

KAUNO MEDICINOS UNIVERSITETAS

Dovilė Karčiauskaitė

BIOCHEMINIŲ MIOKARDO PAŽEIDIMO ŽYMENŲ  
DIAGNOSTINĖ IR PROGNOSTINĖ VERTĖ

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (07 B)

Kaunas, 2005

Disertacija rengta 2000 – 2004 metais Kauno medicinos universitete, Kardiologijos institute.

**Mokslinis vadovas:**

prof. habil. dr. Pranas Grybauskas (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, medicina 07 B)

# Turinys

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Ivadas .....                                                                                               | 3  |
| 1. Literatūros apžvalga .....                                                                              | 7  |
| 1.1. Ūminių koronarinių sindromų apibrėžimas.....                                                          | 7  |
| 1.2. Biocheminiai miokardo pažeidimo žymenys.....                                                          | 8  |
| 1.3. Biocheminių miokardo pažeidimo žymenų vaidmuo diagnozuojant ūminį MI.....                             | 23 |
| 1.4. Ligonų po ŪKS klinikiniai prognostiniai rodikliai.....                                                | 25 |
| 2. Tiriamųjų kontingentas ir metodai .....                                                                 | 30 |
| 2.1. ŪKS sirgusiųjų grupė.....                                                                             | 30 |
| 2.2. Papildoma ŪKS sirgusiųjų grupė BNP tyrimams.....                                                      | 32 |
| 2.3. Statistinė analizė.....                                                                               | 36 |
| 3. Rezultatai.....                                                                                         | 37 |
| 3.1. Biocheminių žymenų dinamika ir diagnostinė vertė ligoniams, sergantiems ŪKS.....                      | 37 |
| 3.1.1. Biocheminių žymenų informatyvumas diagnozuojant ūminį MI ir nustatant KS disfunkciją.....           | 37 |
| 3.1.2. Troponino T ir troponino I informatyvumo diagnozuojant MI palyginimas .....                         | 41 |
| 3.1.3. Miokardo pažeidimo žymenų ryšys su blogėjančia KS funkcija .....                                    | 42 |
| 3.1.4. Kraujo krešėjimo sistemos rodiklių pokyčių ir blogėjančios kairiojo skilvelio funkcijos ryšys ..... | 45 |
| 3.2. Biocheminių miokardo pažeidimo ir hemostazės žymenų vaidmuo vertinant ligonių po ŪKS riziką.....      | 47 |
| 3.2.1. Vienerių metų išgyvenamumo prognozė.....                                                            | 47 |
| 3.2.2. Kartotinio miokardo infarkto rizika.....                                                            | 49 |
| 3.2.3. Ilgalaikio išgyvenamumo prognozė.....                                                               | 52 |
| 3.3. BNP dinamika ūminio MI metu bei ryšys su KS remodeliacija ir funkcija.....                            | 59 |
| 3.3.1. BNP dinamika ūminio MI metu ir ryšys su miokardo pažeidimo žymenimis.....                           | 59 |
| 3.3.2. BNP ir QTc intervalo trukmės ryšys.....                                                             | 63 |
| 3.3.3. BNP ir kairiojo skilvelio remodeliacijos charakteristikos.....                                      | 64 |
| 3.3.4. Gydymo įtaka biocheminių žymenų dinamikai .....                                                     | 67 |
| 3.3.5. Biocheminių ūminio MI žymenų ir BNP koncentracijos po 2 metų ryšys.....                             | 69 |
| 3.3.6. BNP ryšys su fizinio krūvio mėginio rodikliais.....                                                 | 73 |
| 4. Rezultatų aptarimas .....                                                                               | 78 |
| Išvados.....                                                                                               | 89 |
| Literatūra .....                                                                                           | 90 |

## **Santrumpos**

|       |                                                               |
|-------|---------------------------------------------------------------|
| BNP   | b-tipo natriurezinis peptidas                                 |
| CK    | kreatinkinazė                                                 |
| CK-MB | kreatinkinazės MB izofermentas                                |
| HF    | hiperfermentemijos lygio indeksas                             |
| IF    | išstūmimo frakcija                                            |
| IŠL   | išeminė širdies liga                                          |
| KS    | kairysis skilvelis                                            |
| LDH   | laktatdehidrogenazė                                           |
| MI    | miokardo infarktas                                            |
| NKA   | nestabili krūtinės angina                                     |
| PTKA  | perkutaninė transluminalinė vainikinių arterijų angioplastika |
| SJI   | sienelės judėjimo indeksas                                    |
| ŠN    | širdies nepakankamumas                                        |
| TnI   | troponinas I                                                  |
| TnT   | troponinas T                                                  |
| ŪKS   | ūminiai koronariniai sindromai                                |
| VAJO  | vainikinių arterijų - aortos jungties operacija               |

## **Ivadas**

Išeminė širdies liga (IŠL) yra viena iš didžiausių visuomenės sveikatos problemų išsivysčiusiose pasaulio šalyse. Lietuvoje IŠL yra dažniausia mirties priežastis ir 2003 m. sudarė 34 proc. visų mirties priežasčių. Viena iš IŠL formų yra ūminiai koronariniai sindromai, kurie apima nestabilią krūtinės anginą ir ūminį miokardo infarktą. Pastarajame dešimtmetyje ūminių koronarinių sindromų gydymo strategija darosi vis aktyvesnė. Todėl renkantis agresyvaus gydymo taktiką (trombolizę ar perkutaninę transluminalinę koronarų angioplastiką) labai svarbus vaidmuo tenka greitam ir tiksliam ūminio miokardo infarkto diagnozės nustatymui. Racionalu būtų, kad šis gydymas būtų skiriamas ligoniams, kuriems jis turės daugiausiai naudos, vengiant bereikalingos pašalinių poveikių rizikos, o taip pat atsižvelgiant į ekonominius rentabilumo rodiklius. Kardiospecifinių biocheminių miokardo pažeidimo žymenų – troponino T, troponino I, kreatinkinazės MB – vaidmuo diagnozuojant ūminį miokardo infarktą jau niekam nekelia abejonių, tačiau kol kas nėra aišku, kuris iš šių žymenų ar kokie šių žymenų deriniai su kitais biocheminiais rodikliais, pasižymi didžiausiu klinikiniu informatyvumu.

Sirgusiųjų ūminiais koronariniais sindromais ligonių ilgalaikė prognozė priklauso nuo IŠL išreikštumo, miokardo pažeidimo dydžio, išlikusios kairiojo skilvelio funkcijos ir staigios mirties rizikos. Ankstyvas ligonių rizikos įvertinimas yra būtinas norint nustatyti didelės rizikos ligonius ir parinkti tinkamiausią gydymo taktiką. Iš kitos pusės, nustačius, kad ligonio rizikos laipsnis yra mažas, galima išvengti bereikalingo brangaus ir galimai pavojingo gydymo skyrimo. Ūminius koronarinius sindromus sąlygoja kompleksinė sąveika tarp endotelio, trombocitų, kraujo krešėjimo ir uždegimo sistemų. Šias skirtingas patogenezės grandis atspindinčių biocheminių rodiklių deriniai gali turėti papildomos reikšmės vertinant ligonių, sergančiųjų ūminiais koronariniais sindromais, prognozę.

Širdies kairiojo skilvelio nepakankamumas - dažniausia komplikacija, atsirandanti ligoniams po ūminių koronarinių sindromų, ypač susirgus miokardo infarktu. Daugelio biocheminių grandžių dalyvavimo šios komplikacijos atsiradime ir progresavime mechanizmams aiškinti skirta labai daug eksperimentinių ir klinikinių darbų, tačiau sparčiai gausėjant žinioms apie vis naujas grandis, svarbus kiekvienas darbas, iliejantis naujų faktų apie atskirų grandžių sąveikos įtaką į IŠL ligonių būseną. Miokardo disfunkcija pasireiškia po miokardo infarkto, vykstant lėtiniam progresuojančiam remodeliacijos procesui. Miokardo infarktas yra susijęs su neurohormoninės sistemos aktyvacija ir padidėjusia natriuretinių peptidų koncentracija kraujyje. B-tipo natriuretinis peptidas (BNP) turi prognostinę vertę, nustatant artimąją ir tolimąją ligonių po ūminių koronarinių sindromų prognozę.

Nežiūrint skaitlingų, dažnai prieštaringų, naujausių eksperimentinių molekulinės biologijos bei klinikinių darbų, kuriuose analizuojama BNP sekrecija, diagnostinė ir prognostinė vertė, BNP tyrimo interpretacija daugeliu atvejų yra neaiški, reikalaujanti gilesnių tyrimų, išaiškinančių BNP atsako intensyvumo ir dinamikos sąsają su kitomis biocheminėmis grandimis, gydymo būdais bei klinicine ligonio būseną.

### **Darbo tikslas**

Šio darbo tikslas yra įvertinti biocheminių miokardo pažeidimo žymenų informatyvumą diagnozuojant ūminį miokardo infarktą, nustatant kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimą bei įvertinant ligonių, sirgusiųjų ūminiais koronariniais sindromais, prognozę; taip pat nustatyti sąsajas tarp biocheminių miokardo pažeidimo žymenų ir hemostazės sistemos bei klinikinių, elektrokardiografinių ir echokardiografinių rodiklių.

### **Darbo uždaviniai:**

1. Įvertinti biocheminių miokardo pažeidimo žymenų (troponino T, troponino I, kreatinkinazės MB) jautrumą ir specifiškumą ir pagal jų dinamiką įvertinti sergančiųjų ūminiu miokardo infarktu ir nestabilia krūtinės angina miokardo pakenkimo laipsnį.
2. Įvertinti ūminėje ŪKS fazėje besivystančios kairiojo skilvelio disfunkcijos sąsają su miokardo pažeidimo laipsniu, įvertintu troponino T koncentracijos ar kardioprotektyviųjų fermentų aktyvumo pokyčiais.
3. Nustatyti ryšį tarp miokardo pažeidimo žymenų ir hemostazės žymenų išreikštumo bei dinamikos ligoniams, sergantiems ūminiu miokardo infarktu ir nestabilia krūtinės angina.
4. Įvertinti svarbiausius prognostinius veiksnius ligoniams, sirgusiems ŪKS, bei nustatyti biocheminių miokardo pažeidimo ir hemostazės žymenų indėlį vertinant mirties dėl kardiovaskulinių priežasčių bei kartotinio MI riziką.
5. Nustatyti BNP išsiskyrimo dinamiką, ligoniams, sergantiems įvairaus išreikštumo ūminiais koronariniais sindromais, bei nustatyti ryšį tarp BNP išsiskyrimo ir miokardo pažeidimo sunkumo, įvertinto kardioprotektyviųjų žymenų pokyčiais ir klinikiniais rodikliais. Nustatyti ir įvertinti biocheminius žymenis, atspindinčius kairiojo skilvelio remodeliavimosi procesą ligoniams, sirgusiems ūminiu miokardo infarktu, bei palyginti šiuos biocheminius žymenis su klinikiniais kairiojo skilvelio remodeliavimosi duomenimis.

6. Nustatyti BNP koncentracijos pokyčių dinamiką fizinio krūvio įtakoje bei įvertinti BNP tyrimo informatyvumą vertinant ligonių funkcinį pajėgumą po miokardo infarkto praėjus 2 metams.

### **Mokslinis naujumas**

Ligoniams, sirgusiems ūminiais koronariniais sindromais, palygintas naujausių, labiau kardiopacificiškų miokardo pažeidimo žymenų troponino T ir troponino I ir seniau naudojamų - fermentų LDH ir CK informatyvumas diagnozuojant ūminį miokardo infarktą bei įvertinant kairiojo skilvelio disfunkciją Lietuvoje. Vertinant ilgalaikę ligonių po ūminių koronarinių sindromų prognozę buvo nagrinėjamas ne tik įprastų biocheminių miokardo pažeidimo žymenų vaidmuo, bet taip pat ir hemostazės žymenų – fibrinogeno koncentracijos ir trombocitų agregacijos intensyvumo įtaka mirties ir kartotinio miokardo infarkto rizikai bei sudaryti daugiafaktoriniai modeliai rizikos vertinimui.

Nors B-tipo natriuretinio peptido tyrimo reikšmė diagnozuojant ir gydant širdies nepakankamumą yra gana plačiai išnagrinėta, BNP (kaip išemijos žymens) koncentracijos pokyčių ūminių koronarinių sindromų metu interpretacija nėra aiški. Šiame darbe pirmą kartą Lietuvoje yra nustatyta BNP dinamika ligoniams, sirgusiems ūminiu miokardo infarktu, išnagrinėtas BNP ryšys su miokardo pažeidimo bei hemostazės žymenimis, o taip pat BNP ryšys su kairiojo skilvelio remodeliacija po miokardo infarkto. Nustatytas BNP koncentracijos ryšys su fizinio krūvio mėginio rezultatais rodo, kad nauja BNP tyrimo pritaikymo sritis klinikinėje praktikoje galėtų būti ligonių, sergančių lėtine išemine širdies liga, tikslesnis miokardo išemijos ir funkcinio pajėgumo vertinimas.

**Padėka**

Noriu išreikšti ypatingą padėką savo darbo vadovui prof. Pranui Grybauskui. Nuo pat pirmųjų darbo dienų jo vadovaujamoje grupėje aš jaučiau profesoriaus globą ir paramą. Jo patirtis, idėjos ir neišsenkanti energija labai padėjo ruošiant šią disertaciją.

Nuoširdus ačiū mano konsultantei ir neformaliai vadovei doc. Reginai Grybauskienei, kuri negailėjo laiko ir jėgų nuo pat pradžių mokydama mane tiek teorinių, tiek ir praktinių biocheminių miokardo pažeidimo žymenų nustatymo pagrindų. Aš taip pat esu dėkinga už mūsų ilgas diskusijas, naujas idėjas bei nuoširdų bendravimą ir palaikymą.

Dėkoju kolegėms dr. Jūratei Cimbolaitytei ir dr. Aušrai Mongirdienei už bendradarbiavimą ieškant sąsajų tarp hemostazės ir miokardo pažeidimo žymenų. Dėkoju dr. Jūratei Janėnaitei ir dr. Zitai Bertašienei už pagalbą tiriant kairiojo skilvelio remodeliaciją ir ligonių funkcinį pajėgumą. Ačiū Vitalijai Daugėlienei ir Meilei Makštutienei už kasdieninį kruopštų darbą laboratorijoje. Dėkoju visam grupės kolektyvui už geranorišką ir kūrybingą atmosferą.

Ir ypatingas ačiū mano šeimai bei draugams už nuolatinę paramą ir pagalbą.

## **1. Literatūros apžvalga**

### **1.1. Ūminių koronarinių sindromų apibrėžimas.**

Ūminiai koronariniai sindromai (ŪKS) apibrėžia klinikinių būsenų, sukeltų ūminės miokardo išemijos, visumą [1]. ŪKS – tai ūminės miokardo išemijos tąsa: stabili krūtinės angina – grįžtamasis audinio pakenkimas → nestabili krūtinės angina (NKA) – dažniausiai susijusi su mažiausiais (minoriniais) miokardo pažeidimais → miokardo infarktas (MI) – išplitusi audinio nekrozė.

ŪKS yra sudėtingas heterogeninės etiologijos sindromas. Dažniausia ŪKS priežastis yra vainikinėse kraujagyslėse esančios aterosklerozinės plokštelės erozija ar plyšimas, sąlygojantis ateromos šerdyje esančio prokoaguliacinio turinio ekspoziją, trombocitų ir krešėjimo sistemos baltymų aktyvinimą ir, galiausiai, intrakoronarinio trombo susidarymą [2]. Didelei daliai ligonių, kuriems pasireiškia ŪKS, šis trombas tik dalinai užkemša vainikinę arteriją arba okliuzija būna laikina, todėl išsivysto miokardo išemija be pastovaus ST segmento pakilimo EKG – t.y. NKA arba MI be ST segmento pakilimo. Maždaug 30 proc. ligonių, sergančių ŪKS, intrakoronarinis trombas pilnai okliuduoja vainikinę arteriją ir sąlygoja MI su ST pakilimu išsivystymą. Be šios dažniausiai pasitaikančios ŪKS etiologijos, taip pat yra nustatytos ir kitos galimos ŪKS priežastys: progresuojanti mechaninė obstrukcija, uždegimas, antrinė nestabili krūtinės angina (pvz., dėl sunkios anemijos ar hipertiroidizmo), dinaminė obstrukcija (vainikinių arterijų vazokonstrikcija) [3]. Tačiau dažniausiai ŪKS išsivystymo priežastimi yra ne vienas, o keletas iš šių veiksnių. Taigi, ligonių, sergančių ŪKS, ligos etiopatogenezė gali skirtis priklausomai nuo to koks šių veiksnių derinys lėmė ŪKS išsivystymą, ir šiems ligoniams gali būti naudingas skirtingas gydymas, atsižvelgiant į pagrindinius etiopatogenezinius mechanizmus [3]. Naujų biocheminių žymenų, atspindinčių įvairiapusę ūminės išeminės širdies ligos patobiologiją, atsiradimas padeda neinvazinėmis priemonėmis nustatyti ŪKS priežastis ir įvertinti pasekmes [4]. Kadangi ŪKS etiopatogenezė yra heterogeninė, todėl skiriasi ir ligonių mirties bei išemijos epizodų pasikartojimo rizika, tad šiuolaikinio gydymo taktikoje svarbus vaidmuo tenka efektyviam rizikos įvertinimui [5]. Be to, ankstyvas ligonių, sergančių ŪKS, gydymas gali padėti sumažinti miokardo pažeidimo dydį, todėl greita diagnostika ir anksti pradėtas gydymas yra vienas iš ŪKS gydymo principų [1]. Taigi, gydytojai tirdami ligonius su įtariamu ŪKS, turi du pagrindinius tikslus: nustatyti, ar ligonio klinikinę būklę lėmė ūminė miokardo išemija; bei įvertinti ligonio riziką (pakartotino išemijos epizodo ir mirties riziką. Siekiant šių abiejų tikslų, kartu su anamneze, klinikiniu ištyrimu ir EKG labai svarbus yra ir biocheminių širdies pažeidimo žymenų nustatymas.

### *1.1.1. Miokardo infarkto diagnozė.*

Pasaulinė sveikatos organizacija (PSO) rekomenduoja MI diagnozę nustatyti, kuomet yra bent du iš trijų diagnostinių kriterijų: tipiška klinika, būdingi pokyčiai EKG ir tipiški širdies žymenų kraujyje kitimai [6]. 2000 m. Europos kardiologų draugija ir Amerikos kardiologų kolegija priėmė bendrą susitarimą naujam MI apibrėžimui [7]. Pagal šį susitarimą MI diagnozė nustatoma esant tipiskai miokardo nekrozės žymens koncentracijos kraujyje dinamikai bei dar bent vienam iš šių požymių: miokardo išemijos simptomams; patologinių Q bangų atsiradimui EKG ar kitiems išemijai būdingiems EKG pokyčiams (ST segmento pakilimui arba depresijai); vainikinių arterijų intervencijai (pvz., koronarų angioplastikai).

### **1.2. Biocheminiai miokardo pažeidimo žymenys.**

Biocheminiai žymenys MI diagnostikoje pradėti naudoti nuo 1954 m., kuomet ligonių, sergančių MI, serume buvo nustatytas padidėjęs aspartato amino transferazės (ASAT) aktyvumas [8]. Neužilgo buvo nustatyta ir kitų fermentų aktyvumo serume padidėjimas ūminio MI metu: 1956 m. laktatdehidrogenazės (LDH) [9] ir 1960 m. kreatinkinazės (CK) [10]. Tačiau šių fermentų aktyvumo padidėjimas nebuvo specifiškas miokardo pažeidimui, todėl vėliau buvo pasiūlytas labiau specifiškas atskirų LDH izofermentų (LDH-1, LDH-2) nustatymas [11]. 1966 m. buvo nustatyta, kad CK-MB izofermento aktyvumo padidėjimas yra labiau specifiškas miokardo pažeidimo atveju nei bendras CK aktyvumo padidėjimas [12]. Ilgainiui CK-MB izofermento ir LDH-1 izofermentų aktyvumo kompleksas tapo „auksiniu standartu“ nustatant miokardo pažeidimą. 1980 – 1990 m. laikotarpiu buvo sukurti imunologiniai metodai, kuriais buvo galima nustatyti fermento koncentraciją kraujyje. Buvo pasiūlyta ir daugiau biocheminių žymenų miokardo infarktui nustatyti: mioglobinas, glikogeno fosforilazės izofermentas BB, širdies tipo riebalų rūgštis surišantis baltymas yra ankstyvi ir jautrūs širdies pažeidimo žymenys, tačiau jie yra mažiau specifiški nei širdies fermentai. Kadangi visi anksčiau minėti miokardo žymenys nebuvo visiškai specifiški, tai skatino tolimesnius tyrimus ir neseniai buvo atkreiptas dėmesys į miokardo ląstelėse esančius kontraktilinius ir reguliacinius baltymus, kurių koncentracija kraujyje gali būti nustatyta imunologiniais metodais [13]. Tai troponinai - struktūriniai miokardo baltymai, sudarantys raumens susitraukimą reguliuojantį kompleksą [14]. 1989 - 1990m buvo sukurti ir pradėti taikyti klinikinėje praktikoje specifiniai imunologiniai metodai šių baltymų nustatymui serume [15, 16]. Šiuo metu biocheminiai žymenys vaidina svarbų vaidmenį nustatant miokardo pažeidimą, diagnozuojant MI ir įvertinant prognozę.

## 1.2.1. Reikalavimai idealiam biocheminiam miokardo pažeidimo markeriui

Idealus biocheminis miokardo pažeidimo žymuo turėtų pasižymėti šiomis savybėmis: 1) turėtų būti pakankamas žymens kiekis širdies raumenyje ir homogeniškas pasiskirstymas; 2) nerandamas kituose audiniuose nei normalioje, nei patologinėje būklėje; 3) greitai ir pilnai išskiriamas į kraujotaką po miokardo pažeidimo; 4) išsiskyrusio žymens kiekis turėtų būti proporcingas miokardo nekrozės plotui; 5) plazmoje turėtų išlikti pakankamai ilgai, kad susidarytų patogus diagnostinis langas, bet ne per ilgai, kad būtų galima nustatyti pakartotinį pažeidimą; 6) turėtų būti galimas greitas, patikimas ir nebrangus šio žymens nustatymo metodas [17]. Taigi, kad būtų išpildyti šie reikalavimai svarbios yra šios žymenų savybės: *molekulinės masės dydis* – paprastai kuo mažesnės molekulinės masės yra žymuo, tuo greičiau jis patenka į kraujotaką; *lokalizacija ląstelėje* – į kraujotaką greičiau patenka citozolyje esančios medžiagos nei struktūriniai baltymai [18]; *tirpumas* - mažai tirpios makromolekulės iš miokardo į kraujotaką patenka lėčiau; *lokali degradacija* – kai kurios makromolekulės po išsiskyrimo iš miokardo gali suirti, todėl kraujyje nustatomas žymens kiekis bus mažesnis nei išsiskyrė iš miokardo [19]; *pašalinimo iš kraujotakos greitis* – mažos molekulės iš kraujotakos pašalinamos paprastai greičiau nei didelės [20]; *specifiškumas negrįžtamam pažeidimui* – ar žymenų išsiskyrimas iš miocitų citozolio rodo ląstelės mirtį, nėra visai aišku. Yra duomenų, kad citozolyje esantys žymenys gali išsiskirti ir esant grįžtamam miocitų pažeidimui [21], tačiau manoma, kad ilgiau užsitęsęs struktūriškai sujungtų baltymų išsiskyrimas į kraujotaką vyksta tik esant negrįžtamam ląstelės pažeidimui.

## 1.2.1. Laktatdehidrogenazė.

LDH katalizuoja piruvato redukciją į laktatą ir atvirkštinę reakciją glikolizės metu. LDH lokalizuojasi citozolyje ir jos didžiausias aktyvumas yra nustatomas griaučių raumenų, kepenų, miokardo, inkstų ir eritrocitų ląstelėse [22]. LDH yra tetrameras sudarytas iš dviejų skirtingų subvienetų M (angl. *Muscle*) ir H (angl. *Heart*), taigi iš viso yra penki LDH izofermentai LDH-1 ( $H_4$ ), LDH-2 ( $H_3M$ ), LDH-3 ( $H_2M_2$ ), LDH-4 ( $HM_3$ ) ir LDH-5 ( $M_4$ ). LDH-1 yra dominuojanti forma širdyje, tačiau ši forma taip pat yra randama inkstuose ir eritrocituose. LDH-2 taip pat yra daug širdies raumenyje, tuo tarpu LDH-5 yra dominuojanti forma griaučių raumenyse. Bendras LDH aktyvumas yra paprastai nustatomas kinetiniais spektrofotometriniais metodais. Kadangi M ir H subvienetai sudaryti iš skirtingų amino rūgščių, LDH izofermentus galima atskirti elektroforezės pagalba [23]. LDH-1 ir LDH-2 gali būti nustatomi fotometriniu metodu naudojant 2-oksibutiratą kaip substratą. Ūminio MI metu LDH aktyvumas kraujyje padidėja praėjus 12 - 18 val., maksimalus būna po 48 - 72 val. ir grįžta į normą po 6 - 10 dienų [24]. LDH aktyvumas gerai koreliuoja su infarkto dydžiu, nustatytu perfuzinės scintigrafijos ir echokardiografijos pagalba [25]. Tačiau LDH aktyvumas nėra specifiskas miokardo pažeidimo žymuo ir gali padidėti dėl hemolizės ir trombolizės, nes tiek eritrocituose, tiek trombocituose yra daug LDH-1 ir LDH-2. Ligonų,

sergančių lėtinėmis griaučių raumenis pažeidžiančiomis ligomis, griaučių raumenyse gali būti reekspresuojami LHD-1 ir LDH-2. Padidėjęs LDH aktyvumas taip pat nustatomas kasos, inkstų, skrandžio ligų, germinacinių ląstelių vėžio metu. LDH specifiškumas gali būti padidintas nustatant LDH-1 izofermentą arba matuojant LDH-1 ir LDH-2 santykį, kuris MI metu būna  $> 1$ . Specifiškumas taip pat padidėja kuomet yra vertinamas LDH-1 ir bendro LDH aktyvumo arba LDH-1 ir LDH-4 santykis [26]. Tačiau pastaruoju metu LDH ir jos izofermentų nustatymą diagnozuojant MI vis labiau pakeičia troponinai, kurie taip pat ilgai išlieka kraujotakoje po miokardo pažeidimo.

### *1.2.2. Kreatinkinazė.*

CK yra ląstelės energijos metabolizme dalyvaujantis fermentas, katalizuojantis fosfato grupės pernešimą nuo kreatinfosfato adenosino difosfatui (ADP), susidarant adenosino trifosfatui (ATP) ir kreatinui. CK lokalizuojasi citozolyje ir mitochondrijose. CK yra dimeras sudaryta iš dviejų skirtingų subvienetų M (angl. *muscle*) ir B (angl. *brain*), taigi iš viso yra trys izofermentai: CK-MM, CK-MB ir CK-BB [23]. Taip pat egzistuoja ir mitochondrinė CK forma. Miokarde CK izofermentų pasiskirstymas yra maždaug toks: CK-MM sudaro beveik 70 proc., CK-MB – apie 30 proc., CK-BB – tik apie 1 proc. Tuo tarpu griaučių raumenyse CK-MM sudaro 97-98 proc., o CK-MB – 1-3 proc. CK-BB izofermento daugiausiai randama smegenyse ir žarnyne. Taigi, CK-MB nėra visiškai specifiškas miokardui ir padidėjęs CK-MB kiekis gali būti nustatomas ligoniams, sergantiems miopatijomis, raumenų distrofija ar pažeidimu. Bendras CK aktyvumas priklauso nuo raumenų masės, todėl skirtingi normos intervalai yra taikomi vyrams ir moterims.

Įvykus ląstelės nekrozei CK patenka į kraujotaką, kur karboksipeptidazė atskelia liziną nuo M subvieneto karboksilinio galo, todėl kraujyje galima aptikti tris CK-MM izoformas: CK-MM<sub>1</sub> (lizinas yra atskeltas nuo abiejų M subvienetų, dar vadinama serumine izoforma), CK-MM<sub>2</sub> (lizinas atskeltas tik nuo vieno M subvieneto – tarpinė forma), CK-MM<sub>3</sub> (lizinas neatskeltas nei nuo vieno M subvieneto – audinių forma) ir dvi CK-MB izoformas: CK-MB<sub>1</sub> (lizinas atskeltas nuo M subvieneto – serumo forma) ir CK-MB<sub>2</sub> (lizinas neatskeltas nuo M subvieneto – audinių forma) [27].

Bendras CK aktyvumas nustatomas enzimologiškai naudojantis spektrofotometrinio [28] ar fluorometrinio metodais [29]. 1991m. tarptautinė klinikinės chemijos federacija patvirtino standartizuotą metodą CK nustatymui [30]. CK izofermentų atskyrimui ir nustatymui dažniausiai yra naudojama elektroforezė, joninė chromatografija ir įvairūs imunologiniai metodai [18]. CK-MB nustatymas elektroforezės ar chromatografijos metodais yra sudėtingas ir ilgai užtrunka. Imunoinhibiciniame metode yra naudojami specifiniai antikūnai prieš M subvienetą: CK-M yra slopinamas, tuomet yra išmatuojamas CK-B subvienetų aktyvumas, kuris atitinka CK-MB aktyvumą, jeigu kraujyje nėra CK-BB. Taigi CK-BB patekimas į kraujotaką dėl smegenų

pažeidimo, nėštumo ar virškinamojo trakto patologijos gali lemti klaidingą CK-MB aktyvumo padidėjimo nustatymą. Kita problema nustatant CK-MB aktyvumą imunoinhibiciniu metodu gali būti makro-CK, kurią sudaro CK ir imunoglobulinų kompleksai ar mitochondrinės CK agregatai [31]. Imunologiniai metodai, kurių pagalba naudojantis monokloniniais antikūnais yra nustatoma CK-MB koncentracija, o ne aktyvumas, yra labiau specifiški, jautresni ir greitesni [32]. Tačiau naudojant skirtingus metodus, įvairių firmų reagentus buvo gaunama didelė nustatomų CK-MB koncentracijų dispersija, todėl palyginti analitinį ir diagnostinį šių metodų jautrumą ir specifiškumą sunku. Ir tik praėjus daugiau nei 10 metų nuo pirmojo CK-MB koncentracijos nustatymo metodo pasirodymo, 1999 m. Amerikos klinikinės chemijos asociacija patvirtino rekomendacijas, pagal kurias CK-MB masės nustatymo metoduose kaip referentinė medžiaga turėtų būti naudojama rekombinantinis žmogaus CK-MB<sub>2</sub> [33]. Imunologinių CK-MB masės nustatymo metodų kalibravimui naudojant rekombinantinį CK-MB<sub>2</sub>, skirtumai tarp įvairių gamintojų reagentais nustatomų rezultatų sumažėjo iki 14 proc. [28]. CK-MB ir CK-MM izofermentų izoformos gali būti nustatomos elektroforezės, izoelektrinio fokusavimo ir chromatofokusavimo pagalba, tačiau šie metodai yra nepakankamai jautrūs esant nedideliems CK kiekiams, be to reikalauja daug darbo ir laiko. Pranašesnis yra automatizuotas elektroforezinis CK izoformų nustatymo metodas [34].

Kadangi CK yra citozolinis fermentas, pažeidus miocitus į kraujotaką CK patenka greičiau nei struktūriniai baltymai. Padidėjusi CK-MB koncentracija serume ūminio MI metu nustatoma praėjus 4-6 val. nuo skausmo krūtinėje pradžios, maksimali būna po 24 val., o normalizuojasi po 2-3 parų. Kadangi CK-MB gyvavimo pusperiodis kraujotakoje yra 10-12 val., todėl CK-MB diagnostinis langas yra siauras ir CK-MB gali būti naudojamas diagnozuoti pakartotinį MI, išsivysčiusį netrukus po pradinio MI. CK-MB išsiskyrimo kinetika yra kitokia ligoniams, kuriems koronarų kraujotaka buvo atstatyta trombolizės ar PTKA pagalba. Ankstyva reperfuzija sąlygoja ankstyvą ir staigų CK-MB koncentracijos padidėjimą kraujyje [35]. Po sėkmingos reperfuzijos gali būti sunku įvertinti infarkto dydį pagal maksimalią CK-MB koncentraciją dėl šio žymens patekimo į kraujotaką pobūdžio įvairovės.

Kol kas nėra vieningos nuomonės, ar padidėjęs CK ir CK-MB aktyvumas kraujyje visuomet rodo negrįžtamą miokardo ląstelių pažeidimą. H.E.Botker ir kt. nustatė, kad 38 proc. iš 21 ligonio, sirgusių NKA ir kuriems CK-B aktyvumas nebuvo padidėjęs, buvo nustatyta padidėjusi CK-MB koncentracija, tačiau maksimalios koncentracijos buvo daug mažesnės nei ligonių sirgusių MI. Taip pat buvo nustatytas ryšys tarp grįžtamos ST segmento depresijos ir CK-MB koncentracijos padidėjimo [36].

### *1.2.3. Mioglobinas*

Mioglobinas yra citozolinis deguonį surišantis baltymas, randamas griaučių raumenyse ir miokarde bei sudaro apie 2 proc. visų raumens baltymų. Mioglobinas yra pašalinamas per inkstus ir

jo gyvavimo kraujotakoje pusperiodis yra 10 min. Dar 1956 m. buvo nustatyta, kad mioglobinas išsiskiria į kraują ūminio MI metu, tačiau dėl metodinių mioglobino nustatymo sunkumų šis žymuo ilgai nebuvo naudojamas praktikoje. Dabar mioglobino nustatymui naudojama keletas metodų: turbidimetrinis, nefelometrinis, tačiau dažniausiai - įvairūs imunologiniai metodai su monokloniniais antikūnais. Kadangi mioglobino molekulinė masė (~18 kDa) yra mažesnė nei fermentų CK (~80 kDa) ir LDH (~160 kDa), po miokardo pažeidimo jis į kraują patenka greičiau nei minėti fermentai. Tačiau mioglobinas nėra specifiškas miokardui, jo koncentracija griaučių raumenyse yra panaši kaip ir miokarde, todėl padidėjusi mioglobino koncentracija gali būti nustatoma ir esant griaučių raumenų pažeidimui ar inkstų funkcijos nepakankamumui, nes mioglobinas yra šalinamas per inkstus.

#### *1.2.4. Troponinai.*

Troponino kompleksas reguliuoja nuo kalcio priklausomą miozino ir aktino sąveiką raumens susitraukimo metu. Troponino kompleksas susideda iš trijų subvienetų, troponino T, troponino I ir troponino C, bei yra lokalizuotas plonajame filamente. TnT, TnI ir TnC pasižymi skirtinga struktūra ir funkcija. TnC (molekulinė masė 18 kDa) yra  $\text{Ca}^{2+}$  sujungiantis baltymas. Jo struktūroje yra keturios vietos, prie kurių jungiasi metalų jonai: 2 vietos aminoterminalinėje srityje, prie kurių gali jungtis  $\text{Mg}^{2+}$  ir  $\text{Ca}^{2+}$ , ir 2 vietos karboksiterminalinėje srityje specifiskai prijungiančios tik  $\text{Ca}^{2+}$ . TnI (molekulinė masė 29,5 kDa) slopina aktomiozino ATPazės aktyvumą. TnI ir TnC susiję tarpusavyje ir jų sąveikos stiprumas priklauso nuo TnC saturacijos  $\text{Ca}^{2+}$ . Nuo cAMP priklausoma proteinkinazė ir proteinkinazė C gali fosforilinti TnI keliose vietose; Ser-23 ir Ser-24 fosforilinimas pakeičia TnI molekulės konformaciją, todėl gali pakisti TnI sąveika su antikūnais. TnI sudėtyje esančios dvi cisteino liekanos gali būti oksiduotos. TnT (molekulinė masė 39kDa) prijungia troponino I-C kompleksą prie tropomiozino molekulės. Nors TnT yra susijungęs su TnI ir TnC, šis ryšys yra silpnas nei tarp TnI ir TnC [37]. Egzistuoja trys TnT ir TnI izoformos, koduojamos skirtingų genų: miokardo, greito ir lėto susitraukimo griaučių raumenų, tuo tarpu TnC miokarde ir lėto susitraukimo griaučių raumenyse amino rūgščių seka yra tokia pati. Širdies TnT skiriasi nuo greito susitraukimo griaučių raumens TnT 125 amino rūgštimis (56,6 proc. homologija) ir nuo lėto susitraukimo raumens TnT 120 amino rūgščių (58,3 proc. homologija). Panašiai, širdies TnI skiriasi nuo greito susitraukimo griaučių raumens TnI 123 amino rūgštimis (41,4 proc. homologija) ir nuo lėto susitraukimo raumens TnT 113 amino rūgščių (46,2 proc. homologija). Abiem atvejais amino rūgščių sekos skirtumų daugiausiai yra aminoterminalinėje srityje [38]. Kai buvo nustatyta, kad embriogenezės metu griaučių raumenyse vyksta visų trijų TnT izoformų genų ekspresija [39], buvo suformuluota hipotezė, kad esant raumenų pažeidimui ir suaugusių žmonių raumenyse gali būti ekspresuojamas širdinio TnT genas. Imunohistologinių tyrimų metu žmogaus griaučių raumenyse buvo nustatyta širdinio TnT [40], tačiau kituose tyrimuose naudojant labiau specifiskus antikūnus,

širdinio TnT griaučių raumenyse nebuvo rasta [41, 42]. Tuo tarpu širdinė TnI izoforma griaučių raumenyse nebūna išreikšta jokiame vystymosi etape.

Didžioji dalis TnT ir TnI yra randama kontraktilinio aparato sudėtyje ir į kraujotaką išsiskiria tik jį suardžius proteolize. Apie 6-8 proc. TnT ir 2,8-8,3 proc. TnI yra laisvo citozolyje [43]. TnT išsiskyrimo į kraujotaką dinamika yra dvifazė: pradinis pikas stebimas praėjus 12 val. nuo miokardo pažeidimo pradžios, po to seka mažesnis pikas ir plato fazė, trunkanti maždaug 48 val. TnT koncentracija normalizuojasi per 10-14 dienų. TnT gyvavimo kraujotakoje pusperiodis yra 120 min., o TnT kraujotakoje aptinkamas taip ilgai dėl užsitęsusio išsiskyrimo iš pažeistų ląstelių irstančio kontraktilinio aparato. Pradinio piko atsiradimo laikas ir dydis priklauso nuo reperfuzijos: sėkmingai atstačius kraujotaką TnT pikas būna anksčiau ir didesnis [44].

1989 m. H. A. Katus su bendraautoriais sukūrė naują imunologinį metodą (ELISA) širdinio TnT nustatymui serume naudojant du skirtingus monokloninius antikūnus [15]. Šiame pirmos kartos TnT nustatymo reagentų rinkinyje tik pirminiai, TnT sujungimui naudojami, antikūnai buvo TnT specifiški, o antriniai žymėti antikūnai pasižymėjo tik 78 proc. kardiospecifiškumu. Naudojant šį metodą buvo gaunama iki 1-2 proc. sąveika su griaučių raumenų TnT [45]. Taigi, naudojantis šiuo pirmosios kartos TnT nustatymo būdu, galėjo būti gaunami klaidingai teigiami rezultatai ligoniams su dideliu raumenų pažeidimu. Vėliau buvo sukurtas antros kartos TnT imunoelektrochemoluminescentinis metodas, kuriame naudojami dveji specifiški širdiniam TnT monokloniniai antikūnai. Šis metodas yra greitesnis, o sąveika su griaučių raumenų TnT yra sumažinta praktiškai iki nulio. Reagentų gamintojo (Boehringer manheim – Roche) rekomenduojama slenkstinė diagnostinė TnT koncentracija buvo 0,1 ng/ml [46]. Tačiau kai kuriuose klinikiniuose tyrimuose buvo naudojamos ir mažesnės slenkstinės koncentracijos, pvz. 0,06 ng/ml - FRISC tyrimo metu (angl. *Fragmin During InStability in Coronary Artery Disease*). Tiek pirmos, tiek ir antros kartos TnT nustatymo metoduose kaip standartinė medžiaga buvo naudojamas jaučio širdinis TnT. Trečios kartos TnT nustatymo metode kaip standartinė medžiaga kalibracijai naudojamas rekombinantinis žmogaus TnT [47]. Taigi, trečios kartos TnT nustatymo metodas pasižymi tiesine kalibracine kreive ir dideliu tikslumu, ypač mažesnių koncentracijų diapazone (analitinis jautrumas <0,025 ng/ml, o diagnostinė slenkstinė koncentracija 0,1 ng/ml). Pakeitus kalibracijai naudojamą standartinę medžiagą, slenkstinė diagnostinė TnT koncentracija nepakito ir liko 0,1 ng/ml. Normaliai, nesant miokardo pažeidimo, TnT kraujotakoje nėra, arba bent jau dabartiniais metodais TnT nėra nustatomas, todėl kai kurie autoriai siūlo naudoti mažesnę viršutinę normos ribą: 0,04 - 0,06 ng/ml [38].

TnI išsiskyrimo dinamika yra monofazinė, pradinio piko nebūna, manomai dėl mažesnio laisvo citozolyje esančio TnI kiekio. Tačiau kai kurių autorių teigimu pradinis, tiesa mažesnis, pikas

stebimas ir TnI išsiskyrimo dinamikoje [38, 48]. Pažeidus miokardą ir įvykus ląstelių nekrozei į kraujotaką patenka keletas troponino formų: TnT-I-C ir TnI-C kompleksai ir bei laisvas TnT [49].

Pradžioje TnI nustatymui serume buvo naudojamas radioimuninis metodas [50]. 1992 m. Bodor su kolegomis sukūrė imunofermentinį metodą, kuriame buvo naudojami du skirtingi monokloniniai antikūnai [51]. Abu šiame metode naudojami antikūnai buvo specifiški širdiniam TnI, sąveika su griaučių raumenų TnI buvo mažesnė 0,5 proc. Šiuo metu TnI nustatymui yra sukurta keletas imunofermentinių metodų, naudojančių skirtingus antikūnus. Ši metodų įvairovė sąlygoja, kad slenkstinės diagnostinės TnI koncentracijos, rekomenduojamos reagentų gamintojų, skiriasi iki 20 kartų, o tam pačiam ligoniui skirtingais metodais nustatyta TnI koncentracija gali skirtis iki 60 kartų [38]. TnI kraujotakoje egzistuoja trijose formose: TnI-C kompleksas, TnT-I-C kompleksas ir laisvas TnI. Vis tik didžioji TnI dalis kraujotakoje yra troponinų kompleksų sudėtyje [52]. Šios trys cirkuliuojančios TnI formos gali būti skirtingai skaidomos proteolitiniais fermentais. A.Katruška ir kt. nustatė, kad nekroziniame miokarde ir MI sergančių ligonių serume esantis TnI gali būti veikiamas proteolize tiek N-galiniame, tiek C-galiniame regionuose. Stabiliausias regionas nustatytas tarp 30 ir 110 amino rūgšties, galimai dėl to, kad jį apsaugo TnC [53]. Šie duomenys gali padėti paaiškinti didelius skirtumus tarp įvairių TnI metodų. Daugumoje komercinių TnI nustatymo reagentų rinkinių naudojami antikūnai atpažįsta epitopus stabiliume 30 – 120 regione, tačiau kai kurių metodų atveju TnI nestabilumas gali būti problema [38]. Kai kuriuose metoduose naudojami antikūnai turi didesnę afinitetškumą TnI-C kompleksui negu laisvai TnI molekulei [54]. Taigi, pagrindinė problema susijusi su TnI nustatymo metodais ir komerciniais reagentų rinkiniais yra standartizacijos trūkumas. Amerikos klinikinės chemijos asociacija ir tarptautinė klinikinės chemijos federacija siūlo standartizuoti TnI tyrimus, kalibracijai naudojant TnI-TnT-TnC kompleksą, gautą iš miokardo.

Daugumai troponinų nustatymo metodų optimali tiriamoji medžiaga yra serumas. Bet naudojant serumą prailgėja tyrimo atlikimo laikas. Tiriant TnT ir TnI heparinizuotoje plazmoje, gaunamos mažesnės koncentracijos nei tiriant serumą [55], galbūt todėl, kad heparinas prisijungdamas prie troponinų sumažina jų imunoreaktyvumą. EDTA plazma gali būti naudojama tik nedaugelyje troponinų nustatymo metodų. EDTA poveikis nustatant TnI koncentraciją pasireiškia dėl kalcio surišimo ir TnI-TnC bei TnT-TnI-TnC kompleksų suardymo [38].

TnT ir TnI yra jautrūs ir specifiški miokardo pažeidimo žymenys, tačiau kol kas nėra vieningos nuomonės, ar troponinai į kraujotaką patenka tik įvykus negrįžtamai ląstelių nekrozei, ar TnT ir TnI koncentracija kraujyje gali padidėti ir esant grįžtamam išeminiam pažeidimui [56]. Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad užsitęsusi išemija gali sąlygoti troponinų išsiskyrimą į kraujotaką. A.Remppis ir kt. atlikdami izoliuotų žiurkių širdžių perfuziją, nustatė, kad ląstelių membranos pažeidimas sąlygoja funkciškai nesujungto citozolyje esančio TnT išsiskyrimą į kraują

[57]. Kitame eksperimente su kiaulėmis Y.Feng ir kt. nustatė, kad grįžtama išemija, sukelta kairiosios priekinės nusileidžiančiosios arterijos subokliuzijos, sąlygojo TnI, bet ne CK-MB ar mioglobino, išsiskyrimą į kraujotaką, nors histologiškai ląstelių nekrozės požymių nebuvo rasta [58]. Miokardo pažeidimas, kuomet nustatoma nedaug padidėjusi TnT ar TnI koncentracija, tačiau CK-MB normos ribose, buvo vadinamas minoriniu miokardo pažeidimu. Tačiau Europos kardiologų draugijos ir Amerikos kardiologų kolegijos bendrai paruoštose naujose MI nustatymo rekomendacijose nerekomenduojama toliau vartoti termino “minorinis miokardo pažeidimas” [59].

TnT ir TnI tyrumų jautrumas ir specifiskumas miokardo pažeidimui lėmė, kad šių žymenų padidėjimas buvo nustatomas naujose, kartais netikėtose klinikinėse situacijose. Iš pradžių buvo nustatytas TnT ir TnI padidėjimas ligoniams su ženkliu inkstų funkcijos nepakankamumu [60]. Buvo manoma, kad terminaliniu inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams, širdinio TnT genas yra ekspresuojamas griaučių raumenyse [61]. Tačiau pastaruoju metu laikomasi nuomonės, kad inkstų nepakankamumo metu TnT ir TnI į kraujotaką patenka iš miokardo, tačiau troponinų išsiskyrimo mechanizmas dar nėra galutinai aiškus [41,62]. Ligoniams, sergantiems terminaliniu inkstų nepakankamumu, dažniau yra nustatoma padidėjusi TnT (17-75 proc.) koncentracija nei TnI (4-19 proc.) [63]. Manoma, kad padidėjusią troponinų koncentraciją, esant inkstų funkcijos nepakankamumui, gali lemti pastovus laisvo citozolyje esančio troponino patekimas į kraujotaką dėl miocitų membranos vientisumo praradimo bei troponinų kaupimasis dėl sumažėjusio pašalinimo per inkstus [64]. Didesnis laisvo TnT kiekis citozolyje bei didesnė TnT molekulinė masė paaiškintų, kodėl ligoniams su inkstų funkcijos nepakankamumu dažniau yra nustatomas TnT nei TnI padidėjimas. Reikia pažymėti, kad padidėjusi troponinų koncentracija ligoniams su inkstų nepakankamumu yra susijusi su nepalankia prognoze [65, 66].

Kadangi TnT ir TnI yra labai jautrūs miokardo pažeidimo žymenys, jų padėjimas nustatomas ne tik esant MI, bet ir kitos kilmės miokardo pažeidimui. Nustatyta, kad TnT ir TnI yra jautresni žymenys nei CK-MB nustatant miokardo ląstelių pažeidimą ligoniams, sergantiems miokarditu [67, 68]. Plaučių arterijos tromboembolija dažnai sukelia arterinę hipoksemiją ir gali sąlygoti miokardo pažeidimą. Padidėjusi TnT koncentracija buvo nustatyta ligoniams su vidutinio ar didelio sunkumo plaučių arterijos tromboembolija ir buvo susijusi su padidėjusi mirtingumu po 30 dienų [69]. Padidėjusios TnT ir TnI koncentracijos taip pat buvo nustatytos ir ligoniams, gydytiems intensyvios terapijos skyriuje ne dėl širdies patologijos, pvz. sergantiems sepsiu ar sepsiniu šoku [70]. Taip pat TnT ir TnI koncentracijos padidėjimas buvo susijęs su kairiojo skilvelio disfunkcija, hipotenzija ir širdies ritmo sutrikimais [71, 72]. Nustatyta, kad padidėjusi TnT ir TnI koncentracija susijusi su blogesne šių ligonių prognoze [71]. Šiems ligoniams miokardo pažeidimas dažniausiai yra nenustatomas kliniškai. Kol kas nėra vieningos nuomonės, ar šiems ligoniams TnT ir TnI padidėjimas atsiranda dėl miokardo nekrozės ar dėl grįžtamos miokardo išemijos [73].

Ligoniams, sergantiems ūminėmis neurologinėmis ligomis dažnai yra nustatomi EKG pokyčiai, rodantys miokardo pažeidimą. Ligoniams, kuriems buvo klinikinių, EKG ir echokardiografinių miokardo pažeidimo požymių, buvo nustatytas ir TnI koncentracijos padidėjimas, tačiau 29 proc. ligonių, kuriems buvo padidėjusi TnI koncentracija, kitų miokardo pažeidimo požymių nebuvo [74]. Tarp ligonių, kuriems buvo nustatyta padidėjusi TnI koncentracija buvo daugiau sergančių IŠL ar turinčių rizikos faktorių, todėl, manoma, kad neurologinės ligos sukeltas stresas galėjo sąlygoti IŠL paūmėjimą. Tačiau miokardo pažeidimo žymenų koncentracijos padidėjimas aptinkamas ir jauniems ligoniams su subarachnoidinėmis hemoragijomis, todėl manoma, kad troponinų koncentracijos gali padidėti dėl katecholaminų nulemtu miokardo pažeidimo [75].

Ligoniams, sergantiems sunkiu lėtiniu širdies nepakankamumu, gali būti nustatoma padidėjusi TnT ir TnI koncentracija. E.Missov ir kt., naudodami labai jautrų TnI nustatymo metodą (mažiausia nustatoma koncentracija 0,003 ng/ml), rado, kad ligonių, sergančių ŠN, TnI koncentracija buvo didesnė nei sveikų žmonių [76]. Tačiau TnI padidėjimas  $> 0,1$  ng/ml (įprastinė mažiausia nustatoma koncentracija) buvo rastas tik vienam iš 35 ligoniui. Žymiai didesnei ligonių, sergančių ŠN, daliai (23 proc. iš 26 tirtų ligonių) buvo nustatytas TnI padidėjimas kito tyrimo metu [77]. Šiems ligoniams ŠN buvo išsivystęs ne dėl miokardo išemijos. K.Sedsuda ir kt. nustatė, kad aptinkama TnT koncentracija ( $> 0,02$  ng/ml) buvo 52 proc. iš 58 tirtų ligonių, tačiau tik 13 proc. ligonių TnT buvo padidėjęs daugiau 0,1 ng/ml (MI diagnostinės slenkstinės koncentracijos) [78]. Nors ligoniams sergantiems ŠN, nustatomi tik nežymūs troponinų koncentracijos padidėjimai, tačiau troponinų padidėjimas yra susijęs su blogesniais klinikiniais ir funkciniais rodikliais [77], o taip pat su blogesne ilgalaike prognoze [78]. Troponinų išsiskyrimo į kraujotaką ŠN metu mechanizmas nėra pilnai aiškus. Manoma, kad ŠN metu vyksta kontraktinių baltymų skaidymas ir miocitų pažeidimas, todėl nedideli, tačiau aptinkami, troponinų kiekiai patenka į kraujotaką. ŠN metu būna padidėję oksidacinis stresas, neurohormonalių faktorių, citokinų koncentracija. Šie faktoriai gali skatinti miokardo ląstelių žūtį ir taip sąlygoti troponinų padidėjimą [76].

#### *1.2.5. Riebalų rūgštis surišančio baltymo širdinė forma (cFABP).*

cFABP yra mažos molekulinės masės citozolinis baltymas, nuo kurio priklauso riebalų rūgščių pernaša ir laikymas ląstelėje. cFABP sudaro 4-8 proc. kardiomiocitų citoplazmoje esančių baltymų. cFABP savo struktūra skiriasi nuo žarnyne ir kepenyse randamų FABP formų [79]. cFABP daugiausiai randama miokarde, tačiau yra ir griaučių raumenyse. Po miokardo pažeidimo cFABP yra greitai išskiriamas į kraujotaką, padidėjusi koncentracija plazmoje nustatoma praėjus 3 val. nuo išeminio pažeidimo pradžios, o grįžta į normą per 24 val [80]. Taigi, cFABP gali būti naudojamas kaip ankstyvas MI žymuo. Jo kitimo ligonio kraujyje kinetika yra tokia pat kaip ir mioglobino. Tačiau jis yra jautresnis esant miocitų nekrozei nei mioglobinas, nes cFABP koncentracija griaučių raumenyse yra daug mažesnė nei mioglobino. cFABP gali būti naudojamas vertinant miokardo

infarkto dydį [81] bei vertinant reperfuziją po MI [82]. cFABP kartu su kitais miokardo pažeidimo žymenimis gali būti naudojamas vertinant ligonių, sergančių ŠN, būklę [83]. cFABP yra nustatomas imunofermentiniais metodais.

#### 1.2.6. Glikogenfosforilazės izofermentas BB.

Glikogenfosforilazė (GP) katalizuoja glikogeno skilimą sarkoplazminiame tinkle. GP yra homodimeras; nustatyti trys GP izofermentai: GP-BB (smegenų), GP-MM (raumenų) ir GP-LL (kepenų). Griausių raumenyse yra tik GP-MM izoforma, miokarde – GP-MM ir vyraujanti GP-BB izoforma. Leukocituose, blužnyje, inkstuose, aortoje, virškinamajame trakte taip pat yra GP-BB [84]. Manoma, kad po glikogenolizės išeminiam audinyje, GP-BB iš sarkoplazminio tinklo patenka į citozolį, o paskui per pažeistą ląstelės membraną į kraujotaką [85]. GP-BB į kraujotaką patenka per 2-4 val nuo miokardo pažeidimo pradžios, maksimalias reikšmes pasiekia po 6-8 val., normalizuojasi po 36 val [86]. GP-BB gali būti naudingas nustatant miokardo pažeidimą po KŠO operacijų [87]. Nustatomas imunofermentiniais arba elektroforezės metodais.

#### 1.2.7. Miozino lengvosios grandinės.

Miozinas yra sarkomero, sudarančio griausių ir širdies raumenų kontraktilinio aparato pagrindą, sudėtinė dalis. Miozinas yra heteropolimeras, sudarytas iš dviejų sunkių grandinių ir dviejų porų lengvų grandinių (MLG): MLG-1 (molekulinis svoris 27 kDa) ir MLG-2 (molekulinis svoris 20 kDa). Miozino lengvų grandinių funkcija yra sąveikos tarp aktino ir miozino moduliavimas [88]. Miokardo ir griausių raumenų miozino lengvosios grandinių amino rūgščių seka pasižymi gana didele homologija (apie 80 proc.), tačiau nustatyti skirtumai, ypač amino gale, leido sukurti specifinius antikūnus, kurių pagalba galima atskirti MLG iš šių dviejų audinių. Nedidelis kiekis (<1 proc.) MLG yra laisvo citozolyje. Ši nesurišta MLG dalis yra greitai išskiriama į kraujotaką po miokardo pažeidimo. Daugiau nustatymo metodų yra sukurta MLG-1, nes MLG-2 yra labai labilus, tačiau MLG-2 pasižymi didesniu kardiospecifiškumu [89]. Po miokardo pažeidimo MLG-1 patenka į kraujotaką po 3-6 val., kai nesurišta citozolinė frakcija išsiskiria. Maksimali koncentracija kraujyje būna maždaug po 4 dienų, o padidėjusi koncentracija kraujyje išlieka 10-14 dienų ir atspindi besitęsiantį išsiskyrimą iš pažeistų miofilamentų [90]. MLG-1 nustatymas vertinant miokardo reperfuziją yra neinformatyvus. MLG-1 nustatymas gali būti taikomas vertinant miokardo nekrozę po miokardo pažeidimo. Nustatyta, kad MLG-1 maksimali koncentracija koreliuoja su infarkto dydžiu, klinikinės būklės sunkumu, prognoze [91]. Maksimali MLG-1 koncentracija gali būti naudojama ir ligonių, sergančių NKA, rizikos stratifikavimui [92]. MLG-1 koncentracijos padidėjimas kraujyje nustatytas ir ligoniams, sergantiems ŠN, galimai dėl miofibrilių degeneracijos ir jų komponentų išsiskyrimo į kraujotaką. MLG-1 koncentracija koreliuoja su BNP, atspindinčio ŠN sunkumą, koncentracija [93]. MLG nustatoma imunologinių metodų pagalba.

#### 1.2.8. Miokardo išemijos žymenys.

Klinikiniu požiūriu būtų naudinga nustatyti miokardo išemiją dar nesant negrįžtamo pažeidimo požymių. Specifinis miokardo išemijos žymuo įgalintų anksčiau pradėti kraujotaką atstatantį gydymą ir padėtų išvengti miokardo nekrozės vystymosi. Miokardo išemijos žymuo taip pat būtų naudingas atskiriant ūminį MI nuo kitų miokardo nekrozę sukeliančių ligų, kurių metų padidėja miokardo nekrozės žymenų koncentracija.

#### 1.2.9. Išemijos modifikuotas albuminas (IMA).

Albumino sugebėjimas surišti kobaltą gali padėti vertinant miokardo išemiją, kol dar nėra negrįžtamų pokyčių. Nustatymo principą sudaro žmogaus serumo albumino N-galinės srities giminingumas metalų: Co(II), Cu(II), Ni(II) jonams. Jau pirmosiomis išemijos minutėmis serumo albumino geba surišti Co(II) jonus mažėja dėl ankstyvų albumino aminoterminalinės srities pokyčių, kurių atsiradimo priežastis nėra pakankamai gerai ištirta, manoma, kad šiems pokyčiams atsirasti turi įtakos acidozė, hipoksija, laisvieji radikalai, įvairių jonų siurblių sutrikimai [94]. Remiantis šia savybe buvo sukurtas metodas IMA nustatymui. IMA nustatomas spektrofotometriniais matavimais (470 nm), žinant tikslią pridėto ir nustatant nesurišto Co(II) koncentraciją, naudojant spalvinę reakciją su ditiotreitolu. Spalvos ryškumas atvirkščiai proporcingas surišto su albuminu Co(II) kiekiui [95]. Žymūs IMA pokyčiai nustatyti praėjus vos kelioms minutėms nuo išemijos, sukeltos PTKA, pradžios; normalizuojasi maždaug per 12 val. [96, 97]. Tačiau IMA nėra visiškai kardiospecifiškas, jo padidėjimas buvo nustatytas ir kitų organų, ne tik miokardo, išemijos metu [98, 99]. Taip pat buvo nustatyti kai kurie defektai albumino N-galinėje srityje, kuris sąlygojo sumažėjusią albumino gebą surišti kobaltą ir tuo pačiu klaidingai teigiamą IMA testo rezultatą žmonėms, neturėjusiems išemijos požymių [100].

#### 1.2.10. Uždegimo ir aterosklerozinės plokštelės nestabilumo žymenys.

Kaip jau minėta anksčiau, ŪKS patogenezėje svarbų vaidmenį vaidina tiek vietinė, tiek ir sisteminė uždegiminė reakcija bei imuninis atsakas [101]. Uždegiminiai procesai yra labai svarbūs determinuojant aterosklerozinės plokštelės stabilumą. Todėl, manoma, kad biocheminiai uždegimo žymenys gali padėti įvertinti riziką ligoniams, sergantiems ŪKS [102].

#### 1.2.11. C reaktyvus baltymas (CRB).

CRB yra vienas iš uždegimo ūminės fazės baltymų. Veikiant interleukinui – 6, CRB yra gaminamas kepenyse, jis aktyvina komplemento sistemą, stimuliuoja opsonizaciją, precipitaciją, fagocitozę. Taip pat CRB vaidina aktyvų vaidmenį aterogenezėje, opsonizuodamas mažo tankio lipoproteinus [103], stimuliuodamas uždegiminių citokinų, tumor nekrozės faktoriaus išsiskyrimą iš monocitų [104]. Epidemiologiniai tyrimai parodė, kad CRB koncentracijos padidėjimas yra širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys [105]. G. Liuzo ir kt. nustatė, kad CRB koncentracijos

padidėjimas ligoniams, sergantiems NKA, buvo susijęs su didesniu blogų išeičių (mirties, MI) dažniu [106]. Prognostinė CRB reikšmė ligoniams, sergantiems ŪKS, nepriklauso nuo troponinų koncentracijos, o CRB turi prognostinės reikšmės ir tiems ligoniams, kurių TnT tyrimai neigiami [107]. Tačiau kol kas nėra sutarta, kokią CRB koncentraciją laikyti ribine, kurią viršijus didėja blogos išeities rizika ligoniams, sergantiems ŪKS [108]. Epidemiologiniuose tyrimuose laikomasi šių koncentracijų:  $<1,0 \text{ mg/l}$  – maža,  $1,0 - 3,0$  vidutinė,  $> 3,0 \text{ mg/l}$  didelė rizika. Taip pat klinikinį CRB pritaikymą riboja ir dideli individualūs CRB koncentracijos skirtumai, kurie gali sąlygoti neteisingą rizikos įvertinimą [109].

#### *1.2.12. Mieloperoksidazė.*

Mieloperoksidazė (MPO) yra fermentas, išskiriamas daugelio uždegiminių ląstelių, tarp jų ir neutrofilų bei monocitų ir makrofagų, randamų aterosklerozinėse plokštelėse [102]. MPO pasižymi pro-uždegiminėmis savybėmis ir gali tiesiogiai dalyvauti audinio pažeidime [110]. Leukocitų infiltracija pažeistose aterosklerozinėse plokštelėse yra stebima ŪKS metu. Aktyvius šiuos leukocitus, išsiskiria MPO, kuriai veikiant susidaro HOCl, vėliau laisvieji radikalai, skatinamas uždegiminis atsakas. Neseniai nustatyta, kas MPO aktyvumas arba koncentracija serume yra nepriklausomas rizikos veiksnys ligoniams, sergantiems ŪKS [111]. Net ir nesant miokardo nekrozės, t.y. tiems ligoniams, kuriems TnT tyrimas buvo neigiamas, MPO koncentracijos kraujyje nustatymas padėjo tiksliau įvertinti padidėjusią riziką [112]. MPO aktyvumas gali būti nustatytas naudojantis chemoluminescentiniais metodais. Stimuliuotuose leukocituose nustatoma ir nedidelė spontaninė liuminescencija, tačiau paprastai naudojamos specialios cheminės sistemos, kurios oksiduotos emituoja šviesą [113]. Tačiau liuminescenciją gali įtakoti daugelis faktorių ir kartais gali būti sunku įvertinti, kurie laisvieji radikalai ar oksidacinės sistemos sąlygojo liuminescenciją. Jautresnis ir specifiškesnis yra MPO koncentracijos kraujyje nustatymas naudojant imunofermentinius metodus.

#### *1.2.13. Su nėštumu susijęs plazmos baltymas A.*

Su nėštumu susijęs plazmos baltymas A (PAPP-A) yra 200kDa molekulinės masės glikoproteinas, priklausantis cinkometaloproteinazių šeimai. Šio baltymo koncentracijos sumažėjimas nėščiosios kraujyje yra vienas iš Dauno sindromo nustatymo biocheminių kriterijų. Neseniai buvo nustatyta, kad PAPP-A yra randamas ir nestabiliose aterosklerozinėse plokštelėse, o padidėjusi PAPP-A koncentracija kraujyje nustatoma ligoniams sergantiems NKA ir ūminiu MI [114]. PAPP-A nustatymas gali būti naudingas vertinant ligonių, sergančių ŪKS, riziką. PAPP-A tyrimas padeda įvertinti ligonių, sergančių ŪKS, kuriems nėra miokardo nekrozės požymių ir kurių nestabili klinikinė būklė gali likti nediagnozuota, riziką [115]. Manoma, kad PAPP-A nustatomas ligoniams, sergantiems ŪKS, skiriasi nuo PAPP-A nustatomo nėščiųjų kraujyje [116]. Nėščiųjų kraujyje esantis PAPP-A yra hetero-tetramerinis kompleksas, o nestabiliose aterosklerozinėse

plokštelėse randamas yra homodimeras. Todėl ligoniams, sergantiems ŪKS, PAPP-A nustatymas imunofermentiniais metodais, sukurtais aptikti tetramerinį kompleksą, gali būti netikslus [117]. PAPP-A išsiskyrimo kinetika ŪKS metu bei optimalus mėginių PAPP-A tyrimui paėmimo laikas kol kas nėra tiksliai nustatyti [116].

#### 1.2.14. Natriureziniai peptidai.

Natriurezinių peptidų šeimą sudaro prieširdžių natriurezinis peptidas (ANP), skilvelių arba smegenų B- tipo (*brain natriuretic peptide*, nes pirmą kartą buvo rastas kiaulės smegenyse) (BNP) ir C tipo CNP. Jų struktūra panaši: visi turi 17 aminorūgščių liekanų žiedą, kuris reikalingas ryšiui su receptoriais (guanilatciklazės tipo) garantuoti. Širdyje yra sintetinami ir išskiriami ANP ir BNP, o CNP yra sintetinamas kituose audiniuose, daugiausiai centrinėje nervų sistemoje ir endotelyje [118]. ANP ir BNP pirmiausiai yra sintetinami kaip pre-pro-hormonai, turintys signalinę dalį amino gale. Pro-ANP yra saugomas sekrecinėse granulėse, o išskyrimo į kraujotaką metu yra suskaidomas į 28 amino rūgščių aktyvų hormoną ANP ir 98 amino rūgštis turintį N-galinį fragmentą. ANP sekrecijos reguliacija vyksta išskyrimo iš sekrecinių granulių lygyje, o BNP sekrecijos reguliacija vyksta per geno ekspresijos pokyčius [119]. BNP geno ekspresija gali padidėti labai greitai esant atitinkamam stimului, tuomet greitai yra sintetinamas BNP ir išskiriamas iš miocitų į kraujotaką kaip 76 amino rūgštis turintis aminoterminalinis fragmentas (N-galinis BNP) ir 32 amino rūgščių aktyvus žiedinis BNP fragmentas [120]. Pagrindinis stimulus ANP ir BNP sekrecijai yra širdies sienelių įtempimas [118]. Nors ANP koncentracija yra daugiau susijusi su spaudimu kairiajame prieširdyje, o BNP - su spaudimu ir tūrio kairiajame skilvelyje rodikliais, tačiau nedidelis BNP kiekis yra išskiriamas ir iš prieširdžių, kur BNP yra saugomas kartu su ANP sekrecinėse granulėse [121]. O ligoniams, sergantiems MI ar ŠN, dideli ANP kiekiai gali būti išskiriami tiek iš prieširdžių, tiek ir iš skilvelių [122]. Natriurezinių peptidų sintezę ir sekreciją gali stimuliuoti ne tik širdies sienelių įtempimas, bet ir tachikardija, gliukokortikoidai, skydliaukės hormonai, angiotenzinas II ir kt. [123].

Yra nustatyti trys natriurezinių peptidų receptorių tipai: A, B ir C. Natriureziniai peptidai prisijungus prie A ir B guanilatciklazės receptorių, susidaro ciklinis guanozino monofosfatas. ANP ir BNP geriau jungiasi su A tipo receptoriais, o CNP – su B tipo [124]. Per C tipo receptorių vyksta natriurezinių peptidų pašalinimas iš kraujotakos. BNP yra mažesnio giminingumo C-tipo receptoriams, todėl jo gyvavimo kraujotakoje pusperiodis yra didesnis nei ANP. Natriurezinius peptidus taip pat inaktyvuoja neutralioji endopeptidazė, kurios yra endotelio ląstelių, lygiųjų raumenų ląstelių, kardiomiocitų, fibroblastų paviršiuje. Nustatyta, kad *in vitro* neutralioji endopeptidazė skaido BNP daug lėčiau negu ANP – tai taip pat lemia ilgesnį BNP buvimą plazmoje laiką [123].

ANP ir BNP pasižymi panašiu veikimu ir atlieka keletą svarbių funkcijų: jie didina glomerulų filtracijos greitį ir mažina natrio reabsorbiciją, taip sukeldami natriurezę ir diurezę; atpalaiduoja kraujagyslių lygiuosius raumenis, tai lemia arterijų ir venų dilataciją, sumažėjusį arterinį kraujo spaudimą ir prieškrūvį skilveliuose; slopina simpatinę nervų sistemą bei renino – angiotenzino – aldosterono sistemą. Manoma, kad šie peptidai turi antiproliferacinį ir antifibrotinį poveikį kraujagyslėse ir miokarde [123]. O CNP veikia daugiau vietškai kaip vazodiliatorius ir proliferacijos slopintojas, o ne kaip cirkuliuojantis hormonas.

Natriurezinių peptidų koncentracija padidėja ligų, kurioms yra būdinga perkrova tūriu: ŠN, inkstų nepakankamumo, pirminio aldosteronizmo metu. 1.1 lentelėje nurodytos klinikinės būklės, kurių metu ženkliai keičiasi širdies natriurezinių peptidų koncentracija kraujyje [125].

**1.1 lentelė.** Patologinės būklės, kurių metu pakinta širdies natriurezinių peptidų koncentracija kraujyje.

| Patologinė būklė                                         | Širdies natriurezinių peptidų koncentracija kraujyje |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Širdies ligos:                                           |                                                      |
| ŠN                                                       | Labai padidėjusi                                     |
| Ūminis MI                                                | Labai padidėjusi                                     |
| Arterinė hipertenzija su kairiojo skilvelio hipertrofija | Padidėjusi                                           |
| Plaučių ligos:                                           |                                                      |
| Ūminė dispnėja                                           | Padidėjusi                                           |
| Plaučių arterijos embolija                               | Padidėjusi                                           |
| Obstrukcinė plaučių liga                                 | Padidėjusi                                           |
| Endokrininės ligos:                                      |                                                      |
| Hipertiroidizmas                                         | Padidėjusi                                           |
| Hipotiroidizmas                                          | Sumažėjusi                                           |
| Kušingo sindromas                                        | Padidėjusi                                           |
| Pirminis hiperaldosteronizmas                            | Padidėjusi                                           |
| Cukrinis diabetas                                        | Normali ar padidėjusi                                |
| Kepenų cirozė su ascitu                                  | Padidėjusi                                           |
| Inkstų nepakankamumas                                    | Labai padidėjusi                                     |
| Paraneoplazminis sindromas                               | Normali ar padidėjusi                                |
| Subarachnoidinė hemoragija                               | Padidėjusi                                           |

Sveiko žmogaus kraujyje ANP koncentracija yra didesnė negu BNP, bet progresuojant širdies disfunkcijai, BNP koncentracija didėja greičiau negu ANP. Be to BNP stabilumas kraujyje yra didesnis, todėl tvirtinama, kad kaip biocheminis žymuo širdies funkcijai įvertinti tinkamesnis yra BNP nei ANP [126, 127].

BNP tyrimo reikšmė diagnozuojant ŠN buvo patvirtinta daugelyje klinikinių tyrimų, tarp jų ir tarptautiniame daugiacentriniame tyrime *Breathing Not Properly* [128]. Nustatyta, kad BNP koncentracija kraujyje koreliuoja su ŠN išreiktumo laipsniu [129]. BNP nustatymas turi ypač didelę svarbą paneigiant ŠN diagnozę – neigiama predikcinė BNP vertė siekia 96 proc. [128]. BNP

tyrimas yra mažiau tikslus nustatant besimptominę kairiojo skilvelio sistolinę disfunkciją, ypač nedidelio laipsnio. Pacientų su nedidelio laipsnio KS disfunkcija BNP koncentracija gali būti nedaug padidėjusi arba normali [130]. Ligų, kurioms būdinga sutrikusi diastolinė KS funkcija (pvz. restrikcinės ir hipertrofinės kardiomiopatijos, aortos stenozės) metu nustatoma padidėjusi BNP koncentracija [131, 132]. Didesnė BNP koncentracija nustatoma ligoniams su sistoline KS disfunkcija nei ligoniams su diastoline disfunkcija, o didžiausia BNP koncentracija būna ligoniams, kuriems pasireiškia ir sistolinė, ir diastolinė disfunkcija [133]. Ligoniams, sergantiems ŠN, didesnės BNP koncentracijos yra susijusios su didesniu mirtingumu, nepriklausomai nuo amžiaus, kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos [134]. BNP taip pat yra ir ligonių, sergančių ŪKS, prognostinis rodiklis [135]. Ligonų, susirgusių ūminiu miokardo infarktu, BNP koncentracijos kitimas būna dvifazis arba vienfazis. Tai priklauso nuo buvusio pažeidimo, sąstovinio ŠN sunkumo. Dvifazis BNP koncentracijos kitimas, kai pokyčiai būna didžiausi pirmąją parą ir 4–7 paromis, labiau susijęs su didesniu miokardo pažeidimu ir KS disfunkcija negu vienfazis. Manoma, kad antroji BNP banga 4–7 paromis yra susijusi su infarkto išplitimu ir skilvelių remodeliavimo procesu bei KS išmetimo frakcija [136]. BNP koncentracijos padidėjimas ŪKS metu taip pat yra susijęs ir su miokardo nekrozės žymenų pokyčiais bei su hemostazės sistemos rodikliais, elektrofiziologiniais pokyčiais [137, 138].

Vieni iš labiausiai paplitusių BNP nustatymo būdų yra konkurenciniai radioimuniniai (RIA) ir EIA metodai. Specifinė (metabolitai ar panašios struktūros peptidai) ir nespecifinė (plazmos ar ląsteliniai baltymai, sujungiantys BNP) interferencija gali turėti įtakos analizei. Todėl, siekiant apsaugoti nuo galimų klaidų, atliekama parengiamoji ekstrakcija ar chromatografinis valymas. Svarbus reikalavimas - galimybė nustatyti mažesnę kaip 1,0 pmol/l arba 3,46 pg/ml BNP koncentraciją [139].

Nekonkurenciniai imunometriniai BNP nustatymo metodai pranašesni: nereikia ekstrakcijos, reikia mažiau tiriamos medžiagos (50–300 µl), šie metodai 5–20 kartų tikslesni ir jautresni ir daug mažesnė specifinės ar nespecifinės interferencijos galimybė. Taikant imunoradiometrijos (IRMA) (Shionoria, Shionogi, Japonija) metodus, naudojami dviejų tipų monokloniniai antikūnai, atpažįstantys praktiškai visą BNP-32 molekulę: BNP C-galinės srities seką ir žiedinę struktūrą. Žiedinę struktūrą atpažįstantis antikūnas žymėtas  $J^{125}$ . Metodas ilgas – inkubacija vyksta per naktį. Minimali detekcija – 2 pg/ml, 97,5 procentilis – 35 pg/ml. Teoriškai, metodai, kuriais būtų galima nustatyti N-galinį-proBNP fragmentą (kadangi jo koncentracija plazmoje didesnė) turėtų būtų patikimesni, tačiau egzistuoja specifiskumo sunkumų. N-galinio-proBNP fragmento nustatymo nekonkurenciniais metodais, kuriems naudojami antiserumai ar antikūnai skirtingiems peptidinės grandies epitopams, dažnai nustatomos žymiai besiskiriančios koncentracijos. Šiuo metu jau yra naujas jautrus (detekcija 2–3 pmol/l) imunoluminescentinis metodas N-galiniam-proBNP

fragmentui nustatyti, kuris yra specifinis proBNP1-76 peptidinei grandžiai (Roche, ELECSYS) [140].

### **1.3. Biocheminių miokardo pažeidimo žymenų vaidmuo diagnozuojant ūminį MI.**

Tiriant ligonius su įtariamu ŪKS, pirminiai metodai iki šiol išlieka klinikos ir EKG pokyčių vertinimas. Ligoniams, jaučiantiems išeminius krūtinės skausmus, diagnozuojant miokardo infarktą, EKG ST segmento pakilimo ir jo kitimo specifiškumas yra 91 proc., o jautrumas – 46 proc. [141]. Mažiausiai 10 proc. atvejų EKG pokyčiai neinformatyvūs dėl kartotino MI, širdies ritmo ir laidumo sutrikimų, implantuotų stimuliatorių veiklos, apie 12 proc. galimos pradinės EKG vertinimo klaidos. P.Stubbs ir kt. Jungtinėje Karalystėje atlikto tyrimo metu nustatė, kad tik 10 proc. pacientų, patekusių į bendro profilio ligoninę dėl įtariamo ŪKS, buvo nustatytas ST segmento pakilimas pradinėje EKG [142]. Taigi, 90 proc. šių ligonių ūminio MI diagnozės patvirtinimui arba paneigimu buvo reikalinga atlikti biocheminių širdies pažeidimų žymenų tyrimus. Tuo tarpu, D.Slater ir kt. nustatė, kad iš 775 ligonių su įtariamu ūminiu MI, 107 (14 proc.) ligonių pradinė EKG buvo normali, o 73 (9 proc.) – EKG buvo nustatyti tik nedideli nespecifiniai pokyčiai [143].

Pagal atnaujintas Europos kardiologų draugijos ir Amerikos kardiologų kolegijos MI apibrėžimo rekomendacijas MI diagnozė nustatoma, kuomet yra tipiškas biocheminio miokardo nekrozės žymens koncentracijos kraujyje padidėjimas, o po to sumažėjimas, kartu su klinikiniais miokardo išemijos simptomais ar EKG pokyčiais [7]. Taigi, pagal šį apibrėžimą pagrindinis vaidmuo diagnozuojant ūminį MI tenka biocheminiams miokardo nekrozės markeriams. Biocheminiais miokardo nekrozės požymiais rekomenduojama laikyti maksimalios TnT ar TnI koncentracijos padidėjimą daugiau viršutinės normos ribos (t.y. 99 –os referentinės kontrolinės grupės procentilės) bent vieno tyrimo metu per 24 val. nuo skausmų pradžios arba maksimalios CK-MB koncentracijos ar aktyvumo padidėjimą virš normos (99 –os referentinės kontrolinės grupės procentilės) bent dviejų tyrimų metu arba maksimalios CK-MB koncentracijos ar aktyvumo padidėjimą du kartus daugiau už viršutinę normos ribą vieno tyrimo metu. Nesant galimybių atlikti TnT ar TnI ar CK-MB tyrimų, galima nustatyti bendrą CPK aktyvumą, kuris turi viršyti viršutinę normos ribą bent du kartus [7].

Tipiška miokardo nekrozės žymenų koncentracijos dinamika ūminio MI metu yra pateikiama 1.2 lentelėje. Biocheminių žymenų koncentracija kraujyje didėti pradeda anksčiau ligoniams, sergantiems ne Q bangos MI bei po sėkmingo kraujotaką atstatančio gydymo, negu ligoniams sergantiems Q bangos MI [144]. Ankstyvai (iki 6 val.) ūminio MI diagnostikai turbūt informatyviausi yra mioglobino ir CK-MB izoformų tyrimai. Bendras biocheminių žymenų specifiškumas ir jautrumas diagnozuojant ūminį MI yra pateiktas 1.3 lentelėje, o šių žymenų

jautrumas priklausomai nuo laiko, praėjusio nuo išeminių simptomų atsiradimo – 1.4 lentelėje [145]. Tiesa, skirtingi autoriai nurodo skirtingą biocheminių žymenų jautrumą ir specifiškumą – tai priklauso nuo pasirenkamos žymens diagnostinės koncentracijos, MI nustatymo kriterijų, tirtos ligonių grupės.

**1.2 lentelė.** Miokardo pažeidimo žymenų koncentracijos dinamikos ypatybės kraujyje ūminio MI metu.

| Žymuo                                            | Laikas iki pradinio koncentracijos padidėjimo (val.) | Laikas iki maksimalios koncentracijos susidarymo (val.) | Pokyčių trukmė (paros) |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------|
| Mioglobinas                                      | 1-2                                                  | 6-12                                                    | 0,75-1                 |
| CK                                               | 7-10                                                 | 16-36                                                   | 2-25                   |
| CK-MB                                            | 4-6                                                  | 15-36                                                   | 2-25                   |
| CM-MB izoformas MB <sub>2</sub> :MB <sub>1</sub> | 1-6                                                  | 4-8                                                     | 1                      |
| LDH                                              | 12                                                   | 24-72                                                   | 15 ir daugiau          |
| LDH <sub>1</sub>                                 | 12                                                   | 30-60                                                   | 10-15                  |
| GP-BB                                            | 3-4                                                  | 7-9                                                     | 2-3                    |
| Troponinas T                                     | 3-6                                                  | 10-24                                                   | 5-14                   |
| Troponinas I                                     | 3-6                                                  | 18-20                                                   | 5-7                    |

**1.3 lentelė.** Biocheminių žymenų jautrumas ir specifiškumas diagnozuojant ūminį MI.

| Žymuo        | Jautrumas | Specifiškumas |
|--------------|-----------|---------------|
| CK           | 0,89-0,99 | 0,75-0,92     |
| CK-MB        | 0,89-1,00 | 0,90-0,92     |
| Mioglobinas  | 0,93-1,00 | 0,82-0,89     |
| Troponinas T | 0,97-1,00 |               |
| Troponinas I | 0,97      |               |

**1.4 lentelė.** Biocheminių žymenų jautrumas diagnozuojant ūminį MI priklausomai laiko, praėjusio nuo skausmų pradžios.

| Žymuo           | Po 2 val. | Po 4val.  | Po 6val.  |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| CK              | 0,08-0,46 | 0,19-0,65 | 0,39-0,88 |
| CK-MB           | 0,25-0,49 | 0,42-0,71 | 0,58-1,00 |
| CK-MB izoformas | 0,28-0,60 | 0,56-0,59 | 0,92-0,96 |
| Mioglobinas     | 0,18-0,50 | 0,44-0,89 | 0,55-1,00 |
| Troponinas T    | 0,25-0,55 | 0,48-0,72 | 0,59-0,92 |
| Troponinas I    | 0,17-0,28 | 0,75      | 0,77-0,95 |

Kelių miokardo nekrozės žymenų nustatymas kartu galėtų padėti tiksliau ir anksčiau nustatyti MI diagnozę. Kokių žymenų derinio nustatymas būtų informatyviausias diagnozuojant MI, dar nėra galutinai sutariama. F.Apple ir kt. nuomone, tiriant mioglobino, CK-MB ir TnI koncentraciją pasiekiamas geras klinikinis specifiškumas ir jautrumas diagnozuojant MI [146]. Tuo tarpu,

F.Melanson ir kt. nuomone, užtenka nustatyti TnI ir mioglobino koncentraciją, o CK-MB papildomos informacijos neprideda [147].

#### *1.3.1. Miokardo infarkto dydžio nustatymas naudojantis biocheminiais žymenimis.*

MI dydžio vertinimas pagal suminį širdies fermentų aktyvumą gerai koreliuoja su histologiškai nustatyto MI dydžiu [148]. Klinikinėje praktikoje, kai reikalingas tik apytikslis MI dydžio įvertinimas, tai padaryti galima nustatant maksimalų širdies fermentų aktyvumą arba maksimalią širdies žymenų koncentraciją. Tačiau, K.Kawaguchi ir kt. duomenimis, esant tokiam pačiam infarkto dydžiui, po kraujotaką vainikinėse kraujagyslėse atstatančio gydymo maksimalios miokardo nekrozės žymenų koncentracijos bei maksimalus širdies fermentų aktyvumas buvo didesni nei ligoniams, kuriems reperfuzinis gydymas buvo netaikytas ar nepavyko [149]. Be to, suminiam širdies fermentų aktyvumo nustatymui bei maksimaliai miokardo nekrozės žymenų reikšmei nustatyti reikia atlikti serijinius žymenų tyrimus, o tai susiję su didesnėmis išlaidomis ir gali būti ekonomiškai nenaudinga. Reperfuzinis gydymas turi mažesnę įtaką į struktūriškai surištų TnT ir TnI vėlyvąjį išsiskyrimą (t.y., antrą piką) Priešingai nei laisvai citozolyje esančių fermentų, struktūriškai surištų TnT ir TnI vėlyvąjį išsiskyrimą (t.y., antrą piką) reperfuzinis gydymas veikia mažiau. M.Licka ir kt. nustatė, kad TnT koncentracija praėjus 72 val. nuo skausmų pradžios, kai skyrėsi struktūriškai surištąs TnT, gerai koreliavo ( $r=0,78$ ) su miokardo infarkto dydžiu, įvertintu kompiuterinės tomografijos pagalba [150].

#### **1.4. Ligonų po ŪKS klinikiniai prognostiniai rodikliai.**

Tiek trumpalaikė, tiek ir ilgalaikė prognozė po ūminio MI priklauso nuo kairiojo skilvelio funkcijos, likusios miokardo išemijos, skilvelinių ritmo sutrikimų išsivystymo tikimybės [2]. Kairiojo skilvelio disfunkcija yra tampriai susijusi su infarkto dydžiu ir net trombolizinės terapijos eroje išlieka vienas iš pagrindinių mirtingumo po MI prognostinių veiksnių [151]. Poinfarktinė krūtinės angina su pasikartojančia spontanine ar išprovokuota išemija taip pat yra susijusi su blogesne prognoze. Liekamąją miokardo išemiją gali padėti nustatyti fizinio krūvio mėginys, atliekamas prieš išrašant ligonį ar praėjus keletui savaičių po ŪKS [2]. EKG įvertinimas vaidina svarbų vaidmenį ne tik diagnozuojant ir pasirenkant gydymo taktiką ūminėje MI fazėje, bet taip ir suteikia svarbios prognostinės informacijos. Q bangos susiformavimas daugelyje derivacijų yra didelio pažeidimo ir blogos prognozės ženklas. Ligonų, sergančių priekinės sienos MI, trumpalaikė ir ilgalaikė prognozė yra blogesnė nei ligonių sergančių apatinės sienos MI, net ir po korekcijos pagal infarkto dydį [152]. Eksperimentiniais tyrimais nustatyta, kad miokardo infarkto dydis yra susijęs su skilvelių virpėjimo slenksčiu [153]. Širdies ritmo sutrikimai dažniausiai pasitaiko pirmomis valandomis nuo ūminio MI pradžios. Širdies ritmo sutrikimų dėl MI galimi

patogeneziniai mechanizmai yra elektrinis nestabilumas, ypač „mikro-reentry“ dėl išeminio miokardo elektrinių savybių nehomogeniškumo, taip pat padidėjęs autonominės nervų sistemos aktyvumas [2]. Padidėjusį polinkį į širdies ritmo sutrikimus atspindi ektopinis skilvelių aktyvumas bei kiti elektrinio nestabilumo rodikliai, tokie kaip sumažėjęs širdies susitraukimo dažnio variabiliškumas, sumažėjęs barorefleksinis jautrumas [154]. Praėjus ūminei MI fazei, miokardo nekrozės vietoje susiformavęs randas taip pat gali būti aritmogeniniu šaltiniu.

Kartais gali būti sunku nustatyti, ar ligoniui yra miokardo pažeidimas, ar ne. Dabartiniai biocheminių miokardo nekrozės žymenų, ypač TnT ir TnI, metodai, įgalina nustatyti vis mažesnius miokardo pažeidimus, todėl skiriamoji riba tarp NKA ir ne Q bangos (be ST pakilimo) MI darosi vis mažiau ryški. Nors jungtinio Europos kardiologų draugijos ir Amerikos kardiologų kolegijos komiteto pastangomis siekiama iš naujo apibrėžti ir standartizuoti MI diagnozę [7], tačiau bendras visus tenkinantis susitarimas kol kas nėra pasiektas [155, 156]. M.Furman ir kt. nustatė, kad sergamumas ne Q bangos MI per pastaruosius du dešimtmečius padidėjo, tuo tarpu sergamumas Q bangos MI sumažėjo [157]. Iš dalies tai galima paaiškinti plačiai pradėtu taikyti vainikinių kraujagyslių kraujotaką atstatančiu gydymu. Ne Q bangos MI metu miokardo pažeidimas paprastai yra mažesnis, o ne Q bangos MI sergančiųjų mirtingumas gulėjimo ligoninėje metu taip pat yra mažesnis nei sergančiųjų Q bangos MI. Tačiau po ne Q bangos MI, dažniau pasitaiko kartotinis MI ar grįžtamoji krūtinės angina. *Worcester Heart Study* tyrimo metu nustatyta, kad ligonių, sirgusių Q bangos MI, ilgalaikis išgyvenamumas buvo šiek tiek didesnis nei ligonių sirgusių ne Q bangos MI [157]. Šiuo tyrimu taip pat nustatyta, kad per 20 metų sumažėjo Q bangos MI sergančiųjų mirtingumas, o sergančiųjų ne Q bangos MI mirtingumas praktiškai nepakito [157].

TIMI (angl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*) tyrimo metu buvo sudaryta schema ligonių, sergančiųjų NKA ir ne Q bangos MI, rizikos įvertinimui ir gydymo taktikos parinkimui. Nustatyta, kad šiems pacientams blogesnės prognozės rodikliai buvo: vyresnis nei 65 m. amžius; esantys bent trys IŠL rizikos faktoriai; buvusi vainikinių arterijų stenozė > 50 proc.; ST segmento pokyčiai pradinėje EKG; per 24 val. buvę bent du krūtinės anginos priepuoliai; padidėję biocheminiai miokardo pažeidimo rodikliai [158]. Ankstyvos invazinės gydymo strategijos poveikis ligonių, sergančių ūKS, prognozei buvo vertinamas neseniai atliktuose klinikiniuose tyrimuose TIMI IIIB [159], FRISC II (angl. *Fragmin and fast Revascularization during InStability in Coronary Artery Disease*) [160], TACTICS-TIMI 18 (angl. *Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy*). Šiais tyrimais nustatyta, kad vidutinės ir didelės rizikos ligoniams taikant invazinio gydymo strategiją, mirties ir kartotino MI per 6 mėnesius rizika sumažėjo lyginant su ligoniais, kuriems buvo taikytas konservatyvus gydymas. Taip pat nustatyta, kad konservatyvaus gydymo strategija yra naudingesnė mažos rizikos ligoniams, kuriems EKG pokyčių ar biocheminių miokardo pažeidimo žymenų padidėjimo nebuvo.

#### 1.4.1. Biocheminiai miokardo pažeidimo žymenys kaip prognostiniai faktoriai.

Anksčiau (1992 - 1996 m.) atliktais tyrimais beveik vienam trečdaliui ligonių su klinikiniais NKA požymiais buvo nustatoma padidėjusi TnT ar TnI koncentracija [161,162,163]. Tačiau šiuose tyrimuose NKA diagnozės apibrėžimas skyrėsi nuo dabartinio, ir kai kurie ligoniai iš tiesų sirgo ne NKA, o MI be Q bangos, todėl tai turėjo įtakos ir tokiai didelei ligonių su padidėjusia troponinų koncentracija, proporcijai. Klinikiniuose tyrimuose patvirtinta, kad tiek TnT, tiek TnI koncentracijos padidėjimas yra susijęs su blogesne prognoze ligoniams, sergantiems ŪKS [92,164,165,166], tame tarpe ir ligoniams, sergantiems NKA ir MI be Q bangos [167,168]. Analizuojant ligonių, sirgusių Q bangos MI, buvo nustatyta, kad TnT ir TnI koncentracijos padidėjimas susijęs su blogesne prognoze [169]. Troponinų koncentracijos padidėjimas turi prognostinės reikšmės ir ligoniams su griežtai apibrėžta NKA [170,171,172]. Daugelyje šių tyrimų kiekvieno klinikinio faktoriaus prognostinis vaidmuo buvo nagrinėjamas atskirai. Atlikus daugiafaktorinę analizę buvo nustatyta, kad TnT ar TnI yra nepriklausomas prognostinis faktorius ligoniams su ŪKS [165,169,173]. FRISC tyrimo metu nustatyta, kad mirties ar kartotinio MI per penkis mėnesius rizika laipsniškai didėjo nuo mažiausios iki didžiausios TnT kvintilės [167]. A.G.Olatidoye su bendraautorais [174], taip pat ir P.A.Heidenreich su bendraautorais [175] atlikę palyginamuosius tyrimus, nustatė, kad TnT ir TnI prognostinė vertė, vertinant ligonių, sirgusių ŪKS, mirties ir pakartotinio MI riziką, yra panaši.

TnT ar TnI koncentracijos padidėjimas padeda identifikuoti didelės rizikos ligonius, sergančius ŪKS, kuriems labiau yra efektyvus gydymas mažos molekulinės masės heparinais [176], glikoproteininių receptorių blokatoriais: abciksimabu [177] ir tirofibanu [178]. FRISC II ir TACTICS-TIMI 18 tyrimų metu nustatyta, kad ligoniams, sergantiems NKA arba MI be ST pakilimo, ir kuriems nustatoma padidėjusi TnT ar TnI koncentracija, pasiteisina ankstyvo invazinio gydymo strategija [179,180].

Vertinant CK-MB koncentracijos prognostinę reikšmę ligoniams, sergantiems ŪKS, pateikiami gana prieštaringi rezultatai [92,166,181]. E.S.McErland ir kt. nustatė, kad TnT ir CK-MB prognostinė reikšmė nesiskyrė vertinant trumpalaikę riziką ligoniams, sergantiems ŪKS [182]. Tuo tarpu, L.K. Newby ir kt. nustatė, kad TnT turėjo didesnę prognostinę reikšmę nei CK-MB prognozuojant vėlyvąjį mirtingumą mažos ir vidutinės rizikos ligoniams su ŪKS, bet normalia arba nedidžiausia EKG [183].

Neseniai atliktuose tyrimuose nustatytas stiprus teigiamas ryšys tarp BNP ar N-galinio-proBNP koncentracijos bei ankstyvos bei vėlyvos mirties rizikos, ligoniams sergantiems ŪKS [184,185,186,187,188,189]. Kai kuriems ligoniams, sergantiems ŪKS, padidėjusi BNP koncentracija tiesiogiai atspindi kairiojo skilvelio disfunkcijos, atsirandančios dėl ūminio MI, laipsnį. Tačiau nustatytas stiprus koreliacinis ryšys tarp BNP ir mirtingumo, nesant miokardo

nekrozės, rodo, kad BNP koncentracija atspindi išeminio pažeidimo stiprumą net ir tuomet kai dar nėra negrįžtamo miokardo pakenkimo. T.Omland ir kt. nustatė, kad N-galinio-proBNP koncentracija yra susijusi su ankstyvuoju mirtingumu: mirusiųjų per 43 dienas nuo ŪKS pradžios N-galinio-proBNP koncentracija buvo didesnė nei išgyvenusiujų [189]. J.A.De Lemos ir kt. nustatė, kad BNP koncentracija, išmatuota ūminės fazės metu, buvo nepriklausomas mirtingumo po 10 mėnesių prognostinis rodiklis [187]. Kitame T.Omland ir bendraautorių darbe nurodoma, kad N-galinio-proBNP kaip prognostinio faktoriaus vertė vertinant vėlyvojo mirtingumo riziką, nepriklausė nuo amžiaus, Kilipo klasės, kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos [188]. Šių tyrimų meta-analizė parodė, kad BNP ir N-galinio-proBNP prognostinė reikšmė, vertinant tiek trumpalaikę, tiek ilgalaikę ligonių riziką, yra panaši.

Kadangi ŪKS etiopatogenezė yra sudėtinga ir heterogeninė, skirtingas šio sindromo priežastis ir patogenezės grandis atspindinčių biocheminių žymenų deriniai įgalintų tiksliau įvertinti ligonių riziką ir parinkti tinkamiausią gydymo strategiją. M.S.Sabatine ir kt. pritaikė paprastą kelių žymenų (TnI, BNP ir CRB) derinį vertinant ligonių, sergančių ŪKS, riziką: kiekvieno iš šių žymenų padidėjimui buvo priskiriamas vienas balas. Ligoniams, kuriems buvo padidėję visi šie trys rodikliai, mirties rizika buvo iki 13 kartų didesnė nei ligoniams, kuriems nebuvo padidėjęs nei vienas rodiklis [190]. Kituose tyrimuose nustatyta, kad BNP ir CRB koncentracijos padidėjimas, atspindi padidėjusią mirties riziką nepriklausomai nuo TnT ar TnI koncentracijos [184,191]. S.K.James ir kt. papildomai prie hemodinaminio streso žymens (BNP), uždegimo žymens (CRB) ir miokardo nekrozės žymens (TnT) derinio prijungė dar ir kreatinino klirensą. Kreatinino klirensas, manoma, atspindi suminį kraujagyslių pažeidimą, sąlygotą įvairių neigiamai kraujagyslių endotelį veikiančių veiksnių (hipertenzijos, dislipidemijos, hiperhomocisteinemijos, diabeto). BNP, CRB, TnT ir kreatinino klirenso derinys padėjo įvertinti sirgusiųjų ŪKS mirties riziką geriau nei kiekvienas iš šių rodiklių atskirai [192]. Nors kelių rodiklių derinių naudojimas vertinant sergančiųjų ŪKS prognozę yra naudingas, tačiau reikia paminėti ir keletą šios taktikos trūkumų. Pirma, skiriasi ryšys tarp įvairių biocheminių žymenų ir skirtingų baigčių reliatyvios rizikos, pvz., BNP ar N-galinis-proBNP turi prognostinę vertę vertinant mirties riziką, tačiau turi silpną ryšį su pasikartojančios išemijos išsivystymo rizika [184,192]. Taip pat, kol kas nėra aišku, kokius rodiklius būtų tikslingiausia įtraukti sudarant įvairių žymenų derinius. Pvz., trombocitų aktyvinimo žymenys gali suteikti papildomos informacijos vertinant ligonių, sergančių MI, riziką [193].

Anksčiau KMU Kardiologijos instituto klinikinės biochemijos laboratorijoje atliktais darbais nustatyta, kad šalia pripažintų miokardo pažeidimo žymenų įvertinimo nemažesniu, o kartais ir didesniu informatyvumu pasižymi ktų biocheminių grandžių (hemostazės, lipidų apykaitos) žymenys [194,195].

Taigi, biocheminių miokardo pažeidimo žymenų nustatymas ligoniams, sergantiems ŪKS, įgalina ne tik nustatyti arba paneigti MI diagnozę. Biocheminiai miokardo pažeidimo žymenys sudaro sąlygas nenaudojant invazinių tyrimo metodų nustatyti ŪKS išreikštumą, numatyti pasekmes, įvertinti ligonių riziką bei parinkti tinkamiausią gydymo strategiją.

## 2. Tiriamųjų kontingentas ir metodai

### 2.1. ŪKS sirgusiųjų grupė.

Tiriamųjų kontingentą sudarė ligoniai, sergantys ŪKS, 1997-2000m. stacionarizuoti į KMUK Kardiologijos kliniką. Buvo ištirti 352 ligoniai: 279 vyrai (25-78 m. amžiaus) ir 73 moterys (39-77 m. amžiaus), kuriems buvo išsivystę ŪKS. 82 ligoniams išsivystė NKA, 79 ligoniai sirgo be Q bangos MI ir 191 ligonis sirgo Q bangos MI. Į tyrimą buvo įtraukti ligoniai, atitinkantys šiuos kriterijus:

- Pirmą kartą susirgusieji Q bangos MI ar be Q bangos MI, taip pat sergantys NKA be persirgto MI anamnezėje;
- Hospitalizuoti per 48 val. nuo ŪKS pradžios;
- Sutinkantys dalyvauti tyrime.

Į tyrimą nebuvo įtraukiami ligoniai, kuriems buvo:

- Intraskilveliniai laidumo sutrikimai (Hiso pluošto kojųčių blokada);
- Sunkūs somatiniai ir neurologiniai susirgimai;
- Intervencinis gydymas anamnezėje (elektrostimuliacija, PTKA, VAJO).

Ūminio MI diagnozė buvo nustatoma remiantis PSO rekomendacijomis, t.y. esant bent dviems iš šių trijų kriterijų: išeminio pobūdžio skausmas ar diskomfortas, tipiniai dinamiški EKG pokyčiai, tipinis biocheminių kardioprotektyvinių žymenų padidėjimas.

Apibendrinta tirtų ligonių charakteristika pateikiama 2.1 lentelėje.

**2.1 lentelė.** ŪKS ligonių išeičių ir atliktų angiografijų pasiskirstymas pagal diagnozes.

|                                | NKA (n=82) | MIQ(-) (n=79) | MIQ(+) (n=191) |
|--------------------------------|------------|---------------|----------------|
| Pakartotinis MI (19), %        | 36,8       | 42,2          | 21             |
| Mirė (28), %                   | 11,5       | 34,6          | 53,8           |
| PTKA (125), %                  | 12,9       | 12,2          | 74,8           |
| VAJO (58), %                   | 31,3       | 13,7          | 54,9           |
| Trombolizė (31), %             | 23,8       | 17,6          | 58,4           |
| Koronaroangiografijos (283), % | 25,4       | 22            | 52,5           |

#### 2.1.1. Tyrimų schema.

Buvo tiriami šie biocheminiai miokardo pažeidimo žymenys: CPK ir LDH fermentų aktyvumas ir TnT koncentracija. Šių žymenų tyrimai buvo atliekami 1, 2, 3, 7 stacionarizavimo parą ir išvykstant iš stacionaro. CPK ir LDH aktyvumas taip pat buvo nustatomas ir praėjus 3 mėn., 6

mėn., 1 metams ir 2 metams po ŪKS. Tiriamiems ligoniams ūminės fazės metu buvo atlikti bendras klinikinis, elektrokardiografinis, echokardiografinis tyrimai. Echokardiografinis ištyrimas buvo pakartotas praėjus 6 mėn., 1 metams ir 2 metams po ŪKS.

Ligoniai buvo sekami 7 metus ( $4,88 \pm 2,08$  metus); tyrimams po 3 mėn., 6 mėn., 1 metų ir 2 metų ligoniai buvo išskviečiami telefonu ar laišku. Taip pat buvo registruojamos ir išeitys – pakartotinas MI ir mirtis dėl širdies bei kraujagyslių patologijos.

#### *2.1.2. Biocheminių tyrimų metodai.*

Kraujas tyrimams buvo imamas ligoniui nevalgius ir ramiai pasėdėjęs bent 30 min. Kraujas buvo imamas iš alkūninės venos, naudojant vakuuminių mėgintuvėlių sistemas, ligoniui sėdint. Serumui ruošti kraujas buvo imamas į mėgintuvėlius be priedų, paliekamas 30 min. kambario temperatūroje sukrešėti, o po to centrifuguojamas 15 min. 1000g.

#### *LDH aktyvumo nustatymas.*

LDH aktyvumas buvo nustatomas serume naudojant spektrofotometrinį kinetinį metodą. LDH katalizuoja piruvato redukciją į laktatą, dalyvaujant NADH. Susidariusio NADH koncentracijos pokyčiai buvo matuojama pagal optinio tankio prie 340 nm pokyčius. Optinis tankis buvo matuojamas klinikiniu analizatoriumi FP-9 (Suomija). Viršutinė normos riba – 430 u/l.

#### *CK aktyvumo nustatymas.*

CK aktyvumas buvo nustatomas serume naudojant spektrofluorimetrinį metodą. Katalizuojant CK iš kreatino fosfato ir ADP susidaro kreatinas ir ATP. Pirminėje reakcijoje susidaręs kreatinas reaguoja su ninhidrinu ir pridėjus KOH susidaro fluorescuojantis junginys. Fluorescencija buvo matuojama fluorimetru „Hitachi MPF-2A“ (Japonija), sužadinimas – 400 nm, emisija – 495 nm. Kalibracijai buvo naudojami standartiniai 1M – 10M kreatino tirpalai. Viršutinė CK aktyvumo serume normos riba – 200 u/l vyrams ir 180 u/l moterims.

#### *Troponino T koncentracijos nustatymas.*

TnT buvo nustatomas kraujo serume imunoelektrochemoluminescentiniu metodu naudojantis „ELECSYS-1010“ aparatu (Boehringer Mannheim /Roche). Šiame metode naudojami dviejų rūšių monokloniniai antikūniai, konjuguoti biotinu ir rutenio kompleksu. Mažiausia šiuo metodu nustatoma TnT koncentracija yra 0,01 ng/ml, o rekomenduojama slenkstinė miokardo infarktui diagnostinė TnT koncentracija 0,1 ng/ml.

Daliai ligonių TnT koncentracija buvo nustatyta greitai (15 min) kiekybiniu imunologiniu metodu, naudojantis „Cardiac Reader“ aparatu (Boehringer Mannheim /Roche). Šiuo metodu TnT tyrimas atliekamas, naudojant 2 rūšių monokloninius antikūnus (konjuguotus biotinu ir aukso junginiu). Tyrimas atliekamas naudojant pilną kraują, todėl šiam tyrimui kraujas buvo imamas iš venos į mėgintuvėlį su heparino ličio druska ir atliekamas iš karto po kraujo paėmimo. Mažiausia

šiuo metodu nustatoma TnT koncentracija yra 0,05 ng/ml, o rekomenduojama slenkstinė TnT koncentracija, kurią viršijus diagnozuojamas MI, yra 0,1 ng/ml.

Kadangi abu šie TnT nustatymo metodai yra sukurti vienos firmos ir yra standartizuoti, abejais metodais gautas TnT reikšmės galima lyginti.

*Trombocitų agregacijos intensyvumo nustatymas.*

Trombocitų agregacija trombocitais turtingoje plazmoje agregometru (Chrono-Log, JAV). Buvo tiriamas spontaninės trombocitų agregacijos intensyvumas ir indukuotos ADF (3,8  $\mu$ mol/l) bei adrenalinu (4,5  $\mu$ mol/l) trombocitų agregacijos intensyvumas.

*Fibrinogeno koncentracijos nustatymas.*

Fibrinogeno koncentracija buvo nustatoma Klauso metodu (Fibri-prest, Stago), normos ribos yra 1,0-4,0 g/l.

*Kokybės kontrolė*

Visiems biocheminiams tyrimams buvo atliekama vidinė laboratorijos kokybės kontrolė. LDH ir CK aktyvumo nustatymo kontrolei buvo naudojami universalūs „Precinorm“ ir „Precipath“ (Boehringer Mannheim /Roche) kontroliniai serumai. Troponino T kontrolei buvo naudojama „Elecsys PreciControl Cardiac“ kontroliniai tirpalai pagaminti rekombinantinio žmogaus TnT pagrindu. Fibrinogeno koncentracijos tyrimo kontrolei buvo naudojami „STA®-Coag Control“ kontroliniai serumai (normalus ir patologinis).

## **2.2. Papildoma ŪKS sirgusiųjų grupė BNP tyrimams.**

Kadangi įvykdyti visus darbe numatytus uždavinius pagrindinės tiriamųjų grupės duomenų neužteko, buvo papildomai dar ištirta 30 ligonių (27 vyrai (45 – 79 m. amžiaus) ir 3 moterys (40-65m. amžiaus)). Buvo tiriami ligoniai, kuriems buvo išsivystę ŪKS ir kurie buvo stacionarizuoti į KMUK Kardiologijos kliniką 2001-2002 metais. Į tyrimą ligoniai buvo įtraukiami ligoniai, atitinkantys anksčiau nurodytus kriterijus. Ūminio miokardo infarkto diagnozė buvo nustatoma pagal PSO kriterijus.

Apibendrinti klinikiniai tirtųjų ligonių požymiai pateikiami 2.2 lentelėje.

**2.2 lentelė.** Klinikiniai tirtųjų ligonių požymiai.

| Charakteristika                                            | Vidurkis $\pm$ SN | n (%)    |
|------------------------------------------------------------|-------------------|----------|
| Amžius, m.                                                 | 60 $\pm$ 8.5      |          |
| Vyrai                                                      |                   | 27 (90)  |
| Laikas nuo skausmų pradžios iki pateikimo į ligoninę, val. | 12.8 $\pm$ 23.0   |          |
| Diagnozė                                                   |                   |          |
| Q bangos MI                                                |                   | 27 (90)  |
| Be Q bangos MI                                             |                   | 2 (6,7)  |
| NKA                                                        |                   | 1 (3,3)  |
| Priekinis miokardo infarktas                               |                   | 20 (66)  |
| Atlikta PTKA                                               |                   |          |
| Sėkminga                                                   |                   | 19 (63)  |
| Nesėkminga                                                 |                   | 4 (13.3) |
| Neatlikta                                                  |                   | 7 (23.3) |
| Cukrinis diabetas                                          |                   | 2 (6.7)  |
| Arterinė hipertenzija                                      |                   | 4 (13.3) |

### 2.2.1 Tyrimų schema.

Buvo tiriami šie biocheminiai miokardo pažeidimo žymenys: CK ir LDH fermentų aktyvumas, TnI, TnT, CK-MB, mioglobino ir BNP koncentracija. Šių žymenų tyrimai buvo atliekami 1, 2 ir 7 stacionarizavimo parą. BNP koncentracija bei CK ir LDH aktyvumas buvo tiriami praėjus 3 mėn., 6 mėn. ir 2 metams po ŪKS.

Tiriamiems ligoniams ūminės fazės metu buvo atlikti bendras klinikinis, elektrokardiografinis, echokardiografinis tyrimai. Echokardiografinis ištyrimas buvo pakartotas praėjus 3 mėn., 6 mėn. ir 2 metams po ŪKS.

Praėjus 2 metams po ŪKS buvo atliekamas fizinio krūvio mėginys, o BNP koncentracija buvo nustatoma prieš fizinį krūvį ir iš karto po fizinio krūvio.

### 2.2.2. Biocheminių tyrimų metodika.

LDH ir CK aktyvumo bei TnT koncentracijos nustatymas buvo atliekami pagal tą pačią, anksčiau nurodytą metodiką.

TnI, CK-MB, mioglobino ir BNP koncentracijos buvo nustatomos naudojantis greitu kiekybiniu imunofluorescentiniu metodu (Triage Cardiac, Biosite Diagnostics). TnI, CK-MB ir mioglobino tyrimams kraujas buvo imamas į mėgintuvėlius su heparinu, o BNP tyrimams – į mėgintuvėlius su EDTA. Tyrimai buvo atliekami pilno kraujo mėginiuose iš karto, tik paėmus kraują. Kraujo ląstelės aparate yra atskiriamos nuo plazmos specialaus filtro pagalba. Reikiamas kiekis plazmos, patekęs į reakcijos kamerą, reaguoja su antikūnais, konjuguotais fluorescuojančia medžiaga. Po inkubacijos reakcijos mišinys patenka į detekcijos zoną, kur fluorescuojančia medžiaga žymėtų antikūnų ir analitės kompleksus prijungia imobilizuoti antikūnai. Išmatuojamas fluorescencijos intensyvumas tiesiogiai proporcingas nustatomos medžiagos koncentracijai. Naudojantis šiuo metodu rezultatai gaunami per 15 min.

*Troponino I koncentracijos nustatymas*

Mažiausia *Triage Cardiac* metodu nustatoma TnI koncentracija yra 0,19 ng/ml, didžiausia – 50,0 ng/ml, o rekomenduojama slenkstinė MI diagnostinė koncentracija 1,0 ng/ml. Šiuo metodu nustatomas visų tipų TnI: ir laisvas TnI, ir TnI-C bei TnI-C-T kompleksų sudėtyje esantis.

*CK-MB koncentracijos nustatymas*

Mažiausia *Triage Cardiac* metodu nustatoma CK-MB koncentracija yra 0,75 ng/ml, didžiausia – 125,0 ng/ml, o rekomenduojama slenkstinė MI diagnostinė koncentracija 4,3 ng/ml.

*Mioglobino koncentracijos nustatymas.*

Mažiausia *Triage Cardiac* metodu nustatoma mioglobino koncentracija yra 2,7ng/ml, didžiausia – 500 ng/ml, o rekomenduojama slenkstinė MI diagnostinė koncentracija 107,0 ng/ml.

*BNP koncentracijos nustatymas.*

Mažiausia *Triage Cardiac* metodu nustatoma BNP koncentracija yra 5 pg/ml, didžiausia – 1300 pg/ml, o viršutinė normos riba yra 50 pg/ml.

*2.2.3. QT intervalo trukmės nustatymas.*

28 ligoniams, iš tų kuriems buvo atliktas BNP tyrimas, buvo atliktas ir standartizuotas EKG tyrimas. 5-ą – 11-ą parą nuo ŪKS pradžios ligoniams buvo užrašoma standartinė 12 derivacijų EKG. QT intervalas buvo matuojamas visose 12-oje derivacijų 10 iš eilės einančių ciklų ir buvo apskaičiuojamas kiekvienos derivacijos QT intervalo vidurkis. QT intervalas buvo matuojamas nuo QRS komplekso pradžios iki T bangos pabaigos. Esant U bangoms, QT intervalas buvo matuojamas iki žemiausio kreivės tarp T ir U bangų taško. Kuomet T bangos pabaigos nustatyti nebuvo galima, QT intervalas toje derivacijoje nebuvo matuojamas. QT intervalo dispersija buvo apskaičiuojama kaip skirtumas tarp didžiausios ir mažiausios QT intervalo trukmės tarp visų derivacijų. Koreguotas QT intervalas (QTc) buvo apskaičiuotas naudojantis Bazeto formulė:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}, \text{ kur } QT - \text{ QT intervalas } V_4 \text{ derivacijoje, } RR - \text{ R-R intervalas išmatuotas II}$$

derivacijoje

*2.2.4. Echokardiografinis tyrimas.*

Visi tiriamieji buvo tirti vienmačiu, dvimačiu ir Doplerio echokardioskopiniais režimais. Visi tyrimai buvo atlikti laikantis Amerikos echokardioskopuotojų draugijos kriterijų. Tyrimus atliko KMU Kardiologijos instituto Klinikinės kardiologijos laboratorijos dr.J.Janėnaitė.

Tiriamiesiems buvo įvertintas KS remodeliavimo lygmuo. Normali KS geometrija nustatyta, kai buvo normalūs KS masės indeksas ir santykinis sienų storis, koncentrinis remodeliavimas - normalus KS masės indeksas, esant padidėjusiam >0,45 santykiniam sienų storiui, koncentrinė hipertrofija - padidėjęs KS masės indeksas ir santykinis sienų storis, ekscentrinė hipertrofija -

padidėjęs KS masės indeksas ir padidėjusi KS ertmė esant nepadidėjusiam santykiniam sienų storiui.

KS sienelės judėjimo indeksas (SJI) buvo apskaičiuojamas KS segmentinės kontrakcijos balų sumą dalinant iš įvertintų segmentų skaičiaus. KS išstūmimo frakciją (IF) buvo vertinama pagal Simpsono metodiką, keturių ir dviejų kamerų viršūniniuose vaizduose. KS sistolinė funkcija buvo vertinama pagal IF - dydį (KS disfunkcija, kai  $IF \leq 40$  proc.). KS diastolinės funkcijos sutrikimo laipsnis buvo vertintas taip: sutrikusi relaksacija - kai E/A mažiau už 1, o deceleracijos laikas ilgesnis nei 240 ms, pseudonorma - kai E/A daugiau už vieną, bet mažiau už du, o plautinių venų reversinės „a“ bangos trukmė ilgesnė už A bangos trukmę, restrikcija – kai E/A daugiau už 2 ir deceleracijos laikas trumpesnis nei 140 ms.

#### 2.2.5. Veloergometrijos mėginys.

Veloergometrijos mėginį atliko staigios mirties prognozavimo grupės bendradarbė dr. Z. Bertašienė. VEM atliktas naudojant kompiuterizuotą EKG analizės sistemą „Kaunas-Krūvis“, sukurtą KMUK Kardiologijos institute, leidžiančią sinchroniškai įrašyti 12 derivacijų standartinę EKG, ją analizuoti, pateikti parametrus specialiai sukurtų kreivių bei grafikų pavidalu. Tyrimas atliktas pradedant nuo 50W krūvio, jį didinant po 25W kas dvi minutes. Dvylika sinchroniškų EKG buvo registruojama kas minutę. VEM buvo nutraukiamas, jei atsirasdavo krūvio netoleravimo požymių, kurie vertinami kaip absoliučios indikacijos krūvio mėginio nutraukimui:

1. Vidutinis ar stiprus krūtinės anginai būdingas skausmas.
2. Progresuojantys neurologiniai simptomai (ataksija, galvos svaigimas, presinkopė).
3. Blogos perfuzijos požymiai (cianožė, blyškumas).
4. Horizontalus arba žemyn einantis ST segmento nusileidimas  $\geq 2$ mm arba ST segmento pakilimas  $\geq 1$ mm derivacijose be Q bangos (išskyrus  $V_1$  ir aVR).
5. Sistolinio kraujospūdžio sumažėjimas  $>10$ mm padidinus krūvį, pasireiškiantis kartu su kitais išemijos požymiais.
6. Prasidėjusi skilvelių tachikardija.
7. Techninės kliūtys rašant EKG ar matuojant kraujospūdį.
8. Ligonio noras nutraukti krūvio mėginį.

Nesant krūvį ribojančių požymių VEM testas iki 85 proc. maksimalaus ŠSD pagal amžių. Atlikus VEM, tolimesnei analizei buvo naudojami šie duomenys:

1. ŠSD tyrimo pradžioje (t.y. pradinis ŠSD), ŠSD esant maksimaliam krūviui.
2. Išvystytas galingumas.
3. JT intervalo trukmė.
4. Suminio ST nusileidimo dydis maksimalaus krūvio metu.

### 2.3. Statistinė analizė.

Duomenų statistinei analizei buvo naudojama „Statistica“ (StatSoft Inc., JAV) ir SPSS 8.0 (SPSS Inc., JAV), bei standartinės Windows aplinkos „Excel“ programos.

Statistiškai apdorojant duomenis buvo apskaičiuoti kiekybinių kintamųjų vidurkiai, jų standartinis nukrypimas. Kadangi BNP koncentracija neturėjo normaliojo pasiskirstymo analizei buvo naudojamas logaritmiškai transformuotas dydis. Kiekybiniai dydžiai lyginti, naudojant vidurkių lyginimo hipotezę, pritaikant Stjudento kriterijų. Lyginant kokybinius kintamuosius buvo naudojamas  $\chi^2$  testas. Vertinant kiekybinių kintamųjų ryšį buvo skaičiuojamas Pearsono koreliacijos koeficientas, jei kintamieji turėjo normalųjį pasiskirstymą ir Spirmano koreliacijos koeficientas, jei kintamųjų pasiskirstymas nebuvo normalusis. Palyginimai tarp įvairių ligonių grupių buvo atliekami naudojant dispersinės analizės *LSD* testą. Tyrimo klinikiniam specifiškumui ir jautrumui įvertinti buvo naudojama ROC (angl. *receiver operator characteristic*) analizė, įvairių parametrų diagnostiniam informatyvumui įvertinti buvo skaičiuojamas plotas po kreive. Vertinant kiekybinio požymio įtaką dichotominiam kategoriniam kintamajam buvo naudojama logistinė regresinė analizė. Logistinėje regresijoje modelio gerumui įvertinti naudotas kriterijų G. Tiesinėje regresinėje analizėje modelio gerumas vertintas pagal determinacijos koeficientą  $R^2$ .  $R^2$  kriterijus parodo, kokią priklausomo kintamojo dalį sąlygoja neatsitiktinių požymių tiesinė kombinacija.

Mirštamumo tikimybės kreivės nustatytos Kaplano – Mejerio metodu. Kelių mirštamumo kreivių palyginimui naudotas Log-Rank kriterijus. Siekiant įvertinti įvairių faktorių įtaką mirties ir pakartotinio MI rizikai buvo atliekama vienmatė ir daugiamatė Cox regresinė analizė.

Statistiškai reikšmingu buvo laikomas  $p < 0,05$ .

### 3. Rezultatai

#### 3.1. Biocheminių žymenų dinamika ir diagnostinė vertė ligoniams, sergantiems ŪKS.

##### 3.1.1. Biocheminių žymenų informatyvumas diagnozuojant ūminę MI ir nustatant KS disfunkciją.

Šiame darbo etape buvo ištirti 352 ligoniai, sergantys ŪKS. Didžiajai daliai ligonių (55 proc.) buvo nustatyta klinikinė Q bangos MI diagnozė, 22 proc. ligonių – ne Q bangos MI ir 23 proc. – NKA. Apibendrinta tirtųjų ligonių klinikinė charakteristika pateikiama 3.1 lentelėje.

#### 3.1 lentelė. Tirtųjų ligonių klinikinė charakteristika.

| Charakteristika    | Vidurkis $\pm$ SN | n (proc.) |
|--------------------|-------------------|-----------|
| Amžius, m.         | 56,6 $\pm$ 10,5   |           |
| Vyrai              |                   | 279 (79)  |
| Diagnozė:          |                   |           |
| Q bangos MI        |                   | 194 (55)  |
| Ne Q bangos MI     |                   | 76 (22)   |
| NKA                |                   | 82 (23)   |
| Gydymo strategija: |                   |           |
| Konservatyvi       |                   | 200       |
| Trombolizė         |                   | 29        |
| PTKA               |                   | 113       |
| VAJO               |                   | 10        |

Visų miokardo pažeidimo žymenų vidutinė koncentracija buvo didesnė ligoniams, sirgusiems Q bangos MI, nei ligoniams, kuriems buvo diagnozuotas ne Q bangos MI ar NKA. Didžiausias LDH aktyvumas, o taip pat ir didžiausia TnT koncentracija buvo nustatyta 2-ą parą, o didžiausias CK aktyvumas ir CK-MB koncentracija 1-ą susirgimo parą. Miokardo pažeidimo žymenų vidutinės koncentracijos pacientų grupėse pagal galutines kliniškes diagnozes yra pateiktos 3.2 lentelėje.

Pacientams, kuriems buvo nustatyta Q bangos MI diagnozė, 1-ą parą LDH aktyvumas viršutinę normos ribą du kartus viršijo 54 proc. ligonių, 2-ą parą – 74 proc., 3-ą parą – 65 proc., 7-ą parą – tik 23 proc. Ligoniams, sirgusiems MI be Q bangos LDH aktyvumas viršutinę normos ribą du kartus viršijo 1-ą parą 12 proc. ligonių, 2-ą parą – 16 proc., 3-ą parą – 12 proc., 7-ą parą – tik 7 proc., tuo tarpu iš ligonių, sirgusių NKA, du kartus padidėjęs LDH aktyvumas buvo nustatytas tik 2-ą parą – 3 proc. ir 3-ą parą – 2 proc. ligonių.

Panaši situacija buvo stebėta ir analizuojant CK aktyvumo plazmoje dinamiką. Sirgusiems Q bangos MI, 1-ą parą CK aktyvumo padidėjimas, viršijantis normą du kartus, buvo nustatytas 73 proc., 2-ą parą – 70 proc., 3-ą parą 39 proc. ir 7-ą parą tik 7 proc. ligonių. Ne Q bangos MI grupėje

CK aktyvumas viršutinę normos ribą du kartus viršijo tik 25 proc. ligonių 1-ą parą, 22 proc.- 2-ą parą, 24 proc. – 3-ą parą ir 5 proc. 7-ą parą, o NKA atveju – 14 proc. 1-ą parą, 10 proc. 2-ą parą, 7 proc. 3-ą parą bei nei vienam žmogui 7-ą parą.

**3.2 lentelė.** Miokardo pažeidimo žymenys pagal klinikines diagnozes.

| Žymuo               | NKA          | MI Q(-)     | MI (Q+)         | Visi          |
|---------------------|--------------|-------------|-----------------|---------------|
| <i>LDH, u/l</i>     |              |             |                 |               |
| 1 para              | 428 ± 128    | 545 ± 293   | 1000 ± 514*†    | 784 ± 489     |
| 2 para              | 466 ± 157    | 591 ± 318   | 1231 ± 518*†    | 992 ± 557     |
| 3 para              | 424 ± 143    | 585 ± 311   | 1095 ± 455*†    | 878 ± 486     |
| 7 para              | 411 ± 99     | 482 ± 213   | 726 ± 293*†     | 608 ± 284     |
| <i>CK, u/l</i>      |              |             |                 |               |
| 1 para              | 289 ± 254    | 383 ± 392   | 1120 ± 868*†    | 789 ± 793     |
| 2 para              | 257 ± 176    | 319 ± 232   | 921 ± 726*†     | 705 ± 672     |
| 3 para              | 229 ± 177    | 306 ± 264   | 464 ± 419*†     | 391 ± 372     |
| 7 para              | 157 ± 63     | 179 ± 114   | 208 ± 135*      | 191 ± 120     |
| <i>TnT, ng/ml</i>   |              |             |                 |               |
| 1 para              | 0,47 ± 0,95  | 0,55 ± 1,10 | 6,06 ± 8,31*†   | 3,79 ± 6,95   |
| 2 para              | 0,22 ± 0,46  | 0,68 ± 0,80 | 5,39 ± 5,42*†   | 3,91 ± 5,09   |
| 3 para              | 0,08 ± 0,08  | 0,69 ± 0,99 | 4,22 ± 4,07*†   | 2,97 ± 3,83   |
| 7 para              | 0,01 ± 0,006 | 0,63 ± 1,05 | 1,59 ± 0,97*    | 1,11 ± 1,08   |
| <i>CK-MB, ng/ml</i> |              |             |                 |               |
| 1 para              | 83,8 ± 127,5 | 46,5 ± 95,2 | 297,9 ± 184,7*† | 170,5 ± 186,4 |
| 2 para              | 11,2 ± 16,0  | 36,1 ± 46,1 | 145,7 ± 169,4*† | 83,5 ± 136,2  |
| 3 para              | 2,8 ± 2,6    | 3,3 ± 1,26  | 64,9 ± 163,7    | 29,6 ± 108,2  |

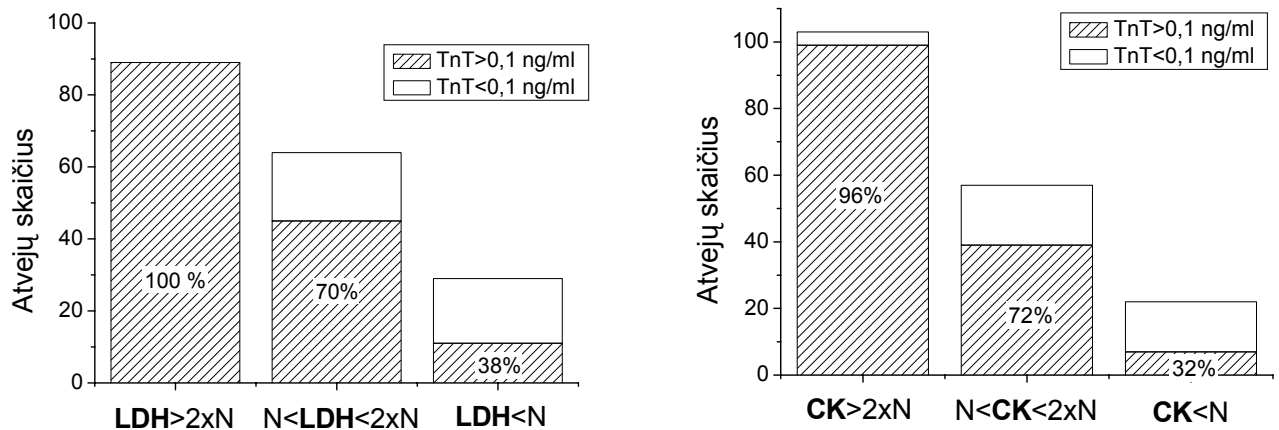
\* - patikimas skirtumas tarp MI Q(+) ir NKA grupių,  $p < 0,05$ ;

† - patikimas skirtumas tarp MI Q(+) ir MI Q(-) grupių,  $p < 0,05$ .

Tuo tarpu TnT padidėjimas virš normos ( $> 0,1$  ng/ml) buvo nustatytas didesnei daliai ligonių, sirgusių ŪKS. Ligoniams, kuriems buvo nustatyta Q bangos MI diagnozė, padidėjusi TnT koncentracija rasta 1-ą dieną 94 proc., o antrą ir trečią dieną – 98 proc. Ligoniams, kuriems buvo diagnozuotas ne Q bangos MI, padidėjusi TnT koncentracija 1-ą dieną buvo 53 proc., 2-ą dieną – 66 proc. ir 3-ą dieną 60 proc. Padidėjusi TnT koncentracija nustatyta ir beveik trečdaliui ligonių su NKA diagnoze: 32 proc. 1-ą dieną, 26 proc. 2-ą dieną ir 36 proc. 3-ą dieną.

Palyginome, kaip sutampa MI diagnozei nustatyti rekomenduojamos LDH, CK ir TnT slenkstinės koncentracijos. Gaila, tačiau TnT koncentracija buvo nustatyta tik 182 ligoniams, todėl vertindami TnT ir kardiospecifinių fermentų padidėjimą atsižvelgėme tik į šių ligonių duomenis. LDH aktyvumas padidėjęs virš viršutinės normos ribos du kartus buvo nustatytas 89 ligoniams, ir visiems jiems buvo padidėjusi ir TnT koncentracija  $> 0,1$  ng/ml, 64 ligonių serume nustatytas LDH aktyvumas viršijo normą, tačiau mažiau nei du kartus, iš jų 45 pacientams (70 proc.) buvo TnT koncentracijos padidėjimas, o iš 29 pacientų, kurių LDH aktyvumas buvo normos ribose, net 11 pacientų (38 proc.) buvo TnT padidėjimas (3.1 (a) pav.). Tuo tarpu nors vieno tyrimo metu daugiau

nei du kartus padidėjęs CK aktyvumas nustatytas 103 ligoniams, iš kurių TnT padidėjimas buvo rastas 99 ligoniams (96 proc.), tarp 57 ligonių, kurių CK aktyvumas buvo padidėjęs virš normos, bet mažiau nei du kartus, TnT padidėjimas nustatytas 39 ligoniams (72 proc.), o tarp 22 ligonių, kurių CK aktyvumas neviršijo normos, padidėjusi TnT koncentracija buvo 7 ligoniams (32 proc.) (3.2 (b) pav.).

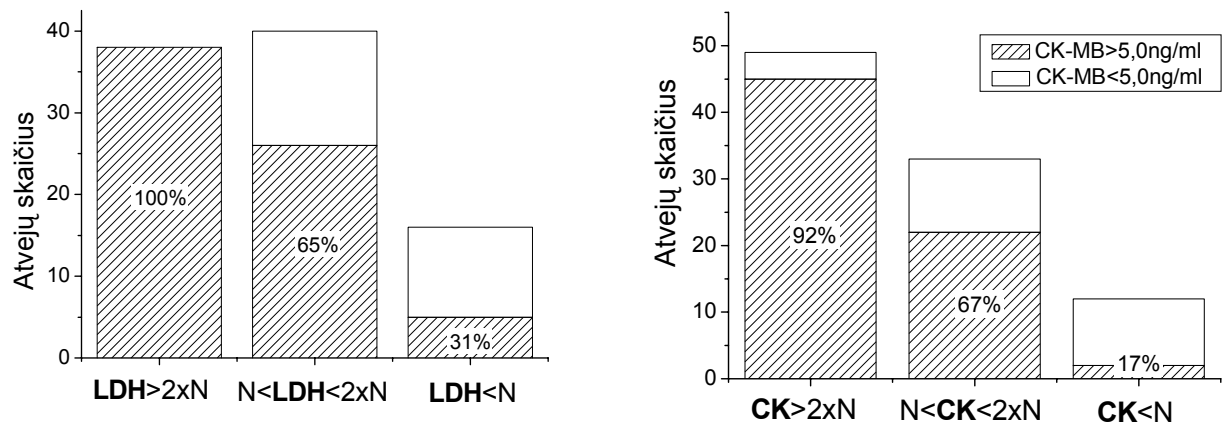


**3.1 pav.** Ligonų, kuriems buvo nustatyta TnT > 0,1 ng/ml, dalis lyginant su LDH (a) ir CK (b) aktyvumu.

Nors CK-MB koncentracija buvo nustatyta mažesniai skaičiui ligonių ( $n = 84$ ), išanalizavus, kokiai daliai ligonių buvo nustatytas CK-MB koncentracijos padidėjimas, atsižvelgiant į maksimalaus LDH ir CK aktyvumo lygį, gauti panašūs rezultatai kaip ir su šių fermentų aktyvumu lyginant TnT koncentraciją. LDH aktyvumas padidėjęs virš viršutinės normos ribos du kartus buvo nustatytas 38 ligoniams, ir visiems jiems taip pat buvo padidėjusi CK-MB koncentracija > 5,0 ng/ml, 40 ligonių serume nustatytas LDH aktyvumas viršijo normą, tačiau mažiau nei du kartus, iš jų 26 pacientams (65 proc.) buvo CK-MB koncentracijos padidėjimas, o iš 16 pacientų, kurių LDH aktyvumas buvo normos ribose, 5 pacientams (31 proc.) buvo CK-MB padidėjimas (3.2 pav.). Tuo tarpu bent vieno tyrimo metu daugiau nei du kartus padidėjęs CK aktyvumas nustatytas 49 ligoniams, iš kurių CK-MB padidėjimas buvo rastas 45 ligoniams (92 proc.), iš 33 ligonių, kurių CK aktyvumas buvo padidėjęs virš normos, bet mažiau nei du kartus, CK-MB padidėjimas nustatytas 22 ligoniams (67 proc.), o iš 12 ligonių, kurių CK aktyvumas neviršijo normos, padidėjusi CK-MB koncentracija buvo 2 ligoniams (17 proc.).

Pagal biocheminių miokardo pažeidimo žymenų dinamiką ligoniai buvo suskirstyti į tris grupes: 1) kai visų kardioprotektyvinių žymenų kiekvieno tyrimo metu rasti pokyčiai nebuvo tipiniai miokardo pažeidimui - hiperfermentijos nebuvo (HF<sub>0</sub>); 2) bent vieno rodiklio pokyčiai buvo abejotini, t.y. neviršijo dvigubos normos reikšmės, bet turėjo tipinę dinamiką - HF<sub>1</sub>; 3) nors vieno dideliu specifiskumu pasižyminčio rodiklio pokyčiai buvo būdingi MI - HF<sub>2</sub>. EKG požymiams palyginti su

MI biocheminiais žymenimis buvo įvestas MI išplitimo EKG indeksas. MI išplitimo EKG indeksas - suminis MI būdingų EKG požymių atskirose lokalizacijose balas, apskaičiuotas pagal formulę (Q bangos MI pakenktų sienelių skaičius padaugintas iš 2 ir pridėta be Q bangos MI pakenktų sienelių skaičius), kuris mūsų tirtiesiems ligoniams svyravo nuo 0 iki 6.



**3.2 pav.** Ligonų, kuriems buvo nustatyta CK-MB koncentracijos padidėjimas > 5,0 ng/ml, dalis lyginant su LDH (a) ir CK (b) aktyvumu.

**3.3 lentelė.** Hiperfermentemijos indekso, MI išplitimo EKG indekso ir KS išmetimo frakcijos dydžio priklausomybė nuo ŪKS išreikštumo laipsnio.

| Diagnozė | HF indeksas | Ligonų skaičius (proc.) | MI išplitimo EKG indeksas | KS išstūmimo frakcija (proc.) |
|----------|-------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| NKA      | 0           | 72,1                    | 0,09 ± 0,42               | 47,6 ± 5,9                    |
|          | 1           | 22,8                    | 0,0 ± 0,0                 | 47,9 ± 3,45                   |
|          | 2           | 5,1                     | 0,8 ± 1,15                | 44,0 ± 5,3                    |
| MIQ(-)   | 0           | 25,8                    | 1,62 ± 0,51               | 46,8 ± 9,4                    |
|          | 1           | 51,6                    | 1,78 ± 0,75               | 45,9 ± 10,9                   |
|          | 2           | 22,5                    | 1,69 ± 0,75               | 39,3 ± 11,3                   |
| MIQ(+)   | 0           | 1,6                     | 3,00 ± 1,0                | 45 ± 1,0                      |
|          | 1           | 74,2                    | 3,00 ± 1,0                | 43,1 ± 10,4                   |
|          | 2           | 84,1                    | 3,25 ± 1,01               | 34,4 ± 8,7*                   |

\* -  $p < 0,05$ , lyginant su HF<sub>0</sub> ligonių grupe.

Iš 3.3 lentelės matyti gana ryškus hiperfermentemijos indekso ir klinikinės ŪKS diagnozės neatitikimas. Net 5,1 proc. NKA ligonių buvo stebėta tipinė hiperfermentemija, o 22,8 proc. – abejotini pokyčiai. Be Q bangos MI grupėje 25,8 proc. ligonių hiperfermentemijos nebuvo, o 51,6 proc. – ji buvo mažai informatyvi. Tik 22,5 proc. ligonių be Q bangos MI buvo nustatyta tipinė hiperfermentemija. Ligoniams, sirgusiems Q bangos MI, tipinių pokyčių nebuvo 1,6 proc. atvejų, o

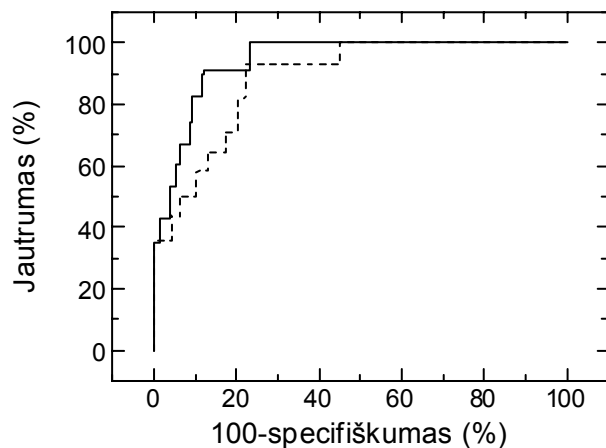
14,1 proc. atvejų pokyčiai abejotini. Išreikštą hiperfermentemiją kiekvienoje ŪKS grupėje (pagal diagnozę) atitiko mažesnė vidutinė IF, lyginant su HF<sub>0</sub> atvejais (3.3 lentelė).

Biocheminių miokardo žymenų maksimalios koncentracijos buvo patikimai susijusios su MI išplitimo indeksu EKG. MI išplitimo EKG indeksas patikimai koreliavo su LDH<sub>max</sub> (Spirmeno  $r = 0,57$ ;  $p < 0,001$ ), CK<sub>max</sub> ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,001$ ), TnT<sub>max</sub> ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,001$ ) ir CK-MB ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,001$ ).

### 3.1.2. Troponino T ir troponino I informatyvumo diagnozuojant MI palyginimas

Troponino T ir troponino I tyrimų jautrumo ir specifiškumo palyginimui išanalizavome duomenis tų ligonių, kuriems mūsų laboratorijoje buvo atlikti troponino T tyrimai, o KMUK centrinėje klinikinės biochemijos laboratorijoje buvo nustatyta troponino I koncentracija. Iš 23 ligonių, kuriems buvo ištirti abu žymenys – TnT ir TnI, galutinė MI diagnozė buvo nustatyta 14 ligonių (6 Q bangos MI ir 8 ne Q bangos MI). Visiems šiems 14 ligonių TnT koncentracija buvo padidėjusi ( $\geq 0,1$  ng/ml), tačiau padidėjusi TnI koncentracija ( $\geq 1,0$  ng/ml) buvo nustatyta tik 12 pacientų. Vienam iš dviejų likusių ligonių TnI tyrimas buvo neigiamas, o kitam nustatyta TnI koncentracija buvo 0,74 ng/ml, t.y. mažesnė nei slenkstinė diagnostinė koncentracija. Beje, abiem šiems ligoniams TnT koncentracija serume buvo teigiama, bet siekė tik 0,1 ng/ml.

Iš kitų 9 ligonių, kuriems MI nebuvo diagnozuotas, troponinų padidėjimas buvo nustatytas dviems ligoniams. Šiuo atveju abiem ligoniams buvo nustatytas tiek TnT, tiek ir TnI koncentracijos serume padidėjimas: vienam ligoniui nustatyta TnT koncentracija 0,71 ng/ml, o TnI – 7,92 ng/ml, kitam – TnT – 0,1 ng/ml, o TnI – 7,02 ng/ml. TnT ir TnI tyrimų klinikinis jautrumas ir specifiškumas diagnozuojant MI buvo vertinamas pagal testų gamintojų rekomenduotas slenkstines diagnostines troponinų koncentracijas (TnT  $\geq 0,1$  ng/ml, o TnI  $\geq 1,0$  ng/ml). Šiame tyrime TnT jautrumas buvo 100 proc., specifiškumas 78 proc., o TnI – atitinkamai 86 proc. ir 78 proc. Tačiau atlikus ROC analizę, nustatyta, kad bendras TnT ir TnI tyrimų tikslumas atskiriant ligonius, kuriems yra MI ir kurie MI neserga, statistiškai patikimai nesiskyrė. TnT apskaičiuotas plotas po ROC kreive buvo 0,92 (95 proc. patikimumo ribos 0,73 – 0,99), o TnI – 0,82 (0,61 – 0,95) (3.3 pav.). Pagal ROC analizę TnT tyrimo didžiausias jautrumas ir specifiškumas buvo slenkstinei diagnostinei TnT koncentracijai esant  $> 0,04$  ng/ml, o TnI – kuomet TnI slenkstinė koncentracija viršijo 0,69 ng/ml.



**3.3 pav.** Troponino T (ištiesinė linija) ir troponino I (punktų linija) tyrimų specifiškumo ir jautrumo palyginimas pagal ROC kreives.

Tarp TnT ir TnI koncentracijų nustatytas patikimas stiprus koreliacinis ryšys ( $r = 0,77$ ,  $p < 0,001$ ). Vertinant pagal slenkstines diagnostines koncentracijas TnT ir TnI rezultatai sutapo 91,3 proc. atvejų, suderinamumo kriterijus kappa = 0,81 (0,68 – 0,94),  $p < 0,01$ . Padidėjusi TnT koncentracija nustatyta 16 ligonių, o TnI - 14 ligonių. TnT ir TnI rezultatai nesutapo 2 ligoniams (8,7 proc.): TnT kiekis buvo padidėjęs, o TnI – normalus. Priešingo nesutapimo, kad būtų padidėjęs TnI, kai TnT kiekis normalus, nenustatyta (3.4 lentelė).

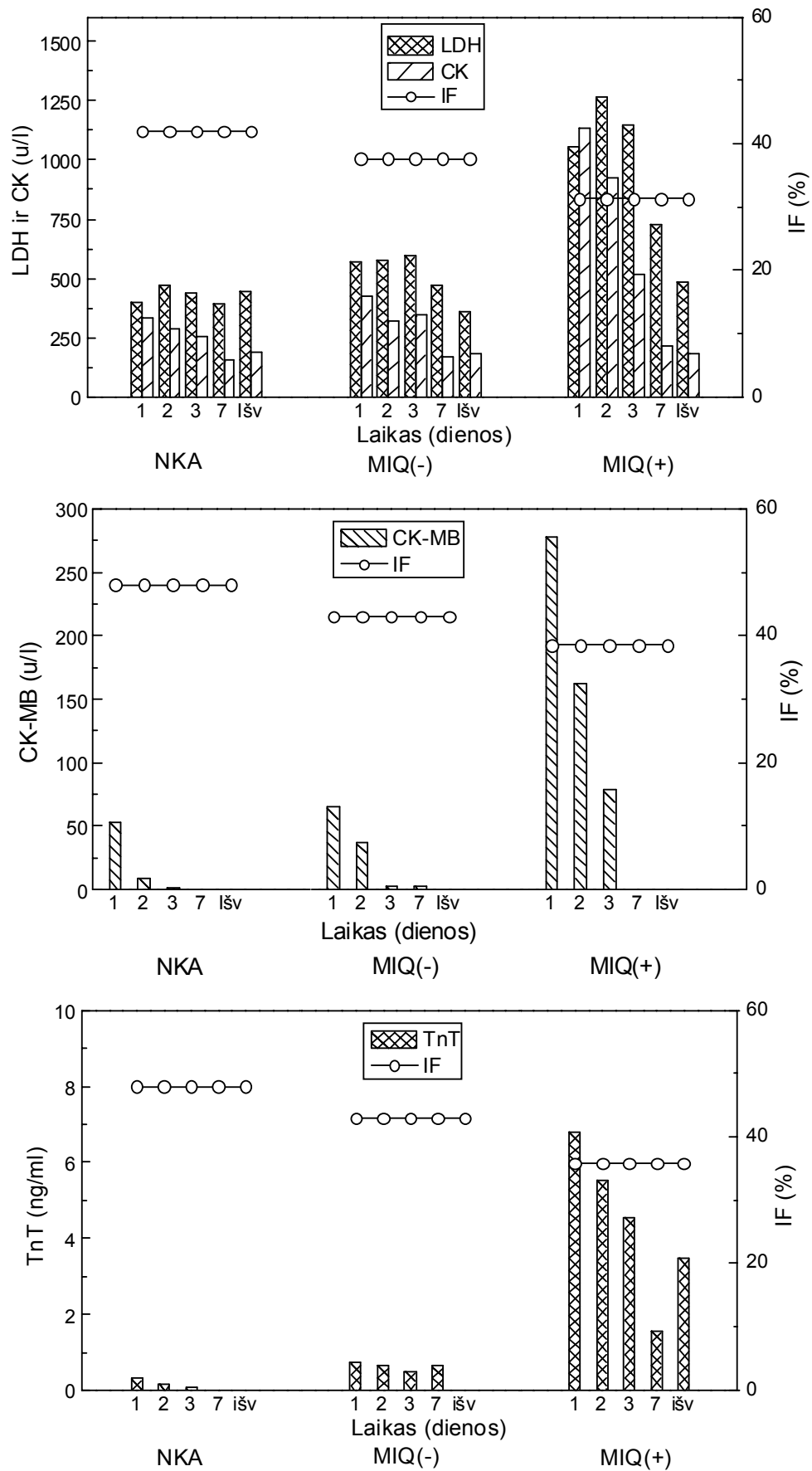
**3.4 lentelė.** Troponino T ir Troponino I palyginimas pagal slenkstines diagnostines koncentracijas.

| Troponino T koncentracija (ng/ml) | Troponino I koncentracija |                   |
|-----------------------------------|---------------------------|-------------------|
|                                   | < 1,0 ng/ml               | ≥ 1,0 ng/ml       |
| <0,1                              | 30,4 proc. (n=7)          | 0                 |
| ≥0,1                              | 8,7 proc. (n=2)           | 60,9 proc. (n=14) |

### 3.1.3. Miokardo pažeidimo žymenų ryšys su blogėjančia KS funkcija

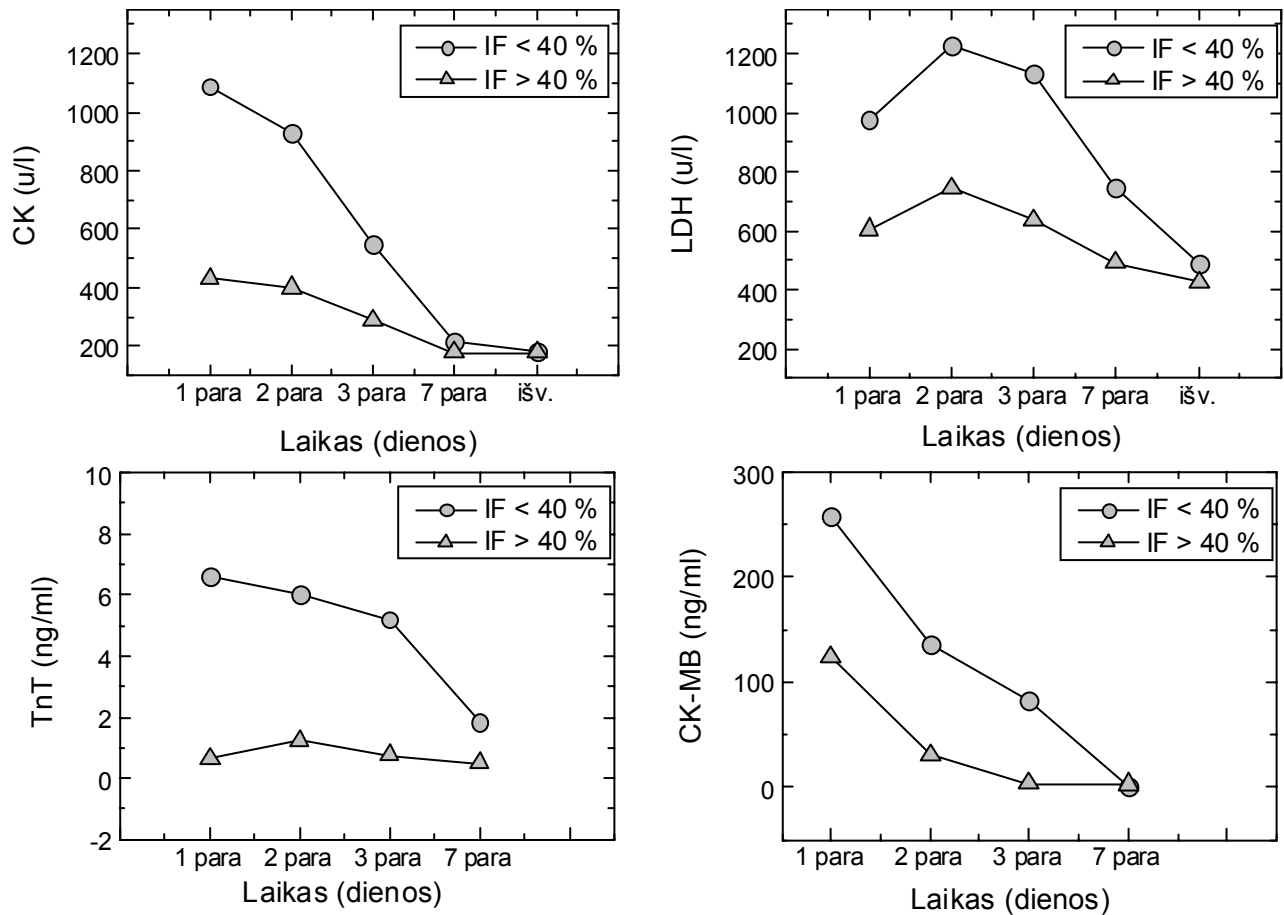
Biocheminių markerių padidėjimas ŪKS metu buvo susijęs ne tik su MI išplitimo EKG indeksu, bet ir su KS sistolinę funkciją atspindinčia išstūmimo frakcija. Analizuojamų ŪKS ligonių, suskirstytų į grupes pagal kliniškes diagnozes, biocheminių rodiklių, atspindinčių miokardo pažeidimą, ryšys su KS IF pateiktas 3.4 pav.

Ligonių, kurių KS sistolinė funkcija buvo sutrikusi ( $IF < 40$  proc.), visų kardiосpecifinių žymenų aktyvumo ar koncentracijos lygiai 1-ą, 2-ą, 3-ą parą buvo patikimai didesni ( $p < 0,001$ ) negu ligonių su normalia IF. Kadangi ligonių, turinčių mažą KS išmetimo frakciją, grupėje didžiąją dalį sudarė Q bangos MI atvejai, o šie sąlygoja didesnius kardiосpecifinių žymenų pokyčius, analizavome duomenis taip pat ir pagal ŪKS išreikštumą, t.y. MI su Q banga, MI be Q bangos ir NKA grupėse. Ligonių, sirgusių MI su Q banga ir be jos, kardiосpecifinių žymenų išsiskyrimas į kraują buvo didesnis, esant mažai IF, palyginus su ligoniais, kurių IF buvo didesnė nei 40 proc.



**3.4 pav.** Ligonių, kuriems išsivystė ŪKS, kardiopspecifinių žymenų dinamika ir vidutinė kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija.

( $p < 0,01$ ). Taip pat Q bangos MI atvejais TnT koncentracija patikimai daugiau padidėjo ligoniams su KS disfunkcijos požymiais (3.5 pav.).



**3.5 pav.** Kardiospecifinių žymenų pokyčiai ŪKS ligonių su skirtinga kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija grupėse.

Ir visoje ŪKS grupėje, ir Q bangos MI grupėje buvo nustatytas neabejotinas miokardo pažeidimo žymenų lygio ir IF atvirkštinis ryšys. Netikėtas LDH rodiklio informatyvumas, rastas suskirsčius ligonius į 2 grupes pagal IF, buvo stebėtas visomis tyrimų paromis (net ir išvykstant). Šiuo klausimu negausioje literatūroje nurodoma, kad esant dėl širdies vožtuvų patologijos išsivysčiusiam ŠN, LDH yra glaudžiai susijusi su pakenkta sistoline funkcija ( $r = 0,45$ ), bet ne su diastoline disfunkcija. Kadangi LDH yra susijusi su ląstelės piridinnukleotidų redokso būseną, padidėjęs LDH aktyvumas ir poslinkis link LDH5 stebimas esant išreikštam ŠN.

Atlikta regresinė duomenų analizė parodė glaudų visų kardiospecifinių žymenų, ir ypač LDH, ryšį su IF visoje ŪKS ligonių grupėje ir Q bangos MI ligonių grupėje (3.5 lentelė). Dar stipresni ryšiai nustatyti, kai buvo analizuotos maksimalios šių rodiklių reikšmės: TnT ( $r = -0,64$ ), LDH ( $r = -0,55$ ); CK ( $r = -0,50$ ); CK-MB ( $r = -0,61$ ; visų  $p < 0,0001$ ).

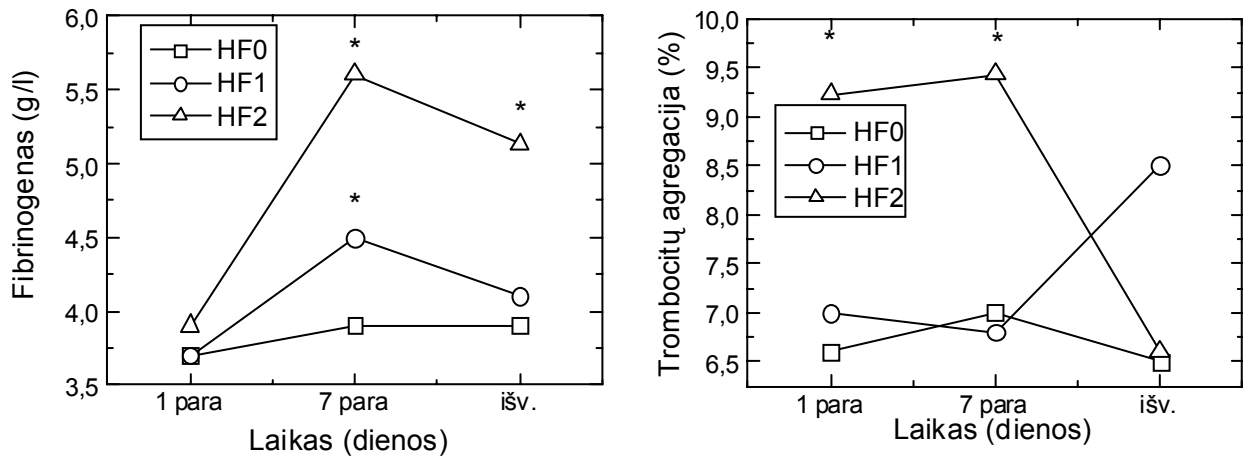
### 3.1.4. Kraujo krešėjimo sistemos rodiklių pokyčių ir blogėjančios kairiojo skilvelio funkcijos ryšys

Buvo palyginta sergančiųjų ŪKS, suskirstytų pagal miokardo pažeidimo žymenų lygį (HF<sub>0</sub>, HF<sub>1</sub>, HF<sub>2</sub>), kraujo krešėjimo sistemos rodiklių kraujo plazmoje tyrimų duomenys 1-ą, 7-ą parą bei išvykstant iš stacionaro. Nagrinėjant visų tirtų ligonių duomenis, nustatyta, kad didžiausia vidutinė fibrinogeno koncentracija buvo 7-ą ŪKS parą. Nagrinėjant duomenis, ligonius suskirsčius į grupes pagal miokardo pažeidimo žymenų lygį, nustatyta, kad maksimali fibrinogeno koncentracija ( $5,6 \pm 1,6$  g/l) buvo HF<sub>2</sub> ligonių grupėje 7-ą parą. Fibrinogeno koncentracija 7-ą parą HF<sub>2</sub> grupėje statistiškai patikimai ( $p < 0,001$ ) skyrėsi nuo jo koncentracijos HF<sub>1</sub> grupėje ( $4,5 \pm 1,5$  g/l). Fibrinogeno koncentracija HF<sub>2</sub> grupėje, lyginant su HF<sub>0</sub>, išliko patikimai ( $p < 0,05$ ) padidėjusia iki pat išvykimo iš stacionaro paros. HF<sub>1</sub> grupėje fibrinogeno koncentracija 7-ą parą buvo taip pat didesnė negu HF<sub>0</sub> grupėje ( $p < 0,05$ ) (3.6 pav.). Mūsų duomenys taip pat rodo, kad fibrinogeno, kaip uždegiminės fazės žymens, koncentracija yra tampriai susijusi su miokardo pažeidimo biocheminių žymenų lygiu, ir tai yra svarbūs prognozei rodikliai sergantiesiems IŠL ir ŪKS.

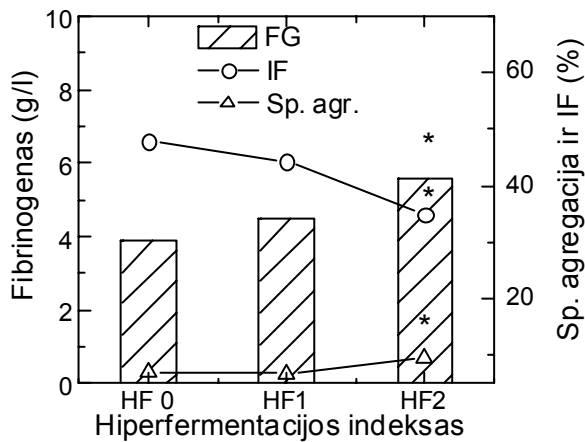
**3.5 lentelė.** Kardiospecifinių žymenų ir kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos regresinės analizės duomenys visoje ŪKS ligonių grupėje.

| Žymuo              | Visi ligoniai su ŪKS |        | Ligoniai su Q bangos MI |        |
|--------------------|----------------------|--------|-------------------------|--------|
|                    | r                    | p      | r                       | p      |
| LDH <sub>1</sub>   | -0,38                | <0,001 | -0,32                   | 0,005  |
| LDH <sub>2</sub>   | -0,43                | <0,001 | -0,34                   | <0,001 |
| LDH <sub>3</sub>   | -0,43                | <0,001 | -0,33                   | <0,001 |
| LDH <sub>7</sub>   | -0,47                | <0,001 | -0,43                   | <0,001 |
| CK <sub>1</sub>    | -0,27                | 0,002  | -0,21                   | 0,067  |
| CK <sub>2</sub>    | -0,29                | <0,001 | -0,19                   | 0,027  |
| CK <sub>3</sub>    | -0,27                | <0,001 | -0,23                   | 0,007  |
| CK <sub>7</sub>    | -0,12                | 0,058  | -0,12                   | 0,127  |
| TnT <sub>1</sub>   | -0,28                | 0,015  | -0,25                   | 0,081  |
| TnT <sub>2</sub>   | -0,42                | <0,001 | -0,35                   | 0,002  |
| TnT <sub>3</sub>   | -0,44                | <0,001 | -0,38                   | 0,007  |
| TnT <sub>7</sub>   | -0,52                | 0,031  | -0,13                   | 0,701  |
| CK-MB <sub>1</sub> | -0,49                | 0,012  | -0,40                   | 0,152  |
| CK-MB <sub>2</sub> | -0,37                | 0,014  | -0,23                   | 0,293  |
| CK-MB <sub>3</sub> | -0,49                | 0,039  | -0,45                   | 0,267  |

Priklausomai nuo hiperfermentemijos lygio skyrėsi ir ŪKS sirgusiųjų ligonių spontaninė trombocitų agregacija, kuri jau 1-ą stebėjimo parą buvo patikimai didesnė HF<sub>2</sub> ligonių grupėje ( $9,3 \pm 7,9$  proc.), lyginant su HF<sub>0</sub> grupe ( $6,7 \pm 3,4$ ) (3.6 pav.). Toks pats patikimas skirtumas stebėtas ir 7-ą susirgimo parą ( $9,2 \pm 7,9$  proc. palyginti su  $7,0 \pm 3,8$  proc.,  $p = 0,04$ ). Ir tik ligoniams išvykstant iš stacionaro, jų trombocitų spontaninės agregacijos intensyvumas sumažėjo iki to paties lygio, kaip ir ligoniams su mažu hiperfermentemijos indeksu (HF<sub>0</sub>).



**3.6 pav.** Sergančiųjų ŪKS kraujo krešėjimo rodiklių dinamika priklausomai nuo hiperfermentemijos lygio  
\* -  $p < 0,05$ , palyginus su grupe HF<sub>0</sub>.



**3.7 pav.** Ryšys tarp hiperfermentemijos lygio, krešėjimo faktorių 7-ą parą ir kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos.

\* -  $p < 0,05$ , HF<sub>2</sub> palyginus su grupe HF<sub>0</sub>.

Buvo nustatyta, kad KS IF mažėjant nuo 47,8 proc. HF<sub>0</sub> grupėje, iki 34,9 proc. HF<sub>2</sub> grupėje, fibrinogeno koncentracija ir spontaninės trombocitų agregacijos intensyvumas didėjo (3.7 pav.). Pirmą tyrimo parą tarp trombocitų spontaninės agregacijos ir KS išmetimo frakcijos buvo atvirkštinis koreliacinis ryšys ( $r = -0,24$ ,  $p = 0,008$ ). Išreikšti trombocitų spontaninės agregacijos, priklausančios nuo organizme cirkuliuojančių natūrinių agregantų kiekio (ADF, trombino, adrenalino, kolageno, arachido rūgšties ir kt.) pokyčiai 1-ą ir 7-ą parą nustatyti didesnės hiperfermentemijos grupėje, t. y. didesnio miokardo pažeidimo metu.

Gauti rezultatai rodo, kad blogėjanti KS sistolinė funkcija koreliuoja su didėjančiomis kardiospecifinių miokardo pažeidimo ir hiperkoaguliacijos žymenų reikšmėmis, ir tai patvirtina, kad sergančiųjų ŪKS miokardo pakenkimo ir hiperkoaguliacijos procesai yra glaudžiai susiję.

### 3.2. Biocheminių miokardo pažeidimo ir hemostazės žymenų vaidmuo vertinant ligonių po ŪKS riziką.

Iš 273 ligonių, sektų po ŪKS, per sekimo laikotarpį (vidutinė sekimo trukmė  $4,88 \pm 2,08$  metai) mirė 34 ligoniai, per pirmus metus po ŪKS mirė 14 ligonių, t.y. vienerių metų mirtingumas buvo 5,1 proc., o per visą sekimo laikotarpį iš viso mirė 12,5 proc. ligonių po ŪKS. Pakartotinas MI per sekimo laikotarpį įvyko 19 pacientų, o bent vienas iš didžiųjų kardiovaskulinių įvykių – mirtis dėl kardiovaskulinės patologijos ar pakartotinas MI – įvyko 42 ligoniams.

#### 3.2.1. Vienerių metų išgyvenamumo prognozė.

Lyginant pagrindinius klinikinius ir biocheminius rodiklius, nustatyta, kad mirusiųjų per 1 metus ligonių fibrinogeno koncentracija 1-ą ŪKS parą buvo patikimai didesnė nei išgyvenusiųjų ( $4,4 \pm 1,1$  g/l palyginti su  $3,4 \pm 1,2$ ;  $p = 0,05$ ), taip pat mirusiems ligoniams, ūmaus MI metu buvo nustatyti didesni miokardo nekrozės žymenų lygiai: LDH aktyvumas 3-ą parą ( $1162 \pm 623$  u/l palyginti su  $859 \pm 478$  u/l,  $p = 0,07$ ) ir maksimalus LDH aktyvumas ( $1135 \pm 625$  u/l palyginti su  $884 \pm 525$  u/l,  $p = 0,07$ ) bei TnT koncentracija 2-ą parą ( $10,6 \pm 9,4$  ng/ml palyginti su  $3,4 \pm 3,6$  ng/ml,  $p = 0,002$ ) ir 3-ą parą ( $7,6 \pm 5,3$  ng/ml palyginti su  $2,4 \pm 3,8$  ng/ml,  $p = 0,003$ ). O šių ligonių amžius, KS išstūmimo frakcija ūminio MI metu, spontaninės trombocitų agregacijos intensyvumas nesiskyrė (3.6 lentelė).

**3.6 lentelė.** Vienerius metus po ŪKS išgyvenusiųjų ir mirusiųjų ligonių pagrindiniai biocheminiai rodikliai ūminės fazės metu.

| Žymuo                                 | Per 1 m. po ŪKS mirę ligoniai | 1 m. po ŪKS išgyvenę ligoniai | p      |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| Amžius, m                             | $60,9 \pm 10,6$               | $56,5 \pm 10,2$               | 0,11   |
| KS IF, proc.                          | $36,9 \pm 10,9$               | $41,5 \pm 10,0$               | 0,10   |
| Fibrinogenas <sub>1</sub> , g/l       | $4,4 \pm 1,2$                 | $3,7 \pm 1,1$                 | 0,05*  |
| Fibrinogenas <sub>7</sub> , g/l       | $5,3 \pm 1,6$                 | $4,7 \pm 1,5$                 | 0,16   |
| Spont. agregacija <sub>1</sub> , proc | $7,3 \pm 5,8$                 | $7,3 \pm 5,8$                 | 0,96   |
| Spont. agregacija <sub>7</sub> , proc | $7,8 \pm 5,9$                 | $8,1 \pm 4,7$                 | 0,85   |
| LDH <sub>3</sub> , u/l                | $1162 \pm 623$                | $859 \pm 478$                 | 0,07   |
| LDH <sub>max</sub> , u/l              | $1135 \pm 625$                | $884 \pm 525$                 | 0,07   |
| TnT <sub>2</sub> , ng/ml              | $10,6 \pm 9,4$                | $3,4 \pm 3,6$                 | 0,002* |
| TnT <sub>3</sub> , ng/ml              | $7,6 \pm 5,3$                 | $2,4 \pm 3,8$                 | 0,003* |

Atlikus ROC analizę, buvo įvertintas klinikinių rodiklių ir biocheminių žymenų informatyvumas prognozuojant ligonių 1 m. išgyvenamumą bei nustatytos kritinės šių rodiklių reikšmės, jautrumas ir specifiškumas bei plotas po kreive. Vyresnis ligonių amžius virš 65 metų, KS išstūmimo frakcijos sumažėjimas  $< 40$  proc., fibrinogeno koncentracija 1-ą ŪKS parą  $> 4,7$  g/l ir 7-ą parą  $> 4,8$  g/l, ADF<sub>2</sub> indukuotos trombocitų agregacijos intensyvumas  $> 9$  proc., didžiausias LDH

aktyvumas  $> 1513$  u/l ir didžiausia TnT koncentracija  $> 4,0$  ng/ml patikimai išskyrė ligonius į per vienerius metus mirusiųjų ir išgyvenusiųjų ligonių grupės. Visi šios analizės rezultatai yra nurodyti 3.7 lentelėje.

**3.7 lentelė.** Klinikinių ir biocheminių žymenų informatyvumas prognozuojant 1m. išgyvenamumą.

| Žymuo                              | Kritinė vertė | Plotas po kreive (95 proc. PI) | Jautrumas (proc.) | Specifiškumas (proc.) |
|------------------------------------|---------------|--------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Amžius                             | $> 65$ m.     | 0,61 (0,55 – 0,67)             | 43                | 79                    |
| KS IF                              | $< 40$ proc.  | 0,63 (0,56 – 0,68)             | 57                | 67                    |
| MI išplitimo indeksas EKG          | $> 2$         | 0,62 (0,56 – 0,68)             | 57                | 61                    |
| Fgn <sub>1</sub>                   | $> 4,7$ g/l   | 0,71 (0,60 – 0,80)             | 60                | 88                    |
| Fgn <sub>7</sub>                   | $> 4,8$ g/l   | 0,62 (0,55 – 0,68)             | 64                | 65                    |
| ADF <sub>2</sub> agr. <sub>7</sub> | $> 9$ proc.   | 0,62 (0,55 – 0,68)             | 71                | 62                    |
| LDH <sub>max</sub>                 | $> 1513$ u/l  | 0,62 (0,55 – 0,68)             | 50                | 84                    |
| TnT <sub>max</sub>                 | $> 4$ mg/ml   | 0,63 (0,53 – 0,71)             | 71                | 73                    |

**3.8 lentelė.** Mirtingumas per 1m. priklausomai nuo klinikinių ir biocheminių žymenų išreikštumo.

| Rodiklis                                       | Mirusiųjų grupėje (proc.) | Išgyvenusiųjų grupėje (proc.) | p     | Šansų santykis    |
|------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------|-------------------|
| Amžius $> 65$ m.                               | 43                        | 21                            | 0,05  | 2,9 (0,95 – 8,6)  |
| KS IF $< 40$ proc.                             | 57                        | 32                            | 0,06  | 2,8 (0,9 – 8,3)   |
| Fgn <sub>7</sub> $> 4,8$ g/l                   | 64                        | 35                            | 0,03  | 3,4 (1,1 – 10,4)  |
| ADF <sub>2</sub> agr. <sub>7</sub> $> 9$ proc. | 71                        | 38                            | 0,015 | 4,0 (1,2 – 13,2)  |
| LDH <sub>max</sub> $> 1513$ u/l                | 50                        | 16                            | 0,001 | 5,3 (1,75 – 15,9) |
| TnT <sub>max</sub> $> 4$ g/l                   | 28                        | 71                            | 0,014 | 6,5 (1,2 – 35,4)  |

Norint išsiaiškinti, kurie rodikliai yra informatyviausi prognozuojant 1 metų išgyvenamumą buvo atlikta logistinė regresinė analizė. Tolydieji kiekybiniai kintamieji buvo transformuoti į kategorinius binarinius kintamuosius pagal ROC analizės būdu gautas kritines reikšmes, t.y. jei rodiklis viršijo ROC analizės būdu nustatytą reikšmę, jam buvo priskiriamas 1 (požymis yra), jei ne – 0 (požymio nėra). Naudojantis šiais išvestais binariniais kintamaisiais buvo įvertinta biocheminių ir klinikinių rodiklių įtaka 1m. išgyvenamumui. Pagrindiniai vienmatės logistinės regresinės analizės rezultatai pateikti 3.8 lentelėje. Jei ligonis buvo vyresnis nei 65 m. amžiaus jam rizika numirti per 1 metus buvo beveik 3 kartus didesnė nei jaunesniems nei 65 metų pacientams. Ligoniams, kuriems buvo nustatytas aukštas miokardo nekrozės žymenų lygis, t.y. LDH aktyvumas  $> 1513$  u/l ar maksimali TnT koncentracija  $> 4,0$  g/l, šansų santykis numirti per vienerius metus buvo atitinkami 5,3 ir 6,5, lyginant su ligoniais, kuriems šių žymenų koncentracija buvo mažesnė. Panašiai ir ligoniams, kuriems 7-ą ŪKS parą buvo didesni hemostazės žymenų lygiai, t.y. fibrinogeno koncentracija  $> 4,8$  g/l, o ADF<sub>2</sub> indukuotos trombocitų agregacijos intensyvumas  $> 9$  proc., šansų santykis numirti per 1 metus buvo 3,4 ir 4,0, atitinkamai, lyginant su pacientams,

kuriems hemostazės žymenys buvo mažiau padidėję. Taigi, remiantis šiais rezultatais galima teigti, kad mūsų tirtų ligonių grupėje 1m. mirtingumas buvo labiau susijęs su hemostazės ir miokardo pažeidimo žymenimis nei su ligonio amžiumi ir KS sistoline disfunkcija.

Analizuojant kelių faktorių suminę įtaką mirtingumui, pacientai buvo suskirstyti į grupes pagal padidėjusių biocheminių žymenų skaičių (fibrinogeno koncentracija 7-ą parą  $> 4,8$  g/l, ADF<sub>2</sub> indukuotos trombocitų agregacijos intensyvumas 7-ą parą  $> 9$  proc., bei didžiausias LDH aktyvumas ūminio MI metu  $> 1513$  u/l). Šiose pacientų grupėse įvertinus 1 m. mirtingumą, nustatytas mirtingumo didėjimo trendas ( $p = 0,002$ ), didėjant padidėjusių žymenų skaičiui: kuomet ligoniams ūminės fazės metu nei vienas iš šių rodiklių nebuvo padidėjęs, mirusiųjų per 1 m. buvo 2 (2,6 proc.) iš 78 ligonių, esant padidėjusiam 1 rodikliui – mirė 3 (3,8 proc.) iš 78 ligonių, padidėjus 2 rodikliams – 4 (11,1 proc.) iš 36 ligonių, 3 rodikliams – 5 (29,4 proc.) iš 17 ligonių. Mirtingumas patikimai skyrėsi tarp ligonių, kuriems buvo padidėję visi trys žymenys, ir ligonių, kuriems nebuvo padidėjęs nei vienas žymuo, ( $p = 0,001$ ) bei ligonių, kuriems buvo padidėjęs tik vienas žymuo ( $p = 0,03$ ).

Buvo analizuojami ir ne kategorizuoti tolydieji biocheminių rodiklių dydžiai. Pagal šios analizės rezultatus su 1 metų mirtingumu labiausiai buvo susijusi fibrinogeno koncentracija 1-ą parą, TnT koncentracija 2-ą parą bei maksimalus LDH aktyvumas (3.9 lentelė). Daugiamatės regresijos analizės būdu buvo bandoma sudaryti informatyviausius kompleksus 1 m. mirtingumui prognozuoti, į modelį įtraukiant rodiklius, kurie pasirodė esą reikšmingi vienmatės analizės metu. Tačiau dėl biocheminių rodiklių stiprios tarpusavio koreliacijos nepavyko sudaryti patikimų daugiamačių modelių.

**3.9 lentelė.** Vienmatės logistinės regresijos analizės metu nustatyti rodikliai, kurie turėjo didžiausią įtaką 1 metų išgyvenamumui.

| Rodiklis           | n   | $\beta$ | $e\beta$           | Voldo kriterijus | P     |
|--------------------|-----|---------|--------------------|------------------|-------|
| Fgn <sub>1</sub>   | 89  | 1,03    | 2,79 (1,0-7,8)     | 3,83             | 0,05* |
| LDH <sub>max</sub> | 277 | 0,001   | 1,001 (1,00-1,002) | 3,11             | 0,08  |
| TnT <sub>2</sub>   | 73  | 0,27    | 1,3 (1,05-1,64)    | 5,52             | 0,02* |
| TnT <sub>3</sub>   | 52  | 0,16    | 1,18 (0,98 – 1,41) | 3,10             | 0,08  |
| TnTmax             | 127 | 0,07    | 1,07 (0,98-1,17)   | 2,2              | 0,14  |

### 3.2.2. Kartotinio miokardo infarkto rizika

Iš 273 ligonių, kurie buvo stebimi po ŪKS, kartotinis MI išsivystė 19 ligonių, šešiams iš jų per pirmus metus. 3.10 lentelėje pateikiami pagrindiniai biocheminiai rodikliai ŪKS ūminės fazės metu ligoniams, kuriems stebėjimo laikotarpiu išsivystė MI ir kuriems kartotinio MI nebuvo stebėta. Tarp

šių ligonių grupių miokardo nekrozės žymenų koncentracijos nesiskyrė, tačiau pacientams, kuriems vėliau išsivystė kartotinis MI, ūminės fazės metu buvo nustatyta didesnis trombocitų agregacijos intensyvumas: indukuotos ADF<sub>2</sub> ( $15 \pm 5,7$  proc. palyginti su  $9,1 \pm 7,5$  proc.,  $p = 0,002$ ) ir ADF<sub>1</sub> ( $55,3 \pm 8,8$  proc. palyginti su  $48,4 \pm 13,6$  proc.;  $p = 0,04$ ) 7-ą parą.

**3.10 lentelė.** Ligonų, kuriems išsivystė pakartotinis MI ir kuriems pakartotinio MI per stebėjimo laikotarpį nebuvo, biocheminių rodiklių ypatumai

| Rodiklis                                     | Pakartotinis MI   | Pakartotinio MI nebuvo | p     |
|----------------------------------------------|-------------------|------------------------|-------|
| Amžius, m                                    | $56,1 \pm 10,2$   | $59,3 \pm 8,9$         | 0,19  |
| Fibrinogenas <sub>1</sub> , g/l              | $4,7 \pm 1,6$     | $3,9 \pm 1,1$          | 0,42  |
| Fibrinogenas <sub>7</sub> , g/l              | $7,2 \pm 5,7$     | $5,0 \pm 1,5$          | 0,55  |
| Spont. agr. <sub>1</sub> , proc              | $3,4 \pm 1,2$     | $10,0 \pm 9,2$         | 0,31  |
| Spont. agr. <sub>7</sub> , proc.*            | $6,4 \pm 4,6$     | $12,1 \pm 17,6$        | 0,04  |
| ADF <sub>2</sub> agr. <sub>1</sub> , proc.   | $9,0 \pm 6,0$     | $13,0 \pm 7,6$         | 0,16  |
| ADF <sub>2</sub> agr. <sub>7</sub> , proc.*  | $9,1 \pm 7,5$     | $15,0 \pm 5,7$         | 0,002 |
| ADF <sub>1</sub> agr. <sub>1</sub> , proc.   | $50,6 \pm 12,2$   | $57,2 \pm 14,4$        | 0,25  |
| ADF <sub>1</sub> agr. <sub>7</sub> , proc.*  | $48,4 \pm 13,6$   | $55,4 \pm 8,8$         | 0,04  |
| ADF <sub>1</sub> agr. <sub>išv</sub> , proc. | $49,8 \pm 17,5$   | $59,8 \pm 13,0$        | 0,09  |
| ADR agr. <sub>1</sub> , proc.                | $46,2 \pm 20,2$   | $39,2 \pm 24,4$        | 0,46  |
| ADR agr. <sub>7</sub> , proc.                | $39,8 \pm 19,7$   | $47,9 \pm 15,0$        | 0,10  |
| LDH <sub>max</sub> , u/l                     | $907 \pm 535$     | $898 \pm 480$          | 0,95  |
| CK <sub>max</sub> , u/l                      | $641 \pm 698$     | $610 \pm 505$          | 0,85  |
| TnT <sub>max</sub> , ng/ml                   | $3,8 \pm 5,1$     | $5,6 \pm 7,1$          | 0,46  |
| CK-MB <sub>max</sub> , ng/ml                 | $102,4 \pm 156,6$ | $97,4 \pm 119,9$       | 0,97  |

**3.11 lentelė.** Vienmatės Cox regresinės analizės pakartotinam MI prognozuoti rezultatai

| Rodiklis                           | $\beta$ | $e^{\beta}$        | Wald'o kriterijus | P    |
|------------------------------------|---------|--------------------|-------------------|------|
| Amžius                             | 0,03    | 1,03 (0,98 – 1,1)  | 1,76              | 0,18 |
| KS IF                              | -0,03   | 0,97 (0,93 – 1,02) | 1,73              | 0,19 |
| Fgn <sub>1</sub>                   | 0,49    | 1,63 (0,62 – 4,3)  | 0,97              | 0,32 |
| Fgn <sub>7</sub>                   | 0,14    | 1,15 (0,86 – 1,55) | 0,88              | 0,35 |
| Sp.agr. <sub>1</sub>               | 0,05    | 1,05 (0,84 – 1,07) | 0,92              | 0,34 |
| Sp.agr. <sub>7</sub>               | 0,04    | 1,1 (1,00 – 1,2)   | 2,36              | 0,12 |
| ADF <sub>2</sub> agr. <sub>7</sub> | 0,06    | 1,06 (1,02 – 1,1)  | 12,80             | 0,00 |
| ADF <sub>1</sub> agr. <sub>7</sub> | 0,03    | 1,03 (1,00 – 1,07) | 3,47              | 0,06 |
| LDH <sub>max</sub>                 | 0,00    | 1,00               | 0,02              | 0,87 |
| TnT <sub>max</sub>                 | 0,06    | 1,07 (0,93 – 1,22) | 0,82              | 0,36 |

Atlikus vienmatę Cox regresinę analizę, nustatyti biocheminiai rodikliai, reikšmingi kartotiniam MI išsivystyti. Šios analizės rezultatai pateikiami 3.11 lentelėje. Kartotino MI išsivystymo rizika nebuvo susijusi su ligonių amžiumi nei miokardo pažeidimo žymenų lygiu, o priklausė tik nuo

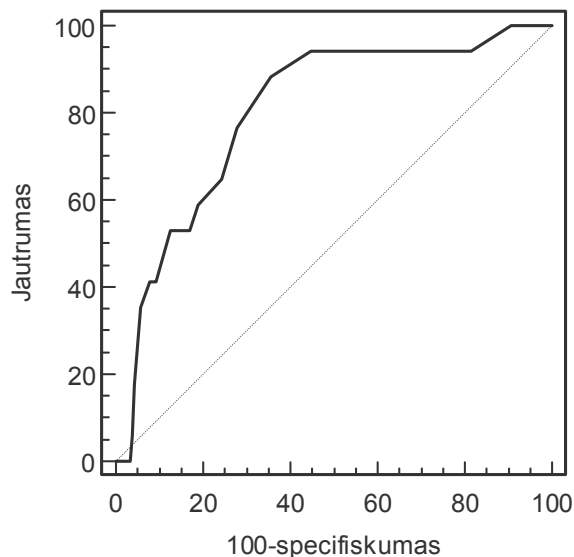
trombocitų agregacijos.  $ADF_2$  indukuotos trombocitų agregacijos intensyvumui 7-ą parą padidėjus 1 proc., kartotinio MI rizika didėjo 1,06 karto.

Pagal vienmatės regresijos rezultatus buvo atlikta daugiamatė Cox regresija ir sudaryti biocheminių rodiklių kompleksai kartotiniam MI prognozuoti. Šie biocheminių rodiklių kompleksai yra pateikiami 3.12 lentelėje. Nors pagal vienmatės regresijos rezultatus fibrinogeno koncentracija 7 parą nebuvo reikšmingai susijusi su kartotinio MI išsivystymo rizika, tačiau fibrinogeno koncentracijos įtraukimas pagerino kompleksinį modelį.

**3.12 lentelė.** Daugiamatės Cox regresijos pakartotiniam MI prognozuoti rezultatai

| Rodikliai                                                   | $\chi^2$ | p     | n  |
|-------------------------------------------------------------|----------|-------|----|
| $ADF_2agr_{7d} + CK_{i\dot{s}v}$                            | 12,1     | 0,02  | 42 |
| $ADF_2agr_{7d} + CK_{i\dot{s}v} + \text{fibrinogenas}_{7d}$ | 17,4     | 0,001 | 40 |

Pagal ROC analizės duomenis,  $ADF_2$  indukuota trombocitų agregacija 7 parą patikimai išskyrė ligonius į dvi grupes: su kartotiniu MI ir be kartotinio MI (3.8 pav.). Kritinė  $ADF_2$  agregacijos intensyvumo reikšmė nustatyta  $> 9$  proc., plotas po kreive 0,80 (0,74-0,85), jautrumas 88,2 proc., specifiškumas 64,4 proc.



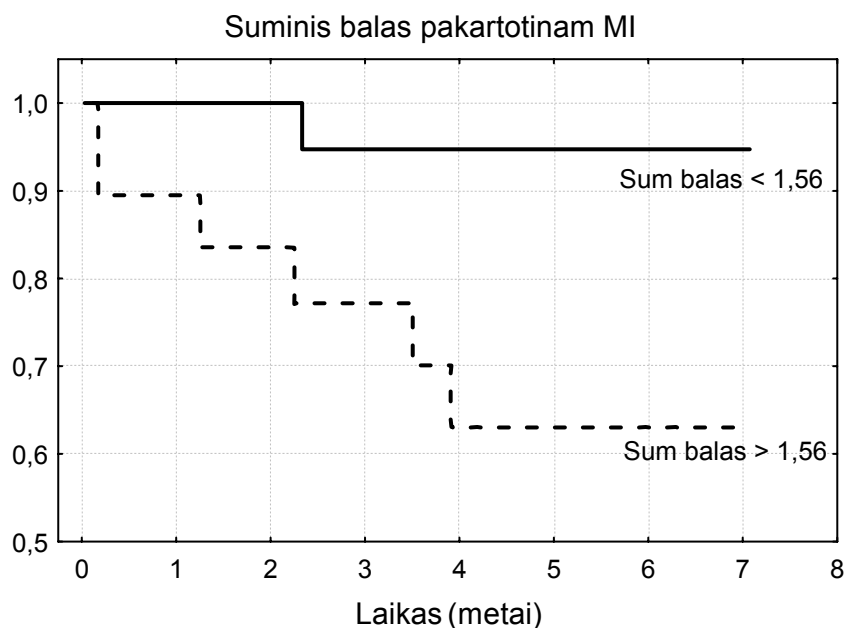
**3.8 pav.** ROC kreivė, parodanti  $ADF_2$  agregacijos 5-7 parą informatyvumą išskiriant į grupes ligonius, kuriems išsivystė pakartotinis MI, ir kuriems pakartotinis MI nebuvo stebėtas.

Pagal Cox regresijos ir ROC analizės duomenis buvo sudarytas suminis biocheminių rodiklių balas kartotiniam MI prognozuoti. Į šį suminį balą buvo įtraukta fibrinogeno koncentracija 7 parą,  $ADF_2$  indukuota trombocitų agregacija 7-ą parą ir CK aktyvumas išvykstant.

$$\text{Suminis balas} = 0,45 * \text{fibrinogenas}_{5-7d} + 1,11 * ADF_2 \text{ agr.} + 1,02 * CK_{i\dot{s}v}$$

Kiekvienam iš šioje lygtyje esančių kintamųjų buvo priskiriamas 1, jei šis rodiklis viršijo tam tikrą lygį: fibrinogenas<sub>7</sub> > 4,0 g/l, ADF<sub>2</sub> agr. > 9 proc., CK<sub>išvykstant</sub> > 148 U/l.

Pagal ROC analizės duomenis suminio balo kritinė reikšmė, patikimai išskirianti ligonius į dvi grupes: su kartotiniu MI ir be kartotinio MI, buvo >1,56. Plotas po kreive 0,81 (95 proc.PI: 0,66-0,91), jautrumas - 85,7 proc., specifiškumas - 82,9 proc. Rizika susirgti kartotiniu MI patikimai skyrėsi tiems ligoniams, kuriems suminis balas buvo ≤ 1,56, palyginus su tais ligoniais, kurių suminis balas > 1,56: šansų santykis 29,0 (95 proc. PI: 2,93-287) (3.9 pav.).



**3.9 pav.** Kaplano - Mejerio kreivės, priklausomai nuo suminio biocheminio balo pakartotinio MI išsivystymo rizikai įvertinti.

### 3.2.3. Ilgalaikio išgyvenamumo prognozė

Per visą stebėjimo laikotarpį mirusių ir išgyvenusių pacientų pagrindinių biocheminių ir klinikinių rodiklių vidurkiai yra nurodyti 3.13 lentelėje. Mirusiųjų ligonių amžiaus vidurkis buvo patikimai didesnis ( $63,2 \pm 8,7$  m.) nei išgyvenusiųjų ( $57,2 \pm 10,0$  m.;  $p < 0,001$ ), taip pat jiems buvo nustatyta mažesnė KS išstūmimo frakcija ūminio MI metu ( $37,7 \pm 10,6$  proc. palyginti su  $42,8 \pm 9,5$  proc.,  $p = 0,03$ ), didesnė fibrinogeno koncentracija 7-ą parą ( $5,4 \pm 1,7$  g/l palyginti su  $4,7 \pm 1,5$  g/l,  $p = 0,015$ ), didesnis ADF<sub>2</sub> indukuotos trombocitų agregacijos intensyvumas ( $12,4 \pm 5,8$  proc. palyginti su  $8,9 \pm 6,0$  proc.,  $p < 0,001$ ) ir didesnė maksimali TnT koncentracija ( $7,5 \pm 11,5$  ng/ml palyginti su  $3,3 \pm 4,3$  ng/ml,  $p < 0,001$ ).

Suskirstę ligonius į grupes pagal biocheminių rodiklių kvartilius, nustatėme letalios baigties šansų santykį lyginant atskirų kvartilių duomenis su I kvartiliu, o taip pat vidutinę išgyvenamumo trukmę atskiruose kvartiliuose bei įvertinome šių rodiklių trendą. Reikšmingų rodiklių rezultatai yra pateikiami 3.14 lentelėje. Iš šios lentelės duomenų matyti, kad svarbiausieji rodikliai, priklausomai nuo jų kvartilių lygmens, teikiantys didžiausią riziką neišgyventi yra fibrinogenas, spontaninės ir

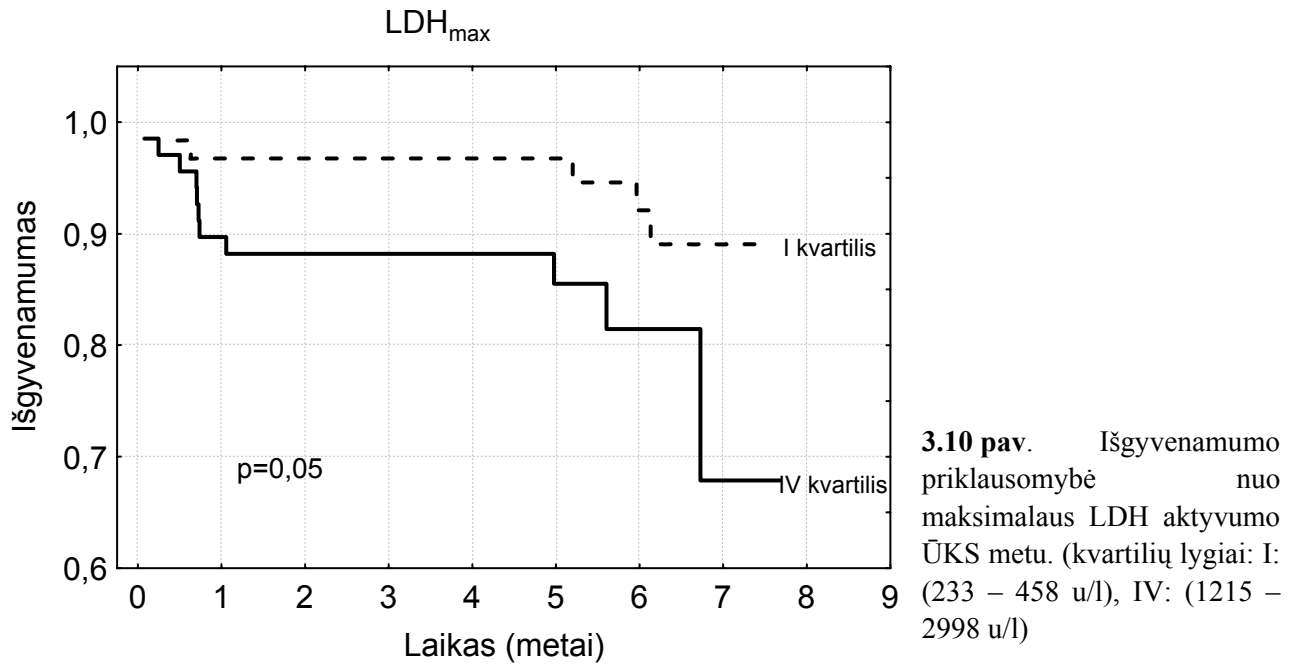
ADF indukuotos trombocitų agregacijos intensyvumas, kitų tirtų rodmenų kvartilų lygio ir išgyvenamumo priklausomybė statistiškai nepatikima.

**3.13 lentelė.** Mirusiųjų ir išgyvenusiųjų ligonių pagrindiniai biocheminiai rodikliai ŪKS metu

| Rodiklis                  | Išgyvenusiųjų grupė | Mirusiųjų ligonių grupė | p       |
|---------------------------|---------------------|-------------------------|---------|
| Amžius                    | 57,22 ± 9,99        | 63,16 ± 8,66            | 0,0006* |
| IF <sub>ūm. f.</sub>      | 42,82 ± 9,50        | 37,67 ± 10,65           | 0,03*   |
| KSGDD <sub>ūm. f.</sub>   | 47,91 ± 4,75        | 48,10 ± 6,23            | 0,84    |
| Fgn <sub>1d.</sub>        | 3,32 ± 1,08         | 3,66 ± 1,17             | 0,30    |
| Fgn <sub>5-7d.</sub>      | 4,70 ± 1,48         | 5,42 ± 1,70             | 0,015*  |
| Sp.agr. <sub>1d.</sub>    | 6,63 ± 5,60         | 8,00 ± 5,79             | 0,42    |
| Sp.agr. <sub>5-7d.</sub>  | 7,73 ± 5,86         | 8,90 ± 4,92             | 0,3     |
| ADF <sub>2agr.1d.</sub>   | 8,65 ± 5,99         | 12,38 ± 5,85            | 0,039*  |
| ADF <sub>2agr.5-7d.</sub> | 8,89 ± 5,90         | 13,14 ± 6,16            | 0,0004* |
| ADF <sub>1agr.1d.</sub>   | 50,06 ± 12,51       | 55,69 ± 12,15           | 0,13    |
| ADF <sub>1agr.5-7d.</sub> | 48,51 ± 13,98       | 55,10 ± 13,90           | 0,018   |
| Adr.agr. <sub>1d.</sub>   | 45,60 ± 20,45       | 41,77 ± 16,16           | 0,52    |
| Adr.agr. <sub>5-7d.</sub> | 40,66 ± 19,27       | 45,45 ± 14,2            | 0,20    |
| LDH <sub>1d.</sub>        | 797,79 ± 465,94     | 690,64 ± 445,95         | 0,42    |
| LDH <sub>2d.</sub>        | 981,32 ± 536,80     | 1095,25 ± 611,09        | 0,38    |
| LDH <sub>3-4d.</sub>      | 866,39 ± 474,44     | 948,01 ± 554,79         | 0,46    |
| LDH <sub>5-7d.</sub>      | 592,26 ± 269,85     | 623,55 ± 264,43         | 0,54    |
| LDH <sub>max</sub>        | 882,95 ± 516,02     | 957,18 ± 560,71         | 0,44    |
| CPK <sub>1d.</sub>        | 801,01 ± 737,15     | 730,57 ± 966,72         | 0,75    |
| CPK <sub>2d.</sub>        | 703,60 ± 653,41     | 689,90 ± 526,56         | 0,93    |
| CPK <sub>3-4d.</sub>      | 353,41 ± 262,73     | 418,89 ± 303,70         | 0,29    |
| CPK <sub>5-7d.</sub>      | 182,14 ± 95,58      | 182,38 ± 71,56          | 0,99    |
| CPK <sub>max</sub>        | 635,50 ± 655,08     | 694,97 ± 709,23         | 0,62    |
| TnT <sub>max</sub>        | 3,32 ± 4,31         | 7,53 ± 11,28            | 0,009*  |

**3.14 lentelė.** Išgyvenamumo trukmė ir rizika numirti priklausomai nuo biocheminių rodiklių lygio.

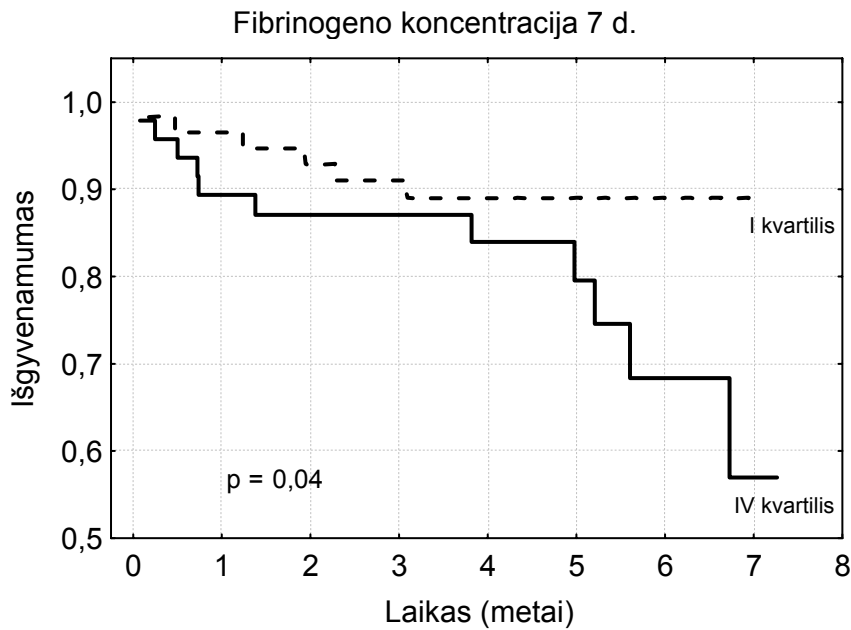
| Rodiklis                                         | 1 kvartilė          | 2 kvartilė          | 3 kvartilė          | 4 kvartilė          | Trendo <i>p</i> |
|--------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| <b>Fibrinogenas<sub>7d</sub>, g/l</b>            | <3,70               | 3,70-4,60           | 4,60-5,90           | >5,90               |                 |
| N                                                | 60                  | 50                  | 57                  | 53                  |                 |
| Šansų santykis (95 proc. PI)                     | 1                   | 1,0<br>(0,29-3,49)  | 1,69<br>(0,56-5,09) | 2,36<br>(0,81-6,89) |                 |
| Išgyvenamumo trukmė, m (95 proc. PI)             | 6,44<br>(6,0-6,89)  | 7,0<br>(6,44-7,57)  | 6,24<br>(5,7-6,78)  | 6,02<br>(5,37-6,67) | 0,037           |
| <b>Spontaninė agregacija<sub>7d</sub>, proc.</b> | <4                  | 4-7                 | 7-10                | >10                 |                 |
| N                                                | 48                  | 54                  | 58                  | 65                  |                 |
| Šansų santykis (95 proc. PI)                     | 1                   | 2,22<br>(0,56-8,87) | 2,06<br>(0,50-8,44) | 3,40<br>(0,90-12,8) |                 |
| Išgyvenamumo trukmė, m (95 proc. PI)             | 6,68<br>(6,29-7,07) | 6,72<br>(6,1-7,34)  | 6,47<br>(6,01-6,94) | 5,93<br>(5,36-6,50) | 0,083           |
| <b>ADF<sub>2</sub> agr<sub>1d</sub>, proc.</b>   | <6                  | 6-8                 | 8-13                | >13                 |                 |
| N                                                | 24                  | 22                  | 30                  | 18                  |                 |
| Šansų santykis (95 proc. PI)                     | 1                   | 2,3<br>(2,19-27,3)  | 3,83<br>(0,42-35,1) | 6,39<br>(0,68-59,6) |                 |
| Išgyvenamumo trukmė, m (95 proc. PI)             | 6,41<br>(5,97-6,86) | 6,67<br>(5,88-7,45) | 6,44<br>(5,86-7,03) | 5,42<br>(4,19-6,65) | 0,031           |
| <b>ADF<sub>2</sub> agr<sub>7d</sub>, proc.</b>   | <5                  | 5-8                 | 8-12                | >12                 |                 |
| N                                                | 64                  | 49                  | 57                  | 55                  |                 |
| Šansų santykis (95 proc. PI)                     | 1                   | 3,52<br>(0,65-18,9) | 4,34<br>(0,86-21,8) | 11,6<br>(2,52-53,6) |                 |
| Išgyvenamumo trukmė, m (95 proc. PI)             | 7,35<br>(7,08-7,62) | 7,02<br>(6,47-7,57) | 6,38<br>(5,89-8,86) | 5,78<br>(5,02-6,55) | <0,001          |
| <b>LDH<sub>max</sub>, u/l</b>                    | <458                | 458-688             | 688-1215            | >1215               |                 |
| N                                                | 64                  | 66                  | 69                  | 71                  |                 |
| Šansų santykis (95 proc. PI)                     | 1                   | 2,11<br>(0,68-6,55) | 1,55<br>(0,48-5,00) | 2,16<br>(0,71-6,61) |                 |
| Išgyvenamumo trukmė, m (95 proc. PI)             | 7,20<br>(0,71-6,61) | 6,65<br>(6,12-7,19) | 6,47<br>(6,03-6,91) | 6,60<br>(6,01-7,17) | 0,161           |
| <b>TnT<sub>max</sub>, ng/ml</b>                  | <0,23               | 0,23-1,83           | 1,83-4,71           | >4,71               |                 |
| N                                                | 24                  | 34                  | 33                  | 30                  |                 |
| Šansų santykis (95 proc. PI)                     | 1                   | 0,45<br>(0,07-2,84) | 0,70<br>(0,13-3,81) | 1,4<br>(0,3-6,56)   |                 |
| Išgyvenamumo trukmė, m (95 proc. PI)             | 6,92<br>(6,52-7,33) | 6,56<br>(6,13-6,99) | 6,58<br>(6,06-7,10) | 6,81<br>(6,24-7,37) | 0,41            |



Suskirsčius ligonius į kvartilius pagal maksimalų ūminės fazės LDH aktyvumą, kuris atspindi miokardo pažeidimo zonos dydį, buvo stebėta mažesnio išgyvenamumo tendencija IV kvartilyje palyginus su I kvartiliu ( $p=0,05$ ) (3.10 pav.).

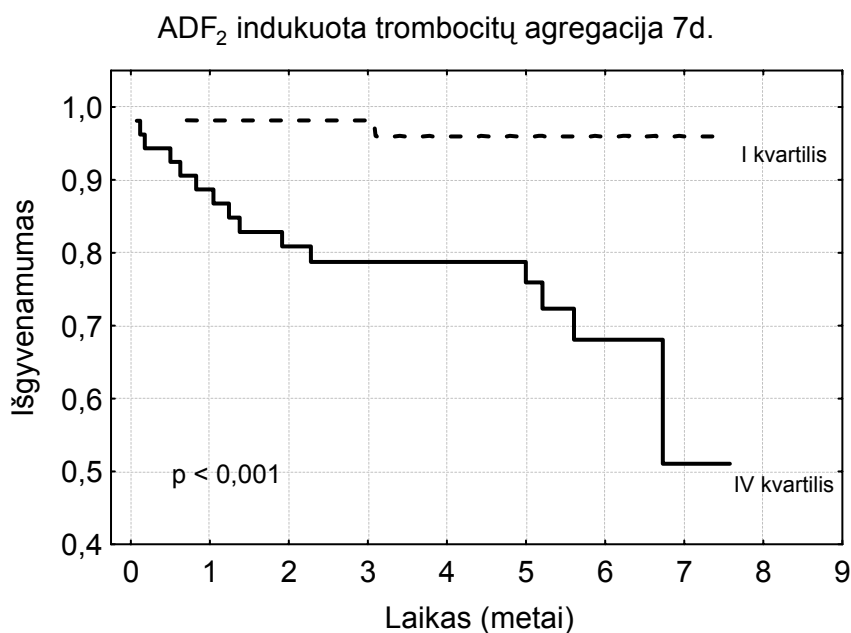
Suskirsčius ligonius į grupes pagal fibrinogeno koncentracijos 7-ą parą kvartilius (kvartilių lygiai: I –  $<3,7$  g/l, II –  $3,7 - 4,6$  g/l, III –  $4,6 - 5,9$  g/l, IV –  $> 5,9$  g/l), taip pat buvo stebėta mažesnis išgyvenamumas ligoniams, kurių fibrinogeno koncentracija viršijo IV kvartilio lygį lyginant su I kvartiliu ( $p=0,04$ ) (3.11 pav.).

Atlikus ROC analizę nustatyta kritinė fibrinogeno koncentracija 7-ą ŪKS parą, išskirianti ligonius į išgyvenusiujų ir mirusiųjų grupes, yra  $> 4,8$  g/l, plotas po kreive 0,62 (95 proc. PI: 0,56-0,69). Ligoniams, kurių fibrinogeno koncentracija 7-ą ŪKS parą viršijo 4,8 g/l, mirties rizika buvo 2,63 (95 proc. PI: 1,27-5,44) karto didesnė nei ligoniams, kurių fibrinogeno koncentracija buvo mažesnė nei 4,8 g/l.



**3.11 pav.** Išgyvenamumo priklausomybė nuo fibrinogeno koncentracijos 5-7 ŪKS parą lygio (kvartilių lygiai: I – <3,7 g/l, II – 3,7 – 4,6 g/l, III – 4,6 – 5,9 g/l, IV – > 5,9 g/l).

Suskirsčius ligonius į grupes pagal ADF<sub>2</sub> indukuotos trombocitų agregacijos intensyvumo kvartilius 7-ą parą, buvo stebėtas statistškai patikimai didesnis mirtingumas IV kvartilyje lyginant su I kvartiliu (kvartilių lygiai: I - <5 proc., II – 5-8 proc., III – 8-12 proc., IV - >12 proc.) ( $p < 0,001$ ) (3.12 pav.). Atlikus ROC analizę nustatyta, kad kritinis ADF<sub>2</sub> indukuotos trombocitų agregacijos 5-7 parą intensyvumas, išskiriantis ligonius į išgyvenusiujų ir mirusiųjų grupes, yra > 10 proc., o plotas po kreive 0,71 (95 proc. PI: 0,64-0,75). Ligoniams, kurių ADF<sub>2</sub> indukuotos trombocitų agregacijos intensyvumas 5 - 7 parą viršijo 10 proc., mirties rizika buvo 4,1 karto (95 proc. PI: 1,9-8,9) didesnė, nei ligonių su mažesne trombocitų agregacija.



**3.12 pav.** Išgyvenamumo priklausomybė nuo ADF<sub>2</sub> indukuotos trombocitų agregacijos 5-7 parą lygio (kvartilių lygiai: I - <5 proc, II – 5-8 proc., III – 8-12 proc., IV - >12 proc.).

Naudojantis vienmate Cox regresine analize buvo vertinama atskirų biocheminių rodiklių, jau ne kaip kategorizuotų į kvartilius, bet kaip tolydžiųjų kintamųjų, įtaka išgyvenamumui. Šios analizės metu nustatyti prognozei reikšmingi rodikliai yra pateikiami 3.15 lentelėje. Iš miokardo pažeidimo žymenų išgyvenamumui įtakos turėjo tik maksimali TnT koncentracija – padidėjus TnT koncentracijai 1 ng/ml, mirties rizika padidėjo 1,1 karto (95 proc. PI: 1,02 – 1,13). Išgyvenamumui įtakos turėjo ir fibrinogeno koncentracija 7-ą parą – koncentracijos padidėjimas 1 g/l mirties riziką padidina 1,4 karto (95 proc. PI: 1,1 – 1,6), taip pat ADF<sub>2</sub> indukuotos trombocitų agregacijos intensyvumas 7-ą parą – mirties rizika 1,1 (95 proc. PI: 1,03 – 1,14) bei spontaninės trombocitų agregacijos intensyvumas išrašant iš stacionaro – mirties rizika 1,1 (95 proc. PI: 1,02 – 1,13).

**3.15 lentelė.** Biocheminių rodiklių įtaka išgyvenamumo funkcijai.

| Rodiklis                            | n   | $\beta$ | $e^{\beta}$        | Wald'o kriterijus | P      |
|-------------------------------------|-----|---------|--------------------|-------------------|--------|
| Fgn <sub>1d.</sub>                  | 86  | 0,314   | 1,37 (0,77 – 2,22) | 1,265             | 0,261  |
| Fgn <sub>7d.</sub>                  | 220 | 0,273   | 1,43 (1,07 – 1,60) | 6,923             | 0,009* |
| Sp.agr. <sub>1d.</sub>              | 92  | 0,035   | 1,03 (0,95 – 1,12) | 0,696             | 0,404  |
| Sp.agr. <sub>7d.</sub>              | 225 | 0,029   | 1,03 (0,98 – 1,08) | 1,180             | 0,277  |
| Sp.agr. <sub>išv.</sub>             | 71  | 0,06    | 1,06 (1,02 – 1,11) | 8,05              | 0,005* |
| ADF <sub>2agr.</sub> <sub>1d.</sub> | 94  | 0,063   | 1,06 (1,01 – 1,13) | 3,938             | 0,047* |
| ADF <sub>2agr.</sub> <sub>7d.</sub> | 225 | 0,083   | 1,09 (1,03 – 1,13) | 11,459            | 0,001* |
| ADF <sub>1agr.</sub> <sub>1d.</sub> | 95  | 0,030   | 1,03 (0,99 – 1,07) | 2,079             | 0,149  |
| ADF <sub>1agr.</sub> <sub>7d.</sub> | 225 | 0,030   | 1,03 (1,01 – 1,06) | 4,756             | 0,029* |
| Adr.agr. <sub>1d.</sub>             | 95  | -0,010  | 0,99 (0,96 – 1,02) | 0,444             | 0,505  |
| Adr.agr. <sub>7d.</sub>             | 225 | 0,011   | 1,01 (0,99 – 1,03) | 1,384             | 0,239  |
| LDH <sub>max</sub>                  | 270 | 0,000   | 1,00               | 1,187             | 0,276  |
| CK <sub>max</sub>                   | 270 | 0,000   | 1,00               | 0,968             | 0,325  |
| CK-MB <sub>max</sub>                | 67  | 0,001   | 1,00               | 0,067             | 0,795  |
| TnT <sub>max</sub>                  | 121 | 0,072   | 1,08 (1,02 – 1,13) | 7,201             | 0,007* |

Remiantis vienmatės regresijos rezultatais buvo sudaryti daugiamačiai Cox regresijos modeliai, kurie yra pateikiami 3.16 lentelėje. Informatyviausias modelis išgyvenamumui prognozuoti buvo sudarytas iš fibrinogeno koncentracijos 7-ą parą, ADF<sub>2</sub> indukuotos ir spontaninės trombocitų agregacijos 7-ą parą bei maksimalaus LDH aktyvumo (modelio  $\chi^2 = 17,7$ ;  $p = 0,001$ ). Tiesa, vienmatės regresijos analizės metu nustatyta, kad su išgyvenamumu labiau yra susijusi TnT koncentracija, o ne LDH aktyvumas. Tačiau TnT koncentracija buvo nustatyta ne visiems ligoniams, todėl į daugiamačius modelius buvo įtrauktas LDH aktyvumas.

**3.16 lentelė.** Daugiamačiai Cox regresijos išgyvenamumo modeliai, sudaryti iš biocheminių žymenų.

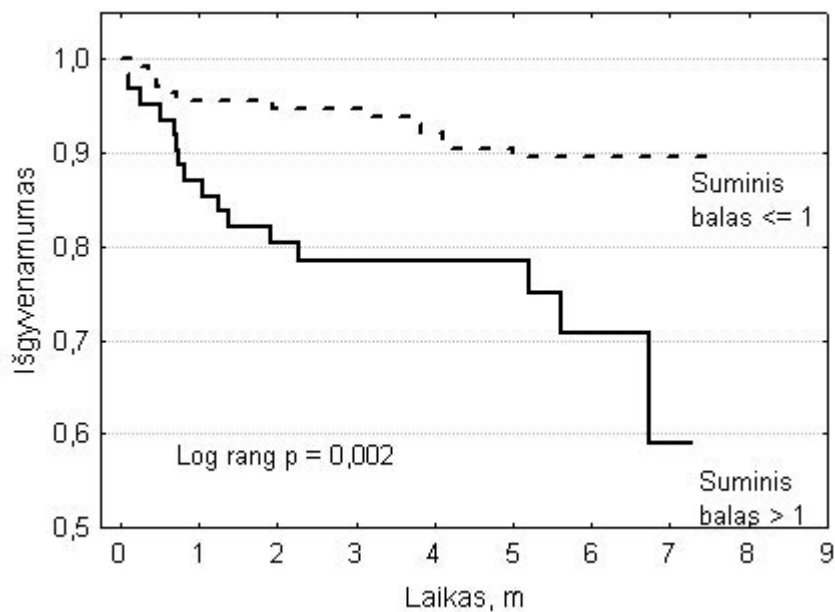
| Rodikliai                                                                                                    | $\chi^2$ | p     | n   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|-----|
| Fibrinogenas <sub>7d</sub> + TnT <sub>max</sub>                                                              | 11,0     | 0,004 | 105 |
| Fibrinogenas <sub>7d</sub> + ADF <sub>2</sub> agr. <sub>7d</sub>                                             | 14,5     | 0,001 | 104 |
| Fibrinogenas <sub>7d</sub> + ADF <sub>2</sub> agr. <sub>7d</sub> + LDH <sub>max</sub>                        | 14,8     | 0,002 | 199 |
| Fibrinogenas <sub>7d</sub> + ADF <sub>2</sub> agr. <sub>7d</sub> + Sp.agr <sub>7d</sub> + LDH <sub>max</sub> | 17,7     | 0,001 | 199 |

Pagal šiuos duomenis buvo sudaryti biocheminių rodiklių suminis balas išgyvenamumui prognozuoti:

$$\text{suminis balas} = LDH_{\max} + ADF_2 \text{ agr.}_{7 \text{ parą}} + \text{fibrinogenas}_{7 \text{ parą}} + \text{spontaninė agregacija}_{7 \text{ parą}}$$

Kiekvienam iš šioje lygtyje esančių kintamųjų buvo priskiriamas 1, jei šis rodiklis viršijo ketvirto kvartilio lygį, t.y.  $LDH_{\max} > 1215 \text{ u/l}$ ,  $ADF_2 \text{ agr.}_{7d} > 12 \text{ proc.}$ ,  $\text{fibrinogenas}_{7d} > 5,5 \text{ g/l}$ ,  $\text{spontaninė agregacija}_{7p} > 10 \text{ proc.}$

Atlikus Cox regresinę analizę, nustatyta kad šiam balui padidėjus 1, mirties rizika padidėja 1,57 (95 proc. PI: 1,20-2,05) karto (3.13 pav.). Tai reiškia, kai bent vienas iš šių rodiklių: LDH aktyvumas, fibrinogeno koncentracija, spontaninė ar ADF<sub>2</sub> indukuota trombocitų agregacija viršija IV kvartilio lygį, rizika numirti padidėja 1,57 karto. ROC analizės duomenimis kritinė šio suminio balo reikšmė išskirianti ligonius į išgyvenusius ir mirusiuosius yra  $> 1,0$ ; o plotas po kreive 0,68 (0,61 – 0,74).



**3.13 pav.** Išgyvenamumo priklausomybė nuo suminio balo.

### 3.3. BNP dinamika ūminio MI metu bei ryšys su KS remodeliacija ir funkcija

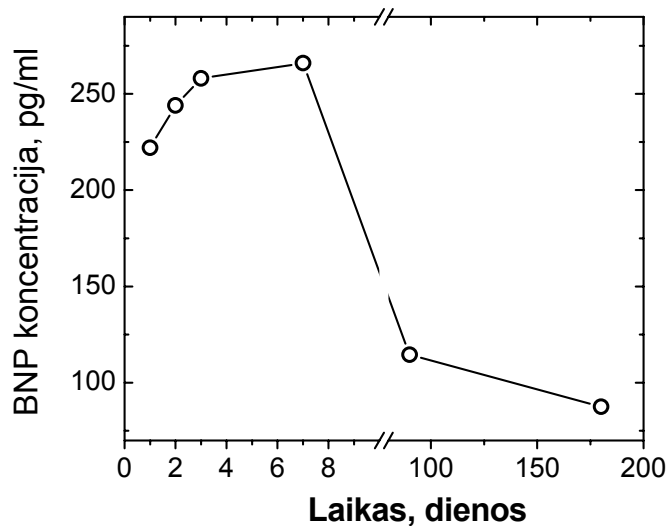
#### 3.3.1. BNP dinamika ūminio MI metu ir ryšys su miokardo pažeidimo žymenimis.

Siekiant nustatyti BNP koncentracijos dinamiką ligoniams, sergantiems ūminiu MI, jos ryšį su miokardo nekrozės žymenimis bei biocheminių žymenų ryšį su KS remodeliacija buvo ištirta dar 30 ligonių. Apibendrinta tirtųjų ligonių klinikinė charakteristika yra pateikiama 3.17 lentelėje.

**3.17 lentelė.** Klinikiniai tirtųjų ligonių požymiai.

| Charakteristika                                            | Vidurkis $\pm$ SN | n (proc.) |
|------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|
| Amžius, m.                                                 | 60 $\pm$ 8.5      |           |
| Vyrai                                                      |                   | 27 (90)   |
| Laikas nuo skausmų pradžios iki pateikimo į ligoninę, val. | 12.8 $\pm$ 23.0   |           |
| Diagnozė                                                   |                   |           |
| Q bangos MI                                                |                   | 27 (90)   |
| Be Q bangos MI                                             |                   | 2 (6,7)   |
| NKA                                                        |                   | 1 (3,3)   |
| Priekinis miokardo infarktas                               |                   | 20 (66)   |
| Atlikta PTKA                                               |                   |           |
| Sėkminga                                                   |                   | 19 (63)   |
| Nesėkminga                                                 |                   | 4 (13.3)  |
| Neatlikta                                                  |                   | 7 (23.3)  |
| Cukrinis diabetas                                          |                   | 2 (6.7)   |
| Arterinė hipertenzija                                      |                   | 4 (13.3)  |

Iš 30 ligonių, sirgusių ŪKS, padidėjusi BNP koncentracija virš gamintojo nurodyto referentinio lygio ( $> 50$  pg /ml) ūminės fazės metu buvo nustatyta 68 proc. ligonių pirmą parą, 82 proc. ligonių 2 parą ir 89 proc. ligonių 7 parą. BNP koncentracijos serume dinamika ūminės fazės metu ir poinfarktiniu laikotarpiu iki 6 mėnesių parodyta 3.14 paveiksle. Didžiausia BNP koncentracija ūminės fazės metu 16 ligonių buvo 1 – 2-ą ligos dienomis, o 14 ligonių didžiausia BNP koncentracija buvo nustatyta 7-ą parą. Vertinant BNP koncentracijos dinamiką, buvo nustatytas stiprus koreliacinis ryšys tarp BNP koncentracijos pirmą ir antrą parą ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,001$ ), pirmą ir septintą parą ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,007$ ), antrą ir septintą parą ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,001$ ). BNP koncentracija ūminės fazės metu buvo susijusi ir su vėliau po MI nustatyta BNP koncentracija: pirmos paros BNP koreliavo su BNP lygiu praėjus trims mėnesiams ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,01$ ), šešiems mėnesiams ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,004$ ) ir dvejiems metams po MI ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,005$ ).



**3.14 pav.** BNP išsikyrimo dinamika ligoniams, sirgusiems ŪKS.

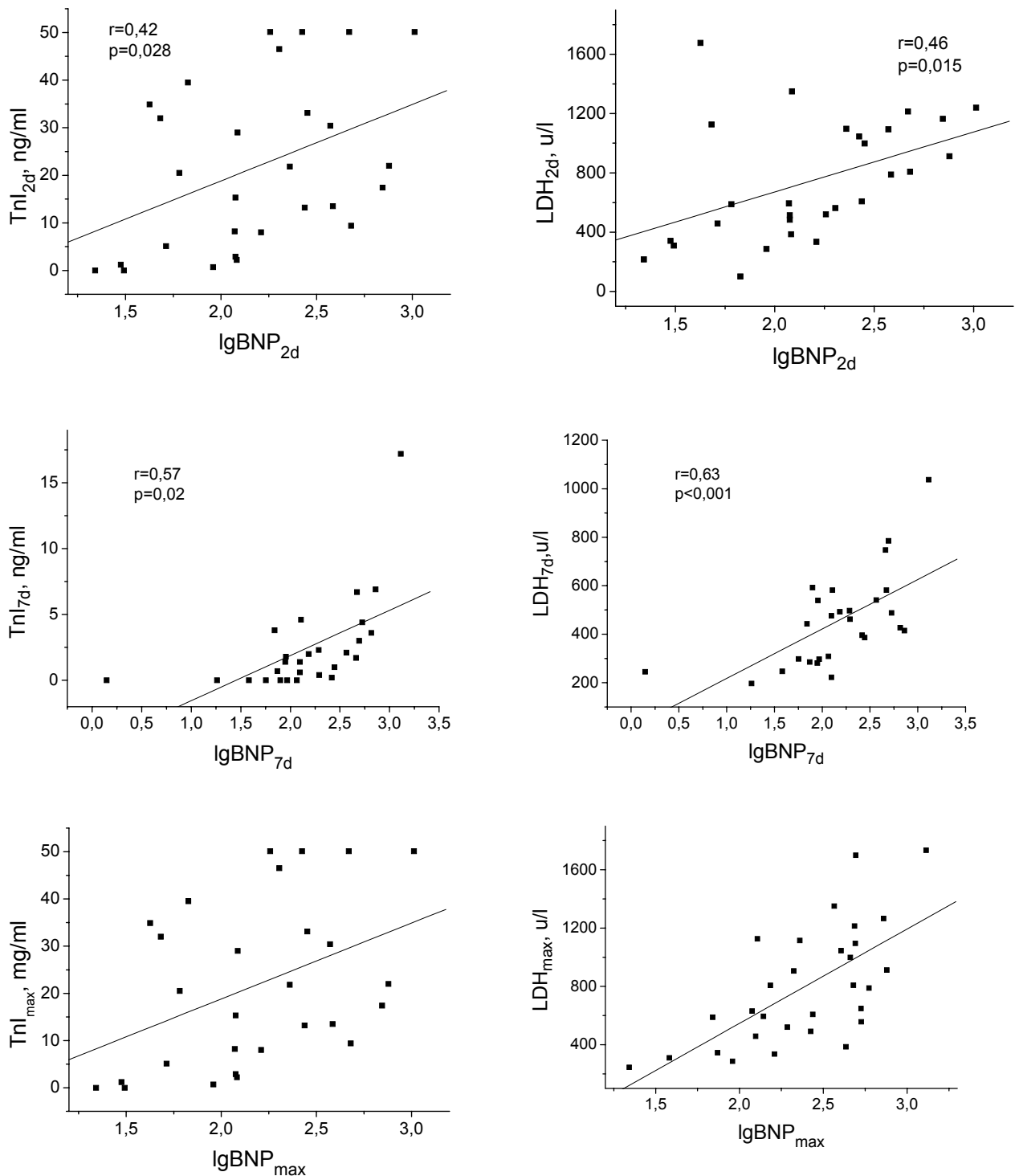
Lyginant BNP koncentracijos pokyčius ūminio MI metu su miokardo pažeidimo žymenų dinamika reikia pastebėti, kad padidėjusi BNP koncentracija būna ne tik pirmomis ūminio MI dienomis, bet ir praėjus savaitei nuo susirgimo pradžios: vidutinė BNP koncentracija 1-ą dieną buvo  $76,4$  ( $36,5 - 404$ ) pg/ml, 2-ą dieną  $142$  ( $64 - 328$ ) pg/ml ir 7-ą parą  $128$  ( $79 - 459$ ) pg/ml. O miokardo pažeidimo žymenų didžiausia koncentracija buvo 1-ą – 2-ą dienomis, ir paskui iki 7-os dienos patikimai sumažėjo: TnI koncentracija nuo  $21,1 \pm 17,3$  ng/ml iki  $2,4 \pm 3,7$  ng/ml,  $p < 0,001$ ; TnT koncentracija nuo  $1,2 \pm 0,9$  ng/ml iki  $0,6 \pm 0,7$  ng/ml,  $p = 0,006$  ir LDH aktyvumas nuo  $673 \pm 490$  u/l iki  $482 \pm 200$  u/l;  $p = 0,03$ .

**3.18 lentelė.** BNP ir miokardo pažeidimo žymenų ryšys ūminio MI metu.

|       | BNP    |       |        |        |        |         |
|-------|--------|-------|--------|--------|--------|---------|
|       | 1 para |       | 2 para |        | 7 para |         |
|       | r      | p     | r      | p      | r      | p       |
| LDH   | 0,26   | 0,279 | 0,46   | 0,015* | 0,63   | <0,001* |
| CK    | 0,10   | 0,672 | 0,25   | 0,203  | 0,25   | 0,207   |
| TnI   | 0,15   | 0,551 | 0,42   | 0,028* | 0,57   | 0,002*  |
| TnT   | 0,39   | 0,237 | 0,56   | 0,021* | 0,66   | 0,010*  |
| CK-MB | 0,17   | 0,499 | 0,61   | 0,001* | 0,26   | 0,198   |

Pirmą parą nustatyta BNP koncentracija nekoreliavo su miokardo nekrozės žymenų lygiu, tačiau antrą ir septintą parą nustatyta BNP koncentracija buvo susijusi su tuo pačiu metu nustatyta TnT ir TnI koncentracija bei LDH aktyvumu (3.18 lentelė). Nors 7-ą parą miokardo pažeidimo žymenų koncentracijos padidėjimas jau buvo nedidelis, tačiau didžiausia koreliacija tarp BNP ir miokardo pažeidimo žymenų koncentracijų buvo nustatyta būtent 7-ą parą: su LDH aktyvumu ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,001$ ), TnT koncentracija ( $r = 0,66$ ;  $p = 0,01$ ) ir TnI koncentracija ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,002$ ). Panašaus stiprumo koreliacinis ryšys buvo nustatytas ir tarp maksimalių BNP bei miokardo pažeidimo

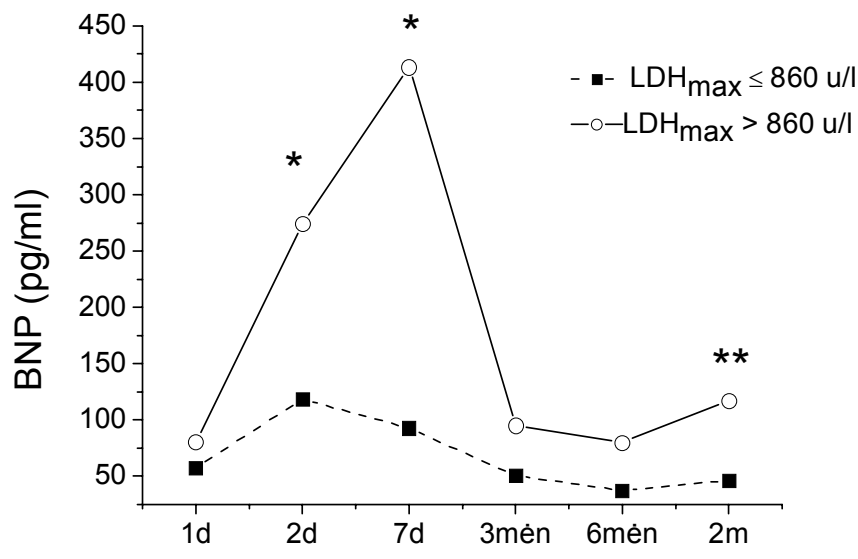
žymenų koncentracijų: LDH<sub>max</sub> aktyvumo ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,001$ ), TnT<sub>max</sub> koncentracija ( $r = 0,60$ ;  $p = 0,01$ ) ir TnI<sub>max</sub> koncentracija ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,023$ ) (3.15 pav.).



**3.15 pav.** BNP ir miokardo nekrozės žymenų ryšys 2-ą ir 7-ą ūminio MI parą, o taip pat tarp maksimalių šių žymenų reikšmių.

BNP koncentracija ūminio MI metu priklausė nuo miokardo pažeidimo dydžio įvertinto pagal maksimalų LDH aktyvumą. Ligoniams, kurių maksimalus LDH aktyvumas viršijo referentinį lygį

du kartus, t.y. buvo  $> 860$  u/l ( $n = 12$ ), antrą parą BNP koncentracija buvo reikšmingai didesnė (274,5 (162 – 584) pg/ml) nei ligonių, kurių maksimalus LDH aktyvumas neviršijo dviejų referentinių lygių (118,5 (56,1 – 171,5) pg/ml),  $p = 0,02$ . Dar labiau tarp šių pacientų grupių skyrėsi vidutinės BNP koncentracijos septintą parą: atitinkamai buvo 413,5 (128,0 – 654,0) pg/ml ir 92,8 (69,2 – 193) pg/ml,  $p = 0,005$ . Taip pat ir praėjus ilgesniam laikotarpiui po MI buvo stebima didesnės BNP koncentracijos tendencija: ligoniams su didesniu miokardo pažeidimu ( $LDH_{max} > 860$  u/l) praėjus 2 metams po MI buvo nustatoma didesnė BNP koncentracija (117,0 (67,6 – 135) pg/ml palyginti su 46,2 (26,8 – 103,1) pg/ml,  $p = 0,06$ ) (3.16 pav.).



**3.16 pav.** BNP koncentracijos (mediana) priklausomybė nuo maksimalaus LDH aktyvumo.

\* -  $p < 0,05$

\*\* -  $p < 0,1$

Ūminio MI metu BNP koncentracija buvo susijusi ir su hemostazės žymenimis: fibrinogeno koncentracija ir trombocitų agregacijos intensyvumu. Pirmą parą nustatyta BNP koncentracija koreliavo su fibrinogeno koncentracija bei su  $ADF_2$  ir adrenalinu indukuotos trombocitų agregacijos intensyvumu, taip pat su šiais rodikliais BNP koncentracija buvo susijusi ir septintą parą (3.19 lentelė).

**3.19 lentelė.** BNP koncentracijos ir hemostazės žymenų ryšys ūminio MI metu.

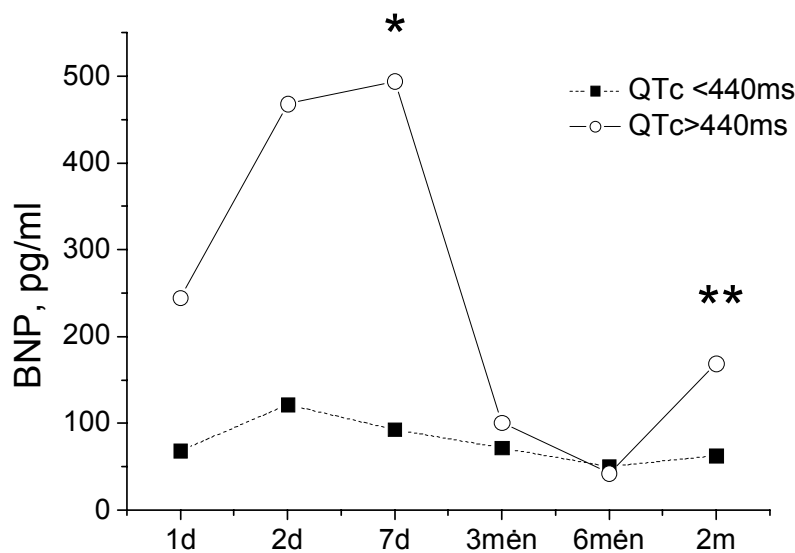
|                    | BNP    |       |        |       |
|--------------------|--------|-------|--------|-------|
|                    | 1 para |       | 7 para |       |
|                    | r      | p     | r      | p     |
| Fibrinogenas       | 0,53   | 0,021 | 0,55   | 0,003 |
| $ADF_2$ agregacija | 0,58   | 0,011 | 0,29   | 0,147 |
| Adr. agregacija    | 0,57   | 0,011 | 0,42   | 0,031 |

## 3.3.2. BNP ir QTc intervalo trukmės ryšys

Pirmą ir antrą ūminio MI parą nustatyta BNP koncentracija nebuvo susijusi su QTc intervalo trukme, tačiau septintos paros BNP koncentracija patikimai koreliavo su QTc ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,005$ , 3.17 pav.). QTc trukmė taip pat buvo susijusi su LDH aktyvumu antrą parą ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,006$ ) ir septintą parą ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,036$ ) bei su TnI koncentracija antrą parą ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,006$ ) ir septintą parą ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,013$ ).

Pacientams, kuriems QTc intervalo trukmė ūminės fazės metu buvo prailgėjusi  $> 440$  ms, po 2 metų buvo nustatytas didesnis KSGDD ( $57,3 \pm 15,6$  mm) nei pacientams, kurių QTc ūminėje fazėje buvo  $< 440$  ms ( $47,9 \pm 5,6$  mm),  $p = 0,03$ , nors ūminėje fazėje KSGDD tarp šių grupių nesiskyrė.

Taip pat pacientams, kuriems ūminėje fazėje buvo prailgėjusi QTc intervalo trukmė, didesnė BNP koncentracija buvo nustatyta ne tik ūminės fazės metu bet ir praėjus 2 m po MI.



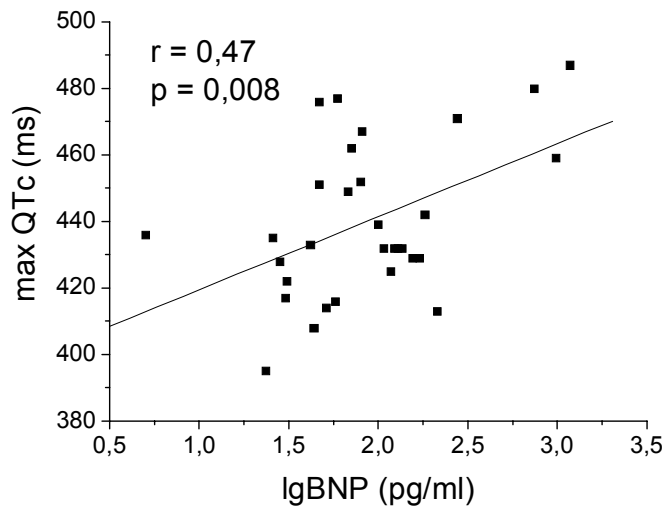
**3.17 pav.** BNP koncentracijos (mediana) priklausomybė nuo QTc prailgėjimo  $> 440$  ms ūminėje fazėje.

\* -  $p < 0,05$

\*\* -  $p < 0,1$

QTc trukmė ūminėje fazėje nekoreliavo su QTc po 2m ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,067$ ). Iš 7 pacientų, kuriems ūminės fazės metu buvo prailgėjęs QTc  $> 440$ , po 2m prailgėjęs QTc nustatytas 3 pacientams, 2 pacientams QTc trukmė buvo normali, o dar 2 pacientai į tyrimą neatvyko. QTc trukmė po 2 m buvo šiek tiek ilgesnė ( $434,8 \pm 21,5$  ms) nei ūminės fazės metu ( $424,5 \pm 25,3$ ), tačiau skirtumas nebuvo patikimas ( $p = 0,065$ ). Per 2 metus 15 pacientų QTc prailgėjo, o 9 pacientams – sumažėjo ar nepakito.  $\Delta$ QT nekoreliavo su ūminės fazės markeriais nei su BNP koncentracija, nei su KS dydžiais ar jų pokyčiais.

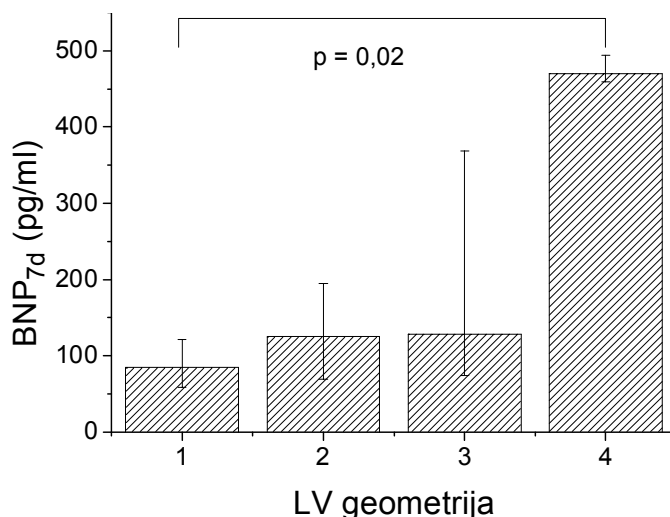
Po MI praėjus 2 metams BNP koncentracija taip pat buvo susijusi su maksimalia koreguoto QT intervalo trukme ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,008$ ; 3.18 pav.).



**3.18 pav.** BNP koncentracijos ir maksimalaus koreguoto QT intervalo ryšys.

### 3.3.3. BNP ir kairiojo skilvelio remodeliacijos charakteristikos.

Nagrinėjant biocheminių miokardo pažeidimo žymenų įtaką KS remodeliacijai, nustatyta, kad ligoniams, sergantiems ŪKS, BNP koncentracijos pokyčiai ūminės fazės metu buvo susiję su KS geometrija. Su KS geometrija geriausiai koreliavo ne pirmą ar antrą, o septintą parą nustatyta BNP koncentracija (Spirmano  $r = 0,42$ ;  $p = 0,03$ ). Ligoniams, kuriems ūminės fazės metu echokardiografiškai buvo nustatyta normali KS geometrija, septintą parą buvo nustatyta mažesnė vidutinė BNP koncentracija (84,1 (58,7 – 121) pg/ml nei ligoniams su pakitusia KS geometrija: ligoniams su koncentrine remodeliacija BNP koncentracija buvo 125 (69,2 – 165) pg/ml, su koncentrine hipertrofija – 128 (74 – 368) pg/ml, o su ekscentrine hipertrofija – 470 (459 – 494) pg/ml (3.19 pav.).



**3.19 pav.** BNP koncentracija (mediana (I ir III kvartilai)) 7-ą parą priklausomai nuo KS geometrijos (KS geometrija: 1 – normali, 2 – koncentrinė remodeliacija, 3 – koncentrinė hipertrofija, 4 – ekscentrinė hipertrofija).

Praėjus 3 mėn. po ūminio MI, KS geometrija buvo susijusi su BNP koncentracija nustatyta taip pat po 3 mėn. ir nebuvo susijusi su BNP koncentracija ūminio MI metu. Ligonų, kurių KS geometrija buvo normali, vidutinė BNP koncentracija buvo 84,6 (34,8 – 132) pg/ml, o esant koncentriniam remodeliavimuisi – 37,9 (17,3 – 64,7) pg/ml, koncentrinei hipertrofijai 84,5 (27 –

117) pg/ml) pg/ml ir ekscentrinei hipertrofijai 134 (71,7 – 1130) pg/ml. Ekscentrinės hipertrofijos grupėje BNP koncentracija buvo patikimai didesnė nei pacientų su koncentrine remodeliacija ( $p = 0,04$ ). Vėlesniame laikotarpyje po MI, praėjus 6 mėnesiams bei praėjus 2 metams po MI, KS geometrija nebuvo susijusi nei su ūminės fazės metu nustatyta BNP koncentracija, nei tuo pačiu metu kaip ir KS geometrija nustatyta BNP koncentracija.

Kaip vienas iš KS remodeliacijos žymenų buvo analizuojamas KS dydžio padidėjimas, kuris buvo vertinamas pagal KSGDD indekso pokytį. Ūminio MI metu KSGDD indeksas nekoreliavo su BNP koncentracija nei 1-ą, nei 2-ą, nei 7-ą parą, tačiau vėliau po MI praėjus 3 mėn, 6 mėn ir 2 metams BNP koncentracija buvo susijusi su KSGDD indeksu (3.20 lentelė).

**3.20 lentelė.** BNP koncentracijos ir KSGDD indekso ryšys.

|                     | KSGDD indeksas<br>ūminio MI metu |       | KSGDD indeksas<br>po 3 mėn |        | KSGDD indeksas<br>po 6 mėn |        | KSGDD indeksas<br>po 3 metų |        |
|---------------------|----------------------------------|-------|----------------------------|--------|----------------------------|--------|-----------------------------|--------|
|                     | r                                | p     | r                          | p      | r                          | p      | r                           | p      |
| BNP <sub>1d</sub>   | 0,46                             | 0,046 | 0,65                       | 0,011  | 0,45                       | 0,092  | 0,42                        | 0,139  |
| BNP <sub>2d</sub>   | 0,22                             | 0,252 | 0,35                       | 0,116  | 0,36                       | 0,088  | 0,35                        | 0,108  |
| BNP <sub>7d</sub>   | 0,26                             | 0,188 | 0,36                       | 0,105  | 0,46                       | 0,028  | 0,39                        | 0,077  |
| BNP <sub>3mėn</sub> | 0,20                             | 0,321 | 0,38                       | 0,071  | 0,52                       | 0,013* | 0,42                        | 0,048* |
| BNP <sub>6mėn</sub> | 0,16                             | 0,420 | 0,43                       | 0,040* | 0,42                       | 0,038* | 0,37                        | 0,076  |
| BNP <sub>3m</sub>   | 0,34                             | 0,093 | 0,28                       | 0,205  | 0,43                       | 0,054  | 0,49                        | 0,014* |

Per 2 metų po MI laikotarpį KSGDD indeksas  $> 5 \text{ mm/m}^2$  padidėjo tik keturiems pacientams, tačiau šiems pacientams buvo nustatyta didesnė BNP koncentracija antrą ūminio MI dieną (584 (249 – 865) pg/ml palyginus su 120 (67,2 – 202) pg/ml;  $p=0,04$ ), o taip pat ir praėjus 3 metams po MI (223 (152 – 729) pg/ml palyginus su 62,9 (29 – 103) pg/ml;  $p=0,002$ ). Pacientams, kuriems per 2 metus nuo MI padidėjo KSGDD indeksas, ūminio MI metu buvo nustatytos didesnės ir miokardo nekrozės žymenų koncentracijos: maksimalus LDH aktyvumas ( $1130 \pm 595 \text{ u/l}$  palyginus su  $683 \pm 323 \text{ u/l}$ ;  $p=0,04$ ) bei TnI koncentracija 7-ą parą ( $6,27 \pm 7,89 \text{ ng/ml}$  palyginus su  $1,68 \pm 1,94 \text{ ng/ml}$ ;  $p=0,03$ ).

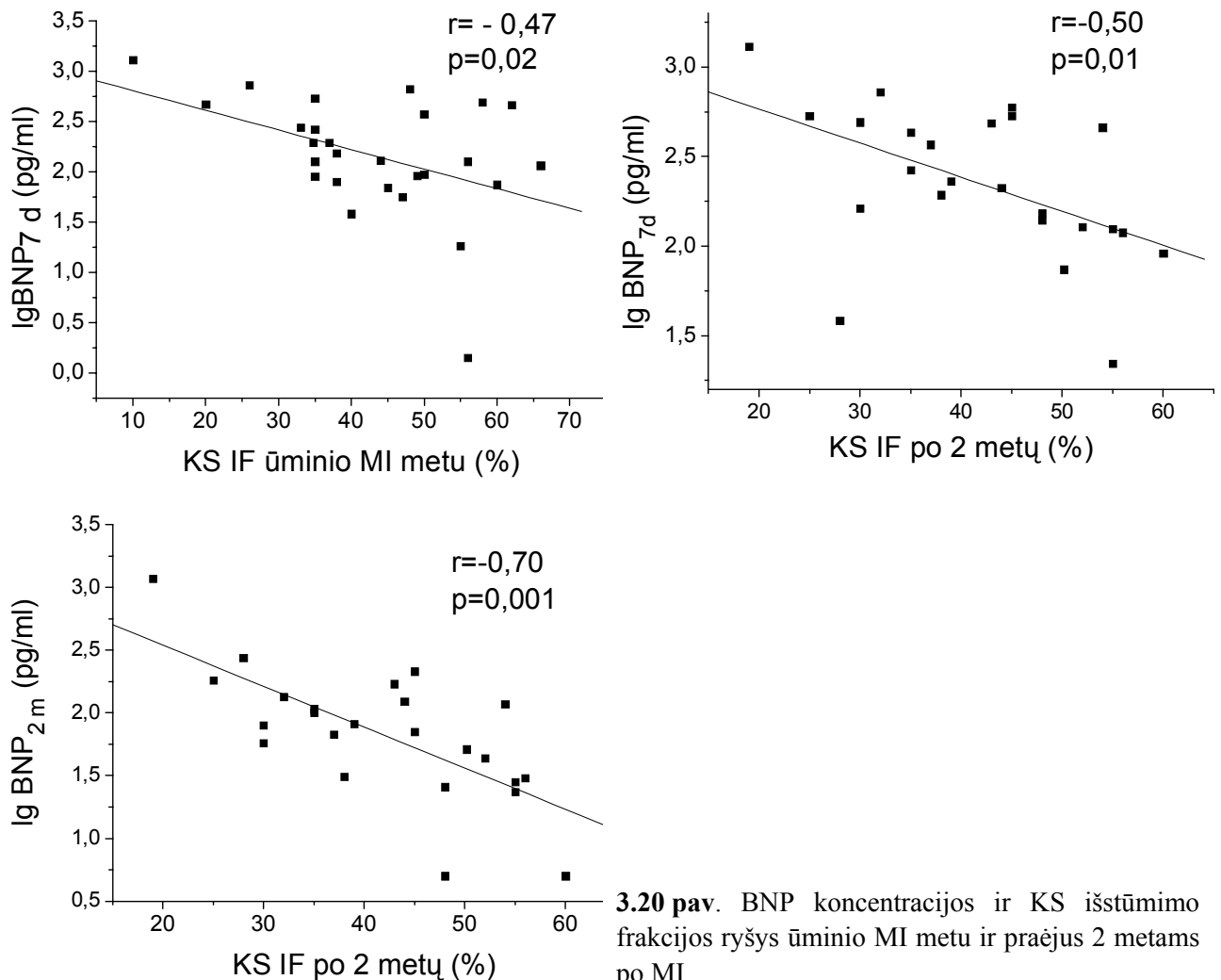
Logistinės regresijos rezultatai parodė, kad su KSGDD padidėjimu labiausiai yra susijusi BNP koncentracija 2-ą ūminio MI dieną ( $\chi^2 = 8,2$ , šansų santykis 2,16 (95proc. PI: 1.0 - 4.63) 100 pg/ml koncentracijos padidėjimui;  $p = 0,004$ ) bei BNP koncentracija po 2 metų po MI ( $\chi^2 = 11,2$ ; šansų santykis 14,9 (95proc. PI: 1,07 – 20,6) 100 pg/ml koncentracijos padidėjimui;  $p = 0,001$ ).

KSGDD indekso padidėjimas buvo susijęs ne tik su BNP koncentracija 2-ą parą, bet taip pat ir su BNP koncentracijos pokyčiu nuo 1-os – 2-os MI paros iki 7-os paros. Ligoniams, kuriems BNP koncentracija ūminio MI metu didėjo, t.y. 7-ą parą buvo didesnė nei pirmomis paromis, KSGDD indeksas per 2 metų laikotarpį po MI taip pat padidėjo nuo  $49,7 \pm 8,7 \text{ mm/m}^2$  iki  $52,9 \pm 10,8 \text{ mm/m}^2$ ,  $p = 0,04$ . Tuo tarpu pacientams, kuriems BNP koncentracija per pirmąją ūminio MI savaitę

mažėjo, KSGDD indeksas nepadidėjo: ūminio MI metu buvo  $50,1 \pm 6,6 \text{ mm/m}^2$ , o po 2 metų –  $49,8 \pm 9,0$ ;  $p = 0,8$ .

#### *KS disfunkcijos ir miokardo pažeidimo žymenų ryšys*

Buvo analizuojamas BNP koncentracijos ir KS sistolinės funkcijos ryšys ūminio MI metu ir vėlesniu laikotarpiu po MI. Visų tyrimų metu BNP koncentracija stipriai ir reikšmingai koreliavo su KS išstūmimo frakcija (3.21 lentelė). BNP koncentracija ūminio MI metu buvo susijusi su KS IF ne tik ūminės fazės metu, bet ir praėjus 3 – 6 mėnesiams bei 2 metams po MI (3.20 pav.). KS išstūmimo frakcija po 2 metų po MI taip pat buvo susijusi ir su kitų biocheminių žymenų lygiu ūminio MI metu. KS IF po 2 metų koreliavo su TnI bei fibrinogeno koncentracija 7-ą parą (atitinkamai,  $r = -0,46$ ;  $p = 0,04$  ir  $r = 0,47$ ;  $p = 0,03$ ).



**3.21 lentelė.** KS išstūmimo frakcijos ir BNP koncentracijos ryšys.

|                     | KS IF ūminio MI metu |       | KS IF po 3 mėn |       | KS IF po 6 mėn |       | KS IF po 3 metų |       |
|---------------------|----------------------|-------|----------------|-------|----------------|-------|-----------------|-------|
|                     | r                    | p     | r              | p     | r              | p     | r               | p     |
| BNP <sub>1d</sub>   | -0,47                | 0,044 | -0,65          | 0,012 | -0,31          | 0,263 | -0,67           | 0,009 |
| BNP <sub>2d</sub>   | -0,59                | 0,001 | -0,65          | 0,001 | -0,37          | 0,079 | -0,50           | 0,019 |
| BNP <sub>7d</sub>   | -0,43                | 0,024 | -0,60          | 0,003 | -0,67          | 0,000 | -0,44           | 0,044 |
| BNP <sub>3mėn</sub> | -0,52                | 0,006 | -0,57          | 0,004 | -0,62          | 0,002 | -0,51           | 0,013 |
| BNP <sub>6mėn</sub> | -0,46                | 0,012 | -0,51          | 0,011 | -0,42          | 0,032 | -0,54           | 0,007 |
| BNP <sub>3m</sub>   | -0,48                | 0,016 | -0,60          | 0,002 | -0,60          | 0,003 | -0,70           | 0,000 |

Norint nustatyti faktorius, turėjusius didžiausią įtaką KS išstūmimo frakcijos dydžiui po 2 metų po MI, buvo atlikta daugiamačė linijinė žingsninė regresinė analizė. Į modelį buvo įtaukti šie kintamieji: miokardo nekrozės žymenų, BNP ir fibrinogeno koncentracijos, nustatytos 1-ą, 2-ą ir 7-ą ūminio MI parą. Pagal šio modelio analizės rezultatus su KS išstūmimo frakcija nepriklausomai buvo susiję BNP koncentracija 2-ą parą ( $p < 0,001$ ), fibrinogeno koncentracija 7-ą parą ( $p = 0,008$ ) ir TnI koncentracija 7-ą parą ( $p = 0,038$ ), modelio  $r^2 = 0,95$ .

Norint išsiaiškinti, kokia kritinė BNP koncentracija ūminio MI metu galėtų padėti nustatyti pacientus, kuriems praėjus 2 metams po MI bus KS sistolinė disfunkcija, buvo atlikta ROC analizė. BNP koncentracija nustatyta 2-ą parą geriausiai tiko prognozuoti KS sistolinę disfunkciją po 2 metų, kritinė BNP koncentracija 2-ą parą buvo  $> 118$  pg/ml, plotas po kreive 0,70 (95 proc. PI: 0,47 – 0,88), specifiškumas 58,3 proc., jautrumas 90 proc.. Tuo tarpu praėjus 2 metams po MI, BNP koncentracija  $> 51,1$  pg/ml pacientus, kuriems yra sumažėjusi sistolinė funkcija (KS IF  $< 40$  proc.), išskyrė su 91 proc. jautrumu ir 62 proc. specifiškumu, o plotas po kreive buvo 0,75 (95 proc. PI: 0,53 – 0,90).

**3.3.4. Gydyimo įtaka biocheminių žymenų dinamikai**

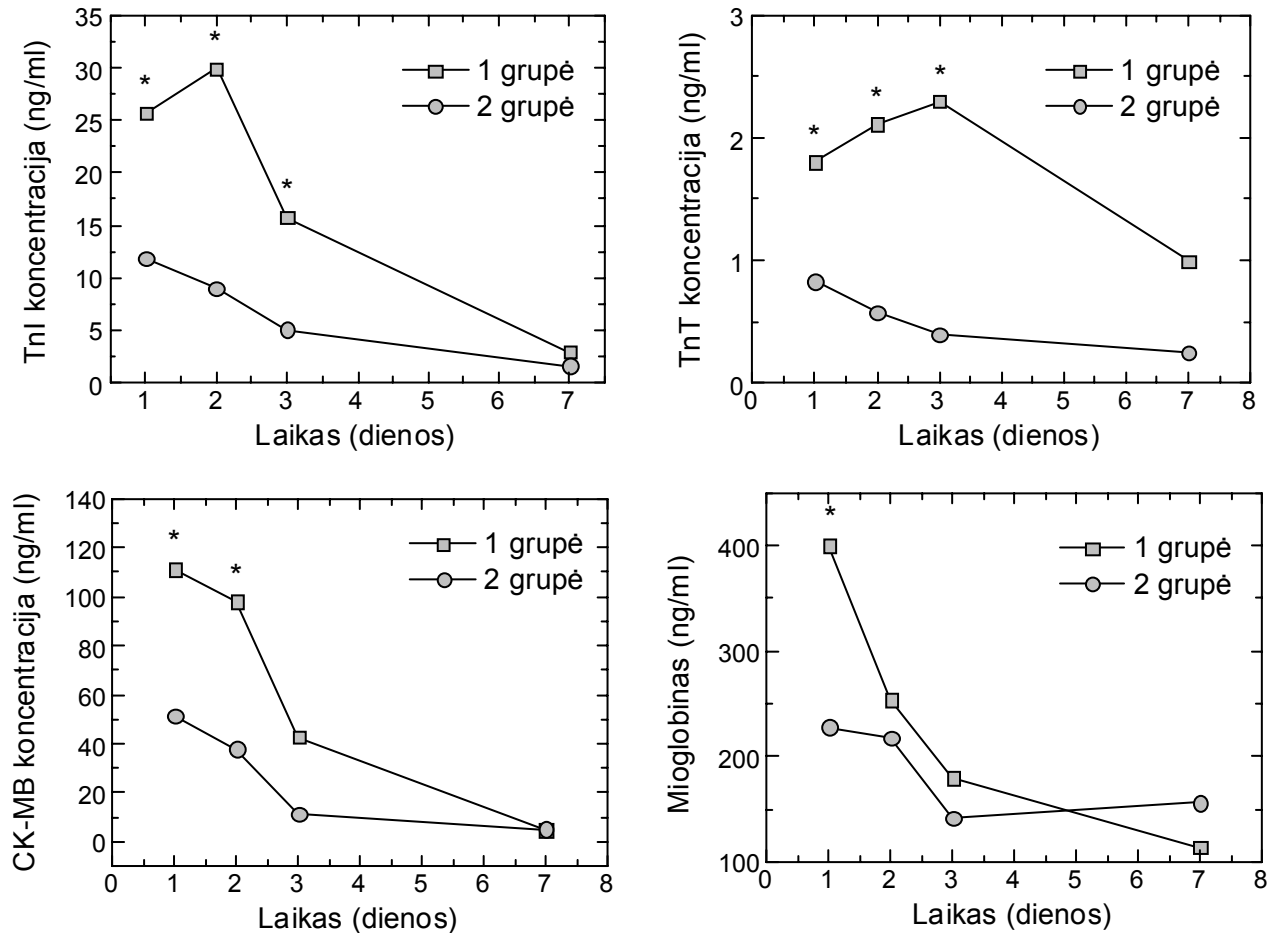
Nors šio tyrimo pagrindinis tikslas nebuvo išnagrinėti PTKA procedūros įtakos miokardo pažeidimo žymenų dinamikai, analizuojant duomenis buvo pastebėta, kad skiriasi biocheminių rodiklių lygiai tarp ligonių, kuriems buvo atlikta PTKA, ir ligonių, kuriems PTKA atlikta nebuvo ar kuriems nepavyko atstatyti kraujotakos. PTKA efektyvumas (sėkminga ar nesėkminga PTCA) buvo vertinamas pagal šią procedūrą atlikusio gydytojo išvadą.

Iš 30 tirtųjų ligonių sėkminga PTKA pirmąją parą buvo atlikta 19 ligonių, likusiems 11 ligonių PTKA buvo arba neatlikta (7 ligoniams), arba nesėkminga (4 ligoniams). Lyginant miokardo pažeidimo žymenų dinamiką tarp šių ligonių grupių, nustatyta, kad didesnės TnT, TnI, CK-MB koncentracijos ūminėje fazėje buvo ligoniams, kuriems buvo sėkmingai atlikta PTKA (3.21 lentelė). Šiems ligoniams taip pat buvo didesnė ir BNP koncentracija ūminės fazės 2-ą ir 7-ą parą, tačiau praėjus 3 mėn., 6 mėn. ir 3 metams po ŪKS, BNP koncentracija tarp sėkmingos PTKA ir

nesėkmingos PTKA grupių nesiskyrė (3.21 pav.). Kadangi ligoniams, kuriems buvo atlikta sėkminga PTKA, nustatyta ir mažesnė KS išmetimo frakcija ( $39,2 \pm 10,7$  proc. vs.  $48,5 \pm 13,9$  proc.,  $p < 0,05$ ) bei didesnis SJI ( $1,97 \pm 0,38$  vs.  $1,55 \pm 0,31$ ;  $p < 0,05$ ), todėl gali būti, kad didesnę kardiospecifinių žymenų išsiskyrimą sąlygojo didesnis pradinis miokardo pažeidimas. Tačiau net ir eliminavus IF ir SJI įtaką, miokardo pažeidimo žymenų koncentracija ūminėje fazėje išliko didesnė sėkmingos PTKA grupėje nei neatliktos ar nesėkmingos PTKA grupėje.

**3.21 lentelė.** Kardiospecifinių žymenų ir echokardiografinių parametrų dydžiai pavykusios ir nepavykusios PTKA grupėse.

| Žymuo                          | Sėkmingos PTKA grupė | Nesėkmingos ar neatliktos PTKA grupė | p       |
|--------------------------------|----------------------|--------------------------------------|---------|
| TnI <sub>1 para</sub> , ng/ml  | $25,7 \pm 18,4$      | $11,8 \pm 18,3$                      | 0,123   |
| TnI <sub>2 para</sub> , ng/ml  | $29,9 \pm 15,4$      | $9,0 \pm 12,3$                       | 0,001*  |
| TnI <sub>7 para</sub> , ng/ml  | $2,95 \pm 4,12$      | $1,57 \pm 2,28$                      | 0,342   |
| TnT <sub>1 para</sub> , ng/ml  | $1,81 \pm 0,72$      | $0,83 \pm 0,65$                      | 0,086   |
| TnT <sub>2 para</sub> , ng/ml  | $2,11 \pm 0,41$      | $0,58 \pm 0,79$                      | <0,001* |
| TnT <sub>7 para</sub> , ng/ml  | $0,99 \pm 0,97$      | $0,24 \pm 0,34$                      | 0,065   |
| BNP <sub>1 para</sub> , pg/ml  | 80,3(54,5 – 404)     | 50,4 (31,4 – 288,5)                  | 0,409   |
| BNP <sub>2 para</sub> , pg/ml  | 229,0 (119 – 468)    | 91,0 (31,1 – 162)                    | 0,019*  |
| BNP <sub>7 para</sub> , pg/ml  | 195,0 (92,8 – 494)   | 102,5 (38,2 – 128)                   | 0,047*  |
| BNP <sub>2 metai</sub> , pg/ml | 69,1 (31 – 135)      | 78,9 (27,9 – 117)                    | 0,891   |
| IF ūminė fazė, proc.           | $39,2 \pm 10,7$      | $48,5 \pm 13,9$                      | 0,049*  |
| IF <sub>2 metai</sub> , proc.  | $38,7 \pm 10,2$      | $45,4 \pm 11,4$                      | 0,148   |
| SJI ūminė fazė                 | $1,97 \pm 0,38$      | $1,55 \pm 0,31$                      | 0,006*  |
| SJI <sub>2 metai</sub>         | $1,88 \pm 0,38$      | $1,53 \pm 0,37$                      | 0,030*  |



**3.21 pav.** Miokardo nekrozės žymenų koncentracijos dinamika, priklausomai nuo PTKA sėkmės. 1 – grupė – pavykusi PTKA, 2 – nepavykusi arba neatlikta PTKA.

\* -  $p < 0,05$ , lyginant 1 ir 2 grupes.

### 3.3.5. Biocheminių ūminio MI žymenų ir BNP koncentracijos po 2 metų ryšys.

Po ūminio MI infarkto praėjus vidutiniškai  $2,93 \pm 0,95$  metams buvo ištirti 36 ligoniai, kuriems buvo atliktas fizinio krūvio mėginys, echokardiografinis tyrimas ir nustatyta BNP koncentracija prieš fizinį krūvį ir tuoj po krūvio. Pagrindiniai visų tiriamųjų rodikliai yra nurodyti 3.22 lentelėje.

**3.22 lentelė.** Ligonių, kuriems buvo atliktas fizinio krūvio mėginys, klinikinė charakteristika praėjus 2 metams po MI.

| Charakteristika                     | Vidurkis $\pm$ SD   | n (proc.) |
|-------------------------------------|---------------------|-----------|
| Amžius, m                           | 61,8 $\pm$ 9,7      |           |
| Laikas nuo MI, m                    | 2,93 $\pm$ 0,95     |           |
| Lytis (vyrai/moterys)               |                     | 34/2      |
| Rūkymas                             |                     | 11 (30,5) |
| <i>BNP koncentracija</i>            |                     |           |
| BNP <sub>prieš krūvį</sub> , pg/ml  | 78,9 (44,1 – 135)   |           |
| BNP <sub>po krūvio</sub> , pg/ml    | 83,5 (43,3 – 147,0) |           |
| $\Delta$ BNP, proc.                 | 111 $\pm$ 21,8      |           |
| <i>Echokardiografiniai duomenys</i> |                     |           |
| KSGDD, mm                           | 52,7 $\pm$ 9,2      |           |
| IF, proc.                           | 38,4 $\pm$ 12,6     |           |
| SJI                                 | 1,88 $\pm$ 0,48     |           |
| E/A                                 | 0,85 $\pm$ 0,47     |           |
| KS geometrija                       |                     |           |
| • normali                           |                     | 8 (22,2)  |
| • koncentrinė remodeliacija         |                     | 11 (30,5) |
| • koncentrinė hipertrofiacija       |                     | 4 (11,1)  |
| • ekscentrinė hipertrofiacija       |                     | 13 (36,2) |
| <i>VEM parametrai</i>               |                     |           |
| Bendras galingumas, W               | 110,4 $\pm$ 24,2    |           |
| Pasiektas galingumas, proc.         | 38,2 $\pm$ 5,98     |           |
| Fizinio krūvio trukmė, min          | 6,03 $\pm$ 1,72     |           |
| Suminė ST segmento depresija        | 0,21 $\pm$ 0,18     |           |
| <i>Vartoti vaistai</i>              |                     |           |
| Aspirinas                           |                     | 27 (75)   |
| Beta adrenoreceptorių blokatoriai   |                     | 24 (66,7) |
| AKF inhibitoriai                    |                     | 28 (77,8) |
| Kalcio kanalų antagonistai          |                     | 4 (11,1)  |
| Nitratai                            |                     | 15 (41,7) |
| Diuretikai                          |                     | 6 (16,7)  |

BNP koncentracija po 2 metų buvo tiesiogiai susijusi su miokardo nekrozės žymenų lygiu ūminio MI metu. BNP koncentracija praėjus 2 m. po MI patikimai koreliavo su LDH aktyvumu, nustatytu visomis ūminio MI dienomis, o su labiau kardiopospecifiškų žymenų - TnI ir TnT - koncentracija tik nustatyta 7-ą ūminio MI parą (3.23 lentelė). BNP koncentracijos po 2 metų dydis labiau nei su miokardo nekrozės žymenimis koreliavo su BNP lygiu ūminio MI metu. Ligoniams, kuriems praėjus 2 metams BNP koncentracija viršijo referentinį lygį ( $> 50$  pg/ml), ūminio MI metu buvo nustatytas didesnis LDH aktyvumas 2-ą parą ( $811 \pm 393$  u/l palyginus su  $489 \pm 295$ ;  $p = 0,04$ ) bei didesnė BNP koncentracija 1-ą parą ( $113 (68,5 - 512,5)$  pg/ml palyginti su  $36,5 (12,5 - 54,5)$  pg/ml;  $p = 0,01$ ), BNP 2-ą parą ( $215 (121 - 385)$  pg/ml palyginti su  $67,2 (51,6 - 118)$  pg/ml;  $p = 0,007$ ) ir BNP 7-ą parą ( $278 (90,3 - 470)$  pg/ml palyginti su  $92,8 (69,2 - 128)$  pg/ml;  $p = 0,03$ ).

**3.23 lentelė.** BNP koncentracijos po 2 m. po MI koreliacija su biocheminių miokardo pažeidimo žymenų lygiu ūminio MI metu.

| BNP koncentracija po 2 m. |      |        |
|---------------------------|------|--------|
|                           | r    | p      |
| LDH <sub>1</sub> diena    | 0,52 | 0,014* |
| LDH <sub>2</sub> diena    | 0,43 | 0,012* |
| LDH <sub>7</sub> diena    | 0,45 | 0,007* |
| LDH <sub>max</sub>        | 0,44 | 0,006* |
| TnI <sub>1</sub> diena    | 0,29 | 0,286  |
| TnI <sub>2</sub> diena    | 0,34 | 0,116  |
| TnI <sub>7</sub> diena    | 0,59 | 0,004* |
| TnI <sub>max</sub>        | 0,24 | 0,238  |
| TnT <sub>1</sub> diena    | 0,26 | 0,318  |
| TnT <sub>2</sub> diena    | 0,28 | 0,175  |
| TnT <sub>7</sub> diena    | 0,55 | 0,023* |
| TnT <sub>max</sub>        | 0,24 | 0,227  |
| BNP <sub>1</sub> diena    | 0,46 | 0,062  |
| BNP <sub>2</sub> diena    | 0,50 | 0,014* |
| BNP <sub>7</sub> diena    | 0,51 | 0,007* |
| BNP <sub>max</sub>        | 0,52 | 0,003* |

BNP koncentracija praėjus 2 metams po MI buvo susijusi ne tik su miokardo pažeidimo žymenų, bet ir su hemostazės žymenų lygiu ūminio MI metu (3.24 lentelė).

**3.24 lentelė.** Logaritmiškai transformuotos BNP koncentracijos po 2m. po MI koreliacija su hemostazės rodikliais ūminės fazės metu.

| lgBNP <sub>2m</sub>                            |      |        |
|------------------------------------------------|------|--------|
|                                                | r    | p      |
| Fibrinogenas <sub>1</sub> diena                | 0,52 | 0,012* |
| Fbrinogenas <sub>7</sub> diena                 | 0,44 | 0,012* |
| Sp. agregacija <sub>1</sub> diena              | 0,34 | 0,128  |
| Sp. agregacija <sub>7</sub> diena              | 0,45 | 0,007* |
| ADF <sub>2</sub> agregacija <sub>1</sub> diena | 0,44 | 0,048* |
| ADF <sub>2</sub> agregacija <sub>7</sub> diena | 0,25 | 0,145  |
| ADF <sub>1</sub> agregacija <sub>1</sub> diena | 0,28 | 0,204  |
| ADF <sub>1</sub> agregacija <sub>7</sub> diena | 0,25 | 0,149  |
| ADR agregacija <sub>1</sub> diena              | 0,48 | 0,025* |
| ADR agregacija <sub>7</sub> diena              | 0,39 | 0,019* |

BNP koncentracija po 2 m. tiesiogiai koreliavo su fibrinogeno koncentracija 1-ą ir 7-ą ūminio MI parą ( $r = 0,52$  ir  $r = 0,44$ , atitinkamai;  $p = 0,01$ ) bei su spontanine ir adrenalinu indukuota trombocitų agregacija 7-ą parą ( $r = 0,45$  ir  $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ). Ligoniams, kuriems praėjus 2 metams BNP koncentracija viršijo referentinį lygį ( $> 50$  pg/ml), 7-ą ūminio MI parą buvo nustatyta didesnė fibrinogeno koncentracija ( $6,5 \pm 1,8$  g/l palyginti su  $4,5 \pm 1,0$  g/l,  $p = 0,008$ ) bei didesnis

spontaninės ( $10,8 \pm 7,6$  proc. palyginti su  $4,4 \pm 2,3$  proc.,  $p = 0,02$ ) ir adrenalinu indukuotos trombocitų agregacijos intensyvumas ( $55,7 \pm 17,6$  proc. palyginti su  $33,6 \pm 15,1$  proc.,  $p = 0,005$ ).

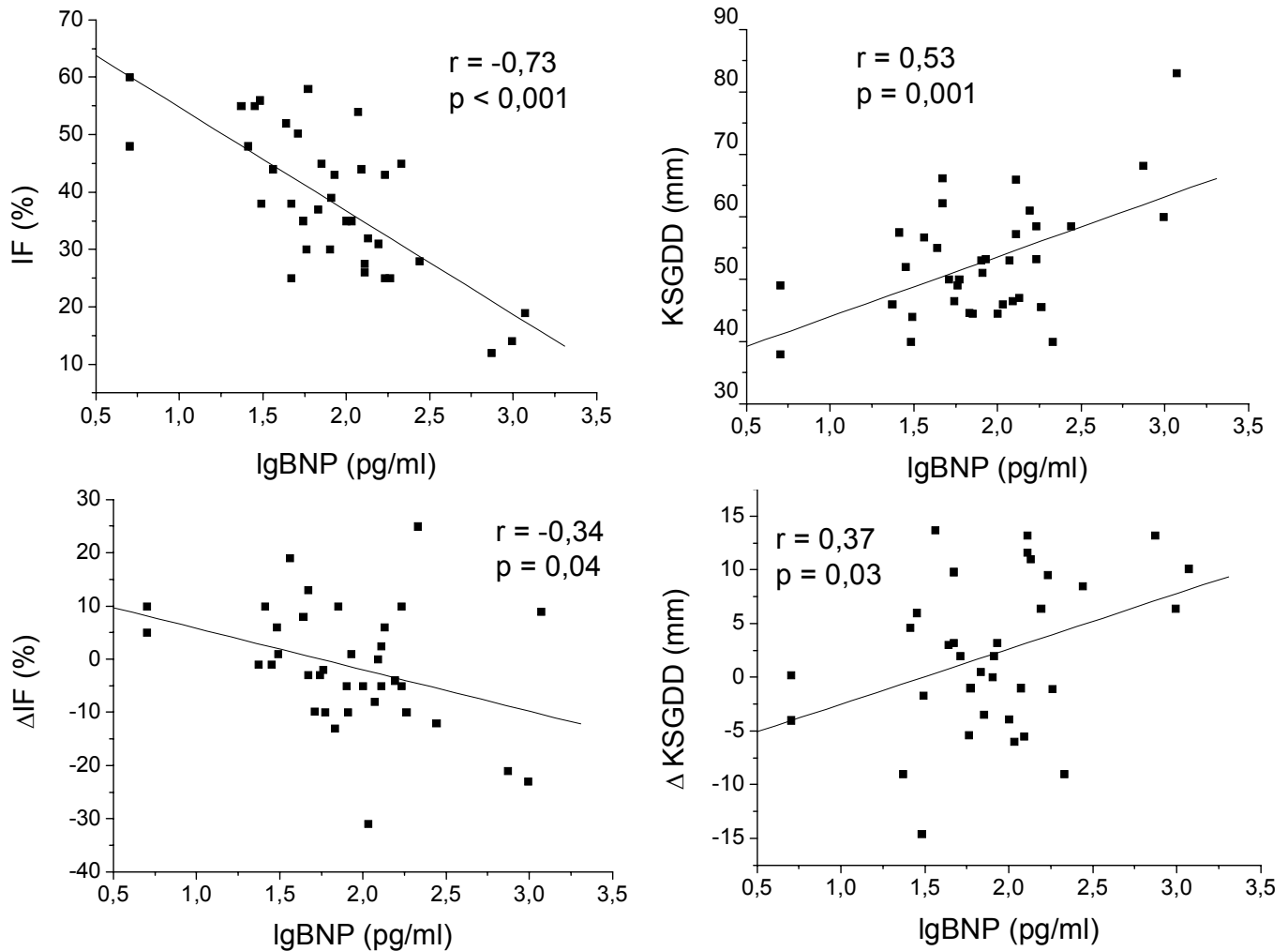
Norint nustatyti, kurie iš ūminės fazės miokardo pažeidimo žymenų turėjo didžiausią įtaką BNP koncentracijai po 2 m., buvo atlikta daugiamačė regresijos analizė. Į modelį buvo įtraukti visi rodikliai, kurie pagal vienmatės regresinės analizės rezultatus buvo susiję su BNP<sub>2m</sub> esant patikimumui  $p < 0,1$ . Pritaikius žingsninę analizę, nustatyta, kad daugiausiai įtakos BNP koncentracijai po 2 m. turėjo BNP koncentracija 1-ą ūminio MI dieną ( $\beta = 0,46$ ;  $p = 0,027$ ) ir TnI koncentracija 7-ą dieną ( $\beta = 0,55$ ;  $p = 0,013$ ), modelio  $r^2 = 0,95$ ;  $F = 73,9$ ,  $p < 0,001$ . Į modelį įtraukus vien tik hemostazės rodiklius ūminės fazės metu, nustatyta, kad su BNP koncentracija po 2 m. labiausiai yra susijusi fibrinogeno koncentracija 1 dieną ( $\beta = 0,51$ ;  $p = 0,009$ ) ir spontaninė agregacija 7 dieną ( $\beta = 0,38$ ;  $p = 0,044$ ), modelio  $r^2 = 0,37$ ;  $F = 8,6$ ,  $p = 0,03$ . Kuomet į modelį buvo įtraukti ir miokardo pažeidimo žymenys, ir hemostazės rodikliai, tuomet su BNP<sub>2m</sub> labiausiai buvo susijusi TnI koncentracija 7 parą ( $\beta = 1,1$ ;  $p < 0,001$ ) ir spontaninė agregacija 7 parą ( $\beta = 0,68$ ;  $p = 0,001$ ), modelio  $r^2 = 0,98$ ;  $F = 136$ ,  $p < 0,001$ .

### 3.25 lentelė. Echokardiografinių rodiklių trendai pagal BNP koncentracijos kvartilius.

| Rodiklis      | BNP koncentracijos po 2 m. kvartiliai |                           |                         |                    | Skiriasi                             | Trendo $p$ |
|---------------|---------------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------------------|------------|
|               | I (<44,1<br>pg/ml)                    | II (44,1 -<br>78,9 pg/ml) | III (78,9-135<br>pg/ml) | IV (>135<br>pg/ml) |                                      |            |
| KSGDD, mm     | $48,7 \pm 7,2$                        | $51,8 \pm 7,6$            | $51,6 \pm 6,8$          | $58,7 \pm 12,5$    | I ir IV                              | 0,03       |
| IF, proc.     | $50,7 \pm 6,8$                        | $38,7 \pm 10,6$           | $37,3 \pm 8,8$          | $26,9 \pm 11,5$    | I ir II, III, IV<br>IV ir I, II, III | < 0,001    |
| SSS           | $0,48 \pm 0,11$                       | $0,42 \pm 0,07$           | $0,41 \pm 0,10$         | $0,37 \pm 0,10$    | I ir IV                              | 0,03       |
| SJI           | $1,50 \pm 0,40$                       | $1,84 \pm 0,43$           | $1,92 \pm 0,38$         | $2,25 \pm 0,45$    | I ir III, IV<br>IV ir I, II          | 0,001      |
| E/A           | $0,70 \pm 0,14$                       | $0,76 \pm 0,30$           | $0,85 \pm 0,33$         | $1,14 \pm 0,89$    |                                      | 0,06       |
| Perf indeksas | $0,51 \pm 0,27$                       | $0,52 \pm 0,13$           | $0,73 \pm 0,17$         | $0,78 \pm 0,18$    | I ir III, IV<br>II ir III, IV        | 0,002      |

#### BNP ryšys su echokardiografiniais rodikliais.

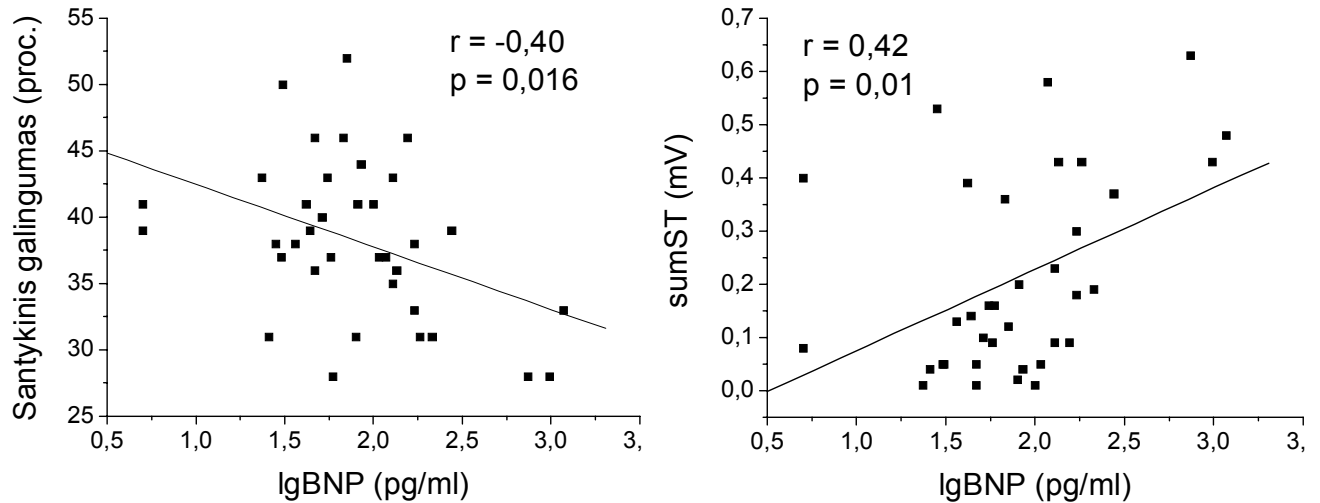
BNP koncentracija po 2 metų buvo susijusi su tuo pačiu metu atlikto echokardiografinio tyrimo rodikliais (3.25 lentelė). BNP<sub>2m</sub> koreliavo ne tik su sistolinę funkciją atspindinčiais rodikliais - IF ( $r = -0,73$ ;  $p < 0,001$ ) ir SJI ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,001$ ), bet ir su diastolinę funkciją atspindinčiu E/A ( $r = -0,50$ ,  $p = 0,003$ ), taip pat su KSGDD ( $r = 0,53$ ,  $p = 0,001$ ), tarpiskilvelinės pertvaros storiumu ( $r = -0,44$ ,  $p = 0,008$ ) ir santykiniu sienelių storiumu ( $r = -0,52$ ,  $p = 0,001$ ). Didesnė BNP koncentracija buvo susijusi su kairiojo skilvelio didėjimu bei sistolinės funkcijos blogėjimu per 2 metus po MI. BNP koncentracija tiesiogiai koreliavo su KSGDD pokyčiu per 2 metus ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,03$ ), bei atvirkščiai koreliavo su IF pokyčiu ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,04$ ; 3.22 pav.).



**3.22 pav.** BNP koncentracijos ryšys su KSGDD ir IF bei su šių rodiklių pokyčiu per 2 m. Kadangi BNP koncentracijos skirstinys nebuvo normalusis, statistinei analizei naudota logaritmiškai transformuota BNP koncentracija.

### 3.3.6. BNP ryšys su fizinio krūvio mėginio rodikliais

Ramybėje prieš krūvį nustatyta BNP koncentracija atspindėjo pacientų funkcinio pajėgumo rodiklius (3.26 lentelė). BNP koncentracija atvirkščiai koreliavo su pasiektu bendru galingumu ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,039$ ), santykinu galingumu proc. ( $r = -0,40$ ,  $p = 0,016$ ), fizinio krūvio trukme ( $r = -0,35$ ,  $p = 0,036$ ) bei fizinio krūvio metu maksimaliu sistoliniu AKS ( $r = -0,35$ ,  $p = 0,039$ ) ir diastoliniu AKS ( $r = -0,35$ ,  $p = 0,039$ ), o su sumine ST segmento depresija BNP koncentracija koreliavo tiesiogiai ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,01$ ; 3.23 pav.).



**3.23 pav.** BNP koncentracijos ramybėje ir fizinio krūvio parametrų ryšys.

**3.26 lentelė.** Pradinės BNP koncentracijos ir VEM parametrų ryšys.

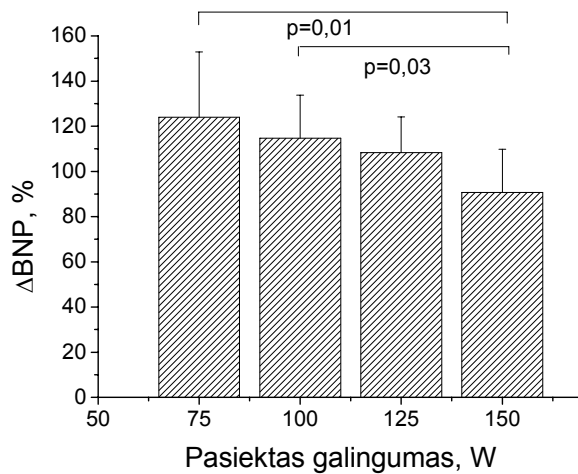
| Rodiklis                       | BNP kvartiliai     |                           |                         |                    | Skiriasi      | Trendo $p$ |
|--------------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------|---------------|------------|
|                                | I (<44,1<br>pg/ml) | II (44,1 -<br>78,9 pg/ml) | III (78,9-135<br>pg/ml) | IV (>135<br>pg/ml) |               |            |
| Bendras galingumas,<br>W       | 112,5±17,7         | 116,7±30,6                | 115,6±18,6              | 97,2±26,3          |               | 0,19       |
| Pasiektas galingumas,<br>proc. | 39,7±4,8           | 39,9±7,7                  | 39,2±3,4                | 34,1±5,9           | I-IV ir II-IV | 0,045      |
| SumST, mV                      | 0,18±0,18          | 0,12±0,10                 | 0,20±0,10               | 0,34±0,17          | I-IV ir II-IV | 0,03       |

#### *BNP koncentracijos pokytis po fizinio krūvio.*

Visoje tiriamųjų grupėje fizinis krūvis padidino BNP koncentraciją: BNP koncentracija ramybėje buvo 78,9 (44,1 – 135,0) pg/ml, o po krūvio 83,5 (43,3 – 147,0) pg/ml,  $p=0,01$ . Tačiau 11 pacientų BNP koncentracija po fizinio krūvio nepadidėjo. Šie pacientai VEM tyrimo metu pasiekė didesnę bendrą galingumą ( $122,7 \pm 23,6$  W), nei pacientai, kurių BNP koncentracija po krūvio padidėjo ( $103,1 \pm 21,2$  W). Taip pat pacientams, kuriems po krūvio BNP koncentracija nedidėjo, buvo nustatyta didesnė KS išstūmimo frakcija ( $44,6 \pm 10,8$  proc. palyginus su  $35,7 \pm 12,7$  proc.,  $p=0,05$ ) bei aukštesnis bazinis sistolinis AKS ( $144,9 \pm 12,8$  mmHg palyginus su  $132,8 \pm 17,2$  mmHg) ir diastolinis AKS ( $91,8 \pm 4,6$  mmHg palyginus su  $84,6 \pm 10,9$ ). Pacientams, kuriems po fizinio krūvio didėjo BNP koncentracija, buvo nustatyta didesnė pradinė BNP koncentracija, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai patikimas (86,0 (23,4 – 169) pg/ml palyginus su 74,7 (43,9 – 132) pg/ml,  $p>0,05$ ).

Vienmatė logistinė regresinė analizė parodė, kad didžiausią įtaką BNP koncentracijos didėjimui po fizinio krūvio turėjo sumažėjusi sistolinė funkcija, t.y. IF < 40 proc. (ŠS 6,5 (95 proc. PI: 1,3 –

31,8)), krūvio metu pasiektas bendras galingumas (ŠS 0,96 (95 proc. PI: 0,92 – 0,99)) ir maksimali QTc (ŠS 1,1 (95 proc. PI: 1,0 – 1,2)).



**3.24 pav.** BNP pokyčio po fizinio krūvio priklausomybė nuo VEM metu pasiekto bendro galingumo.

Vertinant, kurie parametrai turėjo didžiausią įtaką BNP koncentracijos pokyčiams, buvo nagrinėjamas santykinio BNP koncentracijos padidėjimo po fizinio krūvio ( $\Delta\text{BNP} = \text{BNP}_{\text{prieš krūvį}} / \text{BNP}_{\text{po krūvio}} \times 100 \text{ proc.}$ ) ryšys su echokardiografiniais ir funkcinio mėginio parametrais.  $\Delta\text{BNP}$  buvo tiesiogiai susijęs tik su pacientų funkciniu pajėgumu, t.y. VEM metu pasiektu bendru galingumu (3.24 pav.) ir atvirkščiai susijęs su pradiniu sistoliniu ir diastoliniu spaudimu.  $\Delta\text{BNP}$  nebuvo susijęs nei su echokardiografiškai įvertintais KS dydžiais bei išstūmimo frakcija, nei su pacientų amžiumi ar laiku praėjusiu po MI, taip pat nepriklausė ir nuo pradinio BNP lygio (3.27 lentelė).

**3.27 lentelė.**  $\Delta\text{BNP}$  ryšys su klinikiniais, echokardiografiniais ir VEM parametrais.

|                                   | $\Delta\text{BNP}$ |        |
|-----------------------------------|--------------------|--------|
|                                   | r                  | p      |
| $\text{BNP}_{\text{prieš krūvį}}$ | 0,10               | 0,555  |
| Pasiektas galingumas              | -0,44              | 0,007* |
| Amžius                            | 0,05               | 0,793  |
| Laikas po MI                      | -0,13              | 0,471  |
| KSGDD                             | 0,05               | 0,781  |
| IF                                | -0,28              | 0,101  |

#### *Funkcinio pajėgumo determinantai.*

VEM metu pasiektas galingumas atvirkščiai koreliavo su amžiumi ir tiesiogiai koreliavo su BNP koncentracija ramybėje ir po krūvio bei santykinio BNP koncentracijos pokyčių. Pasiektas

galingumas nekoreliavo su echokardiografiškai nustatyta KS sistoline funkcija, KSGDD nei su diastoline funkcija (3.28 lentelė).

### 3.28 lentelė. Fizinio pajėgumo determinantai.

|                                | Bendras galingumas, W |       | Pasiektas galingumas, proc. |       |
|--------------------------------|-----------------------|-------|-----------------------------|-------|
|                                | r                     | p     | r                           | p     |
| Amžius                         | -0,35                 | 0,039 | -0,49                       | 0,002 |
| IgBNP <sub>prieš krūvį</sub>   | -0,35                 | 0,039 | -0,40                       | 0,016 |
| IgBNP <sub>po krūvio</sub>     | -0,41                 | 0,014 | -0,43                       | 0,009 |
| $\Delta$ BNP                   | -0,44                 | 0,007 | -0,28                       | 0,095 |
| Suminis ST nusileidimas        | -0,21                 | 0,218 | -0,34                       | 0,045 |
| Sistolinis AKS <sub>max</sub>  | 0,31                  | 0,069 | 0,35                        | 0,041 |
| Diastolinis AKS <sub>max</sub> | 0,29                  | 0,091 | 0,40                        | 0,018 |

Pasiekto galingumo ir maksimalaus tam žmogui apskaičiuoto galingumo santykis, išreikštas procentais, taip pat buvo susijęs su amžiumi ir BNP koncentracija prieš krūvį, bet nebuvo susijęs su  $\Delta$ BNP. Pasiektas santykinis galingumas taip pat buvo susijęs ir su maksimaliu sistoliniu bei diastoliniu AKS fizinio krūvio metu bei atvirkščiai koreliavo su suminiu ST nusileidimu (3.28 lentelė).

Nagrinėjant, kurie rodikliai yra reikšmingiausi prognozuojant pacientų funkcinį pajėgumą, buvo atliekama daugiamaatės tiesinės regresijos analizė. Į modelį įtraukus visus kintamuosius, kurie buvo reikšmingai susiję su VEM metu pasiektu bendru galingumu vienmatėje regresijoje, ir atlikus žingsninę analizę nustatyta, kad didžiausią prognostinę reikšmę turėjo  $\Delta$ BNP ( $\beta = -0,47$ ;  $p = 0,005$ ), modelio  $r^2 = 0,22$ ;  $F = 9,1$ . Nepriklausomai nuo  $\Delta$ BNP su bendru galingumu buvo susijęs ir amžius ( $\beta = -0,33$ ;  $p = 0,032$ ), modelio  $r^2 = 0,31$ ;  $F = 7,1$ .

Norint išsiaiškinti, ar pagal pradinę BNP koncentraciją galima spręsti, ar VEM metu pacientas pasieks didesnę nei 100 W galingumą, buvo atlikta ROC analizė. Šios analizės rezultatai parodė, kad  $\text{BNP}_{\text{prieš krūvį}} > 99,2$  pg/ml su 57,9 proc. jautrumu ir 82,4 proc. specifiškumu išskiria ligonius, kurie VEM metu nepasiekė didesnio nei 100 W galingumo (plotas po kreive 0,70 (95 proc. PI: 0,52 – 0,84)).

#### 3.3.12. Su miokardo išemija fizinio krūvio metu susiję parametrai.

Miokardo išemiją atspindinti suminė ST segmento depresija (sum ST) tiesiogiai koreliavo su paciento amžiumi ir BNP koncentracija ramybėje ir po krūvio, bet nekoreliavo su  $\Delta$ BNP. Suminė ST depresija buvo atvirkščiai susijusi su funkcinio pajėgumo rodikliais, tačiau nebuvo susijusi su echokardiografiniais parametrais (3.29 lentelė). Pacientams, kuriems fizinio krūvio metu išsivystė ST depresija  $> 0,1$  mV, buvo nustatyta didesnė pradinė BNP koncentracija (117,0 (55,4 – 182,0) pg/ml), palyginus su pacientais, kuriems fizinio krūvio metu ST depresijos nebuvo (51,1 (30,1 –

99,2) pg/ml),  $p = 0,03$ . ROC analizės duomenimis BNP koncentracija prieš krūvį  $> 100$  pg/ml su 52,4 proc. jautrumu ir 86,7 proc. specifiškumu išskyrė ligonius, kuriems fizinio krūvio metu išsivystė suminė ST segmento depresija  $> 0,1$  mV (plotas po kreive 0,71 (95 proc.PI: 0,53 – 0,86)).

**3.29 lentelė.** Suminės ST segmento depresijos ryšys su klinikiniais parametrais.

|                              | Suminė ST segmento depresija |       |
|------------------------------|------------------------------|-------|
|                              | r                            | p     |
| Amžius                       | 0,54                         | 0,001 |
| IgBNP <sub>prieš krūvį</sub> | 0,42                         | 0,010 |
| IgBNP <sub>po krūvio</sub>   | 0,44                         | 0,008 |
| $\Delta$ BNP                 | 0,13                         | 0,452 |
| Pasiektas galingumas proc.   | -0,34                        | 0,045 |
| KS išstūmimo frakcija        | -0,28                        | 0,146 |
| KSGDD                        | -0,21                        | 0,220 |

## 4. Rezultatų aptarimas

Ligoniams, sirgusiems ŪKS, buvo nustatytas gana ryškus hiperfermentemijos indekso ir klinikinės ŪKS diagnozės neatitikimas. Net 5,1 proc. NKA ligonių buvo stebėta tipinė hiperfermentemija, o 22,8 proc. – abejotini kardiospecifinių žymenų pokyčiai. Be Q bangos miokardo infarkto grupėje 25,8 proc. ligonių hiperfermentemijos nebuvo, o 51,6 proc. – ji buvo mažai informatyvi. Tik 22,5 proc. ligonių be Q bangos miokardo infarkto grupėje buvo nustatyta tipinė hiperfermentemija. Ligoniams, sirgusiems Q bangos miokardo infarktu, tipinių pokyčių nebuvo 1,6 proc. atvejų, o 14,1 proc. atvejų pokyčiai abejotini.

Pagrindinė ūminių koronarinių sindromų diagnostinės klasifikacijos problema yra „aukso standarto“ nebuvimas. Pagal 2000 m. Europos kardiologų draugijos ir Amerikos kardiologų kolegijos bendrą susitarimą MI diagnozė nustatoma esant tipiskai miokardo nekrozės žymens koncentracijos kraujyje dinamikai bei dar bent vienam iš šių požymių: miokardo išemijos klinikiškiems simptomams; pataloginių Q bangų atsiradimui EKG ar kitiems išemijai būdingiems EKG pokyčiams (ST segmento pakilimui arba depresijai); vainikinių arterijų intervencijai (pvz., koronarų angioplastikai) [7]. Nors sveikų žmonių kraujyje iš viso neturi būti nustatoma nei troponino T, nei troponino I, tačiau pagal šias rekomendacijas viršutine normos riba yra laikoma 99-a referentinės kontrolinės sveikų žmonių grupės koncentracijos procentilė. Tai reiškia, kad bent 1 proc. sveikų žmonių gali būti nustatomas troponino T ar I padidėjimas net ir nesant miokardo pažeidimo. Šiame darbe nustatyta, kad ligoniams su ŪKS, kuriems buvo nustatytas LDH aktyvumo padidėjimas viršijantis normos ribą 2 kartus, visiems buvo rastas ir labiau kardiospecifiškų žymenų – troponino T ir CK-MB koncentracijos padidėjimas. Tačiau net 68 proc. ligonių, kuriems buvo nustatytas LDH aktyvumo padidėjimas, neviršijantis normos lygmens du kartus, buvo nustatytas TnT padidėjimas virš MI diagnostinės koncentracijos, ir net 32 proc. ligonių, kuriems nebuvo nei LDH, nei CK padidėjimo virš normos, buvo nustatyta padidėjusi TnT koncentracija. Taigi, galima teigti, kad ŪKS metu esant dideliui miokardo pažeidimui ir LDH bei CK fermentų aktyvumui viršijant normos ribą du kartus, labiau kardiospecifiškas troponino T tyrimas papildomos diagnostinės informacijos nesuteikia nei jautrumo, nei specifiškumo prasme. Kitų autorių duomenimis kardiospecifiškų troponino T ar troponino I padidėjimas nustatomas mažesnei daliai sergančių ŪKS ligonių, kuriems nėra LDH ir CK aktyvumo padidėjimo. B. Solymoss su bendraautorais ištyrė 115 ligonių su ŪKS bei nustatė, kad iš 87 pacientų, kuriems CK aktyvumas buvo normos ribose, 15 proc. buvo TnT padidėjimas  $> 0,1$  ng/ml [196]. H. Koukkunen ir kt. atliktame tyrime ligoniams, kuriems buvo nustatyta NKA diagnozė ir fermentų (LDH ir CK)

aktyvumas neviršijo normos ribų, padidėjusi TnT koncentracija buvo nustatyta 13 proc. ligonių, o padidėjusi CK-MB koncentracija – 15 proc.

Pagal PSO rekomendacijas MI diagnostikai naudojami kardiospecifiniai žymenys turi būti analizuojami dinamikoje ir atliekant jų kombinacijas. Troponinų T ar I vienkartinis ištyrimas, kuris turėjo atstoti “aukso testą” – kreatinkinazės ir laktatdehidrogenazės izofermentų dinamikos tyrimą, kaip buvo manoma tik pasirodžius šiems naujiems žymenims, pasirodė nepakankamas. Pirma, dėl to, kad ankstyvuojų ŪKS periodu troponinų jautrumas yra nepakankamas, o taip pat dėl troponino T bei I išsiskyrimo savitumų, kai kurių vaistų įtakos troponino I frakcijoms bei nustatamai koncentracijai [197, 198]. Mūsų tyrime nustatytas troponino T jautrumas diagnozuojant MI, praėjus vidutiniškai 11,7 val. nuo skausmo krūtinėje pradžios, buvo 85 proc., o specifiškumas 87,2 proc., t.y. šiek tiek mažesni nei kitų autorių nustatytas TnT jautrumas 87 proc. ir specifiškumas 93 proc. praėjus 10 val. nuo skausmų pradžios [199] bei atitinkamai 99 proc. ir 78 proc. praėjus 8 val. [200]. Mažesnis jautrumas ir specifiškumas galėjo susidaryti todėl, kad mes nagrinėjome ne specialiai parinktą ligonių grupę, o ligonius, kurie atvyko į ligoninę praėjus labai įvairiam laikui nuo skausmo krūtinėje pradžios (nuo 1 iki 24 val.).

Panašūs rezultatai gauti ir analizuojant troponino I tyrimą: nuo skausmo krūtinėje pradžios praėjus vidutiniškai 11,9 val TnI jautrumas diagnozuojant MI buvo 76 proc., o specifiškumas 76,2 proc. TnI jautrumas ir specifiškumas taip pat buvo mažesni nei aprašyta literatūroje (atitinkamai 96 proc. ir 93 proc. praėjus 18 val. nuo skausmo pradžios [200] bei 96 proc. ir 98 proc. praėjus 8 val. [201]).

Lyginant tarpusavyje troponino T ir troponino I tyrimus, nustatyta, kad tarp TnT ir TnI koncentracijų kraujyje buvo statistiškai patikima koreliacija ( $r = 0,77$ ), tačiau vertinant pagal slenkstines diagnostines koncentracijas, troponinų T ir I padidėjimo dažnis sutapo 91,3 proc. atvejų. Panašaus stiprumo koreliacinis ryšys tarp troponinų T ir I koncentracijų sergančiųjų ŪKS kraujyje buvo nustatytas ir kituose klinikiniuose tyrimuose [200, 201, 202]. Tyrime, kuriame buvo tiesiogiai palygintos troponino I, nustatyto “Opus” aparatu ir troponino T, nustatyto “Elecsys” aparatu, koncentracijos, buvo gauta, kad TnI ir TnT koncentracijų padidėjimas virš slenkstinių diagnostinių koncentracijų sutapo 87 proc. atvejų [203]. Nors klinikinių tyrimų tiesiogiai lyginančių troponino T ir I tyrimus nėra daug, tačiau yra aiški tendencija, kad dažniau nustatomas troponino T koncentracijos padidėjimas esant normaliai troponino I koncentracijai nei troponino I padidėjimas esant normaliai troponino T koncentracijai. Yra nemažai svarbių skirtumų tarp troponino T ir troponino I cheminės struktūros, biologinių savybių ir nustatymo metodų, todėl literatūroje diskutuojama, ar troponino T tyrimas yra jautresnis ir nustatantis mažesnę miokardo nekrozę, ar troponino I tyrimas yra specifiškesnis miokardo pažeidimui. Laisvas, nesujungtas kardiomiocitų citoplazmoje esantis troponinas T sudaro apie 7 proc., o troponinas I - 3,5 proc., kita troponinų

dalys yra sujungta sarkomere [197]. Troponinų pasiskirstymas ląstelėje lemia ir jų išsiskyrimo kinetiką pažeidus kardiomiocitus: anksčiau išsiskiria laisvi citozolyje esantys baltymai [204]. Troponinas T ir troponinas I iš pažeistų kardiomiocitų išsiskiria skirtingomis formomis: troponinas T - kaip TnT:TnI:TnC kompleksas, laisvas TnT ir mažesni imonoreaktyvūs fragmentai, o troponinas I - TnT:TnI:TnC ir TnI:TnC kompleksų sudėtyje ir laisvas TnI, kuris kraujotakoje tuoj pat sudaro kompleksus su TnC (miokardo ar griaučių raumenų kilmės) arba su kitais baltymais [205]. Kadangi troponinas I yra hidrofobiškas, jis jungiasi su kitais baltymais ar paviršiais ir todėl gali būti maskuojami jo antigeniniai epitopai. Patekęs į kraujotaką troponinas I yra nesunkiai modifikuojamas: fosforilinamas, oksiduojamas, lizuojamas, tuo tarpu, yra manoma, kad troponino T proteolizė yra mažiau išreikšta [206]. Be to, troponino T kiekis viename grame miokardo yra praktiškai dvigubai didesnis nei troponino I. Nepaisant šių troponino T ir troponino I skirtumų, mūsų darbe nustatytas TnT ir TnI tyrimų klinikinis informatyvumas, vertinant pagal plotą po ROC kreivėmis, nesiskyrė. Tačiau gali būti, kad statistiškai patikimo skirtumo nepavyko gauti dėl mažo ligonių, kuriems buvo atlikti abu TnT ir TnI tyrimai, skaičiaus.

Ūminius koronarinius sindromus sąlygoja kompleksinė sąveika tarp endotelio, trombocitų, kraujo krešėjimo ir uždegimo sistemų. Šias skirtingas patogenezės grandis atspindinčių biocheminių rodiklių deriniai gali turėti papildomos reikšmės vertinant ligonių, sergančiųjų ūminiais koronariniais sindromais, prognozę. Kokie biocheminių požymių kompleksai ūminės fazės metu ir vėlesniame sveikimo laikotarpyje galėtų būti svarbūs ligonio išgyvenamumui ir gyvenimo kokybei – šiuo klausimu literatūroje darbų sutinkama nedaug. Pastarųjų metų darbai daugiausiai skirti įvertinti biocheminių žymenų informatyvumą įvairių miokardo pakenkimų atveju, jų gydymo efektyvumo įvertinimui, artimajai prognozei. Jau seniai yra pastebėta, kad šalia daugelio klinikinių parametrų įprastinių kardiospecifinių žymenų (CK, LDH bei jų izofermentų) aktyvumo, o ypač troponino T arba I koncentracijos padidėjimas ūminiam ŪKS periode gali būti svarbiu prognostiniu indeksu. Šiame darbe nustatyta, kad ŪKS ligonių rizika buvo susijusi su kardiospecifinių žymenų pokyčiais: per vienerius metus mirusių ligonių maksimalus ūminės fazės LDH ir CK aktyvumas, taip pat maksimali TnT ir CK-MB koncentracija buvo didesnė nei išgyvenusiujų ligonių. Sudarant matematinius modelius blogos išeities (mirties, pakartotinio MI) per vienerius metus po ŪKS prognozavimui, nustatyta, kad į informatyvius kompleksus be kardiospecifinių žymenų - LDH maksimalaus aktyvumo ir TnT maksimalios koncentracijos ūminės fazės metu – įeina ir fibrinogeno koncentracija 7-ą parą bei maksimalios koronarų stenozės laipsnis. Literatūroje yra nemažai duomenų, kad didesnė troponino T ar troponino I koncentracija yra susijusi su blogesne prognoze [174,175], tačiau darbų, kuriuose sudarant prognostinius ŪKS ligonių rizikos vertinimo modelius, būtų atsižvelgta į fibrinogeno koncentraciją, iki šiol nebuvo mūsų žiniomis nebuvo ir pasirodė tik 2005 m. [207]. Tiesa, yra darbų, kuriuose kartu su kardiospecifiniais

žymenimis ŪKS ligonių rizikos vertinimui naudojama ir uždegimo žymens CRB koncentracija [192], o fibrinogenas yra ne tik krešėjimo sistemos faktorius, bet taip pat ir ūmios fazės uždegimo baltymas. Tad fibrinogeno koncentracijos pokyčiai ūminės fazės metu iš dalies gali atspindėti ir uždegiminę ŪKS patogenezės grandį.

Šiame darbe miokardo pažeidimo žymenys buvo tiriami ne vieną kartą, bet 3 arba 4 kartus ūminės fazės metu pagal stabilią schemą, o CK ir LDH aktyvumas bei BNP koncentracija ir hemostazės rodikliai buvo tiriami dinamikoje ir po ŪKS iki 2 m. Kaip parodė mūsų duomenys, daugeliui žymenų buvo būdingi ženklūs pokyčiai gydymo stacionare laikotarpiu. Todėl atlikus tikrai vieną tyrimą, ir ypač, jeigu nebuvo apibrėžtas tyrimo laikas, gauti duomenys gali tapti atsitiktiniais. Pavyzdžiui, 7 paros troponino I koncentracija koreliavo su KS išmetimo frakcija praėjus 3 mėn., 6 mėn. ir 2 metams po ŪKS, kai tuo tarpu nei troponino I koncentracija pirmą parą nei maksimali ūmios fazės troponino I koncentracija su KS išmetimo frakcija po 2 metų nekoreliavo.

Fibrinogeno koncentracijos ir spontaninės trombocitų agregacijos intensyvumo kitimas ūminiame ŪKS periode skyrėsi priklausomai nuo hiperfermentemijos išreikštumo. Maksimali fibrinogeno koncentracija, stebima 5-8-ą susirgimo parą, yra didžiausia ligoniams su išreikšta hiperfermentemija ir ji išlieka padidėjusi iki ligoniams išvykstant iš stacionaro. Spontaninė trombocitų agregacija 1-ą susirgimo parą ligoniams su išreikšta hiperfermentemija buvo patikimai didesnė negu be išreikštų hiperfermentemijos pokyčių. Krešėjimo rodiklių kitimas ūminėje ŪKS fazėje ligonių su išreikšta hiperfermentemija priklausė ir nuo išsivysčiusio ūminio širdies nepakankamumo laipsnio. Pirmą parą patikimai didžiausia trombocitų agregacija, o išvykstant iš stacionaro – didžiausia fibrinogeno koncentracija buvo nustatyta ligoniams, kuriems išsivystė sunkiausias ŪŠN. Ligonų, kuriems pirmą parą buvo nustatyta padidėjusi spontaninė agregacija, buvo patikimai mažesnė KS išmetimo frakcija ir didesnis miokardo pakenkimo išplitimo indeksas EKG. Gauti rezultatai adekvatūs literatūros duomenims, kad kraujo krešėjimo sistemos aktyvacija ŪKS metu yra glaudžiai susijusi su miokardo pažeidimo dydžiu [208, 209, 210].

Žinoma, kad trombocitų funkcijos pokyčiai nulemia ūmaus koronarinio sindromo vystymąsi ir vaidina svarbų vaidmenį miokardo infarkto patofiziologijoje [211]. Padidėjęs spontaninis trombocitų agregabilumas in vitro pranašauja 5 m. laikotarpyje nepalankias koronarines išeitis pacientams, išgyvenusiems po neseno MI [212]. Sergančiųjų MI padidėjęs vidutinis trombocitų tūris atvykus į stacionarą apibūdinamas kaip nepriklausomas širdies nepakankamumo rizikos veiksnys [213]. Mažų trombocitų agregatų susidarymas reikšmingai padidėja pacientams su nestabilia krūtinės angina palyginus su sergančiais stabilia krūtinės angina arba krūtinės skausminiu sindromu. Tai rodo, kad trombo susidarymo galimybė žymiai padidėja ir sergantiems NKA [214].

Pastaraisiais metais suaktyvėjo ryšio tarp biologinių uždegimo žymenų ir pacientų, sergančių ūmiu koronariniu sindromu, ligos prognozės paieškos. Ūmios fazės baltymų, tokių kaip C reaktyvinis baltymas (CRB) ir fibrinogenas tyrimas parodė, kad tik fibrinogeno lygis stacionarizavimo pradžioje buvo susijęs su infarkto dydžio žymenimis ( $r=0,58$ ;  $p=0.001$  su CK-MB;  $r=-0,44$ ;  $p=0.01$  su KS IF ir  $r=0,64$ ;  $p=0.001$  su thallium-201 nustatyto infarkto dydžiu) [215].

Fibrinogenas ir leukocitų skaičius yra nepriklausomi žymenys prognozuojant sergančiųjų stabilia krūtinės angina mirtį nuo širdies ir kraujagyslių susirgimų, MI arba revaskuliarizacijos riziką [216]. Uždegimo žymenys, endotelio funkcija ir krešėjimo sistemos pokyčiai taip pat buvo tirti ir ūmios nestabilios krūtinės anginos eigoje. Refraktorinės krūtinės anginos išsivystymo šansų santykis aukščiausioje kvartilėje palyginus su mažiausia kvartile biologiniams uždegimo markeriams buvo 2,19 - CRB, 2,83 - fibrinogenui ir 4,72 - eritrocitų nusėdimo greičiui [217]. Padidėjusi fibrinogeno ir CRB koncentracija sergančiųjų nestabilia krūtinės angina tik atvykus jiems į ligoninę patikimai susijusi su aukštu pasikartojančios krūtinės anginos, naujo MI ar mirties dėl kardiovaskulinių priežasčių dažniu [218]. Sergančiųjų ŪKS (NKA ir Q(-) MI) fibrinogeno koncentracija buvo reikšmingai padidėjusi tiems ligoniams, kuriems ligos eigoje išsivystė MI arba koronarinė mirtis [219, 220]. Pacientų su ŪMI, gydytų trombolize, sekimas 24 - 60 mėn. parodė, kad fibrinogeno ir CRB koncentracijos lygis ūmios fazės metu buvo susijęs su kardiovaskuline mirtimi arba nauju MI [221]. Tuo tarpu po 3 mėn. po ŪKS CRB nebuvo susijęs, o fibrinogenas rodė ribinę prognostinę reikšmę. Kada CRB ir fibrinogenas buvo įtraukti į multivariacinę analizę kartu su kitais prognostiniais faktoriais, šie uždegimo žymenys ne pridėjo daugiau prognostinės informacijos.

Tiriant ŪKS be ST pakilimo TnI, CRB, fibrinogenas ir homocisteinas pagal vienmatės analizės rezultatus 6 mėn. sekimo laikotarpyje po ūmaus periodo buvo patikimai susiję su pagrindinių nepalankių išiečių rizika [222]. Panašūs tyrimai, atlikti prieš sėkmingą perkutaninę koronarinę intervenciją, parodė, kad 8 mėnesių sekimo metu, CRB lygis buvo reikšmingai didesnis pacientams, kuriems išsivystė pakartotinė krūtinės angina, o fibrinogeno koncentracija buvo reikšmingai susijusi su pagrindinėmis nepalankiomis klinikinėmis išeitimis (pakartotinis PTKA, VAJO, MI ir mirtis) [223].

Dažniausia komplikacija atsirandanti ligoniams, sirgusiems ŪKS, o ypač miokardo infarktu, yra širdies nepakankamumas. Pirmieji klinikiniai širdies nepakankamumo epizodai dažniausiai pasireiškia pirmojo miokardo infarkto metu, sutrikus kontrakcinei funkcijai, sumažėjus minutiniam širdies tūriui, atsiradus stazei plaučiuose. Besimptominė ir simptominė miokardo disfunkcija dažnai lieka nediagnozuota, ypač tarp vyresnių negu 65 m. ligonių. Širdies nepakankamumo atsiradimo priežastys yra daugybinės: genetiniai defektai, širdies perkrovimas spaudimu bei tūriu, reumatas, infekcinis endokarditas, miokarditas, išemijos ar toksinių medžiagų sąlygotas miokardo pažeidimas.

Ankstyva širdies nepakankamumo diagnozė suteikia galimybę užkirsti kelią ligos progresavimui, bet klinikinis širdies nepakankamumo įvertinimas, ypač ankstyvame laikotarpyje - gana sudėtingas procesas. Klinikisto pagalbininkais tais atvejais tampa nauji biocheminiai mėginiai bei jų kompleksai.

Šiame darbe gauti rezultatai rodo, kad B-tipo natriurezinio peptido koncentracija ženkliai padidėja kraujo plazmoje ŪKS ūminės fazės metu, išlieka padidėjusi po 3, 6 mėn. ir priklauso nuo pažeidimo dydžio, apibūdinamo troponinų T ir I koncentracijos bei kardiospecifinių fermentų aktyvumo pokyčiais kraujo serume. Taigi, BNP gali būti laikomas ir ūminės fazės žymeniu. Reikia pažymėti, kad pagrindinis BNP išsiskyrimo į kraujotaką šaltinis nėra nekrozinis miokardas. Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad suintensyvėjusi BNP informacinės RNR ekspresija ir BNP išsiskyrimas į kraujotaką daugiausia vyksta pereinamoje zonoje tarp infarkto ir nepažeisto miokardo [224]. Pagrindinis BNP sintezės ir sekrecijos stimulus yra dėl miokardo infarkto padidėjęs skilvelio sienelės tempimas, taip pat BNP išsiskyrimą gali stimuliuoti miocitų nekrozė, lokalus mechaninis stresas, citokinai, katecholaminai ir kiti dar nežinomi veiksniai. Tačiau net ir mažesnė miokardo išemija nesukelianti miokardo nekrozės gali sąlygoti BNP išsiskyrimą [225]. Reikšmingas koreliacinis ryšys tarp BNP ir TnT yra suprantamas ir lauktas. Kiek netikėtas buvo tokio pat stiprumo koreliacinis ryšys tarp BNP ir LDH, kurios specifiskumas ir informatyvumas gerokai nusileidžia TnT. Tačiau C.Piper ir kt. [226] nustatė, kad LDH yra susijusi su ląstelės piridinnukleotidų redokso būsena ir padidėjęs LDH aktyvumas ir izofermentų aktyvumo poslinkis link LDH-5 miokarde būdingas sunkiam širdies nepakankamumui su pakenkta sistoline funkcija. Kodėl egzistuoja vienfazė ir dvifazė BNP dinamika, atitinkanti mažesnę ir didesnę miokardo pažeidimą (kaip ir TnT), gali būti aiškinama tuo, kad subūminėje fazėje vyksta infarkto ekspansijos nulemtas širdies ertmių padidėjimas, skilvelio remodeliacija ir gali vystytis skilvelio aneurizma.

Pasaulyje plačiai diskutuojama, kokį BNP lygį reikia laikyti būdingu širdies nepakankamumui, kad šį paprastą mėginį būtų galima taikyti gana sudėtingoje klinikinėje širdies nepakankamumo diagnostikoje. BNP koncentracijos nustatymui naudojami skirtingi metodai ir skirtingos slenkstinės diagnostinės reikšmės, o tai labai apsunkina šio rodiklio rezultatų palyginimą. Mūsų duomenimis ūminės fazės metu BNP koncentracija 118 pg/ml patikimai skyrė ligonius pagal sumažėjusią KS IF (40 proc.). Mūsų tirtųjų ligonių BNP koncentracija priklausė nuo amžiaus, kaip parodyta ir gausioje literatūroje. Nors BNP pasaulyje plačiai tyrinėjamas, nuomonės apie šio rodiklio vertę įvairiose klinikinėse situacijose gana prieštaringos. Analizuodami mūsų duomenis radome gana didelį KS išmetimo frakcijos, nustatytos echokardiografiniais metodais, ir BNP koncentracijos neatitikimą (34,6 proc. ligonių) ūminės fazės metu. R.Cowie ir kt. stebėjo tokį BNP ir KS IF neatitikimą 30 proc. ligonių [227]. Žinoma, kad neišreikšto širdies nepakankamumo klinikinė diagnozė yra gana netiksli, echokardiografinių rodiklių, gautų įvairia technika variacija yra ženkli ir dažnai

priklausanti nuo tyrėjo kvalifikacijos. Todėl dažnai literatūroje teigiama, kad BNP koncentracija tiksliau atspindi galutinę ligonių diagnozę negu KS išmetimo frakcija [228]. Tačiau vis dėlto šis žymuo geriau tinka atmesti širdies nepakankamumo diagnozę, negu ją patvirtinti, nes įvertinant KS sistolinę disfunkciją pagal BNP koncentraciją, neigiama predikcinė BNP vertė siekė net 97,5 ir 99,2 proc. atitinkamai, todėl jis gali būti jautres ir santykinai nebrangus KS sistolinės disfunkcijos skriningo metodas populiariuose tyrimuose ir vertinant ligonių, ypač vyresnio amžiaus, riziką širdies nepakankamumo požyriu.

Taigi daugeliu atvejų išlieka sudėtinga BNP duomenų interpretacija, nes iš vienos pusės padidėjusi BNP koncentracija, rodanti KS remodeliacijos procesą, gali padėti identifikuoti ligonius po MI, kuriems būtų efektyvi terapija ACE inhibitoriais, individualizuojant dozę pagal BNP duomenis, iš kitos – neabejotinas BNP, kaip antifibrotinio faktoriaus, reikalingumas, žinomas teigiamas sintetinių natriuretinių peptidų infuzijų poveikis dekompensuotų širdies bei inkstų būsenų atvejais. Nežiūrint skaitlingų BNP tyrimų, išlieka labai daug diskutuotinų ir tyrinėtinų klausimų, susijusių su BNP vertinimu, esant miokardo geometrijos ypatumams.

Vystantis širdies nepakankamumui, suaktyvėja koaguliacijos arba sutrikdytas fibrinolizės procesas. Koaguliacijos proceso aktyvėjimą lemiantys faktoriai, kaip spontaninė ir įvairiais agentais indukuota trombocitų agregacija (1 parą, išvykstant) buvo reikšmingai susijusi ne tik su miokardo pažeidimo laipsniu pagal kardiospecifinių žymenų išsiskyrimą ūminės fazės metu, bet ir su BNP koncentracija ūminės fazės metu ir vėliau, iki 1 metų po ŪKS. Ryškus fibrinogeno koncentracijos padidėjimas 7-tą parą buvo taip pat susijęs su maksimaliomis kardiospecifinių žymenų reikšmėmis, ankstyvąja KS sistoline disfunkcija. Taip pat nustatėme, kad fibrinogeno koncentracija yra susijusi BNP ūminės ŪKS fazės metu. Manoma, kad fibrinogeno koncentracijos padidėjimas taip pat yra iš dalies miocitų pažeidimo išraiška, netiesiogiai per endotelio augimo faktorių sintezę lemianti mažėjančią KS kontraktiškumo funkciją.

Antroje šio darbo dalyje, kurioje buvo nagrinėjamas BNP ryšys su KS geometrijos pokyčiais, nustatyta, kad BNP koncentracijos padidėjimas ŪKS metu yra susijęs su KS remodeliacija, besivystančia po pirmojo miokardo infarkto. Didesnės BNP koncentracijos ūminės fazės metu, taip pat ir praėjus 3 mėn., 6 mėn. ir 2 metams po ŪKS buvo susiję su kairiojo skilvelio diametro padidėjimu per 2 metus po ŪKS. Kairiojo skilvelio dilatacija yra vienas iš KS remodeliacijos požymių ir yra svarbus neigiamas prognostinis rodiklis vertinant sirgusiųjų miokardo infarktu riziką [229]. Ankstyvas KS remodeliacijos rizikos įvertinimas yra svarbus parenkant ligonių po ŪKS gydymo taktiką, todėl BNP koncentracijos nustatymas ūminėje ŪKS fazėje būtų naudingas. Panašūs duomenys apie BNP koncentracijos ryšį su KS remodeliacija po ŪKS yra pateikiami ir kitų autorių darbuose [230, 231, 232]. N.Nagaya ir kt. nustatė, kad BNP koncentracija 7 parą buvo susijusi su KS diastolinio tūrio indekso padidėjimu per 30 dienų po

ūminio miokardo infarkto, o ligoniams, kuriems vyko KS remodeliacija, buvo nustatytos didesnės BNP koncentracijos ne tik ūminės fazės metu, bet ir 3 mėn. po ŪKS laikotarpiu [230]. Tuo tarpu, Y.Yoshitomi ir kt. nurodo, kad ligoniams, kuriems BNP koncentracija būna padidėjusi pirmą mėnesį po ŪKS, yra didesnė rizika, kad per tris mėnesius išsivystys progresuojanti KS dilatacija [231]. Šiame mūsų darbe nustatyta, kad KS remodeliacija yra susijusi tiek su BNP koncentracija ūminėje fazėje, tiek ir su BNP koncentracijos padidėjimu vėlyvuju poinfarktiniu laikotarpiu. Tiesa, šioje tirtųjų ligonių grupėje KS geometrijos pokyčiai nebuvo išreikšti, galbūt todėl ir ryšys tarp BNP koncentracijos ir KS remodeliacijos parametrų nebuvo toks stiprus kaip kitų autorių darbuose. Iš kitos pusės, kiti autoriai savo darbuose KS geometrijos įvertinimui naudojo kitokius metodus nei mes: viename iš tyrimų KS geometrija buvo vertinama kairiojo skilvelio angiografijos, kitame – kompiuterinės tomografijos pagalba.

Nagrinėjant kokie ūminės fazės biocheminiai žymenys gali atspindėti kairiojo skilvelio funkciją po miokardo infarkto praėjus keliems mėnesiams ar metams nustatyta, kad ligoniams, kuriems buvo didesnė BNP koncentracija ūminės fazės metu, praėjus 6 mėn. ar 2 metams po miokardo infarkto buvo mažesnė kairiojo skilvelio išmetimo frakcija. Taip pat BNP koncentracija ūminės fazės metu buvo susijusi ir su kitu kairiojo skilvelio funkcijos rodikliu – sienelės išmetimo indeksu ne tik ūminės fazės metu, bet ir vėliau – iki 2 metų po ŪKS. J.Crilley ir kt. savo darbuose taip pat nurodo, kad sienelės judesio indeksas po miokardo infarkto priklauso nuo BNP koncentracijos ūminėje fazėje. Tačiau, deja, tiesiogiai palyginti šių rezultatų su mūsų darbe gautais rezultatais negalima dėl skirtingų sienelės judesio skaičiavimo metodikų. Šioje darbo dalyje, kaip ir ankstesnėje, buvo nustatyta, kad kairiojo skilvelio sistolinė disfunkcija po miokardo infarkto yra susijusi su fibrinogeno koncentracija 7-ą susirgimo parą. J. De Sutter ir kt. savo darbuose yra parodę, kad fibrinogeno koncentracija ūminės fazės metu yra susijusi su rodikliais, atspindinčiais infarkto dydį [233].

Neseniai B.Mutlu su bendraautoriais, nustatė, kad troponino T koncentracija nustatyta prieš ligoniui išvykstant iš stacionaro yra informatyvesnė vertinant prognozę po miokardo infarkto, nei troponino koncentracija nustatyta tik atvykus ligoniui [234]. Mūsų darbe nustatyta, kad ligoniai, kurių TnT koncentracija 7 parą buvo didesnė, praėjus vienam mėnesiui po miokardo infarkto, turėjo blogesnę sistolinę ir diastolinę funkciją. O mes savo darbe nustatėme, kad 7 paros troponino I koncentracija koreliavo su KS išmetimo frakcija praėjus 3 mėn., 6 mėn. ir 2 metams po ŪKS, kai tuo tarpu nei troponino I koncentracija pirmą parą nei maksimali ūmios fazės troponino I koncentracija su KS išmetimo frakcija po 2 metų nekoreliavo.

Nors šio tyrimo pagrindinis tikslas nebuvo išnagrinėti PTKA procedūros įtakos miokardo pažeidimo žymenų dinamikai, analizuojant duomenis buvo pastebėta, kad skiriasi biocheminių rodiklių lygiai tarp ligonių, kuriems buvo atlikta PTKA, ir ligonių, kuriems PTKA atlikta nebuvo ar

kuriems nepavyko atstatyti kraujotakos. Šiuo metu jau niekam nekelia abejonių, kad laiku atstatyta vainikinių kraujagyslių kraujotaka yra pats efektyviausias būdas sumažinti išeminio miokardo nekrozės išplitimą. Tačiau reperfuzija gali turėti ne tik teigiamą poveikį, yra nemažai duomenų, kad pati reperfuzija savaime gali sukelti papildomą pažeidimą [235]. Stebėtina, mūsų tirtųjų ligonių grupėje didesnės miokardo pažeidimo žymenų koncentracijos buvo nustatytos tiems ligoniams, kuriems pirmą parą atlikta PTKA buvo sėkminga. Didesnės troponino T ir troponino I koncentracijos buvo nustatytos ne tik pirmąją parą, tačiau taip pat ir antrąją parą, o tokia troponinų išsiskyrimo dinamika negali būti paaiškinta vien tik greitesniu patekimu į kraują atstačius kraujotaką („wash-out“ fenomenu). M.Licka su bendraautoriais taip pat yra nustatė, kad pirmąsias dvi miokardo infarkto dienas TnT ir CK-MB koncentracijos buvo didesnės pavykusios PTKA grupėje [150]. Tuo tarpu BNP koncentracija pavykusios PTKA grupėje buvo didesnė negu nepavykusios ar neatliktos PTKA grupėje visos ūminės fazės metu ir buvo susijusi su blogesne kairiojo skilvelio funkcija. Tiesa, pavykusios PTKA grupėje buvusių ligonių, kairiojo skilvelio funkciniai rodikliai buvo blogesni nei ligonių, kuriems PTKA nepavyko ar nebuvo atlikta. Kuomet buvo palyginti kardiospecifinių žymenų vidurkiai eliminavus išmetimo frakcijos ir sienelės judėjimo indekso įtaką, pavykusios PTKA grupėje vis tiek buvo didesnės kardiospecifinių žymenų koncentracijos. Nors negalima atmesti, kad didesnės miokardo pažeidimo žymenų koncentracijas PTKA grupėje lėmė didesnis pradinis pažeidimas, tačiau, mūsų nuomone, didesnę šių žymenų koncentracijos padidėjimą galėjo bent iš dalies įtakoti ir reperfuzinis pažeidimas.

Padidėjusi BNP koncentracija yra nustatoma daugelio širdies ligų metu ir turi teigiamą poveikį, nes skatina vazodilataciją ir natriureziją, o taip pat slopina renino – angiotenzino – aldosterono bei simpatinę nervų sistemas. Fizinio krūvio metu BNP koncentracija staiga padidėja dėl BNP išsiskyrimo iš sekrecinių granulių. Šių granulių daugiausiai yra prieširdžių miocituose, tačiau ligoniams, sergantiems ŠN, daugiau BNP sekrecinių granulių yra randama skilvelių miocituose [236]. Manoma, kad kaip tik todėl pacientams, kuriems yra kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, fizinio krūvio metu išsiskiria didesnis BNP kiekis. Įdomus klausimas yra, ar fizinio krūvio metu išsiskyręs į kraujotaką BNP turi teigiamą, ar neigiamą poveikį. P.B.Clarkson su bendraautoriais nustatė, kad egzogeninio BNP infuzija, pacientams su diastoliniu širdies nepakankamumu, pagerino hemodinamikos parametrus fizinio krūvio metu [237], todėl ir padidėjusi endogeninio BNP koncentracija fizinio krūvio metu turėtų pagerinti pacientų su diastoline KS disfunkciją funkcinį pajėgumą. Tokiu atveju tarp BNP išsiskyrimo fizinio krūvio metu ir funkcinio pajėgumo turėtų būti nustatytas atvirkštinis ryšys, t.y. ligoniams, kuriems yra mažesnis miokardo funkcijos sutrikimas BNP koncentracijos padidėjimas taip pat turėtų būti mažesnis, o ligonių su didesne KS disfunkcija BNP koncentracija turėtų didėti daugiau. Mūsų darbe kaip tik ir buvo nustatyta, kad BNP koncentracija po fizinio krūvio labiau padidėjo ligoniams, kuriems buvo sutrikusi KS sistolinė

funkcija (nuo 117 (63 – 176) pg/ml prieš krūvį iki 138 (78 – 201) pg/ml,  $p = 0,004$ ), o ligoniams be KS disfunkcijos BNP koncentracija po fizinio krūvio nepadidėjo (BNP koncentracija ramybėje buvo 47,6 (26,8 – 101,5) pg/ml ir 44 (26 – 80) pg/ml po krūvio,  $p > 0,05$ ). BNP koncentracijos didėjimui fizinio krūvio metu taip pat įtakos turėjo ir ligonių funkcinis pajėgumas: kuo didesnis buvo fizinio krūvio metu pasiektas bendras galingumas, tuo mažesnis buvo BNP koncentracijos pokytis. O su QT intervalo trukme BNP koncentracijos padidėjimas buvo susijęs tiesiogiai, t.y. kuo ilgesnė buvo QT intervalo trukmė, tuo daugiau BNP koncentracija didėjo po fizinio krūvio. M.Kato su bendraautoriais tirdami ligonius su įvairios kilmės ŠN, nustatė, kad BNP pokytis po fizinio krūvio didėja, blogėjant ligonių širdies funkcijai: mažiausias BNP padidėjimas buvo nustatytas sveikų žmonių kontrolinėje grupėje, didesnis – ligoniams su KS funkcijos sutrikimu ir didžiausias – ligoniams su lėtiniu ŠN [238]. Tiriant ligonius, sirgusius arterine hipertenzija, kuriems nebuvo KS sistolinės funkcijos sutrikimo, nustatyta, kad BNP koncentracijos didėjimas buvo susijęs su šių ligonių funkciniu pajėgumu, maksimaliu deguonies pasisavinimu ( $VO_2$ ) [239].

Kadangi pirminis stimulus BNP sekrecijai yra padidėjęs širdies sienų tempimas, tai BNP koncentracijos pokyčiai galėtų suteikti informacijos apie sistolinę ir diastolinę KS funkciją miokardo išemijos metu. Mūsų darbe buvo nustatyta, kad didesnė BNP koncentracija ramybėje bei po fizinio krūvio buvo susijusi su miokardo išemiją fizinio krūvio metu atspindinčiu rodikliu – sumine ST segmento depresija (tarp šių parametrų buvo nustatyta patikima koreliacija,  $p < 0,01$ ). Tačiau nei absoliutaus, nei santykinio BNP koncentracijos padidėjimo po fizinio krūvio išreikštumas nekoreliavo su sumine ST depresija. Ligoniams, kuriems fizinio krūvio metu išsivystė ST segmento depresija, ramybėje buvo nustatyta didesnė BNP koncentracija nei ligoniams, kuriems ST segmento depresijos nebuvo, o KS išstūmimo frakcijos dydis bei diastolinę funkciją atspindintis E/A santykis tarp šių grupių ligonių nesiskyrė. Gali būti, kad ramybėje didesnė BNP koncentracija ligoniams, kuriems fizinio krūvio metu EKG atsirado išemijos požymių, nepaisant panašaus IF ir E/A buvo dėl lėtinės ar vis pasikartojančios miokardo išemijos. Kitų autorių darbų, kuriuose būtų lyginama BNP koncentracijos ir EKG parametrų pokyčiai fizinio krūvio mėginio metu, neradome, tačiau R.S. Foote su kolegomis BNP koncentracijos pokyčius nagrinėjo, atsižvelgdami į fizinio krūvio metu nustatytus miokardo perfuzijos metodu nustatytus išemijos požymius. Šių autorių duomenimis ligoniams, kuriems fizinio krūvio metu išsivystė išeminiai pokyčiai, ramybėje buvo nustatyta didesnė BNP koncentracija, o taip pat buvo nustatytas ir patikimai didesnis BNP koncentracijos padidėjimas tuoj po fizinio krūvio, nei ligoniams, kuriems miokardo išemijos požymių nebuvo [240].

Praėjus dvejim metams po ŪKS, ligonių fizinis pajėgumas buvo susijęs su BNP koncentracija, nustatyta prieš fizinį krūvį, tačiau nebuvo susijęs su ūminės ŪKS fazės miokardo pažeidimo žymenimis. BNP koncentracija prieš krūvį gerai atspindėjo fizinio krūvio metu išvystytą galingumą,

taip pat ir fizinio krūvio trukmę. Tuo tarpu echokardiografiškai nustatyta išmetimo frakcija, kurios sumažėjimas taip pat yra vienas iš širdies nepakankamumo požymių, nebuvo susijusi nei su fizinio krūvio trukme, nei su išvystytu galingumu. Panašius rezultatus neseniai pateikė ir S.G. Williams su bendraautoriais, kurie nustatė, kad BNP koncentracija geriau nei kairiojo skilvelio išmetimo frakcija tinka prognozuojant ligonių, sergančių širdies nepakankamumu, fizinį pajėgumą [241]. Šiems ligoniams fizinio krūvio metu nustatytas maksimalus deguonies sunaudojimas, kuris gerai atspindi fizinį pajėgumą, stipriai koreliavo su BNP koncentracija.

## Išvados

1. Diagnozuojant ūminį miokardo infarktą troponino T ir troponino I specifiškumas ir jautrumas nesiskyrė. Kardiospecifiniai žymenys (troponinas T ir CK-MB) esant LDH ir CK hiperfermentemijai, viršijančiai normą daugiau nei du kartus, papildomos diagnostinės vertės neturėjo, tačiau buvo informatyvūs nustatant miokardo mikro – pažeidimą.
2. Kardiospecifinių žymenų pokyčiai ūminių koronarinių sindromų metu atspindi kairiojo skilvelio raumens pažeidimo dydį ir yra susiję su ankstyvaisiais širdies nepakankamumo požymiais: mažesnę kairiojo skilvelio išmetimo frakciją atitinka didesnės troponino T ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,0001$ ), CK-MB koncentracijos ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,0001$ ) bei didesnis LDH ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,0001$ ) ir CK aktyvumas ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,0001$ ).
3. Spontantinės trombocitų agregacijos intensyvumas 1 – 7 parą (tendo  $p = 0,04$  ir  $0,01$ ) bei fibrinogeno koncentracija 7 parą (tendo  $p < 0,001$ ) yra glaudžiai susiję su hiperfermentemijos išreikštumu ŪKS metu. Nustatyta, kad fibrinogeno koncentracijos padidėjimas ŪKS metu iki 7 paros yra tiesiogiai susijęs su kairiojo skilvelio sistoline disfunkcija ( $p < 0,001$ ).
4. Didėjant trombocitų agregacijos intensyvumui ir fibrinogeno koncentracijai 7-ą ŪKS parą bei miokardo pažeidimo žymenų (LDH ir troponino T) koncentracijų lygiams, didėja ligonių po ŪKS mirties rizika; kiekvieno iš šių žymenų padidėjimas virš mūsų nustatytos kritinės reikšmės didina mirties riziką 1,6 karto. Kartotinio miokardo infarkto rizika yra susijusi su didesne fibrinogeno koncentracija ir trombocitų agregacijos intensyvumu 7-ą ŪKS parą.
5. Ligonų, sirgusių ūminiu miokardo infarktu, BNP koncentracija yra susijusi su miokardo pažeidimo žymenų - troponino T ( $r = 0,60$ ;  $p = 0,01$ ), troponino I ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,023$ ) ir LDH ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,001$ ) - maksimaliomis reikšmėmis ir kairiojo skilvelio geometrijos pokyčių išreikštumu ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,03$ ) bei po miokardo infarkto besivystančia kairiojo skilvelio remodeliacija.
6. Atokiuoju laikotarpiu iki 2 metų po miokardo infarkto visų kartotinių tyrimų metu nustatyta, kad BNP koncentracijos buvo tiesiogiai susijusios su BNP padidėjimu ūminės fazės metu ( $p < 0,01$ ). BNP koncentracija buvo atvirkščiai susijusi su fizinio krūvio mėginio metu nustatytu funkciniu pajėgumu (tendo  $p = 0,04$ ). BNP koncentracijos padidėjimas po fizinio krūvio buvo reikšmingai didesnis ligoniams su kairiojo skilvelio disfunkcija ( $p < 0,01$ ).

## Literatūra

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1366-74.
2. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. In: Braunwald E, ed.: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th ed., 2001, W. B. Saunders Company, p.1114-1231.
3. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation*. 1998;98:2219-22.
4. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation*. 2003;108:250-2.
5. Cannon CP. Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106:1588-91.
6. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation*. 1979;59:607-9.
7. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-69.
8. LaDue JS, Wroblewski F, Karmen A. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science* 1954;120:497-9.
9. Wroblewski F, Rueggesser P, LaDue JS. Serum lactic dehydrogenase activity in acute transmural myocardial infarction. *Science* 1956;123:1122-3.
10. Dreyfus JC, Schapira G, Resnais J, Scebat L. La creatine cinase serique dans le diagnostic de l'infarctus myocadique. *Rev Franc Etudes Clin Biol* 1960;V:386-7.
11. Markert CL. Lactate dehydrogenaze izoenzymes. Dissociation and recombination of subunits. *Science* 1963;140:1329-30.
12. van der Veen KJ, Willebrands AF. Isoenzymes of creatine phosphokinase in tissue extracts and in normal and pathological sera. *Clin Chim Acta* 1966;13:312-6.

13. Larue C, Calzolari C, Leger J, Leger J, Pau B. Immunoradiometric assay of myosin heavy chain fragments in plasma for investigation of myocardial infarction. *Clin Chem* 1991;37:78-82.
14. Katus HA, Scheffold T, Remppis A, Zehlein J. Proteins of the troponin complex. *Lab Med* 1992;23:311-7.
15. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:1349-53.
16. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem* 1992;38:2203-14.
17. Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993;88:750-63.
18. Mair J, Thome-Kromer B, Wagner I, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B, Michel G. Concentration time courses of troponin and myosin subunits after acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1994;5:865-72.
19. Sobel BE, Markham J, Karlsberg RP, Roberts R. The nature of disappearance of creatine kinase from the circulation and its influence on enzymatic estimation of infarct size. *Circ Res* 1977;41:836-44.
20. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:1107-9.
21. Remppis A, Scheffold T, Greten J, Haass M, Greten T, Kubler W, Katus HA. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:793-803.
22. Praškevičius A, Ivanovienė L., Stasiūnienė N, Burneckienė J, Rodovičius H, Lukoševičius L, Kondratas D. *Biochemija. KMU leidykla, Kaunas* 2003; p.206-7.
23. Chapman JF, Christenson, Silverman RH. Cardiac and muscle disease. In: Kaplan LA, Pesce AJ, editors. *Clinical chemistry*. 3rd ed. Mosby: 1996. p.593-612.
24. Wolf PL. Lactate dehydrogenase isoenzymes in myocardial disease. *Clin Lab Med* 1989;9:655-65.
25. Elsmann P, Zijlstra F, Miedema K, Hoorntje JC, Dikkeschei LD, Slingerland RJ. The predictive value of cumulative lactate dehydrogenase release within the first 72 h of acute myocardial infarction in patients treated with primary angioplasty. *Ann Clin Biochem*. 2004;41:142-8.

26. Galbraith LV, Leung FY, Jablonsky G, Henderson AR. Time-related changes in the diagnostic utility of total lactate dehydrogenase, lactate dehydrogenase isoenzyme-1, and two lactate dehydrogenase isoenzyme-1 ratios in serum after myocardial infarction. *Clin Chem* 1990;36:1317-22.
27. Prager NA, Suzuki T, Jaffe AS, Sobel BE, Abendschein DR. Nature and time course of generation of isoforms of creatine kinase, MB fraction in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:414-9.
28. Rosalki SB. An improved procedure for serum creatine phosphokinase determination. *J Lab Clin Med* 1967;69:696-705.
29. Sax SM, Moore JJ. Fluorometric measurement of creatine kinase activity. *Clin Chem* 1965;11:951-8.
30. Horder M, Elser RC, Gerhardt W, Mathieu M, Sampson EJ. International Federation of Clinical Chemistry, Scientific Division Committee on Enzymes: approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991;29:435-56.
31. Pesce MA. The CK and LD macroenzymes. *Lab Management* 1984;22:29-41.
32. Delanghe JR, De Mol AM, De Buyzere ML, De Scheerder IK, Wieme RJ. Mass concentration and activity concentration of creatine kinase isoenzyme MB compared in serum after acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1990;36:149-53.
33. Christenson RH, Vaidya H, Landt Y, Bauer RS, Green SF, Apple FA, Jacob A, Magnuson GR, Nag S, Wu AH, Azzazy HM. Standardization of creatine kinase-MB (CK-MB) mass assays: the use of recombinant CK-MB as a reference material. *Clin Chem* 1999;45:1414-23.
34. Swaanenburg JC, Pentinga M, DeJongste MJ, Kema IP, Weening MH. Implications of automated creatine kinase (CK)-MM1,2,3/CK-MB1,2 isoform analysis as an early marker for the detection of myocardial tissue damage. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:627-33.
35. Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Dati F, Mair J, Wu AH. Use of biochemical markers in acute coronary syndromes. IFCC Scientific Division, Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. International Federation of Clinical Chemistry. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:687-93.
36. Botker HE, Ravkilde J, Sogaard P, Jorgensen PJ, Horder M, Thygesen K. Gradation of unstable angina based on a sensitive immunoassay for serum creatine kinase MB. *Br Heart J* 1991;65:72-6.

37. Zot AS, Potter JD. Structural aspects of troponin-tropomyosin regulation of skeletal muscle contraction. *Annu Rev Biophys Biophys Chem* 1987;16:535-59.
38. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001;38:423-49.
39. Anderson PA, Malouf NN, Oakeley AE, Pagani ED, Allen PD. Troponin T isoform expression in humans. A comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle. *Circ Res* 1991;69:1226-33.
40. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997;43:976-82.
41. Haller C, Zehelein J, Remppis A, Muller-Bardorff M, Katus HA. Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle. *Clin Chem* 1998;44:930-8.
42. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PA, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 1998;44:1919-24.
43. Wu AH, Feng YJ. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl N:N25-9.
44. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;67:1360-7.
45. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, Matern G, Kuebler W. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:902-12.
46. Muller-Bardorff M, Hallermayer K, Schroder A, Ebert C, Borgya A, Gerhardt W, Remppis A, Zehelein J, Katus HA. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem* 1997;43:458-66.
47. Hallermayer K, Klenner D, Vogel R. Use of recombinant human cardiac Troponin T for standardization of third generation Troponin T methods. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999;230:128-31.

48. Bertinchant JP, Larue C, Pernel I, Ledermann B, Fabbro-Peray P, Beck L, Calzolari C, Trinquier S, Nigond J, Pau B. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 1996;29:587-94.
49. Wu AH, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, Bodor G. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem* 1998;44:1198-208.
50. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987;113:1333-44.
51. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem* 1992;38:2203-14.
52. Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, Pettersson K, Lovgren T, Severina ME, Pulkki K, Vuopio-Pulkki LM, Gusev NB. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem* 1997;43:1379-85.
53. Katrukha AG, Bereznikova AV, Filatov VL, Esakova TV, Kolosova OV, Pettersson K, Lovgren T, Bulargina TV, Trifonov IR, Gratsiansky NA, Pulkki K, Voipio-Pulkki LM, Gusev NB. Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection. *Clin Chem* 1998;44:2433-40.
54. Datta P, Foster K, Dasgupta A. Comparison of immunoreactivity of five human cardiac troponin I assays toward free and complexed forms of the antigen: implications for assay discordance. *Clin Chem* 1999;45(2):2266-9.
55. Gerhardt W, Nordin G, Herbert AK, Burzell BL, Isaksson A, Gustavsson E, Haglund S, Muller-Bardorff M, Katus HA. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. *Clin Chem* 2000;46:817-21.
56. Wu AH, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta* 1999;284:161-74.
57. Remppis A, Scheffold T, Greten J, Haass M, Greten T, Kubler W, Katus HA. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:793-803.
58. Feng YJ, Chen C, Fallon JT, Lai T, Chen L, Knibbs DR, Waters DD, Wu AH. Comparison of cardiac troponin I, creatine kinase-MB, and myoglobin for detection of acute ischemic myocardial injury in a swine model. *Am J Clin Pathol* 1998;110:70-7.

59. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
60. Bhayana V, Gougoulas T, Cohoe S, Henderson AR. Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin Chem* 1995;41:312-7.
61. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997;43:976-82.
62. Fredericks S, Murray JF, Bewick M, Chang R, Collinson PO, Carter ND, Holt DW. Cardiac troponin T and creatine kinase MB are not increased in exterior oblique muscle of patients with renal failure. *Clin Chem* 2001;47:1023-30.
63. Collinson PO, Hadcocks L, Foo Y, Rosalki SB, Stubbs PJ, Morgan SH, O'Donnell J. Cardiac troponins in patients with renal dysfunction. *Ann Clin Biochem.* 1998;35:380-6.
64. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation.* 2002;106:2871-2.
65. Roppolo LP, Fitzgerald R, Dillow J, Ziegler T, Rice M, Maisel A. A comparison of troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at a Veteran's Hospital: a pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:448-54.
66. Dierkes J, Domrose U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann HP, Neumann KH, Luley C. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation.* 2000;102:1964-9.
67. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1354-9.
68. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation.* 1997;95:163-8.
69. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation.* 2000;102:211-7.
70. ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem.* 2000;46:650-7.

71. Arlati S, Brenna S, Prencipe L, Marocchi A, Casella GP, Lanzani M, Gandini C. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2000;26:31-7.
72. Noble JS, Reid AM, Jordan LV, Glen AC, Davidson JA. Troponin I and myocardial injury in the ICU. *Br J Anaesth.* 1999;82:41-6.
73. Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med.* 2001;27:959-61.
74. Dixit S, Castle M, Velu RP, Swisher L, Hodge C, Jaffe AS. Cardiac involvement in patients with acute neurologic disease: confirmation with cardiac troponin I. *Arch Intern Med.* 2000;160:3153-8.
75. Parekh N, Venkatesh B, Cross D, Leditschke A, Atherton J, Miles W, Winning A, Clague A, Rickard C. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1328-35.
76. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997;96:2953-8.
77. La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L, Paccanaro M, Varotto L, Bonanno C, Ometto R. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19:644-52.
78. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, Finocchi G, Bedogni F, Soffiati G, Vincenzi M. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997;80:88-90.
79. Glatz JF, Paulussen RJ, Veerkamp JH. Fatty acid binding proteins from heart. *Chem Phys Lipids* 1985;8:115-29.
80. Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Nishimura S, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 1991;24:195-201.
81. Glatz JF, Kleine AH, van Nieuwenhoven FA, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP, van der Vusse GJ. Fatty-acid-binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial infarct size in humans. *Br Heart J* 1994;71:135-40.
82. de Groot MJ, Muijtjens AM, Simoons ML, Hermens WT, Glatz JF. Assessment of coronary reperfusion in patients with myocardial infarction using fatty acid binding protein concentrations in plasma. *Heart* 2001;85:278-85.
83. Goto T, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Sato K, Ueda R, Dohi Y. Circulating concentrations of cardiac proteins indicate the severity of congestive heart failure. *Heart* 2003;89:1303-7.

84. Rabitzsch G, Mair J, Lechleitner P, Noll F, Hofmann U, Krause EG, Dienstl F, Puschendorf B. Immunoenzymometric assay of human glycogen phosphorylase isoenzyme BB in diagnosis of ischemic myocardial injury. *Clin Chem* 1995;41:966-78.
85. Mair J. Glycogen phosphorylase isoenzyme BB to diagnose ischaemic myocardial damage. *Clin Chim Acta*. 1998;272:79-86.
86. Rabitzsch G, Mair J, Lechleitner P, Noll F, Hofmann V, Krause EG, Dienstl F, Puschendorf B. Isoenzyme BB of glycogen phosphorylase and myocardial infarction. *Lancet*. 1993;341:1032-3.
87. Mair P, Mair J, Krause EG, Balogh D, Puschendorf B, Rabitzsch G. Glycogen phosphorylase isoenzyme BB mass release after coronary artery bypass grafting. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1994;32:543-7.
88. Gordon AM, Homsher E, Regnier M. Regulation of contraction in striated muscle. *Physiol Rev*. 2000;80:853-924.
89. Hirayama A, Arita M, Takagaki Y, Tsuji A, Kodama K, Inoue M. Clinical assessment of specific enzyme immunoassay for the human cardiac myosin light chain II (MLC II) with use of monoclonal antibodies. *Clin Biochem*. 1990;23:515-22.
90. Katus HA, Yasuda T, Gold HK, Leinbach RC, Strauss HW, Waksmonski C, Haber E, Khaw BA. Diagnosis of acute myocardial infarction by detection of circulating cardiac myosin light chains. *Am J Cardiol*. 1984;54:964-70.
91. Katus HA, Diederich KW, Uellner M, Remppis A, Schuler G, Kubler W. Myosin light chains release in acute myocardial infarction: non-invasive estimation of infarct size. *Cardiovasc Res*. 1988;22:456-63.
92. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. Analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:574-81.
93. Goto T, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Sato K, Ueda R, Dohi Y. Circulating concentrations of cardiac proteins indicate the severity of congestive heart failure. *Heart*. 2003;89:1303-7.
94. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem*. 2001;268:42-7.

95. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P, Branham E, Apple FS, Murakami M, Morris DL. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem.* 2001;47:464-70.
96. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J.* 2001;141:985-91.
97. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2003;107:2403-5.
98. Apple FS, Quist HE, Otto AP, Mathews WE, Murakami MM. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin Chem.* 2002;48:1097-100.
99. Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, Kaski JC. Ischemia-Modified Albumin Concentrations in Patients with Peripheral Vascular Disease and Exercise-Induced Skeletal Muscle Ischemia. *Clin Chem.* 2004;50:1656-60.
100. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, Honda SA, Rios CN, Sugiyama CE, Ha CE. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem.* 2003;49:581-5.
101. Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart.* 2002;87:201-4.
102. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:37S-42S.
103. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* 2001;103:1194-7.
104. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000;102:2165-8.
105. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation.* 1999;99:237-42.

106. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417-24.
107. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1460-5.
108. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
109. Campbell B, Badrick T, Flatman R, Kanowski D. Limited clinical utility of high-sensitivity plasma C-reactive protein assays. *Ann Clin Biochem*. 2002;39:85-8.
110. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, Ma W, Zhang C, Tousson A, Castro L, Lusis AJ, Nauseef WM, White CR, Freeman BA. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science*. 2002;296:2391-4.
111. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, Simoons ML, Hamm CW. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108:1440-5.
112. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med*. 2003;349:1595-604.
113. Arnhold J. Properties, functions, and secretion of human myeloperoxidase. *Biochemistry (Mosc)*. 2004;69:4-9.
114. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, Virmani R, Oxvig C, Schwartz RS. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1022-9.
115. Lund J, Qin QP, Ilva T, Pettersson K, Voipio-Pulkki LM, Porela P, Pulkki K. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation*. 2003;108:1924-6.

116. Qin QP, Laitinen P, Majamaa-Voltti K, Eriksson S, Kumpula EK, Pettersson K. Release patterns of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with acute coronary syndromes. *Scand Cardiovasc J*. 2002;36:358-61.
117. Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, Bodani U, Mistry J, Khaja N. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. *Clin Biochem*. 2002;35:531-8.
118. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002;44:293-321.
119. Onuoha GN, Nicholls DP, Patterson A, Beringer T. Neuropeptide secretion in exercise. *Neuropeptides*. 1998;32:319-25.
120. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, Masuda I, Nakanishi K, Yoshimasa T, Hashimoto Y, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995;92:1558-64.
121. Doyama K, Fukumoto M, Takemura G, Tanaka M, Oda T, Hasegawa K, Inada T, Ohtani S, Fujiwara T, Itoh H, Nakao K, Sasayama S, Fujiwara H. Expression and distribution of brain natriuretic peptide in human right atria. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1832-8.
122. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994;90:195-203.
123. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003;362:316-22.
124. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Kambayashi Y, Inouye K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology*. 1992;130:229-39.
125. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem*. 2004;50:33-50.
126. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 1996;28:988-94.
127. 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;93:1963-9.
128. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106:416-22.
129. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:161-7.
130. Omland T, Aakvaag A, Vik-Mo H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart*. 1996;76:232-7.
131. Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E, Nakayama M, Sakamoto T, Shimasaki Y, Ogawa H, Kugiyama K, Saito Y, Nakao K, Yasue H. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;86:1036-40.
132. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Simonsen S, Bjornerheim R, Endresen K, Hall C. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J*. 2001;142:725-32.
133. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, Morrissey R, Garcia A, Chiu A, De Maria A. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2001;141:367-74.
134. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, Bergler-Klein J, Moser P, Bojic A, Hartter E, Pacher R. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:436-42.
135. de Lemos JA, Morrow DA. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application? *Circulation*. 2002;106:2868-70.

136. 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;88:82-91.
137. Grybauskienė JR, Vaara I, Janėnaitė J, Babarskienė RM, Grybauskas P, Lukšienė D. Miokardo pažeidimo biocheminių žymenų ir B-tipo natriuretinio peptido išsiskyrimo ryšys esant ūmiam koronariniam sindromui. *Lithuanian journal of cardiology* 2001;8:142-9.
138. Grybauskienė JR, Cimbolaitytė J, Blužas J, Grybauskas P, Vaara I, Tamošiūnienė R, Babarskienė RM, Lukšienė D, Šlapikienė B, Janėnaitė J. Brain natriuretic peptide after acute coronary syndromes links with cardiac and coagulation markers. *Advances in heart failure : Proceedings of the 8th world congress on heart failure*. Washington DC, USA July 13-16, Ed.Asher Kimchi, 2002. p.159-64.
139. Clerico A, Del Ry S, Giannessi D. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. *Clin Chem*. 2000;46:1529-34.
140. Karl J, Borgya A, Gallusser A, Huber E, Krueger K, Rollinger W, Schenk J. Development of a novel, N-terminal-proBNP (NT-proBNP) assay with a low detection limit. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1999;230:177-81.
141. Yusuf S, Pearson M, Sterry H, Parish S, Ramsdale D, Rossi P, Sleight P. The entry ECG in the early diagnosis and prognostic stratification of patients with suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1984;5:690-6.
142. Stubbs P, Collinson PO. Point-of-care testing: a cardiologist's view. *Clin Chim Acta*. 2001;311:57-61.
143. Slater DK, Hlatky MA, Mark DB, Harrell FE Jr, Pryor DB, Califf RM. Outcome in suspected acute myocardial infarction with normal or minimally abnormal admission electrocardiographic findings. *Am J Cardiol*. 1987;60:766-70.
144. Bhayana V, Henderson AR. Biochemical markers of myocardial damage. *Clin Biochem*. 1995;28:1-29.
145. Lindahl B. Biochemical markers of myocardial damage for early diagnosis and prognosis in patients with acute coronary syndromes. PhD thesis. Uppsala university, 1996.
146. Apple FS, Christenson RH, Valdes R Jr, Andriak AJ, Berg A, Duh SH, Feng YJ, Jortani SA, Johnson NA, Koplen B, Mascotti K, Wu AH. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem*. 1999;45:199-205.

147. Melanson SF, Lewandrowski EL, Januzzi JL, Lewandrowski KB. Reevaluation of myoglobin for acute chest pain evaluation: would false-positive results on "first-draw" specimens lead to increased hospital admissions? *Am J Clin Pathol.* 2004;121:804-8.
148. Hackel DB, Reimer KA, Ideker RE, Mikat EM, Hartwell TD, Parker CB, Braunwald EB, Buja M, Gold HK, Jaffe AS, et al. Comparison of enzymatic and anatomic estimates of myocardial infarct size in man. *Circulation.* 1984;70:824-35.
149. Kawaguchi K, Sone T, Tsuboi H, Sassa H, Okumura K, Hashimoto H, Ito T, Satake T. Quantitative estimation of infarct size by simultaneous dual radionuclide single photon emission computed tomography: comparison with peak serum creatine kinase activity. *Am Heart J.* 1991;121:1353-60.
150. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, Dengler TJ, Katus HA, Kubler W. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart.* 2002;87:520-4.
151. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, Negri E, Santoro E, Tavazzi L, Tognoni G. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. *Circulation.* 1993;88:416-29.
152. Stone PH, Raabe DS, Jaffe AS, Gustafson N, Muller JE, Turi ZG, Rutherford JD, Poole WK, Passamani E, Willerson JT, et al. Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:453-63.
153. Bloor CM, Ehsani A, White FC, Sobel BE. Ventricular fibrillation threshold in acute myocardial infarction and its relation to myocardial infarct size. *Cardiovasc Res.* 1975;9:468-72.
154. Cannom DS, Prystowsky EN. Management of ventricular arrhythmias: detection, drugs, and devices. *JAMA.* 1999;281:172-9.
155. Tunstall-Pedoe H. Redefinition of myocardial infarction by a consensus dissenter. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1472-4.
156. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG. Unsatisfactory redefinition of myocardial infarction. *Lancet.* 2001;357:1635-6.
157. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1571-80.

158. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
159. The TIMI IIIB investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation*. 1994;89:1545-56.
160. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet*. 1999;354:708-15.
161. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992;327:146-50.
162. Ravkilde J, Horder M, Gerhardt W, Ljungdahl L, Pettersson T, Tryding N, Moller BH, Hamfelt A, Graven T, Asberg A, et al. Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest*. 1993;53:677-85.
163. Rottbauer W, Greten T, Muller-Bardorff M, Remppis A, Zehelein J, Grunig E, Katus HA. Troponin T: a diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac cell damage. *Eur Heart J*. 1996;17 Suppl F:3-8.
164. Wu AH, Abbas SA, Green S, Pearsall L, Dhakam S, Azar R, Onoroski M, Senaie A, McKay RG, Waters D. Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1995;76:970-2.
165. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *BMJ*. 1996;313:262-4.
166. de Winter RJ, Koster RW, Schotveld JH, Sturk A, van Straalen JP, Sanders GT. Prognostic value of troponin T, myoglobin, and CK-MB mass in patients presenting with chest pain without acute myocardial infarction. *Heart*. 1996;75:235-9.
167. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation*. 1996;93:1651-7.
168. Holmvang L, Luscher MS, Clemmensen P, Thygesen K, Grande P. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable

- coronary artery disease (A thrombin inhibition in myocardial ischemia [TRIM] substudy). The TRIM Study Group. *Circulation*. 1998;98:2004-9.
169. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, Hamm CW, Katus HA, Cianciolo C, Granger CB, Topol EJ, Califf RM. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation*. 1998;98:1853-9.
170. Pettijohn TL, Doyle T, Spiekerman AM, Watson LE, Riggs MW, Lawrence ME. Usefulness of positive troponin-T and negative creatine kinase levels in identifying high-risk patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1997;80:510-1.
171. Fearon WF, Lee FH, Froelicher VF. Does elevated cardiac troponin I in patients with unstable angina predict ischemia on stress testing? *Am J Cardiol*. 1999;84:1440-2.
172. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Ladenson JH, Puggioni R, Destro A, Baccos D, Bosi S, Ronchi A, Rusticali F, Jaffe AS. Direct comparison of early elevations of cardiac troponin T and I in patients with clinical unstable angina. *Am Heart J*. 1999;137:284-91.
173. Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia. *Circulation*. 1997;96:2578-85.
174. Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol*. 1998;81:1405-10.
175. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:478-85.
176. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1812-7.
177. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med*. 1999;340:1623-9.
178. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet*. 1999;354:1757-62.

179. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet*. 2000;356:9-16.
180. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 2001;286:2405-12.
181. Pettersson T, Ohlsson O, Tryding N. Increased CKMB (mass concentration) in patients without traditional evidence of acute myocardial infarction. A risk indicator of coronary death. *Eur Heart J*. 1992;13:1387-92.
182. McErlean ES, Deluca SA, van Lente F, Peacock F 4th, Rao JS, Balog CA, Nissen SE. Comparison of troponin T versus creatine kinase-MB in suspected acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2000;85:421-6.
183. Newby LK, Kaplan AL, Granger BB, Sedor F, Califf RM, Ohman EM. Comparison of cardiac troponin T versus creatine kinase-MB for risk stratification in a chest pain evaluation unit. *Am J Cardiol*. 2000;85:801-5.
184. 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;41:1264-72.
185. 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: GUSTO-IV substudy. *Circulation*. 2003;108:275-81.
186. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:437-45.
187. 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;345:1014-21.

188. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002 Dec 3;106(23):2913-8.
189. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, Antman EM, Cannon CP, Hall C, Braunwald E. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2002;89:463-5.
190. 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;108:275-81.
191. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1460-5.
192. 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;108:275-81.
193. Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E, Schonbeck U. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108:1049-52.
194. Černiauskienė LR, Varškevičienė Z, Grybauskienė R, Babarskienė RM. Malondialdehido koncentracijos pokyčiai kraujo serume ir jų ryšys su kardiospecifiniais ir klinikiniais miokardo ischemijos žymenimis. *Lithuanian journal of cardiology*. 2000;7:5-12.
195. Grybauskienė JR, Černiauskienė LR, Cimbolaitytė J, Margevičienė L, Varškevičienė Z, Babarskienė RM, Grybauskas P. Biocheminių rodmenų pokyčių ūminių koronarinių sindromų metu sąsaja su širdies kairiojo skilvelio sistoline funkcija. *Medicina* 2001;37:1425-33.
196. Solymoss BC, Bourassa MG, Wesolowska E et al. The role of cardiac troponin T and other new biochemical markers in evaluation and risk stratification of patients with acute chest pain syndromes. *Clin Cardiol*. 1997;20:934-42.

197. Wu AH, Feng YJ. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 1998; 19 (Suppl N): N25-9.
198. Eriksson S, Junikka M, Laitinen P, Majamaa-Voltti K, Alfthan H, Pettersson K. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays from a frequently occurring serum and plasma component. *Clin Chem* 2003; 49:1095-104.
199. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-7.
200. Hetland O, Dickstein K. Cardiac troponins I and T in patients with suspected acute coronary syndrome: a comparative study in a routine setting. *Clin Chem* 1998;44:1430-6.
201. Venge P, Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Wallentin L. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II substudy). *Am J Cardiol* 2002;89:1035-41.
202. Heeschen C, Deu A, Langenbrink L, Goldmann BU, Hamm CW. Analytical and diagnostic performance of troponin assays in patients suspicious for acute coronary syndromes. *Clin Biochem* 2000;33:359-68.
203. Hegner N, Baum H, Eller T, Hannemann-Pohl K, Messinger M, Mokel M. Multicenter evaluation of OPUS troponin I compared to Myoglobin and CK-MB concentrations in cardiac diseases. *Clin Lab* 1997;43:501-14.
204. Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B et al. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 1998;44:1912-8.
205. Wu AH, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. *Clin Chem* 1998;44:1198-208.
206. Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:1221-6.
207. Bodi V, Sanchis J, Llacer A, Facila L, Nunez J, Pellicer M, Bertomeu V, Ruiz V, Chorro FJ. Multimarker risk strategy for predicting 1-month and 1-year major events in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2005;149:268-74.

- 
208. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1859-67.
209. Giannitsis E, Bardorff MM, Schweikart S, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Relationship of cardiac troponin T and procoagulant activity in unstable angina. *Thromb Haemost.* 2000;83:224-8.
210. al-Nozha M, Gader AM, al-Momen AK, Noah MS, Jawaid M, Arafa M. Haemostatic variables in patients with unstable angina. *Int J Cardiol.* 1994 ;43:269-77.
211. Meinrad Gawaz. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovascular Research.* 2004; 61:498-511.
212. Trip MD; Cats, V M; van Capelle, F J; Vreken, J. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *New Engl J Med.* 1990;322:1549-1554.
212. Pabón Osuna, P; Nieto Ballesteros, F; Morínigo Muñoz, J L; Sánchez Fernández, P L; Arribas Jiménez, A; Diego Domínguez, M; Martín Luengo, C. The effect of the mean platelet volume on the short-term prognosis of acute myocardial infarct. *Revista Espanola De Cardiologia.* 1998; 51:816-822.
214. Kajiwarra I, Ogawa H, Soejima H, Takazoe K, Miyamoto S, Sakamoto T, Yoshimura M, Kugiyama K, Yasue H. The prognostic value of small-sized platelet aggregates in unstable angina: detection by a novel laser-light scattering method. *Thromb Res.* 2001;101:109-18.
215. De Sutter J., De Buyzere M., Gheeraert Pr. et al. Fibrinogen and C reactive protein on admission as markers of final infarct size after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2001;157:189-196.
216. Held P, Hjemdahl NH, Wallén I, Björkander L, Forslund, et al. Inflammatory and hemostatic markers in relation to cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris. Results from the APSIS study. *Atherosclerosis.* 2000;148:179-188.
217. Verheggen M, de Maat M P M, Manger Cats V, Haverkate F et al. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur Heart J.* 1999;20: 567-574.
218. Keshavamurthy CB; Kane GR; Magdum AP; Sahoo PK. Serum fibrinogen and C-reactive protein levels predict major adverse cardiac events in unstable angina. *Indian Heart J.* 2000; 52: 36-39.
219. Arnau Vives, Miguel A; Rueda Soriano, Joaquín; Martínez Dolz, Luis V et al. Prognostic value of fibrinogen in patients admitted with suspected unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Revista Espanola De Cardiologia.* 2002;55:622-630.

220. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1997;96:4204-4210.
221. Bennermo M, Held C, Hamsten A, Strandberg LE, Ericsson C. Prognostic value of plasma C reactive protein and fibrinogen determinations in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *J Int Med*. 2003;254:244-250.
222. Bodi V, Sanchis J, Llacer A, Facila L. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Predictive power of troponin I, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine. *Int J Cardiol*. 2005;98:277-83.
223. Rahel BJ, Visseren F, M-J Suttorp, T H W Plokker. Preprocedural serum levels of acute phase reactants and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular Research*. 2003;60:136-140.
224. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, Masuda I, Nakanishi K, Yoshimasa T, Hashimoto Y. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558-64.
225. Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE, Ng LL: Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. *Heart* 2000;84:421-4.
226. Piper C., Doerner A, Bock AK, Schultheiss AH, Dorstkotte D. Myocardial lactate dehydrogenase patterns in volume or pressure overloaded left ventricles. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:587-91.
227. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, W PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1347-51.
228. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel “white count” for congestive heart failure. *J Card Fail* 2001;7:183-93.
229. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ: Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.
230. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I, Daikoku S, Matsumoto T, Miyazaki S, Matsuoka H, Takishita S, Kangawa K, Matsuo H, Nonogi H: Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;135:21-8.

231. Yoshitomi Y, Nishikimi T, Kojima S, Kuramochi M, Takishita S, Kangawa K, Matsuo H: Plasma natriuretic peptides as indicators of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1998;64:153-60.
232. Nagaya N, Goto Y, Nishikimi T, Uematsu M, Miyao Y, Kobayashi Y, Miyazaki S, Hamada S, Kuribayashi S, Takamiya M, Matsuo H, Kangawa K, Nonogi H: Sustained elevation of plasma brain natriuretic peptide levels associated with progressive ventricular remodelling after acute myocardial infarction. *Clin Sci* 1999;96:129-36.
233. De Sutter J, De Buyzere M, Gheeraert P, Van de Wiele C, Voet J, De Pauw M, Dierckx R, De Backer G, Taeymans Y: Fibrinogen and C-reactive protein on admission as markers of final infarct size after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001; 157:189-96.
234. Mutlu B, Yilmaz A, Sonmez K, Eroglu E, Turkmen M, Basaran Y. Prognostic importance of predischarged troponin T levels in acute anterior myocardial infarction. *Jpn Heart J* 2004; 45:43-52.
235. Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J* 1999;138:S69-75.
236. Hystad ME, Geiran OR, Attramadal H, Spurkland A, Vege A, Simonsen S, Hall C. Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure. *Acta Physiol Scand*. 2001;171:395-403.
237. Clarkson PB, Wheeldon NM, MacFadyen RJ, Pringle SD, MacDonald TM. Effects of brain natriuretic peptide on exercise hemodynamics and neurohormones in isolated diastolic heart failure. *Circulation*. 1996;93:2037-42.
238. Kato M, Kinugawa T, Ogino K, Endo A, Osaki S, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C. Augmented response in plasma brain natriuretic peptide to dynamic exercise in patients with left ventricular dysfunction and congestive heart failure. *J Intern Med*. 2000;248:309-15.
239. Lim PO, Donnan PT, Struthers AD, MacDonald TM. Exercise capacity and brain natriuretic peptide in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;40:519-27.
240. Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH, Yeo KT. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:1980-7.
241. Williams SG, Ng LL, O'Brien RJ, Taylor S, Li YF, Tan LB. Comparison of plasma N-brain natriuretic peptide, peak oxygen consumption, and left ventricular ejection fraction for severity of chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2004;93:1560-1.

## Publikacijos

### Darbo tema paskelbtų publikacijų sąrašas:

1. Karčiauskaitė D., Grybauskienė R., Statkevičienė A., Auškalnienė R. Troponino T ir troponino I infomatyvumas diagnozuojant ūminį miokardo infarktą. *Medicina* 2004; 40(5): 439-445.
2. Zaliunas R., Bluzhas J., Grybauskiene R., Karciauskaite D., Bluzhaite I., Urbonaviciene G., Grybauskas P. ir Janenaite J. Relation of Brain Natriuretic Peptide and QTc Prolongation After Acute Coronary Syndromes. *Heart disease: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment: Proceedings of the 3<sup>rd</sup> world congress on heart disease. Washington, DC, July 12-15, Ed. Asher Kimchi, 2003, 263-267.*
3. Karčiauskaitė D., Grybauskienė R., Grybauskas P., Janėnaitė J. Brain natriuretic peptide and other cardiac markers in predicting left ventricular remodeling in patients with the first myocardial infarction. *Medicina* 2004; 40 (10): 949-956.

### Pranešimai konferencijose:

1. R.Grybauskienė, D.Karčiauskaitė, P.Grybauskas, J.Cimbolaitytė, A.Mongirdienė. Miokardo pažeidimo žymenų, B-tipo natriurezinio peptido ir hemostazės pokyčių ypatumai sergant ūminiu miokardo infarktu. „Biochemija mokslų sandūroje“ Lietuvos biochemikų draugijos konferencija, 2004 m. birželio 18-20 d. Tolieja, Lietuva.
2. R. Zaliunas, J. Bluzhas, R. Grybauskiene, D. Karciauskaite, I. Bluzhaite, G. Urbonaviciene, P. Grybauskas, J. Janenaite. Relation of brain natriuretic peptide and QTC prolongation after acute coronary syndromes. 3rd World congress on heart disease: new trends in research, diagnosis and treatment, 2003 m. liepos 12 – 15d., Washington, DC, JAV.

### Į disertaciją neįtrauktų publikacijų sąrašas:

1. Karčiauskaitė D.. Pagrindiniai apoptozės mechanizmai ir jų vaidmuo širdies ligų patogenezėje. *Lithuanian Journal of Cardiology* 2003; 10 (2): 83-91.
2. Ivanov L, Lesauskaitė V., Ivanovienė L., Sadauskiene I., Gaileviciute R., Karciauskaite D., Rodovicius H. Effects of cadmium ions on the initial stage of translation and the cell death in mouse liver. *Medicina* 2005; 41(1): 47-53.
3. L. Ivanovienė, I. Sadauskienė, L. Ivanov, V. Lesauskaitė, R. Gailevičiūtė, H. Rodovičius, D. Karčiauskaitė. Cadmium ions inhibit activity of translation components and induce cell death in mouse liver. *Biologija* 2005; 1: 47-50.