

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ - ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΤΟΥ ΤΕΙ ΑΘΗΝΩΝ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΕΙΣΟΔΟΥ ΜΕ
ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ ΒΝΡ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ-ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΔΕΚΑΕΤΟΥΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ:ΚΟΣΣΥΦΑ ΧΑΡΑΛΑΜΠΙΑ

ΑΘΗΝΑ

2017

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Της Μεταπτυχιακής. Φοιτήτριας Κόσσυφα Χαραλαμπίας

Εξεταστική Επιτροπή

- Σιάσος Γεράσιμος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη
- Τούσουλης Δημήτριος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κ. Κόσσυφα Χαραλαμπίας, συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κας Κόσσυφα Χαραλαμπίας με τίτλο **«ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΕΙΣΟΔΟΥ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ ΒΝΡ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ-ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΕΚΑΕΤΟΥΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ»**, είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στην παραπάνω Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- | | |
|--------------------------------|------------------|
| • Σιάσος Γεράσιμος, Επιβλέπων, | (Υπογραφή) _____ |
| • Κυρίτση Ελένη, | (Υπογραφή) _____ |
| • Τούσουλης Δημήτριος, | (Υπογραφή) _____ |

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε τα έτη 2015-2017 στην Α΄ Καρδιολογική κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Τις θερμές ευχαριστίες μου θα ήθελα να απευθύνω στον Δημήτριο Τούσουλη, Καθηγητή Καρδιολογίας και Διευθυντή της Α Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετέχω στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Γεράσιμο Σιάσο, Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών, ο οποίος είχε την άμεση επίβλεψη της παρούσας εργασίας, για την εξαιρετική συνεργασία, την καθοδήγηση, καθώς και τη συνεχή υποστήριξη του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της μελέτης.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα πρέπει να απευθύνω στη Δρ. Χρυσόχου Χριστίνα, Επιμελήτρια της Α΄ Καρδιολογικής κλινικής του Ιπποκράτειου ΓΝΑ για την επίβλεψη, το συνεχές ενδιαφέρον, την πολύτιμη βοήθεια και τη συνολική υποστήριξή της για την υλοποίηση αυτής της προσπάθειας.

Ευχαριστώ πολύ την Κυρίτση Ελένη, Καθηγήτρια του Τμήματος Νοσηλευτικής Α΄ του Τ.Ε.Ι Αθηνών για το ενδιαφέρον της, την επιμέλεια και την αξιολόγηση της παρούσας εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον συνεργάτη και φίλο μου Γεώργιο Γεωργιόπουλο, ειδικευόμενο ιατρό της Α΄ Καρδιολογικής κλινικής του Ιπποκράτειου ΓΝΑ, για την πολύτιμη βοήθεια του και τις χρήσιμες συμβουλές του στην ανάλυση και ερμηνεία των στατιστικών δεδομένων.

Στη μνήμη του πατέρα μου

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-Επιδημιολογικά δεδομένα	10
Διαστρωμάτωση κινδύνου στα οξέα στεφανιαία επεισόδια.....	12
ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	12
Ηλικία	12
Φύλο.....	13
Αρτηριακή υπέρταση	15
Σακχαρώδης διαβήτης.....	16
Υπερχοληστερολαιμία	18
Παχυσαρκία και Δείκτης Μάζας Σώματος(BMI)	19
Κάπνισμα	21
Φυσική δραστηριότητα	22
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου	24
Χρόνος μεταξύ της εμφάνισης των συμπτωμάτων και της έλευσης στο νοσοκομείο	25
Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα στα οξέα στεφανιαία επεισόδια	26
ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	28
Τροπονίνη	28
CRP (C- Αντιδρώσα πρωτεΐνη)	30
Γλυκόζη ορού κατά την εισαγωγή.....	31
Κρεατινική κινάση (CK-MB)	32
Στοιχεία από τη γενική αίματος.....	33
Άζωτο της ουρίας (BUN)	35
Ουρικό οξύ	35
Κρεατινίνη, κάθαρση κρεατινίνης, και νεφρική λειτουργία	36
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ BNP	38
Ο ρόλος της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας	43
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	48
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	48
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	49
Μεθοδολογία	49
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	57

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	59
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	60
ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	67
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	77
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	77
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ.....	79
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	81
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	83

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος εξακολουθεί να είναι η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως^{1,2}. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προβλέπει ότι η καρδιακή νόσος θα είναι η πρώτη αιτία θανάτου στις αναπτυσσόμενες χώρες τα επόμενα έτη^{1,2}.

Τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα, που αποτελούν κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου, είναι σημαντικές αιτίες νοσηρότητας, θνησιμότητας και νοσοκομειακών εισαγωγών στην Ευρώπη αλλά και παγκοσμίως^{3,4}, και αποτελούν ένα σημαντικό κοινωνικοοικονομικό πρόβλημα, όντας υπεύθυνα για την κατανάλωση σημαντικών χρηματικών ποσών για την υγεία.

Αποτελούν την πιο επείγουσα κλινική εκδήλωση αθηροσκληρυντικής νόσου, η οποία συνδέεται με μεταβαλλόμενη νοσηρότητα και θνητότητα μεταξύ των πληθυσμών^{5,6}. Μεταξύ διαφόρων προγνωστικών παραγόντων αναφορικά με τον θάνατο και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε ασθενείς που νοσηλεύονται με ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, η εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς έχει σημαντική θέση^{6,7}. Έτσι, η διαβάθμιση κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς, περιλαμβάνει την εκτίμηση της απόδοσης της αριστερής κοιλίας, καθώς η εμφάνιση συστολικής δυσλειτουργίας προδιαθέτει σε σημαντικό ποσοστό στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας^{5,6}. Μεταξύ άλλων παραγόντων κινδύνου η νεφρική δυσλειτουργία έχει αναγνωριστεί ως ένας ανεξάρτητος δείκτης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας ακόμα και σε πληθυσμιακό επίπεδο⁸.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι κάθε στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας (από ήπια έως σοβαρή) αποτελεί ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου βραχείας ή μακροχρόνιας θνητότητας μεταξύ ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου.⁹⁻¹⁴

Επιπλέον, τα επίπεδα πλάσματος του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, μπορεί να αποτελέσουν έναν χρήσιμο δείκτη πρόγνωσης των ασθενών αυτών¹⁵. Καθώς το BNP παράγεται από τις κοιλίες σε ανταπόκριση της αυξημένης τοιχωματικής τάσης που δέχονται τα μυοκαρδιακά κύτταρα, έχει ρόλο στην ομοίωση του όγκου και πίεσης του κυκλοφορικού συστήματος ρυθμίζοντας την κατακράτηση νατρίου και νερού και αυξάνοντας την αγγειοδιαστολή¹⁵⁻¹⁷. Η σχέση όμως που έχουν τα επίπεδα του BNP με τη νεφρική λειτουργία, μπορεί να επηρεάσει την προγνωστική τους αξία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια¹⁸.

Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν φαίνεται να υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το συνεργικό ρόλο μεταξύ επιπέδων BNP και νεφρικής λειτουργίας στην μακροπρόθεσμη πρόγνωση ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση του ρόλου της νεφρικής λειτουργίας κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε συνάρτηση με τα επίπεδα του BNP, για την μακροχρόνια πρόγνωση των ασθενών αυτών.

Η παρούσα εργασία αποτελείται από το γενικό και το ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος γίνεται αναφορά στη στεφανιαία νόσο, και ειδικότερα στους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται τόσο με αυτή, όσο και με άλλες παθήσεις, οι οποίοι επηρεάζουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών με ιστορικό Ο.Σ.Σ..

Στο ειδικό μέρος αναφέρονται ο σκοπός της εργασίας, ο πληθυσμός της μελέτης, η μεθοδολογία, η ανάλυση και η συζήτηση των αποτελεσμάτων και τα συμπεράσματα, καθώς επίσης παρατίθεται η περίληψη της εργασίας στην ελληνική και αγγλική γλώσσα

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Επιδημιολογικά δεδομένα καρδιαγγειακών νοσημάτων

Σύμφωνα με στοιχεία που μας παρέχει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας για το έτος 2012 το 1/3 των θανάτων σε παγκόσμιο επίπεδο, οφειλόταν στα καρδιαγγειακά νοσήματα (17,5 εκατομμύρια θάνατοι). Από αυτούς, περίπου το 40% (7,4 εκατομμύρια) οφείλονταν στη στεφανιαία νόσο. Τόσο η νοσηρότητα όσο και η θνησιμότητα της στεφανιαίας νόσου διαφέρουν από πληθυσμό σε πληθυσμό¹⁹.

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα, που όπως προαναφέρθηκε, είναι υπεύθυνα για το ένα τρίτο των θανάτων παγκοσμίως¹⁹⁻²⁰ αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου στην Ευρώπη (42% στους άνδρες, 52% στις γυναίκες)²¹. Από τους θανάτους σε άτομα ηλικίας κάτω των 65 ετών, τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονται για το 31% στους άνδρες και 25% στις γυναίκες αντίστοιχα²¹. Ενώ τις τελευταίες δεκαετίες στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης, τη Σκανδιναβία, τις ΗΠΑ, την Αυστραλία, και άλλες χώρες, έχει διαπιστωθεί μεγάλη μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών επεισοδίων μέσω της εφαρμογής εθνικών προγραμμάτων διάγνωσης και παρέμβασης, στην Ελλάδα τα καρδιαγγειακά επεισόδια έχουν αυξηθεί²¹.

Έτσι, η Ελλάδα έχει πλέον περισσότερα θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια (τόσο εγκεφαλικά επεισόδια όσο και εμφράγματα) από τις χώρες χαμηλού κινδύνου της Νότιας Ευρώπης, όπως η Ιταλία και η Γαλλία²¹. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην αλλαγή του τρόπου ζωής των Ελλήνων και την επιδείνωση αναγνωρισμένων παραγόντων κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή και το κάπνισμα και κατά προέκταση, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και ο διαβήτης. Η συχνότητα του καπνίσματος στην Ελλάδα είναι από τις υψηλότερες στην Ευρώπη και της παχυσαρκίας, η υψηλότερη στη Ευρώπη στους άνδρες και πολύ υψηλή και στις γυναίκες. Με βάση τα δεδομένα αυτά μπορεί να προβλεφθεί περαιτέρω αύξηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων στη χώρα μας στα επόμενα χρόνια.

Τα στατιστικά στοιχεία της American Heart Association στην έκδοση του 2009 δείχνουν ότι 80.000.000 Αμερικανοί ενήλικες δηλαδή ένας στους τρεις περίπου, πάσχουν από έναν ή περισσότερους τύπους καρδιαγγειακής νόσου. Από αυτούς, 38.100.000 εκτιμάται ότι είναι ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 60 ετών. Η

ετήσια επίπτωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων πρώτης εκδήλωσης αυξάνεται από 3 ανά 1000 άνδρες στις ηλικίες των 35-44 ετών σε 74 ανά 1000 άνδρες στις ηλικίες 85-94 ετών. Για τις γυναίκες τα ποσοστά είναι παρόμοια, αλλά εμφανίζονται με καθυστέρηση μιας δεκαετίας περίπου. Το χάσμα μεταξύ των δύο φύλων συρρικνώνεται με την πρόοδο της ηλικίας. Πριν από την ηλικία των 75 ετών, μία μεγαλύτερη αναλογία καρδιαγγειακών επεισοδίων οφειλόμενων σε στεφανιαία νόσο συμβαίνει στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες και μία μεγαλύτερη αναλογία επεισοδίων οφειλόμενων σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συμβαίνει στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Τα δεδομένα για τη θνησιμότητα δείχνουν ότι η καρδιαγγειακή νόσος, ως υποκείμενη αιτία θανάτου, ευθυνόταν για το 35,3% των θανάτων για το 2005 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής²².

Ειδικότερα, για την στεφανιαία νόσο, σύμφωνα με τα στοιχεία της American Heart Association, η εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι 610.000 νέα επεισόδια και 325.000 υποτροπές. Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης ενός πρώτου στεφανιαίου επεισοδίου είναι 64,5 έτη για τους άνδρες και 70,3 έτη για τις γυναίκες. Το 2005 η στεφανιαία νόσος υπολογίζεται ότι ευθυνόταν για 1 στους 5 θανάτους στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Περίπου κάθε 25 δευτερόλεπτα ένας Αμερικανός εμφανίζει καρδιαγγειακό επεισόδιο, ενώ κάθε ένα λεπτό περίπου, ένα άτομο πεθαίνει από αυτό. Το 82% των ατόμων που καταλήγουν από στεφανιαία νόσο είναι ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 65 ετών. Αξίζει να σημειωθεί ότι μία πρόσφατη μελέτη σχετική με τη μείωση των θανάτων εξαιτίας στεφανιαίας νόσου από το 1980 έως το 2000 ανέδειξε ότι περίπου το 47% της μείωσης οφειλόταν σε θεραπείες της βασισμένης σε ενδείξεις ιατρικής ενώ το 44% οφειλόταν σε μεταβολές των παραγόντων κινδύνου. Ωστόσο, οι βελτιώσεις αυτές αντισταθμίζονται από την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος και την επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη².

Σε ότι αφορά την Ελλάδα, τα δεδομένα της μελέτης GREECS ανέδειξαν ότι η ολική επίπτωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ) ήταν 22,6 επεισόδια ανά 10.000 πληθυσμό για το χρονικό διάστημα ενός έτους περίπου, συγκεκριμένα από τον Οκτώβριο του 2003 έως τον Σεπτέμβριο του 2004 σε 6 επιλεγμένες περιοχές της χώρας⁵, ενώ σε παρόμοια μελέτη που έγινε στην νοτιοδυτική Ελλάδα η επίπτωση των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων ήταν πολύ μεγαλύτερη, περίπου 39 επεισόδια ανά 10.000 κατοίκους. Επιπλέον, η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα σύμφωνα με τα στοιχεία της μελέτης GREECS ήταν 4,3%²³.

Διαστρωμάτωση κινδύνου στα οξέα στεφανιαία επεισόδια

Ο όρος «οξέα στεφανιαία σύνδρομα» (ΟΣΣ, Acute Coronary Syndrome, ACS) αντιπροσωπεύει ένα φάσμα συνδρόμων οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας, που περιλαμβάνουν την ασταθή στηθάγχη (Unstable Angina, UA), το έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του ST διαστήματος (Non-ST-Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI) το έμφραγμα μυοκαρδίου με ανύψωση του ST διαστήματος (ST-Elevation Myocardial Infarction, STEMI) και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Θεωρούνται απειλητικές για τη ζωή εκδηλώσεις της αθηροσκλήρυνσης, οι οποίες διαφέρουν ως προς την αιτιολογία, την παθογένεια, τις κλινικές εκδηλώσεις, την αντιμετώπιση και την έκβαση τους.

Παρ' όλα αυτά, ο κοινός υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός όλων των ΟΣΣ είναι η ρήξη ή η διάβρωση μιας «ευάλωτης» αθηρωματικής πλάκας. Μετά από την εισαγωγή ενός ασθενούς στο νοσοκομείο και την αναγνώριση της εμφάνισης οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, είναι απαραίτητη η διαστρωμάτωση κινδύνου ανάλογα με διάφορους κλινικούς, βιοχημικούς και άλλους προγνωστικούς δείκτες καθώς τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα ως προς την απαιτούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση αλλά και την πρόγνωση.

Κλινικοί δείκτες στην διαστρωμάτωση κινδύνου

Ηλικία

Πλήθος μελετών έχουν δείξει τη μεγάλη σημασία που έχει η ηλικία και πιο συγκεκριμένα, η προχωρημένη ηλικία των ασθενών, όσον αφορά την πρόγνωση ενός οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, τόσο στις 30 ημέρες μετά το επεισόδιο όσο και μετά από έναν χρόνο. Για παράδειγμα, το 35% των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου στις ΗΠΑ εμφανίζεται σε ασθενείς 75 ετών και άνω και το 11% συμβαίνει σε ασθενείς ηλικίας άνω των 85 ετών. Το έμφραγμα του ST μυοκαρδίου (STEMI) είναι λιγότερο συχνό από το έμφραγμα του μυοκαρδίου (NSTEMI) σε μη ηλικιωμένους ασθενείς, αν και οι απόλυτοι αριθμοί STEMI αυξάνονται με την ηλικία.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς και ιδιαίτερα οι μεγαλύτερες γυναίκες παρουσιάζουν συχνά ισχαιμικά συμπτώματα που δεν προκαλούν θωρακικό πόνο. Άλλες συνήθεις εκδηλώσεις, είναι η σοβαρή δύσπνοια, η κόπωση, ζάλη ή

συγκοπή και δεν είναι ασυνήθιστο να παρουσιάζεται και σύγχυση, με αποτέλεσμα την λανθασμένη διάγνωση.²⁴

Συγκεκριμένα στην μελέτη των S. Rasoul και συνεργατών, η οποία είχε διάρκεια 11 έτη, συγκεντρώθηκαν δεδομένα από 4732 ασθενείς με STEMI, έγινε εκτίμηση της έκβασης στις 30 ημέρες και στον ένα χρόνο, και η προχωρημένη ηλικία αναδείχτηκε ένας από τους πιο καθοριστικούς παράγοντες θνησιμότητας μετά από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου²⁵. Μεγάλος αριθμός άλλων μελετών συμφωνούν με τα συγκεκριμένα ευρήματα²⁶. Σε πρόσφατη μελέτη ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με πρωτογενή αγγειοπλαστική μετά από STEMI βρέθηκε ότι οι ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών είχαν περισσότερο από 3-πλάσιο κίνδυνο θανάτου στον ένα χρόνο. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και σε ασθενείς που η θεραπευτική τους αντιμετώπιση ήταν μόνο η θρομβόλυση^{27,28}.

Η μελέτη ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) εκτίμησε την επίδραση που έχει η ηλικία στην έκβαση των ασθενών μετρίου και υψηλού κινδύνου με NSTEMI καθώς και τις επιπλοκές, ισχαιμικές και αιμορραγικές, σε σχέση με την ηλικία και την αντιθρομβωτική θεραπεία. Βρέθηκε ότι παρουσιάζεται αύξηση των ισχαιμικών και αιμορραγικών επιπλοκών με την αύξηση της ηλικίας, όπως και οι θάνατοι και οι υποτροπές των στεφανιαίων επεισοδίων²⁹. Τέλος, μια πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη στην Ελβετία και περιλάμβανε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε 76 νοσοκομεία, από το 1997 έως το 2008 με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, ανέδειξε ότι οι νεότεροι ασθενείς (ηλικίας <35 ετών) παρουσιάζονται συχνότερα με STEMI, αλλά λαμβάνουν πιο επιθετική θεραπεία με αποτέλεσμα να έχουν καλύτερη έκβαση³⁰.

Φύλο

Παρά το γεγονός ότι η πρόοδος στην αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου έχει οδηγήσει σε μείωση του ποσοστού των θανάτων από καρδιαγγειακά συμβάματα στους άνδρες, τα αντίστοιχα ποσοστά θανάτων για το γυναικείο φύλο έχουν αυξηθεί στη διάρκεια των δύο προηγούμενων δεκαετιών³¹.

Η συχνότητα εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου είναι χαμηλότερη στις γυναίκες από τους άνδρες σε όλες τις ηλικίες.³² Ενώ η συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα είναι υψηλότερη στους άνδρες από τις γυναίκες, αυτή η διαφορά φαίνεται να εξαλείφεται κατά την τελευταία δεκαετία καθώς οι άνδρες

παρουσιάζουν μείωση ενώ αντίθετα οι γυναίκες αύξηση της θνησιμότητας που οφείλεται σε στεφανιαία νόσο^{33,34}.

Από παθοφυσιολογική άποψη, η χρήση των νεότερων επεμβατικών και μη επεμβατικών τεχνικών απεικόνισης, όπως το IVUS, VH-IVUS, OCT έδειξε διαφορές στα οξέα στεφανιαία επεισόδια μεταξύ ανδρών και γυναικών.³⁵

Συγκεκριμένα, οι γυναίκες έχουν μικρότερες αρτηρίες και κατά συνέπεια μικρότερο αθηρωματικό φορτίο από τους άντρες αλλά παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο επαναστένωσης ενώ οι ένοχες βλάβες όπως απεικονίζονται με την τεχνική του OCT είναι παρόμοιες και στα δύο φύλα.³⁶⁻³⁷

Κι ενώ τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών είναι ασυνεχή σε ότι αφορά την επίδραση του φύλου στη θνησιμότητα μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI)³⁸⁻⁴⁰, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες έχουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά αιμορραγιών και αγγειακών επιπλοκών σε σχέση με τους άνδρες^{41,42}.

Η διαφορά αυτή έχει αποδοθεί σε αρχικές διαφορές με τις γυναίκες να είναι μεγαλύτερες ηλικιακά κατά την εμφάνιση του επεισοδίου και να έχουν περισσότερα στοιχεία συν-νοσηρότητας, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση, σε σχέση με τους άνδρες^{39,43,44}. Επιπλέον, οι γυναίκες έχουν πιο συχνά στηθάγχη ή καρδιακή ανεπάρκεια και σε σύγκριση με τους άνδρες αναπτύσσουν συχνά καρδιογενές σοκ, πνευμονικό οίδημα, εγκεφαλικό επεισόδιο, μηχανικές επιπλοκές και μείζονα αιμορραγικά επεισόδια. Αντ' αυτού οι άνδρες εμφανίζουν συχνά κακοήθης κοιλιακές αρρυθμίες και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.³²

Σε μια ανάλυση της μελέτης ACUITY οι γυναίκες είχαν παρόμοια ποσοστά θνησιμότητας και ισχαιμίας στις 30 ημέρες μετά από το NSTEMI επεισόδιο αλλά υψηλότερα ποσοστά αιμορραγικών επιπλοκών συγκριτικά με τους άνδρες. Επιπλέον η θνησιμότητα στον πρώτο χρόνο ήταν η ίδια και για τα 2 φύλα. Στην ίδια ανάλυση αναφέρεται ότι οι άνδρες είχαν περισσότερες στενώσεις μεγαλύτερη έκταση της νόσου, μικρότερο κλάσμα εξώθησης και ήταν πιο πιθανό να έχουν νόσο 3 αγγείων σε σχέση με τον γυναικείο πληθυσμό. Αντιθέτως οι γυναίκες ήταν πιο πιθανό να έχουν νόσο ενός αγγείου και καλύτερη ροή κατά TIMI, είχαν συχνότερα χρόνια νεφρική νόσο, σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση⁴⁵.

Συνολικά, τα δεδομένα μέχρι τώρα που καθορίζουν τις διαφορές στην πρόγνωση μεταξύ των δύο φύλων μετά από NSTEMI βασίζονται κυρίως στατιστικά σε συσχετίσεις, την έκταση της στεφανιαίας νόσου και ίσως σε μια

διαφορετική απόκριση σε αντιθρομβωτική θεραπεία Τα τελευταία αυτά ευρήματα συμφωνούν με αυτά της μελέτης GUSTO IIb⁴⁶ στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (περιλαμβάνοντας STEMI, Non-STEMI και UA). Επιπρόσθετα, στη συγκεκριμένη έρευνα ένα μικρότερο ποσοστό γυναικών εμφανίζονταν με STEMI ενώ από τα άτομα χωρίς ανάσπαση του ST τμήματος (NSTEMI – UA) λιγότερες γυναίκες είχαν μυοκαρδιακό έμφρακτο συγκριτικά με τους άνδρες. Τελικά, μετά τη διαστρωμάτωση ανάλογα με τον τύπο του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και τον έλεγχο για μεταβλητές – συγχυστές, υπήρχε μια στατιστικά μη σημαντική τάση αυξημένου κινδύνου θανάτου ή επανεμφράγματος των γυναικών έναντι των ανδρών μόνο στις ομάδες των εμφράκτων (STEMI – NSTEMI) (odds ratio, 1.27; 95% CI, 0.98 to 1.63; P=0.07). Επιπλέον μια ανάλυση της μελέτης PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin (eptifibatide) Therapy), που διεξήχθη επίσης σε άτομα με οξέα στεφανιαία σύνδρομα, ανέδειξε μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση ότι οι γυναίκες βρίσκονταν σε μικρότερο κίνδυνο θανάτου⁴⁷.

Αρτηριακή υπέρταση

Η υπέρταση αφορά περίπου στο 30% του γενικού πληθυσμού. Η επίπτωσή της αυξάνεται με την ηλικία και ξεπερνά το 70% σε ηλικία πάνω από τα 70 έτη^{21,48}. Η υπέρταση είναι ο ισχυρότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα μυοκαρδίου, και τη νεφρική ανεπάρκεια. Εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 50% των θανατηφόρων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και για το 45% των θανατηφόρων καρδιακών συμβάντων¹⁹. Για κάθε 20 mmHg μείωσης της συστολικής πίεσης και κάθε 10 mmHg της διαστολικής ο κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα μυοκαρδίου μειώνεται στο μισό⁴⁹. Η υπέρταση κατά κανόνα δεν προκαλεί συμπτώματα, μέχρι να εκδηλωθούν οι καταστρεπτικές συνέπειές της στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η αντιμετώπισή της βασίζεται κυρίως στη έγκαιρη διάγνωση σε προσυμπτωματικό στάδιο και στη μακροχρόνια ρύθμισή της με τακτική φαρμακευτική θεραπεία και συστηματική παρακολούθηση. Εκτιμάται ότι στην Ελλάδα τα 50% των υπερτασικών είναι αδιάγνωστοι και από αυτούς που έχουν διαγνωσμένη υπέρταση μόνο το 25% την έχει ρυθμίσει. Η πρώιμη διάγνωση και διαχείριση της υπέρτασης αποτελεί πρωτεύοντα στόχο της πρωτογενούς πρόληψης στον γενικό πληθυσμό.

Η αρτηριακή υπέρταση, όπως προαναφέραμε, είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για πρόωρη εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου⁵⁰ και αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια⁵¹, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο⁵², νεφρική ανεπάρκεια και τελικού σταδίου νεφρική νόσο^{53,54}. Μετά από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο κίνδυνος για θανατηφόρα και μη θανατηφόρα στεφανιαία επεισόδια είναι αυξημένος σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν κλινικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς επίσης και έναν αρνητικό προγνωστικό δείκτη μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.

Το 2006 η μελέτη INTERHEART⁵⁵ αναφέρει ότι η αρτηριακή υπέρταση, μεταξύ άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, είναι ένας από τους κυριότερους παράγοντες που συσχετίζονται με κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου παγκοσμίως και για τα δύο φύλα, σε όλες τις ηλικίες. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρει και η μελέτη GUSTO-IIb ειδικά όσον αφορά τη θνησιμότητα στις 30 ημέρες μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο⁵⁶. Αντιθέτως η μελέτη PURSUIT η οποία ανέλυσε τη σχέση μεταξύ των αρχικών χαρακτηριστικών των ασθενών με την επίπτωση του θανάτου ή του επανεμφράγματος στις 30 ημέρες μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, έδειξε ότι η χαμηλή συστολική πίεση ήταν σημαντικός προγνωστικός δείκτης κινδύνου⁵⁷.

Στην Ελλάδα, η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ παρατηρεί ότι η επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης αυξήθηκε κατά τη διάρκεια μιας 5-ετούς περιόδου παρακολούθησης (2001-2005) σε σημαντικό ποσοστό, γεγονός που αναμένεται να οδηγήσει σε περαιτέρω αύξηση της επίπτωσης των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων στον πληθυσμό⁵⁸. Επίσης η πολυκεντρική αναδρομική μελέτη PREVENIR που έγινε στη Γαλλία έδειξε ότι το 22,1% των ασθενών που εισάγονται σε νοσοκομεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο εξέρχονται από αυτά με μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση, ιδιαίτερα όσον αφορά την συστολική πίεση, η οποία και φαίνεται να είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός δείκτης της καρδιαγγειακής έκβασης αυτών των ατόμων⁵⁹.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο και συνοδεύεται από πολύ σοβαρές επιπλοκές (νεφραγγειακή

υπέρταση, διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, διαταραχές αιμοπεταλίων κ.ά.).

Είναι γνωστό ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρουσιάζουν 2 έως 4 φορές υψηλότερη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.⁶⁰⁻⁶²

Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία έχει χαρακτηρίσει το ΣΔ ως κύριο παράγοντα καρδιαγγειακής νόσου (μαζί με το κάπνισμα, την υπέρταση και την υπερλιπιδαιμία) γιατί σε ότι αφορά την πιθανότητα εμφάνισης ενός εμφράγματος, ο κίνδυνος ενός διαβητικού να εμφανίσει στεφανιαίο επεισόδιο είναι ίσος με τον κίνδυνο ενός μη διαβητικού ασθενή με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Μία πρόσφατη αγγειογραφική μελέτη στην οποία έλαβαν μέρος 466 ασθενείς, εκ των οποίων το 34% παρουσίασε ασταθή στηθάγχη χωρίς να έχει ιστορικό προηγούμενου εμφράγματος, έδειξε ότι οι διαβητικοί ασθενείς έχουν διάχυτη και εκτεταμένη αθηροσκλήρυνση στα στεφανιαία αγγεία, υψηλότερη επίπτωση ήπιας, μέτριας καθώς και σοβαρής στένωσης των αγγείων, ενώ παράλληλα παρουσιάζουν και διπλάσιο αριθμό πλήρως αποφραγμένων αγγείων συγκριτικά με τους μη διαβητικούς ασθενείς⁶⁶.

Ένα σημαντικό στοιχείο είναι ότι οι ασθενείς με χαμηλότερες τιμές σακχάρου (γλυκόζη ορού : 126-140 mg/dl) εμφανίζουν την ίδια μορφολογία βλαβών αλλά και το ίδιο αθηροσκληρωτικό προφίλ με άτομα που έχουν φυσιολογικές τιμές γλυκόζης ορού. Ωστόσο, οι πρώτοι, έχουν περισσότερες βλάβες με <50% στένωση.

Η διαφορά αυτή πιθανόν να εξηγεί τη μεγαλύτερη νοσηρότητα αλλά και την αυξημένη θνησιμότητα σε αυτή την ομάδα του πληθυσμού, κυρίως γιατί αυτές οι μικρές βλάβες είναι πιο ευάλωτες σε ρήξη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Βεβαίως, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ενώ τα 2/3 περίπου των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων σχετίζονται με μέτριου βαθμού στενώσεις(αγγειογραφικά), η πιθανότητα μιας στένωσης να επιπλακεί σε ένα ΟΣΣ είναι ανάλογη με την σοβαρότητά της.

Πέρα από παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο, ο σακχαρώδης διαβήτης φαίνεται να επηρεάζει και την έκβαση ενός οξέος στεφανιαίου επεισοδίου. Μία ανάλυση υπο-ομάδας ασθενών, με γνωστό σακχαρώδη διαβήτη που παρουσίασαν STEMI, της μελέτης GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries)

έδειξε σημαντικά ψηλότερη επίπτωση θανάτων από κάθε αιτιολογία στις 30 ημέρες, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη⁶⁷

Επιπρόσθετα, η μελέτη OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) των ασθενών με UA ή NSTEMI, παρατήρησε ότι οι διαβητικοί ασθενείς είχαν ψηλότερο ποσοστό μετεμφραγματικών επιπλοκών και θνησιμότητας συγκριτικά με τους μη διαβητικούς (odds ratio [OR], 1.57) κατά τη διάρκεια της 2-ετούς παρακολούθησης⁶⁸.

Μία ανάλυση ομάδας ασθενών με ΟΣΣ, από 11 ανεξάρτητες κλινικές μελέτες της ομάδας TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group) έδειξε ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ήταν μεγαλύτεροι ηλικιακά, πιο συχνά γυναίκες, είχαν υψηλότερο Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) και είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να έχουν αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς και καρδιακή ανεπάρκεια σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς. Ωστόσο, οι διαβητικοί ασθενείς ήταν λιγότερο πιθανό να είναι καπνιστές. Οι ασθενείς με διαβήτη είχαν ψηλότερο TIMI score, ιδιαίτερα οι ασθενείς με STEMI και ήταν πιο πιθανό να εμφανίζουν καρδιακή ανεπάρκεια (τάξη κατά Killip 2-4).

Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ διαβητικών και μη ασθενών. Η θνησιμότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη στους διαβητικούς ασθενείς τόσο στις 30 μέρες, όσο και στον έναν χρόνο μετά το οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Οι ασθενείς με την υψηλότερη θνησιμότητα ήταν ηλικιακά άνω των 75 ετών, με τάξη κατά Killip 2-4, είχαν μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης και υψηλό TIMI score, ανεξαρτήτως αν παρουσίασαν STEMI ή UA/NSTEMI⁶⁹.

Τέλος, παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της πολυεθνικής μελέτης GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) στην οποία παρατηρήθηκε ότι οι διαβητικοί ασθενείς λαμβάνουν διαφορετική θεραπευτική παρέμβαση σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς και επισημάνθηκε ότι υπάρχει ανάγκη για βελτίωση της φαρμακευτικής αγωγής και της αύξησης των διαδερμικών στεφανιαίων επεμβάσεων προκειμένου να βελτιωθεί η έκβαση της πορείας των διαβητικών ασθενών με ΟΣΣ⁷⁰.

Υπερχοληστερολαιμία

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες ανέδειξαν την άμεση συσχέτιση των επιπέδων αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών στον οργανισμό, ιδιαίτερα της LDL

χοληστερόλης με την μακροχρόνια νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο.⁷¹ Οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος ενοχοποιούνται για την γένεση της αθηροσκλήρωσης και το λιπώδες περιεχόμενο των αθηρωματικών πλακών σχετίζεται με την ευπάθεια τους σε ρήξη και την πρόκληση οξέων στεφανιαίων επεισοδίων.

Μεγάλες τυχαιοποιημένες, προοπτικές μελέτες σχετικά με την επίδραση που έχουν οι στατίνες στη χρόνια στεφανιαία νόσο δείχνουν ότι υπάρχει μία άμεση σχέση ανάμεσα στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, που επιτυγχάνονται με τη θεραπεία και τον κίνδυνο νέων ισχαιμικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁷². Ωστόσο, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), τα επίπεδα πλάσματος της HDL χοληστερόλης και όχι αυτά της LDL μετρημένα στην αρχική φάση του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, είναι αυτά που έχουν προγνωστικό χαρακτήρα σε ότι αφορά τον κίνδυνο για επανεμφάνιση στεφανιαίου συνδρόμου σε διάστημα 16 εβδομάδων από το αρχικό συμβάν⁷³. Η συζήτηση σχετικά με την εκλογή του καλύτερου προγνωστικού λιπιδαιμικού παράγοντα για καρδιαγγειακό κίνδυνο έχει απασχολήσει πολλούς ερευνητές και έχει αντικρουόμενα αποτελέσματα⁷⁴⁻⁷⁶.

Η μελέτη PROVE IT- TIMI 22, που στόχο είχε να συγκρίνει την προγνωστική αξία των λόγων ApoB/AI, ολικής χοληστερόλης/HDL, μη-HDL χοληστερόλη και της CRP για την πρόβλεψη του κινδύνου σε άτομα που ελάμβαναν θεραπεία με στατίνη μετά το στεφανιαίο επεισόδιο, έδειξε ότι όλοι οι ανωτέρω δείκτες, με μόνη εξαίρεση την CRP, παρείχαν τις ίδιες πληροφορίες όσον αφορά την πρόγνωση με την LDL χοληστερόλη⁷⁷

Παχυσαρκία και Δείκτης Μάζας Σώματος(BMI)

Η παχυσαρκία και κυρίως ο κεντρικός ή σπλαχνικός τύπος της πυροδοτεί σειρά από καρδιαγγειακές, μεταβολικές, νεφρικές, προθρομβωτικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις στον οργανισμό, οι οποίες προδιαθέτουν, ανεξάρτητα μεταξύ τους η κάθε μία, σε αύξηση του κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο.⁷⁸ Η παχυσαρκία οδηγεί σε καρδιαγγειακή νοσηρότητα μέσω γνωστών διαμεσολαβητών όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η δυσλιπιδαιμία, καθώς και η δημιουργία κατάστασης χρόνιας φλεγμονής και υπερπηκτικότητας στον οργανισμό.⁷⁹ και αποτελεί έναν από τους

σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου παγκοσμίως, στα δύο φύλα και σε όλες τις ηλικίες^{80,81}.

Το φαινόμενο της παχυσαρκίας παρουσιάζει αύξηση τα τελευταία χρόνια. Η παγκόσμια επιδημία του αυξημένου βάρους σώματος και της παχυσαρκίας, αφορά 1,7 δισεκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Ένας στους 5 Ευρωπαίους είναι υπέρβαρος ή παχύσαρκος⁸² κι αυτό εξηγείται εύκολα, καθώς, η συχνότητα του φαινομένου είναι ιδιαίτερα μεγάλη σε δυτικού τύπου βιομηχανοποιημένες κοινωνίες με ακραίο και χαρακτηριστικότερο παράδειγμα αυτό των ΗΠΑ. Περίπου τα δύο τρίτα του πληθυσμού των ΗΠΑ είναι υπέρβαρα ($BMI \geq 25$), και από αυτούς περίπου οι μισοί είναι παχύσαρκοι ($BMI \geq 30$)⁸³.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, το έτος 2005 υπήρχαν σχεδόν 1,6 δισεκατομμύρια ενήλικες (ηλικία άνω των 15 ετών) υπέρβαροι ($BMI \geq 25$) παγκοσμίως, από τους οποίους τα 400 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκοι⁸⁴. Το 2008 ο παγκόσμιος επιπολασμός της παχυσαρκίας στους ενήλικες άνω των 20 ετών ανερχόταν σε 205 εκατομμύρια άνδρες και 297 εκατομμύρια γυναίκες⁸⁵. Ο αυξανόμενος ρυθμός επιπολασμού της παχυσαρκίας τις τελευταίες δεκαετίες, τείνει να την καταστήσει πλέον σαν μια παγκόσμια επιδημία⁸⁶.

Ωστόσο, μία προοπτική μελέτη που περιελάμβανε 1676 ασθενών με UA/NSTEMI και διεξήχθη από τον Ιανουάριο του 1996 έως το Δεκέμβριο του 1999 ανέδειξε, ότι η θνησιμότητα των παχύσαρκων/πολύ παχύσαρκων ασθενών ήταν στο 50% σε σχέση με τη θνησιμότητα αυτών που είχαν φυσιολογικό BMI⁸⁷. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η παχυσαρκία συνδέεται άμεσα με την επίπτωση της UA και του εμφράγματος⁸⁸, ωστόσο όταν αυτά τα επεισόδια αντιμετωπιστούν με θεραπεία πρώιμης επαναιμάτωσης, η παχυσαρκία σχετίζεται με σημαντική μείωση της θνησιμότητας μακροχρόνια.

Το ίδιο υποστηρίζει και η μελέτη GUSTO IV-ACS στην οποία φάνηκε ότι το αυξημένο σωματικό βάρος σχετίζεται με μείωση της θνησιμότητας στον πρώτο χρόνο μετά το επεισόδιο. Συγκεκριμένα, η θνησιμότητα ήταν 9,6% στους ασθενείς με σωματικό βάρος <75 kg, 7,4% στους ασθενείς με βάρος 75-90kg και 6,6% σε αυτούς με βάρος >90kg ($P < 0.001$)⁸⁹. Ωστόσο, σύμφωνα με την μελέτη SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors) υπάρχουν δυναμικές πολύπλοκες συσχετίσεις μεταξύ του BMI και άλλων χαρακτηριστικών των ασθενών καθώς και μεταξύ του BMI και των επιλεγόμενων θεραπευτικών στρατηγικών. Έτσι οι αναλύσεις στις

οποίες έχουν ληφθεί υπόψη αυτοί οι συγχυτικοί παράγοντες δείχνουν ότι το αυξημένο BMI είναι ανεξάρτητος παράγοντας μείωσης του κινδύνου για την θνησιμότητα του 1 έτους σε ασθενείς που ανήκαν στην κατηγορία με χαμηλό BMI ενώ οι περισσότεροι παχύσαρκοι ασθενείς είχαν τάση για χειρότερη μακροχρόνια έκβαση⁹⁰. Παρόλα αυτά η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει η κύρια αιτία θνησιμότητας και θνητότητας στους υπέρβαρους πληθυσμούς εξαιτίας της πρώιμης εμφάνισης πολλών παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο και για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Τέλος, η μεγάλη αναδρομική μελέτη CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/ American Heart Association) ανέδειξε ότι οι εξαιρετικά παχύσαρκοι ασθενείς ($BMI >40\text{kg/m}^2$) εμφάνισαν το πρώτο τους οξύ έμφραγμα νωρίτερα κατά μέσο όρο κατά 16 χρόνια σε σύγκριση με τους ασθενείς με χαμηλό BMI και κατά 12 περίπου χρόνια μετά τον έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες. Όσον αφορά τα NSTEMI το υψηλό BMI βρέθηκε να μειώνει την ηλικία εμφάνισής τους περισσότερο από κάθε άλλη μεταβλητή, ακολουθούμενο από το κάπνισμα⁹¹.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι ο μοναδικός τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου που συμβάλλει στην πρώιμη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η Ελλάδα είναι μία από τις πρώτες χώρες σε σχετικό αριθμό κατανάλωσης τσιγάρων στην Ευρώπη. Το 2000, οι Έλληνες κατανάλωσαν 56% περισσότερα τσιγάρα κατά άτομο, από το μέσο όρο του Ευρωπαίου.⁹² Σύμφωνα με το πανευρωπαϊκό δίκτυο καταπολέμησης του καπνίσματος, το 47% των Ελλήνων ανδρών και το 29% των Ελληνίδων είναι καπνιστές. Τα ίδια ποσοστά προκύπτουν και από τη μελέτη «ATTICA» του 2003⁹³.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της διεθνούς μελέτης «INTERHEART», υπολογίστηκε ότι το 29% των εμφραγμάτων στη Δυτική Ευρώπη και το 30% στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη οφείλονται στο κάπνισμα. Επίσης, στις ίδιες περιοχές οι καπνιστές διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο καρδιακής προσβολής σε σχέση με εκείνους που δεν έχουν καπνίσει ποτέ.⁹⁴ Εκτιμάται ότι το 30% περίπου όλων των θανάτων από στεφανιαία νόσο μπορεί να αποδοθεί στο κάπνισμα⁹⁵. Η χρήση καπνού αποτελεί αίτιο καρδιακής προσβολής σε οποιαδήποτε ηλικιακή

ομάδα και όχι μόνο σε ηλικιωμένους. Σύμφωνα με τη διαχρονική μελέτη του Π.Ο.Υ., MONICA, περισσότερα από το 50% από τα μη θανατηφόρα καρδιολογικά επεισόδια σε νέους ανθρώπους ηλικίας 35-39 ετών, αποδίδονται στο κάπνισμα.⁹² Στις ηλικίες κάτω των 65 ετών, ευθύνεται για το 45% των θανάτων στους άνδρες και το 41% στις γυναίκες⁹⁵. Στα άτομα άνω των 65 ετών, ευθύνεται για το 15-20% των θανάτων από τη νόσο.

Το κάπνισμα εξάλλου, αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου. Ο κίνδυνος προσβολής από στεφανιαία νόσο είναι στους καπνιστές περίπου 2-3 φορές υψηλότερος από ότι στους μη καπνιστές. Ο σχετικός κίνδυνος είναι υψηλότερος στις ηλικίες κάτω των 55 ετών⁹⁶.

Ειδικότερα, σε ασθενείς νεαρής ηλικίας, το κάπνισμα είναι ίσως ο μοναδικός σημαντικός παράγοντας που πυροδοτεί την ανάπτυξη της νόσου. Δυστυχώς κάτι τέτοιο παρουσιάζεται συχνά με την μορφή ενός απρόσμενου οξέος στεφανιαίου επεισοδίου που καταλήγει να γίνει θανατηφόρο. Η μελέτη GUSTO IV-ACS έδειξε ότι το κάπνισμα παρότι δεν ήταν από τους σημαντικότερους δείκτες κινδύνου παρουσίαζε στατιστικά σημαντική σχέση με την θνησιμότητα στις 30 ημέρες μετά από NSTEMI έμφραγμα¹⁰².

Ανάμεσα στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, το κάπνισμα ενοχοποιείται για τον υψηλότερο αριθμό χαμένων ετών ζωής κυρίως επειδή ένας μεγάλος αριθμός ατόμων καταλήγουν σε νεαρή ηλικία. Τα ευρήματα μιας Βρετανικής μελέτης από τους Doll και Peto ανάμεσα σε 34.000 Βρετανούς ιατρούς, ανέδειξαν ότι το προσδόκιμο ζωής του καπνιστή είναι μειωμένο κατά 8 χρόνια σε σύγκριση με του μη καπνιστή.⁹⁷

Όμως ακόμα και το «παθητικό κάπνισμα» αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια. Στους μη καπνιστές που εκτίθενται παθητικά στο κάπνισμα στην οικογένεια ή στη δουλειά τους, ο κίνδυνος εκδήλωσης καρδιοπάθειας είναι 25-30% μεγαλύτερος σε σχέση με τους μη καπνιστές⁹⁶. Υπολογίστηκε ότι το 2002 έχασαν τη ζωή τους εξαιτίας του παθητικού καπνίσματος 80.000 άνθρωποι, εκ των οποίων οι 32.000 εξαιτίας καρδιαγγειακής νόσου (European Cardiovascular Disease Statistics 2008). Η ανάλυση της πολυκεντρικής μελέτης ασθενών - μαρτύρων, CARDIO 2000, ανέδειξε ότι οι μη καπνιστές που ήταν εκτεθειμένοι στο περιβαλλοντικό κάπνισμα είχαν 47% υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με τους μη καπνιστές που δεν ήταν εκτεθειμένοι⁹⁸.

Έρευνες που διεξήχθησαν στο παρελθόν έχουν αναφερθεί στο φαινόμενο που είναι γνωστό και ως «το παράδοξο των καπνιστών», σύμφωνα με το οποίο φαίνεται ότι τα ποσοστά θνησιμότητας στους καπνιστές μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι χαμηλότερα ⁹⁹. Η μελέτη των Ανδρικόπουλου και συν., ο πληθυσμός της οποίας αποτελούνταν από τα άτομα που συμμετείχαν στην Ελληνική μελέτη των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων (Μάιος '93- Απρίλιος '94), ανέδειξε ότι ενώ φαίνονταν ότι τα ποσοστά θνησιμότητας για τους καπνιστές ήταν χαμηλότερα μετά από OEM σε σχέση με τους μη καπνιστές, όταν έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση για συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων¹⁰⁰. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι μη καπνιστές ήταν ηλικιακά μεγαλύτεροι (κατά μέσο όρο 11 έτη) και συχνότερα γυναίκες ενώ είχαν σε υψηλότερα ποσοστά σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση.

Οι αρνητικές επιδράσεις του καπνίσματος φαίνονται ακόμη περισσότερο, στην περίπτωση διακοπής του σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο στους οποίους ο κίνδυνος επεισοδίου μετά από διακοπή πέφτει εντός 2-3 ετών στο επίπεδο ίδιο με αυτό αυτών με στεφανιαία νόσο και που δεν καπνίσανε ποτέ, ενώ ασυμπτωματικά άτομα χρειάζονται 10 έτη να φτάσουν το επίπεδο εκείνων που δεν έχουν καπνίσει ποτέ¹⁰¹.

Φυσική δραστηριότητα

Η τακτική σωματική άσκηση έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου¹⁰³⁻¹⁰⁶ καθώς και με μειωμένη συνολική θνησιμότητα¹⁰⁷.

Οι περισσότερες μελέτες που έχουν γίνει, έχουν αποκαλύψει, ότι δεν έχει τόσο σημασία ο τύπος της άσκησης που θα ακολουθήσει κάποιος για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου όσο η συνολική ενέργεια που καταναλώνεται κατά την άσκηση¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ ενώ υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει ότι η ένταση της άσκησης μπορεί να είναι σημαντικής αξίας, ανεξαρτήτως της διάρκειάς της¹⁰³.

Σε μία ανάλυση της μελέτης GREECS για την συσχέτιση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας με την κλινική έκβαση ασθενών μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, βρέθηκε, ότι υπήρχε μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας και των επιπέδων τροπονίνης κατά

την εισαγωγή στο νοσοκομείο ενώ παράλληλα, από τα στοιχεία που προέκυψαν, η σωματική άσκηση συσχετίστηκε με μείωση της σοβαρότητας του στεφανιαίου επεισοδίου, μείωση της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας καθώς και της θνησιμότητας στις 30 ημέρες μετά το επεισόδιο¹⁰⁸.

Η μελέτη OASIS, (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes) στην οποία μετείχαν συνολικά 41 χώρες, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, αν υιοθετήσουν έναν υγιεινό τρόπο ζωής που θα περιλαμβάνει σωματική άσκηση, σωστή και ισορροπημένη διατροφή και τροποποίηση άλλων παραγόντων, όπως π.χ. διακοπή του καπνίσματος, θα καταφέρουν να μειώσουν σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής¹⁰⁹.

Επομένως, ο ασθενής, ακόμα και μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο μπορεί και πρέπει να επωφεληθεί από την έναρξη σωματικής άσκησης.

Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου

Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου. Η μελέτη και η ερμηνεία του οικογενειακού ιστορικού είναι η καλύτερη μέθοδος για την ταυτοποίηση των ατόμων που παρουσιάζουν γενετική προδιάθεση για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.

Το οικογενειακό ιστορικό αναδεικνύει όχι μόνο τη γενετική προδιάθεση, αλλά και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών, περιβαλλοντικών και άλλων παραγόντων καθώς κι εκείνων που σχετίζονται με τη συμπεριφορά του ατόμου και τις συνήθειες του.

Το πόσο υψηλός είναι ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, βάση πάντα του οικογενειακού ιστορικού, (για παράδειγμα χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου) εξαρτάται από το βαθμό συγγένειας των ατόμων, των αριθμό των συγγενών που εμφάνισαν τη νόσο, την ηλικία εμφάνισης της νόσου, καθώς και το φύλο των προσβεβλημένων συγγενών.

Παράλληλα με τη γενετική εκτίμηση που θα περιλαμβάνει ανάλυση του γενεαλογικού δένδρου, προσδιορισμό του κινδύνου και διενέργεια των κατάλληλων γενετικών εξετάσεων, τα άτομα με αυξημένο οικογενειακό κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, θα πρέπει να οδηγούνται σε έναν πιο επιθετικό τρόπο μεταβολής των παραγόντων κινδύνου¹¹⁰.

Τα άτομα με κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, φαίνεται να έχουν χειρότερη έκβαση μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο σε σύγκριση με τα άτομα που δεν παρουσιάζουν τέτοιο ιστορικό. Οι Tadros και συνεργάτες, σε μελέτη που πραγματοποίησαν ανέδειξαν το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου ως σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση μειζόνων συμβαμάτων, όπως το OEM και ο καρδιακός θάνατος¹¹¹.

Χρόνος μεταξύ της εμφάνισης των συμπτωμάτων και της έλευσης στο νοσοκομείο

Η αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων με μεθόδους επαναιμάτωσης σχετίζεται με μία μείωση της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας έως και κατά 25%¹¹²⁻¹¹⁴. Επιπροσθέτως, πλήθος μελετών, έχουν δείξει ότι τόσο η χρήση των στρατηγικών επαναιμάτωσης όσο και η αποτελεσματικότητά τους σχετίζονται αντιστρόφως με τον χρόνο μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της έλευσης του ασθενούς στο νοσοκομείο.

Οι ασθενείς που αναζητούν ιατρική βοήθεια μέσα στην πρώτη ώρα από την έναρξη των συμπτωμάτων έχουν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να λάβουν θρομβολυτική αγωγή συγκριτικά με αυτούς που καθυστερούν περισσότερο από 6 ώρες σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης Worcester Heart Attack ¹¹⁵. Σε ότι αφορά την σχέση μεταξύ προ-νοσοκομειακής καθυστέρησης και του οφέλους από την θρομβολυτική θεραπεία, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η πρώιμη θεραπεία, ειδικά μέσα στην πρώτη «χρυσή ώρα», μπορεί να μειώσει τόσο το μέγεθος του εμφράκτου, όσο και την θνησιμότητα^{116,117}.

Παρά την γνωστή σημασία της έγκαιρης παρέμβασης, η καθυστέρηση στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας είναι συνήθης και αποτελεί ένα σημαντικό άλυτο πρόβλημα στον τομέα της υγείας. Η καθυστέρηση της έλευσης στο νοσοκομείο μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων έχει αποδοθεί σε λανθασμένη εκτίμηση και ελλιπή κατανόηση της σοβαρότητας της κατάστασης, σε ψυχολογική άρνηση ή σε ανησυχίες σχετικά με την ανάγκη για νοσηλεία.

Διάφορες μελέτες έχουν εξετάσει τους παράγοντες που σχετίζονται με την καθυστέρηση της αναζήτησης ιατρικής βοήθειας και έχουν καταλήξει σε διάφορα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, που ενοχοποιούνται γι' αυτήν την καθυστέρηση¹¹⁸⁻¹²².

Τα αποτελέσματα της μελέτης GREECS στον ελληνικό πληθυσμό έδειξαν ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και είχαν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και όσοι λάμβαναν θεραπεία με ανταγωνιστές ασβεστίου και διουρητικά, παρουσίαζαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια σε διάστημα πέραν των 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς που απεβίωσαν εντός νοσοκομείου είχαν αναζητήσει ιατρική βοήθεια καθυστερημένα συγκριτικά με αυτούς που επιβίωσαν. Επιπλέον, η χρήση θρομβολυτικής θεραπείας ήταν αντίστροφα σχετιζόμενη με τον χρόνο μεταξύ της εμφάνισης των συμπτωμάτων και της έλευσης στο νοσοκομείο, ενώ ο μέσος όρος καθυστέρησης ήταν 2 ώρες για αυτούς που έλαβαν τέτοια θεραπεία και 4 ώρες για αυτούς που δεν έλαβαν¹²³.

Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα είναι και η μελέτη των H. Ting και συνεργατών, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με STEMI. Έδειξε ότι οι ασθενείς με τις μεγαλύτερες καθυστερήσεις στον χρόνο μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της έλευσης στο νοσοκομείο, ήταν λιγότερο πιθανό να λάβουν οποιαδήποτε θεραπεία επαναιμάτωσης και επιπλέον είχαν μεγαλύτερους χρόνους μεταξύ έλευσης στο νοσοκομείο και έναρξης αγγειοπλαστικής ή θρομβόλυσης¹²⁴.

Αντίθετα αποτελέσματα όσο αφορά την έκβαση των ασθενών σε σχέση με τον χρόνο προσέλευσης στο νοσοκομείο παρουσίασε η πολυκεντρική προοπτική μελέτη Canadian ACS II, στην οποία οι συμμετέχοντες ήταν ασθενείς με NSTEMI. Έδειξε ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές σε ότι αφορά την διαχείριση και την έκβαση των ασθενών, είτε αυτοί παρουσιάστηκαν με χρονική καθυστέρηση στο νοσοκομείο είτε αναζήτησαν νωρίτερα ιατρική βοήθεια¹²⁵.

Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα στα οξεία στεφανιαία επεισόδια

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) είναι το πρώτο διαγνωστικό εργαλείο που χρησιμοποιείται για τους ασθενείς που καταφτάνουν σε ένα τμήμα επειγόντων περιστατικών με συμπτώματα ύποπτα για οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία. Παρά το γεγονός ότι η παρουσία ισχαιμικών μεταβολών στο ΗΚΓ εισαγωγής έχει συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο καρδιακών επεισοδίων¹²⁶, η προγνωστική αξία των ηλεκτροκαρδιογραφικών εμφανίσεων της οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας προσδιορίζεται ελλιπώς. Οι έρευνες της σχέσης μεταξύ του ΗΚΓ εισόδου και της έκβασης των ασθενών έχουν οδηγήσει στον διαχωρισμό της οξείας ισχαιμίας σε

διαφορετικές νοσολογικές οντότητες: του εμφράκτου με κύμα Q, χωρίς κύμα Q και στην ασταθή στηθάγχη (UA)¹²⁷⁻¹³⁰.

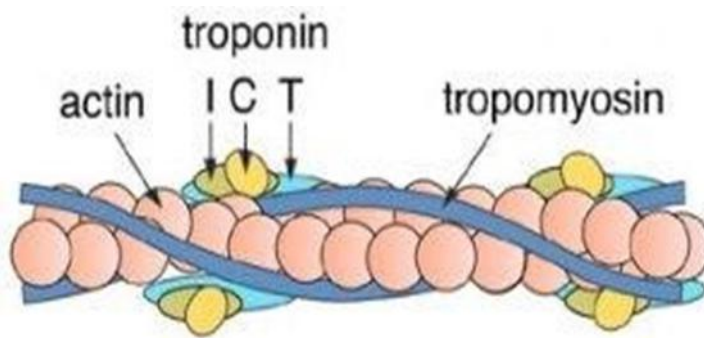
Η μελέτη GUSTO IIb, στην οποία συμμετείχαν 12.142 ασθενείς με συμπτώματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας στην ηρεμία ανέδειξε ότι η επίπτωση του θανάτου ή του επανεμφράγματος στις 30 ημέρες μετά το οξύ επεισόδιο ήταν : 5,5% στους ασθενείς με αναστροφή του κύματος T, 9,4% στους ασθενείς με ανάσπαση του τμήματος ST, 10,5% στους ασθενείς με κατάσπαση του τμήματος ST και 12,4% σε αυτούς με ανάσπαση και κατάσπαση του τμήματος ST.

Η διαφορά μεταξύ της ομάδας που παρουσίαζε κατάσπαση του ST διαστήματος και της ομάδας με ανάσπαση του ST δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ενώ η ομάδα με ανάσπαση και κατάσπαση του τμήματος ST είχε μια σημαντικά υψηλότερη επίπτωση επεισοδίων σε σύγκριση με την ομάδα με ανάσπαση μόνο του ST και με την ομάδα με κατάσπαση μόνο του ST. Στους 6 μήνες, η ομάδα με την αναστροφή του τμήματος T είχε την μικρότερη επίπτωση επεισοδίων, η ομάδα με ανάσπαση του ST είχε μια μέτρια επίπτωση και οι άλλες δύο ομάδες είχαν την υψηλότερη επίπτωση θανάτου και επανεμφράγματος. Η μεγαλύτερη διαφορά στην θνησιμότητα παρατηρήθηκε μεταξύ της ομάδας με αναστροφή του κύματος T και των υπολοίπων ομάδων¹³¹. Σύμφωνα με μία ανασκόπηση του 2009 σχετικά με την προγνωστική αξία του ΗΚΓ σε ασθενείς με NSTEMI επεισόδιο, η κατάσπαση του τμήματος ST είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης φτωχής έκβασης. Επιπλέον, η ποσοτική ανάλυση της κατάσπασης, για παράδειγμα ο βαθμός και η έκταση της κατάσπασης του ST, και το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της εκτίμησης του ΗΚΓ, παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την πρόγνωση των ασθενών με NSTEMI. Μάλιστα, η ανάσπαση του τμήματος ST στην απαγωγή aVR, σε συνδυασμό με την κατάσπαση του ST στις υπόλοιπες απαγωγές είναι πολύ αξιόπιστος δείκτης νόσου στελέχους αριστεράς στεφανιαίας ή νόσου 3 αγγείων¹³². Όσον αφορά τη σημασία των κυμάτων Q, μία πρόσφατη ανάλυση της μελέτης GRACE, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με STEMI, η επίπτωση των κυμάτων Q στα εμφράγματα STEMI μειώνεται με την πάροδο των χρόνων. Επίσης, τα κύματα αυτά συσχετίζονται ανεξάρτητα με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, αλλά δεν συσχετίζονται με την θνησιμότητα στους 6 μήνες μετά το οξύ στεφανιαίο επεισόδιο¹³³.

Βιοχημικοί δείκτες στην διαστρωμάτωση κινδύνου

Τροπονίνη

Η τροπονίνη είναι μια μυϊκή πρωτεΐνη που, μαζί με την τροπομυοσίνη, σχηματίζουν ένα πρωτεϊνικό σύμπλεγμα που ελέγχει την αλληλεπίδραση της ακτίνης και της μυοσίνης. Όταν συνδέεται με ιόντα ασβεστίου, επιτρέπει την μυϊκή σύσπαση. Υπάρχουν τρία πολυπεπτίδια της τροπονίνης που μπορούν να βρεθούν σε έναν μυ. Το ένα πολυπεπτίδιο (τροπονίνη Ι) συνδέεται με την ακτίνη, το άλλο (τροπονίνη Τ) συνδέεται με την τροπομυοσίνη και το τρίτο (τροπονίνη C) συνδέεται με τα ιόντα ασβεστίου. Όταν τα ιόντα ασβεστίου συνδέονται με την τροπονίνη C, η τροπονίνη αλλάζει σχήμα απομακρύνοντας την τροπομυοσίνη από τα ινίδια της ακτίνης. Αυτό επιτρέπει στις γέφυρες της μυοσίνης να συνδέονται στην ακτίνη και να προκαλείται η σύσπαση.



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση των μορίων ακτίνης, τροπονίνης, τροπομυοσίνης και της αλληλεπίδρασης μεταξύ τους.

Οι καρδιακές τροπονίνες είναι χρήσιμες στην διάγνωση και πρόγνωση των ασθενών με υποψία οξέος στεφανιαίου συνδρόμου¹³⁴⁻¹³⁷.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association) συνιστούν επακριβή διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με θωρακικό άλγος, για την έναρξη των βασισμένων σε ενδείξεων κατάλληλων θεραπειών κατά τη διαχείριση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Η διαστρωμάτωση κινδύνου κατορθώνεται με την χρήση διαφόρων δημοσιευμένων σκορ κινδύνου (risk scores) και φυσικά με την κλινική εκτίμηση. Οι δείκτες τροπονίνης αντιπροσωπεύουν σημαντικούς δείκτες της κλινικής αξιολόγησης. Χρησιμοποιούνται ευρέως και είναι ισχυροί προγνωστικοί δείκτες δυσμενών επεισοδίων στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Στο παρελθόν η

κρεατινική κινάση MB ήταν το σημείο αναφοράς στην διάγνωση του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, ωστόσο οι τροπονίνες έχουν αντικαταστήσει την κρεατινική κινάση με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα¹³⁵.

Δεν θα πρέπει ωστόσο να μην λαμβάνεται υπόψιν πως παρά την ειδικότητα των τροπονινών στη μυοκαρδιακή νεκρωτική βλάβη οι τιμές τους παρουσιάζουν αύξηση και σε νοσηρές- καρδιακές ή μη – καταστάσεις(πίνακας 1)¹³⁸⁻¹⁴⁸

Πίνακας 1 Καταστάσεις σχετιζόμενες με αυξημένες καρδιακές τροπονίνες

Καρδιακά νοσήματα και επεμβατικοί χειρισμοί	
Μυοκαρδίτιδα	Κατάλυση με υψίσυχο ρεύμα
Αγγειόσπασμος	Καρδιακή Αμυλοείδωση
Καρδιακή Ανεπάρκεια	Κλείσιμο μεσοκοιλιακών ελλειμάτων
Διαδερμική στεφανιαία επέμβαση	Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια
Καρδιακή θλάση	Μεταμόσχευση Καρδιάς
Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	
Μη Καρδιακά Νοσήματα	
Πνευμονική Εμβολή	Λοβώδης Πνευμονία
Σήψη και Σηπτικό σοκ	Νεφρική Ανεπάρκεια
Χημειοθεραπευτικά Σχήματα	Αλκοολική Κίρρωση
ΑΕΕ	Υπαραχνοειδής Αιμορραγία
Εκτεταμένα Εγκαύματα	Δερματομυοσίτιδα/μυοσίτιδα

Εκτός από την αδιαμφισβήτητη συμβολή τους στην διάγνωση των ΟΣΣ προσδιορίζουν ταυτόχρονα και τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για θανατηφόρα συμβάματα(προγνωστική αξία).Ανάλυση της μελέτης GUSTO IV, σκοπός της οποίας ήταν να δημιουργήσει μοντέλα διαστρωμάτωσης κινδύνου στις 30 ημέρες και στο 1 έτος μετά από NSTEMI επεισόδιο, ανέδειξε ότι η τροπονίνη T, ανάμεσα σε άλλους βιοχημικούς δείκτες, παρουσίαζε ισχυρή συσχέτιση με την δυσμενή έκβαση των ασθενών της μελέτης. Στη συγκεκριμένη μελέτη η τροπονίνη T κατείχε τη 2η θέση μεταξύ των προγνωστικών δεικτών για θάνατο ή έμφραγμα στις 30 ημέρες και την 3η θέση για την πρόγνωση θανάτου στις 30 ημέρες. Αυτό αντικατοπτρίζει τον ρόλο της, ως υψηλής ευαισθησίας δείκτη μυοκαρδιακής νέκρωσης στην οξεία φάση¹⁴⁹. Ωστόσο, η μελέτη Canadian ACA II, που σκοπό

είχε να εκτιμήσει το κατά πόσο η ποσοτική εκτίμηση της αύξησης της τιμής της τροπονίνης βελτιώνει τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς που εμφάνισαν NSTEMI, και χρησιμοποίησε ως εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου το GRACE risk score, κατέληξε στο ότι οποιαδήποτε αύξηση της τιμής της καρδιακής τροπονίνης σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση θανάτου στο έτος, αλλά η ποσοτική της μέτρηση δεν αποδείχθηκε σημαντικής προγνωστικής αξίας¹⁵⁰.

C- Αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Σε όλα τα στάδια της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, από την έναρξή, κατά τη διάρκεια της προόδου της και εντέλει στην εμφάνιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, η φλεγμονή φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο¹¹⁵⁻¹¹⁸. Η CRP αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη φλεγμονής και υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι συνεισφέρει στην φλεγμονή του αθηρώματος και επιπροσθέτως ότι συμμετέχει ενεργά στην αθηροσκληρωτική διαδικασία¹⁵¹⁻¹⁵⁶ γι' αυτό και κατέχει σημαντική θέση σε μελέτες πρόγνωσης αλλά και σε εξετάσεις ρουτίνας διαφόρων εξεταζόμενων πληθυσμών λόγω της ιδιαιτερότητας του βιολογικού της χαρακτήρα. Φαίνεται πως με την παρουσία της ενισχύεται η δέσμευση της λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας (LDL) από τα μακροφάγα προς σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, ενώ παράλληλα οδηγεί στην δημιουργία ασταθών αθηρωματικών πλακών.¹⁵⁷

Το ήπαρ, από όπου και τελικά εκκρίνεται η CRP, είναι υπεύθυνο και για την σύνθεση της. Η σύνθεση ξεκινά 6 ώρες περίπου μετά από ένα οξύ φλεγμονώδες ερέθισμα^{158,159} ως απάντηση του οργανισμού σε αυτό και φτάνει στη μέγιστη τιμή της μετά από περίπου 50 ώρες¹⁵⁸⁻¹⁶¹. Για τον λόγο αυτό, δεν προκαλεί εντύπωση το γεγονός ότι η μέγιστη τιμή της CRP αντανakλά τη σοβαρότητα της μυοκαρδιακής βλάβης με παρόμοιο τρόπο με την κρεατινική φωσφοκινάση και σχετίζεται με την πρόγνωση των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Τις τελευταίες δεκαετίες πολλές μελέτες έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα της CRP στο πλάσμα αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Στη μελέτη Multiple Risk Factor Intervention Trial βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP και του καρδιαγγειακού θανάτου σε άνδρες καπνιστές¹⁶². Παρόμοια αποτελέσματα εμφάνισε και η μελέτη Physicians Health Study που ανέδειξε ότι άτομα με τιμές CRP πάνω από 2.1mg/dl

είχαν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης OEM και διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης AEE σε σχέση με εκείνους με τιμές CRP κάτω από 0.55mg/dl.¹⁶³

Μεγάλος αριθμός ερευνών έχουν δείξει ότι η CRP αντιπροσωπεύει έναν από τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες αγγειακού θανάτου¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Μελέτες έχουν δείξει ότι η CRP σχετίζεται με δυσμενή έκβαση σε ασθενείς με NSTEMI επεισόδια^{167,168}. Ακόμα και μετά από επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση, το επίπεδο της CRP στον ορό παραμένει ένας ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς¹⁶⁸.

Η μελέτη των Hon-Kan Yip και συνεργατών είχε ως σκοπό την εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της hs-CRP στην έκβαση των ασθενών στις 30 ημέρες μετά από STEMI, που υπεβλήθησαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική. Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μέτρηση της hs-CRP επιτρέπει την ακριβή διαστρωμάτωση κινδύνου αυτών των ασθενών όσον αφορά τον κίνδυνο δυσμενών καρδιακών συμβαμάτων στις 30 ημέρες μετά την πρωτογενή αγγειοπλαστική¹⁶⁹. Ωστόσο, άλλες μελέτες, μεταξύ των οποίων και μία ανάλυση της GUSTO IV (1998-2000) που εξέτασαν ασθενείς με NSTEMI επεισόδιο, ανέδειξαν ότι η CRP ήταν σημαντικός προγνωστικός δείκτης της θνησιμότητας στον ένα χρόνο, αλλά όχι στις 30 ημέρες μετά από το επεισόδιο^{149,170-172}.

Γλυκόζη ορού κατά την εισαγωγή

Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης του οργανισμού κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο σε ασθενών που προσέρχονται με OEM, σχετίζονται με χειρότερη έκβαση, τόσο σε αυτούς με γνωστό σακχαρώδη διαβήτη όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς¹⁷³⁻¹⁷⁷.

Για τις υψηλές αυτές τιμές, οι οποίες αντανakλούν μια οξεία απάντηση στην υπεραδρενεργική κατάσταση, ενοχοποιείται συχνά η υπεργλυκαιμία του στρες. Παλαιότερες μελέτες έχουν συσχετίσει την υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια ενός οξέος στεφανιαίου επεισοδίου με αυξημένη επίπτωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και αυξημένης ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας σε διαβητικούς και μη ασθενείς^{175,178}. Αναλύσεις από τις μελέτες OPUS-TIMI 16 (Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction) και TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive and a Conservative Strategy 18)

ανέδειξαν σχέση μεταξύ της τυχαίας υπεργλυκαιμίας και μιας δυσμενούς έκβασης στην 10-μηνια παρακολούθηση σε ασθενείς με STEMI και NSTEMI¹⁷⁹. Πιστεύεται, επομένως, ότι τα επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας για οξεία στεφανιαία σύνδρομα μπορούν να αποτελέσουν έναν επιπρόσθετο δείκτη χρήσιμο για την διαστρωμάτωση του μακροπρόθεσμου κινδύνου για δυσμενή καρδιακά επεισόδια σε αυτούς τους ασθενείς.

Σε συμφωνία με τα παραπάνω είναι και η μελέτη των Christoph K. Naber και συνεργατών, στην οποία συμμετείχαν 5866 ασθενείς και η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο σχετίζονται ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, με την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα και την θνησιμότητα κατά τη διάρκεια ενός έτους παρακολούθησης σε ασθενείς που παρουσίασαν STEMI¹⁸⁰.

Κρεατινική κινάση (CK-MB)

Το σύστημα των ισοενζύμων της κρεατινικής φωσφοκινάσης CK αποτελείται από τα κλάσματα CK-MM, CK-MB, CK-BB και την μιτοχονδριακή CK. Κάθε υπομονάδα της διμερούς CK ρυθμίζεται από ένα συγκεκριμένο γονίδιο και εκφράζεται με έναν συγκεκριμένο τρόπο για κάθε ιστό.¹⁸¹ Στον ανθρώπινο οργανισμό η CK-MB ανιχνεύεται κυρίως στο μυοκάρδιο και αποτελεί το 5-30% της ολικής CK της καρδιάς¹⁸²

Είναι γνωστό ότι η κρεατινική κινάση και συγκεκριμένα το μυοκαρδιακό ισοένζυμο MB δεν έχει την ίδια ευαισθησία και ειδικότητα στην ανάδειξη μυοκαρδιακής ισχαιμίας όπως η τροπονίνη (I και T). Παρόλα αυτά, παραμένει σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα^{183,184}. Αποτελεί όμως ταυτόχρονα και ένα ισχυρό προγνωστικό δείκτη για την βραχυχρόνια και μακροχρόνια θνησιμότητα. Σύμφωνα με τη μελέτη CHECKMATE τα επίπεδα της CK(MB) έχουν προγνωστική αξία, η οποία όμως αυξάνεται περισσότερο με τον συνδυασμό της τροπονίνης και της μυοσφαιρίνης¹⁸⁵. Πολλές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η CK(MB) αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη δυσμενών καρδιακών επεισοδίων (καρδιακού θανάτου, επανεμφράγματος) τόσο στις 30 ημέρες όσο και στους 6 μήνες μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, με την τροπονίνη ωστόσο να παραμένει ισχυρότερη^{111,169}. Ωστόσο, ακόμα και ασθενείς με ΟΣΣ και αρνητικές τιμές τροπονίνης, αλλά με αυξημένα επίπεδα CK(MB) έχουν

φτωχότερη έκβαση σε σύγκριση με τα άτομα που δεν εμφανίζουν αύξηση του ισοενζύμου¹⁸⁷.

Στοιχεία από τη γενική αίματος

Έχει βρεθεί ότι αναιμία παρουσιάζει το 15% περίπου όλων των ασθενών με OEM. Το ποσοστό αυξάνεται στα ηλικιωμένα άτομα με έμφραγμα αγγίζοντας το 43%^{188,189}. Η αναιμία έχει τη δυνατότητα να επιδεινώσει την κατάσταση του ασθενούς κατά την εμφάνιση ενός ΟΣΣ, τόσο μέσω της μείωσης του οξυγόνου που περιέχεται στο αίμα και που παρέχεται στο απόπληκτο μυοκάρδιο¹⁹⁰, όσο και μέσω των αυξημένων μυοκαρδιακών αναγκών για οξυγόνο, κάτι που συμβαίνει καθώς αυξάνεται αντιρροπιστικά η καρδιακή παροχή προκειμένου να συντηρηθεί επαρκής συστηματική απόδοση οξυγόνου¹⁹¹.

Σε διάφορες μελέτες η αναιμία έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου δυσμενών καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σε εκείνους που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση¹⁹²⁻¹⁹⁴.

Στη μελέτη των Sabatine και συνεργατών, στην οποία συμμετείχαν 39.922 ασθενείς με ΟΣΣ, στους ασθενείς με STEMI η θνησιμότητα στις 30 ημέρες αυξανόταν όταν η αιμοσφαιρίνη ήταν <14g/dL ή >17 g/dL ενώ στους ασθενείς με NSTEMI η πιθανότητα επανεμφράγματος και η θνησιμότητα ήταν αυξημένη σε άτομα με αιμοσφαιρίνη <11 g/dL ή >16 g/dL¹⁸². Σε άλλη μελέτη, σκοπός της οποίας ήταν να διερευνήσει τη σχέση μεταξύ αναιμίας και μακροχρόνιας θνησιμότητας, βρέθηκε ότι η αναιμία είναι ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας και επανεμφράγματος στα δύο χρόνια στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο¹⁹⁵.

Όσον αφορά τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, μελέτες που διεξήχθησαν από το 1974 ακόμα έδειξαν ότι ο αυξημένος αριθμός τους αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για εμφάνιση OEM. Συγκεκριμένα η προγνωστική αξία της τιμής των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν παρόμοια με αυτή της αρτηριακής πίεσης και της ολικής χοληστερόλης.¹⁹⁶ Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι άτομα που είχαν >10.000μ/ι λευκά αιμοσφαίρια παρουσίαζαν διπλάσιο καρδιαγγειακό κίνδυνο από εκείνους με τιμές <4.000μ/ι ανεξαρτήτως άλλων παραγόντων κινδύνου.¹⁹⁷

Σε μια προοπτική μελέτη διάρκειας 5 ετών βρέθηκε ότι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σχετίζεται με την εμφάνιση ΟΣΣ. Τα άτομα που

παρουσίασαν επεισόδιο είχαν κατά την έναρξη της μελέτης υψηλότερο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων από εκείνα που δεν παρουσίασαν καρδιακό επεισόδιο.¹⁹⁸ Σε άτομα με στεφανιαία νόσο βρέθηκε ότι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είχε ανεξάρτητη συσχέτιση με τους άλλους παράγοντες κινδύνου όσον αφορά την έκταση, την βαρύτητα των βλαβών και την επιβίωση των ασθενών¹⁹⁹

Επιπρόσθετες μελέτες σχετικά με τα λευκά αιμοσφαίρια και την αγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα έχουν διεξαχθεί και σχεδόν σε όλες αυτές τις μελέτες παρατηρήθηκε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ λευκοκυττάρωσης και αγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας^{200,201,202-206}. Παρά την ισχυρή αυτή συσχέτιση μπορεί να θεωρηθεί ότι η λευκοκυττάρωση αποτελεί έναν μη ειδικό δείκτη γιατί είναι γνωστό, εδώ και δεκαετίες, ότι το OEM συνοδεύεται από μία παροδική λευκοκυττάρωση συνεπεία μιας φάσης οξείας αντίδρασης²⁰⁷. Παρόλα αυτά υπάρχει ένας αριθμός πιθανών μηχανισμών μέσω των οποίων τα λευκά αιμοσφαίρια μπορούν να συμμετέχουν απευθείας σε μία οξεία ή χρόνια ισχαιμική αγγειακή νόσο.

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είναι ένα από τα βήματα της γένεσης και της εξέλιξης της αθηροθρόμβωσης. Κλινικές ενδείξεις προτείνουν ότι ο αυξημένος αριθμός των αιμοπεταλίων, η αυξημένη ενεργοποίησή τους και η αιμοπεταλιακή υπερδραστηριότητα μπορεί να συσχετίζονται με δυσμενή καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Ανάμεσα στους 10.793 ασθενείς της μελέτης TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), υψηλότερος αριθμός αιμοπεταλίων κατά την εισαγωγή σχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση θανάτου και επανεμφράγματος στις 30 ημέρες από την εμφάνιση του επεισοδίου²⁰⁸.

Ωστόσο, σε άλλη μελέτη με δείγμα 1616 ασθενείς με non-STEMI/UA δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των αιμοπεταλίων και στο θάνατο στους 60 μήνες.²⁰⁹

Τα διαφορετικά αποτελέσματα των μελετών οδηγούν στο συμπέρασμα ότι επιπρόσθετοι παράγοντες σε ότι αφορά τα αιμοπετάλια, πέραν του αριθμού τους, συνεισφέρουν στον κίνδυνο δυσμενών εκβάσεων σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Άζωτο της ουρίας (BUN)

Οι Jacobs και συνεργάτες συμπεριέλαβαν το άζωτο της ουρίας (BUN), στους 7 δείκτες θνησιμότητας μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο²¹⁰. Η συγκέντρωση του αζώτου της ουρίας δεν θεωρείται τόσο ειδικός δείκτης της νεφρικής λειτουργίας όσο οι τιμές κρεατινίνης ορού, η εκτιμώμενη καθαρή κρεατινίνη και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR).

Ωστόσο, το άζωτο της ουρίας εκτός από το ότι αντανakλά τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης, αυξάνεται ανεξάρτητα από τις μεταβολές του GFR ή της κρεατινίνης του ορού, λόγω της αυξημένης επαναρρόφησης των εγγύς σωληναρίων από την επίδραση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του άξονα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης²¹¹.

Η μελέτη των Ajay και συνεργατών στην οποία έλαβαν μέρος 9420 ασθενείς είχε ως σκοπό την διερεύνηση του κατά πόσον μια αυξημένη τιμή του αζώτου της ουρίας θα μπορούσε να σχετίζεται με δυσμενή έκβαση, ανεξάρτητα από την τιμή κρεατινίνης, σε ασθενείς με ΟΣΣ. Όντως, η συγκεκριμένη μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μεταξύ των ασθενών με ΟΣΣ και κατά κύριο λόγο φυσιολογικό ή ελαφρώς μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, ένα αυξημένο άζωτο της ουρίας συσχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, ανεξάρτητα από τις εκτιμήσεις του GFR που βασίζονται στις τιμές κρεατινίνης και από άλλους βιοχημικούς δείκτες²¹².

Ουρικό οξύ

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες η παρουσία υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου¹⁹⁹, καθώς και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα φτωχότερης έκβασης (με την έννοια της εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, θανατηφόρου ή μη, αιφνίδιου θανάτου και θανάτου από κάθε αιτία) σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο^{200,201}. Οι γνώσεις μας σχετικά με το αν τα επίπεδα ουρικού οξέος του ορού αποτελούν προγνωστικό δείκτη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, είναι περιορισμένες.

Μία πρόσφατη αναδρομική ανάλυση που έλαβε χώρα στην Ιαπωνία παρατήρησε μια συσχέτιση μεταξύ της υψηλής τιμής ουρικού οξέος κατά την εισαγωγή και της υψηλότερης θνησιμότητας σε διάστημα 30 ημερών σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου²⁰². Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε μια

ανεξάρτητη συσχέτιση των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος με την χαμηλότερη μακροχρόνια επιβίωση. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα των Siniša Car και συνεργατών οι οποίοι διερεύνησαν την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, την θνησιμότητα στις 30 ημέρες και την θνησιμότητα στην δεκαετία μετά από το συμβάν²⁰³.

Κρεατινίνη, κάθαρση κρεατινίνης, και νεφρική λειτουργία

Η Ομάδα Εργασίας του National Kidney Foundation το έτος 1998²¹³ αλλά και η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία το 2003²¹⁴ πρότειναν ότι οι ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να θεωρούνται ως «ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου» για εμφάνιση δευτεροπαθών επεισοδίων καρδιαγγειακής νόσου καθώς η συχνότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με ΧΝΑ είναι σημαντικά αυξημένη.

Επιπροσθέτως, στους ασθενείς με ΧΝΑ τα καρδιαγγειακά νοσήματα υπολογίζεται ότι είναι η κύρια αιτία θανάτου με ποσοστό που μπορεί να αγγίξει μέχρι και το 55%.

Στις μέρες μας, έχει ήδη τεκμηριωθεί ότι και σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία η επίπτωση της καρδιαγγειακής συχνότητας είναι 1,5 -3 μεγαλύτερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.²¹⁵

Παράλληλα η ύπαρξη νεφρικής βλάβης αποτελεί τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα των καρδιαγγειακών επεισοδίων όπως τα ΟΣΣ, η ανάγκη διενέργειας αγγειοπλαστικής και η αορτοστεφανιαία παράκαμψη.(CABG)

Ο ελαττωμένος GFR σχετίζεται με αρκετά υψηλή επίπτωση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Αρκετές μελέτες σε ένα ευρύ φάσμα του πληθυσμού όπως η μελέτη HOPE,²¹⁶ η Cardiovascular Health Study,²¹⁷ η μελέτη ARIC-Atherosclerosis Risk In Communities²¹⁸ κ.α. έδειξαν ότι τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, ο αριθμός ατόμων με χαμηλή HDLχοληστερόλη και τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με μειωμένο GFR.

Επιπλέον το ποσοστό των ατόμων με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, σακχαρώδη διαβήτη, ισχαιμική καρδιακή νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια ήταν υψηλότερα σε εκείνους με χαμηλό GFR.²¹⁹

Τιμές GFR της τάξης του 30 ml/min/1.73/m² σχετίζονται με αύξηση κατά 40% του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου συγκριτικά με τιμές >του 130

που σχετίζονται με κίνδυνο μικρότερο κατά 15%.²²⁰ Ο μειωμένος GFR έχει βρεθεί ότι αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και ολικής θνητότητας σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου.

Όπως προαναφέρθηκε, η νεφρική ανεπάρκεια είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα τόσο στον γενικό πληθυσμό, όσο και στα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο. Συγκεκριμένα, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οποιοδήποτε στάδιο νεφρικής δυσλειτουργίας (από ήπιο έως σοβαρό) είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνησιμότητα ανάμεσα στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, ακόμα και μετά από χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας²²¹⁻²²⁴. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η νεφρική δυσλειτουργία συσχετίζεται με φτωχότερη πρόγνωση τόσο μετά από αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων, όσο και μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη²²⁵⁻²²⁹.

Αρκετές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν την τελευταία περίπου δεκαετία, έχουν δείξει ότι η νεφρική ανεπάρκεια είναι συχνή ανάμεσα στους ασθενείς που παρουσιάζονται με ευρύ φάσμα οξέων στεφανιαίων συνδρόμων κατά την εισαγωγή και συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου καθώς και μείζονος αιμορραγίας^{10,227,231}.

Ανάλυση της μελέτης SYNERGY στην οποία περιλαμβάνονταν 9838 ασθενείς με NSTEMI κατάληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που είχαν χρόνια νεφρική νόσο εμφάνισαν μεγαλύτερα ποσοστά θανάτου, επανεμφράγματος και μείζονος αιμορραγίας, ανεξάρτητα του αν έλαβαν αντιθρομβωτική θεραπεία ή όχι. Παρόλο που η ανάλυση αναφέρει ότι όσο η κάθαρση της κρεατινίνης μειώνεται, τόσο η επίπτωση της αιμορραγίας αυξάνεται, δεν είναι γνωστό αν μία μείωση της δοσολογίας της αντιθρομβωτικής θεραπείας, θα μείωνε και τις αιμορραγικές επιπλοκές²³².

Τέλος, θα αναφέρουμε, ότι σύμφωνα με την μελέτη των Hans-Peter Hobbach και συνεργατών, η τιμή της κρεατινίνης του ορού κατά την εισαγωγή, είναι ένας ανεξάρτητος και ισχυρός προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας σε ασθενείς με STEMI.

Αποτελεί έναν ταχύ και εύκολα διαθέσιμο δείκτη για την ταυτοποίηση των υψηλού κινδύνου ασθενών με ανάρσπωση του τμήματος ST, που αποκομίζουν επιπρόσθετα οφέλη όταν αντιμετωπίζονται με διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική²³³.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ BNP

Οι καρδιονατριουρητικές πεπτιδικές ορμόνες απασχολούν ολοένα και περισσότερο τη διεθνή βιβλιογραφία και αποζητούν τη θέση τους ως πολλά υποσχόμενοι καρδιακοί δείκτες με διαγνωστική προγνωστική και θεραπευτική αξία.

Το Β-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) ανήκει σε μια οικογένεια δομικά όμοιων πεπτιδικών νευροορμονών, η οποία επίσης περιλαμβάνει το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) και το C-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (CNP) του οποίου η λειτουργία είναι να ρυθμίζει την πίεση του αίματος, τις ισορροπίες των ηλεκτρολυτών και τον όγκο υγρού. Το ANP αποθηκεύεται σε κοκκία εντός των κόλπων και απελευθερώνεται γρήγορα σε απάντηση στην κολπική έκταση. Αντίθετα, το BNP συντίθεται, αποθηκεύεται και απελευθερώνεται κυρίως από το κοιλιακό μυοκάρδιο (κυρίως από την αριστερή κοιλία και λιγότερο από την δεξιά), σε απάντηση στην αύξηση του όγκου και της πίεσης. Το BNP εκκρίνεται από το μυοκαρδιακό κύτταρο με τη μορφή προ-προ-πεπτιδίου των 134 αμινοξέων, από το οποίο παράγεται το 108 αμινοξέων-proBNP, το οποίο και αποθηκεύεται σε εκκριτικά κοκκία. Κάτω από την επίδραση ποικίλων μηχανικών και νευροχημικών ερεθισμάτων, το 108 αμινοξέων-proBNP εκκρίνεται στην κυκλοφορία και διασπάται από την πρωτεάση κορίνη στο βιολογικά δραστικό BNP (32 αμινοξέα) και το ανενεργό αμινοτελικό άκρο του, γνωστό ως NT-pro-BNP, αποτελούμενο από 76 αμινοξέα²³⁴

Οι φυσιολογικές δράσεις της έκκρισης των ANP και BNP από τον κόλπο και τις κοιλίες καθώς και του CNP από το αγγειακό ενδοθήλιο είναι οι ακόλουθες:²³⁵⁻²³⁷

- Στο αγγειακό σύστημα αγγειοδιαστολή και μείωση της αρτηριακής πίεσης μέσω της χαλαρωτικής τους δράσης στα λεία μυϊκά κύτταρα του ενδοθηλίου και αναστολής της ανάπτυξης τους
- Στα νεφρά αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου του σπειράματος με αποτέλεσμα αυξημένη ταχύτητα σπειραματικής διήθησης (GFR) και συνεπώς αυξημένη διούρηση καθώς και μείωση της επαναρρόφησης του νατρίου στο συλλεκτικό αγωγό με αποτέλεσμα νατριούρηση.
- Στον καρδιακό μυ αναστολή της κοιλιακής υπερτροφίας και της αναδιαμόρφωσης του καρδιακού ιστού μέσω της αναστολής του

πολλαπλασιασμού των καρδιοκυττάρων και της αναστολής της σύνθεσης κολλαγόνου στους ινοβλάστες της καρδιάς.²³⁷

- Στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα καταστολή της δραστηριότητάς του και καταστολή του άξονα ρενίνης- αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης καθώς και του μηχανισμού παραγωγής ενδοθηλινών.
- Στη ρύθμιση της πήξης και αιμόστασης με την αναστολή ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.

Τα καρδιονατρηουρητικά πεπτιδία αυξάνονται σε παθολογικές καταστάσεις όπου κυριαρχεί η αύξηση του όγκου των υγρών, όπως η καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια.

Στα καρδιαγγειακά νοσήματα οι μεγάλες αυξήσεις των πεπτιδίων αυτών προσπαθούν να αντιρροπήσουν την ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος όπου έχουμε αγγειοσυστολή και κατακράτηση νατρίου και κατά συνέπεια μπορούν να θεωρηθούν ως ένας προσαρμοστικός και προστατευτικός μηχανισμός για την καρδιά και τους νεφρούς.

Στο φυσιολογικό πληθυσμό οι τιμές των νατριοουρητικών πεπτιδίων βαίνουν αυξανόμενες με την ηλικία, αντανakλώντας πιθανότατα την φυσιολογική έκπτωση της νεφρικής και καρδιακής λειτουργίας. Στις γυναίκες οι τιμές επίσης είναι μεγαλύτερες πιθανότατα λόγω της επίδρασης των στεροειδών ορμονών του φύλου.

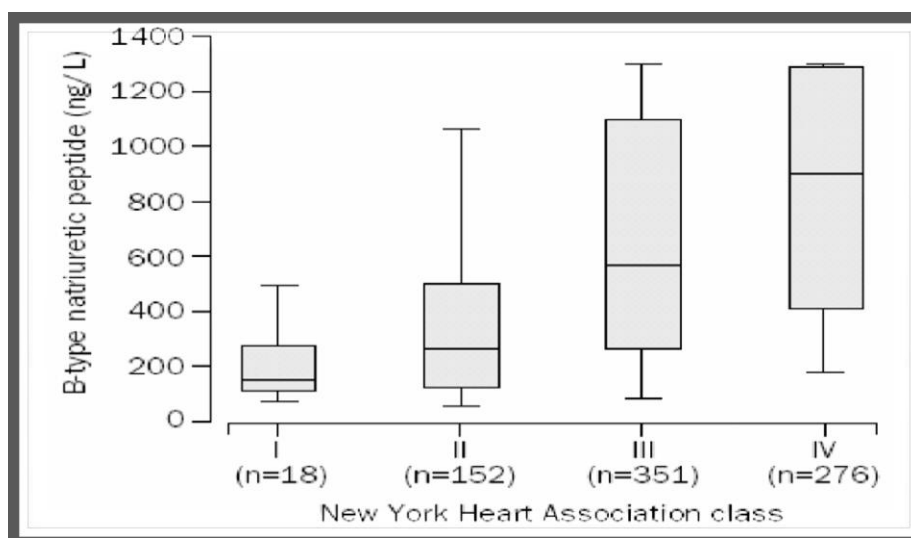
Η προγνωστική αξία της δοκιμασίας BNP είναι διαπιστωμένη σε πολλές κλινικές καταστάσεις με πιο σημαντικές την καρδιακή ανεπάρκεια και τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα νόσημα που πλήττει ολοένα και περισσότερους ανθρώπους συνήθως στις μεγάλες ηλικίες ειδικά στις αναπτυγμένες χώρες όπου η ιατρική πρόληψη και μέριμνα έχει βελτιώσει σημαντικά τον μέσο όρο ζωής. Είναι σημαντική η έγκαιρη διάγνωση της, η ταξινόμηση της κατά τα κριτήρια της NYHA σε κάποια από τις λειτουργικές κατηγορίες I-IV καθώς και η έναρξη άμεσης και επιθετικής φαρμακευτικής αγωγής. Ο ορισμός είναι πολύ ευρύς και η ακριβής διάγνωση δύσκολη καθώς τα συνήθη συμπτώματα(δύσπνοια, κόπωση και οίδημα στα άκρα) δεν είναι ειδικά για το νόσημα. Συνήθως σε <40% των ασθενών που παρουσιάζονται με αυτά τα συμπτώματα σε τακτική ιατρική επίσκεψη επιβεβαιώνεται τελικά η διάγνωση της

καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ το υπόλοιπο 60% υποβάλλεται σε περιττές χρονοβόρες, ιδιαίτερα απαιτητικές εξετάσεις. Επίσης ένα μεγάλο ποσοστό ασυμπτωματικών ασθενών διαφεύγει της απαραίτητης ιατρικής αντιμετώπισης (συνήθως στις κατηγορίες I και II που αποτελούν το 70% των ασθενών).

Σε όλες τις ανωτέρω περιπτώσεις τα νατριοουρητικά πεπτίδια και πιο συγκεκριμένα το BNP και το NT-proBNP μπορούν να συνδράμουν ουσιαστικά στην διάγνωση καθώς και στην επιβεβαίωση και την ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς αποτελούν ένα γρήγορο τεστ, είτε μονήρες είτε σε συνδυασμό με κάποια απεικονιστική μέθοδο όπως το υπερηχογράφημα και λαμβάνοντας υπόψιν την τιμή LVEF.

Στο παρακάτω σχήμα απεικονίζεται η σχέση των επιπέδων BNP σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια βάσει της λειτουργικής τους κατάταξης κατά NYHA.



Επίπεδα BNP στις κατηγορίες NYHA I έως IV [από²³⁸]

Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα του BNP και του NT-pro-BNP είναι συχνά πολύ υψηλά, εντούτοις δεν επιτυγχάνεται επαρκής αντιρρόπηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, με αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να παρουσιάζουν επίσης και αυξημένο όγκο αίματος, υψηλές συγκεντρώσεις Na^+ και αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις. Οι υψηλές τιμές των BNP και NT-pro-BNP μπορούν να προέρχονται και από άλλες παθολογικές καταστάσεις, καρδιακής ή μη αιτιολογίας.

Έτσι, είναι γνωστό ότι η μεγάλη ηλικία του ασθενούς, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η στεφανιαία νόσος, η πνευμονική εμβολή, η πνευμονική υπέρταση και η νεφρική ανεπάρκεια μπορούν να προκαλέσουν αύξηση των τιμών του BNP (συνήθως σε μικρότερο βαθμό από την καρδιακή ανεπάρκεια), ενώ σε παχύσαρκους ασθενείς έχουν παρατηρηθεί μειωμένα επίπεδά του. Για το λόγο αυτό, όλες οι παραπάνω καταστάσεις οφείλουν να συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση ενός ασθενούς με πιθανή ΚΑ.

Πολυάριθμες κλινικές δοκιμές υποδεικνύουν την πιθανή κλινική χρησιμότητα του BNP πλάσματος στους εξής τομείς:

- διάγνωση της δύσπνοιας και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας,
- 2.ανίχνευση της αριστερής κοιλιακής συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας,
- πρόγνωση των ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και οξεία στεφανιαία σύνδρομο και
- παρακολούθηση της θεραπείας για ασθενείς με συμφορητική καρδιακή

Η πολυκεντρική μελέτη Breathing Not Properly αρχικά καθιέρωσε σαν ανώτερο φυσιολογικό όριο του BNP για τη διάγνωση μη αντιρροπούμενης ΚΑ τα 100 pg/mL. Σε μεταγενέστερη όμως ανάλυση των δεδομένων της βρέθηκε ότι για πιο μεγάλη ακρίβεια, τιμές κάτω των 100 pg/mL θα πρέπει μεν να λαμβάνονται ως φυσιολογικές, ενώ για να τεθεί η διάγνωση της ΚΑ σε ασθενείς με οξεία δύσπνοια, θα έπρεπε τα επίπεδα του BNP να είναι άνω των 500 pg/mL, και επιπλέον τα όρια αυτά επηρεάζονται σημαντικά από τυχόν συνυπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια. Όσον αφορά τα επίπεδα του NT-proBNP απ' την άλλη, η διεθνής μελέτη ICON (International Collaborative of NT-proBNP study) θέσπισε σαν ανώτερο φυσιολογικό όριο τα 300 pg/mL, ενώ οι παθολογικές τιμές χωρίζονται σε τρεις υποομάδες ανάλογα με την ηλικία. Σε άτομα κάτω των 50 ετών παθολογικά χαρακτηρίζονται επίπεδα NT-proBNP άνω των 450 pg/mL, για άτομα 50- 75 ετών τα 900 pg/mL, και τέλος, για άτομα άνω των 75 τα 1800 pg/mL. Με την κατηγοριοποίηση αυτή επιτυγχάνεται παράλληλα και διόρθωση ως προς την τυχόν νεφρική ανεπάρκεια και γι' αυτό τα όρια αυτά δεν χρειάζονται διόρθωση.

Από τους μελετητές της ICON²⁴³ βρέθηκε ότι άτομα με τιμές NT-pro-BNP στην περιοχή αυτή, ήταν κατά κανόνα μεγαλύτερα σε ηλικία και έπασχαν από άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις. Το αξιοσημείωτο στα άτομα αυτά είναι ότι, ανεξαρτήτως της διάγνωσης ή μη ΚΑ, εμφάνισαν μετά από δίμηνη παρακολούθηση μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας συγκριτικά με όσους είχαν τιμές NT-pro-BNP κάτω των 300 pg/mL

Επιπλέον, τα β-νατριουρητικά πεπτιδία θεωρείται ότι μπορούν να αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα τόσο για τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα όσο και για τη θνησιμότητά στο γενικό πληθυσμό. Εντούτοις, δε συμφωνούν σε αυτό όλες οι μελέτες, όπως για παράδειγμα μία πρόσφατη δημοσίευση της ομάδας Framingham²⁴⁵ σύμφωνα με την οποία η προσθήκη του BNP δε προσθέτει περαιτέρω προγνωστική αξία στους γνωστούς κλασσικούς παράγοντες καρδιακού κινδύνου. Οι διαφορές αυτές ενδεχομένως να εξηγούνται από τη διακύμανση των τιμών του BNP από άτομο σε άτομο, αλλά και μεταξύ των διαφόρων φυλετικών ομάδων, και για αυτό το λόγο απαιτούνται διεθνείς πολυκεντρικές μελέτες στο γενικό πληθυσμό, προκειμένου να καθιερωθεί ή όχι η χρήση του BNP σαν εξέταση διαλογής για την πρώιμη καρδιακή ανεπάρκεια. Πρόσφατες μελέτες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν νευροορμονικούς ανταγωνιστές (α-MEA ή ARBs ή β-αναστολείς) έχουν αναγνωρίσει τα επίπεδα του pro-BNP και του BNP ως ισχυρούς ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι στις περισσότερες από τις μελέτες αυτές μέτρησαν βιοχημικούς δείκτες στην αρχή της μελέτης και εκτίμησαν τη συσχέτισή τους με τα κλινικά συμβάματα. Μόνο πρόσφατα οι ερευνητές προσπάθησαν να διερευνήσουν τη σχέση της μεταβολής των βιοχημικών δεικτών στο πέρασμα του χρόνου και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Έτσι, στη μελέτη Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)²⁴² με συμμετέχοντες περισσότερους από 4000 ασθενείς βρέθηκε ότι οι ποσοστιαίες μεταβολές της νορεπινεφρίνης και του BNP σε 12 μήνες συσχετίζονται ανεξάρτητα με τις αντίστοιχες μεταβολές της νοσηρότητας και θνητότητας. Στοιχεία όπως αυτά που αναφέρθηκαν μπορεί να επιτρέψουν στους κλινικούς ιατρούς να χρησιμοποιήσουν βιοχημικούς δείκτες στην αντιμετώπιση και βελτίωση της πρόγνωσης της ΚΑ.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η δοκιμασία BNP είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Υψηλά επίπεδα BNP μειώνουν την πιθανότητα επιβίωσης και μάλιστα αναλόγως της συγκέντρωσης BNP²⁴⁴ ενώ όταν τα επίπεδα παραμένουν υψηλά ακόμα και μετά από επιθετική θεραπευτική αγωγή, τότε υπάρχει προδιάθεση για καρδιακά συμβάματα και υποδεικνύεται ως επιτακτική ανάγκη η μεταμόσχευση καρδιάς²³⁴.

Ο μηχανισμός αύξησης του BNP μετά από κάποιο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο δεν είναι απόλυτα σαφής. Πιθανολογείται ότι η τοπική μείωση της συσταλτικότητας σε ισχαιμικό επεισόδιο αυξάνει την τοιχωματική διάταση και επάγει την έκκριση του BNP. Ίσως η συγκέντρωση του BNP να αντανakλά την ένταση και τη σοβαρότητα ενός ισχαιμικού επεισοδίου. Είναι υψηλότερα σε εμφράγματα με ανύψωση του ST διαστήματος σε σχέση με επεισόδια εμφάνισης ασταθούς στηθάγχης ή εμφράγματος χωρίς ανύψωση του ST διαστήματος. Ωστόσο στα δύο τελευταία υπάρχει στατιστικά σημαντικότερη συσχέτιση των επιπέδων BNP με την θνησιμότητα ενός έτους και ιδιαίτερα αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης νέου εμφράγματος ή εγκατάστασης καρδιακής ανεπάρκειας^{239,240} π.χ. επίπεδα NT-pro BNP>1654ng/L προσδίδουν σχετικό κίνδυνο 26,6 στους 40 μήνες μετά από επεισόδιο χωρίς ανύψωση του ST. Πιστεύεται ότι τα επίπεδα BNP είναι άριστος προγνωστικός δείκτης για την διαστρωμάτωση κινδύνου (risk stratification) μετά από οξεία στεφανιαία επεισόδια είτε μονήρης είτε σε συνδυασμό με άλλους καρδιακούς δείκτες όπως η τροπονίνη και η CRP που προαναφέρθηκαν.

Ο ρόλος της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας

Ως αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας αναφέρεται η διεργασία εκείνη κατά την οποία το σχήμα, το μέγεθος καθώς και η λειτουργικότητα της ΑΚ εκτρέπονται από τα φυσιολογικά όρια μετά από επίδραση νευροορμονικών, μηχανικών ακόμη και γενετικών παραγόντων.^{246,247} Η αναδιαμόρφωση αυτή μπορεί να είναι μια προσαρμοστική διαδικασία που συμβαίνει με την πάροδο του χρόνου και την ενηλικίωση του οργανισμού όμως εμφανίζεται και ως παθολογική διεργασία μετά από καταστάσεις όπως η εμφάνιση ενός ΟΣΣ (π.χ. έμφραγμα), υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας καθώς και σε διάφορες βαλβιδοπάθειες. Οποιοδήποτε λοιπόν ερέθισμα που προσβάλει την αριστερά

κοιλία και οδηγεί σε μειωμένη συστολική απόδοση της επιφέρει αλλαγές στο μυοκαρδιακό ιστό.

Η μελέτη του φαινομένου ξεκίνησε με πειραματικές μελέτες σε ποντίκια το 1985 από τον Pfeffer και συν. οι οποίοι παρακολούθησαν και μελέτησαν τις αλλαγές στην αρχιτεκτονική της αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα και ήταν οι πρώτοι που αναφέρθηκαν στο φαινόμενο αυτό ως αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας.²⁴⁷

Η μελέτη που συνέβαλλε πραγματικά στην κατανόηση του φαινομένου όμως είναι αυτή των Pfeffer και Brawnwald²⁴⁷ στην οποία καθορίστηκαν για πρώτη φορά οι παράγοντες που σχετίζονται με την εξέλιξη της στην περίοδο που ακολουθεί το έμφραγμα και η σχέση του φαινομένου αυτού με την δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, την πρόγνωση και την επιβίωση.

Η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVSD) είναι μια συχνή και σοβαρή επιπλοκή του εμφράγματος του μυοκαρδίου που οδηγεί σε ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου και καρδιακής ανεπάρκειας. Διάφορες αποτελεσματικές θεραπείες είναι σήμερα διαθέσιμες για αυτούς τους ασθενείς, οι οποίες μπορούν να μειώσουν την νοσηρότητα και τη θνησιμότητα²⁴⁹. Είναι λοιπόν πολύ σημαντικό να οργανωθούν οι δομές που θα εξασφαλίζουν ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας θα ταυτοποιούνται εγκαίρως και θα λαμβάνουν την κατάλληλη αγωγή. Ο αυξημένος κίνδυνος αιφνίδιου θανάτου που σχετίζεται με την συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και την καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να προκαλείται είτε από εμφάνιση νέου εμφράγματος είτε από αρρυθμίες²⁵⁰. Η υποτροπή του εμφράγματος συχνά παρουσιάζεται σαν αιφνίδιος καρδιακός θάνατος αν η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας έχει ήδη εγκατασταθεί και υπάρχει ουλώδης ιστός, είτε επειδή αναπτύσσεται ταχέως καρδιογενές shock είτε λόγω εμφάνισης αρρυθμιών. Παρά το γεγονός ότι η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι η κύρια αιτία καρδιακής ανεπάρκειας μετά από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, υπάρχουν και άλλες αιτίες. Το μυοκαρδιακό έμφρακτο μπορεί να προκαλέσει μιτροειδική ανεπάρκεια ή αρρυθμίες όπως κολπική μαρμαρυγή που να οδηγήσουν σε καρδιακή ανεπάρκεια. Εξάλλου, η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να προκληθεί και σε απουσία συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, απουσία βαλβιδικών ή αρρυθμιολογικών προβλημάτων. Οι ασθενείς αυτοί δεν φαίνεται να έχουν καλή πρόγνωση²⁵¹⁻²⁵⁴.

Οι μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα δείχνουν ότι μόνο περίπου το 60% των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου συνεχίζουν να έχουν φυσιολογική λειτουργία αριστερής κοιλίας²⁵⁵. Επιπλέον, είναι ξεκάθαρο ότι οι ασθενείς με μια άτυπη παρουσίαση του εμφράγματος, που συχνά δεν λαμβάνουν θεραπεία από καρδιολόγο είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή καρδιακή ανεπάρκεια και να έχουν υψηλότερη θνησιμότητα²⁵⁶⁻²⁵⁸.

Πολλές από τις μελέτες που γίνονται σήμερα είναι πιθανό να υποεκτιμούν την επίπτωση της μετεμφραγματικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Σημαντικά είναι τα αποτελέσματα από μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη, την TRACE study, που συγκρίνει το εικονικό φάρμακο με την τρανδολαπρίλη στη Δανία, κυριότερα σε ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (76%)²⁵⁹⁻²⁶¹.

Από τους 6526 ασθενείς, οι 2606 δηλαδή το 40% ανέπτυξαν συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Μεταξύ των ατόμων που ανέπτυξαν συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, το 74% ανέπτυξε σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ το 30% όλων των ασθενών είχαν τόσο συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας όσο και καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, το 24% των ασθενών είχαν σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας αλλά δεν είχαν συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Περίπου τα 2/3 των ασθενών είχαν είτε καρδιακή ανεπάρκεια είτε συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Και άλλες μελέτες ενισχύουν το εύρημα ότι η επίπτωση της σοβαρής συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας μετεμφραγματικά αγγίζει περίπου το 40% των ασθενών, αν και χαμηλότερα ποσοστά έχουν γενικά αναφερθεί σε κλινικές μελέτες που η συλλογή των ασθενών έχει γίνει επιλεκτικά^{255,262}.

Πριν την ευρεία χρήση της θρομβόλυσης, των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και των β-αναστολέων οι μελέτες έδειχναν ότι η προοδευτική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας συνέβαινε σε σημαντικό ποσοστό ασθενών, οδηγώντας σε μια αυξανόμενη επίπτωση συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας με το πέρασμα του χρόνου²⁶³. Ωστόσο, άλλες μελέτες εστίασαν στην καθυστερημένη ανάκαμψη από το απόπληκτο μυοκάρδιο και ανέφεραν ανάκαμψη από την συστολική δυσλειτουργία

της αριστερής κοιλίας μετά από το έμφραγμα^{264,265}. Είναι πιθανό ότι η πιο επιθετική θεραπεία του εμφράγματος μείωσε τον κίνδυνο της δυσμενούς αναδιαμόρφωσης και βελτίωσε τις πιθανότητες ανάκαμψης από συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας²⁶⁶. Οι νεότερες θεραπείες έχουν συμβάλει στην επιβίωση μεγάλης μερίδας ασθενών με σοβαρή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας αλλά έχουν μικρότερη επίδραση στους ασθενείς χωρίς σοβαρή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μιας και αυτοί έχουν ήδη καλή πρόγνωση²⁶⁶. Συνολικά φαίνεται ότι η επίπτωση της μετεμφραγματικής καρδιακής ανεπάρκειας έχει αλλάξει λίγο.²⁶⁵⁻²⁶⁹

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΕΙΣΟΔΟΥ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ BNP ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ- ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΕΚΑΕΤΟΥΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Τα καρδιονατρηουρητικά πεπτιδία αυξάνονται σε παθολογικές καταστάσεις όπου κυριαρχεί η αύξηση του όγκου των υγρών, όπως η καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια. Στα καρδιαγγειακά νοσήματα οι μεγάλες αυξήσεις των πεπτιδίων αυτών προσπαθούν να αντιρροπήσουν την ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος όπου έχουμε αγγειοσυστολή και κατακράτηση νατρίου και κατά συνέπεια μπορούν να θεωρηθούν ως ένας προσαρμοστικός και προστατευτικός μηχανισμός για την καρδιά και τα νεφρά.

Στο φυσιολογικό πληθυσμό οι τιμές των νατριοουρητικών πεπτιδίων βαίνουν αυξανόμενες με την ηλικία, αντανakλώντας πιθανότατα την φυσιολογική έκπτωση της νεφρικής και καρδιακής λειτουργίας. Στις γυναίκες οι τιμές επίσης είναι μεγαλύτερες πιθανότατα λόγω της επίδρασης των στεροειδών ορμονών του φύλου.

Η προγνωστική αξία της δοκιμασίας BNP είναι διαπιστωμένη σε πολλές κλινικές καταστάσεις με πιο σημαντικές την καρδιακή ανεπάρκεια και τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Σε όλες τις ανωτέρω περιπτώσεις τα νατριοουρητικά πεπτιδία και πιο συγκεκριμένα το BNP και το NT-proBNP μπορούν να συνδράμουν ουσιαστικά στην διάγνωση καθώς και στην επιβεβαίωση και την ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς αποτελούν ένα γρήγορο τεστ, είτε μονήρες είτε σε συνδυασμό με κάποιαν απεικονιστική μέθοδο όπως το υπερηχογράφημα και λαμβάνοντας υπόψιν την τιμή LVEF. Υπάρχει σημαντικός αριθμός μελετών που εξετάζει τους βιοχημικούς και κλινικούς παράγοντες κινδύνου και πως αυτοί συνδέονται με την πρόγνωση των ασθενών μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η εκτίμηση της επίδρασης των επιπέδων του BNP στη μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, σύμφωνα με τον φαινότυπο της καρδιακής ανεπάρκειας και τα επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης.

Ο γενικότερος σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση δημογραφικών, κλινικών και παραμέτρων τρόπου ζωής στον κίνδυνο εμφάνισης συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, σε ασθενείς επιβιώσαντες οξέος στεφανιαίου επεισοδίου καθώς και η προοπτική παρακολούθηση του πληθυσμού αυτού.

Η ερευνητική υπόθεση ήταν ότι τα επίπεδα του BNP, που αντανakλούν τις αυξημένες τελικές διαστολικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας και που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας αλλά και την κάθαρση κρεατινίνης, διατηρούν τον προγνωστικό τους χαρακτήρα για την εμφάνιση δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ακόμη και στη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Κατά τη διάρκεια των ετών 2006-2008 εισήχθησαν στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειου 1000 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο .

Στη μελέτη εντάχθηκαν όλοι οι διαδοχικοί ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο Γ.Ν.Α Ιπποκράτειο και που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη έχοντας ταυτόχρονα τη δυνατότητα να παρέχουν τις απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό τους.

Κριτήρια αποκλεισμού

Από τη μελέτη αυτή αποκλείστηκαν οι ασθενείς που:

- έπασχαν από γνωστά/ χρόνια νεοπλασματικά ή και συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα,
- ασθενείς που δεν κατάφεραν να επιβιώσουν τα επόμενα δύο εικοσιτετράωρα,
- ασθενείς που αδυνατούσαν να επικοινωνήσουν ή/και να συνεργαστούν, με ασθενείς με χρόνια κατάχρηση αλκοόλ,
- ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατοπάθεια (κίρρωση).

Μεθοδολογία

Η παρουσία συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης <40%) καταγράφηκε σε 355 ασθενείς (43.6%); από τους οποίους 284

ήταν άνδρες (65 ± 14 ετών) και 71 γυναίκες (71 ± 12 ετών). Επιπλέον, 384 από τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο - 306 άνδρες (64 ± 12 ετών) και 78 γυναίκες (67 ± 10 ετών) -, είχαν κλάσμα εξώθησης μεγαλύτερο του 50%, Οι υπόλοιποι ασθενείς με ($n=75$) κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μεταξύ 40 με 50% δεν συμπεριελήφθησαν στην παρούσα ανάλυση.

Η μελέτη ισχύος έδειξε ότι ο παραπάνω αναφερόμενος αριθμός ασθενών ήταν ικανός για την εκτίμηση 2% μεταβολής του λόγου πιθανοτήτων για την εμφάνιση συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας για κάθε 10% μεταβολή της τιμής κάθαρσης κρεατινίνης, με στατιστική ισχύ 70% στο 5% περιθώριο σφάλματος (P-value).

Στην παρούσα μελέτη έγινε επανεκτίμηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών που ευρέθησαν και θέλησαν να δώσουν πληροφορίες για την υγεία τους, 8-10 έτη μετά την πρώτη νοσηλεία τους. Τελικά καταληκτικά σημεία είναι :

- Ολική θνητότητα
- Καρδιαγγειακή θνητότητα
- Επανανοσηλεία για στεφανιαία νόσο- καρδιακή ανεπάρκεια- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Διάγνωση του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου

Η διάγνωση του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου στους ασθενείς αυτούς έγινε κατά την πρώτη εισαγωγή, όπου πραγματοποιήθηκε ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών. Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα εκτιμήθηκαν σε όλους τους ασθενείς από έναν καρδιολόγο της μελέτης. Βάσει των ευρημάτων που προέκυψαν από την διενέργεια του ΗΚΓ, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν στις παρακάτω κατηγορίες:

- 1) έχοντες ανάσπαση του τμήματος ST,
- 2) μη έχοντες ανάσπαση του τμήματος ST και
- 3) έχοντες άλλες ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες.

Επιπλέον, έγινε εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε τα επίπεδα της τροπονίνης I, της ολικής κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) και του κλάσματος MB της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK-MB), για την αξιολόγηση της νέκρωσης μυοκαρδιακών κυττάρων. Η συλλογή των δειγμάτων αίματος, σε ό,τι αφορά τις μετρήσεις της τροπονίνης I και του κλάσματος MB της κρεατινικής φωσφοκινάσης, έγινε κάθε 4 ώρες για τις 2 πρώτες ημέρες της νοσηλείας.

Στη μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν μόνο περιστατικά με διάγνωση οξέος στεφανιαίου επεισοδίου (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ή χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος ή ασταθή στηθάγχη).

Συγκεκριμένα, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ορίστηκε σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, ενώ η ασταθής στηθάγχη ορίστηκε από την εμφάνιση ενός ή περισσότερων στηθαγχικών επεισοδίων, σε ηρεμία, εντός των προηγούμενων δύο εικοσιτετράωρων, σε αντιστοιχία με την κλάση III της ταξινόμησης κατά Braunwald.

Τα στοιχεία που περιελάμβανε το αρχικό ερωτηματολόγιο, που συμπληρώθηκε κατά την πρώτη φάση της μελέτης, είναι τα παρακάτω:

- Φύλο,
- ηλικία,
- Σωματικό βάρος
- Τιμές συστολικής και διαστολικής πίεσης εισόδου,
- Τύπος οξέος στεφανιαίου επεισοδίου
- Τιμές τροπονίνης, CPK, SGOT, SGPT, ουρίας, κρεατινίνης, Hb, BNP, εισόδου
- Οικογενειακή κατάσταση
- Φυσική δραστηριότητα προ της νοσηλείας
- Καπνιστικές συνήθειες (έτη καπνίσματος, αριθμός τσιγάρων, έκθεση σε παθητικό κάπνισμα)
- Διατροφικές συνήθειες (χρήση Food Frequency ερωτηματολογίου και εκτίμηση βαθμού υιοθέτησης μεσογειακής διατροφής μέσω του MedDietScore)
- Ψυχολογική αποτίμηση κατά Zung
- Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αρτηριακής υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη
- Τιμές λιπιδίων πρώτου 12ωρου και καταγραφή λήψης υπολιπιδαιμικής αγωγής
- Καταγραφή αντιυπερτασικής αγωγής
- Καταγραφή αντιδιαβητικής αγωγής
- Θρομβόλυση ή όχι
- Πόρισμα στεφανιογραφικού ελέγχου

- Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας
- Καρδιακή συχνότητα
- Φαρμακευτική αγωγή εξιτηρίου

Παρακάτω παρατίθεται μια πιο λεπτομερής περιγραφή των δεδομένων:

Ιατρικό ιστορικό

Σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη έγινε η καταγραφή ενός λεπτομερούς ιστορικού. Οι ασθενείς ρωτήθηκαν αν είχε υπάρξει προηγούμενη νοσηλεία καρδιαγγειακής αιτιολογίας (στεφανιαία νόσος, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) καθώς και τη χρονολογία αυτής ή για το αν η παρούσα νοσηλεία ήταν και η πρώτη εκδήλωση στεφανιαίας νόσου.

Εκτιμήθηκε, επίσης, η ύπαρξη διαγνωσμένης αρτηριακής υπέρτασης (επίπεδα αρτηριακής πίεσης $>140/90\text{mmHg}$). Σε όσους ασθενείς θετικά, ελήφθησαν πληροφορίες σχετικά με το πόσα χρόνια γνώριζαν την ύπαρξή της υπέρτασης, και ποιες μεθόδους χρησιμοποιούσαν για την αντιμετώπισή της, δίαιτα ή φαρμακευτική αγωγή. Ασθενείς με γνωστό ιστορικό υπέρτασης, χρήση ειδικής φαρμακευτικής αγωγής ή γνωστής, αλλά χωρίς λήψη φαρμάκων κατάστασης, κατηγοριοποιήθηκαν ως υπερτασικοί.

Αξιολογήθηκε η ύπαρξη υπερλιπιδαιμίας, προηγούμενα διαγνωσμένης από γιατρό (επίπεδα ολικής χοληστερόλης πλάσματος $>200\text{mg/dL}$) και οι ασθενείς που απάντησαν ότι είχαν υπερλιπιδαιμία ρωτήθηκαν για το μέσο αντιμετώπισής της, δηλαδή τυχόν υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση ή λήψη υπολιπιδαιμικών σκευασμάτων. Οι ασθενείς με γνωστό ιστορικό υπερλιπιδαιμίας, χρήση ειδικής φαρμακευτικής αγωγής ή γνωστής υπερλιπιδαιμίας, αλλά χωρίς λήψη φαρμάκων, κατηγοριοποιήθηκαν ως υπερχοληστερολαιμικοί.

Επιπλέον, αξιολογήθηκε η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, προηγούμενα διαγνωσμένου από γιατρό (επίπεδα γλυκόζης νηστείας $>125\text{mg/dL}$). Στους ασθενείς που δήλωσαν ότι πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο, συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισής της, δηλαδή για το αν ακολουθούν συγκεκριμένη δίαιτα, αν λαμβάνουν αντιδιαβητικά δισκία ή κάνουν χρήση ινσουλίνης. Ασθενείς με γνωστό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, χρήση ειδικής φαρμακευτικής αγωγής ή γνωστής, αλλά χωρίς λήψη φαρμάκων κατάστασης, κατηγοριοποιήθηκαν ως διαβητικοί.

Τέλος, έγινε λήψη και καταγραφή του κληρονομικού ιστορικού στεφανιαίας νόσου –εφόσον αυτό υπήρχε- όλων των ασθενών.

Δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά περιλάμβαναν την ηλικία και το φύλο των ασθενών, ενώ από τους ανθρωπομετρικές παραμέτρους αξιολογήθηκαν το βάρος των ασθενών σε κιλά και το ύψος τους σε εκατοστά.

Αναλυτικότερα, οι ασθενείς ρωτήθηκαν σχετικά με το ποιο είναι το βάρος και το ύψος τους, τα οποία αξιολογήθηκαν στο πλησιέστερο 0,5cm και 100gr αντίστοιχα. Δεν πραγματοποιήθηκε ζύγιση ή μέτρηση του ύψους, λόγω της κατάστασης των ασθενών και της δυσκολίας να πραγματοποιηθούν οι μετρήσεις. Επιπλέον, υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), διαιρώντας το βάρος (σε κιλά), με το τετράγωνο του ύψους του ατόμου (σε εκατοστά) και οι ασθενείς κατατάχθηκαν, ανάλογα με το αποτέλεσμα (202), στις ακόλουθες κατηγορίες :

- ελλιποβαρές άτομο ($\Delta\text{Μ}\Sigma < 18,5 \text{ kg/m}^2$)
- υγιές βάρος ($\Delta\text{Μ}\Sigma 18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$)
- υπέρβαρο άτομο ($\Delta\text{Μ}\Sigma 25-29,9 \text{ kg/m}^2$)
- παχυσαρκία επιπέδου I ($\Delta\text{Μ}\Sigma 30-34,9 \text{ kg/m}^2$)
- παχυσαρκία επιπέδου II ($\Delta\text{Μ}\Sigma 35-39,9 \text{ kg/m}^2$)
- ακραία παχυσαρκία επιπέδου III ($\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 40 \text{ kg/m}^2$)

Κλινικές και βιοχημικές παράμετροι

Εκτός από την τροπονίνη I και το MB κλάσμα της κρεατινικής φωσφοκινάσης, μετρήθηκαν επίσης η κρεατινίνη, η ουρία και του ουρικό οξύ, μέσω των οποίων εκτιμήθηκε και η νεφρική λειτουργία των ασθενών.

Η μέτρηση των βιοχημικών παραμέτρων πραγματοποιήθηκε στο ίδιο εργαστήριο και έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια των εργαστηρίων αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Η γλυκόζη του ορού, η ολική χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, επίσης μετρήθηκαν σε όλους τους συμμετέχοντες με την χρήση της χρωματογραφικής ενζυμικής μεθόδου σε έναν αυτόματο αναλυτή Technicon RA-1000 (Dade- Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany).

Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη LDL υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη φόρμουλα Friedewald : ολική χοληστερόλη – HDL – $1/5 \times$ (τριγλυκερίδια). Πραγματοποιήθηκε ένας εσωτερικός έλεγχος ποιότητας για την αξιολόγηση της αξιοπιστίας των μεθόδων μέτρησης της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Η ενδο- και δια- ατομική μεταβλητότητα των επιπέδων της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων δεν ξεπερνούσε το 4%. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων μετρήθηκε στην αρχική γενική εξέταση αίματος, αυτή που ελήφθη κατά την εισαγωγή, όπως και ο αιματοκρίτης και ο αριθμός των αιμοπεταλίων.

Τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου δωδεκάωρου της νοσηλείας και ειδικότερα στις 9.00π.μ. της επόμενης πρωίας, με τη μέθοδο της νεφελομετρίας.

Τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, συστολικής και διαστολικής, μετρήθηκαν με χρήση του σφυγμομανομέτρου Model TXJ-30, KAWE, Germany.

Δεδομένου ότι τα οξέα στεφανιαία επεισόδια αντιπροσωπεύουν μια μορφή οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, χρησιμοποιήσαμε για την ταξινόμηση της απόδοσης της αριστερής κοιλίας τους φαινοτύπους που εισήγαγαν οι πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ESC) για τη διάγνωση και θεραπεία της οξείας και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.

Η απόδοση της αριστερής κοιλίας εκτιμήθηκε από τη μέτρηση 2-διαστάσεων των τελικών διαστολικών και των τελικών συστολικών όγκων της αριστερής κοιλίας από τον υπερηχογράφο Hewlett-Packard 5500 Sonos (Sonos 5500 Ultrasound system, Hewlett-Packard Hellas, Αθήνα, Ελλάδα) με κεφαλή εκπομπής πολλαπλών συχνοτήτων (2,5-4 MHz).

Αυτές οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν κατά την είσοδο και επαναλήφθηκαν πριν την έξοδο από το νοσοκομείο.

Ο φαινότυπος καρδιακής ανεπάρκειας κατηγοριοποιήθηκε ως εξής: (HFrEF) (κλάσμα εξώθησης <40%), καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης μεσαίας εμβέλειας (HFmrEF) (40% κλάσμα εγχύσεως $\leq$ 49%) και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) 50%). Ως συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ορίστηκε το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας κάτω από 40%, σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διάγνωση και θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

Επίσης, ανάμεσα στις κλινικές πληροφορίες που εκτιμήθηκαν ήταν και το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την έλευση των ασθενών στο νοσοκομείο.

Σωματική δραστηριότητα

Η σωματική δραστηριότητα αξιολογήθηκε με τη βοήθεια ενός ειδικού ερωτηματολογίου, στο οποίο οι ασθενείς απάντησαν σχετικά με τη συχνότητα που ασκούνταν μέσα στην εβδομάδα επιλέγοντας ένα από τα ακόλουθα: καθόλου, σπάνια, 1-2 φορές την εβδομάδα, 3-4 φορές και περισσότερο από 5 φορές την εβδομάδα. Επίσης απάντησαν σχετικά με τα έτη που ακολουθούν αυτή τη δραστηριότητα καθώς και για τη διάρκεια- σε λεπτά- που ασκούνται κάθε φορά.

Όσον αφορά στην ένταση της άσκησης, αυτή εκτιμήθηκε βάσει μιας δωδεκάβαθμης κλίμακας: 1-4 ελαφρά άσκηση (αργό βάδισμα, ψάρεμα, χαλαρές εκτάσεις), 5-8 μέτρια άσκηση (χαλαρό τρέξιμο, κολύμπι, ελαφρά γυμναστική), 9-12 έντονη άσκηση (τρέξιμο, βάρη, ομαδικά αθλήματα).

Ως φυσικά δραστήρια άτομα ορίστηκαν εκείνοι οι ασθενείς που συμμετείχαν σε οποιαδήποτε μορφή άσκησης, ακόμα και για λόγους ψυχαγωγικούς, τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για τη διάρκεια ενός έτους, ενώ οι υπόλοιποι συμμετέχοντες χαρακτηρίστηκαν ως μη δραστήριοι.

Καπνιστικές συνήθειες

Οι ασθενείς, ανάλογα με τις καπνιστικές συνήθειες τους, κατατάχθηκαν σε τρεις κατηγορίες : καπνιστές, πρώην καπνιστές και μη καπνιστές.

Ως καπνιστές ορίστηκαν οι ασθενείς που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο την ημέρα, σε καθημερινή βάση, ή όσοι διέκοψαν το κάπνισμα μέσα στους προηγούμενους 12 μήνες. Ως πρώην καπνιστές ορίστηκαν όσοι είχαν διακόψει το κάπνισμα εδώ και ένα έτος ή περισσότερο. Οι υπόλοιποι χαρακτηρίστηκαν μη καπνιστές ή περιστασιακοί καπνιστές. Οι καπνιστές και οι πρώην καπνιστές απάντησαν επίσης στο πόσα τσιγάρα καπνίζουν/κάπνιζαν την ημέρα, πόσα έτη καπνίζουν συνολικά και πόσα έτη έχουν διακόψει το κάπνισμα (οι πρώην καπνιστές), καθώς και στο είδος καπνού της προτίμησης τους: ελαφρά τσιγάρα, καπνός, βαριά ή άφιλτρα τσιγάρα.

Επιπλέον, οι ασθενείς ρωτήθηκαν σχετικά με το αν καπνίζουν ή κάπνιζαν πίπα ή πούρα, και σε ποιους χώρους, δηλαδή αν καπνίζουν στο χώρο εργασίας τους, στην οικία τους, ή μπροστά στα παιδιά τους.

Τέλος, έγινε εκτίμηση και του παθητικού καπνίσματος και πόσο χρονικό διάστημα ημερησίως εκτίθενται σ' αυτό. Έτσι, οι ασθενείς ρωτήθηκαν για το αν καπνίζουν άλλα άτομα στο χώρο εργασίας τους για περισσότερο από 30 λεπτά ημερησίως, για το αν καπνίζουν άλλα άτομα του οικείου περιβάλλοντός τους, όπως οι σύντροφοι, γονείς, τα παιδιά ή συγγάμοι τους για περισσότερο από 30 λεπτά την ημέρα και για το πόσα χρόνια εκτίθενται στο παθητικό κάπνισμα.

Στοιχεία σχετικά με την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών

Μέσα στις κλινικές πληροφορίες που συλλέχτηκαν και αναλύθηκαν στην παρούσα μελέτη συμπεριελήφθησαν και οι πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο που επιλέχτηκε για την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών κατά την οξεία φάση του επεισοδίου.

Πιο συγκεκριμένα, αξιολογήθηκε το αν οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική, σε αγγειοπλαστική διάσωσης ή σε θρομβόλυση.

Επίσης ελήφθησαν και αξιολογήθηκαν πληροφορίες σχετικά με την διενέργεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής ή επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης μέσα στις 30 ημέρες από την εμφάνιση του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου.

Τελικά σημεία της μελέτης

Κατά τη διάρκεια των ετών 2015-2016 πραγματοποιήθηκε ο 10ετής επανέλεγχος των ασθενών αυτών. Ελήφθησαν πληροφορίες από $n = 745$ ασθενείς των αρχικά 1000 εγγεγραμμένων ατόμων. Τα υπόλοιπα $n = 255$ άτομα χάθηκαν μετά το 2ο έτος παρακολούθησης και θεωρήθηκαν ως λογοκριμένα δεδομένα στη στατιστική ανάλυση (δηλ. Τελικό Ποσοστό συμμετοχής 74,5%).

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, το ιατρικό ιστορικό και την φαρμακευτική αγωγή, μεταξύ αυτών που χάθηκαν για παρακολούθηση και των υπόλοιπων ασθενών. Η παρακολούθηση των ασθενών περιλάμβανε μεταξύ άλλων, αξιολόγηση συμβαμάτων (θάνατο από καρδιαγγειακά νοσήματα ή άλλες αιτίες) και επανεισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω οξέος

στεφανιαίου επεισοδίου (OEM ή ασταθής στηθάγχη όπως ορίζεται παραπάνω) ή άλλα καρδιακά συμπτώματα (αρρυθμίες και σταθερή στηθάγχη).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές $\pm$ τυπική απόκλιση ή διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος) για τις μη κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές (μέτρηση) και ποσοστά. Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov ή γραφικά αξιολογείται μέσω P-P διαγραμμάτων.

Οι διαφορές στις συνεχείς μεταβλητές μεταξύ της ομάδας των ασθενών, σύμφωνα με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (δηλαδή του καρδιαγγειακού θανάτου, στο τέλος του 10ετούς επανελέγχου) αξιολογήθηκαν μέσα από ανεξάρτητα δείγματα με Student's t-test ή με μη παραμετρικό τεστ Mann-Whitney και chi²-squared τεστ για τις ονομαστικές μεταβλητές. Λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων θα εφαρμοστεί η διόρθωση Bonferroni για τη διόρθωση του πληθωριστικού λάθους Type-1. Οι συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκαν με τη χρήση του Pearson ή Spearman συντελεστών συσχέτισης για κανονικές ή ασύμμετρες μεταβλητές.

Στη συνέχεια, έγινε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση της σύνδεσης μεταξύ της αρχικής τιμής προγνωστικών παραγόντων και την πιθανότητα ανάπτυξης καρδιαγγειακού θανάτου (ανάλογα με το αποτέλεσμα), μετά την προσαρμογή για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες. Το μέγεθος της επίδρασης (δηλ του κινδύνου για πρωταρχικό καταληκτικό σημείο) αναφέρθηκε ως ο εκτιμώμενος λόγος πιθανοτήτων (OR) και των αντίστοιχων 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης. Τα OR'S θεωρήθηκαν ως προσέγγιση για την επίπτωση στην αναλογία. Πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης δημιουργήθηκαν με την προσέγγιση Collett : όλοι οι σημαντικοί μονοδιάστατοι ($p < 0,05$) προγνωστικοί παράγοντες καρδιαγγειακού θανάτου, αρχικά είχαν τοποθετηθεί σε ένα πλήρως προσαρμοσμένο λογιστικό μοντέλο και στη συνέχεια γίνονται επαναληπτικές επιλογές. Ορισμένες μεταβλητές βιολογικού ενδιαφέροντος (δηλ. ηλικία, φύλο) αναγκάστηκαν να συμπεριληφθούν στο τελικό πολυπαραγοντικό μοντέλο. Ο Βαθμός προσαρμογής αξιολογήθηκε με τη δοκιμή Hosmer-Lemeshow.

Ο πιθανός συγχυτικός ρόλος του BNP για τον προγνωστικό ρόλο της νεφρικής λειτουργίας (GFR) για καρδιαγγειακό θάνατο στην προηγούμενη σχέση αξιολογήθηκε συγκρίνοντας τα μεγέθη (i.e., ORs) της κάθαρσης κρεατινίνης μεταξύ του μοντέλου με και χωρίς το BNP σαν συμμεταβλητή. Επιπλέον, θα πραγματοποιηθεί το τεστ Sobel-Goodman για να εξετάσει κατά πόσον το BNP διαμεσολαβεί στην επίπτωση της νεφρικής λειτουργίας στην συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών θανάτων (Sobel, ME. Some new results on indirect effects and their standard errors in covariance structure models. Sociological Methodology 1986; 16:159-186).

Η καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να αξιολογηθεί η διακριτική ικανότητα των βασικών προγνωστικών δεικτών να προβλέψουν την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πακέτο STATA, έκδοση 11.1 (StataCorp, College Station, Texas USA). Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε σε $\alpha = 0.05$. Χρησιμοποιήσαμε μια αναλογία 10 συμβάντων ανά μεταβλητή κατά κανόνα για να αποφευχθεί η υπερ-προσαρμογή στα τελικά πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης. (Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. J Clin Epidemiol 1996;49:1373-9). Επιπλέον η ενότητα «powerlog» του πακέτου STATA χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ισχύος των αποτελεσμάτων που προέρχεται από τα πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης, για την ανίχνευση του τελικού σημείου ενδιαφέροντος μας.

Το μέγεθος του δείγματος μας, 745 άτομα με αρχική πιθανότητα 20% να πεθάνουν από καρδιαγγειακή αιτιολογία, πέτυχε πάνω από 95% ισχύ για την ανίχνευση μιας αύξησης της τάξης του 10% στην πιθανότητα καρδιαγγειακού θανάτου για μία τυπική αύξηση της απόκλισης του BNP μετά την προσαρμογή για 4 συμμεταβλητές με πολλαπλάσια τετραγωνική συσχέτιση 0,45.

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή της Α' Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την Διακήρυξη του Ελσίνκι (1989) World Medical Association.

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν ήταν απόλυτα ενήμεροι για τους σκοπούς της μελέτης και έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους σ' αυτή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο πίνακας 1 συνοψίζει τα κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε ανάλογα με την εμφάνιση του καρδιαγγειακού θανάτου.

Οι ασθενείς που απεβίωσαν λόγω καρδιαγγειακής αιτιολογίας ήταν συχνότερα γυναίκες, μεγαλύτερης ηλικίας και παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης κατά την εισαγωγή, ουρία, ουρικό οξύ, κρεατινίνη και CRP, καθώς και υψηλότερο επιπολασμό υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη. Από τα αποτελέσματα φαίνεται να απείχαν από τη σωματική άσκηση και να κάπνιζαν. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς που πέθαναν από καρδιαγγειακή αιτιολογία ήταν λεπτότεροι, με χαμηλότερη ΔΑΠ, χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης, οριακές τιμές αιματοκρίτη κατά την εισαγωγή, χαμηλό GFR και αντιμετωπίστηκαν λιγότερα συχνά με PCI. Επιπλέον, τα επίπεδα BNP ήταν υψηλότερα μεταξύ των ατόμων που τελικά κατέληξαν, σε σύγκριση με τους ασθενείς που επιβίωσαν έως το τέλος της ($p < 0,001$) παρακολούθησης.

Πίνακας 1: Βασικά κοινωνικοδημογραφικά, βιοχημικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΟΣΣ, σύμφωνα με τη ζωτική τους κατάσταση στο τέλος της παρακολούθησης των 10 ετών (n = 1.000)

	10ετης θνητότητα από ACS		p-value
	Όχι (n=592)	Ναι (n=153)	
Ηλικία, (έτη)	63 (12)	75 (10)	<0.001
Άρρεν φύλο, %	80	67	<0.001
Παχυσαρκία, %	29	22	0.15
Δείκτης Μάζας Σώματος, kg/m ²	28.3 (5.1)	27.1 (4.6)	0.02
Φυσική δραστηριότητα, %	61	55	<0.001
Κάπνισμα, %	33	62	<0.001
Ιστορικό υπέρτασης, %	61	73	<0.001
ΣΑΠ (mmHg)	132 (24)	131 (27)	0.51
ΔΑΠ (mmHg)	77 (13)	74 (15)	0.03
Ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας, %	82	73	0.02
Ολική χοληστερόλη, mg/dL	202 (51)	186 (49)	0.001
LDL, mg/dL	127 (43)	114 (42)	0.002
HDL, mg/dL	38 (10)	37 (10)	0.58
Ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη, %	58	76	<0.001
Γλυκόζη Νηστείαςmg/dL	151 (75)	184 (107)	<0.001
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ, %	42	34	0.11
Προηγούμενο έμφραγμα Μυοκαρδίου, %	79	82	0.31
Διάγνωση Εξόδου, %			
Unstable angina, %	22	18	0.14
NSTEMI, %	32	40	0.14
STEMI, %	47	42	0.14
Κλάσμα εξωθήσεως, %*	44 (10)	38 (10)	<0.001
Επαναιμάτωση, %	61	50	0.02
Επεμβατική Αντιμετώπιση, %			
CABG, %	21	22	0.84
PTCA, %	71	56	0.03
Μέγιστη τιμή Troponin I, ng/mL*	5.36 (61.9)	4.57 (65.1)	0.50
CRP, ng/mL*	13.75 (52.69)	20.60 (47.68)	0.03
Λευκά Αιμοσφαίρια, x10 ³ *	9.5 (4.3)	9.4 (7.1)	0.71
Αιμοπετάλια εισόδου, x10 ³ *	241 (99)	218 (80)	0.001
Αιματοκρίτης εισόδου, %*	42 (5.6)	39 (8.7)	<0.001
Ουρία, mg/dL*	40.00 (17.00)	55.00 (35.50)	<0.001
Ουρικό οξύ, mg/dl*	6.00 (2.13)	6.85 (2.72)	<0.001
Κρεατινίνη, mg/dL*	1.10 (0.3)	1.20 (0.8)	<0.001
BNP εισόδου, ng/mL*	106.70 (180.25)	427.38 (558.69)	<0.001
GFR, (mL/min/1.73 m ²)*	78.66 (41.39)	53.79 (43.11)	<0.001

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως ± μέση τυπική απόκλιση (SD) (δηλ. Μέση τιμή (SD)) ή διάμεσο διατεταρτημοριακό εύρος(δηλ. Διάμεση (IQR))

Οι τιμές P προέρχονται από ανεξάρτητα δείγματα T-test ή μη παραμετρική δοκιμή Mann-Whitney για συνεχείς μεταβλητές και χ^2 test για ονομαστικές μεταβλητές

Ο πίνακας 2 συνοψίζει την κατανομή των χαρακτηριστικών των ασθενών που παρουσιάστηκαν με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε σχέση με τα τριτημόρια των επιπέδων BNP.

Οι ασθενείς που κατατάσσονται στην κατηγορία των υψηλότερων τιμών BNP ήταν πιο συχνά γυναίκες, μεγαλύτερες ηλικιακά, λεπτότερες και με χαμηλότερες τιμές ολικής χοληστερόλης.

Οι υψηλότερες τιμές του BNP εμφανίζονται σε ασθενείς που είναι λιγότερο πιθανό να καπνίζουν, είναι πιθανότερο να έχουν χαμηλό κλάσμα εξώθησης, χαμηλό GFR, είναι πιθανότερο να έχουν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και αρτηριακής πίεσης, υψηλότερα επίπεδα ουρίας κατά την είσοδο τους στο νοσοκομείο και χαμηλότερο αιματοκρίτη σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν τιμές BNP στο χαμηλότερο τριτημόριο.

Τέλος, οι ασθενείς στο υψηλότερο τριτημόριο του BNP που παρουσίασαν οξύ στεφανιαίο επεισόδιο αντιμετωπίστηκαν συχνότερα με χειρουργική επέμβαση και λιγότερο συχνά με PTCA, σε σχέση με εκείνους που ανήκουν στην κατηγορία των χαμηλότερων τιμών BNP.

Table 2: Κοινωνικοδημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΟΣΣ σύμφωνα με τα τριτημόρια των τιμών BNP (n=1,000)

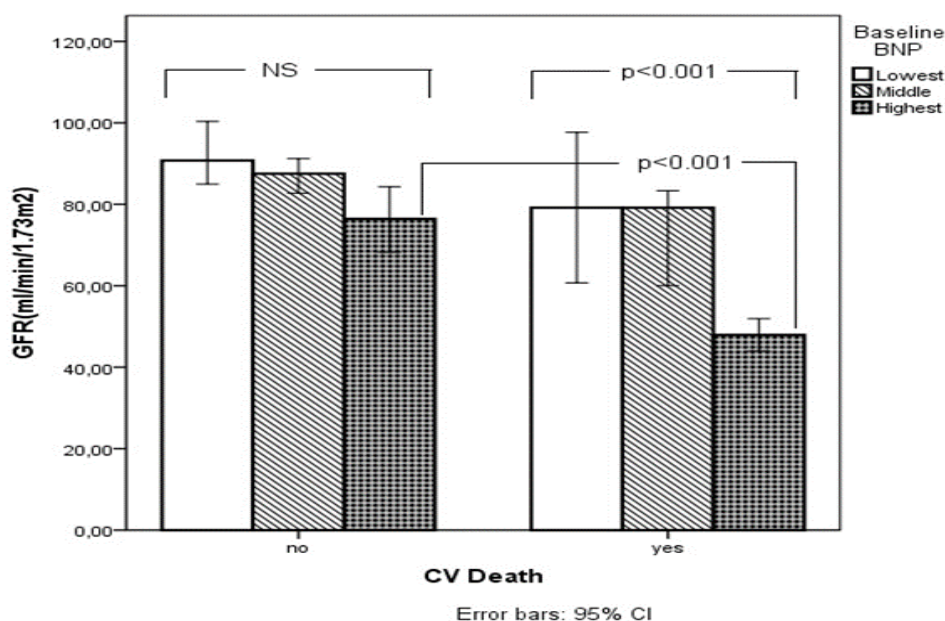
Βασικοί παράγοντες	BNP τριτημόρια			p-value
	1 ^ο (n=251)	2 ^ο (n=246)	3 ^ο (n=248)	
Ηλικία, έτη %	57 (11)	62 (13)	70 (13)	<0.001
Άρρεν, φύλο %	91	83	75	<0.001
Παχυσαρκία, %	37	27	28	0.22
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m ²	29.8 (5.9)	28.3 (4.7)	27.7 (4.6)	0.01
Φυσική Δραστηριότητα, %	53	62	56	0.40
Κάπνισμα, %	54	55	43	<0.001
Ιστορικό υπέρτασης, %	55	56	66	0.09
ΣΑΠ (mmHg)	133 (25)	134 (27)	130 (32)	0.40
ΔΑΠ (mmHg)	78 (13)	78 (13)	75 (15)	0.11
Ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας	86	87	81	0.20
Ολική χοληστερόλη, mg/dL	205 (52)	198 (50)	186 (55)	0.003
LDL, mg/dL	137 (44)	132 (44)	120 (48)	0.02
HDL, mg/dL	37 (10)	38 (10)	38 (9)	0.74
Ιστορικό Σακχαρώδους	56	63	71	0.01

Διαβήτης, %				
Γλυκόζη Νηστείας, mg/dL	150 (74)	155 (75)	192 (108)	<0.001
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ, %	37	35	35	0.87
Προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, %	91	91	95	0.23
Διάγνωση Εξόδου, %				
UA, %	9	9	6	0.08
NSTEMI, %	38	29	44	0.08
STEMI, %	53	62	60	0.08
Κλάσμα Εξωθήσεως, %*	47 (8)	42 (9)	37 (12)	<0.001
Επαναιμάτωση, %	80	85	77	0.17
Χειρουργείο, %				0.60
CABG, %	18	17	27	0.11
PTCA, %	71	72	56	0.04
PLT Εισόδου, $\times 10^3$ *	246 (87)	237 (89)	233 (887)	0.54
Αιματοκρίτης εισόδου, %*	43 (6)	43 (6)	40 (8)	<0.001
Ουρία, mg/dL*	36.00 (14.25)	38.00 (16.00)	44.50 (34.75)	<0.001
Ουρικό οξύ, mg/dl*	5.95 (2.13)	5.90 (2.45)	3.71 (2.68)	0.003
Κρεατινίνη, mg/dL*	1.00 (0,30)	1.00 (0.30)	1.02 (0.40)	<0.001
GFR, (mL/min/1.73 m ²)*	99 (39)	84 (51)	59 (39)	<0.001

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση $\pm$ τυπική απόκλιση (SD) (δηλ. Μέση τιμή (SD)) ή ως διάμεσος μεταξύ των τεταρτημορίων.(i.e median(IQR))*Οι τιμές P προέρχονται από την ανάλυση ANOVA ή από μη παραμετρικό τεστ Kruskal-Wallis για συνεχείς μεταβλητές και chi-squared test για ονομαστικές μεταβλητές.

Επιπλέον, όπως φαίνεται και από το παρακάτω σχήμα, τα επίπεδα BNP συσχετίζονταν αντίστροφα με τα επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης ($r = -0,38$, $\rho < 0,001$) και στον πλήρη πληθυσμό καθώς και σε ασθενείς που πέθαναν από καρδιαγγειακό επεισόδιο ($\rho = -0,443$, $\rho < 0,001$) ή επιβίωσαν μέχρι το τέλος της παρακολούθησης ($\rho = -0,185$, $\rho = 0$)[Σχήμα 1]

Σχήμα 1. Μειωμένη τιμή GFR σε σχέση με τα τριτημόρια BNP σε άτομα που πέθαναν από καρδιαγγειακή αιτιολογία. Οι τιμές P προέρχονται από τη δοκιμή Kruskal-Wallis ή τη δοκιμή Mann-Whitney για συγκρίσεις ανά ζεύγη.



Στη συνέχεια, πραγματοποιήσαμε σταδιακή επιλογή για τον προσδιορισμό του καλύτερου μοντέλου πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης για την πρόγνωση του θανάτου από καρδιαγγειακής αιτιολογίας.

Είναι ενδιαφέρον ότι η GFR παρέμεινε ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου εντός της 10ετούς παρακολούθησης, σε ασθενείς με αρχική αιτία εισόδου το οξύ στεφανιαίο επεισόδιο (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για την εκτίμηση του ρόλου της κάθαρσης της κρεατινίνης και του BNP στον καρδιαγγειακό θάνατο κατά τον δεκαετή επανέλεγχο (n=1,000)						
	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
	Λόγος πιθανοτήτων (95%CI)	p-value	Λόγος πιθανοτήτων (95%CI)	p-value	Λόγος πιθανοτήτων (95%CI)	p-value
Ηλικία (per 1 year)	1.06 (1.03, 1.90)	<0.001	1.04 (1.01, 1.08)	0.02	1.04 (1.01, 1.08)	0.02
Φύλο(άρρεν)	0.72 (0.42, 1.23)	0.22	0.54 (0.27, 1.09)	0.08	0.48 (0.23, 1.01)	0.05
Υπέρταση (y/n)	1.08 (0.64, 1.82)	0.76	0.91 (0.47, 1.74)	0.76	0.97 (0.49, 1.89)	0.93
Υπερχοληστερολαιμία (y/n)	0.93 (0.52, 1.65)	0.80	1.00 (0.44, 2.25)	1.00	0.99 (0.44, 2.28)	0.99
Σακχαρώδης διαβήτης(y/n)	1.76 (1.03, 3.00)	0.03	1.56 (0.79, 3.09)	0.20	1.49 (0.75, 3.00)	0.25
CRP (per 1 ng/dL)	1.00 (0.99, 1.01)	0.34	0.99 (0.98, 1.00)	0.57	1.00 (0.99, 1.00)	0.49
GFR (ανα 1 mL/min/1.73 m²)	0.98 (0.97, 1.00)	0.04	0.99 (0.98, 1.01)	0.23	0.99 (0.98, 1.01)	0.22
BNP (ανα διπλάσια αύξηση)	-	-	1.39 (1.15, 1.67)	0.001	1.34 (1.10, 1.63)	0.004
Κλάσμα εξωθήσεως (per 1%)	-	-	-	-	0.97 (0.95, 1.01)	0.13
Πρωτοεμφανιζόμενο ΟΣΣ (ναι)	-	-	-	-	1.07 (0.53, 2.18)	0.85

Λεπτομερέστερα, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) συσχετίστηκε αντίστροφα με τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακή αιτιολογία με μια αναλογία για κάθε 1 ml/min/1.73 m² GFR, έχουμε 2% μικρότερη πιθανότητα να εμφανιστεί θανατηφόρο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, μετά τον έλεγχο για διάφορες συμμεταβλητές (Πίνακας 3, το μοντέλο 1).

Ωστόσο, δεδομένου ότι τα επίπεδα BNP συνδέονται στενά τόσο με το καταληκτικό αποτέλεσμα (Πίνακας 1) όσο και με το GFR ($p < 0.001$ από τεστ συσχέτισης του Spearman), αναγκαστικά έπρεπε να συμπεριληφθεί στο προηγούμενο μοντέλο πολυμεταβλητών το BNP ως συμμεταβλητή με πιθανή μεσολαβητικό αποτέλεσμα.

Πράγματι, μετά την είσοδο των τιμών του BNP με το καλύτερο προγνωστικό μοντέλο (Πίνακας 3, το μοντέλο 2), η GFR έχασε τη σύνδεσή της με τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακή αιτιολογία σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο στη δεκαετία (OR για κάθαρση κρεατινίνης = 0,991, $p = 0,341$), ενώ τα επίπεδα BNP προέβλεψαν ανεξάρτητα τη θνησιμότητα από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.

Αντίστοιχα, όταν συμπεριλήφθηκαν πρόσθετοι βασικοί προγνωστικοί παράγοντες στο τελικό μοντέλο (δηλ. EF και κλινική κατάσταση του ασθενούς σχετικά με το πρώτο ή υποτροπιάζον οξύ στεφανιαίο επεισόδιο), το BNP συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακή αιτιολογία. Ενώ ο GFR έχασε τον προβλεπτικό ρόλο του (Πίνακας 3, μοντέλο 3).

Η δοκιμή Sobel-Goodman επιβεβαίωσε την τροποποίηση του συσχετίσης της νεφρικής λειτουργίας με τον καρδιαγγειακό θάνατο, από τις τιμές BNP στη μελέτη μας. Λεπτομερέστερα, η δοκιμή Sobel-Goodman έδειξε το σημαντικό διαμεσολαβητικό ρόλο που παρουσιάζουν οι τιμές του BNP στη συσχέτιση του GFR με τη θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακής αιτιολογίας ($p < 0,001$) με τη μεσολάβηση αυτή να αγγίζει περίπου του 31% του συνολικού αποτελέσματος (δηλ, του ρόλου της νεφρικής λειτουργίας στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα).

Στη συνέχεια, εξετάσαμε την πιθανή τροποποίηση του αποτελέσματος μεταξύ θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακής αιτιολογίας και των τιμών BNP εισάγοντας όρους αλληλεπίδρασης στα πολυπαραγοντικά λογιστικά μοντέλα. Εξετάστηκαν δύο τροποποιητές της επίδρασης αυτής, το κλάσμα εξωθήσεως [EF] ως κανονική μεταβλητή (δηλαδή EF <40%, EF 40-50%, EF > 50%) και το προηγούμενο ιστορικό για εμφάνιση ΟΣΣ (θετικό ή ελεύθερο). Σε αυτό το πλαίσιο,

παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του EF και του BNP (p για αλληλεπίδραση = 0,002) καθώς και μεταξύ προηγούμενου ιστορικού για ΟΣΣ και BNP (p για αλληλεπίδραση <0,001) σε σχέση με την 10ετή θνησιμότητα από καρδιαγγειακό επεισόδιο.

Έτσι, διεξήχθησαν 2 αναλύσεις υποομάδων, με τον φαινότυπο της καρδιακής ανεπάρκειας (HFrEF, HFmrEF και HFpEF) και το ιστορικό ACS ως βάσεις και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

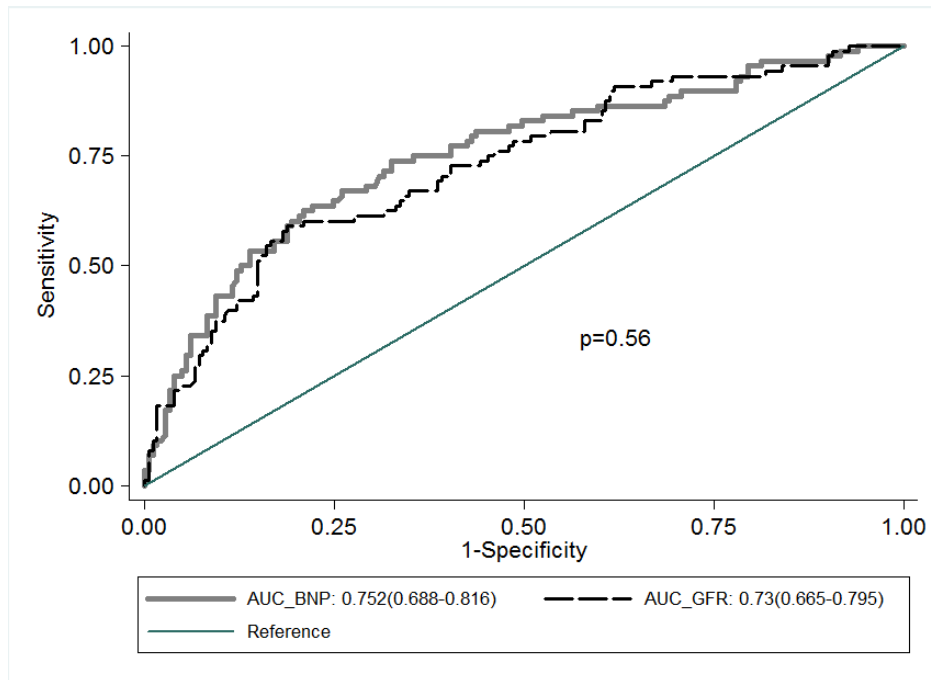
Μόνο σε ασθενείς με διατηρημένο ή ελαφρώς επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως [HFmrEF και HFpEF], οι τιμές BNP προέβλεψαν θνησιμότητα από καρδιαγγειακό επεισόδιο, ενώ αυτή η συσχέτιση δεν ήταν σημαντική στην περίπτωση των ατόμων με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως [HFrEF]. Συνεπώς, ο επιβαρυντικός ρόλος του BNP στην θνησιμότητα 10 χρόνων λόγω καρδιαγγειακού επεισοδίου παρέμεινε σημαντικός μόνο σε ασθενείς με ελεύθερο ατομικό ιστορικό, αλλά έχασε τη σημασία του για ασθενείς με θετικό ιστορικό καρδιαγγειακού επεισοδίου. (Πίνακας 4)

Πίνακας 4. Πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση του ρόλου της κρεατινίνης BNP στην 10ετή θνητότητα ACS, σύμφωνα με τον φαινότυπο της καρδιακής ανεπάρκειας και το ιστορικό του μεμονωμένου ACS ($n = 1.000$)			
P για αλληλεπίδραση (κλάσμα εξώθησης * BNP) = 0,002			
BNP (ανά διπλάσια αύξηση)*	Λόγος πιθανοτήτων	95%CI	<i>p-value</i>
<i>HFrEF (n=329)</i>	1.10	(0.84, 1.45)	0.49
<i>HFmrEF (n=273)</i>	1.43	(1.01, 2.03)	0.04
<i>HFpEF (n=398)</i>	1.80	(1.15, 2.82)	0.01
P για αλληλεπίδραση (προηγούμενο ιστορικό ACS * BNP) <0,001			
BNP (ανά διπλάσια αύξηση)*	Λόγος πιθανοτήτων	95%CI	<i>p-value</i>
<i>Ελεύθερο ατομικό ιστορικό για ACS (n=690)</i>	1.53	(1.21, 1.94)	<0.001
<i>Θετικό ατομικό ιστορικό για ACS (n=310)</i>	1.22	(0.87, 1.72)	0.24

Όταν η ανάλυση ROC εφαρμόστηκε για να συγκριθεί η διακριτική ανάλυση της νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων BNP σε σχέση με τον καρδιαγγειακό θάνατο, φάνηκε ότι τόσο η GRR όσο και το BNP (p <0,001 και για τις δύο) παρουσιάζουν μεγάλη προγνωστική σημασία για την πρόβλεψη εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου όταν χρησιμοποιούνται μόνα, σαν το μοναδικό δηλαδή

παράγοντα πρόβλεψης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (Σχήμα2). Αντίθετα, καμία άλλη μεταβλητή δεν παρείχε αυξημένη προγνωστική αξία ($p = 0,856$) για την πρόβλεψη θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια.

Σχήμα 2. Ανάλυση ROC για τη διακριτική ικανότητα του BNP έναντι GFR για τον καρδιαγγειακό θάνατο



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Υπάρχει ένας περιορισμένος αριθμός μελετών που έχει γίνει τα τελευταία χρόνια που σκοπό έχει να αναδείξει την σχέση του BNP και της νεφρικής λειτουργίας στη μακροπρόθεσμη πορεία ασθενών μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.

Σε αυτή τη μελέτη αξιολογήθηκε ο ρόλος της νεφρικής λειτουργίας, μέσω του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), και του BNP, μετά από δέκα έτη, στη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο ασθενών που παρουσίασαν οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.

Οι ασθενείς που παρουσίασαν ένα νέο, θανατηφόρο επεισόδιο μέσα στη δεκαετία είχαν σημαντικά χαμηλότερο GFR και υψηλότερες τιμές BNP κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, σε σύγκριση με τους ζωντανούς ομολόγους τους

Μετά από προσαρμογή της αρχικής τιμής του BNP, η τιμή του GFR φαίνεται να χάνει τη σημασία της, ενώ τα επίπεδα BNP (παρουσιάζοντας 2 φορές αύξηση) προέβλεψαν τη θνησιμότητα από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Παρατηρήσαμε, κατά την πρώτη φάση της μελέτης, ότι η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην εμφάνιση συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, τροποποιείται από τα επίπεδα πλάσματος του BNP. Συγκεκριμένα, μία αύξηση της κάθαρσης κρεατινίνης κατά 10% προσφέρει 8% προστασία από την ανάπτυξη συστολικής δυσλειτουργίας, ανάμεσα στους ασθενείς που πέρασαν ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.

Όμως, με την εισαγωγή των επιπέδων του BNP στο μοντέλο, η κάθαρση κρεατινίνης έχανε την αξία της. Το τελευταίο γεγονός, υποδηλώνει τον μεσολαβητικό ρόλο του BNP, στην σχέση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της συστολικής δυσλειτουργίας, και προτείνει ότι το BNP αποτελεί ισχυρότερο δείκτη, σε σύγκριση με την κάθαρση κρεατινίνης για την ανάπτυξη συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

Αναφορικά με τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που ανέπτυξαν συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, τα αποτελέσματά μας έρχονται να συμφωνήσουν με αυτά άλλων μελετών^{271,272}.

Παρατηρήσαμε ότι οι ασθενείς που ανέπτυξαν συστολική δυσλειτουργία είχαν υψηλότερες τιμές τροπονίνης, BNP και ουρικού οξέος κατά την εισαγωγή τους

και χαμηλότερη κάθαρση κρεατινίνης, ενώ παρουσίαζαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, και εμφράγματος του μυοκαρδίου ως διάγνωση εξόδου. Ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών (δηλ. ανάμεσα σε αυτούς που ανέπτυξαν ή δεν ανέπτυξαν συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας) δεν υπήρχε σημαντική διαφορά σε ότι αφορά προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

Επιπροσθέτως η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας φαίνεται ότι σχετίζεται με την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, προτείνοντας έτσι ένα πιθανό μηχανισμό για εμφάνιση επιπλοκών σε αυτές τις ομάδες ασθενών, ενώ η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία φαίνεται ότι σχετίζεται και με υψηλότερα επίπεδα BNP στο πλάσμα, που υποδεικνύει περισσότερο ανεβασμένες τελοδιαστολικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας καθώς και αυξημένα επίπεδα CRP που αντανakλούν αυξημένη φλεγμονώδη ενεργοποίηση.

Η νεφρική ανεπάρκεια αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για ενδονοσοκομειακή θνητότητα ασθενών με οξεία στεφανιαία επεισόδια.

Στην πρώτη φάση της μελέτης που πραγματοποιήσαμε, βρέθηκε ότι οι χαμηλότερες τιμές κάθαρσης κρεατινίνης και οι υψηλότερες τιμές κρεατινίνης εισόδου συσχετίζονται με φτωχότερη πρόγνωση(έκβαση 30 ημερών) των ασθενών που προσήλθαν με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο ενώ περίπου το 1/3 των ασθενών αυτών εμφάνισαν αυξημένη τιμή κρεατινίνης κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Παρόμοια συχνότητα του φαινομένου παρατηρήθηκε και σε προηγούμενες μελέτες^{10,231,272}. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με αυτά της μελέτης των Gibson και συνεργατών¹⁴ οι οποίοι διερεύνησαν τη σχέση της τιμής κρεατινίνης εισόδου και κάθαρσης της κρεατινίνης με την έκβαση στις 30 ημέρες σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η αυξημένη τιμή κρεατινίνης και/ή η χαμηλή κάθαρση κρεατινίνης στην εισαγωγή συσχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα ανεξάρτητα από άλλους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου και ανεξάρτητα από την ροή κατά TIMI εντός των αγγείων.

Η μεγάλη πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης GRACE η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς από όλο το φάσμα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πιθανότητα ενδονοσοκομειακού θανάτου, μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες ήταν σχεδόν διπλάσια στους ασθενείς με μέτρια νεφρική

δυσλειτουργία και τετραπλάσια σε αυτούς με σοβαρή δυσλειτουργία συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν φυσιολογική ή ελαφρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.¹⁰

Οι Masoudi και συνεργάτες, σε μία μελέτη που περιελάμβανε 2706 ασθενείς που πήραν εξιτήριο, από 24 Veterans Health Administration medical centres, με την διάγνωση εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθούς στηθάγχης, ανέδειξε ότι η μετρίου βαθμού ή η σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας στους 7 μήνες, και ότι αυτή συσχέτιση ήταν παρόμοια στο έμφραγμα μυοκαρδίου και στην ασταθή στηθάγχη^{227.273}

Τέλος, η μελέτη των Scott Wright και συνεργατών στην οποία συμμετείχαν 3106 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έδειξε ότι η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 2% για τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 6% για αυτούς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια, 14% για αυτούς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, 21% για αυτούς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και 30% για τους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο

Ένα επιπλέον σημαντικό στοιχείο της μελέτης αυτής είναι ότι ανέδειξε ότι οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια λαμβάνουν λιγότερο επιθετική θεραπεία συγκριτικά με όσους έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία⁹.

Θεωρείται ότι οι τέσσερις ακόλουθοι είναι οι κυριότεροι παράγοντες που μπορεί να ευθύνονται για την φτωχή πρόγνωση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και νεφρική ανεπάρκεια :

(1) Η παρουσία σημαντικής συνοσηρότητας, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης η υπερτριγλυκεριδαιμία, τα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης και τα αυξημένα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης α, μεταξύ των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια,

(2) Η μικρότερου βαθμού χρήση καρδιοπροστατευτικών θεραπειών όπως η αγγειοπλαστική, η θρομβολυτική αγωγή και η επαναιμάτωση,

(3) Η τοξικότητα των θεραπειών και

(4) Διαταραγμένη αγγειακή βιολογία στη χρόνια νεφρική νόσο που συμπεριλαμβάνει μεταβολές στην πηκτικότητα, στην ομοκυστεΐνη, στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και πολλούς άλλους παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την καρδιαγγειακή νόσο²⁷⁴.

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Η εξέλιξη της νεφρικής δυσλειτουργίας μπορεί να παρακολουθείται με την εκτίμηση της μείωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης

(GFR). Η νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια αντιπροσωπεύει μια μεταβλητή που περιπλέκει την ερμηνεία αυτών των δεικτών. Αυξημένος ενδοαγγειακός όγκος, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή νεφρικής δυσλειτουργίας, αυξάνει την έκκριση του BNP.

Το BNP απομονώθηκε πρώτα από τον εγκέφαλο και αποτελείται 32 αμινοξέα. Παράγεται κυρίως από το κοιλιακό μυοκάρδιο και λιγότερο από το κοιλιακό μυοκάρδιο. Η παραγωγή και η έκκριση του πυροδοτείται από την αυξημένη τοιχωματική πίεση κατά την υπερφόρτιση πίεσης ή/και όγκου. Όπως όλα τα νατριουρητικά πεπτίδια η έκκρισή του έχει αποτέλεσμα την αυξημένη διούρηση, νατριούρηση και αγγειοδιαστολή, ενώ παράλληλα προκαλεί αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης με αποτέλεσμα να παρουσιάζεται και πτώση της πίεσης²⁷⁵.

Το BNP ενεργεί μέσω των νεφρών για να μειώσει τον ενδοαγγειακό όγκο, μειώνοντας έτσι την διέγερση της έκκρισης BNP. Η Νεφρική δυσλειτουργία εκφυλίζει αυτό το αποτέλεσμα γιατί απαιτεί περισσότερο BNP για να επιτευχθεί το ίδιο επίπεδο δραστηριότητας όπως γίνεται στο φυσιολογικό νεφρό. Η Καρδιακή ανεπάρκεια μειώνει την αποτελεσματικότητα του νεφρού, προκαλώντας νεφρική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, καρδιακή ανεπάρκεια και νεφρική δυσλειτουργία δρώντας σε συνδυασμό έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των ποσοστών της έκκρισης του BNP και του NT-proBNP.²⁷⁶

Στην μελέτη μας, οι ασθενείς που είχαν τιμές BNP στο ανώτερο τριτημόριο τιμών, ήταν γηραιότεροι, συχνότερα γυναίκες με υπέρταση, με προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδους διαβήτη σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν τιμές BNP στο κατώτερο τριτημόριο.

Άλλοι συγγραφείς επίσης έδειξαν ότι οι τιμές του BNP τείνουν να είναι υψηλότερες σε γυναίκες, σε γηραιότερους ασθενείς με ή χωρίς καρδιακή δυσλειτουργία^{277,278}

Η αύξηση το BNP στους ηλικιωμένους μπορεί να εξηγηθεί από την απώλεια των υποδοχέων που καθαιρούν το πεπτίδιο με την αύξηση της ηλικίας²⁷⁹.

Αν και η παχυσαρκία είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια, υπάρχει μία αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του BNP και του δείκτη μάζας σώματος με προτεινόμενο μηχανισμό την επαρκή έκφραση υποδοχέων από τα λιποκύτταρα που καθαιρούν το πεπτίδιο, προκαλώντας κατακράτηση νατρίου και νερού²⁸⁰.

Έτσι, στην μελέτη μας, ο δείκτης μάζας σώματος ήταν χαμηλότερος σε ασθενείς με τις υψηλότερες τιμές BNP πλάσματος. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το BNP και το NT-proBNP σχετίζονται με την νεφρική λειτουργία και ότι ο μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τα κριτήρια για την διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας. Γι' αυτόν το λόγο τιμές πάνω από 200 pg/ml για εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) κάτω από <60ml/min προτάθηκαν για την διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας²⁸¹. Στην μελέτη μας οι τιμές του BNP σχετίζονταν αντιστρόφως με την κάθαρση κρεατινίνης και τον αιματοκρίτη.

Επιπλέον τα επίπεδα τροπονίνης και ουρικού οξέος κατά την εισαγωγή βρέθηκαν να είναι υψηλότερα σε ασθενείς με τιμές BNP στα υψηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με τους υπόλοιπους, πιθανώς αντανakλώντας ευρεία μυοκαρδιακή βλάβη που προκαλεί σημαντικότερη αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Είναι γνωστό ότι η συγκέντρωση BNP στο πλάσμα είναι ευαίσθητος δείκτης υπερτροφίας των τοιχωμάτων και δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ενώ σχετίζεται με την ισχαιμία που προκαλείται με την υπερφόρτιση πίεσης ή/και όγκου, συχνά φαινόμενα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια.

Έτσι, στην σταδιοποίηση κινδύνου των ασθενών μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τα επίπεδα BNP σχετίζονται με την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και αναγνωρίστηκαν ως προγνωστικός δείκτης για μελλοντικά συμβάντα. Στην μελέτη ADHERE, τιμές του BNP πάνω από 840 pg/ml και αυξημένες τιμές τροπονίνης υποδείκνυαν ασθενείς αυξημένου κινδύνου και θνητότητας¹⁶. Καθώς τα αυξημένα επίπεδα BNP και NT-proBNP έχουν σημαντική συσχέτιση με το επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως, χρησιμοποιήθηκαν και για την ανίχνευση της ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας²⁸². Στην μελέτη μας, οι ασθενείς που παρουσιάστηκαν με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, έδειξαν τριπλάσια αύξηση των επιπέδων BNP πλάσματος κατά την εισαγωγή. Επιπλέον τα επίπεδα BNP τροποποίησαν την επίδραση της επηρεασμένης κάθαρσης κρεατινίνης στην ανάπτυξη συστολικής δυσλειτουργίας μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.

Ομοίως, οι ερευνητές της μελέτης GRACE κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το BNP είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, προσφέροντας πληροφορίες πάνω και πέρα από συμβατικούς βιοδείκτες και σκορ κινδύνου¹⁷. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την απευθείας σχέση των επιπέδων BNP με τις πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, που σχετίζονται με την έκταση της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης και την

σοβαρότητα του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου²⁷⁵. Έτσι, τα επίπεδα BNP σχετίζονται ισχυρά με το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας. Από την άλλη μεριά, η νεφρική ανεπάρκεια αναγνωρίστηκε ως προγνωστικός δείκτης για καρδιακά συμβάματα σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο, ενώ τα επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης σχετίστηκαν με την σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου, παρότι η νεφρική λειτουργία δεν σχετίζεται ευθέως με τις πιέσεις πλήρωσης και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Επομένως, τα επίπεδα BNP φαίνεται ότι έχουν ισχυρότερο ρόλο συγκρινόμενα με την κάθαρση κρεατινίνης ως δείκτης συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς κατά τις πρώτες μέρες μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.

Υπάρχουν δύο αξιοσημείωτα συστήματα βαθμολογίας για πρόγνωση των ασθενών με ACS. Η βαθμολογία TIMI περιλαμβάνει 7 κλινικά χαρακτηριστικά: ηλικία > 65 ετών, τουλάχιστον 3 στεφανιαία παράγοντες κινδύνου, πριν από στεφανιαία στένωση > 50%, ST απόκλιση, περισσότερο από 2 γεγονότα στηθάγχης σε προηγούμενες 24 ώρες, η χρήση της ασπιρίνης μέσα σε 7 ημέρες, και αυξημένοι στον ορό καρδιακοί δείκτες.

Από την άλλη πλευρά το GRACE SCORE μετράει τους ακόλουθους παράγοντες: ηλικία, τη συστολική πίεση του αίματος, του τμήματος ST απόκλιση, Killip τάξη, καρδιακή ανακοπή κατά την διάρκεια παρουσίας, το επίπεδο της κρεατινίνης ορού, θετική αρχική καρδιακά ένζυμα, και ο καρδιακός ρυθμός.

Σε ό, τι αφορά την κάθαρση κρεατινίνης τα αποτελέσματα GRACE δείχνουν ότι η νεφρική δυσλειτουργία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης για νοσοκομειακή θνητότητα και μείζονα αιμορραγικά επεισόδια σε ασθενείς με ACS.

Η νεφρική δυσλειτουργία, όπως μετράται με eGFR βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας στις 30 ημέρες και στο 1 έτος τόσο για ασθενείς με STEMI και NSTEMI-ACS, με υψηλότερα ποσοστά για τους ασθενείς με STEMI²⁸³.

Ο συνδυασμός του NT-proBNP με τις μετρήσεις της νεφρικής λειτουργίας προβλέπει καλύτερα την βραχυπρόθεσμη έκβαση των ασθενών σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.²⁸⁴

Η NT-proBNP και BNP εξαρτώνται εξίσου από τη νεφρική λειτουργία για την κάθαρση. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει την πολύτιμη χρήση αυτών των βιοδεικτών για την κλινική εφαρμογή στην πρόγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων σε ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο.

Υψηλότερα επίπεδα BNP σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο φαίνεται να αποκαλύπτουν κλινικά σημαντικά καρδιολογικά προβλήματα. Οι προγνωστικές πληροφορίες που δίνονται από το BNP και NT-proBNP είναι αντανάκλαση των συμβατικών παραγόντων κινδύνου, όπως η κατεστραμμένη καρδιακή δομή και δυσλειτουργία, ακόμη και σε ασθενείς με αισθητά μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Η ιδέα ότι τα επίπεδα του BNP παραμένουν μια ισχυρή αντανάκλαση της καρδιακής κατάστασης όταν συνυπάρχει νεφρική νόσος βασίζεται στο γεγονός ότι η προβλεπτική ικανότητα της εξόρυξης του BNP χάνεται όταν ενσωματώνεται σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο μαζί με την eGFR και άλλα καρδιακά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και του δείκτη μάζας . Από τα παραπάνω είναι σημαντική η πιθανότητα ότι τα υψηλότερα επίπεδα του πεπτιδίου σε νεφρική νόσο είναι ένα πραγματικό θετικό εύρημα²⁸⁵.

Σε σύγκριση με τη μελέτη GRACE μόνο, η προσθήκη BNP και NT-proBNP, του υπεροξειδίου της δισμουτάσης και νιτρωδών / νιτρικών, μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένη πρόβλεψη καταληκτικών σημείων μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο..

Η άμεση μέτρηση του BNP έχει αναγνωριστεί στη διάγνωση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Το γεγονός ότι η πηγή του BNP είναι κυρίως οι κοιλίες δείχνει ότι αποτελεί ένα πιο συγκεκριμένο και ευαίσθητο προγνωστικό δείκτη, μεταξύ άλλων βιοδεικτών στην ίδια αυτή μελέτη προσδιορίζεται επίσης η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του BNP και της σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι τόσο το BNP και του NT-proBNP είναι ισχυροί προγνωστικοί δείκτες των δυσμενών συμβαμάτων μεταξύ των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Η προγνωστική χρησιμότητα του BNP στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα εντοπίστηκε πρώτα από τους James και συνεργάτες στο Σαν Ντιέγκο όταν σε 2526 ασθενείς ο επανέλεγχος που πραγματοποιήθηκε στους 10 μήνες έδειξε ότι τα άτομα που παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα BNP βρίσκονταν σε υψηλότερο κίνδυνο να καταλήξουν από ένα νέο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Σε 6809 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τα τεταρτημόρια του BNP και NT-proBNP που μετρήθηκαν αμέσως μετά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο σχετίζονται με ποσοστά θνησιμότητας, μετά από ένα έτος, της τάξης του 1.8%, 3.9%, 7.7%, και 19.2% . Στη μελέτη η NT pro -BNP ήταν ο σταθερότερος ανεξάρτητος δείκτης θνησιμότητας.²⁸⁵

Αυτά τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με εκείνα της μελέτης του Richards και συνεργατών. Ο ορισμός του κινδύνου μετά από ACS είναι δυνατός μέσω των μετρήσεων της τιμής του BNP και των μετρήσεων της συσταλτικής λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Στην ίδια μελέτη αναδείχθηκε ένα ακόμα ενδιαφέρον σημείο. Τα αυξημένα επίπεδα BNP στο πλάσμα έχουν αρνητική προγνωστική σημασία ακόμα και αν το κλάσμα εξωθήσεως διατηρείται μετά από ένα ACS.²⁸⁶

Αύξηση των επιπέδων BNP που εμφανίζονται μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου συνδέονται με μεγαλύτερου μεγέθους έμφραγμα, αυξημένη πιθανότητα κοιλιακής αναδιαμόρφωσης, χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης, υψηλότερο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας, και αυξημένη θνησιμότητα²⁸⁷.

Η άμεση αύξηση της συγκέντρωσης του BNP στο αίμα μετά την εμφάνιση καρδιακής υποξίας σχετίζεται άμεσα με την έκταση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Είναι σαφές ότι η τιμή του BNP έχει ευρέως εκτιμηθεί για τον προσδιορισμό τόσο της βραχυπρόθεσμης όσο και της μεσοπρόθεσμης πρόγνωσης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αλλά ο ρόλος της στη μακροπρόθεσμη θνησιμότητα δεν είναι γνωστός. Είναι σημαντικό να φτάσουμε στην μακροπρόθεσμη (> 10 χρόνια) πρόγνωση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μέσα από τα επίπεδα εισόδου του BNP.

Στην προοπτική μελέτη 224 ασθενών με NSTEMI το ποσοστό θνησιμότητας φαίνεται να έχει μια ισχυρή σχέση με αυξημένα BNP τεταρτημόρια .

Η μέτρηση BNP ελήφθη κατά την εισαγωγή και η παρακολούθηση ήταν στον 1 μήνα, στο 1 έτος και 10 χρόνια αργότερα. Οι ασθενείς που πέθαναν ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία κατά την εμφάνιση του ΟΣΣ(79 vs 66 χρόνια, $p < 0,001$), είχαν χειρότερο μέσο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (49,1 vs 80,5 mL / min, $p < 0,001$), παρουσίαζαν πιο συχνά καρδιακή ανεπάρκεια κατά την εισαγωγή (21.2 vs 5,8%, $p = 0,001$), είχαν συχνότερα έμφραγμα του μυοκαρδίου, κατά την εισαγωγή(61,2 έναντι 39,6%, $p = 0,002$) και είχαν υψηλότερα επίπεδα BNP εισόδου (220 vs 44.7 pg / ml, $p < 0,001$) από τους ασθενείς οι οποίοι επέζησαν. Η καμπύλη ROC αναδεικνύει ως καλύτερη cut-off value BNP για την πρόβλεψη της θνησιμότητας τα 100 pg / mL (περιοχή κάτω από την καμπύλη = 0,789, 95% CI = 0,723 - 0,854)²⁸⁸.

Σε μια μελέτη παρατήρησης με χρόνο επανελέγχου τα 7 έτη για 871 ασθενείς με υποψία οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, PTX3, d-dimers και BNP βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες της θνησιμότητας από κάθε αιτία. Στην

μελέτη τιμή PTX3 παραπάνω 5.88 ng / mL (διάμεση) και d-dimers παραπάνω από 436 mg / L (κατώτερο όριο ανώτερου τεταρτημόριου) προέβλεψαν ανεξάρτητα τη θνησιμότητα, όπως και τα επίπεδα BNP πάνω από 310.75 pg / mL (κατώτερο όριο, ανώτερο τεταρτημόριο)²⁸⁹.

Προσπαθώντας να αξιολογηθεί η μιτροειδούς παλινδρόμηση ως προγνωστικός παράγοντας μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο οι Persson et al συνδύασαν τις μετρήσεις των MR, LVEF και BNP. Αν και η διασύνδεση μεταξύ μειωμένης λειτουργίας LV, βαθμού MR και των κυκλοφορούντων επιπέδων BNP είναι ένα πολλαπλό ένα, τα αποτελέσματα συμφώνησαν με την προγνωστική αξία και των τριών.

Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε 725 ασθενείς μέσης ηλικίας 65 με ACS. Σε ένα μοντέλο που περιλάμβανε MR, LVEF και BNP, οι τρεις μεταβλητές παρέμεναν ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες της θνησιμότητας. Όταν MR, LVEF και BNP τέθηκαν μέσα στο ίδιο μοντέλο μαζί με άλλες κλινικές μεταβλητές και οι τρεις παράγοντες παρέμειναν σημαντικά συσχετισμένοι με την μακροπρόθεσμη θνησιμότητα.

Οι περισσότερες από τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα έχουν εξετάσει μόνο το ρόλο του BNP ή NT- proBNP στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Όσotόσο κι άλλες μελέτες έχουν αναπτυχθεί.

Στην BACH, οι τιμές MR-proANP έχουν παρόμοια σημασία με αυτές του BNP για τη διάγνωση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Έτσι προτείνεται ότι η τιμή MR-proANP μπορεί να προσδιορίσει τους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας 90 ημερών και προσθέτει προγνωστική αξία στην BNP. MR- proANP μπορεί να αποδειχθεί κλινικά χρήσιμη σε εκείνους τους ασθενείς στους οποίους τα επίπεδα BNP είναι λιγότερο ισχυρά όπως σε αυτούς με παχυσαρκία ή νεφρική ανεπάρκεια)²⁹⁰.

Έχει αποδειχθεί από την ανάλυση της MERLIN TIMI 36 TRIAL ότι οι MR-proADM, και MR-proANP είναι υποβοηθητικοί προγνωστικοί δείκτες για καρδιαγγειακό θάνατο και καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με NSTEMI-ACS. Μια υψηλή συγκέντρωση (τεταρτημόριο 4 vs. τεταρτημόρια 1 έως 3) από κάθε βιοδείκτη προσδιόρισε έναν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου ή καρδιακής ανεπάρκειας (coreptin: 13,2% έναντι 5,0%, $p > 0,001$; MR-proADM: 15,8% έναντι 4,1%, $p > 0,001$; MR-proANP: 17,7% έναντι 3,5%, $p > 0,001$), καθώς και

καρδιαγγειακό θάνατο, καρδιακή ανεπάρκεια, και έμφραγμα του μυοκαρδίου μεμονωμένα²⁹¹.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Υπήρχαν ορισμένοι περιορισμοί στη μελέτη μας. Πρώτον, λόγω του ότι η μελέτη διεξήχθη σε ένα μόνο κέντρο, υπήρξε περιορισμένος αριθμός ασθενών. Δεύτερον, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών χάθηκε κατά την παρακολούθηση. Παρ'όλα αυτά, οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν προσεκτικά και αντιμετωπίστηκαν με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές.

Σε αναδρομικές μελέτες, μπορεί να υπάρχουν δύο κύριες πηγές συστηματικών λαθών, η επιλογή και η ανάκληση των πληροφοριών. Η κάθαρση κρεατινίνης εκτιμήθηκε με κρεατινίνη ορού και δεν μετρήθηκε άμεσα. Για την εκτίμηση της κάθαρσης κρεατινίνης χρησιμοποιήθηκε ο τύπος Cockcroft που δεν είναι τέλειος. Όσον αφορά τις ιατρικές πληροφορίες, προσπαθήσαμε να αποφύγουμε την απόκλιση από την ανάκληση, με τη λήψη ακριβών και λεπτομερών δεδομένων από τα ιατρικά αρχεία των υποκειμένων.

Εντούτοις, μπορεί να υπάρχει ακόμη υπερεκτίμηση / υποεκτίμηση, ιδιαίτερα στη μέτρηση των διατροφικών συνηθειών και των συνηθειών καπνίσματος και την έναρξη των εξεταζόμενων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, οι στεφανιαίες ασθενείς που πέθαναν στην είσοδο ή την επόμενη ημέρα δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Επιπροσθέτως, όσον αφορά τις πιθανές συνέπειες των ανεξέλεγκτων - άγνωστων συγχυστών, προσπαθήσαμε να το μειώσουμε χρησιμοποιώντας ένα αντίστοιχο σχέδιο, την ίδια βάση μελέτης τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους ελέγχους, αλλά η επιρροή τους στο αποτέλεσμα μπορεί να εξακολουθεί να υπάρχει.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Καθώς η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια συχνή επιπλοκή σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και συνδέεται με υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, ο ρόλος της δευτερογενούς πρόληψης αποκτά ουσιαστική σημασία.

Ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατά την εισαγωγή μπορεί βεβαίως να

επηρεάσει τις άμεσες θεραπευτικές επιλογές και να επιτρέψει μια εξατομικευμένη προσέγγιση σε κάθε ασθενή, η οποία θεωρείται πλέον απαραίτητη στην κλινική πράξη.

Το BNP έχει καταστεί ένας καθιερωμένος βιοδείκτης καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά έχει επίσης βρεθεί ότι είναι ένας ισχυρός ανεξάρτητος δείκτης πρόγνωσης μεταξύ ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, προβλέποντας τόσο τη θνησιμότητα μετά από έμφραγμα όσο και την καρδιακή ανεπάρκεια.

Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη μας, φαίνεται, ότι το BNP έχει σημαντική προγνωστική αξία και στη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση

Οι δοκιμασίες μέτρησης των τιμών του νατριουρητικού πεπτιδίου έχουν χαμηλό κόστος, ενώ παράλληλα είναι εύκολο να αναπαραχθούν σε όλα τα εργαστήρια.

Τα παραπάνω το καθιστούν αποτελεσματικό συμπλήρωμα στη φυσική εξέταση, στις καθιερωμένες εργαστηριακές αξιολογήσεις και μελέτες απεικόνισης στη διάγνωση και τη διαχείριση ασθενών με ισχαιμία.

Απαιτείται μεγαλύτερη εμπειρία στην κλινική εφαρμογή των αποτελεσμάτων, αλλά είναι βέβαιο ότι τα νατριουρητικά πεπτίδια θα συνεχίσουν να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση και τη διαχείριση των ασθενών με ΟΣΣ στο μέλλον.

ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΕΙΣΟΔΟΥ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ BNP ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ- ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΕΚΑΕΤΟΥΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Περίληψη

Εισαγωγή: Παρόλο που έχουν γίνει σημαντικές εξελίξεις στην ερμηνεία και κατανόηση της παθοφυσιολογίας πίσω από την καρδιακή ανεπάρκεια, αυτή η χρόνια ασθένεια παραμένει μια πρόκληση στον τομέα της διαστρωμάτωσης της πρόγνωσης. Σε αυτό το πλαίσιο, η νεφρική λειτουργία και το B-νατριουρητικό πεπτιδίο (BNP) παραμένουν προγνωστικοί παράγοντες μεγάλου ενδιαφέροντος.

Σκοπός: να αξιολογηθεί ο ρόλος της νεφρικής λειτουργίας μέσω της ταχύτητας σπειραματικής διήθησης (GFR) και της BNP στη θνησιμότητα των 10 ετών ασθενών που παρουσίασαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και καρδιακή ανεπάρκεια.

Υλικό και Μέθοδος: Από τον Μάιο του 2006 έως τον Μάρτιο 2009, 1.000 διαδοχικοί ασθενείς που νοσηλεύονταν με διάγνωση ΟΣΣ συμμετείχαν στη μελέτη. Το 2016, η παρακολούθηση των 10 ετών (2006-2016) πραγματοποιήθηκε σε 745 συμμετέχοντες. Η GFR αξιολογήθηκε μέσω του τύπου MDRD. Ο φαινότυπος της καρδιακής ανεπάρκειας καθορίστηκε σύμφωνα με το κλάσμα εξώθησης της αρχικής γραμμής (EF). Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο EF (δηλ. <40%) (HFrEF), διατηρημένο EF (δηλ. > 50%) (HFpEF) και μεσαίου εύρους EF (δηλαδή 40-49%) (HFmrEF).

Αποτελέσματα: Η θνησιμότητα στα 10 έτη ήταν 21%. Οι ασθενείς που υπέφεραν από ένα νέο θανατηφόρο επεισόδιο κατά τη διάρκεια της δεκαετίας είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές GFR και υψηλότερες τιμές BNP κατά την εισαγωγή, σε σύγκριση με τους ζωντανούς ομολόγους τους (όλες οι ps <0.001). Στην ανάλυση πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης, ο GFR παρέμεινε ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την επίπτωση του θανάτου ACS εντός της δεκαετίας, μετά από προσαρμογή για δυνητικούς συγχρονιστές (OR = 0,98 95% CI (0,97, 1,00), p = 0,04). Επιπλέον, δεδομένου ότι τα επίπεδα του BNP συσχετίστηκαν έντονα τόσο την έκβαση όσο και με τη GFR (p <0,001 από τη δοκιμή συσχετισμού Spearman), το BNP εξαναγκάστηκε να συμπεριληφθεί στο μοντέλο πολλαπλών μεταβλητών ως μια συμμεταβλητή με πιθανό μεσολαβητικό ρόλο. Μετά την προσαρμογή στη βασική γραμμή των τιμών του BNP, η GFR

έχασε τη σημασία της ενώ τα επίπεδα του BNP ανέδειξαν ανεξάρτητα την θνησιμότητα από το ACS (OR = 1,39 95% CI (1,15, 1,67), $p = 0,001$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των επιπέδων EF και BNP στο εξεταζόμενο αποτέλεσμα (p για αλληλεπίδραση $<0,001$). Σε διαστρωματωμένη ανάλυση η προαναφερθείσα σημαντική προγνωστική τιμή του BNP διατηρήθηκε μόνο σε HFmrEF (OR = 1.43 95% CI (1.01, 2.03), $p = 0.04$) και στο HFpEF (OR = 1.80 95% CI (1.15, 2.82)).

Συμπέρασμα: Οι τιμές του BNP επισημάνθηκαν ως σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης στεφανιαίων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, δηλαδή εκείνων με καλύτερη απόδοση της αριστερής κοιλίας για τους οποίους όμως απαιτούνται πολύ περισσότερες έρευνες.

Λέξεις κλειδιά: Οξεία στεφανιαία σύνδρομο, νεφρική ΡΕλειτουργία, BNP, καρδιακή ανεπάρκεια ,μακροπρόθεσμη πρόγνωση.

Brain Natriuretic Peptide mediates the prognosticator role of creatinine clearance on long-term cardiac events of patients with Acute Coronary Syndrome. A 10-years follow-up.

Abstract

Introduction: Although important advances have been performed in the interpretation and understanding of the pathophysiology behind heart failure, this chronic disease remains a challenge in the area of prognosis stratification. In this context, renal function and B-natriuretic peptide (BNP) remain predictors of much interest.

Purpose: to evaluate the role of renal function, through glomerular filtration rate (GFR) and BNP on the 10y ACS mortality of coronary patients with heart failure.

Material and Methods: from May 2006 to March 2009, 1,000 consecutive patients who were hospitalized with ACS diagnosis were enrolled in the study. In 2016, the 10y follow-up (2006-2016) was performed in 745 participants. GFR was evaluated through the MDRD formula. Heart failure phenotype was defined according to baseline ejection fraction (EF); heart failure with reduced EF (i.e. <40%) (HF_rEF), preserved EF (i.e. ≥50%) (HF_pEF) and mid-range EF (i.e. 40-49%) (HF_{mr}EF).

Results: 10y ACS mortality was 21%. Patients who suffered from a new fatal episode within the decade had significantly lower GFR and higher BNP values at baseline, compared with their alive counterparts (*all p*<0.001). In multivariate logistic regression analysis, GFR remained an independent predictor for the incidence of ACS death within the decade, after adjusting for potential confounders (OR=0.98 95%CI (0.97, 1.00), *p*=0.04). Additionally, since BNP levels were strongly associated with both the primary outcome and the GFR (*p*<0.001 from Spearman's correlation test), BNP was forced included in the multivariable model as a covariate with possible mediating effect. After adjusting for baseline BNP, GFR lost its significance whilst BNP levels (expressed per 2 fold increase)

independently predicted ACS mortality (OR=1.39 95%CI (1.15, 1.67), $p=0.001$). What is more a significant interaction was observed between EF and BNP levels on the tested outcome (p for interaction <0.001). In stratified analysis the aforementioned significant predictive value of BNP retained only in HFmrEF (OR=1.43 95%CI (1.01, 2.03), $p=0.04$) and in HFpEF (OR=1.80 95%CI (1.15, 2.82), $p=0.01$).

Conclusion: BNP values were highlighted as an important predictor in long term prognosis of coronary patients with heart failure, namely those with better performance of left ventricle for whom further investigation is highly demanded.

Key words: ACS, renal failure, BNP, cardiac failure, long-term prognosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Heart Association 2001 Heart and Stroke Statistical Update. <[www.americanheart.org/statistics/pdf/ HSSTATS2001_1.0.pdf](http://www.americanheart.org/statistics/pdf/HSSTATS2001_1.0.pdf)> (Version current at May 25, 2009).
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349:1269-76
3. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A: European cardiovascular disease statistics BHF: London 2005.
4. World Health Organization (2004) European Health for all statistical database. <http://www.euro.who.int/hfadb>.
5. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ 2006; 333:1091-7.
6. Nallamothu BK, Wang Y, Cram P, Birkmeyer JD, Ross JS, Normand SL, Krumholz HM. Acute myocardial infarction and congestive heart failure outcomes at specialty cardiac hospitals. Circulation 2007; 116:2280-
7. Kallistratos MS, Dritsas A, Laoutaris ID, Cokkinos DV. Chronotropic and neurohumoral markers for the evaluation of functional capacity in patients with impaired left ventricular function. Hellenic J Cardiol. 2008;49:26-32.
8. Go AS, Chertow GM, Fan D, MucCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351: 1296 – 1305.
9. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high risk combination. Ann Intern Med 2002; 137:563-70

10. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, et al, on behalf of the GRACE Investigators. Creatinine Clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003;89:1003-8

11. Reddan DN, Szczech L, Bhapkar V, Moliterno DJ, Califf RM, Ohman EM, Berger PB, Hochman JS, Van de Werf F, Harrington RA, Newby LK, for the SYMPHONY and 2nd SYMPHONY Investigators. Renal function, concomitant medication use and outcomes following acute coronary syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2105 – 12

12. Sørensen CR, Brendorp B, Rask-Madsen C, Køber L, Kjøller E, Torp-Pedersen C. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 948-52

13. Pitsavos C, Kourlaba G, Panagiotakos DB, Kogias Y, Mantas Y, Chrysoshoou C, Stefanadis C. Association of creatinine clearance and in-hospital mortality in patients with acute coronary syndromes: the GREECS study. *Circ J.* 2007;71:9-14

14. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach H, Wiviott SD, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E, for the TIMI Study Group. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in Acute Myocardial Infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1535-43

15. Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, Phillips CO, Givetz MM, Lopatin M, Wynne J. ADHERE scientific advisory committee and investigators. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in hospital mortality from ADHERE. *Am J Cardiol* 2008;10:231-7

16. Sinclair H, Paterson M, Walker S, Beckett G, Fox KA. Predicting outcome in patients with acute coronary syndrome: evaluation of B-type natriuretic

peptide and the global registry of acute coronary events (GRACE) risk score. *Scptt Med J* 2007;52:8-13.

17. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton CM, Crozier IG, Yandle TG, Doughty R, Macamhon S, Sharpe N, Christchurch Cardioendocrine Research Group Comparison of B-type natriuretic peptide for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:61-4.
18. Codognotto M, Piccoli A, Zaninotto M, Mion M, Plebani M, Vertolli U, Tona F, Ruzza L, Barchita A, Boffa GM. Renal dysfunction is a onfounder for plasma natriuretic peptides in detecting heart dysfunction in uremic and idiopathic dilated cardiomyopathies. *Clin Chem.* 2007;53:2097-104.
19. WorldHealth Organization. World health statistics 2012. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2012.
20. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization, 2009 ([http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease / GlobalHealthRisks_report_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf))
21. European Cardiovascular Disease Statistics. European Heart Network and European Society of Cardiology. Edition 2012. <http://www.escardio.org/about/Documents/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf>. Assessed 12 September 2013.
22. American Heart Association . Heart Disease and Stroke Statistics - 2009 Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2009. ©2009, American Heart Association.
23. C. Pitsavos, D. B. Panagiotakos, Christodoulos Stefanadis and for the GREECS Study Investigators Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the

Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). BMC Public Health 2005, 5:23

24. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2570-89.
25. Saman Rasoul et al. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Predictors of 30-day and 1-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Coronary Artery Disease* 2009, 20:415–421.
26. Waldecker B et al. Long-term follow-up after direct percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov;32(5):1320-5.
27. Califf RM et al. Prediction of 1-year survival after thrombolysis for acute myocardial infarction in the global utilization of streptokinase and TPA for occluded coronary arteries trial. *Circulation*. 2000 May 16;101(19):2231-8.
28. Lee CH et al. Predictors of survival after contemporary percutaneous coronary revascularization for acute myocardial infarction in the real world. *J Invasive Cardiol*. 2004 Nov;16(11):627-31.
29. Renato D. Lopes, MD, PHD et al. CME Advanced Age, Antithrombotic Strategy, and Bleeding in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Results From the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1021–30).
30. Schoenenberger AW, et al, Acute coronary syndromes in young patients: Presentation, treatment and outcome, *Int J Cardiol* (2009), doi:10.1016/j.ijcard.2009.11.009.

31. Elsaesser A, Hamm CW. Acute coronary syndrome: the risk of being female. *Circulation* 2004;109:565–567
32. Andreotti F, Marchese N. Women and coronary disease. *Heart*. Jan 2008;94(1):108e116.
33. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics e 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 29 Jan 2008;117(4):e25e146.
34. Wenger NK. Prevention of cardiovascular disease in women: highlightsfor theclinicianofthe2011AmericanHeartAssociation Guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis*. Sep 2013;20(5):419e422.
35. Chandrasekhar J, Mehran R. Sex-based differences in acute coronary syndromes: insights from invasive and noninvasive coronary technologies. *JACC Cardiovasc Imaging*. Apr 2016; 9(4):451e464.
36. Kornowski R, Lansky AJ, Mintz GS, et al. Comparison of men versus women in cross-sectional area luminal narrowing, quantity of plaque, presence of calcium in plaque, and lumen location in coronary arteries by intravascular ultrasound in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 15 Jun 1997;79(12):1601e1605.
37. Kim SG, Apple S, Mintz GS, et al. The importance of gender on coronary artery size: in-vivo assessment by intravascular ultrasound. *Clin Cardiol*. May 2004;27(5):291e294.
38. Lansky AJ, Pietras C, et al. Gender differences in outcomes after primary angioplasty versus primary stenting with and without abciximab for acute myocardial infarction. *Circulation* 2005;111:1611–1618.

39. Peterson ED, Lansky AJ, Kramer J, Anstrom K, Lanzilotta MJ; National Cardiovascular Network Clinical Investigators. Effect of gender on the outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2001;88:359–364.
40. Malenka DJ, Wennberg DE, et al; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Gender-related changes in the practice and outcomes of percutaneous coronary interventions in Northern New England from 1994–1999. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2092–2101.
41. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815–1823.
42. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, Schwartz JB, Redberg RF, Hochman JS, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED; CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Investigators. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE initiative. *Circulation* 2006;114:1380–1387.
43. Iakovou I, Dangas G, et al. Gender differences in clinical outcome after coronary artery stenting with use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Am J Cardiol* 2002;89:976–979.
44. Watanabe CT, Maynard C, Ritchie JL. Comparison of short-term outcomes following coronary artery stenting in men versus women. *Am J Cardiol* 2001;88:848–852.
45. Alexandra J, Lansky, MD, Roxana Mehran, MD et al. Impact of Gender and Antithrombin Strategy on Early and Late Clinical Outcomes in Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes (from the ACUITY Trial). *Am J Cardiol* 2009;103:1196–1203.

46. J. Hochman, et al. For The Global Use Of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries In Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. Sex, clinical presentation and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1999;341:226-32.
47. L. Simoons Paul W. Armstrong, A. Michael Lincoff,et al. Predictors of Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes Without Persistent ST-Segment Elevation : Results From an International Trial of 9461 Patients. *Circulation* 2000;101:2557-2567.
48. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
49. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119:e21–181.
50. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994; 7:7S–12S
51. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275:1557–1562.
52. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenh  ger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757–764
53. Coresh J,Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, Klag MJ. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the

United States. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2001; 161:1207–1216.

54. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005; 165:923–928.
55. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
56. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia: GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1333–1341.
57. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: Results from an international trial of 9461 patients—The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557–2567.
58. Papathanasiou AI, Pappas KD et al. An epidemiologic study of acute coronary syndromes in northwestern Greece. *Angiology*. 2004 Mar-Apr;55(2):187-94.
59. J Amar, B Chamontin, J Ferrières et al. Hypertension control at hospital discharge after acute coronary event: influence on cardiovascular prognosis— the PREVENIR study. *Heart* 2002;88:587–59
60. Eastman RC, Keen H. The impact of cardiovascular disease on people with diabetes the potential for prevention. *Lancet* 1997;350:29-32
61. Malmberg K, Ryden L: Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988; 9: 256-264.

62. Haffner SM, Lehto S, Pyorala K, et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
63. Raggi P, Bellasi A, Ratti C. Ischemia Imaging and Plaque Imaging in Diabetes Complementary tools to improve cardiovascular risk management. *Diabetes Care* 2005; 28: 2787-2794.
64. Zellweger M, Hachamovitch R, Kang X, Hayes S, Friedman J, Germano G. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004; 25: 543-550.
65. Wackers F, Young L, Inzucchi S. Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects- The DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 1954-1961.
66. Lebru F, Ducimetiere P, Battaglia S, et al: New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: Insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1543-1550
67. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction: GUSTO-I Investigators (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries). *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(1):171-179.
68. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) registry. *Circulation*. 2000;102(9):1014-1019.
69. Sean M. Donahoe, MD, Garrick C. Stewart, MD, et al. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2007;298(7):765-775.

70. Kristen Franklin, MD; Robert J. Goldberg, PhD et al. for the GRACE Investigators. Implications of Diabetes in Patients With Acute Coronary Syndromes The Global Registry of Acute Coronary Events. Arch Intern Med. 2004;164:1457-1463.
71. Sharret AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, Patsch W. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation 2001;104:1108–1113.
72. Pedersen T, Olsson A, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, Wilhelmsen L, Haghfelt T, Thorgeirson G, Pyörälä K, Miettinen T, Christophersen B, Tobert JA, Musliner TA, Cook TJ. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Circulation 1998; 97:1453–1460.
73. Anders G. Olsson, Gregory G. Schwartz et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. European Heart Journal (2005) 26, 890–896.
74. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. JAMA. 2005;294:326 – 333.
75. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. Circulation. 2005;112: 3375–3383

76. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J*. 2005;26:271–278.
77. Kausik K. Ray, Christopher P. Cannon, et al. Prognostic Utility of ApoB/AI, Total Cholesterol/HDL, Non-HDL Cholesterol, or hs-CRP as Predictors of Clinical Risk in Patients Receiving Statin Therapy After Acute Coronary Syndromes Results From PROVE IT–TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:424-430.
78. Aneja A, El-Atat F, McFarlane SI, Sowers JR. Hypertension and obesity. *Recent Prog Horm Res*. 2004; 59:169-205.
79. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci*. 2002 Sep; 324(3):127-37.
80. Lori Mandelzweig, Alex Battler, Valentina Boyko et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehl196
81. Mensah GA, Mokdad AH, Ford E, et al. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: emerging epidemics and their cardiovascular implications. *Cardiol Clin* 2004;22:485–504.
82. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med* 1997;337:396–407.
83. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004 Oct 13; 292(14):1724-37.

84. Obesity and overweight Fact Sheet No. 311. Geneva (Switzerland): World Health Organization; Mar, 2011. [accessed 2012 Oct. 3].
85. Dreyer N, Dixon JB, Okerson T, Finkelstein EA, Globe D. Prevalence of comorbidities and baseline characteristics of LAP-BAND AP® subjects in the Helping Evaluate Reduction in Obesity (HERO) study. PLoS One. 2013 Nov 15; 8(11):e78971.
86. Noria SF, Grantcharov T Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities.. CanJSurg. 2013 Feb; 56(1):47-57.
87. Heinz J. Buettner et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-STsegmentelevation myocardial infarction. European Heart Journal (2007) 28, 1694–1701.
88. Eckel RH, York DA, Roessner S, Hubbard V, Caterson I, StJeor ST, Hayman LL, Mullis RM, Blair SN. Prevention conference VII. Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke. Executivesummary. Circulation 2004;110:2968–2975.
89. Ottervanger JP, Armstrong P, et al. Long-term results after the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab in unstable angina: one-year survival in the GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV-Acute Coronary Syndrome) Trial. Circulation 2003;107:437–442.
90. Mahaffey KW, et al, Obesity in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the SYNERGY trial, Int J Cardiol (2008).
91. Mohan C. Madala, MD et al. Obesity and Age of First Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2008;52:979–85.
92. Mähönen, M., McElduff, P., Dobson, A.J., Kuulasmaa, K., Evans, A., (2004) WHO MONICA Project, Current smoking and the risk of nonfatal myocardial

infarction in the WHO MONICA Project populations. *Tob Control* 13, pp. 244-250.

93. Pitsavos, C., Panagiotakos, D., Chryschoou, C. Stefanadis, C. (2003) Epidemiology of Cardiovascular Risk Factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 3, p. 32.
94. Teo, K.K., Ounpuu, S., Hawken, S., Pandey, M.R., Valentin, V., Hunt, D., Diaz, R., Rashed, W., Freeman, R., Jiang, L., Zhang, X. & Yusuf, S. (2006) INTERHEART Study Investigators: Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *The Lancet* (0140-6736) 368 9536, pp. 647-658.
95. United States Department of Health and Human Services. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the surgeon general. Public Health Office, Center for Disease Control, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No.(CDC) 89-8411, 1989.
96. US Department of Health and Human Services. (2004) The health consequences of smoking: a report of the Surgeon general. (Internet), U.S.A. Available at [http://www.surgeongeneral.gov/library/smoking consequences](http://www.surgeongeneral.gov/library/smoking%20consequences).
97. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *Br Med J* 1994; 309: 901–11.
98. C Pitsavos, D B Panagiotakos, C Chrysohoou, J Skoumas, K Tzioumis, C Stefanadis, P Toutouzas. Association between exposure to environmental tobacco smoke and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case–control study. *Tobacco Control* 2002;11:220–225.
99. Barbash GI, Reiner J, Harvey W et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute

myocardial infarction: Mechanism of the Smoker's Paradox from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1222–9.

100. G. K. Andrikopoulos et al. In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction. The 'smoker's paradox' in a countrywide study. *European Heart Journal* (2001) 22, 776–784.
101. Manson, J., Tosteson, H., Ridker, P.M., Satterfield, S., Hebert, P., O'Connor, G.T., Buring, J.E. & Hennekens, C.H. (1992) The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 326, pp. 1406-1416.
102. Cynthia M. Westerhout, MSC, Yuling Fu, MD, et al. on behalf of the GUSTO-IV ACS Trial Investigators. Short- and Long-Term Risk Stratification in Acute Coronary Syndromes The Added Value of Quantitative ST-Segment Depression and Multiple Biomarkers. *J Am, Coll Cardiol* 2006;48:939–47.
103. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 2002;288:1994 –2000.
104. Sesso HD, Paffenbarger RS Jr., Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: the Harvard Alumni Health Study. *Circulation* 2000;102:975–80.
105. Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Physical activity and coronary heart disease in women: is “no pain, no gain” passé? *JAMA* 2001;285:1447–54.
106. Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and coronary heart disease risk in men: does the duration of exercise episodes predict risk? *Circulation* 2000;102:981– 6.

107. Lee IM, Paffenbarger RS Jr. Associations of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity. The Harvard Alumni Health Study. *Am J Epidemiol* 2000;151:293–9
108. Christos Pitsavos, MD, PHD, Stavros A. Kavouras, PHD, Demosthenes B. Panagiotakos, PHD, et al. for the GREECS Study Investigators. Physical Activity Status and Acute Coronary Syndromes Survival. The GREECS (Greek Study of Acute Coronary Syndromes) Study. *JACC* Vol. 51, No. 21, 2008.
109. Chow CK, Jolly S, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010 Feb 16;121(6):750-8
110. Scheuner MT. Genetic evaluation for coronary artery disease. *Genet Med*. 2003 Jul-Aug;5(4):269-85.
111. George M. Tadros, MD, Timothy R. McConnell, PHD, et al. Clinical Predictors of 30-day Cardiac Events in Patients with Acute Coronary Syndrome at a Community Hospital. *South Med J*. 2003 Nov;96(11):1113-20
112. The GISSI Group: Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
113. AIMS Trial Study Group: Effect of intravenous APSAC on mortality after myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988; 1: 545-549
114. Kennedy JW, Martin GV, Davis KB, et al: The western Washington intravenous streptokinase in acute myocardial infarction randomized trial. *Circulation* 1988; 77: 345.

115. Goldberg RJ, Gurwitz J, Yarzebski J, et al: Patient delay and receipt of thrombolytic therapy among patients with acute myocardial infarction from community-wide perspective. *Am J Cardiol* 1992; 70: 421-425.
116. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) collaborative group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
117. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, et al: Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-775.
118. Goldberg RJ, Yarzebski J, Darleen L, et al: Decade-long trends and factors associated with time to hospital presentation in patients with acute myocardial infarction. The Worcester Heart Attack Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3217-3223.
119. Gurwitz JH, McLaughlin TJ, Willison DJ, et al: Delayed hospital presentation in patients who have acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 593-599
120. Goldberg RJ, Gurwitz JH, Gore JM: Duration of, and temporal trends (1994-1997) in, prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: the second national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2141-2147.
121. Ottesen MM, Dixel U, Torp-Pederson C, et al: Prehospital delay in acute coronary syndrome - an analysis of the components of delay. *Int J Cardiol* 2004; 96: 97-103.
122. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, et al: Extent of, and factors associated with delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol* 2002; 89: 791-796.

123. C. Pitsavos, G. Kourlaba, D.B.Panagiotakos, et al. For The GREECS STUDY Investigators. Factors Associated with Delay in Seeking Health Care for Hospitalized Patients with Acute Coronary Syndromes: The GREECS Study. Henry H. Ting, MD, MBA, Elizabeth H. Bradley, PhD, et al. Delay in Presentation and Reperfusion Therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction. Am J Med. 2008 April ; 121(4): 316–323.Hellenic J Cardiol 47: 329-336, 2006.
124. Henry H. Ting, MD, MBA, Elizabeth H. Bradley, PhD, et al. Delay in Presentation and Reperfusion Therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction. Am J Med. 2008 April ; 121(4): 316–323.
125. Elbarouni B, Goodman SG et al. Canadian ACS Registries Investigators. Impact of delayed presentation on management and outcome of non-ST-elevation acute coronary syndromes. Am Heart J. 2008 Aug;156(2):262-8.
126. Goldman L, Cook EF, Johnson PA, Brand DA, Rouan Prediction of the need for intensive care in patients who come to emergency departments with acute chest pain. N Engl J Med. 1996;334:1498-1504.
127. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet. 1994;343:311-322.
128. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, et al. Short- and longterm clinical outcomes after Q wave and non-Q wave myocardial infarction in a large patient population. Circulation. 1989;79:528-536.
129. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet. 1990;336:827-830.

130. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn W, Wallentin L, and the RISC Study Group. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. *J Intern Med.* 1993;234:293-301.
131. Stefano Savonitto; Diego Ardissino; Christopher B. Granger; et al. Prognostic Value of the Admission Electrocardiogram in Acute Coronary Syndromes. *JAMA.* 1999;281:707-713.
132. Masami Kosuge, MD; Kazuo Kimura, MD. Clinical Implications of Electrocardiograms for Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes in the Interventional Era. REVIEW. *Circ J* 2009; 73: 798 – 805.
133. Troy LaBounty, MD,a Hitinder S. Gurm, MD, et al. for the GRACE Investigators. Predictors and Implications of Q-Waves in ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *The American Journal of Medicine* (2009) 122, 144-151.
134. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
135. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, 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.
136. Klotwijk P, Hamm C. Acute coronary syndromes: diagnosis. *Lancet* 1999;353:Suppl 2:SII-10–SII-15.

137. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996;335:1333-41.
138. Ammann N, Pfisterer, Fehr O, Rickli H. Raised cardiac troponins. Causes extend beyond acute coronary syndromes. *Br Med J* 2004, 328:1028–1029
139. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, SchechtmanKB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill patients: A frequently unrecognized complication. *JAMA* 1995, 273:1945–1949
140. Spies C, Haude V, Fitzner R, Schroder K, Overbeck M, Runkel N et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998, 113:1055–1063
141. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999, 27:1775–1780
142. Arlati S, Brenna S, Prencipe L, Marochi A, Gasella GP, Lanzani M et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: A prospective study. *Intensive Care Med* 2000, 26:31–37
143. Ver-Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbac C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000, 46:650–657.
144. Ammann P, Fehr T, Minder EL, Gunter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001, 27:965–969
145. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Jollerjemelka HI, Oechslin E et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41:2004–2009

146. Dierkes J, Domrose U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann HP, Neumann KM et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000;102:1964–1969
147. James P, Ellis CJ, Whitlock RML, McNeil AR, Henley J, Anderson NE. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: Observational study. *Br Med J* 2000; 320:1502–1504
148. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102:211–217
149. Cynthia M. Westerhout, MSC,*† Yuling Fu, MD,* on behalf of the GUSTO-IV ACS Trial Investigators. Short- and Long-Term Risk Stratification in Acute Coronary Syndromes The Added Value of Quantitative ST-Segment Depression and Multiple Biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:939–47.
150. Lim KD, Yan AT, Casanova A, Yan RT et al. Canadian ACS Registry II Investigators. Quantitative troponin elevation does not provide incremental prognostic value beyond comprehensive risk stratification in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008 Apr;155(4):718-24.
151. Hansson GK. Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993; 69:S38–S42.
152. Van der Wall AC, Becker AE, van der Loos CM, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89:36–44.
153. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–126.

154. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165–2168.
155. Pasceri V, Chang J, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein- 1 induction in human endothelial cell by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103:2531–2534
156. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105:1890– 1896.
157. European Journal of Vascular & Endovascular Surgery. Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). Vol 33, supp 1 2007.
158. Morrone G, Ciliberto G, Oliviero S, et al. Recombinant interleukin 6 regulates the transcriptional activation of a set of human acute phase genes. *J Biol Chem* 1988; 263:12554– 12558.
159. Le J, Vilcek J. Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest* 1989; 61:588–602.
160. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response: serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978; 61:235–242.
161. deBeer FC, Hind CRK, Fox KM, et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47:239–243.

162. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol.* 1996; 144: 537-547.
163. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003; 107: 363-369.
164. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. 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 Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99:237–242.
165. Rider PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836–843.
166. Rider PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1813–1818.
167. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1139–1147.
168. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002; 105:1412–1415.
169. Hon-Kan Yip, Chi-Ling Hang, et al. Level of High-Sensitivity C-Reactive Protein Is Predictive of 30-Day Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Coronary Intervention. *Chest* 2005;127;803-808.

170. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139–47.
171. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535– 42.
172. Lenderink T, Boersma E, Heeschen C, et al. Elevated troponin T and C-reactive protein predict impaired outcome for 4 years in patients with refractory unstable angina, and troponin T predicts benefit of treatment with abciximab in combination with PTCA. *Eur Heart J* 2003;24:77– 85.
173. Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP, et al; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004;148(3):399-404.
174. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL; ICONS Investigators. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(10):1748- 1754.
175. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000;355(9206):773-778.
176. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005;26(7):650-661.

177. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1255-1261.
178. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, Krumholz HM. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005;111:3078 –3086.
179. Bhadriraju S, Ray KK, DeFranco AC, Barber K, Bhadriraju P, Murphy SA, Morrow DA, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E. Association between blood glucose and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes in the OPUS-TIMI 16 trial. *Am J Cardiol* .2006;97:1573–1577.
180. Christoph K. Naber, MD, PhDa,*, Rajendra H. Mehta, MD, MSb, et al. Impact of Admission Blood Glucose on Outcomes of Nondiabetic Patients With Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (from the German Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol* 2009;103:583–587.
181. T. Wallimann, M. Wyss, D. Brdiczka, K. Nicolay and H.M. Eppenberger, Intracellular compartmentation, structure, and function of creatine kinase isoenzymes in tissues. *Biochem J* 1992;281:21–40. 22.
182. J.S. Ingwall, M.F. Kramer and M.A. Fifer, The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. *New Engl J Med* 1985;313:1050–1054.
183. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of

Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2000;21:1502–1513.

184. E.M. Voss, S.W. Sharkey, A.E. Gernert, M.M. Murakami, R.B. Johnston, C.C. Hsieh and F.S. Apple, Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase MB distribution in normal and diseased myocardium. Arch Pathol Lab Med 1995;119:799–806.
185. L. Kristin Newby, Alan B. Storrow, et al. Bedside Multimarker Testing for Risk Stratification in Chest Pain Units : The Chest Pain Evaluation by Creatine Kinase-MB, Myoglobin, and Troponin I (CHECKMATE) Study. Circulation 2001;103:1832-1837.
186. John H. Alexander; Rodney A. Sparapani; Kenneth W. Mahaffey; et al. Association Between Minor Elevations of Creatine Kinase-MB Level and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation. JAMA. 2000;283(3):347-353.
187. Kimberly C. Yee, MD, Debabrata Mukherjee, et al. Prognostic Significance of an Elevated Creatine Kinase in the Absence of an Elevated Troponin I During an Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol 2003;92:1442–1444.
188. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. Circulation. 1987;76:142–154.
189. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2001;345:1230 –1236.

190. Most AS, Ruocco NA Jr, Gewirtz H. Effect of a reduction in blood viscosity on maximal myocardial oxygen delivery distal to a moderate coronary stenosis. *Circulation*. 1986;74:1085–1092.
191. Levy PS, Quigley RL, Gould SA. Acute dilutional anemia and critical left anterior descending coronary artery stenosis impairs end organ oxygen delivery. *J Trauma*. 1996;41:416–423.
192. McKechnie RS, Smith D, Montoye C, Kline-Rogers E, O'Donnell MJ, DeFranco AC, Meengs WL, McNamara R, McGinnity JG, Patel K, Share D, Riba A, Khanal S, Moscucci M. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2004;110:271–277.
193. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107: 223–225.
194. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:955–962.
195. Marc S. Sabatine, MD, MPH; David A. Morrow, MD, et al. Association of Hemoglobin Levels With Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2005;111:2042-2049.
196. Freidman GD, Klatsky AL, Siegelau AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *New Engl J Med*. 1974; 290: 1275-1278.
197. Prentice RL, Szatrowski TP, Fujikura T, Kato H, Mason MW, Hamilton HH. Leukocyte counts and cerebrovascular disease. *J Chronic Dis*. 1982; 35: 703-714

198. Takeda Y, Suzuki S, Fukutomi T, Kondo H, Sugiura M, Suzumura H, Murasaki G, Okutani H, Itoh M. Elevated white blood cell count as a risk factor of coronary artery disease: inconsistency between forms of the disease. *Jpn Heart J.* 2003; 44: 201-211.
199. Kostis JB, Turkevich D, Sharp J. Association between leukocyte count and the presence and extent of coronary atherosclerosis as determined by coronary arteriography. *Am J Cardiol.* 1984; 53: 997-999.
200. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a Thrombolysis in Myocardial Infarction 10 substudy. *Circulation.* 2000;102:2329 –2334.
201. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary artery disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 2004;321: 199–204.
202. Bhatt DL, Chew DP, Lincoff AM, Simoons ML, Harrington RA, Ommen SR, Jia G, Topol EJ. Effect of revascularization on mortality associated with an elevated white blood cell count in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2003;92:136 –140.
203. Menon V, Lessard D, Yarzebski J, Furman MI, Gore JM, Goldberg RJ. Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;92:368 –372
204. Yen MH, Bhatt DL, Chew DP, Harrington RA, Newby LK, Ardissino D, Van de WF, White JA, Moliterno DJ, Topol EJ. Association between admission white blood cell count and one-year mortality in patients with acute coronary syndromes. *Am J Med.* 2003;115:318 –321.

205. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators. *Am J Cardiol.* 2001;87:636–639,A10.
206. Hajj-Ali R, Zareba W, Ezzeddine R, Moss AJ. Relation of the leukocyte count to recurrent cardiac events in stable patients after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2001;88:1221–1224.
207. White PD. *Heart Disease.* New York, NY: The MacMillan Company; 1949.
208. Ly HQ, Kirtane AJ, Murphy SA, et al. Association of platelet counts on presentation and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction (from the TIMI Trials). *Am J Cardiol* 2006; 98:1–5.
209. Mueller C, Neumann FJ, Hochholzer W, et al. The impact of platelet count on mortality in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 151:1214.e1–7.
210. David R. Jacobs, Jr, PhD et al. PREDICT: A Simple Risk Score for Clinical Severity and Long-Term Prognosis After Hospitalization for Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina The Minnesota Heart Survey. *Circulation.* 1999;100:599-607.
211. Usberti M, Federico S, Di Minno G, et al. Effects of angiotensin II on plasma ADH, prostaglandin synthesis, and water excretion in normal humans. *Am J Physiol* 1985;248:F254 –9.
212. Ajay J. Kirtane, MD, David M. Leder, MD, et al. for the TIMI Study Group. Serum Blood Urea Nitrogen as an Independent Marker of Subsequent Mortality Among Patients With Acute Coronary Syndromes and Normal to Mildly Reduced Glomerular Filtration Rates. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1781– 6.

213. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 853–906.
214. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003; 108: 2154–2169.
215. United States Renal Data System 2004 Annual Data Report, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <http://www.usrds.org>.
216. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 629–636
217. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int.* 2002; 62: 997–1004
218. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int.* 2003; 63: 1121–1129
219. Bakris G, Vassalotti J, Ritz E, Wanner C, Stergiou G, Molitch M, Nesto R, Kaysen GA, Sowers JR; CKD Consensus Working Group. National Kidney Foundation consensus conference on cardiovascular and kidney diseases and diabetes risk: an integrated therapeutic approach to reduce events. *Kidney Int.* 2010 Oct;78(8):726-36.

220. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 47–55
221. Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Ohnishi H, et al; The NIPPON DATA90 Research Group. The NIPPON DATA90 Research Group. Chronic kidney disease is a risk factor of cardiovascular death in a community-based population in Japan. *Circ J* 2006; 70: 954 – 959.
222. Go AS, Chertow GM, Fan D, MucCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296– 1305.
223. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; 68: 228 – 236.
224. Ohara T, Hashimoto Y, Matsumura A, Suzuki M, Isobe M. Accelerated progression and morbidity in patients with aortic stenosis on chronic dialysis. *Circ J* 2005; 69: 1535– 1539.
225. Hirose H, Amano A, Takahashi A, Nagano N. Coronary artery bypass grafting for patients with non-dialysis-dependent renal dysfunction serum creatinine ≥ 2.0 mg/dl). *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 565 – 572.
226. Nakayama Y, Sakata R, Ura M, Itoh T. Long-term results of coronary artery bypass grafting in patients with renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 496 – 500
227. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147: 623 – 629.

228. Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1113–1119.
229. Liu JY, Birkmeyer NJ, Sanders JH, Morton JR, Henriques HF, Lahey SJ, et al. Risks of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery: Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 2000; 102: 2973– 2977.
230. Muntner P, He J, Hamm L, et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 745–75
231. Freeman RV, Mehta RH, Al Badr W, Cooper JV, Kline-Rogers E, Eagle KA. Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 718– 724.
232. Sarah A. Spinler, Kenneth W. Mahaffey, Dianne Gallup et al. for the SYNERGY Trial Investigators. Relationship between renal function and outcomes in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from SYNERGY. *Int J Cardiol* (2009), doi:10.1016/j.ijcard.2009.03.119.
233. Hans-Peter Hobbach MD, C. Michael Gibson MS, et al. The Prognostic Value of Serum Creatinine on Admission in Fibrinolytic-Eligible Patients with Acute Myocardial Infarction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 16(3), 167–174, 2003.
234. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:25760.

235. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
236. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004;50:33-50.
237. Yap LB, Ashrafian H, Mukerjee D, Coghlan JG, Timms PM. The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension. *Clin Biochem* 2004;37:847-56.
238. Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC et al. Brain natriuretic Peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res* 2002;91:1127-34.
239. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
240. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
241. Jernberg T, James S, Lindahl B, Stridsberg M, Venge P, Wallentin L. NT-proBNP in unstable coronary artery disease—experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials. *Eur J Heart Fail* 2004;6:319-25.
242. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S et al. Prognostic Value of Changes in N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) *JACC* 2008;52(12):1004-1005
243. Januzzi J.L, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto Y.M, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute Adestabilized heart failure: an

international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* (2006) 27 (3): 330-337.

244. Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, Herzog TM, Boesgaard S et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004;6:335-41
245. Wang TG, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S et al. Prognostic Utility of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2012;126:1596-1604.
246. Sutton M St John, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction : pathophysiology and therapy . *Circulation* 2000, 1014;2981-2988
247. Pfeffer MA, Brawnwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-1172
248. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Brawnwald E. Influence of chronic captopril on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985 ;57:84-95
249. Cleland JGF, Clark AL. Delivering the cumulative benefits of triple therapy for heart failure. Too many cooks will spoil the broth. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1226–33.
250. Cleland JGF, Massie BM, Packer M. Sudden death in heart failure: vascular or electrical? *Eur J Heart Fail* 1999;1:41–5.
251. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Prognosis of congestive heart failure in elderly patients with normal versus abnormal left ventricular systolic function associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;66:1257–9.

252. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2786–92.
253. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, et al. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000;321:215–8.
254. Moller JE, Brendorp B, Ottesen M, et al. Congestive heart failure with preserved left ventricular systolic function after acute myocardial infarction: clinical and prognostic implications. *Eur J Heart Failure* 2003;5:811–9.
255. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. *Eur Heart J* 2002;23:1190–201.
256. Dorsch MF, Lawrance RA, Sapsford RJ, et al. Poor prognosis of patients presenting with symptomatic myocardial infarction but without chest pain. *Heart* 2001;86:494–8.
257. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognised myocardial infarction: an update on the Framingham Study. *N Engl J Med* 1984;311:1144–7.
258. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the global registry of acute coronary events. *Chest* 2004;126:461–9.
259. Dorsch MF, Lawrance RA, Sapsford RJ, et al. Poor prognosis of patients presenting with symptomatic myocardial infarction but without chest pain. *Heart* 2001;86:494–8.

260. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognised myocardial infarction: an update on the Framingham Study. *N Engl J Med* 1984;311:1144–7.
261. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the global registry of acute coronary events. *Chest* 2004;126:461–9.
262. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ, et al. Heart failure after myocardial infarction. A review. *Am J Med* 2002;113:324–30.
263. Sutton MSJ, Pfeffer MA, Moya L, et al. for the SAVE Investigators. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction. Baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the survival and ventricular enlargement (SAVE) trial. *Circulation* 1997;96:3294–9.
264. Christian TF, Gitter MJ, Miller TD, et al. Prospective identification of myocardial stunning using technetium-99m sestamibi-based measurements of infarct size. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1633–40.
265. Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, et al. Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study. *Ann Int Med* 2001;134:451–8.
266. Roger VI, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344–50.
267. Guidry UC, Evans JC, Larson MG, et al. Temporal trends in event rates after Q-wave myocardial infarction. The Framingham heart study. *Circulation* 1999;100:2054–9.

268. Hellermann JP, Goraya TY, Jacobsen SJ, et al. Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? *Am J Epidemiol* 2003;157:1101–7.
269. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, et al. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. The National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2002;105:2605–10
270. Srisawasdi P, Vanavanan S, Charoenpanichkit C, Kroll MH. The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP and their ratio. *Am J Clin Pathol*. 2010;133:14-23
271. Palmer SC, Richards AM. Does renal clearance differ between the B-type natriuretic peptides (BNP versus NT-proBNP). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):891-892.
272. Dumaine R, Collet J, Tanguy M, Mansencal N, Dubois-Randé J, Henry P, Gabriel Steg P, et al, for the SYCOMORE Investigators. Prognostic significance of renal insufficiency in patients presenting with acute coronary syndrome (the prospective multicenter SYCOMORE study). *Am J Cardiol* 2004; 94:1543-7.
273. McCullough PA. Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcomes? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 725 – 728.
274. Krupicka J, Janota T, Kasalova Z, Hradec J. Natriuretic peptides- physiology, pathophysiology and clinical use in heart failure. *Physiol Res*. 2008 Apr 1. [Epub ahead of print]
275. Srisawasdi P, Vanavanan S, Charoenpanichkit C, Kroll MH. The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP and their ratio. *Am J Clin Pathol*. 2010;133:14-23

276. Redfield MM, Rodheffer RJ, Jaconsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 976- 82
277. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hillege HL, Boomsma F, Van Veldhuisen DJ. Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-proBNP. *Eur J Heart Fail* 2005;7: 81-6
278. Kawai K, Hata K, Tanaka K, Kubota Y, Inoue R, Masuda E, Miyazaki T, Yokoyama M Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging. *Am J Cardiol* 2004;93: 719-23
279. Wang TI, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109: 594-600
280. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, 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 renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-9.
281. Costello-Boerrigter IC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban IH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Heublein DM, Burnett JC, JR. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 345-53.
282. Orvin K, Eisen A, Goldenberg J, et al. The proxy of renal function that most accurately predicts short- and long-term outcome after acute coronary syndrome. *American Heart Journal*. 2015;169(5):702-12

283. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, Martinez A, Crijns HJ, MacRae CA, Menheere PP, Pinto YM. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 19;48(6):1217-24.
284. Palmer SC, Richards AM. Does renal clearance differ between the B-type natriuretic peptides (BNP versus NT-proBNP). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):891-892
285. James SK, Lindhal B, Siegbahn A, et al. 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. *Circulation*. 2003;108:275-81
286. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107:2786-92
287. Chowdhury N, Khan AH, Hoque M. Prognostic significance of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome. *Chattagram Maa-O-Shishu Hospital Medical College Journal*. 2014;13(2):78-88
288. Bassan F, Bassan R, Esporcatte R, et al. Very long-term prognostic role of admission BNP in Non-ST segment elevation Acute Coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(3):218-25.
289. Mjelva OR, Ponitz V, Brugger -Andersen T, et al. Long-term prognostic utility of pentraxin 3 and D-dimer as compared to high-sensitivity C-reactive protein and B-type natriuretic peptide in suspected acute coronary syndrome. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(11):1130-40

290. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock F, et al. Mid-region Pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in Acute Dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2062-76
291. O'Malley RG, Bonaca MP, Scirica BM, et al. Prognostic Performance of multiple Biomarkers in patients with Non-ST segment elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(16):1644-53