

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Wydział Ochrony Zdrowia

lek. med. Marcin Cabala

**PRZYDATNOŚĆ WYBRANYCH WSKAŹNIKÓW
BIOCHEMICZNYCH W DIAGNOSTYCE CHORYCH
Z OSTRYM BÓLEM W KLATCE PIERSIOWEJ
W WARUNKACH ODDZIAŁU RATUNKOWEGO.**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Praca wykonana w 5 Wojskowym Szpitalu Klinicznym z
Polikliniką SP ZOZ w Krakowie

Promotor: Doc. dr hab. n. med. Ryszard Gajdosz

Kraków, 2005 r.

1. WSTĘP

Konieczność prowadzenia diagnostyki pacjentów zgłaszających się do szpitala z powodu dolegliwości bólowych zlokalizowanych w klatce piersiowej należy do najczęstszych zadań lekarza w izbie przyjęć. Niewątpliwie należy również do najtrudniejszych, wymagających wnikliwości w badaniu, oraz ostrożności w wyciąganiu wniosków. Postawienie błędnego rozpoznania i odesłanie do domu pacjenta z nierozpoznanym ostrym zespołem wieńcowym powoduje, że chory w cięższym stanie powraca po kilku godzinach, a w skrajnych wypadkach nawet umiera. Według danych amerykańskich tego typu błędy mogą dotyczyć 5% pacjentów z bólem w klatce piersiowej wywołanych ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego (ponad 35 tys. chorych rocznie) [1,6,7,15,16,79].

Błędne rozpoznanie i podejmowane na jego podstawie decyzje opóźniające podjęcie właściwego leczenia może spowodować zagrożenie życia pacjenta lub generuje dodatkowe koszty związane z niepotrzebną hospitalizacją. Przyczynę dolegliwości bólowych zgłaszanych przez chorego można niejednokrotnie określić już po wstępnym badaniu lekarskim. Pozostaje jednak część przypadków, których charakterystyka sprawia, że powody wystąpienia dolegliwości pozostają niejasne. Zebranie wywiadu, badanie fizykalne, wykonanie elektrokardiogramu, oraz wstępne oznaczenie biochemicznych markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, powinno jeszcze w ramach zadań izby przyjęć lub też szpitalnego oddziału ratunkowego, pozwolić na rozpoznanie procesu chorobowego będącego przyczyną bólu. Umożliwiłoby to oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, lub wykluczenie sercowopochodnej przyczyny dolegliwości [1,18,27,30,79,80,97].

Choroba wieńcowa, której przyczyną jest zwężenie tętnic wieńcowych może przebiegać w różnorodnych postaciach klinicznych - od przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej, aż do świeżego zawału serca. Postaci o cięższym przebiegu, oraz poważniejszym zagrożeniu dla życia chorego, do których zaliczono niestabilną dławicę piersiową, zawał bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI) i zawał z przetrwałym uniesieniem ST (STEMI) objęte zostały wspólną nazwą ostrych zespołów wieńcowych [2,3,4,70,79].

W niedokrwionym mięśniu sercowym dochodzi do szeregu zmian prowadzących początkowo do odwracalnego uszkodzenia komórek, następnie nieodwracalnego uszkodzenia na niewielkim obszarze miocardium (zmiany określane jako *Minimal Myocardial Damage - MMD*), wreszcie martwicy części mięśnia sercowego obejmującej warstwę podwsierdziowe

lub całą grubość ściany. Wraz z postępującą utratą ciągłości błony komórkowej miocytów uwalniane są do krążenia zawarte w nich białka – który to proces stanowi podstawę biochemicznej diagnostyki ostrych incydentów niedokrwienych [1,5,59,73,74,90,107].

Opisanym zmianom odpowiada kliniczny obraz stabilnej lub niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawał podwsięrdziowy i pełnościenny. Wspólne stanowisko *European Society of Cardiology (ESC)* i *American College of Cardiology* warunkuje rozpoznanie zawału mięśnia sercowego od stwierdzenia wzrostu stężenia biochemicznych markerów uszkodzenia miocardium (troponiny T oraz I, CKMB) – przy typowym wywiadzie bólowym – lub pojawienie się patologicznego załamka Q i/lub zmian w położeniu odcinka ST w elektrokardiogramie [66,75,79]. Zgodnie z wytycznymi *American College of Cardiology* i *American Heart Association (ACC/AHA)* można uznać niestabilną dławicę piersiową i zawał serca bez uniesienia ST za stany ściśle ze sobą powiązane [3,4]. Ich patogeneza i obraz kliniczny są zbliżone, różnią się natomiast ciężkością przebiegu – w zawale bez uniesienia ST dochodzi do uszkodzenia mięśnia sercowego z uwolnieniem patognomicznych markerów biochemicznych (m.in.: troponina I oraz T, CKMB). Według zaleceń *ACC/AHA* rozpoznanie niestabilnej dławicy piersiowej może nastąpić po ustaleniu, że u pacjenta z ostrym zespołem wieńcowym nie doszło do uwolnienia wyżej wymienionych wskaźników [2,4].

Podział kliniczny niestabilnej dławicy piersiowej według Braunwalda przedstawia się następująco [15]:

1. ***Spoczynkowa dławica piersiowa*** – ból spoczynkowy, często trwający ponad 20 minut, pojawiający się w ciągu ostatniego tygodnia przed zgłoszeniem się do lekarza.
2. ***Początkowy okres dławicy piersiowej*** – pierwsze 2 miesiące wysiłkowych bólów w klasie III lub IV CCS (Kanadyjskiego Towarzystwa Chorób Serca i Naczyń).
3. ***Narastająca dławica piersiowa*** – pogorszenie stanu chorego dotychczas stabilnego; bóle trwają dłużej i pojawiają się częściej.
4. ***Dławica naczynioskurczowa*** (dławica Prinzmetala) – przedłużone bóle z towarzyszącym im przejściowym uniesieniem odcinka ST, często połączone z zaburzeniami rytmu.
5. ***Zawał serca bez załamka Q***
6. ***Dławica pozawałowa*** – bóle spoczynkowe po zawale serca ponad 24 h od początku zawału .

Klasyfikację niestabilnej duszniczej bolesnej zmodyfikowaną według Hamma i Braunwalda przedstawiono w Tab.1 [39].

Tab. 1 Klasyfikacja niestabilnej dławicy piersiowej.

Ciężkość	A- rozwija się w obecności choroby pozasercowej, która nasila niedokrwienie mięśnia sercowego (dławica piersiowa wtórna)	B- rozwija się w nieobecności choroby pozasercowej (dławica piersiowa pierwotna)	C- rozwija się w ciągu 2 tygodni od świeżego zawału serca (dławica piersiowa pozawałowa)
I – świeża, ciężka dławica piersiowa lub narastająca dławica piersiowa; bez bólu spoczynkowego	I A	I B	I C
II – dławica piersiowa spoczynkowa w ciągu ostatniego miesiąca, ale nie w ciągu ostatnich 48 h (dławica spoczynkowa podostra)	II A	II B	II C
III – dławica spoczynkowa w ciągu ostatnich 48 h (dławica spoczynkowa ostra)	III C	III B (T+) III B (T-)	IIIC

Każdy pacjent zgłaszający się z bólem w klatce piersiowej powinien być zatem oceniony pod kątem ryzyka wystąpienia ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. Istnieje związek między wskaźnikami prawdopodobieństwa niedokrwienia mięśnia sercowego, a dalszym rokowaniem. Szczególnego znaczenia nabiera tu ocena ryzyka zgonu i niedokrwienych incydentów sercowych, które nie zakończyły się zgonem. Oszacowanie ryzyka pomaga w wybraniu odpowiedniego miejsca dalszego leczenia oraz właściwego sposobu prowadzenia terapii [2,16,27,30,40,44,73]. Ponieważ stopień ryzyka zależy od wielu czynników, dlatego w jego analizie należy uwzględnić różnorodne elementy – badanie przedmiotowe i podmiotowe pacjenta, elektrokardiogram, wyniki badań laboratoryjnych i inne. Dopiero zestawienie wszystkich dostępnych danych pozwala na przyjęcie prawidłowej strategii dalszego postępowania. Dane z wywiadu obejmujące rodzaj objawów, wcześniej rozpoznaną chorobę tętnic wieńcowych, wiek, płeć, występowanie klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej (tj.: nikotynizm, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, cukrzyca) mogą przemawiać za prawdopodobnym wystąpieniem incydentu niedokrwienego [14,37,57,93].

Zmiany w EKG, mogące świadczyć o wystąpieniu ostrych zaburzeń przepływu wieńcowego mają różnorodny charakter – od typowego dla zawału mięśnia sercowego uniesienia odcinka ST po, sporadyczne przypadki, gdzie potwierdzonemu niedokrwieniu nie towarzyszyły swoiste zmiany w elektrokardiogramie. Podkreślić należy centralne miejsce tego badania w diagnostyce ostrych incydentów niedokrwienych [6,39,79,101]. Stwierdzenie uniesienia odcinka ST *de novo* pozwala rozpoznać zawał serca bez konieczności odwoływania się do innych metod [5,14]. Czułość i swoistość EKG w rozpoznawaniu świeżego zawału serca oceniono w ramach programu MITI (*Myocardial Infarction Triage and Intervention*). U 71% pacjentów ze świeżym zawałem serca stwierdzono uniesienie odcinka ST, zaś 24% zapisów wykazywało zmiany nieswoiste, lub elektrokardiogramy były prawidłowe. Ocena EKG przez doświadczonego klinicystę pozwalała osiągnąć czułość rzędu 66%, natomiast swoistość wynosiła 95%. W przypadku analizy komputerowej wartości te sięgały odpowiednio 52% i 98%. W badaniu TIMI IIIB i TIMI III Registry, obniżenie odcinka ST występowało u ok. 30% pacjentów, odwrócenie załamka T u prawie połowy, zaś ok. 25% chorych miało prawidłowy elektrokardiogram. Jedynie obniżenie odcinka ST okazało się być niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań [2,39]. Pacjenci z typowym obrazem klinicznym oraz charakterystycznymi zmianami w EKG nie stanowią problemu diagnostycznego. W innych przypadkach konieczne jest uwzględnienie wyników oznaczeń biochemicznych markerów uszkodzenia mięśnia sercowego.

W chwili obecnej problemem jest brak idealnego wskaźnika martwicy mięśnia sercowego, dlatego sugeruje się oznaczanie co najmniej dwóch różnych parametrów biochemicznych [3,26,34,63,65,66,67,75,81,82,87,112]. Idealny marker powinien charakteryzować się wysokim stężeniem tkankowym, oraz niskim wyjściowym poziomem w surowicy, wykazywać wysoką swoistość narządową, pojawiać się w krótkim czasie po uszkodzeniu, dynamicznie narastać, zaś jego oznaczanie powinno być stosunkowo proste, szybkie i tanie. Zgodnie ze stanowiskiem NACB (*National Academy of Clinical Biochemistry*) i IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*), konieczne jest ustalenie dwóch wartości decyzyjnych (odcięcia) – pozwalających na rozpoznanie minimalnego uszkodzenia mięśnia sercowego (MMD) oraz zawału serca [82,107,113].

Do niedawna najszerzej stosowanym testem wykrywającym martwicę mięśnia sercowego było oznaczanie aktywności enzymatycznej kinazy kreatynowej (CK) oraz jej izoenzymu sercowego CKMB [59,34]. Niezadowalająca czułość i swoistość (zwłaszcza w pierwszych 4 godz. po wystąpieniu bólu) spowodowały, że enzym ten – oznaczany jako jego aktywność w surowicy stopniowo traci na znaczeniu, zwłaszcza w diagnostyce wczesnej fazy

ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego [3,13]. Dąży się do zastąpienia oznaczania aktywności kinazy kreatynowej pomiarem stężenia tego enzymu w surowicy, tzw. CKMB mass [1,65,75,81]. Za najbardziej czuły wczesny wskaźnik martwicy kardiomiocytów uważa się obecnie mioglobinę, zaś najlepszym, definitywnie potwierdzającym ich uszkodzenie są troponiny sercowe T i C [1,3,18,21,43,58,77,87]. Mioglobina – cytoplazmatyczne białko hemowe - wykrywana jest w podwyższonym stężeniu po upływie 1 do 2 godzin po dokonaniu się zawału. Wartość diagnostyczną mioglobiny obniża jej niewystarczająca swoistość. Wzrost stężenia tego wskaźnika rejestrowano również po urazach, w stanach zapalnych, oraz w niewydolności nerek [21,43].

Troponina składająca się z trzech podjednostek: T (TnT), I (TnI) oraz C, jest reagującym na stężenia wapnia kompleksem, pełniącym rolę łącznika i regulatora między białkami kurczliwymi miofibrilli. Podjednostka C jest identyczna zarówno w kardiomiocytach jak i komórkach mięśni szkieletowych, natomiast podjednostki T oraz I występuje w postaci izoform specyficznych dla danej tkanki. Izofornie sercowe (określane też jako cTnT i cTnI) nie są wykrywalne u osób zdrowych. Pomiar ich stężenia jest czułym i swoistym testem pozwalającym na stwierdzenie uszkodzenia mięśnia sercowego. Podwyższone stężenie troponin można oznaczyć po upływie ok. 4 godzin od momentu wystąpienia martwicy. Swoje maksimum osiągają w 12 – 14 godzinie uszkodzenia, zaś utrzymują się w krążeniu przez 75 – 140 godzin [1,5,13,18,21,22,26,58,63,67,86,88,106,114,]. Dzięki ustaleniu wartości odcięcia tuż powyżej górnej granicy przedziału normy troponina znalazła zastosowanie w rozpoznawaniu minimalnego uszkodzenia *myocardium*. U chorych z cechami dławicy piersiowej, bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie i prawidłowymi wartościami CKMB stwierdzenie zwiększonego stężenia cTnI lub cTnT świadczy o zwiększonym ryzyku zawału serca i zgonu. Sięga ono 20% w ciągu 30 dni lub 25% w okresie następnych 6 miesięcy [1,99]. Przydatność oznaczania troponin jako wskaźnika uszkodzenia mięśnia sercowego znalazła potwierdzenie w nowej definicji zawału serca opracowanej przez Wspólny Komitet *European Society of Cardiology* i *American College of Cardiology* [63,90,113].

Stale trwają poszukiwania nowych, doskonalszych sposobów biochemicznej oceny uszkodzenia mięśnia sercowego m.in. badana jest przydatność diagnostyczna sercowej izoformy białka wiążącego kwasy tłuszczowe (*Heart type Fatty Acid Binding Protein – H-FABP*), jądrowego czynnika kappa B, izoenzym BB fosforylasy glikogenowej (GPBB) oraz albuminy modyfikowanej niedokrwieniem (*Ischemia Modified Albumin – IMA*). Tworzone są również zestawy umożliwiające równoczesny pomiar kilku parametrów, pozwalające uzyskać wysoką czułość w stosunkowo krótkim czasie. H-FABP jest drobnocząsteczkowym białkiem

cytoplazmatycznym, odpowiedzialnym za transport kwasów tłuszczowych w cytoplazmie kardiomiocytów. Ponieważ należy do substancji najwcześniej uwalnianych przez komórki w strefie niedokrwienia, jest zatem potencjalnym kandydatem do roli markera biochemicznego ostrych incydentów niedokrwienych [36,38,52,58,77,115]. Jądrowy czynnik kappa B jest czynnikiem transkrypcyjnym stymulującym geny kodujące produkcję białek uczestniczących w odpowiedzi zapalnej (interleukiny: IL-6, IL-1Ra, TNF α , cząsteczki adhezyjne – ICAM, VCAM) [8,10,25,33,56,84,96]. Zaobserwowano zmianę jego aktywności w naczyniach wieńcowych wśród znamiennej grupy pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, u których w niedługim czasie doszło do wystąpienia incydentów sercowo – naczyniowych. Izoenzym BB fosforylasy glikogenowej (GPBB) zlokalizowano w mózgu i komórkach mięśnia sercowego. Stwierdzono, że jego poziom wzrasta już po 1 – 4 godzin od początku dolegliwości bólowych. We wczesnym okresie czułość diagnostyczna wynosi ponad 70%, osiągając niemal 100% w 7 – 13 godzinie niedokrwienia. Sądzi się, że wzrost tego markera następuje już w fazie odwracalnego niedotlenienia mięśnia sercowego, co daje nadzieję na wykorzystanie go we wczesnej diagnostyce OZW [1,21,25,43,58,65,75,101,112].

Lekarz w izbie przyjęć często musi podejmować szybkie decyzje w sytuacjach, gdy objawy kliniczne nie są charakterystyczne, a wyniki badania EKG oraz stosowanych dotychczas oznaczeń laboratoryjnych nie dają jednoznacznej odpowiedzi co do przyczyny dolegliwości. Według statystyk, w USA od 3% do 5% chorych z zawałem serca zostaje błędnie zdiagnozowanych, co jest jedną z najczęstszych przyczyn wytaczania spraw sądowych lekarzom izby przyjęć [1,39]. Z badań przeprowadzonych na terenie Wielkiej Brytanii wynika, że aż 11,8% pacjentów zgłaszających się do Oddziałów Ratunkowych z potwierdzonym później ostrym zespołem wieńcowym nie zostało skierowanych do leczenia szpitalnego. Wykazano również, że zwykle błędy tego rodzaju popełniane są przez młodych, niedoświadczonych lekarzy, podejmujących decyzje bez możliwości konsultacji z bardziej doświadczonymi kolegami. Z drugiej strony istnieją badania dowodzące, że 73% pacjentów zgłaszających się z bólem w klatce piersiowej jest ostatecznie klasyfikowany jako chorzy z dolegliwościami pozasercowymi lub stabilną dusznicą bolesną niskiego ryzyka [70]. Pochopne kierowanie wszystkich tych pacjentów do leczenia w Oddziałach Intensywnej Opieki Kardiologicznej znacznie podnosi koszty dalszej diagnostyki i terapii, a także może mieć negatywne konsekwencje kliniczne wynikające na przykład z następstw wdrożonego niepotrzebnie leczenia trombolitycznego [27,70,97,105,109].

Rozwój technik kardiologii interwencyjnej łączonych z nowymi metodami terapii przeciwzakrzepowej istotnie poprawiły wyniki leczenia ostrych incydentów wieńcowych. Dąży

się do ograniczenia strefy uszkodzenia przez jak najszybsze przywrócenie przepływu krwi (reperfuzji) w danym obszarze mięśnia sercowego. Bardzo istotny jest tu czas, który upłynął od początku pojawienia się dolegliwości do momentu rozpoczęcia leczenia. Zaobserwowano jednocześnie, że największe korzyści z leczenia interwencyjnego odnoszą pacjenci z grup wysokiego ryzyka – zwłaszcza w przypadkach bez przetrwałego uniesienia odcinka ST [26,27]. Stąd nasuwa się wniosek o konieczności właściwej i szybkiej identyfikacji chorych obciążonych ryzykiem poważniejszych powikłań. Najlepsze wyniki leczenia reperfuzyjnego osiąga się przed upływem 12 h od początku incydentu. Wszyscy pacjenci zgłaszający się do Izby Przyjęć (Oddziału Ratunkowego) z bólem w klatce piersiowej pochodzenia wieńcowego powinni być zatem poddani szybkiej diagnostyce oceniającej prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, a także - jeżeli spełniają określone kryteria - kierowani do ośrodków kardiologii interwencyjnej [26,27,79].

Zmiany usprawniające proces diagnozowania mogą polegać na wykorzystaniu w szpitalnych izbach przyjęć echokardiografii, zastosowaniu komputerowej analizy EKG, wprowadzaniu do panelu badań laboratoryjnych nowych wskaźników, zastosowaniu testów przyłóżkowych (tzw. *point of care tests -POCT*) do oznaczania swoistych dla mięśnia sercowego markerów biochemicznych [18,104]. Niezależnie od doskonalenia techniki badań istnieje tendencja do tworzenia wydzielonych oddziałów szpitalnych ukierunkowanych wyłącznie na obserwację chorych z bólem w klatce piersiowej. W terminologii angielskiej określane są jako *Chest Pain Units*. Stanowią one zazwyczaj część Oddziału Ratunkowego, gdzie wykonuje się konieczną diagnostykę, aż do momentu ustalenia właściwego rozpoznania [6,7]. Powstają wreszcie klasyfikacje chorych oraz algorytmy postępowania oparte na wynikach obserwacji klinicznych, które pomagają – po zaliczeniu chorego do odpowiedniej grupy ryzyka - w podjęciu decyzji co do dalszego postępowania diagnostycznego lub terapeutycznego.

U podstawy wystąpienia niestabilnej dławicy piersiowej leży kilka, częstokroć występujących jednocześnie przyczyn. Wymienia się tu skrzeplinę na blaszce miażdżycowej niezamykającą światła tętnicy wieńcowej, zwężenie dynamiczne (skurcz) naczynia, postępujące zwężenie mechaniczne, stan zapalny, czy wreszcie wtórną niestabilną dławicę piersiową. Wśród nich najczęstszą jest skrzeplina powstająca na powierzchni uszkodzonej blaszki miażdżycowej. W tworzeniu płytki miażdżycowej, jak i w erozji jej powierzchni dużą rolę odgrywają komórki i mediatory procesu zapalnego. Rola procesu zapalnego w aterogenezie oraz indukcji ostrych zespołów wieńcowych nie budzi w chwili obecnej

wątpliwości. Natomiast istnieją rozbieżności w poglądach na temat głównych czynników inicjujących reakcję zapalną [23,24,28,57,93,108,109,118].

Uruchomienie reakcji zapalnej następuje w chwili uszkodzenia komórek śródbłonka naczyniowego przez różnorodne czynniki mechaniczne, chemiczne lub biologiczne (siły hemodynamiczne, lipoproteiny, aktywne formy tlenu, czynniki infekcyjne) [20,24,28,29,45,47,57,64,74,76,99,102,109,116]. W odpowiedzi na bodziec uszkodzający dochodzi do uwolnienia cytokin, a także wzmożenia ekspresji cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 oraz ICAM-1, co powoduje powstawanie miejscowych nacieków leukocytnych złożonych z monocytów oraz limfocytów T [48,56,79]. Przenikające do ściany naczynia monocyty ulegając przekształceniu w makrofagi stają się źródłem enzymów, a także czynników wzrostowych i cytokin [8,10,25,96]. Powoduje to proliferację i migrację zarówno komórek mięśni gładkich, jak i komórek endotelialnych. Stwierdzono, że przenikanie monocytów jest jednym z kluczowych momentów powstawania blaszki miażdżycowej – w badaniach na zwierzętach zaobserwowano, iż powstrzymanie tego procesu hamuje progresję zmian miażdżycowych [56]. Makrofagi gromadzące się w miejscu tworzenia zmiany miażdżycowej fagocytują i akumulują cząsteczki LDL przekształcając się w komórki piankowe, będące jednym z głównych elementów płytki. Pęknięcie blaszki miażdżycowej następuje w efekcie nagromadzenia się w niej substancji lipidowych oraz zmniejszenia grubości i osłabienia czapeczki włóknistej przez aktywne procesy zapalne na jej powierzchni. Uruchamia to aktywację płytek za pośrednictwem czynnika tkankowego. Dochodzi do adhezji płytek i uruchomienia kaskady krzepnięcia. Powstający zakrzep częściowo lub przez pewien czas całkowicie zamyka światło naczynia wieńcowego, czego następstwem jest zmniejszenie przepływu krwi, co manifestuje się klinicznymi objawami niestabilnej duszniczy bolesnej [1,27,69,74].

Najczęstszym miejscem pęknięcia blaszki miażdżycowej jest jej krawędź, gdzie gromadzi się najwięcej makrofagów i limfocytów T. Produkowane przez nie cytokiny zapalne stymulują komórki mięśni gładkich oraz same makrofagi do produkcji kolagenaz i elastaz, które następnie rozkładają ochronną czapczkę włóknistą [23,33,53,61,109]. Reakcja zapalna jest więc ściśle powiązana z procesem powstawania i ewentualnej późniejszej destabilizacji blaszki miażdżycowej. Białka ostrej fazy będące markerami stanu zapalnego mogą, zatem służyć jako czynniki oceny ryzyka u chorych z ostrymi incydentami wieńcowymi. Przykładem jest tu białko C-reaktywne, którego walor prognostyczny w ostrych zespołach wieńcowych potwierdzają kolejni autorzy [11,12,19,41,55,60,62,71,85,94,95,98,103,108,110,118].

Teoria infekcyjnego podłoża zmian miażdżycowych jest obecnie przedmiotem ciągłej analizy i weryfikacji. Dotychczas, ta teoria nie uzyskała jednak statusu powszechnie akceptowanego wyjaśnienia patogenezy miażdżycy [68,116,117]. Wykrycie pewnych mikroorganizmów w blaszkach miażdżycowych, oraz stwierdzone zwiększenie częstości występowania ostrych incydentów wieńcowych wśród osób, u których toczyła się przewlekła infekcja lub przebyli w okresie 10 dni poprzedzających incydent infekcję górnych dróg oddechowych dostarcza argumentów przemawiających za uznaniem zakażenia, obok dotychczas poznanych czynników ryzyka, jako kolejnego mechanizmu przyspieszającego rozwój zmian miażdżycowych, oraz sprzyjającego procesom destabilizacji istniejących płytek [21,22,51,57,61]. Dotychczas najlepiej udokumentowano związek aterogenezy z obecnością *Chlamydia pneumoniae*, oraz cytomegalowirusa (CMV) [20,102]. Wśród innych potencjalnych patogenów wykazujących działanie miażdżycorodne wymienia się m.in. *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, wirusy opryszczki HSV-1 i HSV-2, EBV [24,45,47,57,74,84,102]. Istnieje zatem potencjalna możliwość wykorzystania wskaźników reakcji zapalnej celem oszacowania ryzyka wystąpienia incydentu wieńcowego.

Głównym celem wytwarzania białek ostrej fazy jest ograniczenie zakresu proteolitycznego uszkodzenia tkanek poza ogniskiem zapalnym. Syntetyzowane są w wątrobie, a ich wytwarzanie i uwalnianie podlega kontroli mediatorów stanu zapalnego (IL-1, IL-6, TNF- α) [85,86,103,108]. Białko C-reaktywne odkryte zostało w 1930 roku. Stwierdzono wówczas jego zdolność do reagowania z C-polisacharydem obecnym na ścianie komórki bakterii *Streptococcus Pneumoniae*. Naturę białkową odkrytego związku wykazano jednak dopiero w 1941 r. Zaliczane jest do białek ostrej fazy tzn. jego produkcja rośnie gwałtownie w odpowiedzi na zadziałanie czynnika uszkodzającego tkanki. W skład jego budowy wchodzi pięć zbudowanych z 206 aminokwasów polipeptydowych podjednostek, o masie 23,0 kDa. Łączą się one wiązaniami niekowalentnymi w cykliczny polimer o masie 120 kDa. CRP syntetyzowane jest w wątrobie, a w stanach patologicznych stężenie CRP może wzrastać nawet 1000-krotnie. Czas biologicznego półtrwania w krwioobiegu wynosi około 19 h, natomiast głównym czynnikiem stymulującym jego syntezę jest interleukina 6 (IL-6) oraz czynnik martwicy nowotworów (TNF- α). Białko C-reaktywne wykazuje właściwości aktywujące w stosunku do komponenty C₁ układu dopełniacza, jest ponadto wiązane przez neutrofile nasilając ich metabolizm tlenowy, fagocytozę, zdolność wewnątrzkomórkowego zabijania, hamując jednocześnie chemotaksję. U ponad 90% zdrowej populacji poziom CRP utrzymuje się poniżej wartości 3,95 mg/L [85,86].

Od pewnego czasu publikowane są prace świadczące o istniejącej zależności między stężeniem CRP w surowicy, a częstością występowania ostrych incydentów niedokrwienych. Podkreślano tu rolę oznaczania poziomu białka C-reaktywnego w górnych przedziałach normy (górny kwartył lub górny kwintyl wartości prawidłowych). Wykazano, że poziom wyższy niż 3,6 mg/L korelował z dwukrotnie wyższym ryzykiem zawału i nagłej śmierci sercowej. Wykonano szereg obserwacji pacjentów z rozpoznaną niestabilną dławicą piersiową, gdzie przy prawidłowym poziomie oznaczanych troponin, podwyższone stężenie CRP związane było z 15% większym ryzykiem wystąpienia zawału w okresie następnych 3 miesięcy oraz 11% ryzykiem w obserwacji półrocznej. Stwierdzono również wyraźne zwiększenie poziomu CRP u pacjentów z angiograficznie udokumentowaną chorobą wieńcową (mediana 3,4 mg/L wobec 1,5 mg/L w grupie kontrolnej) [85]. Ponieważ wartości te są znacząco niższe od stężenia CRP stwierdzanego w przebiegu ostrej reakcji zapalnej, do oznaczeń konieczne jest zastosowanie metod o podwyższonej czułości (ultraczułe CRP; high sensitive CRP - hs-CRP) [85,86].

Osoczowe białko amyloidowe A (SAA), podobnie jak CRP syntetyzowane jest w wątrobie po stymulacji czynnikiem martwicy nowotworów (TNF- α), interleukiną 1 (IL-1 β) i interleukiną 6 (IL-6), a jego stężenie we krwi rośnie zwłaszcza w przebiegu procesów zapalnych związanych z martwicą (np. kardiomiocytów w przebiegu zawału mięśnia sercowego) [60,72,32]. U ludzi za produkcję białka ostrej fazy SAA odpowiedzialne są dwa geny opisywane jako SAA₁ i SAA₂ (ok. 104 aa każdy), pozostałe dwa tj.: „pseudogeny” SAA₃ oraz „konstytutywny” SAA₄ odgrywają znikomą rolę w mediowaniu reakcji zapalnej. Pod względem biochemicznym SAA jest apolipoproteina związaną z frakcją HDL₃, której nie do końca jeszcze wyjaśniona funkcja wskazuje na jej przypuszczalny udział w usuwaniu apo AI z HDL₃, zaburzeniu metabolizmu cholesterolu i tym samym działaniu aterogennym na śródbłonek naczyń krwionośnych [103].

Prowadzone w ostatniej dekadzie badania patomechanizmu uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS), pozwoliły na częściowe poznanie licznych procesów odpowiedzi na uszkodzenie wywołane czynnikami zarówno endo- jak i egzogennymi, prowadzącymi do uwolnienia właściwych mediatorów. Dokładne zbadanie złożonej sieci tych mediatorów stymulujących odpowiedź zapalną pozwoliłoby na wcześniejsze wyodrębnienie grupy chorych, u których podwyższona aktywność markerów prozapalnych wskazuje na większe prawdopodobieństwo wystąpienia niekorzystnych zjawisk klinicznych.

W badaniach ostatnich kilku lat zwrócono uwagę na rolę prokalcytoniny (PCT), jako wczesnego wskaźnika uogólnionego stanu zapalnego. PCT jest polipeptydem o masie cząsteczkowej 13 kDa, zbudowanym ze 116 aminokwasów. Stymulacja wytwarzania PCT

następuje poprzez zmianę funkcjonowania aparatu Golgiego indukowaną prozapalnymi cytokinami tj. TNF α i IL-6. Jest prekursorem cząsteczek kalcytoniny i w warunkach fizjologicznych produkowana jest w większości przez komórki C tarczycy. W wyniku reakcji proteolitycznych rozpada się na trzy mniejsze peptydy: N prokalcytoninę, kalcytoninę oraz katakalcyne. Czas połowicznego rozpadu PCT wynosi in vivo 19 godzin. W warunkach prawidłowych we krwi występują jedynie śladowe ilości prokalcytoniny. Oprócz komórek C, do syntezy kalcytoniny i jej prekursora zdolne są również pewne grupy komórek neuroendokrynych oraz nowotworowych płuc, wątroby, gruczołu krokowego, jajników, jąder, gruczołów sutkowych, trzustki, nadnerczy. W chwili obecnej trudno jest jednak z całą pewnością stwierdzić, które populacje komórek są odpowiedzialne za syntezę i uwalnianie PCT w odpowiedzi na stymulację prozapalną [35,49,50,69,100,].

Dane, którymi dysponujemy obecnie, nie pozwalają jednoznacznie zaliczyć prokalcytoniny do białek ostrej fazy. Stwierdzono bowiem obecność mediatorów zapalnych w chorobach, którym nie towarzyszy wzrost stężenia PCT. Zaobserwowano natomiast podwyższony poziom prokalcytoniny w infekcjach bakteryjnych, wstrząsie kardiogennym, zawale mięśnia sercowego, SIRS, MODS, ARDS [9,17,46,54,91,92,]. Rola prokalcytoniny nie została jeszcze dostatecznie wyjaśniona, a jej przydatność na wczesnym etapie diagnostyki klinicznej wymaga dalszej analizy.

Tab. 2 Porównanie wybranych parametrów stanu zapalnego (SAA, PCT i CRP).

	SAA	Prokalcytonina	Białko C-reaktywne
Miejsce produkcji	hepatocyty	?	hepatocyty
Czas połowicznego rozpadu	24-36 godzin	19 godzin	24-36 godzin
Czas uwalniania w odpowiedzi na czynnik zapalny	12-18 godzin	8 godzin	≥ 20 godzin
Rodzaj działania	?	?	Efektorowe
Zakres Stężenia pomiarowych	mg/ml	ng/ml	mg/ml

2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Celem pracy była ocena wybranych wskaźników biochemicznych, ze szczególnym uwzględnieniem oznaczeń: stężenia ultraczułego białka C-reaktywnego (hsCRP), troponiny I (cTnI), prokalcytoniny (PCT) oraz osoczowego białka amyloidowego A (SAA) w surowicy chorych z dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej, diagnozowanych wstępnie z w Izbie Przyjęć Oddziału Ratunkowego.

W zależności od otrzymanych wyników postanowiono dokonać analizy:

- Możliwości różnicowania w warunkach Izby Przyjęć Szpitalnego Oddziału Ratunkowego ostrego zespołu wieńcowego z innymi przyczynami bólu w klatce piersiowej, opartą na ocenie stężenia troponiny I, hsCRP, SAA i PCT zarówno jako pojedynczych wskaźników, jak i łącznie.
- Przydatności diagnostycznej oznaczania hsCRP, SAA i PCT we wstępnym różnicowaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym przebiegającym z uszkodzeniem i bez uszkodzenia mięśnia sercowego.
- Możliwości wyznaczenia wartości decyzyjnych dla oznaczanych parametrów pozwalających na wyodrębnienie grupy pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego, wymagających intensywnego leczenia, łącznie z zabiegiem przezskórnej interwencji wieńcowej w pracowni hemodynamiki.
- Wydolności diagnostycznej stosowanych aktualnie standardowych parametrów biochemicznych, zmierzających do wyróżnienia wszystkich pacjentów zagrożonych wystąpieniem ostrego incydentu wieńcowego i korzyści wynikających z ewentualnego poszerzenia panelu badań o oznaczanie stężenia hsCRP, SAA i PCT w ramach wczesnej diagnostyki przeprowadzanej w Izbie Przyjęć Oddziału Ratunkowego.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Charakterystyka badanych grup chorych.

Łączną populację objętą badaniem stanowiło 125 osób. Znalazło się w niej 95 chorych poddanych obserwacji w Izbie Przyjęć 5 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką SP ZOZ w Krakowie, oraz Szpitala Wojewódzkiego w Bytomiu, z powodu wystąpienia dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. Utworzono również grupę kontrolną złożoną z 30 zdrowych ochotników. Zgromadzone dane kliniczne analizowano pod kątem ryzyka wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, manifestującego się bólem w klatce piersiowej.

W badanej grupie znalazło się 60 mężczyzn i 35 kobiet, w przedziale wiekowym od 40 do 79 lat. Średni wiek pacjentów wynosił 62,2 lata ($\pm 10,9$). Wśród badanych 41 osób paliło papierosy co stanowiło 43,1%, natomiast 38 (40%) pacjentów obciążonych było w wywiadzie chorobami współistniejącymi, zwiększającymi ryzyko wystąpienia OZW (tj. nadciśnieniem, cukrzycą, hiperlipidemią).

Wystąpienie ostrego incydentu wieńcowego rozpoznawano w oparciu o kliniczną ocenę pacjenta, a także analizę zapisu EKG.

Niezależnie od objawów klinicznych, potwierdzenie rozpoznania oparto na badaniach stężenia troponiny I (cTnI) w surowicy, ocenie aktywności kinazy kreatynowej (CK), oraz jej frakcji sercowej (CK-MB). Szczegółowe kryteria umieszczono w podrozdziale 3.1.1.

Uwzględniając przebieg kliniczny, a przede wszystkim ocenę zmian w zapisie EKG chorych podzielono na następujące grupy :

Grupa I – 69 chorych z rozpoznaniem wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego;

w wyniku dalszej diagnostyki w grupie I wyłoniono następujące 2 podgrupy pacjentów:

Grupa I A – pacjenci z końcowym rozpoznaniem niestabilnej dławicy piersiowej

Grupa I B – pacjenci z końcowym rozpoznaniem zawału mięśnia sercowego

Grupa II – 26 chorych, u których w wyniku dalszej diagnostyki ustalono, że dolegliwości bólowe wywołane były przez inne czynniki nie związane z niedokrwieniem mięśnia sercowego.

Grupa III – reprezentowana przez 30 zdrowych ochotników zróżnicowanych pod względem płci (15 kobiet i 15 mężczyzn) oraz wieku ($36,6 \pm 10,3$), stanowiła grupę referencyjną dla analizowanych grup chorych.

Dane dotyczące analizowanych grup pacjentów przedstawiono szczegółowo w tabelach (Tab.1 – Tab.10).

Tab. 3

Charakterystyka badanych grup chorych.

Grupa	n	Kobiety (K)	Mężczyźni (M)	K/M	Wiek (lata)	
					$\bar{x} \pm SD$	min - max
I	69	26 (37,7%)	43 (62,3%)	0,604	$61,6 \pm 10,6$	42 – 79
II	26	8 (30,8%)	18 (69,2%)	0,444	$63,6 \pm 12,2$	40 – 87

U wszystkich chorych przyjmowanych do leczenia wykonywano następujące badania laboratoryjne: oznaczanie w surowicy stężenia glukozy, mocznika, kreatyniny, jonów sodu, potasu, chloru, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL (CH-HDL), LDL (CH-LDL), aktywności aminotransferaz: ALT i AST, kinazy kreatynowej (CK) i frakcji sercowej (CKMB) oraz badanie morfologii krwi. Dodatkowo poza wymienionymi czynnikami oznaczono stężenie troponiny I (cTnI), ultraczułego białka C-reaktywnego (hsCRP), prokalcytoniny (PCT) oraz osoczowego amyloidu A (SAA). Oznaczenia wskaźników biochemicznych, oraz hematologicznych przeprowadzono w Zakładzie Analityki Lekarskiej 5 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką SP ZOZ.

Zgodnie z założeniami niniejszej pracy, u pacjentów zgłaszających się z bólem w klatce piersiowej wszystkie wyznaczone parametry analizowano w chwili przyjęcia do Izby Przyjęć/ Oddziału Ratunkowego, a następnie po postawieniu rozpoznania badanych kwalifikowano (retrospektywnie) do właściwych grup. Chorzy z grupy II (po 4-6 godzinnej obserwacji i wykluczeniu niedokrwienia mięśnia sercowego jako przyczyny bólu w klatce piersiowej powtórne EKG, badania biochemiczne), w zależności od przyczyny dolegliwości kierowani byli do odpowiednich oddziałów, poradni specjalistycznych, gabinetów POZ, ewentualnie zwalniani do domu z właściwymi zaleceniami.

U zdrowych ochotników materiał pobierano jednorazowo w dniu zgłoszenia się na badania.

3. 1. 1. Ocena kliniczna stanu chorych.

W ocenie stanu klinicznego chorych uwzględniono dane z badania podmiotowego, fizykalnego, a także badań dodatkowych. Zebrano informacje o lokalizacji dolegliwości bólowych, czasie trwania, ewentualnym promieniowaniu w kierunku innych części ciała, czynnikach nasilających ból, schorzeniach towarzyszących oraz paleniu nikotyny. Uwzględniono wyniki badania przedmiotowego, a także interpretację zapisu EKG i wyniki badań laboratoryjnych.

Rozpoznanie ostrego zespołu wieńcowego opierało się na następujących kryteriach wg. Opolski G., Poloński L. I wsp.[79] .

- ból w klatce piersiowej
- nowe zmiany w EKG pod postacią uniesienia odcinka ST o 0,2mV w odprowadzeniach V1-V3 i/lub o 0,1mV w pozostałych odprowadzeniach oraz obniżenie odcinka ST i/lub zmiana kształtów załamka T.

Tab. 4

Rozpoznanie ostateczne u pacjentów w analizowanych grupach.

Rozpoznanie	Ogółem	Grupa I	Grupa II
Niestabilna dławica piersiowa	24 (25,3%)	24 (34,8%)	0
Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odc. ST	26 (27,3%)	26 (37,7%)	0
Zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odc. ST	11 (11,6%)	11 (16%)	0
Zawał nieokreślony	2 (2,1%)	1 (1,4%)	1 (3,8%)
Niezwiązane z niedokrwieniem serca	32 (33,7%)	7 (10,1%)	25 (96,2%)

3. 1. 2. Charakterystyka dolegliwości bólowych badanych chorych.

Jednym z pierwszych objawów odczuwanych przez pacjenta w chwili pojawienia się niedokrwienia mięśnia sercowego są niepokojące dolegliwości zamostkowe promieniujące do lewej kończyny górnej, ramienia, szyi lub pleców, którym towarzyszy duszność, obfite pocenie, nudności i uczucie zagrożenia. Formułowane szczegółowo pytania odnośnie dolegliwości bólowych wskazują raczej na uczucie ucisku, ciężkości, pieczenia, uderzenia, duszenia, rozbijania lub niestrawności.

Klasyczne objawy choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego nie stanowią jedynej manifestacji procesu. Co trzeci pacjent nie odczuwa typowych dolegliwości lub zgłasza się z objawami zastoju w układzie krążenia, dusznością, arytmia, uczuciem pustki w głowie, objawami gastrycznymi i/lub zawrotami głowy. U kobiet występuje skłonność do mniej typowych objawów, do których należy zaliczyć uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej lub plecach, osłabienie, duszność, kołatanie serca, zawroty głowy oraz mniejszą wydolność fizyczną. Objawy atypowe są częściej spotykane u osób w podeszłym wieku.

W związku z powyższym każda dolegliwość w klatce piersiowej powinna być traktowana poważnie, zaś brak objawów nie upoważnia do wykluczenia napadu niedokrwienia mięśnia sercowego.

Tab. 5

Lokalizacja dolegliwości bólowych w badanych grupach chorych.

Lokalizacja bólu	Ogółem	Grupa I	Grupa II
Zamostkowy	63 (66,3%)	48 (69,6%)	15 (57,7%)
Międzyłopatkowy	5 (5,3%)	2 (2,9%)	3 (11,5%)
Okolice boczne klatki piersiowej	12 (12,6%)	6 (8,7%)	6 (23,1%)
Okolice barku (ów)	4 (4,2%)	4 (5,8%)	0
Inna i nieokreślona	11 (11,6%)	9 (13%)	2 (2,5%)

Tab. 6

Charakter dolegliwości bólowych podawany przez pacjentów zgłaszających się do Izby Przyjęć.

Charakter dolegliwości bólowej	Ogółem	Grupa I	Grupa II
Piekący	29 (30,5%)	26 (34%)	3 (11,5%)
Gniotący	53 (57%)	39 (58,5%)	14 (53,8%)
Kłujący	3 (3,8%)	0	3 (11,5%)
Przeszywający	7 (8,9%)	1 (1,9%)	6 (23,1%)
inny	3 (3,8%)	3 (5,7%)	0

Tab. 7

Epizod bólowy.

Grupa	n	Epizod	
		Pierwszy	Kolejny
I	69	20 (29%)	49 (71%)
II	26	17 (65,4%)	9 (34,6%)
Razem	79	35 (44,3%)	44 (55,7%)

Tab. 8

Czas trwania dolegliwości bólowych od wystąpienia do chwili zgłoszenie się chorego do Izby Przyjęć.

Grupa	n	Czas trwania bólu	
		x ± SD	min - max
I	69	12,7 ± 15,2	0,5 – 48
II	26	4,6 ± 1,6	2 – 8

3. 1. 3. Wpływ czynników ryzyka na wystąpienia choroby wieńcowej serca.

Do chwili obecnej zidentyfikowano i opisano szereg czynników ryzyka sprzyjających rozwojowi choroby wieńcowej serca, wśród nich szczególnie podkreślany jest udział: hiperlipidemii, palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego, siedzący tryb życia, czynniki genetyczne, otyłość, cukrzyca, stres, podwyższony poziom trójglicerydów oraz homocysteiny.

Tab. 9

Palenie tytoniu w badanych grupach.

Grupa	n	Palenie tytoniu	
		Tak	NIE
I	69	29 (42%)	40 (58%)
II	26	12 (46,2%)	14 (53,8%)
Razem	95	35 (44,3%)	44 (55,7%)

Tab. 10

Występowanie chorób towarzyszących w badanych grupach.

Grupa	n	Choroby towarzyszące	
		tak	nie
I	69	37 (53,6%)	32 (46,4%)
II	26	3 (11,5%)	23 (88,4%)
Razem	95	30 (38%)	49 (62%)

3. 2. Metody uzyskiwania i przechowywania materiału do badań.

Krew do badań laboratoryjnych pobierano z żyły odłokciowej bezpośrednio do probówek próżniowych systemu Vacutainer firmy Becton Dickinson. W przypadku badań biochemicznych, po wytworzeniu skrzepu odwirowano je w wirówce przez 10 minut z szybkością 3000 obrotów/min., a następnie surowicę oddzielono od elementów morfotycznych.

Uzyskana w ten sposób surowica służyła do wykonania panelu badań podstawowych zlecanych chorym rutynowo, pozostała część surowicy był porcjowana i zabezpieczona do chwili wykonania pełnego panelu badań i przechowywana w temp. -70°C . Okres przechowywania próbek wynosił kilka miesięcy i nie przekraczał roku.

Do badań hematologicznych pobierano 2 ml krwi pełnej z żyły odłokciowej bezpośrednio do probówek zawierających roztwór wersenianu potasowego (EDTA) i dokładnie mieszano. Tak uzyskana krew pełna służyła do określenia liczby elementów upostaciowanych (WBC, RBC, PLT), obrazu odsetkowego układu białokrwinkowego, wskaźników czerwonych (MCV, MCH, MCHC), stężenia hemoglobiny (HGB) oraz wielkości hematokrytu (HCT).

3. 3. Metody oznaczeń analizowanych parametrów.

3. 3. 1. Oznaczanie parametrów biochemicznych w surowicy.

Badania biochemiczne wykonywano w fazie płynnej (surowica) za pomocą automatycznego analizatora biochemicznego Dimention RXL/HM firmy Behring.

Tab. 11. Charakterystyka oznaczanych parametrów biochemicznych w surowicy.

PARAMETR	METODA OZNACZANIA	APARAT	ZAKRES WARTOŚCI PRAWIDŁOWYCH
Glukoza	Enzymatyczna GOD-PAP	Dimention RXL/HM	4,22 – 6,11 (mmol/L)
Mocznik	Enzymatyczna Ureaza/GLDH-UV	Dimention RXL/HM	1,7-8,3 (mmol/L)
Kreatynina	met. Jaffe bez odbiałczania	Dimention RXL/HM	53,0-124,0 (μ mol/L)
AST	Kinetyczna wg. DGKCH z buforem fosforanowym (temp.37°C)	Dimention RXL/HM	1,0-37,0 (U/L)
ALT	Kinetyczna wg. DGKCH z buforem fosforanowym (temp.37°C)	Dimention RXL/HM	1,0-40,0 (U/L)
CK	met. z fosfokreatyną, wg. DGKC i IFCC, ADP+NAC, c	Dimention RXL/HM	0 – 190,0 (U/L)
CK-MB	met. immunologiczna z reagentem startowym(temp.37°C)	Dimention RXL/HM	0 – 24,0 (U/L)
Sód	ISE	Dimention RXL/HM	138,0-148,0 (mmol/L)
Potas	ISE	Dimention RXL/HM	3,5-5,5 (mmol/L)
Chlorki	ISE	Dimention RXL/HM	95,0 – 115,0 (mmol/L)
Cholesterol całkowity	Enzymatyczna CHOD-PAP	Dimention RXL/HM	0 – 5,2 (mmol/L)
CH-HDL	Met. bezpośrednia	Dimention RXL/HM	♀ >0,9 ♂ >1,0 (mmol/L)
CH-LDL	Wg. Friedewalda	Dimention RXL/HM	<2,0 (mmol/L)

3. 3. 2. Oznaczanie parametrów hematologicznych we krwi obwodowej.

Badanie morfologii krwi obwodowej wykonywano przy użyciu analizatora hematologicznego Sysmex K-4500. Ocenę obrazu odsetkowego krwinek białych przeprowadzono w próbkach po lizie erytrocytów, w oparciu o pomiar impedancji światła. Zakres wartości referencyjnych przedstawia Tab.12.

Tab. 12.

Charakterystyka badanych parametrów hematologicznych.

PARAMETR	WARTOŚCI REFERENCYJNE
WBC	4,0 - 10,0 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
LYMPH %	16,0 - 48,0 (%)
MXD%	1,0 - 15,0 (%)
NEUT%	45,0 - 78,0 (%)
RBC	4,0 - 5,5 ($\times 10^6/\mu\text{L}$)
HGB	14,0 – 18,0 (g/dL)
HCT	40,0 – 54,0 (%)
MCV	78,0 – 100 (fL)
MCH	27,0 – 34,0 (pg)
MCHC	30,0 – 36,5 (g/dL)
PLT	150,0 – 350,0 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)

3. 3. 3. Oznaczanie stężenia troponiny I (cTnI).

Stężenie troponiny I (cTnI) oznaczano wysokoczułą metodą immunochemiczną przy użyciu zestawu cTnI Flex reagent cartridge na aparacie Dimension RXL/HM firmy Behring, natomiast pomiar absorbancji przeprowadzono przy długości fali $\lambda=510$ nm. Zakres wartości prawidłowych wyznaczonych dla populacji zdrowych ochotników mieści się $<0,1$ ng/ml.

3. 3. 4. Oznaczanie stężenia ultraczułego białka C-reaktywnego (hs-CRP).

Pomiaru stężenia białka C-reaktywnego dokonano przy użyciu metody immunonefelometrycznej na aparacie Behring Nephelometer 100 Analyzer, firmy Behring. Zakres czułości analitycznej metody pomiaru wynosi $<0,16$ mg/L. Zakres wartości prawidłowych uzyskanych w wyniku pomiarów od zdrowych ochotników, zróżnicowanych pod względem płci i wieku mieścił się w zakresie: $0,16 - 3,2$ mg/L.

3. 3. 5. Oznaczanie stężenia prokalcytoniny (PCT).

Stężenie prokalcytoniny (PCT) oznaczono ultraczułą metodą immunoluminometryczną przy użyciu testów LUMI test PCT firmy BRAHMS Diagnostika. Zakres wartości prawidłowych wyznaczony w grupie zdrowych ochotników wynosi: $0 - 0,40$ ng/mL.

3. 3. 6. Oznaczanie stężenia osoczowego białka amyloidowego A.

Pomiaru stężeń osoczowego białka A dokonano przy użyciu metody immunonefelometrycznej na aparacie Behring Nephelometer Analyzer, firmy Behring. Zakres wartości prawidłowych uzyskanych w wyniku pomiarów w grupie zdrowych ochotników mieścił się w zakresie $0-6,799$ mg/L.

3. 4. Metody analizy statystycznej.

Zebrany materiał zawierający wyniki badań wybranych parametrów biochemicznych i hematologicznych oznaczanych u wszystkich chorych (grupa I i II) i zdrowych ochotników opracowano pod względem statystycznym wykorzystując metody statystyki opisowej z uwzględnieniem parametrów rozkładu takich jak:

- x - średnia arytmetyczna
- SD - odchylenie standardowe
- min - wartość minimalna
- max - wartość maksymalna

We wszystkich badanych grupach wyznaczono procentową wartość występowania badanych cech. Wyniki prezentowane w pracy przedstawiono w formie tabel, oraz rycin.

Ze względu na brak normalności rozkładu badanych czynników, grupy porównywano ze sobą testami nieparametrycznymi:

- test niezależności χ^2 dla porównywania występowania wybranej cechy (np.: charakter i lokalizacja bólu) w badanych grupach;
- test frakcji porównujący częstości występowania wybranej cechy (np. występowanie chorób towarzyszących) w badanych grupach;
- test U Manna - Whitney'a dla porównań cech mierzalnych (np. CK, CK-MB, hs-CRP, cTnI, PCT, frakcje lipidów, czas trwania bólu, wiek itp.) w badanych grupach (grupa I i II).

Wyniki uzyskane w grupach porównywanych (grupa I z grupą II) porównywano na trzech poziomach istotności:

- * $p \leq 0,05$
- ** $p \leq 0,01$
- *** $p \leq 0,001$

Test ten zastosowano ze względu na brak założeń rozkładu normalnego w badanych grupach. W celu zbadania normalności rozkładu przeprowadzono test Kołmogorowa-Smirnowa ($p < 0,05$), z poprawką Lillieforsa ($p < 0,01$).

W trakcie analizy wykonano również ocenę przydatności diagnostycznej wybranych badań laboratoryjnych (tj. cTnI, hs-CRP, PCT, CK, CK-MB). Posłużono się w tym celu metodą krzywej ROC (Receiver Operating Characteristic), która umożliwia wyznaczenie punktu krytycznego. Wykorzystując analizę krzywej ROC wyznaczono punkty krytyczne dla analizowanych zmiennych, oddzielające pacjentów z zawałem i z

duszną bolesną od pozostałych chorych, zgłaszających się z dolegliwościami bólowymi w obrębie klatki piersiowej.

Traktując wartości punktów krytycznych jako punkty diagnostyczne danej metody obliczano dla nich czułość diagnostyczną, czyli zdolność każdego z testów do wykrywania pacjentów z zaostreniem objawów choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego oraz swoistość diagnostyczną, czyli zdolność testu do wykrywania pacjentów bez zawału mięśnia sercowego i dolegliwościami bólowymi o podłożu nie kardiogenym.

Jako nieistotne statystycznie (NS) oznaczono poziomy istotności $p > 0,05$. Za istotne przyjmowano wyniki testów dla których p było mniejsze lub równe $0,05$ – w tych przypadkach podawano otrzymaną wartość poziomu prawdopodobieństwa p .

W analizie statystycznej wykorzystano następujące pakiety statystyczne:

- statystyka opisowa i testy nieparametryczne porównujące badane grupy - STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, USA)
- analiza funkcji ROC - StatsDirect 1.7.3. (StatsDirect Ltd., Cambridge, England).

4. WYNIKI

4. 1. Ocena parametrów laboratoryjnych u chorych z bólem w klatce piersiowej w chwili przyjęcia do Izby Przyjęć /Szpitalnego Oddziału Ratunkowego.

U wszystkich osób zakwalifikowanych do grupy badanej (Grupa IA, IB i II) oraz osób w grupie kontrolnej (Grupa III) dokonano oznaczeń tych samych parametrów biochemicznych oraz hematologicznych, będących wyznacznikami stanu klinicznego pacjentów w chwili przyjęcia, a także mogących pomóc we wczesnym wyróżnieniu chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

W profilu badań wstępnych mieściły się zarówno ogólne wskaźniki homeostazy biochemicznej ustroju, morfologii krwi osób badanych (Tab.13-19), jak i badania wykonywane specjalnie pod kątem rozpoznania ostrego zespołu wieńcowego oraz stopnia nasilenia zmian niedokrwienych mięśnia sercowego – od niestabilnej dławicy piersiowej aż do wystąpienia zawału z uniesieniem odcinka ST (Tab.20 -21).

U wszystkich badanych oceniano dodatkowo stężenia prokalcytoniny, osoczowego białka amyloidowego A, oraz ultraczułego białka CRP.

Zgromadzone dane poddano analizie statystycznej celem określenia zależności między poziomem wymienionych parametrów, a częstością zmian o charakterze ostrych incydentów wieńcowych. Otrzymane wyniki analizy statystycznej posłużyły do opracowania schematu diagnostycznego, mogącego w sposób najbardziej optymalny i użyteczny przyczynić się do usprawnienia wczesnej diagnostyki chorych, zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego z dolegliwościami bólowymi, zlokalizowanymi w obrębie klatki piersiowej.

4.2. Wyniki oznaczania parametrów hematologicznych u chorych z bólem w klatce piersiowej ocenianymi w chwili przyjęcia do Izby Przyjęć Szpitalnego Oddziału Ratunkowego.

We wszystkich badanych grupach dokonano analizy standardowych parametrów hematologicznych. Poszukiwano istotnych odchyleń od stanu prawidłowego, mogących wpływać na stan kliniczny chorych. Analiza statystyczna wyników badań podstawowych parametrów hematologicznych nie wykazała znamiennej różnicy zarówno pomiędzy poszczególnymi grupami chorych, jak również między populacją chorych a grupą kontrolną zdrowych ochotników. Wyniki badań elementów morfotycznych krwi obwodowej przedstawiono w Tab.13.

Tab. 13.

Morfologia krwi pacjentów w badanych grupach (grupa I z objawami ostrego zespołu wieńcowego, grupa II z dolegliwościami bólowymi charakterze pozasercowym).

Parametr badany	Grupa I		Grupa II		p
	n	x ± SD (min – max)	n	x ± SD (min – max)	
WBC	69	7,676 ± 2,821 (4,7 – 19,1)	26	8,27 ± 2,62 (5,4 – 15,1)	NS
RBC	69	4,35 ± 0,48 (3,4 – 5,33)	26	4,38 ± 0,75 (2,5 – 5,01)	NS
HGB	69	13,36 ± 1,66 (7,1 – 16,6)	26	13,30 ± 2,63 (5,4 – 15,4)	NS
HCT	69	39,6 ± 4,3 (25 – 47)	26	39,1 ± 7,1 (17,1 – 43,9)	NS
PLT	69	216,2 ± 61,7 (72 – 349)	26	278,6 ± 107,4 (186 – 574)	NS

4.3. Wyniki oznaczeń biochemicznych parametrów ogólnoustrojowych u chorych z bólem w klatce piersiowej zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego.

Zestaw badań ogólnoustrojowych obejmował wykonanie podstawowych oznaczeń wskaźników biochemicznych. W celu oceny ogólnego stanu chorych oznaczono następujące parametry diagnostyczne: stężenie elektrolitów (sód, potas, chlorki), stężenie glikemii, mocznika, kreatyniny enzymów parametrów lipidowych oraz aktywność enzymów wątrobowych (ALT, AST). Wyniki badań poszczególnych wskaźników omówiono w podrozdziałach: 4.3.1. – 4.3.6.

4.3.1. Wyniki oznaczeń poziomu jonów potasu, sodu i chlorków u chorych z bólem w klatce piersiowej zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego.

W zgromadzonym materiale nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami wybranych parametrów w poszczególnych grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) oraz pozasercową przyczyną dolegliwości bólowych dla analizowanych jonów sodu, potasu i chlorków. Wartości średnie dla poszczególnych jonów przedstawiono w Tab.14.

Tab. 14.

Porównanie wartości średnich dla jonów potasu, sodu i chloru w badanych grupach I i II.

Parametr badany	Grupa I		Grupa II		p
	n	x ± SD (min – max)	n	x ± SD (min – max)	
Potas (mmol/L)	69	4,43 ± 0,56 (2,9 – 5,6)	26	4,33 ± 0,37 (3,8 – 5,3)	NS
Sód (mmol/L)	69	142,3 ± 9,8 (101,4 – 181,3)	26	139,2 ± 2,4 (136,7 – 144,2)	NS
Chlorki (mmol/L)	69	104,9 ± 15,6 (11 – 122)	26	103,9 ± 4,3 (96,0 – 112,0)	NS

4.3.2. Wyniki oznaczania stężenia glukozy u chorych z bólem w klatce piersiowej zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego.

Ocena stanu pacjentów obejmowała również kontrolę poziomu glikemii w chwili zgłoszenia się do Izby Przyjęć Szpitalnego Oddziału Ratunkowego. Średnia wartość tego wskaźnika w obu grupach mieściła się powyżej górnej granicy normy. Pomimo tego, nie stwierdzono różnicy znamiennej statystycznie między poszczególnymi grupami chorych z objawami ostrego zespołu przebiegającego z uszkodzeniem i bez uszkodzenia mięśnia sercowego (grupa I i II). Uzyskane w wyniku analizy wartości średnie porównano, a następnie przedstawiono w Tab.15.

Tab. 15

Porównanie wartości średnich dla stężeń glukozy w obu badanych grupach badanych.

Grupa badana	n	Glukoza (mmol/L)		p
		$x \pm SD$	min - max	
I	69	7,24 ± 2,40	5,8 – 8,6	NS
II	26	6,68 ± 0,921	5,6 – 8,5	

4.3.3. Wyniki oznaczeń poziomu transaminaz: ALT chorych AST u chorych z bólem w klatce piersiowej zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego.

W zestawie badań biochemicznych wykonywanych dla potrzeb wstępnej diagnostyki pacjentów z bólem w klatce piersiowej znalazły się parametry określające czynność wątroby. W grupie I u chorych z ostrym zespołem wieńcowym zaobserwowano znamienne wyższe stężenia transaminazy asparaginianowej na poziomie istotności $p < 0,001$. Średnia aktywność AST w grupie I wynosiła 90,6 U/L, natomiast w grupie II wynosiła 23,0 U/L. Występująca różnica była zatem 3,9-krotnie wyższa wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Podobnych różnic nie stwierdzono pomiędzy analizowanymi grupami dla zmian aktywności ALT. Jednocześnie zaobserwowano istnienie znamiennej pod względem statystycznym różnicy pomiędzy grupami badanymi dla wskaźnika AST/ALT na poziomie $p < 0,05$. Wartości średnie uzyskane w poszczególnych grupach chorych porównano i przedstawiono w Tab.16.

Tab.16.

Porównanie aktywności enzymów wątrobowych AST i ALT w badanych grupach.

Parametr badany	Grupa I		Grupa II		p
	n	x ± SD (min – max)	n	x ± SD (min – max)	
AST (U/L)	69	90,6 ± 147,3 (14,9 – 899)	26	23,0 ± 9,7 (9 – 44)	≤ 0,001
ALT (U/L)	69	54,7 ± 171,4 (7,3 – 1146)	26	32,2 ± 22,1 (11 – 81)	NS
AST/ALT	69	1,6	26	0,7	≤ 0,05

4.3.4. Wyniki oznaczeń mocznika u chorych z bólem w klatce piersiowej zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego.

W badanych grupach chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego oznaczano stężenie mocznika, jako jeden z parametrów ogólnoustrojowych oceniających funkcję nerek. Obie badane grupy chorych charakteryzowały się zbliżonymi średnimi wartościami (odpowiednio 7,24 i 6,68 mmol/L dla chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I), oraz dla chorych z objawami bólu w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego (grupa II) i nie różniły się pod względem statystycznym. Dane dla poszczególnych grup przedstawiono w Tab.17.

Tab. 17.

Porównanie średnich stężeń mocznika w badanych grupach.

Grupa badana	n	mocznik (mmol/L)		p
		$\bar{x} \pm SD$	min - max	
I	69	7,24 ± 2,40	1,08 – 5,68	NS
II	26	6,68 ± 0,921	5,6 – 8,5	

4.3.5. Wyniki oznaczeń stężenia kreatyniny w badanych grupach u chorych z bólem w klatce piersiowej zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego.

Kolejnym wskaźnikiem oceniającym czynności nerek, wykonywanym w celu ogólnej oceny stanu chorych było stężenie kreatyniny. W obu grupach (grupa I – z objawami ostrego zespołu wieńcowego oraz grupa II o pozasercowym charakterze dolegliwości bólowych) stwierdzono, że poziom kreatyniny nie różnicował w sposób znamieny statystycznie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych z dolegliwościami bólowymi. Porównanie średnich stężeń kreatyniny w obu badanych grupach przedstawiono w Tab.18.

Tab. 18

Porównanie średnich stężeń kreatyniny w badanych grupach.

Grupa badana	n	kreatynina ($\mu\text{mmol/L}$)		p
		$\bar{x} \pm \text{SD}$	min - max	
I	69	$82,4 \pm 19,5$	33,7 – 124,1	NS
II	26	$91,1 \pm 27,9$	76 – 131	

4.3.6. Wyniki oznaczeń stężenia cholesterolu i jego frakcji w poszczególnych grupach u chorych z bólem w klatce piersiowej zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego.

Dla potrzeb ogólnej oceny stanu chorych, oraz wczesnej oceny ryzyka wykonano oznaczenie pełnego profilu lipidowego obejmującego oznaczanie stężenia cholesterolu oraz jego frakcji (HDL cholesterolu oraz LDL cholesterolu). Na ich podstawie wykazano brak przydatności diagnostycznej oznaczenia całkowitego stężenia cholesterolu, oraz jego frakcji o wysokiej gęstości (HDL cholesterol) we wczesnym różnicowaniu charakteru dolegliwości bólowych. Zwrócono jednocześnie uwagę na zaobserwowano znamienne wyższe stężenia cholesterolu zawartego we frakcji LDL w grupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (poziom istotności $\leq 0,05$) w porównaniu do pozostałych chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego. Porównanie wartości średnich pomiędzy poszczególnymi grupami przedstawiono w Tab.19.

Tab. 19

Porównanie stężenia cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji pomiędzy grupą I i II.

Parametr badany	Grupa I		Grupa II		p
	n	x ± SD (min – max)	n	x ± SD (min – max)	
Cholesterol całk. (mmol/L)	53	5,44 ± 1,17 (2,54 – 8,22)	26	5,08 ± 0,82 (4 – 7,3)	NS
HDL (mmol/L)	53	1,15 ± 0,33 (0,4 – 2,05)	26	1,32 ± 0,41 (0,7 – 2,2)	NS
LDL (mmol/L)	53	3,52 ± 0,94 (1,08 – 5,68)	26	3,01 ± 0,68 (2,17 – 4,2)	$\leq 0,05$

4.4. Wyniki oznaczania wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego u chorych z bólem w klatce piersiowej zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego.

Wśród badanych pacjentów zaobserwowano znamienne pod względem statystycznym różnice w poziomie markerów uszkodzenia myocardium. Najwyższe poziomy troponiny I (cTnI) stwierdzono u pacjentów w grupie IB (chorzy z zawałem mięśnia sercowego) i wynosiło odpowiednio 16,78 ng/mL. Wartość minimalna zmierzona natomiast tych chorych wyniosła 0,27ng/mL, natomiast maksymalna 296,0 ng/mL.

Poziom cTnI zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, oraz w oparciu o dane uzyskane w wyniku analizy statystycznej - różnicował w sposób istotny grupę IB od pozostałych badanych grup chorych z objawami ostrego zespołu wieńcowego bez uszkodzenia mięśnia sercowego (grupa I A), oraz chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć z dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej o etiologii pozasercowej (grupa II), a także od grupy zdrowych ochotników (grupa III). Jednocześnie w tej samej próbce krwi wykonano oznaczenia aktywności CK i CKMB. Uzyskane wartości średnie osiągały najwyższą wartość u chorych grupie IB, z dokonanym zawałem mięśnia sercowego i różniły się w sposób znamieny od pozostałych grup badanych oraz grupy zdrowych ochotników. Wartości średnich stężeń badanych markerów uszkodzenia mięśnia sercowego przedstawiono w Tab.20.

Tab. 20

Porównanie wyników oznaczeń wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego w grupie z zawałem (I B) względem pozostałych grup.

Grupa badana		cTnI (ng/mL)	CK (U/L)	CK-MB (U/L)
I A	x ± SD	1,46±5,77**	164,0±89,0**	11,4±14,0*
	min-max	0,1	77,0-275,0	1,9-64,5
I B	x ± SD	16,78±55,41	364,0±507,0	48,5±62,8
	min-max	0,27-296,0	24,0-2203,0	0-248,9
II	x ± SD	<0,1**	117,0±54,0**	7,6±5,5*
	min-max	<0,1	43,0-234,0	0-19
III	x±SD	<0,1**	48,0±15,0***	11,8±1,2*
	min-max	<0,1	0-190,0	0-24,0

* p≤0,05; ** p≤0,01; *** p≤0,001; NS nieistotne statystycznie

4.5. Wyniki oznaczeń parametrów stanu zapalnego u chorych z bólem w klatce piersiowej zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego.

Zgodnie z przyjętymi założeniami w niniejszej pracy przeprowadzono analizę pomiarów trzech wskaźników procesu zapalnego wśród pacjentów zgłaszających się z bólem w klatce piersiowej. Do parametrów tych zaliczono m.in.: białko C-reaktywne, białko amyloidu A, oraz poziom prokalcytoniny. W oparciu o uzyskane wyniki pomiarów stwierdzono istotne statystycznie różnice między grupami chorych z ostrym zespołem wieńcowym przebiegającym z uszkodzeniem i bez uszkodzenia mięśnia sercowego oraz pomiędzy chorymi zgłaszającymi się do Izby Przyjęć z dolegliwościami bólowymi o charakterze pozasercowym, a także każdej z grup chorych z grupą kontrolną zdrowych ochotników. Najwyższą wartość średnią zarejestrowano dla wartości białka amyloidowego A, oraz dla hsCRP oznaczonych u pacjentów z rozpoznaniem zawałem mięśnia sercowego (IB), wynoszące odpowiednio 136,2 mg/L i 18,12 mg/L. W przypadku hsCRP była blisko 2,1 razy większa od wartości średniej w grupie IA; 5,8 razy od wartości w grupie II oraz 8,6 razy w stosunku do grupy zdrowych ochotników.

W przypadku SAA, krotność wzrostu wartości zarejestrowanych u chorych z zawałem mięśnia sercowego (grupa IB) w stosunku do grupy chorych z objawami ostrego zespołu wieńcowego wynosiła 18,4 w porównaniu do grupy chorych z etiologią pozasercową (grupa II), około 35,4 oraz dla grupy zdrowych ochotników była blisko 54 razy niższa w stosunku do wartości uzyskiwanych w przypadku uszkodzenia myocardium. Wyznaczone wartości przedstawiono w Tab.21.

Tab. 21 Porównanie wartości średnich dla analizowanych wskaźników stanu zapalnego w badanych grupach chorych (IA,IB, II) oraz w grupie zdrowych ochotników (Grupa III).

Grupa badana	hsCRP (mg/L)	SAA (mg/L)	PCT (ng/mL)
	x±SD min-max	x±SD min-max	x±SD min-max
IA	8,46±10,1 (0,57 – 42,90)	7,38±8,80 (1,30 – 24,9)	0,44±0,12 (0,33-0,74)
IB	18,12±32,08 (0,81 – 144,30)	136,2±220,6 (3,10 – 741,0)	0,44±0,26 (0,24 – 0,74)
II	3,11±2,92 (0,16 – 14,53)	3,85±2,9 (0-7,0)	0,31±0,05 (0,27 – 0,41)
III	2,1±0,30 (0,16 – 3,20)	2,54±1,5 (0 – 6,79)	0,33±0,09 (0,23 – 0,45)

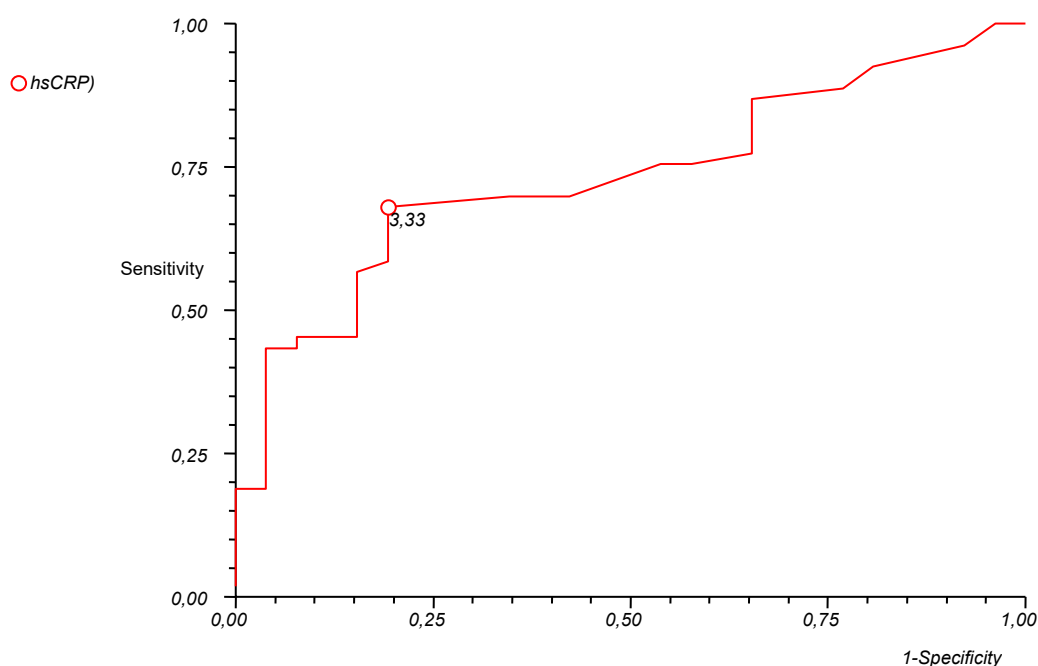
4.6. Analiza krzywych ROC dla wybranych parametrów biochemicznych.

Krzywe rozkładu charakterystyki (Receiver Operating Characteristic - ROC) są statystyczną funkcją umożliwiającą graficzną prezentację zależności pomiędzy czułością a swoistością diagnostyczną testu laboratoryjnego, z uwzględnieniem punktów odcięcia (podziału). Punkt podziału jest z założenia wartością graniczną dzielącą analizowanych pacjentów pod kątem wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. Analiza przy pomocy funkcji ROC przeprowadzona została celem wykazania zdolności dyskryminacyjnych wybranych markerów we wczesnej w diagnostyce pacjentów z dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej i ma za zadanie wyłonienie z grupy chorych wszystkich z dolegliwościami bólowymi towarzyszącymi schorzeniom o podłożu kardiogenym. W oparciu o zgromadzony materiał kliniczny, podjęto próbę wyznaczenia punktów odcięcia w grupie chorych z potwierdzonym ostrym zespołem wieńcowym, celem odróżnienia pacjentów z niestabilną dusznicą od chorych z zawałem serca.

Krzywe ROC wykreślono dla następujących parametrów: hsCRP, SAA, PCT, cTnI, CK, CKMB, jonów potasu, sodu i chloru, glukozy, ALT, AST, mocznika, kreatyniny. Graficzną prezentację danych i ich zestawienia w postaci tabel dla poszczególnych parametrów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach: 4.6.1. – 4.7.2.

4.6.1. Wyznaczanie wartości decyzyjnej dla hs-CRP w różnicowaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych z bólem w klatce piersiowej.

Przeprowadzona analiza funkcji ROC pozwoliła na wyliczenie czułości i swoistości diagnostycznej dla rozpoznania chorych z ostrym zespołem wieńcowym z grupy wszystkich chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć z bólem o charakterze stenokardialnym. Funkcja ta umożliwiła wyznaczenie punktu odcięcia dla hsCRP, na poziomie równym 3,33 mg/L. Jednocześnie podkreślenie wymaga fakt, że otrzymana wartość mieści się w zakresie normy, która dla białka C-reaktywnego wynosi od 0,1 do 5,0 mg/L. Wyznaczona wartość punktu odcięcia pozwala na wyróżnienie wszystkich chorych z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych z czułością diagnostyczną wynoszącą 67,9% i swoistością 80,7%. Dane przedstawiono na Ryc.4 i w Tab.22.



Ryc. 4

Krzywa ROC analiza zdolności dyskryminacyjnej dla hsCRP w wyróżnianiu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych.

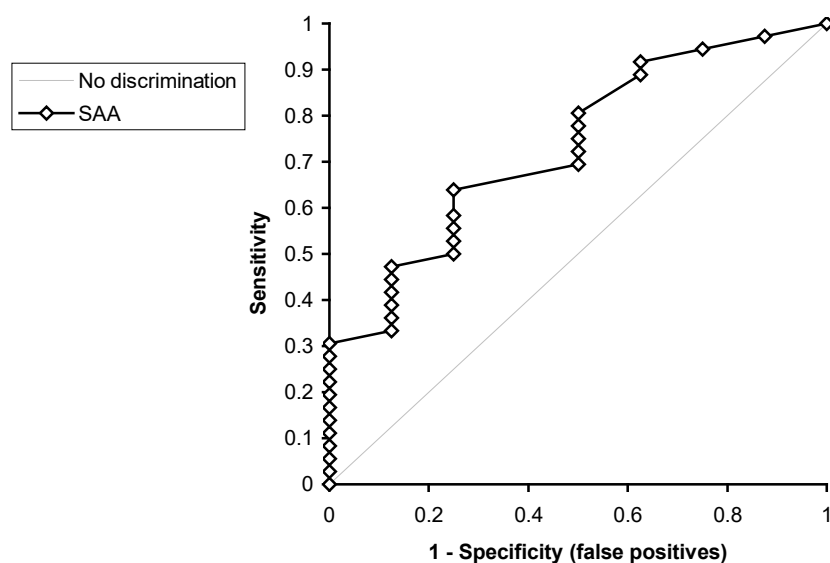
Tab. 22

Analiza funkcji ROC dla stężenia hsCRP oznaczanego w grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) i w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi o pochodzeniu pozasercowym (grupa II). Optymalny punkt odcięcia ustalono na poziomie 3,33 mg/L.

hs-CRP (mg/L)		
Norma		0-5,0
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale		3,33
Pole powierzchni pod krzywą		0,733
Czułość	Wartość	0,679
	95% przedział ufności	0,536 - 0,800
Swoistość	Wartość	0,807
	95% przedział ufności	0,606 - 0,934

4.6.2 Wyznaczanie wartości decyzyjnej dla osoczowego białka amyloidowego A w różnicowaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych z bólem w klatce piersiowej.

W oparciu o przeprowadzoną analizę funkcji ROC wyznaczono wartość czułości i swoistości diagnostycznej, oraz punktu odcięcia na poziomie 4,70 mg/wszystkich. Wartość ta umożliwia wyróżnienie wszystkich chorych z sercową przyczyną dolegliwości bólowych od pozostałych chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego z czułością diagnostyczną wynoszącą 63,9% i swoistością 75,0%. Otrzymana wartość mieści się w zakresie normy, która dla białka amyloidowego A (SAA) wynosi od 0 do 6,79 mg/L. Jednocześnie, ze względu na charakter analizowanego czynnika, wykluczono z badania wszystkich chorych z objawami stanu zapalnego wywołanego innymi przyczynami. Analizowane dane przedstawiono w Tab. 23 i na Ryc.5.



Ryc. 5.

Krzywa ROC analiza zdolności dyskryminacyjnej dla SAA w wyróżnianiu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych.

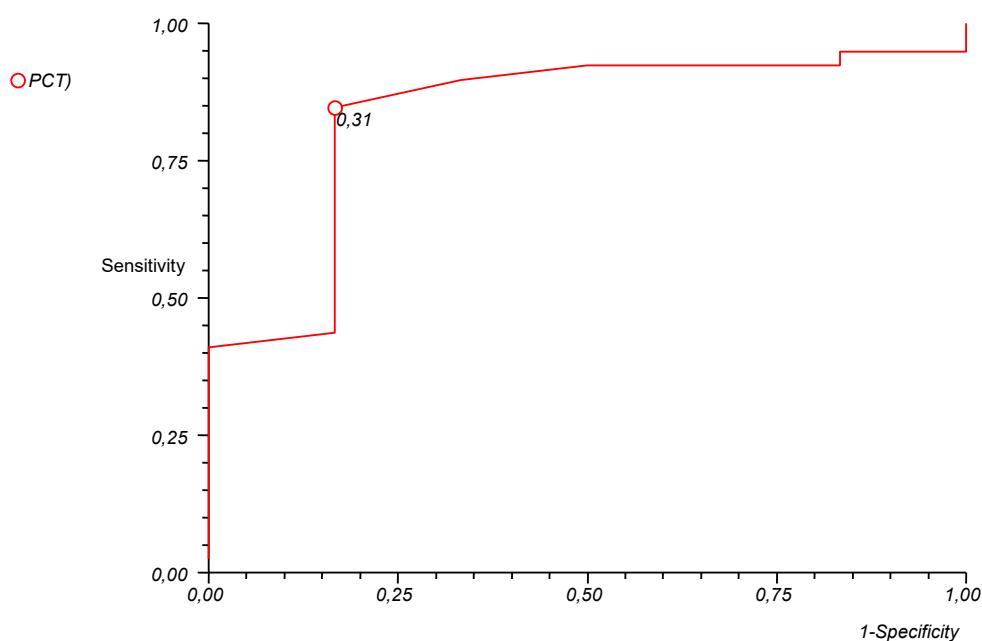
Tab. 23.

Analiza funkcji ROC dla stężenia SAA oznaczanego w grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) i w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi o pochodzeniu pozasercowym (grupa II). Optymalny punkt odcięcia ustalono na poziomie 4,70 mg/L.

SAA (mg/L)		
Norma		0 – 6,79
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale		4,70
Pole powierzchni pod krzywą		0,733
Czułość	wartość	0,639
	95% przedział ufności	0,551-0,914
Swoistość	wartość	0,750
	95% przedział ufności	0,627-1,00

4.6.3. Wyznaczenie punktu odcięcia dla prokalcytoniny w różnicowaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych z bólem w klatce piersiowej.

Po przeprowadzeniu oceny czułości i swoistości wykreślono krzywą ROC dla PCT i wyznaczono optymalny punkt odcięcia wynoszący 0,31 ng/mL. Stwierdzono na jego podstawie możliwość różnicowania pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć z objawami bólu w klatce piersiowej z czułością 84,6% i swoistością 83,3%. Dane dotyczące analizowanej funkcji ROC przedstawiono na Ryc. 6 i w Tab. 24.



Ryc. 6.

Analiza zdolności dyskryminacyjnej dla prokalcytoniny w diagnostyce pacjentów z bólem w klatce piersiowej.

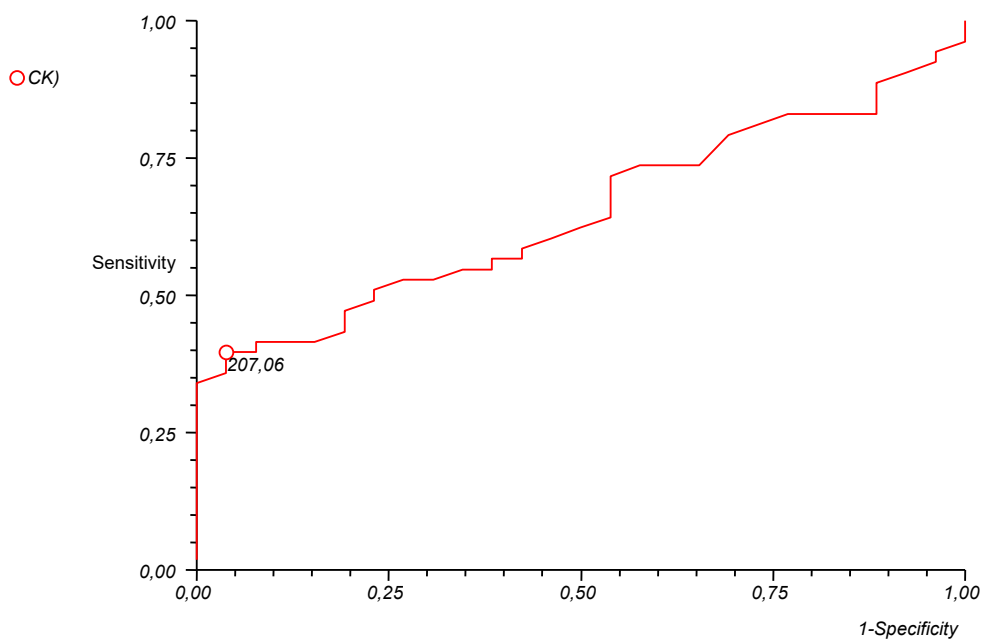
Tab. 24.

Analiza funkcji ROC dla PCT oznaczanej w grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) i w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi o pochodzeniu pozasercowym (grupa II). Optymalny punkt odcięcia ustalono na poziomie 0,31 ng/mL.

PCT (ng/mL)		
Norma		0-0,40
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale		0,31
Pole powierzchni pod krzywą		0,833
Czułość	wartość	0,846
	95% przedział ufności	0,796 - 0,984
Swoistość	wartość	0,833
	95% przedział ufności	0,794 - 0,993

4.6.4. Wyznaczanie punktu odcięcia dla kinazy kreatynowej (CK) w różnicowaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych z bólem w klatce piersiowej.

Dokonano analizy statystycznej funkcji ROC i wyznaczono wartości czułości i swoistości dla kinazy kreatynowej (CK). Na podstawie wartości decyzyjnej dla całkowitej aktywności enzymu na poziomie 207,03 U/L, wyliczono wartość czułość diagnostycznej testu na poziomie 64,8%, zaś swoistość 96,1. Wartości zaprezentowano w Tab. 25 i na Ryc.7.



Ryc. 7.

Analiza funkcji ROC dla aktywności CK oznaczanego w grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) i w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi o pochodzeniu pozasercowym (grupa II). Optymalny punkt odcięcia ustalono na poziomie 207,03 U/L.

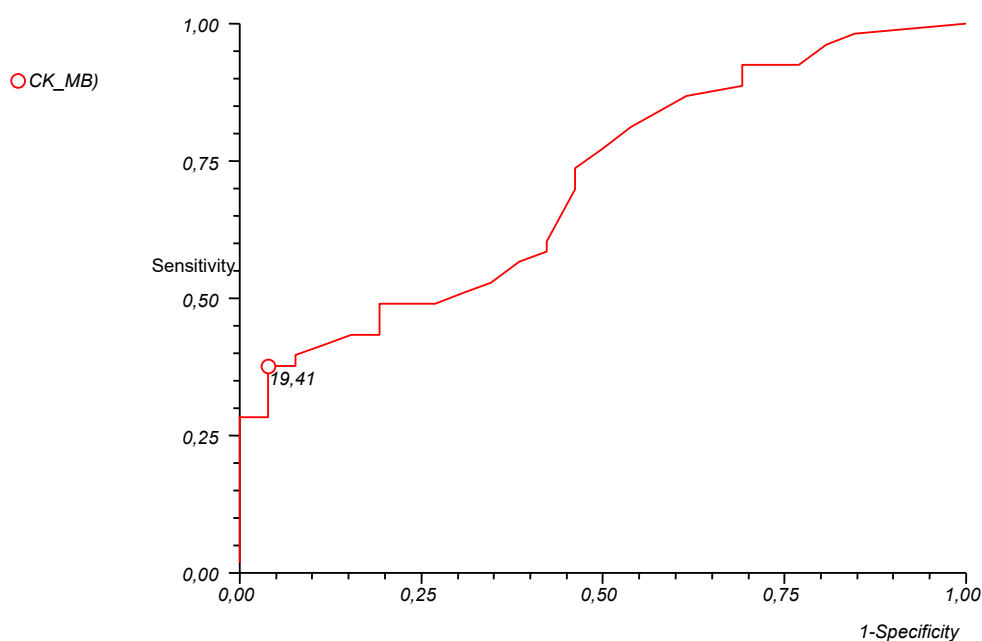
Tab. 25.

Analiza funkcji ROC dla aktywności CK oznaczanej w grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) i w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi o pochodzeniu pozasercowym (grupa II). Optymalny punkt odcięcia ustalono na poziomie 207,03 U/L.

CK (U/L)		
Norma		0 – 190,0
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale		207,03
Pole powierzchni pod krzywą		0,648
Czułość	wartość	0,648
	95% przedział ufności	0,264 - 0,539
Swoistość	wartość	0,961
	95% przedział ufności	0,803 - 0,999

4.6.5. Wyznaczanie punktu odcięcia dla CK-MB w różnicowaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych z bólem w klatce piersiowej.

Dokonano analizy czułości i swoistości diagnostycznej izoenzymu kinazy kreatynowej MB dla rozpoznawania pacjentów z ostrym incydem wieńcowym i ustalono optymalną wartość odcięcia na poziomie 19,41 U/L. Czułość i swoistość danego parametru wyniosła odpowiednio 67,7% i 96,1%. Wartości dla funkcji ROC przedstawiono w formie graficznej na Ryc.8 i w Tab. 26.



Ryc. 8.

Analiza funkcji ROC dla aktywności CKMB oznaczanego w grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) i w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi o pochodzeniu pozasercowym (grupa II). Optymalny punkt odcięcia ustalono na poziomie 19,41U/L.

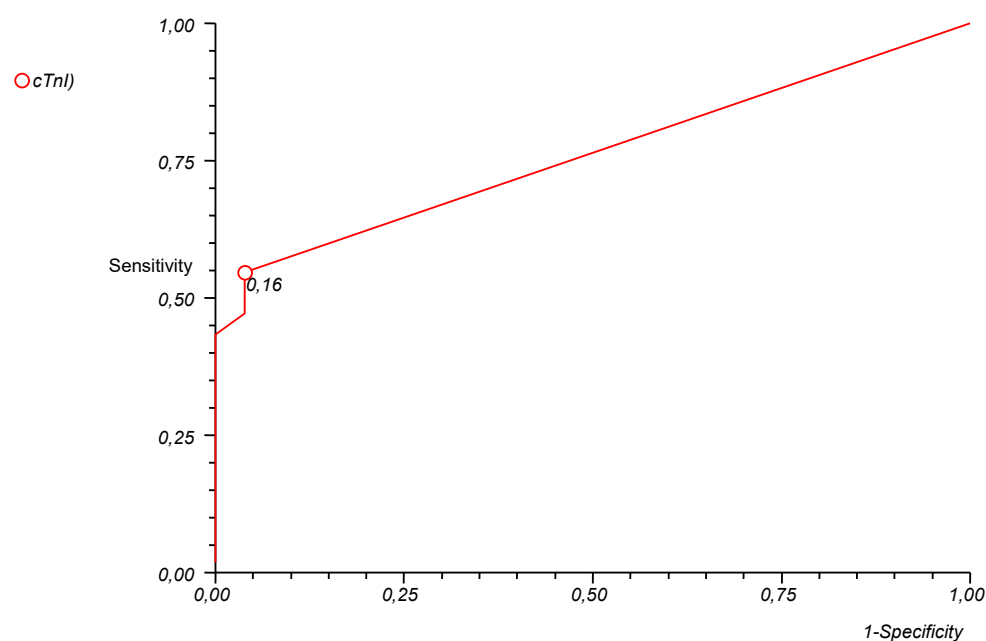
Tab.26.

Analiza funkcji ROC dla aktywności CKMB oznaczanego w grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) i w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi o pochodzeniu pozasercowym (grupa II). Optymalny punkt odcięcia ustalono na poziomie 19,41 U/L.

CK-MB (U/L)		
norma		0 – 24,0
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale		19,41
Pole powierzchni pod krzywą		0,707
Czułość	wartość	0,377
	95% przedział ufności	0,247- 0,521
Swoistość	wartość	0,961
	95% przedział ufności	0,803 - 0,999

4.6.6. Wyznaczanie punktu odcięcia dla troponiny I w różnicowaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych z bólem w klatce piersiowej.

U chorym zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego z dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej, dokonywano pomiaru poziomu troponiny I w surowicy, a otrzymane wyniki analizowano pod kątem czułości i swoistości metody dla rozpoznawania ostrego zespołu wieńcowego (grupa I). Czułość diagnostyczną wyznaczoną dla cTnI pozwalającą na wyróżnienie chorych z sercową przyczyną dolegliwości bólowych spośród pozostałych chorych (grupa II), określono na poziomie 54,7% przy swoistości 96,1%. Wyznaczona wartość decyzyjna wynosiła 0,16 ng/mL. W formie graficznej dane przedstawiono w Tab. 27 i na Ryc.9.



Ryc. 9.

Analiza funkcji ROC dla stężenia cTnI oznaczanego w grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) i w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi o pochodzeniu pozasercowym (grupa II). Optymalny punkt odcięcia ustalono na poziomie 0,16 ng/mL.

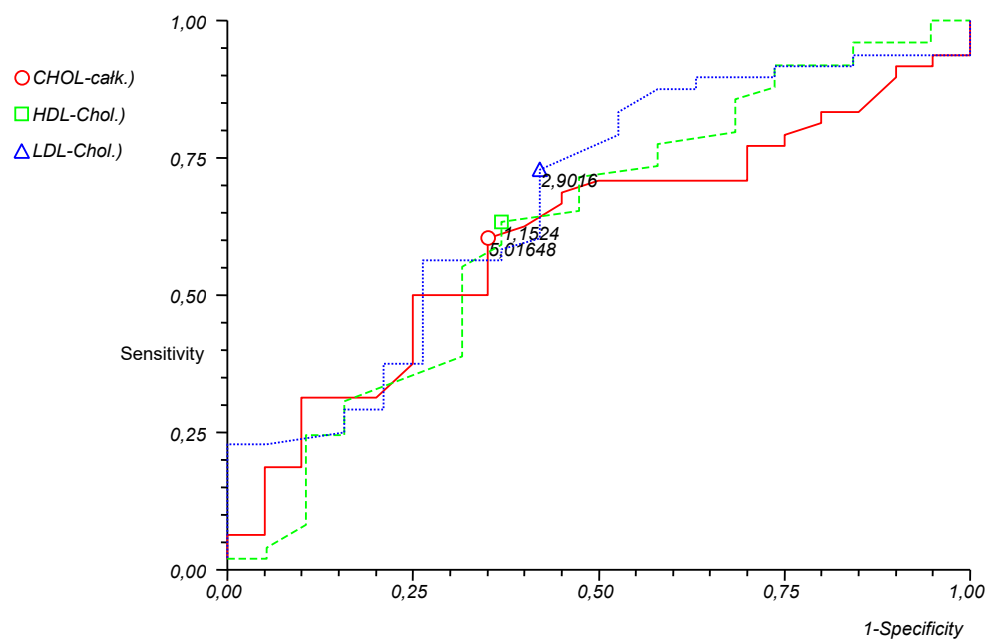
Tab. 27.

Analiza funkcji ROC dla cTnI oznaczanego w grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) i w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi o pochodzeniu pozasercowym (grupa II). Optymalny punkt odcięcia ustalono na poziomie 0,16 ng/mL.

Troponina I (ng/mL)		
norma		0-0,1
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale		0,16
Pole powierzchni pod krzywą		0,761
Czułość	wartość	0,547
	95% przedział ufności	0,404 - 0,684
Swoistość	wartość	0,961
	95% przedział ufności	0,803 - 0,999

4.6.7. Wyznaczanie punktów odcięcia dla cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji HDL i LDL w różnicowaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych z bólem w klatce piersiowej.

Zebrany materiał przeanalizowano przy pomocy funkcji ROC, pod kątem użyteczności diagnostycznej w różnicowaniu ostrych zespołów wieńcowych w oparciu o wartości parametrów lipidowych. Ustalono czułość i swoistość diagnostyczną wynoszące odpowiednio: 60% i 65% przy wartości decyzyjnej 5,01 mmol/L (dla cholesterolu całkowitego); 62,0% i 63,0%, wartość decyzyjna 1,15 mmol/L dla frakcji HDL; 72% i 57% - wartość decyzyjna 2,9mmol/L dla cholesterolu LDL. Szczegółowe dane umieszczono w Tab.28 i na Ryc. 10.



Ryc. 10.

Określenie punktów krytycznych dla lipidów w badanym materiale uzyskanym od pacjentów z bólem w klatce piersiowej.

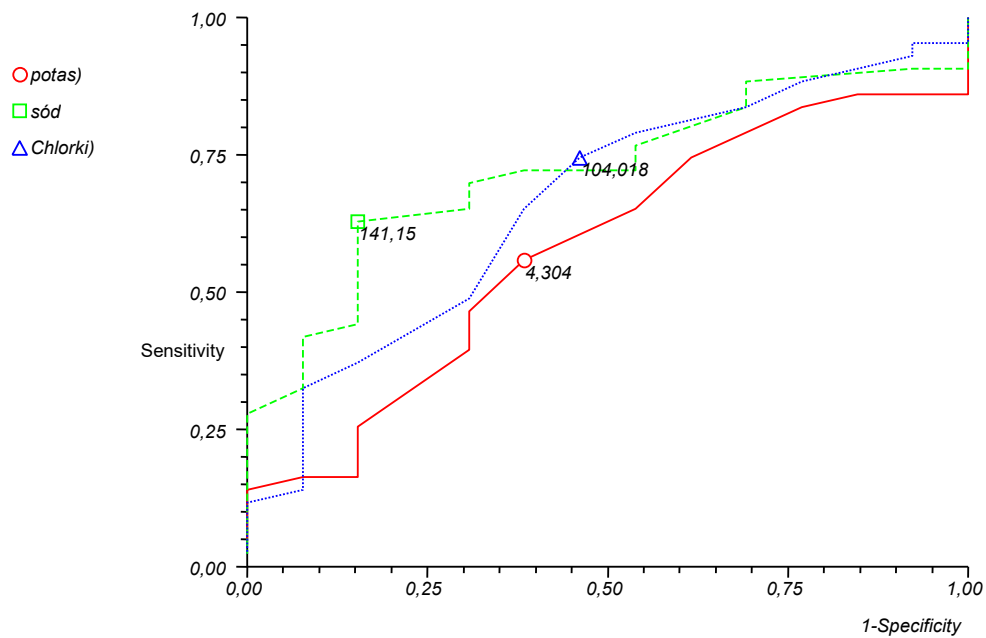
Tab.28.

Analiza funkcji ROC dla stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji (HDL i LDL) oznaczanych w grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) i w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi o pochodzeniu pozasercowym (grupa II). Optymalny punkt odcięcia ustalono na poziomie 5,01 mmol/L dla cholesterolu całkowitego, 1,15 mmol/L dla HDL-cholesterolu oraz 2,9 mmol/L dla LDL-cholesterolu.

Parametr badany		Cholesterol całk. (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
norma		3,2 – 5,2	1,0 – 3,0	0,2 – 3,4
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale		5,01	1,15	2,9
Pole powierzchni pod krzywą		0,606	0,624	0,672
Czułość	wartość	0,604	0,632	0,729
	95% przedział ufności	0,452 - 0,742	0,482 – 0,765	0,581 – 0,847
Swoistość	wartość	0,650	0,631	0,578
	95% przedział ufności	0,407 - 0,846	0,383 – 0,837	0,334 – 0,797

4.6.8. Wyznaczanie wartości decyzyjnej dla elektrolitów w różnicowaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych z bólem w klatce piersiowej.

Przy pomocy funkcji ROC określono czułość i swoistość diagnostyczną oraz wyznaczono wartości decyzyjne dla poszczególnych elektrolitów. Dla kationów potasowych czułość diagnostyczna wyniosła 55,8%, swoistość 61,5%, przy wartości decyzyjnej 4,3 mmol/L; dla kationów sodowych: 62,7%; 84,6% (141,1 mmol/L) oraz dla anionów chlorkowych odpowiednio: 74,4%; 53,8% (104,0 mmol/L). Dane przedstawiono na Ryc.11 i w Tab. 29.



Ryc. 11.

Określenie punktów krytycznych dla potasu, sodu i chlorków pomiędzy grupami I i II.

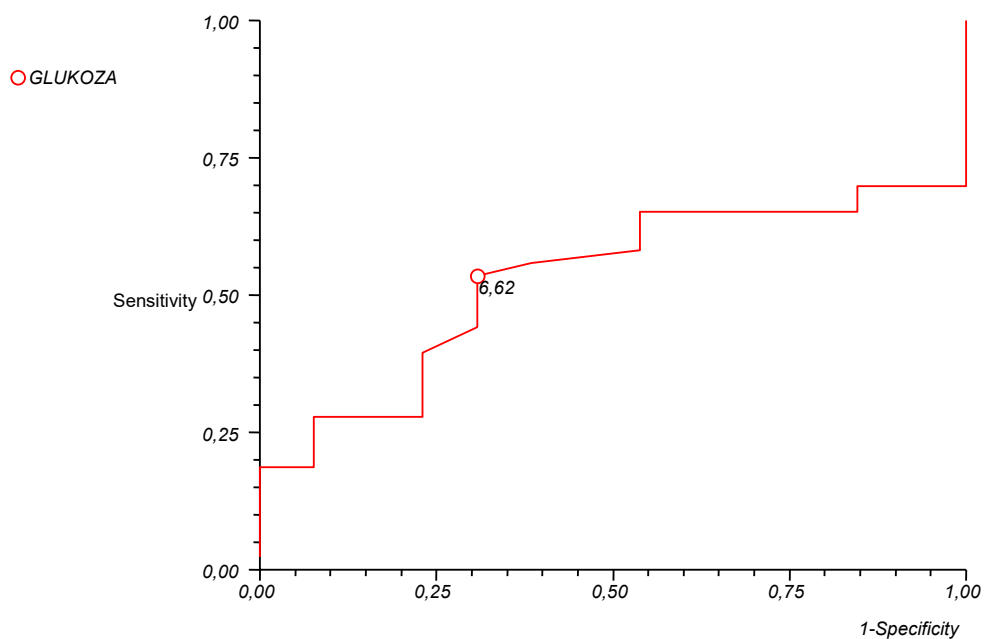
Tab. 29.

Analiza funkcji ROC dla wybranych elektrolitów oznaczanych w grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) i w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi o pochodzeniu pozasercowym (grupa II). Optymalne punkty odcięcia ustalono na poziomie 4,30 mmol/L dla potasu, 141,1 mmol/L dla sodu oraz 104,0 mmol/L dla chlorków.

		K (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)
norma		3,52 – 5,5	138 – 148	95-115
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale		4,30	141,1	104,0
Pole powierzchni pod krzywą		0,579	0,720	0,663
Czułość	wartość	0,558	0,627	0,744
	95% przedział ufności	0,398 - 0,709	0,467 – 0,770	0,588 – 0,864
Swoistość	wartość	0,615	0,846	0,538
	95% przedział ufności	0,315 - 0,861	0,545 – 0,980	0,251 – 0,807

4.6.9. Wyznaczanie wartości decyzyjnej dla glukozy w różnicowaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych z bólem w klatce piersiowej.

Na podstawie poziomu glikemii wśród chorych objętych badaniem podjęto próbę różnicowania chorych z objawami ostrego zespołu wieńcowego od pozostałych chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddział Ratunkowego. Wyznaczona wartość odcięcia równa 6,62 mmol/L, uzyskała wartość czułości diagnostycznej wynoszącej 53,4% i swoistości 69,2%. Analizowane dane przedstawiono na Ryc.12 i w Tab. 30.



Ryc. 12.

Określenie punktu krytycznego dla glukozy w badanym materiale pomiędzy grupami I i II.

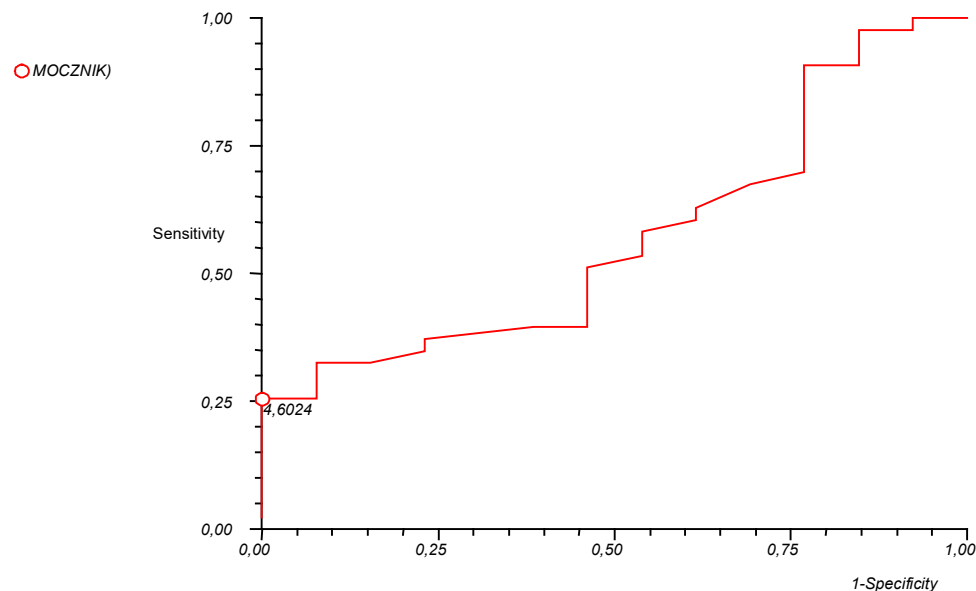
Tab. 30.

Analiza funkcji ROC dla stężenia glukozy oznaczanego w grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) i w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi o pochodzeniu pozasercowym (grupa II). Optymalny punkt odcięcia ustalono na poziomie 6,62 mmol/L .

Glukoza (mmol/L)		
Norma		3,5-6,2
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale		6,62
Pole powierzchni pod krzywą		0,526
Czułość	wartość	0,534
	95% przedział ufności	0,376 - 0,688
Swoistość	wartość	0,692
	95% przedział ufności	0,385 - 0,909

4.6.10. Wyznaczenie wartości decyzyjnej dla mocznika w różnicowaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych z bólem w klatce piersiowej.

Na podstawie przeprowadzonych pomiarów stężenia mocznika u wszystkich chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddział Ratunkowego, określono przy pomocy funkcji ROC wartość odcięcia na poziomie 4,60 mmol/L. Czułość diagnostyczna tego parametru wynosiła zaledwie 25,5%, przy wysokiej swoistości równej 100%. Wartości opisujące funkcję ROC przedstawiono na Ryc.13 i w Tab. 31.



Ryc. 13.

Określenie punktu krytycznego dla mocznika w badanym materiale pomiędzy grupą I i II.

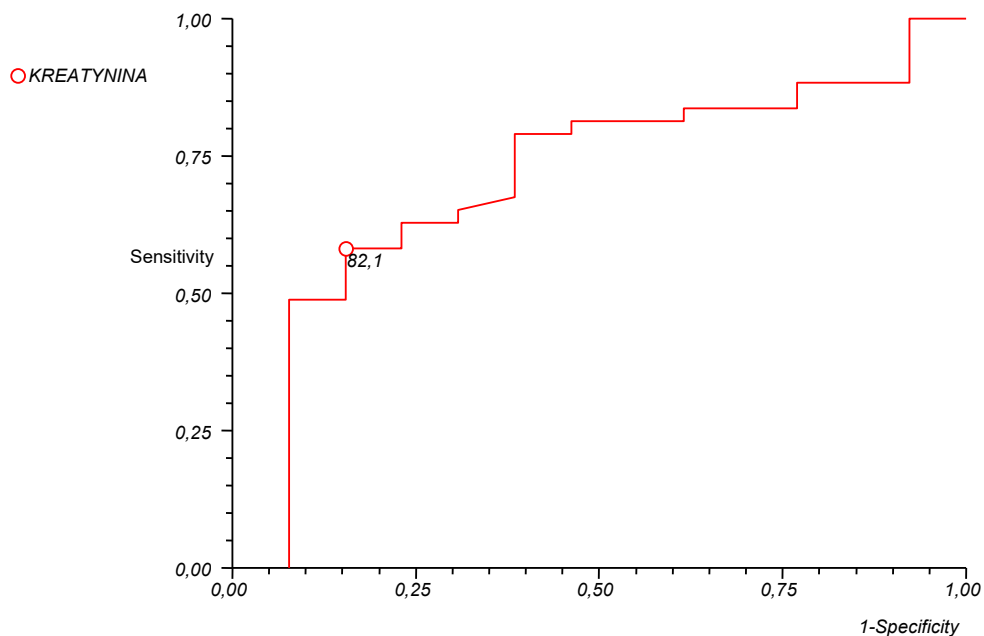
Tab. 31.

Analiza funkcji ROC dla stężenia mocznika oznaczanego w grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) i w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi o pochodzeniu pozasercowym (grupa II). Optymalny punkt odcięcia ustalono na poziomie 4,60 mmol/L.

Mocznik (mmol/L)		
Norma		1,7 – 8,3
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale		4,60
Pole powierzchni pod krzywą		0,520
Czułość	wartość	0,255
	95% przedział ufności	0,135 - 0,411
Swoistość	wartość	1,0
	95% przedział ufności	0,752 – 1,0

4.6.11. Wyznaczenia wartości decyzyjnej dla kreatyniny w różnicowaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych z bólem w klatce piersiowej.

Kolejnym parametrem funkcji nerek oznaczanym w surowicy badanych była kreatynina. Wartość odcięcia wynosząca 82,1 μ mol/L pozwalała na różnicowanie pacjentów pomiędzy chorymi zgłaszającymi się do Izby Przyjęć Oddział Ratunkowego z czułością diagnostyczną 58,1% i swoistością 84,6%. Szczegółową analizę krzywych ROC przedstawiono na Ryc. 14 i w Tab.32.



Ryc. 14.

Określenie punktu krytycznego dla kreatyniny w badanym materiale pomiędzy grupami I i II.

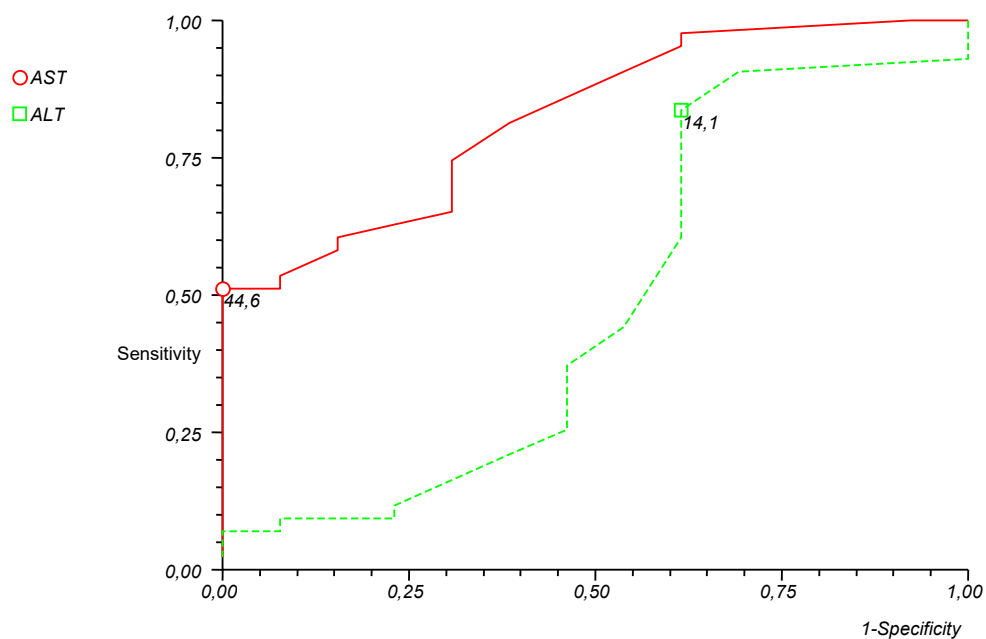
Tab.32.

Analiza funkcji ROC dla stężenia kreatyniny oznaczanej w grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) i w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi o pochodzeniu pozasercowym (grupa II). Optymalny punkt odcięcia ustalono na poziomie 82,1 μ mol/L.

Kreatynina (μ mol/L)		
Norma		53,0 – 124,0
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale		82,1
Pole powierzchni pod krzywą		0,709
Czułość	wartość	0,581
	95% przedział ufności	0,421 - 0,729
Swoistość	wartość	0,846
	95% przedział ufności	0,545 – 0,980

4.6.12. Wyznaczenie wartości decyzyjnych dla aminotransferaz (AST i ALT) w różnicowaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym od pozostałych chorych z bólem w klatce piersiowej.

Dane dotyczące poziomu transaminaz (ALT, AST) w surowicy badanych chorych przeanalizowano pod kątem czułości i swoistości diagnostycznej rozpoznania pacjentów z objawami ostrego zespołu wieńcowego. Dla wartości tych wyznaczono optymalne wartości decyzyjne. W przypadku AST czułość i swoistość diagnostyczna wynosiła odpowiednio 51% i 100%, wartość odcięcia 44,6 U/L. Stwierdzono jednocześnie brak możliwości różnicowania pacjentów na podstawie analizy zmienności aktywności ALT ze względu na pole powierzchni pod krzywą (AUC – area under curve), które poniżej wartości 0,5 nie posiada zdolności dyskryminacyjnych (wyznaczony optymalny dla testu punkt odcięcia na poziomie 14,1 posiada AUC równe 0,483). Analizę danych i prezentację graficzną zawarto na Ryc.15. i w Tab.33.



Ryc. 15.

Określenie punktów krytycznych dla AST i ALT w badanym materiale pomiędzy grupą I i II.

Tab. 33.

Analiza funkcji ROC dla aktywności ALT i AST oznaczanych w grupach chorych z ostrym zespołem wieńcowym (grupa I) i w grupie chorych z dolegliwościami bólowymi o pochodzeniu pozasercowym (grupa II). Optymalne punkty odcięcia ustalono na poziomie 44,6 U/L dla AST i 14,1 U/L dla ALT.

		AST	ALT
		U/L	U/L
norma		1 – 37	1 – 40
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale		44,6	14,1
Pole powierzchni pod krzywą		0,832	0,4839
Czułość	wartość	0,511	
	95% przedział ufności	0,354 - 0,666	
Swoistość	wartość	1	
	95% przedział ufności	0,752 - 1	

4.7. Ocena przydatności markerów stanu zapalnego oraz markerów uszkodzenia mięśnia sercowego w różnicowaniu postaci ostrego zespołu wieńcowego.

Kolejnym etapem - zgodnym z przyjętymi założeniami była próba wykorzystania oznaczanych wskaźników biochemicznych w różnicowaniu postaci ostrego zespołu wieńcowego z dokonanym i niedokonanym uszkodzeniem mięśnia sercowego.

Wyznaczono czułość i swoistość dla pojedynczych parametrów oraz łącznego ich oznaczania. Wykorzystując analizę regresji logistycznej poszukiwano optymalnego panelu badań, który pozwalałby uzyskać maksymalną wydolność diagnostyczną.

4.7.1. Wyniki oznaczeń wybranych parametrów w grupie pacjentów z rozpoznaniem ostrym zespołem wieńcowym.

Grupę pacjentów z rozpoznaniem w wstępnie ostrym zespołem wieńcowym podzielono w zależności od całokształtu obrazu klinicznego na podgrupy: IA (niestabilna dławica piersiowa), liczącą 20 pacjentów oraz IB (zawał serca), o liczebności 33 chorych. W obrębie podgrupy IB w wyniku dalszej diagnostyki wyróżniono populację pacjentów z zawałem bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w EKG (NSTEMI), liczącą 13 osób; chorych z zawałem mięśnia sercowego i przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) – 19 pacjentów, a także 1 osobę z martwicą myocardium bez typowych zmian w EKG (zawał nieokreślony). Ostateczne rozpoznanie umieszczono w Tab.34 i 35.

Tab.34.

Diagnoza ostateczna w grupie chorych hospitalizowanych z przyczyn związanych z niedokrwieniem mięśnia sercowego.

Rozpoznanie	Liczba pacjentów	Podział na grupy
Niestabilna dławica piersiowa	20	Grupa A=20
Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odc. ST	19	Grupa B=33
Zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odc. ST	13	
Zawał nieokreślony	1	

Pacjenci w obu podgrupach mieli oznaczane markery martwicy mięśnia sercowego i wybrane wskaźniki reakcji zapalnej. W oparciu o analizę statystyczną zebranego materiału uzyskano znamienne różnice między podgrupami IA i IB dla troponiny I oraz CKMB.

Tab. 35.

Porównanie wyników wybranych badań wykonywanych u pacjentów przy przyjęciu do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego w grupie z niestabilną dławicą piersiową (podgrupa IA) i dokonany zawałem mięśnia sercowego (podgrupa IB).

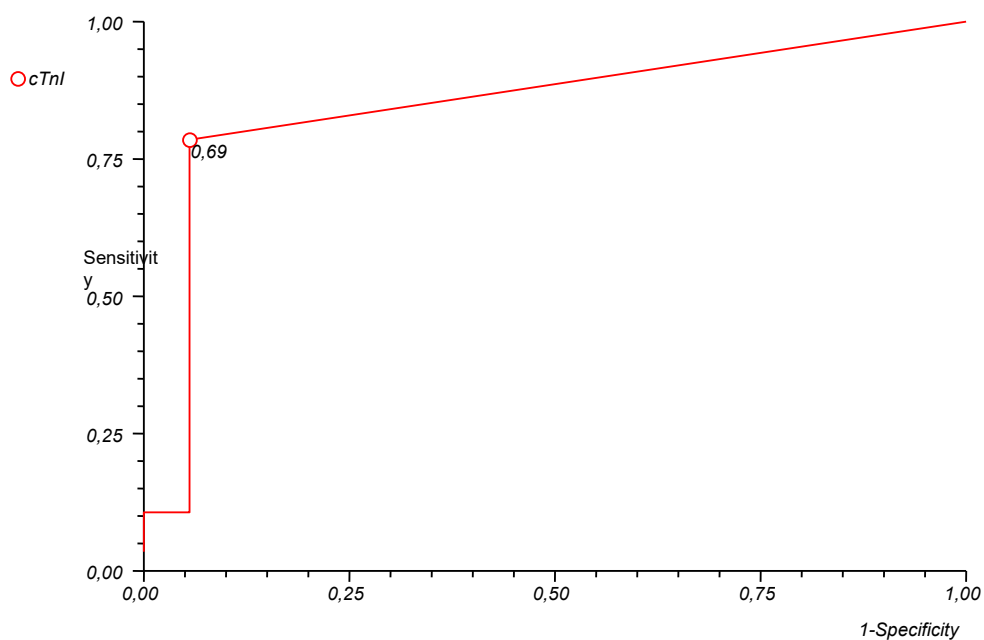
Parametr badany	grupa	n	x ± SD	min-max	p
cTnI	IA	20	1,46 ± 5,77	0,1 – 24,6	≤ 0,001
	IB	33	16,78 ± 55,41	0,27 - 296	
hsCRP	IA	20	8,46 ± 10,01	0,57 – 42,9	NS
	IB	33	18,12 ± 32,08	0,81 – 144,3	
PCT	IA	20	0,44 ± 0,12	0,33 – 0,74	NS
	IB	33	0,44 ± 0,26	0,24 – 1,54	
SAA	IA	33	7,38±8,8	1,30 – 24,90	≤ 0,001
	IB	20	136,2±220,6	3,10 – 741,0	
CK-MB	IA	20	11,45 ± 14,07	1,9 – 64,5	≤ 0,001
	IB	33	48,55 ± 62,86	0 – 248,9	

4.7.2. Analiza zdolności dyskryminacyjnych wybranych parametrów w różnicowaniu postaci ostrego zespołu wieńcowego.

Zebrany materiał poddano analizie pod kątem czułości i swoistości pojedynczych wybranych wskaźników biochemicznych w różnicowaniu przypadków zawału mięśnia sercowego od ostrego zespołu wieńcowego bez uszkodzenia myocardium. Kolejnym krokiem było wykreślenie dla nich krzywych rozkładu charakterystyk i wyznaczenie punktów odcięcia. Następnie wykorzystując regresję logistyczną zbadano możliwości diagnostyczne łącznego oznaczania wybranych parametrów. Uzyskane wyniki zaprezentowano w postaci wykresów (Ryc.16-21) i tabel (Tab.36-41).

4.7.2.1 Analiza zdolności dyskryminacyjnych troponiny I w różnicowaniu postaci ostrego zespołu wieńcowego.

Na podstawie analizy funkcji ROC podjęto próbę wyznaczenia punktu podziału umożliwiającego wyróżnienie wszystkich chorych cechami uszkodzenia mięśnia sercowego spośród analizowanej grupy chorych z ostrym zespołem wieńcowym. Wyznaczona wartość na poziomie 0,69 ng/mL pozwala wyróżnić chorych dokonany zawałem serca (grupa IB) z czułością diagnostyczną 78,5% i swoistością diagnostyczną 94,4%. Szczegółowe dane prezentuje Ryc. 16 i Tab.36.



Ryc. 16.

Troponina I w różnicowaniu ostrych zespołów wieńcowych z uszkodzeniem i bez uszkodzenia mięśnia sercowego.

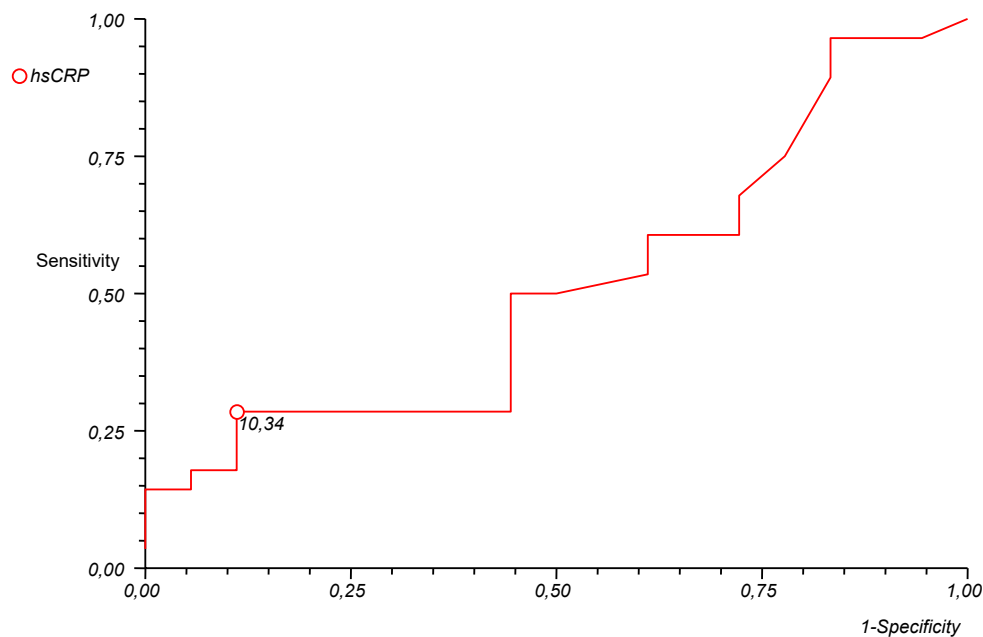
Tab. 36.

Analiza krzywej ROC dla troponiny I w różnicowaniu pomiędzy ostrym zespołem wieńcowym przebiegającym bez cech uszkodzenia mięśnia sercowego (grupa IA) od pozostałych chorych z uszkodzeniem mięśnia sercowego (grupa IB).

Troponina I (ng/mL)		
Norma		0-0,1
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale		0,69
Pole powierzchni pod krzywą		0,849
Czułość	wartość	0,785
	95% przedział ufności	0,59 – 0,917
Swoistość	wartość	0,944
	95% przedział ufności	0,727 – 0,998

4.7.2.2. Analiza zdolności dyskryminacyjnych hs-CRP w różnicowaniu postaci ostrego zespołu wieńcowego.

Analiza funkcji ROC w obrębie badanej grupy chorych z ostrym zespołem wieńcowym przebiegającym z uszkodzeniem i bez cech uszkodzenia mięśnia sercowego wskazuje na ograniczoną rolę oznaczeń hsCRP w diagnostyce dokonanego zawału mięśnia sercowego. Wyznaczoną na poziomie 10,34 mg/L wartość odcięcia cechuje zbyt niska czułość 28,5%, pomimo stosunkowo wysokiej swoistości diagnostycznej na poziomie 88,8%. Wartość czułości diagnostycznej na tym poziomie dyskwalifikuje proponowany test jako przydatny we wczesnej diagnostyce zawału mięśnia sercowego. Dane przedstawiono w formie Ryc.17 i w Tab.37.



Ryc. 17.

Ultraczułe CRP w różnicowaniu ostrych zespołów wieńcowych z uszkodzeniem (grupa IB) i bez uszkodzenia mięśnia sercowego (IA).

Tab. 37.

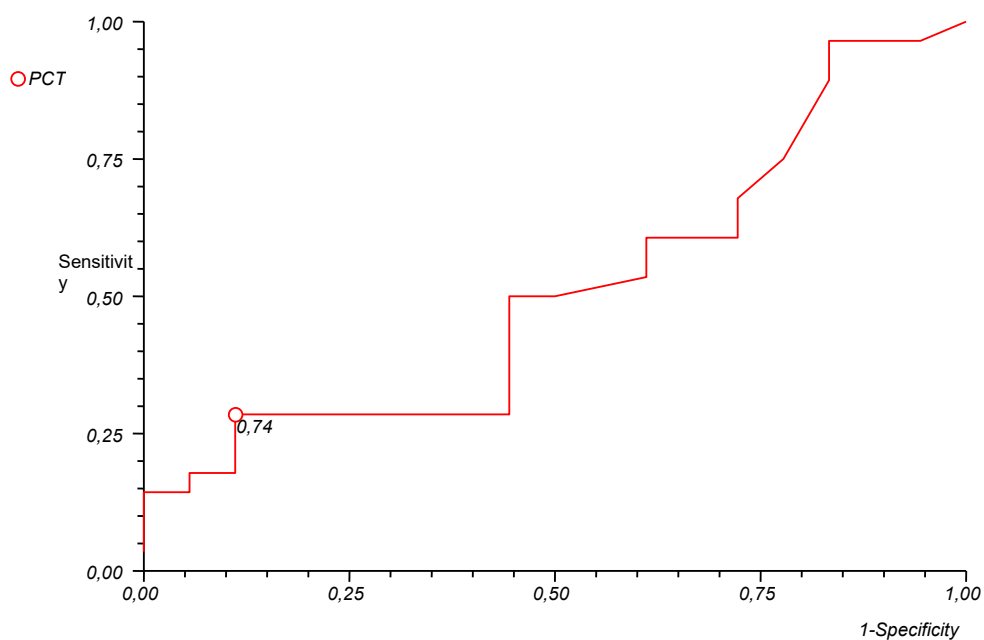
Opis krzywej ROC dla hs-CRP w różnicowaniu pomiędzy dwoma grupami chorych objawami ostrego zespołu wieńcowego przebiegającego bez cech uszkodzenia (grupa IA) i z cechami uszkodzenia mięśnia sercowego (grupa IB).

hs-CRP (mg/L)		
norma		0-5,0
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale		10,34
Pole powierzchni pod krzywą		0,512
Czułość	wartość	0,285
	95% przedział ufności	0,132 – 0,486
Swoistość	wartość	0,888
	95% przedział ufności	0,652 – 0,986

4.7.2.3. Analiza zdolności dyskryminacyjnych prokalcytoniny w różnicowaniu postaci ostrego zespołu wieńcowego.

Oznaczanie PCT we wczesnym różnicowaniu ostrych zespołów wieńcowych z uszkodzeniem (grupa IB) i bez uszkodzenia mięśnia sercowego (grupa IA) wykazuje niewystarczającą czułość i swoistość diagnostyczną wyrażoną wielkością pola pod krzywą znacznie poniżej wymaganej wartości 0,500 (AUC dla PCT wynosi 0,389).

Podobnie jak w przypadku hsCRP wartość diagnostyczna oznaczeń PCT dla rozpoznawania zawału mięśnia sercowego jest niezadowalająca i nie może być zalecana do wczesnej diagnostyki przeprowadzanej w ramach Izby Przyjęć Oddział Ratunkowego. Szczegółową analizę przedstawia Ryc. 18 i Tab. 38.



Ryc. 18.

Funkcja ROC dla oznaczeń PCT w różnicowaniu ostrego zespołu wieńcowego przebiegającego z uszkodzeniem i bez uszkodzenia mięśnia sercowego.

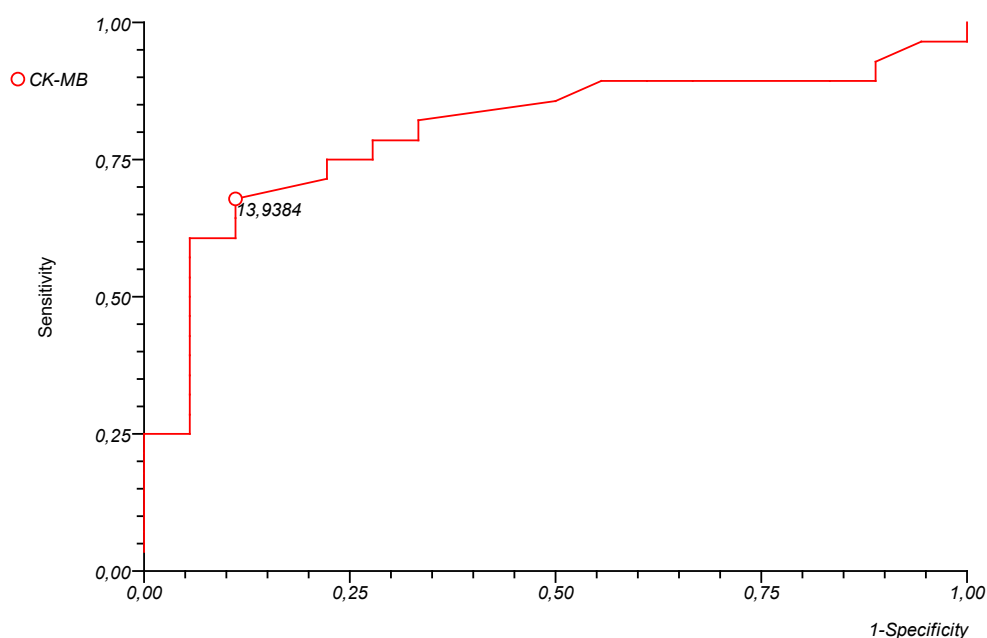
Tab. 38.

Opis krzywej ROC dla PCT w podgrupach IA i IB.

PCT (ng/mL)	
norma	0-0,4
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale	0,74
Pole powierzchni pod krzywą	0,389

4.7.2.4. Analiza zdolności dyskryminacyjnych CK-MB w różnicowaniu postaci ostrego zespołu wieńcowego.

Wyznaczona funkcja ROC dla oznaczenia aktywności CKMB potwierdza użyteczność tego parametru we wczesnej diagnostyce chorych zawałem mięśnia sercowego spośród chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego z objawami ostrego zespołu wieńcowego. W chwili zgłoszenia chorych czułość diagnostyczna dla rozpoznania zawału wynosiła 67,8%, natomiast swoistość diagnostyczna 88,8%. Punkt odcięcia ustalono na poziomie 13,94 U/L. Analizę danych przedstawiono na Ryc.19. i w Tab. 39.



Ryc. 19.

Oznaczenia aktywności CK-MB w różnicowaniu ostrych zespołów wieńcowych z uszkodzeniem i bez uszkodzenia mięśnia sercowego.

Tab. 39.

Opis krzywej ROC dla CK – MB w grupie chorych z ostrym zespołem wieńcowym (IA i IB).

CK-MB (U/L)		
norma		0-24,0
Punkt krytyczny wyznaczony w badanym materiale		13,94
Pole powierzchni pod krzywą		0,678
Czułość	wartość	0,678
	95% przedział ufności	0,590 – 0,917
Swoistość	wartość	0,888
	95% przedział ufności	0,727 – 0,998

4.7.3. Zestawienie zdolności dyskryminacyjnych wybranych parametrów diagnostycznych rozpoznawania schorzeń wieńcowych.

Analiza pojedynczego oznaczania troponiny I wykazuje jej zdolność dyskryminacyjną na poziomie 78,5% w wykrywaniu uszkodzenia mięśnia sercowego oraz potwierdza jej wysoką swoistość narządową bliską 94,4 %. Zestawienie cTnI z wybranymi wskaźnikami stanu zapalnego wiązało się ze wzrostem czułości diagnostycznej dla rozpoznawania martwicy myokardium: odpowiednio z hsCRP do 84,9%, natomiast z PCT do 100%. Ze względu na stosunkowo małą specyficzność parametrów stanu zapalnego zaobserwowano jednoczesny spadek swoistości diagnostycznej odpowiednio do 80,8% i 83,3%.

W wyniku analizy statystycznej wykazano brak przydatności indywidualnego oznaczania hsCRP (czułość 28,5%, swoistość 88,8%) oraz PCT (AUC 0,389 – brak zdolności dyskryminacyjnej) w różnicowaniu chorych z zawałem mięśnia sercowego spośród wszystkich chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

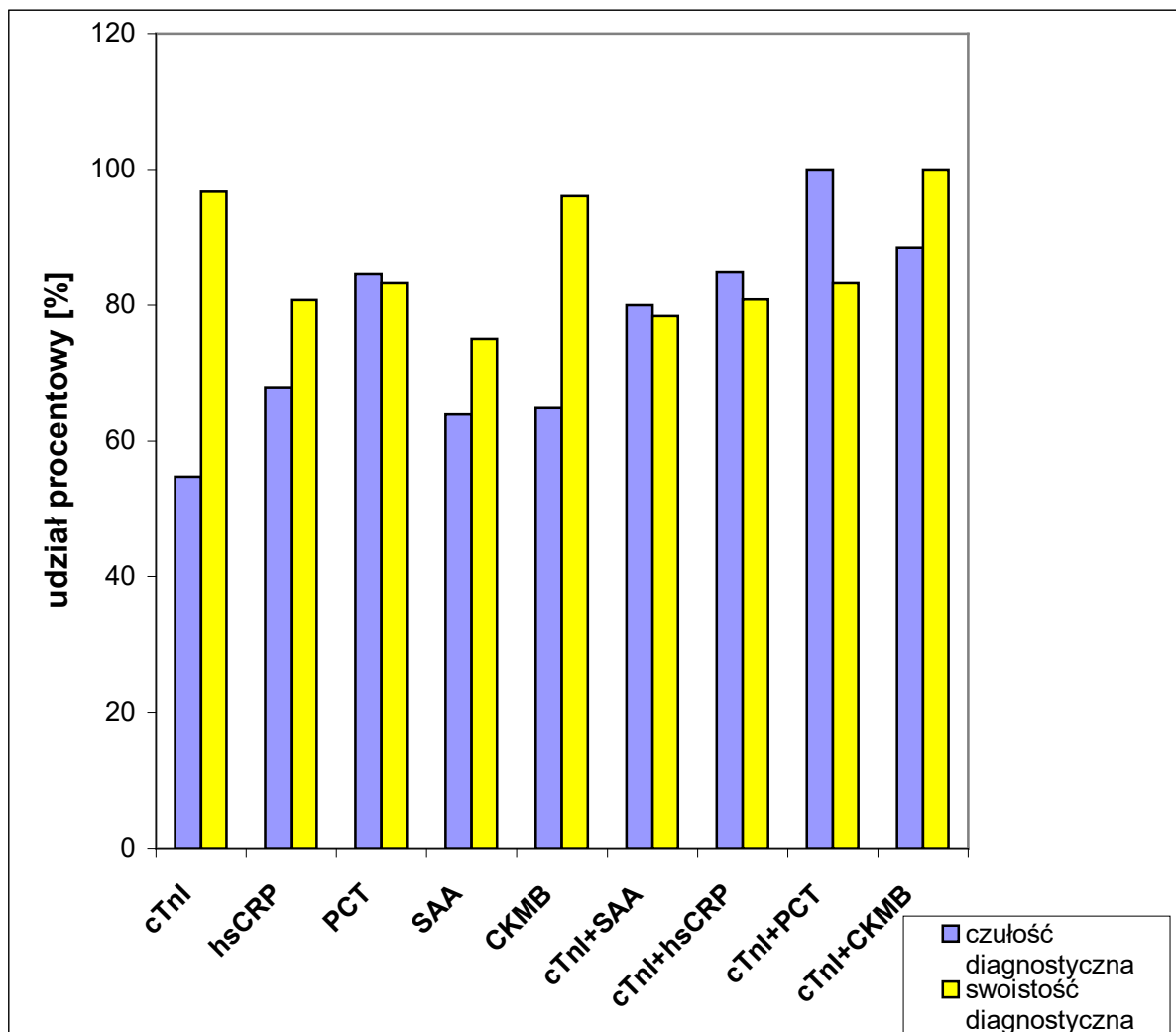
Przeanalizowano ponadto wartość diagnostyczną jednoczesnego oznaczania cTnI oraz CK-MB, które to połączenie w chwili badania wykazało wysoką niemal 100% swoistość diagnostyczną oraz czułość diagnostyczną równą 88,5%.

Analiza statystyczna danych wykazała ponadto znaczną przydatność diagnostyczną łącznego oznaczania cTnI i SAA u chorych objawami ostrego zespołu wieńcowego. Czulość diagnostyczna takiej pary oznaczeń wynosiła 80,0%, natomiast swoistość 78,4%. Analizowane wartości przedstawiono w Tab.40 i na Ryc. 20.

Tab. 40.

Porównanie zdolności diagnostycznej rozpoznawania schorzeń wieńcowych parametrów w grupie wszystkich chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego dla wybranych parametrów laboratoryjnych.

Parametr diagnostyczny	Czulość (%)	Swoistość (%)
cTnI (>0,1)	54,7%	96,7%
hsCRP (>3,33)	67,9%	80,7%
PCT (>0,31)	84,6%	83,3%
SAA (>4,70)	63,9%	75,0%
CK-MB (>19,41)	64,8%	96,1%
cTnI (>0,1) + hsCRP (>3,33)	84,9%	80,8%
cTnI (>0,1) + SAA (>4,70)	80,0%	78,4%
cTnI (>0,1) + PCT (>0,31)	100,0%	83,3%
cTnI (>0,1) + CK-MB (>19,41)	88,5%	100,0%



Ryc. 20.

Porównanie zdolności diagnostycznej rozpoznania schorzeń wieńcowych dla wybranych parametrów u wszystkich chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć z dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej.

4.8. Analiza wybranych parametrów diagnostycznych i ocena ich zdolności dyskryminacyjnych w różnicowaniu zawału od dusznicy bolesnej w momencie przyjęcia do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego.

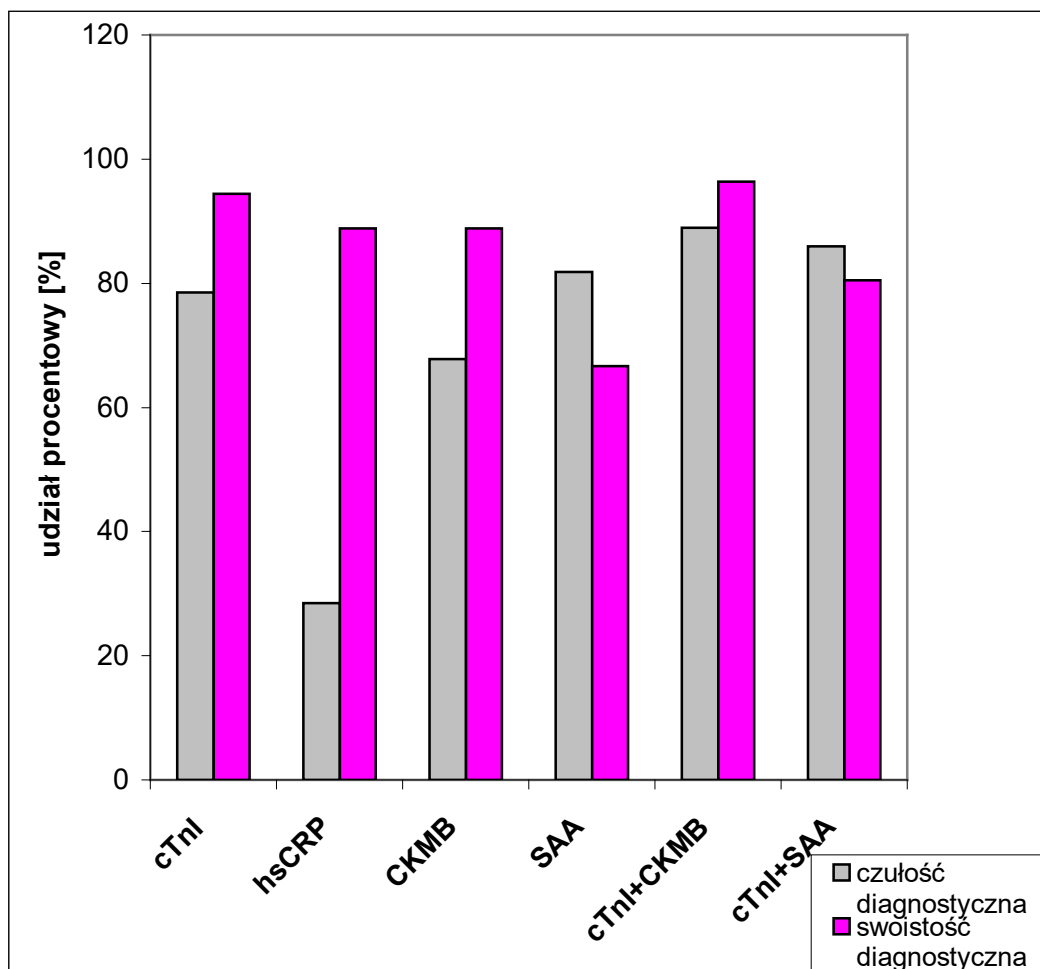
W oparciu o analizę krzywych ROC podjęto próbę oceny przydatności wybranych parametrów diagnostycznych do wczesnego różnicowania pomiędzy zawałem i dusznicą bolesną w chwili zgłoszenia się pacjenta do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego z dolegliwościami bólowymi zlokalizowanymi w obrębie klatki piersiowej.

Badania własne potwierdzają największą przydatność diagnostyczną pojedynczych oznaczeń pojedynczych cTnI (punkt odcięcia równy 0,69 ng/mL; czułość diagnostyczna 78,5% i swoistość 94,4%). Stwierdzono jednocześnie, że parametry stanu zapalnego takie jak: hsCRP oraz PCT posiadają stosunkowo niską zdolność do wykrywania przypadków dokonanego zawału serca od dusznicy bolesnej, pomimo swojej znaczącej roli w przewidywaniu ryzyka jego wystąpienia u chorych z ostrym zespołem wieńcowym. Wykazano natomiast znaczącą rolę diagnostyczną oznaczeń SAA we wczesnej diagnostyce zawału mięśnia sercowego u chorych ostrym zespołem wieńcowym. Wyznaczona wartość odcięcia na poziomie 3,10 mg/L pozwala na wyróżnienie zmian martwiczych czułością 81,8% i swoistością diagnostyczną równą 66,7%. Zauważono ponadto, że równoczesne oznaczanie stężenia cTnI i SAA przynosi znaczne korzyści diagnostyczne we wczesnej diagnostyce zawału. Wyznaczenie punktu odcięcia dla cTnI na poziomie 0,69 ng/mL oraz 3,10 mg/L dla SAA, pozwala na oszacowanie ryzyka wystąpienia zawału z czułością 86,0% i swoistością 80,5%. Analizowane dane przedstawiono w Tab. 41 i na Ryc. 21.

Tab. 41.

Porównanie zdolności dyskryminowania dokonanego zawału mięśnia sercowego (grupa IB) od dusznicy bolesnej (grupa IA) dla wybranych wskaźników biochemicznych.

	Czułość (%)	Swoistość (%)
cTnI (>0,69)	78,5%	94,4%
PCT (>0,31)	Brak możliwości rozróżniania zawału od dusznicy	
hsCRP (>3,33)	28,5%	88,8
CKMB (>13,94)	67,8%	88,8%
cTnI (>0,69) + CKMB (>13,94)	88,9%	96,4%
SAA (>3,10)	81,8%	66,7%
cTnI (0,69) + SAA (>3,10)	86,0%	80,5%



Ryc. 21. Czulość i swoistość diagnostyczna wybranych parametrów laboratoryjnych w diagnostyce dokonanego zawału mięśnia sercowego.

4.9. Charakterystyka pacjentów ze względu na poziom lipidów.

W oparciu o ustalone wcześniej zakresy wartości odcięcia dla wybranych parametrów lipidowych przedstawiono udział liczebny poszczególnych grup badanych. Szczegółową analizę danych przedstawiono w Tab.42.

Tab. 42.

Podział pacjentów w badanych grupach ze względu na poziom lipidów.

A.

Grupa	n	Cholesterol całk.		p
		<5,01 mmol/L	≥5,01 mmol/L	
I	53	20	33	0,001
II	26	18	8	

B.

Grupa	N	HDL		p
		<1,15 mmol/L	≥1,15 mmol/L	
I	53	32	21	0,05
II	26	10	16	

C.

Grupa	N	LDL		p
		<2,9 mmol/L	≥2,9 mmol/L	
I	53	15	38	0,01
II	26	16	10	

W celu oceny ryzyka pacjentów zagrożonych wystąpieniem ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego wyznaczono stosunek poziomu cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL oraz cholesterolu LDL/HDL (Tab.43).

Tab. 43.

Wskaźniki frakcji lipidowych w ocenie ryzyka ostrego zespołu wieńcowego.

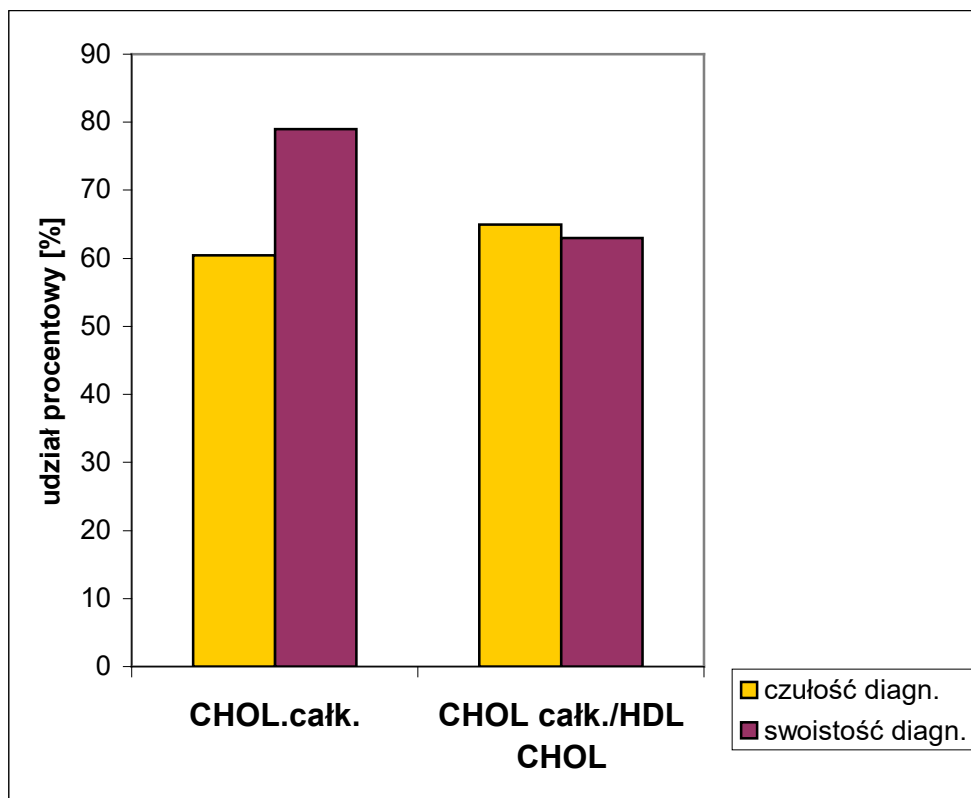
Wskaźniki wyliczone	Grupa I n=53	Grupa II n=26	Wartości prawidłowe
CHOL całk./HDL	4,73	3,8	>5,0
LDL/HDL	3,0	2,28	>4,0

W oparciu o analizę regresji logistycznej wyznaczono wartość diagnostyczną pojedynczego oznaczania cholesterolu oraz cholesterolu wraz z wskaźnikiem Chol/HDL w celu oceny przydatności diagnostycznej parametrów lipidowych zaliczanych do głównych czynników zagrożenia w analizowanej grupie chorych (Tab.44).

Tab. 44.

Wartość diagnostyczna oznaczeń parametrów lipidowych.

Parametr oceniany	Czułość diagnostyczna	Swoistość diagnostyczna
Cholesterol całkowity (>5,01)	60,4%	65%
Wskaźnik chol/HDL (>4,7)	79%	63%



Ryc. 22.

Czułość i swoistość diagnostyczna oznaczeń parametrów lipidowych w różnicowaniu pomiędzy sercową i poza sercową przyczyną dolegliwości bólowych w obrębie klatki piersiowej.

4.10. Ocena wzajemnych zależności pomiędzy poszczególnymi parametrami zapalnymi i stężeniem troponiny I u chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

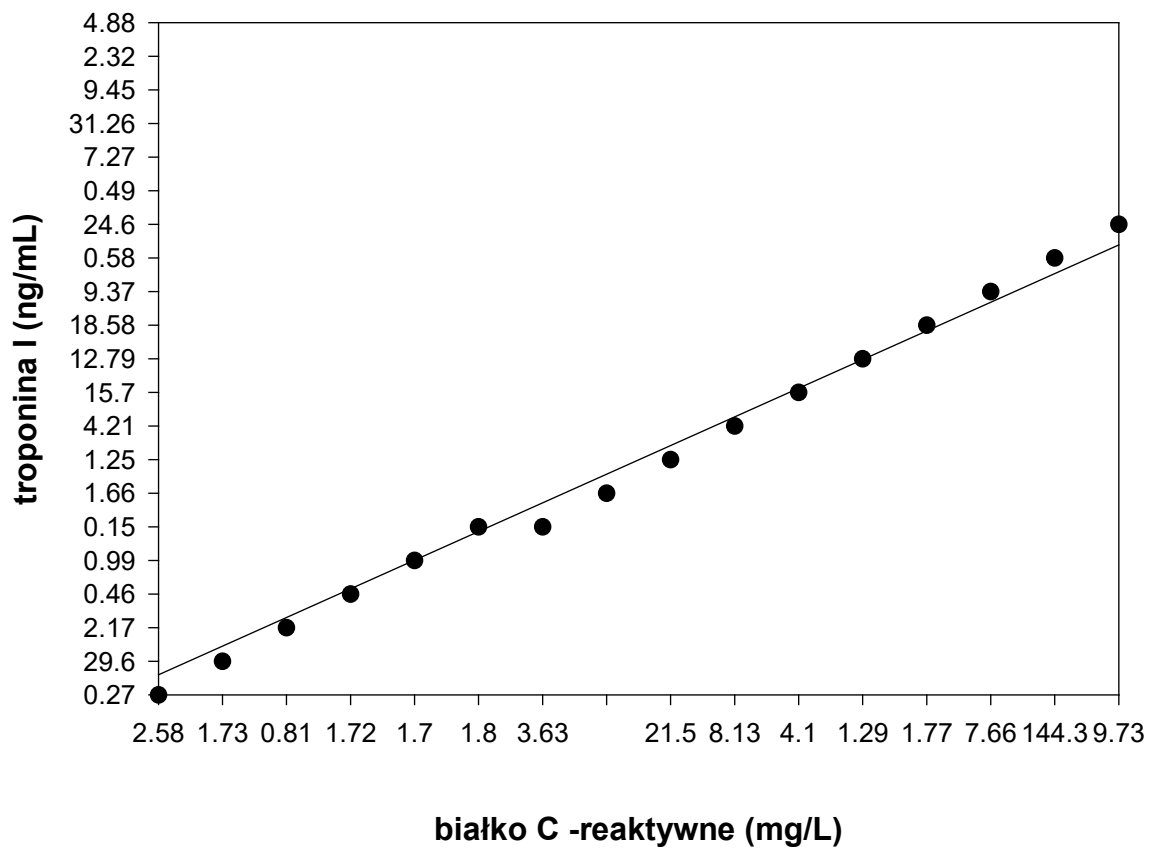
Przy zastosowaniu współczynnika korelacji r Spearmana wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem cTnI oraz stężeniem białka amyloidowego A u chorych ze świeżym zawałem mięśnia sercowego ($r=0,39$; $p\leq 0,01$); (Tab.44) oraz pomiędzy stężeniem cTnI i hsCRP u pacjentów z dokonanym zawałem mięśnia sercowego, a wyliczony współczynnik korelacji Spearmana osiąga wartość $r=0,90$; $p\leq 0,01$) (Ryc.23). Podobnych zależności nie wykazano pomiędzy stężeniem PCT i cTnI u chorych z rozpoznaniem zawałem mięśnia sercowego.

Analizując dane uzyskane w wyniku rutynowej klinicznej oceny stanu chorych stwierdzono istnienie korelacji pomiędzy wzrostem stężenia SAA oraz zmniejszającą się liczbą płytek krwi ($r=-0,55$; $p\leq 0,01$); (Tab.44). Równocześnie (stosując współczynnik korelacji Spearmana) nie zaobserwowano istotnych zależności pomiędzy stężeniem SAA, oraz ocenianymi - pod kątem czynników ryzyka – wskaźnikami lipidowymi (cholesterol całkowity, HDL-cholesterol i LDL-cholesterol), liczbą krwinek białych we krwi, czy funkcją wątroby ocenianą poprzez zmiany aktywności aminotransferaz: ALT i AST (Tab.45).

Tab.45.

Korelacje pomiędzy wybranymi parametrami oraz stężeniem SAA u chorych ze świeżym zawałem mięśnia sercowego.

Parametr	Serum Amyloid A	
	współczynnik Spearmana	p
Troponina I	0,39	$\leq 0,01$
PLT	-0,55	$\leq 0,01$
CK	0,38	NS
CK-MB	0,37	NS
AST	0,41	NS
ALT	0,07	NS
cholesterol całkowity	-0,08	NS
HDL-cholesterol	0,12	NS
LDL-cholesterol	0,02	NS



Ryc. 23.

Korelacja pomiędzy stężeniem cTnI i hsCRP u chorych z zawałem mięśnia sercowego (współczynnik korelacji Spearmana $r=0,90$; $p\leq 0,01$).

5. DYSKUSJA

Postępowanie z pacjentami zgłaszającymi ból w klatce piersiowej polega na możliwie szybkiej diagnostyce potwierdzającej lub wykluczającej kardiogenną przyczynę dolegliwości. Ważną rolę na wczesnym etapie opieki nad pacjentem zajmuje ocena ryzyka wstąpienia niedokrwienia mięśnia sercowego, zaawansowania tego procesu, oraz pojawienia się powikłań. Właściwe oszacowanie potencjalnych zagrożeń pozwala na wybór najkorzystniejszej strategii terapeutycznej, a także racjonalne dysponowanie środkami będącymi w dyspozycji lekarza [7, 26, 27].

Optymalna procedura postępowania zakłada, aby w czasie 5-10 min od chwili zgłoszenia się pacjenta do Izby Przyjęć/Oddziału Ratunkowego został zebrany wstępny wywiad chorobowy, wykonane podstawowe badanie przedmiotowe, oraz EKG [101]. Jeżeli zaistniało podejrzenie wystąpienia uszkodzenia mięśnia sercowego, należy dodatkowo dokonać oznaczenia biochemicznych wskaźników martwicy miokardium, oraz podstawowych parametrów ogólnoustrojowych [1,4, 5,6,15,16,79]. W przypadku, gdy uzyskane we wstępnej diagnostyce dane okazałyby się wystarczające do skierowania pacjenta do Oddziału Kardiologii (jeżeli jest to możliwe do pracowni hemodynamiki) dalsza obserwacja i leczenie odbywa się w trakcie hospitalizacji.

W przypadku, gdy pierwsze badanie markerów uszkodzenia mięśnia sercowego dało wynik ujemny, optymalnym postępowaniem jest pozostawienie pacjenta na obserwacji w izbie przyjęć lub specjalnie tworzonym w tym celu oddziale diagnostyki bólu w klatce piersiowej (określany jako Chest Pain Unit – CPU) [7,30]. Pacjent powinien pozostawać w pozycji leżącej. Konieczne jest również stałe monitorowanie EKG w celu wykrycia ewentualnej progresji zmian niedokrwiennych w zapisie lub potencjalnie niebezpiecznych zaburzeń rytmu [6,101]. Szczególną uwagę należy zwrócić na kliniczne cechy niestabilności hemodynamicznej i/lub niewydolności oddechowej, ponieważ zapewnia ona możliwość szybkiej interwencji w razie wystąpienia powikłań, a w razie konieczności przekazania chorego do Oddziału Intensywnej Terapii. Po upływie 6-8 godzin konieczne jest przeprowadzenie kontroli poziomów parametrów martwicy uszkodzenia komórek mięśnia sercowego. W przypadku wystąpienia po raz kolejny wyniku ujemnego, możliwe jest

zaliczenie danego pacjenta do grupy niskiego ryzyka i prowadzenie dalszego postępowania w trybie ambulatoryjnym [1,4,79].

Niejednokrotnie informacje uzyskane z wywiadu, badania przedmiotowego, w połączeniu z zapisem EKG, oraz oznaczanie jednego parametru uszkodzenia mięśnia sercowego nie wystarczają do prawidłowej oceny chorego. Ostry zespół wieńcowy jest procesem dynamicznym - zmiany przepływu przez naczynia wieńcowe nie przebiegają jednostajnie. Oczekiwanie na rozwinięcie się pełnych elektrokardiograficznych objawów ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego może powodować niepotrzebne wydłużanie czasu przed podjęciem skutecznego leczenia [16,39,79].

Właściwe stopniowanie ryzyka jest pierwszym krokiem w postępowaniu z pacjentem na etapie diagnostyki w izbie przyjęć. Metody oceny ryzyka powinny być precyzyjne, powtarzalne, łatwo dostępne oraz możliwie tanie. Ze względu na to, że większość pacjentów zgłaszających się z nietypowym bólem w klatce piersiowej nie wymaga bezwzględnej hospitalizacji [3,7,88], koniecznym jest podjęcie jak najszerszej diagnostyki jeszcze przed podjęciem decyzji o hospitalizacji. Według danych publikowanych w Stanach Zjednoczonych aż 55%-60% pacjentów nie wymaga leczenia szpitalnego. Obserwacja ta znajduje potwierdzenie w badaniach własnych, w których 60% pacjentów zostało po obserwacji zwolnionych do domu z zaleceniem dalszej diagnostyki w ramach POZ-u.

Dotychczas podjęto kilka prób stworzenia powszechnie akceptowanego schematu określania ryzyka dla pacjentów z ostrym incydem wieńcowym. Największą popularność zdobyła 7-punktowa skala wg. Antmana i wsp. [2] nazwana TIMI Risk Score stosowana w przypadkach OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Istnieje również opracowana przez Morrow, Antmana i wsp. [70], 14-punktowa skala oceny ryzyka dla pacjentów z przetrwałym uniesieniem ST (Timi Risk Score for ST-elevation myocardial infarction) [70].

Za najważniejsze czynniki warunkujące włączenie chorego do grupy wysokiego ryzyka uznano charakter zmian w elektrokardiogramie - zwłaszcza zmiany odcinka ST, podwyższone wartości troponin przy przyjęciu, towarzyszące bólowi zaburzenia hemodynamiki. Niewątpliwą zaletą obydwu systemów oceny ryzyka jest łatwość zastosowania, brak jednak wykorzystania parametrów biochemicznych może utrudniać podejmowanie decyzji o sposobie postępowania w przypadkach, gdy objawy kliniczne są niejednoznaczne.

Wiodącą rolę w diagnostyce biochemicznej OZW odgrywają sercowe troponiny T i I, ponieważ w chwili obecnej są najlepszymi, szeroko dostępnymi wskaźnikami martwicy komórek mięśnia sercowego. Razem z mioglobina oraz CK-MB mass należą do najbardziej

czułych i swoistych markerów stosowanych w praktyce klinicznej [58, 101]. Wykazano znaczenie troponiny jako czynnika rokowniczego w ostrych zespołach wieńcowych, zwłaszcza w postaci zawału bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Pacjenci z podwyższonymi wartościami troponiny oznaczanej przy przyjęciu rokują gorzej w porównaniu do osób z wartościami prawidłowymi [3, 4, 42, 63, 66, 88, 106, 112, 114].

Należy jednak podkreślić, że biorąc pod uwagę wartości graniczne (punkty odcięcia) dla innych tradycyjnie stosowanych markerów takich jak CK i jej izoenzym sercowy CK-MB, podobnie jak w przypadku troponin, niewielki ich wzrost ma również znaczenie prognostyczne. Możliwość wykrycia martwicy mięśnia sercowego zależy od czasu, który upłynął od pojawienia się pierwszych dolegliwości. Jeżeli badanie wykonane jest za wcześnie, kiedy nie doszło jeszcze do uwolnienia się markera z komórki mięśnia sercowego do krążenia, wynik będzie ujemny (stężenie będzie prawidłowe pomimo tworzącej się martwicy). W przypadku markerów pojawiających się wcześnie, tj. mioglobina, czy CK-MB, ich narastanie rozpoczyna się po około 1 do 4 godzin od chwili powstania zawału, podczas gdy podwyższone stężenie troponiny pojawia się dopiero po 6-8 godzinach. Wynika z tego konieczność zaliczania do grupy wysokiego ryzyka również pacjentów z minimalnym uszkodzeniem mięśnia sercowego [1,79]. W prezentowanych badaniach własnych wynikało to z różnego okresu czasu, który minął od chwili wystąpienia dolegliwości bólowych do momentu zgłoszenia się w izbie przyjęć. Przedstawione wyniki własnych obserwacji wskazują, że czas ten był około 2,5 – krotnie dłuższy u pacjentów, którzy w dalszej części badania zaliczeni zostali do grupy I i wynosił średnio 12,7 godzin, w porównaniu do pacjentów z grupy II (4,6 godziny) (Tab.8).

Zgodny z danymi zamieszczonymi w dostępnej literaturze oraz silnie wyróżniający był również opisywany charakter bólu, u 18 (34%) pacjentów z grupy I i 3 (11,5%) z grupy II określany jako piekący (Tab.6). Znamienna dla analizowanych grup jest również częstotliwość epizodów bólowych poprzedzająca zgłoszenie się pacjenta do izby przyjęć. U 66% pacjentów z grupy I, dolegliwości określone zostały jako kolejny incydent bólowy, natomiast spośród pacjentów zakwalifikowanych do grupy II, jako pierwszy epizod zadeklarowało blisko 65,4% i jako kolejny około 34,6% badanych (Tab.7).

Czas upływający od momentu zapoczątkowania zmian destrukcyjnych do ich faktycznego uwidocznienia sugeruje również celowość podjęcie pewnej istotnej strategii bazującej na wykorzystaniu niektórych cech biologicznych i chemicznych ocenianych markerów. Markery o mniejszej cząsteczce uwalniane są w prawdzie szybciej i mogą być wcześniej wykryte, jednak pozostają krócej w krążeniu. Markery cytoplazmatyczne (tj.: CK,

CK-MB, mioglobina, białko wiążące kwasy tłuszczowe) są uwalniane szybciej niż białka strukturalne (np. ciężkie łańcuchy miozyny), które z kolei utrzymują się przez dłuższy czas w krążeniu. W materiale badanym aktywność kinazy kreatynowej w grupie I w chwili zgłoszenia była 3-krotnie wyższa i wynosiła 364,0 U/L (Tab.20), oraz 4-krotnie wyższa dla wartości izoenzymu CK-MB (30,9 U/L) (Tab.20). Przyjmując wartość graniczną na poziomie 207,0 U/L, możliwe stało się wyróżnienie wszystkich pacjentów z grupy ryzyka z czułością 64,8% i swoistością 96,1% dla CK (Tab.24 i Ryc.6) i odpowiednio dla wartości 19,4 U/L z czułością jedynie 37,7% oraz swoistością 96,1% dla CK-MB (Tab.25 i Ryc.7).

Celem prezentowanych badań było określenie punktu odcięcia na poziomie możliwie bliskim zakresowi wartości prawidłowych (zakres wartości normalnych: CK: 0-190,0 U/L; CK-MB: 0-24,0 U/L). Z doświadczeń pracy izby przyjęć wynika, że to właśnie ci pacjenci (wątpliwy lub ujemny wynik CK i/lub CK-MB) z cechami klinicznymi sugerującymi ostry zespół wieńcowy stanowią najpoważniejsze źródło dodatkowych kosztów związanych z koniecznością dalszej diagnostyki. Jako alternatywny do stosowanych parametrów zaproponowany został w ostatnim czasie CK-MBmass, czyli immunochemicznie oznaczane stężenie sercowego izoenzymu CK. Swoistość narządowa tego parametru jest większa od mioglobiny, jednak jej czułość diagnostyczna jako wczesnego wskaźnika diagnostycznego zawału nie różni się praktycznie od oznaczanych aktywności enzymu i nie przekracza 50% [1,81].

Wskaźniki troponinowe są nie tylko bardziej czułe, ale i bardziej specyficzne dla uszkodzenia mięśnia sercowego. W tej sytuacji większa częstotliwość wzrostu troponin przy braku wzrostu poziomu CK-MB u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną jest dobrze udokumentowana i dotyczy blisko 33% pacjentów [1,75]. Jak wynika z prezentowanych w pracy wartości uzyskanych dla analizowanych markerów wczesnego uszkodzenia mięśnia sercowego, jeżeli bada się pacjentów z bólem w klatce piersiowej, którzy mają nieznacznie podwyższony poziom całkowitego CK, znaczny procent z nich ma podwyższony poziom troponin bez znaczącego wzrostu CK-MB, zaś niewysokie wartości czułości na poziomie 37,7% pozostają niższe w stosunku do prezentowanych wartości uzyskanych dla cTnI. Analiza statystyczna zebranego materiału umożliwiła określenie czułości diagnostycznej troponiny I u pacjentów z ACS na poziomie 54,4%, swoistość 96% (Tab.26 i Ryc.8), natomiast czułość w przypadkach zawału mięśnia sercowego wynosiła 78,5% a swoistość 94,4% (Tab.35 i Ryc.15). Badania innych autorów wykazały ponadto użyteczność monitorowania poziomu cTnI dla prognozowania incydentów wieńcowych u pacjentów z podejrzeniem lub ze zdiagnozowanym ostrym zespołem wieńcowym z towarzyszącą im

niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez niewydolności nerek [1,4].

Czynność nerek oceniano na podstawie wartości mocznika i kreatyniny w surowicy badanych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poziomach obu parametrów pozwalających wyróżniać wybrane grupy chorych. Czulość diagnostyczną mocznika określono na poziomie 25,5%, zaś kreatyniny na poziomie 58,1% (Tab.30 i 31 oraz Ryc.12 i 13). Wydolność nerek nie była, zatem czynnikiem wpływającym na uzyskiwane wyniki oznaczeń markerów uszkodzenia mięśnia sercowego oraz stanu zapalnego (fałszywie dodatni wzrost stężenia białek surowicy).

Zakres badań laboratoryjnych obejmował również oznaczanie poziomu transaminaz – alaninowej i asparaginowej w surowicy badanych. Grupy pacjentów nie różniły się w sposób istotny statystycznie poziomem ALT. W przypadku AST wzrost aktywności enzymu w grupie I był 3,9 – krotnie wyższy od wyników uzyskanych dla pacjentów z grupy II i wynosił 90,6 U/L vs. 23,0 U/L (Tab.16).

Oznaczanie szczególnie AST u pacjentów zgłaszających się z bólem w klatce piersiowej oraz u tych z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego ma stosunkowo niewielką wartość diagnostyczną, głównie ze względu na jej późny wzrost rozpoczynający się około 8 - 12h i osiągający szczyt aktywności pomiędzy 1-1,5 doby. Wartości obliczonego stosunku AST/ALT u pacjentów z ostrym incydem wieńcowym osiągają najczęściej przedział powyżej 2. W materiale badanym w pracy obliczone wartości wskaźników wynosiły odpowiednio: 1,6 dla grupy I oraz 0,7 dla grupy II (Tab.16) i wykazywały znamienność statystyczną na poziomie $p < 0,05$. Wartość 0,7 może zatem wskazywać na ewentualnie pochodzenie wątrobowe (np. uszkodzenie wątroby). Uzyskana dla AST równego 44,6 U/L wartość czulości diagnostycznej na poziomie 51,1%, pomimo wysokiej swoistości bliskiej 100% pozostaje mało użytecznym wskaźnikiem i powinien być raczej wykorzystywany do oceny funkcji wątroby (Tab.32 i Ryc.14). Wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego może wpłynąć na czynność wątroby w dwojaki sposób: po pierwsze, poprzez spadek perfuzji prowadzi do zespołu określanego jako „niedokrwienie zapalne wątroby” lub „wątroba wstrząsowa”, po drugie poprzez jatrogenne działanie leków [31,53,79]. Ostry zespół wieńcowy powoduje odwracalne przekrwienie bierne wątroby, co w połączeniu z obniżeniem systemowego ciśnienia tętniczego, będącego następstwem zespołu małego rzutu, oraz wtórną hipoperfuzją miąższu wątroby może prowadzić do martwicy hepatocytów części centralnych zrazików [1,31,78]. W takiej sytuacji może dochodzić umiarkowanego podwyższenia AST, który w przypadku utrzymującego się obniżonego ciśnienia tętniczego może osiągać 10-1000

wzrost przypominający ostre wirusowe zapalenie wątroby lub polekowe uszkodzenie („niedokrwiennie zapalenie wątroby”) [79].

Hipercholesterolemia jest jednym z głównych czynników ryzyka choroby wieńcowej. Stwierdzenie u pacjenta stężenia cholesterolu całkowitego przekraczającego 5,2 mmol/L (200 mg/dL) lub cholesterolu frakcji LDL powyżej 3,4 mmol/L (130 mg/dL) stanowi sygnał o potencjalnej możliwości wystąpienia u tego chorego ostrego zespołu wieńcowego [3]. Ostatnie dane wskazują, że poziom hs-CRP ma znaczenie w przewidywaniu przyszłych incydentów sercowo - naczyniowych u osób z niskimi stężeniami cholesterolu LDL.

Jak pokazały badania Ridkera i wsp. [94] „Physicians Health Study (22 tys. przebadanych osób) oraz Women’s Health Study – poziom CRP był lepszym czynnikiem rokowniczym niż poziom lipidów w osoczu, a także łączne oznaczenie białka C-reaktywnego o wysokiej czułości oraz stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL miało większą wartość prognostyczną, niż analiza każdego z tych czynników z osobna [14,79,94,95]. Jednym z elementów ocenianych w pracy była również stratyfikacja ryzyka u pacjentów z bólem w klatce piersiowej oparta o oznaczanie stężenia cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji. W oparciu o analizę krzywych ROC ustalono zakres wartości granicznych po przekroczeniu, których wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego. Przesunięcie granicy do wartości 5,01 mmol/L pozwala na wyłonienie grupy szczególnego ryzyka wystąpienia w niedługim czasie OZW z czułością diagnostyczną 60,4% i swoistością 65% (Tab.27 i Ryc.9). Wyniki te pokrywają się z danymi pojawiającymi się licznie w piśmiennictwie medycznym, które postulują konieczność przesunięcia tej granicy do wartości 4,8 mmol/L, co może w znaczny sposób przyczynić się do zwiększenia czułości diagnostycznej wykrycia znacznie większej ilości pacjentów z grupy potencjalnego ryzyka [79].

Podobna stratyfikację ryzyka przeprowadzono dla cholesterolu frakcji LDL, obniżenie wartości poniżej deklarowanego zakresu wartości prawidłowych (0,2-3,4 mmol/L) do poziomu 2,9 mmol/L, osiąga czułość 72,9% i swoistość diagnostyczną 57,8% co w zauważalny sposób przyczynia się do podniesienia skuteczności rozpoznawania zagrożonych pacjentów zgłaszających się do Izby Przyjęć z niespecyficznymi dolegliwościami bólowymi w obrębie klatki piersiowej (Tab. 27 i Ryc.9). W celu oceny ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego wyliczono również stosunek poziomu cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL, który w świetle badań własnych i w oparciu o liczne dane literaturowe pozostaje lepszym wskaźnikiem ryzyka niż sam poziom cholesterolu [84,85,86]. Przyjmując następujące wartości: cholesterol poniżej 5,01 mmol/L oraz wartość wskaźnika

4,73 dla grupy I oraz 3,8 dla grupy II (Tab.42), uzyskano możliwość wyróżnienia zagrożonych pacjentów z łączną czułością diagnostyczną równą 79% i swoistością 63% (Tab.43).

Ze względu na wiodącą rolę procesów zapalnych w patogenezie ostrych incydentów wieńcowych w niniejszej pracy podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy oznaczanie wybranych markerów stanu zapalnego razem z innymi wskaźnikami uszkodzenia mięśnia sercowego może zwiększyć czułość i przyspieszyć proces diagnostyczny. Poddano ocenie wybrane wskaźniki stanu zapalnego: mierzone wysokoczułymi metodami białko C-reaktywne, osoczowy amyloid A oraz prokalcytoninę. Wybór tych parametrów wiąże się przede wszystkim ze stosunkowo prostą i szybką metodyką oznaczeń umożliwiającą uzyskanie wyniku z laboratorium w czasie 3 godzin, oraz dostępnością na rynku alternatywnych półilościowych testów paskowych do indywidualnego wykonania w obecności pacjenta (wynik w ciągu 30 min.) skonstruowanych jako POCT. Półilościowy szybki test do oznaczania PCT firmy BRAHMS PCT-Q, którego, polega na porównaniu intensywności zabarwienia reakcji Ag-Ab odczytywanej w oparciu o przedstawione wzorce wyróżniające 4 zakresy wartości: <0,5; 0,5-2,0; 2,0-10,0; >10,0 ng/mL.

Dostępność szybkich testów PCT-Q i ich wysoka czułość 90-92%, oraz swoistość oceniona w granicach około 98% w stosunku do testów oznaczanych metodami referencyjnymi (LUMI test PCT), pozwala na jeszcze szybsze dostarczenie danych pozwalających na podjęcie odpowiedniej decyzji klinicznej, a tym samym spełnia wszystkie oczekiwania lekarza w izbie przyjęć (skrócenie czasu potrzebnego do interwencji i obniżenie kosztów dalszej diagnostyki) [35,50,69,103].

Białko C-reaktywne jest w chwili obecnej jednym z częściej pojawiających się w doniesieniach parametrów, natomiast PCT analizowana jest pod kątem roli w infekcjach. Zaprezentowane wyniki pozwalają stwierdzić, że włączenie do panelu badań nowych wskaźników reakcji zapalnej może poprawić jakość opieki nad chorymi z bólem w klatce piersiowej na etapie obserwacji w izbie przyjęć lub szpitalnego oddziału ratunkowego.

Publikowane dotychczas prace potwierdzają istnienie dodatniej korelacji pomiędzy wzrostem stężenia CRP, a występowanie ostrych zespołów wieńcowych. Zwiększony poziom CRP wiąże się z większą niestabilnością blaszki miażdżycowej, co przekłada się na większe ryzyko wystąpienia ostrego incydentu niedokrwiennego [1,3,4,11,12,19,41,55,62,71,83,89,94, 108,110,111].

Zaobserwowano istotnie wyższe stężenia CRP u pacjentów hospitalizowanych z powodu OZW, a także dalszy wzrost parametrów stanu zapalnego u osób z potwierdzonym

biochemicznie uszkodzeniem mięśnia sercowego [1,3,4,5,71]. Wyniki tych obserwacji pokrywają się z danymi uzyskanymi w cytowanych doniesieniach.

W przypadku pacjentów podejrzanych o wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego, również w przypadkach nie charakterystycznego zapisu EKG oraz ujemnego wyniku oznaczania troponiny cTnI, podwyższony poziom hsCRP jest również niezależnym czynnikiem zwiększonego ryzyka. Dane zebrane w badaniu TIMI11A wskazują, że ryzyko zgonu w ciągu 14-dniowej obserwacji oszacowane na podstawie oznaczania troponiny i CRP rośnie od 0,4% w grupie chorych z prawidłowymi wartościami, do 4,7% u pacjentów z podwyższonym poziomem jednego z markerów, zaś w przypadkach wystąpienia wzrostu obu wskaźników ryzyko zwiększa się do 9,1% [2].

Jak wykazano CRP jest przydatnym wskaźnikiem ryzyka wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. W chwili obecnej nie wiadomo jednak, czy należy ono do czynników sprawczych, czy też jest jedynie biochemiczną manifestacją obecności przewlekłego procesu zapalnego w ścianach naczyń krwionośnych. Reakcja zapalna odgrywa znaczącą rolę w patogenezie OZW. Oznaczanie białka C-reaktywnego i innych wskaźników stanu zapalnego otrzymało w amerykańskich wytycznych ACC/AHA klasę IIb przy wiarygodności danych B, natomiast Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne przyznało markerom stanu zapalnego klasę wiarygodności A.

Prowadzone dotychczas badania wskazują na zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych wśród chorych ze stwierdzonymi wyższymi stężeniami CRP w zakresie wartości prawidłowych (>5,0 mg/L) [3,5]. Jest to wynik zbliżony do obserwacji poczynionych w niniejszej pracy, gdzie wartość odcięcia ustalono na poziomie 3,33 mg/L. Publikowane prace dowodzą, że pacjenci z podwyższonym wyjściowo poziomem CRP odnoszą większe korzyści z agresywnie prowadzonej terapii, niż chorzy z wyjściowym niskim stężeniem tego białka [4,71,72]. Wykazano jednocześnie, że obniżenie poziomu hsCRP poprzez długotrwałe stosowanie kwasu acetylosalicylowego powoduje zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zawału serca o 56% wśród chorych o najwyższych stężeniach tego białka [83].

Wyniki dotychczasowych obserwacji wskazują na brak współzależności między poziomem hsCRP, a zaawansowaniem zmian miażdżycowych. Nie zauważono wzrostu stężenia hsCRP wśród pacjentów z naczynioskurczową postacią dławicy piersiowej [75]. Brak jest doniesień o istnieniu zależności między podwyższonymi wartościami CRP, a aktywacją układu krzepnięcia. Nie wykazano również, aby stężenie CRP korelowało ze stopniem martwicy mięśnia sercowego w przebiegu zawału [11].

W prezentowanym badaniu ocenie poddano białko amyloidu A, którego oznaczenie charakteryzuje się stosunkowo prostą i szybką metodyką wykonania, umożliwiającą uzyskanie wyniku laboratoryjnego w czasie nie dłuższym niż 2 godziny. Wyniki badań własnych są zbieżne z wcześniejszymi obserwacjami Liuzzo i wsp. [60], oraz Morrow i wsp. [72].

Wyniki badania Liuzzo i wsp. [60] wskazują na statystycznie znamienne niższe stężenia SAA, oznaczane u chorych z OZW bez cech uszkodzenia mięśnia sercowego, oraz na znaczne wzrosty ich stężenia w chwili przyjęcia na oddział u chorych z rozpoznaniem zawałem mięśnia sercowego. Jednocześnie wykazanie wzrostu stężenia SAA u chorych z OZW w odniesieniu do grupy referencyjnej potwierdzało udział parametrów zapalnych w patogenezie choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego. Z kolei obserwacje przeprowadzone przez Morrow i wsp. [72] wskazują dodatkowo na możliwość wykorzystania oznaczeń SAA jako czynnika ryzyka ciężkiego przebiegu klinicznego u chorych z niestabilną dławicą piersiową, oraz zawałem mięśnia sercowego (bez uniesienia załamka Q) z ujemnym wynikiem oznaczenia troponiny.

W oparciu o analizę danych zauważono istnienie korelacji pomiędzy wzrostem stężenia SAA i spadkiem ilości płytek krwi ($r=-0,55$; $p\leq 0,01$). Obserwacja pozostaje zgodna z dotychczasowymi doniesieniami Steel i wsp. [103], który zwraca uwagę na rolę SAA w hamowaniu aktywacji płytek krwi. Spostrzeżenia własne nie potwierdzają natomiast zależności pomiędzy wzrostem stężenia SAA i spadkiem cholesterolu w obrębie frakcji HDL ($r=0,20$; $p=0,46$) postulowanymi w badaniach Steel i wsp. [103].

Niniejsze badania są kolejną próbą mającą na celu poszukiwanie idealnego wskaźnika martwicy mięśnia sercowego. Białko amyloidowe A wykazuje przynajmniej kilka z poszukiwanych cech, takich jak: wysoka czułość, niski poziom wyjściowy, dynamiczny wzrost, prostota wykonania i przystępna cena. Jednocześnie podkreślić należy jego niezadowalającą swoistość narządową [61].

Wykazana wzajemna korelacja pomiędzy wzrostem stężenia SAA i poziomem cTnI, wykazana jednocześnie w tej samej próbce krwi w chwili przyjęcia do izby przyjęć, potwierdza udział SAA w odpowiedzi na martwicze zmiany uszkodzeniowe mięśnia sercowego ($r=0,39$; $p\leq 0,01$). Równocześnie należy podkreślić, że w niektórych przypadkach wzrost ten może wręcz poprzedzać wzrost poziomu troponiny, a w sytuacji uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych dla troponiny, może spełniać funkcję czynnika uzupełniającego w prognozowaniu występowania ostrego zawału mięśnia sercowego.

W ostatnim czasie zwrócono uwagę na prokalcytoninę jako na parametr uogólnionej reakcji zapalnej. Stymulacja wytwarzania PCT następuje poprzez zmianę funkcjonowania aparatu Golgiego indukowaną działaniem cytokin prozapalnych tj. $TNF\alpha$ i IL-6 [9,50,69,103]. Aktualnie PCT wykorzystywana jest w diagnostyce zakażeń bakteryjnych z reakcją ogólnoustrojową [46,54,90,91]. Monitorowanie prokalcytoniny wydaje się zatem najbardziej uzasadnione u pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem infekcji.

Istnieją doniesienia o wykorzystaniu prokalcytoniny w ocenie ryzyka pooperacyjnego w zabiegach pomostowania aortalno-wieńcowego. Podwyższenie jej stężenia do wartości powyżej 7,4 ng/mL w badaniach Reith i wsp. [91] wiązało się ze statystycznie gorszym rokowaniem w obserwacji 10-dniowej. W odróżnieniu od cytokin prozapalnych stężenie PCT po niepowikłanych procedurach chirurgicznych nie wzrasta znacząco i utrzymuje się przez 2-3 doby zgodnie z wynoszącym 20-30 h okresem półtrwania PCT, a następnie powraca do wartości fizjologicznych poniżej 0,5 ng/mL. Po małych zabiegach obserwowano wzrost o 32%, po zabiegach kardio - i torakochirurgicznych o średnio 59% [54].

Przeprowadzone badania własne wykazały możliwość wykorzystania oznaczeń prokalcytoniny w różnicowaniu między pacjentami z ostrym zespołem wieńcowym jako przyczyną dolegliwości bólowych od innych przyczyn dolegliwości. Wyznaczono wartość decyzyjną na poziomie 0,31 ng/mL pozwalającą na identyfikację pacjentów z OZW z czułością równą 84,6% i swoistością wynoszącą 83,3% (Tab.23 i Ryc.5). Wartości uzyskane dla grupy zdrowych ochotników wynosiły od 0 do 0,4 ng/mL. Zatem można by wykazać analogię do oznaczania hsCRP, gdzie wyróżniono grupę pacjentów podwyższonego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, mimo że wyniki oznaczeń mieściły się w przyjętym dotychczas zakresie wartości prawidłowych. Sugerowałoby to zasadność zaostrożenia kryteriów diagnostycznych ustalenia wartości prawidłowych do przedziału od 0,0 do 0,3 ng/mL. W grupie kontrolnej złożonej ze zdrowych ochotników stwierdzono, że 60% badanych miało określone stężenie prokalcytoniny mieszczące się w przedziale 0,25 – 0,4ng/ml. W dostępnych publikacjach nie stwierdzono wyraźnej korelacji między zawałem mięśnia sercowego a wzrostem poziomu PCT [91]. Zaobserwowano natomiast wzrost ryzyka wystąpienia szpitalnych incydentów sercowo – naczyniowych wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, u których stwierdzono podwyższony poziom interleukiny 6 [10].

W przeciwieństwie do innych, stosowanych powszechnie markerów i mediatorów zapalnych, wzrost stężenia PCT odzwierciedla ogólnoustrojową reakcję na infekcję, a nie jak w przypadku cytokin, hsCRP czy podwyższonej liczby leukocytów na infekcję per se.

Jednocześnie na podstawie jej podwyższonego stężenia możliwe jest potwierdzenie obecności poważnego ogniska zapalnego, pozwala na wyizolowanie tej grupy od pozostałych pacjentów w celu uniknięcia wpływu rozwijającej się infekcji na analizowane poziomy badanych parametrów zapalnych.

Swoistość PCT (83%) w przypadkach OZW będącego jednocześnie wskaźnikiem infekcji bakteryjnej, mieszcząca się w zbliżonym zakresie co swoistość hsCRP (80%) zwraca uwagę na rolę czynnika infekcyjnego w powstawaniu i rozwoju blaszki miażdżycowej (*Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* i in.) [24,35,58].

Ze względu na możliwość jednoczesnego zakażenia wieloma różnymi mikroorganizmami powstała koncepcja całkowitego obciążenia organizmu patogenami. Stwierdzono wśród pacjentów poddanych koronarografii dodatnią korelację między występowaniem zmian w naczyniach wieńcowych, a obecnością przeciwciał IgG przeciwko *Ch.pneumoniae*, CMV, HSV oraz HAV. Zaobserwowano również wzrost poziomu białka C – reaktywnego wraz ze wzrostem ilości zakażeń [105]. W badaniu German AtheroGene Study zaobserwowano ponadto wzrost śmiertelności z przyczyn sercowo – naczyniowych w grupie pacjentów ze zwiększonym obciążeniem infekcyjnym [98].

Wydaje się, zatem, że większe ryzyko wystąpienia incydentów wieńcowych występuje wśród chorych z towarzyszącym zakażeniem różnymi patogenami. W chwili obecnej nie udało się jednoznacznie stwierdzić istnienia jednoznacznych zależności przyczynowo – skutkowych, jednak hipoteza, że przynajmniej niektóre mikroorganizmy mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju miażdżycy oraz wpływać na ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego wydaje się wiarygodna [104].

Optymalne postępowanie we wczesnym etapie opieki nad pacjentem z dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej, u którego podejrzewane jest wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego powinno zapewnić wykorzystanie wszystkich dostępnych w danych warunkach narzędzi diagnostycznych. Izba Przyjęć, a obecnie coraz częściej Szpitalny Oddział Ratunkowy jest miejscem, gdzie muszą zapaść decyzje, co do sposobu dalszego postępowania. Wzbogacenie panelu badań laboratoryjnych o oznaczanie parametrów stanu zapalnego takich jak białko C-reaktywne, osoczowe białko amyloidowe A oraz prokalcytoninę, z uwzględnieniem wartości mieszczących się w dotychczasowych zakresach normy, może być cennym uzupełnieniem stosowanych rutynowo markerów uszkodzenia mięśnia sercowego. Dostępne testy pozwalają na wykonywanie stosunkowo szybkich oznaczeń, zaś ich koszt nie przekracza ceny oznaczeń wskaźników martwicy miokardium. Wykorzystywanie bieżącej wiedzy na temat mechanizmów sprawczych, łączenie dostępnych

metod oraz ich wspólna analiza zmniejszają prawdopodobieństwo popełnienia błędu fatalnego w skutkach zarówno dla pacjenta, jak i lekarza.

6. WNIOSKI

1. W oparciu o analizę funkcji ROC wyznaczono optymalne dla każdego parametru wartości odcięcia, a następnie wyznaczono wartości czułości i swoistości diagnostycznej. Najwyższą skuteczność diagnostyczną wykazano dla kombinacji czynników prognostycznych rozpoznających sercową przyczynę dolegliwości bólowych u chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć w kolejności: cTnI+PCT, cTnI+CKMB, cTnI+hsCRP, cTnI+SAA.
2. W wyniku analizy danych wykazano istnienie istotnie znamiennej statystycznie korelacji pomiędzy wzrostem stężenia cTnI i hsCRP oraz pomiędzy cTnI i SAA u chorych z dokonanym zawałem mięśnia sercowego.
3. W badaniach własnych potwierdzono najlepszą wydolność diagnostyczną łącznego oznaczania cTnI+CKMB, a dalszej kolejności oznaczanie cTnI+SAA.
4. Wprowadzenie do panelu badań proponowanych oznaczeń ultraczułego białka C-reaktywnego (hsCRP), osoczowego białka amyloidowego A (SAA) i prokalcytoniny (PCT) w sposób znaczący polepsza diagnostykę kardiologiczną pacjentów zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego.

7. STRESZCZENIE

Pacjenci zgłaszający się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego z dolegliwościami bólowymi o charakterze stenokardialnym stanowią jedną z najliczniejszych grup chorych diagnozowanych w ramach pomocy doraźnej. Pełna ocena stanu klinicznego pacjentów – potwierdzająca lub wykluczająca wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego (OZW), musi być oparta na badaniu lekarskim, ocenie elektrokardiogramu, oraz wynikach oznaczeń wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego. Poznanie patomechanizmu powstawania niestabilnych blaszek miażdżycowych wraz z rolą, jaką odgrywa w tym procesie reakcja zapalna, zwraca uwagę na możliwość wykorzystania w diagnostyce OZW wczesnych wskaźników stanu zapalnego. Należą do nich przede wszystkim białka ostrej fazy tj.: białko C-reaktywne (CRP), białko amyloidowe A (SAA), czy inne markery stanu zapalnego, do których zaliczamy prokalcytoninę (PCT).

Badaniem objęto grupę 95, którzy zgłosili się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego 5 SzKzP SP ZOZ w Krakowie w latach 2002 – 2003 z powodu dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. Utworzono również grupę kontrolną złożoną z 30 zdrowych ochotników. W badanej grupie znalazło się 60 mężczyzn i 35 kobiet, w przedziale wiekowym od 40 do 79 lat, średni wiek pacjentów wynosił 62,2 lata ($\pm 10,9$). Wśród badanych 41 osób paliło papierosy, co stanowiło 43,1%, natomiast 38 (40%) pacjentów obciążonych było w wywiadzie chorobami współistniejącymi, zwiększającymi ryzyko wystąpienia OZW (tj. nadciśnienie, cukrzyca, hiperlipidemia).

W niniejszej pracy podjęto próbę oceny przydatności diagnostycznej oznaczeń markerów stanu zapalnego we wczesnej diagnostyce pacjentów zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego z OZW, a w szczególności możliwość wykorzystania obok rutynowo wykonywanych badań troponiny I i CKMB, oznaczeń ultraczułego białka C-reaktywnego, białka amyloidowego A oraz prokalcytoniny we wstępnym różnicowaniu chorych z ostrym incydem wieńcowym, przebiegającym z uszkodzeniem i bez uszkodzenia mięśnia sercowego. W pracy podjęto ponadto próbę wyznaczenia wartości decyzyjnych dla oznaczanych wybranych parametrów, celem wyodrębnienia grupy pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia OZW wymagających intensywnego leczenia łącznie ze skierowaniem na zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej do pracowni hemodynamiki.

Metodyka zastosowana w niniejszej pracy obejmowała oznaczanie białek ostrej fazy za pomocą szybkiej i szeroko dostępnej w warunkach działania laboratorium cito technik immunonefelometrycznych (hsCRP, SAA) firmy Dade-Behring, oraz oznaczanie stężenia PCT przy pomocy metody immunoluminometrycznej z użyciem testów LUMI test PCT firmy BRAHMS, Diagnostika.

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej, mającej za zadanie określenie istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami, a także wyznaczenie punktów odcięcia oraz wartości czułości i swoistości diagnostycznej dla badanych parametrów. Dodatkowo zastosowano metodę regresji logistycznej w celu oceny przydatności łącznego oznaczania wybranych testów pod kątem ich największej przydatności dla potrzeb biochemicznej diagnostyki chorych z OZW.

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, że wartości stężeń dla hs-CRP, PCT i SAA wskazują na możliwość ich praktycznego wykorzystania w celu rozpoznawania ostrych schorzeń wieńcowych spośród wszystkich chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego z dolegliwościami bólowymi w obrębie klatki piersiowej. W oparciu o wykazaną w pracy korelację pomiędzy wzrostem stężenia cTnI i hsCRP ($r=0,90$) oraz pomiędzy cTnI i SAA ($r=0,39$) u chorych z dokonanym zawałem mięśnia sercowego, jak również ze względu na wysoką czułość diagnostyczną łącznego oznaczania przedstawionych powyżej parametrów (84,9% dla cTnI+hsCRP oraz 86,0% dla cTnI+SAA), można polecać uzupełnienie dotychczasowego panelu badań o oznaczanie ich stężenia w ramach szybkiej diagnostyki chorych z klinicznymi objawami zespołu wieńcowego zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego. Pomimo znaczącej roli diagnostycznej PCT we wczesnym wykrywaniu ostrego zespołu wieńcowego (czułość diagnostyczna 84,6%, swoistość diagnostyczna 83,3%), stwierdzono stosunkowo niską wydolność diagnostyczną oznaczeń PCT w wykrywaniu przypadków dokonanego zawału mięśnia sercowego od dusznicy bolesnej. W oparciu o analizę funkcji ROC wyznaczono optymalne dla każdego parametru wartości odcięcia, a następnie wyznaczono wartości czułości i swoistości diagnostycznej. Ze względu na siłę diagnostyczną za najlepszą kombinację czynników prognostycznych rozpoznających sercową przyczynę dolegliwości bólowych u chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć uznano cTnI+PCT (czułość diagnostyczna 100,0%, swoistość diagnostyczna 83,3%), cTnI+CKMB (88,5% i 100%), cTnI+hsCRP (84,9% i 80,8%) oraz cTnI+SAA (80,0% i 78,4%). Jednocześnie w przypadku oznaczania pojedynczych wskaźników wartości czułości diagnostycznej

wynosiły odpowiednio: 84,6% dla PCT, 67,9% dla hs-CRP, 64,8% dla CKMB, 63,9% dla SAA oraz 54,7% dla cTnI. W odniesieniu do rozwoju zmian martwiczych potwierdzono najlepszą wydolność diagnostyczną łącznego oznaczania cTnI+CKMB (czułość 88,9% i swoistość 96,4%), w dalszej kolejności można polecać oznaczanie cTnI+SAA (86,0% i 80,5%), pojedyncze oznaczanie SAA (81,8% i 66,7%) oraz cTnI (78,5% i 94,4%). Równocześnie wykazano, że oznaczanie stężenia hs-CRP w tej grupie chorych cechuje niska czułość diagnostyczna wykluczająca jego udział jako wskaźnika dokonanego zawału mięśnia sercowego.

8. SPIS TABEL I RYCIN

TABELE:

Tabela 1.	Klasyfikacja niestabilnej dławicy piersiowej.	str.9
Tabela 2.	Porównanie wybranych parametrów stanu zapalnego (CRP, PCT, SAA).	str.17
Tabela 3.	Charakterystyka badanych grup chorych.	str.23
Tabela 4.	Rozpoznanie ostateczne u pacjentów w analizowanych grupach.	str.24
Tabela 5.	Lokalizacja dolegliwości bólowych w badanych grupach chorych.	str.25
Tabela 6.	Charakter dolegliwości bólowych podawany przez pacjentów Zgłaszających się do Izby Przyjęć/ Oddziału Ratunkowego.	str.26
Tabela 7.	Epizod bólowy.	str.26
Tabela 8.	Czas trwania dolegliwości bólowych od wystąpienia do chwili zgłoszenia się chorego do Izby Przyjęć/ Oddziału Ratunkowego.	str.26
Tabela 9.	Palenie tytoniu w badanych grupach.	str.27
Tabela 10.	Występowanie chorób towarzyszących w badanych grupach.	str.27
Tabela 11.	Charakterystyka oznaczanych parametrów biochemicznych w surowicy.	str.29
Tabela 12.	Charakterystyka oznaczanych parametrów hematologicznych.	str.30
Tabela 13.	Morfologia krwi pacjentów w badanych grupach.	str.35
Tabela 14.	Porównanie wartości średnich dla jonów potasu, sodu i chloru w badanych grupach I i II.	str.36
Tabela 15.	Porównanie wartości średnich dla stężeń glukozy w obu badanych grupach.	str.37
Tabela 16.	Porównanie wartości średnich dla aktywności enzymów AST i ALT w badanych grupach.	str.38
Tabela 17.	Porównanie wartości średnich dla stężenie mocznika w badanych grupach.	str.39
Tabela 18.	Porównanie średnich stężeń kreatyniny w badanych grupach.	str.40
Tabela 19.	Porównanie stężenia cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji pomiędzy grupą I i II.	str.41
Tabela 20.	Porównanie wyników oznaczeń wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego w grupie z zawałem (IB) względem pozostałych grup.	str.42
Tabela 21.	Porównanie wartości średnich dla analizowanych wskaźników stanu zapalnego w badanych grupach chorych (IA,IB,II) oraz u zdrowych	str.43
Tabela 22.	Analiza funkcji ROC dla hs-CRP oznaczanego w grupach chorych z OZW i u chorych z dolegliwościami bólowymi pozasercowymi.	str.46

Tabela 23.	Analiza funkcji ROC dla SAA oznaczanego w grupach chorych z OZW i u chorych z dolegliwościami bólowymi pozasercowymi.	str.48
Tabela 24.	Analiza funkcji ROC dla PCT oznaczanej w grupach chorych z OZW i u chorych z dolegliwościami bólowymi pozasercowymi.	str.50
Tabela 25.	Analiza funkcji ROC dla CK oznaczanego w grupach chorych z OZW i u chorych z dolegliwościami bólowymi pozasercowymi.	str.52
Tabela 26.	Analiza funkcji ROC dla CK-MB oznaczanego w grupach chorych z OZW i u chorych z dolegliwościami bólowymi pozasercowymi.	str.54
Tabela 27.	Analiza funkcji ROC dla cTnI oznaczanej w grupach chorych z OZW i u chorych z dolegliwościami bólowymi pozasercowymi.	str.56
Tabela 28.	Analiza funkcji ROC dla stężenia cholesterolu i jego frakcji oznaczanych w grupach chorych z OZW i u chorych z dolegliwościami bólowymi pozasercowymi.	str.58
Tabela 29.	Analiza funkcji ROC dla wybranych elektrolitów w grupach z OZW i w grupie z dolegliwościami bólowymi pozasercowymi.	str.60
Tabela 30.	Analiza funkcji ROC dla stężenia glukozy w grupach z OZW i w grupie z dolegliwościami bólowymi pozasercowymi.	str.62
Tabela 31.	Analiza funkcji ROC dla stężenia mocznika w grupach z OZW i w grupie z dolegliwościami bólowymi pozasercowymi.	str.64
Tabela 32.	Analiza funkcji ROC dla stężenia kreatyniny w grupach z OZW i w grupie z dolegliwościami bólowymi pozasercowymi.	str.66
Tabela 33.	Analiza funkcji ROC dla zmian aktywności AST i ALT w grupach z OZW i w grupie z dolegliwościami bólowymi pozasercowymi.	str.68
Tabela 34.	Diagnoza ostateczna w grupie chorych hospitalizowanych z przyczyn związanych z niedokrwieniem mięśnia sercowego.	str.69
Tabela 35.	Porównanie wyników wybranych badań wykonywanych u pacjentów przy przyjęciu do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego w grupie chorych z niestabilną dławicą piersiową (IA) i dokonanych zawałem serca.	str.70
Tabela 36.	Analiza krzywej ROC dla cTnI w różnicowaniu pomiędzy OZW przebiegającym bez cech uszkodzenia mięśnia sercowego (IA) od pozostałych chorych z uszkodzeniem m. sercowego.	str.72
Tabela 37.	Opis krzywej ROC dla hsCRP w różnicowaniu pomiędzy dwoma grupami chorych z objawami OZW przebiegających bez cech uszkodzenia (IA) i z cechami uszkodzenia m. sercowego.	str.74
Tabela 38.	Opis krzywej ROC dla PCT w podgrupach IA i IB.	str.75
Tabela 39.	Opis krzywej ROC dla CK-MB w grupie chorych z OZW (IA i IB).	str.77
Tabela 40.	Porównanie zdolności diagnostycznej rozpoznania schorzeń	

wieńcowych parametrów grupie wszystkich chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego dla wybranych parametrów laboratoryjnych. str.78

- Tabela 41.** Porównanie zdolności dyskryminowania dokonanego zawału mięśnia sercowego (IB) od dusznicy bolesnej (IA) dla wybranych wskaźników. str.81
- Tabela 42.** Podział pacjentów w badanych grupach ze względu na poziom lipidów. str.83
- Tabela 43.** Wskaźniki frakcji lipidowych w ocenie ryzyka OZW. str.84
- Tabela 44.** Wartość diagnostyczna oznaczeń parametrów lipidowych. str.84
- Tabela 45.** Korelacje pomiędzy wybranymi parametrami oraz stężeniem SAA u chorych ze świeżym zawałem mięśnia sercowego. str.86

RYCINY:

- Rycina 1.** Klasyfikacja OZW w zależności od obrazu EKG i oznaczeń biochemicznych innych markerów uszkodzenia mięśnia sercowego str.18
- Rycina 2.** Uproszczona sekwencja zjawisk przebiegających od momentu zakażenia do rozwoju choroby niedokrwiennej serca i wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. str.19
- Rycina 3.** Algorytm oceny ryzyka u chorych z niestabilną dławicą piersiową na podstawie EKG i powtarzanych oznaczeń troponiny. str.20
- Rycina 4.** Krzywa ROC – analiza zdolności dyskryminacyjnej dla hsCRP w wyróżnianiu pacjentów z OZW od pozostałych chorych str.45
- Rycina 5.** Krzywa ROC analiza zdolności dyskryminacyjnej dla SAA w wyróżnianiu pacjentów z OZW od pozostałych chorych. str.47
- Rycina 6.** Analiza zdolności dyskryminacyjnej dla PCT w diagnostyce pacjentów z bólem w klatce piersiowej. str.49
- Rycina 7.** Analiza funkcji ROC dla aktywności CK oznaczanego w grupach chorych z OZW i w grupie z dolegliwościami bólowymi pochodzenia pozasercowego. str.51
- Rycina 8.** Analiza funkcji ROC dla aktywności CK-MB oznaczanego w grupach chorych z OZW i w grupie z dolegliwościami bólowymi pochodzenia pozasercowego. str.53
- Rycina 9.** Analiza funkcji ROC dla cTnI oznaczanego w grupach chorych z OZW i w grupie z dolegliwościami bólowymi pochodzenia pozasercowego. str.55
- Rycina 10.** Określenie punktów krytycznych dla lipidów w badanym materiale uzyskanym od pacjentów z bólem w klatce piersiowej. str.57

Rycina 11.	Określenie punktów krytycznych dla potasu, sodu i chlorków pomiędzy grupami I i II.	str.59
Rycina 12.	Określenie punktu krytycznego dla glukozy w materiale badanym pomiędzy grupami I i II.	str.61
Rycina 13.	Określenie punktu krytycznego dla mocznika w materiale badanym pomiędzy grupami I i II.	str.63
Rycina 14.	Określenie punktu krytycznego dla kreatyniny w materiale badanym pomiędzy grupami I i II.	str.65
Rycina 15.	Określenie punktów krytycznych dla AST i ALT w materiale badanym pomiędzy grupami I i II.	str.67
Rycina 16.	Troponina I w różnicowaniu OZW z uszkodzeniem i bez uszkodzenia mięśnia sercowego.	str.72
Rycina 17.	Ultraczułe CRP w różnicowaniu OZW z uszkodzeniem i bez uszkodzeń mięśnia sercowego.	str.73
Rycina 18.	Funkcja ROC dla oznaczeń PCT w różnicowaniu OZW z uszkodzeniem i bez uszkodzenia mięśnia sercowego.	str.75
Rycina 19.	Oznaczenia aktywności CK-MB w różnicowaniu OZW z uszkodzeniem i bez uszkodzenia m. sercowego.	str.76
Rycina 20.	Porównanie zdolności diagnostycznej rozpoznania schorzeń wieńcowych dla wybranych parametrów u wszystkich chorych zgłaszających się do Izby Przyjęć Oddziału Ratunkowego z dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej.	str.79
Rycina 21.	Czułość i swoistość diagnostyczna wybranych parametrów laborat. w diagnostyce dokonanej zawału mięśnia sercowego.	str.82
Rycina 22.	Czułość i swoistość diagnostyczna oznaczeń parametrów lipidowych w różnicowaniu pomiędzy sercową i poza sercową przyczyną dolegliwości bólowych w obrębie klatki piersiowej.	str.85
Rycina 23.	Korelacja pomiędzy stężeniem cTnI i hsCRP u chorych z zawałem mięśnia sercowego.	str.87

9. PIŚMIENICTWO

1. **Adams J., Apple F., Jaffe A., Wu A.:** Biomarkery w kardiologii: obecne i przyszłe zastosowanie. D. W. Publishing Poland, Szczecin 2002.
2. **Antman E., Cohen M., Bernink P. et al.:** The TIMI risk score for unstable angina/non ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutical: a method for decision making. *JAMA* 2000, 384(7), 835 – 842.
3. **American Collage of Cardiology** Key Data Elements and Definitions for Measuring the Clinical Management and Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndromes. A report of the ACC Task Force on Clinical Data Standards. *J Am Coll of Cardiol*, 2001,38(7), 2214-2230.
4. **American Collage of Cardiology/American Heart Association** Guidelines for the management of patients with unstable angina and non ST – segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the ACC/ AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* 2000; 102, 1193 – 1209.
5. **Apple F., Falahti A., Paulsen P. et al.:** Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin. Chem.* 1997, 43, 2047 – 2051.
6. **Areskog I., Areskog N., Swahn E. et al.:** Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. *J Intern Med.* 1993, 234, 293 – 301.
7. **Bahr R.D.:** Growth in chest pain emergency departments' trough out the USA. A cardiologist's spin on solving the heart attack problem. *Coronary Artery Diseases*, 1995; 6 (10), 827-830.
8. **Barnes P., Karin M.:** Mechanism of disease: Nuclear factor kB – a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N. Eng. J. Med.* 1997, 336, 1041 – 1045.

9. **Baykut D., Schulte–Herbruggen J., Krian A.:** The values of procalcitonin as an infection marker in cardiac surgery. *Eur J Med. Res.* 2000, 29, 5, 530 – 536.
10. **Biassuci L., Liuzzio G., Fantuzzi G. et al.:** Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL–6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in – hospital coronary events. *Circulation* 1999, 99, 2079 – 2084.
11. **Biasuci L., Liuzzo G., Grille R. et al.:** Elevated levels of C–reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999, 99, 855 – 860.
12. **Blake G., Ridker P.:** C–reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am. Coll. Cardiol.* 2003, 19,42, 37S – 42S.
13. **Bleier J., Vorderwinkler K., Falkensammer J. et al.:** Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin. Chem.* 1998, 44, 1912 – 1918.
14. **Bolibar I., Eckardstein A., Assmann G. Thompson S.:** Short–term prognostic value of lipid measurements in patients with angina pectoris. *Thromb. Haemost.* 2000, 84,955 – 960.
15. **Braunwald E.:** Heart diseases. WB Saunders Company 5-th edition 1997.
16. **Braunwald E., Jones R., Mark D. et al.:** Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994, 90, 613 – 620.
17. **Buratti T., Ricevuti G., Pechlaner C. et al.:** Plasma level of procalcitonin and interleukin –6 in acute myocardial infarction. *Inflamm.* 2001, 25, 2, 97- 100.
18. **Casagrande I., Boverio R., Baio R. et al.:** Chest pain unit and decentralized testing of cardiac markers. *Clin. Chim Acta* 2001, 311, 63 – 66.
19. **Chao T.H., Li Y.H., Tsai W.C. et al.:** C–reactive protein as a useful marker for acute coronary syndrome manifested with acute chest pain. *J. Am. Coll. Card.* 2000, 35, 388 – 389.
20. **Choussat R., Montalescot G., Collet J. et al.:** Effect of Prior Exposure to Chlamydia Pneumoniae, Helicobacter Pylori, or Cytomegalovirus on the Degree of Inflammation and One-Year Prognosis of Patients with Unstable Angina Pectoris or Non-Q-Wave Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 2000, 86, 379-384.
21. **Christenson R., Azzazy H.:** Biochemical markers of acute coronary syndromes. *Clin. Chem.* 1998, 44:8, 1855 – 1864.

22. **Christenson R., Duh S., Newby L. et al.:** Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short – term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. GUSTO IIa investigators. *Clin. Chem.* 1998, 44, 494 – 501.
23. **Crea F., Biasucci I., Buffon. et al.:** Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am. J Cardiol.* 1997, 80, 10 – 16.
24. **Danesh J.:** Coronary heart disease, Helicobacter pylori, dental disease, Chlamydia pneumoniae and Cytomegalovirus: metaanalyses of prospective studies. *Am. Heart J* 199, 138, 434 – 437.
25. **Daniel G., Gupta R., Gillespie J. et al.:** Jądrowy czynnik kappa B: marker aktywności choroby wieńcowej? z Adams J.E., Apple F.S., Jaffe A., S. Wu A.H.B.: Biomarkery w kardiologii: współczesne i przyszłe zastosowanie. D.W. Publishing Poland, Szczecin 2002.
26. **Dudek D., Chyrchel J., Legutko J. et al.:** Outcomes of patients presenting with acute coronary syndromes and negative troponin T. *International J. Card.* 2003, 88, 1, 49 – 55.
27. **Dudek D., Żmudka K.:** Nowa strategia leczenia zawału serca. Zasady organizacji małopolskiego programu interwencyjnego leczenia zawału serca. Krakowskie Wydawnictwo Medyczne, Kraków 2001.
28. **Erren M., Reinecke H., Junker R. et al.:** Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999, 19(10), 2355 – 2263.
29. **Falk E.:** Why do plaques rupture? *Circulation* 1992, 86, 11130 – 11142.
30. **Farkouh M., Smars P., Reeder G. et al.:** A clinical trial of a chest pain observation unit for patients with unstable angina. *N Eng. J Med.* 1998, 339, 1882 – 1888.
31. **Freimark D., Leor D., Hod H. et al.:** Impaired hepatic function tests after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am. J Cardiol.* 1991; 67,6, 535 – 537.
32. **Fukuda Y., Hoshino S., Tanaka I. et al.:** Examination of serum amyloid A protein in kidney transplant patients. *Transplantation Proceedings* 2000; 32, 1796-1798.
33. **Galdiero M., de l'Ero G., Marcatili A.:** Cytokine and adhesion molecule expression in human monocytes and endothelial cells stimulated with bacterial heat shock proteins. *Infect Immun.* 1997, 65, 699 – 707.
34. **Galvani M., Ferrini D., Gezzi F., Ottani F.:** Cardiac markers and risk stratification: an integrated approach. *Clin. Chim. Acta* 2001, 311, 9 – 17.

35. **Gendrel D., Bohuon C.:** Procalcitonin, a marker of bacterial infection. *Infection* 19997, 25, 133 – 134.
36. **Glatz J., Hastrup B., Hermens W. et al.:** Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction: The EUROCARDI multi-center trial. *Circulation* 1997, 96: 1215.
37. **Glatz J.F.C., Hermens W.T.:** Białko wiążące kwasy tłuszczowe jako osoczowy wskaźnik wczesnej oceny ostrych zespołów wieńcowych. z Adams J., Apple F., Jaffe A., Wu A.: Biomarkery w kardiologii: współczesne i przyszłe zastosowanie. D.W. Publishing Poland, Szczecin 2002.
38. **Glatz J., Van der Vusse G., Simoons M. et al.:** Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction. *Clin. Chim. Acta* 1998,272, 87 – 92.
39. **Hamm Ch. H., Braunwald E.:** A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000, 102, 118 – 122.
40. **Hamm C., Goldman B., Heeshen C. et al.:** Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl. J Med.* 1997, 337, 1648 – 1648.
41. **Haverkate F., Thompson S., Pyke S. et al.:** Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997, 349, 9050, 462-466.
42. **Hoffmeister H.M., Ehler R., Buettcher E. et al.:** Acute phase inflammatory reaction depends on the troponin status in unstable angina pectoris. *J Am. Coll. Cardiol.* 2000, 35, 358A.
43. **Ishii J., Wang J., Naruse H. et al.:** Serum concentrations of myoglobin vs. human heart – type cytoplasmic fatty acid – binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin. Chem.*1997, 43, 1372 – 1378.
44. **Kaul P., Fu Y., Hang W. Ch., Harrington R.A. et al.:** for the PARAGON – A and GUSTO – IIb Investigators. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON – A applied to GUSTO IIb. *J AM. Coll. Cardiol.* 2001, 38, 64 – 71.
45. **Kiechl S., Egger G., Mayr M. et al.:** Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. *Circulation* 2001, 103, 1064 – 1070.

46. **Kilger E., Pichler B., Goetz A., Rank N. et al.:** Procalcitonin as a marker of systemic inflammatory after conventional or minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998, 46, 3, 130 – 133.
47. **Kol A. Boucier T., Lichtman A. et al.:** Chlamydial and human heart shock protein 60s activate human vascular endothelium, smooth muscle cells, and macrophages. *J Clin Invest* 1996, 103, 571 – 577.
48. **Kol A., Lichtman A.H., Finberg R.W. et al.:** Heart shock protein (HSP) 60 activate the innate immune response: CD14 is an essential receptor for HSP60 activation of mononuclear cells. *J Immunol.* 2000, 164, 13 – 17.
49. **Korcowska E.:** Rola prokalcytoniny w diagnostyce chorób wewnętrznych. *Polski Merkuriusz Lekarski* 1999, 7, 42, 251.
50. **Korcowski B.:** Prokalcytonina - nowy parametr ostrej fazy. *Pediatrics polska* 1999, 1, 23,2.
51. **Kralisz P., Kemonia H., Kochman W.:** Znaczniki stanu zapalnego w chorobie wieńcowej *Kardiologia Polska* 2003; 58, 53.
52. **Kristensen S., Haastrup B., Hórdser M. et al.:** Fatty acid-binding protein: a new early marker of AMI. *Scand. J Clin. Lab. Invest.* 1996; 56 (suppl.) 225, 36 – 37.
53. **Kumada T., Himura Y., Iwata T. et al.:** Liver function in congestive heart failure: abnormal elevation of serum hepatic enzymes and hepatic venous low velocity. *Japon Circ. J* 1989; 53, 2, 165 – 174.
54. **Lecharny J., Khater D., Bronchard R. et al.:** Hyperprocalcitonemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Crit. Care Med.* 2001; 29, 2, 323 – 325.
55. **Ledue T., Nader R.:** Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin. Chem.* 2003; 49, 8, 1257 – 1271.
56. **Ley K., Huo Y.:** VCAM-1 is critical in atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2001; 107, 1209 – 1210.
57. **Libby P., Egan D., Skarlatos S.:** Role s of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96, 4095 - 4103.
58. **Libby P., Ridker P.:** Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation* 1999; 100, 1148 – 1150.

59. **Lindahl B.:** Markers of myocardial damage in acute coronary syndromes—therapeutic implications. *Clin. Chim. Acta* 2001; 311, 27 – 32.
60. **Liuzzo G., Biasucci L. M., Galimore J. et al.:** The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe angina. *N England J of Medicine* 1994, 331(7): 417-424.
61. **Liuzzo G., Biasucci L., Gallimore J. et al.:** Enhanced inflammatory response in patients with pre-infarction unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34(6), 1696-1703.
62. **Liuzzo G., Rizzello V.:** C-reactive protein and primary prevention of ischemic heart disease. *Clin. Chim. Acta* 2001; 311, 45 – 48.
63. **Lusher M., Thygesen K., Ravkilde J. et al.:** Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997, 96, 2578 – 2585.
64. **Maass M., Bartels C., Engel P. et al.:** Endovascular presence of viable *Chlamydia pneumoniae* is a common phenomenon in coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998, 31, 827 – 832.
65. **Mair J., Morandell D., Genser N. et al.:** Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponin I and T for acute myocardial infarction. *Clin. Chem.* 1995, 41, 1266 – 1272
66. **Mair J., Thome – Kromer B., Wagner J. et al.:** Concentration time course of troponin and myosin subunits after acute myocardial infarction. *Coronary Artery Disease* 1994, 5, 865 – 872.
67. **Mazzone A., de Servi S., Mazucchelli I. et al.:** Increased concentrations of inflammatory mediators in unstable angina: correlation with serum troponin T. *Heart* 2001, 85, 5, 571 – 575.
68. **Meier C., Jick S. Derby L. et al.:** Acute respiratory tract infection and risk of first time acute myocardial infarction. *Lancet* 1998, 351, 1467 – 1471.
69. **Meisner M.:** Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin. Chim. Acta* 2002, 323, 17 – 29.
70. **Morrow D., Antman E., Charlesworth A. et al.:** TIMI Risk Score for ST – Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score For Risk Assessment at Presentation An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation* 2000, 102, 2031 – 2037.

71. **Morrow D., Riafi N., Antman E. et al.:** C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999, 31, 1460 – 1465.
72. **Morrow D., Rafai N., Antman E.M. et al.:** Serum Amyloid A predicts early mortality in acute coronary: A TIMI 11A substudy. *J. Coll. Cardiol.* 2000, 35, 358.
73. **Myocardial Infarction Redefined** – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American Collage of Cardiology Committee for 2001, 103, 14, 1832 – 1837. Redefinition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal*, 2000; 21, 1502 – 1513.
74. **Muhlestein J., Hammond E., Carlquist J. et al:** Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27, 1555-1561.
75. **Newby L., Storrow A., Gibler W. et al.:** Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: the chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin , and troponin I. *Circulation* 2001, 103, 1832 – 1837.
76. **Nieminen N., Mattila K., Valtonen V.:** Infection and inflammation as risk factor for myocardial infarction. *European Heart Journal* 1993; 14, 12 – 16.
77. **Okamoto F., Sohmiya K., Ohkaru Y. et al.:** 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.
78. **Oostenbroek R., Willems G., Boumans M. et al.:** Liver damage as a potential source of error in the estimation of myocardial infarct from plasma creatine kinase activity. *Cardiovasc. Res.* 1985, 19, 2, 113 – 119.
79. **Opolski G., Filipiak K., Poloński L.:** Ostre zespoły wieńcowe. *Urban&Partner*, Wrocław 2002.
80. **Ornato J.P.:** Role of emergency department in decreasing the time to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Clinical Cardiology*, 1990; 13, 48-52.
81. **Pantteghini M.:** Diagnostic application of CK MB mass determination. *Clin. Chim. Acta* 1998, 272, 23 – 31.
82. **Pantthegini M., Apple F.S., Christenson R. H. et al.:** Proposal from IFCC Committee on Standardization of markers of Cardiac Damage (C-SMDC):

- Recommendations on use of biochemical markers of cardiac damage in acute coronary syndromes. *Scand J Clin. Lab Invest.* 59 (Suppl 230) 1999, 103-123
83. **Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T.:** Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000, 102, 2165 – 2168.
84. **Peetermans W., Raats C., van Furth R. et al.:** Mycobacterial 65 – kilo Dalton heart shock protein induces tumor necrosis factor alpha and interleukin 6, reactive nitrogen intermediates, and toxoplasmastic activity in murine peritoneal macrophages. *Infect Immun.* 1995, 63, 3454 – 3458.
85. **Piechota W., Piechota W.:** Białko C-reaktywne o wysokiej czułości w ocenie zagrożenia chorobami układu krążenia. DBD, Warszawa 2001.
86. **Piechota W., Piechota W.:** Białkowe markery uszkodzenia mięśnia sercowego. BioMerieux Polska, Warszawa 2002.
87. **Plebani M.:** Biochemical markers of cardiac damage: from efficiency to effectiveness. *Clin. Chim. Acta* 2001, 311, 3 – 7.
88. **Quinn M., Moliterno D.J.:** Troponins in acute coronary syndromes. More TACTICS for early invasive strategy. *JAMA* 2001, 286, 2461 – 2462.
89. **Rader D.J.:** Inflammatory markers of coronary disease. *N Eng J of Medicine*, 2000; 343, 1179 – 1182.
90. **Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology:** management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation.
91. **Remskar M., Horvat M., Hojker S., Noc M.:** Procalcitonin in patients with acute myocardial infarction. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2002, 114, 5 – 6, 205 – 210.
92. **Reith B., Mittelkötter U., Debus S.E. et al.:** Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Digestive Surgery* 1998, 15, 260 – 265.
93. **Ridker R.M., Cushman M., Stampfg M. et al.:** Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J of Medicine*, 1997, 336, 973 – 979.
94. **Ridker P., Hennekens C., Buring J., Rifai N.:** C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in woman. *New England Journal of Medicine* 2000; 342, 836 – 843.
95. **Rifai N., Ridker P.:** A Proposed cardiovascular risk assessment algorithm employing high sensitivity C – reactive protein and lipid screening. *Clin. Chem.* 2001, 47, 28 – 30.

96. **Ritchie M.E.:** Nuclear factor – kB is selectively and markedly activated in humans with unstable angina. *Circulation* 1998, 98, 1707 – 1713.
97. **Roberts R., Zalenski R., Mensah E., et al.:** Costs of an emergency department – based accelerated diagnostic protocol vs. hospitalization in patients with chest pain. *JAMA* 1997, 278, 1670 – 1676.
98. **Rotenburger M.:** Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C–reactive protein. *Clin. Chem. Lab. Medicine* 1999, 37, 275 – 279.
99. **Rupprecht H., Blankenberg S., Bickel C. et al.:** Impact of viral and bacterial infection on long term prognosis in patient with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104, 25 –31.
100. **Russwurm S.:** Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clin. Chem. Lab. Medicine* 1999, 37, 789 – 797.
101. **Savonitto S., Ardissino D., Granger C. et al.:** Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *J. Am. Med. Ass.* 1999, 281, 707 – 713.
102. **Siskovick D., Schwartz S., Corey L. et al.:** Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus type 1, and cytomegalovirus and incident myocardial infarction and coronary heart disease death in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2000, 102, 2335 – 2340.
103. **Steel M., Whitehead A.S.:** The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today.* 1994, 15, 2, 81-88.
104. **Stubbs P., Collinson P.:** Point of care testing: a cardiologist’s view. *Clin. Chim. Acta* 2001, 311, 57 – 61.
105. **Tatum J., Jesse R., Kontos M. et al.:** Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann. Emerg. Med.* 1997, 29, 116 – 125.
106. **Thomson J., Macintosh A., Barth J.:** Troponin for acute coronary syndromes: has NICE got it right? *Ann. Clin. Biochem.* 2002, 39, 194 – 195.
107. **Topol E.:** A guide to therapeutic decision – making in patient with non ST – elevation acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003 19, 41, 123 – 129.
108. **Torzewski M., Rist C., Mortensen R.F. et al.:** C–reactive protein in the arterial intima: role of C–reactive protein receptor–dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000, 20, 2094 – 2099.

109. **van der Wal A., Becker A., Van den Loos C., Das P.:** Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994, 89, 36 – 44.
110. **de Winter R.:** C-reactive protein and cardiac troponin for early risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Clin. Chim. Acta* 2001, 311, 53 – 56.
111. **de Winter R., Bholasingh R., Lijmer J., Koster R., Gorgels J. et al.:** Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q wave myocardial infarction. *Cardiovascular Res.* 1999, 42, 240 – 245.
112. **de Winter R., Koster R., Sturk A., Sanders G.:** Value of myoglobin, troponin T and CKMB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995, 92, 3401 – 3407.
113. **Wu A. H., Apple F. S., Gibler W. B., et al.:** National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the Use of Cardiac Markers in Coronary Artery Diseases *Clin. Chem.* 1999, 45; 7: 1104-1123.
114. **Wu A. H., Ford L.:** Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin. Chim. Acta* 1999, 284, 223-237.
115. **Yoshimoto K., Tanaka T., Somiya K. et al.:** Human heart – type cytoplasmic fatty acid – binding protein as an indicator of acute myocardial infarction. *Heart vassels* 1995, 10, 304 – 309.
116. **Zebrack J., Anderson J.:** Rola zapalenia i zakażenia w patogenezie i rozwoju choroby wieńcowej. *Current Cardiology Reports* (wyd. pol.) 2002; 4, 278-288.
117. **Zhu J., Nieto F.J., Horne B.D. et al.:** Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death. *Circulation* 2001; 103, 45 – 51.
118. **Zhu J., Quyyumi A., Norman J. et al.:** Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels. *Am. J. Cardiol.* 2000, 85,140 – 146.

10. SUMMARY

Patients with chest pain are one of the most common groups of cases admitted to the Emergency Departments. The diagnosis of chest pain - confirming or excluding acute coronary syndromes (ACS), is based on physical examination history, ECG tracing, and biochemical tests on admission to the hospital. The role of inflammation as a pathogenic factor responsible for the atherosclerotic plaque destabilisation suggests advantages of measurement inflammatory factors in patients with suspicious ACS. Inflammatory factors include acute phase reactants for example C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA), fibrinogen, cytokines and other markers of inflammation like procalcitonin (PCT).

The aim of the study was estimation of diagnostic value for same new (beside well known: cTnI and CKMB), inflammatory markers like high sensitivity CRP, SAA and PCT in chest pain cases admitted to Emergency Department of 5th Military Hospital in Cracow and Municipal Hospital in Bytom between 2002-2003 years. During investigation sensitivity and specificity of inflammatory factors were estimated. The cut-off points for those markers were tried to establish, which could be useful at ACS risk stratification.

The study has carried out in group of 95 patients. The group has consisted of 60 males and 35 females, mean age 62,2 (range 40-79 years). Among them have been 41 (43,1%) smokers and 38 (40%) had been suffered from another diseases (hypertension, diabetes, hyperlipidemia) as well known increasing acute coronary events risk factors. The reference group consisted of 30 healthy volunteers (15 males and 15 females) who donated their blood on fasting for the purpose of this study. Patients undergoing clinical examination were informed about the study and gave written consent for use of their blood samples. Medical Military Institute Ethics Committee approved the use of samples described in this work (number 61/2003).

C-reactive protein and serum amyloid A were measured by immunonephelometric method on the Behring 100 Nephelometer Analyser (Dade-Behring Diagnostic Inc. Westwood, MA, USA). Procalcitonin was determined by immunoluminometric method with LUMI tests PCT (Brahms Diagnostika, Germany).

All variables distributed normally are presented as mean \pm SD; those with non-normal distribution are presented as median and range. The Mann-Whitney U-test and

the Kruskal-Wallis tests were used for difference between variables, as appropriate. A significance level of $p < 0,05$ was considered statistically significant. Sensitivity, specificity, optimal cut-off points for study parameters were calculated with the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Statistical analysis was performed with Statistica 5.5 (StatSoft Inc., Tulsa, USA). and Stats Direct 1.7.3. (StatsDirect Ltd., Cambridge, England) software packages.

According to obtained results, hsCRP, SAA, PCT measurements could be helpful tools in early detection of acute coronary syndromes. The remarkably positive correlation between cardiac troponin I (cTnI) and hsCRP ($r=0,90$; $p < 0,01$), also between cTnI and SAA ($r=0,39$; $p < 0,01$) have been observed in patients with myocardial infarction. PCT has been less effective as a marker of myocardial infarction.

The best combination of parameters in detection ACS were simultaneous measurements of cTnI with PCT (sensitivity 100% and specificity 83,3%), cTnI with hsCRP (sensitivity 84,9%; specificity 80,8%) and cTnI with SAA (80,8%;78,4%). Individual measurement of the studied inflammatory markers had less diagnostic sensitivity: PCT about 84,6%; hsCRP - 67,9% and SAA only 63,9%. Diagnostic value in cases of myocardial necrosis established for simultaneous determination of cTnI and CKMB had sensitivity 86,0% and specificity 96,4% and for cTnI and SAA 86,0% and 80,5%, respectively. Diagnostic accuracy for the single determination of cTnI had diagnostic sensitivity 78,5% and specificity 94,4%, but SAA about 81,8% and 66,7% respectively. Single hsCRP measure has been shown as ineffective marker of myocardial infarction.