

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Katarzyna Stopyra

**Stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1
a wydolność serca u chorych leczonych angioplastyką wieńcową
z powodu pierwszego zawału serca**

Praca doktorska

Promotor
Prof. dr hab. med. Wiesława Piwowska

Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Kierownik: Prof. dr hab. med. Wiesława Piwowska

KRAKÓW 2009

*Składam serdeczne podziękowania
Szanownej Pani Profesor Wiesławie Piwowskiej
za inspirację do pracy naukowej i cenne uwagi
podczas pisanie dysertacji doktorskiej.*

SPIS TREŚCI :

1. Alfabetyczny spis stosowanych skrótów	4
2. Wprowadzenie	7
3. Cel pracy	22
4. Materiał	23
5. Metodyka	25
5.1 Badania w pierwszej dobie hospitalizacji	25
5.2 Badania w trzeciej dobie hospitalizacji.....	29
5.3 Badania po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego.....	32
5.4 Analiza statystyczna.....	37
6. Wyniki badań	39
6.1 Charakterystyka ogólna badanych chorych.....	39
6.2 Wydolność serca u badanych chorych	41
6.3 Tętnice dozawałowe u badanych chorych.....	42
6.4 Badania biochemiczne u badanych chorych.....	44
6.5 Badania echokardiograficzne u badanych chorych.....	48
6.6 Wysiłkowy test spiroergometryczny u badanych chorych.....	51
6.7 Stężenia IGF-1, IGFBP-3 a wiek i płeć badanych chorych.....	52
6.8 Stężenia IGF-1, IGFBP-3 a czas od początku bólu zawałowego do PCI.....	53
6.9 Stężenia IGF-1, IGFBP-3 a wielkość martwicy mięśnia sercowego....	54
6.10 Stężenia IGF-1, IGFBP-3 a stężenie NTproBNP.....	56
6.11 Stężenia IGF-1, IGFBP-3 a wydolność serca u badanych chorych.....	56
6.12 Stężenia IGF-1, IGFBP-3 a funkcja serca w ocenie echokardiograficznej.....	68
6.12.1 Funkcja skurczowa lewej komory serca	68
6.12.2 Funkcja rozkurczowa lewej komory serca.....	72
6.12.3 Indeks masy lewej komory serca.....	78
6.12.4 Funkcja skurczowa prawej komory serca.....	80
6.13 Stężenia IGF-1, IGFBP-3 a wysiłkowy test spiroergometryczny.....	82
6.14 Wpływ wybranych zmiennych na wydolność serca.....	85
7. Omówienie wyników.....	88
8. Wnioski	105
9. Streszczenie	106
10. Spis tabel	119
11. Spis rycin	121
12. Piśmiennictwo	123

1. ALFABETYCZNY SPIS UŻYWANYCH SKRÓTÓW

A	prędkość maksymalna napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka
A'	prędkość ruchu pierścienia zastawki mitralnej po skurczu przedsionka
ALS	(ang. <i>acid labile subunit</i>) kwasolabilna podjednostka alfa
ANP	(ang. <i>atrial natriuretic peptide</i>) przedsionkowy peptyd natriuretyczny
ATP-aza	adenozynotrifosfataza
AT	(ang. <i>anaerobic threshold</i>) próg beztlenowy
BMI	(ang. <i>body mass index</i>) indeks masy ciała
BNP	(ang. <i>brain natriuretic peptide</i>) mózgowy peptyd natriuretyczny
BSA	(ang. <i>body surface area</i>) powierzchnia ciała w m ²
CCS	(ang. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>) klasyfikacja ciężkości dławicy wg Kandyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego
CK	kinaza kreatynowa
CK-MB	izoenzym sercowy kinazy kreatynowej
CO₂	dwutlenek węgla
DT	(ang. <i>deceleration time</i>) czas deceleracji fali E napływu mitralnego
E	prędkość maksymalna fali wczesnego napływu mitralnego
E'	wczesnorozkurczowa prędkość ruchu pierścienia zastawki mitralnej
E/A	stosunek fali E do A
E/E'	stosunek fali E do fali E'
EF	(ang. <i>ejection fraction</i>) frakcja wyrzutowa lewej komory
EKG	elektrokardiogram
FEV₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FEV₁%	% obliczonej normy FEV ₁ z uwzględnieniem wieku i płci
FEV₁/FVC	stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej płuc
FEV₁/FVC%	% obliczonej normy FEV ₁ /FVC z uwzględnieniem wieku i płci
FT₃	trijodotyronina wolna
FT₄	tyroksyna wolna
FVC	natężona pojemność życiowa płuc
FVC %	% obliczonej normy FVC z uwzględnieniem wieku i płci
g	gram
godz.	godzina
GH	(ang. <i>Growth Hormone</i>) hormon wzrostu
H₂O₂	nadtlenek wodoru
HR	(ang. <i>heart rate</i>) częstość rytmu serca na minutę

IGF-1	(ang. <i>Insulin-like Growth Factor -1</i>) insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1
IGFBPs 1-6	(ang. <i>IGF-binding proteins 1-6</i>) białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1 od 1 do 6
IGFR I	receptor typu I dla IGF-1
IU	jednostka międzynarodowa
IVRT	(ang. <i>isovolumetric relaxation time</i>) czas rozkurczu izowolumetrycznego
IVT	(ang. <i>interventricular septum thickness diastolic</i>) końcoworozkurczowy wymiar przegrody międzykomorowej
kd	kilodalton
kg	kilogram
kPa	kilopaskal
l	litr
LA	(ang. <i>left atrium</i>) lewy przedsionek
LVEDD	(ang. <i>left ventricle end-diastolic diameter</i>) wymiar końcoworozkurczowy lewej komory
LVEDV	(ang. <i>left ventricle end-diastolic volume</i>) objętość końcoworozkurczowa lewej komory
LVESV	(ang. <i>left ventricle end-systolic volume</i>) objętość końcowoskurczowa lewej komory
LVMi	(ang. <i>left ventricle mass index</i>) indeks masy lewej komory
m²	metr kwadratowy
m.c.	masa ciała w kg
MET	(ang. <i>metabolic equivalent</i>) równoważnik metaboliczny
min	minuta
ml	mililitr
mm	milimetr
mmol	milimol
mRNA	(ang. <i>messenger RNA</i>) informacyjny kwas rybonukleinowy
ms	milisekunda
n	(ang. <i>number</i>) liczebność grupy
ng	nanogram
NO	tlenek azotu
NS	(ang. <i>non-significance</i>) brak znamienności statystycznej
NTproBNP	N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu-B
NYHA	(ang. <i>New York Heart Association</i>) klasyfikacja czynnościowa niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego
O₂	tlen

PAPP-A	(ang. <i>pregnancy-associated plasma protein</i>) białko osoczowe związane z ciążą
pg	pikogram
pmol	pikomol
PCI	(ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>) pierwotna przezskórna angioplastyka wieńcowa
PWT	(ang. <i>posterior wall thickness diastolic</i>) końcoworozkurczowy wymiar ściany tylnej lewej komory
rhGH	rekombinowany ludzki hormon wzrostu
rhIGF-1	rekombinowany ludzki IGF-1
rż	rok życia
SD	(ang. <i>standard deviation</i>) odchylenie standardowe
SERCA 2a	wapniowa ATP-aza siateczki sarkoplazmatycznej w kardiomiocytach
STEMI	(ang. <i>ST-elevation myocardial infarction</i>) zawał serca z uniesieniem odcinka ST
TAPSE	(ang. <i>tricuspid annulus plane systolic excursion</i>) przesunięcie amplitudy ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej
TDE	tkankowa echokardiografia met. Dopplera
TIMI	(ang. <i>thrombolysis in myocardial infarction trial flow grade</i>) skala oceny przepływu w nasierdziowej tętnicy wieńcowej
TnI	troponina I
TSH	hormon tyreotropowy
ug	mikrogram
umol	mikromol
VCO₂	ilość wydychanego w ciągu minuty dwutlenku węgla
VE	wentylacja minutowa
VE/VCO₂	wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla
VO₂	zużycie tlenu na minutę
VO_{2 max}	maksymalne zużycie tlenu na minutę
VO_{2peak}	szczytowe zużycie tlenu na minutę
WMSI	(ang. <i>wall motion score index</i>) wskaźnik kurczliwości lewej komory
WTS	wysiłkowy test spiroergometryczny

2. WPROWADZENIE

Zawał mięśnia sercowego nadal jest poważnym problemem zdrowotnym. Jest on kliniczną manifestacją krytycznej fazy choroby wieńcowej [1]. Choroba wieńcowa, a przede wszystkim zawał serca, jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności w Europie [2,3]. Zawał serca może prowadzić do pogorszenia wydolności układu krążenia, zmniejszenia tolerancji wysiłku i jakości życia chorych. Zwykle jest on wywołany zakrzepem krwi zamykającym światło tętnicy wieńcowej w miejscu uszkodzenia niestabilnej blaszki miażdżycowej [4,5]. Według aktualnych poglądów stabilność blaszki miażdżycowej jest wypadkową aktywności toczących się w niej procesów: zapalnego i reparacyjnego, i jest niezależna od rozmiarów blaszki [6]. Wyznacznikiem strukturalnym „niestabilności” blaszki miażdżycowej jest duży (> 40% objętości blaszki), miękki rdzeń lipidowy, ze znaczną zawartością płynnych estrów cholesterolu, cienka i uboga w kolagen pokrywa łącznotkankowa oraz duża zawartość komórek zapalnych, głównie makrofagów [1]. Pęknięcie niestabilnej blaszki miażdżycowej i nagłe zamknięcie tętnicy wieńcowej zaopatrującej dany obszar mięśnia serca prowadzi do krytycznego niedokrwienia i martwicy. Proces martwicy zaczyna się już po 15-20 minutach trwania ostrego niedokrwienia [1,4]. Istotnym następstwem jest uszkodzenie mięśnia sercowego, prowadzące do upośledzenia kurczliwości komór serca. Konsekwencją utraty czynnościowej tkanki kurczliwej jest uruchomienie mechanizmów naprawczych, których efektem jest powstanie blizny w obszarze zawału. Martwica komórek mięśnia sercowego inicjuje naciek zapalny, który rozpoczyna fazę procesów naprawczych. Początkowo w obrębie strefy zawału pojawiają się neutrofile, które podobnie jak uszkodzone kardiomiocyty, są źródłem wielu aktywnych substancji, m.in. cytokin. Związki te mają właściwości chemotaktyczne, aktywujące krążące makrofagi i pobudzające proliferację fibroblastów [7]. Fibroblasty następnie ulegają

przekształceniu w miofibroblasty wykazujące wysoką ekspresję receptorów wobec m.in. angiotensyny II. Są także głównym źródłem kolagenu typu I i III w procesie formowania blizny pozawałowej [8,9]. Synteza kolagenu typu I i III jest regulowana przez wiele czynników: tlenek azotu, angiotensynę II, aldosteron, a także przez wzrost naprężenia ściany lewej komory [10]. Kolejnym etapem procesów naprawczych jest tworzenie tkanki ziarninowej, co ma miejsce w 2-3 dobie po zawale mięśnia sercowego. Następnie po około 3 tygodniach od zawału makrofagi i część miofibroblastów ulega apoptozie. Ostatecznie po 4 tygodniach od zawału serca powstaje blizna pozawałowa, składająca się z sieci dojrzałych, wytrzymałych włókien kolagenowych typu I i III, oraz miofibroblastów [9,10].

Wielkość obszaru martwicy determinuje wydolność serca. Jeśli obszar martwiczej tkanki mięśnia sercowego jest stosunkowo niewielki, mniejszy niż 15-20% lewej komory, wówczas globalna czynność skurczowa jest zwykle zachowana poprzez wzmożoną czynność skurczową pozostałej części mięśnia nieobjętej niedokrwieniem. Jeżeli natomiast obszar martwicy przekracza 20-25% mięśnia lewej komory, dochodzi do upośledzenia globalnej funkcji komory i opróżniania jej z krwi, a w konsekwencji nawet do ostrej zastoinowej niewydolności serca. Jeśli zaś zawał serca jest rozległy, obejmujący ponad 35% obszaru lewej komory, może doprowadzić do wystąpienia obrzęku płuc i/lub wstrząsu kardiogennego [11]. Uważa się, że istnieją dwa dobrze scharakteryzowane główne wyznaczniki ostatecznej rozległości zawału serca, a mianowicie lokalizacja miejsca niedrożności wyznaczająca obszar ryzyka oraz ciężkość i czas trwania niedokrwienia mięśnia sercowego [1]. Dzięki coraz częstszemu wprowadzaniu nowoczesnych metod leczenia ostrego zawału serca, w tym ułatwionej rewaskularyzacji metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej, została ograniczona wielkość martwicy mięśnia sercowego oraz obniżona istotnie śmiertelność z powodu

zawału serca [4,5]. Przed wprowadzeniem oddziałów intensywnej opieki kardiologicznej w latach 60. śmiertelność szpitalna z powodu zawału mięśnia sercowego wynosiła 25-30%. Śmiertelność w erze przed wprowadzeniem leczenia fibrynolitycznego, co miało miejsce w połowie lat 80., wynosiła ok. 16%. W ostatnich latach wraz z rozpowszechnieniem interwencji na naczyniach wieńcowych, leków fibrynolitycznych, leczenia przeciwzakrzepowego i prewencji wtórnej, ogólna śmiertelność w pierwszym miesiącu po zawale serca zmniejszyła się do 4-6% [4,5]. Wczesne udrożnienie tętnicy dozawałowej uznawane jest obecnie za optymalny sposób leczenia zawału mięśnia sercowego. Przyjmuje się, że zawał serca wywołany przez niedrożność gałęzi międzykomorowej przedniej, powoduje większe uszkodzenie mięśnia sercowego, co jest związane z większym obszarem unaczynianym przez wyżej wymienioną tętnicę. Dla wyniku leczenia, za pomocą inwazyjnej rewaskularyzacji naczyń wieńcowych metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej, istotne znaczenie ma również czas jaki minął od wystąpienia bólu do udrożnienia tętnicy dozawałowej [10]. Ograniczenie strefy martwicy mięśnia sercowego poprzez wczesną inwazyjną reperfuzję metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej pozwoliło na osiągnięcie dużego postępu w prewencji niewydolności krążenia po zawale serca. Postępowanie to jednak, nie chroni całkowicie przed tworzeniem się blizny jak i wystąpieniem pozawałowej przebudowy lewej komory serca.

Pozawałowa przebudowa lewej komory, zwana remodelingiem, jest procesem dynamicznym i postępującym. Rezultatem są zmiany wielkości, kształtu, objętości oraz wydolności lewej komory. Remodeling jest zainicjowany już w pierwszych godzinach zawału serca. Na jego stopień oraz dynamikę wpływa wiele czynników, takich jak drożność tętnicy dozawałowej, wielkość obciążenia hemodynamicznego, obecność żywego miokardium w obszarze zawału oraz aktywacja neurohumoralna [8,10,12].

We wczesnej fazie remodelingu dochodzi do tzw. ekspansji zawału, czyli rozciągania i oddalania się od siebie kardiomiocytów, co prowadzi do zmniejszenia grubości oraz wydłużenia ściany lewej komory w obrębie strefy zawału [10,13]. Ekspansja rozwija się w wyniku wzrastającego naprężenia ściany lewej komory, które jest efektem wzrostu objętości i ciśnienia końcoworozkurczowego wynikających z upośledzonej funkcji skurczowej i rozkurczowej w następstwie utraty elementów kurczliwych wywołanych martwicą. Zjawisko ekspansji zawału najczęściej jest obserwowane w odniesieniu do pełnościennego zawału ściany przedniej [13]. Im większy obszar martwicy tym większe prawdopodobieństwo rozwoju niewydolności serca, większe ryzyko powikłań np. pęknięcia ściany lewej komory, czy rozwoju tętniaka pozawałowego, a także gorsze rokowanie. Wśród czynników ograniczających ekspansję wymienić należy m.in. współistniejący przed zawałem przerost mięśnia sercowego [10]. W wyniku ekspresji wielu genów dochodzi do zmian w miokardium na poziomach molekularnym, komórkowym i śródmiąższowym. W proces pozawałowego remodelingu zaangażowane są wszystkie elementy miokardium, a na poziomie komórkowym wiąże się on m.in. z przerostem kardiomiocytów. Obecnie uważa się, że przerost masy mięśniowej lewej komory jest wynikiem zarówno zwiększania wymiarów pojedynczych miocytów, jak i wzrostu ich liczby [7,14]. W rozległych zawałach serca, przerost miocytów jest zwykle niewystarczający do przeciwdziałania sile rozciągania i rozsuwania komórek [10]. Jeżeli przerost nieuszkodzonych miocytów lewej komory nie równoważy zwiększonego naprężenia rozkurczowego, dochodzi stopniowo do postępującej rozstrzeni lewej komory i dalszego wzrostu objętości końcoworozkurczowej. Miocyty ulegają stopniowo rozciąganiu, część z nich podlega apoptozie, a także następują zmiany ułożenia i dezorganizacja włókien mięśniowych lewej komory. W efekcie tego serce przybiera kształt kulisty, staje się mało wydajne

hemodynamicznie [7,14,15]. Ten proces pozawałowej przebudowy lewej komory, jeśli nie zostanie zatrzymany, prowadzi do rozstrzeni i upośledzenia funkcji serca. Wykazano, że postępująca rozstrzeń lewej komory wpływa na przebieg kliniczny pozawałowej niewydolności serca oraz rokowanie u chorych po zawale mięśnia sercowego [13].

Do oceny chorych w ostrej fazie zawału serca stosowana jest klasyfikacja Killipa [5,16,17]. Klasyfikacja ta wiąże się z rokowaniem odległym. Stwierdzono, że klasa IV wg Killipa, czyli wstrząs kardiogeny, występuje u około 5% chorych z ostrym zawałem serca i przebiega z bardzo wysoką śmiertelnością [1]. Parametrami służącymi do przewidywania 30-dniowej śmiertelności w ostrym zawałe mięśnia sercowego, poza klasyfikacją Killipa, są również: wiek, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, częstość rytmu serca oraz lokalizacja zawału [18]. Natomiast w późniejszej fazie zawału mięśnia sercowego, stopień ciężkości niewydolności serca jest zwykle określany za pomocą klasyfikacji czynnościowej NYHA, opracowanej przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*). Rokowanie w niewydolności serca jest nadal poważne. Przeciętnie 50% chorych umiera w ciągu 4 lat [17]. W historii naturalnej choroby wkraczającej w okres objawowy, pierwsze symptomy ograniczają się do nietolerancji wysiłku i męczliwości [19]. W grupie chorych z łagodnymi i umiarkowanymi objawami niewydolności serca, frakcja wyrzutowa lewej komory pozostaje silnym czynnikiem rokowniczym. Rokowanie długoterminowe dla chorych z niewydolnością rozkurczową nie jest dokładnie określone, ale śmiertelność w tej grupie jest mniejsza niż u chorych z dysfunkcją skurczową [19].

W wyniku zaburzeń kurczliwości, już w pierwszych godzinach po zawałe serca dochodzi do wzrostu objętości i ciśnienia końcoworozkurczowego oraz wzrostu naprężenia ściany komory. W celu utrzymania rzutu minutowego dochodzi do

aktywacji wielu zarówno hemodynamicznych, jak i neurohumoralnych mechanizmów kompensacyjnych [10]. Z powodu zwiększonego obciążenia wstępnego następują zmiany zgodnie z mechanizmem Franka-Starlinga [16,20]. Oznacza to, że im większa jest objętość końcoworozkurczowa, tym większe rozciąganie włókien mięśniowych i większa siła skurczu mięśnia lewej komory. W sercu niewydolnym wzrost objętości końcoworozkurczowej powoduje o wiele mniejszy przyrost siły skurczu mięśnia sercowego. Aktywacja m.in. układu adrenergicznego prowadzi w rezultacie do wzrostu siły i częstości skurczów mięśnia komory w obszarze nieobjętym zawałem oraz do wzrostu oporu obwodowego. Jednoczesne zwiększenie stężenia peptydów natriuretycznych (przedsionkowy peptyd natriuretyczny - ANP i mózgowy peptyd natriuretyczny - BNP), zmniejszając opór obwodowy i objętość wewnątrznaczyniową, powodują przejściową poprawę funkcji lewej komory [10]. Zwiększenie naprężenia ściany komory, w wyniku wzrostu objętości i ciśnienia końcoworozkurczowego w lewej komorze, zgodnie z prawem Laplace'a, jest wprost proporcjonalne do jej promienia i ciśnienia panującego w jej wnętrzu, zaś odwrotnie proporcjonalne do grubości ścian [10,20]. Zatem długoterminowe zmiany powodują, że mięsień sercowy ulegając przerostowi kompensuje nadmierne naprężenia ściany lewej komory, co pozwala utrzymać stałą objętość wyrzutową w warunkach zwiększonej objętości końcoworozkurczowej. Przerost kardiomiocytów po zawale serca umożliwia pokonywanie zwiększonych obciążeń objętościowych mimo upośledzonej kurczliwości [10]. Praca przerośniętych kardiomiocytów w warunkach zwiększonego obciążenia jest związana z wydatkowaniem energii. W kardiomiocytach dochodzi więc do licznych zmian m.in. wynikających z pobudzenia ekspresji genów peptydów natriuretycznych, nieprawidłowej ekspresji białek kurczliwych i białek podporowych sarkomerów; zaburzeń ekspresji białek związanych z komórkowym obiegiem jonów wapnia czy też

zaburzeń ekspresji kanałów jonowych [15,21]. W wyniku ekspresji genów płodowych dochodzi do zmiany fenotypu miocytów na fenotyp płodowy [10]. W tych zmienionych kardiomiocytach zwiększona jest synteza izoformy beta łańcuchów ciężkich miozyny, w prawidłowych zaś miocytach przeważa forma alfa [21]. Wzrasta również ilość alfa-aktyny typu mięśni szkieletowych, zmniejsza się zaś ekspresja wapniowej ATP-azy siateczki sarkoplazmatycznej oraz maleje gęstość kanałów wapniowych. W rezultacie dochodzi do zaburzeń kinetyki skurczu, który staje się wolniejszy i oszczędniejszy energetycznie. Zmiany w strukturze titiny (białka podporowego sarkomerów), włóknienie mięśnia i spowolnienie okresu rozkurczu prowadzą do upośledzenia funkcji rozkurczowej lewej komory [10]. Wzrost stężenia peptydów natriuretycznych poprzedza zmiany morfologiczne w mięśniu sercowym. Efektem ich działania jest spadek oporu obwodowego, w wyniku zwiększenia diurezy, natriurezy, wazodylatacji oraz hamującego wpływu na układ renina-angiotensyna-aldosteron, co pozwala na przejściową poprawę funkcji lewej komory. Obecnie uważa się, że ANP i BNP są czułymi markerami przerostu mięśnia lewej komory po zawale serca [10]. Z uwagi na fakt, że stężenie ANP może się zmieniać pod wpływem wielu niezależnych czynników (np. ciśnienia tętniczego krwi, spożycia sodu, czynności nerek, czy pozycji ciała), BNP jest lepszym markerem wczesnej przebudowy lewej komory serca [10]. BNP i wydzielany w ekwimolarnych do niego ilościach N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu-B (NTproBNP) są równorzędnymi markerami ryzyka. Wiele danych wskazuje na to, iż pomiary NTproBNP wykazują pewną przewagę nad oznaczaniem BNP. Wynika to m.in. z większej stabilności NTproBNP, braku wahań okołodobowych i wpływu innych czynników (np. wysiłku fizycznego) oraz 5-krotnie dłuższego okresu półtrwania w osoczu [22]. Wykazano rokownicze znaczenie peptydów natriuretycznych u chorych w ostrej i przewlekłej niewydolności serca [23,24,25]. Istnieje wiele badań, które

wykazały, że BNP i NTproBNP są czuлыми i swoistymi wskaźnikami, identyfikującymi bezobjawowych chorych z dysfunkcją lewej komory. Coraz częściej peptydy te oznaczane są w zawale serca w celu wczesnego określenia ryzyka rozwoju niewydolności serca. Wzrost stężeń peptydów natriuretycznych w ostrym zawale serca wynika raczej z procesu zapalnego w obrębie strefy martwicy mięśnia sercowego, a nie z hemodynamicznego obciążenia [26,27]. W późniejszej fazie zawału serca, stężenie BNP odzwierciedla obciążenie hemodynamiczne, remodeling komór i niewydolność serca [28]. Ponadto BNP jest niezależnym czynnikiem rokowniczym u chorych po zawale serca, silnie koreluje ze śmiertelnością, niezależnie od klasy Killipa i ocenianej echokardiograficznie frakcji wyrzutowej lewej komory [23, 29-37].

W przebiegu zawału mięśnia sercowego dochodzi więc do aktywacji wielu wzajemnie ze sobą powiązanych czynników hemodynamicznych, mechanicznych, neurohumoralnych oraz genetycznych. Wpływają one zarówno na obszar objęty strefą zawału, jak i obszar zdrowego miokardium. Początkowo zmiany te mają charakter adaptacyjny z czasem jednak mogą prowadzić do dysfunkcji lewej komory, zwłaszcza w rozległych, pełnościennych zawałach mięśnia sercowego.

Badania przeprowadzone na zwierzętach [38,39,40] wskazują również na wpływ hormonu wzrostu (GH – *ang. Growth Hormone*) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 (IGF-1 – *ang. Insulin-like Growth Factor-1*) na pozawałową przebudowę lewej komory serca. Natomiast zagadnienie dotyczące kardioprotekcyjnego wpływu IGF-1 u ludzi jest mało poznane, a może być przydatne do przewidywania pozawałowego remodelingu i ewentualnego rozwoju niewydolności serca oraz rokowania u chorych po zawale serca.

Hormon wzrostu jest wytwarzany przez przedni płat przysadki mózgowej, jest on niezbędny do wzrostu w okresie pourodzeniowym. Jego wydzielanie ma charakter

pulsacyjny, zależy od wielu czynników, zwiększa się m.in. w stresie. IGF-1 jest mediatorem metabolicznym GH. Większość efektów biologicznych hormonu wzrostu jest uwarunkowana powstającym pod jego wpływem insulinopodobnym czynnikiem wzrostu IGF-1.

IGF-1 pierwotnie nazywany somatomedyną C, poprzez budowę i działanie zbliżone do insuliny, oraz poprzez pobudzanie procesów wzrostowych, obecnie nazwany jest insulinopodobnym czynnikiem wzrostu (IGF-1).

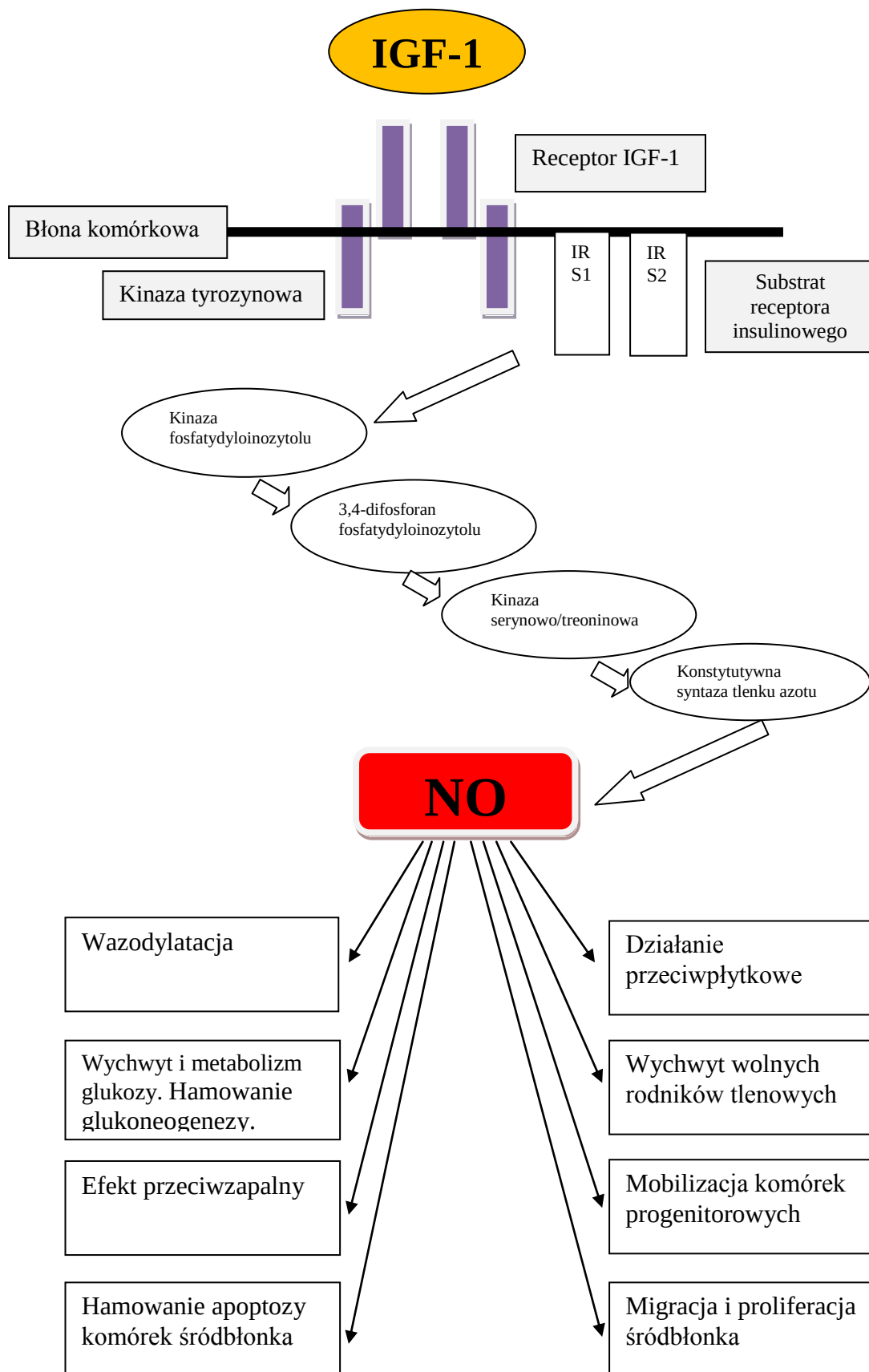
Insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1) jest 70-aminokwasowym polipeptydem, gen kodujący ten czynnik znajduje się na ramieniu długim chromosomu 12 [41]. Pod względem budowy, IGF-1 wykazuje dużą homologię do proinsuliny oraz insuliny. Podobnie jak proinsulina, IGF-1 jest jednołańcuchowym polipeptydem, w obrębie którego występują trzy wiązania dwusiarczkowe; 26 aminokwasów tworzących IGF-1 jest identycznych jak w proinsulinie. Wiązania dwusiarczkowe występują w tych związkach pomiędzy jednakowymi aminokwasami. W stosunku do proinsuliny, IGF-1 posiada dodatkowy łańcuch (tzw. „region D”) złożony z 8 aminokwasów na końcu karboksylowym. Silna homologia między tymi związkami, zarówno w zakresie struktury pierwszo- jak trzeciorzędowej daje możliwość wiązania IGF-1 z receptorem insulinowym i właściwości insulinopodobne. Jednocześnie różnice w budowie tych związków tłumaczą brak wiązania IGF-1 przez przeciwciała przeciwinulinowe [42,43,44].

Biologiczne znaczenie IGF-1 polega na pobudzeniu procesów wzrostowych. Wiele tkanek ma zdolność syntezy IGF-1 in vivo oraz in vitro, ale głównym miejscem syntezy IGF-1 jest wątroba. Z hepatocytów IGF-1 jest uwalniany do surowicy, gdzie występuje głównie w formie związanej ze specyficznymi białkami (białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu – IGFBPs /ang. *IGF-binding proteins*/). Znanych jest

sześć typów IGFBPs (IGFBP 1 do 6). U człowieka podstawowym białkiem wiążącym IGF-1 jest IGFBP-3. IGFBP-3 jest 140 kd glikoproteiną, składającą się z dwóch podjednostek. Biologiczna rola białek wiążących IGFBPs nie jest do końca rozstrzygnięta. Odgrywają one rolę jako rezerwuuar IGF-1, wydłużając okres jego rozpadu i ochraniają tkanki przed niepożądanym działaniem IGF-1. Proteiny te powodując okresową inaktywację IGF-1, regulują jego dystrybucję w organizmie, a także modulują odpowiedź komórkową na działanie IGF-1 [41]. Większość IGF-1 (do 90%) jest wiązana w krążeniu przez IGFBP-3, którego stężenia są bezpośrednio regulowane przez IGF-1 i zależą od stężeń GH. Jednorazowa ocena stężeń IGF-1 i IGFBP-3 w surowicy ma większą wartość diagnostyczną, niż jednorazowe oznaczenie GH, ponieważ stężenia w surowicy hormonu wzrostu zmieniają się wielokrotnie w ciągu doby [45]. W osoczu IGF-1 tworzy kompleks białkowy łącząc się z IGFBP-3 oraz z kwasolabilną podjednostką alfa (ALS- *ang. acid labile subunit*), natomiast w tkankach występuje kompleks binarny (bez ALS) stanowiący pulę IGF-1 wydzielaną parakrynnie lub autokrynnie [41]. Specyficzne proteazy (m.in. wydzielana w ostrych zespołach wieńcowych PAPP-A /*ang. pregnancy-associated plasma protein*/) powodują uwolnienie IGF-1 z kompleksu białkowego [41]. Tak uwolniony IGF-1 jest dostępny dla receptora tkankowego. IGF-1 swój efekt fizjologiczny wywiera poprzez łączenie się ze specyficznym receptorem, co jest dodatkowo modulowane przez IGFBPs. Receptor typu I dla IGF-1 (IGFR I) wykazuje znaczne podobieństwo do receptora insulinowego. Składa się z dwóch podjednostek, każda zawiera łańcuch alfa i beta. IGFR I zawiera kinazę tyrozynową, która powoduje fosforylację reszt tyrozynowych i prowadzi do aktywacji przekazników wewnątrzkomórkowych [41].

IGF-1 zapobiega upośledzeniu funkcji śródbłónka. Dzieje się to poprzez działanie przeciwzapalne, wazodylatację, wychwyt glukozy i jej metabolizm, a także

hamowanie glukoneogenezy [41,46]. IGF-1 oddziałując zarówno ze swoim receptorem, jak i z receptorem insulinowym, zwiększa insulinowrażliwość. Ochronna rola IGF-1 obejmuje także hamowanie apoptozy komórek śródbłonkowych oraz pobudzanie ich migracji i proliferacji, wychwyt wolnych rodników tlenowych i mobilizację komórek progenitorowych [41,47]. Mechanizm działania IGF-1 przedstawiono na Rycinie 1. Za kardioprotekcyjnym wpływem IGF-1 dodatkowo przemawia fakt, że molekularny efekt IGF-1 jest wywołany przez syntazę tlenku azotu [46]. W hodowli komórkowej kardiomiocytów dodanie IGF-1 aktywuje ich przerost, nasila proliferację oraz hamuje ich apoptozę [48]. Dane z badań doświadczalnych dodatkowo wskazują, że IGF-1 wywołuje przerost serca, indukuje ekspresję mRNA białek kurczących w mięśniu sercowym, uwrażliwia miofilamenty na działanie jonów wapnia [49,50]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że przewlekła suplementacja IGF-1 poprawia kurczliwość kardiomiocytów w niewydolności serca i kardiomiopatii niedokrwiennej [51]. IGF-1 wpływa na zwiększoną aktywność SERCA 2a (tj. wapniowej ATP-azy siateczki sarkoplazmatycznej w kardiomiocytach) a tym samym na obieg wewnątrzkomórkowego wapnia i poprawę kurczliwości kardiomiocytów [51]. Dowodem klinicznym wpływu hormonu wzrostu na serce są badania, w których wykazano, że nadmiar GH w akromegalii może prowadzić do kardiomiopatii przerostowej, a niedobór GH do kardiomiopatii rozstrzeniowej [52,53]. U chorych z niedoborem GH suplementacja tego hormonu powodowała przyrost masy mięśnia sercowego oraz poprawę kurczliwości komórek. Powyższe fakty wskazują, że hormon wzrostu i insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1 mają wpływ na morfologię i czynność mięśnia sercowego.



Ryc. 1. Efekt oddziaływania IGF-1 ze swoistym receptorem (opracowanie własne na podstawie Conti i wsp. [47]).

Obserwacje u ludzi dotyczące zależności pomiędzy stężeniem IGF-1, a kurczliwością komory po zawale serca są nieliczne. Wskazano, że GH i IGF-1 mają związek z przebiegiem pozawałowej przebudowy mięśnia komór serca [54,55].

Dotychczas nie wyjaśniono jednoznacznie zależności pomiędzy stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a wielkością martwicy mięśnia sercowego i funkcją lewej komory serca po zawale. Nie jest zbadany związek IGF-1 i IGFBP-3 z funkcją skurczową prawej komory serca po zawale mięśnia sercowego.

Ponadto nie jest ustalone czy wartość stężenia IGF-1, mediatora metabolicznego hormonu wzrostu, w ostrym zawale serca może być wykorzystywana do prognozowania przebiegu remodelingu.

Ciekawym zagadnieniem jest określenie wpływu IGF-1 na wydolność układu krążenia i tolerancję wysiłku po przebytych zawale serca.

Wydolność serca oraz ocenę remodelingu lewej komory u chorych po zawale mięśnia sercowego umożliwia badanie echokardiograficzne. Najczęściej stosowanym parametrem określającym globalną funkcję lewej komory serca jest w badaniu echokardiograficznym frakcja wyrzutowa. W wielu badaniach wykazano, że chorzy z upośledzoną funkcją skurczową są bardziej narażeni na powtórne epizody sercowe, i to zarówno w okresie obserwacji wewnątrzszpitalnej, jak i obserwacji odległej. Badanie echokardiograficzne pozwala różnicować chorych z niewydolnością skurczową i rozkurczową. W skurczowej niewydolności serca podstawowe zaburzenie funkcji mięśnia dotyczy upośledzenia kurczliwości, z towarzyszącym zmniejszeniem frakcji wyrzutowej zwykle poniżej 45% u chorych objawowych. Natomiast w sytuacji kiedy objawy niewydolności serca pojawiają się u chorych z wyższą frakcją wyrzutową rozpoznajemy dysfunkcję rozkurczową. Za ten stan odpowiedzialne jest podwyższone ciśnienie napelniania lewej komory, zwiększone na skutek upośledzonej relaksacji

i zaburzonej podatności lewej komory serca [19]. Badanie echokardiograficzne umożliwia również ocenę upośledzenia funkcji skurczowej prawej komory serca towarzyszącego zawałom lewej komory serca.

Z funkcją serca bezpośrednio wiąże się wydolność układu krążenia, od niej także zależy wydolność wysiłkowa. Upośledzenie wydolności wysiłkowej jest prawdopodobnie związane z brakiem możliwości zapewnienia odpowiedniego rzutu minutowego adekwatnie do wzrastającego w czasie wysiłku zapotrzebowania. Nieinwazyjnym badaniem, oceniającym zdolność do dynamicznego wysiłku i dostarczającym informacji o charakterze diagnostycznym i prognostycznym, jest elektrokardiograficzna próba wysiłkowa. Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa z jednoczesną analizą gazów oddechowych, zwana wysiłkowym testem spiroergometrycznym w sposób obiektywny pozwala określić tolerancję wysiłku. Kompleksowa ocena wydolności układu krążenia za pomocą wysiłkowego testu spiroergometrycznego jest wysoce przydatna. Dzięki wykorzystaniu najnowszych technik informatycznych możliwa jest szczegółowa analiza wybranych parametrów zarówno w spoczynku jak i w czasie wysiłku oraz precyzyjna ocena rezerwy układu krążenia. W czasie wysiłku o wzrastającym obciążeniu dokonuje się bezpośredniego pomiaru ilości zużycia tlenu na minutę (VO_2), ilości wydychanego w ciągu minuty dwutlenku węgla (VCO_2) oraz wentylacji minutowej (VE). Ponieważ chorzy z przewlekłymi chorobami serca zazwyczaj kończą wysiłek przed osiągnięciem maksymalnego zużycia tlenu ($\text{VO}_{2\text{max}}$), szczególne znaczenie ma wyznaczenie progu beztlenowego (AT), czyli poziomu wysiłku, przy którym wytwarzanie energii za pomocą przemian tlenowych zaczyna być wspomagane przemianami beztlenowymi. Próg beztlenowy jest parametrem obiektywnym, niezależnym od czynników zewnętrznych oraz subiektywnych opinii pacjenta i lekarza [56]. Zatem wysiłkowy test

spiroergometryczny wykonany po zawale serca pozwala w sposób obiektywny ocenić wydolność wysiłkową, wykryć ewentualne ponowne niedokrwienie mięśnia serca, a także umacnia chorego w przekonaniu o możliwości powrotu do codziennego życia.

Nie ustalono dotychczas co powoduje, że u części chorych pozawałowe uszkodzenie mięśnia sercowego doprowadza do rozwoju zastoinowej niewydolności serca, a u innych nie powoduje aż tak istotnego upośledzenia czynności lewej komory. Oprócz dobrze poznanych mechanizmów wpływających na proces pozawałowego remodelingu komór, takich jak układ renina-angiotensyna-aldosteron, mechanizmy degradacji kolagenu i włóknienia miokardium, istnieje potrzeba poszukiwania innych mechanizmów patofizjologicznych wpływających na ten proces. Przypuszcza się, że IGF-1 jako mediator metaboliczny hormonu wzrostu może mieć istotny związek z przebiegiem pozawałowej przebudowy mięśnia komór. Dotychczas nie wyjaśniono mechanizmu zależności pomiędzy stężeniem IGF-1 w ostrym zawale mięśnia sercowego a pozawałową funkcją serca. Wskazane jest określenie, czy stężenie IGF-1 ma związek z wydolnością serca i tolerancją wysiłku po zawale leczonym pierwotną angioplastyką wieńcową. Ponadto ważne jest ustalenie roli IGF-1 w przewidywaniu zaburzeń funkcji serca po zawale mięśnia sercowego.

3. CEL PRACY

Celem pracy jest:

1. Analiza wpływu stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) i białka wiążącego (IGFBP-3) na wydolność serca u chorych po pierwszym zawale serca leczonych metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej.
2. Określenie zależności pomiędzy stężeniem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) i białka wiążącego (IGFBP-3), a wskaźnikami pozawałowego uszkodzenia mięśnia sercowego: CK, CK-MB, TnI.
3. Ustalenie zależności między stężeniem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), białka wiążącego (IGFBP-3) oraz innymi czynnikami: płeć, wiek, rodzaj tętnicy dozawałowej i czas do reperfuzji tętnicy dozawałowej, a wydolnością serca po pierwszym zawale serca leczonym metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej.

4. MATERIAŁ

Badaniem objęto 50 chorych, w tym 34 (68%) mężczyzn oraz 16 (32%) kobiet, w wieku od 34 do 72 lat (średnio $56,3 \pm 10,8$ roku), z pierwszym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), leczonych metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej (PCI) z implantacją stentu metalowego. Chorzy byli hospitalizowani w Klinice Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, w latach 2006-2007. Zabiegi rewaskularyzacyjne wykonywano w czasie do 12 godzin od początku objawów zawału mięśnia sercowego w Centrum Interwencyjnego Leczenia Chorób Serca i Naczyń z Pododdziałem Kardiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii UJ Collegium Medicum w Krakowie. Następnie, bezpośrednio po zabiegu rewaskularyzacji, pacjenci byli leczeni w Klinice Choroby Wieńcowej. Rozpoznanie zawału mięśnia sercowego było postawione na podstawie typowego wzrostu stężenia troponiny I (TnI) lub izoenzymu sercowego MB kinazy kreatynowej (CK-MB) w połączeniu z objawami klinicznymi zawału i uniesieniem odcinka ST w zapisie elektrokardiograficznym [57].

Warunkiem włączenia do badania było spełnienie następujących kryteriów:

- pierwszy zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST,
- rewaskularyzacja tętnicy odpowiedzialnej za zawał mięśnia sercowego metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej,
- zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczające obejmowały:

- niewydolność serca udokumentowaną przed zawałem mięśnia sercowego,
- zwężenie ($>70\%$) w tętnicach wieńcowych innych niż tętnica odpowiedzialna za zawał mięśnia sercowego,

- istotny przerost mięśnia lewej komory serca (np.: w kardiomiopatii przerostowej, w następstwie wad zastawkowych serca),
- morfologiczne cechy i/lub udokumentowaną wcześniej akromegalię, jak również niedoczynność przysadki mózgowej,
- cukrzycę typu 1 lub typu 2,
- ciężką niewydolność wątroby i/lub nerek udokumentowaną przed zawałem,
- choroby układu nerwowego, mięśniowego, kostno-stawowego uniemożliwiające wykonanie testu spiroergometrycznego na bieżni ruchomej,
- choroby nowotworowe, alkoholizm, używanie narkotyków, ostre psychozy.

Spośród 50 chorych poddanych zabiegowi pierwotnej angioplastyki wieńcowej w ostrym zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, badanie ukończyło 49 chorych, bowiem jedna osoba zmarła w mechanizmie migotania komór w 4 dobie hospitalizacji. Wszyscy chorzy otrzymywali leczenie farmakologiczne zgodnie z obowiązującymi standardami leczenia w zawale mięśnia sercowego i chorobie niedokrwiennej serca. Rehabilitację kardiologiczną kontynuowało 33 (66%) chorych po wypisie z Kliniki Choroby Wieńcowej. Chorzy zostali poinformowani o celu i rodzaju planowanych badań, od wszystkich uzyskano zgodę na ich przeprowadzenie.

5. METODYKA BADAŃ

Chorzy byli badani w pierwszej i trzeciej dobie zawału serca STEMI leczonego pierwotną PCI z implantacją stentu metalowego, oraz po trzech miesiącach od zawału. Czas obserwacji chorych wynosił od 93 do 119 dni (średnio 102 ± 8 dni).

U wszystkich badanych chorych analizowano:

5.1 Badania w pierwszej dobie hospitalizacji:

- A. Stan kliniczny: badanie podmiotowe i przedmiotowe z oceną wydolności układu krążenia.
- B. Spoczynkowy 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram.
- C. Wynik koronarografii i pierwotnej angioplastyki wieńcowej, oraz czas od początku bólu zawałowego do PCI.
- D. Badania biochemiczne:
 - insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1) i jego białko wiążące (IGFBP- 3),
 - kinaza kreatynowa (CK) i jej izoenzym sercowy MB(CK-MB), Troponina I (TnI),
 - N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NTproBNP),
 - białko całkowite i albumina,
 - lipidogram, kreatynina, elektrolity, glikemia przygodna, hormon tyreotropowy (TSH), trijodotyronina wolna (FT3), tyroksyna wolna (FT4).

Ad. A/ Stan kliniczny

W ocenie wydolności układu krążenia posługiwano się klasyfikacją Killipa [17,58]:

Killip I - Bez niewydolności serca

Bez klinicznych objawów przedmiotowych dekompensacji krążenia

Killip II - Niewydolność serca

Rzężenia, rytm cwałowy, galop z trzecim tonem i żyłne nadciśnienie płucne, zastój w płucach z wilgotnymi rżeniami w dolnej połowie pól płucnych

Killip III - Ciężka niewydolność serca

Jawny obrzęk płuc z rzeżeniami nad całymi polami płucnymi

Killip IV - Wstrząs kardiogeny.

Ad. C/ Koronarografia i pierwotna przezskórna angioplastyka wieńcowa (PCI)

Analizowano rodzaj tętnicy dozawałowej oraz czas od początku bólu zawałowego do PCI. Oceniano przepływ w tętnicy dozawałowej przed i po interwencji wieńcowej według skali przepływu TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction* flow grade) [59,60]:

TIMI 0 - Brak napływu krwi poza miejscem niedrożności

TIMI 1 - Śladowy napływ kontrastu poza miejscem niedrożności, nie wypełniający w całości obwodowego łóżyska naczyniowego

TIMI 2 - Kontrast napływa i wypełnia całkowicie obwodową część tętnicy poza miejscem przeszkody, lecz przepływ ten jest wolniejszy niż w pozostałych tętnicach wieńcowych

TIMI 3 - Przepływ kontrastu w dystalnym odcinku tętnicy jest równie szybki jak w pozostałych tętnicach wieńcowych.

Badania zostały wykonane w Centrum Interwencyjnego Leczenia Chorób Serca i Naczyń z Pododdziałem Kardiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii UJ Collegium Medicum w Krakowie (kierownik: Prof. dr hab. med. Krzysztof Żmudka). Zabiegi wykonano z użyciem angiografu cyfrowego Coroskop z systemem analizy obrazu HICOR (Siemens, Niemcy).

Ad. D/ Badania biochemiczne

Stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 i jego białka wiążącego IGFBP-3 oznaczano w 3 i 12 godzinie po PCI, z próbki krwi żyłnej pobranej na skrzep. Oznaczenia stężeń IGF-1 wykonano metodą radioimmunologiczną przy użyciu zestawu

SM-C-RIA-CT firmy BioSource (Belgia), pomiaru aktywności dokonano w liczniku scyntylacyjnym Wallac Wizard 1470 Automatic Gamma Counter firmy Parkin Elmer (USA). Oznaczenia stężeń IGFBP-3 wykonano metodą immunoradiometryczną przy pomocy zestawu DSL-6600 ACTIVE IGFBP-3 IRMA firmy Diagnostic Systems Laboratories (USA), pomiaru aktywności dokonano w liczniku scyntylacyjnym Wallac Wizard 1470 Automatic Gamma Counter firmy Parkin Elmer (USA). Wartości referencyjne IGF-1 i IGFBP-3 w Pracowni Izotopowej Zakładu Biochemii Klinicznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii w Krakowie wynoszą odpowiednio dla IGF-1: 100-459 ng/ml dla mężczyzn i 153-489 ng/ml dla kobiet w wieku 31-40 lat, następnie 164-627 ng/ml dla mężczyzn i 138-364 ng/ml dla kobiet w wieku 41-50 lat oraz 87-541 ng/ml dla mężczyzn i 70-434 ng/ml dla kobiet w wieku powyżej 51 lat. Wartości referencyjne IGFBP-3 wynoszą dla kobiet i mężczyzn: 1,73-7,26 ug/ml w wieku 31-40 lat, następnie 2,08-4,31 ug/ml w wieku 41-50 lat oraz 2,02-3,99 ug/ml w wieku powyżej 51 lat. Oznaczenia stężeń IGF-1 i IGFBP-3 wykonano w Pracowni Izotopowej Zakładu Biochemii Klinicznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii w Krakowie (kierownik: Prof. dr hab. Krystyna Sztefko).

Aktywność kinazy kreatynowej (CK), izoenzymu sercowego kinazy kreatynowej (CK-MB) oraz stężenie troponiny I (TnI) oznaczano przed PCI, a następnie w 3 i 12 godzinie po PCI, z próbki krwi żyłnej. Oznaczenia aktywności CK wykonano metodą kinetyczną, aktywności CK-MB metodą immunoinhibicji. Natomiast oznaczenia stężeń TnI wykonano metodą immunoenzymatyczną. Badania wykonano przy użyciu analizatora biochemicznego Dimension.

Stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NTproBNP) oznaczano z próbki krwi żyłnej w 24 godzinie po PCI. Oznaczenia stężeń NTproBNP

wykonano metodą elektrochemiluminescencji przy użyciu analizatora biochemicznego Elecsys 2010.

Pozostałe badania biochemiczne wykonano z próbki krwi żyłnej pobranej w 3 godzinie po PCI. Białko całkowite oznaczano metodą biuretową z indywidualną próbą ślepą, a albuminy metodą z purpurą bromokrezolową. Cholesterol całkowity oznaczano metodą enzymatyczną. Cholesterol HDL i LDL oznaczano metodą bezpośrednią immunologiczną. Natomiast oznaczenia trójglicerydów wykonano metodą z oksydazą fosfoglicerolu i oznaczeniem H_2O_2 . Glikemię przygodną oznaczano metodą z heksokinazą. Kreatyninę oznaczano metodą kinetyczną z alkalicznym pikrynianem. Elektrolity (sód i potas) – metodą potencjometrii pośredniej, wykorzystując pomiar potencjometryczny. Wyżej wymienione badania wykonano przy użyciu analizatora biochemicznego Dimension. TSH, FT3 i FT4 oznaczano metodą elektrochemiluminescencji z użyciem analizatora Elecsys 2010.

Wartości referencyjne oznaczanych parametrów biochemicznych w Centralnym Laboratorium Klinicznym Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II wynoszą odpowiednio: CK poniżej 171 U/L dla mężczyzn oraz poniżej 145 U/L dla kobiet; CK-MB poniżej 24 U/L; TnI poniżej 0,1 ng/ml; NTproBNP poniżej 125 pg/ml; Białko całkowite 64-82 g/L; Albuminy: 34-50 g/L; Cholesterol całkowity 3,1-5,2 mmol/l, HDL 0,9-1,55 mmol/l, LDL poniżej 2,84 mmol/l, Trójglicerydy poniżej 1,7 mmol/l; Glikemia 3,4-6,1 mmol/l; Kreatynina 53-115 μ mol/l; Elektrolity Na 136-145 mmol/l, K 3,8-5,0 mmol/l; TSH 0,27-4,2 IU/ml, FT3 3,95-6,8 pmol/l, FT4 12,0-22,0 pmol/l. Oznaczenia stężeń w/w parametrów biochemicznych wykonano w Centralnym Laboratorium Klinicznym Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie (kierownik: mgr Maria Bożek).

5.2 Badania w trzeciej dobie hospitalizacji:

- A. Badanie podmiotowe i przedmiotowe.
- B. Parametry antropometryczne : wskaźnik masy ciała oraz powierzchnia ciała.
- C. Przezklatkowy echokardiogram spoczynkowy.

Ad. B/ Parametry antropometryczne

Oceniano parametry antropometryczne (wzrost, masę ciała, wskaźnik masy ciała (*body mass index*- BMI) oraz powierzchnię ciała (*body surface area*- BSA) wg wzorów:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = M / W^2$$

M–aktualna masa ciała (kg), W–wzrost (m)

Rozpoznawano nadwagę i otyłość przy wartościach równych lub wyższych odpowiednio: 25kg/m² i 30kg/m². BSA obliczano w oparciu o wzór opracowany przez

Du Bois:
$$\text{BSA [m}^2\text{]} = 10^{-4} \times 71,84 \times W^{0,725} \times M^{0,425}$$

W–wzrost (cm), M–aktualna masa ciała (kg)

Ad. C/ Przezklatkowy echokardiogram spoczynkowy

Analizowano standardowe projekcje: przymostkową w osi długiej, przymostkową w osi krótkiej oraz koniuszkową czterojamową i koniuszkową dwujamową. Wykonując pomiary oparto się na zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego (ASE) [61]. Badania wykonano aparatem ACUSON Sequoia C512 przy użyciu standardowej głowicy kardiologicznej 4,25MHz. Wykonano pomiary wielkości i funkcji lewej komory oraz wymiaru lewego przedsionka. W każdym przypadku obliczano wartość średnią z co najmniej trzech pomiarów.

W celu oceny funkcji skurczowej lewej komory serca analizowano: objętość końcoworozkurczową i końcowoskurczową (LVEDV, LVESV) oraz frakcję wyrzutową

(EF). Objętości lewej komory i frakcję wyrzutową mierzono dwupłaszczyznową metodą Simpsona. Frakcję wyrzutową lewej komory (EF) obliczano wg standardowego wzoru:

$$EF = 100\% \times [(LVEDV - LVESV) / LVEDV]$$

Parametry końcoworozkurczowe mierzono na obrazie zarejestrowanym na szczycie załamka R zespołu QRS rejestrowanego elektrokardiogramu. Wykonywano pomiary w każdej z projekcji przymostkowej i koniuszkowej. W analizie statystycznej uwzględniano średnią wartość z powyższych pomiarów.

W celu oceny odcinkowej funkcji skurczowej wykorzystano podział mięśnia lewej komory na 17 segmentów [62]. Czynność poszczególnych segmentów oceniano wizualnie, obserwując grubienie mięśnia oraz dośrodkowy ruch wsierdza w trakcie skurczu jako czynność:

- normokinetyczną,
- hipokinetyczną (zmniejszone grubienie i ruch wsierdza),
- akinetyczną (brak grubienia i ruchu wsierdza),
- dyskinetyczną (ruch paradoksalny, charakterystyczny dla tętniaka).

Ocenę przeprowadzono w każdej ze standardowych projekcji i określono kurczliwość każdego segmentu. Normokinezie i kolejnym stopniom dysfunkcji skurczowej przypisano punkty w skali 1- 4. Następnie obliczano wskaźnik kurczliwości lewej komory (WMSI):

$$WMSI = \text{suma punktów widocznych segmentów} / \text{liczbę widocznych segmentów}$$

Pomiarów masy lewej komory dokonano echokardiograficznie w prezentacji dwuwymiarowej metodą elipsoidy obrotowej Schillera [63,64]. Masę lewej komory przedstawiono w przeliczeniu na powierzchnię ciała jako indeks masy lewej komory (LVMI).

Celem oceny funkcji rozkurczowej lewej komory, dokładnie określano profil napływu mitralnego mierząc: maksymalne prędkości napływu wczesnego (E) oraz przedsionkowego (A) oraz ich wzajemny stosunek (E/A), a także czas deceleracji fali E (DT) i czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT). W oparciu o wyżej wymienione parametry wyróżniono profile napływu mitralnego odpowiadające:

- normie,
- upośledzonej relaksacji,
- napęnlaniu pseudonormalnemu,
- napęnlaniu restrykcyjnemu.

Upośledzoną relaksację rozpoznawano, gdy: $E/A < 1$, $DT > 220\text{ms}$ i $IVRT > 100\text{ms}$ (dla osób poniżej 50rż) oraz $E/A < 0,5$, $DT > 280\text{ms}$ i $IVRT > 105\text{ms}$ (dla osób powyżej 50rż) [65]. Do odróżnienia napływu pseudonormalnego i normalnego wykorzystano tkankową echokardiografię met. Dopplera (TDE) mierząc rozkurczową prędkość pierścienia mitralnego we wczesnej fazie rozkurczu (E') i po skurczu przedsionka (A'). Analogiczny parametr E'/A' obliczony na podstawie bezpośrednich pomiarów ruchu pierścienia mitralnego ma podobne znaczenie jak standartowo oceniany stosunek E/A napływu mitralnego. Jest to jednak parametr znacznie mniej uzależniony od obciążenia wstępnego, nie ulegający pseudonormalizacji. Na profil pseudonormalny wskazuje zmniejszona amplituda fali E' w zapisie met. Dopplera tkankowego oraz stosunek fali E do E' . Prawidłowy profil napęnlania mitralnego rozpoznawano przy $E/A > 1$, gdy $E/E' < 8$. Profil pseudonormalny rozpoznawano, gdy $E/A > 1$, ale $E/E' > 15$ lub gdy $E/E' > 8$ przy spełnieniu następujących warunków: $E/A < 0,5$ i $DT > 280\text{ms}$ (dla osób powyżej 50rż) lub gdy indeks masy lewej komory wynosił $> 122\text{g/m}^2$ dla kobiet, 149g/m^2 dla mężczyzn, lub przy podwyższonym stężeniu NTproBNP $> 220\text{pg/ml}$. Restrykcję rozpoznawano, gdy $E/A > 2$ i $DT < 115$ do 150ms [66].

Celem oceny globalnej czynności skurczowej prawej komory serca wykonano pomiar amplitudy ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej (*ang. tricuspid annular plane systolic excursion* - TAPSE) w prezentacji jednowymiarowej w projekcji koniuszkowej 4-jamowej [67,68]. Obliczano wartość średnią z co najmniej trzech pomiarów.

5.3 Badania po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego:

Badanie wykonane po trzech miesiącach (średnio 102 ± 8 dni) od zawału serca STEMI leczonego pierwotną PCI obejmowało:

- A. Badanie podmiotowe i przedmiotowe, z oceną:
 - czynnościową układu krążenia wg NYHA (*New York Heart Association*)
 - stopnia nasilenia dławicy wg CCS (*Canadian Cardiovascular Society*)
- B. Przezklatkowy echokardiogram spoczynkowy
- C. Spiroergometryczny test wysiłkowy.

Ad. A/ W ocenie niewydolności serca posługiwano się klasyfikacją czynnościową NYHA [17,69,70]:

NYHA I - Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność

fizyczna nie powoduje zmęczenia, uczucia kołatania serca lub duszności.

NYHA II - Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku,

natomiast zwykła aktywność fizyczna powoduje zmęczenie, uczucie kołatania serca lub duszność.

NYHA III - Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku,

natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje zmęczenie, uczucie kołatania serca lub duszność.

NYHA IV - Niemożność wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez

wystąpienia dyskomfortu. Objawy niewydolności serca w spoczynku. Po podjęciu jakiejkolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu wzrasta.

W ocenie nasilenia dolegliwości dławicowych posługiwano się klasyfikacją nasilenia dławicy wg CCS [71,72]:

CCS I - Zwyczajna aktywność fizyczna nie wywołuje dławicy piersiowej. Dławica występuje przy większym, gwałtowniejszym lub dłużej trwającym wysiłku.

CCS II- Niewielkie ograniczenie zwyczajnej aktywności fizycznej. Dławica występuje przy: szybkim chodzeniu po płaskim terenie lub szybkim wchodzeniu po schodach, wchodzeniu pod górę lub wysiłku po posiłkach, gdy jest zimno, pod wpływem stresu emocjonalnego lub tylko w ciągu kilku godzin po przebudzeniu.

CCS III - Znaczne ograniczenie zwykłej aktywności fizycznej. Dławica piersiowa występuje przy przejściu 100-200m po płaskim terenie lub przy wchodzeniu po schodach na pierwsze piętro w normalnym tempie i w normalnych warunkach.

CCS IV- Niemożność wykonania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez objawów dławicowych. Objawy dławicowe mogą występować w spoczynku.

Ad.C/ Tolerancję wysiłku fizycznego oceniano na podstawie wysiłkowego testu spiroergometrycznego (WTS), który wykonywano na bieżni ruchomej Marquette wg zmodyfikowanego protokołu Bruce'a po 3 miesiącach od zawału mięśnia sercowego. Szczegółowy protokół zastosowanych obciążeń przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Protokół obciążeń wg zmodyfikowanego protokołu Bruce'a.

Parametr	I 3 min	II 6 min	III 9 min	IV 12 min	V 15 min	VI 18 min	VII 21 min	VIII 24 min	IX 27 min
Prędkość km/h	2,7	2,7	2,7	4,0	5,4	6,7	8,0	8,8	9,6
Nachylenie %	0,0	5,0	10,0	12,0	14,0	16,0	18,0	20,0	22,0

WTS wykonywano po objaśnieniu choremu istoty badania oraz ustaleniu sposobu zgłaszania dolegliwości. Badanie przeprowadzano w godzinach rannych, po niewielkim śniadaniu. Przed rozpoczęciem WTS wykonywano spirometrię spoczynkową z oznaczeniem m.in.: natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) oraz stosunku natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej płuc (FEV_1/FVC). Wartości FVC i FEV_1 przedstawiono również jako % obliczonej normy z uwzględnieniem wieku i płci (FVC%, FEV_1 %). Przyjęto, że wartości prawidłowe wynoszą $100 \pm 20\%$ normy. W czasie WTS prowadzono ciągły zapis standardowy dwunastu odprowadzeń EKG, tętna oraz mierzono co 2 minuty ciśnienie tętnicze krwi metodą Korotkowa. WTS kończono wg ogólnie przyjętych zasad dla testów wysiłkowych [73]. Chorzy oddychali przez ustniki połączone z miernikami przepływu oraz analizatorami gazów, które kalibrowano przed każdym testem standardową mieszaniną gazową. Mierzono wentylację minutową oraz analizowano skład powietrza wydychanego w sposób ciągły. Pomiarów dokonywano przez 2 minuty w spoczynku, w czasie trwania wysiłku oraz przez 5 minut w czasie odpoczynku [56]. Do pomiaru parametrów metabolicznych wykorzystano system Vmax Encore VIASYS. Definicje, normy i sposoby oznaczenia ocenianych parametrów WTS przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Definicje, normy oraz sposoby oznaczenia ocenianych parametrów w WTS

Parametr (skrót)	Opis	Normy
Maksymalne zużycie tlenu na minutę (VO_{2max})	Oznaczone podczas wysiłku o narastającym obciążeniu w momencie gdy ilość pobieranego tlenu nie wzrasta mimo wzrostu obciążenia	Dla mężczyzn: $VO_{2max} = \text{aktualna waga} \times (50,72 - 0,372 \times \text{wiek})$ [ml/min] Dla kobiet: $VO_{2max} = (\text{aktualna waga} + 43) \times (22,78 - 0,17 \times \text{wiek})$ [ml/min]
Szczytowe zużycie tlenu na minutę (VO_{2peak})	Zużycie tlenu na szczycie wysiłku	Zależy od stopnia wydolności fizycznej
Próg beztlenowy (AT)	Poziom wysiłku, przy którym wytwarzanie energii za pomocą przemian tlenowych zaczyna być wspomagane przemianami beztlenowymi	40-50% VO_{2max} zależy od wieku i stopnia wydolności fizycznej
Puls tlenowy (puls $-O_2$)	Iloraz zużycia tlenu w ml/min (VO_2) do częstości akcji serca na minutę (HR) – określa ilość wychwytywanego przez tkanki lub oddawanego tlenu w płucach na cykl pracy serca (CPS)	$\text{Puls-}O_2 \text{ (ml/CPS)} = VO_{2peak} / HR_{peak}$ Zależy od wieku, płci, treningu i stężenia hemoglobiny
Wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla (VE/VCO_2)	Iloraz wentylacji minutowej (VE) i ilości wydychanego dwutlenku węgla na minutę (VCO_2)	26-29
Ciśnienie parcjalne tlenu w powietrzu wydychanym ($PET O_2$)	Ciśnienie parcjalne tlenu mierzone w końcowej próbce powietrza wydychanego	4,9-5,7 kPa
Ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym ($PET CO_2$)	Ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla mierzone w końcowej próbce powietrza wydychanego	12-13,3 kPa
Wskaźnik przestrzeni martwej płuc do objętości oddechowej (VD/VT)	Iloraz przestrzeni martwej płuc do objętości oddechowej	0,28-0,35 w czasie wysiłku zmniejsza się poniżej 0,21

Szczytowe zużycie tlenu na minutę (VO_{2peak}) oznaczane było jako średnia z pomiarów uzyskanych w czasie ostatnich 30 sekund trwania wysiłku. Uzyskane

wartości przedstawiano w przeliczeniu na kg masy ciała na minutę (ml/kg/min). Próg beztlenowy (AT) oznaczany był nieinwazyjnie podczas wysiłku o wzrastającym obciążeniu na podstawie analizy ilości wydychanego dwutlenku węgla w funkcji pochłanianego tlenu (met. V-slope). Do momentu osiągnięcia progu beztlenowego wartości CO_2 i O_2 wykazują zależność liniową. Po przekroczeniu progu beztlenowego w pracujących mięśniach uruchamiane są mechanizmy beztlenowe. Z buforowania nadmiaru jonów wodorowych powstaje dodatkowa ilość CO_2 , co powoduje nieliniowy, stromy przebieg krzywej [56,74]. U chorych, którzy osiągnęli próg beztlenowy oznaczano zużycie tlenu w tym właśnie punkcie-progu beztlenowym. Uzyskane wartości przedstawiano w przeliczeniu na kg masy ciała na minutę (ml/kg/min). Wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla oznaczano jako stosunek wentylacji minutowej płuc, czyli ilość powietrza przepływającego przez płuca w l/min (VE) do objętości wydychanego dwutlenku węgla na minutę (VCO_2). Oznaczano go u wszystkich chorych na szczycie wysiłku ($\text{VE}/\text{VCO}_{2\text{peak}}$). Dodatkowo wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla oznaczany był u chorych w punkcie-progu beztlenowym ($\text{VE}/\text{VCO}_{2(\text{AT})}$).

Wielkość wysiłku wykonywanego na bieżni ruchomej określano w jednostkach metabolicznych (MET). Jeden MET (*metabolic equivalent*) odpowiada spoczynkowemu zużyciu tlenu, które wynosi 3,5 ml/kg/min [75].

Analizą objęto następujące parametry WTS:

- szczytowe zużycie tlenu ($\text{VO}_{2\text{peak}}$)
- próg beztlenowy (AT)
- wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla ($\text{VE}/\text{VCO}_{2\text{peak}}$, $\text{VE}/\text{VCO}_{2(\text{AT})}$)
- tolerancję wysiłku wyrażoną w jednostkach równoważnika metabolicznego (MET).

W trakcie realizacji pracy stężenia IGF-1 i IGFBP-3 oznaczano w pierwszej dobie zawału serca dwukrotnie. Podobnie wydolność serca oceniano dwukrotnie. Łącznie wykonano i przeanalizowano 99 badań echokardiograficznych, i 49 wysiłkowych testów spiroergometrycznych. Przeanalizowano wynik 50 angiogramów. Rodzajom tętnic dozawałowych umownie przyporządkowano wartość liczbową w zależności od wielkości obszaru unaczynienia: 1 – gałęzie marginalne i diagonalne, 2- prawa tętnica wieńcowa, 3- gałąź okalająca, 4 – gałąź międzykomorowa przednia.

5.4 Analiza statystyczna:

Analizę statystyczną przeprowadzono przy wykorzystaniu programu STATISTICA 8.0 firmy StatSoft. Zastosowano następujące metody:

1. Badanie rozkładu zmiennych wykonano za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa i testu chi-kwadrat.
2. Przy porównaniu zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym w dwóch grupach wykorzystano test t-Studenta (test dla zmiennych zależnych gdy porównywano wartości zmiennych w tej samej grupie chorych w różnym czasie; test dla zmiennych niezależnych gdy porównywano grupy zawierające różnych chorych). Gdy rozkład zmiennych nie był normalny stosowano test U Manna-Whitneya.
3. Przy porównywaniu trzech i większej liczby grup pacjentów stosowano analizę wariancji ANOVA, gdy rozkład zmiennych był normalny. Przy braku normalności rozkładu zmiennych stosowano test ANOVA Friedmana.
4. U wszystkich chorych oceniano korelację pomiędzy stężeniami IGF-1, IGFBP-3 a:
 - aktywnością enzymów sercowych (CK, CK-MB) i stężeniem troponiny I
 - stężeniem NTproBNP,
 - frakcją wyrzutową i wskaźnikiem odcinkowych zaburzeń kurczliwości

- wybranymi parametrami testu spiroergometrycznego (VO_{2peak} , AT, VE/VCO_{2peak} , $VE/VCO_{2(AT)}$, METs),
- czasem od początku bólu zawałowego do PCI,
- wiekiem chorych.

Do oceny w/w korelacji wykorzystano współczynnik korelacji Pearsona.

- Korelacje między zmiennymi jakościowymi (rodzaj tętnicy dozawałowej a wydolność serca) oceniano za pomocą współczynnika korelacji Spearmana i statystyki gamma.
- Model regresji wielokrotnej został wykorzystany w celu oceny, czy i w jaki sposób takie czynniki jak:
 - stężenia IGF-1 i IGFBP-3, oraz stężenie NTproBNP,
 - czas od początku bólu do PCI,
 - wiek chorych,
 - płeć chorych,

wpływają na wydolność serca w pierwszej dobie zawału mięśnia sercowego i po trzech miesiącach od zawału. Założono, że dysponowano n obserwacjami zmiennych $x_1, x_2, x_3, \dots, x_k$, o których przypuszczano, że wywierają wpływ na zmienną y . Liniowy model regresji wielokrotnej to równanie w postaci:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_k x_k + \varepsilon$$

Y – zmienna objaśniana (zależna)

$x_1, x_2, \dots, x_k$ - zmienne objaśniające (niezależne)

β_i – współczynniki regresji (opisują wpływ i -tej zmiennej na zmienną objaśnianą)

ε - składnik losowy

- We wszystkich przeprowadzonych analizach wyniki uznawano za istotne statystycznie przy poziomie istotności $p < 0,05$.

6. WYNIKI BADAŃ

6.1 Charakterystyka ogólna badanych chorych

Wśród badanych chorych z pierwszym zawałem serca STEMI leczonych metodą pierwotnej PCI, było 34 (68%) mężczyzn i 16 (32%) kobiet. Wiek chorych zawierał się w przedziale od 34 do 72 lat (średnio $56,3 \pm 10,8$ roku). Wiek mężczyzn wynosił od 34 do 72 lat (średnio $53,5 \pm 10,3$ roku), a kobiet od 38 do 72 lat (średnio $62,4 \pm 9,5$ roku). U 26 pacjentów (52%) rozpoznano ostry zawał ściany dolnej, u 15 (30%) ściany przedniej i u 9 (18%) ściany bocznej. Spośród badanych chorych u 38 (76%) osób zawał mięśnia sercowego był pierwszą manifestacją choroby niedokrwiennej serca, a 12 (24%) osób chorowało już wcześniej na stabilną chorobę niedokrwinną serca. Czas trwania stabilnej choroby niedokrwiennej serca wynosił od 1 miesiąca do 1 roku u 5 (10%) chorych, od 1 roku do 5 lat u 4 (8%) chorych i powyżej pięciu lat u 3 (6%) chorych. Nadciśnienie tętnicze miało 42 (84%) chorych, a zaburzenia gospodarki lipidowej stwierdzono u 32 (64%) osób. Tytoń paliło 35 (70%) chorych aktualnie lub w ciągu ostatnich 5 lat. Nadwagę miało 21 (42%), a otyłość 12 (24%) chorych. Średni indeks masy ciała wynosił $27 \pm 3,7$ kg/m² (od 19,1 do 36,2 kg/m²), a powierzchnia ciała $1,9 \pm 0,17$ m² (od 1,6 do 2,3 m²).

Średnie wartości ocenianych frakcji lipidogramu wynosiły- cholesterol: całkowity $6,0 \pm 1,2$ mmol/l (od 3,97 do 8,7 mmol/l), LDL $4,1 \pm 1,1$ mmol/l (od 2,2 do 7,2 mmol/l), HDL $1,3 \pm 0,3$ mmol/l (od 0,6 do 1,9 mmol/l) oraz trójglicerydy: $1,5 \pm 1,1$ mmol/l (od 0,3 do 7,1 mmol/l). Średnie stężenie glikemii przygodnej wynosiło $5,1 \pm 0,6$ mmol/l (od 3,9 do 6,0 mmol/l), kreatyniny $81,1 \pm 21,7$ umol/l (od 49 do 150 umol/l), potasu $4,3 \pm 0,33$ mmol/l (od 3,3 do 5,3 mmol/l), sodu $140,2 \pm 3,4$ mmol/l (od 134 do 148 mmol/l). Średnie stężenie TSH wynosiło $1,8 \pm 1,1$ IU/ml (od 0,3 do 5,1 IU/ml), FT3 $4,6 \pm 0,8$ pmol/l (od 3,5 do 5,9 pmol/l), a FT4 $16,5 \pm 2,9$ pmol/l (od 11,4 do 22,4 pmol/l).

Średnie stężenie białka całkowitego wynosiło $67,5 \pm 6,9$ g/l (od 58,4 do 74,1 g/l) i albumin $36,4 \pm 3,8$ g/l (od 30,7 do 40,8 g/l), (Tabela 3).

Tabela 3. Wyniki badań biochemicznych u badanych chorych w I dobie zawału serca.

Parametr	Średnia	SD	Minimum	Maksimum
Cholesterol całkowity (mmol/l)	6,0	1,2	3,97	8,7
Cholesterol LDL (mmol/l)	4,1	1,1	2,2	7,2
Cholesterol HDL (mmol/l)	1,3	0,3	0,6	1,9
Trójglicerydy (mmol/l)	1,5	1,1	0,3	7,1
Glikemia (mmol/l)	5,1	0,6	3,9	6,0
Kreatynina (umol/l)	81,1	21,7	49	150
Potas (mmol/l)	4,3	0,33	3,3	5,3
Sód (mmol/l)	140,2	3,4	134	148
TSH (IU/ml)	1,8	1,1	0,3	5,1
FT3 (pmol/l)	4,6	0,8	3,5	5,9
FT4 (pmol/l)	16,5	2,9	11,4	22,4
Białko całkowite (g/l)	67,5	6,9	58,4	74,1
Albuminy (g/l)	36,4	3,8	30,7	40,8

Spośród badanych chorych 1 (2%) osoba zmarła w czwartej dobie hospitalizacji z powodu migotania komór. U 3 (6%) chorych wystąpiło nagłe zatrzymanie krążenia, w pierwszej dobie hospitalizacji, w mechanizmie migotania komór i chorzy ci byli skutecznie zreanimowani. Bradyarytmie i zaawansowany blok przedsionkowo-komorowy st. II stwierdzono u 5 chorych (10%) między pierwszą a piątą dobą hospitalizacji. Napadowe migotanie przedsionków wystąpiło u 5 chorych (10%) między pierwszą a ósmą dobą hospitalizacji. Przyścienną skrzeplinę w koniuszku lewej komory stwierdzono u 1 chorego (2%) podczas badania echokardiograficznego w trzeciej dobie hospitalizacji. Podczas hospitalizacji z powodu zawału serca STEMI, po leczeniu

reperfuzyjnym pierwotną PCI, u żadnego z badanych chorych nie doszło do nawrotu dolegliwości dławicowych.

Natomiast w okresie 3- miesięcznej obserwacji wśród badanych chorych: 2 (4%) osoby były hospitalizowane w szpitalach rejonowych z powodu złożonych komorowych zaburzeń rytmu (średnio po około 1 miesiącu od zawału mięśnia sercowego), u kolejnych 3 (6%) chorych wystąpiło napadowe migotanie przedsionków.

Wśród chorych, po trzech miesiącach od zawału serca leczonego PCI, u 22 osób (44%) zwykła aktywność fizyczna nie wywoływała objawów dławicy (klasa CCS I), 18 (36%) chorych zgłaszało niewielkie ograniczenie zwyczajnej aktywności fizycznej (klasa CCS II), a u 9 (18%) chorych objawy dławicowe znacznie ograniczały aktywność fizyczną (klasa CCS III). Żaden chory nie miał spoczynkowych dolegliwości dławicowych czyli klasy CCS IV.

6.2 Wydolność serca u badanych chorych

Wśród badanych chorych w pierwszej dobie hospitalizacji u 34 (68%) osób nie stwierdzono klinicznych objawów dekompensacji krążenia (klasa I wg Killipa). U 16 (32%) chorych wystąpiły przedmiotowe objawy niewydolności serca, przy czym u 13 (26%) z nich były to objawy o umiarkowanym nasileniu (klasa II wg Killipa), a u 3 chorych (6%) rozpoznano ciężką niewydolność serca (klasa III wg Killipa). Wśród badanych pacjentów nie było chorych w klasie IV wg Killipa (Tabela 4).

Tabela 4. Wydolność serca u badanych chorych w I dobie zawału serca.

Klasyfikacja Killipa	Liczba chorych	Odsetek chorych (%)
I	34	68
II	13	26
III	3	6
IV	0	0

Po trzech miesiącach od zawału serca leczonego PCI, u 22 chorych (44%) nie stwierdzono objawów niewydolności serca, u pozostałych 27 chorych (54%) rozpoznano niewydolność serca. U 11 chorych (22%) stwierdzono klasę NYHA I, u 9 chorych (18%) klasę NYHA II, a u 7 chorych (14%) klasę NYHA III. Żaden z chorych nie miał spoczynkowych objawów niewydolności serca - klasa NYHA IV (Tabela 5).

Tabela 5. Wydolność serca u badanych chorych po 3 miesiącach od zawału serca.

Klasyfikacja NYHA	Liczba chorych*	Odsetek chorych* (%)
I	11	22
II	9	18
III	7	14
IV	0	0

* Brak danych u 1 osoby (2%), która zmarła w 4 dobie zawału mięśnia sercowego

6.3 Tętnice dozawałowe u badanych chorych

Średni czas od wystąpienia dolegliwości bólowych do wykonania PCI wynosił $5,4 \pm 3,4$ godziny (od 1 godziny do 12 godzin). Wśród badanych chorych u 20 osób (40%) tętnicą odpowiedzialną za zawał serca była prawa tętnica wieńcowa, u 13 (26%) gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej, u 9 (18%) gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej, u 3 (6%) gałąź marginalna I i u 3 (6%) gałąź marginalna II lewej tętnicy wieńcowej, oraz u 2 (4%) chorych gałąź diagonalna I lewej tętnicy wieńcowej (Tabela 6).

Obecność zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych innych niż tętnica odpowiedzialna za zawał serca stwierdzono u 23 chorych (46%). Zmiany miażdżycowe zwężające światło naczyń w graniach 50-60% stwierdzono u 5 chorych (10%) w dwóch tętnicach wieńcowych; u 3 chorych (6%) w jednej tętnicy wieńcowej. Zmiany miażdżycowe zwężające światło naczyń poniżej 50% stwierdzono u 15 chorych

(30%). U 27 chorych (54%) nie stwierdzono zmian miażdżycowych w pozostałych tętnicach wieńcowych.

Tabela 6. Rodzaj tętnicy dozawałowej u badanych chorych.

Tętnica dozawałowa	Liczba chorych	Odsetek chorych (%)
Prawa tętnica wieńcowa	20	40
Gałąź międzykomorowa przednia	13	26
Gałąź okalająca	9	18
Gałąź marginalna I	3	6
Gałąź marginalna II	3	6
Gałąź diagonalna I	2	4

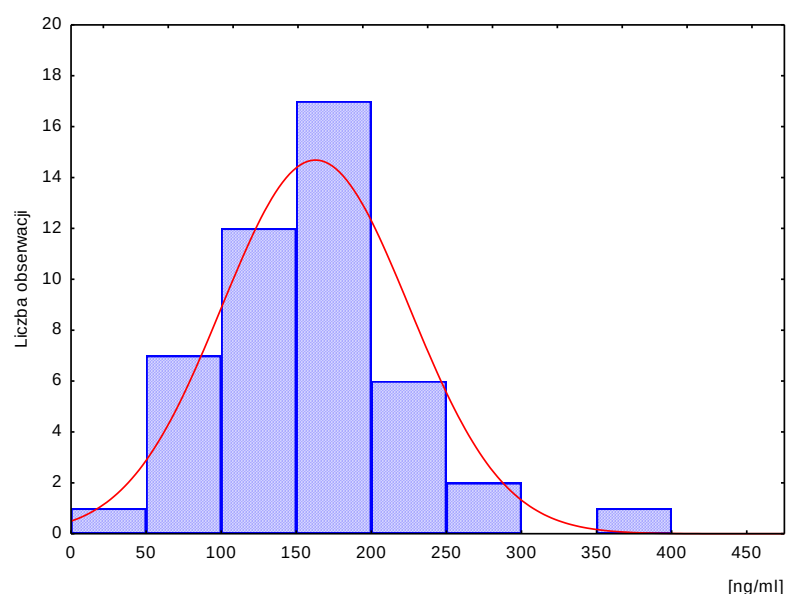
Oceniano również przepływ w tętnicy dozawałowej przed PCI według skali przepływu TIMI [59,60]. U 38 chorych (76%) stwierdzono całkowitą niedrożność tętnicy dozawałowej, a u 12 chorych (24%) był śladowy przepływ. Po wykonaniu pierwotnej PCI z implantacją stentu, ponownie oceniano przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał serca. U 46 chorych (92%) stwierdzono prawidłowy przepływ w tętnicy (TIMI 3) oraz nieco zwolniony u 4 (8%) chorych (Tabela 7).

Tabela 7. Przepływ w tętnicy dozawałowej przed i po PCI.

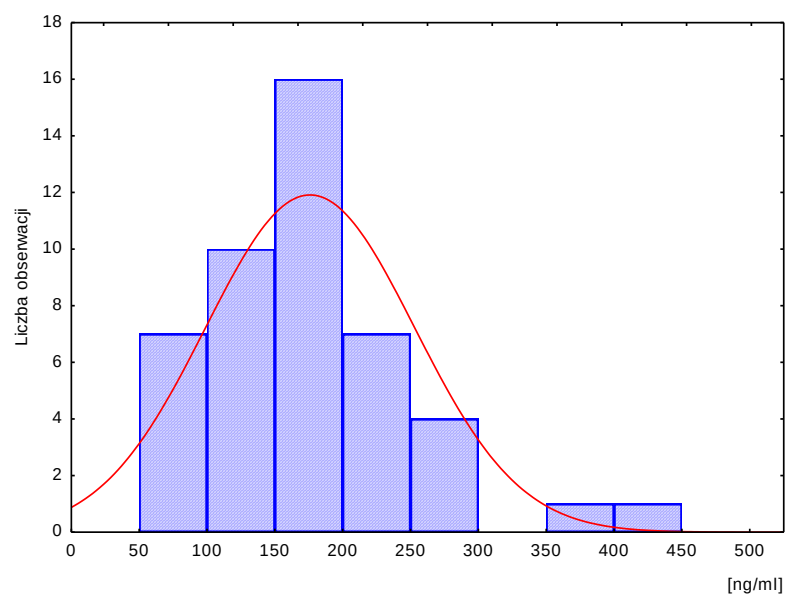
TIMI	Przed PCI		Po PCI	
	Liczba chorych	Odsetek chorych (%)	Liczba chorych	Odsetek chorych (%)
0	38	76	0	0
1	12	24	0	0
2	0	0	4	8
3	0	0	46	92

6.4 Badania biochemiczne u badanych chorych

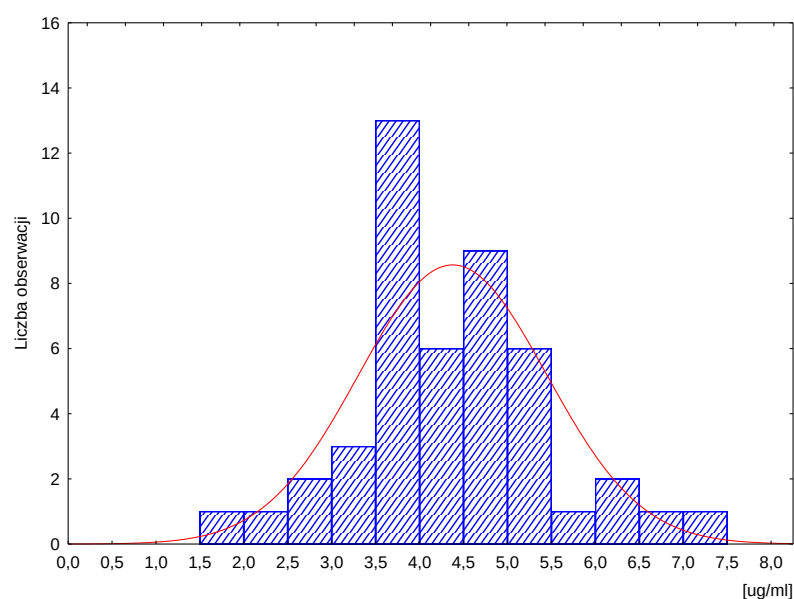
Stężenia IGF-1 w 3 godzinie po PCI wynosiły od 40,5 do 387,8 ng/ml (średnio $162,8 \pm 62,5$ ng/ml), a w 12 godzinie po PCI od 54,8 do 447,5 ng/ml (średnio 176 ± 77 ng/ml). Stężenia IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI wynosiły od 1,60 do 7,1 ug/ml (średnio $4,38 \pm 1,1$ ug/ml), a w 12 godzinie po PCI od 1,62 do 7,1 ug/ml (średnio $4,25 \pm 1,1$ ug/ml). Stwierdzono, że stężenia IGF-1 oraz IGFBP-3, zarówno w 3 godzinie, jak i w 12 godzinie po PCI miały rozkład normalny (Ryciny 2– 5).



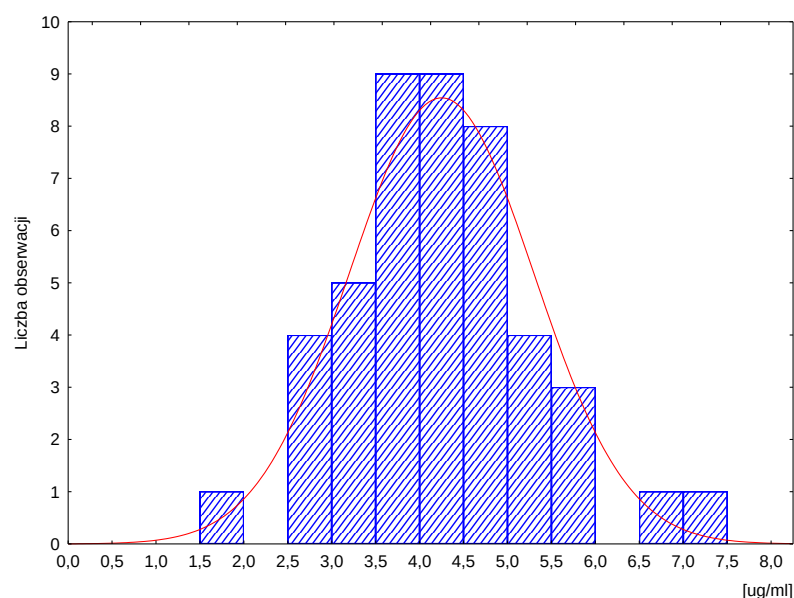
Ryc. 2. Rozkład stężeń IGF-1 w 3 godzinie po PCI.



Ryc. 3. Rozkład stężeń IGF-1 w 12 godzinie po PCI.



Ryc. 4. Rozkład stężeń IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI.



Ryc. 5. Rozkład stężeń IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI.

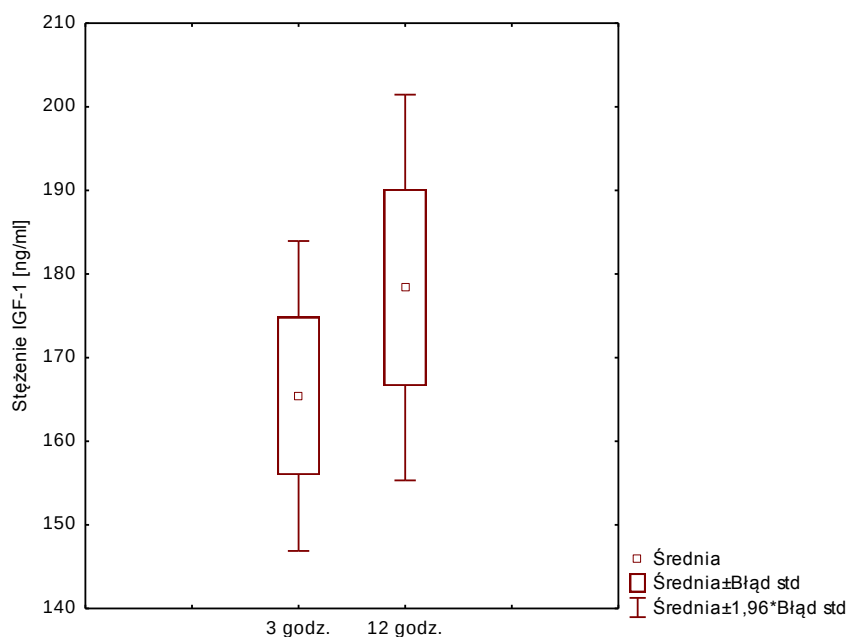
Biorąc pod uwagę zakres wartości referencyjnych stężeń IGF-1 dla poszczególnych przedziałów wiekowych stwierdzono, że zarówno w 3 godzinie, jak i 12 godzinie po PCI stężenia IGF-1 u większości badanych chorych zawierają się w przedziale wartości prawidłowych dla wieku. Stężenia IGF-1 w 3 godzinie po PCI u 90% chorych mieściły się w zakresie normy i u 10% chorych były poniżej normy; a w 12 godzinie po PCI u 92% chorych mieściły się w zakresie normy i u 8% chorych były poniżej normy. Stężenia IGFBP-3 również u większości chorych zawierały się

w przedziale wartości prawidłowych dla wieku. Stężenia IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI u 64% chorych były w zakresie normy, u 34% chorych powyżej normy i u 2% chorych poniżej normy; a w 12 godzinie po PCI u 66% chorych były w zakresie normy, u 32% chorych powyżej normy i u 2% chorych poniżej normy.

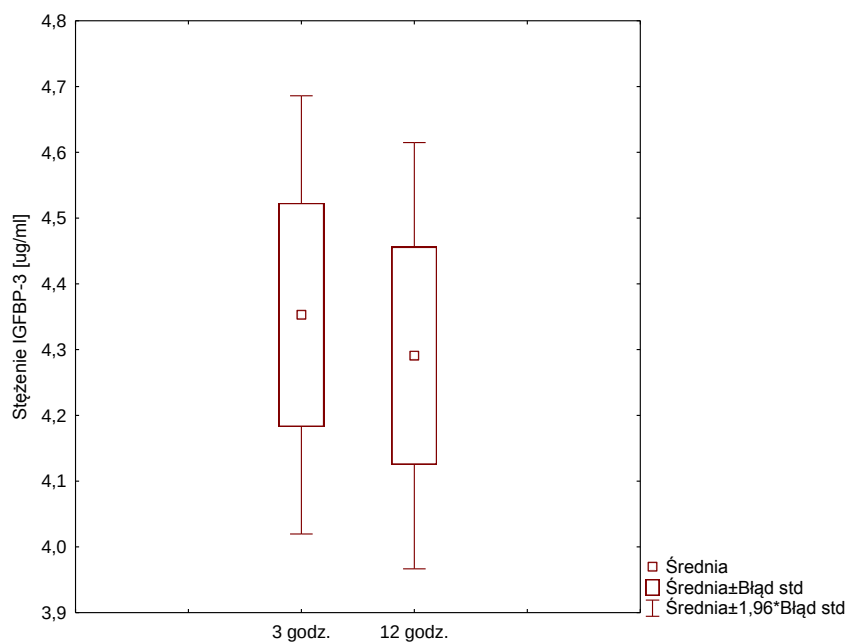
Analizując dynamikę zmian stężeń IGF-1 stwierdzono, że średnie stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI było znamienne wyższe niż w 3 godzinie po PCI : 176 vs 162,8 ng/ml, $p=0,02$. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic między średnimi stężeniami IGFBP-3 w 3 i w 12 godzinie po PCI: 4,38 vs 4,25 ug/ml, $p=0,58$ (Tabela 8, Rycina 6, Rycina 7).

Tabela 8. Stężenia IGF-1 i IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI.

	IGF-1 [ng/ml]			IGFBP-3 [ug/ml]		
	Średnia	SD	Minimum-Maksimum	Średnia	SD	Minimum-Maksimum
3 godz. po PCI	162,8	62,5	40,5 - 387,8	4,38	1,1	1,6 - 7,1
12 godz. po PCI	176	77	54,8 - 447,5	4,25	1,1	1,62 - 7,1
p	0,02			0,58		



Ryc. 6. Stężenie IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI.



Ryc. 7. Stężenie IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI.

Stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B w 24 godzinie po PCI wynosiły od 186,4 do 5537 pg/ml, średnio $1428,7 \pm 1112,8$ pg/ml.

Średnia aktywność kinazy kreatynowej (CK) wynosiła: przed PCI $242 \pm 231,5$ U/l (od 44 do 1028 U/l); w 3 godzinie po PCI: $1983,5 \pm 1956,2$ U/l (od 193 do 6732 U/l) oraz w 12 godzinie po PCI: $2998,9 \pm 2259,7$ U/l (od 273 do 10731 U/l). Średnia aktywność izoenzymu sercowego kinazy kreatynowej (CK-MB) wynosiła: przed PCI $30,1 \pm 27$ U/l (od 6 do 124 U/l); w 3 godzinie po PCI $271,3 \pm 222,4$ U/l (od 25 do 784 U/l) oraz w 12 godzinie po PCI $314,9 \pm 232,7$ (od 28 do 1006 U/l). Średnie stężenie troponiny I (TnI) wynosiło: przed PCI $1,97 \pm 3,2$ ng/ml (od 0,01 do 12,5 ng/ml); w 3 godzinie po PCI $58,4 \pm 65$ ng/ml (od 2,6 do 224,1 ng/ml) oraz w 12 godzinie po PCI $81,6 \pm 64,5$ ng/ml (od 4,6 do 329,7 ng/ml). Średnia aktywność enzymów sercowych (CK, CK-MB) i średnie stężenie TnI zwiększały się istotnie w pierwszej dobie ostrego zawału mięśnia sercowego (Tabela 9).

Tabela 9. Aktywność CK, CK-MB i stężenie TnI w I dobie zawału serca.

	CK [U/l]			CK-MB [U/l]			TnI [ng/ml]		
	Średnia	SD	Min. – Max.	Średnia	SD	Min. – Max.	Średnia	SD	Min. – Max.
Przed PCI	242	231,5	44-1028	30,1	27	6-124	1,97	3,2	0,01-12,5
3 godz. po PCI	1983,5	1956,2	193-6732	271,3	222,4	25-784	58,4	65	2,6-224,1
12 godz. po PCI	2998,9	2259,7	273-10731	314,9	232,7	28-1006	81,6	64,5	4,6-329,7
p	0,00002			0,00021			0,00001		

6.5 Badania echokardiograficzne u badanych chorych

Wielkość frakcji wyrzutowej (EF) wynosiła od 30 do 60%, przy czym w trzeciej dobie po PCI średnia wartość EF wynosiła $47,8 \pm 6,6\%$; podczas gdy po trzech miesiącach od zawału serca średnia wartość EF wynosiła $49,4 \pm 6,7\%$. Odcinkowa funkcja skurczowa wyrażona jako wskaźnik kurczliwości lewej komory (WMSI) wynosiła odpowiednio: w trzeciej dobie od 1 do 1,88 (średnia $1,3 \pm 0,2$), a po trzech miesiącach od zawału serca od 1 do 1,82 (średnia $1,28 \pm 0,2$). Objętość końcoworozkurczowa (LVEDV) mieściła się w przedziale od 58 do 187ml (średnia $118,1 \pm 31,8$ ml) w trzeciej dobie po PCI, natomiast po trzech miesiącach od zawału wynosiła od 65 do 212,3 ml (średnia $122,6 \pm 29,6$ ml). Z kolei objętość końcowoskurczowa (LVESV) wynosiła od 34,4 do 117,7 ml (średnia $59,2 \pm 19,6$ ml) w trzeciej dobie po PCI, a po trzech miesiącach od zawału od 25 do 141,9 ml (średnia $58,8 \pm 23,2$ ml). Wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDD) wynosił od 38 do 59 mm (średnia $50,7 \pm 5,6$ mm) w trzeciej dobie po PCI, oraz od 39 do 62,3 mm (średnia $52 \pm 5,9$ mm) po trzech miesiącach od zawału. Kończoworozkurczowa grubość przegrody międzykomorowej (IVT) i ściany tylnej (PWT) wynosiła w trzeciej dobie po PCI odpowiednio: IVT od 6 do 12,6 mm (średnia $10,8 \pm 1,5$ mm) i PWT od 7 do 12,5

mm (średnia $10,3 \pm 1,18$ mm). Po trzech miesiącach od zawału: IVT wynosiła od 6 do 12,5 mm (średnia $10,7 \pm 1,5$ mm) oraz PWT od 6 do 12,3 mm (średnia $10,5 \pm 1,5$ mm). Wyliczony indeks masy lewej komory (LVMI) był w przedziale od 75,5 do 133,5 g/m² (średnia $117,1 \pm 14,6$ g/m²) w trzeciej dobie po PCI oraz od 75,5 do 132,7 g/m² (średnia $114 \pm 16,2$ g/m²) po trzech miesiącach. Wymiar lewego przedsionka (LA) zmierzony w projekcji przymostkowej długiej, wynosił od 27 do 53 mm (średnia $39,2 \pm 5$ mm) w trzeciej dobie po PCI, oraz od 31 do 52 mm (średnia $40,6 \pm 4,3$ mm) po trzech miesiącach od zawału. Wartość TAPSE wynosiła od 13,8 do 34,3 mm (średnia $21 \pm 4,4$ mm) w trzeciej dobie po PCI oraz od 15,3 do 29,9 mm (średnia $22 \pm 3,9$ mm) po trzech miesiącach od zawału. Echokardiograficzne parametry napełniania lewej komory były następujące w trzeciej dobie po PCI: stosunek fali E/A (E/A) wynosił od 0,4 do 1,86 (średnia $0,9 \pm 0,4$), czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT) od 60 ms do 147 ms (średnia $106,6 \pm 18,3$ ms), czas deceleracji fali E napływu mitralnego (DT) wynosił od 140 ms do 360 ms (średnia $231,3 \pm 51,1$ ms) oraz stosunek fali E/E' wynosił od 2 do 8,8 (średnia $4,4 \pm 1,4$). W badaniu echokardiograficznym po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego parametry napełniania lewej komory wynosiły odpowiednio: E/A od 0,3 do 2,0 (średnia $0,9 \pm 0,4$), IVRT: od 67 ms do 133 ms (średnia $104,8 \pm 18,7$ ms), DT: od 148ms do 385 ms (średnia $224,9 \pm 48,2$ ms) oraz E/E' od 2,3 do 10 (średnia $4,6 \pm 1,4$), (Tabela 10).

Tabela 10. Wyniki badania echokardiograficznego u badanych chorych.

Parametr	3 doba po PCI			Po 3 miesiącach od PCI			P
	Średnia	SD	Minimum-Maksimum	Średnia	SD	Minimum-Maksimum	
EF [%]	47,8	6,6	30-60	49,4	6,7	30-60	0,31
WMSI	1,3	0,2	1-1,88	1,28	0,2	1,0-1,82	0,43
LVEDV [ml]	118,1	31,8	58-187	122,6	29,6	65-212,3	0,19
LVESV [ml]	59,2	19,6	34,4-117,7	58,8	23,2	25-141,9	0,84
IVT [mm]	10,8	1,5	6-12,6	10,7	1,5	6-12,5	0,78
PWT [mm]	10,3	1,8	7-12,5	10,5	1,5	6-12,3	0,21
LVEDD [mm]	50,7	5,6	38-59	52	5,9	39-62,3	0,025
LVMI [g/m ²]	117,1	14,6	75,5-133,5	114	16,2	75,5-132,7	0,78
TAPSE [mm]	21	4,4	13,8-34,3	22	3,9	15,3-29,9	0,73
LA [mm]	39,2	5	27-53	40,6	4,3	31-52	0,02
E/A	0,9	0,4	0,4-1,86	0,9	0,4	0,3-2	0,91
IVRT [ms]	106,6	18,3	60-147	104,8	18,7	67-133	0,87
DT [ms]	231,3	51,1	140-360	224,9	48,2	148-385	0,82
E/E'	4,4	1,4	2-8,8	4,6	1,4	2,3-10	0,69

W trzeciej dobie po PCI u 30 (60%) chorych stwierdzono prawidłową funkcję rozkurczową lewej komory. U 17 (34%) chorych była upośledzona relaksacja, u 3 (6%) osób był pseudonormalny napływ mitralny. Natomiast po trzech miesiącach od zawału serca leczonego PCI prawidłowa funkcja rozkurczowa lewej komory była stwierdzona u 32 chorych (64%), upośledzona relaksacja u 14 (28%) oraz pseudonormalizacja u 3 (6%) chorych. Zarówno w trzeciej dobie, jak i po trzech miesiącach od zawału serca nie stwierdzono restrykcyjnego napływu mitralnego (Tabela 11).

Tabela 11. Funkcja rozkurczowa lewej komory serca u badanych chorych.

	Prawidłowa funkcja rozkurczowa n (%)	Upośledzenie relaksacji n (%)	Pseudo-normalizacja n (%)	Restrykcja n (%)
3 doba po PCI	30 (60%)	17 (34%)	3 (6%)	0
Po 3 miesiącach od zawału serca*	32 (64%)	14 (28%)	3 (6%)	0

**Brak oznaczenia funkcji rozkurczowej u 1 osoby (2%), która zmarła w 4 dobie zawału mięśnia sercowego*

6.6 Wysiłkowy test spiroergometryczny u badanych chorych

Wysiłkowy test spiroergometryczny (WTS) wykonano po trzech miesiącach od zawału serca. Badanie poprzedzono spoczynkową spirometrią celem określenia wydolności układu oddechowego. U badanych chorych nie stwierdzono istotnych schorzeń układu oddechowego wpływających na wynik WTS (Tabela 12).

Tabela 12. Wyniki spirometrii spoczynkowej u badanych chorych.

Parametr	Średnia	SD	Minimum-Maksimum
FEV ₁ [l]	2,87	0,75	1,6 - 4,5
%FEV ₁ [%]	96,3	15,9	80 – 124
FVC [l]	3,9	0,94	2,1 - 5,7
%FVC [%]	96,1	15,4	80 – 157
FEV ₁ /FVC	0,78	0,07	0,7 - 0,87

Podczas WTS oceniano zużycie tlenu na szczycie wysiłku i wynosiło ono od 7,5 do 35,2 ml/kg/min, średnio 21,3±6 ml/kg/min. Wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla na szczycie wysiłku wynosił od 23,4 do 83,6; średnio 39,3±13,8. Wśród badanych chorych 32 osoby (64%) osiągnęły próg beztlenowy podczas WTS. U tych chorych zużycie tlenu w progu beztlenowym wynosiło od 7,1 do 18,9 ml/kg/min, średnio 13,2±3,1 ml/kg/min. Wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla w progu

beztlenowym wynosił od 23 do 64, średnio $31,8 \pm 7,4$. Obciążenie na szczycie wysiłku było w przedziale od 1,8 do 13,8 METs, średnio $8,43 \pm 3,1$ METs. Czas trwania wysiłku wynosił od 2,5 do 19,1 minuty, średnio $12,9 \pm 3,8$ minuty (Tabela 13). WTS kończono zgodnie z obowiązującymi kryteriami. Wśród badanych chorych 26 (52%) osób osiągnęło wysiłek submaksymalny, w tym u 1 (2%) osoby wynik WTS był dodatni klinicznie, a u 7 (14%) dodatni elektrokardiograficznie. Powodem przerywania wysiłku u pozostałych 23 (46%) chorych było: u 14 (28%) – zmęczenie (w tym u 2 osób dodatkowo wystąpiły bóle kończyn dolnych, a u 1 osoby zawroty głowy), u 2 (4%) chorych duszność, u 6 (12%) ból stenokardialnych, u 1 osoby (2%) ból stenokardialny i zmiany niedokrwienne w zapisie elektrokardiograficznym. Wśród osób, które nie osiągnęły wysiłku submaksymalnego (85% tętna maksymalnego dla wieku), odsetek osiągniętego tętna maksymalnego wynosił od 54% do 81%, średnio $70 \pm 6,8$ %.

Tabela 13. Wyniki wysiłkowego testu spiroergometrycznego u badanych chorych.

Parametr	Średnia	SD	Minimum-Maksimum
VO _{2peak} [ml/min/kg]	21,3	6	7,5 - 35,2
AT [ml/min/kg]	13,2	3,1	7,1 - 18,9
VE/VCO _{2(AT)}	31,8	7,4	23 – 64
VE/VCO _{2peak}	39,3	13,8	23,4 - 83,6
METs	8,43	3,1	1,8 - 13,8
Czas wysiłku [min]	12,9	3,8	2,5 - 19,1

6.7 Stężenia IGF-1, IGFBP-3 a wiek i płeć badanych chorych

Nie stwierdzono znamiennych korelacji zarówno między stężeniami IGF-1, jak i IGFBP-3 a wiekiem badanych chorych (Tabela 14). Również po przeanalizowaniu

związku IGF-1 i IGFBP-3 z wiekiem, osobno w grupie kobiet i osobno w grupie mężczyzn, nie stwierdzono znamiennych korelacji (Tabela 15).

Tabela 14. Związek między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a wiekiem chorych.

IGF-1, IGFBP-3	Wiek chorych	Współczynnik korelacji Pearsona (r)	Współczynnik determinacji (r ²)	P
IGF-1 w 3 godzinie po PCI	Wiek	-0,2	4%	0,19
IGF-1 w 12 godzinie po PCI	Wiek	-0,23	5,5%	0,12
IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI	Wiek	-0,1	1%	0,48
IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI	Wiek	-0,01	0,02%	0,93

Tabela 15. Związek między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a wiekiem z uwzględnieniem płci badanych chorych.

IGF-1, IGFBP-3	Wiek chorych	Współczynnik korelacji Pearsona (r)	Współczynnik determinacji (r ²)	P
KOBIETY				
IGF-1 w 3 godzinie po PCI	Wiek	-0,001	0,0003%	0,96
IGF-1 w 12 godzinie po PCI	Wiek	0,045	0,21%	0,88
IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI	Wiek	0,068	0,47%	0,82
IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI	Wiek	0,31	9,5%	0,31
MĘŻCZYŹNI				
IGF-1 w 3 godzinie po PCI	Wiek	-0,16	2,5%	0,37
IGF-1 w 12 godzinie po PCI	Wiek	-0,20	4,1%	0,26
IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI	Wiek	-0,25	6,1%	0,16
IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI	Wiek	-0,21	4,3%	0,26

6.8 Stężenia IGF-1, IGFBP-3 a czas od początku bólu zawałowego do PCI

Nie stwierdzono znamiennych korelacji między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 w pierwszej dobie zawału serca a czasem od początku bólu do PCI (Tabela 16)

Tabela 16. Związek między stężeniem IGF-1 i IGFBP-3 a czasem od początku bólu zawałowego do PCI.

IGF-1, IGFBP-3	Czas	Współczynnik korelacji Pearsona (r)	Współczynnik determinacji (r²)	p
IGF-1 w 3 godzinie po PCI	Czas od początku bólu do PCI	0,08	0,6%	0,62
IGF-1 w 12 godzinie po PCI	Czas od początku bólu do PCI	0,07	0,5%	0,62
IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI	Czas od początku bólu do PTCA	-0,05	0,02%	0,75
IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI	Czas od początku bólu do PTCA	-0,07	0,45%	0,66

6.9 Stężenia IGF-1, IGFBP-3 a wielkość martwicy mięśnia sercowego

Nie stwierdzono istotnej korelacji między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 (oznaczonymi po PCI) a aktywnością enzymów sercowych (CK, CK-MB) oraz stężeniem troponiny I, oznaczonymi przed PCI (Tabela 17).

Nie stwierdzono istotnej korelacji między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a aktywnością enzymów sercowych (CK, CK-MB) oraz stężeniem troponiny I, oznaczonymi w pierwszej dobie zawału serca zarówno w 3 godzinie po PCI jak i w 12 godzinie po PCI (Tabela 18).

Tabela 17. Związek między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3(oznaczonymi w 3 i 12 godzinie poPCI) a wskaźnikami martwicy mięśnia sercowego(oznaczonymi przed PCI)

IGF-1, IGFBP-3	Wskaźniki martwicy miokardium	Współczynnik korelacji Pearsona (r)	Współczynnik determinacji (r²)	p
3 godz. po PCI	Przed PCI			
IGF-1	CK	0,19	3,8%	0,29
IGF-1	CK-MB	0,055	0,3%	0,77
IGF-1	TnI	0,11	1,2%	0,55
IGFBP-3	CK	-0,1	1,1%	0,57
IGFBP-3	CK-MB	-0,22	5%	0,22
IGFBP-3	TnI	-0,15	2,3%	0,40

c.d. Tabeli 17.

IGF-1, IGFBP-3	Wskaźniki martwicy miokardium	Współczynnik korelacji Pearsona (r)	Współczynnik determinacji (r²)	p
12 godz. po PCI	Przed PCI			
IGF-1	CK	0,14	2%	0,45
IGF-1	CK-MB	0,03	0,07%	0,88
IGF-1	TnI	0,09	0,09%	0,62
IGFBP-3	CK	-0,25	6,3%	0,18
IGFBP-3	CK-MB	-0,29	8,3%	0,12
IGFBP-3	TnI	-0,31	9,6%	0,10

Tabela 18. Związek między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a wskaźnikami martwicy mięśnia sercowego w I dobie zawału serca w 3 i 12 godzinie po PCI.

IGF-1, IGFBP-3	Wskaźniki martwicy miokardium	Współczynnik korelacji Pearsona (r)	Współczynnik determinacji (r²)	p
3 godzina po PCI				
IGF-1	CK	0,23	5,5%	0,27
IGF-1	CK-MB	0,19	3,7%	0,36
IGF-1	TnI	0,02	0,04%	0,92
IGFBP-3	CK	0,17	3%	0,41
IGFBP-3	CK-MB	0,11	1,2%	0,61
IGFBP-3	TnI	0,21	4,6%	0,31
12 godzina po PCI				
IGF-1	CK	0,09	0,8%	0,63
IGF-1	CK-MB	0,04	0,2%	0,82
IGF-1	TnI	-0,01	0,01%	0,95
IGFBP-3	CK	-0,22	5%	0,23
IGFBP-3	CK-MB	-0,24	5,7%	0,19
IGFBP-3	TnI	-0,29	8,7%	0,11

6.10 Stężenia IGF-1, IGFBP-3 a stężenie NTproBNP

Nie stwierdzono istotnej korelacji między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 oznaczanymi w pierwszej dobie zawału mięśnia sercowego (w 3 i w 12 godzinie po PCI) a stężeniami NTproBNP oznaczanymi w 24 godzinie po PCI (Tabela 19).

Tabela 19. Związek między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a stężeniem NTproBNP.

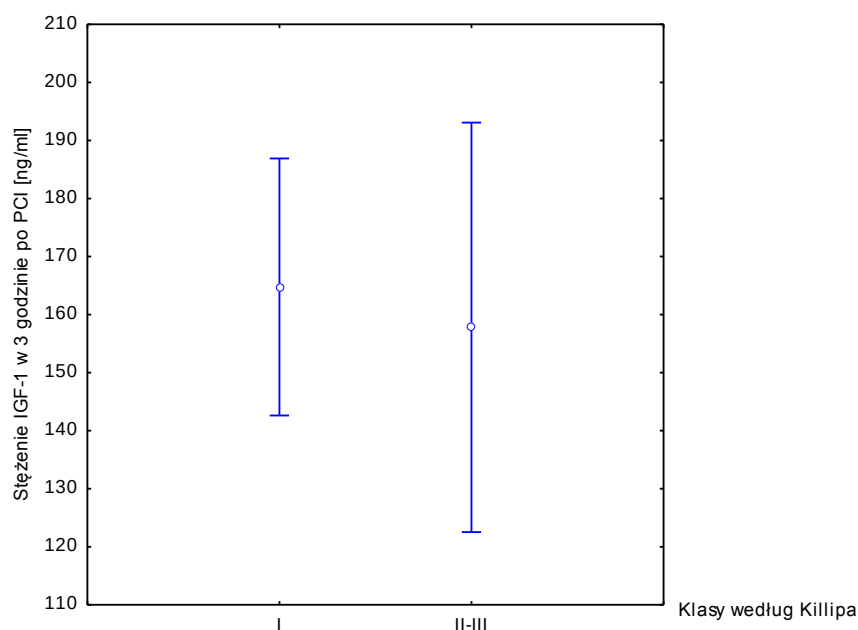
IGF-1, IGFBP-3	NTproBNP	Współczynnik korelacji Pearsona (r)	Współczynnik determinacji (r²)	p
IGF-1 w 3 godzinie po PCI	NTproBNP w 24 godzinie po PCI	0,42	17,7%	0,26
IGF-1 w 12 godzinie po PCI	NTproBNP w 24 godzinie po PCI	0,14	2%	0,72
IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI	NTproBNP w 24 godzinie po PCI	-0,17	3%	0,33
IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI	NTproBNP w 24 godzinie po PCI	-0,13	1,6%	0,49

6.11 Stężenia IGF-1, IGFBP-3 a wydolność serca u badanych chorych

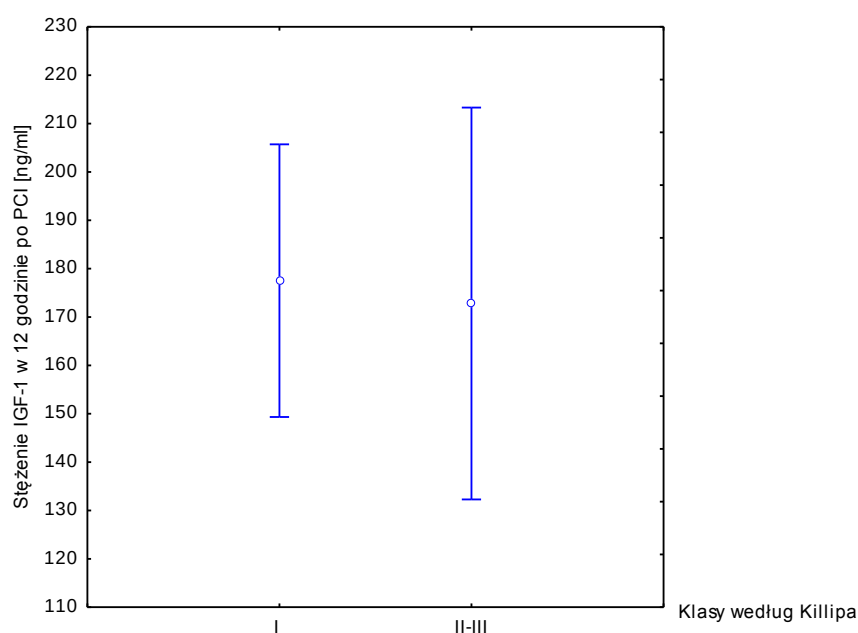
Analizowano średnie stężenia IGF-1 u chorych, w pierwszej dobie zawału serca lezonego PCI, w poszczególnych klasach niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa. Chorzy bez objawów (klasa I wg Killipa) i z objawami niewydolności serca (klasa II-III wg Killipa) nie różnili się w sposób znamieny średnimi stężeniami IGF-1 oznaczonymi zarówno w 3 jak i w 12 godzinie po PCI. Obserwowano jednak tendencję do wyższych stężeń IGF-1 w 3 i w 12 godzinie po PCI u pacjentów bez objawów niewydolności serca (odpowiednio w 3 godzinie po PCI: 164,8 vs 157,8 ng/ml, p= 0,74 oraz w 12 godzinie po PCI 177,5 vs 168,5 ng/ml, p= 0,72), (Tabela 20, Rycina 8 i Rycina 9).

Tabela 20. Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI a wydolność serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.

	Klasyfikacja Killipa		p
	Klasa I	Klasy II-III	
IGF-1 [ng/ml] (średnia ± SD) w 3 godzinie po PCI	164,8 ± 70,3	157,8 ± 37,5	0,74
IGF-1 [ng/ml] (średnia ± SD) w 12 godzinie po PCI	177,5 ± 82,4	168,5 ± 67,4	0,72



Ryc.8. Średnie stężenie IGF-1 w 3 godzinie po PCI a wydolność serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.

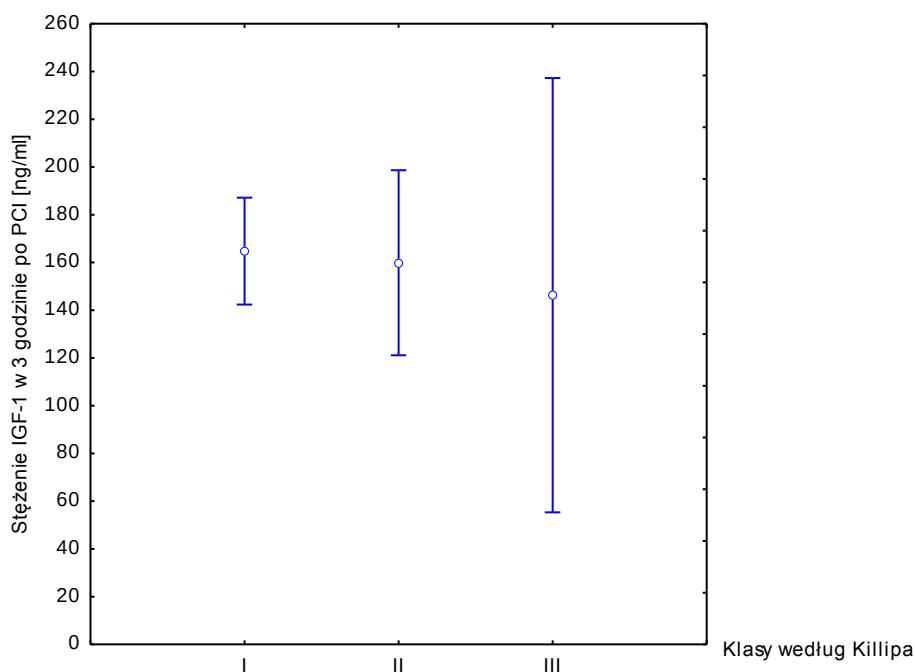


Ryc. 9. Średnie stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI a wydolność serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.

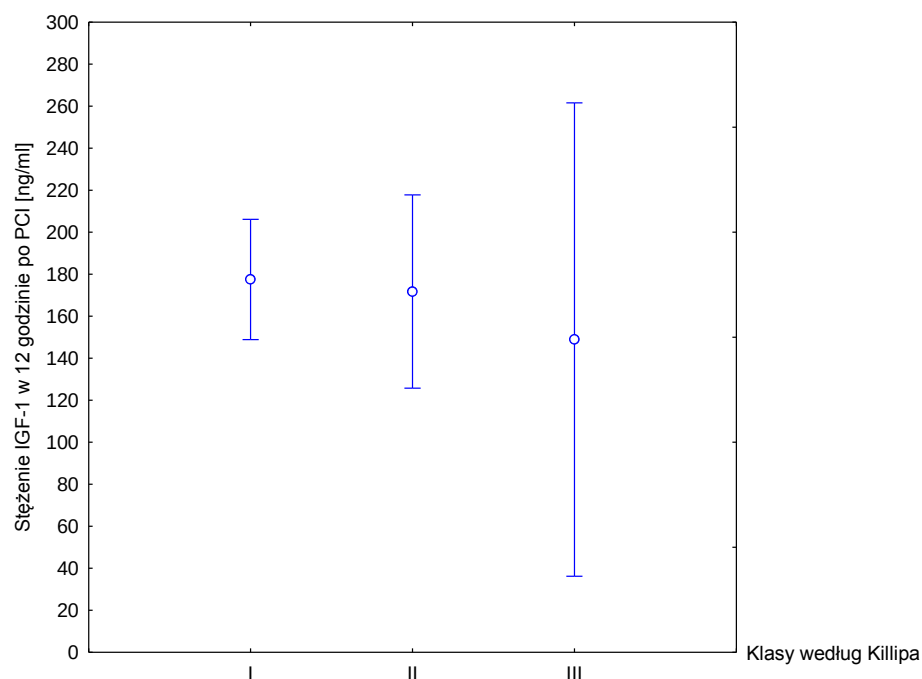
Obserwowano tendencję do wyższych średnich stężeń IGF-1 w 3 i w 12 godzinie po PCI u chorych bez objawów niewydolności serca (klasa I wg Killipa) i stopniowe zmniejszanie średnich stężeń IGF-1 wraz z narastaniem niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa. Jednak różnice średnich stężeń IGF-1 wraz z narastaniem klas Killipa nie były istotne, odpowiednio w 3 godzinie po PCI: 164,8 vs 159,9 vs 146,3 ng/ml, $p=0,91$ oraz w 12 godzinie po PCI: 177,5 vs 171,8 vs 148,9 ng/ml, $p=0,87$ (Tabela 21, Rycina 10 i Rycina 11).

Tabela 21. Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI w poszczególnych klasach niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.

	Klasyfikacja Killipa				p
	Klasa I	Klasa II	Klasa III	Klasa IV	
IGF-1 [ng/ml] (średnia $\pm$ SD) w 3 godzinie po PCI	164,8 $\pm$ 70,3	159,9 $\pm$ 39,2	146,3 $\pm$ 35,2	-	0,91
IGF-1 [ng/ml] (średnia $\pm$ SD) w 12 godzinie po PCI	177,5 $\pm$ 82,4	171,8 $\pm$ 72,5	148,9 $\pm$ 15	-	0,87



Ryc.10. Średnie stężenie IGF-1 w 3 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.

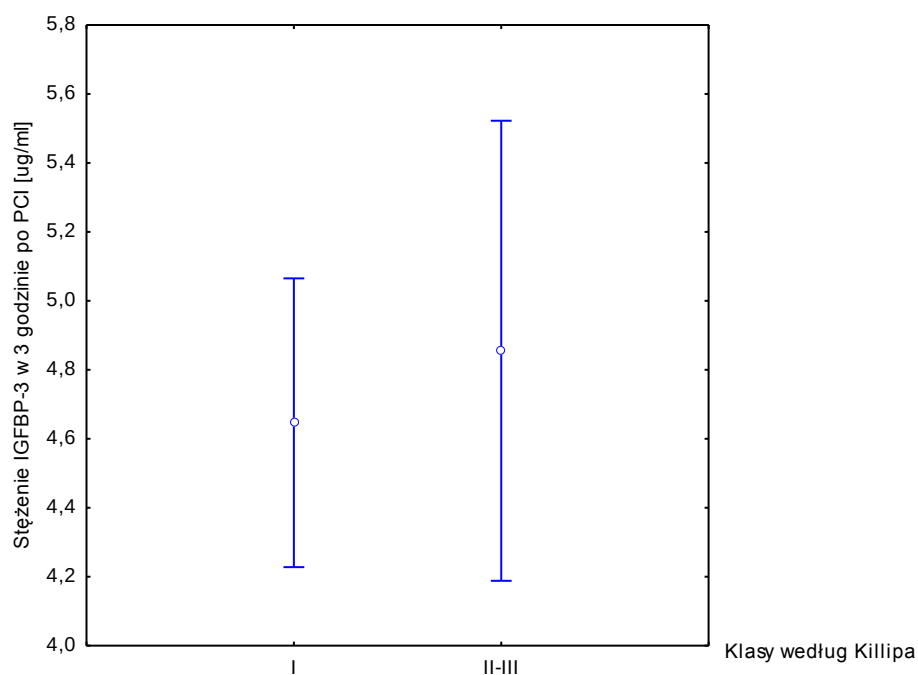


Ryc.11. Średnie stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.

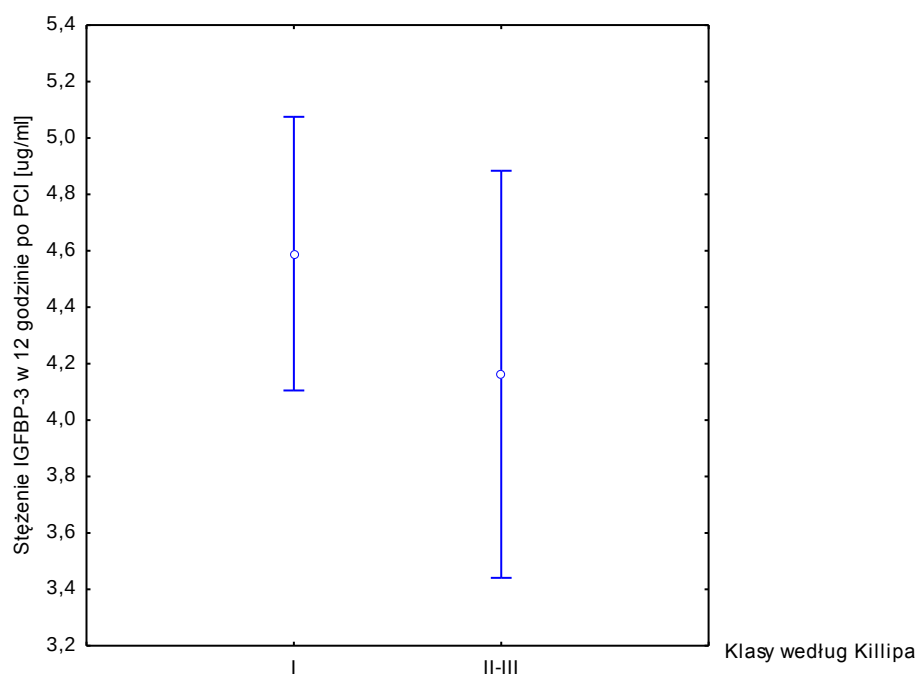
Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie średnich stężeń IGFBP-3 pomiędzy pacjentami bez niewydolności serca (klasa I wg Killipa) w porównaniu do chorych z objawami niewydolności serca (klasa II-III wg Killipa). Średnie stężenia IGFBP-3 u chorych bez niewydolności serca i z objawami niewydolności serca wynosiły odpowiednio: w 3 godzinie po PCI 4,65 vs 4,86 ug/ml, $p=0,57$ oraz w 12 godzinie po PCI 4,59 vs 4,20 ug/ml, $p=0,53$ (Tabela 22, Rycina 12 i Rycina 13).

Tabela 22. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI a wydolność serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.

	Klasyfikacja Killipa		p
	Klasa I	Klasy II-III	
IGFBP-3 [ug/ml] (średnia $\pm$ SD) w 3 godzinie po PCI	4,65 $\pm$ 1,1	4,86 $\pm$ 1,41	0,57
IGFBP-3 [ug/ml] (średnia $\pm$ SD) w 12 godzinie po PCI	4,59 $\pm$ 1,15	4,20 $\pm$ 1,2	0,53



Ryc. 12. Średnie stężenie IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI a wydolność serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.



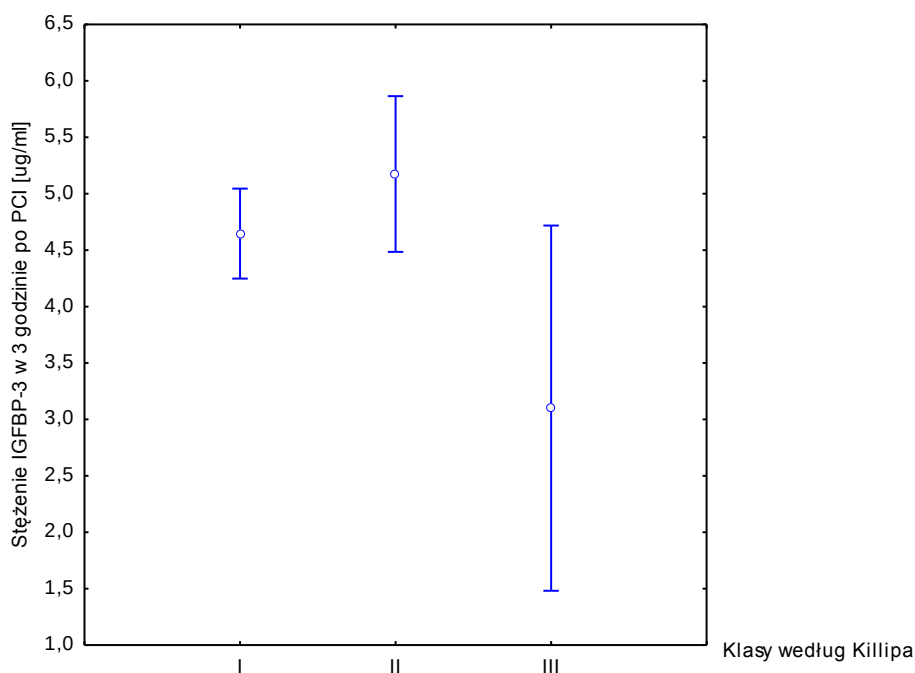
Ryc. 13. Średnie stężenie IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI a wydolność serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.

Nie stwierdzono również istotnych różnic w średnich stężeniach IGFBP-3 wraz z narastaniem klas niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa. Średnie stężenia

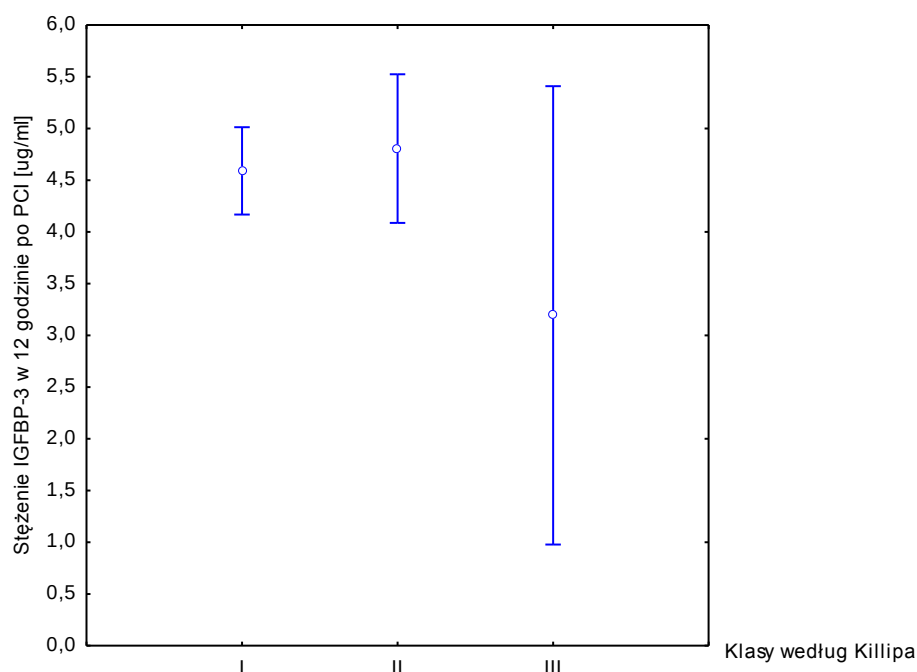
IGFBP-3 wynosiły odpowiednio w 3 godzinie po PCI: 4,65 vs 5,17 vs 3,1 ug/ml, $p=0,06$ oraz w 12 godzinie po PCI: 4,59 vs 4,81 vs 3,19 ug/ml, $p=0,09$ (Tabela 23, Rycina 14 i Rycina 15).

Tabela 23. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI w poszczególnych klasach niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.

	Klasyfikacja Killipa				p
	I	II	III	IV	
IGFBP-3 [ug/ml] (średnia $\pm$ SD) w 3 godzinie po PCI	4,65 $\pm$ 1,1	5,17 $\pm$ 1,28	3,1 $\pm$ 0,33	-	0,06
IGFBP-3 [ug/ml] (średnia $\pm$ SD) w 12 godzinie po PCI	4,59 $\pm$ 1,15	4,81 $\pm$ 1,1	3,19 $\pm$ 0,9	-	0,09



Ryc. 14. Średnie stężenie IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.

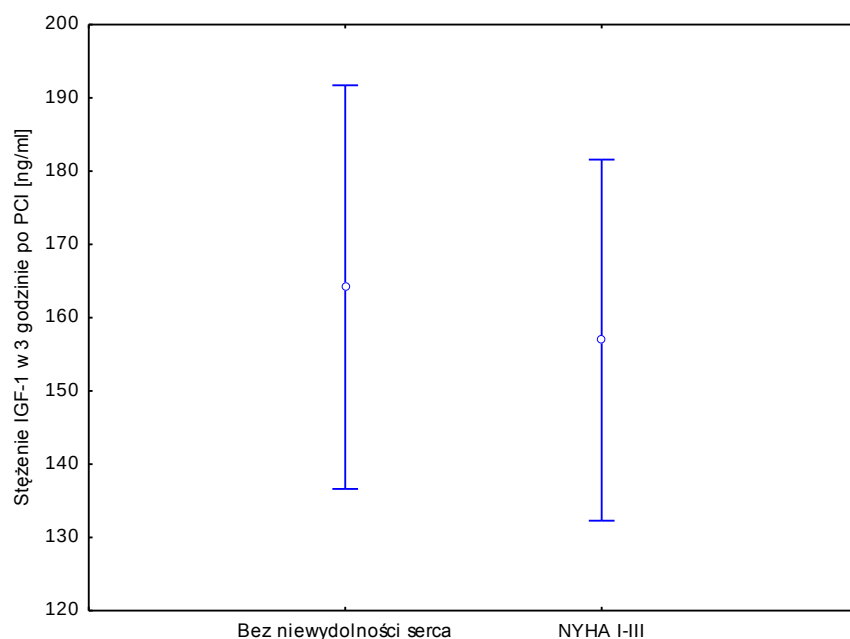


Ryc. 15. Średnie stężenie IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.

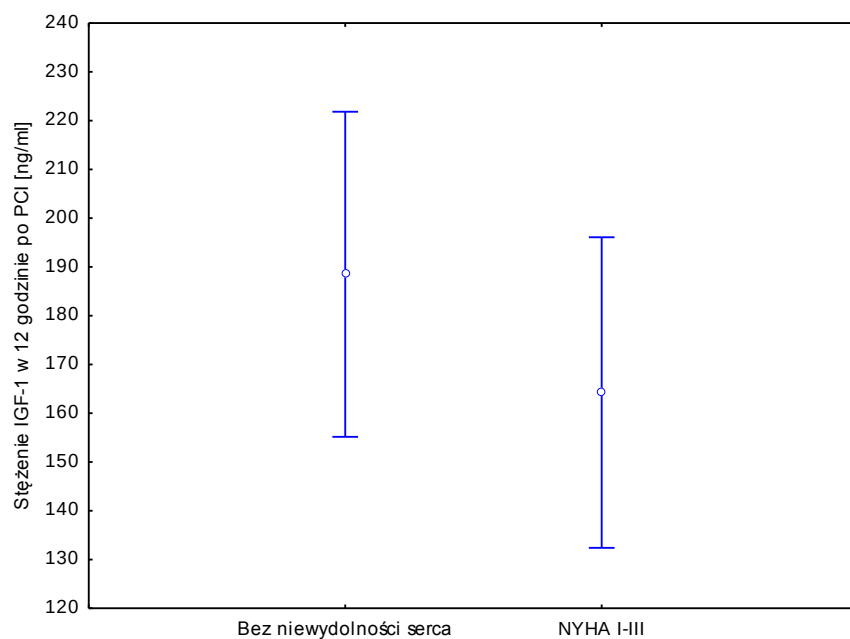
Przeprowadzono również analizę wpływu stężeń IGF-1 oznaczonych w pierwszej dobie zawału serca (w 3 i w 12 godzinie po PCI) na wydolność serca wyrażoną wg klasyfikacji czynnościowej NYHA po trzech miesiącach od zawału. Pacjenci bez niewydolności serca w porównaniu do chorych z niewydolnością serca (NYHA I-III) nie różnili się istotnie średnimi stężeniami IGF-1 oznaczonymi w pierwszej dobie zawału serca. Obserwowano jednak trend, w którym chorzy bez niewydolności serca po trzech miesiącach od zawału mieli wyższe średnie stężenia IGF-1 w pierwszej dobie zawału serca, w 3 i w 12 godzinie po PCI, w porównaniu do chorych z niewydolnością serca (odpowiednio w 3 godzinie po PCI: 164,2 vs 156,9 ng/ml, $p=0,69$ oraz w 12 godzinie po PCI 188,5 vs 164,2 ng/ml, $p=0,29$), (Tabela 24, Rycina 16 i Rycina 17).

Tabela 24. Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału serca u badanych chorych.

	Bez niewydolności serca	Niewydolność serca (NYHA I-III)	p
IGF-1 [ng/ml] (średnia ± SD) w 3 godzinie po PCI	164,2 ± 75,8	156,9 ± 46,2	0,69
IGF-1 [ng/ml] (średnia ± SD) w 12 godzinie po PCI	188,5 ± 95,5	164,2 ± 51,4	0,29



Ryc. 16. Średnie stężenie IGF-1 w 3 godzinie po PCI a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału serca.

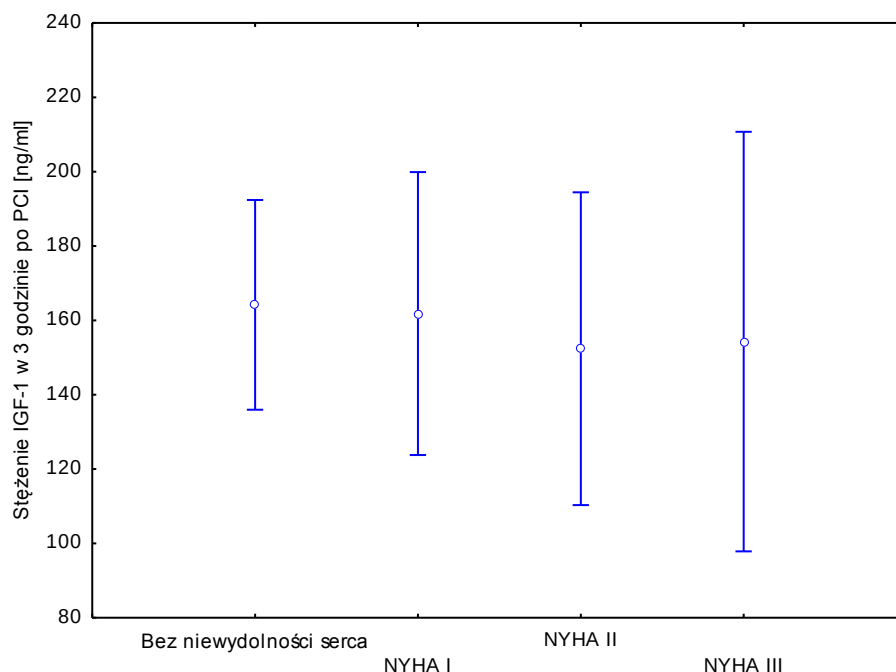


Ryc. 17. Średnie stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału serca.

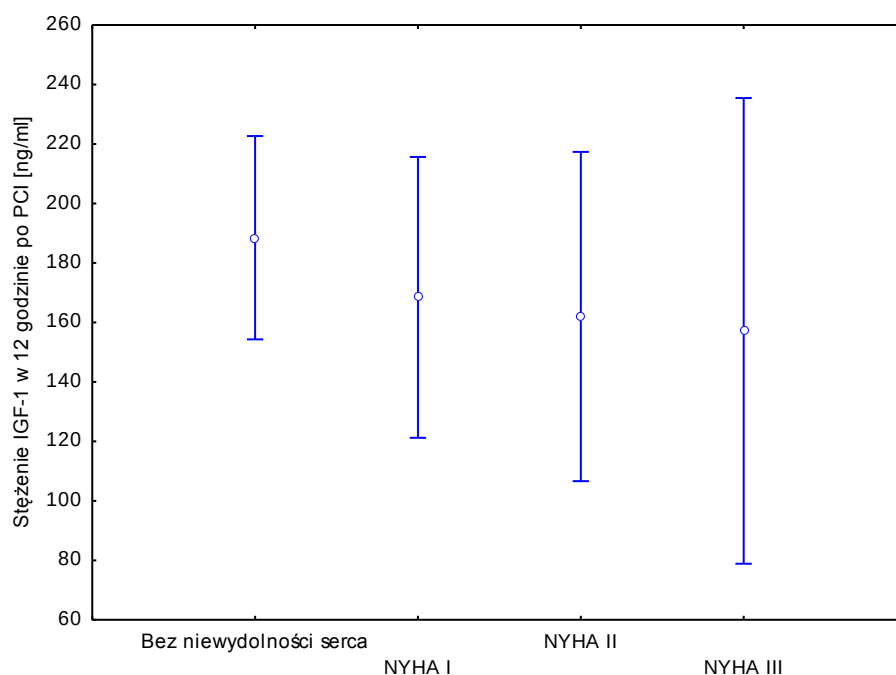
Obserwowano tendencję do wyższych stężeń IGF-1 w pierwszej dobie zawału mięśnia sercowego u chorych bez niewydolności serca lub z mniej nasilonymi objawami niewydolności serca po trzech miesiącach od zawału. Zależności te miały charakter trendu, jednak nie wykazano istotności statystycznej. Średnie stężenia IGF-1 oznaczone w pierwszej dobie zawału serca u pacjentów bez niewydolności serca oraz z niewydolnością serca wraz z nasileniem klasy NYHA po trzech miesiącach od zawału, wynosiły odpowiednio: w 3 godzinie po PCI 164,2 vs 161,8 vs 152,4 vs 154,3 ng/ml, $p=0,97$ oraz w 12 godzinie po PCI: 188,5 vs 168,4 vs 162 vs 157,2 ng/ml, $p=0,77$ (Tabela 25, Rycina 18 i Rycina 19).

Tabela 25. Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych bez niewydolności serca i w poszczególnych klasach niewydolności serca (wg NYHA)

	Bez niewydolności serca	Klasyfikacja NYHA				p
		I	II	III	IV	
IGF-1 [ng/ml] (średnia $\pm$ SD) w 3 godz. po PCI	164,2 $\pm$ 75,8	161,8 $\pm$ 41,1	152,4 $\pm$ 57,6	154,3 $\pm$ 42,9	-	0,97
IGF-1 [ng/ml] (średnia $\pm$ SD) w 12 godz.po PCI	188,5 $\pm$ 95,5	168,4 $\pm$ 48	162 $\pm$ 66,7	157,2 $\pm$ 34	-	0,77



Ryc. 18. Średnie stężenie IGF-1 w 3 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca po 3 miesiącach od zawału serca.

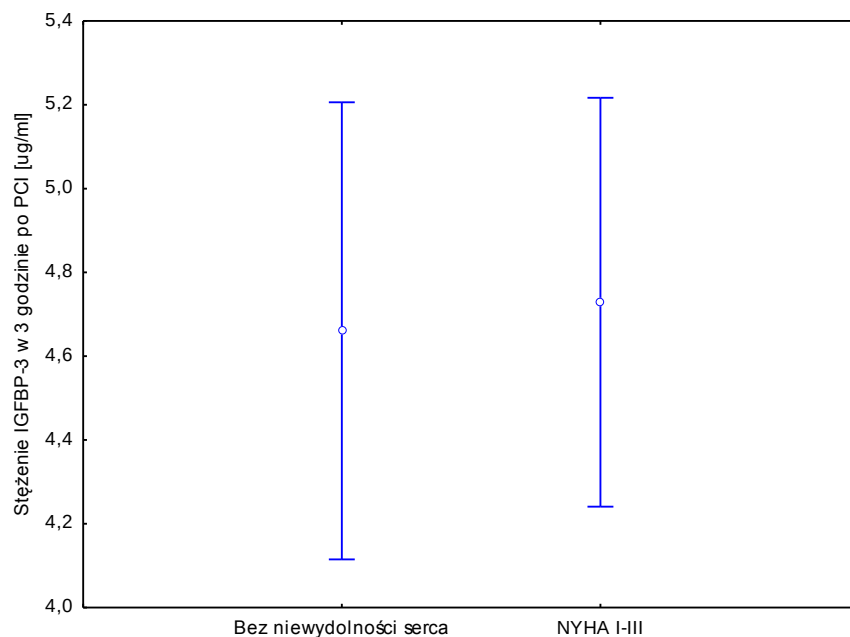


Ryc. 19. Średnie stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca po 3 miesiącach od zawału serca.

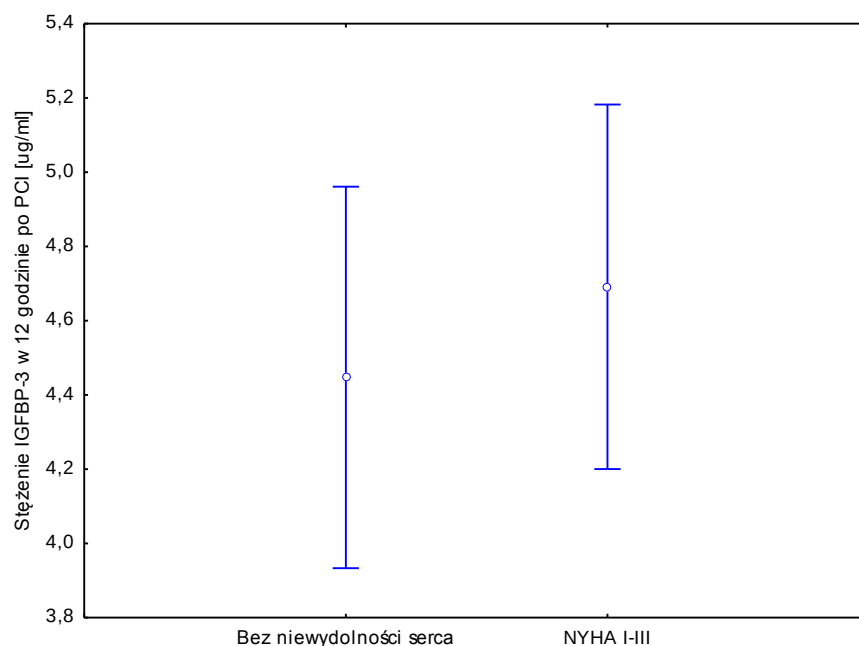
Podobne analizy przeprowadzono między średnimi stężeniami IGFBP-3 oznaczonymi w pierwszej dobie zawału mięśnia sercowego (w 3 i w 12 godzinie po PCI) a wydolnością serca ocenianą po trzech miesiącach od zawału serca. Nie wykazano istotnych różnic między średnimi stężeniami IGFBP-3 oznaczanymi w pierwszej dobie zawału mięśnia sercowego u pacjentów bez niewydolności serca w porównaniu z chorymi z niewydolnością serca (NYHA I-III) ocenianą po trzech miesiącach od zawału serca. Obserwowano jednak tendencję do niższych średnich stężeń IGFBP-3 w pierwszej dobie zawału u pacjentów bez niewydolności serca po trzech miesiącach, odpowiednio: w 3 godzinie po PCI: 4,66 vs 4,73 ug/ml, $p=0,85$ oraz w 12 godzinie po PCI: 4,45 vs 4,69 ug/ml, $p=0,49$ (Tabela 26, Rycina 20 i Rycina 21).

Tabela 26. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału serca u badanych chorych.

	Bez niewydolności serca	Niewydolność serca (NYHA I-III)	p
IGFBP-3 [ug/ml] (średnia ±SD) w 3 godzinie po PCI	4,66 ± 1,26	4,73 ± 1,17	0,85
IGFBP-3 [ug/ml] (średnia ± SD) w 12 godzinie po PCI	4,45 ± 1,13	4,69 ± 1,19	0,49



Ryc. 20. Średnie stężenie IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału serca.

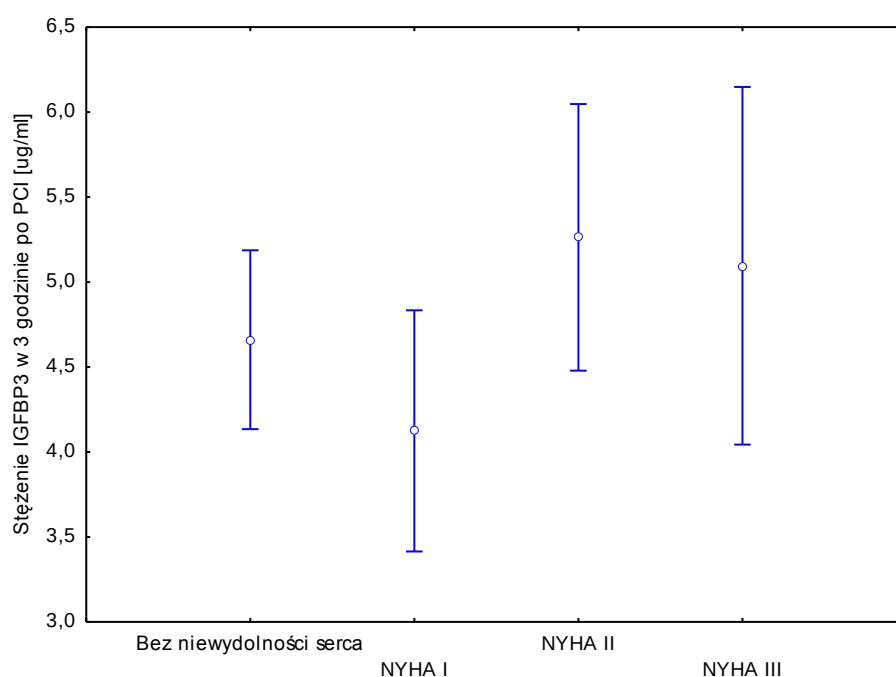


Ryc. 21. Średnie stężenie IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału serca.

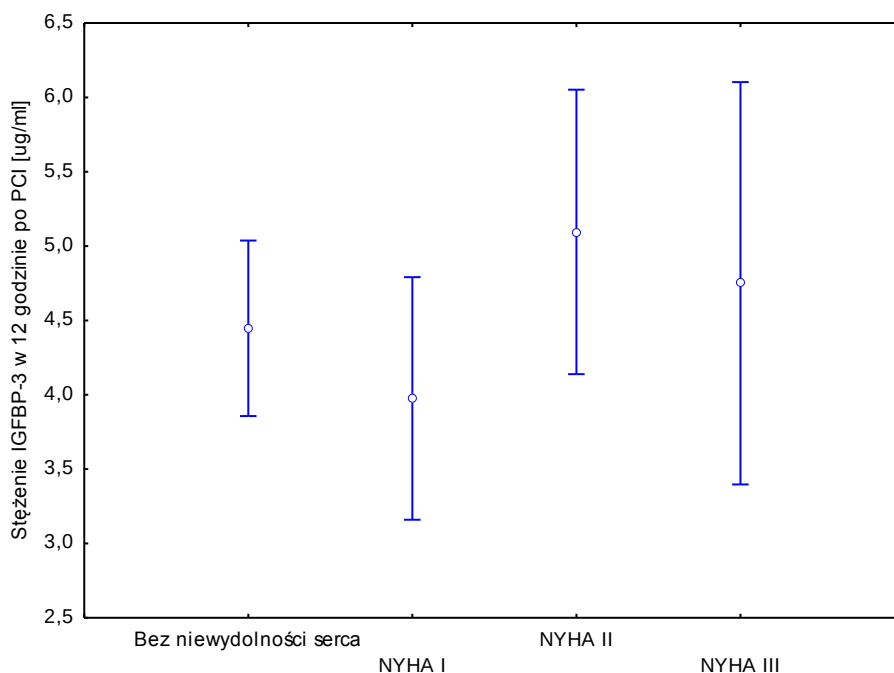
Nie stwierdzono istotnych różnic między średnimi stężeniami IGFBP-3 oznaczanymi w pierwszej dobie zawału serca u pacjentów bez niewydolności serca w porównaniu do chorych z niewydolnością serca, również po uwzględnieniu nasilenia dolegliwości w kolejnych klasach NYHA (NYHA I, NYHA II, NYHA III) po trzech miesiącach od zawału. Wartości liczbowe wynoszą odpowiednio: w 3 godzinie po PCI: 4,66 vs 4,12 vs 5,26 vs 5,1 ug/ml, $p=0,16$ oraz w 12 godzinie po PCI: 4,45 vs 3,98 vs 5,1 vs 4,75 ug/ml, $p=0,34$ (Tabela 27, Rycina 22, Rycina 23).

Tabela 27. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych bez niewydolności serca i w poszczególnych klasach niewydolności serca (wg NYHA).

	Bez niewydolności serca	Klasyfikacja NYHA				P
		I	II	III	IV	
IGFBP-3 [ug/ml] (średnia±SD) w 3 godzinie po PCI	4,66 ± 1,26	4,12 ± 1,2	5,26 ± 1,09	5,1 ± 0,64	-	0,16
IGFBP-3 [ug/ml] (średnia±SD) w 12 godzinie po PCI	4,45 ± 1,13	3,98 ± 1,04	5,1 ± 2,15	4,75 ± 0,99	-	0,34



Ryc. 22. Średnie stężenie IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca po 3 miesiącach od zawału serca.



Ryc. 23. Średnie stężenie IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca po 3 miesiącach od zawału serca.

6.12 Stężenia IGF-1, IGFBP-3 a funkcja serca w ocenie echokardiograficznej

6.12.1 Funkcja skurczowa lewej komory serca

A/ Frakcja wyrzutowa lewej komory serca

Funkcja skurczowa lewej komory wyrażona jako frakcja wyrzutowa (EF) zmierzona w trzeciej dobie zawału serca leczonego PCI wynosiła u pacjentów bez objawów niewydolności serca (klasa I wg Killipa) od 37 do 60% (średnio $50,8 \pm 6,5\%$). Natomiast u chorych z niewydolnością serca (klasa II-III wg Killipa) EF wynosiła od 30 do 55% (średnio $46,7 \pm 6,65\%$). Nie stwierdzono istotnych różnic między średnimi wartościami EF u pacjentów bez niewydolności serca w porównaniu do chorych z objawami niewydolności serca (Killip II-III): odpowiednio średnia EF wynosiła 50,8 vs 46,7 % , $p=0,14$ (Tabela 28).

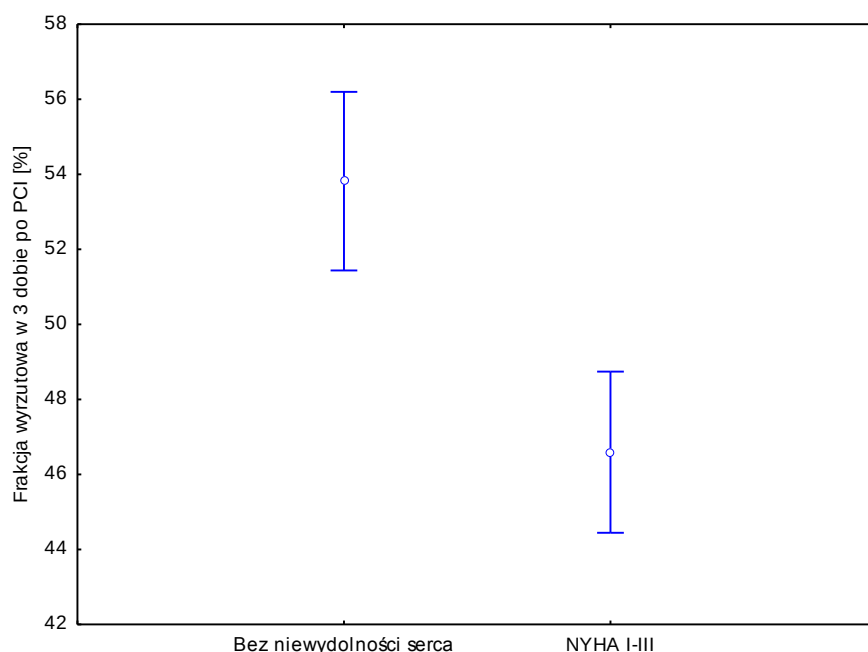
Tabela 28. Średnie wartości EF u pacjentów bez objawów niewydolności serca oraz u chorych z objawami niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa.

Klasyfikacja Killipa	EF [%] w 3 dobie zawału mięśnia sercowego	SD	Minimum-Maksimum
I	50,8	6,5	37-60
II-III	46,7	6,6	30-55
p	0,14		

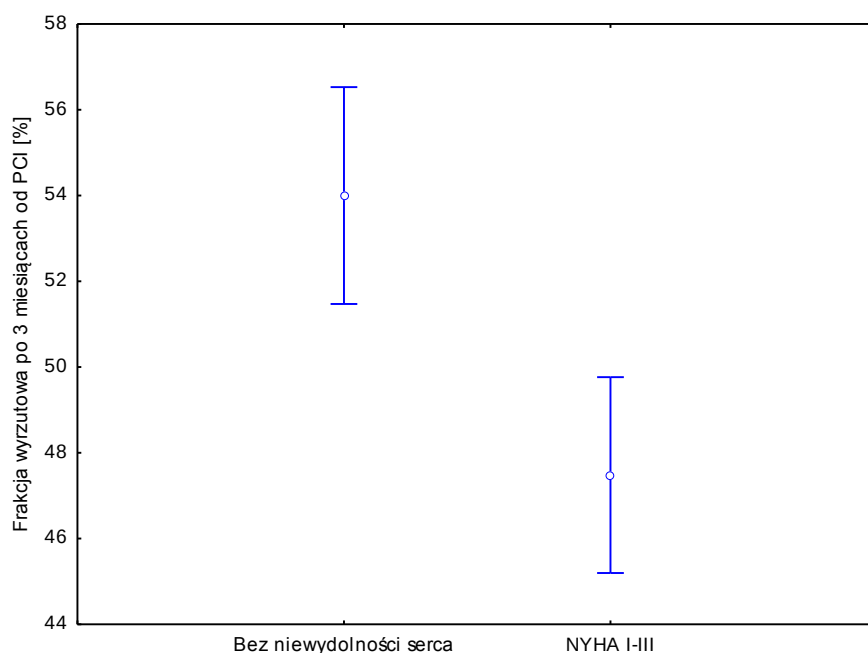
U pacjentów bez niewydolności serca po trzech miesiącach od zawału serca, wartość EF zmierzona w trzeciej dobie zawału wynosiła od 46 do 60% (średnio $53,8 \pm 3,9\%$), a zmierzona po trzech miesiącach od zawału wynosiła od 43 do 60% (średnio $54 \pm 4,6\%$). Natomiast u chorych z niewydolnością serca (NYHA I-III) EF wynosiła od 30 do 55% (średnio $46,6 \pm 6,6\%$) w trzeciej dobie zawału mięśnia sercowego oraz od 30 do 55% (średnio $47,5 \pm 6,8\%$) po trzech miesiącach od zawału. Stwierdzono znamienne wyższe średnie wartości EF zmierzone zarówno w trzeciej dobie, jak i po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego u pacjentów bez niewydolności serca w porównaniu do chorych z niewydolnością serca. Odpowiednio średnia wartość EF wynosiła: w trzeciej dobie zawału mięśnia sercowego 53,8 vs 46,6 %, $p=0,0004$; oraz po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego: 54 vs 47,5 %, $p=0,00036$ (Tabela 29, Rycina 24 i Rycina 25).

Tabela 29. Średnie wartości EF u pacjentów bez objawów niewydolności serca oraz u chorych z niewydolnością serca wg klasyfikacji NYHA.

	EF [%] w 3 dobie zawału mięśnia sercowego			EF [%] po 3 miesiącach od zawału mięśnia sercowego		
	EF	SD	Minimum-Maksimum	EF	SD	Minimum-Maksimum
Bez niewydolności	53,8	3,9	46-60	54	4,6	43-60
NYHA I-III	46,6	6,6	30-55	47,5	6,8	30-55
p	0,00004			0,00036		



Ryc. 24. Średnie wartości EF w 3 dobie po PCI, a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału mięśnia sercowego.



Ryc. 25. Średnie wartości EF a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału mięśnia sercowego.

Nie stwierdzono istotnych korelacji między średnimi stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 oznaczonymi w pierwszej dobie zawału mięśnia sercowego (w 3 i w 12 godzinie po PCI) a funkcją skurczową lewej komory serca wyrażoną jako frakcja

wyrzutowa EF zmierzona w trzeciej dobie zawału mięśnia sercowego oraz po trzech miesiącach od zawału (Tabeli 30).

Tabela 30. Związek między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a frakcją wyrzutową lewej komory serca.

IGF-1, IGFBP-3	EF	Współczynnik korelacji Pearsona (r)	Współczynnik determinacji (r²)	p
IGF-1 w 3 godzinie po PCI	EF w 3 dobie po PCI	-0,12	1,5%	0,42
IGF-1 w 3 godzinie po PCI	EF po 3 miesiącach po PCI	-0,07	0,5%	0,65
IGF-1 w 12 godzinie po PCI	EF w 3 dobie po PCI	-0,09	0,8%	0,57
IGF-1 w 12 godzinie po PCI	EF po 3 miesiącach po PCI	0,02	0,6%	0,87
IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI	EF w 3 dobie po PCI	0,04	0,1%	0,81
IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI	EF po 3 miesiącach po PCI	0,07	0,5%	0,63
IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI	EF w 3 dobie po PCI	0,13	1,8%	0,38
IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI	EF po 3 miesiącach po PCI	0,26	6,6%	0,08

B/ Wskaźnik kurczliwości lewej komory serca

Nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy średnimi stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 oznaczonymi w pierwszej dobie zawału mięśnia sercowego (w 3 i w 12 godzinie po PCI) a wskaźnikiem WMSI zmierzonym w trzeciej dobie i po trzech miesiącach po zawale serca (Tabela 31).

Tabela 31. Związek między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 z wskaźnikiem kurczliwości lewej komory(WMSI).

IGF-1, IGFBP-3	WMSI	Współczynnik korelacji Pearsona (r)	Współczynnik determinacji (r²)	p
IGF-1 w 3 godzinie po PCI	WMSI w 3 dobie po PCI	0,17	2,8%	0,27
IGF-1 w 3 godzinie po PCI	WMSI po 3 miesiącach po PCI	0,16	2,6%	0,29
IGF-1 w 12 godzinie po PCI	WMSI w 3 dobie po PCI	0,11	1,3%	0,46
IGF-1 w 12 godzinie po PCI	WMSI po 3 miesiącach po PCI	0,05	0,25%	0,76
IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI	WMSI w 3 dobie po PCI	0,05	0,2%	0,73
IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI	WMSI po 3 miesiącach po PCI	0,02	0,02%	0,92
IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI	WMSI w 3 dobie po PCI	-0,05	0,2%	0,75
IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI	WMSI po 3 miesiącach po PCI	-0,16	2,5%	0,30

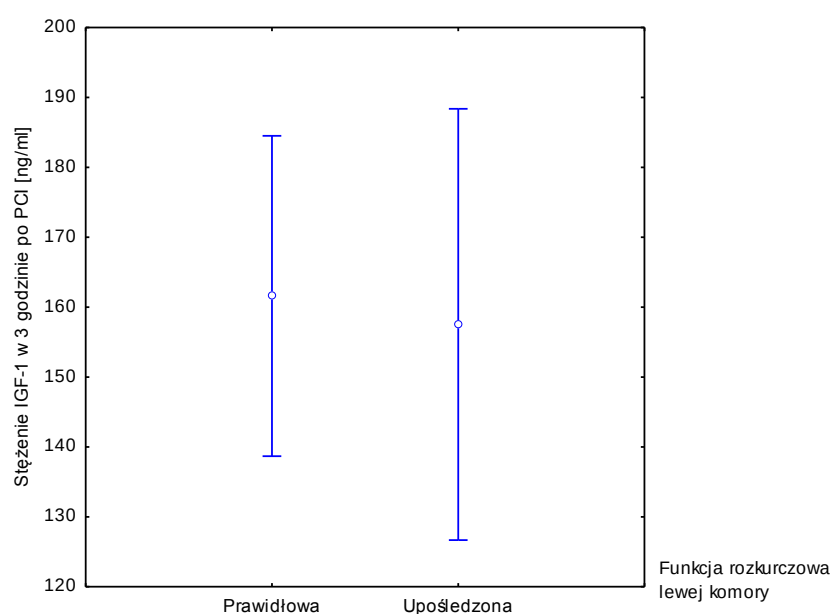
6.12.2 Funkcja rozkurczowa lewej komory serca

U chorych z prawidłową funkcją rozkurczową lewej komory zmierzoną w trzeciej dobie zawału serca leczonego PCI, średnie stężenia IGF-1 w 3 godzinie po PCI wynosiły 161,6±67,2 ng/ml, a w 12 godzinie po PCI 181±83,5 ng/ml. U chorych z upośledzoną funkcją rozkurczową zmierzoną w trzeciej dobie zawału średnie stężenia IGF-1 wynosiły w 3 godzinie po PCI 157,5±47,9 ng/ml, a w 12 godzinie po PCI 165,8±59,3 ng/ml. Pomimo braku istotnych różnic między średnimi stężeniami IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych z prawidłową i upośledzoną funkcją rozkurczową lewej komory zmierzoną w trzeciej dobie zawału serca, obserwowano jednak tendencję

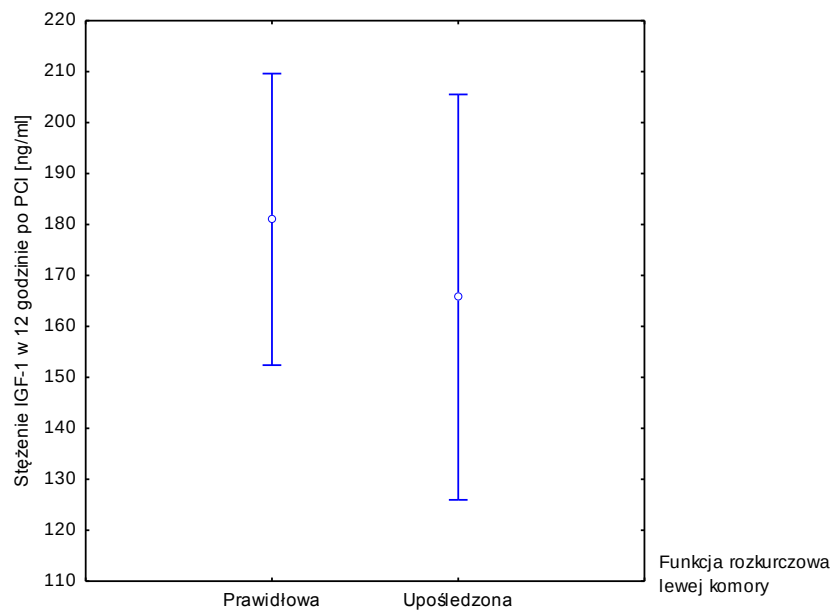
do wyższych stężeń IGF-1 u chorych z prawidłową funkcją rozkurczową lewej komory (Tabela 32, Rycina 26 i Rycina 27).

Tabela 32. Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory w 3 dobie zawału serca u badanych chorych.

	Funkcja rozkurczowa lewej komory		p
	prawidłowa	upośledzona	
IGF-1 [ng/ml] (średnia $\pm$ SD) w 3 godzinie po PCI	161,6 $\pm$ 67,2	157,5 $\pm$ 47,9	0,83
IGF-1 [ng/ml] (średnia $\pm$ SD) w 12godzinie po PCI	181 $\pm$ 83,5	165,8 $\pm$ 59,3	0,53



Ryc. 26. Średnie stężenie IGF-1 w 3 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory w 3 dobie zawału mięśnia sercowego.



Ryc. 27. Średnie stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory w 3 dobie zawału mięśnia sercowego.

Nie uzyskano istotnych różnic między średnimi stężeniami IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI u pacjentów z prawidłową i upośledzoną funkcją rozkurczową lewej komory – również po uwzględnieniu stopni zaawansowania niewydolności rozkurczowej serca (upośledzona relaksacja, pseudonormalizacja) zmierzone w trzeciej dobie zawału serca. Stwierdzono jednak trend, w którym niższe stężenia IGF-1 (w 3 jak i 12 godzinie po PCI) były u chorych z bardziej upośledzoną funkcją rozkurczową lewej komory serca (Tabela 33).

Tabela 33. Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych z prawidłową funkcją rozkurczową, upośledzoną relaksacją i pseudonormalizacją w 3 dobie zawału mięśnia sercowego.

	Funkcja rozkurczowa lewej komory				P
	Prawidłowa	Upośledzona relaksacja	Pseudo-normalizacja	Restrykcja	
IGF-1[ng/ml] (średnia ±SD) w 3 godz. po PCI	161,6± 67,2	158,9 ± 49,3	147,9 ± 51,1	-	0,95
IGF-1[ng/ml] (średnia ±SD) w12 godz. po PCI	181 ± 83,5	171,9 ± 57,2	125,8 ± 79,6	-	0,61

Nie stwierdzono istotnych różnic między średnimi stężeniami IGFBP-3 oznaczonymi w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych z prawidłową i upośledzoną funkcją rozkurczową lewej komory zmierzoną w trzeciej dobie zawału serca (Tabela 34).

Tabela 34. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory w 3 dobie zawału serca u badanych chorych.

	Funkcja rozkurczowa lewej komory		p
	prawidłowa	upośledzona	
IGFBP-3 [ug/ml] (średnia $\pm$ SD) w 3 godzinie po PCI	4,68 $\pm$ 1,3	4,74 $\pm$ 1,05	0,87
IGFBP-3 [ug/ml] (średnia $\pm$ SD) w 12 godzinie po PCI	4,39 $\pm$ 1,4	4,65 $\pm$ 1,29	0,53

Również po uwzględnieniu stopni zaawansowania niewydolności rozkurczowej serca nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic średnich stężeń IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI (Tabela 35).

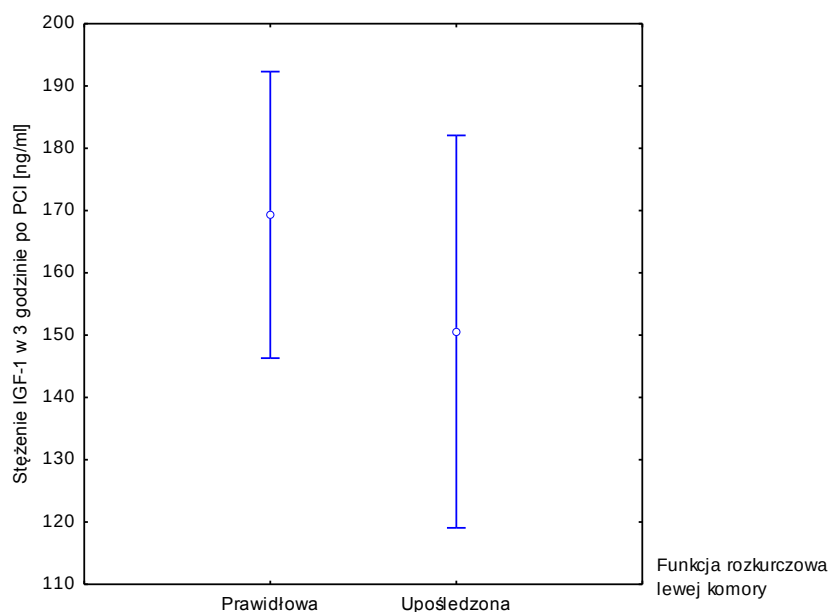
Tabela 35. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych z prawidłową funkcją rozkurczową, upośledzoną relaksacją i pseudonormalizacją w 3 dobie zawału mięśnia sercowego.

	Funkcja rozkurczowa lewej komory				p
	Prawidłowa	Upośledzona relaksacja	Pseudo-normalizacja	Restrykcja	
IGFBP-3 [ug/ml] (średnia $\pm$ SD) w 3 godz. po PCI	4,68 $\pm$ 1,3	4,58 $\pm$ 1,0	5,86 $\pm$ 0,61	-	0,37
IGFBP-3 [ug/ml] (średnia $\pm$ SD) w 12godz. po PCI	4,39 $\pm$ 1,4	4,56 $\pm$ 1,3	5,22 $\pm$ 0,7	-	0,68

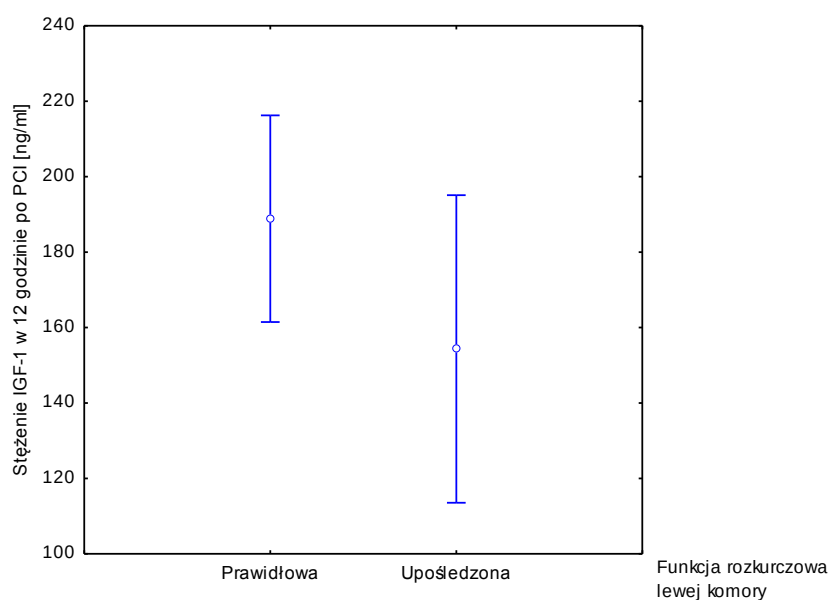
Podobną analizę przeprowadzono dla funkcji rozkurczowej lewej komory serca po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego. Pomimo braku istotnych różnic między średnimi stężeniami IGF-1 oznaczonymi w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych z prawidłową i upośledzoną funkcją rozkurczową lewej komory po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego, obserwowano tendencję do wyższych stężeń IGF-1 u chorych z prawidłową funkcją rozkurczową lewej komory serca (Tabela 36, Rycina 28 i Rycina 29).

Tabela 36. Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory po 3 miesiącach od zawału serca u badanych chorych.

	Funkcja rozkurczowa lewej komory		p
	prawidłowa	upośledzona	
IGF-1 [ng/ml] (średnia ± SD) w 3 godzinie po PCI	169,3 ± 67,1	141,8 ± 40,5	0,15
IGF-1 [ng/ml] (średnia ± SD) w 12godzinie po PCI	188,9 ± 84	144,7 ± 38,4	0,08



Ryc. 28. Średnie stężenie IGF-1 w 3 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory po 3 miesiącach od zawału serca.



Ryc. 29. Średnie stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory po 3 miesiącach od zawału serca.

Nie stwierdzono istotnych różnic między średnimi stężeniami IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI u pacjentów z prawidłową i upośledzoną funkcją rozkurczową lewej komory – również po uwzględnieniu stopni zaawansowania niewydolności rozkurczowej serca (upośledzona relaksacja, pseudonormalizacja) po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego (Tabela 37).

Tabela 37. Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych z prawidłową funkcją rozkurczową, upośledzoną relaksacją i pseudonormalizacją po 3 miesiącach od zawału serca.

	Funkcja rozkurczowa lewej komory				p
	Prawidłowa	Upośledzona relaksacja	Pseudo-normalizacja	Restrykcja	
IGF-1 [ng/ml] (średnia ±SD) w 3 godz. po PCI	169,3±67,1	139,4±42,8	157,7±19,2	-	0,34
IGF-1 [ng/ml] (średnia ±SD) w 12godz. po PCI	188,9±84	141,6±41,2	161,7±3,1	-	0,20

Nie stwierdzono istotnych różnic między średnimi stężeniami IGFBP-3 oznaczonymi w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych z prawidłową i upośledzoną funkcją rozkurczową lewej komory po trzech miesiącach od zawału serca (Tabela 38).

Tabela 38. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory po 3 miesiącach od zawału serca u badanych chorych.

	Funkcja rozkurczowa lewej komory		p
	prawidłowa	Upośledzona	
IGFBP-3 [ug/ml] (średnia ± SD) w 3 godzinie po PCI	4,76 ± 1,2	4,58 ± 1,2	0,63
IGFBP-3 [ug/ml] (średnia ± SD) w 12 godzinie po PCI	4,4 ± 1,4	4,64 ± 1,3	0,60

Również po uwzględnieniu stopni zaawansowania niewydolności rozkurczowej serca (upośledzona relaksacja, pseudonormalizacja) nie stwierdzono istotnych różnic średnich stężeń IGFBP-3 (Tabela 39).

Tabela 39. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych z prawidłową funkcją rozkurczową, upośledzoną relaksacją i pseudonormalizacją po 3 miesiącach od zawału serca.

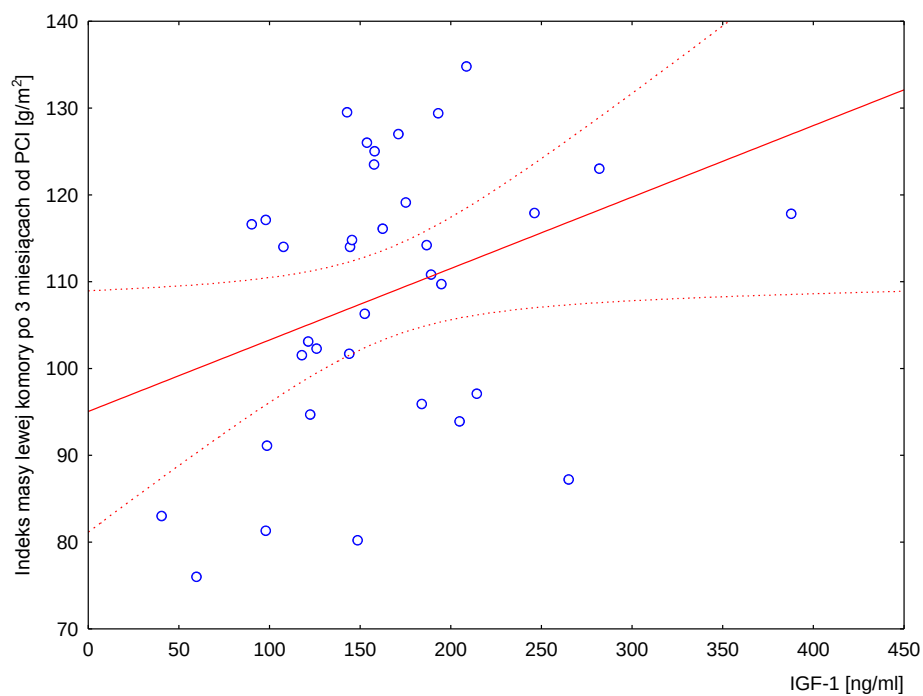
	Funkcja rozkurczowa lewej komory				p
	Prawidłowa	Upośledzona relaksacja	Pseudo-normalizacja	Restrykcja	
IGFBP-3 [ug/ml] średnia ±SD w 3 godz. po PCI	4,76 ± 1,2	4,55 ± 1,01	4,78 ± 2,7	-	0,87
IGFBP-3 [ug/ml] średnia ±SD w 12godz. po PCI	4,4 ± 1,4	4,7 ± 1,3	4,2 ± 2,2	-	0,77

6.12.3 Indeks masy lewej komory serca

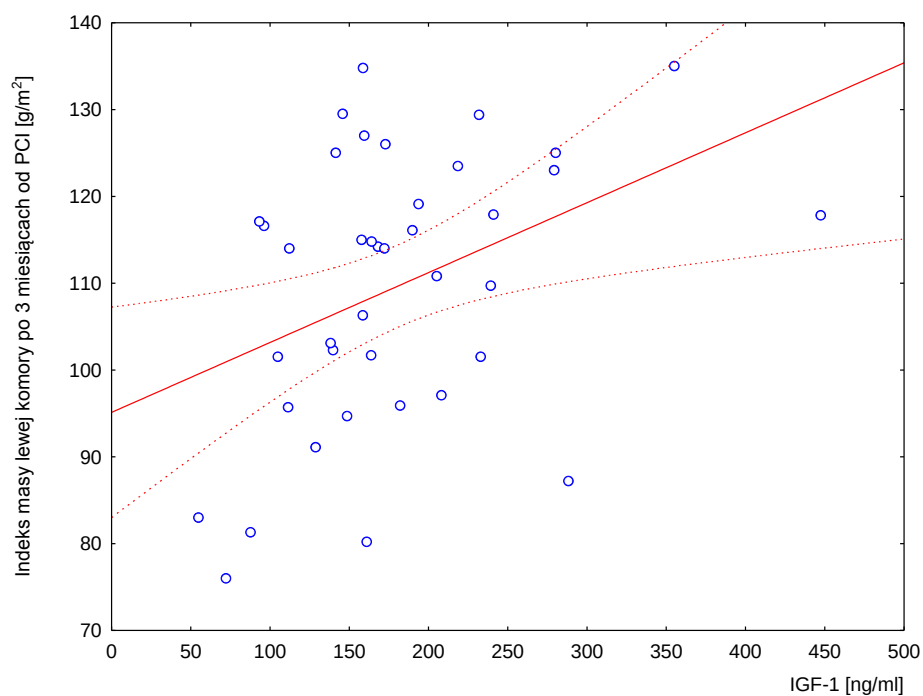
Stwierdzono istotną dodatnią korelację pomiędzy stężeniami IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI a indeksem masy lewej komory (LVMI) zmierzonym po trzech miesiącach od zawału serca, odpowiednio: $r=0,33$ i $p=0,037$ oraz $r=0,4$ i $p=0,0017$ (Rycina 30 i Rycina 31). Nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy IGF-1 a LVMI w trzeciej dobie zawału serca. Nie stwierdzono także istotnej korelacji pomiędzy IGFBP-3 a LVMI w trzeciej dobie i po trzech miesiącach od zawału serca (Tabela 40)

Tabela 40. Związek pomiędzy stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 (w 3 i 12 godz. po PCI) a indeksem masy lewej komory (LVMI) w 3 dobie i po 3 miesiącach od zawału serca.

IGF-1, IGFBP-3	LVMI	Współczynnik korelacji Pearsona (r)	Współczynnik determinacji (r^2)	p
IGF-1 w 3 godzinie po PCI	LVMI w 3 dobie po PCI	-0,01	0,01%	0,95
IGF-1 w 3 godzinie po PCI	LVMI po 3 miesiącach od PCI	0,33	11%	0,037
IGF-1 w 12 godzinie po PCI	LVMI w 3 dobie po PCI	0,15	0,02	0,41
IGF-1 w 12 godzinie po PCI	LVMI po 3 miesiącach od PCI	0,4	15,7%	0,012
IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI	LVMI w 3 dobie po PCI	0,14	2%	0,43
IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI	LVMI po 3 miesiącach po PCI	0,2	4%	0,22
IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI	LVMI w 3 dobie po PCI	0,14	2,1%	0,43
IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI	LVMI po 3 miesiącach po PCI	0,19	3,6%	0,24



Ryc. 30. Wykres korelacji między stężeniami IGF-1 w 3 godzinie po PCI a indeksem masy lewej komory po 3 miesiącach od zawału serca.



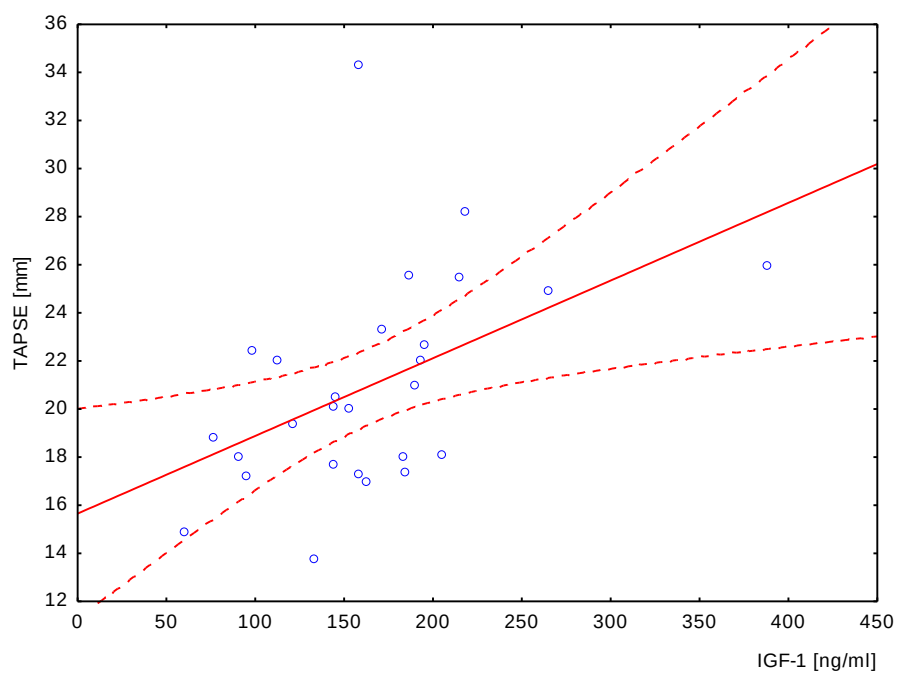
Ryc. 31. Wykres korelacji między stężeniami IGF-1 w 12 godzinie po PCI a indeksem masy lewej komory po 3 miesiącach od zawału serca.

6.12.4 Funkcja skurczowa prawej komory serca

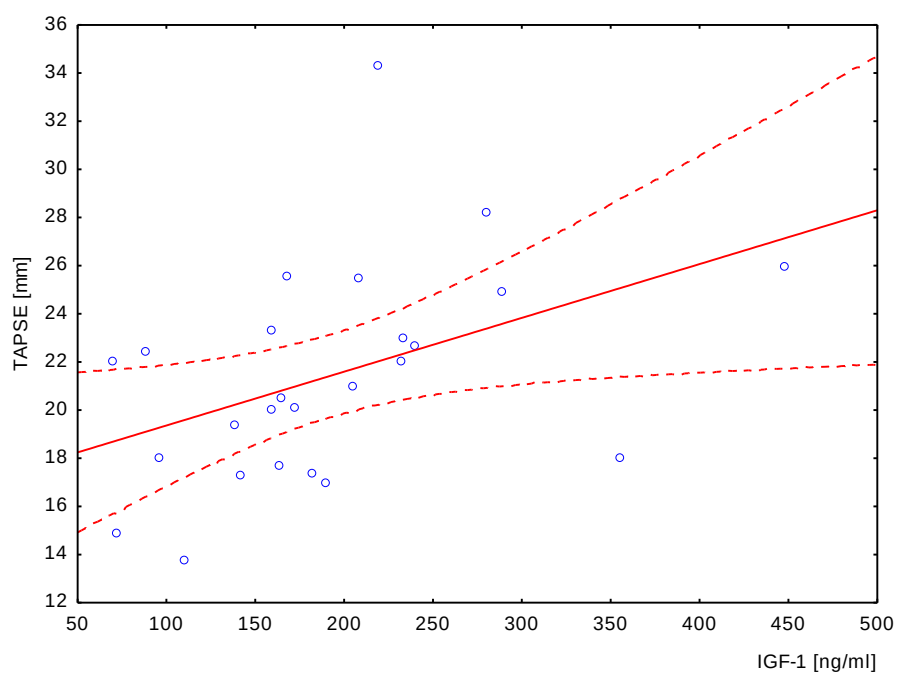
Przeprowadzono ocenę korelacji między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 oznaczonymi w pierwszej dobie zawału mięśnia sercowego (w 3 i 12 godzinie po PCI) a funkcją skurczową prawej komory wyrażoną jako ruchomość pierścienia trójdzielnego (TAPSE) w trzeciej dobie oraz po trzech miesiącach od zawału serca. Istotną korelację dodatnią stwierdzono pomiędzy stężeniami IGF-1 zarówno w 3 godzinie, jak i 12 godzinie po PCI a wartością TAPSE w trzeciej dobie zawału, odpowiednio $r=0,47$ i $p=0,012$ oraz $r=0,43$ i $p=0,031$ (Rycina 32 i Rycina 33). Nie stwierdzono znamiennej korelacji pomiędzy stężeniami IGF-1 a wartością TAPSE po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego oraz pomiędzy stężeniami IGFBP-3 a wartością TAPSE zarówno w trzeciej dobie jak i po trzech miesiącach od zawału (Tabela 41).

Tabela 41. Związek pomiędzy stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 (w 3 i 12 godzinie po PCI) a TAPSE w 3 dobie i po 3 miesiącach od zawału serca.

IGF-1, IGFBP-3	TAPSE	Współczynnik korelacji Pearsona (r)	Współczynnik determinacji (r^2)	P
IGF-1 w 3 godzinie po PCI	TAPSE w 3 dobie po PCI	0,47	23%	0,012
IGF-1 w 12 godzinie po PCI	TAPSE w 3 dobie po PCI	0,43	18,6%	0,031
IGF-1 w 3 godzinie po PCI	TAPSE po 3 miesiącach po PCI	-0,02	0,04%	0,93
IGF-1 w 12 godzinie po PCI	TAPSE po 3 miesiącach po PCI	-0,15	2,2%	0,46
IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI	TAPSE w 3 dobie po PCI	0,26	6,9%	0,18
IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI	TAPSE w 3 dobie po PCI	-0,04	1,8%	0,84
IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI	TAPSE po 3 miesiącach po PCI	-0,018	0,031%	0,93
IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI	TAPSE po 3 miesiącach po PCI	-0,043	0,19%	0,83



Ryc. 32. Wykres korelacji między stężeniami IGF-1 w 3 godzinie po PCI a TAPSE w 3 dobie zawału serca.



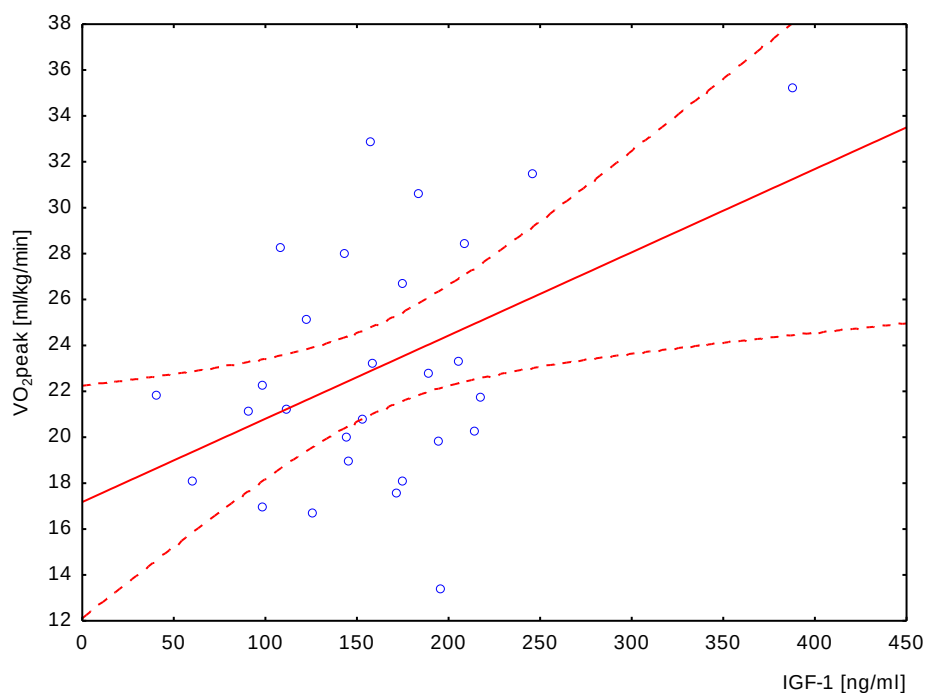
Ryc. 33. Wykres korelacji między stężeniami IGF-1 w 12 godzinie po PCI a TAPSE w 3 dobie zawału serca.

6.13 Stężenia IGF-1, IGFBP-3 a wysiłkowy test spiroergometryczny

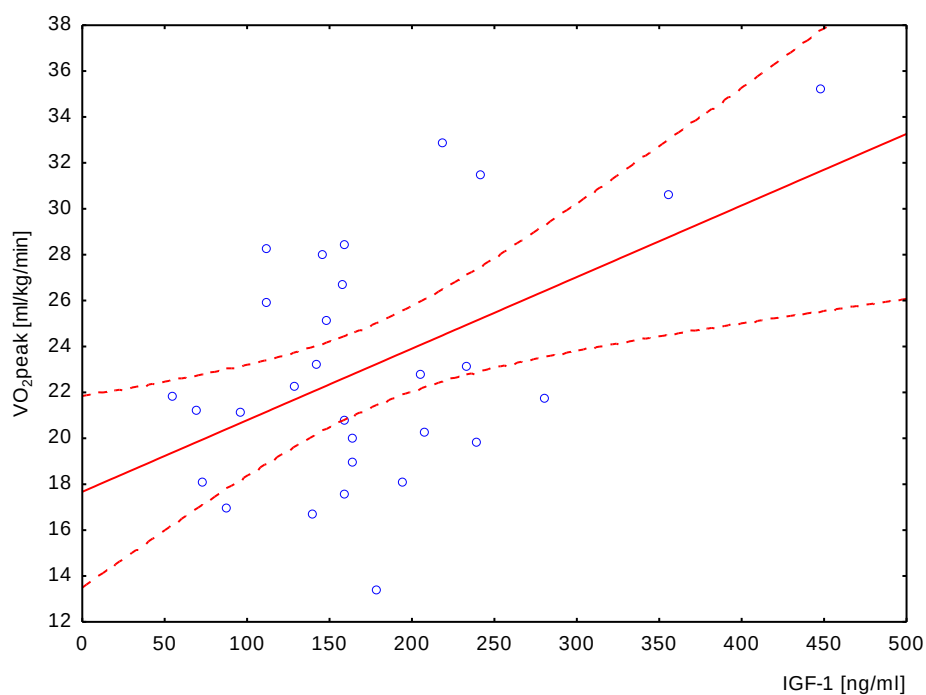
Określono korelację pomiędzy stężeniami IGF-1 w pierwszej dobie zawału mięśnia sercowego (w 3 i 12 godzinie po PCI) a wynikami wysiłkowego testu spiroergometrycznego (WTS) po trzech miesiącach od zawału serca (Tabela 42). Znamienne dodatnią korelację stwierdzono pomiędzy stężeniami IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI a zużyciem tlenu na szczycie wysiłku VO_{2peak} , odpowiednio $p=0,016$ i $p=0,006$ (Rycina 34, Rycina 35). Również znamienne dodatnią korelację stwierdzono pomiędzy stężeniem IGF-1 w 12 godzinie po PCI a zużyciem tlenu w progu beztlenowym AT, $p=0,03$ (Rycina 36).

Tabela 42. Związek pomiędzy stężeniami IGF-1 w I dobie zawału mięśnia sercowego (w 3 i 12 godzinie po PCI) a wynikami WTS po 3 miesiącach od zawału serca.

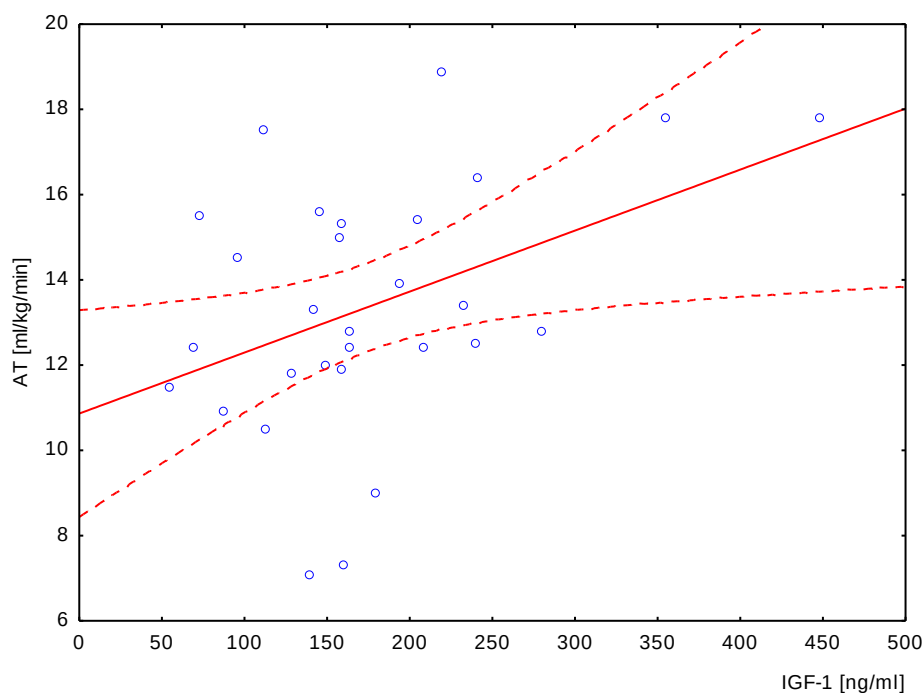
IGF-1	Wybrane parametry WTS	Współczynnik korelacji Pearsona (r)	Współczynnik determinacji (r^2)	p
3 godzina po PCI	po 3 miesiącach			
IGF-1	VO_{2peak}	0,45	20,2%	0,016
IGF-1	AT (ml/kg/min)	0,27	7,1%	0,16
IGF-1	AT (% VO_{2peak})	0,08	0,6%	0,68
IGF-1	$VE/VCO_{2(AT)}$	-0,03	0,07%	0,83
IGF-1	VE/VCO_{2peak}	0,004	0,002%	0,98
IGF-1	METs	0,31	9,7%	0,11
12 godzina po PCI	po 3 miesiącach			
IGF-1	VO_{2peak}	0,5	24,6%	0,006
IGF-1	AT (ml/kg/min)	0,41	16,9%	0,03
IGF-1	AT (% VO_{2peak})	0,14	2,1	0,45
IGF-1	$VE/VCO_{2(AT)}$	-0,16	2,4%	0,42
IGF-1	VE/VCO_{2peak}	-0,06	0,4%	0,71
IGF-1	METs	0,26	7%	0,17



Ryc. 34. Wykres korelacji między stężeniami IGF-1 w 3 godzinie po PCI a zużyciem tlenu na szczycie wysiłku po 3 miesiącach od zawału mięśnia sercowego.



Ryc. 35. Wykres korelacji między stężeniami IGF-1 w 12 godzinie po PCI a zużyciem tlenu na szczycie wysiłku po 3 miesiącach od zawału mięśnia sercowego.



Ryc. 36. Wykres korelacji między stężeniami IGF-1 w 12 godzinie po PCI a zużyciem tlenu w progu beztlenowym (AT) po 3 miesiącach od zawału mięśnia sercowego.

Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy stężeniami IGFBP-3 oznaczanymi w pierwszej dobie zawału mięśnia sercowego (w 3 i w 12 godzinie po PCI) a wybranymi parametrami testu spiroergometrycznego po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego (Tabela 43).

Tabela 43. Związek pomiędzy stężeniami IGFBP-3 w I dobie zawału serca (w 3 i 12 godzinie po PCI) a wynikami WTS po 3 miesiącach od zawału serca.

IGFBP-3	Wybrane parametry WTS	Współczynnik korelacji Pearsona (r)	Współczynnik determinacji (r^2)	p
3 godzina po PCI	po 3 miesiącach			
IGFBP-3	VO _{2peak}	0,31	9,9%	0,10
IGFBP-3	AT (ml/kg/min)	0,27	7,5%	0,15
IGFBP-3	AT (%VO _{2peak})	0,34	11,6	0,07
IGFBP-3	VE/VCO _{2(AT)}	-0,15	2,3%	0,44
IGFBP-3	VE/VCO _{2peak}	-0,13	1,7%	0,41
IGFBP-3	METs	0,10	1,1%	0,60

c.d. Tabeli 43				
12 godzina po PCI	po 3 miesiącach			
IGFBP-3	VO _{2peak}	0,33	10,7%	0,09
IGFBP-3	AT (ml/kg/min)	0,34	11,3%	0,08
IGFBP-3	AT (%VO _{2peak})	0,31	9,4%	0,11
IGFBP-3	VE/VCO _{2(AT)}	-0,22	4,8%	0,27
IGFBP-3	VE/VCO _{2peak}	-0,39	15,3%	0,06
IGFBP-3	METs	0,15	2,1%	0,46

6.14 Wpływ wybranych zmiennych na wydolność serca

Wykorzystując model regresji wielokrotnej oceniano wpływ niżej wymienionych zmiennych na wydolność serca:

- stężenia IGF-1, IGFBP-3 w 3 i w 12 godzinie po PCI
- stężenie NTproBNP w 24 godzinie po PCI
- czasu od początku bólu zawałowego do PCI
- wieku i płci chorych.

Nie stwierdzono istotnego wpływu w/w zmiennych na wydolność serca ocenianą wg klasyfikacji Killipa w pierwszej dobie zawału serca i PCI (Tabela 44).

Tabela 44. Wpływ wybranych zmiennych na wydolność serca wg klasyfikacji Killipa

Zmienna	p
Stężenie IGF-1 w 3 godzinie po PCI	0,72
Stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI	0,99
Stężenie IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI	0,20
Stężenie IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI	0,29
Stężenie NTproBNP w 24 godzinie po PCI	0,12
Czas od początku bólu do PCI	0,56
Wiek	0,37
Płeć	0,14

Stwierdzono natomiast, że stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI ($p=0,026$) oraz stężenie NTproBNP w 24 godzinie po PCI ($p=0,022$) istotnie wpływają na wydolność serca ocenianą wg klasyfikacji czynnościowej NYHA po trzech miesiącach od zawału serca leczonego PCI (Tabela 45).

Tabela 45. Wpływ wybranych zmiennych na wydolność serca wg klasyfikacji czynnościowej NYHA po 3 miesiącach od zawału serca.

Zmienna	beta	Współczynnik regresji B	Błąd standardowy współczynnika regresji	P
Wyraz wolny	-	-2,1	0,85	0,02
Stężenie IGF-1 w 3 godzinie po PCI	1,1	0,011	0,007	0,07
Stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI	-1,35	-0,014	0,005	0,026
Stężenie IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI	0,14	0,10	0,31	0,74
Stężenie IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI	0,47	0,37	0,30	0,22
Stężenie NTproBNP w 24 godz. po PCI	0,47	0,0004	0,0002	0,022
Czas od początku bólu do PCI	0,12	0,036	0,04	0,36
Wiek	0,14	0,01	0,013	0,37
Płeć	0,11	0,23	0,43	0,6

Uwzględniając uzyskane wyniki w modelu regresji wielokrotnej ustalono następującą zależność pomiędzy analizowanymi czynnikami a wydolnością serca wg klasyfikacji czynnościowej NYHA po trzech miesiącach od zawału serca:

Wydolność serca po 3 miesiącach od zawału = $-2,1 - (0,014 \times \text{stężenie IGF1 w 12 godzinie po PCI}) + (0,0004 \times \text{stężenie NTproBNP w 24 godzinie po PCI}) \pm 0,64$.

Na podstawie powyższego równania stwierdzono, że:

1. zwiększenie stężenia IGF-1 w 12 godzinie po PCI o 70 jednostek powoduje poprawę wydolności serca o jedną klasę NYHA po trzech miesiącach od zawału serca;

2. zwiększenie stężenia NTproBNP w 24 godzinie po PCI o 2500 jednostek powoduje pogorszenie wydolności serca o jedną klasę NYHA po trzech miesiącach od zawału serca.

Oceniano również korelację między rodzajem tętnicy dozawałowej (1 – gałęzie marginalne i diagonalne, 2- prawa tętnica wieńcowa, 3- gałąź okalająca, 4 – gałąź międzykomorowa przednia) a wydolnością serca. Stwierdzono, dodatnią korelację między rodzajem tętnicy dozawałowej (a tym samym wielkością obszaru przez nią unaczynionego) a wydolnością serca w pierwszej dobie zawału serca ($r=0,36$ i $p=0,04$). Korelacja między rodzajem tętnicy dozawałowej a wydolnością serca po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego była na granicy istotności statystycznej ($r=0,26$ i $p=0,05$) (Tabela 46).

Tabela 46. Związek pomiędzy rodzajem tętnicy dozawałowej a wydolnością serca.

Rodzaj tętnicy dozawałowej	Wydolność serca	Współczynnik korelacji (r)	P
Tętnica dozawałowa od 1 do 4	Klasyfikacja Killipa - w I dobie zawału mięśnia sercowego	0,36	0,04
Tętnica dozawałowa od 1 do 4	Klasyfikacja NYHA - po 3 miesiącach od zawału serca	0,26	0,05

Należy stwierdzić, że chorzy z zawałem serca wywołanym niedrożnością gałęzi międzykomorowej przedniej mieli bardziej nasilone objawy niewydolności serca w porównaniu do pozostałych badanych chorych.

7. OMÓWIENIE WYNIKÓW

W ostatnich latach wskazano na związek insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 i jego białek wiążących (zwłaszcza IGFBP-3) z układem sercowo-naczyniowym [47,76-81]. Zmiany stężenia IGF-1 zaobserwowano podczas rozwoju osobniczego człowieka. Stężenie IGF-1 wzrasta podczas okresu dojrzewania i osiąga najwyższe wartości po jego zakończeniu. Zmniejszenie stężenia IGF-1 następuje u osób starszych, co może wynikać ze wzmożonego katabolizmu [82,83]. W kilku badaniach stwierdzono znamienne niższe średnie stężenie IGF-1 u chorych z ostrym zawałem mięśnia sercowego (bez względu na sposób leczenia) w porównaniu do osób zdrowych [84,85,86]. Podobnie niższe stężenie IGF-1 obserwowano u mężczyzn bez ostrego zawału serca, ale z potwierdzoną angiograficznie miażdżycą tętnic wieńcowych [87], a także u chorych po przebytym zawale serca [80].

W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest badań oceniających stężenia IGF-1 i IGFBP-3 u chorych z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, leczonych metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej oraz ich związku z wydolnością serca.

W niniejszej pracy doktorskiej analizowano związek IGF-1 i IGFBP-3 z wydolnością serca u chorych z pierwszym ostrym zawałem serca STEMI leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową z implantacją stentu metalowego. Badano również wpływ IGF-1 i IGFBP-3 na wydolność serca po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego i PCI. Ocenie poddano funkcję lewej i prawej komory serca. Ponadto po trzech miesiącach od zawału serca oceniano wydolność wysiłkową w oparciu o wysiłkowy test spiroergometryczny.

Wśród badanych chorych u 52% osób rozpoznano zawał ściany dolnej, u 30% ściany przedniej, a u 18% - ściany bocznej. Średni czas od wystąpienia dolegliwości bólowych do udrożnienia tętnicy dozawałowej wynosił $5,4 \pm 3,4$ godziny. Stwierdzono

znamienny wzrost średniego stężenia IGF-1 u chorych w pierwszej dobie ostrego zawału serca STEMI leczonych PCI. Średnie stężenie IGF-1 było istotnie wyższe w 12 godzinie po PCI w porównaniu do średniego stężenia IGF-1 w 3 godzinie po PCI (176 ± 77 vs $162,8 \pm 62,5$ ng/ml, $p=0,02$). W wielu badaniach wykazano kardioprotekcyjne działanie IGF-1 [38,54,55,84]. IGF-1 ma wpływ m.in. na funkcję śródbłonna, zapobiega apoptozie komórek, zwiększa wychwyt wolnych rodników tlenowych, a także wykazuje działanie przeciwplatekcyjne [41]. Stwierdzone w badaniach własnych zwiększenie średniego stężenia IGF-1 w pierwszej dobie zawału serca STEMI leczonego PCI może pełnić funkcję ochronną w odniesieniu do komórek mięśnia sercowego. Dane z badań doświadczalnych dodatkowo wskazują, że IGF-1 indukuje ekspresję mRNA białek kurczących w mięśniu sercowym, uwrażliwia miofilamenty na działanie jonów wapnia, zwiększa aktywność wapniowej ATP-azy siateczki sarkoplazmatycznej w kardiomiocytach (SERCA 2a), a tym samym wpływa na obieg wewnątrzkomórkowego wapnia i poprawę kurczliwości kardiomiocytów [49,50,51].

Friberg i wsp. także badali zmiany stężenia IGF-1 u chorych z zawałem mięśnia sercowego (średnia wieku 69 ± 13 lat) [55]. Jednak analizowani przez nich pacjenci nie byli leczeni pierwotną angioplastyką wieńcową, a około 30% z nich otrzymywało leczenie fibrynolityczne. Ponadto nie u wszystkich chorych był to pierwszy zawał serca, gdyż u 29% osób rozpoznano kolejny zawał mięśnia sercowego. W przytoczonej pracy autorzy obserwowali wyższe średnie stężenie IGF-1 w drugiej dobie zawału serca w porównaniu do średniego stężenia IGF-1 w pierwszej dobie zawału serca, przy czym różnica ta nie była znamienna (165 ± 11 vs 148 ± 9 ug/l, $p=NS$) [55]. Wykazano trend w kierunku wzrostu stężenia IGF-1 w pierwszych dwóch dniach zawału serca, co jest zbliżone do wyników niniejszej pracy doktorskiej.

Reeves i wsp. również monitorowali stężenia zarówno IGF-1 jak i IGFBP-3 u chorych z zawałem serca, ale leczonych fibrynolitycznie [86]. Autorzy wykazali, że u 17 badanych chorych po 50 roku życia stężenie IGF-1 maleje w kolejnych dobach zawału serca, przy czym nie było istotnych różnic między stężeniem IGF-1 w pierwszej i drugiej dobie zawału (152 ± 11 vs 144 ± 10 ng/ml, $p=NS$) [86]. Brak zgodności między w/w wynikami a wynikami własnymi może być spowodowany mniejszą liczebnością badanej przez Reeves'a i wsp. grupy, a także być może innym sposobem leczenia zawału serca.

W badaniu własnym oznaczano stężenie IGF-1 u chorych po skutecznym leczeniu pierwotną angioplastyką wieńcową. PCI jest coraz częstszą metodą leczenia ostrego zawału serca. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania w ostrym zawale serca z utrzymującym się uniesieniem odcinka ST, pierwotna angioplastyka wieńcowa jest zalecaną formą leczenia wykonywaną przez doświadczony zespół [5]. Zaletami tej metody są: 1) osiągnięcie reperfuzji z mniejszym ryzykiem krwotoku (szczególnie śródczaszkowego) w porównaniu do fibrynolizy, 2) wyższy wskaźnik pełnej reperfuzji (ok. 90% w porównaniu z 60% dla trombolizy) oraz 3) całkowite otwarcie tętnicy odpowiedzialnej za zawał, z mniejszą stenozą rezydualną, niższym wskaźnikiem reokluzji, nawracającego niedokrwienia i niższym prawdopodobieństwem konieczności ponownej rewaskularyzacji w porównaniu do terapii trombolitycznej [11]. Zastosowanie PCI i natychmiastowe przywrócenie perfuzji mięśnia sercowego ogranicza rozległość i grubość warstwy martwicy, tym samym zmniejsza ryzyko wystąpienia pozawałowej niewydolności serca [88].

Następnym ocenianym parametrem było stężenie IGFBP-3. W badaniach własnych u chorych z zawałem serca STEMI po leczeniu PCI nie stwierdzono istotnych różnic między średnim stężeniem IGFBP-3 w 3 godzinie i w 12 godzinie po PCI

($4,38 \pm 1,1$ vs $4,25 \pm 1,1$ ug/ml, $p=NS$). Również Reeves i wsp. nie obserwowali różnic pomiędzy średnimi stężeniami IGFBP-3 w pierwszych czterech dobach zawału serca ($3,0$ vs $3,1$ vs $2,8$ vs $2,8$ ug/ml, $p=NS$) [86]. Biologiczna rola białek wiążących IGFBPs nie jest do końca rozstrzygnięta. Białka te regulują dystrybucję i biodostępność IGF-1, a także modulują odpowiedź komórkową na działanie IGF-1 [41]. Większość IGF-1 jest wiązana w krążeniu przez IGFBP-3. Wzrost poziomu białka wiążącego w sposób oczywisty obniża stężenie wolnego IGF-1. Uwolnienie IGF-1 z kompleksu następuje po uprzedniej proteolizie IGFBP-3, przy udziale specyficznych proteaz. Dopiero tak uwolniony IGF-1 jest dostępny dla receptora tkankowego [41]. IGF-1 łącząc się ze swoistym receptorem aktywuje kinazę tyrozynową, a tym samym kaskadę przekazników wewnątrzkomórkowych, prowadząc do syntezy tlenku azotu. Dane z badań doświadczalnych wskazują, że IGF-1 hamuje apoptozę kardiomiocytów, a za pośrednictwem tlenku azotu prowadzi do wazodylatacji naczyń wieńcowych [48,89,90]. Uzyskane wyniki własne i dane z piśmiennictwa wskazują, że wzrost stężenia IGF-1 w ostrym zawałe serca może pełnić funkcję ochronną przed niedokrwieniem i martwicą kardiomiocytów, a w konsekwencji przed dysfunkcją serca. Tak więc u chorych z zawałem serca leczonym PCI zarówno skuteczne udrożnienie tętnicy dozawałowej, jak i stwierdzony wzrost stężenia IGF-1 pozytywnie wpływały na funkcję serca.

Z klinicznego punktu widzenia, ważne jest ustalenie związku między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 w ostrym zawałe serca a wielkością martwicy miokardium. Pośrednią miarą wielkości obszaru martwicy jest aktywność enzymów sercowych i stężenie troponiny. W niniejszej pracy u badanych chorych oceniono poddano aktywność kinazy kreatynowej i jej izoenzymu sercowego MB, oraz stężenie troponiny I. Stwierdzono znamienne wzrost średniej aktywności enzymów sercowych. Średnia aktywność CK przed PCI, a następnie w 3 godzinie i w 12 godzinie po PCI wynosiła odpowiednio:

242±231,5 vs 1983,5±1956,2 vs 2998,9±2259,7 U/l, $p=0,00002$. Średnia aktywność CK-MB w pierwszej dobie zawału zwiększała się również istotnie: 30,1±27 vs 271,3±222,4 vs 314,9±232,7 U/l, $p=0,00021$. Średnie stężenie troponiny I także wzrastało znamienne: 1,97±3,2 vs 58,4±65 vs 81,6±64,5 ng/ml, $p=0,00001$. Celem zbadania istnienia korelacji z IGF-1 i IGFBP-3, szczególną uwagę zwrócono na aktywność enzymów sercowych i stężenie troponiny I w 3 godzinie i w 12 godzinie po PCI (czyli w tym samym czasie gdy oznaczano stężenia IGF-1 i IGFBP-3). Nie stwierdzono istotnego związku między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a wielkością martwicy miokardium ocenianą w 3 oraz w 12 godzinie po PCI, wyrażoną jako aktywność CK i CK-MB, oraz stężenie TnI. Nie stwierdzono również istotnej korelacji pomiędzy aktywnością enzymów sercowych i stężeniem troponiny oznaczonymi przed PCI a stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 oznaczonymi w 3 i w 12 godzinie po PCI. Japońscy badacze u chorych z zawałem serca leczonym tak jak w niniejszej pracy doktorskiej- pierwotną angioplastyką wieńcową, również nie wykazali istotnej korelacji pomiędzy stężeniem IGF-1 oznaczonym po PCI a maksymalną aktywnością CK [84]. Natomiast szwedzcy badacze u chorych z zawałem serca, ale nie leczonym PCI, także nie wykazali istotnej korelacji między stężeniem IGF-1 a aktywnością enzymów sercowych [55]. Tylko w jednej z przytoczonych prac wykazano tendencję do ujemnej korelacji ($r=-0,35$; $p=0,0536$) jedynie pomiędzy stężeniem IGF-1 oznaczonym przed leczeniem PCI a maksymalną aktywnością CK [84]. Teoretycznie rozważając mechanizm działania IGF-1 prowadzący do ograniczenia martwicy i zapobiegania apoptozie kardiomiocytów należałoby spodziewać się ujemnej korelacji pomiędzy stężeniami IGF-1 i enzymami sercowymi oraz troponiną I. Jednak biorąc pod uwagę źródło pochodzenia IGF-1 (głównie tj. oś podwzgórze - przysadka - GH - hepatocyty - endokrynne działanie IGF-1) oraz CK, CK-MB i troponiny (uwolnione z obumarłych

kardiomiocytów), taka korelacja może nie zachodzić. W oparciu o przeprowadzone badania własne oraz dane z literatury [55,84] można stwierdzić, że wartości stężeń IGF-1 i IGFBP-3 w ostrym zawale serca po leczeniu PCI nie są odpowiednim wskaźnikiem w prognozowaniu wielkości obszaru martwicy mięśnia sercowego.

Progresja choroby niedokrwiennej serca, aż do całkowitego zamknięcia światła naczynia wieńcowego i zawału serca, prowadzi do uszkodzenia mięśnia sercowego. Wykazywano związek między stężeniem krążącego IGF-1 a ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelności z powodu choroby wieńcowej [80,91-94]. Uzyskane wyniki w niniejszej pracy doktorskiej wskazują na związek osoczowego stężenia IGF-1 z wydolnością serca ocenianą zarówno w ostrym zawale serca (według klasyfikacji Killipa), jak i po trzech miesiącach od zawału serca (według klasyfikacji czynnościowej NYHA). Mimo braku istotnych różnic, występował bowiem trend do niższego średniego stężenia IGF-1 u chorych z niewydolnością serca w porównaniu do średniego stężenia IGF-1 u chorych bez objawów niewydolności serca, zarówno w ostrym zawale serca STEMI leczonym PCI, jak i po trzech miesiącach od zawału serca.

Wśród badanych chorych u 68% osób nie stwierdzono klinicznych objawów dekompensacji krążenia w pierwszej dobie zawału STEMI po leczeniu angioplastyką wieńcową. U pozostałych chorych wystąpiły cechy dekompensacji krążenia, przy czym u 26% chorych były to objawy o umiarkowanym nasileniu (klasa II wg Killipa), a u 6% chorych rozpoznano ciężką niewydolność serca (klasa III wg Killipa). Obserwowano tendencję do stopniowego zmniejszania się średniego stężenia IGF-1 wraz z narastaniem niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa w pierwszej dobie ostrego zawału serca. Jednak różnice pomiędzy średnimi stężeniami IGF-1 u chorych w poszczególnych klasach Killipa nie były znamienne (odpowiednio klasa: Killipa I,

Killipa II i Killipa III w 3 godzinie po PCI: 164,8 vs 159,9 vs 146,3 ng/ml, $p = \text{NS}$ oraz w 12 godzinie po PCI: 177,5 vs 171,8 vs 148,9 ng/ml, $p = \text{NS}$). Również z obserwacji innych autorów wynika, że niższe stężenia IGF-1 w ostrym zawale mięśnia sercowego występują u chorych z bardziej nasilonymi objawami niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa co wiąże się z gorszym rokowaniem [84].

Po trzech miesiącach od zawału serca u 44% pacjentów nie stwierdzono niewydolności serca. U pozostałych chorych rozpoznano niewydolność serca: u 22% chorych klasę NYHA I, u 18% chorych klasę NYHA II, a u 14% chorych wystąpiły objawy ciężkiej niewydolności serca (klasa NYHA III). Żaden z badanych chorych nie miał spoczynkowych objawów niewydolności serca, czyli klasy NYHA IV. Obserwowano tendencję do niższych średnich wartości stężenia IGF-1 w ostrym zawale serca wraz z narastaniem niewydolności serca u chorych po trzech miesiącach od zawału. Jednak różnice pomiędzy średnimi stężeniami IGF-1 u chorych bez niewydolności serca i w poszczególnych klasach NYHA I, NYHA II, NYHA III nie były znamienne i wynosiły odpowiednio: w 3 godzinie po PCI 164,2 vs 161,8 vs 152,4 vs 154,3 ng/ml ($p = \text{NS}$) oraz w 12 godzinie po PCI: 188,5 vs 168,4 vs 162 vs 157,2 ng/ml ($p = \text{NS}$). Inni autorzy wykazali, że niskie stężenie IGF-1 wiązało się z gorszym rokowaniem [54]. Stężenie IGF-1 było niższe u chorych, którzy zmarli lub u których rozwinęła się ciężka niewydolność serca (NYHA III-IV) w ciągu trzech miesięcy od zawału serca w porównaniu do stężenia IGF-1 u chorych bez objawów pozawałowej niewydolności serca [54]. Podobne wyniki uzyskiwano także u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, głównie z kardiomiopatią niedokrwienną [95]. Również w badaniu Framingham oceniającym ryzyko sercowo-naczyniowe, wykazano związek niskiego stężenia IGF-1 (poniżej 140 ug/l) z niewydolnością serca [96]. W badaniach własnych wykorzystując model regresji wielokrotnej stwierdzono, że

wzrost stężenia IGF-1 w 12 godzinie po PCI o 70 jednostek powoduje poprawę wydolności serca o jedną klasę NYHA po trzech miesiącach od zawału serca ($p=0,026$).

Powszechnie dostępnym badaniem oceniającym rozległość pozawałowego uszkodzenia mięśnia sercowego, a pośrednio również i wydolność serca, jest badanie echokardiograficzne. Badanie to umożliwia ocenę funkcji serca, a także pozwala na monitorowanie pozawałowego remodelingu serca. W badaniach własnych oceniano funkcję skurczową lewej komory serca. Wśród badanych chorych z zawałem serca STEMI leczonych PCI średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory w trzeciej dobie po zawale wynosiła $47,8 \pm 6,6\%$ i uległa poprawie do $49,4 \pm 6,7\%$ po trzech miesiącach od zawału serca i PCI, ale różnica ta nie była znamienna statystycznie ($p=NS$). Również wskaźnik kurczliwości lewej komory w trzeciej dobie zawału oraz po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego nie zmieniał się istotnie ($1,3 \pm 0,2$ vs $1,28 \pm 0,2$ $p=NS$). W ramach pracy doktorskiej analizowano korelację między stężeniami IGF-1 w ostrym zawale serca a stopniem pozawałowego uszkodzenia lewej komory serca. Nie wykazano jednak istotnego związku między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 u chorych z zawałem serca leczonych PCI a funkcją skurczową lewej komory serca. Inni badający ten problem u chorych z zawałem serca, lecz nie leczonym pierwotną angioplastyką, także nie wykazali istotnych korelacji między stężeniami IGF-1 oznaczanymi w dobach 1-5 ostrego zawału serca a wartością frakcji wyrzutowej lewej komory serca ocenianą w 3 dobie zawału i po 6 tygodniach od zawału serca [55]. Lee i wsp. oznaczali również stężenie IGF-1 u chorych z zawałem serca w 1,2,3 i 7 dobie hospitalizacji z powodu ostrego zawału serca [54]. Spośród badanych 17% osób było leczonych pierwotną angioplastyką i 44% trombolitycznie. Badacze ci wykazali korelację dodatnią pomiędzy stężeniami IGF-1 w drugiej, trzeciej i siódmej dobie ostrego zawału serca a frakcją wyrzutową lewej

komory oznaczaną w 7 dobie zawału serca. Podobnie jak w niniejszej pracy doktorskiej, w/w autorzy nie znaleźli związku pomiędzy stężeniem IGF-1 w 1 dobie ostrego zawału serca a frakcją wyrzutową w 7 dobie [54]. W badaniach własnych u chorych z zawałem serca po PCI nie występowała istotna zależność pomiędzy stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a kurczliwością lewej komory serca u chorych zarówno w ostrym zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, jak i po trzech miesiącach od zawału serca.

W związku z wykazywanym w piśmiennictwie coraz większym znaczeniem rokowniczym niewydolności rozkurczowej lewej komory serca, w niniejszej pracy poddano analizie także funkcję rozkurczową lewej komory. U 60% chorych w trzeciej dobie po zawale serca STEMI leczonym PCI oraz u 64 % chorych po trzech miesiącach od zawału serca i PCI stwierdzono prawidłową funkcję rozkurczową lewej komory serca. U chorych z prawidłową funkcją rozkurczową lewej komory serca zarówno w trzeciej dobie zawału mięśnia sercowego, jak i po trzech miesiącach od zawału serca, obserwowano tendencję do wyższych średnich stężeń IGF-1 oznaczonych w 3 i w 12 godzinie po PCI, w porównaniu do chorych z upośledzoną relaksacją i pseudonormalizacją. Nie stwierdzono istotnych różnic między średnimi stężeniami IGFBP-3 u chorych z prawidłową funkcją rozkurczową lewej komory w porównaniu do chorych z zaburzoną funkcją rozkurczową lewej komory serca. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac dotyczących analizy wpływu stężeń IGF-1 i IGFBP-3 na funkcję rozkurczową lewej komory serca u chorych z pierwszym zawałem serca STEMI, leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową. Przeprowadzone badania własne wskazują na brak związku pomiędzy stężeniem zarówno IGF-1, jak i IGFBP-3 a funkcją rozkurczową lewej komory serca u chorych z zawałem serca STEMI i PCI.

W niniejszej pracy doktorskiej kolejnym zagadnieniem poddanym analizie u chorych z zawałem serca STEMI leczonych PCI była kurczliwość prawej komory serca. Ocena amplitudy ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej (TAPSE) odzwierciedla funkcję skurczową prawej komory serca [97,98]. W piśmiennictwie wykazywano, że upośledzenie funkcji skurczowej prawej komory może towarzyszyć zawałom lewej komory serca oraz występuje poprawa kurczliwości prawej komory serca w ciągu kilku dni po zawale mięśnia sercowego [99,100,101,102]. Wśród badanych w ramach pracy doktorskiej chorych średnia wartość TAPSE w trzeciej dobie zawału serca STEMI wynosiła 21 mm i nie zmieniła się istotnie po trzech miesiącach od zawału ($21 \pm 4,4$ vs $22 \pm 3,9$ mm, $p=NS$). Stwierdzono, że stężenia IGF-1 zarówno w 3 godzinie po PCI, jak i w 12 godzinie po PCI wykazywały istotną korelację dodatnią z funkcją skurczową prawej komory serca w trzeciej dobie zawału mięśnia sercowego (odpowiednio: $r=0,47$; $p=0,012$ oraz $r=0,43$; $p=0,03$). Nie wykazano natomiast istotnego związku między stężeniami IGF-1 w ostrym zawale STEMI a wartością TAPSE po trzech miesiącach od zawału serca. Taki wynik może być efektem dużej dynamiki zmian w kurczliwości prawej komory serca i amplitudy ruchu pierścienia trójdzielnego w ciągu pierwszych kilku dni po zawale serca STEMI leczonego PCI. W niniejszej pracy nie stwierdzono natomiast istotnej korelacji między stężeniem IGFBP-3 a TAPSE. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac na temat związku pomiędzy stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 w zawale mięśnia sercowego a funkcją skurczową prawej komory serca.

W piśmiennictwie istnieją dowody na związek zwiększonego stężenia IGF-1 z korzystną pozawałową przebudową serca [54,55]. Lee i wsp. stwierdzili, że wyższe stężenia IGF-1 w drugiej, trzeciej i siódmej dobie zawału serca miały związek z korzystnym remodelingiem lewej komory w 7 dobie, a także z oznaczoną w tym

czasie frakcją wyrzutową lewej komory serca [54]. Podobnie Friberg i wsp. stwierdzili ochronny wpływ IGF-1 na pozawałowy remodeling [55].

Remodeling pozawałowy jest procesem wieloczynnikowym, na który wpływa rozległość i grubość strefy zawału, histologiczne zaawansowanie procesu gojenia i naprężenie działające na ścianę komory. Poznanie czynników, które decydują o przebiegu remodelingu pozawałowego, ma duże znaczenie praktyczne. Ograniczanie zasięgu remodelingu komorowego u chorych po zawale serca można traktować jako postępowanie zapobiegające rozwojowi pełnoobjawowej zastoinowej niewydolności serca [88].

W niniejszej pracy doktorskiej oceniano związek stężeń IGF-1 i IGFBP-3 z indeksem masy lewej komory serca. Nie stwierdzono znamiennych różnic między średnimi wartościami indeksu masy lewej komory serca u chorych w trzeciej dobie zawału i po trzech miesiącach od zawału serca ($117,1 \pm 14,6$ vs $114 \pm 16,2$ g/m², p=NS). Wykazano istotną korelację dodatnią między stężeniami IGF-1 w 3 i w 12 godzinie po PCI a indeksem masy lewej komory po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego (odpowiednio: $r=0,33$; $p=0,037$ oraz $r=0,4$; $p=0,012$). Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że stężenie IGF-1 odgrywa ważną rolę w przeroście kardiomiocytów [48,49]. Przerost mięśnia lewej komory jest silnym wskaźnikiem śmiertelności sercowo-naczyniowej. Z kolei niedobór IGF-1 może prowadzić do zmniejszenia wydolności serca i niekorzystnego remodelingu w odpowiedzi na uszkodzenie miokardium [78]. Płońska i wsp. oceniali wpływ substytucyjnego leczenia rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH) na budowę i czynność lewej komory serca u chorych z niedoborem hormonu wzrostu [103]. Wykazali, że leczenie rhGH w dawkach substytucyjnych zwiększa masę lewej komory, bez znamiennego wpływu na kurczliwość mięśnia serca [103]. W zawale mięśnia sercowego zaburzeniom funkcji skurczowej towarzyszy

upośledzenie opróżniania komory, co sprawia, że początkowo dominującą nieprawidłowością jest przeciążenie objętościowe. Wraz z powiększeniem komory wzrasta także obciążenie ciśnieniowe. Przy współistnieniu zaburzeń funkcji i powiększania lewej komory, jej pojemność może wzrosnąć nieproporcjonalnie w stosunku do masy. W takich warunkach, dla dowolnej wartości ciśnienia śródkomorowego, naprężenie ściany jest większe niż w komorze o zachowanym stosunku masy do pojemności [88]. Zwiększone naprężenie oddziałujące na ściany lewej komory należy traktować jako długodziałający bodziec stymulujący postęp remodelingu zarówno w obszarze objętym zawałem, jak i w pozostałej części warstwy mięśniowej. Zwiększenie masy mięśnia lewej komory może być czynnikiem zmniejszającym naprężenie ściany komory przez przywrócenie właściwego stosunku masy do pojemności [88].

Pozawałowy remodeling lewej komory może wpływać na wydolność serca, a tym samym wydolność wysiłkową. Upośledzenie tolerancji wysiłku jest prawdopodobnie związane z brakiem możliwości zapewnienia odpowiedniego rzutu minutowego adekwatnie do wzrastającego w czasie wysiłku zapotrzebowania. W pracy doktorskiej analizowano związek pomiędzy stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 w ostrym zawałe serca STEMI leczonym PCI a tolerancją wysiłku po trzech miesiącach od zawału. Określenie zużycia tlenu na szczycie wysiłku (VO_{2peak}), progu beztlenowego (AT) oraz wartości wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla (VE/VCO_2) podczas wysiłkowego testu spiroergometrycznego, pozwala na dokładną i obiektywną ocenę stanu wydolności układu krążenia i tolerancji wysiłku [104]. Wartości zużycia tlenu na szczycie wysiłku i w progu beztlenowym zostały wykorzystane przez Webera do opracowania klasyfikacji wydolności fizycznej chorych z niewydolnością serca [105]. Według niektórych badaczy podwyższona wartość VE/VCO_2 wskazuje na złe

rokowanie [106,107]. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac oceniających związek pomiędzy stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 u chorych z pierwszym ostrym zawałem serca STEMI leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową, a wynikami wysiłkowego testu spiroergometrycznego po trzech miesiącach od zawału serca. U badanych chorych podczas wysiłkowego testu spiroergometrycznego średnia wartość zużycia tlenu na szczycie wysiłku (VO_{2peak}) wynosiła $21,3 \pm 6$ ml/kg/min, a średnia wartość wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla (VE/VCO_{2peak}) była równa $39,3 \pm 13,8$. Spośród badanych chorych 64% osób osiągnęło próg beztlenowy. U tych chorych średnie wartości: zużycia tlenu (AT) i wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla ($VE/VCO_{2(AT)}$) w progu beztlenowym wynosiły odpowiednio $13,2 \pm 3,1$ ml/kg/min i $31,8 \pm 7,4$. Badani chorzy wykonali wysiłek o średnim obciążeniu $8,43 \pm 3,1$ METs. Stwierdzono korelację dodatnią między stężeniami IGF-1 oznaczonymi w pierwszej dobie zawału serca, zarówno w 3 jak i 12 godzinie po PCI, a zużyciem tlenu na szczycie wysiłku po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego STEMI leczonego PCI (odpowiednio $r=0,45$; $p=0,016$ oraz $r=0,5$; $p=0,006$). Ponadto wykazano, że wzrostowi stężenia IGF-1 w 12 godzinie po PCI odpowiada znamienny wzrost wartości zużycia tlenu w progu beztlenowym ($r=0,41$; $p=0,03$). Nie stwierdzono natomiast istotnego związku między stężeniem IGF-1 a wentylacyjnym równoważnikiem dwutlenku węgla, a także między stężeniem IGFBP-3 a wynikami wysiłkowego testu spiroergometrycznego. Ponieważ zużycie tlenu (VO_2) równa się iloczynowi pojemności minutowej serca i różnicy tlenowej tętniczo-żylniej, określenie szczytowej wartości zużycia tlenu (VO_{2peak}) stanowi pośrednią metodę nieinwazyjnej oceny odpowiedzi rzutu serca na wysiłek fizyczny. Stwierdzona zatem istotna zależność pomiędzy stężeniem IGF-1 w ostrym zawałe serca STEMI leczonym PCI a zużyciem tlenu na szczycie wysiłku oraz w progu beztlenowym jest istotnym dowodem

świadczącym o korzystnym wpływie IGF-1 na wydolność serca i tolerancję wysiłku po trzech miesiącach od zawału serca. Wyniki własne wskazują na wartość prognostyczną monitorowania stężenia IGF-1 w ostrym zawale serca STEMI leczonym PCI.

Haydar i wsp. w badaniu około 270 wolontariuszy bez objawów chorób sercowo-naczyniowych stwierdzili, że stężenie IGF-1 korelowało dodatnio z wysiłkowym zużyciem tlenu i tolerancją wysiłku [108]. W badaniu chorych z niedoborem hormonu wzrostu leczenie substytucyjne hormonem wzrostu poprawiło wynik wysiłkowego zużycia tlenu podczas cykloergometrycznego testu wysiłkowego [109]. Badania własne również wskazują na korzystny wpływ IGF-1 na wydolność serca i tolerancję wysiłku po trzech miesiącach od zawału serca STEMI leczonego PCI.

W ramach pracy doktorskiej oceniano, poza stężeniami IGF-1 i IGFBP-3, wpływ innych czynników na wydolność serca. Nie stwierdzono znamienego wpływu wieku i płci chorych, oraz czasu od początku bólu zawałowego do PCI na wydolność serca u badanych chorych po zawale serca STEMI leczonych PCI. Stwierdzono natomiast, że spośród analizowanych czynników, na wydolność serca ocenianą w ostrym zawale serca wg klasyfikacji Killipa, istotny wpływ miał rodzaj tętnicy dozawałowej poddanej PCI. Również rodzaj tętnicy dozawałowej miał znamieny wpływ na wydolność serca ocenianą po trzech miesiącach od zawału serca wg klasyfikacji czynnościowej NYHA. U 40% chorych tętnicą odpowiedzialną za zawał mięśnia sercowego była prawa tętnica wieńcowa, u 26% osób gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej, u 18% gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej, u 6% gałąź marginalna I, u 6% gałąź marginalna II lewej tętnicy wieńcowej, oraz u 4% chorych gałąź diagonalna I lewej tętnicy wieńcowej. Stwierdzono, że zawał serca wywołany niedrożnością gałęzi międzykomorowej przedniej wiązał się z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca, co może wynikać z wielkości obszaru unaczynienia przez tę tętnicę.

Kolejnym ważnym zagadnieniem klinicznym jest rola rokownicza peptydów natriuretycznych u chorych z niewydolnością serca. Peptydy natriuretyczne typu B uważane są za potencjalnie najlepsze biomarkery służące do oceny stanu klinicznego i rokowania nie tylko w niewydolności serca [110], ale w innych schorzeniach układu krążenia [32]. Ponadto z danych z piśmiennictwa wynika, że wysokie stężenia BNP i NTproBNP w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych miały związek ze zwiększoną umieralnością oraz wystąpieniem nowej lub pogorszeniem przebiegu istniejącej niewydolności serca, niezależnie od innych znanych czynników, takich jak wielkość martwicy miokardium czy czynność lewej komory [31-37]. Niewiele jest badań określających związek pomiędzy IGF-1 a peptydami natriuretycznymi u chorych z ostrym zawałem serca leczonych PCI [84]. W ramach niniejszej pracy doktorskiej oznaczano stężenia NTproBNP u chorych z pierwszym ostrym zawałem mięśnia sercowego STEMI, po leczeniu reperfuzyjnym metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej. Średnie stężenie NTproBNP u badanych chorych w 24 godzinie po PCI wynosiło $1428,7 \pm 1112,8$ pg/ml. Stwierdzono brak istotnych korelacji między stężeniami zarówno IGF-1, jak i IGFBP-3 a stężeniem NTproBNP w ostrym zawale serca STEMI po leczeniu reperfuzyjnym pierwotną angioplastyką wieńcową. Związek NTproBNP z hormonem wzrostu i IGF-1 u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, głównie kardiomiopatią niedokrwinną oceniali Petretta i wsp. [95]. W badaniu tym również nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy NTproBNP a GH i IGF-1, i tylko słabą korelację ujemną między NTproBNP a wskaźnikiem IGF-1/GH [95]. Natomiast wykazano, że u pacjentów z niewydolnością serca bez kacheksji, wzrost stężenia NTproBNP i obniżenie wskaźnika IGF-1/GH, dostarczały prognostycznych informacji pomagających w identyfikacji chorych z gorszym rokowaniem. Autorzy stwierdzili ponadto, że NTproBNP jest najsilniejszym wskaźnikiem złego rokowania

niezależnie od klasy NYHA oraz frakcji wyrzutowej [95]. Peptydy natriuretyczne typu B wydzielane są w odpowiedzi na przeciążenie objętościowe i ciśnieniowe komór serca. Wykazano, że stężenia BNP i NTproBNP mają duże znaczenie prognostyczne w przewidywaniu niewydolności lewokomorowej i innych następstw zawału serca [27,111,112]. Oznaczanie peptydów natriuretycznych typu B w badaniu i monitorowaniu niewydolności serca jest wdrażane coraz częściej. Natomiast doświadczenia w interpretacji stężenia IGF-1 w ostrym zawale serca i pozawałowej niewydolności serca są nieliczne. W badaniach własnych wykorzystując model regresji wielokrotnej stwierdzono, że na wydolność serca po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego STEMI u chorych leczonych PCI istotny wpływ miały: stężenia IGF-1 i NTproBNP. U badanych chorych stężenie NTproBNP wynosiło od 186,4 do 5537 pg/ml. Wykazano, że zwiększenie stężenia NTproBNP w ostrym zawale serca, w 24 godzinie po PCI o 2500 jednostek powoduje pogorszenie wydolności serca o jedną klasę NYHA po trzech miesiącach od zawału serca. Rolę IGF-1 i BNP w ostrym zawale serca leczonym PCI analizowali Yamaguchi i wsp. i stwierdzili, że chorzy którzy mieli przy przyjęciu do szpitala stężenie IGF-1 poniżej mediany (<131 ng/ml) gorzej rokowali w porównaniu do chorych ze stężeniem IGF-1 równym lub wyższym od mediany ($p=0,016$) [84]. Nie wykazali natomiast różnic w przeżyciu chorych ze stężeniem BNP równym lub wyższym od mediany (227 pg/ml) w porównaniu do chorych ze stężeniem BNP poniżej mediany ($p=0,67$). Ostatecznie na podstawie analizy wielowymiarowej autorzy stwierdzili, że niskie stężenie IGF-1 przy przyjęciu do szpitala było niezależnym wskaźnikiem 90-dniowej śmiertelności ($p=0,007$) i wiązało się z gorszym krótkoterminowym rokowaniem u chorych z zawałem serca [84]. Wyniki własne wskazują, że u chorych z zawałem serca STEMI leczonych PCI

stężenia IGF-1 i NTproBNP w pierwszej dobie ostrego zawału serca miały wpływ na wydolność serca po trzech miesiącach od zawału.

IGF-1 odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy naczyniowej. Stężenie IGF-1 zmienia się w różnych stanach fizjologicznych i patologicznych. Poznanie dynamiki zmian stężenia IGF-1 w stanach patologicznych jest ważne z klinicznego punktu widzenia.

W niniejszej pracy doktorskiej rozpatrywano łącznie badania biochemiczne, parametry badania echokardiograficznego oraz wysiłkowego testu spiroergometrycznego z wydolnością serca u chorych z zawałem mięśnia sercowego STEMI leczonych PCI. Wykazano, że u chorych z ostrym pierwszym zawałem serca STEMI leczonych PCI średnie stężenia IGF-1 zwiększały się pomiędzy 3 i 12 godziną po pierwotnej angioplastyce wieńcowej. Stwierdzono, że wraz ze wzrostem stężenia IGF-1 w pierwszej dobie zawału serca STEMI leczonego PCI poprawia się funkcja skurczowa prawej komory serca w trzeciej dobie zawału. Analizując stężenia IGF-1 wykazano również korelację dodatnią pomiędzy stężeniem IGF-1 w ostrym zawale serca leczonym PCI a indeksem masy lewej komory serca oraz zużyciem tlenu na szczycie wysiłku i w progu beztlenowym po trzech miesiącach od zawału. Ponadto stwierdzono związek rodzaju tętnicy dozawałowej z wydolnością serca zarówno w pierwszej dobie zawału serca, jak i po trzech miesiącach od zawału. Stężenie IGF-1 i NTproBNP u chorych z ostrym pierwszym zawałem serca STEMI leczonych PCI jest ściśle związane z późniejszą wydolnością serca i tolerancją wysiłku po zawale serca.

Przeprowadzone badania wskazują, że monitorowanie stężenia IGF-1, podobnie jak NTproBNP u chorych z zawałem serca STEMI leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową, może być wykorzystane jako wskaźnik rokowniczy w niewydolności serca.

8. WNIOSKI:

1. Stężenie IGF-1 u chorych w pierwszej dobie ostrego zawału serca STEMI leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową wzrasta istotnie i jest wyższe w dwunastej godzinie po PCI w porównaniu do stężenia IGF-1 w trzeciej godzinie po PCI.
2. Wraz ze wzrostem stężenia IGF-1 w pierwszej dobie zawału serca STEMI leczonego PCI poprawia się funkcja skurczowa prawej komory serca w trzeciej dobie ostrego zawału serca.
3. Wydolność serca w pierwszej dobie ostrego zawału serca STEMI leczonego PCI oraz po trzech miesiącach od zawału serca była zależna od rodzaju tętnicy dozawałowej.
4. Stężenie IGF-1 w ostrym pierwszym zawale serca STEMI leczonym PCI koreluje dodatnio z indeksem masy lewej komory oraz zużyciem tlenu na szczycie wysiłku i w progu beztlenowym po trzech miesiącach od zawału mięśnia sercowego.
5. Wzrost stężenia IGF-1 o 70 jednostek w pierwszej dobie ostrego zawału serca STEMI leczonego PCI wiąże się z poprawą wydolności serca o jedną klasę NYHA po trzech miesiącach od zawału serca i PCI.
6. Zwiększenie stężenia NTproBNP o 2500 jednostek w pierwszej dobie ostrego zawału serca STEMI leczonego PCI powoduje pogorszenie wydolności serca o jedną klasę NYHA po trzech miesiącach od zawału serca i PCI.
7. Nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a aktywnością enzymów sercowych (CK, CK-MB) i stężeniem TnI, oraz wpływu płci, wieku chorych i czasu od początku bólu zawałowego do PCI na wydolność serca u chorych z zawałem serca leczonych PCI.

9. STRESZCZENIE

Zawał mięśnia sercowego nadal jest poważnym problemem zdrowotnym. Może prowadzić do pogorszenia wydolności układu krążenia, zmniejszenia tolerancji wysiłku i jakości życia chorych. Dzięki coraz częstszemu wprowadzaniu nowoczesnych metod leczenia ostrego zawału serca, w tym pierwotnej angioplastyki wieńcowej, została ograniczona wielkość martwicy mięśnia sercowego oraz obniżona istotnie śmiertelność z powodu zawału serca. Ograniczenie strefy martwicy mięśnia sercowego pozwoliło na osiągnięcie dużego postępu w prewencji niewydolności krążenia po zawale serca. Również insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1 może mieć istotny związek z wydolnością serca po zawale mięśnia sercowego.

Celem pracy doktorskiej była analiza wpływu stężenia IGF-1 i jego białka wiążącego IGFBP-3 na wydolność serca u chorych z pierwszym zawałem serca STEMI leczonych PCI. Ponadto ustalenie związku pomiędzy stężeniem IGF-1 i IGFBP-3, a wskaźnikami pozawałowego uszkodzenia mięśnia sercowego: CK, CK-MB, TnI. Celem pracy było również ustalenie zależności między stężeniem IGF-1, IGFBP-3 oraz innymi czynnikami takimi jak: płeć, wiek, rodzaj tętnicy dozawałowej i czas do PCI, a wydolnością serca po pierwszym zawale serca STEMI leczonym PCI.

Badaniem objęto 50 chorych: 34 (68%) mężczyzn oraz 16 (32%) kobiet, w wieku od 34 do 72 lat (średnia $56,3 \pm 10,8$ roku), z pierwszym ostrym zawałem serca STEMI leczonym PCI. Czas obserwacji chorych wynosił od 93 do 119 dni (średnia 102 ± 8 dni). Chorzy byli badani w 1 i 3 dobie zawału serca STEMI leczonego PCI, oraz po 3 miesiącach od zawału. U wszystkich badanych chorych oceniano wydolność serca w 1 dobie zawału serca po skutecznym leczeniu PCI (wg klasyfikacji Killipa) oraz po 3 miesiącach od zawału i PCI (wg klasyfikacji czynnościowej NYHA). W ostrym zawale serca oznaczano z krwi żyłnej aktywność enzymów sercowych (CK, CK-MB) i stężenie

TnI przed PCI oraz w 3 i 12 godzinie po PCI; ponadto stężenia IGF-1 i IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI, oraz stężenie NT-proBNP w 24 godzinie po PCI. Echokardiograficznie oceniano funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory, indeks masy lewej komory oraz funkcję skurczową prawej komory serca w 3 dobie ostrego zawału serca i po 3 miesiącach od zawału. Wydolność wysiłkową organizmu oceniano w teście spiroergometrycznym po 3 miesiącach od zawału serca leczonego PCI. Analizę statystyczną przeprowadzono przy wykorzystaniu programu STATISTICA 8.0 firmy StatSoft.

Wśród badanych chorych u 52% osób rozpoznano zawał ściany dolnej, u 30% ściany przedniej i u 18% ściany bocznej. Średni czas od wystąpienia bólu zawałowego do wykonania PCI wynosił $5,4 \pm 3,4$ godziny. U 40% chorych tętnicą dozawałową była prawa tętnica wieńcowa, u 26% chorych gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej, u 18% gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej, u 6% gałąź marginalna I i u 6% gałąź marginalna II lewej tętnicy wieńcowej, oraz u 4% chorych gałąź diagonalna I lewej tętnicy wieńcowej. Przepływ w tętnicy dozawałowej przed PCI wynosił u 76% chorych TIMI 0, a u 24% chorych TIMI 1. Po wykonaniu PCI przepływ w tętnicy dozawałowej wynosił: u 92% chorych TIMI 3, u 8% chorych TIMI 2.

Stwierdzono, że średnie stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI było znamienne wyższe niż w 3 godzinie po PCI: 176 ± 77 vs $162,8 \pm 62,5$ ng/ml, $p=0,02$. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic między średnimi stężeniami IGFBP-3 w 3 i w 12 godzinie po PCI: $4,38 \pm 1,1$ vs $4,25 \pm 1,1$ ug/ml, $p=0,18$. Średnia aktywność enzymów sercowych (CK, CK-MB) i średnie stężenie TnI zwiększały się istotnie w 1 dobie ostrego zawału serca (odpowiednio $p=0,00002$, $p=0,00021$ i $p=0,00001$). Średnie stężenie NTproBNP wynosiło $1428,7 \pm 1112,8$ pg/ml. Nie stwierdzono istotnej korelacji między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a aktywnością enzymów sercowych (CK, CK-MB) i stężeniem TnI,

oznaczonymi w 1 dobie zawału mięśnia sercowego. Nie stwierdzono również istotnej korelacji między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a stężeniami NTproBNP w 1 dobie zawału serca po leczeniu PCI.

Wśród badanych chorych w 1 dobie zawału serca leczonego PCI u większości chorych (68% osób) nie stwierdzono klinicznych objawów dekompensacji krążenia (klasa I wg Killipa). U pozostałych 32% chorych wystąpiły przedmiotowe objawy niewydolności serca (u 26% chorych - klasa II wg Killipa, a u 6% klasa III wg Killipa). Po 3 miesiącach od zawału serca i PCI u 44% badanych osób nie stwierdzono objawów niewydolności serca, u pozostałych 54% chorych rozpoznano niewydolność serca (u 22% chorych klasa NYHA I, u 18% chorych klasa NYHA II, a u 14% chorych klasa NYHA III). Obserwowano tendencję do wyższych stężeń IGF-1 oznaczonych w 3 i w 12 godzinie po PCI u pacjentów bez objawów niewydolności serca w porównaniu do chorych z objawami niewydolności serca zarówno w 1 dobie zawału jak i po 3 miesiącach od zawału i PCI. Natomiast średnie stężenia IGFBP-3 oznaczone w 3 i w 12 godzinie po PCI nie różniły się znamienne u chorych bez objawów niewydolności serca w porównaniu do chorych z objawami niewydolności serca zarówno w 1 dobie zawału jak i w obserwacji 3 miesięcznej.

Średnia wartość EF w 3 dobie po zawale serca leczonego PCI wynosiła $47,8 \pm 6,6\%$, a po 3 miesiącach od zawału $49,4 \pm 6,7\%$ ($p=NS$). Podobnie średnia wartość wskaźnika kurczliwości lewej komory (WMSI) w 3 dobie zawału oraz po 3 miesiącach od zawału serca nie zmieniała się istotnie ($1,3 \pm 0,2$ vs $1,28 \pm 0,2$ $p=NS$). Funkcja rozkurczowa lewej komory serca była prawidłowa u 60% chorych, u 34% chorych stwierdzono upośledzoną relaksację, a u 6% chorych pseudonormalizację w 3 dobie zawału serca STEMI leczonego PCI. Po 3 miesiącach od zawału serca i PCI stwierdzono prawidłową funkcję rozkurczową lewej komory u 64% chorych,

upośledzoną relaksację u 28% oraz pseudonormalizację u 6% chorych. Nie stwierdzono istotnych różnic między średnimi wartościami indeksu masy lewej komory (LVMI) zmierzonymi w 3 dobie zawału serca i po 3 miesiącach od zawału (odpowiednio: $117,1 \pm 14,6$ vs $114 \pm 16,2 \text{ g/m}^2$, $p=0,78$). Nie stwierdzono znamienych różnic między średnimi wartościami amplitudy ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej (TAPSE) w 3 dobie zawału serca i po 3 miesiącach od zawału (odpowiednio: $21 \pm 4,4$ vs $22 \pm 3,9 \text{ mm}$, $p=0,73$).

Obserwowano trend, w którym średnie stężenia IGF-1 (w 3 i 12 godzinie po PCI) były wyższe u chorych z prawidłową funkcją rozkurczową lewej komory w porównaniu do chorych z upośledzoną funkcją rozkurczową lewej komory w 3 dobie zawału serca leczonego PCI, ale zależność ta nie była istotna statystycznie. Istotną korelację dodatnią stwierdzono pomiędzy stężeniami IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI a wartością TAPSE w 3 dobie zawału serca leczonego PCI, odpowiednio $r=0,47$ i $p=0,012$, oraz $r=0,43$ i $p=0,031$. Stwierdzono także istotną dodatnią korelację pomiędzy stężeniami IGF-1 w 3 i w 12 godzinie po PCI a LVMI zmierzonym po 3 miesiącach od zawału serca i PCI, odpowiednio: $r=0,33$ i $p=0,037$ oraz $r=0,4$ i $p=0,012$. Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy stężeniami IGF-1 a EF i WMSI. Nie stwierdzono także korelacji pomiędzy stężeniami IGFBP-3 a analizowanymi parametrami echokardiograficznymi.

Średnie wartości analizowanych parametrów podczas wysiłkowego testu spiroergometrycznego (WTS) wynosiły odpowiednio: $\text{VO}_{2\text{peak}}$ $21,3 \pm 6 \text{ ml/kg/min}$, $\text{VE}/\text{VCO}_{2\text{peak}}$ $39,3 \pm 13,8$. Wśród badanych chorych 64% osób osiągnęło próg beztlenowy podczas WTS (średnie wartości AT i $\text{VE}/\text{VCO}_{2(\text{AT})}$ wynosiły odpowiednio: $13,2 \pm 3,1 \text{ ml/kg/min}$, $31,8 \pm 7,4$). Średnia wartość obciążenia na szczycie wysiłku wynosiła $8,43 \pm 3,1 \text{ METs}$. Średni czas trwania wysiłku wynosił $12,9 \pm 3,8$ minuty. Wśród badanych chorych 52% osób osiągnęło wysiłek submaksymalny, w tym u 2%

osób wynik WTS był dodatni klinicznie, a u 14% dodatni elektrokardiograficznie. Powodem przerwania wysiłku u pozostałych 46% chorych było: u 28% – zmęczenie, u 4% chorych duszność, u 12% ból stenokardialnych, u 2% ból stenokardialny i zmiany niedokrwiennie w zapisie elektrokardiograficznym. Wśród osób, które nie osiągnęły wysiłku submaksymalnego odsetek osiągniętego tętna maksymalnego wynosił średnio $70 \pm 6,8\%$. Istotną dodatnią korelację stwierdzono pomiędzy stężeniami IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI a VO_{2peak} , odpowiednio $r=0,45$ i $p=0,016$, oraz $r=0,5$ i $p=0,006$. Również istotną dodatnią korelację stwierdzono pomiędzy stężeniem IGF-1 w 12 godzinie po PCI a zużyciem tlenu w progu beztlenowym AT, $r=0,41$ i $p=0,03$. Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy stężeniami IGFBP-3 oznaczanymi w 1 dobie zawału mięśnia sercowego a wybranymi parametrami WTS po 3 miesiącach od zawału serca STEMI leczonego PCI.

Nie stwierdzono znamiennych korelacji między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a wiekiem badanych chorych (również po przeanalizowaniu związku IGF-1 i IGFBP-3 z wiekiem, osobno w grupie kobiet i osobno w grupie mężczyzn). Nie stwierdzono znamiennych korelacji między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 w 1 dobie zawału serca a czasem od początku bólu zawałowego do PCI.

Oceniano wpływ wybranych zmiennych na wydolność serca. Stwierdzono, że rodzaj tętnicy dozawałowej (a tym samym wielkością obszaru przez nią unaczynionego) ma związek z wydolnością serca w 1 dobie zawału serca STEMI leczonego PCI ($p=0,04$) i po 3 miesiącach od zawału ($p=0,05$). Należy stwierdzić, że chorzy z zawałem serca wywołanym niedrożnością gałęzi międzykomorowej przedniej mieli bardziej nasilone objawy niewydolności serca w porównaniu do pozostałych badanych chorych. Wykorzystując model regresji wielokrotnej, stwierdzono, że spośród analizowanych zmiennych (IGF-1 i IGFBP-3 w 3 i w 12 godzinie po PCI, NTproBNP w 24 godzinie

po PCI, czas od początku bólu zawałowego do PCI, wiek i płeć chorych) na wydolność po 3 miesiącach od zawału serca STEMI leczonego PCI, wpływa stężenie IGF-1 i NTproBNP w ostrym zawałe serca. Zwiększenie średniego stężenia IGF-1 w 12 godzinie po PCI o 70 jednostek powoduje poprawę wydolności serca o jedną klasę NYHA po 3 miesiącach od zawału serca STEMI i PCI; a zwiększenie średniego stężenia NTproBNP w 24 godzinie po PCI o 2500 jednostek wiąże się z pogorszeniem wydolności serca o jedną klasę NYHA po 3 miesiącach od zawału serca STEMI i PCI.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że:

- Stężenie IGF-1 u chorych w 1 dobie ostrego zawału serca STEMI leczonych PCI wzrasta istotnie i jest wyższe w 12 godzinie po PCI w porównaniu do stężenia IGF-1 w 3 godzinie po PCI.
- Wraz ze wzrostem stężenia IGF-1 w 1 dobie zawału serca STEMI leczonego PCI poprawia się funkcja skurczowa prawej komory serca w 3 dobie ostrego zawału serca.
- Wydolność serca w 1 dobie ostrego zawału serca STEMI leczonego PCI oraz po 3 miesiącach od zawału serca była zależna od rodzaju tętnicy dozwawałowej.
- Stężenie IGF-1 w ostrym pierwszym zawałe serca STEMI leczonym PCI koreluje dodatnio z indeksem masy lewej komory oraz zużyciem tlenu na szczycie wysiłku i w progu beztlenowym po 3 miesiącach od zawału serca.
- Wzrost stężenia IGF-1 o 70 jednostek w 1 dobie ostrego zawału serca STEMI leczonego PCI wiąże się z poprawą wydolności serca o jedną klasę NYHA po 3 miesiącach od zawału serca i PCI.

- Zwiększenie stężenia NTproBNP o 2500 jednostek w 1 dobie ostrego zawału serca STEMI leczonego PCI powoduje pogorszenie wydolności serca o jedną klasę NYHA po 3 miesiącach od zawału serca i PCI.
- Nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a aktywnością enzymów sercowych (CK, CK-MB) i stężeniem TnI, oraz wpływu płci, wieku chorych i czasu od początku bólu zawałowego do PCI na wydolność serca u chorych z zawałem serca leczonych PCI.

SUMMARY

Insulin-Like Growth Factor-1 and heart function in patients with first myocardial infarction treated with primary angioplasty.

Myocardial infarction is one of the main causes of the heart failure. Nowadays, the most advanced therapeutic regimen in acute myocardial infarction includes primary angioplasty. This treatment protects heart muscle, limits ischemic myocardial damage and eventually may prevent the heart failure. Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) plays important role in human body. IGF-1 is involved in the growth and development of many cells, including cardiac myocytes. IGF-1 may protect heart from ischemia and development of the heart failure too.

The aim of the study was to evaluate:

- Influence of the serum level of IGF-1 and IGFBP-3 on heart function in patients with first myocardial infarction treated with primary angioplasty.
- Relationship between IGF-1, IGFBP-3 and cardiac enzymes (CK, CK-MB) and troponin I.
- Influence of IGF-1, IGFBP-3, age, sex and type of infarcted coronary artery and time to PCI on heart function.

This prospective study consisted of 50 patients (pts): 34 (68%) men and 16 (32%) women, aged between 34 and 72 years (mean age, 56.3 ± 10.8 years) with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) treated with primary angioplasty (PCI). Patients were observed more than 3 months after PCI (from 93 to 119 days, mean follow-up 102 ± 8 days). During the study patients were examined three times: within first 24 hours after PCI, on day 3 after PCI and 3 months after primary angioplasty.

The heart function was assessed in all patients on first day of acute STEMI treated with PCI (according to Killip classification) and after 3 months follow-up (according to NYHA classification). Serum levels of CK, CK-MB and TnI were measured before PCI and then 3 and 12 hours after PCI. Plasma concentrations of IGF-1 and IGFBP-3 were measured 3 and 12 hours after PCI. Plasma concentration of NTproBNP was measured 24 hours after PCI. Left ventricular systolic (EF- ejection fraction /m.Simpson/ and WMSI - regional wall motion score index) and diastolic (left ventricle filling pattern, tissue Doppler) function, left ventricular mass index (truncated ellipse method) and right ventricular systolic function (TAPSE- tricuspid annulus plane systolic excursion) were measured by using echocardiography on third day of acute myocardial infarction after PCI and after 3 months follow-up. The exercise capacity was assessed by cardiopulmonary exercise test after 3 months follow-up. Statistical analysis was performed using STATISTICA 8.0 and p value <0.05 was treated as statistically significant.

Among analysed patients 52% had inferior, 30% anterior and 18% lateral wall infarction. Time from onset of symptoms to PCI was established (mean value 5.4 ± 3.4 hours). Myocardial infarction caused by occlusion of: the right coronary artery was diagnosed in 40% of patients, the anterior interventricular branch of left coronary artery in 26% of patients, the circumflex branch of left coronary artery was in 18% of patients, the first marginal branch of left coronary artery in 6% of patients, the second marginal branch of left coronary artery in 6% of patients and the first diagonal branch of left coronary artery in 4% of patients. TIMI flow in infarcted coronary artery was as follows: before PCI TIMI 0 in 76% of pts and TIMI 1 in 24% of pts; after PCI: TIMI 3 in 92% of pts and TIMI 2 in 8% of pts.

The mean value of IGF-1 concentration was significantly higher 12 hours after PCI as compared to the mean value obtained 3 hours after PCI (176 ± 77 vs 162.8 ± 62.5 ng/ml, $p=0.02$). There were no significant differences between the mean value of IGFBP-3 concentration 3 and 12 hours after PCI (4.38 ± 1.1 vs 4.25 ± 1.1 ug/ml, $p=0.18$). The mean levels of CK, CK-MB and TnI increased significantly during acute phase of myocardial infarction ($p=0.00002$, $p=0.00021$ and $p=0.00001$ respectively). The average plasma level of NTproBNP was 1428.7 ± 1112.8 pg/ml. There were no significant correlations between IGF-1, IGFBP-3 and CK, CK-MB, TnI. There were no significant correlations between IGF-1, IGFBP-3 and NTproBNP either.

The majority of patients had no clinical symptoms of heart failure on the first day of acute myocardial infarction treated with PCI (68% pts - Killip class I, 32% pts Killip class II, and 6% pts Killip class III). One patient (2%) died on fourth day of acute STEMI infarction due to ventricular fibrillation. After 3 months follow-up 44% of pts remained without symptoms of heart failure, 54% of pts had heart failure (22% of pts - NYHA I, 18% of pts - NYHA II and 14% of pts - NYHA III). There was a tendency for higher plasma IGF-1 concentrations (3 and 12 hours after PCI) in patients without heart failure as compared to patients with heart failure both on first day of acute myocardial infarction treated with PCI and after 3 months follow-up.

The average value of EF was $47.8 \pm 6.6\%$ on third day of acute myocardial infarction treated with PCI and increased slightly ($p=NS$) to $49.4 \pm 6.7\%$ after 3 months follow-up. Similarly the average value of WMSI did not differ significantly on third day of acute myocardial infarction treated with PCI and after 3 months follow-up (1.3 ± 0.2 vs 1.28 ± 0.2 $p=NS$). There were 60% of pts with normal left ventricular filling pattern and

40% of patients had left ventricular diastolic dysfunction (34% prolonged relaxation patients, 6% pseudonormal filling pattern patients) on third day of acute myocardial infarction treated with PCI. There were 64% of pts with normal left ventricular filling pattern and other patients had left ventricular diastolic dysfunction (28% prolonged relaxation patients, 6% pseudonormal filling pattern patients) after 3 months follow-up. There were no significant differences between the mean value of LVMI measured on third day of acute myocardial infarction treated with PCI and after 3 months follow-up (117.1 ± 14.6 vs $114 \pm 16.2 \text{ g/m}^2$, $p=0.78$). There were no significant differences between the mean value of TAPSE measured on third day of acute myocardial infarction treated with PCI and after 3 months follow-up (21 ± 4.4 vs 22 ± 3.9 mm, $p=0.73$).

There was a tendency for higher plasma concentrations of IGF-1 (both 3 and 12 hours after PCI) in patients without left ventricular diastolic dysfunction as compared to patients with abnormalities in left ventricular diastolic filling pattern. Significant correlations were detected between IGF-1 (both 3 and 12 hours after PCI) and TAPSE on third day of acute myocardial infarction treated with PCI ($r=0.47$, $p=0.012$ and $r=0.43$, $p=0.031$ respectively). Moreover significant correlations were detected between IGF-1 (both 3 and 12 hours after PCI) and LVMI after 3 months follow-up ($r=0.33$, $p=0.037$ and $r=0.4$, $p=0.012$ respectively). There were no significant correlations between IGF-1 and EF, WMSI, but patients without heart failure had a tendency for higher plasma concentrations of IGF-1 in the first day of acute myocardial infarction treated with PCI. There were no significant correlations between IGFBP-3 and analysed echocardiographic parameters.

The mean values of oxygen consumption were as follows: VO_{2peak} 21.3 ± 6 ml/kg/min and AT 13.2 ± 3.1 ml/kg/min. The mean values of other parameters were: VE/VCO_{2peak} 39.3 ± 13.8 , $VE/VCO_{2(AT)}$ 31.8 ± 7.4 , MET 8.43 ± 3.1 . Significant correlations were observed between IGF-1 (both 3 and 12 hours after PCI) and VO_{2peak} ($r=0.45$, $p=0.016$ and $r=0.5$, $p=0.006$ respectively). In addition there was significant correlation between IGF-1 (12 hours after PCI) and oxygen consumption in anaerobic threshold AT ($r=0.41$, $p=0.03$). There were no significant correlations between IGFBP-3 measured on first day of acute myocardial treated with PCI and cardiopulmonary exercise test parameters after 3 months follow-up.

There were no significant correlations between IGF-1, IGFBP-3 and patients' age. There were no significant correlations between IGF-1, IGFBP-3 and time from onset of symptoms to PCI.

The influence of IGF-1, IGFBP-3, patients' sex and age, type of infarcted coronary artery and time to PCI on heart function was assessed. The analysis showed close relationship between type of infarcted coronary artery and heart function on first day of acute STEMI treated with PCI and after 3 months follow-up ($p=0.04$ and $p=0.05$ respectively). Myocardial infarction caused by occlusion of the anterior interventricular branch of left coronary artery was connected with advanced heart failure symptoms as compared with myocardial infarction caused by occlusion of the other coronary arteries. Using multiple regression model it was showed that among analysed parameters: IGF-1 (12 hours after PCI) and NTproBNP (24 hours after PCI) influenced heart function after 3 months follow-up. Increase of IGF-1 concentration measured in acute STEMI treated with PCI (12 hours after PCI) by 70 units leads to improvement in NYHA classification by one class after 3 months follow-up. Increase of NTproBNP concentration measured in acute STEMI treated with PCI (24 hours after

PCI) by 2500 units leads to worsening of NYHA classification by one class after 3 months follow-up.

Conclusions:

- the mean value of IGF-1 concentration increases during the first day of acute STEMI treated with PCI and is significantly higher 12 hours after PCI as compared to the mean value observed 3 hours after PCI;
- increased IGF-1 concentration during the first day of acute STEMI treated with PCI is connected with improvement of the right ventricular systolic function on third day after PCI;
- heart function in the first day of acute STEMI treated with PCI and after 3 months follow-up depends on the type of infarcted coronary artery;
- IGF-1 concentration during the first day of acute STEMI treated with PCI correlates positively with the left ventricular mass index and oxygen consumption in peak exercise and in anaerobic threshold after 3 months follow-up;
- increase of IGF-1 concentration measured in acute STEMI treated with PCI (12 hours after PCI) by 70 units leads to improvement in NYHA classification by one class after 3 months follow-up;
- increase of NTproBNP concentration measured in acute STEMI treated with PCI (24 hours after PCI) by 2500 units leads to worsening of NYHA classification by one class after 3 months follow-up;
- there are no significant relationships between IGF-1, IGFBP-3 and CK, CK-MB, TnI; and there is no influence of patients' age, sex and time to PCI on heart function in first STEMI treated with PCI.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Protokół obciążeń wg zmodyfikowanego protokołu Bruce'a.....	33
Tabela 2. Definicje, normy oraz sposoby oznaczenia ocenianych parametrów w WTS.....	35
Tabela 3. Wyniki badań biochemicznych u badanych chorych w I dobie zawału serca.....	40
Tabela 4. Wydolność serca u badanych chorych w I dobie zawału serca.....	41
Tabela 5. Wydolność serca u badanych chorych po 3 miesiącach od zawału serca.....	42
Tabela 6. Rodzaj tętnicy dozawałowej u badanych chorych.....	43
Tabela 7. Przepływ w tętnicy dozawałowej przed i po PCI.....	43
Tabela 8. Stężenia IGF-1 i IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI.....	46
Tabela 9. Aktywność CK, CK-MB i stężenie TnI w I dobie zawału serca.....	48
Tabela 10. Wyniki badania echokardiograficznego u badanych chorych.....	50
Tabela 11. Funkcja rozkurczowa lewej komory serca u badanych chorych.....	51
Tabela 12. Wyniki spirometrii spoczynkowej u badanych chorych.....	51
Tabela 13. Wyniki wysiłkowego testu spiroergometrycznego u badanych chorych.....	52
Tabela 14. Związek między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a wiekiem badanych chorych.....	53
Tabela 15. Związek między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a wiekiem z uwzględnieniem płci badanych chorych.....	53
Tabela 16. Związek między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a czasem od początku bólu zawałowego do PCI.....	54
Tabela 17. Związek między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 (oznaczonymi w 3 i 12 godzinie po PCI) a wskaźnikami martwicy mięśnia sercowego (oznaczonymi przed PCI).....	54
Tabela 18. Związek między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a wskaźnikami martwicy mięśnia sercowego w 3 i 12 godzinie po PCI.....	55
Tabela 19. Związek między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a stężeniem NTproBNP.....	56
Tabela 20. Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI a wydolność serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.....	57
Tabela 21. Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI w poszczególnych klasach niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.....	58
Tabela 22. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI a wydolność serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.....	59
Tabela 23. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI w poszczególnych klasach niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.....	61
Tabela 24. Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału serca u badanych chorych.....	63
Tabela 25. Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych bez niewydolności serca oraz w poszczególnych klasach niewydolności serca wg klasyfikacji NYHA.....	64
Tabela 26. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału serca u badanych chorych	66

Tabela 27. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych bez niewydolności serca i w poszczególnych klasach niewydolności serca wg klasyfikacji NYHA.....	67
Tabela 28. Średnie wartości EF u pacjentów bez objawów niewydolności serca oraz u chorych z objawami niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa...	69
Tabela 29. Średnie wartości EF u pacjentów bez objawów niewydolności serca oraz u chorych z niewydolnością serca wg klasyfikacji NYHA.....	69
Tabela 30. Związek między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 a frakcją wyrzutową lewej komory serca.....	71
Tabela 31. Związek między stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 z wskaźnikiem kurczliwości lewej komory (WMSI).....	72
Tabela 32. Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory w 3 dobie zawału serca u badanych chorych..	73
Tabela 33 Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych z prawidłową funkcją rozkurczową, upośledzoną relaksacją i pseudonormalizacją w 3 dobie zawału serca.....	74
Tabela 34. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory w 3 dobie zawału serca u badanych chorych..	75
Tabela 35. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych z prawidłową funkcją rozkurczową, upośledzoną relaksacją i pseudonormalizacją w 3 dobie zawału serca.....	75
Tabela 36. Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory po 3 miesiącach od zawału serca u badanych chorych.....	76
Tabela 37. Średnie stężenia IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych z prawidłową funkcją rozkurczową, upośledzoną relaksacją i pseudonormalizacją po 3 miesiącach od zawału serca.....	77
Tabela 38. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory po 3 miesiącach od zawału serca u badanych chorych.....	77
Tabela 39. Średnie stężenia IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI u chorych z prawidłową funkcją rozkurczową, upośledzoną relaksacją i pseudonormalizacją po 3 miesiącach od zawału serca.....	78
Tabela 40. Związek pomiędzy stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 (w 3 i 12 godzinie po PCI) a indeksem masy lewej komory (LVMI) w 3 dobie i po 3 miesiącach od zawału serca.....	78
Tabela 41. Związek pomiędzy stężeniami IGF-1 i IGFBP-3 (w 3 i 12 godzinie po PCI) a TAPSE w 3 dobie i po 3 miesiącach od zawału serca.....	80
Tabela 42. Związek pomiędzy stężeniami IGF-1 w I dobie zawału serca (w 3 i 12 godzinie po PCI) a wynikami WTS po 3 miesiącach od zawału serca.....	82
Tabela 43. Związek pomiędzy stężeniami IGFBP-3 w I dobie zawału serca (w 3 i 12 godzinie po PCI) a wynikami WTS po 3 miesiącach od zawału serca.....	84
Tabela 44. Wpływ wybranych zmiennych na wydolność serca wg klasyfikacji Killipa.....	85
Tabela 45. Wpływ wybranych zmiennych na wydolność serca wg klasyfikacji czynnościowej NYHA po 3 miesiącach od zawału serca.....	86
Tabela 46. Związek pomiędzy rodzajem tętnicy dozawałowej a wydolnością serca.....	87

11. SPIS RYCIN

Rycina 1. Efekt oddziaływania IGF-1 ze swoistym receptorem.....	18
Rycina 2. Rozkład stężeń IGF-1 w 3 godzinie po PCI.....	44
Rycina 3. Rozkład stężeń IGF-1 w 12 godzinie po PCI.....	44
Rycina 4. Rozkład stężeń IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI.....	45
Rycina 5. Rozkład stężeń IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI.....	45
Rycina 6. Stężenie IGF-1 w 3 i 12 godzinie po PCI.....	46
Rycina 7. Stężenie IGFBP-3 w 3 i 12 godzinie po PCI.....	47
Rycina 8. Średnie stężenie IGF-1 w 3 godzinie po PCI a wydolność serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.....	57
Rycina 9. Średnie stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI a wydolność serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.....	57
Rycina 10. Średnie stężenie IGF-1 w 3 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.....	58
Rycina 11. Średnie stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.....	59
Rycina 12. Średnie stężenie IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI a wydolność serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.....	60
Rycina 13. Średnie stężenie IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI a wydolność serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.....	60
Rycina 14. Średnie stężenie IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.....	61
Rycina 15. Średnie stężenie IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca wg klasyfikacji Killipa u badanych chorych.....	62
Rycina 16. Średnie stężenie IGF-1 w 3 godzinie po PCI a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału serca.....	63
Rycina 17. Średnie stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału serca.....	63
Rycina 18. Średnie stężenie IGF-1 w 3 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca po 3 miesiącach od zawału serca.....	64
Rycina 19. Średnie stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca po 3 miesiącach od zawału serca.....	65
Rycina 20. Średnie stężenie IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału serca.....	66
Rycina 21. Średnie stężenie IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału serca.....	66
Rycina 22. Średnie stężenie IGFBP-3 w 3 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca po 3 miesiącach od zawału serca.....	67
Rycina 23. Średnie stężenie IGFBP-3 w 12 godzinie po PCI a nasilenie niewydolności serca po 3 miesiącach od zawału serca.....	68
Rycina 24. Średnie wartości EF w 3 dobie po PCI a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału mięśnia sercowego.....	70
Rycina 25. Średnie wartości EF a wydolność serca po 3 miesiącach od zawału mięśnia sercowego.....	70
Rycina 26. Średnie stężenie IGF-1 w 3 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory w 3 dobie zawału mięśnia sercowego.....	73
Rycina 27. Średnie stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory w 3 dobie zawału mięśnia sercowego.....	74

Rycina 28. Średnie stężenie IGF-1 w 3 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory po 3 miesiącach od zawału serca.....	76
Rycina 29. Średnie stężenie IGF-1 w 12 godzinie po PCI a funkcja rozkurczowa lewej komory po 3 miesiącach od zawału serca.....	76
Rycina 30. Wykres korelacji między stężeniami IGF-1 w 3 godzinie po PCI a indeksem masy lewej komory po 3 miesiącach od zawału serca.....	79
Rycina 31. Wykres korelacji między stężeniami IGF-1 w 12 godzinie po PCI a indeksem masy lewej komory po 3 miesiącach od zawału serca.....	79
Rycina 32. Wykres korelacji między stężeniami IGF-1 w 3 godzinie po PCI a TAPSE w 3 dobie zawału serca.....	81
Rycina 33. Wykres korelacji między stężeniami IGF-1 w 12 godzinie po PCI a TAPSE w 3 dobie zawału serca.....	81
Rycina 34. Wykres korelacji między stężeniami IGF-1 w 3 godzinie po PCI a zużyciem tlenu na szczycie wysiłku po 3 miesiącach od zawału serca...	83
Rycina 35. Wykres korelacji między stężeniami IGF-1 w 12 godzinie po PCI a zużyciem tlenu na szczycie wysiłku po 3 miesiącach od zawału serca...	83
Rycina 36. Wykres korelacji między stężeniami IGF-1 w 12 godzinie po PCI a zużyciem tlenu w progu beztlenowym po 3 miesiącach od zawału serca...	84

12. PIŚMIENNICTWO

1. Hamm ChW, Heeschen Ch, Falk E, Fox KA: Ostre zespoły wieńcowe: patofizjologia, rozpoznanie i ocena ryzyka. W: Choroby Serca i Naczyń. Tom I; pod redakcją Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW. Wydanie I polskie. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2006: 349-383.
2. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2007; 28: 2375-2414.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndroms. The task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndroms of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 1598-1660.
4. Budaj A, Bednarz B.: Zawał serca z uniesieniem odcinka ST. W: Choroby Wewnętrzne. Tom I. Wydanie I pod redakcją Szczeklika A. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 160-172.
5. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego Dotyczące Postępowania w Ostрым Zawał Serca z Utrzymującym się Uniesieniem Odcinka ST. Kardiologia Pol. 2009; 67:1
6. Beręsewicz A, Kurzelewski M: Niestabilna blaszka miażdżycowa. Kardiologia Pol. 2001; 54: 431-439.
7. Irzmański R, Pawlicki L: Przerost, przebudowa i przemodelowanie serca. Przyczyny, znaczenie kliniczne i implikacje terapeutyczne. Pol Arch Med Wewn. 2000;103(5-6):295-299.
8. Sutton MG, Sharpe N: Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction: Pathophysiology and Therapy. Circulation. 2000; 101(25): 2981-2988
9. Sun Y, Weber KT: Infarct scar: a dynamic tissue. Cardiovasc Res. 2000; 46(2): 250-256
10. Piątkowski R, Filipiak KJ, Opolski G: Współczesne zasady patofizjologii i prewencji pozawałowego remodelingu mięśnia sercowego. W: Ostre Zespoły Wieńcowe pod redakcją Opolskiego G, Filipiaka KJ, Polońskiego L. Urban & Partner. Wrocław 2002: 175-195.
11. Braunwald E: Rozpoznanie i postępowanie w świeżym zawał serca. W: Kardiologia. Wydanie I polskie pod redakcją Opolskiego G. Urban & Partner, Wrocław 2005: 475-505.
12. Bolognese L, Cerisano G: Early predictors of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. Am Heart J. 1999; 138: S79-83.
13. Drożdżiak E, Piwowarska W: Przebudowa lewej komory po zawał serca. Pol Merkuriusz Lekarski. 1996; 1(4): 219-222.
14. Grajek S.: Przebudowa serca na poziomie narządowym i tkankowym. Definicje i klasyfikacja. Kardiologia Pol. 2000; 53: III28-III32.
15. Lewartowski B.: Zmiany fenotypu komórkowego w przerostcie i niewydolności serca. Kardiologia Pol. 2000; 53: III33-III45.
16. Dubiel J, Surdacki A, Bednarz B, Budaj A, Sadowski J, Wierzbicki K: Niewydolność serca. W: Choroby Wewnętrzne. Tom I. Wydanie I pod redakcją Szczeklika A. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 311-334.

17. Wytyczne 2008 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego Dotyczące Rozpoznawania i Leczenia Ostrej oraz Przewlekłej Niewydolności Serca. *Kardiologia Polska*. 2008; 66: 11 (supl.4).
18. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM: Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial 41 021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995; 91(6): 1659-1668.
19. Stevenson LW: Niewydolność serca. Rozpoznanie i postępowanie. W: *Kardiologia*. Wydanie I polskie pod redakcją Opolskiego G. Urban & Partner, Wrocław 2005: 507-533.
20. Beręsewicz A, Mączewski M, Mackiewicz U: Fizjologia serca. W: *Choroby Wewnętrzne*. Tom I. Wydanie I pod redakcją Szczeklika A. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 5-10.
21. Leszek P: Aspekty molekularne niewydolności serca. W: *Niewydolność serca*; pod redakcją Dubiela JS, Korewickiego J, Grodzickiego T. Via Medica, Gdańsk 2004: 39-53.
22. Piechota W, Piechota W: N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP) – znaczenie w kardiologii. Roche, Warszawa 2007, wydanie II uzupełnione.
23. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K: Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation*. 1996; 93(11): 1963-1969.
24. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, McMurray JJ, Ford I, Morton JJ, Dargie HJ: Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart*. 2001; 86(1): 21-26.
25. Hülsmann M, Berger R, Mörtl D, Gore O, Meyer B, Pacher R: Incidence of normal values of natriuretic peptides in patients with chronic heart failure and impact on survival: a direct comparison of N-terminal atrial natriuretic peptide, N-terminal brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7(4): 552-556.
26. Mukoyama M, Nakao K, Obata K, Jougasaki M, Yoshimura M, Morita E, Hosoda K, Suga S, Ogawa Y, Yasue H, i wsp.: Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991; 180(1): 431-436.
27. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K: Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88(1): 82-91.
28. Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, Mizuno Y, Harada E, Ito T, Nakamura S, Abe K, Yamamuro M, Sakamoto T, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H: Plasma level of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction: a long-term follow-up analysis. *Circulation*. 2004; 110(11): 1387-1391.
29. Solnica B: Badania laboratoryjne. W: *Choroby Wewnętrzne*. Tom I. Wydanie I pod redakcją Szczeklika A. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005: 26-34.
30. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E: The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001; 345 (14): 1014-1021.

31. Drewniak W, Snopek G, Zarukiewicz M, Borys M, Dąbrowski M: Prognostic value of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the elderly with acute myocardial infarction. *Kardiol Pol.* 2008; 66 (7): 750-755.
32. Pakuła D, Marek B, Kajdaniuk D, Kos-Kudła B, Borgiel-Marek H, Krysiak R, Gatnar A, Pakuła P: Peptydy natriuretyczne: ich znaczenie w diagnostyce i terapii. *Endokrynol Pol.* 2007; 58(4): 364-374.
33. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E: Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/ non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(8): 1264-1272.
34. Windhausen F, Hirsch A, Sanders GT, Cornel JH, Fischer J, van Straalen JP, Tijssen JG, Verheugt FW, de Winter RJ: N-terminal pro-brain natriuretic peptide for additional risk stratification in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and an elevated troponin T: an Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndroms (ICTUS) substudy. *Am Heart J.* 2007; 153(94): 485-492.
35. Grabowski M, Filipiak KJ, Karpinski G, Wretowski D, Rdzanek A, Huczek Z, Horszczaruk GJ, Kochman J, Rudowski R, Opolski G: Serum B-type natriuretic peptide levels on admission predict not only short-term death but also angiographic success of procedure in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Am Heart J.* 2004; 148(4): 655-662.
36. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L: N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO) – IV substudy. *Circulation.* 2003; 108(3): 275-281.
37. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, Fuselli JJ, Botto F, Perez de Arenaza D, Möllmann H, Nef HN, Elsässer A, Hamm CW: N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndrome and normal troponin T values upon admission. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(12): 1188-1195.
38. Buerke M, Murohara T, Skurk C, Nuss C, Tomaselli K, Lefer AM: Cardioprotective effect of insulin-like growth factor I in myocardial ischemia followed by reperfusion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; 92(17): 8031-8035.
39. Cittadini A, Grossman JD, Napoli R, Katz SE, Strömer H, Smith RJ, Clark R, Morgan JP, Douglas PS: Growth hormone attenuates early left ventricular remodeling and improves cardiac function in rats with large myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29(5):1109-16
40. Kotlyar AA, Vered Z, Goldberg I, Chouraqui P, Nas D, Fridman E, Chen-Levy Z, Fytlovich S, Sangiorgi G, Spagnoli LG, Orlandi A, Savion N, Eldar M, Scheinowitz M: Insulin-like growth factor I and II preserve myocardial structure in postinfarct swine. *Heart.* 2001; 86(6): 693-700.
41. Burchardt P, Goździcka-Józefiak A, Siminiak T: IGF-1-nowy czynnik ryzyka miażdżycy naczyń wieńcowych? *Kardiol Pol.* 2006; 64(11):1297-1302.

42. Rinderknecht E, Humbel RE: The amino acid sequence of human IGF-1 and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem.* 1978; 253(9): 2769-2776.
43. Froesch ER, Zapf J: Insulin-like growth factor and insulin: comparative aspects. *Diabetologia.* 1985; 28(8): 485-493.
44. Marshall RN, Underwood LE, Voina SJ, Foushee DB, Van Wyk JJ. Characterisation of the insulin and somatomedin C receptors in human placental cell membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39(2): 283-292.
45. Kokot F: Choroby podwzgórza i przysadki. W: Choroby Wewnętrzne. Wydanie 6, pod redakcją Kokota F. PZWL Warszawa 1996: 623-628.
46. Dimmeler S, Zeitherr AM: Exercise and cardiovascular health: get active to „AKTivate” your endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2003; 107(25): 3118-3120.
47. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, Volpe M, Crea F, Zuppi C, Andreotti F: Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation.* 2004; 110(15): 2260-2265.
48. Ren J, Samson WK, Sowers JR. Insulin-like growth factor I as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implications in heart disease. *J Mol Cell Cardiol.* 1999; 31(11): 2049-2061.
49. Ito H, Hiroe M, Hirata Y, Tsujino M, Adachi S, Shichiri M, Koike A, Nogami A, Marumo F: Insulin-like growth factor-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation.* 1993; 87(5): 1715-1721.
50. Sacca L, Cittadini A, Fazio S: Growth hormone and heart. *Endocr Rev.* 1994; 15(5): 555-573.
51. Kim SJ, Abdellatif M, Koul S, Crystal GJ: Chronic treatment with insulin-like growth factor 1 enhances myocyte contraction by upregulation of Akt-SERCA2a signaling pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 295(1): H130-135.
52. Hradec J, Marek J, Kral J, Janota T, Poloniecki J, Malik M: Long-term echocardiographic follow-up of acromegalic heart disease. *Am J Cardiol.* 1993; 72(2): 205-210.
53. Fazio S, Biondi B, Sabatini D, Cuocolo A, Tommaselli AP, Lombardi G, Sacca L: Long-term growth hormone deficiency as a cause of cardiomyopathy and its reversibility with specific replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(3): 887-890.
54. Lee WL, Chen JW, Ting CT, Lin SJ, Wang PH: Changes of the insulin-like growth factor I system during acute myocardial infarction: implications on left ventricular remodeling. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(5):1575-1581.
55. Friberg L, Werner S, Eggertsen G, Ahnve S: Growth hormone and insulin-like growth factor-1 in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000; 21(18):1547-1554.
56. Podolec P, Tomkiewicz L, Szczęśniak J, Tracz W: Badania wysiłkowe z analizą gazów wydechowych w kardiologii. Schemat badania i wybrane parametry konieczne do oceny układu krążenia. *Przegl Lek.* 1998; 55(2): 57-63.
57. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21:1502-1513.

58. Killip T, Kimball JT: Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967; 20(4): 457-464
59. The TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med.* 1985; 312(14): 932-936.
60. Definitions used in TIMI trials. <http://www.timi.org>
61. Braunwald E, Zipes D, Libby P: Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th Edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001, 160-228.
62. Kasprzak JD, Wierzbowska-Drabik K, Drózd J: Ocena czynności lewej komory-funkcja skurczowa i rozkurczowa. W: *Echokardiografia Praktyczna. Tom I.* pod redakcją P.Podolca, W.Tracz, P.Hoffman. Kraków MP 2004, 135-147.
63. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I i wsp.: Recommendation for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989; 2(5): 358-367.
64. Czarnecka D, Kwiecień-Sobstel A: Echokardiograficzny obraz serca w nadciśnieniu tętniczym. W: *Echokardiografia Praktyczna. Tom 2.* pod redakcją Tracz W, Podolca P, Hoffmana P. Medycyna Praktyczna. Kraków 2005: 417-429.
65. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J.* 1998; 19(7): 990-1003.
66. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; 28(20): 2539-2550.
67. Pruszczyk P, Lichodziejewska B: Ocena prawej komory. W: *Echokardiograficzna ocena chorób mięśnia sercowego.* Pod redakcją Hoffmana P, Klisiewicz A, Kowalskiego M. Via Medica, Gdańsk 2008:19-23.
68. Płazak W, Podolec P, Gackowski A: Anatomia echokardiograficzna komór serca. Ocena czynności prawej komory. W: *Echokardiografia Praktyczna. Tom 2.* Pod redakcją Tracz W, Podolca P, Hoffmana P. Medycyna Praktyczna. Kraków 2005: 75-87.
69. Heart Failure Society of America (HFSA) practise guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. *J Card Fail.* 1999; 5(4):357-382.
70. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of the Heart and Great Vessel. 9th ed. Little Brown & Co; 1994: 253-256.
71. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation.* 1976; 54(3): 522-523.
72. Stabilna choroba wieńcowa. Wytyczne ESC. *Kardiologia Polska.* 2006; 64: 8.
73. Chaitman BR: Exercise Stress Testing. W: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Braunwald E, Zipes D, Libby P. Wydanie 6. Philadelphia. W.B. Saunders Company 2001, 6, 129-159.

74. Wasserman K: Exercise testing and interpretation. Philadelphia, Lea&Febiger 1994.
75. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002; 106(14): 1883-1892.
76. Fischer F, Schulte H, Mohan S, Tataru MC, Köhler E, Assmann G, von Eckardstein A: Associations of insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins and acid-labile subunit with coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61(5): 595-602.
77. Fazio S, Palmieri EA, Biondi B, Cittadini A, Sacca L: The role of the GH-IGF-I axis in the regulation of myocardial growth: from experimental models to human evidence. *Eur J Endocrinol*. 2000;142(3):211-6.
78. Bleumink GS, Schut A, Sturkenboom M, Janssen J, Witteman J, Van Duijn CM, Hofman A, Stricker BH: A promoter polymorphism of the insulin-like growth factor-I gene is associated with left ventricular hypertrophy. *Heart*. 2005; 91(2): 239-240.
79. Izhar U, Hasdai D, Richardson DM, Cohen P, Lerman A: Insulin and insulin-like growth factor-1 cause vasorelaxation in human vessel in vitro. *Coron Artery Dis*. 2000; 11(1): 69-76.
80. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E, Rosen C: IGF-1 and ischemic heart disease in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2000; 48(7): 860-861.
81. Bülow B, Hagmar L, Eskilsson J, Erfurth EM: Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and increased prevalence of cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(2): 574-584.
82. Ceda GP, Dall'Aglio E, Magnacavallo A, Vargas N, Fontana V, Maggio M, Valenti G, Lee PD, Hintz RL, Hoffman AR: The insulin-like growth factor axis and plasma lipid levels in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(2): 499-502.
83. Hesse V, Jahreis G, Schambach H, Vogel H, Vilsar C, Seewald HJ, Borner A, Beichl A: IGF-1 correlations to changes of the hormonal status in puberty and age. *Exp Clin Endocrinol* 1990; 102: 289-290.
84. Yamaguchi H, Komamura K, Choraku M, Hirono A, Takamori N, Tamura K, Akaike M and Azuma H: Impact of serum insulin-like growth factor-1 on early prognosis in acute myocardial infarction. *Intern Med*. 2008; 47(9): 819-825
85. Conti E, Andreotti F, Sciahbasi A, Riccardi P, Marra G, Menini E, Ghirlanda G, Maseri A: Markedly reduced insulin-like growth factor-1 in the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38(1): 26-32.
86. Reeves I, Abribat T, Laramee P, Jasmin G, Brazeau P: Age-related serum levels of insulin-like growth factor-I, -II and IGF-binding protein-3 following myocardial infarction. *Growth Horm IGF Res*. 2000; 10(2): 78-84.
87. Spallarossa P, Brunelli C, Minuto F, Caruso D, Battistini M, Caponnetto S, Cordera R.: Insulin-like growth factor-1 and angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1996; 77(2): 200-202.

88. Pfeffer MA: Remodeling serca i metody zapobiegania jego powikłaniom. W: Atlas niewydolności serca. Pod redakcją: Colucciego WS, Braunwalda E. Via Medica, Gdańsk 2001: 91-104.
89. Zeng G, Quon MJ: Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest.* 1996; 98(4): 894-898.
90. Böger RH, Skamira C, Bode-Böger SM, Brabant G, von zur Muhlen A, Frolich JC: Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Invest.* 1996; 98(12): 2706-2713.
91. Bleumink GS, Rietveld I, Janssen JA, van Rossum EF, Deckers JW, Hofman A, Witteman JC, van Duijn CM, Stricker BH: Insulin-like growth factor-I gene polymorphism and risk of heart failure (the Rotterdam Study). *Am J Cardiol.* 2004; 94(3): 384-386.
92. Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jorgensen T: Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation.* 2002; 106(8): 939-944.
93. Rosen T, Bengtsson BA.: Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet.* 1990; 336(8710): 285-288.
94. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH, Kritz-Silverstein D.: The prospective association of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(1): 114-120.
95. Petretta M, Colao A, Sardù C, Scopacasa F, Marzullo P, Pivonello R, Fontanella L, de Caterina M, de Simone A, Bonaduce D.: NT-proBNP, IGF-1 and survival in patients with chronic heart failure. *Growth Horm IGF Res.* 2007; 17(4): 288-296.
96. Vasan RS, Sullivan LM, D'Agostino RB, Roubenoff R, Harris T, Sawyer DB, Levy D, Wilson PW: Serum insulin-like growth factor I and risk for heart failure in elderly individuals without a previous myocardial infarction: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 2003; 139(8): 642-648.
97. Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A, Schaadt BK, Oh JK, Hassager C: Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *Eur J Echocardiogr.* 2006; 7(6): 430-438.
98. Smith JL, Bolson EL, Wong SP, Hubka M, Sheehan FH.: Three-dimensional assessment of two-dimensional technique for evaluation of right ventricular function by tricuspid annulus motion. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2003; 19(3): 189-197.
99. Akdemir O, Yildiz M, Sürücü H, Dagdeviren B, Erdogan O, Ozbay G: Right ventricular function in patients with acute anterior myocardial infarction: tissue Doppler echocardiographic approach. *Acta Cardiol.* 2002; 57(6): 399-405.
100. Izzo A, Galderisi M, de Divitiis O: The influence of left systolic ventricular function on right ventricular function after an acute myocardial infarct. *Cardiologia.* 1998; 43(2): 173-180.

101. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R.: Right ventricular function in patients with first inferior myocardial infarction: assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. *Am Heart J.* 2000; 139(4): 710-715.
102. Popescu BA, Antonini-Canterin F, Temporelli PL, Giannuzzi P, Bosimini E, Gentile F, Maggioni AP, Tavazzi L, Piazza R, Ascione L, Stoian I, Cervesato E, Popescu AC, Nicolosi GL; GISSI-3 Echo Substudy Investigators: Right ventricular functional recovery after acute myocardial: relation with left ventricular function and interventricular septum motion. GISSI-3 Echo Substudy. *Heart.* 2005; 91(4): 484-488.
103. Płońska E, Krzyżanowska-Świniarska B, Gruszczyńska M, Pynka S, Lewandowski M, Kornacewicz-Jach Z, Pilarska K: Wpływ rocznego, substytucyjnego leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH) na budowę i czynność lewej komory serca u dorosłych z dużym niedoborem hormonu wzrostu. *Pol Merkur Lekarski.* 2006; 20(118): 386-389.
104. Pawłowska-Jenerowicz W, Serwacka M, Dąbrowski M: Test spiroergometryczny – systematyczny wzrost popularności badania w obliczu zagrożenia epidemią niewydolności serca. *Folia Cardiol* 2003; 10 (6): 727-731.
105. Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS, Fishman AP: Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1982; 65(6): 1213-1223.
106. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, Florea V, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD: Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: Marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation.* 2001; 103(7): 967-972.
107. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, Snader CE, Hoercher K, Young JB, Lauer MS: Ventilatory and heart rate response to exercise: better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation.* 1999; 100(24): 2411-2417.
108. Haydar ZR, Blackman MR, Tobin JD, Wright JG, Fleg JL: The relationship between aerobic exercise capacity and circulating IGF-1 levels in healthy men and women. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48(2): 139-145.
109. Hartman ML, Weltman A, Zagar A, Qualy RL, Hoffman AR, Merriam GR: Growth Hormone Replacement Therapy in Adults with Growth Hormone Deficiency Improves Maximal Oxygen Consumption Independently of Dosing Regimen or Physical Activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(1): 125-130.
110. Gackowski A, Isnard R, Golmard JL, Pousset F, Carayon A, Montalescot G, Hulot JS, Thomas D, Piwowarska W, Komajda M: Comparison of echocardiography and plasma B-type natriuretic peptide for monitoring the response to treatment in acute heart failure. *Eur Heart J.* 2004; 25(20): 1788-1796
111. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttimore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW: Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1998; 97(19): 1921-9.
112. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, Buttimore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Frampton C, Crozier IG, Smyth DW: Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. *Heart.* 1999; 81(2): 114-120.