05$. Program *Statistica 6.0*, firmy *StatSoft* (Tulsa, USA) służył do wykonywania wszystkich obliczeń.

4. WYNIKI

4.1. Markery martwicy mięśnia sercowego

W badanej grupie chorych poddanych elektywnej PCI stwierdzono istotny wzrost stężenia wszystkich badanych markerów martwicy mięśnia sercowego w surowicy CK-MB, cTnT, cTnI (*Behring*), cTnI (*Abbott AxSYS*), cTnI (*Architekt*) po 12 godzinach od zabiegu. Wzrost stężenia markerów sercowych po 6 godzinach nie osiągnął istotności statystycznej. (Tabela 11)

Tabela 11. Średnie poziomy badanych markerów martwicy mięśnia sercowego w badanej grupie przed PCI oraz 6 i 12 godzin po zabiegu

MARKER SERCOWY	PRZY PRZYJĘCIU	6 GODZIN PO PCI	p	12 GODZIN PO PCI	p
CK-MB (ng/ml)	0.91±0.44	7.61±10.67	ns	19.86±26.87	p <0.05
cTnT (ng/ml)	< 0.01	0.11±0.24	ns	0.39±0.65	p <0.05
cTnI (<i>Abbott AxSYS</i>) (ng/ml)	0.19±0.45	3.83±9.95	ns	11.93±18.64	p <0.05
cTnI (<i>Behring</i>) (ng/ml)	0.01±0.02	0.63±1.33	ns	2.02±5.13	p <0.05
cTnI (<i>Abbott Architekt</i>) (ng/ml)	0.01±0.05	0.13±0.43	ns	0.47±1.35	p <0.05

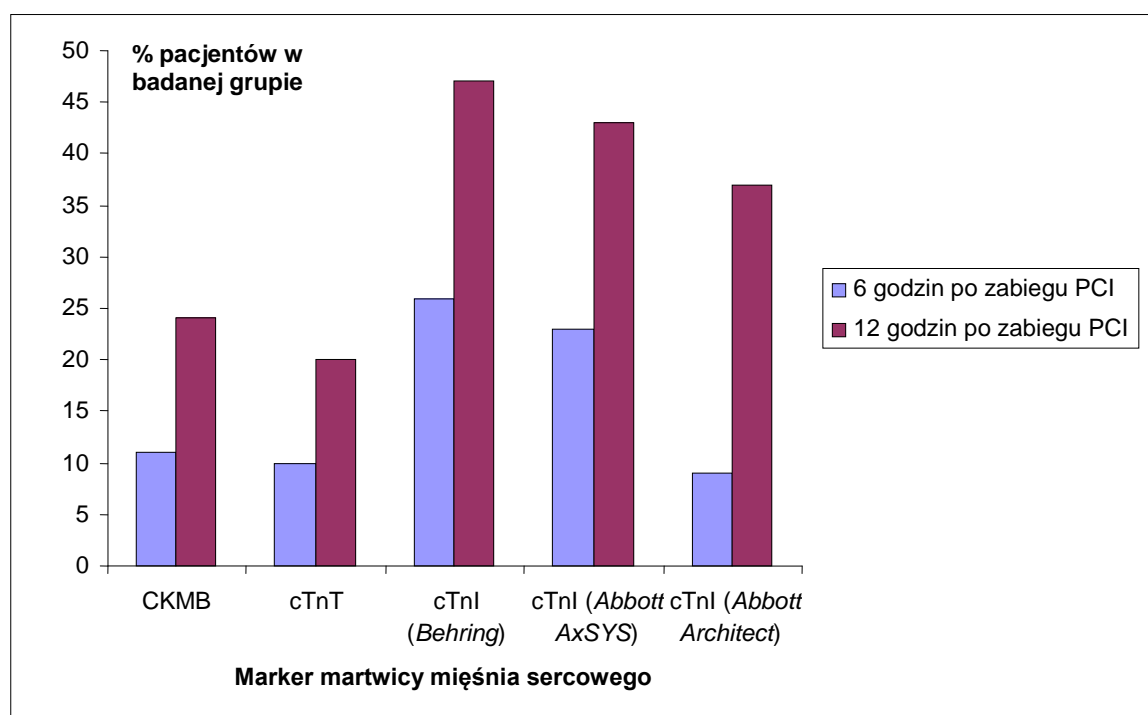
W badanej grupie po 6 godzinach od zabiegu PCI najczęściej obserwowano wzrost powyżej wartości referencyjnych cTnI (*Behring*) i cTnI (*Abbott AxSYS*) – odpowiednio u 26% i 23% pacjentów. Wzrost poziomu pozostałych markerów martwicy mięśnia sercowego obserwowano u znacznie mniejszego odsetka chorych – odpowiednio dla cTnT u 10%, cTnI (*Abbott Architekt*) u 9% i CK-MB u 11% leczonych. Po 12 godzinach w przypadku każdego z badanych markerów wykazano wzrost liczby pacjentów, u których przekroczone poziom referencyjny w porównaniu do analizy wykonanej w 6 godzinie po PCI. Podobnie jak

po 6 godzinach, najczęściej obserwowano wzrost powyżej wartości referencyjnych troponin I: cTnI (*Behring*) wzrost u 50%, cTnI (*Abbott AxSYS*) u 43% i cTnI (*Abbott Architect*) u 37% badanych. Wzrost powyżej normy cTnT i CK-MB po 12 godzinach od PCI obserwowano w zbliżonym odsetku chorych. Tabela 12.

Tabela 12. Liczba pacjentów ze wzrostem poziomu powyżej wartości referencyjnej markerów mięśnia sercowego w zależności od czasu po zabiegu PCI

MARKER	PO 6 GODZINACH	12 GODZINACH	p
CK-MB	11 (11%)	24 (24%)	<0.05
cTnT	10 (10%)	22 (22%)	<0.05
cTnI (<i>Behring</i>)	26 (26%)	51 (50%)	<0.001
cTnI (<i>Abbott AxSYS</i>)	23 (23%)	43 (43%)	<0.01
cTnI (<i>Abbott Architect</i>)	9 (9%)	37 (37%)	<0.001

Rycina 3. Częstość wzrostu poziomu badanych markerów martwicy mięśnia sercowego powyżej normy po 6 i 12 godzinach po zabiegu PCI



Spośród 58 pacjentów, u których obserwowano wzrost poziomu markerów martwicy mięśnia sercowego 12 godzin po PCI, u 15 osób wystąpił wzrost tylko

jednego ze wskaźników, Tabela 13. Izolowany wzrost obserwowano wyłącznie w przypadku cTnI, zwłaszcza w przypadku oznaczania testem firmy *Behring*. Pacjenci ci charakteryzowali się istotnie wyższym wskaźnikiem zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych CAD SCORE, a podczas zabiegu PCI implantowano im stenty o mniejszej długości i średnicy w porównaniu do chorych, u których wystąpił wzrost więcej niż 1 markera. Nie obserwowano innych istotnych różnic w zakresie danych demograficznych, klinicznych i parametrów związanych z zabiegiem PCI między obiema porównywanymi grupami, Tabela 14.

Tabela 13. Liczba pacjentów z izolowanym wzrostem pojedynczego lub więcej markerów martwicy kardiomiocytów w zależności od wskaźnika przekraczającego górną granicę normy

MARKER	1 MARKER POWYŻEJ GÓRNEJ GRANICY NORMY n= 15	>1 MARKER POWYŻEJ GÓRNEJ GRANICY NORMY n= 43
CK-MB	0	24
cTnT	0	22
cTnI (<i>Behring</i>)	9	42
cTnI (<i>Abbott AxSYS</i>)	4	39
cTnI (<i>Abbott Architect</i>)	2	35

Tabela 14. Podstawowe parametry kliniczne, dotyczące zabiegu PCI oraz MACE u pacjentów ze wzrostem jednego markera lub więcej powyżej górnej granicy normy.

PARAMETR	1 MARKER POWYŻEJ GÓRNEJ GRANICY NORMY n= 15	>1 MARKER POWYŻEJ GÓRNEJ GRANICY NORMY n= 43	p
Wiek [lata]	66.5±11.3	63.5±9.1	ns
Płeć	K - 3 (20%) M - 12 (80%)	K - 10 (23%) M - 33(77%)	ns ns
BMI [kg/m²]	26.7±2.6	28.1±4.1	ns
Niewydolność serca	1 (10%)	2 (5%)	ns
EF	57±11	58±9	ns
Przebyty MI	8 (57%)	29 (67%)	ns
Przebyty zabieg PCI	9 (64%)	21 (51%)	ns
Nadciśnienie	11 (79%)	31 (74%)	ns
Cukrzyca	4 (29%)	9 (23%)	ns
Pałacy papierosy	8 (67%)	27 (77%)	ns
1- vs wielonaczyniowa PCI	12 (80%)	38 (88%)	ns
Wskaźnik CAD SCORE	6.9±2.5	5.1±2.1	< 0.05
Średnica balonu	3.1±0.6	2.9±0.5	ns
Średnica stentu	3.0±0.5	4.1±4.4	< 0.05
Długość stentu	12.8±1.2	17.5±5.2	< 0.05
Maksymalne ciśnienie	14.9±2.5	15.7±3.6	ns
Stent	10 (71%)	3 (86%)	ns
Dyssekcja	1 (9%)	8 (19%)	ns
Zamknięcie bocznej gałęzi	0 (0%)	0 (0%)	ns
Typ zmiany A	5 (33%)	7 (16%)	ns
MACE	1 (7%)	6 (14%)	ns
Zgon	0 (0%)	1 (2%)	ns
PCI w obserwacji	1 (7%)	4 (9%)	ns
MI	0 (0%)	1 (2%)	ns
CABG	0 (0%)	1 (2%)	ns

4.2. Kinaza kreatynowa izoenzym MB (CK-MB)

Porównując charakterystykę kliniczną pacjentów z podwyższonymi wartościami CK-MB (>3.6ng/ml) i chorych bez wzrostu CK-MB po 12 godzinach od zabiegu PCI wykazano, iż jedyną wyróżniającą grupę chorych ze wzrostem CK-MB cechą była nieobecność w tej grupie pacjentów z niewydolnością serca ($p<0.05$). Rozkład pozostałych parametrów był podobny w obu grupach, Tabela 15.

Tabela 15. Charakterystyka kliniczna chorych z podwyższonym poziomem CK-MB oraz bez wzrostu CK-MB, powyżej wartości referencyjnej po 12 godzinach od zabiegu PCI

	CK-MB ≥ 3.6ng/ml n= 24 (24%)	CK-MB < 3.6ng/ml n=77 (76%)	p
Wiek [lata]	64.5 \pm 7.6	64.7 \pm 10.1	ns
Płeć [M/K]	19/5 79%/21%	53/24 69% / 31%	ns
BMI [kg/m²]	27.6 \pm 3.9	27.9 \pm 3.6	ns
LVEF [%]	58 \pm 9	59 \pm 12	ns
CCS	2.2 \pm 0.9	2.3 \pm 0.8	ns
Przebyty MI	17 (71%)	45 (58%)	ns
PCI w wywiadzie	11 (46%)	36 (47%)	ns
CHF	0	6 (8%)	<0.05
Nadciśnienie tętnicze	19 (79%)	57 (74%)	ns
Cukrzyca t.2	7 (29%)	13 (17%)	ns
Palacz tytoniu	15 (63%)	38 (49%)	ns

Grupa chorych z podwyższonymi wartościami CK-MB 12 godzin po PCI charakteryzowała się znamienne niższym stężeniem cholesterolu całkowitego i LDL

($p < 0.05$) oraz niższą liczbą leukocytów. Rozkład pozostałych parametrów był podobny w obu grupach chorych, Tabela 16.

Tabela 16. Podstawowe parametry laboratoryjne u chorych z podwyższonym poziomem CK-MB oraz bez wzrostu CK-MB powyżej normy po 12 godzinach od zabiegu PCI

	CK-MB ≥ 3.6g/ml n= 24 (24%)	CK-MB < 3.6ng/ml n= 7 (76%)	P
Hb [g/dl]	13.9 \pm 1.2	13.9 \pm 1.3	ns
Ht [%]	40 \pm 8	42 \pm 4	ns
RBC [T/L]	4.7 \pm 0,5	4.7 \pm 0,5	ns
PLT [G/L]	234 \pm 42	247 \pm 76	ns
WBC [G/L]	6.0 \pm 1.4	6.6 \pm 1.9	<0.05
Kreatynina [mg/dl]	1.05 \pm 0.22	1.05 \pm 0.26	ns
Glukoza [mg/dl]	111 \pm 38	106 \pm 28	ns
Cholesterol całkowity [mg/dl]	187 \pm 31	202 \pm 54	<0.05
TAG [mg/dl]	159 \pm 104	166 \pm 77	ns
Chol - HDL [mg/dl]	52 \pm 14	51 \pm 11	ns
Chol - LDL [mg/dl]	104 \pm 26	119 \pm 51	<0.05
HbA1c [%]	6.2 \pm 1.4	6.1 \pm 0.9	ns
Homocysteina [umol/l]	20.1 \pm 19	15.6 \pm 4.6	ns

W grupie chorych, u których odnotowano podwyższone wartości CK-MB po 12 godzinach po PCI, częściej stosowano stenty podczas zabiegu PCI (96 vs 73%, $p < 0.05$). Ponadto, stosowane w tej grupie stenty były o istotnie większej średnicy (3.06 \pm 0.37 mm vs 3.13 \pm 0.47 mm, $p < 0.05$) i obserwowano tendencję do implanowania stentów dłuższych (17.87 \pm 4.32 mm vs 15.9 \pm 5.86 mm, $p = 0.06$) niż w grupie bez wzrostu CK-MB.. Także średnice użytych balonów były istotnie większe (3.06 \pm 0.54 mm vs 15.13 \pm 3.76 mm, $p < 0.05$) w grupie z istotnym wzrostem CK-MB. Grupa ta charakteryzowała się również ponad dwukrotnie częstszym występowaniem dyssekcji

ściany tętnicy podczas zabiegu (25% vs 9%, $p<0.05$) oraz istotnie częstszym występowaniem typu angiograficznego zmiany B2 (50% vs 25%, $p<0.05$). Rozkład pozostałych danych dotyczących PCI oraz wskaźnik zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych SCORE był podobny w obu grupach, Tabela 17.

Tabela 17. Podstawowe parametry dotyczące zabiegu PCI u chorych z podwyższonym poziomem CK-MB oraz bez wzrostu CK-MB po 12 godzinach od zabiegu PCI

	CK-MB ≥ 3.6ng/ml n= 24 (24%)	CK-MB < 3.6ng/ml n= 77 (76%)	p
Stent	23 (96%)	56 (73%)	<0.05
PCI	21/3	69/7	ns
1-/wielo-naczyniowe	88% / 12%	90% / 10%	
Średnica stentu [mm]	3.39 \pm 0.37	3.13 \pm 0.47	<0.05
Długość stentu [mm]	17.87 \pm 4.32	15.9 \pm 5.86	0.06
Średnica balonu [mm]	3.06 \pm 0.54	2.72 \pm 0.51	<0.05
Max. ciśnienie [atm.]	15.88 \pm 3.03	15.13 \pm 3.76	ns
Dyssekcja	6 (25%)	7 (9%)	<0.05
Zamknięcie naczynia boczego	0 (0%)	2 (3%)	ns
TIMI 3 po zabiegu	100%	100%	ns
Angiograficzny typ zmiany:			
A	3 (14%)	18 (24%)	ns
B	16 (73%)	41 (55%)	ns
B1	5 (23%)	22 (29%)	ns
B2	11 (50%)	19 (25%)	<0.05
C	3 (14%)	16 (21%)	ns
Wskaźnik CAD SCORE	5.1 \pm 2.0	5.8 \pm 2.4	ns

Zawał mięśnia sercowego związany z zabiegiem PCI, zdefiniowany jako przynajmniej 3-krotny wzrost stężenia CK-MB ponad wartość referencyjną (≥ 10.8 ng/ml), obserwowano u 8% pacjentów w badanej grupie. W grupie ze wzrostem poziomu CK-MB ≥ 10.8 ng/ml nie było chorych z niewydolnością serca, natomiast w grupie bez zawału związanego z zabiegiem PCI u 8% chorych obserwowano niewydolność serca ($p < 0.05$). Rozkład pozostałych parametrów klinicznych był podobny w obu grupach, Tabela 18.

Tabela 18. Charakterystyka kliniczna chorych z przynajmniej 3-krotnym wzrostem poziomu CK-MB powyżej wartości referencyjnej oraz bez 3-krotnego wzrostu CK-MB 12 godzin po zabiegu PCI

	CK-MB ≥ 10.8ng/ml n=8 (8%)	CK-MB < 10.8ng/ml n=93 (92%)	p
Wiek [lata]	64.9 \pm 7.6	64.7 \pm 10.1	ns
Płeć [M/K]	7/1 88% / 22%	53/24 57% / 43%	ns
BMI	27.6 \pm 3.85	27.9 \pm 3.57	ns
CCS	2.2 \pm 0.9	2.3 \pm 0.8	ns
LVEF [%]	58 \pm 9	59 \pm 12	ns
Przebyty MI	17 (71%)	45 (58%)	ns
PCI w wywiadzie	11 (46%)	36 (47%)	ns
CHF	0 (0%)	6 (8%)	<0.05
Nadciśnienie tętnicze	19 (79%)	57 (74%)	ns
Cukrzyca t.2	7 (29%)	13 (17%)	ns
Palacz tytoniu	15 (63%)	38 (49%)	ns

Chorzy z poziomem CK-MB 3-krotnie przekraczającym normę w 12 godzinie po zabiegu PCI charakteryzowali się znacząco wyższym poziomem cholesterolu całkowitego ($p < 0.05$) oraz niższą liczbą leukocytów ($p < 0.05$) w porównaniu do grupy

chorych z poziomem CK-MB poniżej 10.8 ng/ml. Rozkład pozostałych parametrów laboratoryjnych był podobny w obu analizowanych grupach, Tabela 19.

Tabela 19. Podstawowe parametry laboratoryjne u chorych z przynajmniej 3-krotnym wzrostem powyżej wartości referencyjnej poziomu CK-MB oraz bez 3-krotnego wzrostu CK-MB 12 godzin po PCI

	CK-MB ≥ 10.8g/ml N=8 (8%)	CK-MB < 10.8ng/ml n=93 (92%)	p
Hb [g/dl]	14.7 \pm 0.8	13.8 \pm 1.3	ns
Ht [%]	44 \pm 3	41 \pm 6	ns
RBC [T/L]	4.8 \pm 0.3	4.7 \pm 0.5	ns
PLT [G/L]	234 \pm 40	246 \pm 71	ns
WBC [G/L]	5.8 \pm 0.9	6.57 \pm 1.85	<0.05
Kreatynina [mg/dl]	0.91 \pm 0.13	1.06 \pm 0.26	ns
Glukoza [mg/dl]	106 \pm 34	107 \pm 31	ns
Cholesterol całkowity [mg/dl]	207 \pm 30	198 \pm 51	<.0.05
TAG [mg/dl]	129 \pm 49	167 \pm 85	ns
Chol - HDL [mg/dl]	64 \pm 20	51 \pm 11	ns
Chol - LDL [mg/dl]	117 \pm 27	116 \pm 48	ns
HbA1c [%]	5.6 \pm 0.7	6.2 \pm 1	ns
Homocysteina [umol/l]	15.5 \pm 7.3	14 \pm 10.6	ns

Chorzy z zawałem związanym z zabiegiem PCI charakteryzowali się użyciem balonu o znamiennej większej średnicy (3.13 \pm 0.25 mm vs 2.8 \pm 0.56 mm, p<0.05) oraz wyższym maksymalnym ciśnieniem rozprężania balonu podczas PCI (18.29 \pm 3.55 atm. vs 15.4 \pm 3.29 atm., p<0.05) niż chorzy bez zawału okołozabiegowego. Dodatkowo, grupa chorych z CK-MB >10.8 ng/ml różniła się użyciem dłuższych stentów oraz znacznie większą częstością występowania dysekcji tętnicy wieńcowej podczas PCI

w porównaniu do grupy z niższym poziomem CK-MB, jednak różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej, Tabela 20.

Tabela 20. Podstawowe parametry dotyczące zabiegu PCI u chorych z przynajmniej 3-krotnym wzrostem poziomu CK-MB powyżej wartości referencyjnej oraz bez 3-krotnego wzrostu CK-MB po 12 godzinach od zabiegu PCI

	CK-MB ≥ 10.8ng/ml n=8 (8%)	CK-MB < 10.8ng/ml n=93 (92%)	P
Stent	7 (88%)	73 (78%)	ns
PCI	6/2	84/8	ns
1-/wielonaczyniowe	76% / 24%	90% / 10%	
Średnica stentu [mm]	3.21 \pm 0.27	3.66 \pm 3.38	ns
Długość stentu [mm]	19.86 \pm 5.67	16.5 \pm 5.06	0.09
Średnica balonu [mm]	3.13 \pm 0.25	2.8 \pm 0.56	<0.05
Max. ciśnienie [atm.]	18.29 \pm 3.55	15.4 \pm 3.29	<0.05
Dyssekcja	2 (25%)	9 (10%)	ns
Zamknięcie naczynia bocznego	0 (0%)	2 (2%)	ns
TIMI 3 po zabiegu	100%	100%	ns
Angiograficzny typ zmiany:			
A	2 (25%)	19 (21%)	ns
B	6 (75%)	51 (57%)	ns
B1	2 (25%)	25 (28%)	ns
B2	4 (50%)	26 (29%)	ns
C	0 (0%)	19 (21%)	ns
Wskaźnik CAD SCORE	5.4 \pm 2.1	5.7 \pm 2.4	ns

4.3. Troponina sercowa T – cTnT

Grupa chorych z wzrostem poziomu cTnT >0.03 ng/ml różniła się nieco większą częstością palących papierosy ($p<0.05$). Rozkład pozostałych parametrów charakterystyki klinicznej był podobny w obu grupach, Tabela 21.

Tabela 21. Charakterystyka kliniczna chorych ze wzrostem poziomu cTnT powyżej wartości referencyjnej oraz bez wzrostu cTnT 12 godzin po PCI

	cTnT ≥ 0.03 ng/ml n= 22 (22%)	cTnT < 0.03 ng/ml n= 79 (79%)	P
Wiek [lata]	66.9 \pm 6.2	64 \pm 10.2	ns
Płeć [M/K]	16/6	56/23	ns
BMI	27.2 \pm 3.9	28 \pm 3.5	ns
CCS	2.2 \pm 0.9	2.4 \pm 0.8	ns
CHF	1(5%)	5(8%)	ns
LVEF [%]	59 \pm 10	58 \pm 12	ns
Przebyty MI	15 (68%)	47 (60%)	ns
PCI w wywiadzie	11 (50%)	36 (46%)	ns
Palacz tytoniu	13 (59%)	40 (50%)	<0.05
Nadciśnienie tętnicze	16 (79%)	60 (76%)	ns
Cukrzyca t.2	7 (29%)	13 (16%)	ns

Porównując podstawowe parametry laboratoryjne, grupy chorych z poziomem cTnT ≥ 0.03 ng/ml i z poziomem cTnT <0.03 ng/ml różniły się poziomem płytek krwi i liczbą leukocytów, jednak różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej, Tabela 22.

Tabela 22. Podstawowe parametry laboratoryjne u chorych ze wzrostem poziomu cTnT powyżej wartości referencyjnej oraz bez wzrostu cTnT 12 godzin po zabiegu PCI

	cTnT ≥0.03 ng/ml n= 22 (22%)	cTnT <0.03 ng/ml n= 79 (79%)	p
Hb [g/dl]	13.7±1.2	13.9±1.3	ns
Ht [%]	42±4	41±6	ns
RBC [T/L]	4.6±0.5	4.7±0.5	ns
PLT [G/L]	247±56	243±73	0.07
WBC [G/L]	6.04±1.64	6.6±1.9	0.08
Kreatynina [mg/dl]	1.09±0.23	1.04±0.26	ns
Glukoza [mg/dl]	111±39	106±28	ns
Cholesterol całkowity [mg/dl]	193±40	200±53	ns
TAG [mg/dl]	163±102	165±79	ns
Chol. - HDL [mg/dl]	55±14	51±11	ns
Chol. - LDL [mg/dl]	107±39	118±49	ns
HbA1c [%]	6.3±1.4	6.1±0.9	ns
Homocysteina [umol/l]	21±20.3	15.5±4.3	ns

W grupie chorych z podwyższonymi wartościami cTnT 12 godzin po zabiegu PCI zaobserwowano użycie istotnie dłuższych stentów w porównaniu z grupą chorych bez wzrostu cTnT (18.74 ± 4.92 mm vs 15.9 ± 5.86 mm, $p < 0.05$). W grupie tej obserwowano także tendencję do ponad trzykrotnie częstszego występowania rozwarstwienia tętnicy poddawanej PCI i częstszego użycia stentów. Ponadto, w grupie chorych z istotnym wzrostem poziomu cTnT używano stentów i balonów o większej średnicy, jednak różnice te nie osiągnęły wartości istotnych statystycznie, Tabela 23.

Tabela 23. Podstawowe parametry dotyczące zabiegu PCI u chorych ze wzrostem poziomu cTnT powyżej wartości referencyjnej oraz bez wzrostu cTnT 12 godzin po zabiegu PCI

	cTnT ≥ 0.03 ng/ml n= 22 (22%)	cTnT < 0.03 ng/ml n= 79 (79%)	P
Implantacja stentu	20 (95%)	60 (75%)	0,07
PCI	19/3	71/7	ns
1-/wielonaczyniowe	79% / 21%	91% / 9%	
Średnica stentu [mm]	3.39 \pm 0.36	3.13 \pm 0.47	0.08
Długość stentu [mm]	18.74 \pm 4.92	15.9 \pm 5.86	<0.05
Średnica balonu [mm]	3.03 \pm 0.48	2.72 \pm 0.51	0.06
Max. ciśnienie [atm.]	16.6 \pm 2.91	15.13 \pm 3.76	ns
Dyssekcja	6 (30%)	7 (9%)	0.06
Zamknięcie naczynia bocznego	0 (0%)	2 (2%)	ns
TIMI 3 po zabiegu	100%	100%	ns
Angiograficzny typ zmiany:			
A	3 (15%)	19 (24%)	ns
B	13 (65%)	46 (58%)	ns
B1	4 (20%)	25 (31%)	ns
B2	9 (45%)	21 (26%)	ns
C	4 (20%)	15 (19%)	ns
Wskaźnik CAD SCORE	5.0 \pm 2.1	5.8 \pm 2.3	ns

4.4. Troponiny sercowe I – cTnI

4.4.1. cTnI (*Behring*)

Chorzy z poziomem cTnI (*Behring*) ≥ 0.16 ng/ml nieco częściej, w porównaniu do grupy z poziomem < 0.16 ng/ml, palili papierosy (59% vs 46%, $p < 0.05$). Rozkład pozostałych parametrów charakterystyki klinicznej był podobny w obu grupach, Tabela 24.

Tabela 24. Charakterystyka kliniczna chorych ze wzrostem poziomu cTnI (*Behring*) powyżej wartości referencyjnej oraz bez wzrostu cTnI (*Behring*) 12 godzin po PCI

	cTnI ≥ 0.16 ng/ml n= 51 (50%)	cTnI < 0.16 ng/ml n= 50 (50%)	p
Wiek [lata]	64.4 \pm 9.4	67 \pm 9.9	ns
Płeć [M/K]	40/11 78% / 22%	32/18 64% / 36%	ns
BMI	27.8 \pm 3.9	27.8 \pm 3.3	ns
LVEF [%]	58 \pm 9	59 \pm 13	ns
CCS	2.1 \pm 0.8	2.5 \pm 0.7	ns
Przebyty MI	32 (63%)	30 (60%)	ns
PCI w wywiadzie	24 (47%)	23 (46%)	ns
CHF	2(4%)	4(8%)	ns
Nadciśnienie tętnicze	36 (71%)	40 (80%)	ns
Cukrzyca t.2	11 (22%)	9 (18%)	ns
Palacz tytoniu	30 (59%)	23 (46%)	< 0.05

Grupę pacjentów ze wzrostem troponiny sercowej I (*Behring*) cechowała tendencja do minimalnie niższej liczby płytek krwi. Rozkład pozostałych podstawowych parametrów laboratoryjnych był podobny w obu porównywanych grupach chorych, Tabela 25.

Tabela 25. Podstawowe parametry laboratoryjne u chorych ze wzrostem poziomu cTnI (*Behring*) powyżej wartości referencyjnej oraz bez wzrostu cTnI (*Behring*) 12 godzin po zabiegu PCI

	cTnI ≥ 0.16 ng/ml n= 51 (50%)	cTnI < 0.16 ng/ml n= 50(50%)	p
Hb [g/dl]	13.97 \pm 1.25	13.77 \pm 1.35	ns
Ht [%]	42 \pm 7	41 \pm 4	ns
RBC [T/L]	4.7 \pm 0.5	4.66 \pm 0.51	ns
PLT [G/L]	243 \pm 56	245 \pm 82	0.07
WBC [G/L]	6.60 \pm 1.90	6.35 \pm 1.76	ns
Kreatynina [mg/dl]	1.08 \pm 0.22	1.02 \pm 0.28	ns
Glukoza [mg/dl]	106 \pm 31	109 \pm 31	ns
Cholesterol całkowity [mg/dl]	197 \pm 44	201 \pm 56	ns
TAG [mg/dl]	172 \pm 101	156 \pm 62	ns
Chol - HDL [mg/dl]	52 \pm 12	51 \pm 12	ns
Chol - LDL [mg/dl]	112 \pm 42	119 \pm 51	ns
HbA1c [%]	6.1 \pm 1.1	6.1 \pm 0.9	ns
Homocysteina [umol/l]	18.4 \pm 13.7	14.9 \pm 4.3	ns

W porównywanych grupach chorych ze wzrostem poziomu cTnI (*Behring*) powyżej wartości referencyjnej oraz bez wzrostu cTnI (*Behring*) nie zaobserwowano istotnych różnic w większości podstawowych parametrów dotyczących zabiegu PCI oraz wskaźnika zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych CAD SCORE. Jedynie częstość występowania dyssekcji tętnicy poddawanej PCI była istotnie wyższa w grupie chorych ze wzrostem wartości cTnI powyżej wartości referencyjnej (27% vs 8%, $p < 0.05$), Tabela 26.

Tabela 26. Podstawowe parametry dotyczące zabiegu PCI u chorych ze wzrostem poziomu cTnI (*Behring*) powyżej wartości referencyjnej oraz bez wzrostu cTnI (*Behring*) 12 godzin po zabiegu PCI

	cTnI ≥ 0.16ng/ml n= 50 (50%)	cTnI < 0.16ng/ml n= 51 (50%)	P
Stent	42 (84%)	39 (75%)	ns
PCI	44/6	46/4	ns
1-/wielonaczyniowe	88% / 12%	92% / 8%	
Średnica stentu [mm]	3.08±0.49	3.09±0.49	ns
Długość stentu [mm]	17.08±5.00	15.61±5.35	ns
Średnica balonu [mm]	2.84±0.54	2.77±0.55	ns
Max. ciśnienie [atm.]	17.1±3.2	16.0±3.2	ns
Dyssekcja	12 (27%)	4 (8%)	<0.05
Zamknięcie naczynia bocznego	0 (0%)	2 (4%)	ns
TIMI 3 po zabiegu	100%	100%	ns
Angiograficzny typ zmiany:			
A	9 (20%)	13 (26%)	ns
B	29 (64%)	27 (53%)	ns
B1	14 (31%)	14 (28%)	ns
B2	15 (33%)	13 (26%)	ns
C	7 (16%)	11 (22%)	ns
Wskaźnik CAD SCORE	5.4±2.2	5.9±2.4	ns

4.4.2. cTnI (*Abbott AxSYS*)

Grupa chorych z wzrostem poziomu cTnI (*Abbott AxSYS*) ≥ 1.2 ng/ml charakteryzowała się istotnie większą częstością osób palących papierosy w porównaniu do pacjentów z poziomem cTnI (*Abbott AxSYS*) < 1.2 ng/ml. Rozkład pozostałych parametrów klinicznych był porównywalny w obu grupach, Tabela 27.

Tabela 27. Charakterystyka kliniczna chorych ze wzrostem poziomu cTnI (*Abbott AxSYS*) powyżej wartości referencyjnej oraz bez wzrostu cTnI (*Abbott AxSYS*) 12 godzin po PCI

	cTnI ≥ 1.22 ng/ml n= 44 (44%)	cTnI < 1.22 ng/ml n= 57(56%)	p
Wiek [lata]	63.4 \pm 8.8	65.7 \pm 10.0	ns
Płeć [M/K]	34/10	28/19	ns
BMI	28 \pm 4.1	27.7 \pm 3.3	ns
LVEF [%]	58 \pm 9	59 \pm 13	ns
CCS	2.2 \pm 0.8	2.4 \pm 0.8	ns
Przebyty MI	29 (66%)	33 (58%)	ns
PCI w wywiadzie	20 (46%)	27 (47%)	ns
CHF	3(7%)	3(5%)	ns
Nadciśnienie tętnicze	32 (73%)	44 (77%)	ns
Cukrzyca t.2	10 (23%)	10(18%)	ns
Palacz tytoniu	27 (61%)	26 (46%)	<0.05

Rozkład podstawowych parametrów laboratoryjnych był podobny w obu porównywanych grupach chorych ze wzrostem poziomu cTnI (*Abbott AxSys*) powyżej wartości referencyjnej oraz bez wzrostu cTnI (*Abbott AxSYS*) 12 godzin po zabiegu PCI, Tabela 28.

Tabela 28. Podstawowe parametry laboratoryjne u chorych ze wzrostem poziomu cTnI (*Abbott AxSYS*) powyżej wartości referencyjnej oraz bez wzrostu cTnI (*Abbott AxSYS*) 12 godzin po zabiegu PCI

	cTnI ≥ 1.22 ng/ml n= 44 (44%)	cTnI < 1.22 ng/ml n= 57(56%)	p
Hb [g/dl]	14.03 \pm 1.30	13.75 \pm 1.30	ns
Ht [%]	42 \pm 7	41 \pm 4	ns
RBC [T/L]	4.74 \pm 0.53	4.64 \pm 0.48	ns
PLT [G/L]	253 \pm 68	237 \pm 71	ns
WBC [G/L]	6.44 \pm 1.61	6.50 \pm 2.00	ns
Kreatynina [mg/dl]	1.05 \pm 0.22	1.05 \pm 0.28	ns
Glukoza [mg/dl]	109 \pm 32	106 \pm 30	ns
Cholesterol całkowity [mg/dl]	201 \pm 51	197 \pm 50	ns
TAG [mg/dl]	168 \pm 104	162 \pm 65	ns
Chol - HDL [mg/dl]	51 \pm 11.9	52 \pm 12.0	ns
Chol - LDL [mg/dl]	118 \pm 50	114 \pm 45	ns
HbA1c [%]	6.2 \pm 1.1	6.1 \pm 0.9	ns
Homocysteina [μmol/l]	18.3 \pm 14.7	19.4 \pm 4.6	ns

W grupie pacjentów z podwyższonymi wartościami cTnI (*Abbott AxSYS*) zaobserwowano użycie stentów o większej średnicy w porównaniu z grupą bez wzrostu cTnI (*Abbott AxSYS*) (3.35 \pm 0.39 mm vs 3.10 \pm 0.46, $p < 0.05$). Odnotowano także tendencję do użycia stentów o większej długości oraz balonów o większej średnicy w grupie chorych z podwyższonymi wartościami cTnI (*Abbott AxSYS*). Trzykrotnie częściej występowało rozwarstwienie tętnicy wieńcowej poddanej PCI w grupie chorych ze wzrostem poziomu TnI (*Abbott AxSYS*) w porównaniu do pacjentów bez wzrostu poziomu TnI (*Abbott AxSYS*), jednak obserwowana różnica nie była istotna

statystycznie. Ponadto zaobserwowano tendencję do występowania nieco mniej nasilonej miażdżycy tętnic wieńcowych w grupie chorych z istotnym wzrostem TnI (*Abbott AxSYS*), Tabela 29.

Tabela 29. Podstawowe parametry dotyczące zabiegu PCI u chorych ze wzrostem poziomu cTnI (*Abbott AxSYS*) powyżej wartości referencyjnej oraz bez wzrostu cTnI (*Abbott AxSYS*) 12 godzin po zabiegu PCI

	cTnI ≥ 1.22 ng/ml n= 44 (44%)	cTnI < 1.22 ng/ml n= 57(56%)	P
Stent	37 (87%)	43 (74%)	ns
PCI	39 / 5	5/51	ns
1-/wielonaczyniowe	87% / 13%	9% / 91%	
Średnica stentu [mm]	3.35 \pm 0.39	3.10 \pm 0.46	<0.05
Długość stentu [mm]	17.88 \pm 4.97	15.90 \pm 5.55	0.06
Średnica balonu [mm]	2.96 \pm 0.59	2.67 \pm 0.47	0.06
Max. ciśnienie [atm.]	16.9 \pm 3.3	16.3 \pm 3.2	ns
Dyssekcja	9 (23%)	6 (11%)	ns
Zamknięcie naczyńia bocznego	0 (0%)	2 (3%)	ns
TIMI 3 po zabiegu	100%	100%	ns
Angiograficzny typ zmiany:			
A	7 (18%)	14 (25%)	ns
B	27 (69%)	31 (55%)	ns
B1	12 (31%)	17 (30%)	ns
B2	15 (39%)	14 (25%)	ns
C	5 (13%)	11 (20%)	ns
Wskaźnik CAD SCORE	4.9 \pm 2.1	5.9 \pm 2.2	0.05

4.4.3. cTnI (*Abbott Architect*)

Chorzy ze wzrostem poziomu cTnI (*Abbott Architect*) powyżej poziomu referencyjnego cechowali się istotnie niższą frakcją wyrzucania lewej komory ($p < 0.05$). W tej grupie także częściej obserwowano przebyty zawał mięśnia sercowego, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie w porównaniu z grupą chorych bez wzrostu cTnI (*Abbott Architect*). Rozkład pozostałych parametrów klinicznych był porównywalny w obu grupach, Tabela 30.

Tabela 30. Charakterystyka kliniczna chorych ze wzrostem poziomu cTnI (*Abbott Architect*) powyżej wartości referencyjnej oraz bez wzrostu cTnI (*Abbott Architect*) 12 godzin po PCI

	cTnI ≥ 0.2ng/ml n= 37 (37%)	cTnI < 0.2ng/ml n= 64 (63%)	P
Wiek [lata]	62.2 \pm 9.6	66.2 \pm 9.3	ns
Płeć [M/K]	30/7	42/22	ns
BMI	27.9 \pm 4.4	27.8 \pm 3.1	ns
LVEF [%]	57 \pm 9	59 \pm 13	<0.05
CCS	2.1 \pm 0.8	2.4 \pm 0.8	ns
Przebyty MI	26 (70%)	36 (56%)	0.07
PCI w wywiadzie	19 (51%)	28 (44%)	ns
CHF	2(5%)	4(6%)	ns
Nadciśnienie tętnicze	25 (68%)	51 (80%)	ns
Cukrzyca t.2	9 (24%)	11(17%)	ns
Palacz tytoniu	21 (57%)	32 (50%)	ns

Rozkład podstawowych parametrów laboratoryjnych nie różnił się w grupie chorych ze wzrostem i w grupie bez wzrostu cTnI (*Abbott Architect*) powyżej wartości referencyjnej 12 godzin po zabiegu PCI, Tabela 31.

Tabela 31. Podstawowe parametry laboratoryjne u chorych ze wzrostem poziomu cTnI (*Abbott Architect*) powyżej wartości referencyjnej oraz bez wzrostu cTnI (*Abbott Architect*) 12 godzin po zabiegu PCI

	cTnI ≥ 0.2ng/ml n= 37 (37%)	cTnI < 0.2ng/ml n= 64 (63%)	p
Hb [g/dl]	14.14 \pm 1.33	13.71 \pm 1.27	ns
Ht [%]	42 \pm 8	41 \pm 4	ns
RBC [T/L]	4.76 \pm 0.53	4.63 \pm 0.49	ns
PLT [G/L]	235 \pm 59	249 \pm 75	ns
WBC [G/L]	6.54 \pm 2.00	6.46 \pm 1.75	ns
Kreatynina [mg/dl]	1.04 \pm 0.22	1.06 \pm 0.27	ns
Glukoza [mg/dl]	105 \pm 33	109 \pm 29	ns
Cholesterol całkowity [mg/dl]	201 \pm 47	197 \pm 52	ns
TAG [mg/dl]	169 \pm 111	161 \pm 63	ns
Chol - HDL [mg/dl]	52 \pm 13	51 \pm 12	ns
Chol - LDL [mg/dl]	118 \pm 46	114 \pm 47	ns
HbA1c [%]	6.1 \pm 1.2	6.1 \pm 0.1	ns
Homocysteina [μmol/l]	17.5 \pm 15.7	16.2 \pm 5.2	ns

Zaobserwowano, że w grupie pacjentów z podwyższonymi wartościami cTnI (*Abbott Architect*) częściej używano stentów o większej średnicy (3.36 \pm 0.43 mm vs 3.07 \pm 0.49 mm, $p < 0.05$) i długości (17.60 \pm 4.51 mm vs 15.14 \pm 4.50 mm, $p < 0.05$), także balony miały większą średnicę (2.95 \pm 0.53 mm vs 2.67 \pm 0.51 mm, $p < 0.05$) niż w grupie bez wzrostu poziomu cTnI (*Abbott Architect*) powyżej wartości referencyjnej. Rozkład parametrów dotyczących zabiegu PCI i wskaźnika zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych CAD SCORE był podobny w obu porównywanych grupach poza

tendencją do częstszego występowania angiograficznego typu A zmiany u chorych bez wzrostu poziomu cTnI (*Abbott Architect*), Tabela 32.

Tabela 32. Podstawowe parametry dotyczące zabiegu PCI u chorych ze wzrostem oraz bez wzrostu cTnI (*Abbott Architect*) powyżej wartości referencyjnej 12 godzin po zabiegu PCI.

	cTnI ≥ 0.2 ng/ml n= 37 (37%)	cTnI < 0.2 ng/ml n= 64 (63%)	p
Stent	32 (87%)	48 (75%)	ns
PCI	34/3	56/8	ns
1-/wielonaczyniowe	92% / 8%	88% / 12%	
Średnica stentu [mm]	3.36 \pm 0.43	3.07 \pm 0.49	<0,05
Długość stentu [mm]	17.60 \pm 4.51	15.14 \pm 4.50	<0,05
Średnica balonu [mm]	2.95 \pm 0.53	2.67 \pm 0.51	<0,05
Max. ciśnienie [atm.]	16.8 \pm 3.0	16.4 \pm 3.2	ns
Dyssekcja	6 (19%)	6 (11%)	ns
Zamknięcie naczynia bocznego	0 (0%)	2 (3%)	ns
TIMI 3 po zabiegu	100%	100%	ns
Angiograficzny typ zmiany:			
A	4 (11%)	16 (27%)	0.06
B	24 (67%)	32 (54%)	ns
B1	9 (25%)	20 (34%)	ns
B2	15 (42%)	12 (20%)	ns
C	8 (22%)	11 (19%)	ns
Wskaźnik CAD SCORE	5.1 \pm 2.1	5.9 \pm 2.4	ns

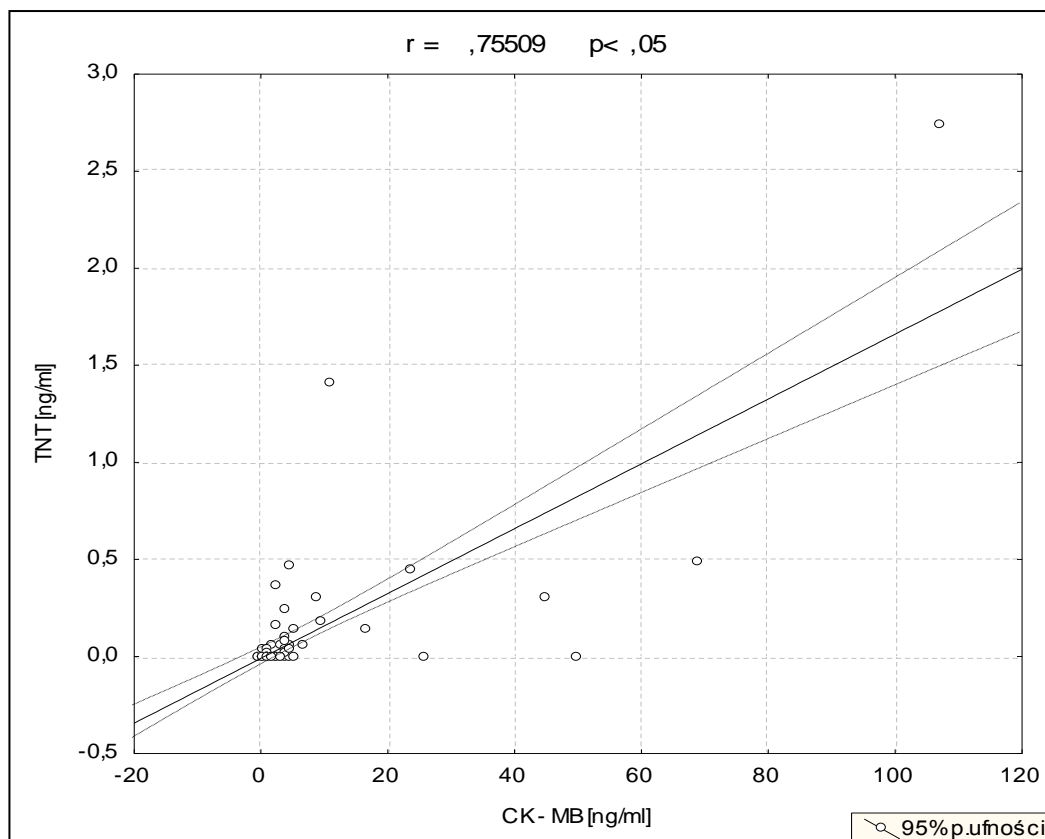
4.5. Korelacje wartości badanych markerów martwicy mięśnia sercowego po 12 godzinach od zabiegu PCI

4.5.1. Korelacje wzrostu troponin sercowych T i I ze wzrostem kinazy keratynowej izoenzymu MB

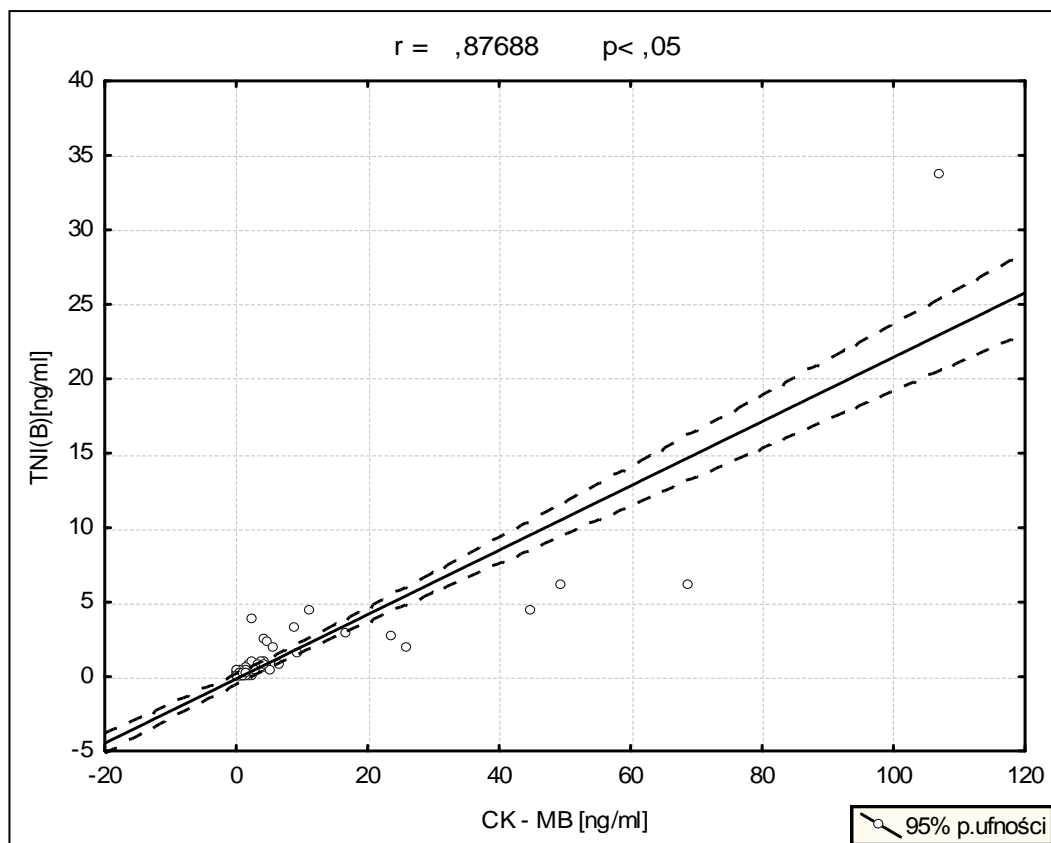
Zarówno wartość stężenia troponiny sercowej T oraz wartości stężeń badanych sercowych troponin I wykazywały istotną i silną korelację z wartością stężenia CK-MB w 12 godzinie po zabiegu PCI, Rycina 4.

Rycina 4. Korelacje linowe wartości stężeń troponin sercowych ze stężeniem CK-MB w 12 godzinie po zabiegu PCI, A. korelacja cTnT z CK-MB, B. korelacja cTnI (Behring) z CK-MB, C. korelacja cTnI (Abbott AxSYS) z CK-MB, D. korelacja cTnI (Abbott Architect) z CK-MB. r- współczynnik korelacji

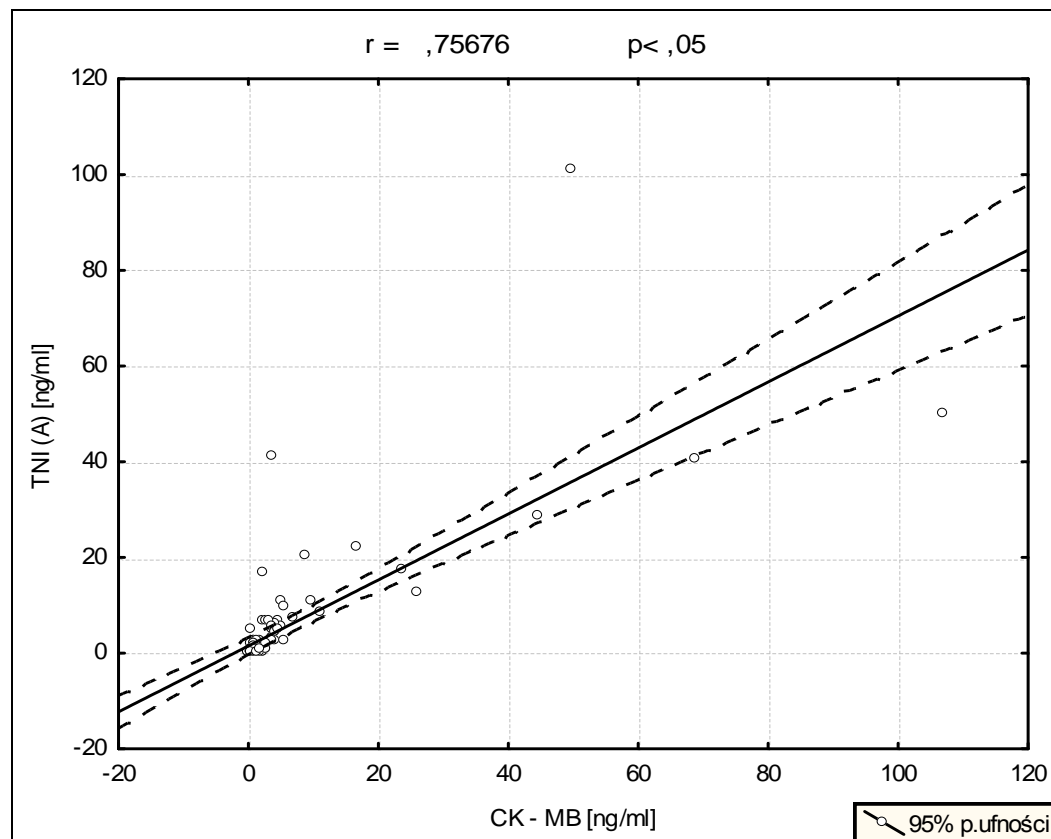
Rycina 4 A - korelacja cTnT z CK-MB



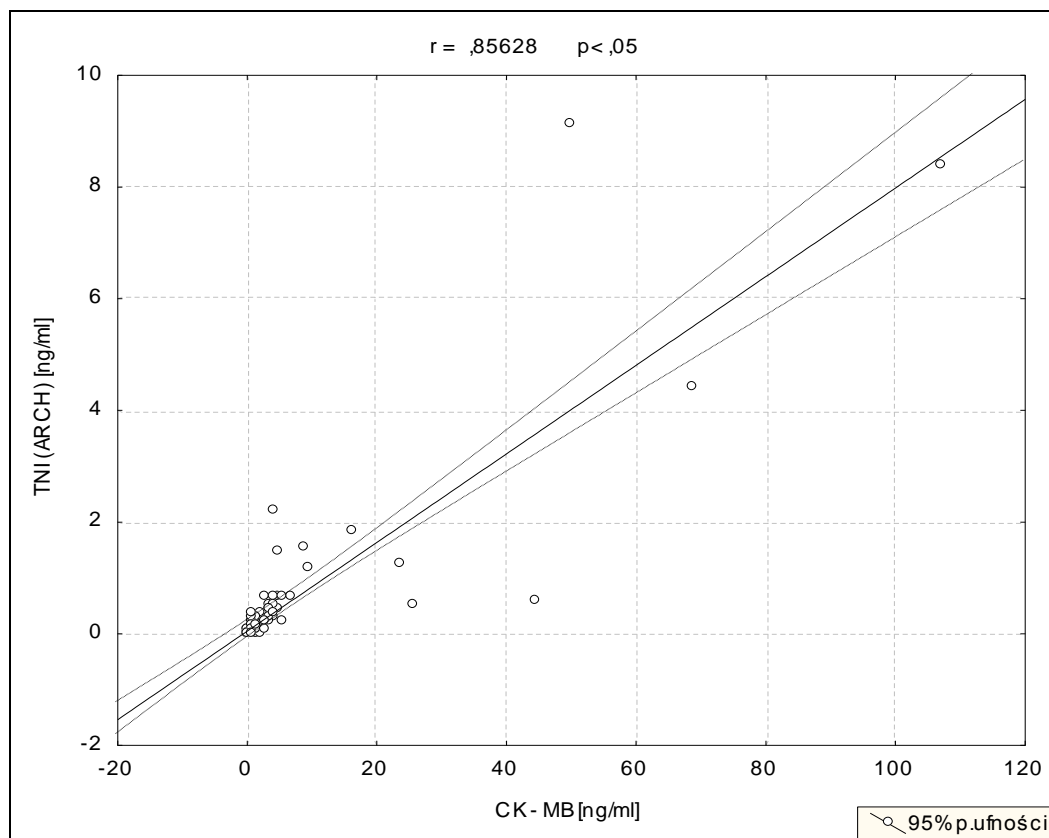
Rycina 4B - korelacja cTnI (Behring) z CK-MB



Rycina 4C - korelacja cTnI (Abbott AxSYS) z CK-MB



Rycina 4D - korelacja cTnI (Abbott Architect) z CK-MB

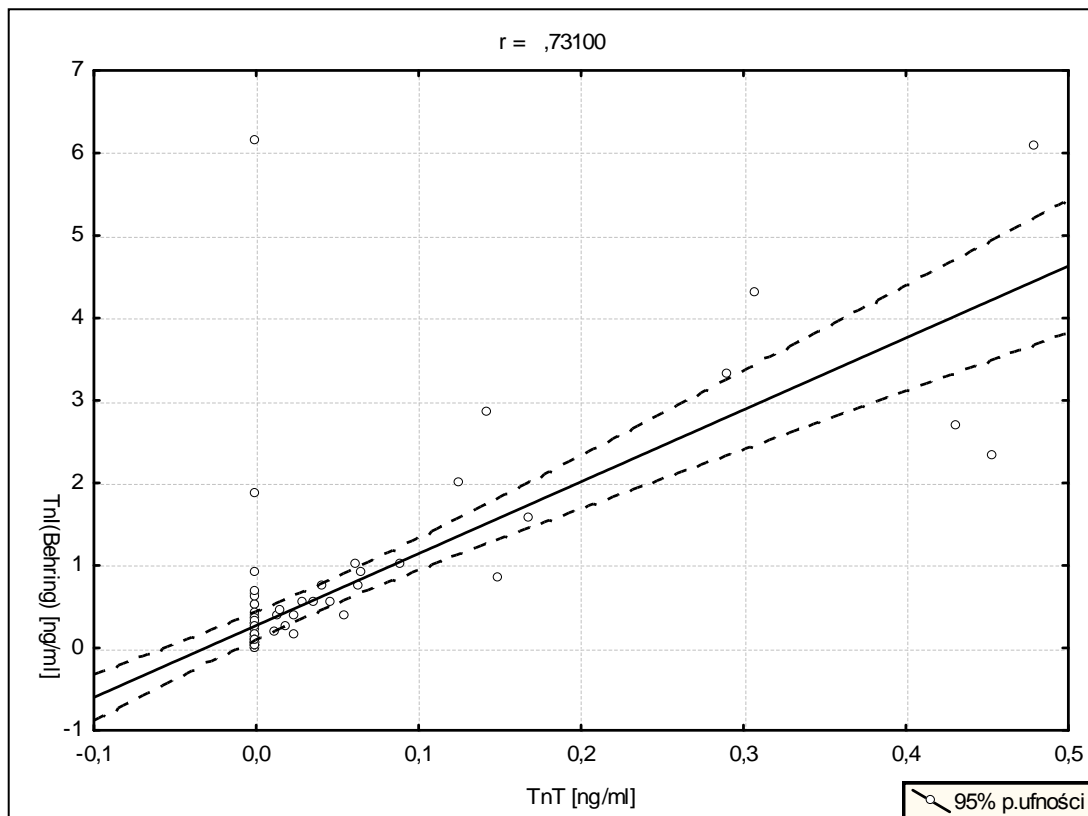


4.5.2. Korelacje wzrostu troponin I ze stężeniem troponiny sercowej T

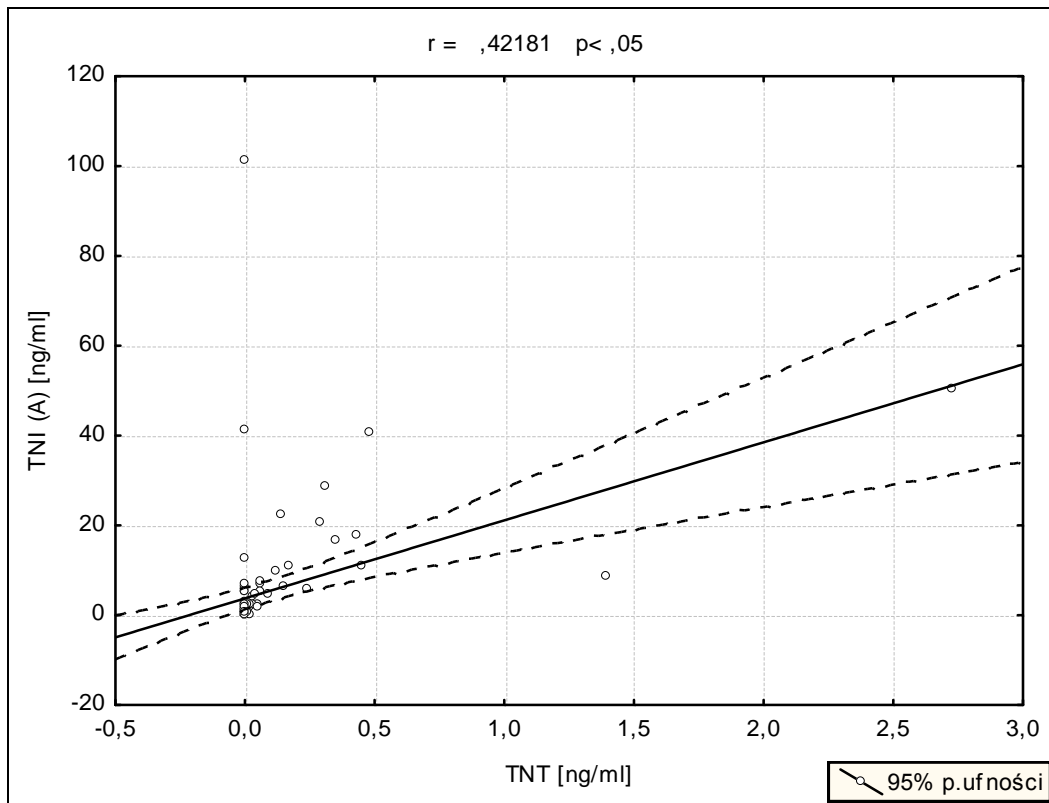
Wzrost wszystkich badanych troponin I w 12 godzinie po zabiegu PCI istotnie korelował ze wzrostem cTnT, Rycina 5. Najsilniejszą korelację z poziomem cTnT wykazano dla cTnI (*Behring*), współczynnik korelacji $r=0.92$, $p<0.05$, Rycina 5A. Najslabiej ze wzrostem cTnT korelował poziom cTnI (*Abbott AxSYS*), współczynnik korelacji $r=0.42$, $p<0.05$, Rycina 5B.

Rycina 5. Korelacje linowe wartości stężeń troponin sercowych I ze stężeniem cTnT w 12 godzinie po zabiegu PCI, A. korelacja cTnI (*Behring*) z cTnT, B. korelacja cTnI (*Abbott AxSYS*) z cTnT, C. korelacja cTnI (*Abbott Architect*) z cTnT. r - współczynnik korelacji

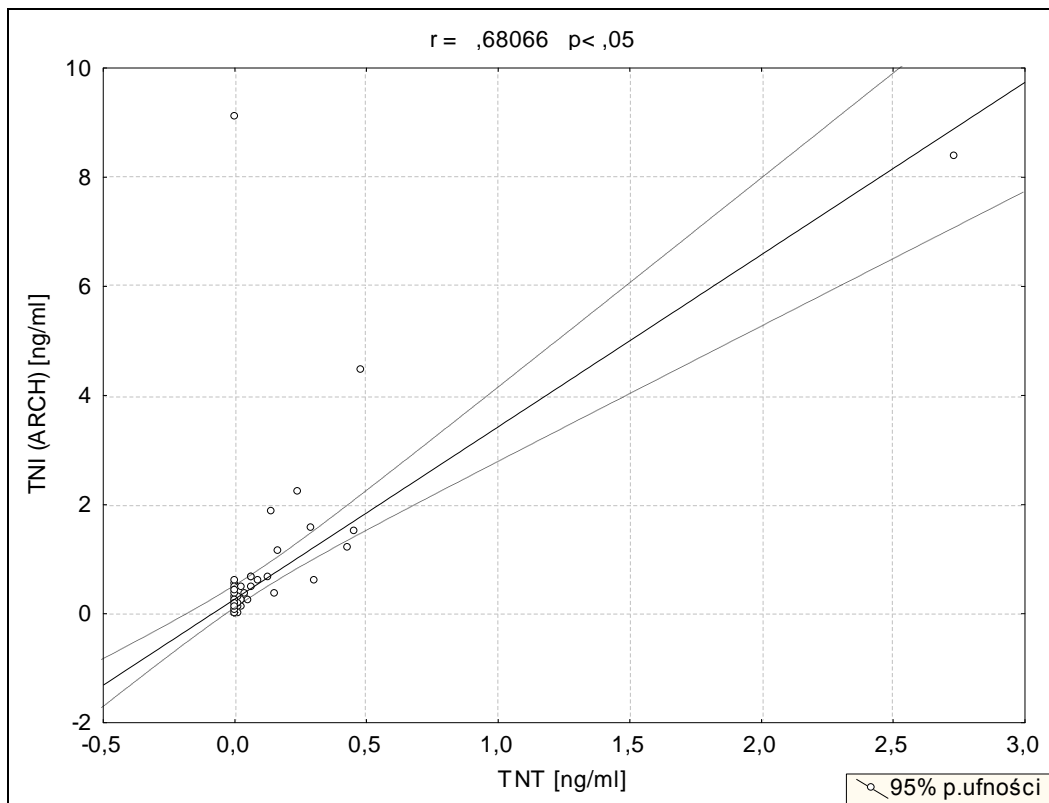
Rycina 5A - korelacja cTnI (*Behring*) z cTnT,



Rycina 5B - korelacja cTnI (Abbott AxSYS) z cTnT.



Rycina 5C - korelacja cTnI (Abbott Architect) z cTnT.

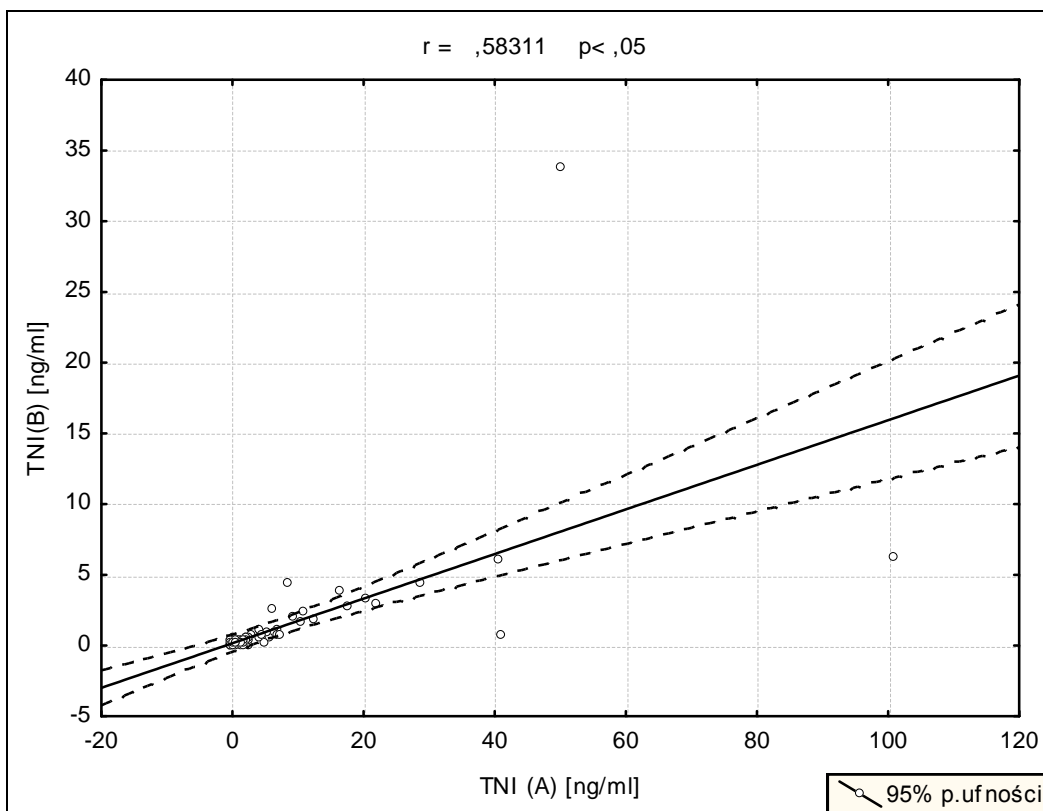


4.5.3. Wzajemne korelacje wzrostu poszczególnych sercowych troponin I

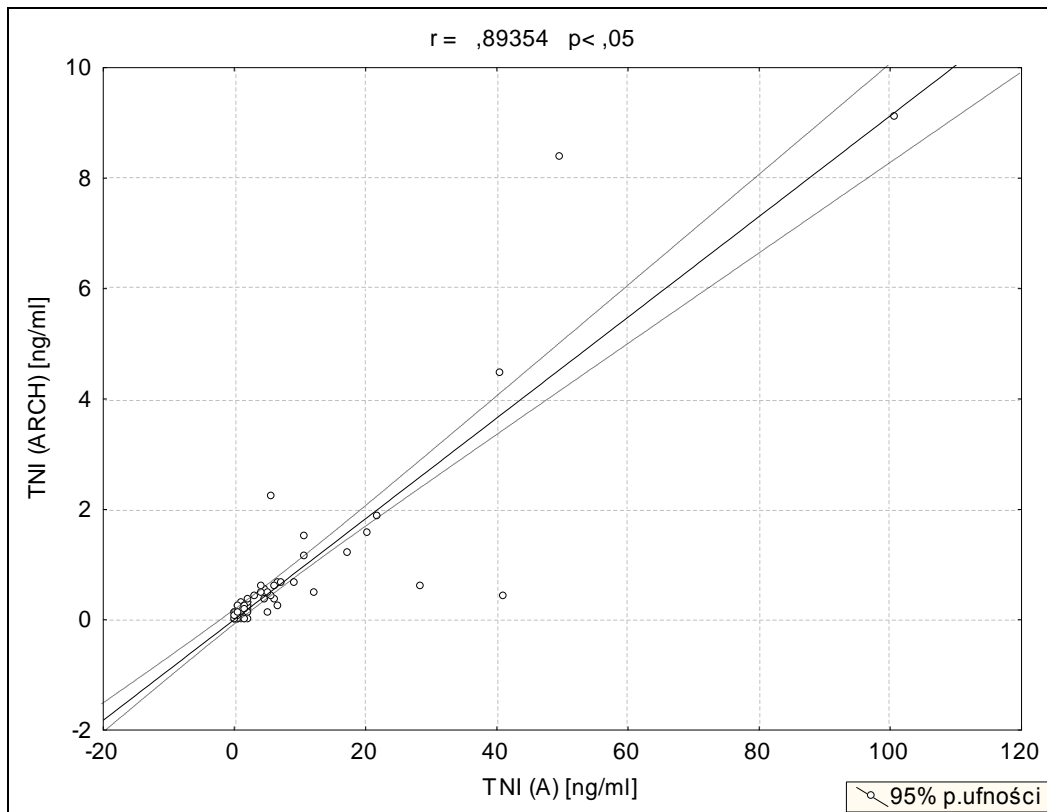
Wzrost wszystkich badanych troponin I w 12 godzinie po zabiegu PCI istotnie wzajemnie ze sobą korelował, Rycina 6. Jednak najsilniejsze korelacje wykazano dla cTnI (*Abbott AxSys*) z cTnI (*Abbott Architect*), współczynnik korelacji $r = 0.89$, $p < 0.05$, oraz dla cTnI (*Behring*) z cTnI (*Abbott Architect*), współczynnik korelacji $r = 0.79$, $p < 0.05$, Rycina 6 B i C. Korelacja między wzrostem cTnI (*Abbott AxSYS*) a poziomem cTnI (*Behring*) była nieco słabsza, współczynnik korelacji $r = 0.58$, $p < 0.05$.

Rycina 6. Wzajemne korelacje linowe wartości stężeń troponin sercowych I w 12 godzinie po zabiegu PCI, A. korelacja cTnI (*Abbott AxSYS*) z cTnI (*Behring*), B. korelacja cTnI (*Abbott AxSYS*) z cTnI (*Abbott Architect*), C. korelacja cTnI (*Behring*) z cTnI (*Abbott Architect*). r - współczynnik korelacji.

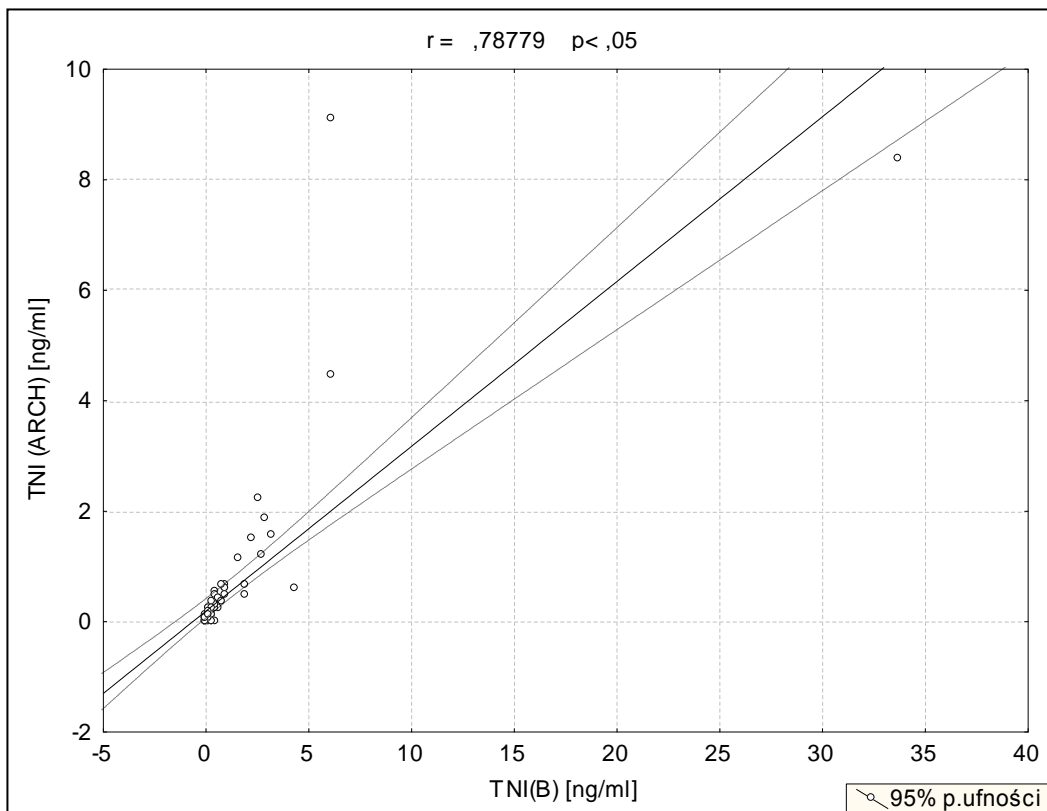
Rycina 6A - korelacja cTnI (*Abbott AxSYS*) z cTnI (*Behring*)



Rycina 6B - korelacja cTnI (Abbott AxSYS) z cTnI (Abbott Architect)



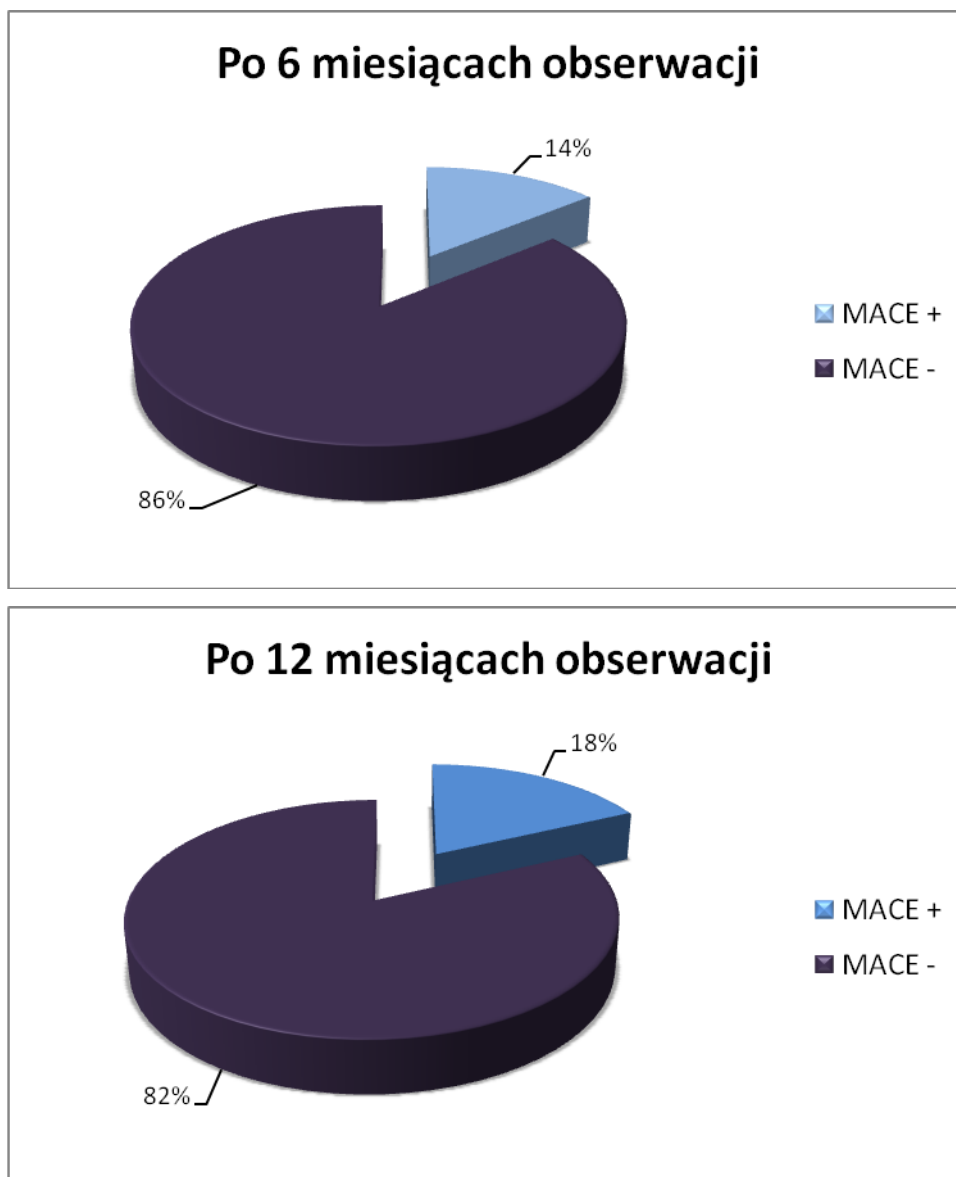
Rycina 6C - korelacja cTnI (Behring) z cTnI (Abbott Architect)



4.6. Poważne niepożądane zdarzenia sercowe w półrocznej i rocznej obserwacji

W badanej grupie 101 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową poddanych elektrywnym zabiegom PCI nie obserwowano zgonów w okresie hospitalizacji, w trakcie której zostali włączeni do badania. W sześciomiesięcznej obserwacji u 14% badanych odnotowano poważne niepożądane zdarzenia sercowe, zaś po 12 miesiącach odsetek pacjentów u których wystąpił MACE wzrósł do 18%, Rycina 7.

Rycina 7. Odsetek chorych, u których wystąpił MACE w 6- i 12-miesięcznej obserwacji.



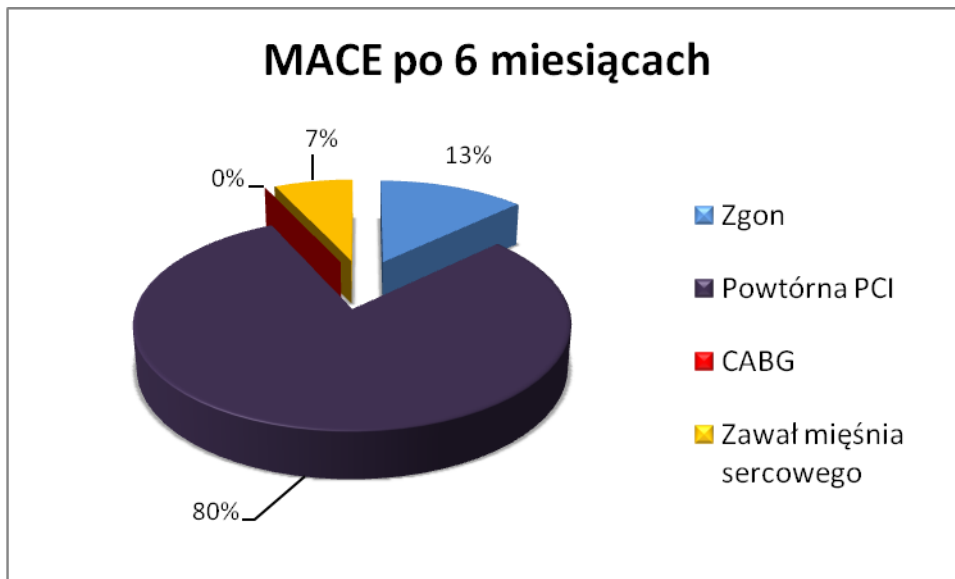
Po sześciomiesięcznej obserwacji 101 pacjentów odnotowano 15 poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych w tym: 2 zgony, 12 powtórnych zabiegów PCI oraz 1 zawał mięśnia sercowego. Po 12 miesiącach obserwacji liczba MACE wzrosła do 20 zdarzeń: u 3 chorych zaistniała konieczność wykonania CABG, u 1 chorego wykonano kolejny zabieg PCI, u 1 chorego rozpoznano zawał mięśnia sercowego, Tabela 33.

Tabela 33. Skumulowana liczba poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE) w badanej grupie (n=101) po 6 i 12 miesiącach obserwacji

MACE	Liczba MACE po 6 miesiącach	Liczba MACE po 12 miesiącach
Zgon	2	3
Powtórne PCI	12	13
CABG	0	3
Zawał mięśnia sercowego	1	1
Razem	15	20

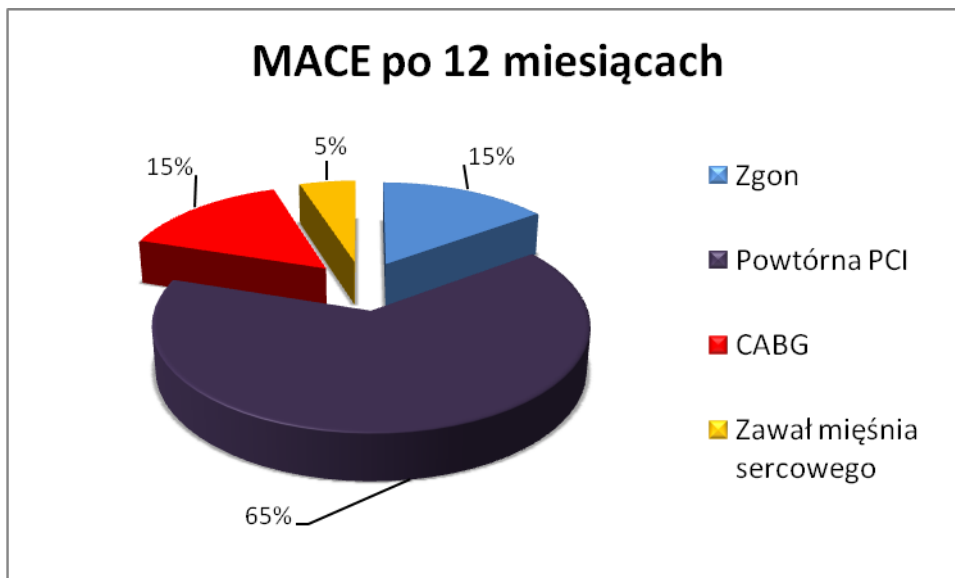
Odsetkowy udział poszczególnych MACE w trakcie 6- i 12-miesięcznej obserwacji przedstawiono na Rycinie 8 i 9. Po 6 miesiącach obserwacji odnotowano: 15 niepożądanych zdarzeń sercowych: 80% stanowiły powtórne zabiegi PCI, 13% zgony, 7% ponowny zawał mięśnia sercowego, nie obserwowano konieczności wykonania CABG.

Rycina 8. Udział odsetkowy poszczególnych MACE w 6-miesięcznej obserwacji



Po 12 miesiącach obserwacji odnotowano łącznie 20 MACE: 65% stanowiły powtórne zabiegi PCI, 15% zgony, 5% ponowny zawał mięśnia sercowego oraz 15% zabiegi CABG.

Rycina 9. Poważne niepożądane zdarzenia sercowe po 12 miesiącach obserwacji



Grupy chorych, u których w 12 miesięcznej obserwacji wystąpił MACE lub nie, nie różniły się istotnie pod względem częstości wzrostu badanych markerów martwicy mięśnia sercowego powyżej wartości referencyjnej w 12 godzinie po elektrywnym zabiegu PCI, Tabela 34.

Tabela 34. Liczba chorych ze wzrostem poszczególnych markerów martwicy mięśnia sercowego powyżej wartości referencyjnej 12 godzin po zabiegu PCI w grupie z MACE i bez MACE w 12-miesięcznej obserwacji

	Pacjenci z MACE n=18 (18%)	Pacjenci bez MACE n=83 (83%)	p
Wzrost CK-MB (ng/ml)	n = 2 (11%)	n = 21 (25%)	ns
Wzrost cTnT (ng/ml)	n = 3 (17%)	n = 18 (22%)	ns
Wzrost cTnI (Behring) (ng/ml)	n = 6 (33%)	n = 44 (53%)	ns
Wzrost cTnI (Abbott AxSYS) (ng/ml)	n = 5 (28%)	n = 38 (46%)	ns
Wzrost cTnI (Abbott Architect) (ng/ml)	n = 5 (28%)	n = 32 (39%)	ns

W grupie chorych bez MACE w 12-miesięcznej obserwacji zaobserwowano w porównaniu do pacjentów, u których wystąpiły MACE nieznacznie, choć istotnie, wyższe stężenia cTnI (*Abbott Architect*) ($p < 0.05$) oraz CK-MB ($p < 0.05$). Zarówno w przypadku stężenia cTnI (*Abbott Architect*) jak i CK-MB tylko nieznacznie wartości te przekraczają górną granicę normy, Tabela 35.

Tabela 35. Średnie wartości stężeń markerów martwicy mięśnia sercowego w surowicy 12 godzin po zabiegu PCI u chorych z MACE i bez MACE w 12-miesięcznej obserwacji

	Pacjenci z MACE n=18 (18%)	Pacjenci bez MACE n=83 (83%)	P
CK-MB (ng/ml)	2.17 ± 3.03	5.86 ± 15.57	<0.05
cTnT (ng/ml)	0.42 ± 0.57	0.25 ± 0.56	ns
cTnI (Behring) (ng/ml)	0.74 ± 1.44	1.01 ± 3.81	ns
cTnI (Abbott AxSYS) (ng/ml)	3.03 ± 5.99	4.38 ± 9.20	ns
cTnI (Abbott Architect) (ng/ml)	0.18 ± 0.38	0.53 ± 1.46	<0.05

Grupa chorych z MACE w 12-miesięcznej obserwacji charakteryzowała się istotnie mniejszym nasileniem dolegliwości stenokardialnych przed zabiegiem PCI, wyrażonym niższą klasą CCS w porównaniu do pacjentów bez MACE ($p < 0.05$). Rozkład pozostałych parametrów charakterystyki klinicznej był podobny w obu porównywanych grupach, Tabela 36.

Tabela 36. Charakterystyka kliniczna chorych z MACE oraz bez MACE w 12-miesięcznej obserwacji

	Pacjenci z MACE n=18 (18%)	Pacjenci bez MACE n=83 (83%)	p
Wiek [lata]	63 ± 13	65 ± 9	ns
Płeć [M/K]	12/6 67% / 23%	60/23 72% / 28%	ns
BMI	27.20±3.12	27.94±3.73	ns
LVEF [%]	56.22±13.65	58.95±10.94	ns
CCS	2.00±0.00	2.24±0.75	<0.05
Przebyty MI	12 (67%)	50 (60%)	ns
PCI w wywiadzie	9 (50%)	38 (46%)	ns
CHF	1(6%)	9 (7%)	ns
Nadciśnienie tętnicze	15 (83%)	61 (73%)	ns
Cukrzyca t.2	4 (22%)	16 (19%)	ns
Palacz tytoniu	8 (44%)	45 (54%)	ns

Grupa chorych z MACE w 12-miesięcznej obserwacji cechowała się nieco wyższą liczbą leukocytów oraz nieznacznie niższym stężeniem cholesterolu LDL w porównaniu do grupy bez MACE, jednak wykazane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Rozkład pozostałych podstawowych parametrów laboratoryjnych był podobny w obu porównywanych grupach, Tabela 37.

Tabela 37. Podstawowe parametry laboratoryjne u chorych z MACE oraz bez MACE w 12-miesięcznej obserwacji

	Pacjenci z MACE n=18 (18%)	Pacjenci bez MACE n=83 (83%)	p
Hb [g/dl]	18.99±1.41	13.84±1.28	ns
Ht [%]	42±4	41±6	ns
RBC [T/L]	4.73±0.48	4.67±0.51	ns
PLT [G/L]	235±75	246±69	ns
WBC [G/L]	7.10±2.10	6.37±1.74	0.07
Kreatynina [mg/dl]	1.07±0.21	1.05±0.26	ns
Glukoza [mg/dl]	113±39	106±29	ns
Cholesterol całkowity [mg/dl]	192±39	200±52	ns
TAG [mg/dl]	162±61	165±88	ns
Chol. - HDL [mg/dl]	48±11	52±12	ns
Chol. - LDL [mg/dl]	113±39	116±49	0.09
HbA1c [%]	6.1±0.7	6.1±1.1	ns
Homocysteina [umol/l]	17.5±15.7	16.5±11.0	ns

Grupy chorych z MACE i bez MACE nie różniły się pod względem podstawowych parametrów dotyczących zabiegów PCI, Tabela 38.

Tabela 38. Podstawowe parametry dotyczące PCI w grupie chorych z lub bez MACE

	Pacjenci z MACE n= 18 (18%)	Pacjenci bez MACE n= 83 (82%)	P
PCI (1 naczyniowe / 2 naczyniowe)	14/4 78% / 22%	76/6 92% / 8%	ns
Stent	14 (78%)	66 (80%)	ns
Średnica stentu	3.13 ± 0.53	3.72 ± 3.51	ns
Długość stentu	16.33 ± 5.19	16.93 ± 5.21	ns
Średnica balonu	2.89 ± 0.49	2.81 ± 0.56	ns
Max. Ciśnienie	14.67 ± 3.11	15.93 ± 3.45	ns
Dyssekcja	2 (11%)	9 (11%)	ns
Zamknięcie naczynia bocznego	0 (0%)	2 (2%)	ns
TIMI 3 po zabiegu	18 (100%)	83 (100%)	ns
Angiograficzny typ zmiany:			
A	3 (17%)	19 (24%)	ns
B	14 (78%)	44 (55%)	ns
B1	5 (28%)	24 (30%)	ns
B2	9 (50%)	20 (25%)	<0.05
C	1 (6%)	17 (21%)	ns
Wskaźnik CAD SCORE	6.5±1.8	5.5±2.3	ns

5. DYSKUSJA

W ciągu ostatnich lat dokonał się znaczący postęp w zakresie wykorzystania biochemicznych markerów w detekcji martwicy mięśnia sercowego. Odstąpiono od używania jako wskaźników martwicy kardiomiocytów m.in. aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparginianowej, dehydrogenazy mleczanowej czy kinazy keratynowej. Zamiast nich do powszechnego użytku wprowadzono wysoce czułe i swoiste wskaźniki, takie jak: troponiny sercowe I oraz T. Pozwalają one na wykazanie mniej niż jednego grama martwicy mięśnia sercowego. Ich szerokie i powszechne zastosowanie w praktyce klinicznej było jedną z przyczyn zmiany definicji zawału mięśnia sercowego w sierpniu 2000 roku oraz jej uaktualnienia w 2007 roku przez europejskie i amerykańskie towarzystwa kardiologiczne [35,64]. Obecnie wzrost stężenia w surowicy krwi markerów, takich jak troponiny sercowe jest podstawowym kryterium nowej definicji zawału mięśnia sercowego. Oznaczenia markerów sercowych są bardzo istotne nie tylko w diagnostyce, ale i w stratyfikacji ryzyka chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. Szczególnym stanem, nie zaliczanym do ACS, kiedy może dochodzić do martwicy kardiomiocytów są zabiegi PCI u chorych ze stabilną chorobą wieńcową. Częstość występowania, okoliczności i uwarunkowania tego zjawiska w zależności od stanu pacjenta, stopnia zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych, zmiany poddawanej zabiegowi PCI, rodzaju i przebiegu PCI oraz rodzaju i czasu wykonania testu dla oznaczenia stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego w surowicy krwi, nie są do końca poznane. Również znaczenie obecności podwyższonego poziomu markera martwicy mięśnia sercowego we krwi oraz stopnia tego wzrostu dla dalszego rokowania pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, poddawanych planowym zabiegom PCI, nie jest dokładnie ustalone. Wyniki dotychczas opublikowanych nielicznych badań są niejednoznaczne i często ze sobą sprzeczne [77,78,79]. Dlatego celem niniejszej pracy była ocena częstości oraz stopnia wzrostu różnych markerów martwicy mięśnia sercowego oraz czynników klinicznych, proceduralnych i biochemicznych, związanych z ich wzrostem. Istotnym, szczególnie z punktu widzenia praktyki klinicznej problemem badawczym, podjętym w niniejszej pracy była próba odpowiedzi na pytanie: czy wzrost poziomu wskaźników martwicy kardiomiocytów ma wpływ na występowanie niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową po elektrywnych zabiegach PCI.

W związku z rosnącymi umiejętnościami i doświadczeniem kardiologów interwencyjnych oraz z ciągłym postępem i udoskonalaniem metod kardiologii interwencyjnej, częstość poważnych powikłań niedokrwiennych, związanych z zabiegami PCI, takich jak: zawał serca z załamkiem Q, konieczność pilnego wykonania CABG z powodu ostrej okluzji naczynia lub zgon, uległa znacznej redukcji z 9% do aktualnie około 2% [75, 76]. Wśród chorych ze stabilną chorobą wieńcową poddawanych elektywnym zabiegom PCI obserwuje się jednak nadal wzrosty poziomu markerów sercowych, przekraczające górne granice normy, często bez towarzyszących objawów klinicznych ostrego niedokrwienia czy zawału serca. Uważa się, iż zjawisko to wynika z okołozabiegowego uszkodzenia mięśnia sercowego na tle najprawdopodobniej niedokrwienym lub z okołozabiegowego zawału mięśnia sercowego. Opisywana w literaturze częstość wzrostu biochemicznych wskaźników martwicy kardiomiocytów jest bardzo różna i waha się od 7% do ponad 50% przypadków chorych. Dla przykładu Harris i wsp. odnotowali podwyższone poziomy cTnT, cTnI i CK-MB odpowiednio u 35%, 53% i 26% chorych poddawanych zabiegom PCI [77]. W pracy La Vecchia i wsp. dokonano porównania częstości wzrostu cTnT, cTnI oraz CK-MB. Wzrost poziomu cTnI w surowicy krwi przekraczający górną granicę normy stwierdzono u 26% chorych, natomiast CK-MB u 7%, zaś cTnT u 16% pacjentów [78]. Nageh i wsp. opisali podwyższone poziomy cTnI u 31% chorych poddanych elektywnym zabiegom PCI [79]. Jedną z przyczyn tak rozbieżnych wyników może być rodzaj oznaczanego markera, a szczególnie stopień jego specyficzności i czułości w detekcji martwicy kardiomiocytów. Z tego powodu jednym z głównych zagadnień niniejszej rozprawy było porównanie różnych, aktualnie stosowanych w praktyce klinicznej markerów oraz rodzajów testów dla oceny częstości i stopnia uszkodzenia kardiomiocytów, chcąc wskazać ten najbardziej specyficzny i czuły.

W badanej grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową średni poziom analizowanych markerów martwicy mięśnia sercowego w surowicy krwi nie wzrósł istotnie w szóstej godzinie po PCI w porównaniu do wartości sprzed zabiegu. Natomiast istotny wzrost w porównaniu do wartości sprzed PCI zanotowano w przypadku wszystkich badanych markerów i testów dopiero w 12 godzinie po zabiegu. Należy zauważyć, że wartości przekraczające górną granicę normy obserwowano w przypadku każdego z oznaczanych markerów i badanych testów w pewnym odsetku chorych już

w 6 godzinie po PCI. Odsetek ten jednak bardzo się różnił, w zależności od wykonanego testu - od 9% dla cTnI (*Abbott Architect*) do 26% cTnI (*Behring*). Znacznie częściej odnotowano stężenia przekraczające przyjętą górną granicę normy w 12 godzinie po zabiegu PCI: CK-MB u 24%, cTnI (*Behring*) u 50%, cTnI (*Abbott AxSYS*) u 44%, cTnI (*Abbott Architect*) u 37% oraz cTnT u 22% chorych. Obserwacje te są zbliżone do wyników otrzymanych przez innych badaczy. Potwierdzają one, że wzrost poziomu markerów martwicy mięśnia sercowego po planowych zabiegach przezskórnej rewaskularyzacji jest zjawiskiem częstym, w zależności od zastosowanego markera oraz czasu jego oznaczenia - występuje u 9-50 % badanych chorych.

Ważną obserwacją jest to, że najczulszym markerem wykrywającym martwicę kardiomiocytów u chorych po elektrywnych zabiegach PCI może być sercowa troponina I. W zależności od producenta zastosowanego testu obserwowano jej wzrost przekraczający górną granicę normy od 9% dla cTnI (*Abbott Architect*) do 26% cTnI (*Behring*) w 6 godzinie po PCI oraz od 27% dla cTnI (*Abbott Architect*) do 50% cTnI (*Behring*). Podczas gdy istotny wzrost CK-MB wykazano w przypadku 24% pacjentów, a cTnT u 22% w 12 godzinie po PCI. Odsetki te są nawet niższe w porównaniu do obserwowanych przy wykorzystaniu najmniej czulej cTnI (*Abbott Architect*). Należy jednak podkreślić, że stężenia poszczególnych markerów CK-MB, cTnT i cTnI istotnie i silnie ze sobą wzajemnie korelowały. Dodatkowo stwierdzono, iż tylko w przypadku oznaczeń cTnI istniała niewielka grupa 15 pacjentów z izolowanym wzrostem wyłącznie tego markera, Tabela 13. Zjawisko to dotyczyło wszystkich trzech testów wykorzystanych dla oznaczeń cTnI w niniejszym badaniu, a odsetek pacjentów z izolowanym wzrostem w przypadku każdego testu był proporcjonalny do częstości wzrostu cTnI, oznaczanego analogicznym testem, Tabela 12 i 13. Potwierdza to podstawowe znaczenie czułości testu dla rozpoznania okołozabiegowego uszkodzenia mięśnia sercowego. Niniejsze obserwacje są zgodne z wynikami wyżej cytowanych badań, gdzie niemal we wszystkich troponina sercowa I charakteryzowała się największą czułością w detekcji martwicy kardiomiocytów po elektrywnych zabiegach PCI, w porównaniu do takich markerów jak: CK-MB lub cTnT. Wyniki badań eksperymentalnych opublikowanych przez Heyndrickx i wsp. oraz Feng i wsp. [80,81] wskazywały na odwracalne uszkodzenie kardiomiocytów podczas PTCA jako źródło wzrostu markerów martwicy w surowicy: CK, CK-MB i cTnI. Jednak badania z wykorzystaniem precyzyjnych metod rezonansu magnetycznego, wykonane niezależnie przez grupę Ricciardi i wsp. oraz Selvanayagam i wsp. z dużą precyzją

wykazały, iż nawet niewielki i krótkotrwały wzrost CK-MB lub troponiny sercowej jest zawsze związany przynajmniej z minimalnym obszarem martwicy mięśnia sercowego. Badania te potwierdzają nie tylko wysoką czułość, ale również bardzo wysoką specyficzność - zwłaszcza troponin sercowych [82,83].

Istotnym problemem wydaje się być rodzaj testu zastosowanego dla oznaczenia poziomu cTnI. Tate i wsp. dokonali porównania czterech różnych testów dla cTnI, produkowanych przez różnych producentów. Uzyskane wartości stężeń cTnT w tych samych próbkach surowicy różniły się wartościami bezwzględnymi nawet 60-krotnie. W niniejszej pracy również dokonano porównania trzech testów do oznaczania cTnI, oferowanych aktualnie przez różnych producentów: *Behring*, *Abbott AxSYS* i *Abbott Architect*. Podobnie jak w przypadku cytowanych badaczy, uzyskano znaczące różnice w wartościach bezwzględnych stężeń cTnI w surowicy oznaczanych w tych samych próbkach, w tym samym laboratorium, przy zachowaniu jednolitych zasad właściwej praktyki analitycznej, zarówno w 6 jak i 12 godzinie po zabiegu PCI, Tabela 11. Różnice dotyczące częstości występowania wartości stężeń cTnI przekraczających przyjętą górną granicę normy nie były już tak wyraźne, szczególnie w przypadku wyników testów cTnI (*Behring*) i cTnI (*Abbott AxSYS*), Tabela 12 i Rycina 3. Jedynie częstość wyniku przekraczającego górną granicę w przypadku testu cTnI (*Abbott Architect*) była znacznie niższa, zwłaszcza w 6 godzinie po PCI- 9%, ale w 12 godzinie zbliżyła się już do częstości obserwowanej w przypadku cTnI (*Behring*) i cTnI (*Abbott AxSYS*) tj. 37% w porównaniu do 50% i 43%. Na podstawie uzyskanych wyników oraz doniesień innych badaczy można stwierdzić, iż częstość detekcji okołozabiegowego uszkodzenia mięśnia sercowego rozpoznawanego na podstawie wzrostu poziomu troponiny sercowej I, w znacznym stopniu zależy od typu testu, którego użyjemy do oznaczeń [63]. Zasadniczą przyczyną tak dużych rozbieżności uzyskiwanych wyników jest użycie odmiennych przeciwciał, skierowanych przeciw uwalnianej w wyniku uszkodzenia kardiomiocytów troponinie I przez różnych producentów. Użyte przeciwciała charakteryzują się zróżnicowaną czułością wobec cTnI, stąd tak duże różnice, dotyczące głównie wartości bezwzględnych. Ma to również swoje istotne konsekwencje dla praktyki klinicznej oraz prowadzenia badań naukowych. Nie ma możliwości porównywania bezwzględnych wartości stężeń cTnI oznaczonych w różnych ośrodkach klinicznych lub naukowych przy wykorzystaniu testów różnych producentów. Odmiennie ma się sytuacja w przypadku CK-MB oraz cTnT, ich wartości

są w pełni porównywalne między ośrodkami. W szczególności dotyczy to cTnT, ze względu na jeden rodzaj testu dostępny na rynku dla oznaczania tego wskaźnika.

Jak opisano we wstępie, podwyższone stężenia troponin sercowych mogą być odnotowywane już po 4 - 6 godzinach od chwili martwicy kardiomiocytów, natomiast CK-MB już po 3 - 4 godzinach. Stąd słusznym wydaje się być pytanie: kiedy oznaczać poziom markerów martwicy mięśnia sercowego u chorych poddawanych elektrywnym zabiegom PCI. W piśmiennictwie najczęściej oznacza się go między 6 a 12 godziną po zabiegu PCI [78, 79, 84, 85]. W niniejszej pracy dokonano oznaczeń poziomu markerów martwicy w 6 i 12 godzinie po zabiegu PCI, stwierdzając znaczny wzrost odsetka wyników przekraczających górną granicę normy w 12 godzinie po zabiegu w porównaniu do 6 godziny, Tabela 12. Biorąc po uwagę właściwości oznaczanych markerów sercowych, badając ich poziom po 6 godzinach od zabiegu PCI, powinno się już zarejestrować uszkodzenie kardiomiocytów. Jednak otrzymane wyniki dowodzą, że oznaczając poziom wskaźników martwicy mięśnia sercowego po 6 godzinach od zabiegu PCI nie jesteśmy w stanie wyodrębnić wszystkich chorych, u których dojdzie do wzrostu poziomu markerów sercowych po 12 godzinach od zabiegu PCI. Przyczyną tego zjawiska są najprawdopodobniej właściwości oznaczanych markerów. Uwalniana początkowo troponina pochodzi z cytozolu (ok.7-10%), natomiast zasadnicza część troponiny jest uwalniana nieco później z komórek. Poziom CK-MB wzrasta już po 3 - 4 godzinach od chwili martwicy kardiomiocytów, jednak swoje maksymalne stężenie osiąga po 8 - 12 godzinach. Należy podkreślić, że martwica kardiomiocytów, do której dochodzi podczas zabiegów PCI, często nie jest rozległa, jak wskazują badania metodą rezonansu magnetycznego. Dlatego, biorąc po uwagę nieznaczną liczbę uszkodzonych kardiomiocytów, potrzeba więcej czasu, aż do pełnego uwolnienia się do krwioobiegu markerów sercowych i osiągnięcia przez nie progu detekcji. Zależność możliwości detekcji od stężenia biochemicznego wskaźnika we krwi została potwierdzona w badaniu Katoh i wsp., którzy wykazali istotną i znaczną różnicę w stężeniu cTnT w zależności od miejsca pobrania krwi do analizy biochemicznej. Stężenie cTnT, oznaczone we krwi pobranej z zatoki wieńcowej, w porównaniu z wynikiem uzyskanym z próbki pobranej z żyły udowej było kilkukrotnie wyższe i istotnie częściej przekraczało górną granicę normy [86]. Dlatego oznaczenie po 6 godzinach jest najprawdopodobniej za wczesne, gdyż nie doszło jeszcze do pełnego uwalniania się troponin i CK-MB do krwi, a otrzymane wyniki nie w pełni określają rozległość martwicy mierzonej poziomem markerów sercowych.

Oznaczenia po 12 godzinach pozwalają dokładniej określić czy doszło do uszkodzenia mięśnia sercowego, ponieważ wtedy CK-MB oraz troponiny osiągają swoje maksymalne stężenia w surowicy krwi. Poczynione obserwacje stały się podstawą zmiany dotychczasowego schematu oznaczania markerów martwicy mięśnia sercowego u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, poddawanych PCI w trybie elektywnym w I Klinice Kardiologii AMG. Zrezygnowano z ich oznaczania w 6 godzinie po zabiegu, jeśli nie ma wskazań klinicznych sugerujących niedokrwienie. Poziom cTnI oznaczany jest rutynowo w 12 godzinie po PCI.

Nieprawidłowe ustalenie zakresu wartości referencyjnych markera martwicy kardiomiocytów może być przyczyną zbyt wysokiej lub zbyt niskiej czułości danego wskaźnika. Zgodnie z wytycznymi NACB (*National Academy of Clinical Biochemistry*) za górną granicę wartości referencyjnych należy uznać wartości przekraczające 99 percentyl w referencyjnej grupie kontrolnej, przy błędzie precyzji dopuszczalnym, nieprzekraczającym 10% (CV – współczynnik zmienności pomiaru). Zalecane jest ustalenie wartości referencyjnych, obowiązujących dla danego laboratorium analitycznego, w oparciu o analizy wykonane w reprezentatywnej dla danego miejsca - regionu grupie zdrowych osób, dobranych pod względem struktury płci, wieku i pochodzenia etnicznego, metodą analityczną, wykorzystywaną rutynowo w danym laboratorium. Niestety w większości pracowni przyjmuje się zwykle jako normę przedział wartości podanych przez producenta testu w charakterystyce produktu. Nie zawsze wartości te w pełni odpowiadają rzeczywistej normie w danej populacji, ze względu na możliwe różnice w strukturze wiekowej lub etnicznej oraz w zastosowanej procedurze analitycznej, charakterystycznej dla danego laboratorium. Górne granice norm przyjęte w niniejszej pracy oparte były na zakresach podanych przez producentów poszczególnych testów. Wynikło to z braku możliwości finansowych i logistycznych wyznaczenia lokalnych norm dla 5 testów wykorzystanych w niniejszej pracy. Dokonując wyboru najbardziej prawdopodobnego i wiarygodnego poziomu górnej granicy normy danego markera, przyjmowano wartości przekraczające 99 percentyl, wyznaczone w najbardziej etnicznie bliskich dla populacji polskiej grupach badanych (osoby rasy kaukaskiej, populacje europejskie), przy dopuszczalnym błędzie precyzji nieprzekraczającym 10%, kierując się wytycznymi europejskich i amerykańskich towarzystw kardiologicznych oraz NACB.

Czynniki techniczno-metodologiczne, omówione szczegółowo powyżej, dotyczące właściwości danego markera martwicy mięśnia sercowego, rodzaju testu,

sposobu i czasu pobrania materiału do analiz biochemicznych oraz wyznaczenia granic norm, poprzez wpływ głównie na czułość detekcji martwicy kardiomiocytów, w istotny sposób mogą wpływać głównie na częstość rozpoznawania uszkodzenia mięśnia sercowego związanego z elektywnym zabiegiem PCI. Na podstawie wcześniejszych opublikowanych wyników badań eksperymentalnych oraz klinicznych z wykorzystaniem precyzyjnych metod detekcji martwicy kardiomiocytów oraz wzajemnych silnych korelacji między wartościami stężeń poszczególnych wskaźników martwicy, w niniejszym badaniu możemy założyć także wysoką specyficzność wykorzystywanych markerów: CK-MB, cTnT i cTnI. Przyjmując te założenia należy stwierdzić, na podstawie opublikowanych w literaturze wyników badań oraz obserwacji własnych, że markery martwicy mięśnia sercowego, a zwłaszcza cTnI, są czułym i specyficznym narzędziem dla rozpoznawania uszkodzenia mięśnia sercowego związanego z zabiegami PCI [87, 88, 89].

Z punktu widzenia patofizjologicznego PCI jest nieodzownie związana z lokalnym rozerwaniem i przemieszczeniem blaszki miażdżycowej oraz miejscowym uszkodzeniem ściany tętnicy wieńcowej. Zjawiska te niosą ze sobą potencjalne ryzyko upośledzenia lub zamknięcia przepływu krwi w większych epikardialnych tętnicach wieńcowych oraz na poziomie mikrokrążenia wieńcowego. Wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego pozwoliły wyróżnić dwa typy uszkodzenia mięśnia sercowego związanego z PCI. Pierwszy typ, określany jako proksymalny, wynika z lokalnego rozwarstwienia ściany tętnicy poddawanej zabiegowi i okluzji jej światła lub zamknięcia gałęzi bocznej przez rozwarstwienie ściany lub przemieszczone masy blaszki miażdżycowej. Typ drugi, dystalny, lokalizuje się obwodowo w stosunku do zaopatrywanej zmiany i jest skutkiem funkcjonalnej lub strukturalnej okluzji mikrokrążenia wieńcowego [82,83].

Poszukiwania potencjalnych czynników sprzyjających uszkodzeniu mięśnia sercowego związanego z PCI, koncentrują się w ostatnich latach na następujących grupach czynników: związanych z ogólnoustrojowym stanem pacjenta, stopniem zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych oraz innych łożysk naczyniowych, lokalnym zaawansowaniem i stopniem komplikacji zmiany miażdżycowej poddawanej zabiegowi PCI oraz czynnikami związanymi z samym zabiegiem i jego potencjalnymi komplikacjami i powikłaniami [90, 91].

Wśród czynników związanych z uszkodzeniem mięśnia sercowego, identyfikowanym na podstawie wzrostu markerów martwicy kardiomiocytów,

u pacjentów z chorobą wieńcową poddawanych zabiegom PCI wymienia się: wielonaczyniową chorobę wieńcową, przebyty zawał serca, stan po CABG, uogólnioną miażdżycę, obejmującą wiele łożysk naczyniowych, upośledzenie funkcji skurczowej serca, niestabilną postać choroby wieńcowej, wysoki poziom markerów stanu zapalnego, starszy wiek, płeć żeńską, rodzinne obciążenie chorobą wieńcową, cukrzycę typu 2, hiperlipidemię, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość i niewydolność nerek. W niniejszej pracy nie wykazano istotnego związku między zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych, ocenianym przy pomocy wskaźnika miażdżycy CAD SCORE, który jest precyzyjnym systemem punktowej oceny rozległości - liczby zajętych tętnic wieńcowych i ich głównych gałęzi oraz stopnia zwężenia poszczególnych naczyń przez zmiany miażdżycowe, ze wzrostem markerów martwicy mięśnia sercowego. W kilku opublikowanych dotychczas pracach wskazywano na istnienie takiego istotnego związku z ryzykiem określonym ilorazem szans (OR - *odds ratio*) między 1.3 a 1.8 [89,90]. Jednak kilka doniesień podkreśla większą rolę obecności uogólnionych zmian miażdżycowych, nie tylko zlokalizowanych w tętnicach wieńcowych, ale także w innych łożyskach tętnicznych. Kini i wsp. wykazali istotnie wyższe ryzyko uwolnienia markerów martwicy kardiomiocytów po zabiegu PCI u pacjentów z uogólnioną miażdżycą tętnic w porównaniu do chorych z wielonaczyniowymi zmianami w tętnicach wieńcowych OR 1.89 vs 1.31. W niniejszej pracy nie analizowano obecności i zaawansowania miażdżycy tętnic innych niż wieńcowe. Dlatego nie można wykluczyć, że poszerzenie analizy o badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych, aorty brzusznej lub tętnic kończyn dolnych z dokładną oceną zwężeń miażdżycowych lub grubości kompleksu intima/media, mogłoby wnieść dodatkową informację o ryzyku uszkodzenia mięśnia sercowego związanego z PCI. Również pomiary parametrów czynnościowych, odzwierciedlających sztywność tętnic, a zarazem w wielu przypadkach stopień zaawansowania zmian miażdżycowych w układzie tętnicznym, takie jak: wskaźnik kostka/ramię lub prędkość fali tętna - mogłyby okazać się pomocne. Należy zwrócić jednak uwagę, że w analizowanej grupie nie wykazano różnic także dotyczących wieku pacjentów, częstości przebytego zawału serca, obecności nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, które zwykle istotnie korelują ze stopniem zaawansowania miażdżycy. A nawet w niektórych analizach obserwowano tendencję do nieznacznie niższych wartości cholesterolu całkowitego i frakcji LDL u pacjentów ze wzrostem markerów martwicy kardiomiocytów powyżej górnej granicy normy. Należy jednak ostrożnie

interpretować tę obserwację, ponieważ wszyscy pacjenci włączeni do badania byli poddani intensywnej prewencji wtórnej i przyjmowali leki hipolipemizujące, głównie statyny. Dlatego różnice w lipidogramie, oznaczanym w momencie wykonywania PCI, prawdopodobnie wynikają ze zróżnicowanej intensywności prowadzonego leczenia hypolipemicznego, i raczej nie odzwierciedlają ryzyka rozwoju miażdżycy i jej powikłań u danego pacjenta. Lepszym parametrem być może mógłby być poziom maksymalny lipidów, stwierdzany u danego pacjenta w życiu, czyli zwykle przed wdrożeniem leczenia hypolipemicznego. Obserwacja dotycząca chorych ze wzrostem cTnI (*Abbott Architekt*), którzy charakteryzowali się istotnie statystycznie niższą frakcją wyrzutową lewej komory oraz częstszym występowaniem zwału serca w wywiadzie, ma raczej charakter przypadkowy. Nie potwierdziła się ona bowiem, ani w przypadku analiz dotyczących wzrostu cTnI oznaczanych innymi testami, ani w przypadku analiz dotyczących innych markerów martwicy mięśnia sercowego: CK-MB i cTnT. Natomiast zjawiskiem konsekwentnie obserwowanym był wzrost stężeń cTnI (*Behring*), cTnI (*Abbott AxSYS*) i cTnT przekraczający górną granicę normy u palaczy tytoniu. Podobne obserwacje zostały opisane także przez kilku innych badaczy, w podobnych grupach pacjentów poddawanych zabiegom PCI [79,90]. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest najprawdopodobniej złożony, tak jak wielokierunkowo działa palenie tytoniu na układ sercowo-naczyniowy, promując rozwój miażdżycy poprzez bezpośrednie toksyczne działanie na ścianę naczyniową, upośledzenie funkcji śródbłonna, przejawiające się głównie: ograniczeniem zdolności do produkcji tlenu azotu, podstawowego naturalnego wazodylatatora, wzrostem ekspresji endoteliny pierwszej (ET-1), aktywacją płytek krwi i układu krzepnięcia oraz działaniem prozapalnym [91]. Ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia mięśnia sercowego podczas PCI związany jest zarówno ostry odczyn zapalny, do którego dochodzi w miejscu urazu ściany tętnicy podczas angioplastyki balonowej lub implantacji stentu, ale także przewlekły odczyn zapalny w okresie przedzabiegowym. Potwierdzają to już dość liczne obserwacje o istotnym związku między podwyższonym poziomem białka C-reaktywnego, oznaczanego metodą wysokiej czułości (hsCRP) przed PCI, a wzrostem biochemicznych wskaźników martwicy kardiomiocytów po zabiegu. Saadeddin i wsp. zanotowali istotnie podwyższony poziom hsCRP aż u 41% pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową przed elektywnym zabiegom PCI. Okazało się, iż był to istotny czynnik ryzyka wzrostu cTnI > 2ng/ml po zabiegu z OR 2.27 [92]. Również Karha i wsp. stwierdził czterokrotnie wyższy poziom hsCRP u pacjentów,

u których po zabiegu PCI wystąpił istotny wzrost CK-MB [93]. W nieco starszym badaniu, opublikowanym przez Buffon i wsp. wykazano istotny związek między stężeniem CRP w surowicy, przekraczającym 0.3 mg/dl, a takimi poważnymi komplikacjami PCI, jak: ostra zakrzepica, zagrażające zamknięcie naczyń, okluzja tętnicy poddawanej zabiegowi oraz zawał serca związany z PCI [94]. W badaniu GENERATION wykazano istotną liniową korelację między stężeniem CRP w surowicy przed PCI a maksymalnym stężeniem CK-MB po zabiegu [95]. Również dodatkowa analiza wyników badań EPIC, EPILOG i EPISTENT potwierdziła znaczenie przewlekłego procesu zapalnego w pozabiegowym uszkodzeniu mięśnia sercowego, wykazując 35% większy wzrost poziomu CK-MB po zabiegu PCI u pacjentów z leukocytozą powyżej 9.5 G/L [96,97,98]. W badanej grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową poddawanych elektrywnym zabiegom PCI, nie wykazano związku między podwyższoną leukocytozą a ryzykiem uwolnienia markerów martwicy mięśnia sercowego w związku z PCI, a wręcz odwrotnie - u pacjentów ze wzrostem CK-MB powyżej górnej granicy normy oraz u tych, u których wzrost CK-MB spełniał warunki rozpoznania okołozabiegowego zawału mięśnia sercowego, liczba leukocytów była istotnie, choć niewiele niższa. Podobną zależność z tendencją do nieco niższej liczby leukocytów wykazano dla cTnT. Jednak stosując czulszy marker martwicy mięśnia sercowego dla detekcji uszkodzenia miokardium związanego z PCI – cTnI już takiej zależności nie wykazano. Niestety w prezentowanym badaniu nie posłużono się oznaczeniem CRP przed zabiegiem PCI dla oceny przewlekłego stanu zapalnego. Jednak z jednej strony istotnie wyższy odsetek osób palących tytoń, który ma bardzo dobrze udokumentowany związek z przewlekłą aktywacją odpowiedzi zapalnej organizmu i podwyższonymi wartościami CRP w surowicy może dobrze tłumaczyć zwiększoną częstość obserwowanego wzrostu wskaźników uszkodzenia kardiomiocytów po PCI w niniejszym badaniu [96, 97, 98].

Z drugiej strony, niższy poziom lipidów oraz tendencja do nieco niższej liczby leukocytów może wynikać z leczenia statynami, które mają dobrze udokumentowane działanie przeciwzapalne i obniżające poziom CRP. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu przyjmowali statyny, a większość z nich była leczona intensywnie wysokimi dawkami tych leków, zgodnie z obowiązującymi w ostatnich latach zaleceniami kardiologicznych towarzystw naukowych.

Za istotny, ogólnoustrojowy czynnik ryzyka wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego związanego z PCI wymienia się upośledzenie i niewydolność

funkcji nerek. Chociaż w większości badań, podobnie jak w niniejszej pracy, pacjenci z niewydolnością nerek zostają wyłączeni z analizy ze względu na często spotykany utrzymujący się przewlekle podwyższony poziom markerów martwicy mięśnia sercowego w surowicy oraz na zaburzony proces eliminacji wskaźników biochemicznych z krwi, co istotnie utrudnia ocenę stopnia i dynamiki wzrostu markerów martwicy [99, 100, 101]. Jednak bardzo dobrze, szczególnie w ostrych zespołach wieńcowych, udokumentowane jest wysokie ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i upośledzeniem, bądź niewydolnością funkcji nerek [103, 104]. Również u pacjentów ze stabilną postacią choroby wieńcowej i współistniejącą niewydolnością nerek Kini i wsp. opisali istotnie częstszy wzrost CK-MB po zabiegu PCI 33.3% w porównaniu do 18.7% u osób z prawidłową funkcją nerek. W badaniu opublikowanym przez Gruberga i wsp. częstość zawału serca związanego z przezskórną rewaskularyzacją, rozpoznanego na podstawie wzrostu CK-MB, przekraczającego ponad 5-krotnie górną granicę normy, była istotnie częstsza u pacjentów z przewlekłą i schyłkową niewydolnością nerek 19% i 17.6% w porównaniu do chorych z prawidłową funkcją nerek 13.8%, $p < 0.0001$ [102]. Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu nie wskazują na istnienie związku między poziomem kreatyniny a wzrostem poziomu wskaźników martwicy mięśnia sercowego. Jednak należy zaznaczyć, że do badania włączano wyłącznie pacjentów z prawidłową funkcją nerek (rozumianą jako prawidłowy poziom kreatyniny). Być może zastosowanie GFR jako bardziej precyzyjnego parametru oceny wydolności nerek umożliwiłoby wykazanie zależności między GFR a wzrostem markerów martwicy mięśnia sercowego po elektrywnym zabiegu PCI.

Ogólnoustrojowym markerem ryzyka wzrostu wskaźników martwicy mięśnia sercowego może być niedokrwistość. McKechnie i wsp. wykazali, że poziom hemoglobiny < 12 g/dL u kobiet i < 13 g/dL u mężczyzn jest związany z częstszym wystąpieniem uszkodzenia mięśnia sercowego po PCI z OR 1.35, $p < 0.05$ [105]. Jednak w prezentowanym badaniu nie potwierdzono tego związku. Nie wykazano istotnej różnicy w poziomie hemoglobiny między pacjentami ze wzrostem markerów martwicy mięśnia sercowego po PCI i bez takiego wzrostu.

Kolejną postulowaną grupą czynników istotnie wpływających na częstość uszkodzenia mięśnia sercowego, identyfikowanego na podstawie wzrostu markerów martwicy kardiomiocytów, u pacjentów z chorobą wieńcową poddawanych zabiegom PCI są czynniki związane bezpośrednio z zaopatrywaną przy pomocy PCI lokalną

zmianą miażdżycową [106, 107]. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują na wyższe ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego w czasie zabiegów, dotyczących zmian pierwotnych w tętnicach wieńcowych, w porównaniu do zmian, wynikających z nawrotu zwężenia (restenozy), głównie w stencie z OR między 1.6 i 1.8 [91]. Wyjaśnienia tego zjawiska upatruje się w istotnej różnicy w budowie histologicznej zmiany pierwotnej, zawierającej liczne komórki piankowate, obładowane lipidami i zapalne, tworzące strukturę wrażliwą na uraz mechaniczny, skłoną do łatwego pęknięcia, rozwarstwiania się, bycia źródłem mikrozatorów, oraz zmiany restenotycznej, zbudowanej głównie z dobrze zorganizowanych komórek mięśniówki gładkiej z tkanki łącznej, dających oporną na urazy tkankę neointimy. Z wysokim ryzykiem wzrostu markerów martwicy związane są również zabiegi dotyczące zdegenerowanych przęseł żylnych, iloraz szans oszacowany w badaniach Ashby i wsp. oraz Wolfram i wsp. zawierał się w przedziale 2.2-2.4 [108, 109]. Również w tym przypadku wyjaśnienie tego zjawiska w znacznej mierze wynika z budowy zdegenerowanego miażdżycowo-przęsła żylnego, które zawiera mnogie masy materiału miażdżycowo-degeneracyjnego, będącego istotnym źródłem mikrozatorowości dystalnej w czasie mechanicznych manipulacji w przęśle związanych z PCI. Do niniejszego badania włączono pacjentów, u których wykonywano zabiegi dotyczące wyłącznie zmian pierwotnych w natywnych tętnicach wieńcowych, nie rekrutowano także chorych po przeszłowaniu aortalno-wieńcowym. Do charakterystycznych cech zmian pierwotnych, predysponujących do wystąpienia uszkodzenia mięśnia sercowego podczas zabiegu PCI, należą: ekscentryczny charakter zmiany, duża zawartość lipidów, obecność skrzepliny, pęknięcie blaszki miażdżycowej, odejście znacznej gałęzi bocznej w pobliżu zmiany. W niniejszej pracy do oceny ryzyka powikłań PCI, wynikającego z budowy i charakteru zmiany miażdżycowej, wykorzystano angiograficzną skalę złożoności zmian, zaproponowaną przez amerykańskie towarzystwa kardiologiczne ACC i AHA. Jednak uzyskane wyniki nie są w pełni jednoznaczne. Zaobserwowano częstsze występowanie zmian złożonych typu B2 wśród osób z istotnym wzrostem CK-MB po PCI, $p < 0.05$ oraz tendencję do rzadszego występowania zmian prostych typu A w grupie chorych bez wzrostu cTnI (*Abbott Architekt*). Analizując uzyskane wyniki można zauważyć częstsze występowanie zmian złożonych (B2 łącznie z C) wśród pacjentów, u których zanotowano wzrost wskaźników martwicy kardiomiocytów, jednak obserwowane różnice zwykle nie osiągają istotności statystycznej. Być może zwiększenie liczebności badanej grupy pozwoliłoby na osiągnięcie znamienności.

Do najbardziej istotnych, jak się okazało w niniejszym badaniu, czynników ryzyka uszkodzenia mięśnia sercowego w czasie zabiegu PCI, należą czynniki związane z samą procedurą PCI, aspektami technicznymi i jej możliwymi powikłaniami. Ze wzrostem wszystkich badanych markerów martwicy mięśnia sercowego, CK-MB, cTnT i cTnI powyżej górnej granicy normy w 12 godzinie po zabiegu PCI istotny związek lub wyraźną tendencję wykazano dla zastosowania stentu, implantacji stentu o większej średnicy i długości, zastosowania balonu o większej średnicy oraz wystąpienia lokalnego rozwarstwienia ściany tętnicy poddawanej PCI. Zawał mięśnia sercowego związany z zabiegiem PCI, rozpoznawany na podstawie ponad 3-krotnego wzrostu CK-MB powyżej górnej granicy normy, również wykazywał istotny związek lub tendencję do częstszego występowania u pacjentów, którym implantowano stent o większej długości i średnicy oraz zastosowano wyższe ciśnienie inflacji balonu. Natomiast nieistotnym parametrem w badanej grupie okazało się to, czy zabieg PCI był wykonywany na jednym czy też dwóch naczyniach jednocześnie. Powyższe informacje pozostają w zgodzie z wynikami obserwacji innych badaczy. Mandadi i wsp. wykazali, że czynnikami odpowiedzialnymi za wzrost poziomu markerów martwicy mięśnia sercowego są powikłania podczas zabiegu PCI oraz użycie stentu, a także PCI więcej niż jednego naczynia [110]. Podobne wyniki otrzymali Natarajan i współpracownicy, analizując grupę ponad 1100 chorych, poddanych zabiegom PCI [111]. Chociaż do najczęstszych przyczyn związanych z samym zabiegiem PCI istotnego wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego wymienia się w kolejności: zamknięcie gałęzi bocznej (OR 1.7 – 1.9), rozwarstwienie naczynia (OR 1.2 – 1.8), brak przepływu lub przepływ zwolniony – zjawisko *no-reflow/slow flow* (OR 4.5 - 5.8), dystalna embolizacja (OR 4.4 – 6.0) w prezentowanym badaniu zamknięcie gałęzi bocznej obserwowano u dwóch chorych, u których nie doszło do wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego i u wszystkich badanych ostateczny wynik zabiegu był co najmniej dobry z przepływem kontrastu TIMI3. Najczęstszym lokalnym powikłaniem zabiegu, obserwowanym w analizowanej grupie pacjentów, było lokalne rozwarstwienie tętnicy, które istotnie zwiększało ryzyko wzrostu biochemicznych markerów uszkodzenia mięśnia sercowego. Zwykle bardziej złożone i dłuższe zmiany wymagają użycia stentów o większej długości i średnicy. Ponadto, wymagają użycia większych balonów i wyższych ciśnień inflacji, dodatkowo mechaniczne działania w obrębie zmian o wyższym stopniu złożoności wiążą się z wyższym ryzykiem lokalnych powikłań,

takich jak: rozwarstwienie ściany tętnicy, zamknięcie gałęzi bocznej lub uwolnienie materiału zatorowego i embolizacja obwodowa. Mimo braku w prezentowanym materiale pacjentów, u których wystąpiło zjawisko braku lub zwolnienia przepływu (*no-reflow/slow flow*) po zabiegu PCI i u wszystkich chorych ostatecznie obserwowano angiograficznie prawidłowy przepływ kontrastu TIMI 3, nie można wykluczyć w pełni przypadków mikrozatorowości dystalnej materiałem uwolnionym ze zmian miażdżycowych pod wpływem stosowania bardziej agresywnego leczenia inwazyjnego złożonych zmian (większych stentów, wyższych ciśnień inflacji balonu) i w konsekwencji - powstania ognisk niemych klinicznie mikrozawałów mięśnia sercowego. Choć związek bardziej złożonych w ocenie angiograficznej zmian poddawanych PCI w niniejszym badaniu z istotnym wzrostem markerów martwicy ogranicza się do wybranych markerów i rzadko osiąga istotność statystyczną, pozostaje on w zgodzie z bardzo wyraźnym związkiem między stosowaniem agresywnego leczenia inwazyjnego i częstszym uszkodzeniem mięśnia sercowego po zabiegu PCI. Wyniki badań porównujących balonową angioplastykę wieńcową (PTCA) z implantacją stentu jednoznacznie wskazują na 12-krotnie większe ryzyko uwolnienia markerów martwicy po implantacji stentu wieńcowego [110]. Z jeszcze większym ryzykiem, wynikającym przede wszystkim z mikrozatorowości i dystalnej embolizacji powstania martwicy kardiomiocytów, wiąże się aterektomia [112,113]. W analizowanej grupie zabiegi aterektomii nie były wykonywane.

Podsumowując możliwe przyczyny obserwowanych, często bezobjawowych, wzrostów markerów martwicy mięśnia sercowego po elektrywnych zabiegach PCI u pacjentów ze stabilną chorobą, można stwierdzić z dużą pewnością, iż zjawisko to wynika ze wzajemnych interakcji czynników związanych z ogólnoustrojowym stanem pacjenta, ze stanem tętnic wieńcowych pacjenta, w szczególności ze stopniem złożoności zaopatrywanej zmiany oraz samej metody PCI i jej możliwych powikłań. W niniejszym badaniu największą rolę odgrywały właśnie aspekty techniczne PCI oraz miejscowe powikłania metody, głównie rozwarstwienie ściany tętnicy, z dużym prawdopodobieństwem wynikały one ze stopnia złożoności zaopatrywanych zmian miażdżycowych. Na podstawie prezentowanych wyników nie można wykluczyć wpływu czynników ogólnoustrojowych na częstość wystąpienia uszkodzenia mięśnia sercowego związanego z PCI. Prawdopodobnie znaczenie tych czynników jest mniejsze, a selekcja pacjentów do badania i liczebne ograniczenie grupy badanej uniemożliwiło wykazanie istotnego związku.

Ważnym i naturalnie nasuwającym się pytaniem jest: czy wzrost stężenia markerów sercowych u chorych poddawanych elektrywnym zabiegom PCI wiąże się z wystąpieniem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej. Ocena wpływu wzrostu stężenia markerów sercowych na wystąpienie złożonych niekorzystnych punktów zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon sercowy, powtórne PCI, CABG, zawał mięśnia sercowego) było i jest nadal przedmiotem kontrowersji i wielu badań klinicznych. Badanie Kini'ego i wsp. miało na celu odpowiedzenie na pytanie: czy wzrost poziomu markerów martwicy mięśnia sercowego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w grupie chorych, bez ostrego zespołu wieńcowego, poddanych zabiegom PCI. Po przeprowadzeniu analizy danych dotyczących blisko 3 tysięcy chorych, badacze stwierdzili, że wzrost poziomu cTnI oraz CK-MB jest dość częsty – odpowiednio u 38.9 i 16.1 %. Jednak nie wykazano zależności między wzrostem poziomu markerów sercowych a ryzykiem wystąpienia zgonu [114]. Sądzi się, że bardziej pomocne w przewidywaniu niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych mogą okazać się określone poziomy markerów sercowych, będące wielokrotnością ich górnych wartości referencyjnych. Natarajan i wsp, analizując wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych u ponad 1100 pacjentów poddanych elektrywnemu PCI dowiodła, że nawet 5-krotny wzrost stężenia cTnI nie wiąże się ze wzrostem ryzyka. Natomiast, wg Cavallini i wsp. 5-krotny okołozabiegowy wzrost stężenia CK-MB może wiązać się z wzrostem śmiertelności u chorych poddanych elektrywnemu zabiegowi PCI, zaś wzrost nieprzekraczający 5 razy górnej wartości referencyjnej jest powszechny i nie może być wiązany z gorszym rokowaniem w tej grupie pacjentów [115]. Przeciwnie Hermann i wsp. dowiedli, że podwyższony poziom troponiny sercowej T wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [116]. Reasumując, dane pochodzące z prac wielu autorów nie są jednoznaczne. Nadal nierozstrzygnięta jest kwestia związku podwyższonych wartości markerów sercowych i ryzykiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych poddanych elektrywnym zabiegom PCI.

Dlatego jednym z elementów badanych w niniejszej pracy był związek wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych ze wzrostem poziomu markerów martwicy mięśnia sercowego. Jako niekorzystne zdarzenia sercowe przyjęto

wystąpienie w czasie obserwacji (badanie kontrolne po 6 i 12 miesiącach po PCI): zgonu, powtórnego zabiegu PCI, zabiegu przeszłowania aortalno-wieńcowego, powtórnego zawału mięśnia sercowego. Po 6 miesiącach obserwacji odnotowano: 2 zgony, 12 powtórných zabiegów PCI, 1 zawał mięśnia sercowego. Natomiast po 12 miesiącach liczba zdarzeń wzrosła do: 3 zgonów, 13 powtórných PCI, 3 zabiegów CABG, 1 ponownego zawału. W niniejszym badaniu nie wykazano zależności między wzrostem wartości markerów sercowych a wystąpieniem wymienionych wyżej niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 6 i 12 miesięcznej.

Można poszukiwać wielu uzasadnień, zarówno dla związku podwyższonych okołoproceduralnie markerów martwicy mięśnia sercowego z niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, jak i dla braku takiego związku. Ciekawa może z tego punktu widzenia być obserwacja Iakovou i wsp., którzy wykazali, iż istotny wzrost CK-MB jest wykładnikiem bardziej agresywnego rozprężania stentu, stosowania wyższych ciśnień infalacji balonu oraz balonów i stentów o większych średnicach, co w konsekwencji skutkuje lepszym efektem zabiegu i korzystniejszym rokowaniem odległym. Autorzy ci określili wzrost wskaźników martwicy jako nieodzowny „koszt” dobrego i skutecznego zabiegu PCI. Czynnikiem rozstrzygającym o znaczeniu dla rokowania odległego może być także stopień wzrostu markera martwicy [117]. Metaanaliza siedmiu badań dotyczących elektrywnych zabiegów PCI u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, która objęła ponad 23 tysiące chorych, z czasem obserwacji od 6 do 34 miesięcy, wykazała istotny 1.5- krotny wzrost ryzyka zgonu dla chorych z CK-MB 3-5 razy przekraczającym górna granicę normy i 3.1- krotny wzrost ryzyka zgonu dla osób z CK-MB, 5 razy przekraczającym górną granicę normy. Stąd definicja zawału serca związanego z zabiegiem PCI wg zaleceń z 2000 roku i modyfikacji z 2007 roku stawia jako warunek konieczny do spełnienia wzrost poziomu markera martwicy mięśnia sercowego przynajmniej 3-krotnie przekraczający górną granicę normy, jako poziom mogący potencjalnie niekorzystnie wpłynąć na rokowanie odległe.

Podsumowując, mimo braku związku między wzrostem markerów martwicy mięśnia sercowego a występowaniem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej w niniejszym badaniu, aktualnie problem ten pozostaje nierozstrzygnięty. Przedstawione badanie ma pewne istotne ograniczenia, niepozwalające na wyciąganie ostatecznych wniosków, należą do nich przede wszystkim: selekcja pacjentów do badania, wyłączenie chorych z upośledzoną funkcją

nerek, wyłączenie pacjentów z wyjściowo podwyższonymi markerami martwicy mięśnia sercowego w surowicy, mała liczebność badanej grupy, co ograniczyło znacznie liczbę osób z wysokim wzrostem wskaźników martwicy, pozwalającym na rozpoznanie zawału związanego z PCI oraz ograniczyło liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 6 i 12 miesięcznej.

Podsumowując uzyskane wyniki pozwalają potwierdzić postawione hipotezy badawcze:

1. Elektrywny zabieg PCI jest stosunkowo często związany ze wzrostem markerów martwicy mięśnia sercowego u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową,
2. Wzrost poszczególnych markerów martwicy mięśnia sercowego jest zależny od zastosowanej metody PCI oraz charakterystyki klinicznej pacjenta.

Natomiast na podstawie uzyskanych wyników nie można potwierdzić tezy:

1. Wzrost markerów martwicy mięśnia sercowego po elektrywnych zabiegach PCI u pacjentów ze stabilną CAD jest związany ze wzrostem ryzyka występowania MACE, takich jak: zgon, zawał mięśnia sercowego, kolejna rewaskularyzacja leczonego naczynia w obserwacji odległej.

6. WNIOSKI

1. Bezobjawowy wzrost markerów martwicy mięśnia sercowego po elektrywnych zabiegach PCI jest zjawiskiem częstym i dotyczy ponad połowy pacjentów.
2. Częstość detekcji uszkodzenia mięśnia sercowego zależy istotnie od zastosowanego markera martwicy kardiomiocytów. Testy oznaczające cTnI wykazują najwyższą czułość.
3. Wzrost wskaźników martwicy wykazuje związek głównie z technicznymi parametrami zabiegu PCI, takimi jak: częstsza implantacja stentów, implantacja stentów o większej średnicy i długości, użycie balonów o większej średnicy, częstsze występowanie dyssekcji tętnicy poddawanej zabiegowi oraz częstsze występowanie zmian o wyższym stopniu ryzyka w obrazie angiograficznym. Znaczenie charakterystyki klinicznej poza paleniem tytoniu u osób ze wzrostem wskaźników martwicy i podstawowych parametrów biochemicznych jest niejednoznaczny i o niewielkim znaczeniu.
4. Nie wykazano istotnego związku występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych, takich jak: zgon, zawał mięśnia sercowego, kolejna rewaskularyzacja leczonego naczynia ze wzrostem markerów martwicy mięśnia sercowego ponad górną granicę normy w rocznej obserwacji w badanej grupie chorych.

7. STRESZCZENIE

Podczas zabiegów PCI nierzadko dochodzi do uwolnienia markerów martwicy mięśnia sercowego. Najczęściej obserwowany w surowicy krwi wzrost jest bezobjawowy i nieznacznie ponad górną granicę normy, bez towarzyszących objawów klinicznych zawału serca lub ostrego niedokrwienia. Zwykle zjawisko to tłumaczy się użyciem narzędzi w obrębie serca. Wśród najczęstszych przyczyn martwicy kardiomiocytów i w związku z tym, obserwowanego wzrostu markerów martwicy w surowicy wymienia się: zamknięcie gałęzi bocznej, przerwanie krążenia obocznego, zatorowość obwodową, rozwarstwienie ściany tętnicy wieńcowej, zwolniony przepływ czy brak powrotu przepływu lub zaczopowanie mikrokrażenia. Może także dojść do zawału serca z powodu ostrej zakrzepicy w miejscu urazu związanego z angioplastką balonową lub w implantowanym stencie. Stosunkowo często jednak obserwowany jest wzrost markerów martwicy mięśnia sercowego bez oczywistej klinicznie przyczyny. Nie w pełni poznane są wszystkie okoliczności i uwarunkowania związane z uwolnieniem markerów martwicy mięśnia sercowego w wyniku uszkodzenia mięśnia sercowego, związanego z zabiegami przezskórnej rewaskularyzacji. Istnieją także duże kontrowersje dotyczące znaczenia wzrostu wskaźników martwicy kardiomiocytów dla rokowania pacjentów poddawanych PCI. Opublikowane dotychczas wyniki nielicznych obserwacji są często sprzeczne ze sobą i niejednoznaczne. Niniejsza praca jest próbą wzbogacenia wiedzy na temat czynników sprzyjających wzrostom markerów martwicy po elektrywnych zabiegach PCI u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową oraz wykazania możliwego związku obserwowanych wzrostów z niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w okresie okołozabiegowym oraz rokowaniem odległym w obserwacji 12 miesięcznej.

Celem wykonanych badań było:

1. ocena wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego w surowicy krwi po zabiegu elektrywnej przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową:
 - a) kinazy kreatynowej izoenzym MB- CK-MB,
 - b) sercowej troponiny T- cTnT,
 - c) sercowej troponiny I- cTnI, porównując testy następujących producentów - (*Behring, Abbott AxSYS, Abbott Architekt*),

2. określenie związku między wzrostem poszczególnych markerów martwicy mięśnia sercowego a zastosowaną metodą PCI oraz charakterystyką kliniczną pacjentów,
3. wykazanie ewentualnego związku między wzrostem markerów martwicy mięśnia sercowego po zabiegu PCI, a ryzykiem poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE), takich jak: zgon, zawał mięśnia sercowego, kolejna rewaskularyzacja leczonego naczynia w rocznej obserwacji w badanej grupie chorych.

Badania zostały przeprowadzone w grupie 101 pacjentów z potwierdzoną angiograficznie chorobą wieńcową, w wieku $64,5 \pm 9,7$ lat, hospitalizowanych w I Katedrze i Klinice Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 2003 - 2004, w celu wykonania planowego zabiegu PCI (kierownik Prof. dr hab. med. Andrzej Rynkiewicz). Zabiegom tym poddano chorych w Pracowni Diagnostyki Inwazyjnej I Katedry i Kliniki Kardiologii AM w Gdańsku. Wszyscy pacjenci włączeni do badania wyrazili pisemną zgodę po zapoznaniu się z jego projektem, zaaprobowanym przez Terenową Komisję Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku. Badania analityczne poziomu markerów martwicy mięśnia sercowego: izoenzymu kinazy kreatynowej CK-MB, sercowej izoformy troponiny T – cTnT, sercowej izoformy troponiny I –cTnI testami trzech różnych producentów (*Behring, Abbott AxSYS, Abbott Architect*) wykonano w Katedrze Biochemii Klinicznej Akademii Medycznej w Gdańsku, kierowanej przez Prof. dr. hab. Andrzeja Szutowicza oraz Centralnym Laboratorium Klinicznym Akademickiego Centrum Medycyny Laboratoryjnej Szpitala Akademii Medycznej w Gdańsku. Materiał do badań stężeń markerów martwicy mięśnia sercowego stanowiła krew obwodowa pobrana do suchej próbówki przed zabiegiem PCI oraz 6 i 12 godzin po zabiegu.

Do najważniejszych wyników zawartych w niniejszej pracy należą:

1. Istotny wzrost średniego poziomu markerów martwicy mięśnia sercowego zaobserwowano dopiero w 12 godzinie po zabiegu PCI. Przekroczenie górnej granicy normy przypadku jakiegokolwiek z badanych wskaźników stwierdzono u aż 58 pacjentów spośród 101 badanych po 12 godzinie.
2. Najczulszym markerem martwicy była cTnI, najwyższy odsetek wyników przekraczających górną granicę normy w 6 i 12 godzinie po PCI, w szczególności testy cTnI (Behring) i cTnI (Abbott AxSYS). Ponadto, cTnI

była jedynym markerem, którego izolowany wzrost obserwowano u 15 chorych. Czulość CK-MB i cTnT była zbliżona zarówno w 6 jak i 12 godzinie po zabiegu. Poziomy wszystkich badanych markerów bardzo silnie i istotnie ze sobą wzajemnie korelują.

3. Wzrost więcej niż jednego markera istotnie częściej obserwowano u pacjentów z nieco niższym wskaźnikiem zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych, którym jednak implantowano stenty o większej średnicy i długości.
4. Największe znaczenie dla wystąpienia wzrostu badanych markerów martwicy mięśnia sercowego przekraczającego górną granicę normy, miały czynniki związane z technicznymi aspektami zabiegu PCI: częstsza implantacja stentów, implantacja stentów o większej średnicy i długości, użycie balonów o większej średnicy, częstsze występowanie dyssekcji tętnicy poddawanej zabiegowi oraz częstsze występowanie zmian o wyższym stopniu ryzyka w obrazie angiograficznym. Charakterystyka kliniczna miała mniej wyraźne znaczenie dla wzrostu badanych wskaźników martwicy kardiomiocytów. Jedynie związek wzrostu cTnT i cTnI z częstszym paleniem tytoniu był istotny statystycznie i występował konsekwentnie w analizach wykonanych w kilku podgrupach. Wyniki analizy związku podstawowych parametrów biochemicznych ze wzrostem markerów martwicy są niejednoznaczne i zróżnicowane w przypadku różnych markerów. Mało wyraźny, choć istotny związek w przypadku pojedynczych markerów, wykazano dla niższej leukocytozy, niższego lub wyższego poziomu cholesterolu całkowitego i niższego poziomu cholesterolu-LDL.
5. Poważne niepożądane zdarzenia sercowe MACE w obserwacji odległej pacjentów poddanych elektrywnemu PCI występowały stosunkowo rzadko - w 14 % w obserwacji 6 miesięcznej i u kolejnych 4% w obserwacji rocznej, z czego znakomitą większość 80% stanowiły zabiegi ponownej rewaskularyzacji przezskórnej lub kardiochirurgicznej. Nie wykazano istotnego związku występowania MACE ze wzrostem markerów martwicy mięśnia sercowego ponad górną granicę normy, a nawet w przypadku średniego stężenia cTnI (*Abbott Architect*) oraz CK-MB wykazano istotnie niższe wartości u chorych, u których wystąpiły MACE. Natomiast

zaobserwowano istotny związek częstszego występowania MACE u pacjentów z wyższym stopniem zaawansowania angiograficznej zmiany poddawanej PCI (B2). Spośród parametrów klinicznych i biochemicznych istotny związek z częstszym występowaniem MACE wykazano dla mniejszego nasilenia dolegliwości wieńcowych oraz wyższej leukocytozy przed zabiegiem.

Podsumowując, do najważniejszych z punktu widzenia wiedzy o uszkodzeniu mięśnia sercowego podczas elektrywnych zabiegów PCI u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową oraz istotnych dla praktyki klinicznej wniosków należą:

- a. Bezobjawowy wzrost markerów martwicy mięśnia sercowego po elektrywnych zabiegach PCI jest zjawiskiem częstym i dotyczy ponad połowy pacjentów.
- b. Częstość detekcji uszkodzenia mięśnia sercowego zależy istotnie od zastosowanego markera martwicy kardiomiocytów. Testy oznaczające cTnI wykazują najwyższą czułość.
- c. Wzrost wskaźników martwicy wykazuje związek głównie z technicznymi parametrami zabiegu PCI, takimi jak: częstsza implantacja stentów, implantacja stentów o większej średnicy i długości, użycie balonów o większej średnicy, częstsze występowanie dyssekcji tętnicy poddawanej zabiegowi oraz częstsze występowanie zmian o wyższym stopniu ryzyka w obrazie angiograficznym. Znaczenie charakterystyki klinicznej poza częstszym paleniem tytoniu u osób ze wzrostem wskaźników martwicy i podstawowych parametrów biochemicznych jest niejednoznaczny i o niewielkim znaczeniu.
- d. Nie wykazano istotnego związku występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych, takich jak: zgon, zawał mięśnia sercowego, kolejna rewaskularyzacja leczonego naczynia ze wzrostem markerów martwicy mięśnia sercowego ponad górną granicę normy w rocznej obserwacji w badanej grupie chorych.

8. PIŚMIENICTWO

1. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics; <http://www.americanheart.org>
2. Wojtyniak B., Goryński P.: Sytuacja zdrowotna ludności Polski: Umieralność z powodu chorób układu krążenia. PZH Zakład Statystyki Medycznej, Warszawa 2003: 21–29
3. Cieśliński A., Pająk A., Podolec P. i wsp.: Ogólnopolski Program Prewencji Choroby Wieńcowej Polscreen 2006
4. American Heart Association: <http://www.americanheart.org>
5. Leonard S.Lilly: Patofizjologia chorób serca, s.88-97; U&P Wrocław 1996
6. Falk E., Shah P.K., Fuster V.: Coronary plaque disruption; *Circulation* 1995;92:657-671
7. Arbustini E., Dall Bello B., Morbini P. i wsp.: Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction; *Heart* 1999;82:269-272
8. Fuster V., Badimon J.J., Chesebro J.H.: Atherothrombosis mechanisms and clinical therapeutic approaches, *Vasc Med* 1998;3 231-239
9. Gruntzig A.R., Senning A., Siegenthaler W.E.: Nonoperative dilation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty; *N Engl J Med* 1979;301:61-8
10. Braden G.A., Herrington D.M., Downes T.R. i wsp.: Qualitative and quantitative contrasts in the mechanisms of lumen enlargement by coronary balloon angioplasty and directional coronary atherectomy; *J.Am.Coll.Cardiol.*1994,23;40-48
11. Honye J., Mahon D.J., Jain A. i wsp.: Morphological effects of coronary balloon angioplasty in vivo assessed by intravascular ultrasound imaging; *Circulation* 1992,85;1012-25
12. Tenaglia A.N., Buller C.E., Kisslo K.B. i wsp.: Mechanisms of balloon angioplasty and directional coronary atherectomy as assessed by intracoronary ultrasound; *J.Am.Coll.Cardiol.*1992,20; 685-691
13. Ryan T.J., Bauman W.B., Kennedy J.W. i wsp.: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty; a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures; *Circulation* 1993, 6; 2987-3006
14. Detre K.M., Holmes D.R., Jr., Holubkov R. i wsp.: Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report from the Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute.: report from Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute; *Am J Cardiol* 1982;49;2011-20
15. Gaşior M, Zębik T., Szkodziński J. i wsp. Ostre zespoły wieńcowe – postępowanie inwazyjne w Opolski G, Filipiak K.J., Poloński L. red: Ostre zespoły wieńcowe, U&P Wrocław 2002
16. Williams D.O., Riley R.S., Singh A.K. i wsp.: Restoration of normal coronary hemodynamics and myocardial metabolism after percutaneous transluminal coronary angioplasty; *Circulation* 1980;62;653-6
17. Miller D.D., Verani M.S.: Current status of myocardial perfusion imaging after percutaneous transluminal coronary angioplasty; *J Am Coll Cardiol* 1994;24:260-6
18. Smith S.C. Jr, Feldman T.E., Hirshfeld J.W. Jr i wsp.: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention); *Circulation*. 2006 21;113(7):e166-286
19. Parisi A.F., Folland E.D., Hartigan P.A.: Comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators; *N.England J.Med* 1992;326;10-6
20. Hartigan P.M., Glacomini J.C., Folland E.D. i wsp.: Two to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medical therapy (results of a VA cooperative study). Veterans Affairs Cooperative Studies Program ACME Investigators. Angioplasty Compared to Medicine; *Am J Cardiol* 1998;82;1445-50

21. Pepine C.J., Geller N.L., Knatterud G.L. i wsp.: The 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* 1994;24;1-10
22. Davies R.F., Goldberg A.D., Forman S. i wsp: The asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot(ACIP) study;design of randomized clinical trial, baseline data and implications for a longterm outcome trial; *J Am Coll Cardiol* 1994;24;1-10
23. Pitt B., Waters D., Brown W.V. i wsp: Aggressive lipid-lowering therapy compared with aniplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators; *N.England J Med* 1999, 341;70-6
24. Amorosa G., Van Boven A.L., Crijns H.J.: Drug therapy or coronary angioplasty for treatment of coronary artery disease; new insights; *Am. Heart J* 2001; 141:522-5
25. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina; the second Randomised intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial, RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997;350;461-8
26. Boden W. for the COURAGE Trial Research Group Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease; *New England Journal of medicine* 2007: 356, 1503-1516
27. Hoffman S.N., TenBrook J.A., Wolf M.P. i wsp.: A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty;one-to eight-year outcomes; *J Am Coll Cardiol* 2003;41;1293-304
28. Marrison D.A., Sethi G., Sacks J. i wsp. A multicentre,randomized trial of trial percutaneous coronaryintervention versus bypass surgery in high-risk unstable angina patients. The AWESOME(Veterans Affairs Cooperative Study, angina with extremely serious operative mortality evaluation) investigators from the Cooperrative Studies Program of the Department of Veterans Affairs; *Control Clin.Trials* 1999;20;601-19
29. Marx S.O., Marks A.R.: Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis; *Circulation*, 2001; 104:852-855
30. Rowinsky E.K., Donehover R.C.: Paclitaxel (taxol); *N. Eng. J. Med.*,1995;332;1004-1014
31. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E. i wsp: RAVEL Study Group: A randomized comparison of a sirolimus - eluting stent with a standard stent for coronary revascularizaton; *N. England. J. Med.*, 2002; 346: 1773-1780
32. Mores J.W., Leon M.B., Pompa J.J. i wsp.: SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents In patients with stenosis In a native coronary artery; *N. Engl.J. Med.*, 2003;349: 1315-1323
33. Park S.J., Shim W.H., Ho D.S. i wsp.: A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis; *Engl. J. Med.*, 2003;348: 1537-1545
34. Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A. i wsp: TAXUS-IV Investigators: A polymer - based, paclitaxel-eluting stent In patients with coronary artery disease; *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 221-231
35. The Joint European Society of Cardiology/America College of Cardiology Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction; *Eur.Heart.J.*2000;21;1502-1513.
36. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. i wsp.: ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction - 2002 summary article a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina); *Circulation* 2002;106;1893-1900
37. Karmen A., Wróblewski F., LaDue J.S.: Transaminase activity in human blood; *J.Clin.Invest.*1955;34;126-131
38. Apple F.S.: Cardiac function. Burtis W., Ashwood E.R.: Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry W.B.Saunders Company; Philadelphia 2001;682-697

39. Duma R.J., Siegal A.I.: Serum creatine phosphokinase in acute myocardial infarction diagnostic value; *Arch.Inter.Med.*1965;115;443-451
40. Blomberg D.J., Kimber W.D., Burke M.D.: Creatine kinase isoenzymes.Predictive value in the early diagnostic of acute myocardial infarction; *Am.J.Med.*,1975;59;464-469
41. Murthy V.V., Karmen A.: Activity concentration and mass concentration (monoclonal antibody immunoenzymometric method) compared for creatine kinase MB isoenzyme in serum.; *Clin.Chem.*1986;32;1956-1059
42. Lott J.A., Abbott L.B.: Creatine kinase isoenzymes; *Clin.Lab.Med.*1986,6,547-576
43. Hetland O., Dickstein K.: Cardiac markers in the early hours of acute myocardial infarction clinical performance of creatine kinase MB , creatine kinase MB izoenzym (activity and mass concentration creatine kinase MM and MB subform ratios, myoglobin and cardiac troponin; *T.Scand.J.Clin.Lab.Invest*,1996;56;701-713
44. Puleo P.R., Guadagno P.A., Roberts R. i wsp.: Early diagnosis of acute myocardial infarction based on assay for subforms of creatine kinase MB; *Circulation* 1990;82;759-764
45. Hjemesaeth J., Marstein S.: Muscle enzymes in differential diagnosis of acute myocardial infarction and rhabdomyolysis. Evaluation of the parameter creatine kinase isoenzyme MB index (CK-MB index); *Tidsski. Nor.Laegeforen*;1995;115;2399-2401
46. Wevers R.A., Delsing M., Klein G. i wsp.: Post Synthetic changes in creatine kinase isozymes; *Clin.Chim.Acta* 1978;86; 323-327
47. Zimmerman J., Fromm R., Meyer D. i wsp.: Diagnosis Marker Cooperative Study for the Diagnosis of Myocardial Infarction; *Circulation* 1999;99;1671-1677
48. Kagen L.J., Scheidt S., Roberts R.: Myoglobin in myocardial infarction; *Ann.Intern.Med.*1978;88;716
49. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology /American College of Cardiology Committee for redefinition of myocardial infarction; *Eur.Heart J* 2000;21;1502-1513
50. Hart P.M., Feinfeld D.A., Briscoe A.M.: The effect of renal failure and hemodialysis on serum and urine myoglobin; *Clin.Nephrol.*;1982;18;141-143
51. Plebani M., Zaninotto M.: Diagnostic strategies in myocardial infarction using myoglobin measurement; *Eur.Heart J.*1998;19 (supl.N) :12-15
52. Wagner I., Mair J., Fridrich L. i wsp.: Cardiac troponin T release in acute myocardial infarction is associated with scintigraphic estimates of myocardial scar; *Coron. Artery Dis.*1993;4:537-544
53. Coudrey L.: The Troponins; *Arch.Intern.Med.*1998;158:1173-1180
54. Dean K.J.: Biochemistry and molecular biology of troponins I and T. in Wu A.H.B., Totowa N.J. *Cardiac Markers*, Humana Press, New York 1998;193-194
55. Mair J. Tissue release of cardiac markers; from physiology to clinical applications; *Clin.Chem.Lab.Med.*1999;37:1077-1084
56. Li D., Keffer J., CorryK. i wsp.: Nonspecific elevation of troponin T levels in patients with chronic renal failure; *Clin.Biochem.*1995;28:474-477
57. Braun S.L., Pongratz D.E., Bialk P. i wsp.: Discrepant results for cardiac troponin T and troponin I in chronic myopathy depending on instrument and assay generation; *Clin.Chem.*1996;42:2039-2041.
58. Apple F.S., Ricchiuti V.,Voss E.M. i wsp.: Expression of cardiac troponin T isoforms in skeletal muscle of renal disease patients will not cause false-positive serum results by the second generation cardiac troponin T assay; *Eur.Heart J.*1998;19 (supl.N):N30-N33
59. Bodor G.S., Porterfield D., Voss E.M. i wsp.: Cardiac troponin –I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue; *Clin.Chem.*1995;41:1710-1715
60. Katrukha A.G, Bereznikova A.V., Esakova T.V. i wsp.: Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex; *Clin.Chem.*1997;43:1379-1385

61. McDonough J.L., Arrell D.K., Van Eyk J.E.: Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury; *Circ.Res.*1999;84:9-20
62. Katrukha A.G., Bereznikova A.V., Fillatov V.L. i wsp.: Degradation of cardiac troponin I; implication for reliable immunodetection; *Clin.Chem.*1998;44;2433-2440
63. Tate J.R., Heathcote D., Rayfield J. i wsp.: The lack of standardization of cardiac troponin I assay systems; *Clin.Chim.Acta* 1999;284;141-149
64. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D.: Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction; *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 2007; 50: 2173-2195
65. Glatz J.F., van der Vusse G.J.: Cellular fatty acid-binding proteins; their function and physiological significance; *Prog.Lipid Res.*1996;35:243-82
66. Okamoto F., Sohmiya K., Ohkaru Y. i wsp.: Human heart – type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB*; *Clin.Chem.Lab.Med.*2000;38:231-238
67. de Groot M.J., Wodzig K.W., Smoons M.L. i wsp.: Measurement of myocardial infarct size from plasma fatty acid-binding protein or myoglobin, using individually estimated clearance rates; *Cardiovasc.Res.*1999;44:315-324
68. de Groot M.J., Muijtjens A.M., Simoons M.L. i wsp.: Assessment of coronary reperfusion in patients with myocardial infarction using fatty acid binding protein concentrations in plasma; *Heart* 2001;85:278-285
69. Nayashida N., Chihara S., Tayama E. i wsp.: Influence of renal function on serum and urinary heart fatty acid –binding protein levels; *J.Cardiovasc.Surg.*2001;42;735-740
70. Hillis G.S., Taggart P., Wardlaw D. i wsp.: The relative utility of cardiac troponin I, creatine kinase-MB mass, and myosin light chain-1 in the long-term risk stratification of patients with chest pain; *Clin Cardiol.* 2003 Mar;26(3):147-52
71. Katus H.A., Diederich K.W., Uellner M. i wsp.: Myosin light chains release in acute myocardial infarction: non-invasive estimation of infarct size; *Cardiovasc Res.* 1988 Jul;22(7):456-63
72. Sanbe A., Gulick J., Hayes E. i wsp.: Myosin light chain replacement in the heart; *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000 Sep;279(3):H1355-64
73. Katus H.A., Yasuda T., Gold H.K. i wsp.: Diagnosis of acute myocardial infarction by detection of circulating cardiac myosin light chains; *Am J Cardiol.* 1984 Nov 1;54(8):964-74
74. Zalecenia postępowania w kardiologii inwazyjnej – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2006 <http://www.ptkardio.pl/pl/archiwum/348.html>
75. Detre K.M., Holubkov R.: Coronary revascularization on balance: Robert L. Frye lecture. *Mayo Clin Proc.* 2002 Jan;77(1):72-82
76. Togni M., Eber S., Widmer J. i wsp.: Impact of vessel size on outcome after implantation of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: a subgroup analysis of the SIRTAX trial; *J Am Coll Cardiol.* 2007 Sep 18;50(12):1123-31
77. Harris B.M., Nageh T., Marsden J.T. i wsp.: Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures; *Ann Clin Biochem.* 2000 Nov;37 (Pt 6):764-9
78. La Vecchia L., Bedogni F., Finocchi G. i wsp.: Troponin T, troponin I and creatine kinase-MB mass after elective coronary stenting; *Coron Artery Dis.* 1996 Jul;7(7):535-40
79. Nageh T., Sherwood R.A., Harris B.M. i wsp.: Cardiac troponin T and I and creatine kinase-MB as markers of myocardial injury and predictors of outcome following percutaneous coronary intervention; *Int J Cardiol.* 2003 Dec;92(2-3):285-93
80. Heyndrickx G.R., Wijns W., Vogelaers D. i wsp.: Recovery of regional contractile function and oxidative metabolism in stunned myocardium induced by 1-hour circumflex coronary artery stenosis in chronically instrumented dogs; *Circ Res.* 1993 Apr;72(4):901-13

81. Thomas S.A., Fallavollita J.A., Lee T.C. i wsp.: Absence of troponin I degradation or altered sarcoplasmic reticulum uptake protein expression after reversible ischemia in swine; *Circ Res.* 1999 Sep 3;85(5):446-56
82. Ricciardi M.J., Wu E., Davidson C.J. i wsp.: Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation; *Circulation.* 2001 Jun 12;103(23):2780-3
83. Selvanayagam J.B., Porto I., Channon K. i wsp.: Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging; *Circulation.* 2005 Mar 1;111(8):1027-32. Epub 2005 Feb 21
84. Okmen E., Cam N., Sanli A. i wsp.: Cardiac troponin I increase after successful percutaneous coronary angioplasty: predictors and long-term prognostic value; *Angiology* 2006 Mar-Apr;57(2):161-9
85. Miller W.L., Garratt K.N., Burritt M.F. i wsp.: Timing of peak troponin T and creatine kinase-MB elevations after percutaneous coronary intervention; *Chest.* 2004 Jan;125(1):275-80
86. Katoh H., Shimada T., Sano K., i wsp.: Troponin T in the coronary sinus and percutaneous transluminal coronary angioplasty related myocardial injury; *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000 Jan-Feb;27(1-2): 14-7
87. Gustavsson C.G., Hansen O., Frennby B.: Troponin must be measured before and after PCI to diagnose procedure-related myocardial injury; *Scand Cardiovasc J.* 2004 May;38(2):75-9
88. Nienhuis M.B., Ottervanger J.P., Dikkeschei B. i wsp.: Prognostic importance of troponin T and creatine kinase after elective angioplasty; *Int J Cardiol.* 2007 Aug 21;120(2):242-7
89. Prasad A., Singh M., Lerman A. i wsp.: Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality; *J Am Coll Cardiol.* 2006 Nov 7;48(9):1765-70
90. Harrington R.A.: Cardiac enzyme elevations after percutaneous coronary intervention: myonecrosis, the coronary microcirculation and mortality; *J Am Coll Cardiol.* 2000 Apr;35(5):1142-4
91. Abbas S.A., Glazier J.J., Wu A.H., i wsp.: Factors associated with the release of cardiac troponin T following percutaneous transluminal coronary angioplasty; *Clin Cardiol;* 1996 Oct;19(10):782-6
92. Saadeddin S.M., Habbab M.A.: Percutaneous coronary intervention in the context of systemic inflammation: more injury and worse outcome; *Med Sci Monit.* 2003 Aug;9(8):RA193-7
93. Karha J., Bavry A.A., Rajagopal V. i wsp.: Relation of C-reactive protein level and long-term risk of death or myocardial infarction following percutaneous coronary intervention with a sirolimus-eluting stent; *Am J Cardiol.* 2006 Sep 1;98(5):616-8
94. Buffon A., Liuzzo G., Biasucci L.M., i wsp.: Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty; *J Am Coll Cardiol.* 1999 Nov 1;34(5):1512-21
95. Zairis M.N., Ambrose J.A., Manousakis S.J. i wsp.: Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study Group. The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting: The Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study; *J Am Coll Cardiol.* 2002 Oct 16;40(8):1375-82
96. Boekholdt S.M., Hack C.E., Sandhu M.S. i wsp.: C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003; *Atherosclerosis.* 2006 Aug;187(2): 415-2
97. Roe M.T., Moliterno D.J.: The EPILOG trial. Abciximab prevents ischemic complications during angioplasty. Evaluation in PTCA to improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa Blockade; *Cleve Clin J Med.* 1998 May;65(5):267-72

98. Lincoff M., LeRoy A. LeNarz i wsp.: Potent complementary clinical benefit of abciximab and stenting during percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes mellitus: Results of the EPISTENT trial; *Ann Thorac Surg* 2000;70:516-526
99. Conway B., McLaughlin M., Sharpe P. i wsp.: Use of cardiac troponin T in diagnosis and prognosis of cardiac events in patients on chronic haemodialysis; *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Dec;20(12):2759-64
100. Abbas N.A., John R.I., Webb M.C. i wsp.: Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease; *Clin Chem*. 2005 Nov;51(11):2059-66
101. Needham D.M., Shufelt K.A., Tomlinson G. i wsp.: Troponin I and T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature; *Can J Cardiol*. 2004 Oct;20(12):1212-8
102. Gruberg L., Mehran R., Waksman R. i wsp.: Creatine kinase-MB fraction elevation after percutaneous coronary intervention in patients with chronic renal failure; *Am J Cardiol*. 2001 Jun 15;87(12):1356-60
103. Inrig J.K., Patel U.D., Briley L.P. i wsp.: Mortality, kidney disease and cardiac procedures following acute coronary syndrome; *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Mar;23(3):934-40
104. O'Hanlon R., Reddan D.N.: Treatment of acute coronary syndromes in patients who have chronic kidney disease; *Med Clin North Am*. 2005 May;89(3):563-85
105. McKechnie R.S., Smith D., Montoye C. i wsp.: Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention; *Circulation*. 2004 Jul 20;110(3):271-7
106. Pasceri V., Patti G., Di Sciascio G.: Prevention of myocardial damage during coronary intervention; *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006 Jun;6(2):77-83
107. Ramírez-Moreno A., Cardenal R., Pera C. i wsp.: Predictors and prognostic value of myocardial injury following stent implantation; *Int J Cardiol*. 2004 Nov;97(2):193-8
108. Ashby D.T., Dangas G., Aymong E.A. i wsp.: Effect of percutaneous coronary interventions for in-stent restenosis in degenerated saphenous vein grafts without distal embolic protection; *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 5;41(5):749-52
109. Wolfram R., Leborgne L., Cheneau E. i wsp.: Comparison of creatine kinase elevation and outcome of comparison of percutaneous coronary intervention for saphenous vein graft in-stent restenosis versus de novo stenosis; *Am J Cardiol*. 2003 Oct 15;92(8):980-3
110. Mandadi V.R., DeVoe M.C., Ambrose J.A. i wsp.: Predictors of troponin elevation after percutaneous coronary intervention; *Am J Cardiol*. 2004 Mar 15;93(6):747-50
111. Natarajan M.K., Kreatsoulas C., Velianou J.L. i wsp.: Incidence, predictors, and clinical significance of troponin-I elevation without creatine kinase elevation following percutaneous coronary interventions; *Am J Cardiol*. 2004 Mar 15;93(6):750-3
112. Goto K., Shiode N., Shirota K. i wsp.: Comparison of the incidence of acute coronary event after balloon angioplasty vs. stenting in native coronary arteries; *Intern Med*. 2007;46(18):1501-6
113. Tanaka N., Takazawa K., Shindo N. i wsp.: Decrease of fractional flow reserve shortly after percutaneous coronary intervention; *Circ J*. 2006 Oct;70(10):1327-31
114. Kini A.S., Lee P., Marmur J.D. i wsp.: Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality; *Am J Cardiol*. 2004 Jan 1;93(1):18-23
115. Cavallini C., Savonitto S., Violini R.: Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study; *Eur Heart J*. 2005 Aug;26(15):1494-8
116. Herrmann J., Von Birgelen C., Haude M. i wsp.: Prognostic implication of cardiac troponin T increase following stent implantation; *Heart*. 2002 Jun;87(6):549-53
117. Iakovou I., Mintz G.S., Dangas G. i wsp.: Increased CK-MB release is a "trade-off" for optimal stent implantation: an intravascular ultrasound study; *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec 3;42(11):1900-5.