

Anna Kamila Woźnicka

**PRZYDATNOŚĆ PODŁUŻNEGO ODKSZTAŁCENIA MIĘŚNIA
SERCOWEGO ORAZ MARKERÓW LABORATORYJNYCH
W PROGNOZOWANIU ROZWOJU ZABURZEŃ TOLERANCJI
WYSIŁKU U CHORYCH PO ZAWALE SERCA Z UNIESIENIEM
ODCINKA ST**

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Wojciech Kosmala

Katedra i Klinika Kardiologii

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich

we Wrocławiu

Wrocław 2018

*Składam serdeczne podziękowania Promotorowi
Panu Prof. dr hab. n. med. Wojciechowi Kosmali
za nieocenione wsparcie naukowe, motywację
do pracy i cierpliwość.*

SPIS TREŚCI

1. SPIS SKRÓTÓW	6
2. WSTĘP	10
2.1. Epidemiologia pozawałowej niewydolności serca	10
2.2. Mechanizmy pozawałowej przebudowy mięśnia sercowego	12
2.3. Immunologiczne i komórkowe mechanizmy pozawałowej przebudowy lewej komory	15
2.4. Morfologiczne, mechaniczne i hemodynamiczne efekty przebudowy lewej komory	17
2.5. Echokardiografia w ocenie struktury i funkcji serca po zawale mięśnia sercowego	17
2.6. Funkcja skurczowa	18
2.6.1. <i>Ocena funkcji serca przy użyciu odkształcenia mięśnia sercowego w kierunku podłużnym</i>	20
2.7. Funkcja rozkurczowa	23
2.8. Spiroergometria jako narzędzie diagnostyczne i prognostyczne ...	26
2.9. Troponiny sercowe	29
2.10. Peptydy natriuretyczne	33
2.11. Układ ST-2/II-33	35
3. CELE	42

4. MATERIAŁ	43
5. METODA	45
5.1. Elektrokardiografia	45
5.2. Angiografia	45
5.3. Echokardiografia	46
5.3.1. Pomiary wolumetryczne	47
5.3.2. Funkcja skurczowa i rozkurczowa	48
5.3.3. Analiza odkształcenia podłużnego lewej komory	49
5.4. Spiroergometria.....	50
5.5. ST-2	51
5.6. BNP	52
5.7. Troponina I.....	52
5.8. Analiza statystyczna danych	53
6. WYNIKI	55
7. OMÓWIENIE	93
7.1. Tolerancja wysiłku	94
7.2. BNP	97
7.3. Troponina I	100
7.4. ST-2	102

7.5. Parametry morfologii i funkcji serca po zawale	104
7.6. Strategia prognozowania zaburzeń tolerancji wysiłku po zawale serca	109
8. OGRANICZENIA PRACY	115
9. WNIOSKI	116
10. PIŚMIENNICTWO	117
11. STRESZCZENIE	127
12. ABSTRACT	132

SPIS SKRÓTÓW

ANP - *atrial natriuretic peptide*, przedsionkowy peptyd natriuretyczny

AUC - *area under curve*, pole pod krzywą

BNP - *brain natriuretic peptide*, mózgowy peptyd natriuretyczny

CNP - peptyd natriuretyczny typu C

CPET - *cardiopulmonary exercise testing*, test spiroergometryczny

Cx - *circumflex artery*, gałąź okalająca

EF - *ejection fraction*, frakcja wyrzutowa

EDV - *end diastolic volume*, objętość końcoworozkurczowa

ESV - *end systolic volume*, objętość końcowoskurczową

GLS - *global longitudinal strain*, odkształcenie podłużne serca

GRACE skala - *Global Registry of Acute Coronary Events scale*, skala oceny ryzyka w ostrych zespołach wieńcowych,

GDF-15 - *growth differentiation factor 15*, różnicujący czynnik wzrostu 15

HFrEF - *heart failure with reduced ejection fraction*, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową

HF-ACTION - *badanie Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training*

HMGB1 alarminy - *high mobility grup B1*, mediatorzy zapalenia i wstrząsu

IL-33 - interleukina 33

LAD - *left anterior descending artery*, gałąź przednia zstępująca

LAVI - *left atrium volume index*, wskaźnik objętości lewego przedsionka

LDH - *lactate dehydrogenase*, fosfataza alakaliczna

LVAD - *left ventricular assist device*, urządzenia wspomagającego pracę lewej komory.

LVM - *left ventricular mass*, masa lewej komory

MAPSE - *mitral annular plane systolic excursion*, skurczowe wychylenie pierścienia mitralnego

M-Mode - prezentacja jednowymiarowa

MR-proADM - *mid-regional pro-adrenomedullin*, środkowy fragment propeptydu adrenomeduliny

MUSIC - badanie MUerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca

NRI - *net reclassification improvement*, wskaźnik poprawy reklasyfikacji chorych

NYHA klasa - *New York Heart Association classification*, skala nasilenia objawów niewydolności serca

OM - *obtuse marginal artery*, gałąź marginalna

OUES - *oxygen uptake efficiency slope*, współczynnik wydajności zużycia tlenu

peak VO₂ - szczytowe pochłanianie tlenu

PRIDE badanie - *Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department*

RAA układ - układ renina - angiotensyna - aldosteron

RCA - *right coronary artery*, prawa tętnica wieńcowa

RER - *respiratory exchange ratio*, wskaźnik wymiany oddechowej

RNA - *ribonucleid acid*, kwas rybonukleinowy

ROI - *region of interest*, obszar analizy

ROS - *reactive oxygen species*, reaktywne formy tlenu

RAGE - *receptor for advanced glycosylation end products*, receptor dla końcowych produktów glikacji

SHFM skala - *Seattle Heart Failure Model score*

STE - *speckle tracking echocardiography*, technika śledzenia markerów akustycznych

ST-2 - *suppression of tumorigenicity 2*

sST-2 - *soluble ST-2*, rozpuszczalna izoforma ST-2

ST-2L - *ligand ST-2*, błonowa izoforma ST-2

SV - *stroke volume*, objętość wyrzutowa lewej komory

TAPSE - *tricuspid annular plane systolic excursion*, pomiar wychylenia skurczowego pierścienia trójdzielnego

TDI - *tissue doppler imaging*, tkankowa echokardiografia dopplerowska

Tei wskaźnik - *myocardial performance index*

TGF β - *transforming growth factor β* , transformujący czynnik wzrostu

TIMI skala - *Thrombolysis in Myocardial Infarction risk score*,

TLR - *toll-like receptors*, grupa receptorów przezbłonowych

TNF α - *tumor necrosis factor α* , czynnik martwicy nowotworu, kacheksyna

Tnl - podjednostka I troponiny sercowej

TRV - *tricuspid regurgitation velocity*, maksymalna prędkość fali niedomykalności trójdzielnej

WMSI - *wall motion score index*, wskaźnik kurczliwości lewej komory

VSI - *ventricular sphericity index*, wskaźnik sferyczności lewej komory

2. WSTĘP

2.1. Epidemiologia pozawałowej niewydolności serca

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią wiodącą przyczynę śmiertelności w skali globalnej i w 2015 roku były odpowiedzialne za 31% wszystkich zgonów, z czego około 42% incydentów było spowodowane zawałem mięśnia sercowego i następstwami przewlekłej choroby niedokrwiennej serca (1). W ciągu ostatnich kilkadziesiąt lat w krajach rozwiniętych zanotowano spadek śmiertelności z powodu chorób układu krążenia głównie na skutek modyfikacji stylu życia i wprowadzenia nowoczesnych metod leczenia. W badaniu Framingham Heart Study wykazano, że powszechne zastosowanie w leczeniu zawału mięśnia sercowego pierwotnej angioplastyki wieńcowej i farmakoterapii o uznanej skuteczności zaowocowało spadkiem śmiertelności w ostrej fazie choroby. Większy odsetek osób przeżywających ostry zespół wieńcowy spowodował jednak zmianę profilu klinicznego populacji pozawałowej ze wzrostem częstości występowania innej choroby - pozawałowej niewydolności serca- do 22-48% (2, 3). Do istotnej dysfunkcji skurczowej lewej komory po zawale dochodzi u około 39% chorych, przy czym objawy niewydolności serca pojawiają się u 3 na 4 pacjentów (4). Upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory jest najczęstszym ale nie jedynym powodem występowania niewydolności serca po zawale. Arytmie, niedomykalność mitralna oraz dysfunkcja rozkurczowa również prowadzą do wystąpienia objawów dekompensacji krążenia. Niewydolność serca bez upośledzenia frakcji wyrzutowej rozwija się u co najmniej 30-54% chorych po zawale. W grupie ryzyka znajdują się kobiety i osoby z mniejszą rozległością martwicy miokardium (4, 5). Pomimo znacznej poprawy wyników leczenia, pozawałowa niewydolność serca i związana z nią upośledzona tolerancja wysiłku pozostają główną przyczyną chorobowości i

śmiertelności u chorych po zawale mięśnia sercowego. Chorzy z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory mają większe ryzyko zgonu nie tylko z powodu niewydolności serca, ale także arytmii komorowych, udaru mózgu, ponownego zawału i nagłego zgonu sercowego (6).

Rozpoznanie niewydolności serca opiera się na obecności objawów podmiotowych i przedmiotowych takich, jak duszność, męczliwość, zastój nad płucami, obrzęki obwodowe, powiększenie wątroby czy przepełnienie żył szyjnych. W ocenie ciężkości choroby stosowana jest klasyfikacja NYHA (*New York Heart Association*) oparta na subiektywnej ocenie czynnościowej (7). Stwierdzenie uszkodzenia struktury i/lub funkcji lewej komory nawet bez towarzyszących objawów klinicznych jest bardzo istotne dla oceny rokowania i modyfikacji przebiegu choroby. Śmiertelność w grupie chorych z asymptomatycznym uszkodzeniem lewej komory jest porównywalna do śmiertelności u chorych objawowych, a przebieg kliniczny może być wysoce niekorzystny z progresją uszkodzenia lewej komory i rozwojem arytmii prowadzących do nagłego zgonu sercowego (8).

Badanie echokardiograficzne oraz oznaczenie stężenia peptydów natriuretycznych umożliwiają potwierdzenie rozpoznania wysuniętego na podstawie objawów klinicznych. Zastosowanie tych powszechnie uznanych metod w modelach prognostycznych jest jednak umiarkowanie skuteczne w predykcji zgonu i jeszcze mniej skuteczne w przewidywaniu ponownej hospitalizacji.

Najważniejszym czynnikiem zapobiegającym rozwojowi niewydolności serca i związanej z nią obniżonej tolerancji wysiłku u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST jest pilna rewaskularyzacja przezskórna (9). Pomimo szerokiej dostępności tego typu leczenia oraz następczego stosowania adekwatnej farmakoterapii u wielu chorych nadal dochodzi do pozawałowego

remodelingu lewej komory i rozwoju niewydolności serca. Schematy skutecznej identyfikacji chorych szczególnie narażonych na ten niekorzystny scenariusz, pomimo optymalnego leczenia reperfuzyjnego i farmakologicznego, nie zostały dotychczas zdefiniowane. Algorytmy uwzględniające markery biochemiczne takie, jak troponina, BNP (*brain natriuretic peptide*, mózgowy peptyd natriuretyczny) i/lub parametry echokardiograficzne są niedoskonałe. W związku z tym w dalszym ciągu istnieje potrzeba poszukiwania nowych wskaźników, które umożliwiłyby wyselekcjonowanie chorych szczególnie zagrożonych niekorzystnym przebiegiem klinicznym. Możliwość identyfikacji zagrożonej populacji dawałaby szansę na usprawnienie procesu decyzyjnego w praktyce klinicznej, ułatwiając postawienie rozpoznania, monitorowanie postępu choroby, efektów leczenia oraz prognozowanie rokowania.

2.2 Mechanizmy pozawałowej przebudowy mięśnia sercowego

Rozwój przewlekłej niewydolności serca u chorych po zawale mięśnia sercowego jest wynikiem przebudowy lewej komory, będącej szeregiem zmian na poziomie układowym, narządowym i komórkowym, przekładających się na zmianę jej kształtu, rozmiaru i funkcji. Zjawisko to jest bezpośrednio związane z obszarem miokardium objętym niedokrwieniem i występuje częściej po pełnościennym zawale ściany przedniej mięśnia sercowego (10). Czynnikiem spustowym rozpoczynającym cały proces jest ostra martwica kardiomiocytów, do której dochodzi w następstwie pęknięcia blaszki miażdżycowej i zamknięcia przepływu w naczyniu. W istotnym stopniu przyczynia się do tego również uszkodzenie reperfuzyjne. W pierwszych minutach po przywróceniu przepływu dochodzi do wahań stężenia wapnia, aktywacji proteaz z grupy kalpain, wyrównania kwasicy, zmiany przepuszczalności błon mitochondrialnych i stresu oksydacyjnego, co prowadzi do martwicy

kardiomiocytów (11). W późniejszym okresie śmierć kardiomiocytów jest wynikiem apoptozy, której ulega nawet do 12% komórek w strefie granicznej zawału i 1% w odległych obszarach mięśnia, nieobjętych niedokrwieniem (12). W procesie tym uczestniczą proteazy z grupy kaspaz, aktywowane proteolitycznie przez inne enzymy. W mięśniu sercowym substratami dla kaspaz są kluczowe dla kurczliwości białka takie, jak α -aktyna, α -aktynina, łańcuch ciężki α/β -miozyny, łańcuch lekki miozyny, tropomiozyna i troponiny sercowe (13). W początkowym okresie proces przebudowy jest warunkowany przez martwicę i apoptozę komórek prowadząc do poszerzenia i zmiany geometrii jamy lewej komory. W pierwszej kolejności występuje więc natychmiastowy spadek kurczliwości lewej komory. Po 3 godzinach od wystąpienia objawów dochodzi do zwiększenia objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej, które utrzymuje się co najmniej 6 dni. Zmiany te występują zarówno w zawale ściany dolnej, jak i przedniej, jednak w zawale ściany przedniej są silniej wyrażone (14). W kolejnych etapach przebudowy w odpowiedzi na zmiany objętości oraz ciśnień w lewej komorze, aktywację neurohormonalną i tworzenie blizny dochodzi do włóknienia i przerostu kardiomiocytów nieobjętych zawałem.

Obniżenie rzutu serca i towarzyszący spadek ciśnienia perfuzyjnego nerek pobudzają układ renina-angiotensyna-aldosteron prowadząc do zwiększenia w surowicy stężeń reniny, angiotensyny i aldosteronu. Wydzielana w nerkach renina w połączeniu z enzymem konwertującym angiotensynę powoduje powstanie angiotensyny poprzez rozszczepianie kolejnych białek. Angiotensyna II wywiera działanie naczynioskurczowe uwalniając noradrenalinę z zakończeń nerwowych, a przez to hamuje wpływ nerwu błędnego i zwiększa uwalnianie aldosteronu. Aldosteron powoduje retencję wody i sodu oraz zwiększone wydalanie jonów potasu. Zarówno angiotensyna II, jak i aldosteron powodują pogrubienie ścian

naczyń i przerost mięśnia sercowego poprzez zwiększenie objętości wewnątrznacyniowej oraz stymulację fibroblastów do zwiększonej produkcji kolagenu, a więc nasilenie procesu włóknienia.

Fizjologiczną odpowiedzią na zwiększenie objętości wewnątrznacyniowej i obciążenia jest wydzielanie peptydów natriuretycznych ANP (*atrial natriuretic peptide*, przedsionkowy peptyd natriuretyczny) i BNP, powodujących przede wszystkim natriurezę i rozszerzenie naczyń. W związku z faktem, że ich stężenia ulegają podwyższeniu u osób z niewydolnością serca, są one ważnymi markerami diagnostycznymi i prognostycznymi (7).

W początkowej fazie zawału czynność autonomicznego układu nerwowego jest modulowana przez układ baroreceptorów, reagujących na spadek ciśnienia tętniczego będący następstwem obniżenia kurczliwości lewej komory. W efekcie dochodzi do zahamowania aktywności nerwu błędnego i aktywacji układu współczulnego, co umożliwia utrzymanie rzutu serca poprzez dodatnie działanie na inotropizm i chronotropizm. Długotrwała aktywacja układu współczulnego i przewlekłe zwiększone stężenie noradrenaliny niesie jednak ze sobą negatywne skutki dla mięśnia sercowego takie, jak pobudzenie układu RAA, przerost, nasilenie apoptozy kardiomiocytów oraz zwiększenie obciążenia wstępnego (zwiększona wolemia) i następczego (skurcz naczyń obwodowych) (15).

Na poziomie tkankowym zachodzą zmiany składu macierzy zewnątrzkomórkowej i aktywacja procesów zapalnych. Prowadzą one do dalszego rozpadu komórek, również w obszarach granicznych zawału i poszerzania się jam serca (16). Serce dorosłych ssaków ma niewielkie możliwości regeneracji i gojenie opiera się głównie na wytworzeniu kolagenowej blizny.

2.3 Immunologiczne i komórkowe mechanizmy pozawałowej przebudowy lewej komory

Proces gojenia mięśnia sercowego po zawale składa się z 3 etapów: zapalenia, etapu rozplemowego i fazy dojrzewania blizny. Zapoczątkowanie reakcji zapalnej przypisuje się martwicy kardiomiocytów i degranulacji komórek tucznych, które są obecne w niewielkiej ilości w zdrowym mięśniu sercowym (17). Degranulacja jest wywoływana przez reaktywne formy tlenu (ROS, *reactive oxygen species*), adenozyne i czynnik C5a dopełniacza, a w jej następstwie uwalniane są TNF α (*tumor necrosis factor α* , czynnik martwicy nowotworu, kacheksyna) i histamina. Powodują one krótkotrwałe zwiększenie kurczliwości, a następnie przedłużony spadek kurczliwości mięśnia sercowego i skurcz naczyń wieńcowych. Efektem działania histaminy jest zwiększenie przepuszczalności ścian naczyń i uszkodzenie mitochondriów (18). Udowodniono, że histamina jest mediatorem nacieku z makrofagów, a jej brak powoduje nasilenie apoptozy kardiomiocytów (19).

Z kardiomiocytów, które uległy martwicy są uwalniane interleukina 1 α , RNA (*ribonucleid acid*, kwas rybonukleinowy), alarminy HMGB1 (*high mobility grup B1*), adenozyne, fragmenty macierzy i proteiny szoku cieplnego, które stymulują pozawałową odpowiedź zapalną. Substancje te aktywują szlaki zależne od receptorów z grup TLR (*toll-like receptors*, grupa receptorów przezbłonowych) i RAGE (*receptor for advanced glycosylation end products*, receptor dla końcowych produktów glikacji) w komórkach śródbłonka, fibroblastach i komórkach immunologicznych prowadząc do zwiększenia produkcji cytokin, chemokin i ekspresji cząstek adhezywnych (20).

Komórkowa odpowiedź zapalna w niedokrwionym mięśniu sercowym polega na tworzeniu się nacieku z leukocytów złożonym głównie z neutrofilii, makrofagów

i limfocytów Th1 i CD4(+), które usuwają martwe komórki umożliwiając proces gojenia. Subpopulacje komórek układu immunologicznego wykazują cytotoksyczność w stosunku do kardiomiocytów w strefie granicznej, a tym samym poszerzają obszar uszkodzenia (21).

Ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej w ostrej fazie zawału odgrywiają wydzielane przez komórki interleukiny i chemokiny, wykazując wielokierunkowe i złożone efekty w stosunku do mięśnia sercowego. Regulują one m.in. procesy gojenia i apoptozy, wpływając w istotny sposób na pozawałową przebudowę lewej komory (22).

Po stłumieniu reakcji zapalnej rozpoczyna się faza rozplemowa, w której główną rolę odgrywiają fibroblasty. Lokalizują się one w strefie granicznej zawału i wydzielają białka macierzy zewnątrzkomórkowej takie jak kolagen, umożliwiając zachowanie ciągłości tkanek mięśnia sercowego. Źródłem miofibroblastów może być rekrutacja i różnicowanie się fibroblastów śródbłonkowych, mezenchymalnych oraz krążące komórki progenitorowe fibroblastów (20).

Regulacja dojrzewania blizny jest najslabiej poznanym procesem. W tej fazie aktywność fibroblastów jest wygaszana i przestają one produkować białka macierzy. Wytworzony wcześniej kolagen ulega sieciowaniu i dochodzi do apoptozy fibroblastów. W zawałach obejmujących duży obszar mięśnia aktywność fibroblastów może zostać podtrzymana w obszarach granicznych i nieobjętych zawałem jako wyraz mechanicznego obciążenia całego układu w następstwie istotnego ubytku kurczliwego miokardium (20).

2.4 Morfologiczne, mechaniczne i hemodynamiczne efekty przebudowy lewej komory

Zaburzenia kurczliwości odcinkowej, które stanowią o upośledzeniu globalnej funkcji skurczowej są wyrazem martwicy kardiomiocytów. Proces remodelingu zależy jednak również od kardiomiocytów ogłuszonych i zdrowych. W pierwszej kolejności poszerzeniu i ścieńczeniu ulegają segmenty objęte zawałem, następnie dochodzi do poszerzania się całej komory. Regionalne, a następnie globalne poszerzenie się jamy lewej komory prowadzi do zwiększenia objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej lewej komory. Zwiększone obciążenie objętościowe i naprężenie ścian prowadzi do przerostu podłużnego kardiomyocytów nieobjętych zawałem. W ten sposób dochodzi do zmiany kształtu z eliptycznego na sferyczny oraz zwiększenia wymiarów i grubości ścian lewej komory. W kolejnych etapach występuje dalszy wzrost napięcia ścian oraz upośledzenie czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory. Wykazano, że samo zwiększenie się wymiaru lewej komory wiąże się ze wzrostem śmiertelności w obserwacji 8-tygodniowej (23, 24).

2.5 Echokardiografia w ocenie struktury i funkcji serca po zawale mięśnia sercowego

Echokardiografia grywa kluczową rolę w krótko - i długoterminowej ocenie następstw zawału mięśnia sercowego. Umożliwia identyfikację ostrych powikłań zawału takich, jak pęknięcie przegrody międzykomorowej, pęknięcie ściany serca czy zerwanie mięśnia brodawkowatego. Za pomocą echokardiografii opisano szereg zmian strukturalnych i funkcjonalnych charakteryzujących pozawałowy remodeling lewej komory. Jako nieinwazyjne i łatwo dostępne badanie,

echokardiografia jest nieodzowna w leczeniu i monitorowaniu chorych z przewlekłą niewydolnością serca.

2.6 Funkcja skurczowa

Funkcja skurczowa lewej komory ma podstawowe znaczenie dla przebiegu klinicznego chorych po zawale mięśnia sercowego. Jej upośledzenie jest kluczowym elementem dla zapoczątkowania remodelingu i rozwoju objawowej niewydolności serca. Ocena funkcji skurczowej lewej komory jest niezbędna w ustaleniu dalszego leczenia i rokowania. Do echokardiograficznych wskaźników odzwierciedlających funkcję skurczową należą: frakcja wyrzutowa (EF, *ejection fraction*) skurczowe wychylenie pierścienia mitralnego (MAPSE, *mitral annular plane systolic excursion*), wskaźnik kurczliwości lewej komory (WMSI, *wall motion score index*), frakcja skracania, tempo narastania ciśnienia w lewej komorze (dP/dt), wskaźnik Tei (*myocardial performance index*), ocena odkształcenia lewej komory. Część z tych parametrów wykorzystuje obrysowywanie wsierdzia, co przy niedostatecznej wizualizacji znacząco pogarsza ich dokładność. Zastosowanie kontrastu echokardiograficznego poprawia uwidocznienie wsierdzia, a więc i precyzyjność wskaźników takich, jak EF czy WMSI. Wysokie koszty środków kontrastowych są jednak istotnym ograniczeniem szerszego zastosowania tej techniki w Polsce. Frakcja wyrzutowa jest najpowszechniej używanym w praktyce parametrem opisującym globalną czynność lewej komory. Ocena frakcji wyrzutowej jest wykonywana przy zastosowaniu metody jednowymiarowej (metoda Teicholza), metody Simpsona (metoda sumacji dysków) i echokardiografii trójwymiarowej. Najczęściej stosowana metoda dwupłaszczyznowego sumowania dysków według zmodyfikowanej reguły Simpsona opiera się na założeniu eliptycznego kształtu lewej komory. Na podstawie tych założeń geometrycznych wyliczane są objętości

kończowoskurczowa i końcoworozkurczowa, służące następnie do kalkulacji frakcji wyrzutowej. Ocena tego parametru u chorych z zawałem mięśnia sercowego niesie ze sobą istotne implikacje terapeutyczne i prognostyczne. Największe uszkodzenie lewej komory wyrażone obniżeniem frakcji wyrzutowej dotyczy głównie grupy chorych z lokalizacją zawału w zakresie ściany przedniej (25). Obniżenie frakcji wyrzutowej, odpowiadające rozmiarowi uszkodzenia miokardium, stanowi uznany czynnik ryzyka rozwoju objawowej niewydolności serca i zgonu. Wiąże się ponadto ze zwiększoną częstością ponownej hospitalizacji i upośledzonej tolerancji wysiłku w krótko - i długoterminowej obserwacji (26-28). Wartości frakcji wyrzutowej poniżej 35% prognozują częste występowanie śmiertelnych arytmii komorowych, większe ryzyko nagłego zgonu sercowego (29) i skutecznie identyfikują chorych, którym implantacja ICD wydłuży przeżycie (30).

Pomimo, że frakcja wyrzutowa jest powszechnie stosowanym wskaźnikiem globalnej funkcji skurczowej powtarzalność jej pomiarów jest mocno ograniczona. W pomiarze frakcji wyrzutowej wykorzystywane jest obrysowywanie wsierdza dlatego też dokładność oznaczenia zależy bezpośrednio od jakości wizualizacji. Uzyskanie dobrej jakości obrazów dwuwymiarowych w niewyselekcjonowanej grupie chorych może być trudne, szczególnie w przypadku towarzyszących schorzeń układu oddechowego, otyłości i przymusowej pozycji leżącej na wznak. Ponadto frakcja wyrzutowa jest zależna od obciążenia wstępnego i następczego, rodzaju i częstości rytmu serca. W przypadku zmiany kształtu lewej komory z eliptycznego na sferyczny, w następstwie jej pozawałowej przebudowy, założenia geometryczne używane w metodzie dysków mogą być błędne. Czułość frakcji wyrzutowej w wykrywaniu subtelnych zmian kurczliwości jest ograniczona.

2.6.1 Ocena funkcji serca po zawale przy użyciu odkształcenia mięśnia sercowego w kierunku podłużnym

Konwencjonalne parametry echokardiograficzne w tym frakcja wyrzutowa wydają się być niedoskonałymi markerami prognostycznymi w kontekście remodelingu lewej komory i tolerancji wysiłku u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Pomimo, że frakcja wyrzutowa jest dość dobrym markerem stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego i ryzyka nagłego zgonu sercowego jej szersza użyteczność prognostyczna jest ograniczona. W przeciwieństwie do klasycznych wskaźników służących do oceny funkcji skurczowej lewej komory relatywnie nowym narzędziem diagnostycznym jest pomiar podłużnego odkształcenia lewej komory. Ponieważ w niewielkim stopniu zależy od oceny wizualnej przez badającego, a kwantyfikacja - szczególnie w przypadku zastosowania techniki śledzenia markerów akustycznych (STE, *speckle tracking echocardiography*) - przebiega w sposób zautomatyzowany, metoda ta jest bardziej obiektywna i powtarzalna. Charakteryzuje się wysoką efektywnością pomiarów, zwłaszcza w przypadku obecności rozległych odcinkowych zaburzeń kurczliwości, które często są stwierdzane po zawale (31). Ponadto jest niezależna od zmian kształtu lewej komory oraz mniej zależna od obciążenia niż frakcja wyrzutowa.

Odkształcenie definiuje się jako zmianę długości segmentu na szczycie skurczu w stosunku do jego wyjściowej długości na szczycie rozkurczu. Jest wartością bezwymiarową i jest wyrażana w postaci odsetka lub ułamka. Istotną zaletą oceny odkształcenia jest to, że jego wartości dla danego segmentu nie zależą od funkcji sąsiadujących segmentów, istnieje natomiast możliwość wyliczenia wartości odkształcenia dla całej komory. Za prawidłowe globalne odkształcenie mięśnia sercowego w kierunku podłużnym przyjmuje się wartości od -

15.9% do -22.1%, przy czym jest ono częściowo zależne od obciążenia następczego (32). Ocenę odkształcenia można przeprowadzić za pomocą techniki tkankowej echokardiografii dopplerowskiej (TDI, *tissue doppler imaging*) lub techniki śledzenia markerów akustycznych. Tkankowa echokardiografia dopplerowska wykorzystuje pomiar prędkości ruchu tkanek mięśnia sercowego. Zależność uzyskanych wyników od kąta pomiędzy wiązką dopplerowską a osią długą badanego segmentu jest podstawowym ograniczeniem tej metody. Technika śledzenia markerów akustycznych wykorzystuje obecność niejednorodności mięśnia sercowego, które w dwuwymiarowym badaniu echokardiograficznym widoczne są jako ziarnistości. Wzór ziarnistości wynika z interferencji i odbijania fali ultradźwięków. Dedykowane oprogramowanie komputerowe wykorzystuje matematyczne algorytmy do prezentacji funkcji mięśnia sercowego na podstawie analizy ruchu i zmiany kształtu wzoru ziarnistości nazywanych markerami akustycznymi. STE jest techniką niezależną od angulacji obrazowania. Poza analizą odkształcenia poszczególnych segmentów istnieje możliwość wyliczenia całkowitego odkształcenia podłużnego (GLS, *global longitudinal strain*) mięśnia sercowego, które dobrze odzwierciedla globalną funkcję skurczową. Zautomatyzowane wykrywanie mięśnia podlegającego badaniu z możliwością ręcznej korekty poszczególnych segmentów ogranicza zależność tej metody od operatora. Odkształcenie mięśnia sercowego w kierunku podłużnym jest częściej wykorzystywane w diagnostyce niż odkształcenie okrężne lub radialne ze względu na łatwość uzyskania dobrej jakości rejestracji oraz więcej dowodów na istotne znaczenie w chorobie niedokrwiennej serca.

Wartość GLS jest powiązana z nasileniem aktywacji neurohormonalnej w zawale mięśnia sercowego. Wykazano, że wskaźnik ten lepiej koreluje z NT-

proBNP niż frakcja wyrzutowa, eGFR, troponina, klasa Killip, obecność zawału ściany przedniej czy parametry funkcji rozkurczowej (33).

Skuteczność GLS w identyfikacji niewielkiego uszkodzenia serca po zawale jest bardzo wysoka i może być porównywana do rezonansu serca. Obniżenie wartości GLS zostało stwierdzone u chorych po zawale mięśnia sercowego, u których nie stwierdzano odcinkowych zaburzeń kurczliwości ani spadku frakcji wyrzutowej. Uszkodzenie pozawałowe u tych chorych zostało potwierdzone w rezonansie serca w postaci późnego podwierszowego wzmocnienia pokontrastowego (34).

U pacjentów z zawałem STEMI wartość odkształcenia podłużnego w ostrym okresie poniżej -10,85% z dużą czułością i specyficzną prognozowała wystąpienie remodelingu lewej komory. Wartość poniżej 13% była natomiast bardzo czułym markerem niekorzystnych zdarzeń takich, jak zgon, ponowne hospitalizacje, ponowny zawał czy udar mózgu (35). W innym badaniu zidentyfikowano wartości $GLS \geq -12.46\%$ jako marker wystąpienia remodelingu, a $GLS \geq -9.27\%$ jako marker niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W przeciwieństwie do odkształcenia podłużnego, nieużyteczne w kontekście predykcji remodelingu pozawałowego okazały się natomiast odkształcenie radialne i okrężne (36).

W badaniu oceniającym ten sam punkt końcowy z wykorzystaniem trójwymiarowego odkształcenia w technice STE wykazano przydatność prognostyczną odkształcenia podłużnego i radialnego i jej brak w przypadku odkształcenia okrężnego (37). Użyteczność odkształcenia podłużnego jako markera remodelingu pozawałowego wykazano również przy ocenie z użyciem techniki rezonansu magnetycznego (38). W badaniu oceniającym chorych z zawałem NSTEMI wykazano, że wartość GLS poniżej -12% była silnym, niezależnym

markerem prognozującym wystąpienie remodelingu o czułości i specyficzności odpowiednio 84.8% i 87.8% (39). Odształcenie podłużne było również czynnikiem predykcyjnym wystąpienia przebudowy lewej komory oraz niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych po zawale mięśnia sercowego, u których nie stwierdzono obniżenia frakcji wyrzutowej (40). Niski GLS niezależnie od wartości frakcji wyrzutowej u chorych z zawałem z uniesieniem odcinka ST wiązał się ze zwiększoną częstością występowania niewydolności serca w okresie okołozawałowym (41). Wartość GLS powyżej 12.5% w 3 dniu po zawale ściany przedniej leczonym pierwotną angioplastyką skutecznie identyfikowała chorych, u których obserwowano poprawę funkcji serca po 1 i 6 miesiącach (42). Odształcenie podłużne charakteryzowało się wyższą wartością prognostyczną w kontekście wystąpienia niekorzystnych zdarzeń w postaci zgonu lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, w przypadku chorych z zawałem ściany przedniej niż z inną lokalizacją zawału (43).

Wykazano, że odształcenie podłużne w znacznie lepszym stopniu niż frakcja wyrzutowa pozwala identyfikować chorych z upośledzoną tolerancją wysiłku wyrażaną jako obniżone szczytowe zużycie tlenu (44). W grupie chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową GLS korelował ze stężeniem markerów produkcji kolagenu i naprężenia ściany serca takimi, jak N-końcowy propeptyd kolagenu III i NT-proBNP (45).

2.7 Funkcja rozkurczowa

Funkcja rozkurczowa lewej komory u chorych po zawale mięśnia sercowego wykazuje istotny związek z tolerancją wysiłku niezależnie od obecności dysfunkcji skurczowej. Jej upośledzenie jest wyrazem stopnia uszkodzenia i może być markerem prognostycznym rozwoju pozawałowego remodelingu lewej komory (46).

Echokardiografia jest szybką, łatwo dostępną i prostą metodą oceny funkcji rozkurczowej lewej komory. Do tego celu wykorzystywane są wskaźniki uzyskiwane zarówno za pomocą pomiarów dopplerowskich, jak i 2D. Należą do nich: maksymalna prędkość wczesnorozkurczowej fazy napływu mitralnego (E), wczesnorozkurczowa prędkość pierścienia mitralnego (e'), prędkość propagacji wczesnego napływu mitralnego (V_p), wskaźnik E/e' , stosunek maksymalnej prędkości wczesnorozkurczowego do późnorozkurczowego napływu mitralnego (E/A), czas deceleracji fali E (DT), czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT), różnica czasu trwania fali Ar wstecznego napływu do żył płucnych i czasu trwania fali A napływu mitralnego (ΔA_{dur}), indeks objętości lewego przedsionka (LAVI, *left atrial volume index*), estymowane ciśnienie w tętnicy płucnej (na podstawie maksymalnej prędkości fali niedomykalności trójdzielnej, TRV, *tricuspid regurgitation velocity*). W praktyce klinicznej najczęściej wykorzystywanymi parametrami są E/A , DT, E/e' , e' , LAVI i TRV. Stopień nasilenia dysfunkcji rozkurczowej uzupełnia informacje prognostyczne uzyskane w oparciu o wskaźniki funkcji skurczowej oraz parametry kliniczne i biochemiczne (47). Na podstawie metaanalizy kilku badań stwierdzono, że w szczególności restrykcyjny profil napełniania lewej komory jest silnym, niekorzystnym prognostycznie markerem u chorych po zawale mięśnia sercowego. Wiąże się on z podwyższonym ryzykiem wystąpienia pozawałowej niewydolności serca, zgonu i ponownej hospitalizacji (48). Należy jednak podkreślić, że każdy, nawet łagodny stopień dysfunkcji rozkurczowej pogarsza rokowanie po zawale serca (46).

Współczynnik E/A może służyć do oceny rokowania w populacji pozawałowej jako parametr niezależny od frakcji wyrzutowej lewej komory, wieku i płci. Po odniesieniu jego wartości do wieku chorego może być pierwszym etapem

stratyfikacji ryzyka (49). Wykazano, że podwyższona wartość E/A w korelacji ze skróceniem DT w okresie okołozawałowym wskazuje na podwyższone ciśnienie napełniania lewej komory i wiąże się z podwyższonym ryzykiem rozwoju niewydolności serca (50, 51). E/A mierzony wkrótce po zawale serca wykazuje ujemną korelację z tolerancją wysiłku w okresie rekonwalescencji (52).

Wykazano, że skrócenie DT we wczesnym okresie pozawałowym jest ważnym markerem prognostycznym wystąpienia późnego poszerzenia jamy i wzrostu objętości końcoworozkurczowej lewej komory (53). Wartości DT < 150ms w okresie okołozawałowym wiążą się nie tylko ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia remodelingu, ale również ze zwiększoną śmiertelnością w długoterminowej obserwacji (54). Istnieją także doniesienia, że skrócenie DT < 136ms u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory po zawale STEMI jest lepszym markerem prognostycznym wzrostu indeksu objętości końcoworozkurczowej lewej komory niż BNP (55).

Obniżenie prędkości wczesnorozkurczowego ruchu pierścienia mitralnego (e') w korelacji z obniżeniem jego prędkości skurczowej (s') w okresie okołozawałowym jest czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca, zgonu i ponownego zawału serca (56).

Parametrem o większej wartości w nieinwazyjnej ocenie funkcji rozkurczowej jest wskaźnik E/e' będący ilorazem maksymalnej prędkości wczesnego napływu przez zastawkę mitralną i wczesnorozkurczowej prędkości ruchu pierścienia mitralnego. Średnie wartości <8 wskazują na prawidłowe ciśnienie napełniania lewej komory, a wartości >14 świadczą o jego podwyższeniu. Podwyższone ciśnienie napełniania wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju objawowej niewydolności serca i zgonu u pacjentów po zawale STEMI (57). Po zawale mięśnia

sercowego, wartości wskaźnika E/e' wykazują silniejszą korelację ze szczytowym zużyciem tlenu w teście spiroergometrycznym niż inne wskaźniki funkcji rozkurczowej (58). Przydatność diagnostyczna wskaźnika E/e' w identyfikacji podwyższonego ciśnienia napełniania lewej komory wzrasta w przypadku jednoczesnego stwierdzenia wartości $TRV > 2.8\text{m/s}$, wskazującej na obecność podwyższonego ciśnienia w tętnicy płucnej (59).

Zwiększony indeks objętości lewego przedsionka jest markerem zwiększonej śmiertelności i ma wartość addytywną w stosunku do parametrów funkcji skurczowej i rozkurczowej. W retrospektywnym badaniu obejmującym dużą populację pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową wykazano, że wartość $LAVI > 37\text{ml/m}^2$ prognozowała wystąpienie pierwszego epizodu objawowej niewydolności serca (60).

2.8 Spiroergometria jako narzędzie diagnostyczne i prognostyczne

Ograniczenie tolerancji wysiłku jest bardzo istotnym powikłaniem zawału mięśnia sercowego. Nie tylko utrudnia powrót do funkcjonowania w codziennym życiu i obniża jego jakość, ale również zwiększa ryzyko zgonu i ponownych zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego (61). Zastosowanie testów wysiłkowych umożliwia zobiektywizowanie oceny tolerancji wysiłku i zaawansowania choroby za pomocą parametrów liczbowych, a nie tylko subiektywnych odczuć chorego. Oprócz niezaprzeczalnej roli w diagnostyce stabilnej choroby niedokrwiennej serca, badania te są również użyteczne w ocenie stanu zdrowia chorych po zawale mięśnia sercowego. W stabilnej fazie choroby są one skuteczniejsze w przewidywaniu zgonu w porównaniu do samej oceny klinicznej (62). Umożliwiają zintegrowaną ocenę układu oddechowego, sercowo-naczyniowego i mięśniowo-szkieletowego, której przeprowadzenie za pomocą badania poszczególnych

układów nie jest możliwe. Spoczynkowa ocena mięśnia sercowego nie odzwierciedla w pełni jego funkcji a niektóre zaburzenia ujawniają się dopiero podczas zwiększonego obciążenia. W związku z tym szczytowe pochłanianie tlenu mierzone w trakcie testu spiroergometrycznego (CPET, *cardiopulmonary exercise testing*) stało się uznanym markerem prognostycznym i diagnostycznym u pacjentów po zawale oraz z pozawałową niewydolnością serca. Szczytowe zużycie tlenu rośnie proporcjonalnie do obciążenia wysiłkiem aż do wartości maksymalnej, kiedy to osiąga plateau. Wartość szczytowego pochłaniania tlenu przekraczająca 80% normy przewidywanej dla płci i wieku wiąże się z niskim prawdopodobieństwem obecności istotnej choroby serca czy płuc. Wykazano też, że rokowanie chorych poddanych optymalnej terapii medycznej, którzy charakteryzują się dobrą tolerancją wysiłku, ale znacznie obniżoną frakcją wyrzutową jest porównywalne do rokowania i funkcjonowania chorych poddanych transplantacji serca (63).

W grupie chorych po zawale mięśnia sercowego obniżone szczytowe pochłanianie tlenu (*peak VO₂*) oraz wskaźnik VCO_2/VO_2 są czynnikami ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Szczytowe pochłanianie tlenu koreluje z frakcją wyrzutową, stężeniem NT-proBNP i klasą NYHA. Wskaźnik VCO_2/VO_2 (współczynnik wymiany oddechowej, RER, *respiratory exchange ratio*) jest stosunkiem ilości pochłanianego tlenu i wydalanego dwutlenku węgla. Oprócz odzwierciedlenia adekwatności wykonanego wysiłku jest również silnym czynnikiem predykcyjnym niekorzystnych zdarzeń. Stanowi przez to użyteczny marker u chorych niezdolnych do wykonania maksymalnego wysiłku (64). Szczytowe zużycie tlenu umożliwia wybór właściwego momentu skierowania chorego na transplantację serca. Transplantacja może być bezpiecznie odroczone

u ambulatoryjnych chorych z wartością szczytowego pochłaniania tlenu > 14 ml/min/kg (65).

Innymi parametrami o wartości prognostycznej oznaczanymi w czasie testu spiroergometrycznego są odsetek należnego zużycia tlenu, zużycie tlenu skorygowane na beztłuszczową masę ciała, puls tlenowy, równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla (VE/VCO_2), ciśnienie skurczowe na szczycie wysiłku, OUES (*oxygen uptake efficiency slope*, współczynnik wydajności zużycia tlenu).

Odsetek należnego szczytowego pochłaniania tlenu jest stosunkiem bezwzględnej wartości peak VO_2 uzyskanej w trakcie CPET do wartości należnej. Wartości należne korygują różnice w pochłanianiu tlenu wynikające z płci, wieku i masy ciała. W badaniu dużej grupy chorych z niewydolnością serca uzyskany odsetek wartości należnych był czynnikiem prognostycznym zgonu, transplantacji serca i implantacji urządzenia wspomagającego pracę lewej komory (LVAD, *left ventricular assist device*). Porównanie licznych wzorów służących do wyliczenia wartości należnych wykazało, że najwyższą wartością prognostyczną charakteryzowało się równanie Wassermana/Hansena (66). Istnieją również doniesienia, że indeksacja pochłaniania tlenu na beztłuszczową masę ciała może mieć wyższą wartość prognostyczną w porównaniu do indeksacji do całkowitej masy ciała. Wynika to z faktu, że tkanka tłuszczowa może stanowić różny odsetek masy ciała u różnych chorych a jednocześnie zużywa bardzo nieistotne ilości tlenu. Dowiedziono, że zastosowanie beztłuszczowej masy ciała zamiast masy całkowitej do indeksacji zużycia tlenu charakteryzowało się wyższą wartością prognostyczną u stabilnych chorych z niewydolnością serca (67). Jednoczesne zastosowanie odpowiedzi chronotropowej i pochłaniania tlenu we wskaźniku nazywanym pulsem

tlenowym (VO_2/HR) jest uważane za ekwiwalent objętości wyrzutowej (68). Wskaźnik ten odzwierciedla ograniczone możliwości zwiększenia rzutu serca podczas wysiłku u chorych z niewydolnością serca. Dowiedziono, że obniżenie pulsu tlenowego poniżej 85% wartości należnych wiązało się z wysoką śmiertelnością w okresie 3 lat (69). W przypadku chorych niezdolnych do wykonania maksymalnego wysiłku VE/VCO_2 jest parametrem o porównywalnej wartości co pochłanianie tlenu. Wskaźnik ten opisuje wydajność odpowiedzi wentylacyjnej na obciążenie wysiłkiem i wyraża objętość powietrza, które jest potrzebne do usunięcia 1l CO_2 z organizmu. We wcześniejszych pracach wykazano jego przydatność prognostyczną u chorych z niewydolnością serca zarówno jako samodzielnego wskaźnika (70), jak i w połączeniu ze szczytowym zużyciem tlenu (71). Obniżone ciśnienie skurczowe na szczycie wysiłku, zwłaszcza z towarzyszącym obniżonym odsetkiem należnego zużycia tlenu, jest kolejnym markerem poprawiającym stratyfikację ryzyka u chorych z niewydolnością serca. Chorzy ze szczytowym zużyciem tlenu poniżej 14ml/min/kg, oczekujący na transplantację serca, którzy nie uzyskali wartości ciśnienia skurczowego powyżej 120mmHg ani 50% należnego zużycia tlenu w teście spiroergometrycznym charakteryzowali się istotnie wyższym ryzykiem zgonu w okresie 3 lat (72).

2.9 Troponiny sercowe

Troponiny sercowe są białkami regulatorowymi, które łącznie z jednostkami tropomiozyny i aktyny wchodzi w skład mięśniowego elementu kurczliwego - miofilamentu cienkiego. Miofilamenty cienkie łącznie z miofilamentami grubymi, zbudowanymi z miozyny, tworzą wspólnie elementy kurczliwe mięśni poprzecznie prążkowanych - miofibryle. Zapoczątkowanie skurczu miofilamentu cienkiego mięśni poprzecznie prążkowanych jest możliwe za pośrednictwem kompleksu

troponin wrażliwego na zmiany stężenia jonów wapnia. W skład kompleksu troponiny wchodzi 3 podjednostki : troponina C, troponina I oraz troponina T. Podjednostki różnią się pod względem strukturalnym, funkcjonalnym oraz fizykochemicznym. Podjednostka troponiny C (TnC), będąca najlżejszą składową kompleksu silnie wiąże jony Ca^{++} i stanowi właściwą jednostkę zapoczątkowującą skurcz mięśnia. Po związaniu z jonami wapnia zmienia ona swój kształt, wpływając na dalsze zmiany kształtu całego filamentu cienkiego, co umożliwia jego interakcję z filamentem grubym. Podjednostka I (TnI) wiąże się z aktyną, hamując ATP-azę aktynową przy nieobecności jonów wapnia i w ten sposób uniemożliwia jej interakcję z miozyną, co prowadzi do rozkurczu. Troponina T wiąże natomiast cały kompleks troponin z tropomiozyną (73).

U ludzi występuje kilka rodzajów troponiny I. Białka te są do siebie bardzo podobne z wyjątkiem sercowej troponiny I posiadającej wyróżniający ją N-końcowy fragment, specyficzny wyłącznie dla mięśni poprzecznie prążkowanych serca (74). Podjednostka C jest bardzo podobna w mięśniach poprzecznie prążkowanych i mięśniu sercowym, w związku z czym nie ma zastosowania diagnostycznego i prognostycznego (75).

Podczas niedokrwienia kardiomiocytów dochodzi do uszkodzenia organelli komórkowych, jak również modyfikacji elementów cytoszkieletu i aparatu kurczliwego. Najszybciej uszkodzeniu ulegają białka kurczliwe takie, jak troponina T, miozyna, aktyna i tropomiozyna (76). W licznych badaniach wykazano (77-79), że w niedokrwionych kardiomiocytach dochodzi również do degradacji troponiny I z udziałem aktywowanych jonami Ca^{++} proteaz - kalpain. Jednocześnie w wyniku uszkodzenia elementów miofilamentu ich odpowiedź na jony Ca^{++} jest zmniejszona. Wynikiem tego jest dysfunkcja skurczowa, której można częściowo

zapobiec stosując reperfuzję z niskim pH i niskim stężeniem Ca ++(77). Z związku z faktem, że troponiny nie występują poza komórkami, ich pojawienie się we krwi świadczy o uszkodzeniu komórek mięśniowych. Odrębność budowy izoform sercowych i szkieletowych dotycząca troponiny T i I umożliwia wykorzystanie ich w diagnostyce kardiologicznej. Podczas zawału mięśnia sercowego troponina I jest obecna we krwi zarówno jako niezwiązane białko, jak i w postaci kompleksu z troponiną C (80). Wykazano, że podwyższone stężenie cTnI pojawia się we krwi po 4-6 godzinach i utrzymuje się przez 6-8 dni (81). Podobnie, podwyższone stężenie troponiny T stwierdza się we krwi 50% chorych z zawałem już po 3 godzinach od początku bólu i pozostaje podwyższone przez 130 godzin (82). W związku z dużą specyficznością, troponiny T i I zostały bardzo szybko uznane za wiarygodny marker uszkodzenia komórek mięśnia sercowego nie tylko w następstwie niedokrwienia, ale też innych stanów takich jak np. uraz. W licznych badaniach wykazano, że charakteryzują się one dużą czułością i specyficznością w rozpoznawaniu zawału NSTEMI (81-83). Troponina I ma przewagę w stosunku do troponiny T w rozpoznawaniu zawału u chorych, którzy zgłaszają się krótko po wystąpieniu bólu. Natomiast troponina T jest lepszym markerem u chorych, u których dolegliwości trwają dłużej (84). Oznaczenie stężenia troponin, najlepiej za pomocą wysokoczułych testów, jest aktualnie obligatoryjne w diagnozowaniu ostrego zespołu wieńcowego NSTEMI łącznie z 12-odprowadzniowym zapisem EKG i oceną kliniczną. W zawale z uniesieniem odcinka ST troponiny są narzędziem prognozującym wystąpienie powikłań zawału w postaci obniżonej frakcji wyrzutowej i zdarzeń sercowo-naczyniowych (85-87). Zastosowanie wysokoczułych testów, wykrywających stężenie troponiny nawet w ilości <1 ng/l, zwiększa wartość diagnostyczną oznaczeń troponiny zwłaszcza we wczesnym okresie objawów, co

umożliwia szybkie postawienie rozpoznania i wdrożenie leczenia (88-90). Ultraczułe oznaczenia troponiny charakteryzują się znacznie większą czułością w rozpoznaniu ostrego zespołu wieńcowego w stosunku do standardowego oznaczenia, zarówno po 12 jak i po 3 godzinach od początku objawów (91).

Określenie rozmiaru zawału wyłącznie na podstawie troponiny jest obarczone błędem z uwagi na międzyosobnicze różnice stężeń tego markera (92). Wykazano jednak, że wyższe wartości troponiny we krwi są stwierdzane w przypadku zawału STEMI niż NSTEMI. W licznych badaniach obejmujących pacjentów ze STEMI dowiedziono, że stężenie troponiny koreluje z rozmiarem zawału i funkcją lewej komory we wczesnym okresie pozawałowym (85-87, 93-95). Zależność stężenia troponiny od masy mięśnia objętego zawałem w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego była silniej wyrażona w przypadku STEMI (96).

Zarówno szczytowe jak i seryjne oznaczenia troponiny w STEMI charakteryzują się przydatnością prognostyczną w przewidywaniu rozmiaru zawału i frakcji wyrzutowej po 3 miesiącach oraz wystąpieniu powikłań w okresie 1 roku od zawału (97). Wartość prognostyczna troponiny I w kontekście rozmiaru zawału i obniżonej frakcji wyrzutowej jest zachowana nie tylko dla maksymalnego stężenia, ale także dla wszystkich oznaczeń wykonanych w okresie od 6 do 72 godzin po pierwotnej angioplastyce (86). W modelu przewidującym pozawałowy remodeling lewej komory po zawale STEMI opartym na frakcji wyrzutowej, objętości końcowo- i wczesno- rozkurczowej uwzględnienie troponiny znacząco poprawiało jego zdolność prognostyczną (98). Podobne obserwacje poczyniono w modelu wykorzystującym jedynie markery biochemiczne takie, jak NT-proBNP, aminotransferaza asparaginowa (AST), aminotransferaza alaninowa (ALT), białko C-reaktywne wysokiej czułości, LDH (*lactate dehydrogenase*, fosfataza alalkaliczna).

2.10 Peptydy natriuretyczne

Chorzy z niewydolnością serca cechują się podwyższonymi stężeniami peptydów natriuretycznych (ANP, BNP, NT-proBNP) we krwi. Nasilenie objawów i stopień uszkodzenia lewej komory dobrze korelują ze stężeniem tych markerów (99). W związku z faktem, że ilość BNP i NT-proBNP we krwi osób zdrowych jest bardzo niewielka, stwierdzenie ich niskiego stężenia umożliwia wykluczenie niewydolności serca, w szczególności przebiegającej z obniżeniem frakcji wyrzutowej (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*). Peptydy natriuretyczne istotnie wspomagają diagnostykę różnicową duszności zarówno w przewlekłej, jak i ostrej postaci niewydolności serca (100).

Zidentyfikowano 3 podstawowe rodzaje peptydów natriuretycznych: ANP - przedsionkowy peptyd natriuretyczny, BNP i CNP- peptyd natriuretyczny typu C działający za pośrednictwem cGMP. ANP jest wydzielany przede wszystkim przez przedsionki, a BNP głównie przez komory. CNP jest produkowany przez komórki śródbłonna i wpływa relaksująco na śródbłonek (101). W warunkach prawidłowych peptydy natriuretyczne regulują stopień nawodnienia organizmu i ciśnienie tętnicze w powiązaniu z obciążeniem wstępnym i następczym serca. Zwiększone naprężenie ścian mięśnia sercowego np. w następstwie retencji płynów, powoduje aktywację genu BNP w kardiomiocytach. W następstwie hydrolizy propeptydu BNP w stosunku 1:1 powstają nieaktywny biologicznie NT-proBNP i 32-aminokwasowy aktywny hormon BNP (100). Wykazano, że BNP może być również wydzielany przez fibroblasty a jego syntezę zwiększa obecność TNF alfa (102). Dodatkowo BNP hamuje syntezę nowego kolagenu przez fibroblasty oraz zwiększa aktywność metaloproteinaz (102). NT-proBNP jest usuwany z organizmu przez wątrobę, układ mięśniowo-szkieletowy, tkanki głowy i szyi, ale głównie przez nerki, które eliminują

65% tego białka niezależnie od klirensu kreatyniny (103). Za pośrednictwem natriuretycznych receptorów peptydowych typu C (NPR-C) dochodzi do endocytozy i wewnątrzkomórkowej degradacji cząsteczki BNP (104). Z powodu długiego okresu półtrwania w porównaniu do BNP (120 vs 22,6 min), stężenie NT-proBNP jest w surowicy kilkakrotnie wyższe niż BNP (105). Głównym czynnikiem powodującym uwalnianie BNP z kardiomiocytów jest ich rozciąganie. Uwalnianie BNP z komórek jest wprost proporcjonalne do poszerzenia objętościowej komory i przeciążenia ciśnieniowego (106). BNP wywiera działanie natriuretyczne i obniża ciśnienie tętnicze poprzez rozkurcz mięśni gładkich naczyń (107). Ponadto hamuje aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron i obniża napięcie współczulnego układu nerwowego (108). Poprzez wpływ na fibroblasty wywiera działanie antyproliferacyjne i przeciwdziała remodelingowi mięśnia sercowego w warunkach patologii. BNP antagonizuje geny regulowane przez TGF- β , powodujące konwersję miofibroblastów, rozplam komórek, włóknienie oraz aktywację prozapalną (109).

W zawale mięśnia sercowego stężenie BNP we krwi wzrasta istotnie w ciągu kilku godzin od początku niedokrwienia i ma związek z wartością indeksu sercowego (110). Im większy obszar mięśnia zostaje objęty zawałem, tym większy jest wzrost stężenia BNP (111). Stężenie BNP w zawale koresponduje ze stopniem uszkodzenia komory i jest markerem prognostycznym rozwoju dysfunkcji skurczowej i pozawałowego remodelingu lewej komory oraz zwiększonej śmiertelności w obserwacji krótkoterminowej i długoterminowej niezależnie od innych czynników ryzyka (112-115). NTproBNP jako jedyny marker biochemiczny prognozował wzrost masy lewej komory u pacjentów po zawale STEMI, przy czym zależności tej nie wykazano dla troponiny i CK-MB (116). Natomiast w wieloczynnikowej analizie pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i zachowaną

frakcją wyrzutową BNP nie było użyteczne w prognozowaniu remodelingu w przeciwieństwie do GLS, CK-MB i płci (40). Stopień włóknienia mięśnia sercowego w kardiomiopatii niedokrwiennej określony przy pomocy rezonansu magnetycznego był proporcjonalny nie tylko do stopnia uszkodzenia lewej komory w badaniach obrazowych, ale również do stężenia BNP (117). Podejmowano obiecujące próby prowadzenia terapii niewydolności serca w oparciu o stężenie BNP/NTproBNP, niemniej jednak przydatność tego typu postępowania jest kwestionowana (118).

2.11 Układ ST-2/II-33

ST-2 (*suppression of tumorigenicity 2*) jest relatywnie nowym markerem biochemicznym w chorobach układu sercowo-naczyniowego, o nie w pełni poznanych możliwościach diagnostycznych i prognostycznych. Białko to jest wydzielane w odpowiedzi na mechaniczne przeciążenie kardiomiocytów występujące w schorzeniach przebiegających ze zwiększonym obciążeniem i włóknieniem mięśnia sercowego, jakim jest m.in. pozawałowa przebudowa mięśnia sercowego czy niewydolność serca (119). ST-2 należy do rodziny receptorów interleukiny IL-1 a jego czynnościowym ligandem jest interleukina 33 (IL-33). Znane są 4 izoformy tego białka, ale tylko 2 mają istotne znaczenie kliniczne: błonowa (ST-2L lub ligand ST-2) oraz rozpuszczalna, krążąca w surowicy (sST-2, *soluble ST-2*). Kodowane są przez jeden gen na chromosomie 2q12, a różnice w ich budowie i ilości są wynikiem alternatywnego splicingu – procesu obróbki posttranskrypcyjnej pre-mRNA (120). Białko błonowe ST-2L składa się z 3 zewnątrzkomórkowych domen dla immunoglobulin G, pojedynczej domeny przezbłonowej i domeny wewnątrzkomórkowej (120). Rozpuszczalna forma sST-2 jest pozbawiona domeny przezbłonowej oraz wewnątrzkomórkowej i krąży swobodnie we krwi. Bodźce mechaniczne w postaci rozciągania kardiomiocytów i fibroblastów sercowych

wywołują zarówno zwiększone uwalnianie IL-33 z pęcherzyków cytoplazmatycznych (121), jak i zwiększoną ekspresję ST-2L i sST-2 (119, 121, 122). Wiązanie się IL-33 z ST-2L - izoformą błonową wywołuje efekt kardioprotekcyjny. Poprzez antagonizowanie działania angiotensyny II i aminokatecholowych układ ten przeciwdziała przebudowie mięśnia sercowego, a mechanizmem w tym pośredniczącym jest hamowanie aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK) i fosforylacji kinazy inhibitora kappa (IKK) (119).

Rozpuszczalna izoforma ST-2 funkcjonuje jako receptor wabikowy (*decoy receptor*), uniemożliwiając wiązanie się IL-33 z błonową izoformą - ST-2L. Efektem tego jest zmniejszenie się (*down-regulation*) odpowiedzi immunologicznej na IL-33 (119). Zaburzenie równowagi pomiędzy błonową i rozpuszczalną formą cząsteczki blokuje ochronne działanie IL-33. Wydzielanie IL-33 i IL-1 powoduje zwiększenie transkrypcji ST-2L oraz jednoczesne obniżenie transkrypcji sST-2 (123).

Poprzednie badania wykazały, że układ IL-33/ST-2 może wpływać na rozwój miażdżycy na kilku etapach. Eksperymentalne podawanie IL-33 hamowało rozwój blaszek miażdżycowych i tworzenie komórek piankowatych, a unieczynnienie jej poprzez aplikację białka sST-2 stymulowało te procesy (124). Istnieją jednak doniesienia, które sugerują rolę IL-33 w wywoływaniu wczesnej miażdżycy poprzez promowanie angiogenezy i dysfunkcji śródbłonka (125).

Przeżytność IL-33/ST-2 wpływa nie tylko na proces tworzenia się blaszki miażdżycowej, ale też reguluje jej stabilność hemodynamiczną. Dowiedziono, że interferon- γ produkowany przez limfocyty Th1 wzmacnia produkcję metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, które mogą zniszczyć włóknistą czapkę blaszki miażdżycowej powodując powstanie blaszki niestabilnej (126). IL-33 obniżając

stężenie interferonu- γ zapobiega aktywacji metaloproteinaz i stabilizuje blaszkę miażdżycową (127). Ten protekcyjny efekt IL-33 ulega osłabieniu w czasie ostrego zawału mięśnia sercowego, kiedy w surowicy stwierdza się podwyższone stężenie sST-2 (122) i obniżone stężenie IL-33 (128).

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że IL-33 reguluje homeostazę mięśnia sercowego po zawale (124). W badaniach na szczurach udowodniono, że IL-33 poprzez blokowanie kaspazy-3 oraz wzrost ekspresji białek z rodziny IAP (*inhibitors of apoptosis*) zapobiega apoptozie w hodowlach kardiomiocytów poddanych niedokrwieniu. Dodatkowo stwierdzono, że podskórna aplikacja IL-33 po podwiązaniu tętnic wieńcowych zmniejszała obszar zawału oraz hamowała włóknienie i apoptozę kardiomiocytów. Podanie sST-2 z kolei nasilało powyższe procesy poprzez blokowanie działania IL-33, a wywołany skutek był zależny od podanej dawki białka (129).

Korzystny wpływ IL-33 na strukturalną i czynnościową przebudowę serca w przebiegu chorób sercowo-naczyniowych wyraża się zarówno hamowaniem włóknienia miokardium, jak i redukcją przerostu kardiomiocytów (119). Wzrost stężenia sST-2 może poprzez antagonizowanie efektu IL-33 na przebudowę macierzy pozakomórkowej pogarszać przewodnictwo elektryczne pomiędzy kardiomiocytami z następowym powstawaniem groźnych arytmii, w tym częstoskurczów komorowych i migotania komór (130).

Stężenie ST-2 wzrasta w pierwszych kilkunastu godzinach zawału mięśnia sercowego i jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu i rozwoju niewydolności serca we wczesnym (30 dni) i późnym (1 rok) okresie pozawałowym (131, 132). Informacja prognostyczna pochodząca z oznaczania ST-2 może przewyższać analogiczne dane uzyskane z oceny frakcji wyrzutowej lewej komory,

stanu hemodynamicznego pacjenta, czy stężenia troponin lub BNP (133). Ważną właściwością ST-2 jako markera, odróżniającą go od peptydów natriuretycznych jest postulowana niezależność jego zmian w okresie okołozawałowym od wieku chorego, współistnienia nadciśnienia tętniczego, wcześniej przebytych incydentów wieńcowych i wcześniejszej niewydolności serca.

Dołączenie ST-2 do skali ryzyka TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction risk score*) znacząco polepszało stratyfikację ryzyka w grupie chorych z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, natomiast próba wprowadzenia ST-2 do skali GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) nie przyczyniła się istotnie do lepszej oceny rokowniczej pacjentów z zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (132).

Z uwagi na patofizjologiczną rolę w procesach zmian strukturalnych i czynnościowych będących następstwem zawału, ST-2 może być wartościowym narzędziem w stratyfikacji ryzyka niekorzystnej pozawałowej przebudowy lewej komory. W pracy oceniającej pacjentów po ostrym zawałe mięśnia sercowego wyjściowe stężenie sST-2 korelowało z wielkością i stopniem pełnościenności zawału, uszkodzeniem mikrokrążenia wieńcowego oraz rozstrzenią i dysfunkcją lewej komory (134). Dynamika spadku stężenia ST-2 w okresie pozawałowym wiązała się z progresją zaburzeń funkcji i morfologii serca. Wykazano również potencjalną przydatność ST-2 w identyfikacji pacjentów największego ryzyka pozawałowej przebudowy serca, którzy mają największą szansę na odniesienie korzyści z leczenia antagonistami receptora mineralokortykoidowego. Zaobserwowano, że efekt eplerenonu przeciwdziałania niekorzystnemu remodelingowi był silniej wyrażony u pacjentów z wysokim stężeniem sST-2 przy przyjęciu (134). Zastosowanie antagonistów aldosteronu obniżało ekspresję ST-2 w

obrębie miokardium objętego zawałem, co może być jednym z mechanizmów korzystnego wpływu tych leków na przebudowę lewej komory serca (135).

Przydatność rokowniczą ST-2 wykazano w szeregu prac analizujących pacjentów z ostrą i przewlekłą niewydolnością serca. W badaniu PRIDE (*Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department*), ST-2 przewyższało BNP w predykcji 12-miesięcznego ryzyka zgonu w grupie chorych diagnozowanych z powodu duszności (136). W innej analizie, najwyższe stężenie ST-2 charakteryzowało chorych z dusznością sercowopochodną, którzy zmarli w okresie do 30 dni po epizodzie zaostrzenia choroby (mediana sST-2 124 ng/ml), a nieco niższe u osób, u których zgon nastąpił w okresie do 12 miesięcy (mediana 91 ng/ml). Największą 1-roczną śmiertelność obserwowano w przypadku podwyższenia zarówno stężeń NT-pro BNP, jak i sST-2. Pacjenci, u których obydwa biomarkery wykazywały niskie stężenie charakteryzowali się najlepszym rokowaniem (136). W dużym badaniu oceniającym wartość prognostyczną szerokiego panelu wskaźników sercowych, obejmującego sST-2, MR-proADM (*mid-regional pro-adrenomedullin*), peptydów natriuretycznych (NT-pro BNP i BNP), białka C-reaktywnego i MR-proANP (*mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*) wykazano, że sST-2 najtrafniej obok MR-proADM przewidywał ryzyko zgonu po epizodzie ostrej niewydolności serca w pierwszych 30 dniach po dekompensacji (137).

Dynamika zmian syntezy i uwalniania ST-2 koreluje z przebiegiem klinicznym niewydolności serca, z wyższymi stężeniami markera towarzyszącymi większemu nasileniu objawów chorobowych i gorszemu profilowi hemodynamicznemu wyrażonemu wyższym ośrodkowym ciśnieniem żylnym i ciśnieniem zaklinowania (138). Każde podwojenie stężenia ST2 wiąże się ze wzrostem ryzyka zgonu lub

transplantacji serca o 40-50%. Implementacja ST2 i NT-proBNP do skali SHFM (*Seattle Heart Failure Model score*) poprawiała o ok. 15% trafność klasyfikacji pacjentów do odpowiednich grup ryzyka (138).

Śledzenie zmian stężenia sST-2 wydaje się być użyteczne w celu oceny rokowania w trakcie leczenia. Wykazano, że spadek stężenia sST-2 podczas hospitalizacji pacjentów z ostrą niewydolnością serca koreluje ze spadkiem ryzyka zgonu (139). ST-2 może być przydatnym narzędziem w predykcji odpowiedzi na terapię β -adrenolitykami. Korzystny wpływ tej grupy leków na przeżywalność pacjentów z epizodami zaostrzenia niewydolności serca wykazano jedynie u chorych bez istotnego spadku stężenia sST-2 po 2 dobach od początku hospitalizacji. Pomiar stężenia sST-2 może również ułatwić prowadzenie terapii β -adrenolitykami w przewlekłej niewydolności serca w związku z wykazaniem spadkiem stężenia tego markera w trakcie zwiększania dawki β -adrenolityku (140).

Okresowa kontrola stężenia ST-2 u osób z przewlekłą niewydolnością serca może być pomocna w identyfikacji pacjentów szczególnie narażonych na niekorzystną przebudowę lewej komory. Wykazano związek pomiędzy zmianami stężenia ST-2 w seryjnych oznaczeniach a późniejszym pogorszeniem funkcji skurczowej lewej komory. Analogicznej zależności nie stwierdzono w przypadku seryjnych oznaczeń NT-proBNP, GDF-15 (*growth differentiation factor 15*, różnicujący czynnik wzrostu 15) czy troponin o wysokiej czułości (140).

Ważnym elementem szeroko pojętej terapii chorych z niewydolnością serca jest propagowanie i wdrażanie aktywności fizycznej. Badanie HF-ACTION (*Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training*) wykazało, że wprowadzenie regularnego cyklu ćwiczeń służy bardziej pacjentom z niższym stężeniem sST-2 (141). Powyższa grupa jest mniej narażona na ponowną

hospitalizację i to właśnie ona odnosi najwięcej korzyści z tego typu uzupełnienia podstawowych form leczenia.

Podwyższone stężenie sST-2 jest czynnikiem determinującym ryzyko nagłej śmierci sercowej w niewydolności serca i dostarcza dodatkowych informacji w stosunku do peptydów natriuretycznych. Analiza populacji z badania MUSIC (*MUerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca*) obejmującego pacjentów w klasie czynnościowej NYHA I-III z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 45% wykazała wysoką ujemną wartość predykcyjną zarówno sST-2, jak i NT-proBNP w kontekście zagrożenia nagłym zgonem. Stwierdzono, że tylko 4% pacjentów, którzy doświadczyli nagłej śmierci sercowej charakteryzowało się podwyższonymi stężeniami obu markerów (142).

ST-2 i peptydy natriuretyczne wspólnie identyfikują grupę pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca, u których krótkoterminowe ryzyko zgonu pomimo obecności implantowanego kardiowertera-defibrylatora jest duże. Są to osoby, u których wszczepienie układu ICD istotnie nie przedłuży życia i pomimo skutecznych interwencji urządzenia w krótkim czasie dojdzie do zgonu w przebiegu zaawansowanej niewydolności serca (143).

3. CELE PRACY

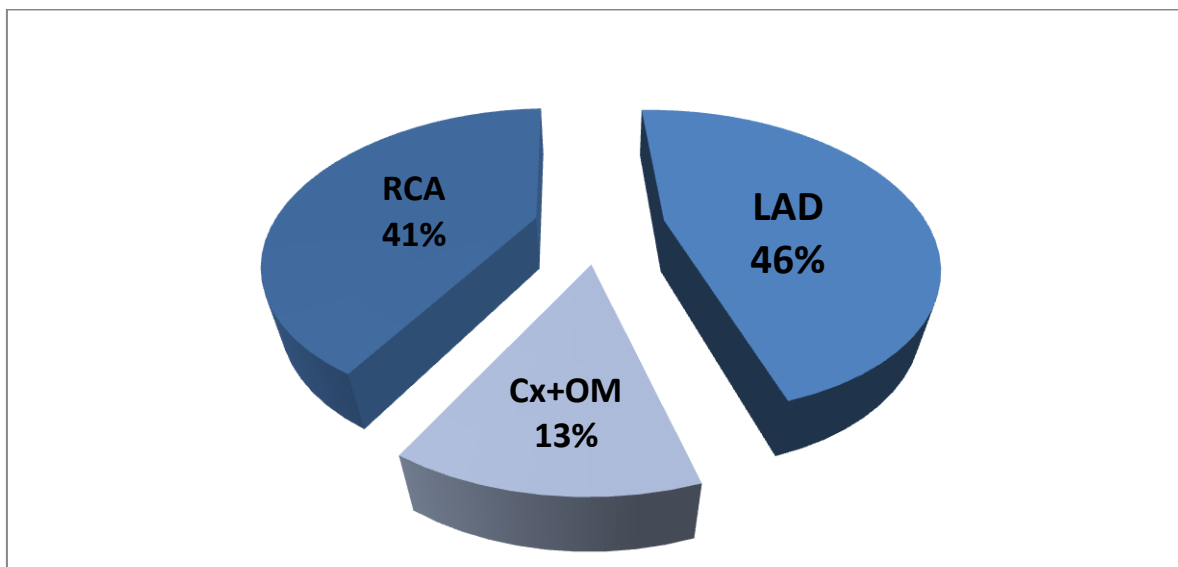
Celem pracy było porównanie wartości diagnostycznej markerów obrazowych (GLS) oraz laboratoryjnych: ST-2, BNP i troponiny I w prognozowaniu niekorzystnego przebiegu klinicznego charakteryzującego się obniżoną tolerancją wysiłku w 6-tygodniowej obserwacji u chorych po pierwszym w życiu zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

4. MATERIAŁ

Badaniem objęto 105 chorych w wieku 60 ± 10.2 lat hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w trybie nagłym z powodu świeżego, pierwszego w życiu zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. Zawał rozpoznano zgodnie z obowiązującą definicją zawału mięśnia sercowego i wytycznymi dotyczącymi stosowania rozpoznań elektrokardiograficznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Z badania wykluczono chorych z:

- przebytym wcześniej zawałem mięśnia sercowego,
- istniejącym wcześniej uszkodzeniem mięśnia sercowego (pozapalne, idiopatyczne, toksyczne, niedokrwienne),
- istotnymi wadami zastawkowymi,
- rytmem serca innym niż zatokowy,
- po implantacji stymulatora serca,
- chorobami płuc i oskrzeli z istotnym upośledzeniem parametrów spirometrycznych (<80% normy),
- toczniem rumieniowatym układowym,
- schorzeniami układu ruchu uniemożliwiającymi przeprowadzenie testu wysiłkowego,
- zaburzeniami psychicznymi uniemożliwiającymi współpracę podczas badania.

Rycina 1. Naczynie dozawałowe w badanej populacji



Grupa badana obejmowała 27 kobiet i 78 mężczyzn. Spośród osób badanych, 69 chorowało na nadciśnienie, 20 na cukrzycę, 58 paliło tytoń. Wskaźnik masy ciała wynosił $28.0 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$. Naczyniem odpowiedzialnym za zawał było LAD (*left anterior descending artery*, gałąź przednia zstępująca) u 46%; RCA (*right coronary artery*, prawa tętnica wieńcowa) u 41% i Cx/OM (*circumflex artery*, gałąź okalająca/*obtuse marginal artery*, gałąź marginalna) u 13%.

Trzydziestu zdrowych ochotników dobranych pod względem płci i wieku stanowiło grupę kontrolną, utworzoną celem uzyskania wartości referencyjnych dla ST-2. Wszyscy uczestnicy badania zostali pisemnie poinformowani o celu i przebiegu badania oraz wyrazili na nie świadomą zgodę. Badania przeprowadzono zgodnie z postanowieniami Deklaracji Helsińskiej. Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (nr KB - 412/2015 z dnia 22.10.2015).

5. METODA

5.1 Elektrokardiografia

Rozpoznanie zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST postawiono na podstawie objawów klinicznych i standardowego dwunastoodprowadzeniowego zapisu elektrokardiograficznego wykonanego przy przyjęciu do Kliniki. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi stosowania rozpoznań elektrokardiograficznych z 2010 roku za kryteria rozpoznania przyjęto:

- uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach V2-V3 o co najmniej:
 - 0.15mV u kobiet,
 - 0,20mV u mężczyzn w wieku powyżej 40lat,
 - 0.25mV u mężczyzn w wieku poniżej 40lat,
- uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach innych niż V2-V3 o co najmniej 0.10mV
- uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach V7-V9 o co najmniej 0.05mV

5.2 Angiografia

U wszystkich chorych wykonano w trybie pilnym koronarografię w Pracowni Hemodynamiki Kliniki Kardiologii przy użyciu angiografu Innova (GE Healthcare). Preferowanym dostępem naczyniowym był dostęp przez prawą tętnicę promieniową. Na podstawie obrazu angiograficznego uzyskanego w standardowych projekcjach dokonano identyfikacji tętnicy dozawałowej. Wszyscy chorzy zostali poddani zabiegowi udrożnienia tętnicy dozawałowej i pierwotnej angioplastyki z użyciem stentu uwalniającego lek antymitotyczny.

5.3 Echokardiografia

Przezskłatkowe, dwuwymiarowe badanie echokardiograficzne zostało wykonane w Pracowni Echokardiografii Kliniki Kardiologii przed wypisem z Kliniki, najpóźniej w dniu wypisu oraz po 6 tygodniach od wypisu. Rejestrację obrazów wykonano aparatem echokardiograficznym Vivid E9 (GE Healthcare, Vingmed Ultrasound, Horten, Norwegia) wyposażonym w wieloczęstotliwościową głowicę 2.5 MHz. Zastosowano standardowe projekcje wykorzystywane w badaniu echokardiograficznym i bramkowanie elektrokardiograficzne. Uzyskane obrazy zapisano na dysku twardym aparatu echokardiograficznego a następnie przeniesiono do zewnętrznego urządzenia z oprogramowaniem umożliwiającym przeprowadzenie analizy w trybie offline (EchoPAC, PC v 113, GE Healthcare). Pomiary parametrów struktury i funkcji mięśnia sercowego zostały wykonane zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego i Europejskiej Asocjacji Obrazowania Serca i Naczyń z 2015 roku (144).

W projekcji przymostkowej w osi długiej wykonano pomiary wymiaru końcoworozkurczowego i końcowoskurczowego lewej komory, końcoworozkurczowej grubości przegrody międzykomorowej i ściany tylnej, wymiaru lewego przedsionka i średnicy aorty. Pomiary końcoworozkurczowe wykonano na szczycie załamka R jednocześnie rejestrowanego zapisu elektrokardiograficznego. Za moment wykonania pomiarów końcowoskurczowych przyjęto najmniejszy wymiar lub powierzchnię lewej komory w kolejnych klatkach zarejestrowanego obrazu.

Masę mięśnia lewej komory wyliczono ze wzoru Devereux:

$$\text{LVM} = 0.8 \times [1.04 (\text{LVEDD} + \text{IVS} + \text{PW})^3 - \text{LVEDD}^3] + 0.6 \text{ g}$$

Do obliczenia indeksu sferyczności lewej komory wykorzystano pomiary osi krótkiej i długiej lewej komory uzyskane w projekcji koniuszkowej czterojamowej.

$$\text{VSI} = \text{os\c{d}ługa} / \text{os\c{d}kr\c{ot}ka}$$

Pomiaru prawej komory dokonano w zmodyfikowanej projekcji koniuszkowej czterojamowej.

5.3.1 *Pomiary wolumetryczne*

Objętość końcoworozkurczową (EDV, *end diastolic volume*), końcowoskurczową (ESV, *end systolic volume*) i frakcję wyrzutową lewej komory wyliczono w oparciu o zmodyfikowaną regułę dwuwymiarową Simpsona zakładającą sferyczność kształtu lewej komory. Za wymiar osi długiej przyjęto odległość pomiędzy środkiem linii łączącej końce pierścienia mitralnego i najbardziej od niego oddalonym punktem koniuszka znajdującym się po wewnętrznej stronie jamy lewej komory. Podczas akwizycji dążono do maksymalizacji powierzchni jamy lewej komory bez skracania jej dłuższego wymiaru.

Objętość wyrzutową lewej komory (SV, *stroke volume*) wyliczono ze wzoru:

$$\text{SV} = \text{EDV} - \text{ESV}$$

Objętość lewego przedsionka wyliczono z algorytmu sumacji dysków na podstawie manualnego obrysu wsierdzia przedsionka w projekcji czterojamowej.

Dla pomiarów wolumetrycznych przeprowadzono indeksację na powierzchnię ciała wyliczoną ze wzoru Dubois:

$$S = 0.007184 \times \text{wzrost}^{0.725} \times \text{masa ciała}^{0.425}$$

5.3.2 Funkcja skurczowa i rozkurczowa

Fracja wyrzutowa lewej komory została wyliczona metodą dysków (ze zmodyfikowanego wzoru Simpsona) na podstawie pomiarów powierzchni jamy lewej komory w projekcjach czterojamowej i dwujamowej z wykorzystaniem założenia jej sferycznego kształtu.

$$EF = (EDV - ESV) / EDV \times 100\%$$

Do oceny funkcji rozkurczowej lewej komory zastosowano dopler fali pulsacyjnej (PW, pulsed wave Doppler) i tkankową echokardiografię dopplerowską (TDI, tissue Doppler echocardiography).

Pomiaru maksymalnej prędkości fali wczesnego napływu (E), maksymalnej prędkości napływu w czasie skurczu przedsionka (A), stosunku E/A oraz czasu deceleracji fali wczesnego napływu (DT) dokonano w projekcji koniuszkowej czterojamowej, umieszczając bramkę doplera fali pulsacyjnej pomiędzy końcami płatków otwartej zastawki mitralnej.

Przy użyciu spektralnego doplera tkankowego mierzono wczesnorozkurczową prędkość pierścienia zastawki mitralnej (e`), umieszczając bramkę w zakresie bocznej i przyśrodkowej części pierścienia mitralnego w projekcji koniuszkowej czterojamowej. Stosunek maksymalnej prędkości fali wczesnego napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia zastawki mitralnej, będącej wartością średnią z prędkości części bocznej i

przyśrodkowej pierścienia (E/e') zastosowano do oszacowania ciśnienia napełniania lewej komory.

Ocenę funkcji skurczowej prawej komory przeprowadzono w oparciu o pomiar amplitudy ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej (TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*). Pomiar wykonano w projekcji koniuszkowej czterojamowej pozycjonując znacznik wzdłuż osi ruchu bocznej części pierścienia zastawki trójdzielnej używając prezentacji jednowymiarowej (M-mode) pod kontrolą obrazu dwuwymiarowego.

5.3.3 Analiza odkształcenia podłużnego lewej komory

Analizę odkształcenia podłużnego lewej komory przeprowadzono w 3 standardowych projekcjach koniuszkowych: dwujamowej, trzyjamowej i czterojamowej. Częstotliwość odświeżania obrazu wynosiła 60-70klatek/s. Dostosowano wzmocnienie, kompresję i zakres dynamiczny obrazu tak, aby uzyskać optymalną wizualizację miokardium. Pozostałe parametry obrazowania takie, jak częstotliwość, głębokość i kąt insonacji zostały wystandaryzowane dla wszystkich akwizycji. W trybie offline akwizycje poddano półautomatycznej analizie przy zastosowaniu techniki śledzenia markerów akustycznych przy wykorzystaniu zewnętrznej stacji roboczej z użyciem oprogramowania EchoPAC Software.

W analizie wykorzystano model 18-segmentowy. Po manualnym obrysowaniu wsierdza z zaznaczeniem położenia segmentów podstawnych i koniuszka program definiował grubość ściany i dzielił obszar analizy (ROI, *region of interest*) na 6 segmentów z możliwością manualnej korekty. Oprogramowanie śledziło ruch markerów akustycznych mięśnia sercowego; segmenty o niedostatecznej jakości wizualizacji były ręcznie korygowane lub w przypadku nieefektywności tego zabiegu wyłączane z analizy. Wartość odkształcenia

podłużnego była mierzona w najniższym punkcie ujemnego wychylenia krzywej odkształcenia i prezentowana jako średnia wyliczona z wartości odkształcenia wszystkich segmentów.

5.4 Spiroergometria

Badanie spiroergometryczne wykonano w Pracowni Elektrokardiograficznej Kliniki Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego. Analizę gazów oddechowych prowadzono przy zastosowaniu modułu pomiarowego Ganshorn PowerCube Ergo. Przed każdym badaniem, co najmniej 30 minut po włączeniu urządzenia, przeprowadzano kalibrację analizatora gazów przy zastosowaniu wzorcowej mieszaniny gazów, a 1 raz w tygodniu przeprowadzano kalibrację objętościową przepływomierza, zgodnie z zaleceniami producenta. Chorzy zostali zapoznani z techniką wykonania badania.

Przed rozpoczęciem testu u każdego pacjenta wykonano spoczynkowe badanie spirometryczne celem wykluczenia choroby układu oddechowego upośledzającej tolerancję wysiłku. Obciążenie wysiłkiem zostało przeprowadzone na bieżni ruchomej według zmodyfikowanego protokołu Bruce. Wskazaniem do przerwania badania były:

- osiągnięcie $RER \geq 1.1$
- duszność lub ból stenokardialny uniemożliwiający kontynuowanie wysiłku
- diagnostyczne obniżenia odcinka ST
- złożone komorowe zaburzenia rytmu serca
- wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego > 200 mmHg i/lub rozkurczowego > 120 mmHg.

- zmęczenie
- życzenie pacjenta

W sposób ciągły było mierzone wydalenie dwutlenku węgla, wentylacja i zużycie tlenu. Szczytowe zużycie tlenu stanowiło wartość średnią z ostatnich 30 sekund pomiaru. Należne dla płci i wieku maksymalne zużycie tlenu zostało określone na podstawie wzoru Wassermana:

Mężczyźni : VO_2 [l/min] = masa ciała x [50.72 - (0.372 x wiek)]/1000

Kobiety : VO_2 [l/min] = (masa ciała + 42.8) x [22.78 - (0.17 x wiek)]/1000. (145)

Dodatkowo obciążenie wysiłkiem zostało przedstawione w postaci równoważników metabolicznych wyliczonych na podstawie kąta nachylenia i prędkości bieżni. W sposób ciągły wyliczane były dodatkowe parametry spiroergometryczne: RER, VE/VCO₂ i odsetek należnego zużycia tlenu. Wskaźnik wymiany oddechowej (RER = VCO₂/VO₂) jest ilorazem ilości wydalanego dwutlenku węgla i ilości pochłanianego tlenu. Odzwierciedla on stopień nasilenia przemian beztlenowych podczas wysiłku i uważany jest za jeden z najlepszych markerów maksymalnego, a więc miarodajnego wysiłku. Ekwiwalent wentylacyjny dla dwutlenku węgla (VE/VCO₂) stanowi iloraz wentylacji minutowej oraz ilości wydalanego dwutlenku węgla i odzwierciedla zaburzenia pomiędzy perfuzją płuc a wentylacją.

5.5 ST-2

U wszystkich pacjentów w ciągu pierwszych 4 dni od zawału pobrano krew celem oznaczenia ST-2, BNP, troponiny I. Oznaczenie zostało wykonane w

surowicy krwi żyłnej przy zastosowaniu komercyjnych testów przez laboratorium naukowe Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Stężenie ST-2 oznaczono przy użyciu testu Quantikine ELISA Human ST2/IL-1 R4 Immunoassay (R&D Systems, Inc. Minneapolis, MN, USA), wykorzystującego tzw. metodę kanapkową. Jest to ilościowa metoda immunoenzymatyczna oparta na reakcji antygen-przeciwciało z wykorzystaniem monoklonalnych specyficznych przeciwciał dla ludzkiej ST-2 immobilizowanych na mikroplątce. Średnia granica oznaczalności dla testu wynosiła 5.1 pg/ml. Wykorzystany zestaw wykrywa zarówno niezwiązane ST-2 jak i ST-2 związane z IL-33. Zmienność wewnątrzseryjna i międzyseryjna wynosiła. Powtarzalność pomiarów wyrażona za pomocą współczynnika zmienności (CV, *coefficient of variation*) wynosiła 4.5-5.6% (wewnątrzseryjna) oraz 5.4-7.1% (międzyseryjna).

5.6 BNP

Stężenie BNP oznaczono przy użyciu testu Architect BNP (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, U.S.A.) wykorzystującego metodę immunochemiluminescencyjną. Pod wpływem reakcji antygen - przeciwciało znaczniki luminescencyjne emitują światło o określonej długości fali. Pomiar intensywności emitowanego promieniowania służy do oznaczania stężenia BNP. Granica oznaczalności dla testu wynosiła 5.8 pg/L. Powtarzalność pomiarów wyrażona za pomocą współczynnika zmienności (CV) wynosiła 1.7-6.7%.

5.7 Troponina I

Stężenie troponiny oznaczono przy użyciu testu ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, U.S.A.) wykorzystującego metodę immunochemiluminescencyjną. Granica oznaczalności

dla testu wynosiła 1.9 ng/l. Powtarzalność pomiarów wyrażona za pomocą współczynnika zmienności (CV) wynosiła 2.3-5.8%.

5.8 Analiza statystyczna danych

Zmienne ciągłe o rozkładzie normalnym przedstawiono w tabelach jako średnią \pm odchylenie standardowe, zmienne ciągłe o rozkładzie innym niż normalny jako medianę i rozstęp kwartylny, zmienne dychotomiczne jako ilość i odsetek. Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$. Normalność rozkładu sprawdzono przy użyciu testów Kolmogorova - Smirnova. BNP i troponina w badanej populacji miały rozkład prawoskośny w związku z czym przeprowadzono transformację Boxa-Coxa i do dalszych analiz wykorzystano uzyskane w ten sposób wartości.

Badaną populację analizowano w oparciu o dwa podziały. Pierwszego z nich dokonano w oparciu o maksymalne zużycie tlenu w teście spiroegrometrycznym, przyjmując wartość 80% należnego dla płci i wieku zużycia tlenu jako punkt odcięcia. Wydzielone grupy porównano pod względem czynników klinicznych, parametrów morfologii i funkcji serca, odkształcenia podłużnego lewej komory i wyników uzyskanych w teście spiroergometrycznym. Następnie wykreślono krzywe ROC dla najważniejszych parametrów klinicznych i echokardiograficznych celem predykcji zużycia tlenu poniżej 80% wartości należnych w obserwacji 6 tygodniowej. Wartość pól pod krzywą (AUC, *area under curve*) dla tych parametrów porównano pomiędzy sobą za pomocą testu z.

Drugiego podziału na grupy dokonano w oparciu o uzyskany na podstawie analizy ROC punkt odcięcia wartości odkształcenia podłużnego, będącego markerem z najwyższym AUC, wynoszący 12.3%. Wydzielone grupy porównano pod względem parametrów analogicznych jak w przypadku pierwszego podziału.

Celem analizy istotności różnic międzygrupowych, zastosowano test t-studenta dla zmiennych niezależnych oraz test chi-kwadrat dla zmiennych dychotomicznych. Dla porównań stężenia ST-2 w podgrupach z niższym i wyższym szczytowym zużyciem tlenu i grupie kontrolnej użyto jednoczynnikowej analizy wariancji z testem Fishera dla porównań post-hoc.

Zależności pomiędzy czynnikami badano przy użyciu jednoczynnikowej i wieloczynnikowej regresji liniowej oraz regresji logistycznej. Modele wieloczynnikowej regresji liniowej krokowej postępującej wykorzystano do identyfikacji czynników wpływających na szczytowe pochłanianie tlenu. Modele regresji logistycznej zastosowano do wyselekcjonowania czynników predykcyjnych upośledzonej tolerancji wysiłku definiowanej jako szczytowe zużycie tlenu < 80% wartości należnej dla płci i wieku. Przyrost wartości predykcyjnej w odniesieniu do upośledzonej tolerancji wysiłku po uwzględnieniu kolejnego czynnika oceniano w oparciu o analizę z użyciem modeli zagnieżdżonych. Celem określenia efektu reklasifikacji po dodaniu BNP, ST-2 oraz GLS do modelu predykcyjnego zastosowano analizę NRI (*net reclassification improvement*) opartą o podejście jednorodne (*category-free approach*). W analizie statystycznej danych wykorzystano program Statistica Version 12 (StatSoft, Inc, Tulsa, OK, USA).

6. WYNIKI

Na podstawie wartości szczytowego zużycia tlenu uzyskanego w teście spiroergometrycznym wykonanym po 6 tygodniach od zawału badaną populację podzielono na grupę z upośledzoną tolerancją wysiłku ($\downarrow\text{VO}_2$) i grupę z prawidłową tolerancją wysiłku ($\uparrow\text{VO}_2$). Za upośledzoną tolerancją wysiłku ($\downarrow\text{VO}_2$) przyjęto wartość szczytowego zużycia tlenu poniżej 80% normy przewidywanej dla płci i wieku.

Parametry kliniczne i biochemiczne

Grupy $\downarrow\text{VO}_2$ i $\uparrow\text{VO}_2$ nie różniły się istotnie pod względem płci i wieku. Grupa $\downarrow\text{VO}_2$ charakteryzowała się istotnie wyższym wskaźnikiem masy ciała oraz częstszym paleniem tytoniu i występowaniem nadciśnienia. W obu podgrupach chorych stężenie ST-2 było istotnie wyższe niż w referencyjnej grupie osób zdrowych (Rycina 2). W grupie $\downarrow\text{VO}_2$ wykazano wyższe stężenia ST-2, BNP, trójglicerydów oraz ciśnienia rozkurczowego (Tabela 1, Rycina 3). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami $\downarrow\text{VO}_2$ i $\uparrow\text{VO}_2$ w zakresie stężenia troponiny I (Tabela 1, Rycina 4). W grupie $\downarrow\text{VO}_2$ częściej zalecano stosowanie iwabradyny i diuretyków w momencie wypisu ze szpitala (Tabela 1).

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna grup chorych wydzielonych na podstawie maksymalnego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku w teście spiroergometrycznym

	↓VO ₂ N=69	↑VO ₂ N=36	p
Płeć męska	49 (72)	29 (80)	0.36
Wiek [lata]	59.8 ± 11.0	60.4 ± 8.9	0.78
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	28.4 ± 3.7	26.9 ± 3.0	0.03
Nadciśnienie	50 (72)	19 (53)	0.04
Cukrzyca	15 (22)	5 (13)	0.33
Palenie aktualnie lub w przeszłości	45 (65)	13 (35)	0.01
Lokalizacja zawału [LAD]	38 (55)	18 (50)	0.62
ST-2 [ng/ml]	20.8 ± 7.8	17.3 ± 6.8	0.02
BNP [pg/ml]	135.9 (75.2-287.4)	80.4 (60.8-136.2)	0.03
Troponina I [ng/ml]	34.1 (7.6-83.2)	36.6 (11.1-52.3)	0.38
Hemoglobina [g/dl]	14.3 ± 1.5	14.4±1.4	0.74
Glukoza [mg/dl]	166 ± 95	136 ± 27	0.06
Kreatynina [mg/dl]	1.2 ± 1.2	1.0 ± 0.2	0.32
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	76 ± 20	77 ± 19	0.56
Cholesterol całkowity [mg/dl]	201 ± 36	199 ± 35	0.78
LDL [mg/dl]	128 ± 34	130 ± 31	0.77
HDL [mg/dl]	44 ± 10	45 ± 7	0.59
Trójglicerydy [mg/dl]	148 ± 70	117 ± 45	0.01
Ciśnienie tętnicze skurczowe [mmHg]	127 ± 17	123 ± 16	0.25
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe [mmHg]	74 ± 12	69 ± 9	0.03

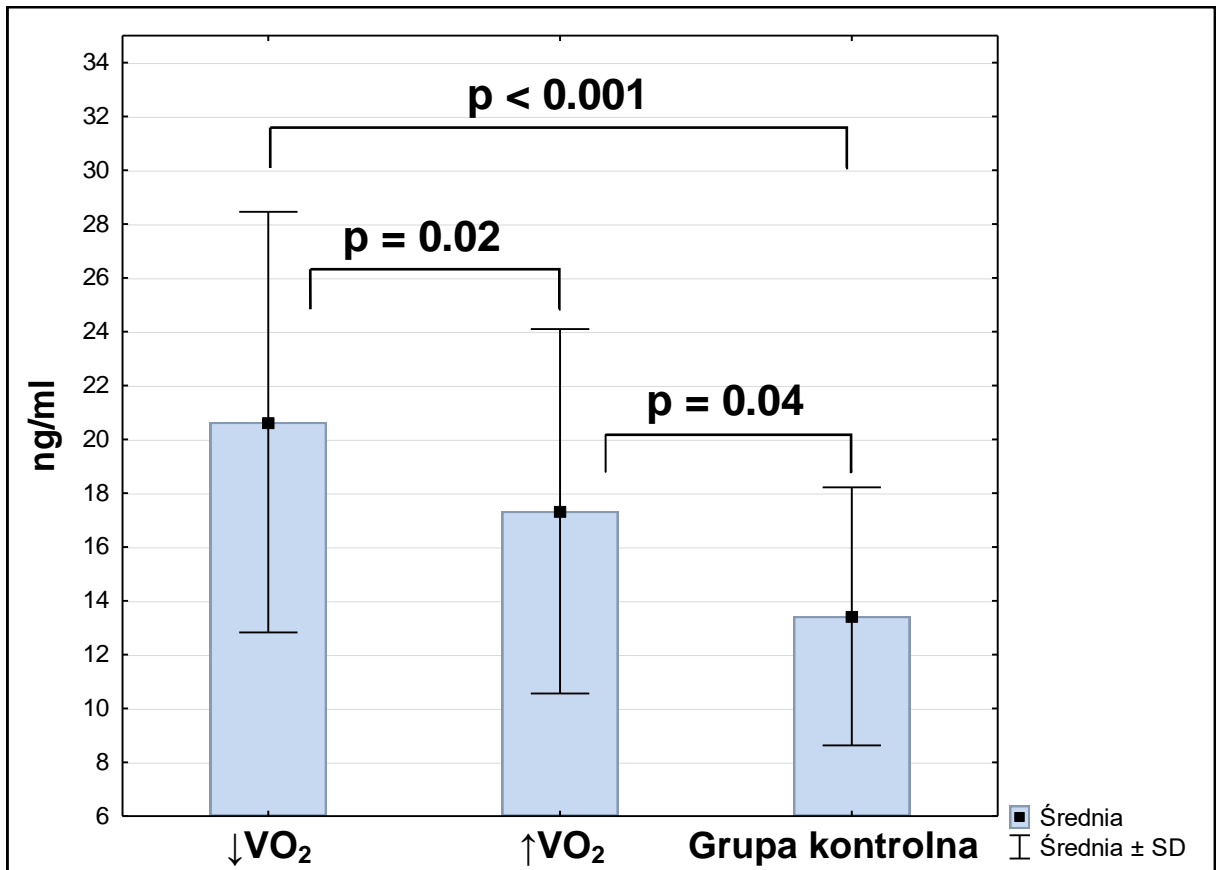
Podwójne leczenie przeciwplatek	69 (100)	36 (100)	1.0
β-adrenolityk	66 (96)	36 (100)	0.20
Iwabradyna	10 (15)	0 (0)	0.016
Antagonista aldosteronu	15 (22)	4 (11)	0.18
Diuretyk	14 (20)	0 (0)	0.003
ACE inhibitor	66 (96)	34 (95)	0.78

Podane wartości reprezentują średnią ± odchylenie standardowe, ilość (odsetek) lub medianę (rozstęp kwartylny)

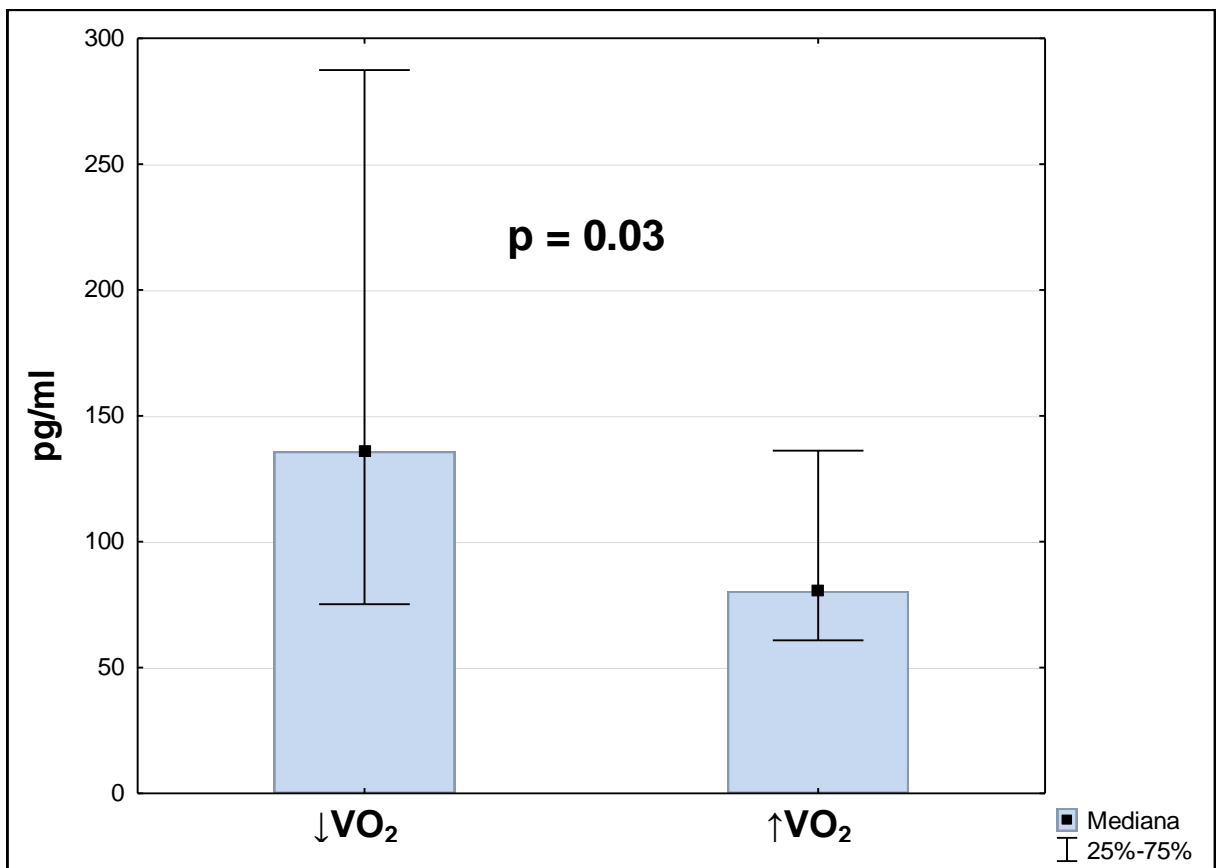
↓VO₂- grupa chorych, którzy w teście spiroergometrycznym nie osiągnęli 80% przewidywanego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku

↑VO₂- grupa chorych, którzy w teście spiroergometrycznym osiągnęli co najmniej 80% przewidywanego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku

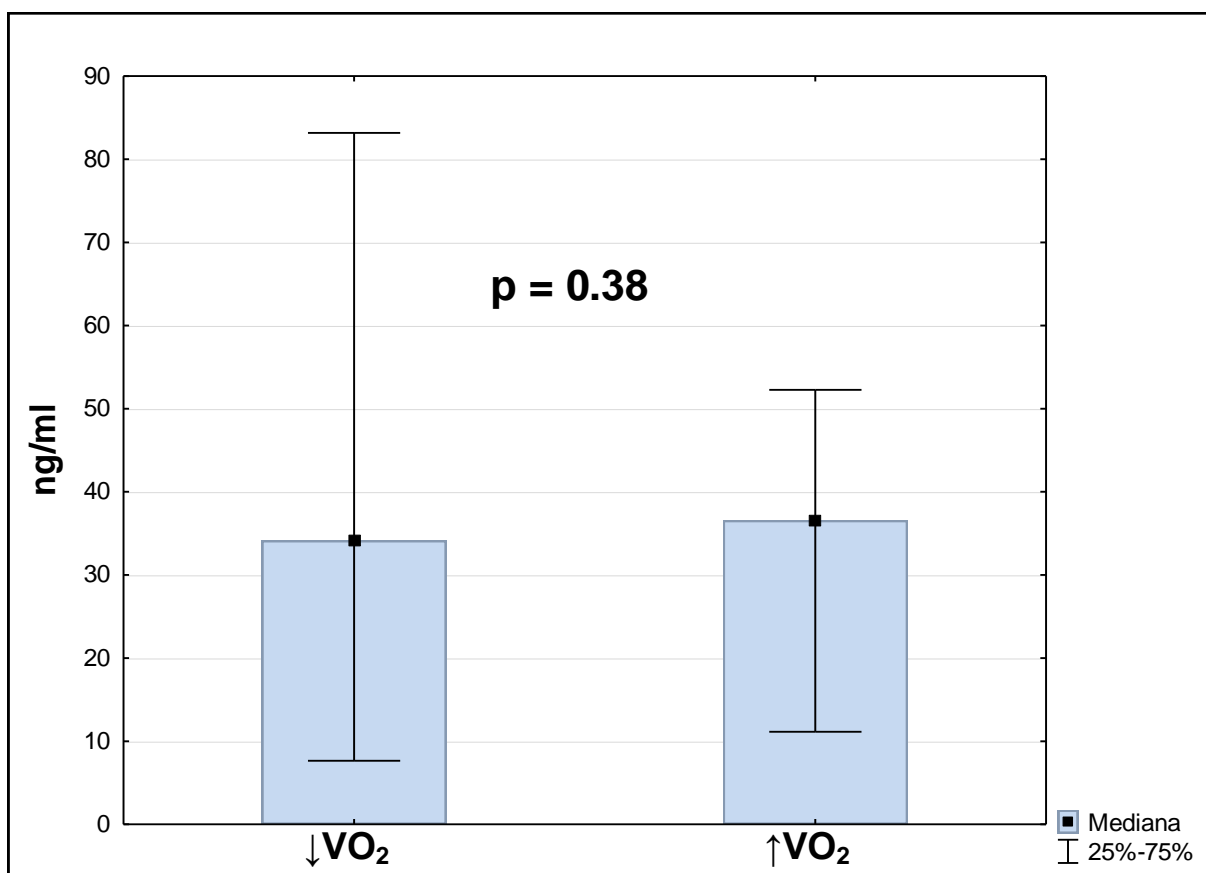
Rycina 2. Stężenie ST-2 w grupach $\downarrow\text{VO}_2$ i $\uparrow\text{VO}_2$ oraz w grupie kontrolnej



Rycina 3. Stężenie BNP w grupie z niższą i wyższą tolerancją wysiłku



Rycina 4. Stężenie troponiny I grupie z niższą i wyższą tolerancją wysiłku



Morfologia i funkcja serca

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami $\downarrow\text{VO}_2$ i $\uparrow\text{VO}_2$ w zakresie parametrów takich, jak: wymiar końcoworozkurczowy i końcowoskurczowy lewej komory, wskaźnik masy mięśnia lewej komory, wskaźnik sferyczności lewej komory, wymiar prawej komory, wymiar lewego przedsionka, grubość przegrody międzykomorowej i grubość ściany tylnej w badaniu wykonanym przy wypisie z Kliniki (Tabela 2). Wymiar końcoworozkurczowy lewej komory zmniejszył się istotnie po 6 tygodniach w grupie $\uparrow\text{VO}_2$. Pozostałe parametry morfologii mięśnia sercowego nie uległy zmianie po 6 tygodniach od zawału (Tabela 2). W grupie $\downarrow\text{VO}_2$ wartość odkształcenia podłużnego w badaniu wyjściowym była istotnie niższa niż w grupie $\uparrow\text{VO}_2$ (Rycina 5). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie przyrostu tego parametru po 6 tygodniach od zawału (Rycina 6). W badaniu wykonanym po 6 tygodniach w grupie $\uparrow\text{VO}_2$ wykazano istotną poprawę funkcji skurczowej prawej komory wyrażoną za pomocą TAPSE. Wartość frakcji wyrzutowej lewej komory oraz E/e' nie różniła się istotnie pomiędzy grupami ani w badaniu wykonanym przy wypisie ani w badaniu po 6 tygodniach. Wykazano natomiast istotnie wyższe średnie wartości fali e' w grupie $\uparrow\text{VO}_2$ po 6 tygodniach od zawału (Tabela 3).

Tabela 2. Wskaźniki strukturalne serca w grupach chorych wydzielonych na podstawie maksymalnego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku w teście spiroergometrycznym

Parametr	Wyściowo (przy wypisie)			Zmiana po 6 tygodniach (Δ)		
	\downarrow VO ₂ N=69	\uparrow VO ₂ N=36	p	\downarrow VO ₂ N=69	\uparrow VO ₂ N=36	p
Wymiar końcoworozkurczowy lewej komory [mm]	51.2 ± 5.7	50.7 ± 4.6	0.65	-0.20 ± 3.62	-1.61 ± 2.86	0.04
Wymiar końcowoskurczowy lewej komory [mm]	32.6 ± 6.3	32.0 ± 5.5	0.63	0.49 ± 5.33	-0.91 ± 3.27	0.15
Kończoworozkurczowa grubość przegrody międzykomorowej [mm]	12.7 ± 2.3	12.1 ± 2.0	0.19	-0.49 ± 2.16	-0.39 ± 1.73	0.81
Kończoworozkurczowa grubość ściany tylnej [mm]	9.9 ± 1.4	9.6 ± 1.5	0.31	-0.49 ± 1.71	-0.44 ± 1.53	0.88
Wymiar lewego przedsionka [mm]	40.6 ± 6.2	42.0 ± 4.3	0.23	-0.20 ± 9.47	-0.74 ± 3.44	0.74
Wymiar prawej komory [mm]	29.0 ± 4.0	28.7 ± 4.7	0.73	2.24 ± 4.8	3.30 ± 5.8	0.32
Wskaźnik masy mięśnia lewej komory [g/m ^{2.7}]	116.3 ± 30.5	110.2 ± 25.8	0.31	-7.3 ± 17.6	-11.0 ± 17.1	0.30
Wskaźnik sferyczności lewej komory	1.84 ± 0.20	1.91 ± 0.18	0.08	-0.05 ± 0.21	-0.08 ± 0.27	0.53

Podane wartości reprezentują średnią ± odchylenie standardowe

\downarrow VO₂ - grupa chorych, którzy w teście spiroergometrycznym nie osiągnęli 80% przewidywanego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku

\uparrow VO₂ - grupa chorych, którzy w teście spiroergometrycznym osiągnęli co najmniej 80% przewidywanego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku

Δ - wartości pomiarów w badaniu kontrolnym po 6 tygodniach minus wartości pomiarów wyjściowo

Tabela 3. Wskaźniki czynnościowe serca w grupach chorych wydzielonych na podstawie maksymalnego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku w teście spiroergometrycznym

	Wyściowo (przy wypisie)			Zmiana po 6 tygodniach (Δ)		
	\downarrow VO ₂ N=69	\uparrow VO ₂ N=36	p	\downarrow VO ₂ N=69	\uparrow VO ₂ N=36	p
Frakcja wyrzutowa lewej komory [%]	56.4 ± 9.9	56.2 ± 10.7	0.92	3.72 ± 8.62	3.68 ± 13.61	0.98
Odształcenie podłużne lewej komory - GLS [%]	14.1 ± 4.0	16.5 ± 3.0	0.002	1.48 ± 3.39	1.02 ± 2.80	0.49
Wskaźnik objętości wyrzutowej [ml/m ²]	26.7 ± 6.7	27.9 ± 8.1	0.42	1.25 ± 6.70	1.85 ± 12.47	0.75
Wskaźnik objętości lewego przedsionka [ml/m ²]	26.3 ± 3.1	26.5 ± 1.9	0.72	11.6 ± 10.8	9.8 ± 11.5	0.44
TAPSE [mm]	22.0 ± 3.9	23.0 ± 3.2	0.19	0.03 ± 2.82	1.09 ± 2.20	0.05
E/A	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.7	0.31	0.05 ± 0.65	-0.16 ± 0.44	0.08
e` średnie [cm/s]	7.4 ± 1.9	7.5 ± 1.7	0.79	0.18 ± 1.58	0.87 ± 1.98	0.05
E/e`	11.0 ± 4.2	10.7 ± 3.7	0.72	-0.56 ± 3.82	-1.30 ± 3.32	0.33
Czas deceleracji fali E [ms]	172 ± 34.4	204 ± 48.1	0.001	-3.3 ± 77.2	-13.3 ± 7.5	0.44
Wskaźnik objętości końcoworozkurczowej [ml/m ²]	47.8 ± 14.2	50.0 ± 12.8	0.44	0.14 ± 9.4	0.33 ± 15.1	0.94
Wskaźnik objętości końcowoskurczowej [ml/m ²]	21.3 ± 10.3	22.1 ± 8.3	0.69	-1.1 ± 6.3	-1.5 ± 8.9	0.79

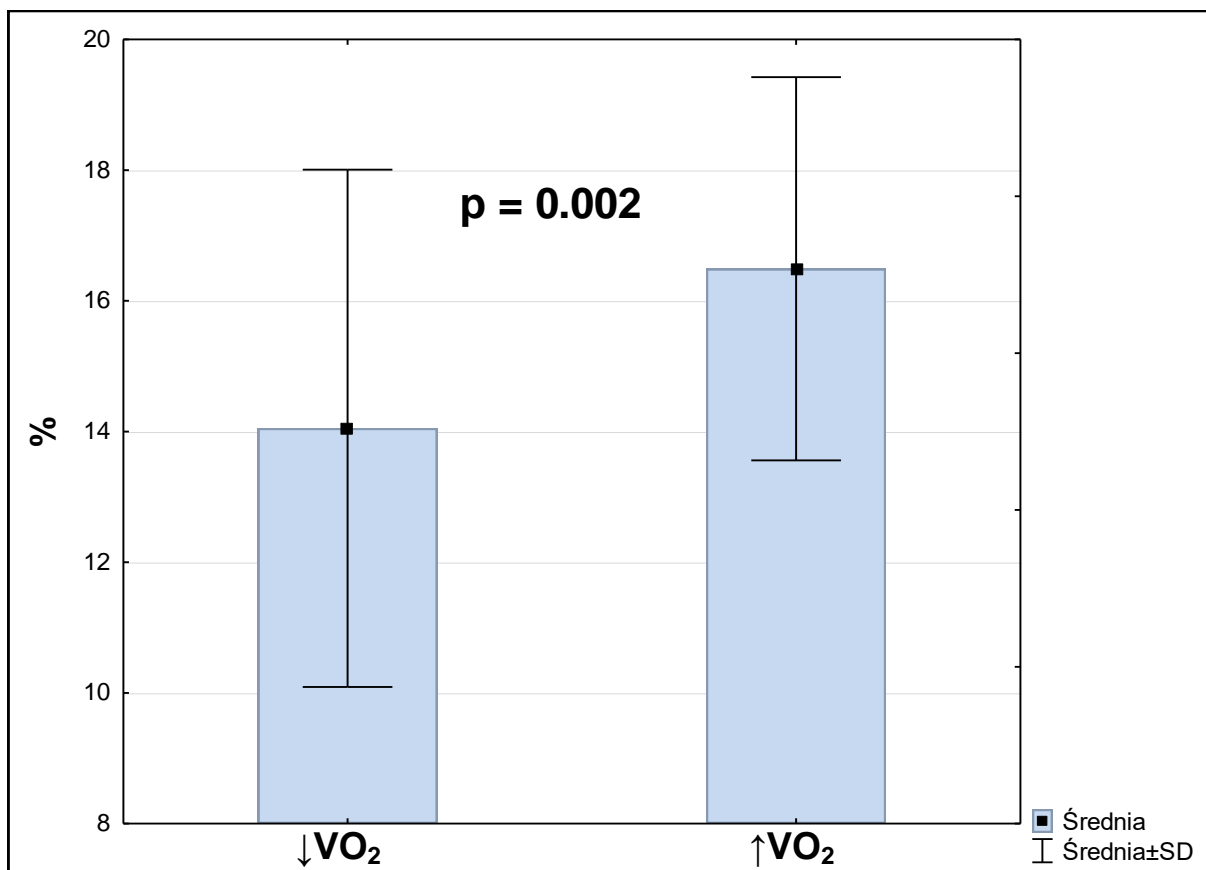
Podane wartości reprezentują średnią ± odchylenie standardowe

\downarrow VO₂- grupa chorych, którzy w teście spiroergometrycznym nie osiągnęli 80% przewidywanego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku

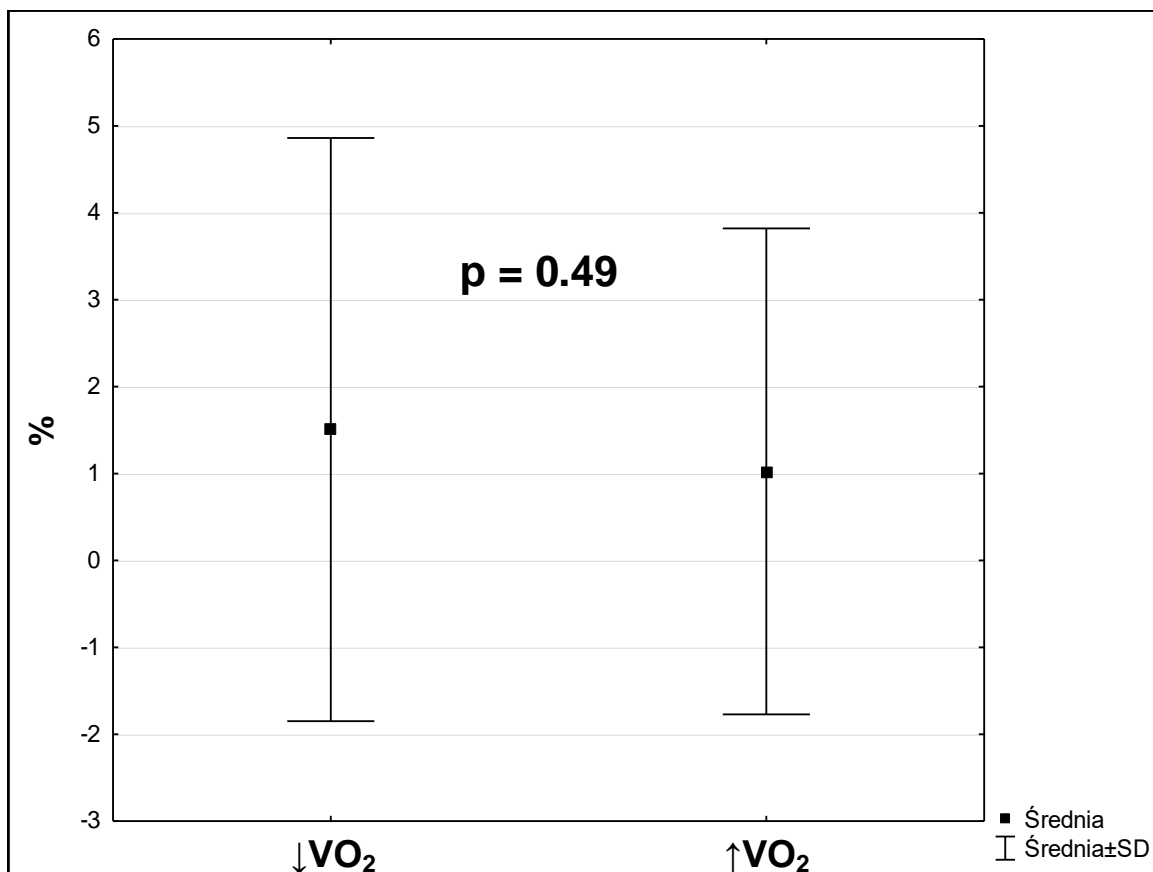
\uparrow VO₂- grupa chorych, którzy w teście spiroergometrycznym osiągnęli co najmniej 80% przewidywanego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku

Δ - wartości pomiarów w badaniu kontrolnym po 6 tygodniach minus wartości pomiarów wyjściowo

Rycina 5. Wartość odkształcenia podłużnego lewej komory wyjściowo w grupie z niższą i wyższą tolerancją wysiłku



Rycina 6. Przyrost odkształcenia podłużnego lewej komory w grupie z niższą i wyższą tolerancją wysiłku



Parametry tolerancji wysiłku

Grupa $\uparrow\text{VO}_2$ charakteryzowała się wyższymi wartościami szczytowego zużycia tlenu, odsetka należnego szczytowego pochłaniania tlenu, wartości MET wyliczonej na podstawie protokołu badania oraz wskaźnika wymiany oddechowej. W grupie $\downarrow\text{VO}_2$ stwierdzono wyższy równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie wartości ciśnienia tętniczego na szczycie wysiłku (Tabela 4).

Tabela 4. Parametry tolerancji wysiłku w badaniu spiroergometrycznym w grupach chorych wydzielonych na podstawie maksymalnego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku

	$\downarrow\text{VO}_2$ N=69	$\uparrow\text{VO}_2$ N=36	p
Szczytowe zużycie tlenu (peak VO_2) [ml/min/kg]	18.4 ± 5.3	25.2 ± 5.6	<0.001
MET wyliczone z protokołu	7.7 ± 2.8	10.0 ± 2.8	<0.001
Wskaźnik wymiany oddechowej (RER)	1.08 ± 0.09	1.16 ± 0.07	<0.001
Odsetek szczytowego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku (predicted peak VO_2) [%]	61.5 ± 11.8	99.2 ± 13.3	<0.001
Równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla (VE/VCO_2)	28.1 ± 6.5	23.2 ± 5.6	<0.001
Ciśnienie tętnicze skurczowe na szczycie wysiłku [mmHg]	157 ± 20	156 ± 19	0.80
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe na szczycie wysiłku [mmHg]	85 ± 10	85 ± 11	0.98

Podane wartości reprezentują średnią ± odchylenie standardowe
 $\downarrow\text{VO}_2$ - grupa chorych, którzy w teście spiroergometrycznym nie osiągnęli 80% przewidywanego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku
 $\uparrow\text{VO}_2$ - grupa chorych, którzy w teście spiroergometrycznym osiągnęli co najmniej 80% przewidywanego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku

ANALIZA ROC

W celu porównania wartości diagnostycznej potencjalnych czynników predykcyjnych upośledzonej tolerancji wysiłku po 6 tygodniach od zawału przeprowadzono analizę z użyciem krzywych ROC dla badanych markerów laboratoryjnych oraz odkształcenia mięśnia sercowego w kierunku podłużnym, jak również w celach porównawczych dla najczęściej stosowanego wskaźnika czynności skurczowej lewej komory - frakcji wyrzutowej i parametru czynności rozkurczowej - wskaźnika E/e' . Wartość pola pod krzywą (AUC) określająca przydatność testu w identyfikacji zaburzeń tolerancji wysiłku wyniosła 0.62 dla ST-2, 0.65 dla BNP, 0.55 dla troponiny, 0.70 dla odkształcenia podłużnego, 0.51 dla frakcji wyrzutowej lewej komory, 0.47 dla wskaźnika E/e' (Ryciny 7-10).

Porównanie AUC dla GLS, które było największe wśród testowanych markerów wykazało, że różniło się ono istotnie w stosunku do pola dla troponiny ($p = 0.02$) i frakcji wyrzutowej ($p < 0.001$), nie różniło się ono natomiast istotnie od pola dla BNP ($p = 0.40$) i ST-2 ($p = 0.28$).

Nie wykazano różnic w zakresie AUC pomiędzy oznaczanymi markerami biochemicznymi, natomiast BNP istotnie przewyższało ocenianą w ten sposób przydatność diagnostyczną EF ($p = 0.03$) i E/e' ($p = 0.009$), a ST-2 tylko E/e' ($p = 0.04$). Przedstawiona analiza wykazała, że parametrem najlepiej identyfikującym chorych z upośledzoną tolerancją wysiłku było globalne odkształcenie mięśnia sercowego lewej komory w kierunku podłużnym (GLS).

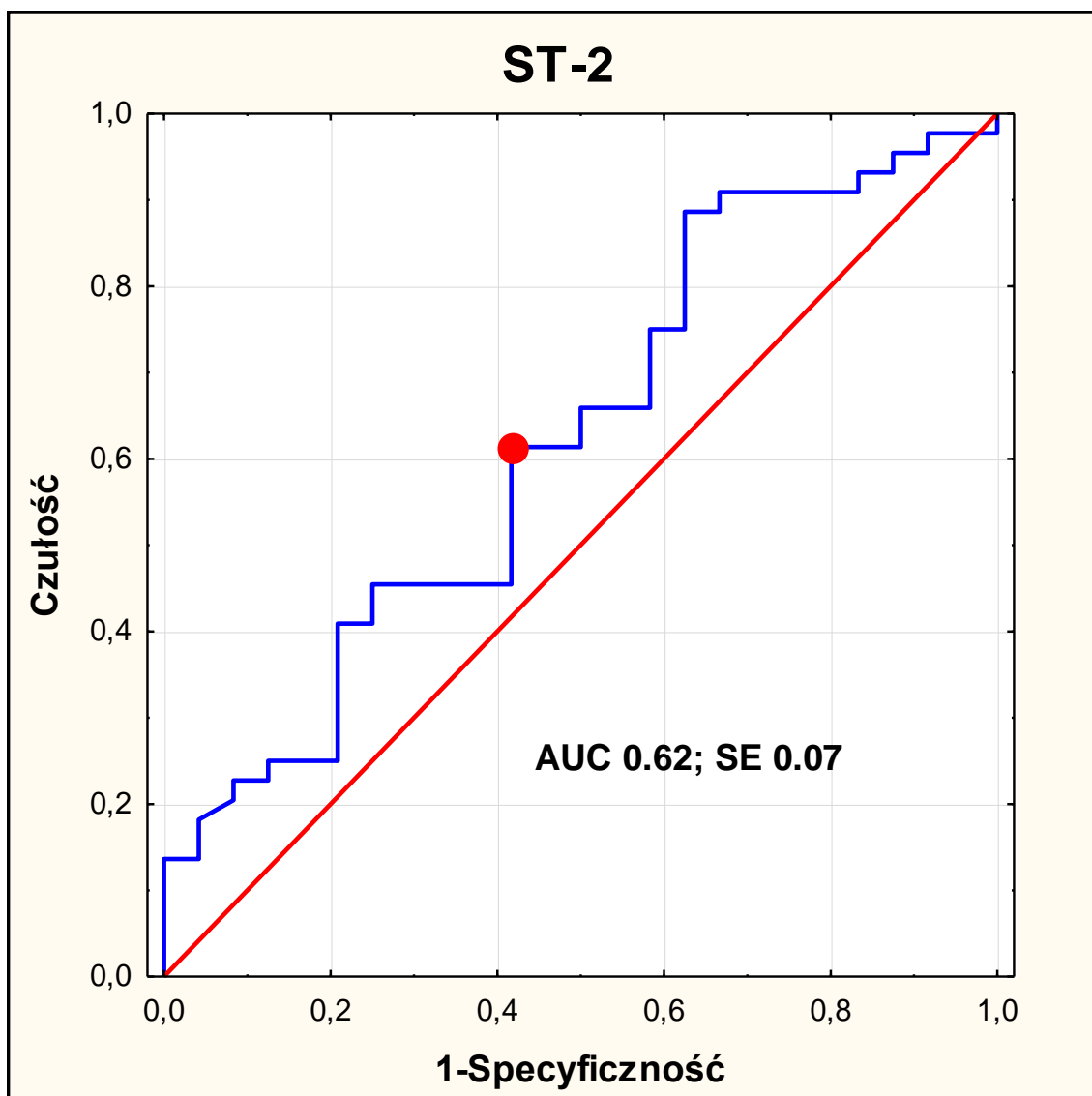
Optymalny punkt odcięcia dla GLS identyfikujący upośledzoną tolerancję wysiłku wynosił 12.3%. Czułość i specyficzność dla tej wartości wynosiły odpowiednio 40% i 96%. Ujemna wartość predykcyjna wynosiła 45%, a dodatnia wartość predykcyjna 95% (Rycina 10).

Optymalny punkt odcięcia dla ST-2 identyfikujący upośledzoną tolerancję wysiłku wynosił 17.8 ng/ml. Czulość i specyficzność dla tej wartości wynosiły odpowiednio 61% i 58%. Ujemna wartość predykcyjna wynosiła 45%, a dodatnia wartość predykcyjna 73% (Rycina 7).

Optymalny punkt odcięcia dla BNP identyfikujący upośledzoną tolerancję wysiłku wynosił 103.2 pg/ml. Czulość i specyficzność dla tej wartości wynosiły odpowiednio 69% i 65%. Ujemna wartość predykcyjna wynosiła 52%, a dodatnia wartość predykcyjna 79% (Rycina 8).

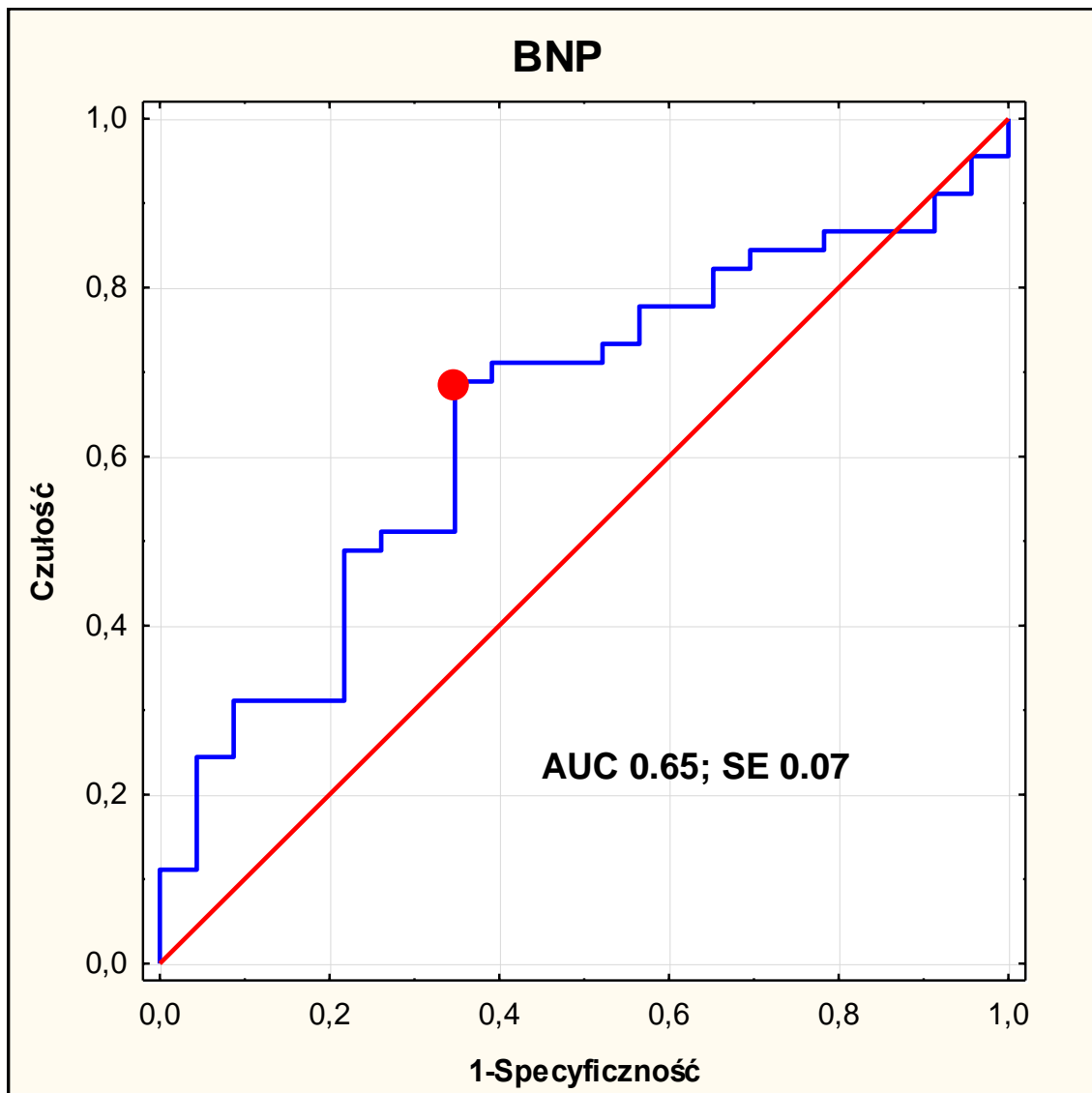
Optymalny punkt odcięcia dla troponiny identyfikujący upośledzoną tolerancję wysiłku wynosił 48.3 ng/ml. Czulość i specyficzność dla tej wartości wynosiły odpowiednio 45% i 75%. Ujemna wartość predykcyjna wynosiła 41%, a dodatnia wartość predykcyjna 78% (Rycina 9).

Rycina 7. Wartość diagnostyczna ST-2 w przewidywaniu maksymalnego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku - krzywa ROC (Receiver Operator Characteristic)



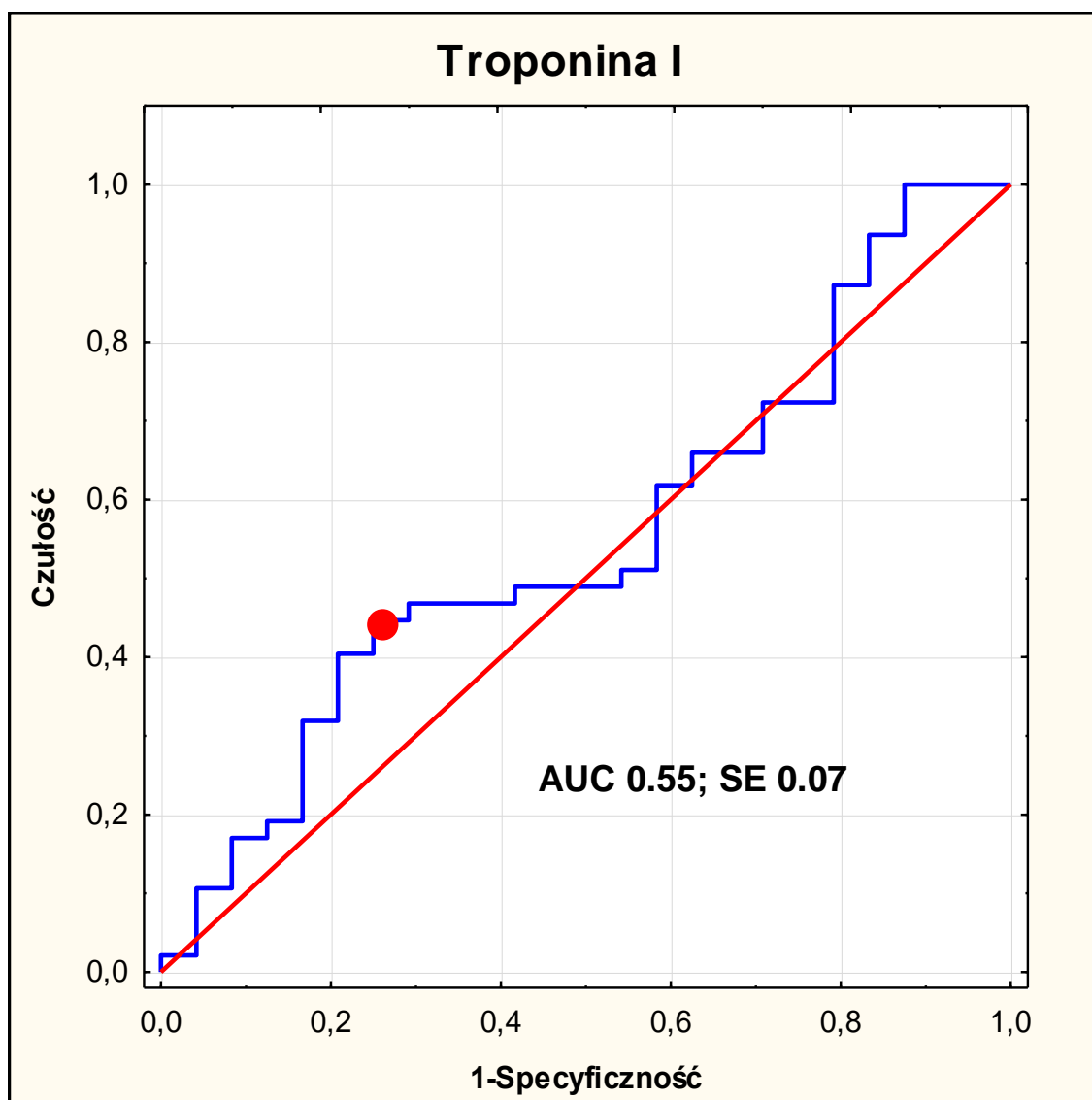
Wartość optymalnego punktu odcięcia = 17.8ng/ml

Rycina 8. Wartość diagnostyczna BNP w przewidywaniu maksymalnego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku - krzywa ROC (Receiver Operator Characteristic)



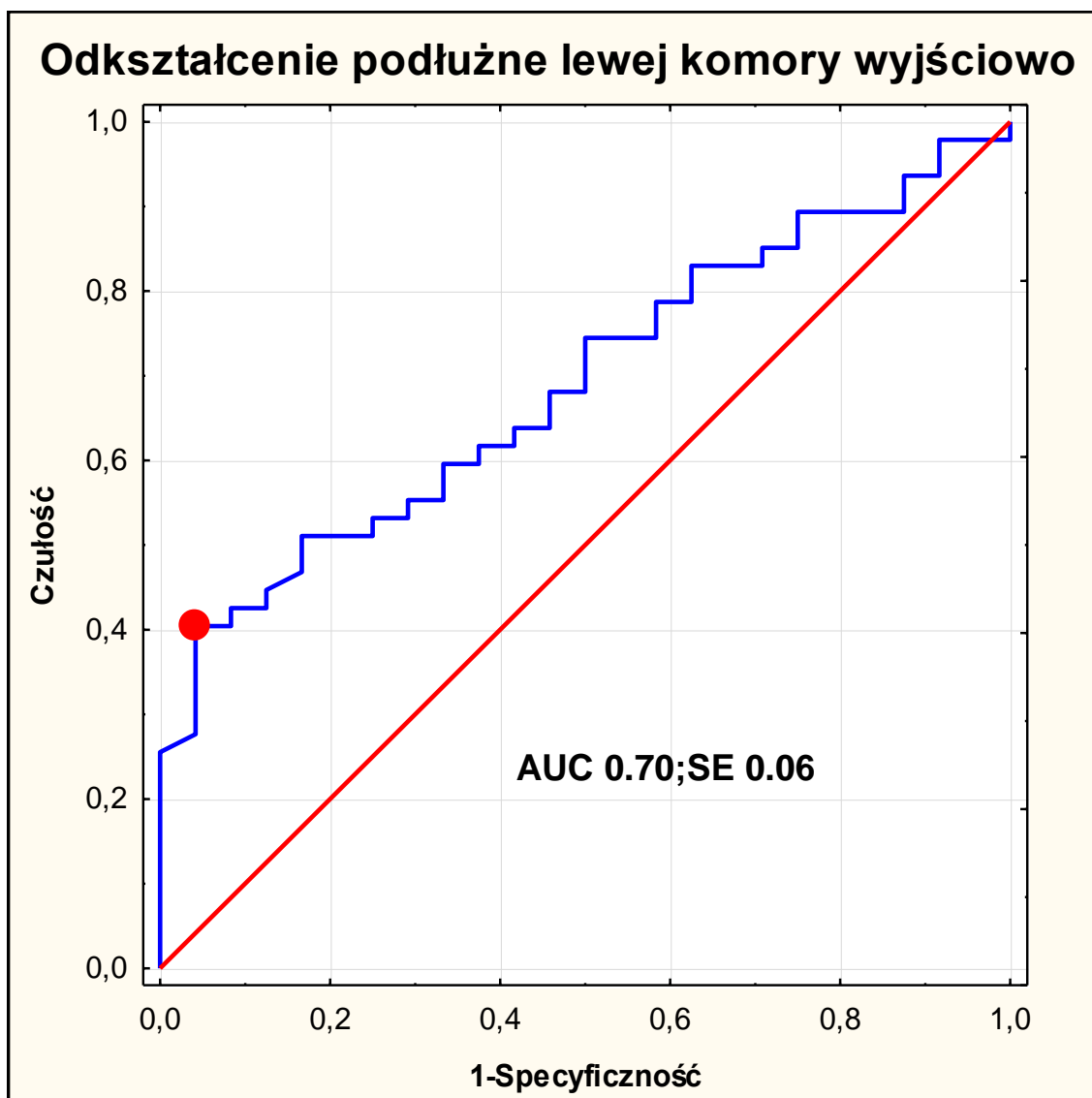
Wartość optymalnego punktu odcięcia = 103.2pg/ml

Rycina 9. Wartość diagnostyczna troponiny w przewidywaniu maksymalnego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku - krzywa ROC (Receiver Operator Characteristic)



Wartość optymalnego punktu odcięcia = 48.3ng/ml

Rycina 10. Wartość diagnostyczna GLS w przewidywaniu maksymalnego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku - krzywa ROC (Receiver Operator Characteristic)



Wartość optymalnego punktu odcięcia = 12.3%

ODKSZTAŁCENIE MIĘŚNIA SERCOWEGO W KIERUNKU PODŁUŻNYM

W oparciu o wartość optymalnego punktu odcięcia odkształcenia mięśnia sercowego w kierunku podłużnym wyznaczonego za pomocą krzywej ROC badaną populację podzielono na 2 grupy: z obniżonymi wartościami odkształcenia podłużnego wynoszącymi poniżej 12.3% (↓GLS) oraz z wyższymi wartościami odkształcenia podłużnego równymi co najmniej 12.3% (↑GLS).

Parametry kliniczne i biochemiczne

W grupie ↑GLS wykazano wyższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego oraz częstszą okluzję gałęzi przedniej zstępującej (LAD) jako przyczynę zawału (Rycina 11). W grupie ↓GLS stwierdzono wyższe wartości ST-2, BNP, troponiny I, oraz większy odsetek zaleceń stosowania iwabradyny i antagonistów receptora mineralokortykoidowego (Tabela 5, Rycina 12-14).

Tabela 5. Charakterystyka demograficzna i kliniczna w grupach wydzielonych w oparciu o optymalny punkt wyznaczony z krzywej ROC dla wyjściowej wartości GLS lewej komory

	↓GLS N=30	↑GLS N=75	p
Płeć męska	19 (62)	59 (78)	0.10
Wiek [lata]	59.5 ± 9.0	60.2 ± 10.7	0.75
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	29.0 ± 3.8	27.7 ± 3.7	0.10
Nadciśnienie	20 (67)	49 (65)	<0.001
Cukrzyca	5 (17)	15 (20)	0.69
Palenie aktualnie lub w przeszłości	18 (62)	40 (54)	0.42
Lokalizacja zawału [LAD]	24 (80)	25 (33)	<0.001
ST-2 [ng/ml]	22.6 ± 6.7	18.2 ± 7.6	0.006
BNP [pg/ml]	278.0 (123.1-538.6)	85.2 (67.0-159.3)	<0.001
Troponina I [ng/ml]	56.3 (28.3-100.9)	31.9 (5.6-65.9)	0.002
Hemoglobina [g/dl]	14.5±1.4	14.3±1.5	0.53
Glukoza [mg/dl]	167 ± 48	151 ± 88	0.35
Kreatynina [mg/dl]	1.0 ± 0.3	1.2 ± 1.1	0.33
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	88 ± 26	87 ± 26	0.85
Cholesterol całkowity [mg/dl]	205 ± 35	199 ± 3	0.14
LDL [mg/dl]	132 ± 35	129 ± 32	0.67
HDL [mg/dl]	46 ± 11	44 ± 8	0.30
Trójglicerydy [mg/dl]	135 ± 38	137 ± 73	0.88
Ciśnienie tętnicze skurczowe	120 ± 16	128 ± 16	0.02
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe	69 ± 11	73 ± 11	0.09

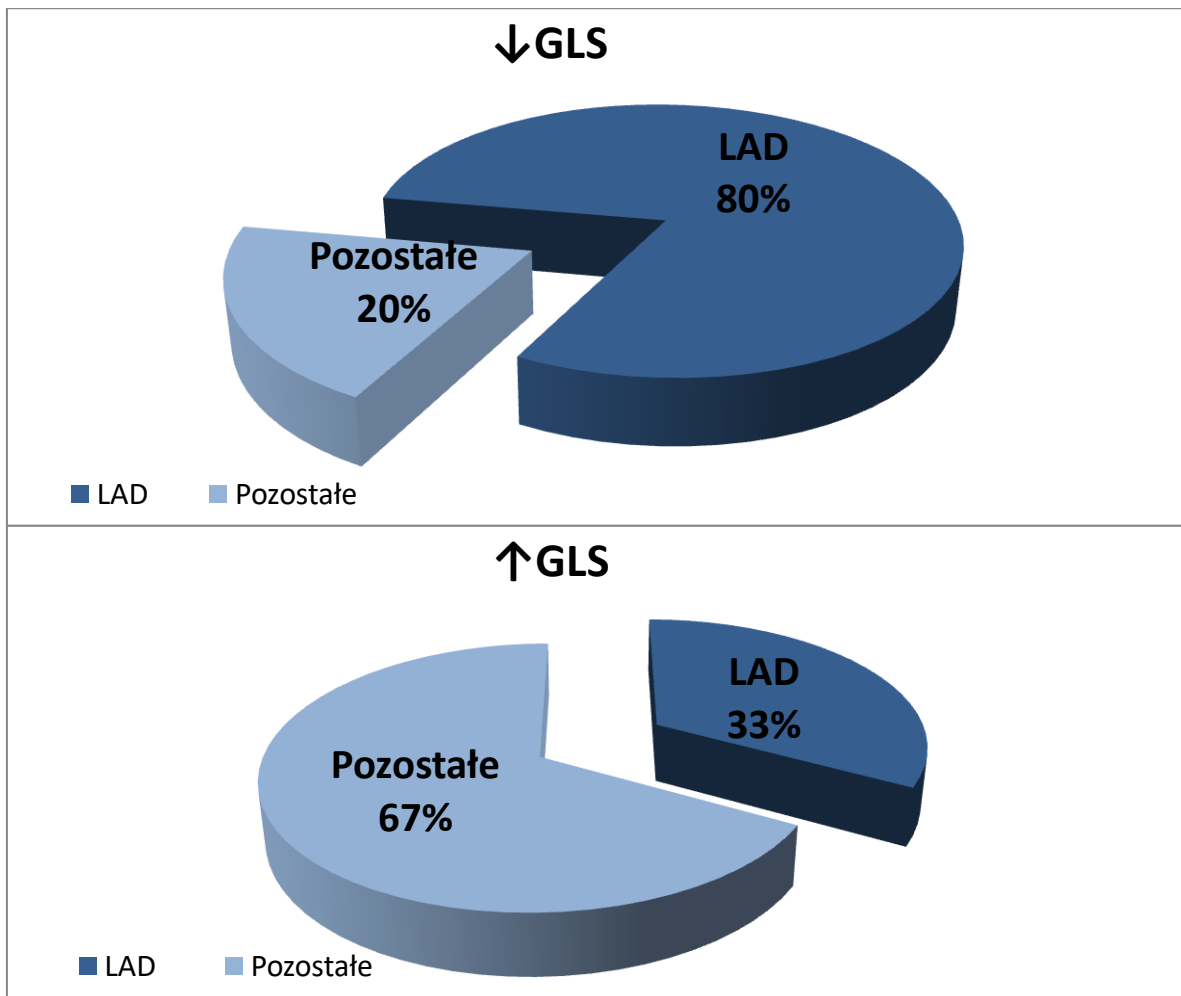
Podwójne leczenie przeciwplatek	30 (100)	75 (100)	1.0
β-adrenolityk	30 (100)	72 (96)	0.27
Iwabradyna	9 (29)	1 (1)	0.001
Antagonista aldosteronu	11 (37)	8 (11)	0.002
Diuretyk	5 (18)	9 (11)	0.39
ACE inhibitor	28 (94)	72 (96)	0.56

Podane wartości reprezentują średnią ± odchylenie standardowe, ilość (odsetek) lub medianę (rozstęp kwartylny)

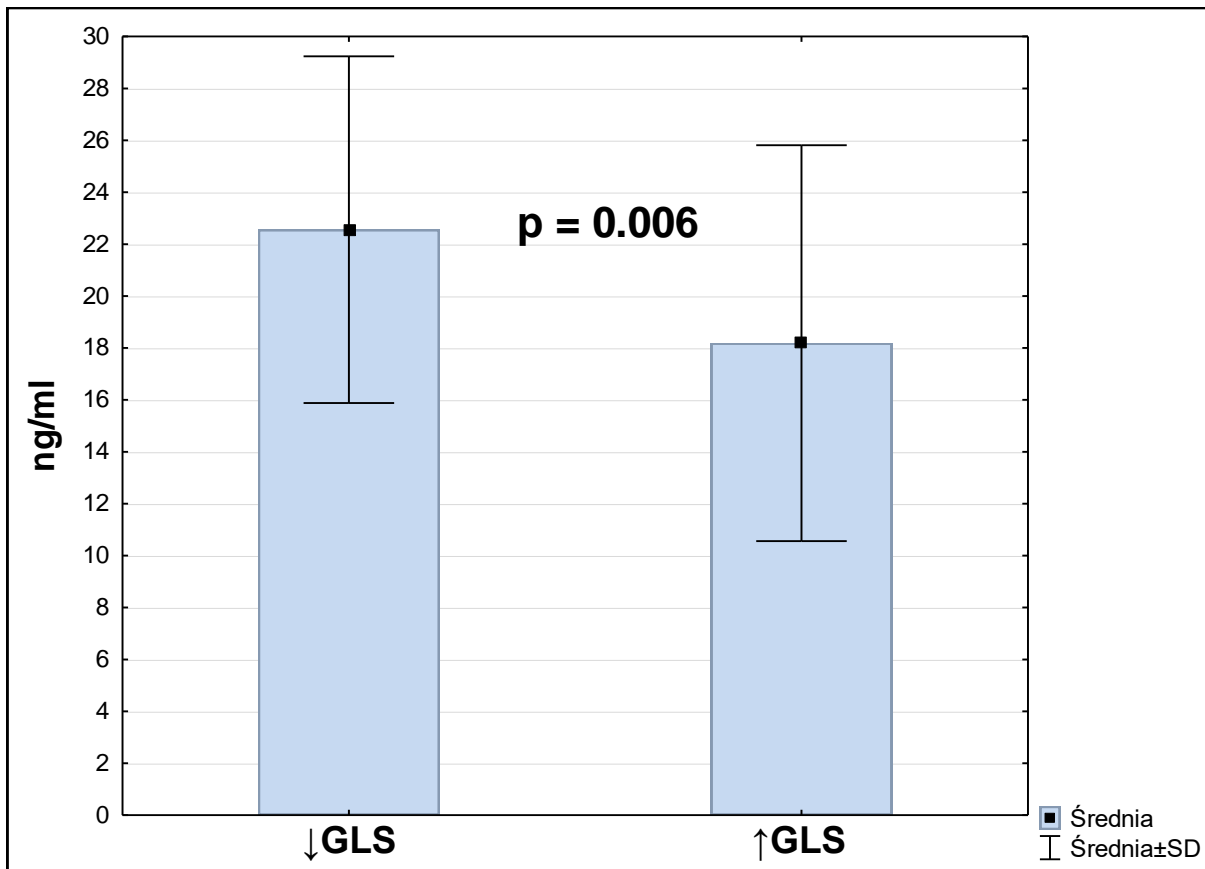
↓GLS - grupa chorych, u których wyjściowe odkształcenie podłużne wynosiło poniżej 12.3%

↑GLS - grupa chorych, u których wyjściowe odkształcenie podłużne wynosiło 12.3% lub więcej

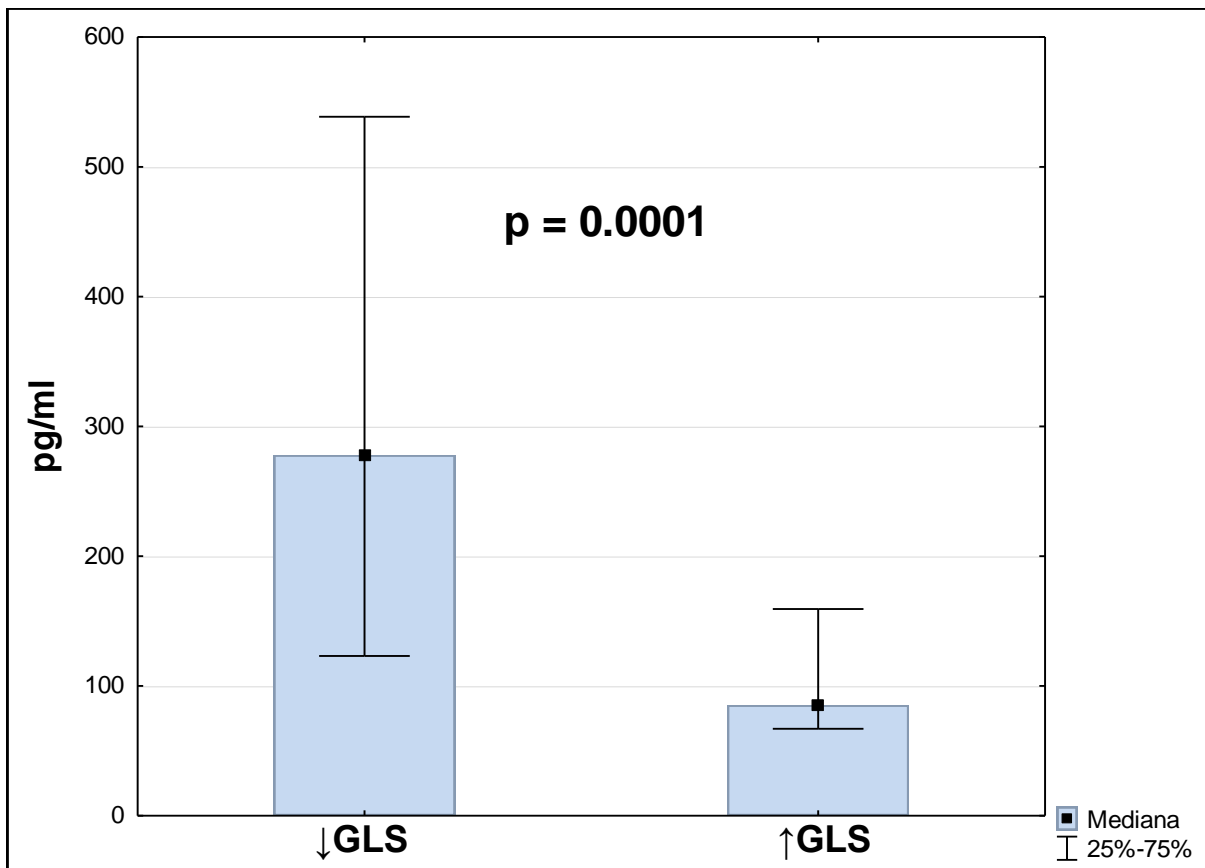
Rycina 11. Naczynie dozawałowe w grupie z niższymi i wyższymi wartościami odkształcenia lewej komory



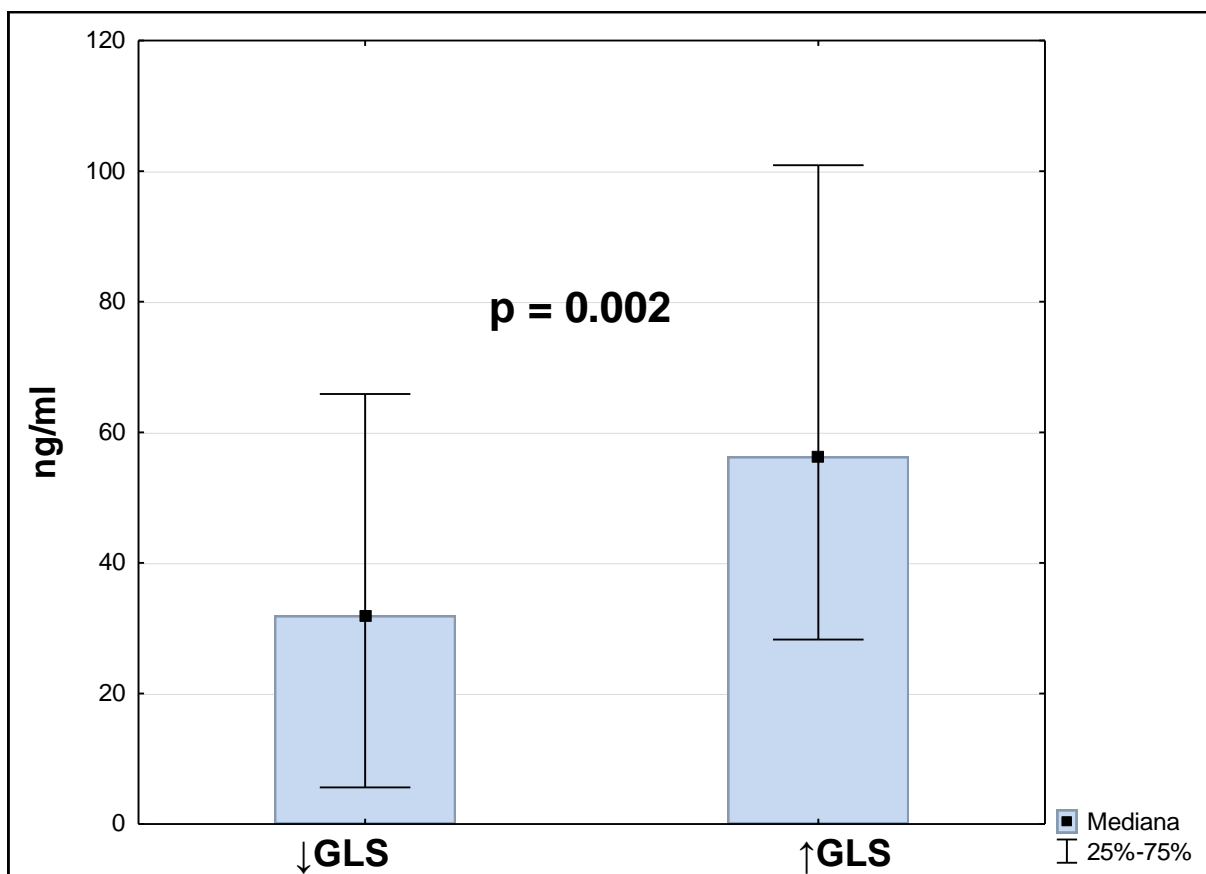
Rycina 12. Stężenie ST-2 w grupie z niższymi i wyższymi wartościami odkształcenia lewej komory



Rycina 13. Stężenie BNP w grupie z niższymi i wyższymi wartościami odkształcenia lewej komory



Rycina 14. Stężenie troponiny I w grupie z niższymi i wyższymi wartościami odkształcenia lewej komory



Morfologia i funkcja serca

Z definicji w grupie ↓GLS wykazano istotnie niższe wartości odkształcenia mięśnia sercowego w kierunku podłużnym. W tej grupie wystąpił natomiast większy przyrost wartości odkształcenia podłużnego w badaniu po 6 tygodniach (Tabela 7). Grupa ↓GLS charakteryzowała się ponadto niższymi wartościami frakcji wyrzutowej, e' , czasu deceleracji fali E i indeksu objętości wyrzutowej oraz wyższymi wartościami wskaźnika E/e' , indeksu masy mięśnia lewej komory, wskaźnika objętości końcowoskurczowej i wymiaru przegrody międzykomorowej (Tabela 6, Tabela 7, Rycina 15). Stwierdzono również większy spadek grubości przegrody międzykomorowej w badaniu wykonanym po 6 tygodniach od wypisu. (Tabela 6).

Tabela 6. Wskaźniki strukturalne serca w grupach wydzielonych w oparciu o optymalny punkt wyznaczony z krzywej ROC dla wyjściowej wartości GLS lewej komory

	Wyjściowo (przy wypisie)			Zmiana po 6 tygodniach (Δ)		
	↓GLS N=30	↑GLS N=75	p	↓GLS N=30	↑GLS N=75	p
Wymiar końcoworozkurczowy lewej komory [mm]	52.3 ± 5.9	50.7 ± 5.1	0.17	-0.68 ± 3.54	-0.76 ± 3.44	0.89
Wymiar końcowoskurczowy lewej komory wyjściowo [mm]	33.2 ± 7.3	32.3 ± 5.6	0.49	0.74 ± 5.12	-0.36 ± 4.63	0.29
Kończoworozkurczowa grubość przegrody międzykomorowej [mm]	13.5 ± 2.4	12.1 ± 2.0	0.002	-1.16 ± 1.95	-0.16 ± 1.97	0.008
Kończoworozkurczowa grubość ściany tylnej [mm]	9.7 ± 1.3	9.8 ± 1.5	0.75	-0.11 ± 1.49	-0.58 ± 1.69	0.19
Wymiar lewego przedsionka [mm]	41.9 ± 3.8	40.8 ± 6.1	0.36	-1.74 ± 11.18	0.14 ± 6.25	0.28
Wymiar prawej komory [mm]	30.4 ± 4.5	32.2 ± 5.1	0.09	-0.06 ± 1.39	0.07 ± 1.78	0.72
Wskaźnik masy mięśnia lewej komory [g/m ^{2.7}]	126.5 ± 35.9	109.4 ± 24.5	0.006	-11.2 ± 18.6	-7.5 ± 17.0	0.33
Wskaźnik sferyczności lewej komory	1.86 ± 0.21	1.87 ± 0.19	0.89	-0.08 ± 0.24	-0.06 ± 0.23	0.69

Podane wartości reprezentują średnią ± odchylenie standardowe

↓GLS - grupa chorych u których wyjściowe odkształcenie podłużne wynosiło poniżej 12.3%

↑GLS - grupa chorych u których wyjściowe odkształcenie podłużne wynosiło 12.3% lub więcej

Δ - wartości pomiarów w badaniu kontrolnym po 6 tygodniach minus wartości pomiarów wyjściowo

Tabela 7. Wskaźniki czynnościowe serca w grupach wydzielonych w oparciu o optymalny punkt wyznaczony z krzywej ROC dla wyjściowej wartości GLS lewej komory

Parametr	Wyjściowo (przy wypisie)			Zmiana po 6 tygodniach (Δ)		
	↓GLS N=30	↑GLS N=75	p	↓GLS N=30	↑GLS N=75	p
Fracja wyrzutowa [%]	48.5 ± 8.5	59.3 ± 8.9	<0.001	6.49 ± 8.81	2.47 ± 10.88	0.07
Odształcenie podłużne lewej komory [%]	10.2 ± 1.6	16.7 ± 2.7	<0.001	2.89 ± 2.78	0.76 ± 3.13	0.001
Wskaźnik objętości wyrzutowej [ml/m ²]	24.6 ± 6.9	28.1 ± 7.1	0.02	3.57 ± 8.12	0.52 ± 9.22	0.12
Wskaźnik objętości lewego przedsionka [ml/m ²]	41.9 ± 3.8	40.8 ± 6.1	0.36	10.81 ± 12.45	11.21 ± 10.41	0.87
TAPSE	21.6 ± 4.5	22.7 ± 3.3	0.17	-0.17 ± 3.60	0.64 ± 2.16	0.16
E/A	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.6	0.40	0.13 ± 0.74	-0.10 ± 0.54	0.08
e` średnie [cm/s]	6.3 ± 1.6	7.9 ± 1.7	<0.001	0.45 ± 1.40	0.40 ± 1.87	0.89
E/e`	13.4 ± 4.5	9.9 ± 3.4	<0.001	-1.05 ± 4.78	-0.73 ± 3.17	0.69
Czas deceleracji fali E [ms]	159 ± 29.9	192 ± 42.8	<0.001	2.5 ± 74.9	-10.1 ± 73.7	0.43
Wskaźnik objętości końcoworozkurczowej [ml/m ²]	51.8 ± 17.6	47.3 ± 11.7	0.13	1.0 ± 14.1	-0.11 ± 10.5	0.66
Wskaźnik objętości końcowoskurczowej [ml/m ²]	27.2 ± 12.7	19.4 ± 7.11	<0.001	-2.55 ± 9.5	-0.76 ± 6.2	0.26

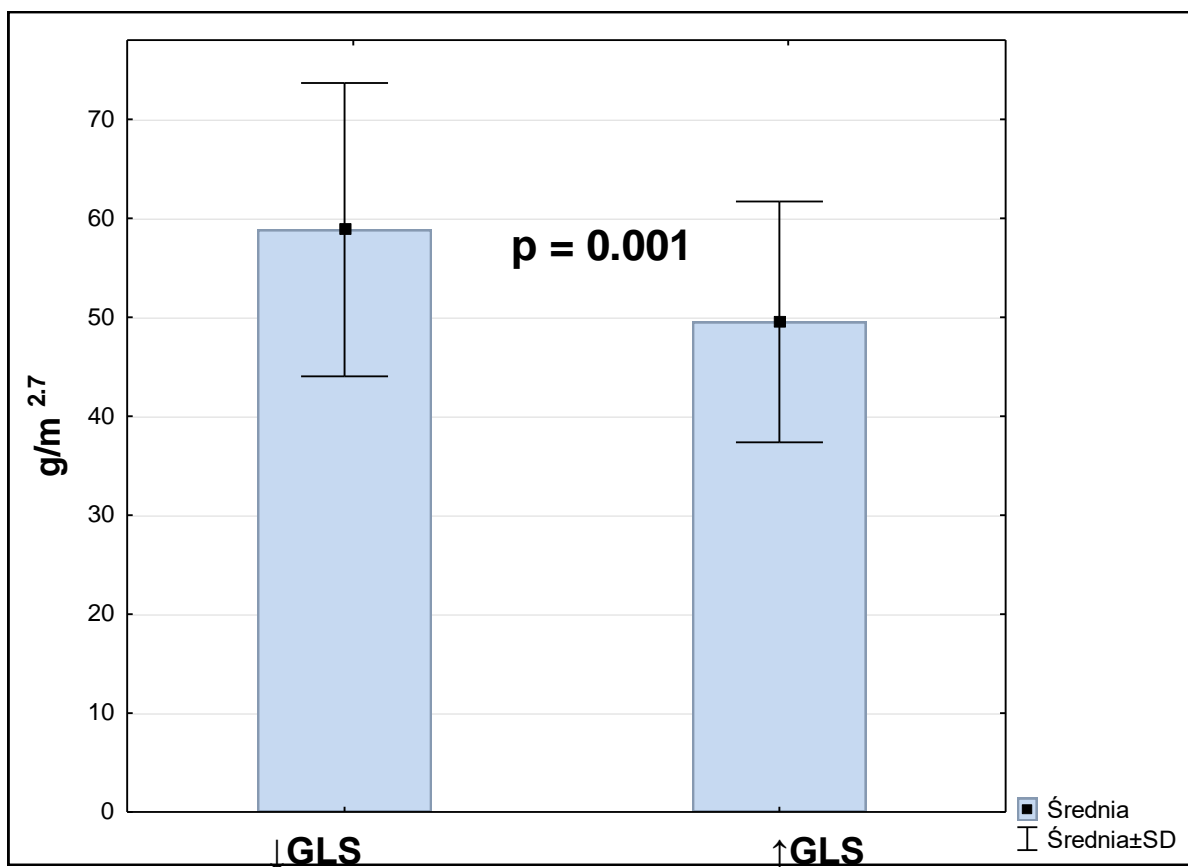
Podane wartości reprezentują średnią ± odchylenie standardowe

↓GLS - grupa chorych u których wyjściowe odkształcenie podłużne wynosiło poniżej 12.3%

↑GLS - grupa chorych u których wyjściowe odkształcenie podłużne wynosiło 12.3% lub więcej

Δ - wartości pomiarów w badaniu kontrolnym po 6 tygodniach minus wartości pomiarów wyjściowo

Rycina 15. Wskaźnik masy mięśnia lewej komory wyjściowo w grupie z niższymi i wyższymi wartościami odkształcenia podłużnego lewej komory



Parametry tolerancji wysiłku

W grupie ↓GLS stwierdzono niższe wartości szczytowego zużycia tlenu, odsetka należnego szczytowego pochłaniania tlenu, wartości MET wyliczonej na podstawie protokołu badania, wskaźnika wymiany oddechowej oraz wartości ciśnienia tętniczego na szczycie wysiłku (Tabela 8, Rycina 16).

Tabela 8. Wyniki testu spiroergometrycznego w grupach wydzielonych w oparciu o optymalny punkt wyznaczony z krzywej ROC dla wyjściowej wartości GLS lewej komory

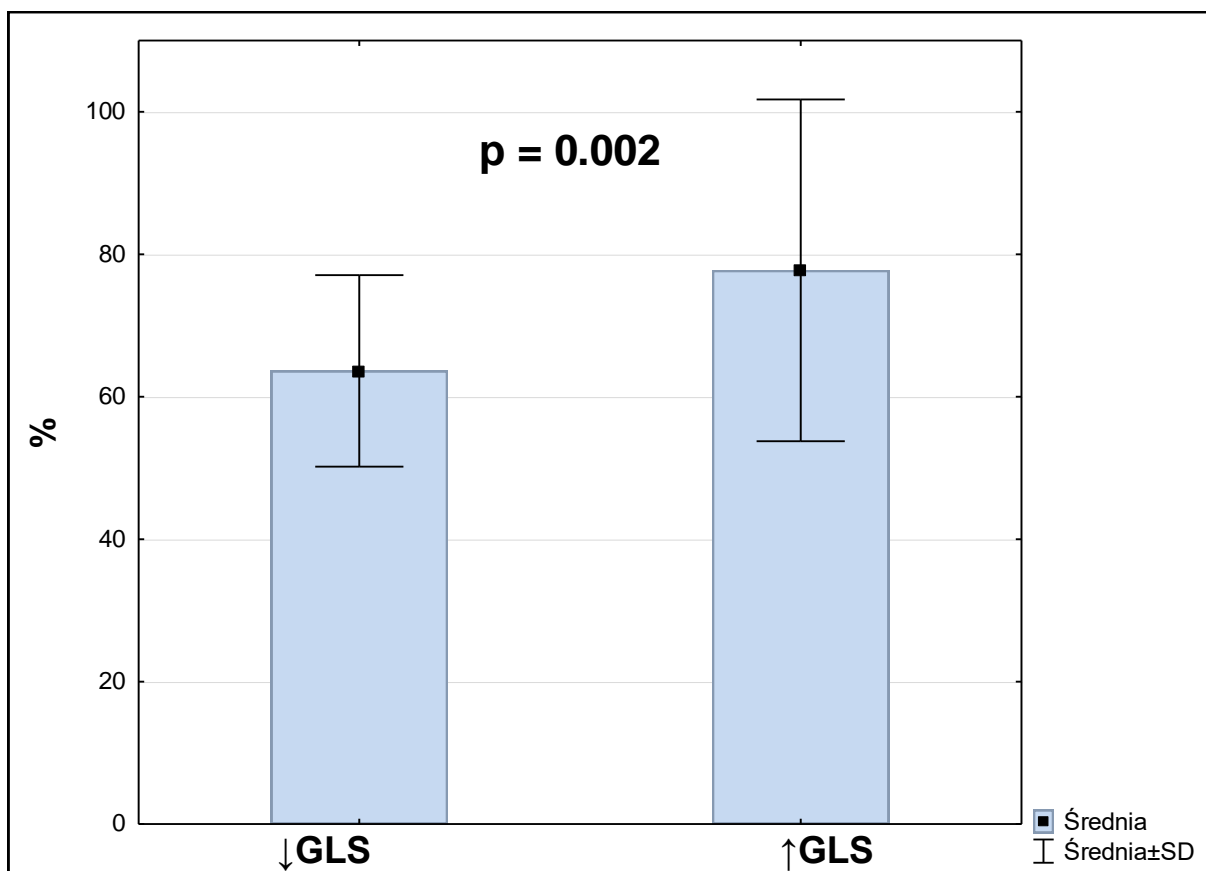
	↓GLS N=30	↑GLS N=75	p
Szczytowe zużycie tlenu (peak VO₂) [ml/min/kg]	18.3 ± 4.5	21.5 ± 6.7	0.01
MET wyliczone z protokołu	7.2 ± 2.3	8.9 ± 3.2	0.009
Wskaźnik wymiany oddechowej (RER)	1.07 ± 0.08	1.12 ± 0.10	0.01
Odsetek szczytowego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku (predicted peak VO₂) [%]	63.6 ± 13.4	77.8 ± 24.0	0.002
Równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla (VE/VCO₂)	27.4 ± 8.4	26.1 ± 5.8	0.36
Ciśnienie tętnicze skurczowe na szczycie wysiłku [mmHg]	146 ± 22	160 ± 17	<0.001
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe na szczycie wysiłku [mmHg]	82 ± 12	87 ± 10	0.03

Podane wartości reprezentują średnią ± odchylenie standardowe

↓GLS - grupa chorych u których wyjściowe odkształcenie podłużne wynosiło poniżej 12.3%

↑GLS - grupa chorych u których wyjściowe odkształcenie podłużne wynosiło 12.3% lub więcej

Rycina 16. Odsetek przewidywanego zużycia tlenu w grupie z niższymi i wyższymi wartościami odkształcenia podłużnego lewej komory



Analiza jednoczynnikowa

Zależności szczytowego zużycia tlenu od wybranych czynników klinicznych i demograficznych oraz parametrów morfologii i funkcji serca w analizie jednoczynnikowej regresji liniowej przedstawiono w tabeli 9a. Istotne zależności wykazano dla: wieku chorych, obecności cukrzycy, BNP, wyjściowych wartości odkształcenia podłużnego i wartości wskaźnika objętości końcoworozkurczowej lewej komory.

Zależności szczytowego zużycia tlenu wyrażonego jako odsetek wartości należnej dla płci i wieku od wybranych czynników klinicznych i demograficznych oraz parametrów morfologii i funkcji serca w analizie jednoczynnikowej regresji liniowej przedstawiono w tabeli 9b. Istotne zależności wykazano dla: wskaźnika masy ciała i wyjściowych wartości odkształcenia podłużnego.

Zależności występowania obniżonej tolerancji wysiłku, zdefiniowanej jako szczytowe zużycie tlenu poniżej 80% wartości należnej dla płci i wieku od wybranych czynników klinicznych i demograficznych oraz parametrów morfologii i funkcji serca w analizie jednoczynnikowej regresji logistycznej przedstawiono w tabeli 9c. Istotne zależności wykazano dla: obecności nadciśnienia tętniczego, wskaźnika masy ciała, ST-2, BNP oraz wyjściowych wartości odkształcenia podłużnego i ciśnienia rozkurczowego.

Tabela 9a. Regresja jednoczynnikowa liniowa dla zmiennej zależnej szczytowego zużycia tlenu (peak VO₂ ml/min/kg)

	β	SE	p
Wiek	-0.58	0.10	<0.001
Wskaźnik masy ciała	-0.20	0.12	0.09
Nadciśnienie tętnicze	-0.13	0.12	0.28
Obecność cukrzycy	-0.26	0.12	0.03
LAD jako naczynie dozawałowe	-0.03	0.12	0.80
ST-2	-0.18	0.12	0.12
BNP	-0.24	0.12	0.05
Odkształcenie podłużne wyjściowo	0.26	0.12	0.03
Troponina I	-0.05	0.12	0.61
Glukoza przy przyjęciu	-0.11	0.12	0.36
Kreatynina	-0.02	0.12	0.84
eGFR	0.19	0.12	0.10
Ciśnienie skurczowe	-0.11	0.12	0.35
Ciśnienie rozkurczowe	-0.13	0.12	0.27
Fracja wyrzutowa wyjściowo	0.07	0.12	0.56
e` wyjściowo	0.22	0.12	0.06
E/e` wyjściowo	-0.12	0.12	0.34
Wskaźnik objętości końcoworozkurczowej wyjściowo	0.25	0.12	0.04
Wskaźnik objętości końcowoskurczowej wyjściowo	0.15	0.12	0.20
Wskaźnik sferyczności lewej komory wyjściowo	0.11	0.12	0.35
Δ Odkształcenia podłużnego	0.01	0.12	0.91
Δ Frakcji wyrzutowej	0.01	0.12	0.96

Tabela 9b. Regresja jednoczynnikowa liniowa dla zmiennej zależnej odsetka szczytowego zużycia tlenu należnego dla płci i wieku (%pred VO₂ ml/min/kg)

	β	SE	p
Wiek	-0.06	0.12	0.60
Wskaźnik masy ciała	-0.35	0.11	0.003
Nadciśnienie tętnicze	-0.19	0.12	0.10
LAD jako naczynie dozawałowe	-0.05	0.12	0.69
Obecność cukrzycy	-0.17	0.12	0.15
ST-2	-0.20	0.12	0.09
BNP	-0.16	0.12	0.18
Odkształcenie podłużne wyjściowo	0.28	0.12	0.02
Troponina I	-0.16	0.12	0.17
Glukoza przy przyjęciu	-0.13	0.12	0.27
Kreatynina	-0.14	0.12	0.26
eGFR	-0.13	0.12	0.29
Ciśnienie skurczowe	-0.03	0.12	0.78
Ciśnienie rozkurczowe	-0.18	0.12	0.13
Fracja wyrzutowa wyjściowo	0.03	0.12	0.77
e` wyjściowo	0.07	0.12	0.54
E/e` wyjściowo	-0.01	0.12	0.99
Wskaźnik objętości końcoworozkurczowej wyjściowo	0.04	0.12	0.76
Wskaźnik objętości końcowoskurczowej wyjściowo	0.01	0.12	0.97
Wskaźnik sferyczności lewej komory wyjściowo	0.13	0.12	0.27
Δ Odkształcenia podłużnego	-0.06	0.12	0.61
Δ Frakcji wyrzutowej	0.04	0.12	0.74

Tabela 9c. Regresja jednoczynnikowa logistyczna krokowa postępująca dla upośledzonej tolerancji wysiłku zdefiniowanej jako szczytowe zużycie tlenu należne dla płci i wieku < 80% (%peak VO₂ <80%)

	Iloraz szans	Dolna granica ufności [95%]	Górna granica ufności [95%]	p
Wiek	1.01	0.97	1.05	0.72
Wskaźnik masy ciała	1.16	1.03	1.30	0.02
Nadciśnienie tętnicze	2.52	1.13	5.60	0.02
Obecność cukrzycy	2.00	0.49	8.10	0.33
LAD jako naczynie dozawałowe	0.77	0.29	2.07	0.60
ST-2	1.08	1.00	1.16	0.03
BNP	2.12	1.00	4.54	0.04
Odształcenie podłużne wyjściowo	0.83	0.72	0.97	0.01
Troponina I	1.00	0.99	1.01	0.42
Glukoza przy przyjęciu	1.01	0.99	1.02	0.11
Kreatynina	1.20	0.65	2.22	0.55
eGFR	0.99	0.97	1.02	0.92
Ciśnienie skurczowe	1.02	0.99	1.05	0.13
Ciśnienie rozkurczowe	1.05	1.00	1.10	0.04
Fracja wyrzutowa wyjściowo	1.54	0.01	219.3	0.86
e` wyjściowo	19.86	0.00	1.96	0.82
E/e` wyjściowo	1.01	0.93	1.11	0.75
Wskaźnik objętości końcoworozkurczowej wyjściowo	0.99	0.96	1.02	0.47
Wskaźnik objętości końcowoskurczowej wyjściowo	0.98	0.94	1.03	0.45
Wskaźnik sferyczności lewej komory wyjściowo	0.23	0.03	1.69	0.12

Analiza wieloczynnikowa

W oparciu o uzyskane i przewidywane zależności pomiędzy zmiennymi zależnymi i niezależnymi w modelach wieloczynnikowych testowano następujące parametry : wiek, wskaźnik masy ciała, obecność nadciśnienia tętniczego, obecność cukrzycy, LAD jako naczynie dozawałowe, ST-2, BNP, troponina I, wyjściowe wartości GLS, EF, glukozy, kreatyniny, eGFR, ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, e' , E/e' , wskaźnik objętości końcoworozkurczowej, wskaźnik objętości końcowoskurczowej, wskaźnik sferyczności lewej komory, zmianę wartości GLS i EF po 6 tygodniach.

W modelu regresji liniowej wielokrotnej krokowej postępującej wykazano, że niezależnymi czynnikami determinującymi szczytowe zużycie tlenu 6 tygodni po zawale serca z uniesieniem odcinka ST były odkształcenie mięśnia sercowego w kierunku podłużnym we wczesnym okresie pozawałowym, wiek oraz obecność cukrzycy. Obecność cukrzycy i starszy wiek ujemnie wpływały na wartość szczytowego zużycia tlenu. Wyższa wartość odkształcenia podłużnego mięśnia serca w badaniu wyjściowym wiązała się z wyższym zużyciem tlenu po 6 tygodniach (Tabela 10a).

W modelu regresji liniowej wielokrotnej krokowej postępującej wykazano, że jedynym czynnikiem determinującym odsetek szczytowego zużycia tlenu względem wartości należnych 6 tygodni po zawale było odkształcenie mięśnia sercowego w kierunku podłużnym we wczesnym okresie pozawałowym. Wyższa wartość odkształcenia podłużnego mięśnia serca w badaniu wyjściowym wiązała się z wyższym zużyciem tlenu po 6 tygodniach (Tabela 10b).

W oparciu o model wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazano, że w badanej populacji chorych niezależnymi czynnikami predykcyjnymi upośledzonej

tolerancji wysiłku 6 tygodni po zawale, wyrażonej jako szczytowe zużycie tlenu <80% wartości należnej dla płci i wieku były: odkształcenie mięśnia sercowego w kierunku podłużnym w badaniu wyjściowym oraz stężenie ST-2 (Tabela 11).

Sekwencyjna analiza zagnieżdżonych modeli regresji logistycznej wykazała, że dodanie BNP a następnie ST-2 do czynników klinicznych: wskaźnika masy ciała, stężenia glukozy przy przyjęciu oraz obecności nadciśnienia tętniczego poprawiało zdolność modelu do prognozowania upośledzonej tolerancji wysiłku. Najwyższą wartością prognostyczną z AUC wynoszącym 0.80 uzyskano po uwzględnieniu w powyższym modelu wartości odkształcenia podłużnego mięśnia sercowego (Rycina 17).

Tabela 10a. Regresja liniowa krokowa postępująca dla zmiennej zależnej - szczytowego zużycia tlenu

	R²= 0.43		
	β	SE	p
GLS wyjściowo	0.23	0.10	0.02
Wiek	-0.55	0.10	<0.001
Obecność cukrzycy	-0.20	0.10	0.04
Stężenie ST-2	-0.16	0.10	0.11

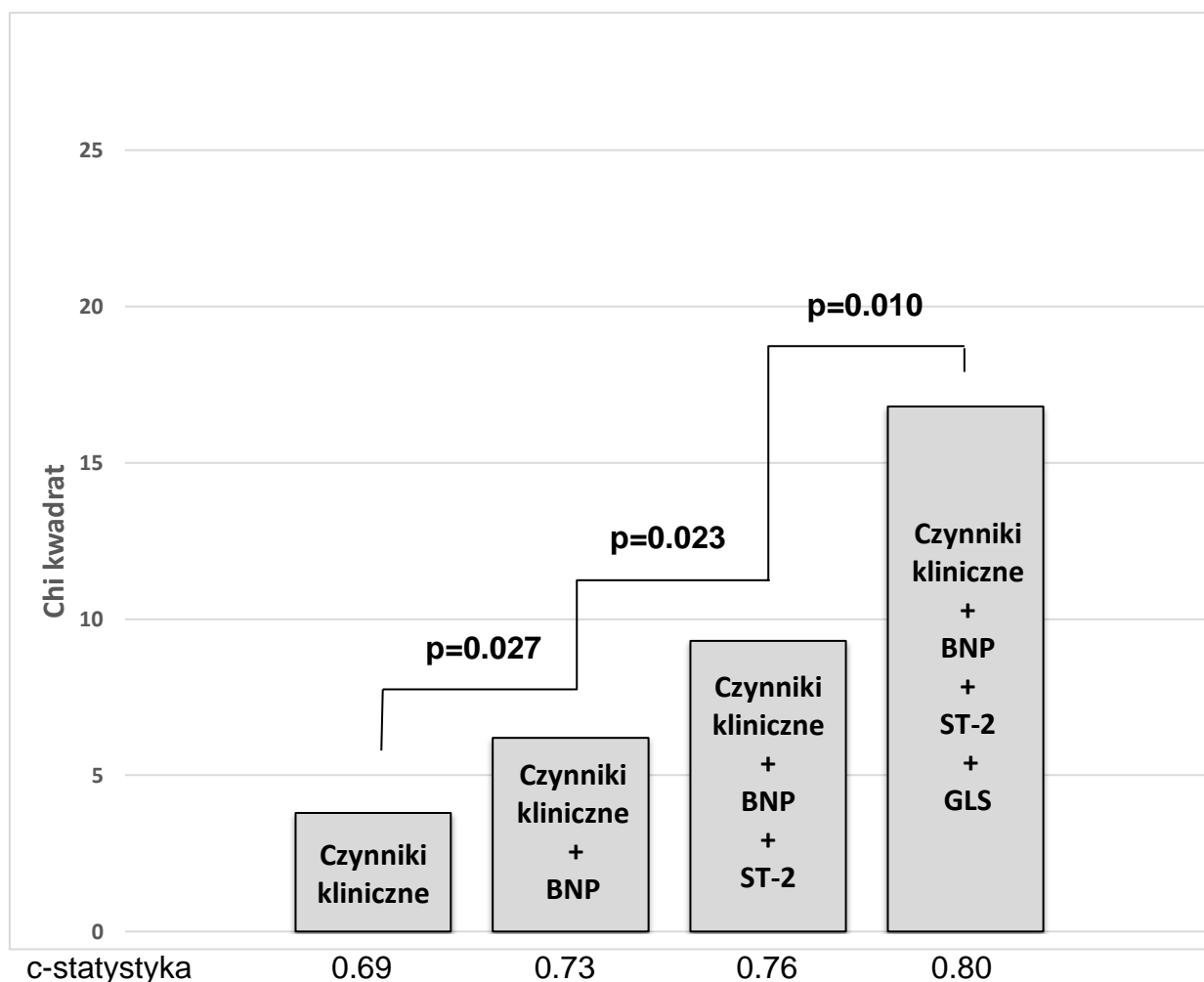
Tabela 10b. Regresja liniowa krokowa postępująca dla zmiennej zależnej - odsetka zużycia tlenu należnego dla płci i wieku

	R²= 0.11		
	β	SE	p
GLS wyjściowo	0.29	0.12	0.01
Obecność cukrzycy	-0.19	0.12	0.12

Tabela 11. Regresja logistyczna krokowa postępująca dla zmiennej zależnej - szczytowego zużycia tlenu poniżej 80% wartości należnej dla płci i wieku

	Iloraz szans	Dolna granica ufności [95%]	Górna granica ufności [95%]	p
Stężenie ST-2	1.08	1.00	1.16	0.04
GLS wyjściowo	0.85	0.74	0.97	0.01
Obecność cukrzycy	2.79	0.69	11.41	0.15

Rycina 17. Porównanie wartości predykcyjnej modeli regresji wieloczynnikowej dla zmiennej zależnej- zużycia tlenu poniżej 80% należnego dla płci i wieku



Zmienna		Model 1 Chi ² 8.2 OR (95%CI)	Model 2 Chi ² 10.3 OR (95%CI)	Model 3 Chi ² 12.8 OR (95%CI)	Model 4 Chi ² 19.4 OR (95%CI)
Czynniki kliniczne	BMI	1,12 (0,98-1,28) p=0,11	1,12 (0,97-1,30) p=0,13	1,11 (0,95-1,29) p=0,19	1,11 (0,93-1,32) p=0,24
	HT	2,35 (0,93-6,0) p=0,07	2,66 (1,9-7,12) p=0,05	2,30 (0,81-6,49) p=0,11	2,30 (0,76-7,05) p=0,14
	Glukoza	1,01 (0,99-1,02) p=0,22	1,01 (0,99-1,02) p=0,41	1,01 (0,99-1,02) p=0,40	1,01 (0,99-1,02) p=0,17
BNP		-	2,54 (1,13-5,73) p=0,023	2,55 (1,05-6,23) p=0,039	2,04 (0,78-5,40) p=0,15
ST-2		-	-	1,10 (1,01-1,19) p=0,024	1,12 (1,01-1,23) p=0,025
GLS wyjściowo		-	-	-	0,71 (0,56-0,90) p=0,005

AUC - pole pod krzywą ROC

OR - iloraz szans

CI - przedział ufności

GLS – globalne odkształcenie mięśnia sercowego lewej komory w kierunku podłużnym

Poprawa reklasyfikacji prognozowania upośledzonej tolerancji wysiłku

W oparciu o wyliczony wskaźnik NRI wykazano poprawę reklasyfikacji predykcji upośledzonej tolerancji wysiłku o 74% po dodaniu BNP do modelu zawierającego czynniki kliniczne (wskaźnik masy ciała, obecność nadciśnienia, stężenie glukozy przy przyjęciu), o 60% po dodaniu ST-2 do modelu zawierającego czynniki kliniczne i BNP, oraz o 49% w po dodaniu GLS do modelu zawierającego czynniki kliniczne, BNP i ST-2 (Tabela 12).

Tabela 12. Wskaźnik NRI (net reclassification improvement)

Model	NRI	p
Czynniki kliniczne vs czynniki kliniczne + BNP	0.74	<0.001
Czynniki kliniczne + BNP vs czynniki kliniczne + BNP+ ST-2	0.60	0.004
Czynniki kliniczne + BNP+ ST-2 vs czynniki kliniczne + BNP+ ST-2 + GLS	0.49	0.016

7. OMÓWIENIE

Niekorzystny przebieg kliniczny u chorych po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w postaci upośledzonej tolerancji wysiłku dotyczy szerokiej grupy chorych i w badanej populacji został stwierdzony u 66% osób. Wśród parametrów determinujących to powikłanie znalazły się odkształcenie mięśnia sercowego w kierunku podłużnym, ST-2 i BNP oznaczone we wczesnym okresie pozawałowym oraz czynniki kliniczne takie, jak obecność nadciśnienia, stężenie glukozy przy przyjęciu i wskaźnik masy ciała. Wszystkie one zostały już wcześniej zidentyfikowane jako parametry wpływające na rokowanie u chorych po zawale mięśnia sercowego (35, 132, 146, 147), jednak dotychczas nie powstał algorytm diagnostyczny uwzględniający ich kombinację w celu prognozowania zaburzeń tolerancji wysiłku. Podejmowane dotychczas próby wyselekcjonowania jednego idealnego biomarkera, który mógłby prognozować przebieg u pacjentów po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST były nieskuteczne. Uwzględnienie markerów biochemicznych, klinicznych i obrazowych w dostępnych badaniach charakteryzowało się wyższą wartością prognostyczną niż ocena oparta na pojedynczych czynnikach. Wykazano to m.in. w stosunku do połączenia ST-2 i BNP (136) oraz ST-2, troponiny i mieloperoksydazy (148), jak również kombinacji czynników klinicznych i laboratoryjnych z frakcją wyrzutową (149). Podobne zależności wykazano w obecnej pracy, gdzie model wykorzystujący czynniki kliniczne takie, jak stężenie glukozy przy przyjęciu, obecność nadciśnienia i wskaźnik masy ciała miał wyższą wartość prognostyczną po uwzględnieniu BNP. Po dodaniu do tego algorytmu ST-2 obserwowano kolejny wzrost wartości prognostycznej modelu. Podobnie, wzbogacenie modelu o kolejny czynnik - odkształcenie mięśnia sercowego w kierunku podłużnym prowadziło do dalszego

podniesienia potencjału prognostycznego modelu. Najlepszym pojedynczym predyktorem upośledzonej tolerancji wysiłku było odkształcenie mięśnia sercowego w kierunku podłużnym z punktem odcięcia 12.3%, istotnie przewyższające wartość predykcyjną TnI, BNP, ST-2 i frakcji wyrzutowej. Żaden z dostępnych markerów nie odzwierciedla wszystkich aspektów patofizjologicznych niewydolności serca i w związku z tym nie jest w stanie samodzielnie służyć ocenie rokowania. W dotychczasowych badaniach wielokrotnie stwierdzono przewagę strategii wielomarkerowych nad algorytmem opartym o pojedyncze wskaźniki (136, 139, 149, 150). Wykazana wyższość odkształcenia podłużnego lewej komory w stosunku do pozostałych markerów obrazowych, w tym frakcji wyrzutowej lewej komory oraz markerów biochemicznych, może uczynić z GLS bardzo ważny element w prognozowaniu tolerancji wysiłku po zawale mięśnia sercowego typu STEMI. Komplementarną rolę może pełnić ST-2, który podobnie jak GLS wykazuje związek z włóknieniem miokardium. Pomimo wysokiej przydatności odkształcenia mięśnia sercowego w kierunku podłużnym w prognozowaniu zaburzeń tolerancji wysiłku najbardziej skuteczną strategią wydaje się być łączne zastosowanie tego markera obrazowego razem z czynnikami klinicznymi i laboratoryjnymi.

7.1 Tolerancja wysiłku

Niezdolność wykonywania adekwatnego wysiłku poza wpływem na jakość życia chorych ma znaczenie rokownicze (151). Subiektywna ocena chorego dotycząca wydolności fizycznej jest niedostateczna i jej wartość w planowaniu leczenia i ustalaniu rokowania jest ograniczona (65). Wykazano, że chorzy z dysfunkcją lewej komory, którzy według klasyfikacji NYHA byli bezobjawowi, charakteryzowali się obniżonym szczytowym pochłanianiem tlenu w teście spiroergometrycznym (152). Natomiast dobra tolerancja wysiłku, nawet w

przypadku obniżenia frakcji wyrzutowej poprawiała rokowanie (153). W badanej populacji chorych z zawałem mięśnia sercowego STEMI aż 66% z nich zostało zaklasyfikowanych do grupy z obniżoną tolerancją wysiłku. Podziału na grupy dokonano na podstawie parametru uznanego za najbardziej wiarygodny - szczytowego pochłaniania tlenu. Osoby, które w teście spiroergometrycznym osiągnęły wartości szczytowego pochłaniania tlenu wynoszące poniżej 80% poziomu przewidywanego dla płci i wieku, zostały zaklasyfikowane do grupy chorych z nieprawidłową tolerancją wysiłku. Ocena pochłaniania tlenu jako odsetek wartości należnej uwzględnia czynniki, które mogą istotnie wpływać na wartości bezwzględne, pomimo to uważa się, że wartości bezwzględne pochłaniania tlenu mogą mieć wyższą wartość rokowniczą (154).

W celu oceny jakości wykonanego wysiłku zastosowano wskaźnik wymiany oddechowej (RER), który jest wyliczany jako stosunek objętości wydychanego CO₂ do objętości pochłanianego O₂. Podczas intensywnego wysiłku zwiększone wytwarzanie mleczanów powoduje wzrost wydzielania CO₂ natomiast wartość pochłanianego tlenu rośnie znacznie wolniej aż ostatecznie osiąga fazę plateau. Osiągnięcie wartości RER $\geq 1,0$ charakteryzuje wysiłek maksymalny (155). Na podstawie wartości RER można stwierdzić, że obciążenie wysiłkiem w grupie $\uparrow VO_2$ było diagnostyczne (1.16 ± 0.07), natomiast w grupie $\downarrow VO_2$ część chorych wykonała wysiłek submaksymalny (1.08 ± 0.09). Niższa jakość wykonanego wysiłku w grupie $\downarrow VO_2$ może być związana z pozasercowymi czynnikami wpływającymi na zdolność do wykonania określonego wysiłku takimi, jak palenie czy wyższy wskaźnik masy ciała, które występowały istotnie częściej w tej grupie chorych. Jakość wykonanego wysiłku różniła się istotnie również pomiędzy grupami $\downarrow GLS$ i $\uparrow GLS$, co można częściowo wiązać z gorszą funkcją skurczową lewej komory.

Szczytowe pochłanianie tlenu różniło się istotnie w grupach $\downarrow\text{VO}_2$ i $\uparrow\text{VO}_2$, jak również w grupach $\downarrow\text{GLS}$ i $\uparrow\text{GLS}$. Niższe wartości szczytowego pochłaniania tlenu w grupie z większym upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory, które było reprezentowane zarówno przez odkształcenie podłużne, jak i frakcję wyrzutową lewej komory są zbieżne z wcześniejszymi doniesieniami (44). Grupy $\downarrow\text{VO}_2$ i $\uparrow\text{VO}_2$ różniły się wyłącznie pod względem wartości odkształcenia podłużnego, bez istotnych różnic w zakresie frakcji wyrzutowej. Należy jednak zauważyć, że w grupie $\downarrow\text{VO}_2$ częściej zachodziła konieczność stosowania diuretyków, co może sugerować, że w grupie tej znaleźli się chorzy z niewydolnością serca przy zachowanej lub pośredniej frakcji wyrzutowej lewej komory. Obserwacja ta koresponduje z doniesieniami o szczególnej użyteczności odkształcenia podłużnego u chorych z zachowaną frakcją wyrzutową.

Grupa $\uparrow\text{VO}_2$ charakteryzowała się większą redukcją wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory po 6 tygodniach, niższymi wartościami ST-2 i BNP, przy czym nie było istotnych różnic międzygrupowych w stężeniu troponiny. Świadczy to o podobnej rozległości zawału w obydwu grupach, ale mniejszym nasileniu kompensacyjnych mechanizmów neurohormonalnych w grupie z prawidłową tolerancją wysiłku. Obecność istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie wskaźników odzwierciedlających stopień obciążenia mięśnia sercowego, przy braku różnic w zakresie innych oznaczonych parametrów wskazuje na niewątpliwą złożoność patomechanizmów determinujących przebieg kliniczny po zawale i stanowi przesłankę do podjęcia dalszych, bardziej wnikliwych badań obejmujących szersze spektrum zagadnień patofizjologicznych.

Równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla (VE/VCO_2) jest alternatywnym parametrem stosowanym do oceny tolerancji wysiłku. Jest to

bezwymiarowy iloczyn objętości w wydychanego powietrza potrzebnych do eliminacji 1 litra CO₂. Wykazano, że może on zarówno samodzielnie, jak i w połączeniu ze szczytowym zużyciem tlenu mieć wartość prognostyczną w niewydolności serca (156, 157). Najpoważniejszym rokowaniem w okresie 4 lat charakteryzują się chorzy, u których współczynnik ten przekracza wartość 45 a szczytowe zużycie tlenu jest poniżej 10ml/min/kg (158). W badanej populacji wartości VE/VCO₂ różniły się istotnie pomiędzy grupami ↓VO₂ i ↑VO₂. Łącznie ze szczytowym pochłanianiem tlenu wskaźnik ten wykazywał tendencję typową dla niewydolności serca tzn. był istotnie wyższy w grupie z upośledzoną tolerancją wysiłku. Wartość diagnostyczną VE/VCO₂ wykorzystuje się jednak głównie u chorych, którzy nie są zdolni wykonać wysiłku maksymalnego i osiągnąć RER>1.0 (155). W związku z tym oraz faktem, że większość chorych wykonała wysiłek maksymalny wartość szczytowego zużycia tlenu wydaje się być wiarygodnym parametrem oceny tolerancji wysiłku w badanej populacji.

7.2 BNP

BNP jest markerem biochemicznym o uznanej roli w diagnostyce i prognozowaniu przebiegu niewydolności serca. Jako białko wydzielane w odpowiedzi na rozciąganie kardiomiocytów pojawia się we krwi nie tylko w przewlekłej fazie pozawałowej niewydolności serca, ale również na samym początku tej choroby - w trakcie incydentu zawałowego (110). Im większy jest rozmiar zawału, tym większym naprężeniom ulegają pozostałe przy życiu kardiomiocyty i tym większe jest wydzielanie BNP. W badanej populacji chorych stężenie BNP oznaczone przy przyjęciu było istotnie wyższe w grupie z obniżoną tolerancją wysiłku 6 tygodni po zawale w porównaniu do grupy z tolerancją prawidłową. Pozostaje to w zgodzie z doniesieniami naukowymi o przydatności

BNP oznaczanego w ostrej fazie zawału w prognozowaniu śmiertelności, spadku frakcji wyrzutowej i rozwoju niewydolności serca (159, 160). Udowodniono również, że wyższe stężenie BNP we wczesnym okresie zawału koreluje z większym rozmiarem zawału ocenianym za pomocą rezonansu magnetycznego i niższą wartością frakcji wyrzutowej (160, 161). Ponadto, wyższe stężenie tego markera wiąże się z niższym prawdopodobieństwem poprawy funkcji skurczowej w 12-miesięcznej obserwacji (161).

W badanej populacji grupa z obniżoną tolerancją wysiłku oprócz podwyższonego stężenia BNP, charakteryzowała się również istotnie niższymi wartościami odkształcenia podłużnego odzwierciedlającego funkcję skurczową lewej komory. Jest to zgodne z doniesieniami o związku wydzielania BNP ze stopniem uszkodzenia i obciążenia lewej komory. We wcześniejszych badaniach udowodniono, że NT-proBNP/BNP oznaczone w ostrej fazie zawału umożliwia identyfikację chorych narażonych na rozwój niewydolności serca (162, 163). Upośledzona tolerancja wysiłku i związane z nią obniżenie szczytowego pochłaniania tlenu jest istotnym elementem niewydolności serca. U chorych z przewlekłą niewydolnością serca wykazano, że szczytowe pochłanianie tlenu jest tym niższe im wyższe jest stężenie BNP/NT-proBNP (164, 165). Analogicznie, w badanej grupie wykazano liniową zależność pomiędzy wartością BNP oznaczonego w ostrej fazie zawału a szczytowym zużyciem tlenu po 6 tygodniach od zawału. W analizie jednoczynnikowej regresji logistycznej stwierdzono, że BNP może być czynnikiem predykcyjnym upośledzonej tolerancji wysiłku rozumianej jako szczytowe zużycie tlenu poniżej 80% wartości należnych dla płci i wieku. Zależność ta nie została jednak utrzymana w analizie wieloczynnikowej, po uwzględnieniu innych parametrów.

W obecnej pracy wykazano ponadto, że grupa z obniżoną tolerancją wysiłku - charakteryzująca się istotnie wyższym stężeniem BNP, nie różniła się istotnie pod względem wartości frakcji wyrzutowej od grupy z tolerancją prawidłową. Jest to analogiczne do obserwacji poczynionych u chorych z niewydolnością serca, gdzie stwierdzono zależność szczytowego pochłaniania tlenu od stężenia BNP przy braku zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory (164, 165).

Istotnie wyższe stężenie BNP stwierdzono w grupie chorych z niższymi wartościami odkształcenia podłużnego lewej komory w porównaniu do chorych z wartościami wyższymi. Poprzednie doniesienia sugerują, że objęściowe i ciśnieniowe przeciążenie lewej komory, do którego dochodzi w czasie zawału, powoduje obniżenie wartości odkształcenia i zwiększone uwalnianie BNP (106). Potwierdzeniem tego mechanizmu może być obserwacja, że u chorych z zawałem zależność pomiędzy BNP a wartością odkształcenia podłużnego jest silniejsza niż w przypadku BNP i frakcji wyrzutowej (33). W badaniu z użyciem rezonansu magnetycznego wykazano, że BNP jest użyteczny w prognozowaniu wartości frakcji wyrzutowej i ocenie obszaru zawału szczególnie u chorych z zawałem z uniesieniem odcinka ST (166). W badanej populacji stwierdzono analogiczne zależności: grupa chorych z obniżoną wartością odkształcenia podłużnego lewej komory, oprócz istotnie wyższego stężenia BNP, charakteryzowała się również niższą wartością frakcji wyrzutowej, wyższym stężeniem troponiny I, częstszym występowaniem zawału ściany przedniej oraz wyższą wartością wskaźnika E/e' , służącego szacowaniu ciśnienia napełniania lewej komory. Prawidłowość ta wydaje się być logiczną konsekwencją faktu, że wszystkie te czynniki korelują z większym rozmiarem zawału czego dowiedziono wcześniej (85, 160).

Istotnym elementem niewydolności serca, oprócz upośledzenia funkcji skurczowej, jest obniżona tolerancja wysiłku wiążąca się nierozzerwalnie z obniżonym szczytowym pochłanianiem tlenu. W związku z tym należałoby oczekiwać, że BNP oznaczone w ostrej fazie zawału może być predyktorem nie tylko wystąpienia objawów niewydolności serca, ale również obniżenia szczytowego pochłaniania tlenu po 6 tygodniach. W przeprowadzonej w badanej grupie analizie ROC BNP charakteryzował się największym polem pod krzywą wśród ocenianych biochemicznych markerów obniżonej tolerancji wysiłku. BNP przewyższało również w tym zakresie frakcję wyrzutową lewej komory. Uzyskany w analizie ROC punkt odcięcia 103 pg/ml jest bardzo zbliżony do wartości 100 pg/ml będącej uznanym kryterium rozpoznania niewydolności serca w przypadku nagłego wystąpienia objawów dekompensacji (7). W badanej populacji wykorzystanie algorytmu uwzględniającego BNP oraz czynniki kliniczne – takie, jak glikemia, wskaźnik masy ciała i obecność nadciśnienia tętniczego - istotnie poprawiało reklasyfikację chorych do grupy z obniżoną tolerancją wysiłku w porównaniu z algorytmem uwzględniającym tylko czynniki kliniczne ($p < 0.001$).

7.3 Troponina

Troponiny sercowe pomimo fundamentalnej roli w identyfikacji martwicy miokardium nie zostały dotychczas uznane za samodzielny marker prognostyczny u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. Troponiny są jedynie elementem składowym skal stratyfikujących ryzyko, wykorzystujących parametry kliniczne i echokardiograficzne (89). Podobne wnioski nasuwają się na podstawie wyników analizy badanej populacji chorych z zawałem mięśnia sercowego STEMI, w której nie wykazano przydatności prognostycznej troponiny I w kontekście tolerancji wysiłku po 6 tygodniach od zawału.

Wartość stężenia troponiny nie różniła się istotnie pomiędzy grupami z obniżoną i prawidłową tolerancją wysiłku w obserwacji 6 tygodniowej, była natomiast istotnie niższa w grupie z obniżonymi wartościami odkształcenia podłużnego w porównaniu do subpopulacji z wyższymi wartościami odkształcenia podłużnego. We wcześniejszych badaniach wykazano istotną korelację pomiędzy wartością odkształcenia podłużnego w pierwszych 48 godzinach zawału i maksymalnym stężeniem troponiny (167). W badaniu obejmującym chorych z zawałem bez uniesienia odcinka ST stwierdzono, że maksymalne stężenie troponiny I po angioplastyce wieńcowej silnie koreluje z wartością globalnego odkształcenia podłużnego. Ponadto w pracy tej wykazano, że troponina I wraz z obecnością cukrzycy oraz wyjściową wartością odkształcenia podłużnego i jego spadkiem po angioplastyce są czynnikami prognostycznymi niekorzystnego remodelingu lewej komory (39). Zależność pomiędzy stężeniem troponiny a rozmiarem zawału i stopniem upośledzenia funkcji skurczowej lewej komory obserwowano również w badaniach z zastosowaniem rezonansu magnetycznego i SPECT (85-87, 93, 95). W zawale STEMI, troponina lepiej odzwierciedlała rozmiar zawału w porównaniu do BNP, natomiast jej korelacja z wartością frakcji wyrzutowej była słabiej wyrażona niż w przypadku BNP (166). Wyniki uzyskane w obecnie badanej populacji są zgodne z tymi doniesieniami i wskazują, że wyższe stężenie troponiny w zawale STEMI koresponduje z większym uszkodzeniem lewej komory w postaci obniżenia wartości odkształcenia podłużnego i frakcji wyrzutowej.

W analizach korelacyjnych nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem troponiny a wartościami szczytowego pochłaniania tlenu ani w zakresie wartości bezwzględnych, ani odsetka wartości należnych dla płci i wieku. Na podstawie analizy ROC stwierdzono, że troponina charakteryzuje się niską przydatnością

w ocenie ryzyka wystąpienia upośledzonej tolerancji wysiłku w obserwacji 6-tygodniowej. Podobne wnioski wysunięto w innych badaniach analizujących potencjalne czynniki prognostyczne po zawale (39, 168). Prace te wykazały, że BNP i odkształcenie podłużne przewyższają troponinę w ocenie ryzyka wystąpienia zgonu, niewydolności serca i ponownego zawału. Możliwym wyjaśnieniem tego zjawiska jest fakt, że następstwa zawału są uwarunkowane nie tylko obecnością martwicy kardiomiocytów. Zwiększone obciążenie i dysfunkcja skurczowa pozostałych przy życiu komórek mięśnia sercowego znajdują odzwierciedlenie w wartościach takich markerów, jak BNP czy odkształcenie podłużne, a nasilenie procesów neurohormonalnych istotnie rzutuje na rokowanie.

Jak wspomniano we wstępie, w opublikowanej poprzednio pracy wykazano rokowniczą przydatność zarówno szczytowego stężenia, jak i seryjnych oznaczeń troponiny, przy czym najwyższą wartością prognostyczną charakteryzował się pomiar wykonany po 24 godzinach od początku objawów (97). W obecnej pracy, pomimo przeprowadzenia kilku oznaczeń troponiny w pierwszej dobie zawału i użyciu do analizy wartości maksymalnych, stężenie markera u niektórych chorych mogło się znacząco różnić od jego szczytowego poziomu w surowicy. Można więc podejrzewać, że w związku z tym określenie wielkości zawału przy użyciu troponiny było u części chorych zaniżone. Ponadto, oznaczenia te nie zostały wykonane dla wszystkich chorych w takim samym czasie od początku objawów. Mogło to być przyczyną nieadekwatności w ocenie wielkości zawału, jak również niskiej wartości predykcyjnej troponiny w przeprowadzonych analizach.

7.4 ST-2

W badanej populacji wykazano podwyższone stężenie ST-2 w okresie okołozawałowym. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami wcześniejszych prac,

w których stwierdzono wzrost stężenia ST-2 u ponad 50% chorych z zawałem mięśnia sercowego (122, 150). Podczas zawału dochodzi do regionalnej utraty kurczliwości oraz poszerzenia jamy lewej komory, w następstwie czego pozostałe przy życiu kardiomiocyty są poddawane większemu naprężeniu. W wyniku odpowiedzi miokardium na mechaniczne rozciąganie wydzielane jest białko ST-2. Podobnie, udział ST-2 w procesie odpowiedzi immunologicznej, aktywowanej po zawałe mięśnia sercowego, uzasadnia wzrost stężenia tego markera we wczesnej fazie zawału. Istotnie wyższe stężenia ST-2 w grupie chorych z obniżoną tolerancją wysiłku w stosunku do chorych z prawidłową tolerancją mogą odzwierciedlać wielkość obciążenia mechanicznego i stopień uszkodzenia mięśnia sercowego w ostrej fazie zawału. Podobną zależność dla ST-2 wykazano w grupach wyróżnionych na podstawie wartości odkształcenia podłużnego w okresie okołozawałowym: w grupie ↓GLS stężenie ST-2 było istotnie wyższe niż w grupie ↑GLS. Obecność rozpuszczalnej formy ST-2 we krwi świadczy o zwiększonym obciążeniu mechanicznym mięśnia sercowego i zainicjowaniu procesów naprawczych w postaci włóknienia. Ponadto może się ona wiązać ze wzrostem ilości formy błonowej ST-2, która poprzez interakcję z IL-33 działa kardioprotekcyjnie. Wysokie stężenie krążącego ST-2 antagonizujące kardioprotekcyjne działanie IL-33 niekorzystnie wpływa na stopień wczesnego uszkodzenia i nasilenie pozawałowej przebudowy lewej komory. W badaniu chorych z zawałem bez uniesienia odcinka ST stwierdzono użyteczność ST-2 jako samodzielnego markera w prognozowaniu niekorzystnych zdarzeń sercowych takich, jak rozwój niewydolności serca, ponowny zawał i zgon. Dołączenie ST-2 do istniejących algorytmów stratyfikacji ryzyka w ostrych zespołach wieńcowych poprawiało (169) lub nie wpływało istotnie na ich potencjał prognostyczny (132).

W aktualnym badaniu zakładano potwierdzenie zdolności ST-2 do prognozowania obniżonej tolerancji wysiłku. Przydatność ST-2 w tym zakresie wykazała wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej, w której omawiany marker był obok GLS jedynym niezależnym czynnikiem predykcyjnym. Dołączenie ST-2 do algorytmu złożonego z czynników klinicznych i BNP podnosiło wartość c-statystyki z 0.73 do 0.76 i poprawiało reklasyfikację chorych o 60%. Można wnioskować, że BNP i ST-2 reprezentują różne procesy związane z zawałem mięśnia sercowego i w związku z tym wnoszą do modelu prognostycznego komplementarne dane.

Pomimo, że w prezentowanej pracy stwierdzono przydatność prognostyczną ST-2 może ona być, jak w przypadku troponiny, niedoszacowana z powodu nieoptymalnego czasu oznaczenia. W badaniu obejmującym niewyselekcjonowaną grupę chorych z niestabilną postacią choroby wieńcowej najwyższym potencjałem predykcyjnym w kontekście remodelingu, rozwoju niewydolności serca i śmiertelności charakteryzowały się stężenia ST-2 oznaczone do 24 godzin od przyjęcia (150). Oznaczenie ST-2 w obecnie badanej populacji wykonano pomiędzy 2 i 4 dniem hospitalizacji. Uwzględniając, że najwyższe stężenie ST-2 we krwi występuje w czasie 6-18 godzin od początku objawów żadne z uzyskanych wartości nie były wartościami maksymalnymi. Mimo powyższych zastrzeżeń istnieją doniesienia o przydatności prognostycznej ST-2 oznaczanego pomiędzy 3 a 5 dniem hospitalizacji (132). Można jednak przypuszczać, że pomiar ST-2 w 1 dobie zawału mógłby poprawić wartość predykcyjną tego markera w zawałe typu STEMI.

7.5 Parametry morfologii i funkcji serca po zawałe

Wczesny pozawałowy remodeling mięśnia sercowego ma miejsce w pierwszych 72 godzinach po zawałe. Dochodzi wówczas do ścieńczenia ściany i poszerzenia jamy lewej komory, które powodują zwiększenia napięcia ścian serca

w skurczu i rozkurczu. W okresie późnego remodelingu są one czynnikami stymulującymi przerost, który umożliwia utrzymanie objętości wyrzutowej i hamuje dalsze poszerzanie jamy lewej komory (170). Nasilenie tych procesów jest zależne m.in. od rozmiaru zawału i prowadzi do obniżenia frakcji wyrzutowej oraz rozwoju pozawałowej niewydolności serca. Frakcja wyrzutowa lewej komory jest najczęściej używanym w praktyce klinicznej parametrem opisującym stopień uszkodzenia serca. Masa mięśnia i objętość końcowoskurczowa lewej komory również świadczą o niekorzystnej przebudowie pozawałowej i mają znaczenie prognostyczne.

We wcześniejszych doniesieniach wykazano związek pomiędzy frakcją wyrzutową lewej komory a szczytowym zużyciem tlenu 1 miesiąc po zawale, chociaż korelacja ta miała niewielką siłę (171). W innym badaniu dowiedziono, że odkształcenie podłużne znacznie lepiej niż frakcja wyrzutowa koreluje z obniżoną tolerancją wysiłku. W podgrupie chorych z prawidłową frakcją wyrzutową w tej samej pracy stwierdzono obniżone wartości odkształcenia podłużnego oraz jego korelację z wartością wskaźnika E/e' i wskaźnikiem objętości lewego przedsionka (44). Odkształcenie podłużne w aktualnie badanej populacji było jedynym parametrem funkcji lewej komory, który wykazywał związek z odsetkiem szczytowego pochłaniania tlenu należnego dla płci i wieku oraz upośledzoną tolerancją wysiłku w analizie jedno- i wieloczynnikowej. Było ono również markerem istotnie odróżniającym grupy $\downarrow VO_2$ i $\uparrow VO_2$. Najczęściej stosowany parametr funkcji skurczowej lewej komory- frakcja wyrzutowa - obarczona jest szeregiem wspomnianych we wstępie istotnych ograniczeń, jak zależność od obciążenia serca, zależność od predefiniowanych założeń geometrycznych czy doświadczenia badającego. Odkształcenie podłużne pozbawione jest części z tych ograniczeń, co przyczynia się do większej dokładności tego markera w odzwierciedlaniu zaburzeń

kurczliwości miokardium. Wykazana w obecnej analizie przewaga przydatności diagnostycznej GLS nad innymi wskaźnikami echokardiograficznymi opisującymi stan strukturalno-czynnościowy serca wynika zarówno z wysokiej wartości samego parametru, jak i specyfiki grupy badanej, charakteryzującej się stosunkowo niewielkim uszkodzeniem lewej komory, z prawidłową lub jedynie łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową oraz z prawidłowym estymowanym ciśnieniem napełniania. W związku z tendencją do coraz skuteczniejszej i wcześniej przeprowadzanej reperfuzji w zawale mięśnia sercowego odsetek pacjentów z podobnym do aktualnie badanej populacji profilem patofizjologicznym rośnie i ta podgrupa może stać się w niedalekiej przyszłości dominującym fenotypem pozawałowym. Wykazanie u tych chorych klinicznej roli GLS procesie diagnostyczno-prognostycznym stanowi więc ważną implikację kliniczną.

Grupa ↓GLS charakteryzowała się większym przerostem lewej komory, co może być związane z dłuższym czasem trwania i gorszą kontrolą farmakologiczną nadciśnienia tętniczego przed incydem wieńcowym. Obie grupy wyodrębnione w oparciu o wielkość odkształcenia wykazywały istotne różnice nie tylko w zakresie wartości odkształcenia podłużnego mięśnia sercowego, ale także frakcji wyrzutowej, wskaźnika objętości wyrzutowej i parametrów funkcji rozkurczowej (E/e' , e' , czas deceleracji fali E). Stwierdzone różnice sugerują, że wydolność fizyczna chorych po zawale może być zależna nie tylko od czynników bezpośrednio związanych z epizodem ostrego niedokrwienia, ale też istniejącej uprzednio dysfunkcji. Najprawdopodobniej, niska wartość frakcji wyrzutowej w identyfikacji chorych z upośledzoną tolerancją wysiłku jest związana ze wspomnianą powyżej ograniczoną powtarzalnością pomiarów i małą czułością w wykrywaniu subtelnej dysfunkcji skurczowej lewej komory.

Zidentyfikowana na podstawie analizy ROC wartość odcięcia odkształcenia mięśnia sercowego w kierunku podłużnym na poziomie 12.3% była punktem wyjścia do podziału populacji na grupy z mniejszym i większym stopniem zaburzeń czynnościowych lewej komory - ↓GLS i ↑GLS. Poza tym grupy te różniły się istotnie pod względem stężeń troponiny, BNP, ST-2 oraz częstości występowania LAD jako tętnicy dozawałowej, co sugeruje różnice w rozległości zawału, stopnia przeciążenia lewej komory i aktywacji neurohormonalnej z bardziej niekorzystnym profilem u chorych z niższym GLS. Wykazano również istotne różnice pomiędzy tymi grupami w zakresie tolerancji wysiłku. Grupa z niższymi wartościami odkształcenia podłużnego charakteryzowała się istotnie niższym szczytowym zużyciem tlenu, zarówno w wartościach bezwzględnych, jak i odsetka należnego zużycia tlenu dla płci, wieku i masy ciała. Wyższość odkształcenia podłużnego w predykcji obniżonego szczytowego zużycia tlenu w stosunku do frakcji wyrzutowej udowodniono już we wcześniejszych badaniach (44). Obniżone wartości odkształcenia mięśnia sercowego w kierunku podłużnym zostały zidentyfikowane jako czynnik prognozujący wystąpienie pozawałowego remodelingu lewej komory (35, 172) i niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak na przykład udar mózgu lub ponowny zawał (35). W badanej populacji wyznaczona progowa wartość odkształcenia - 12.3% - jest zbliżona do wartości z poprzednich doniesień, w których wykazano, że niekorzystne zdarzenia u chorych z zawałem mięśnia sercowego poddawanych pierwotnej angioplastyce mogą być prognozowane przez GLS oznaczony wkrótce po reperfuzji, z punktem odcięcia dla wystąpienia remodelingu lewej komory 12.46%, a dla zdarzeń sercowo-naczyniowych 9.27% (36).

Wykazano, że zaburzenia odkształcenia podłużnego są związane z wczesną aktywacją neurohormonalną i znacznie lepiej niż NT-proBNP prognozują przebieg pozawałowy, co jest szczególnie ewidentne u chorych z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (41). W aktualnie badanej populacji wykazano, że stężenie BNP odzwierciedlające aktywację neurohormonalną było istotnie wyższe w grupie chorych z niższym GLS. Również stężenie ST-2, korelujące z mechanicznym obciążeniem kardiomiocytów było istotnie wyższe w tej grupie. Analiza z zastosowaniem modeli zagnieżdżonych wykazała, że największą użyteczność w prognozowaniu zaburzeń tolerancji wysiłku wykazują markery powiązane z procesami włóknienia jakimi są ST-2 i GLS. W badaniu z zastosowaniem histologicznych markerów włóknienia to właśnie odkształcenie podłużne najsilniej korelowało ze stopniem odkładania kolagenu w miokardium, przy czym nie wykazano tej zależności dla frakcji wyrzutowej (173).

Największą poprawę funkcji skurczowej lewej komory wyrażoną przez wzrost wartości odkształcenia podłużnego obserwowano u pacjentów, u których zaburzenia czynnościowe stwierdzone we wczesnym okresie były większe. To spostrzeżenie jest zgodne z przeprowadzonymi poprzednio badaniami z wykorzystaniem frakcji wyrzutowej (10, 174, 175). Wyjaśnieniem tej obserwacji może być zjawisko ogłuszenia mięśnia sercowego i przejściowe upośledzenie funkcji kardiomiocytów. Stwierdzone w badaniu wyjściowym zaburzenia funkcji skurczowej lewej komory nie są więc związane wyłącznie z martwicą komórek, ale również przemijającą dysfunkcją kardiomiocytów w strefie granicznej. W przypadku większego rozmiaru zawału większy jest także obszar miokardium, którego losy nie są przesądzone w ostrym okresie.

W badanej populacji nie wykazano przydatności frakcji wyrzutowej w identyfikacji chorych z grupy ryzyka. Dołączenie frakcji wyrzutowej na którymkolwiek etapie analizy nie poprawiało wartości prognostycznej algorytmu. Natomiast w algorytmie wieloczynnikowym dołączenie odkształcenia podłużnego do czynników klinicznych istotnie poprawiało wartość prognostyczną modelu (NRI 0.49). Obserwacja ta jest zgodna ze stwierdzaną wcześniej wysoką skutecznością prognostyczną odkształcenia podłużnego u chorych z zawałem serca, przewyższającą wartość prognostyczną NT-proBNP i frakcji wyrzutowej u chorych z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (41).

7.6 Strategia prognozowania zaburzeń tolerancji wysiłku po zawale serca

Zdolność do wykonywania prac fizycznych i uczestnictwa w życiu społecznym jest istotną składową jakości życia, także w przypadku osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wydolność fizyczna umożliwia chorym nie tylko podejmowanie aktywności prowadzących do uzyskania osobistej satysfakcji, ale również pełnienia ról społecznych i rodzinnych. Aktywność fizyczna sama w sobie jest czynnikiem wpływającym na zadowolenie z życia oraz czynnikiem prognostycznym długości przeżycia (176). Do obiektywizacji tolerancji wysiłku w chorobach serca, płuc i innych narządów, ale także u osób zdrowych wykorzystywane są parametry oceniane w teście spiroergometrycznym, m.in. szczytowe pochłanianie tlenu. Zarówno w stanie zdrowia, jak i choroby szczytowe pochłanianie tlenu jest determinowane przez czynniki demograficzne takie, jak wiek, płeć, wzrost, masa ciała, poziom aktywności fizycznej, pochodzenie etniczne i cechy osobnicze. W związku z tym do wyznaczenia wartości należnych stosowane są równania wykorzystujące powyższe parametry (177). W stanach chorobowych układu sercowo-naczyniowego istotny wpływ na szczytowe zużycie tlenu, oprócz

wymienionych cech demograficznych, mają markery związane z chorobą i postępowaniem medycznym. W niewydolności serca tolerancja wysiłku nie jest determinowana wyłącznie przez stopień uszkodzenia samego mięśnia sercowego, ale zależy również od funkcji mięśni szkieletowych, układu oddechowego i krążenia obwodowego (178). Liczne wskaźniki laboratoryjne, obrazowe i kliniczne znalazły zastosowanie w prognozowaniu tolerancji wysiłku i ustalaniu rokowania chorych z niewydolnością serca. U chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową wykazano, że restrykcyjny profil napelniania lewej komory wiąże się z obniżonym szczytowym pochłanianiem tlenu (179). Po zawale mięśnia sercowego wskaźnik E/e' był najlepszym predyktorem szczytowego pochłaniania tlenu 1 miesiąc po incydencie wieńcowym (58). Związek parametrów funkcji skurczowej, w tym frakcji wyrzutowej i GLS, z tolerancją wysiłku jest niejednoznaczny i doniesienia w tej kwestii istotnie się różnią (44, 64, 173). Na podstawie badań u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową można założyć, że GLS w spoczynku prognozuje tolerancję wysiłku lepiej niż frakcja wyrzutowa i wskaźnik E/e' (180). Wśród czynników biochemicznych BNP jest dobrym markerem prognostycznym tolerancji wysiłku i koreluje liniowo z maksymalnym zużyciem tlenu u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową (181).

W dotychczasowych publikacjach zwracano uwagę na korzyści płynące z zastosowania wieloczynnikowych algorytmów prognostycznych. Połączenie markerów odzwierciedlających różne osie patofizjologiczne odpowiedzialne za obniżoną tolerancję wysiłku z większym prawdopodobieństwem umożliwia identyfikację chorych z grup ryzyka (148, 169). Podobnie w badanej populacji wykazano wyższość strategii wielomarkerowej w prognozowaniu obniżonej tolerancji wysiłku w porównaniu do podejścia uwzględniającego jedynie pojedyncze

parametry. Podniesienie zdolności prognostycznej modelu opartego na czynnikach klinicznych i wzrost jego c-statystyki uzyskano dołączając do algorytmu BNP. Dodawanie kolejno ST-2 i odkształcenia podłużnego prowadziło do kolejnych wzrostów wartości predykcyjnej modelu.

W badanej populacji BNP poprawiało wartość predykcyjną modelu opartego o czynniki kliniczne. Dodanie do modelu ST-2 i GLS powodowało jednak utratę istotności BNP jako składnika algorytmu diagnostycznego. We wcześniejszych badaniach nad znaczeniem diagnostycznym BNP w zawale STEMI koncentrowano się głównie na roli tego peptydu jako markera prognozującego ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego (182) oraz zgonu w późniejszym okresie (112-115, 183). Analogicznie do badań w niewyselekcjonowanych populacjach z niewydolnością serca, stwierdzono korelację BNP z zaawansowaniem objawów dekompensacji krążeniowej (99, 114). Wykazany w obecnej pracy związek obniżonego szczytowego pochłaniania tlenu i ST-2 oraz przydatność prognostyczna ST-2 w wieloczynnikowym modelu wskazują na zależność patofizjologiczną pomiędzy ST-2 a tolerancją wysiłku u chorych po zawale STEMI. We wcześniejszych badaniach wykazano przydatność ST-2 głównie w zakresie predykcji zgonu i niekorzystnych zdarzeń po zawale serca (132). Obciążenie mechaniczne komórek mięśnia sercowego, powodujące wydzielanie zarówno BNP, jak i ST-2, może prowadzić do zmniejszenia rezerwy objętości wyrzutowej w mechanizmie Franka - Starlinga, a tym samym ograniczać możliwości zwiększenia objętości wyrzutowej podczas wysiłku. Ponadto ST-2, najprawdopodobniej poprzez promowanie włóknienia, odzwierciedla zwiększoną sztywność lewej komory i rozwój dysfunkcji rozkurczowej (184), prowadzącej do ograniczenia tolerancji wysiłku, w szczególności u chorych z zachowaną frakcją wyrzutową, którzy stanowili istotną część badanej populacji.

Może to stanowić uzasadnienie patofizjologiczne dla wykazanej przydatności ST-2 do prognozowania tolerancji wysiłku 6 tygodni po zawale.

Doniesienia z wcześniej prowadzonych badań u chorych z zawałem serca wskazują na dużą wartość prognostyczną odkształcenia podłużnego mięśnia sercowego. Wykazano, że w tej populacji GLS silnie korelował ze szczytowym pochłanianiem tlenu i skutecznie identyfikował osoby z obniżoną tolerancją wysiłku (44). Stwierdzono również jego przydatność w predykcji pozawałowego remodelingu lewej komory (147). W badanej populacji na podstawie analizy ROC wykazano, że odkształcenie podłużne charakteryzuje się wyższą niż frakcja wyrzutowa i wskaźniki biochemiczne zdolnością prognozowania obniżonej tolerancji wysiłku. Było też obok ST-2 niezależnym czynnikiem predykcyjnym w analizie regresji logistycznej. Odkształcenie podłużne odzwierciedla funkcję ułożonych podłużnie, podwierszowych włókien mięśniowych lewej komory, które podczas zawału pierwsze ulegają niedokrwieniu (41). Dzięki strategii szybkiej reperfuzji w zawale z uniesieniem odcinka ST często udaje się uniknąć pełnościennej martwicy i znacznego obniżenia frakcji wyrzutowej. Uszkodzeniu ulegają jednak włókna podłużne, co prowadzi do spadku wartości odkształcenia podłużnego przy zachowanej lub nieznacznie obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory. Podobnie, w badanej grupie chorych z zawałem z uniesieniem odcinka ST wartość frakcji wyrzutowej w grupie \uparrow GLS była prawidłowa, a w grupie \downarrow GLS jedynie łagodnie obniżona i wynosiła 48.5%. Można podejrzewać, że włókna podłużne są w istotnym stopniu odpowiedzialne za rezerwę kurczliwości lewej komory, a ich uszkodzenie limituje wydolność fizyczną. Również jako pierwsze ulegają one dysfunkcji podczas zwiększonego obciążenia następczego i są głównym źródłem wydzielania BNP w niewydolności serca lub podczas niedokrwienia (185).

Uwzględnienie odkształcenia podłużnego w algorytmie opartym na czynnikach klinicznych i biochemicznych prowadziło do poprawy identyfikacji chorych z grupy ryzyka. Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem tej obserwacji jest fakt, że procesy po zawale STEMI prowadzące do upośledzonej tolerancji wysiłku zachodzą na wielu poziomach, a pojedyncze czynniki odzwierciedlają je mniej skutecznie niż ich połączenie.

Nie stwierdzono istotnej przydatności predykcyjnej troponiny I na żadnym etapie analizy. Wykazano, że jako samodzielny marker prognostyczny troponina jest mniej użyteczna niż ST-2, BNP i odkształcenie podłużne. Można to wyjaśnić faktem, że ilość troponiny uwalniana do krwiobiegu w ostrej fazie zawału odzwierciedla jedynie populację komórek, które uległy martwicy. Rozwój przewlekłej niewydolności serca i upośledzonej tolerancji wysiłku jest związany nie tylko z kardiomiocytami wyeliminowanymi wskutek martwicy, ale też z tymi, które obumrą później w procesie apoptozy. Wykazano, że w ostrej fazie zawału komórki, które są jedynie ogłuszone niedokrwieniem zachowują ciągłość błony komórkowej a więc nie uwalniają do krążenia białek kurczliwych (77). Ich obumarcie w późniejszym okresie wpływa jednak na zmniejszenie całkowitej ilości kardiomiocytów. Obciążenia mechaniczne i immunologiczne oraz zmiany funkcjonalne na poziomie histologicznym najprawdopodobniej są reprezentowane przez BNP, ST-2 i odkształcenie podłużne.

Zastosowanie nowych markerów takich, jak GLS i ST-2 w identyfikacji chorych szczególnie narażonych na rozwój odległych powikłań zawału mięśnia sercowego STEMI może poprawiać skuteczność oceny rokowniczej opartej na klasycznych czynnikach. Ocena rokowania konkretnego chorego jest ważnym krokiem w procesie decyzyjnym dotyczącym strategii jego leczenia, mającej na celu

poprawę rokowania, jakości życia i redukcji ryzyka zgonu. W dostępnym piśmiennictwie brak jest doniesień, aby wyselekcjonowane na podstawie obecnej pracy czynniki prognostyczne takie, jak GLS czy ST-2 istotnie zmieniły podejście terapeutyczne. Nie można jednak wykluczyć, że wyniki dużych badań z wykorzystaniem tych markerów mogą w przyszłości doprowadzić do modyfikacji aktualnie obowiązujących standardów postępowania medycznego z ewidentną korzyścią dla pacjentów.

8. OGRANICZENIA PRACY

Badanie zostało przeprowadzone na relatywnie małej grupie chorych i celem ustalenia optymalnego algorytmu prognostycznego konieczne są dalsze badania z udziałem liczniejszej populacji.

Wśród badanych markerów laboratoryjnych nie znalazły się czynniki odzwierciedlające reakcję zapalną w zawale takie, jak np. mieloperoksydaza, białko PAPP-A czy wysokoczule CRP.

Nie przeprowadzono seryjnych oznaczeń markerów laboratoryjnych celem zidentyfikowania wartości maksymalnych.

Oznaczenia markerów zostały wykonane w ciągu 3 pierwszych dni hospitalizacji, nie były natomiast wykonane w jednym standardowym czasie dla wszystkich chorych.

Nie można wykluczyć, że wartości markerów takich, jak ST-2 i BNP oznaczone w 1 dobie charakteryzowałyby się wyższą wartością prognostyczną.

9. WNIOSKI

1. Rozwój zaburzeń tolerancji wysiłku u chorych po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST jest w niezależny sposób determinowany przez mierzone we wczesnym okresie pozawałowym GLS i ST-2.

2. Obniżone wartości wczesnopozaawałowego GLS nieprzekraczające 12,3% charakteryzują się wysoką specyficnością i dodatnią wartością predykcyjną w identyfikacji zaburzeń tolerancji wysiłku w obserwacji 6-tygodniowej, przewyższając w tym aspekcie markery laboratoryjne: ST-2, BNP i troponinę I.

3. Podejście diagnostyczne z wykorzystaniem szerokiego spektrum markerów przyczynia się do poprawy predykcji rozwoju zaburzeń tolerancji wysiłku po zawale z uniesieniem odcinka ST. Uwzględnienie markerów laboratoryjnych - BNP i ST-2 zwiększa skuteczność predykcyjną czynników klinicznych, natomiast dodanie markera obrazowego w postaci GLS powoduje dalszy wzrost potencjału prognostycznego modelu opartego na czynnikach klinicznych i laboratoryjnych.

10. PIŚMIENICTWO

1. Cardiovascular diseases (CVDs) [updated May 2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
2. Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, Wang TJ, Parikh NI, D'Agostino RB, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118(20):2057-62.
3. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Rodeheffer RJ, Reeder GS, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med*. 2002;113(4):324-30.
4. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(25):1670-6.
5. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Reeder GS, Lopez-Jimenez F, Weston SA, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: prevalence of preserved left ventricular systolic function in the community. *Am Heart J*. 2003;145(4):742-8.
6. Albert NM, Lewis C. Recognizing and managing asymptomatic left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Crit Care Nurse*. 2008;28(2):20-37; quiz 8.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
8. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2581-8.
9. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
10. Ndrepepa G, Mehilli J, Martinoff S, Schwaiger M, Schömig A, Kastrati A. Evolution of left ventricular ejection fraction and its relationship to infarct size after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(2):149-56.
11. Garcia-Dorado D, Ruiz-Meana M, Piper HM. Lethal reperfusion injury in acute myocardial infarction: facts and unresolved issues. *Cardiovasc Res*. 2009;83(2):165-8.
12. Olivetti G, Quaini F, Sala R, Lagrasta C, Corradi D, Bonacina E, et al. Acute myocardial infarction in humans is associated with activation of programmed myocyte cell death in the surviving portion of the heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28(9):2005-16.
13. Communal C, Sumandea M, de Tombe P, Narula J, Solaro RJ, Hajjar RJ. Functional consequences of caspase activation in cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(9):6252-6.
14. Korup E, Dalsgaard D, Nyvad O, Jensen TM, Toft E, Berning J. Comparison of degrees of left ventricular dilation within three hours and up to six days after onset of first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1997;80(4):449-53.
15. Adams KF. Pathophysiologic role of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems in heart failure. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61 Suppl 2:S4-13.
16. Vanezis AP, Rodrigo GC, Squire IB, Samani NJ. Remote ischaemic conditioning and remodelling following myocardial infarction: current evidence and future perspectives. *Heart Fail Rev*. 2016;21(5):635-43.
17. Frangogiannis NG, Lindsey ML, Michael LH, Youker KA, Bressler RB, Mendoza LH, et al. Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF-alpha, initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation*. 1998;98(7):699-710.
18. Luo T, Chen B, Zhao Z, He N, Zeng Z, Wu B, et al. Histamine H2 receptor activation exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury by disturbing mitochondrial and endothelial function. *Basic Res Cardiol*. 2013;108(3):342.

19. Deng L, Hong T, Lin J, Ding S, Huang Z, Chen J, et al. Histamine deficiency exacerbates myocardial injury in acute myocardial infarction through impaired macrophage infiltration and increased cardiomyocyte apoptosis. *Sci Rep.* 2015;5:13131.
20. Saxena A, Russo I, Frangogiannis NG. Inflammation as a therapeutic target in myocardial infarction: learning from past failures to meet future challenges. *Transl Res.* 2016;167(1):152-66.
21. Entman ML, Youker K, Shoji T, Kukielka G, Shappell SB, Taylor AA, et al. Neutrophil induced oxidative injury of cardiac myocytes. A compartmented system requiring CD11b/CD18-ICAM-1 adherence. *J Clin Invest.* 1992;90(4):1335-45.
22. Chen B, Frangogiannis NG. Immune cells in repair of the infarcted myocardium. *Microcirculation.* 2016.
23. Eaton LW, Weiss JL, Bulkley BH, Garrison JB, Weisfeldt ML. Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction: recognition by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med.* 1979;300(2):57-62.
24. Erlebacher JA, Weiss JL, Eaton LW, Kallman C, Weisfeldt ML, Bulkley BH. Late effects of acute infarct dilation on heart size: a two dimensional echocardiographic study. *Am J Cardiol.* 1982;49(5):1120-6.
25. Newman JD, Shimbo D, Baggett C, Liu X, Crow R, Abraham JM, et al. Trends in myocardial infarction rates and case fatality by anatomical location in four United States communities, 1987 to 2008 (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol.* 2013;112(11):1714-9.
26. Brzostek T, Van de Werf F, Mortelmans L, Scheys I, Lesaffre E, Dubiel JS, et al. Early and late exercise capacity after acute myocardial infarction treated with recombinant tissue-plasminogen activator. *Eur Heart J.* 1994;15(5):641-7.
27. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, et al. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(1):30-6.
28. Sutton NR, Li S, Thomas L, Wang TY, de Lemos JA, Enriquez JR, et al. The association of left ventricular ejection fraction with clinical outcomes after myocardial infarction: Findings from the Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (ACTION) Registry-Get With the Guidelines (GWTG) Medicare-linked database. *Am Heart J.* 2016;178:65-73.
29. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation.* 1984;69(2):250-8.
30. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1933-40.
31. Brown J, Jenkins C, Marwick TH. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* 2009;157(1):102.e1-5.
32. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(2):185-91.
33. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen M, Greibe R, Møller JE, et al. Global left ventricular longitudinal strain is closely associated with increased neurohormonal activation after acute myocardial infarction in patients with both reduced and preserved ejection fraction: a two-dimensional speckle tracking study. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(10):1121-9.
34. Fent GJ, Garg P, Foley JRJ, Dobson LE, Musa TA, Erhayiem B, et al. The utility of global longitudinal strain in the identification of prior myocardial infarction in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017.
35. Shetye A, Nazir SA, Squire IB, McCann GP. Global myocardial strain assessment by different imaging modalities to predict outcomes after ST-elevation myocardial infarction: A systematic review. *World J Cardiol.* 2015;7(12):948-60.
36. Lacalzada J, de la Rosa A, Izquierdo MM, Jiménez JJ, Iribarren JL, García-González MJ, et al. Left ventricular global longitudinal systolic strain predicts adverse remodeling and subsequent cardiac events in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31(3):575-84.

37. Xu L, Huang X, Ma J, Huang J, Fan Y, Li H, et al. Value of three-dimensional strain parameters for predicting left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(5):663-73.
38. Garg P, Kidambi A, Swoboda PP, Foley JR, Musa TA, Ripley DP, et al. The role of left ventricular deformation in the assessment of microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(3):361-70.
39. D'Andrea A, Cocchia R, Caso P, Riegler L, Scarafile R, Salerno G, et al. Global longitudinal speckle-tracking strain is predictive of left ventricular remodeling after coronary angioplasty in patients with recent non-ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2011;153(2):185-91.
40. Hsiao JF, Chung CM, Chu CM, Lin YS, Pan KL, Chang ST, et al. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Predict Left Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction in Patients with Preserved Ejection Fraction. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168109.
41. Ersbøll MK. Left ventricular global longitudinal strain in acute myocardial infarction--with special reference to neurohormonal activation, in-hospital heart failure and prognosis. *Dan Med J*. 2013;60(8):B4697.
42. Yang Z, Zhou Q, Fang Z, Cao D, Zhou J, Tan X. [Clinical value of the evolution of left ventricular global strain in anterior myocardial infarction patients treated with emergency percutaneous coronary intervention]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2017;42(1):41-8.
43. Jang SY, Yang DH, Kim NK, Kim CY, Bae MH, Lee JH, et al. Difference in the Prognostic Impact of Left Ventricular Global Longitudinal Strain between Anterior and Nonanterior Myocardial Infarction. *Echocardiography*. 2016;33(7):984-90.
44. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, Gullestad L, Andreassen AK, Smiseth OA, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(2):217-24.
45. DeVore AD, McNulty S, Alenezi F, Ersboll M, Vader JM, Oh JK, et al. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. *Eur J Heart Fail*. 2017.
46. Nguyen TL, Phan J, Hogan J, Hee L, Moses D, Otton J, et al. Adverse diastolic remodeling after reperfused ST-elevation myocardial infarction: An important prognostic indicator. *Am Heart J*. 2016;180:117-27.
47. Nijland F, Kamp O, Karreman AJ, van Eenige MJ, Visser CA. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(7):1618-24.
48. Somaratne JB, Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN. Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events postacute myocardial infarction and in established heart failure: a literature-based meta-analysis. *J Card Fail*. 2007;13(5):346-52.
49. Rigolli M, Rossi A, Quintana M, Klein AL, Yu CM, Ghio S, et al. The prognostic impact of diastolic dysfunction in patients with chronic heart failure and post-acute myocardial infarction: Can age-stratified E/A ratio alone predict survival? *Int J Cardiol*. 2015;181:362-8.
50. Aronson D, Musallam A, Lessick J, Dabbah S, Carasso S, Hammerman H, et al. Impact of diastolic dysfunction on the development of heart failure in diabetic patients after acute myocardial infarction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):125-31.
51. Lavine SJ. Prediction of heart failure post myocardial infarction: comparison of ejection fraction, transmitral filling parameters, and the index of myocardial performance. *Echocardiography*. 2003;20(8):691-701.
52. Urek R, Cubrilo-Turek M, Crncević-Urek M. The relationship between left ventricular filling shortly after an uncomplicated myocardial infarction and subsequent exercise capacity. *Coll Antropol*. 2001;25(1):279-87.
53. Cerisano G, Bolognese L, Carrabba N, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D, et al. Doppler-derived mitral deceleration time: an early strong predictor of left ventricular remodeling after reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99(2):230-6.
54. Otasević P, Nesković AN, Popović Z, Vlahović A, Bojić D, Bojić M, et al. Short early filling deceleration time on day 1 after acute myocardial infarction is associated with short and long term left ventricular remodelling. *Heart*. 2001;85(5):527-32.
55. Cerisano G, Pucci PD, Valenti R, Boddi V, Migliorini A, Tommasi MS, et al. Comparison of the usefulness of Doppler-derived deceleration time versus plasma brain natriuretic peptide to predict left ventricular remodeling after mechanical revascularization in patients with ST-elevation acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2005;95(8):930-4.

56. Biering-Sørensen T, Jensen JS, Pedersen S, Galatius S, Hoffmann S, Jensen MT, et al. Doppler tissue imaging is an independent predictor of outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(3):258-67.
57. Iwahashi N, Kimura K, Kosuge M, Tsukahara K, Hibi K, Ebina T, et al. E/e' two weeks after onset is a powerful predictor of cardiac death and heart failure in patients with a first-time ST elevation acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(12):1290-8.
58. Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Teixeira M, Rocha-Gonçalves F, Gama V, Azevedo A, et al. Left ventricular diastolic dysfunction and E/E' ratio as the strongest echocardiographic predictors of reduced exercise capacity after acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2015;38(4):222-9.
59. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321-60.
60. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients \geq 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol.* 2005;96(6):832-6.
61. Dutcher JR, Kahn J, Grines C, Franklin B. Comparison of left ventricular ejection fraction and exercise capacity as predictors of two- and five-year mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007;99(4):436-41.
62. Ekstrand K, Boström PA, Lilja B, Hansen O, Arborelius M. Submaximal early exercise test compared to clinical findings for evaluation of short- and long-term prognosis after the first myocardial infarction. Result from the MONICA Projects in Augsburg and Toulouse. *Eur Heart J.* 1997;18(5):822-34.
63. Stevenson LW, Sietsema K, Tillisch JH, Lem V, Walden J, Kobashigawa JA, et al. Exercise capacity for survivors of cardiac transplantation or sustained medical therapy for stable heart failure. *Circulation.* 1990;81(1):78-85.
64. Honold J, Geiger L, Assmus B, Fischer-Rasokat U, Schaechinger V, Zeiher AM, et al. The initial slope of the VCO₂/VO₂-curve (s₁) in cardiopulmonary exercise testing is a strong and independent predictor of outcome in patients with previous myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2008;97(12):882-90.
65. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991;83(3):778-86.
66. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, et al. Determining the preferred percent-predicted equation for peak oxygen consumption in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2(2):113-20.
67. Osman AF, Mehra MR, Lavie CJ, Nunez E, Milani RV. The incremental prognostic importance of body fat adjusted peak oxygen consumption in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(7):2126-31.
68. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, Kouidi E, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(3):249-67.
69. Oliveira RB, Myers J, Araújo CG, Arena R, Mandic S, Bensimhon D, et al. Does peak oxygen pulse complement peak oxygen uptake in risk stratifying patients with heart failure? *Am J Cardiol.* 2009;104(4):554-8.
70. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation.* 2007;115(18):2410-7.
71. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J.* 2000;21(2):154-61.
72. Osada N, Chaitman BR, Miller LW, Yip D, Cishek MB, Wolford TL, et al. Cardiopulmonary exercise testing identifies low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(3):577-82.
73. Greaser ML, Gergely J. Purification and properties of the components from troponin. *J Biol Chem.* 1973;248(6):2125-33.
74. Gomes AV, Potter JD, Szczesna-Cordary D. The role of troponins in muscle contraction. *IUBMB Life.* 2002;54(6):323-33.

75. Drabikowski W, Dabrowska R, Barylko B. Composition of cardiac muscle troponin. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab.* 1975;5:245-52.
76. Hein S, Scheffold T, Schaper J. Ischemia induces early changes to cytoskeletal and contractile proteins in diseased human myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110(1):89-98.
77. Gao WD, Atar D, Liu Y, Perez NG, Murphy AM, Marban E. Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium. *Circ Res.* 1997;80(3):393-9.
78. Van Eyk JE, Powers F, Law W, Larue C, Hodges RS, Solaro RJ. Breakdown and release of myofilament proteins during ischemia and ischemia/reperfusion in rat hearts: identification of degradation products and effects on the pCa-force relation. *Circ Res.* 1998;82(2):261-71.
79. Westfall MV, Solaro RJ. Alterations in myofibrillar function and protein profiles after complete global ischemia in rat hearts. *Circ Res.* 1992;70(2):302-13.
80. Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, Pettersson K, Lövgren T, Severina ME, et al. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem.* 1997;43(8 Pt 1):1379-85.
81. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1987;113(6):1333-44.
82. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1991;83(3):902-12.
83. Irfan A, Reichlin T, Twerenbold R, Meister M, Moehring B, Wildi K, et al. Early diagnosis of myocardial infarction using absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations. *Am J Med.* 2013;126(9):781-8.e2.
84. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014;35(34):2303-11.
85. Chia S, Senatore F, Raffel OC, Lee H, Wackers FJ, Jang IK. Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(4):415-23.
86. Ohlmann P, Monassier JP, Michotey MO, Berenger N, Jacquemin L, Laval G, et al. Troponin I concentrations following primary percutaneous coronary intervention predict large infarct size and left ventricular dysfunction in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2003;168(1):181-9.
87. Steen H, Giannitsis E, Futterer S, Merten C, Juenger C, Katus HA. Cardiac troponin T at 96 hours after acute myocardial infarction correlates with infarct size and cardiac function. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2192-4.
88. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J.* 2014;35(9):552-6.
89. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315.
90. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;33(18):2252-7.
91. Li WJ, Chen XM, Nie XY, Lin XX, Cheng YJ, Hu CH, et al. Early diagnostic and prognostic utility of high-sensitive troponin assays in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Intern Med J.* 2015;45(7):748-56.
92. Swaanenburg JC, Visser-VanBrummen PJ, DeJongste MJ, Tiebosch AT. The content and distribution of troponin I, troponin T, myoglobin, and alpha-hydroxybutyric acid dehydrogenase in the human heart. *Am J Clin Pathol.* 2001;115(5):770-7.
93. Bøhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Seljeflot I, Halvorsen S. Troponin T concentration 3 days after acute ST-elevation myocardial infarction predicts infarct size and cardiac function at 3 months. *Cardiology.* 2009;113(3):207-12.
94. Hallén J. Troponin for the estimation of infarct size: what have we learned? *Cardiology.* 2012;121(3):204-12.
95. Younger JF, Plein S, Barth J, Ridgway JP, Ball SG, Greenwood JP. Troponin-I concentration 72 h after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction. *Heart.* 2007;93(12):1547-51.

96. Giannitsis E, Steen H, Kurz K, Ivandic B, Simon AC, Futterer S, et al. Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):307-14.
97. Boden H, Ahmed TA, Velders MA, van der Hoeven BL, Hoogslag GE, Bootsma M, et al. Peak and fixed-time high-sensitive troponin for prediction of infarct size, impaired left ventricular function, and adverse outcomes in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1387-93.
98. Hallén J, Jensen JK, Fagerland MW, Jaffe AS, Atar D. Cardiac troponin I for the prediction of functional recovery and left ventricular remodelling following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2010;96(23):1892-7.
99. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest*. 1998;21(3):170-9.
100. Kim HN, Januzzi JL. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 2011;123(18):2015-9.
101. Itoh H, Nakao K. [Natriuretic peptide system]. *Nihon Rinsho*. 1997;55(8):1923-36.
102. 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(12):1127-34.
103. Palmer SC, Yandle TG, Nicholls MG, Frampton CM, Richards AM. Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(9):832-9.
104. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology*. 1992;130(1):229-39.
105. Kemperman H, van den Berg M, Kirkels H, de Jonge N. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP in patients with end-stage heart failure supported by a left ventricular assist device. *Clin Chem*. 2004;50(9):1670-2.
106. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, Redfield M, Wei CM, Porter JG, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol*. 1998;274(5 Pt 2):H1684-9.
107. Kida O, Tanaka K. [Pathophysiological role of natriuretic peptides]. *Rinsho Byori*. 1989;37(8):875-82.
108. Yoshimura M, Yasue H, Ogawa H. Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001;79(8):730-5.
109. Kapoun AM, Liang F, O'Young G, Damm DL, Quon D, White RT, et al. B-type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor-beta in primary human cardiac fibroblasts: fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation. *Circ Res*. 2004;94(4):453-61.
110. Mukoyama M, Nakao K, Obata K, Jougasaki M, Yoshimura M, Morita E, et al. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;180(1):431-6.
111. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology*. 1994;85(5):334-40.
112. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Rifai N, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(2):335-9.
113. Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y, et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;78(3):284-7.
114. Grabowski M, Filipiak KJ, Malek LA, Karpinski G, Huczek Z, Stolarz P, et al. Admission B-type natriuretic peptide assessment improves early risk stratification by Killip classes and TIMI risk score in patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2007;115(3):386-90.
115. Katayama T, Nakashima H, Yonekura T, Honda Y, Suzuki S, Yano K. Clinical significance of acute-phase brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction treated with direct coronary angioplasty. *J Cardiol*. 2003;42(5):195-200.
116. Hendriks T, Hartman MH, Vlaar PJ, Prakken NH, van der Ende YM, Lexis CP, et al. Predictors of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017.

117. Henkel DM, Glockner J, Miller WL. Association of myocardial fibrosis, B-type natriuretic peptide, and cardiac magnetic resonance parameters of remodeling in chronic ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2012;109(3):390-4.
118. Balion C, McKelvie R, Don-Wauchope AC, Santaguida PL, Oremus M, Keshavarz H, et al. B-type natriuretic peptide-guided therapy: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2014;19(4):553-64.
119. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest.* 2007;117(6):1538-49.
120. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Riccardi R, Di Nunzio D, Moncelli M, et al. A novel cardiac bio-marker: ST2: a review. *Molecules.* 2013;18(12):15314-28.
121. Kakkar R, Hei H, Dobner S, Lee RT. Interleukin 33 as a mechanically responsive cytokine secreted by living cells. *J Biol Chem.* 2012;287(9):6941-8.
122. Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106(23):2961-6.
123. Schmieder A, Multhoff G, Radons J. Interleukin-33 acts as a pro-inflammatory cytokine and modulates its receptor gene expression in highly metastatic human pancreatic carcinoma cells. *Cytokine.* 2012;60(2):514-21.
124. Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med.* 2008;205(2):339-46.
125. Demyanets S, Konya V, Kastl SP, Kaun C, Rauscher S, Niessner A, et al. Interleukin-33 induces expression of adhesion molecules and inflammatory activation in human endothelial cells and in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(9):2080-9.
126. Baidya SG, Zeng QT. Helper T cells and atherosclerosis: the cytokine web. *Postgrad Med J.* 2005;81(962):746-52.
127. Sweet MJ, Leung BP, Kang D, Sogaard M, Schulz K, Trajkovic V, et al. A novel pathway regulating lipopolysaccharide-induced shock by ST2/T1 via inhibition of Toll-like receptor 4 expression. *J Immunol.* 2001;166(11):6633-9.
128. Guzel S, Serin O, Guzel EC, Buyuk B, Yilmaz G, Güvenen G. Interleukin-33, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor [corrected] of matrix metalloproteinase-1 in myocardial infarction. *Korean J Intern Med.* 2013;28(2):165-73.
129. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, Steinhauser ML, Handa V, Gannon J, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ Heart Fail.* 2009;2(6):684-91.
130. Skali H, Gerwien R, Meyer TE, Snider JV, Solomon SD, Stolen CM. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT. *J Cardiovasc Transl Res.* 2016;9(5-6):421-8.
131. Demyanets S, Speidl WS, Tentzeris I, Jarai R, Katsaros KM, Farhan S, et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome. *PLoS One.* 2014;9(4):e95055.
132. Dhillon OS, Narayan HK, Quinn PA, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Interleukin 33 and ST2 in non-ST-elevation myocardial infarction: comparison with Global Registry of Acute Coronary Events Risk Scoring and NT-proBNP. *Am Heart J.* 2011;161(6):1163-70.
133. Chen LQ, de Lemos JA, Das SR, Ayers CR, Rohatgi A. Soluble ST2 is associated with all-cause and cardiovascular mortality in a population-based cohort: the Dallas Heart Study. *Clin Chem.* 2013;59(3):536-46.
134. Weir RA, Miller AM, Murphy GE, Clements S, Steedman T, Connell JM, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):243-50.
135. Lax A, Sanchez-Mas J, Asensio-Lopez MC, Fernandez-Del Palacio MJ, Caballero L, Garrido IP, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists modulate galectin-3 and interleukin-33/ST2 signaling in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *JACC Heart Fail.* 2015;3(1):50-8.
136. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):607-13.
137. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure:

- the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2186-94.
138. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(2):180-7.
 139. Breidthardt T, Balmelli C, Twerenbold R, Mosimann T, Espinola J, Haaf P, et al. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance. *J Card Fail.* 2013;19(12):821-8.
 140. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(1):65-72.
 141. Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, Shaw LK, Neely ML, Adams KF, et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: Association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1172-9.
 142. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, Vázquez R, Puig T, Valdés M, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(23):2174-9.
 143. Scott PA, Townsend PA, Ng LL, Zeb M, Harris S, Roderick PJ, et al. Defining potential to benefit from implantable cardioverter defibrillator therapy: the role of biomarkers. *Europace.* 2011;13(10):1419-27.
 144. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70.
 145. Karlman W, E HJ, Y SD, J WB, Richard C. *Principles of Exercise Testing & Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications.* Philadelphia: Lippincott Raven; 1999.
 146. Reinstadler SJ, Stiermaier T, Eitel C, Metzler B, de Waha S, Fuernau G, et al. Relationship Between Diabetes and Ischemic Injury Among Patients with Revascularized ST-Elevation Myocardial Infarction: Diabetes and Myocardial Damage. *Diabetes Obes Metab.* 2017.
 147. Cong T, Sun Y, Shang Z, Wang K, Su D, Zhong L, et al. Prognostic Value of Speckle Tracking Echocardiography in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Treated with Late Percutaneous Intervention. *Echocardiography.* 2015;32(9):1384-91.
 148. O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Desai NR, Sherwood MW, et al. Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5).
 149. Wei XB, Liu YH, He PC, Jiang L, Zhou YL, Chen JY, et al. Additive prognostic value of left ventricular ejection fraction to the TIMI risk score for in-hospital and long-term mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43(1):1-6.
 150. Richards AM, Di Somma S, Mueller T. ST2 in stable and unstable ischemic heart diseases. *Am J Cardiol.* 2015;115(7 Suppl):48B-58B.
 151. Vanhees L, Fagard R, Thijs L, Staessen J, Amery A. Prognostic significance of peak exercise capacity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(2):358-63.
 152. Nieuwland W, Berkhuisen MA, van Veldhuisen DJ, van Sonderen E, Viersma JW, Lie KI, et al. Impairment of exercise capacity and peak oxygen consumption in patients with mild left ventricular dysfunction and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1998;19(11):1688-95.
 153. Pilote L, Silberberg J, Lisbona R, Sniderman A. Prognosis in patients with low left ventricular ejection fraction after myocardial infarction. Importance of exercise capacity. *Circulation.* 1989;80(6):1636-41.
 154. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012;126(18):2261-74.
 155. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(9):1024-42.
 156. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation.* 2001;103(7):967-72.

157. Alba AC, Adamson MW, Maclsaac J, Lalonde SD, Chan WS, Delgado DH, et al. The Added Value of Exercise Variables in Heart Failure Prognosis. *J Card Fail.* 2016;22(7):492-7.
158. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Kitzman D, et al. Defining the optimal prognostic window for cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2010;3(3):405-11.
159. Williams SG, Ng LL, O'Brien RJ, Taylor S, Li YF, Tan LB. Comparison of plasma N-brain natriuretic peptide, peak oxygen consumption, and left ventricular ejection fraction for severity of chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93(12):1560-1.
160. Niu JM, Ma ZL, Xie C, Zhang ZQ. Association of plasma B-type natriuretic peptide concentration with myocardial infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Genet Mol Res.* 2014;13(3):6177-83.
161. Mayr A, Mair J, Schocke M, Klug G, Pedarnig K, Haubner BJ, et al. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol.* 2011;147(1):118-23.
162. Squire IB, O'Brien RJ, Demme B, Davies JE, Ng LL. N-terminal pro-atrial natriuretic peptide (N-ANP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-BNP) in the prediction of death and heart failure in unselected patients following acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond).* 2004;107(3):309-16.
163. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107(22):2786-92.
164. Itoh K, Osada N, Inoue K, Samejima H, Seki A, Omiya K, et al. Relationship between exercise intolerance and levels of neurohormonal factors and proinflammatory cytokines in patients with stable chronic heart failure. *Int Heart J.* 2005;46(6):1049-59.
165. Ferreira AM, Mendes M, Ventosa A, Aguiar CT, Ferreira J, Figueira JM, et al. Obesity does not influence the correlation between exercise capacity and serum NT-proBNP levels in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2008;130(1):103-5.
166. Steen H, Futterer S, Merten C, Jünger C, Katus HA, Giannitsis E. Relative role of NT-pro BNP and cardiac troponin T at 96 hours for estimation of infarct size and left ventricular function after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2007;9(5):749-58.
167. Mollema SA, Delgado V, Bertini M, Antoni ML, Boersma E, Holman ER, et al. Viability assessment with global left ventricular longitudinal strain predicts recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(1):15-23.
168. Kvisvik B, Mørkrid L, Røsjø H, Cvancarova M, Rowe AD, Eek C, et al. High-Sensitivity Troponin T vs I in Acute Coronary Syndrome: Prediction of Significant Coronary Lesions and Long-term Prognosis. *Clin Chem.* 2017;63(2):552-62.
169. Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, Jaffe AS, Manemann SM, Jiang R, et al. Contemporary Risk Stratification After Myocardial Infarction in the Community: Performance of Scores and Incremental Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10).
170. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation.* 2000;101(25):2981-8.
171. Gadsbøll N, Højlund-Carlsen PF, Badsberg JH. Cardiac function and maximal exercise capacity early after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1991;12(11):1189-94.
172. Na HM, Cho GY, Lee JM, Cha MJ, Yoon YE, Lee SP, et al. Echocardiographic Predictors for Left Ventricular Remodeling after Acute ST Elevation Myocardial Infarction with Low Risk Group: Speckle Tracking Analysis. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2016;24(2):128-34.
173. Cameli M, Mondillo S, Righini FM, Lisi M, Dokollari A, Lindqvist P, et al. Left Ventricular Deformation and Myocardial Fibrosis in Patients With Advanced Heart Failure Requiring Transplantation. *J Card Fail.* 2016;22(11):901-7.
174. Galli M, Marcassa C, Bolli R, Giannuzzi P, Temporelli PL, Imbarato A, et al. Spontaneous delayed recovery of perfusion and contraction after the first 5 weeks after anterior infarction. Evidence for the presence of hibernating myocardium in the infarcted area. *Circulation.* 1994;90(3):1386-97.
175. Baks T, van Geuns RJ, Biagini E, Wielopolski P, Mollet NR, Cademartiri F, et al. Recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005;26(11):1070-7.
176. Heo S, Lennie TA, Okoli C, Moser DK. Quality of life in patients with heart failure: ask the patients. *Heart Lung.* 2009;38(2):100-8.

177. Herdy AH, Ritt LE, Stein R, Araújo CG, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(5):467-81.
178. Harrington D, Coats AJ. Mechanisms of exercise intolerance in congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 1997;12(3):224-32.
179. Parthenakis FI, Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, Skolidis EI, Mezilis NE, Simantirakis EN, et al. Left ventricular diastolic filling pattern predicts cardiopulmonary determinants of functional capacity in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2000;140(2):338-44.
180. Kou S, Suzuki K, Akashi YJ, Mizukoshi K, Takai M, Izumo M, et al. Global longitudinal strain by two-dimensional speckle tracking imaging predicts exercise capacity in patients with chronic heart failure. *J Echocardiogr.* 2011;9(2):64-72.
181. Kallistratos MS, Dritsas A, Laoutaris ID, Cokkinos DV. N-terminal prohormone brain natriuretic peptide as a marker for detecting low functional class patients and candidates for cardiac transplantation: linear correlation with exercise tolerance. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(5):516-21.
182. He PC, Duan CY, Liu YH, Wei XB, Lin SG. N-terminal pro-brain natriuretic peptide improves the C-ACS risk score prediction of clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):255.
183. Wei P, Fu Q, Tao ZQ, Han B, Zhang YG, Huang YJ, et al. Relationship between B-type natriuretic peptide and short-term prognosis in non-diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(4):721-5.
184. Lepojärvi ES, Piira OP, Pääkkö E, Lammentausta E, Risteli J, Miettinen JA, et al. Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left ventricular diastolic filling properties. *Front Physiol.* 2015;6:200.
185. Prestle J, Dieterich S, Preuss M, Bieligk U, Hasenfuss G. Heterogeneous transmural gene expression of calcium-handling proteins and natriuretic peptides in the failing human heart. *Cardiovasc Res.* 1999;43(2):323-31.

11. STRESZCZENIE

Rozwój pozawałowej niewydolności serca objawiającej się obniżeniem tolerancji wysiłku uniemożliwiającym wykonywanie prac fizycznych i uczestnictwo w życiu społecznym istotnie obniża jakość życia chorych. Wczesna identyfikacja osób szczególnie narażonych na wystąpienie tego powikłania po zawale serca typu STEMI usprawniłaby proces decyzyjny w praktyce klinicznej, ułatwiła śledzenie postępu choroby i wczesne interwencje terapeutyczne. Pomimo powszechnego zastosowania w procedurach diagnostycznych różnorodnych markerów biochemicznych, w tym peptydów natriuretycznych i troponin, oraz markerów obrazowych, brakuje efektywnych czynników predykcyjnych wystąpienia pozawałowej niewydolności serca.

Upośledzona funkcja skurczowa mięśnia sercowego jest ważnym czynnikiem ograniczającym tolerancję wysiłku. Konwencjonalne echokardiograficzne wskaźniki kurczliwości lewej komory, w szczególności frakcja wyrzutowa, charakteryzują się ograniczoną czułością, niezadawalającą powtarzalnością pomiarów oraz zależnością od obciążenia serca. Analiza odkształcenia miokardium przy użyciu techniki śledzenia markerów akustycznych (speckle tracking echocardiography – STE) jest stosunkowo nową, ale już uznaną metodą oceny funkcji miokardium, w znacznym stopniu pozbawioną powyższych ograniczeń.

Stopień dysfunkcji lewej komory po zawale serca jest zależny zarówno od rozmiaru martwicy, jak i przebiegu procesów gojenia, nasilenia aktywacji neurohormonalnej i zjawisk kompensacyjnych poza ostrą fazą zawału. Informacje prognostyczne uzyskiwane za pomocą uznanych markerów biochemicznych związanych z tymi procesami takich, jak troponiny i peptydy natriuretyczne, są niewystarczające. Jedną z nowych cząsteczek będących w kręgu zainteresowań

jest ST-2 (*suppression of tumorigenicity 2*) - białko, które jest wydzielane w odpowiedzi na mechaniczne rozciąganie miokardium oraz biorące udział w aktywacji immunologicznej. Coraz więcej danych z prowadzonych badań wskazuje, że ST-2 może być unikatowym markerem diagnostycznym, który charakteryzuje procesy przebudowy i włóknienia mięśnia sercowego oraz dostarcza cennych informacji prognostycznych.

Cel pracy

Celem pracy było porównanie wartości diagnostycznej markerów obrazowych (GLS, odkształcenie mięśnia sercowego w kierunku podłużnym) oraz laboratoryjnych: ST-2, BNP i troponiny I w prognozowaniu niekorzystnego przebiegu klinicznego charakteryzującego się obniżoną tolerancją wysiłku w 6-tygodniowej obserwacji u chorych po pierwszym w życiu zawale serca z uniesieniem odcinka ST.

Materiał i metody

Obserwacji poddano 105 chorych w wieku 60.0 ± 10.2 lat hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w trybie nagłym z powodu świeżego zawału serca typu STEMI. Zawał rozpoznano zgodnie z obowiązującą definicją zawału mięśnia sercowego i wytycznymi dotyczącymi stosowania rozpoznań elektrokardiograficznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Wszyscy chorzy zostali poddani pierwotnej angioplastyce wieńcowej.

U uczestników badania oznaczono w okresie okołozawałowym podstawowe parametry biochemiczne oraz stężenie troponiny I, BNP i ST-2 w surowicy krwi. Do oznaczenia stężenia troponiny I i BNP zastosowano metody immunochemiluminescencyjne, a do oznaczenia stężenia ST-2 metodę

immunoenzymatyczną. Przed wypisem przeprowadzono badanie echokardiograficzne z oceną podstawowych wskaźników morfologii i funkcji serca oraz odkształcenia mięśnia sercowego w kierunku podłużnym. Analizę odkształcenia podłużnego lewej komory przeprowadzono w 3 standardowych projekcjach koniuszkowych: dwujamowej, trzyjamowej i czterojamowej przy zastosowaniu techniki śledzenia markerów akustycznych. Po 6 tygodniach od zawału ponownie wykonano badanie echokardiograficzne z uwzględnieniem powyższych parametrów oraz test spiroergometryczny. Test spiroergometryczny został poprzedzony wykonaniem spirometrii i przeprowadzono go w protokole ramp.

Wyniki

Na podstawie testu spiroergometrycznego wydzielono 2 grupy chorych: $\downarrow\text{VO}_2$ i $\uparrow\text{VO}_2$ charakteryzujące się szczytowym pochłanianiem tlenu należnym dla płci i wieku odpowiednio $< 80\%$ i $\geq 80\%$ normy należnej dla płci i wieku. W grupie $\downarrow\text{VO}_2$ wykazano wyższą wartość BMI (28.4 ± 3.7 vs 26.9 ± 3.0 , $p = 0.03$), wyższe stężenia ST-2 (20.8 ± 7.8 vs 17.3 ± 6.8 , $p = 0.02$) i BNP (135.9 (75.2-287.4) vs 80.4 (60.8-136.2), $p = 0.03$) oraz niższą wartość GLS (14.1 ± 4.0 vs 16.5 ± 3.0 , $p = 0.002$). Nie wykazano różnic pomiędzy grupami $\downarrow\text{VO}_2$ i $\uparrow\text{VO}_2$ pod względem stężenia troponiny (34.1 (7.6-83.2) vs 36.6 (11.1-52.3), $p = 0.38$), wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (56.4 ± 9.9 vs 56.2 ± 10.7 , $p = 0.92$) i wskaźnika E/e' (11.0 ± 4.2 vs 10.7 ± 3.7 , $p = 0.72$). Grupa $\downarrow\text{VO}_2$ charakteryzowała się niższymi wartościami szczytowego pochłaniania tlenu (18.4 ± 5.3 vs 25.2 ± 5.6 , $p < 0.001$), odsetka należnego pochłaniania tlenu ($61,5 \pm 11,8$ vs $99,2 \pm 13,3$, $p < 0.001$) i wskaźnika wymiany oddechowej RER (1.08 ± 0.09 vs 1.16 ± 0.07 , $p < 0.001$).

Przeprowadzono analizę ROC dla prognozowania obniżonej tolerancji wysiłku dla czynników takich, jak troponina I (AUC 0.55, SE 0.07), BNP (AUC 0.65, SE 0.07), ST-2 (AUC 0.62, SE 0.07), frakcja wyrzutowa lewej komory (AUC 0.51, SE 0.07) i GLS (AUC 0.70, SE 0.06) wykazując, że GLS jest markerem o najwyższym potencjale prognostycznym. Na podstawie uzyskanego punktu odcięcia dla GLS wynoszącego 12.3% wydzielono 2 grupy chorych: ↓GLS i ↑GLS. W grupie ↓GLS wykazano wyższe wartości ST-2 (22.6 ± 6.7 vs 18.2 ± 7.6 , $p = 0.006$), BNP (278.0 (123.1-538.6) vs 85.2 (67.0-159.3), $p < 0.001$), troponiny I (56.3 (28.3-100.9) vs 31.9 (5.6-65.9), $p = 0.002$), wskaźnika E/e' (13.4 ± 4.5 vs 9.9 ± 3.4 , $p < 0.001$), wskaźnika masy mięśnia lewej komory (126.5 ± 35.9 vs 109.4 ± 24.5 , $p = 0.006$) i częstsze występowanie okluzji LAD (24 (80) vs 25 (33), $p < 0.001$) oraz niższe wartości GLS (10.2 ± 1.6 vs 16.7 ± 2.7 , $p < 0.001$) i EF (48.5 ± 8.5 vs 59.3 ± 8.9 , $p < 0.001$). Ponadto, grupa ↓GLS charakteryzowała się niższymi wartościami szczytowego pochłaniania tlenu (18.3 ± 4.5 vs 21.5 ± 6.7 , $p = 0.01$), odsetka należnego pochłaniania tlenu (63.6 ± 13.4 vs 77.8 ± 24.0 , $p = 0.002$) i wskaźnika wymiany oddechowej RER (1.07 ± 0.08 vs 1.12 ± 0.10 , $p = 0.01$).

W analizie jednoczynnikowej stwierdzono, że niezależnymi czynnikami determinującymi szczytowe pochłanianie tlenu były: odkształcenie podłużne, wiek chorych oraz obecność cukrzycy, natomiast ryzyko niekorzystnego przebiegu klinicznego w postaci szczytowego pochłaniania tlenu obniżonego poniżej 80% wartości należnej było związane z wyższym stężeniem ST-2 i niższą wartością odkształcenia podłużnego.

Sekwencyjna analiza logistyczna przy użyciu modeli zagnieżdżonych wykazała, że wzbogacanie modelu wieloczynnikowego złożonego z czynników klinicznych takich, jak wskaźnik masy ciała, stężenie glukozy przy przyjęciu i

współistnienie nadciśnienia tętniczego (c-statystyka = 0.69, Chi^2 8.2) o kolejno: BNP (c-statystyka = 0.73, Chi^2 10.3, $p = 0.027$, NRI = 0.74), ST-2 (c-statystyka = 0.76, Chi^2 12.8, $p = 0.023$, NRI = 0.60) i GLS (c-statystyka = 0.80, Chi^2 19.4, $p = 0.010$, NRI = 0.49) powodowało za każdym razem istotny wzrost jego zdolności prognozowania upośledzonej tolerancji wysiłku. Największym potencjałem prognostycznym charakteryzował się model złożony z czynników klinicznych, BNP, ST-2 i GLS.

Wnioski

1). Rozwój zaburzeń tolerancji wysiłku u chorych po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST jest w niezależny sposób determinowany przez mierzone we wczesnym okresie pozawałowym GLS i ST-2.

2). Obniżone wartości wczesnopozawałowego GLS nieprzekraczające 12,3% charakteryzują się wysoką specyficznością i dodatnią wartością predykcyjną w identyfikacji zaburzeń tolerancji wysiłku w obserwacji 6-tygodniowej, przewyższając w tym aspekcie markery laboratoryjne ST-2, BNP i troponinę I.

3). Podejście diagnostyczne z wykorzystaniem szerokiego spektrum markerów przyczynia się do poprawy predykcji rozwoju zaburzeń tolerancji wysiłku po zawale serca z uniesieniem odcinka ST. Uwzględnienie markerów laboratoryjnych - BNP i ST-2 zwiększa skuteczność predykcyjną czynników klinicznych, natomiast dodanie markera obrazowego w postaci GLS powoduje dalszy wzrost potencjału prognostycznego modelu opartego na czynnikach klinicznych i laboratoryjnych.

12. ABSTRACT

Background

Heart failure resulting from acute myocardial infarction is an important factor limiting physical activity and participation in social life. The identification of patients, who are at risk for developing impaired exercise capacity after an acute ST-segment elevation myocardial infarction could possibly lead to improvements in timing of adequate treatment, quality of life and lifespan. Despite the fact that biochemical markers, including natriuretic peptides and troponin, are commonly used in diagnostic procedures, there are no effective predictors of post-infarct heart failure.

Left ventricular systolic dysfunction is a vital contributor to reduced exercise capacity. Conventional echocardiographic indices, including ejection fraction, are load-dependent and insufficiently reproducible. Global longitudinal strain measurement with the use of speckle tracking imaging is a novel but widely acknowledged echocardiographic approach less susceptible to the aforementioned limitations.

The degree of systolic dysfunction after acute myocardial infarction depends not only on infarct size but also on the healing processes, neurohormonal activation and compensatory mechanisms extending beyond the acute phase. Prognostic information obtained from biomarkers like troponin and B-type natriuretic peptide has limited utility. ST-2, suppression of tumorigenicity 2, a peptide participating in the immunological response is a potential novel biomarker. This peptide is released in response to the biomechanical strain imposed on cardiomyocytes. Numerous studies conclude that it might be a unique marker of fibrosis and remodeling providing additional prognostic information.

The aim of the study was to assess the utility of global longitudinal strain and cardiac biomarkers - ST-2, BNP and troponin I in predicting impaired exercise capacity 6 weeks after a first acute ST-segment elevation myocardial infarction.

Methods

The study included 105 patients aged 60.0 ± 10.2 years admitted to Department of Cardiology of University Clinical Hospital with an ST-segment elevation myocardial infarction. The diagnosis was made according to the Universal Definition of Myocardial Infarction and Recommendations of Polish Cardiac Society for Electrocardiographic Diagnosis. All patients had undergone primary coronary angioplasty.

Plasma concentration of BNP, ST-2, troponin I and usual laboratory parameters were analyzed in all patients. Troponin I and BNP were measured by immunochemiluminescence assay, whereas ST-2 by immunoenzymatic assay.

Echocardiographic assessment of cardiac structure and function, including global left ventricular longitudinal strain (GLS) was performed during the hospitalization. GLS was evaluated using two-dimensional speckle tracking imaging. A 6 weeks follow-up repeated echocardiography and cardiopulmonary exercise testing (CPET) were performed.

Results

According to the peak oxygen consumption in CPET patients were divided into 2 groups: $\downarrow VO_2$ and $\uparrow VO_2$. In the $\downarrow VO_2$ group peak oxygen uptake was below 80% of the predicted values for age and sex and in the $\uparrow VO_2$ group above or equal to 80%.

The $\downarrow\text{VO}_2$ group showed higher BMI (28.4 ± 3.7 vs 26.9 ± 3.0 , $p = 0.03$), higher ST-2 (20.8 ± 7.8 vs 17.3 ± 6.8 , $p = 0.02$) and BNP (135.9 (75.2-287.4) vs 80.4 (60.8-136.2), $p = 0.03$), and lower values of GLS (14.1 ± 4.0 vs 16.5 ± 3.0 , $p = 0.002$). There were no significant between-group differences in plasma concentrations of troponin I (34.1 (7.6-83.2) vs 36.6 (11.1-52.3), $p = 0.38$), ejection fraction (56.4 ± 9.9 vs 56.2 ± 10.7 , $p = 0.92$) and E/e` ratio (11.0 ± 4.2 vs 10.7 ± 3.7 , $p = 0.72$). The $\downarrow\text{VO}_2$ group demonstrated lower levels of peak oxygen uptake (18.4 ± 5.3 vs 25.2 ± 5.6 , $p < 0.001$), percentage of predicted peak oxygen uptake (61.5 ± 11.8 vs 99.2 ± 13.3 , $p < 0.001$) and respiratory exchange ratio (1.08 ± 0.09 vs 1.16 ± 0.07 , $p < 0.001$).

ROC analysis revealed that the ability to predict impaired exercise capacity was highest for global longitudinal strain (AUC 0.70; SE 0.06). Using the optimal cutpoint for GLS of 12.3%, patients were divided into 2 groups $\downarrow\text{GLS}$ i $\uparrow\text{GLS}$. The $\downarrow\text{GLS}$ group demonstrated higher ST-2 (22.6 ± 6.7 vs 18.2 ± 7.6 , $p = 0.006$), BNP (278.0 (123.1-538.6) vs 85.2 (67.0-159.3), $p < 0.001$), troponin I (56.3 (28.3-100.9) vs 31.9 (5.6-65.9), $p = 0.002$), E/e` ratio (13.4 ± 4.5 vs 9.9 ± 3.4 , $p < 0.001$), left ventricle mass index (126.5 ± 35.9 vs 109.4 ± 24.5 , $p = 0.006$) and more frequent LAD occlusion (24 (80) vs 25 (33), $p < 0.001$), and lower GLS (10.2 ± 1.6 vs 16.7 ± 2.7 , $p < 0.001$) and EF (48.5 ± 8.5 vs 59.3 ± 8.9 , $p < 0.001$). Moreover, the $\downarrow\text{GLS}$ group was characterized by lower values of peak oxygen consumption (18.3 ± 4.5 vs 21.5 ± 6.7 , $p = 0.01$), lower percentage of predicted peak oxygen consumption (63.6 ± 13.4 vs 77.8 ± 24.0 , $p = 0.002$) and lower values of respiratory exchange ratio (1.07 ± 0.08 vs 1.12 ± 0.10 , $p = 0.01$).

In multivariable analysis, the independent determinants of peak oxygen consumption were: patient age, GLS, presence of diabetes, whereas higher ST-2

and lower GLS were independently associated with increased risk for unfavorable clinical course defined by peak oxygen uptake at 6-week follow-up reduced < 80% predicted.

In the sequential logistic analysis, each subsequent parameter added to a previous model improved the predictive power of the algorithm, namely adding BNP improved the model based on clinical factors i.e. BMI, hypertension, glycaemia (c-statistic = 0.73, Chi^2 10.3, $p = 0.027$, NRI = 0.74), adding ST-2 improved the model based on clinical factors and BNP (c-statistic = 0.76, Chi^2 12.8, $p = 0.023$, NRI = 0.60), and finally adding GLS improved the model based on clinical factors, BNP and ST-2 (c-statistic = 0.80, Chi^2 19.4, $p = 0.010$, NRI = 0.49).

The model including clinical factors, BNP, ST-2 and GLS was most effective in predicting the study outcome i.e. impaired exercise capacity at 6 weeks.

Conclusions

In patients with a first ST-segment elevation myocardial infarction:

- 1). The development of impaired exercise capacity is independently determined by early values of GLS and concentrations of ST-2 measured in the early post-infarct period.
- 2). Early post-infarct GLS reduced below 12.3% is characterized by a high specificity and positive predictive value in prognosing impaired exercise capacity 6 weeks after myocardial infarction, and outperforms in this aspect laboratory markers: ST-2, BNP and troponin I.
- 3). A multimarker diagnostic approach improves the identification of patients at risk for the development of reduced exercise capacity. The addition of biochemical markers - BNP and ST-2 to clinical factors, as well as the subsequent addition of GLS on top of the above predictors increases the efficacy of the algorithm.