

Magdalena Janus

**Stężenie aldosteronu w surowicy krwi
a funkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory
oraz rokowanie u pacjentów
z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST
leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek

Katedra Kardiologii i I Klinika Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2015

*Serdecznie dziękuję
Panu Profesorowi Stefanowi Grajkowi
za wyrozumiałość, cierpliwość
oraz pomoc i cenne wskazówki
w trakcie pisania pracy*

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz stosowanych skrótów	5
1. Wstęp.....	8
1.1. Aldosteron w chorobach sercowo-naczyniowych	8
1.1.1. Informacje ogólne.....	8
1.1.2. Wpływ aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy	10
1.2. Przebudowa serca po zawale	17
2. Cel pracy.....	21
3. Materiały i metody	22
3.1. Grupa badana.....	22
3.2. Metoda badania	23
3.2.1. Dane kliniczne	23
3.2.2. Elektrokardiografia.....	23
3.2.3. Koronarografia i pierwotna angioplastyka wieńcowa	24
3.2.4. Echokardiografia	25
3.2.5. Badania laboratoryjne.....	28
3.3. Przebieg badania.....	29
4. Wyniki	31
4.1. Ogólna charakterystyka całej grupy badanej.....	31
4.2. Analiza kwartylowa w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu	42
4.3. Analiza kwartylowa w zależności od stężenia aldosteronu w trzeciej dobie hospitalizacji	56
4.4. Analiza kwartylowa w zależności od stężenia aldosteronu oznaczonego w trzecim miesiącu po zawale serca	65
5. Omówienie wyników i dyskusja	68
5.1. Dane demograficzne i kliniczne	68
5.2. Stężenie aldosteronu w badanej grupie w poszczególnych oznaczeniach oraz dynamika jego zmian w trakcie badania.....	69
5.3. Stężenie aldosteronu a wybrane parametry kliniczne i laboratoryjne	70
5.4. Stężenie aldosteronu a ostra niewydolność serca	71
5.5. Stężenie aldosteronu a komorowe i nadkomorowe zaburzenia rytmu	72
5.6. Stężenie aldosteronu a funkcja rozkurczowa lewej komory.	75
5.7. Stężenie aldosteronu a funkcja skurczowa lewej komory	76
5.8. Stężenie aldosteronu a rokowanie	77
6. Wnioski	82

7. Streszczenie w języku polskim.....	83
8. Streszczenie w języku angielskim.....	86
9. Bibliografia.....	88

Wykaz stosowanych skrótów

ACC	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>American College of Cardiology</i>)
ACE	enzym konwertujący angiotensynę (ang. <i>angiotensin converting enzyme</i>)
ACEI	inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ang. <i>angiotensin converting enzyme inhibitor</i>)
ACTH	hormon adrenokortykotropowy (ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i>)
AlAT	aminotransferaza alaninowa
Ao	wymiar końcowoskurczowy aorty wstępującej
ASE	Amerykańskie Towarzystwo Echokardiograficzne (ang. <i>American Society of Echocardiography</i>)
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AT 1	receptor typu 1 angiotensyny II (ang. <i>angiotensin II receptor, type 1</i>)
AT 2	receptor typu 2 angiotensyny II (ang. <i>angiotensin II receptor, type 2</i>)
AT II	angiotensyna II
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CABG	pomostowanie aortalno- wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass graft</i>)
CK-MB	izoenzym MB kinazy kreatynowej
COX-2	cyklooksygenaza typu 2 (ang. <i>cyclooxygenase type 2</i>)
CPK	kinaza kreatynowa
CTGF	czynnik wzrostu tkanki łącznej (ang. <i>connective tissue growth factor</i>)
DCT	czas deceleracji (ang. <i>deceleration time</i>)
DES	stent uwalniający lek (ang. <i>drug eluting stent</i>)
EDV	objętość końcoworozkurczowa (ang. <i>end diastolic volume</i>)
EF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>ejection fraction of left ventricle</i>)
EKODE	kwasy 12,13-epoksy-9-keto-10-trans-oktadekadienowe
ENaC	nabłonkowy kanał sodowy (ang. <i>epithelial sodium channel</i>)
ERK	kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo (ang. <i>extracellular signal regulated kinase</i>)
ESV	objętość końcowoskurczowa (ang. <i>end systolic volume</i>)
GFR	wielkość przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GP IIb/IIIa	glikoproteina IIb/IIIa
HDL	lipoproteina o dużej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)

IABP	kontrapulsacja wewnątrzaoortalna (ang. <i>intra-aortic balloon pump</i>)
ICAM	międzykomórkowa molekula adhezyjna (ang. <i>intercellular adhesion molecule</i>)
IGF	insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. <i>insulin like growth factor</i>)
IRA	tętnica odpowiedzialna za wystąpienie zawału (ang. <i>infarct related artery</i>)
IVRT	czas rozkurczu izowolumetrycznego (ang. <i>isovolumetric relaxation time</i>)
LA	lewy przedsionek (ang. <i>left atrium</i>)
LAD	tętnica zstępująca przednia (ang. <i>left anterior descending coronary artery</i>)
LCx	tętnica okalająca (ang. <i>left circumflex coronary artery</i>)
LDL	lipoproteina o małej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i>)
LKr	wymiar końcoworozkurczowy lewej komory
LKs	wymiar końcowoskurczowy lewej komory
LP	wymiar końcowoskurczowy lewego przedsionka
LVEDV	objętość końcoworozkurczowa lewej komory (ang. <i>left ventricular end diastolic volume</i>)
LVESV	objętość końcowoskurczowa lewej komory (ang. <i>left ventricular end systolic volume</i>)
LVM	masa lewej komory (ang. <i>left ventricular mass</i>)
LVMI	index masy lewej komory (ang. <i>left ventricular mass index</i>)
MAPK	kinazy aktywowane mitogenami (ang. <i>mitogen-activated protein kinase</i>)
MDM2	(ang. <i>murine double minute 2</i>)
MR	receptor dla mineralokortykosteroidów (ang. <i>mineralocorticosteroid receptor</i>)
NF-κB	jądrowy czynnik transkrypcyjny (ang. <i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>)
NS	różnica nieistotna statystycznie (ang. <i>non significant</i>)
NT-proBNP	n-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide</i>)
NYHA	Nowojorskie Stowarzyszenie Chorób Serca (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OB	Odczyn Biernackiego
PAI-1	inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (ang. <i>plasminogen activator inhibitor</i>)
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
PK	wymiar końcoworozkurczowy prawej komory
PMKr	wymiar końcoworozkurczowy przegrody międzykomorowej
PMKs	wymiar końcowoskurczowy przegrody międzykomorowej

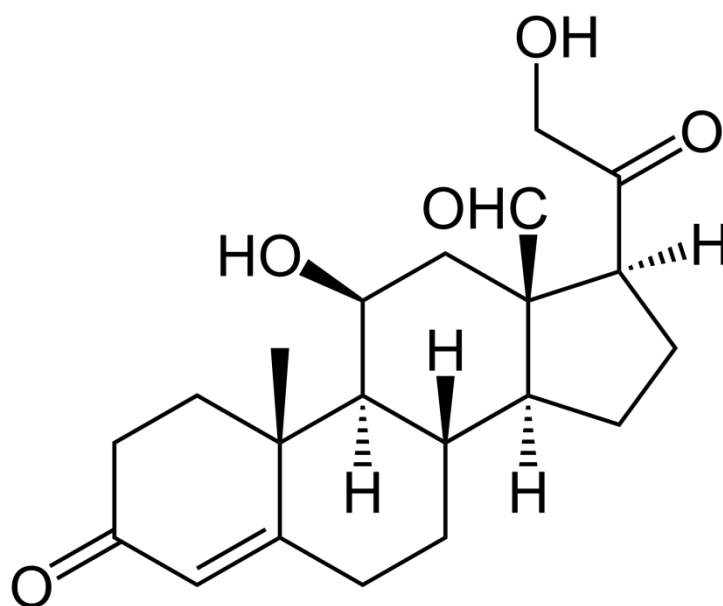
pPCI	pierwotna PCI (ang. <i>primary PCI</i>)
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron
RCA	prawa tętnica wieńcowa (ang. <i>right coronary artery</i>)
RIA	test radioimmunologiczny (ang. <i>radioimmunoassay</i>)
ROMK	luminalny cewkowy kanał potasowy (ang. <i>renal outer medullary K-channel</i>)
RVSP	ciśnienie skurczowe w prawej komorze (ang. <i>right ventricular systolic pressure</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. <i>ST elevation myocardial infarction</i>)
TDE	tkankowa echokardiografia dopplerowska (ang. <i>tissue doppler echocardiography</i>)
TDI	doppler tkankowy (ang. <i>tissue doppler imaging</i>)
TG	triacyloglicerole
TGF- β	czynnik wzrostu guza typu β (ang. <i>tumor growth factor type β</i>)
TIMI	tromboliza w zawale serca (ang. <i>thrombolysis in myocardial infarction</i>)
TNF- α	czynnik martwicy guza typu α (ang. <i>tumor necrosis factor type α</i>)
TŚr	wymiar końcoworozkurczowy tylnej ściany lewej komory
TŚs	wymiar końcowoskurczowy tylnej ściany lewej komory
VCAM	molekuła adhezyjna komórki naczyniowej (ang. <i>vascular cell adhesion molecule</i>)
WMSI	wskaźnik kurczliwości (ang. <i>wall motion score index</i>)

1. Wstęp

1.1. Aldosteron w chorobach sercowo-naczyniowych

1.1.1. Informacje ogólne

Aldosteron, najważniejszy hormon mineralokortykosteroidowy organizmu, wytwarzany jest głównie przez komórki warstwy kłębkowatej kory nadnerczy (Rycina 1.1).



Rycina 1.1. Wzór chemiczny aldosteronu.

Wydzielanie aldosteronu pobudzają przede wszystkim angiotensyna II, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), zwiększenie stężenia zewnątrzkomórkowego potasu i ustrojowy niedobór sodu. Hipotonia, hipowolemia, zmniejszenie perfuzji nerek i aktywacja układu adrenergicznego także powodują zwiększenie produkcji tego hormonu. Główną rolą aldosteronu jest utrzymanie homeostazy wodno-elektrolitowej i regulacja ciśnienia tętniczego krwi w ramach układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). W komórkach cewki dalszej aldosteron łączy się z cytozolowym receptorem dla mineralokortykosteroidów (MR), zmieniając czynność nabłonkowego kanału sodowego (ENaC) i kanałów potasowych (ROMK) w zewnętrznej warstwie rdzeniowej nerki, czego efektem końcowym jest zwiększenie zwrotnego wchłaniania sodu i wody, a wydalanie potasu i jonów wodorowych z moczem (1). Receptory MR zlokalizowane są także na innych komórkach pochodzenia ektodermalnego: nabłonka jelitowego, ślinianek i gruczołów potowych oraz w obrębie

neuronów i komórek mięśni gładkich. Aldosteron po połączeniu z receptorem MR ulega translokacji do jądra komórkowego, zmieniając ekspresję szeregu genów (szlak genomowy), a co za tym idzie aktywując transkrypcję. W tym mechanizmie skutki jego działania obserwować można po kilku godzinach lub nawet dniach. Drugim szlakiem działania jest pobudzanie mechanizmów błonowych z pominięciem genów (szlak niegenomowy), czego efekty można zaobserwować już po kilku minutach.

Aldosteron produkowany jest także lokalnie poza nadnerczami. Zdolność do produkcji aldosteronu posiadają komórki śródbłonna i mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Syntezę aldosteronu udokumentowano również w obrębie kardiomiocytów i adipocytów (1). Komórki mezangium kłębuszków nerkowych mogą produkować aldosteron pod wpływem zwiększenia stężenia angiotensyny 1-8 (AT II), jak również w odpowiedzi na duże stężenie cholesterolu LDL (lipoproteina o małej gęstości, ang. *low density lipoprotein*). Stężenie aldosteronu może jednak zwiększać się również przy małym stężeniu AT II i małej aktywności reninowej osocza, co wskazuje na inne szlaki pobudzania jego syntezy. Do mniej klasycznych aktywatorów syntezy aldosteronu należą katecholaminy (dopamina, noradrenalina), parathormon, przedsionkowy i mózgowy peptyd natriuretyczny (ang. *atrial natriuretic peptide*- ANP, ang. *brain natriuretic peptide*- BNP), serotonina, endotelina 1, endorfiny, adrenomedulina, i pochodne kwasu linolowego z tkanki tłuszczowej EKOIDE (1–5).

Fizjologicznie, produkcja i wydzielanie aldosteronu przez nadnercza zależy głównie od angiotensyny II. Długotrwała terapia inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ang. *angiotensin converting enzyme inhibitor*- ACEI) lub/i antagonistami receptora AT1 (ang. *Angiotensin II receptor, type I*) jest przyczyną wystąpienia u niektórych chorych nieoczekiwanego zwiększenia stężenia aldosteronu określanego, jako zjawisko „uniku” lub „ucieczki” aldosteronu (1). Zjawisko to opisywano w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, przewlekłą niewydolnością serca, w ostrej fazie zawału serca i jest ono najprawdopodobniej wywołane niezależną od enzymu konwertującego syntezą AT II szlakiem alternatywnym (chymazowym) przy udziale bradykininy i innych amin wazoaktywnych lub przy udziale wyżej opisanych już nieklasycznych aktywatorów syntezy aldosteronu. Sugeruje się, że farmakologiczne blokowanie receptora AT1 powoduje zwiększenie aktywności receptora AT2 i stymuluje wytwarzanie aldosteronu. Potwierdzeniem tej hipotezy może być fakt, że farmakologiczne blokowanie receptora AT2 przez PD 123319 (selektywny antagonist receptoru AT2 z IC50 34 nM) zmniejsza stężenie aldosteronu (1). U chorych z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu hiperaldosteronizmu pierwotnego ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wyższe niż wynikałoby to tylko z wysokich wartości

ciśnienia tętniczego (6,7). Fakt ten podkreśla rolę aldosteronu produkowanego w układzie sercowo-naczyniowym i jego endokrynnie i parakrynnie działanie w układzie krążenia, ośrodkowym układzie nerwowym i w mięśniach.

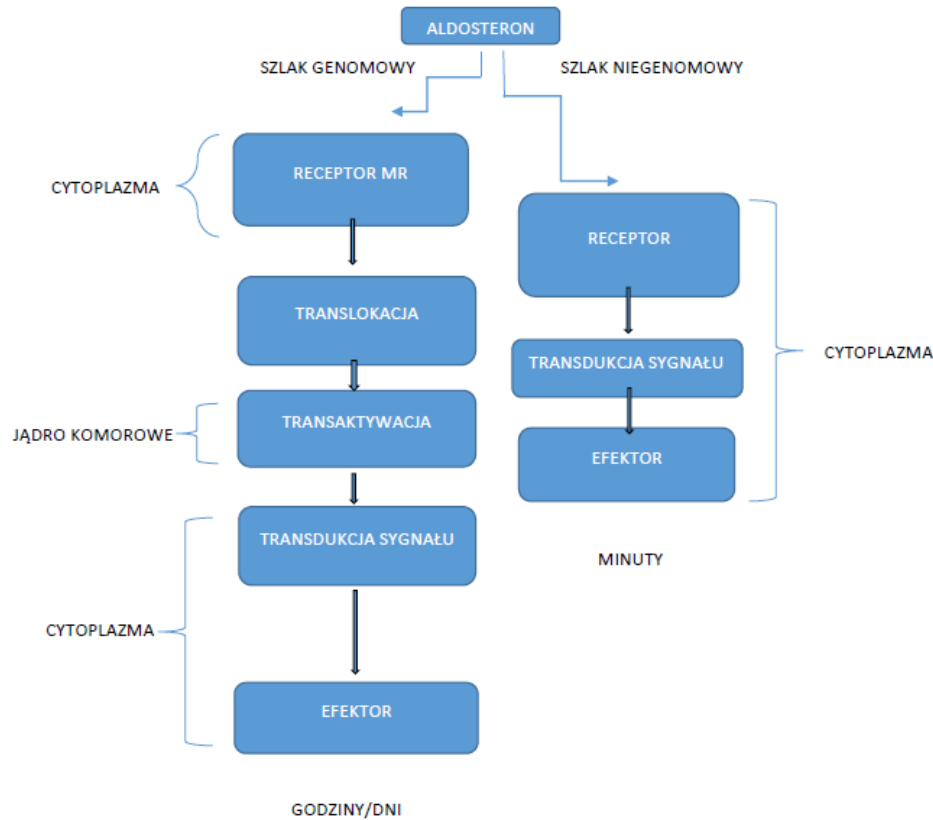
Korzyści uzyskane w efekcie blokowania receptora dla mineralokortykosteroidów skłoniły do prowadzenia intensywnych badań nad rolą aldosteronu w patofizjologii wielu schorzeń układu sercowo-naczyniowego i nerek. Niekorzystne działanie aldosteronu może być wyzwalane drogą stymulacji receptora dla mineralokortykosteroidów i ekspresji genu MDM2 (ang. *murine double minute 2*) (szlak genomowy) lub generacji reaktywnych rodników tlenowych i cytokin prozapalnych (szlak niegenomowy). Wykazano rolę aldosteronu w aktywacji szlaków sygnalizacyjnych, prowadzącej do zapalenia i włóknienia nerek (aktywacja szlaku kinazy MAP, ang. *mitogen-activated protein kinase*) (8-10). Zwiększa on również stymulację syntezy PAI-1 (inhibitor 1 aktywatora plazminogenu), generację aktywnych rodników tlenowych, ekspresję prozapalnych i nasilających włóknienie cytokin, TGF- β (cytokinę pobudzającą różnicowanie i proliferację fibroblastów śródmiąższowych) oraz napływ Ca^{2+} do komórek i aktywację ACE-1 i receptora AT1 (1-5,8-11). Aldosteron pobudza także proliferację poprzez aktywację szlaku MAPK (ang. *mitogen-activated protein kinase*), uznawanego za kluczowe ogniwo uszkodzenia nerek przez aldosteron oraz indukuje włóknienie cewkowo-śródmiąższowe w nerkach poprzez zwiększenie syntezy czynnika wzrostu tkanki łącznej (CTGF, ang. *connective tissue growth factor*) oraz TGF- β 1 (2). Aldosteron, stymuluje syntezę i gromadzenie kolagenu I, III i IV, poprzez aktywację kinazy ERK 1/2 (ang. *extracellular-signal-regulated kinase*) stymulującej ekspresję genów kolagenu i jego syntezę (8,9). AT II, podobnie jak i aldosteron nasilają syntezę PAI-1, hamując zjawisko fibrylizy. Klasyczna rola aldosteronu wydaje się być tylko małym fragmentem jego rozległych oddziaływań fizjologicznych i nie w pełni tłumaczy istotną rolę tego hormonu w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, przewlekłych chorób nerek, cukrzycy i otyłości.

1.1.2. Wpływ aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy

1.1.2.1. Naczynia krwionośne

Naczynia krwionośne są zarówno miejscem syntezy aldosteronu, jak i jednym z jego głównych celów działania. Hormon ten działa na wszystkie warstwy naczyń, śródbłonek, komórki mięśni gładkich i przydanek, bądź to w mechanizmie bezpośrednim, szlakiem genomowym, bądź też pośrednio przez AT II, endotelinę, aktywację COX-2

(cyklooksygenazy typu 2, ang. *cyclooxygenase type 2*) lub nasilenie stresu oksydacyjnego (13-14). (patrz rycina 1.2).



Rycina 1.2. Szlak genomowy i niegenomowy działania aldosteronu w obrębie naczynia krwionośnego. (Adoptowane z Rachell E. Booth, John P. Johnson and James D. Stockand. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002,26:8–20)

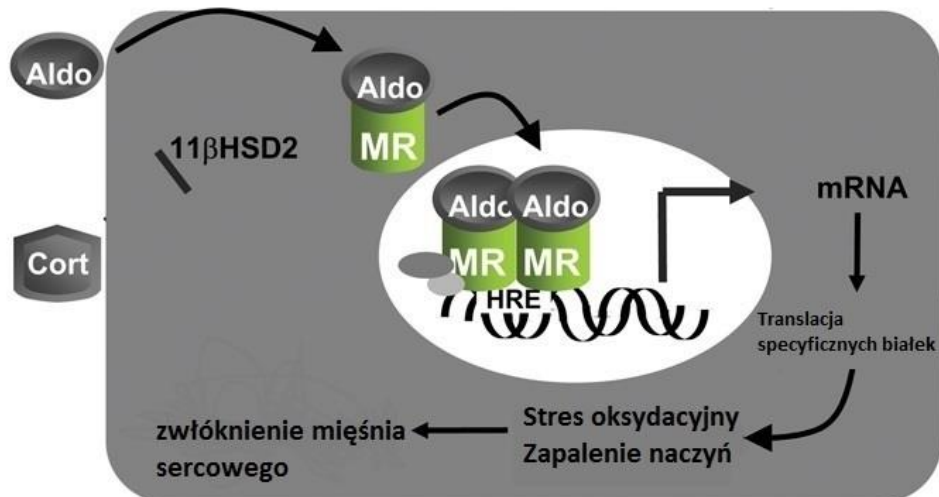
Aldosteron zwiększa ekspresję komponentów syntezy AT II w ścianie naczyniowej i przyczynia się do patologicznej przebudowy serca i naczyń (12). W wyniku oddziaływania aldosteronu na receptor MR dochodzi do pobudzenia ekspresji genu MDM2, kodującego białko, odpowiedzialne za przebudowę naczyń poprzez regulację cyklu komórkowego, upośledzenie apoptozy i zwiększenie proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń. Szkodliwe działanie aldosteronu nasila się w warunkach dużej podaży sodu, co indukuje reakcje zapalne przez zwiększenie syntezy NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), cząsteczek adhezyjnych ICAM (międzykomórkowa molekula adhezyjna, ang. *intercellular adhesion molecule*) i VCAM (molekula adhezyjna komórki naczyniowej, ang. *vascular cell adhesion molecule*), endoteliny i białka aktywującego 1. Aldosteron w tym mechanizmie działa głównie w obrębie śródbłonna, co przejawia się zwiększoną ekspresją wspomnianych wyżej cząstek adhezyjnych. Przyczynia się to do zwiększonej adhezji

monocytów do ściany naczyniowej i ich zwiększonego przechodzenia do głębszych warstw tej ściany oraz do postępującej destrukcji naczynia. W tkance okołonaczyniowej pojawiają się nacieki zapalne, dochodzi do aktywacji fibroblastów i syntezy kolagenu, szczególnie typu I i III oraz do włóknienia naczyń (13,14). Dodatkowo aldosteron zwiększa produkcję jonów nadtlenkowych w śródbłonku, co pogłębia jego dysfunkcję (15). Konsekwencją jest zmniejszona podatność naczyń, ograniczenie przez komórki śródbłonka syntezy substancji antyagregacyjnych (tlenku azotu i prostacykliny) i nasilenie produkcji substancji upośledzających fibrylizę (PAI-1) (14). Stwarza to dogodne warunki do tworzenia zakrzepu. Aldosteron prawdopodobnie hamuje także mobilizację komórek progenitorowych szpiku, upośledzając proces tworzenia nowych naczyń i reendotelializację uszkodzeń (16). Jest to mało znany mechanizm, którego znaczenie musi być jeszcze dokładniej zbadane.

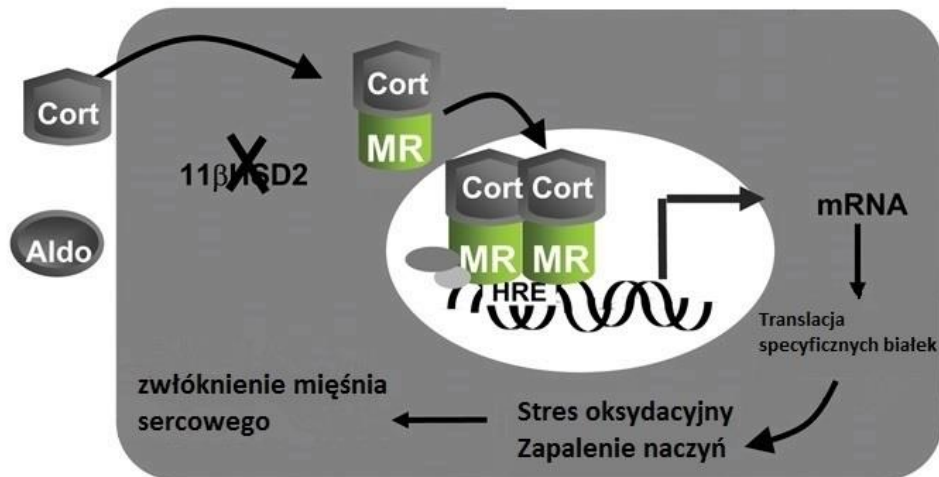
W komórkach mięśni gładkich naczyń aldosteron zmniejsza dokomórkowy transport glukozy i w konsekwencji powoduje destrukcję komórek, tworzenie ognisk martwiczych i nasilenie miażdżycy (17).

1.1.2.2. Mięsień sercowy

W ostatnich dekadach wykazano, że aldosteron jest odpowiedzialny za nieprawidłową czynność i zmiany strukturalne w obrębie serca w różnych jednostkach chorobowych (1-8). Zwiększone stężenie aldosteronu wiąże się z przerostem lewej komory, jej zwłóknieniem (13,18,19) i gorszą funkcją rozkurczową (20). Mechanizmy leżące u podłoża patologii w obrębie mięśnia sercowego są podobne do zjawisk obserwowanych w naczyniach krwionośnych. Procesy zapalne w obrębie naczyń prowadzą do dysfunkcji śródbłonka, wzmożonego efektu prozakrzepowego, nasilenia stresu oksydacyjnego i w efekcie do postępującego zwłóknienia mięśnia sercowego. Proces przebudowy mięśnia sercowego znajduje się pod bezpośrednią kontrolą aktywności MR (1). Dodatkowo w warunkach hipoksji i zapalenia, receptor MR może ulegać aktywacji po związaniu z kortyzolem, przy nieobecności w kardiomiocytach enzymu 11 β --dehydrogenazy hydroksysteroidowej typu 2 (18) (patrz rycina 1.3).



Komórki wrażliwe na mineralokortykoidy



Rycina 1.3. Szlak genomowy działania aldosteronu w obrębie kardiomiocyta. (Aldo- aldosteron, Cort- kortyzol, 11β HSD2 - 11β -dehydrogenaza hydroksysteroidowa typu 2) Na podstawie Young M et al. Mineralocorticoid receptor activation and cardiac fibrosis. *Clinical Science* (2007) 112, 467–475 (Printed in Great Britain) doi:10.1042/CS20060275.

Efektom działania aldosteronu na substancję międzykomórkową są istotne zwiększenie liczby włókien kolagenowych, zmiany jakościowe kolagenu (stosunek kolagenu I do III – 60%:40%) i zaburzenia struktury omięsnej zewnętrznej (epimysium), wewnętrznej (perimysium) oraz śródmięsnej (endomysium), co prowadzi do niewydolności serca. Aldosteron nasila odkładanie kolagenu w ścianie lewej komory, procesy włóknienia, dysfunkcję śródbłonna naczyń wieńcowych z następowym niedokrwieniem mięśnia sercowego i powstawaniem wtórnych ognisk martwicy (parz rycina 1.4).



Rycina 1.4. Niekorzystne działanie aldosteronu (w oparciu o McMahon. *Curr Opin Pharmacol.* 2001;1:190-196).

Badania Brilla i Webera, pochodzące z wczesnych lat 90. XX wieku (21) wykazały, że u szczurów po jednostronnej nefrektomii na diecie bogatosodowej, 8-tygodniowy dożylny wlew aldosteronu powodował zwiększenie zawartości kolagenu w mięśniu sercowym, czego nie obserwowano u zwierząt, u których drastycznie ograniczono dowóz sodu. Autorzy wykazali, że aldosteron przyczyniał się do włóknienia mięśnia sercowego oraz, że spironolakton, niezależnie od stosowanej dawki, włóknieniu temu zapobiegał (21).

1.1.2.3. Ostry zawał serca i pozawałowa przebudowa mięśnia sercowego

W chorobie wieńcowej aldosteron odgrywa istotną rolę w przebiegu ostrej fazy zawału serca, wpływa na przebudowę pozawałową oraz rozwój niewydolności serca i postępowanie miażdżycy.

Sekrecja aldosteronu podlega wahaniom dobowym. Najwyższe jego stężenie obserwuje się w godzinach porannych, w czasie zwiększonej aktywności układu współczulnego. Biorąc pod uwagę największą częstość incydentów sercowo-naczyniowych w tym okresie, Yee i wsp. wysunęli hipotezę, że jednoczesne zwiększenie sekrecji aldosteronu i zwiększenie aktywności układu współczulnego może sprzyjać występowaniu epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego, zaburzeń rytmu serca oraz udaru mózgu (22).

W ostrym zawałe serca stężenie aldosteronu zwiększa się wskutek aktywacji układu renina-angiotensyna, unerwienia adrenergicznego i prawdopodobnie innych mechanizmów (13). Działanie aldosteronu drogą pozagenową wywołuje zwiększenie oporu obwodowego i zmniejszenie pojemności minutowej serca. Aldosteron w tym mechanizmie prowadzi do zwiększenia sztywności tętnic, a przez to szybkości fali tętna oraz obciążenia serca poprzez falę tętna odbitą od dużych tętnic (23). Na związek przyczynowy pomiędzy tymi zjawiskami wskazuje także fakt poprawy funkcji naczyń poprzez blokadę receptorów dla aldosteronu (23,24). Zwiększone stężenie aldosteronu upośledza czynność baroreceptorów i zwiększa aktywność współczulną, a zmniejsza przywspółczulną (25), co skutkuje przyspieszeniem czynności serca, a przy upośledzonej podatności rozkurczowej zwiększeniem ryzyka migotania przedsionków oraz poważnych arytmii komorowych, w tym migotania komór. Ponadto zwiększenie syntezy jonów ponadtlenkowych w śródbłonku i jego dysfunkcja prowadząca do zmniejszonej podatności naczyń, powoduje skurcz tętniczek krążenia wieńcowego, pogłębiając niedokrwienie z następowym upośledzeniem kurczliwości i wzrostem ryzyka ostrej niewydolności serca. Ograniczenie przez komórki śródbłonka syntezy substancji antyagregacyjnych (tlenku azotu i prostacyklin), a nasilenie produkcji substancji upośledzających fibrynolizę (PAI-1) wzmacnia działanie prozakrzepowe (14,15).

Badania z ostatnich lat wskazują, iż aldosteron może utrudniać uzyskanie reperfuzji mikrokrażenia i zwiększać ryzyko restenozy. Zwiększone jego stężenie wiąże się z adhezją leukocytów do śródbłonka (26), co może nasilać uszkodzenie poreperfuzyjne i zwiększa ryzyko ponownego zamknięcia tętnicy dozawałowej.

Klinicznym odzwierciedleniem niekorzystnego działania aldosteronu było badanie Beygui i wsp. (27), którzy w 2006 r. opublikowali analizę 356 chorych leczonych z powodu zawału serca z uniesieniem ST (STEMI), u których oznaczono stężenie aldosteronu w ostrej fazie zawału. W badaniu tym wykazano, że w grupie chorych z najwyższym stężeniem aldosteronu (czwarty kwartył) prawdopodobieństwo zgonu, arytmii komorowych i rozwoju niewydolności serca było istotnie wyższe w porównaniu z badanymi z najniższym stężeniem aldosteronu (pierwszy kwartył). Podobne wyniki uzyskali autorzy w kolejnym badaniu, gdzie analizie poddano 471 chorych z podgrupy badania OPERA (28).

Blokowanie receptora mineralokortykosteroidowego przez eplerenon podawany bezpośrednio po otwarciu naczynia dozawałowego wiązało się u szczurów z ograniczeniem obszaru martwicy mięśnia (29), a co za tym idzie spowolnieniem lub zahamowaniem patologicznej przebudowy mięśnia po zawałe.

W badaniu REMINDER, opublikowanym przez Montalescot'a i wsp., do którego włączono 1012 chorych z zawałem serca STEMI bez objawów niewydolności serca i z frakcją wyrzucania lewej komory (ang. *ejection fraction*, EF) >40%, wykazano, że dodanie eplerenonu do standardowej terapii w pierwszych 24 godzinach od początku objawów poprawiało istotnie rokowanie w porównaniu z grupą placebo; w grupie leczonych eplerenonem niższe było również stężenie NT-proBNP w obserwacji miesięcznej po zawałe serca (30).

W toku jest również wieloośrodkowe badanie ALBATROS, do którego autorzy planują włączyć 1600 chorych z ostrym zawałem serca, celem oceny korzyści z wczesnej terapii spironolaktonem dołączonej do standardowego leczenia (31).

Rola blokady działania aldosteronu u chorych ze stwierdzoną niewydolnością serca została także dokładnie zbadana. Dowodem na toksyczny wpływ na serce były wyniki dużych prób klinicznych, w których podawanie antagonistów aldosteronu – spironolaktonu u chorych z niewydolnością serca w badaniu RALES (32) czy eplerenonu w pozawałowej dysfunkcji lewej komory w badaniu EPHEBUS (33), wiązało się z istotną redukcją śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Doprowadziło to do zaliczenia nawet niewielkiego nadmiaru tego hormonu do czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zapewniło miejsce antagonistom aldosteronu w standardach leczenia niewydolności serca.

W opublikowanym w późniejszym czasie badaniu EMPHASIS, w podgrupie EMPHASIS HF, udowodniono, że eplerenon poprawia rokowanie w grupach wysokiego ryzyka u chorych z łagodną niewydolnością serca. Ogłoszenie wyników badania EMPHASIS HF w znaczący sposób wpłynęło na wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2012 r. dotyczące leczenia niewydolności serca. W wytycznych tych antagonistów aldosteronu, jako uzupełnienie leczenia standardowego lekami z grupy β -adrenolityków i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), uzyskały wysoką klasę rekomendacji w leczeniu chorych z niewydolnością serca klasy NYHA II-IV z EF \leq 35% (klasa I, poziom dowodu A) oraz z pozawałową niewydolnością serca i EF \leq 40% (klasa I, poziom dowodu A). Wszczepienie kardiowertera- defibrylatora w prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego również zalecane jest dopiero w przypadku utrzymywania się objawowej niewydolności serca po trzech miesiącach optymalnej terapii, w tym antagonistami aldosteronu.

Poza bezpośrednim wpływem na układ sercowo-naczyniowy aldosteron przyczynia się również do patogenezy otyłości, zespołu metabolicznego i w konsekwencji cukrzycy typu 2, będących niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy i jej powikłań, w tym także kardiologicznych (34).

1.2. Przebudowa serca po zawale

W sercu po zawale dochodzi do postępujących zmian strukturalnych i czynnościowych, które prowadzą do jego przebudowy i rozwoju u części chorych niewydolności serca. Przebudowę serca, niezależnie od etiologii, definiujemy, jako zespół złożonych zmian morfologicznych na poziomie komórkowym, tkankowym i narządowym, zainicjowanych ekspresją genów w odpowiedzi na czynnik patologiczny, prowadzącą do adaptacyjnej regulacji strukturalnej, homeometrycznej i heterometrycznej, która umożliwia pracę serca w zmienionych hemodynamicznie warunkach (35). Ekspresja odpowiednich genów inicjuje zmianę struktury miocytu, a także zmianę oddziaływań między miocytami, fibroblastami i komórkami śródbłonna. W procesie tym istotną rolę odgrywa zwiększenie aktywności neurohormonalnej na poziomie auto-, para- i endokrynnym. Przebudowa na poziomie tkankowym dotyczy zmian we wzajemnych relacjach między tkanką mięśniową, włóknistą i zaopatrującymi je naczyniami. Na poziomie narządowym, przebudowa serca wyraża się zmianą kształtu i objętości jam serca oraz przyrostem masy mięśniowej (35–37).

Przebudowa serca po zawale odbywa się w dwóch fazach. W fazie wczesnej, w pierwszych 72 godzinach od dokonania się zawału serca, dochodzi do ekspansji zawału, tj. ścięcia ściany i poszerzenia strefy martwicy (38). Już po 2 godzinach od zamknięcia tętnicy wieńcowej dochodzi do programowanej śmierci miocytów (apoptoza), odpowiedzialnej za utratę 86% miocytów (39). Miocyty obumarłe w procesie apoptozy ulegają wtórnie procesom martwiczym. W obrębie martwicy w pierwszych 20 minutach ostrego niedokrwienia dochodzi do uwalniania metaloproteinaz niszczących włókna kolagenowe, a co za tym idzie struktur mięśniowych. Powoduje to utratę elementów kurczliwych w obrębie martwiczej tkanki, prowadzącą do zaburzeń czynności skurczowej, zwiększenie objętości i ciśnienia końcowo-rozkurczowego w lewej komorze. Zwiększenie naprężenia ściany, wynikające ze zwiększenia objętości skutkuje rozciągnięciem i oddalaniem się od siebie kardiomiocytów, a w konsekwencji ścięciem i wydłużeniem ściany w obrębie strefy zawału (35,38,40). W fazie późnej (powyżej 72 godzin) dochodzi do zmian w obrębie blizny pozawałowej i w pozostałej części lewej komory nieobjętej zawałem. Przebudowa późna doprowadza do powiększenia, zmiany kształtu i kompensacyjnego przerostu ściany lewej komory poza strefą zawału (7,8,32). W obrębie tkanki mięśniowej w fazie późnej dochodzi do powstania różnych typów martwic, które obejmując całe włókna mięśniowe powodują ich bliznowacenie. Martwica pierwotnie skrzepowa to typowy obraz morfologiczny zawału. Jej rozległość i „prześciennosc” determinuje pozawałową przebudowę lewej komory i wpływa na rokowanie (41,42). Na obrzeżu strefy zawałowej

występuje z reguły inny typ martwicy- skrzepowa z węzłami skurczu, która ma tendencję do zlewania się w większe obszary. Efektem wyżej wymienionych zmian morfologicznych jest sieć mikrozwłóknień (anatomiczny substrat fali *reentry*) oraz rozsiane ogniska zwłóknienia prowadzące do dezorganizacji architektury włókien mięśniowych (asynergia skurczu, morfologiczny substrat arytmii).

Funkcja lewej komory po zawale serca jest wypadkową procesów odbudowy (gojenie blizny pozawałowej) toczących się w obszarze martwicy mięśnia oraz procesów neurohormonalnych i komórkowych toczących się w obszarze zawału i okolicznych tkankach. Proces odbudowy obejmuje usuwanie martwiczo zmienionych miocytów a także odtworzenie struktury łącznotkankowej uniemożliwiającej pęknięcie mięśnia sercowego i ograniczającej ekspansję zawału. Zwiększenie aktywności fibroblastów w obszarze martwicy prowadzi do wczesnej syntezy kolagenu, a ich proliferacja do tworzenia blizny pozawałowej. Poza klasyczną blizną pozawałową (ang. *reperative fibrosis*), wyróżniamy trzy typy zwłóknienia: (1) zwłóknienie śródmiąższowe rozlane (ang. *interstitial fibrosis*) lub uogólnioną reakcję fibroblastów (ang. *reactive fibrosis*), (2) zwłóknienie ogniskowe, polegające na wypełnieniu ubytków (*microscars*) po miocytach (ang. *replacement fibrosis*) oraz (3) zwłóknienie ogniskowe – okołonaczyniowe (ang. *perivascular fibrosis*). Zmianom ilościowym towarzyszą zmiany jakościowe kolagenu (stosunek odsetkowy kolagenu I do III-60% do 40%) i zaburzenia struktury epimysium, perimysium, endomysium (11).

Podczas przebudowy serca dochodzi do zmian w obrębie naczyń wieńcowych, polegających na zwężeniu ich światła, pogrubieniu ścian, zwiększeniu średnicy, a w mniejszym stopniu też zwiększeniu liczby anastomoz śródmięśniowych. Istotną rolę w pozawałowej przebudowie lewej komory odgrywa również proces angiogenezy i rozwoju mikrokrążenia, który determinuje kompensacyjny przerost mięśnia nieobjętego martwicą i związany jest bezpośrednio ze skutecznym udrożnieniem tętnicy dozawałowej (35–37).

Przebudowa po zawale serca na poziomie narządowym ma charakter heterogeniczny i prowadzi to do asynergii skurczu, zwiększenia objętości i sferyczności lewej komory oraz do zwiększenia jej masy mięśniowej. Zwiększająca się objętość lewej komory w przeroście odśrodkowym wskazuje na wyczerpywanie rezerwy kurczliwej i przechodzenie przerostu w formę niewyrównaną. Zwiększenie objętości jest mechanizmem adaptacyjnym, jednak przy maksymalnie rozciągniętych sarkomerach prawo Franka-Starlinga przestaje mieć zastosowanie, a zróżnicowanie długości sarkomerów w endokardium i miokardium umożliwia jego częściowe funkcjonowanie. W tej sytuacji im bardziej zwiększy się promień

lewej komory, tym mniejszy zakres skrócenia sarkomerów wystarczy do utrzymania objętości wyrzutowej, mimo drastycznego zmniejszenia frakcji wyrzutowej (35,43,44).

Przebudowa serca, której dynamika jest procesem osobniczo bardzo zróżnicowanym, pozostaje pod wpływem różnorodnej i zmiennej aktywności neurohormonalnej. Dużą rolę w jej przebiegu odgrywa zwiększenie aktywności układu współczulnego, zwiększenie aktywności systemowej (endokrynnej) i lokalnej dla serca (autokrynnej i parakrynnej) układu renina-angiotensyna-aldosteron, wzmożona synteza peptydów natriuretycznych: przedsionkowego, mózgowego, typu C i adrenomeduliny w obrębie miocytów. Dodatkowo na przebudowę wpływają liczne cytokiny zarówno obecne w krwi krążącej: angiotensyna I, endotelina, tromboksan, trombina, hormon wzrostu, interleukiny 2 i 6, insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF, ang. *insulin like growth factor*) czynnik martwicy guza TNF- α , interferon, płytkowy czynnik wzrostu, jak i wytwarzane lokalnie w sercu: interleukina 1 β i 2, AT II, endotelina, interferon, TNF- α , czynnik proliferacji komórek śródbłonka i metaloproteinazy (35).

W rozwoju zdekompensowanej fazy przebudowy mięśnia sercowego uczestniczą trzy główne elementy: zmiana właściwości miocytów, zmniejszenie liczby miocytów oraz zwłóknienie. Prowadzą one do destabilizacji strukturalnej serca i w efekcie poprzez zmniejszenie podatności mięśnia sercowego (funkcja rozkurczowa lewej komory) do upośledzenia funkcji skurczowej i rozstrzeni.

Ostry zawał serca stanowi obecnie jedną z najczęstszych przyczyn zachorowalności i śmiertelności zarówno w polskiej populacji, jak i w populacjach większości krajów europejskich (45–48). W Polsce w latach 2009-2012 liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału serca i osób, które zmarły z tej przyczyny poza szpitalem wynosiła od 85 tysięcy do 90 tysięcy rocznie, co daje 224 do 235 zachorowań na sto tysięcy mieszkańców na rok (46,47). Odsetek zachorowań w Polsce jest wciąż większy niż w innych krajach Unii Europejskiej, takich jak Anglia, Niemcy, Dania czy Szwecja (1,46). Według Raportu Stanu Zdrowia z 2012 r. w naszym kraju rocznie z powodu zawału serca umiera około 16 tysięcy osób, z czego ponad sześć tysięcy poza szpitalem, śmiertelność roczna w okresie poszpitalnym wynosiła w latach 2009-2012 ok. 10%, zaś trzyletnia prawie 20% (47). Choć wysoka wczesna śmiertelność przedszpitalna nie uległa znaczącej zmianie w ciągu ostatnich 30 lat (47,49–51), to znacznemu zmniejszeniu uległa śmiertelności wewnątrzszpitalna. Na przestrzeni ostatnich 50 lat zmniejszyła się ona z około 25-30% do 8% (47,52,53). Jest to wynikiem postępu, jaki dokonał się w leczeniu tej grupy chorych:

wprowadzenia leków fibrynolitycznych, a następnie z rozwoju i rozpowszechnienia leczenia interwencyjnego oraz intensyfikacji farmakoterapii i prewencji wtórnej (54–60).

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego metodą z wyboru w leczeniu zawału serca jest pierwotna angioplastyka wieńcowa (pPCI) (61–64). Pierwotna PCI jest skutecznym narzędziem uzyskiwania i utrzymania drożności naczyń wieńcowych i wiąże się z mniejszą liczbą reokluzji, większą poprawą odcinkowej kurczliwości lewej komory oraz lepszym rokowaniem niż leczenie fibrynolityczne (56,57,65–67). Według danych Ogólnopolskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych oraz Raportu: Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce (AMI-PL 2009-2012) śmiertelność szpitalna u chorych z dostępem do diagnostyki i terapii inwazyjnej wyniosła 6%, natomiast u chorych bez dostępu do koronarografii i angioplastyki w ostrej fazie była ponad dwa razy wyższa (46,47). Pomimo coraz lepszego leczenia zawału serca u części chorych dochodzi do wystąpienia pozawałowej niewydolności serca, co staje się coraz poważniejszym problemem zdrowotnym naszego społeczeństwa. W wyżej wspomnianym już raporcie udokumentowano, że w czasie pierwszego roku po zawale serca z powodu ostrej niewydolności serca rehospitalizowanych było 8% chorych (47). Obecnie szacuje się, że u około 20-30% chorych po skutecznie leczonym zawale serca dojdzie do niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego oraz rozwoju niewydolności serca (68,69). Natomiast u chorych, u których stwierdzono pozawałową dysfunkcję lewej komory ryzyko zgonu jest trzy do czterech razy większe (69–73).

Jak wykazano powyżej u chorych z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST pPCI przyczyniła się do zmniejszenia śmiertelności i nawrotów niedokrwienia. Nadal trwają badania zmierzające do poprawy rokowania i zmniejszenia częstości powikłań zawału serca oraz rozwoju pozawałowej dysfunkcji mięśnia sercowego. We wspomnianych wcześniej badaniach dotyczących niekorzystnego działania aldosteronu wykazano korelację między jego zwiększonym stężeniem, a ryzykiem zgonu, powikłań zawału takich jak migotanie komór, arytmie komorowe, pogorszeniem istniejącej lub wystąpieniem nowych przypadków niewydolności serca (27,28). Wykazano również, że stosowana standardowa terapia inhibitorami konwertazy angiotensyny lub blokerami receptora AT1 tylko częściowo i czasowo blokują toksyczny wpływ aldosteronu na miokardium (1,74). Liczne badania mówią o poprawie rokowania po dołączeniu do standardowego leczenia w ostrej fazie zawału serca antagonistów receptora mineralokortykosteroidów (30,31,33).

2. Cel pracy

Celem pracy była ocena u chorych z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI):

1. wpływu stężenia aldosteronu na kliniczny przebieg w fazie wewnątrzszpitalnej,
2. wpływu stężenia aldosteronu na funkcję rozkurczową i skurczową oraz pozawałową przebudowę lewej komory,
3. wpływu stężenia aldosteronu w ostrej fazie zawału serca na rokowanie odległe (obserwacja od trzech do dwunastu miesięcy).

3. Materiały i metody

3.1. Grupa badana

Badaniem objęto 189 kolejnych chorych w wieku od 34 do 77 lat, którzy byli leczeni z powodu pierwszego zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) pierwotną angioplastyką wieńcową (PCI) w I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego imienia Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2007-2010. Do leczenia interwencyjnego kwalifikowano chorych w okresie do 12 godzin od momentu wystąpienia bólu dławicowego, trwającego co najmniej 30 minut oraz niespełniających żadnego z poniższych kryteriów wyłączenia.

Kryteria włączenia i wyłączenia z badania:

Kryteria włączenia:

- pierwszy w życiu zawał serca STEMI, rozpoznawany zgodnie z aktualnymi kryteriami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (75),
- ból dławicowy w klatce piersiowej trwający > 30 min,
- czas od początku objawów krótszy niż 12 godzin,
- angiograficznie stwierdzone zwężenie tętnicy dozawałowej kwalifikujące się do wykonania pierwotnej angioplastyki wieńcowej.

Kryteria wyłączenia:

- brak zgody na udział w badaniu,
- oporne nadciśnienie tętnicze,
- przewlekła choroba nerek,
- terapia antagonistami aldosteronu,
- przewlekła niewydolność serca,
- marskość wątroby z wodobrzuszem,
- zła jakość obrazu echokardiograficznego uniemożliwiająca wiarygodną ocenę.

Protokół badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy UM w Poznaniu – uchwała nr 23/08.

3.2. Metoda badania

3.2.1. Dane kliniczne

U wszystkich badanych zebrano podstawowe dane demograficzne i kliniczne (wiek, wzrost, masa ciała, choroby serca, choroby współistniejące, leki stosowane, występowanie chorób serca w rodzinie). Oceniono występowanie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca, hipercholesterolemia). Przeprowadzono badanie przedmiotowe określając ciśnienie tętnicze, częstotliwość rytmu serca, stopień ostrej lewokomorowej niewydolności serca (wg klasyfikacji Killipa-Kimballa) (76).

Klasa I- brak cech niewydolności serca,

Klasa II- osłuchowe cechy zastojów w płucach w ich dolnej połowie, trzeci ton serca,

Klasa III- ciężka niewydolność serca, jawny obrzęk płuc,

Klasa IV- wstrząs kardiogeny.

Oszacowano również czas od początku bólu do momentu udroźnienia tętnicy dożawałowej.

Niepożądane zdarzenia kliniczne definiowane były jako: zgon (ze wszystkich przyczyn), groźne arytmie komorowe (utrwalony i nieutrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór niezakończony zgonem występujące po 24 godzinach od leczenia reperfuzyjnego), niewydolność serca (w czasie hospitalizacji klasa Killip-Kimballa III i IV, w okresie poszpitalnym nowe epizody niewydolności serca wymagające hospitalizacji lub modyfikacji leczenia lub nasilenie zaawansowania dotychczasowej niewydolności serca o przynajmniej jedną klasę NYHA), ostra niewydolność nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny o 50% w stosunku do wartości wyjściowej). Analizowano również konieczność ponownej rewaskularyzacji naczynia dożawałowego oraz bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego (ang. *coronary artery bypass graft*, CABG)

Dane oceniano pod względem występowania lub braku określonych cech (dane jakościowe) lub też przyjmowania określonej wartości (dane ilościowe).

3.2.2. Elektrokardiografia

Jako kryteria rozpoznania zawału przyjęto świeże uniesienia odcinka ST w punkcie J w co najmniej dwóch sąsiednich odprowadzeniach $\geq 0,2$ mV u mężczyzn lub $\geq 0,15$ mV u kobiet w odprowadzeniach V2 i V3 i/lub $\geq 0,1$ mV w pozostałych odprowadzeniach (75). Elektrokardiograficznie lokalizację zawału określono następująco: uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach: II, III i aVF dla ściany dolnej, w V1, V2, V3 i V4 dla przedniej

oraz w I, aVL, V5 i V6 dla ściany bocznej. Rozległość zawału oceniano w badaniu elektrokardiograficznym (EKG) za pomocą pomiaru maksymalnego uniesienia odcinka ST, liczby odprowadzeń z uniesieniem ST, sumy uniesień ST oraz obecności patologicznego załamka Q. Za patologiczny załamek Q przyjmowano każdy załamek Q w V2-V3 $\geq 0,02$ s lub QS w V2-V3, załamek Q $\geq 0,03$ s i $\geq 0,1$ mV lub QS w dwóch sąsiadujących odprowadzeniach, odpowiednio: I, aVL, V5-V6; V1-V4; II, III, aVF. Analizowano wyniki badania EKG uzyskane przed udrożnieniem tętnicy dozawałowej i 60 minut po zabiegu pPCI. Elektrokardiograficzną reperfuzję oceniano na podstawie względnej redukcji sum uniesienia odcinka ST mierzonych 60 ms za punktem J w odprowadzeniach obejmujących obszar zawału (77). W STEMI ściany przedniej analizowane były uniesienia odcinka ST rejestrowane w odprowadzeniach: V1–V6, I i aVL, zaś w STEMI ściany nie-przedniej oceniano: II, III, aVF, V5 i V6. Względną (procentową) zmianę wielkości łącznego uniesienia odcinka ST obliczano według wzoru: suma uniesień odcinka ST przed zabiegiem- suma uniesień odcinka ST 60 minut po zbiegu/ suma uniesień odcinka ST przed zabiegiem x 100%. Za normalizację uniesienia ST uznano redukcje większej niż 70% (78).

3.2.3. Koronarografia i pierwotna angioplastyka wieńcowa

Koronarografię wykonywano metodą Seldingera z nakłucia prawej lub lewej tętnicy udowej lub z dostępu z tętnicy promieniowej prawej lub lewej. Badanie rejestrowano za pomocą zapisu cyfrowego na aparacie Hicor (Siemens, Niemcy) przy przesuwie 25 klatek/s. Do badania stosowano niskoosmolarne, niejonowe środki cieniujące (iohexol, iopromide, iomeprol). Po ustaleniu tętnicy odpowiedzialnej za wystąpienie zawału (IRA, ang. *infarct related artery*) przystępowano do wykonania angioplastyki wieńcowej. Polegała ona na udrożnieniu lub poszerzeniu zwężenia tętnicy dozawałowej. Wskazaniem angiograficznym do wykonania zabiegu było stwierdzenie niedrożności lub zwężenia zmniejszającego średnicę światła tętnicy o więcej niż 70%. Zabieg pPCI wykonywano w sposób typowy. Po przejściu przez miejsce niedrożności przewodnikiem angioplastycznym wykonywano predylatację balonową balonem angioplastycznym o małej średnicy lub wykonywano aspirację manualną skrzepliny przy pomocy trombektomu. Po uzyskaniu przepływu umożliwiającego ocenę długości zwężenia i średnicy naczynia implantowano stent. Jeżeli po umieszczeniu przewodnika w naczyniu dozawałowym możliwa była właściwa ocena zmiany, stosowano technikę stentowania bezpośredniego (ang. *direct stenting*) bez wcześniejszej predylatacji. Do stentowania stosowano powszechnie dostępne stenty metalowe i w niewielkim odsetku (12%) stenty uwalniające leki antyproliferacyjne (DES, ang. *drug eluting stent*). Za dobry

efekt angiograficzny uznawano uzyskanie przepływu TIMI 2 lub 3 i pozostawienie zwężenia rezydualnego mniejszego niż 10%.

Bezpośrednio przed zabiegiem każdy chory otrzymywał kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 300 mg oraz kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg (o ile nie otrzymał tych leków od zespołu Pogotowia Ratunkowego). Podczas zabiegu podawano dożylnie heparynę w dawce 70-100 U/kg. Podawanie inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa (abciximab lub eptifibatid) pozostawało do decyzji lekarza wykonującego zabieg. Każdemu choremu po zabiegu udrożnienia tętnicy zalecano przyjmowanie ASA w dawce 75mg dziennie, kłopidogrelu w dawce 75mg dziennie, leków z grupy statyn, leków β -adrenolitycznych i inhibitorów konwertazy angiotensyny w optymalnych dawkach.

Poddano analizie następujące dane angiograficzne: lokalizację tętnicy dozawałowej (IRA), lokalizację zwężenia, stopień zwężenia naczynia przed i po zabiegu. Stopień nasilenia zmian miażdżycowych oceniano liczbą istotnie zwężonych naczyń (choroba jednego naczynia, choroba wielonaczyniowa).

Ocenę skuteczności zabiegu PCI dokonywano w oparciu o porównanie zwężenia oraz przepływu w tętnicy dozawałowej przed leczeniu interwencyjnym i po nim. Przepływ w tętnicy dozawałowej oceniano w oparciu o czterostopniową klasyfikację wg TIMI (*ang. Thrombolysis In Myocardial Infarction*) (42,79).

TIMI 0	całkowita niedrożność tętnicy wieńcowej. Zupełny brak napływu środka cieniującego do segmentów powyżej zwężenia
TIMI 1	naczynie praktycznie niedrożne. Napływ powyżej zmiany oraz jego znikanie znacznie wolniejsze niż w naczyniu referencyjnym oraz niezakontrastowany odcinek naczynia dystalnie do zmiany, przepływ śladowy
TIMI 2	naczynie drożne z upośledzonym przepływem. Napływ i odpływ kontrastu wyraźnie wolniejsze niż w naczyniu referencyjnym
TIMI 3	prawidłowy przepływ wieńcowy. Napływ do odcinka naczynia dystalnie do danej zmiany (zamknięcia) taki sam, jak do odcinka proksymalnego oraz znikanie kontrastu z naczynia jak w naczyniu referencyjnym.

3.2.4. Echokardiografia

W trzeciej dobie zawału serca, po trzech i po sześciu miesiącach od zabiegu wykonywano badanie echokardiograficzne w prezentacji jednowymiarowej (M-mode) oraz dwuwymiarowej (2D) z użyciem techniki dopplera, w typowych projekcjach zgodnie

z zaleceniami American Society of Echocardiography (ASE) (80). Badania wykonywano aparatem Vivid 7, zapisując je na nośniku cyfrowym.

W badaniu M-mode pod kontrolą obrazu 2D w projekcji przymostkowej w osi długiej oceniano następujące parametry:

- wymiar końcoworozkurczowy (PMKr) oraz końcowoskurczowy (PMKs) przegrody międzykomorowej,
- wymiar końcoworozkurczowy (LKr) oraz końcowoskurczowy lewej komory (LKs),
- wymiar końcoworozkurczowy (TŚr) oraz końcowoskurczowy (TŚs) ściany tylnej lewej komory,
- wymiar końcowoskurczowy lewego przedsionka (LP),
- wymiar końcowoskurczowy aorty (Ao) w pierścieniu oraz w części wstępującej na wysokości połączenia płatków zastawki aortalnej,
- wymiar prawej komory (PK).

Na podstawie wyżej wymienionych parametrów zostały wyliczone wskaźniki pochodne – masa lewej komory (LVM) oraz indeks masy lewej komory (LVMI) w przeliczeniu na powierzchnię ciała wg wzoru: $LVM = 1,04 \times [(LKr + PMKr + TŚr)^3 - LKr^3] - 13,6$; $LVMI = LVM/BSA$ (g/m^2).

W projekcji 4-jamowej w prezentacji 2D oraz przy użyciu techniki dopplera wyznaczano następujące parametry:

- wymiar końcowoskurczowy oraz końcoworozkurczowy lewej komory (LK) w osi długiej oraz przyśrodkowo-boczny,
- obwód, powierzchnię oraz objętość końcoworozkurczową lewej komory oraz objętość końcowoskurczową LK,
- powierzchnię lewego przedsionka,
- napływ mitralny do lewej komory: fala E, fala A, czas deceleracji fali E (DCT E), stosunek E/A, czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT).

Powyższe parametry posłużyły do oceny objętości końcowoskurczowej (ESV), końcoworozkurczowej (EDV), wskaźnika objętości końcowoskurczowej (ESVI), wskaźnika objętości końcoworozkurczowej (EDVI) oraz frakcji wyrzutowej (EF%) lewej komory wyznaczanych zmodyfikowaną dwupłaszczyznową metodą Simpsona oraz oceny przebudowy objętościowej. Przebudowę serca zdefiniowano, opierając się na danych z literatury jako zwiększenie objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej o więcej niż 20% w porównaniu do badania wyjściowego (EDV+20%, ESV+20%) (68,80).

W badaniu 2D w projekcji cztero-, dwu- i trójjamowej oceniono kurczliwość odcinkową lewej komory w podziale na 17 segmentów. Określono ją indywidualnie dla każdego segmentu przypisując określoną liczbę punktów: normokineza-1, hipokineza-2, akineza-3 i dyskineza-4 punkty. Sumując punkty obliczano wskaźnik kurczliwości mięśnia sercowego (WMSI; ang. *wall motion score index*) wg wzoru: $WMSI = \text{suma punktów} / \text{liczba ocenianych segmentów}$.

Za pomocą dopplera tkankowego spektralnego oceniano w projekcji czterojamowej ruch pierścienia mitralnego. Rejestrowano krzywą obrazującą ruch pierścienia mitralnego odpowiadający dolnej części przegrody międzykomorowej, ściany przedniej, bocznej i dolnej, tylnej. Oceniano fałę skurczową Sm oraz fale rozkurczowe Em, Am. Każdą wartość uśredniano z trzech cykli pracy serca. Na potrzeby pracy analizie poddano wartość uśrednioną dla badanych ścian lewej komory.

Funkcja rozkurczowa lewej komory

Ocenę czynności rozkurczowej lewej komory oparto na dopplerowskich technikach oceny napływu mitralnego i przepływu w żyłach płucnych oraz ocenie prędkości ruchu pierścienia mitralnego za pomocą techniki dopplera tkankowego.

Napływ mitralny

Ocena napływu mitralnego pozwala na określenie wielu parametrów, takich jak maksymalna prędkość fali E i A, wzajemne stosunki tych wartości (wskaźnik E/A) oraz czas deceleracji prędkości wczesnego napełniania (DCT E).

Czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT)

Tkankowa echokardiografia dopplerowska (TDE – tissue doppler echocardiography). W czasie rytmu zatokowego wyróżniamy dwie składowe ruchu pierścienia mitralnego (E' i A'), odpowiadające falom napływu mitralnego. U osób zdrowych fala E' jest większa od fali A'. Zaburzenia czynności rozkurczowej powodują zmniejszenie prędkości fali E' i równocześnie odwróceniu ulega stosunek E'/A'. Porównanie stosunku E'/A' ruchu pierścienia mitralnego ze wskaźnikiem E/A napływu mitralnego umożliwia ocenę nasilenia dysfunkcji rozkurczowej. Stosunek E/E' wykazuje liniową korelację z ciśnieniem zaklinowania w kapilarach płucnych mierzonym za pomocą badań inwazyjnych, a podwyższony stosunek E/E' wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Wartość $E/E' < 8$

wskazuje na prawidłowe ciśnienie napełniania, natomiast >15 odpowiada ciśnieniu napełniania przekraczającemu 15 mm Hg (80).

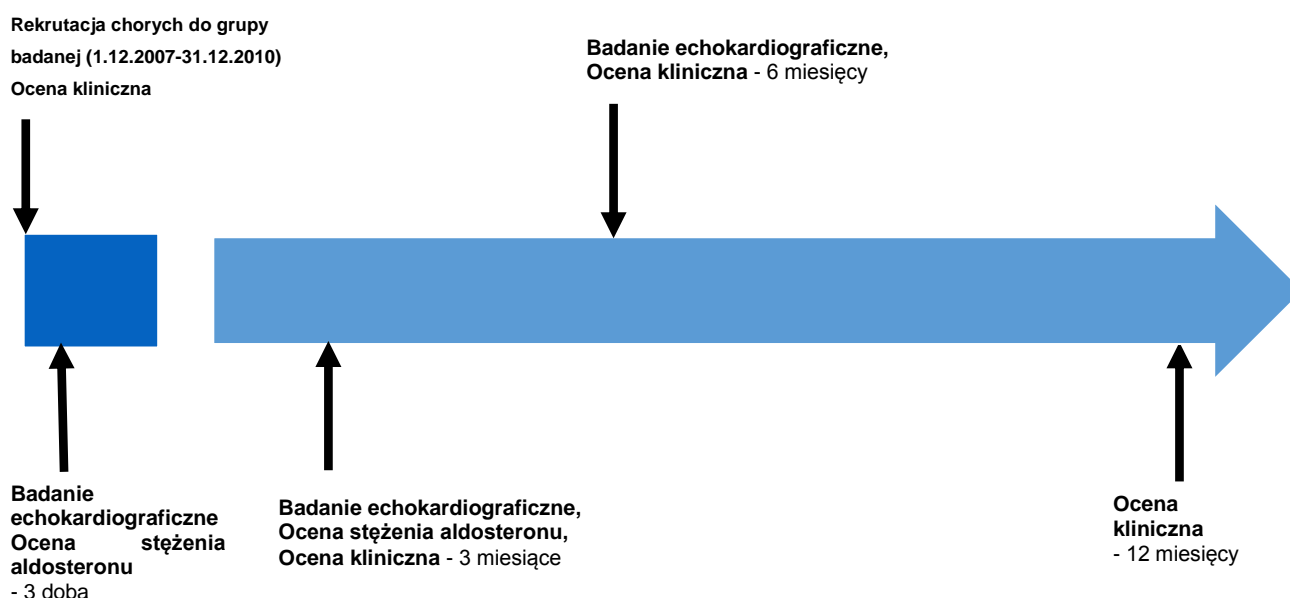
3.2.5. Badania laboratoryjne

U każdego chorego wykonano następujące badania laboratoryjne: stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL oraz stężenie triacylogliceroli w surowicy krwi, liczbę leukocytów i odczyn opadania krwinek w krwi pełnej oraz stężenie kreatyniny i glukozy w surowicy krwi. Krew do badań pobierano przy przyjęciu oraz w na czczo w pierwszej dobie po zawale serca. W celu oceny stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego u chorych z zawałem oznaczano sercową troponinę I (cTnI), kinazę kreatynową (CPK) i izoenzym MB kinazy kreatynowej (CK-MB). Wartościami odcięcia stężenia troponiny I dla rozpoznania zawału była wartość cTnI $> 0,1$ ng/ml. Wartości CK-MB powyżej 6% całkowitej wartości CPK uznano za marker zawału. TnI, CPK i CK-MB oznaczano w 0, 8, 16, 24 i 48 godzinie hospitalizacji w celu określenia ich maksymalnych stężeń i aktywności. Oznaczano również parametry nerkowe (kreatynina, mocznik, albumina) – przy przyjęciu, w pierwszej i drugiej dobie po PCI oraz wyliczano wartość wielkość przesączania kłębuszkowego (GFR, ang. *glomerular filtration rate*) ze wzoru Cockrofta-Gaulta oraz MDRD (ang. *the modification of diet in renal disease*).

Celem oznaczenia stężenia aldosteronu krew pobierano w pozycji leżącej, odwirowywano w ciągu 30 minut od pobrania i zamrażano w temperaturze -70 stopni Celsjusza. Pobranie wykonywano przy przyjęciu, w trzeciej dobie i po trzech miesiącach po PCI. Do oznaczeń użyto metody radioimmunologicznej oznaczania aldosteronu – RIA (ang. *Radioimmunoassay*) Aldosterone (Immunotech IM1664, USA). Próbki i kalibratory inkubowane były z aldosteronem ^{125}J w probówkach pokrytych przeciwciałem. Dokonywano pomiaru wiązanej radioaktywności i odczytu wyniku z krzywej standardowej.

3.3. Przebieg badania

Dane dotyczące badanej grupy zebrano w czasie hospitalizacji z powodu zawału serca, a następnie po trzech, sześciu miesiącach podczas kontrolnych badań w poradni kardiologicznej. Po dwunastu miesiącach w trakcie wizyty w poradni kardiologicznej zgromadzono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych takich jak zgon, nowe epizody niewydolności serca lub pogorszenie stopnia jej nasilenia (o jedną klasę NYHA), epizody arytmii komorowych, takich jak migotanie komór, utrwalony i nieutrwalony częstoskurcz komorowy oraz epizody migotania przedsionków. Wyłączono z badania chorych, którzy nie zgłosili się na wizytę kontrolną (6 badanych odmówiło dalszego udziału w badaniu) oraz tych, którzy spełnili jedno z kryteriów wyłączenia (u 10 badanych stwierdzono zły jakości obrazu echokardiograficzne, uniemożliwiające rzetelną ocenę). Ostatecznie badaną grupę stanowiło 173 chorych z zawałem serca STEMI. U wszystkich badanych oznaczono stężenie aldosteronu w surowicy przy przyjęciu, w trzeciej dobie hospitalizacji i po trzech miesiącach od zawału serca. Funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory oceniono w badaniu echokardiograficznym wykonanym w trzeciej dobie oraz po trzech i sześciu miesiącach (patrz Rycina 3.1.).



Rycina 3.1. Schemat przebiegu badania.

3.4. Metody analizy statystycznej

Dane ilościowe przedstawiono, jako średnią arytmetyczną wraz z odchyleniem standardowym. Zgodność z rozkładem normalnym oceniano za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa. Zmienne, których rozkład odbiegał istotnie od rozkładu normalnego, przedstawiono jako medianę wraz z wartościami ekstremalnymi. Do badania istotności statystycznej różnic użyto testu U Manna-Whitneya, testu ANOVA rang Kruskala-Wallisa, wykonano analizę wariancji testem ANOVA Friedmana, po której przeprowadzono testy post hoc Dunn. Dane jakościowe przedstawiono, jako liczbę (odsetek) zaobserwowanych przypadków. W analizie rozkładu tych zmiennych stosowano: test Chi-kwadrat, dokładny test Chi-kwadrat Fishera. Celem oceny rokowania w dwunastomiesięcznej obserwacji przeprowadzono analizę przeżycia i wykreślono krzywe Kaplana-Meiera dla całej grupy badanej oraz w poszczególnych kwartylach stężenia aldosteronu. Wszystkie hipotezy weryfikowano na poziomie istotności $p=0,05$. Zmienne, których poziom istotności w analizie jednowymiarowej osiągnął wartość $p \leq 0,1$, włączono do ogólnego modelu analizy wieloczynnikowej.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego STATISTICA wersja 10 z Zestawem Medycznym (StatSoft, Inc., Tulsa, Oklahoma, FSX86PL).

4. Wyniki

4.1. Ogólna charakterystyka całej grupy badanej

Do analizy włączono 173 pacjentów. Średnia wieku badanej grupy wynosiła 59,7±19,4 lat. Dominowała płeć męska – 135 (78%). Do najczęstszych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej w badanej grupie należały: hipercholesterolemia 93 (54%) badanych, palenie tytoniu 79 (46%) badanych, nadciśnienie tętnicze 54 (31%) badanych, cukrzyca 31 (18%) badanych. Czas od początku bólu w klatce piersiowej do udrożnienia tętnicy dozawałowej średnio wynosił 4,7±2,1 godziny. Dane kliniczne charakteryzujące badaną grupę przedstawiono w tabeli 4.1.

Tabela 4.1. Charakterystyka kliniczna całej badanej grupy (n=173).

Parametr	Wartości n (%) lub średnia±SD lub/i mediana(max-min.)	
Wiek (lata)	59,7 ±19,4	59,4 (34-77)
Mężczyźni	135 (78%)	
BMI (kg/m²)	28,9±9,8	27,4 (16,9-38,8)
Cukrzyca typu 2	31 (18%)	
Tylko dieta	2	
Leki doustne	29	
Insulina	2	
Nadciśnienie tętnicze	54 (31%)	
Hipercholesterolemia (>5,2mmol/l)	93 (54%)	
Palenie tytoniu	79 (45,7%)	
Wywiad rodzinny obciążony	51 (29%)	
Przewlekła choroba wieńcowa	53 (30%)	
Miażdżycy tętnic obwodowych	27 (15,6%)	
Przebyte udar mózgu	11 (6,3%)	
ACEI	24 (14%)	
Częstość pracy serca (imp./min.)	78,7 ± 14	
Klasa Killipa-Kimballa I	133 (77%)	
Klasa Killipa-Kimballa (II, III)	31 (17,9%)	
Wstrząs kardiogeny	9 (5,2%)	
IABP	8 (4,6%)	
Czas trwania bólu (min)	187 (50-720)	

odpowiednio wartości: n (%) lub średnia ± SD i mediana (wartości minimalne i maksymalne).

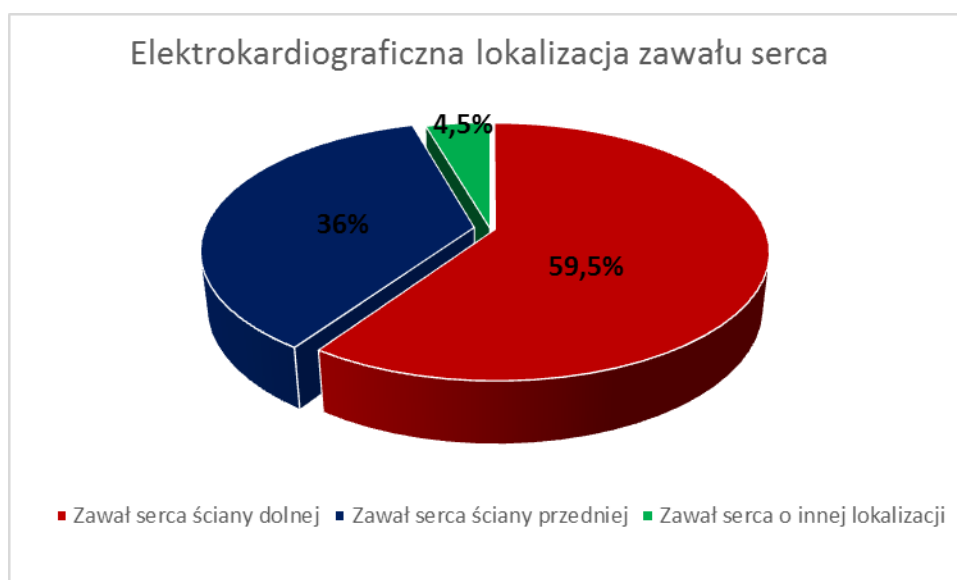
Wyniki badań laboratoryjnych: markery martwicy mięśnia sercowego, profil lipidowy, liczbę leukocytów, odczyn opadania krwinek oraz stężenie glukozy i parametry nerkowe przedstawiono w tabeli 4.2.

Tabela 4.2. Wartości badań laboratoryjnych w całej badanej grupie (n=173).

Parametr	Wartości	
	średnia±SD	mediana (min.-max.)
CPK _{max} (U/l)	2742,7±2008,0	2310 (302-10733)
CK-MB _{max} (U/l)	412,3±308,0	385 (31-1456)
TnI _{max} (ng/ml)	36,6±7,1	23,9 (3,6-50)
AlAT (U/l)	44,3±26,7	39 (11-152)
AspAT (U/l)	59,4±26,7	37 (15-195)
Cholesterol całkow. (mmol/l)	6,30±1,02	6,2 (3,4-9,2)
LDL (mmol/l)	4,30±1,05	4,2 (2,1-7,6)
HDL (mmol/l)	1,15±0,24	1,13 (0,6-1,7)
TG (mmol/l)	1,80±0,98	1,5 (0,3-4,4)
Leukocyty (nG/l)	11,30±3,04	11,1 (6,1-19,7)
OB (mm/godz.)	9,8±10,0	9,0 (5-55)
Białko C-reaktywne (mg/dl)	23,2±37,7	7,6 (0-142)
Glukoza przy przyjęciu (mmol/l)	8,6±2,9	8,0 (5,4-18,2)
Glukoza na czczo (mmol/l)	7,3±2,4	6,3 (4,0-13,4)
Kreatynina (μmol/l)	91,8±23,2	88,4 (47,8-158)
Mocznik (mmol/l)	5,9±3,5	5,06 (3,2- 6,7)
GFR met. CG (ml/min.)	76,7±21,6	78 (68-105)
Albumina (mg/dl)	39,2±3,9	39,7 (27,6-48,6)
Sód (mmol/l)	140,70±3,06	141 (131-147)
Potas (mmol/l)	4,14±0,59	4,1 (3,3-6,0)
Fibrynogen (mg/dl)	374,5±182,8	333 (29-834)

odpowiednio wartości: średnia ± SD i/lub mediana (wartości minimalne i maksymalne)

Na podstawie badania elektrokardiograficznego zawał ściany dolnej stwierdzono u 103 (59,5%) badanych, natomiast zawał ściany przedniej u 62 (36%), pozostałe lokalizacje zawału występowały u 8 (4,5%) badanych. (patrz rycina 4.1). Zawał serca prawej komory rozpoznano u 32 (18,4%) chorych. Analizowane parametry elektrokardiograficzne przedstawiono w tabeli 4.3.



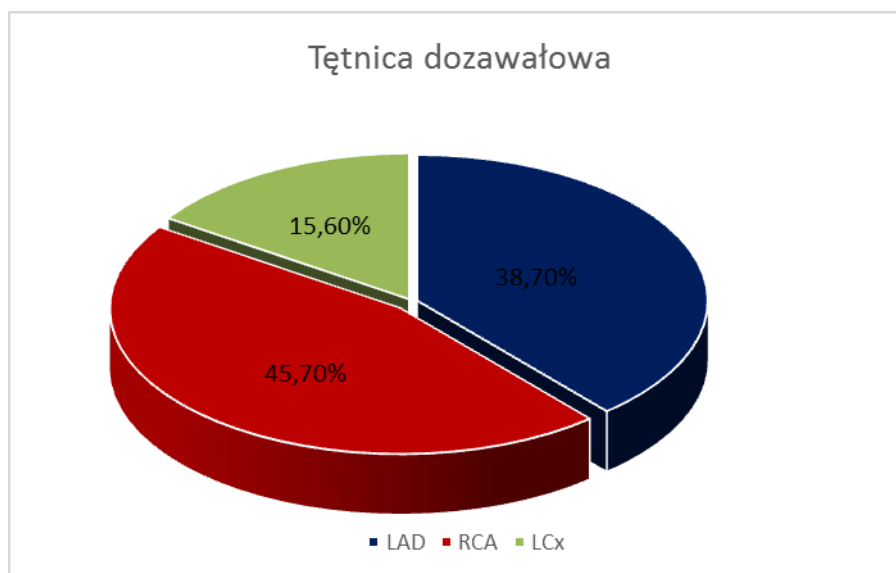
Rycina 4.1. Lokalizacja zawału w badaniu elektrokardiograficznym w badanej grupie.

Tabela 4.3. Charakterystyka elektrokardiograficzna badanej grupy (n=173).

Parametr	Wartości
Max uniesienie ST przed PCI (mm)	3,5± 2,1
∑ uniesień ST przed PCI (mm)	9,6±6,3
Redukcja max uniesienia ST po PCI (%)	66±26
Redukcja ∑ uniesień ST po PCI (%)	69±23
Wskaźnik Sokolowa	18±6
Normalizacja ST (>70%)	119 (69%)
Patologiczny załamek Q	85 (50%)

odpowiednio wartości: n (%) lub średnia ± SD

W badaniu angiograficznym stwierdzano chorobę jednego naczynia u 90 (52%) chorych, natomiast chorobę trójnaczyńową u 21 (12%) badanych. Najczęściej tętnicą dozawałową była prawa tętnica wieńcowa (45,7%). Wyniki badania angiograficznego dla badanej grupy przedstawiono w tabeli 4.4. i na rycinie 4.2.



Rycina 4.2. Tętnica dozawałowa (LAD – tętnica zstępująca przednia, RCA – prawa tętnica wieńcowa, LCx – tętnica okalająca).

Tabela 4.4. Dane angiograficzne całej badanej grupy (n=173).

Parametr	Wartości
Liczba zmienionych chorobowo naczyń:	
choroba jednego naczynia	90 (52%)
choroba trójnaczyńniowa	21 (12%)
TIMI przed PCI:	
TIMI – 0	109 (63%)
TIMI – 1	21 (12%)
TIMI – 2	31 (18%)
TIMI – 3	12 (7%)
TIMI po PCI	
TIMI – 2	30 (17%)
TIMI – 3	139 (80%)
Wszczepienie stentów	169 (97,7%)
Wszczepienie stentów DES	21 (12,2%)
Trombektomia	31 (18%)
Inhibitory GP IIb/IIIa	35 (20%)

odpowiednio wartości: n (%)

Po sześciu miesiącach obserwacji nie stwierdzono istotnych zmian w badanej grupie pod względem wymiarów serca, objętości lewej komory i lewego przedsionka (Tabela 4.5, Tabela 4.6).

Tabela 4.5. Zmiany wielkości jam i grubości ścian serca w sześciomiesięcznej obserwacji w badanej grupie.

Parametr	3 doba n=169		po 3 miesiącach n=156		po 6 miesiącach n=152		p
PK (mm)	26,5±4,0	28 (17-33)	25,4±3,0	27 (17-34)	25,0±3,0	26 (18-33)	NS
PMK r (mm)	11,7±1,9	11 (8-15)	11,1±1,5	11 (8-15)	11,1±1,0	11 (8-14)	NS
LK r (mm)	49,0±6,1	49 (29-59)	48,7±5,8	51 (30-62)	51,0±6,0	51 (31-66)	NS
TŚ r (mm)	11,5±2,4	11 (8-15)	11,3±2,0	11 (8-15)	11,0±1,1	11 (8-15)	NS
PMK s (mm)	16,5±2,1	17 (8-19)	16,1±1,8	16 (12-17)	16,1±2,3	16 (11-18)	NS
LK s (mm)	35,0±7,0	36 (31-50)	35,2±6,5	37 (33-52)	34,1±6,2	37 (34-53)	NS
TŚ s (mm)	16,3±1,4	16 (8-16)	16,1±2,0	16 (11-16)	16,0±2,2	16 (6-18)	NS
Ao (mm)	30,9±4,1	30 (18-39)	29,8±3,3	30 (18-40)	29,1±3,2	31 (18-39)	NS
LP (mm)	35,0±5,0	35 (19-45)	35,9±5,0	36 (19-47)	37,0±4,2	36 (18-50)	NS
LP (cm2)	13,8±1,2	12 (8-16)	14,1±1,3	13 (10-19)	14,4±1,5	14 (10-21)	NS

odpowiednio: średnia ± SD i mediana (wartość minimalna - maksymalna)

Tabela 4.6. Zmiany objętości jam serca w czasie sześciomiesięcznej obserwacji w badanej grupie.

Parametr	3 doba n=169	po 3 miesiącach n=156	po 6 miesiącach n=152	p
Objętość rozkurczowa LK (ml) – EDV	117±30 99 (31-40)	125±39 105 (40-248)	125,2±41 108 (41-256)	NS
EDV index (ml/m²) – EDVI	59±20	65,8±21	64,7±22	NS
Objętość skurczowa LK (ml) – ESV	51,6±21 42 (11-98)	53,1±20 44 (8-93)	56,2±25 45 (8-98)	NS
ESV index (ml/m²) – ESVI	25±9,5	27,1±11	28,1±13	NS
EDVI +20%		31 (20,0%)	32 (21,5%)	NS
ESVI +20%		29 (18,7%)	28 (18,5%)	NS

odpowiednio: wartości: n (%) lub średnia ± SD i mediana (wartość minimalna - maksymalna)

Masa lewej komory oraz indeks masy lewej komory również nie uległy istotnym zmianom po sześciu miesiącach od zawału serca (Tabela 4.7).

Tabela 4.7. Zmiany masy lewej komory w czasie sześciomiesięcznej obserwacji w badanej grupie.

Parametr	3 doba n=169	po 3 miesiącach n=156	po 6 miesiącach n=152	P
LVM(g)	227,5±54,5	225,7±55,8	229,6±54,7	NS
	219 (103-319)	220 (109-320)	220 (105-323)	
LVMi (g/m²)	121±32	123,4±31	124,1±28	NS
	112,5 (71-255)	114,5 (73-260)	115 (70-265)	

odpowiednio wartości: średnia± SD i mediana (wartość minimalna - maksymalna)

Ocena funkcji skurczowej

W grupie badanej w czasie sześciu miesięcy od zawału serca odnotowano zwiększenie frakcji wyrzutowej u 77 chorych (44,5%), u 26 chorych (15%) frakcja wyrzutowa nie uległa zmianie, a u 70 chorych (40,5%) stwierdzono zmniejszenie frakcji wyrzutowej. Poprawę odcinkowej funkcji skurczowej lewej komory ocenianą za pomocą WMSI stwierdzono u 102 badanych (59%). Funkcja skurczowa lewej komory, oceniana za pomocą dopplera tkankowego (średnia fala Sm), uległa pogorszeniu. Ocenę funkcji skurczowej lewej komory w czasie sześciomiesięcznej obserwacji przedstawiono w tabeli 4.8.

Tabela 4.8. Zmiany parametrów funkcji skurczowej lewej komory w czasie sześciomiesięcznej obserwacji w badanej grupie.

Parametr	3 doba n= 169	po 3 miesiącach n=156	po 6 miesiącach n=152	P
EF (%)	49,6±8 50 (33-72)	50,1±8,9 51 (25-69)	51±9,8 50 (30-70)	NS
WMSI	1,6±0,2* 1,5 (1,0-2,1)	1,35±0,26 1,35 (1,0-2,4)	1,3±0,3* 1,35 (1,0-2,4)	0,04*
Zaburzenia kurczliwości > 2 segmentów	125 (74) *	95 (61)	83 (55) *	0,004*
Średnia fala Sm	6,8±2,42* 6,7 (3,4-9,2)	6,05±2,12 6,0 (3,0-9,2)	6,00±2,06* 5,7 (3,0-9,1)	0,02*

odpowiednio wartości: n (%) lub średnia ± SD i mediana (wartość minimalna- maksymalna)

* wartość p pomiędzy wyszczególnionymi grupami

Ocena funkcji rozkurczowej LK

W całej badanej grupie stwierdzono pogorszenie funkcji rozkurczowej, obserwowano istotne wydłużenie czasu rozkurczu izowolumetrycznego i czasu deceleracji fali E. Przy użyciu dopplera tkankowego stwierdzono istotne zmniejszenie średniej fali Em i zwiększenie średniej fali Am ocenianych z przegrody międzykomorowej, ściany przedniej, bocznej, dolnej

i tylnej lewej komory. Stosunek Fali E/Em uległ istotnemu zwiększeniu w całej badanej grupie w ciągu sześciu miesięcy obserwacji (Tabela 4.9).

Tabela 4.9. Zmiany parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory w czasie sześciomiesięcznej obserwacji w badanej grupie.

Parametr	3 doba n= 169	po 3 miesiącach n= 156	po 6 miesiącach n=152	P
Fala E (cm/s)	65,9±15,5	63,9±13,5	64,0±16,1	NS
Fala A (cm/s)	64,9±16,8*	71,2±15,7	81,0±17,1*	0,01*
Fala E/A	1,1±0,4*	0,8±0,3	0,8±0,3*	0,05*
DCT (ms)	189,0±43,4*	212,0±44,2	214,1±46,0*	<0,0001*
IVRT (ms)	82,5±13,3*	90,1±17,0	90,3±16,0*	0,005*
Średnia fala Em	7,8±2,0*	6,4±2,2	6,3±1,9*	<0,0001*
Średnia fala Am	9,1±1,9	9,2±1,8	9,2±1,8	NS
Średnia fala E/Em	8,7±2,8*	9,8±2,8	10,2±2,7*	<0,0001*

odpowiednio wartości: średnia ± SD

* wartość p pomiędzy wyszczególnionymi grupami

Czas akceleracji napływu tętnicy płucnej (ACT) w czasie badania nie uległ istotnej zmianie i wynosił odpowiednio w trzeciej dobie 105,0±26,9 ms, po trzymiesięcznej obserwacji 107±28 ms, a po sześciu miesiącach 109±27 ms. Ciśnienie końcowoskurczowe w prawej komorze (RVSP) również nie różniło się istotnie pomiędzy kolejnymi badaniami i wynosiło 19,1±7,0 mmHg, 18,2±7,0 mmHg; 18,9±6,0 mmHg.

Przy wypisie ze szpitala oraz po trzech, sześciu i dwunastu miesiącach po zawale serca oceniono farmakoterapię w całej grupie badanej (Tabela 4.10). W czasie wizyty kontrolnej chorzy istotnie rzadziej stosowali leki z grupy β-adrenolityków, ACEI, statyn oraz klopidoogrel (zwłaszcza po dwunastu miesiącach od zawału). Większość badanych jako powód przerwania stosowania leków podała poczucie braku potrzeby ich stosowania, brak poczucia korzyści z ich stosowania lub zalecenie lekarza rodzinnego. Niewielka grupa zgłosiła wystąpienie objawów niepożądanych.

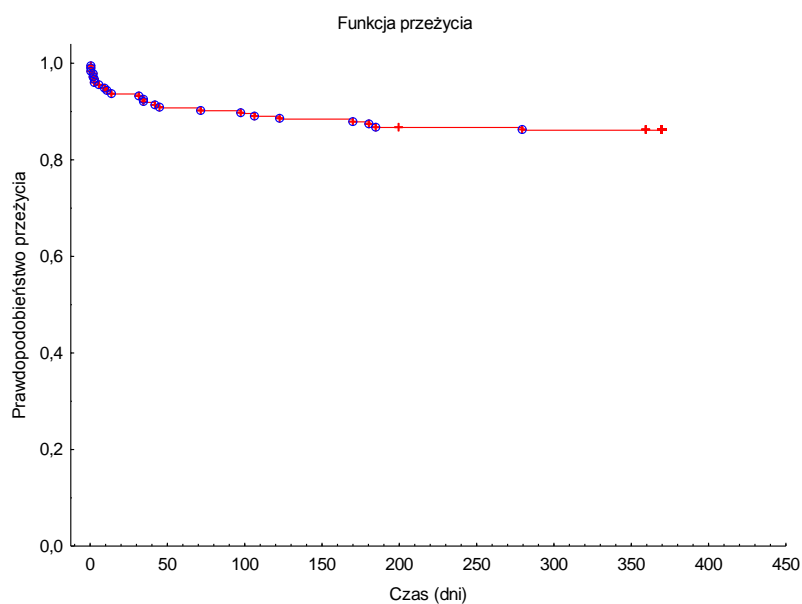
Tabela 4.10. Farmakoterapia w czasie dwunastomiesięcznej obserwacji w całej grupie.

Lek	Wypis n= 166	po 3 miesiącach n=156	po 6 miesiącach n=152	po 12miesiącach n= 149	p
ACEI	163 (98%)*	143 (92%)	135(89%)	119 (80%)*	<0,001*
β-adrenolityki	159 (96%)*	139 (89%)	134(88%)	122 (82%)*	0,001*
Aspiryna	166 (100%)*	155 (99%)	150 (98%)	144 (97%)*	0,02*
Klopidogrel	166 (100%)*	155 (99%)	106 (70%)	67 (45%)*	<0,0001*
Statyna	166 (100%)*	150 (96%)	147 (97%)	104 (70%)*	<0,0001*

odpowiednio wartości: n (%)

* wartość p pomiędzy wyszczególnionymi grupami

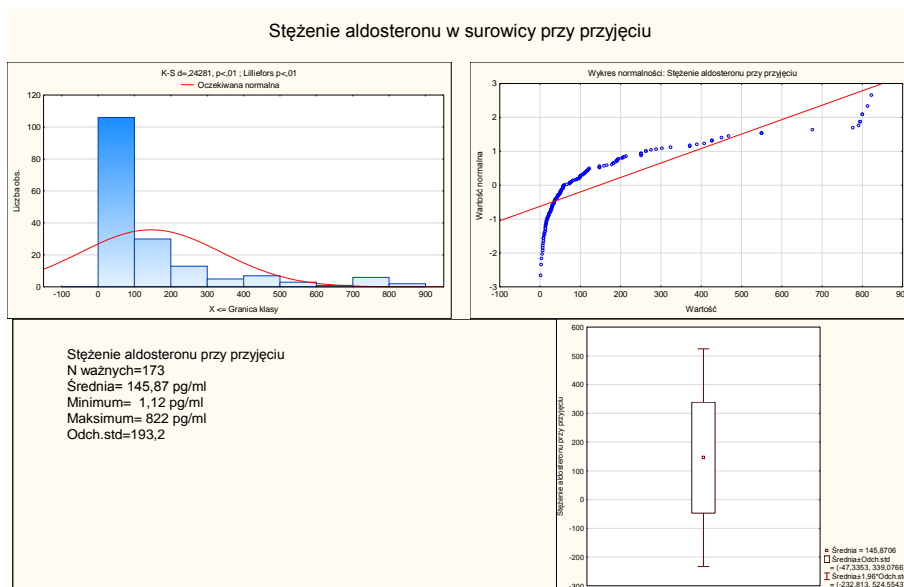
W czasie pobytu w szpitalu śmiertelność w całej grupie badanej wynosiła 4% (zgon 7 badanych); w czasie trzymiesięcznej obserwacji 9,8% (17 badanych), sześciomiesięcznej 12% (21 chorych), a po dwunastu miesiącach 13,8% (24 chorych).



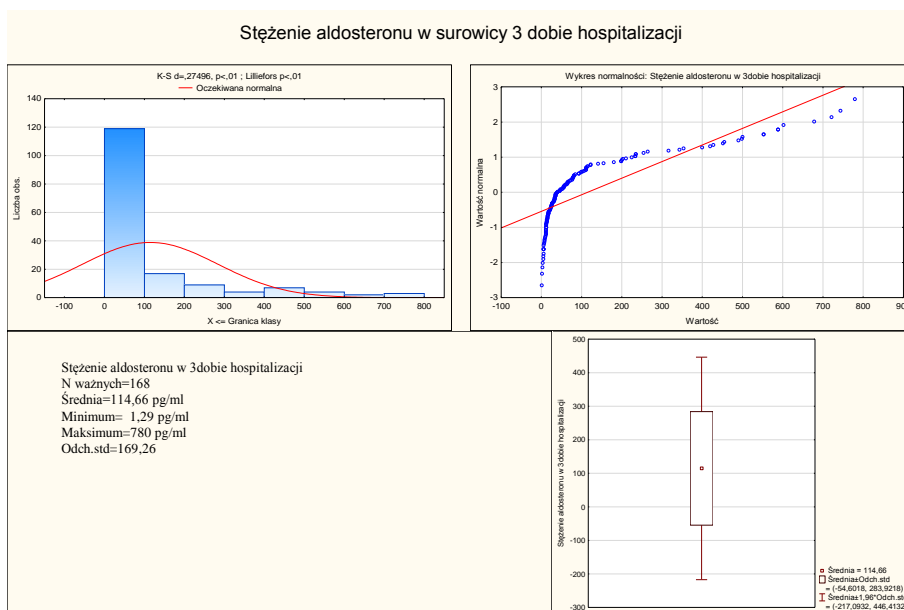
Rycina 4.3. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera wykreślona dla całej badanej grupy (n=173).

Stężenie aldosteronu w całej badanej grupie wynosiło odpowiednio:

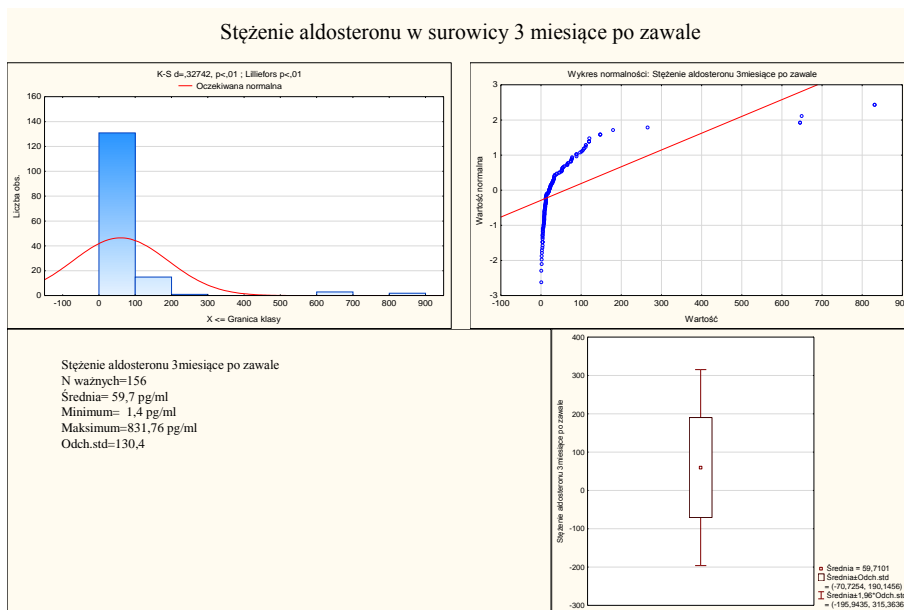
- przy przyjęciu: średnia 146 (1,12-822; mediana 59) pg/ml (Rycina 4.4),
- w trzeciej dobie hospitalizacji: średnia 114 (1,29-780; mediana 40,74) pg/ml (Rycina 4.5),
- po trzech miesiącach: średnia 60 (1,4-831; mediana 20,89) pg/ml (Rycina 4.6).



Rycina 4.4. Stężenie aldosteronu przy przyjęciu w całej badanej grupie (n=173).

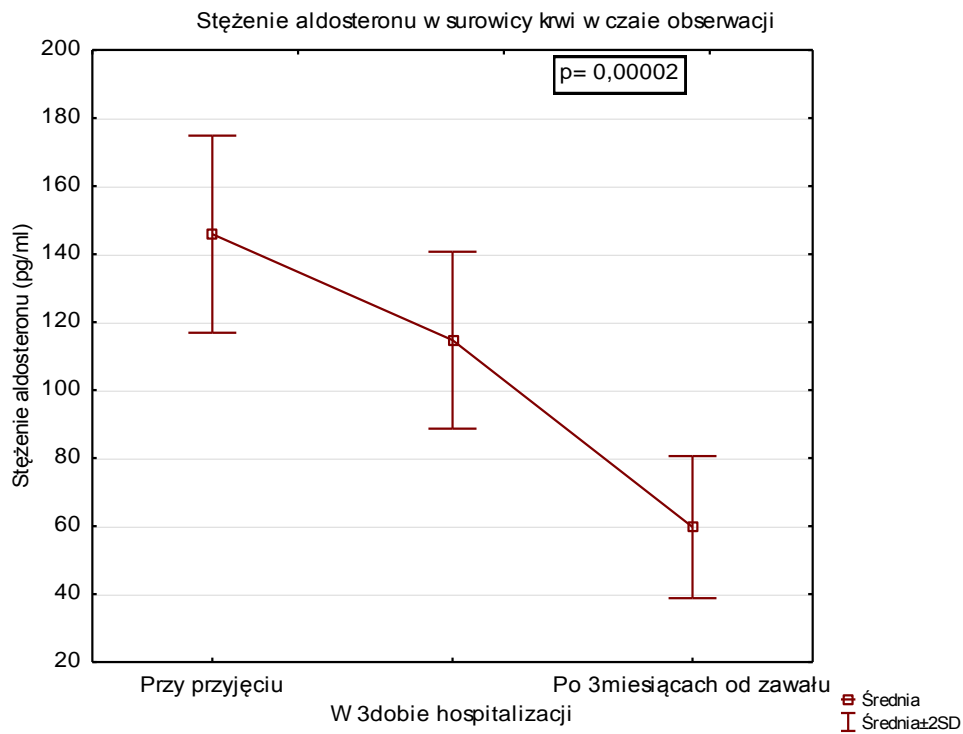


Rycina 4.5. Stężenie aldosteronu w badanej grupie w trzeciej dobie hospitalizacji (n=168).



Rycina 4.6. Stężenie aldosteronu w badanej grupie trzy miesiące po zawale serca (n=156).

Różnice pomiędzy pomiarami stężenia aldosteronu w poszczególnych dobach były istotne statystycznie ($p=0,00002$), z wyraźnym zmniejszeniem stężenia już w trzeciej dobie po zawale serca ($p=0,0085$) (patrz rycina 4.7).



Rycina 4.7. Stężenie aldosteronu w surowicy krwi oznaczone przy przyjęciu, w trzeciej dobie hospitalizacji i po trzech miesiącach od zawalu serca.

4.2. Analiza kwartylowa w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu

Badaną grupę podzielono w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu na cztery kwartyle:

1. Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44);
2. Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43);
3. Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43);
4. Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43).

Dane kliniczne badanych w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli 4.11 i 4.12. Większość parametrów, takich jak: wiek, płeć, wywiad rodzinny, czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej nie różniły się istotnie w poszczególnych kwartylach.

Opóźnienie rozpoczęcia leczenia (czas od początku bólu do rozpoczęcia diagnostyki inwazyjnej) było istotnie większe dla grupy 4 i wynosiło średnio 312 minut. Większy odsetek zawałów serca ściany przedniej występował u chorych w grupie 4 i 3 w porównaniu do pozostałych grup. Istotnie rzadziej u tych badanych stwierdzano klasę Killipa-Kimballa I przy przyjęciu. Wstrząs kardiogeny częściej występował u chorych w grupie 4, aczkolwiek różnica w porównaniu do pozostałych badanych nie była istotna statystycznie.

Tabela 4.11. Charakterystyka kliniczna poszczególnych grup w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu.

Parametr	Grupa 1 n=44	Grupa 2 n=43	Grupa 3 n=43	Grupa 4 n=43	p
Wiek (lata)	58,9±9,0	60,1±9,1	59,9±9,3	62±10,8	NS
Mężczyźni	35 (79,6)	35 (81,4)	31 (72,1)	33 (76,8)	NS
BMI (kg/m ²)	29,1±5,5	30,2±7,1	27,3±2,5	29,6±4,1	NS
Cukrzyca typu 2	5 (11,4)	5 (11,6)	9 (20,9)	12 (27,9)	NS
Nadciśnienie tętnicze	11 (25,0)	15 (34,9)	16 (37,2)	13 (30,2)	NS
Hipercholesterolemia (>5,2mmol/l)	23 (52,3)	18 (41,9)	24 (55,8)	26 (60,5)	NS
Palenie tytoniu	19 (43,2)	17 (39,5)	20 (46,5)	23 (53,5)	NS
Wywiad rodzinny	12 (27,2)	13 (30,2)	12 (27,9)	14 (32,5)	NS
Przewlekła choroba wieńcowa	13 (29,5)	12 (27,9)	16 (37,2)	12 (27,9)	NS
Miażdżycy tętnic obwodowych	6 (11,6)	6 (14,0)	7 (16,3)	9 (20,9)	NS
Przebyty udar mózgu	2 (4,5)	2 (4,7)	4 (9,3)	3 (7,0)	NS
ACEI	7 (15,9)	8 (18,6)	4 (9,3)	5 (11,6)	NS

odpowiednio wartości: n (%) lub średnia ± SD

[Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]

Tabela 4.12. Wybrane parametry kliniczne w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu.

Parametr	Grupa 1 n=44	Grupa 2 n=43	Grupa 3 n=43	Grupa 4 n=43	p
Czas trwania bólu (min.)	229±175*	232±154	275±203	312±308*	0,042*
Zawał serca ściany przedniej	10 (22,7)*#	12 (27,9)	20 (46,5) #	20 (46,5) *	0,03*#
Klasa Killipa-Kimballa I	39 (88,6) *	37 (86,0)	33 (76,7)	27 (62,8) *	<0,001*
Klasa Killipa-Kimballa II i III	5 (11,4)	5 (11,6)	7 (16,3)	12 (27)	NS
Wstrząs kardiogeny	1 (2,3)	1 (2,3)	3 (6,9)	4 (9,3)	NS
IABP	0	1 (2,3)	3 (6,9)	5 (11,9)	NS
Częstość pracy serca (imp./min)	81,1±13,0	78,4±12,7	81,1±12,3	88,3±23,0	NS
SBP (mmHg)	141±26	138±28	142±27	135±22	NS
DBP (mmHg)	78±12	79±19,1	85±19,7	86±12,8	NS

odpowiednio wartości: n (%) lub średnia ± SD; *porównanie grupy 1 i 4; # porównanie grupy 1 i 3 [Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]

Wybrane parametry laboratoryjne przedstawiono w tabeli 4.13. Stężenie i aktywności markerów martwicy mięśnia sercowego (troponiny I, CPK, CK-MB) były istotnie mniejsze u chorych w najniższym kwartylu aldosteronu (grupa 1). Podobnie istotnie statystycznie mniejsze stężenie kreatyniny oraz większy GFR notowano w tej grupie badanych.

Tabela 4.13. Wybrane parametry laboratoryjne w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu.

Parametr	Grupa 1 n=44	Grupa 2 n=43	Grupa 3 n=43	Grupa 4 n=43	p
CPK_{max} (U/l)	1640±906*	2700±1678	2100±1700	3060±2010*	0,04*
CKMB_{max} (U/l)	274±186*	399±195	390±296	503±274*	0,07*
TnI_{max} (ng/ml)	15,4±8,6*	27,2±5,7	27,4±8,7	29,7±6,5*	0,02*
AIAT (U/l)	38±15	37±19	46±12	55±12	NS
AspAT (U/l)	22±10	52±12	60±19	62±18	NS
Cholesterol całkow. (mmol/l)	5,8±0,8	6,2±0,9	6,1±1,9	6,1±2,1	NS
LDL (mmol/l)	4,0±0,8	4,1±1,9	4,2±0,9	4,1±1,1	NS
HDL (mmol/l)	1,2±0,5	1,2±0,8	1,2±0,2	1,1±0,5	NS
TG (mmol/l)	1,5±0,7	1,7±0,8	2,0±1,1	2,0±0,8	NS
Leukocyty (nG/l)	10,5±5,8	10,9±4,1	11,1±3,5	11,8±4,2	NS
Glukoza przy przyjęciu (mmol/l)	8,1±3,1	8,1±0,9	8,1±1,8	8,1±2,9	NS
Glukoza na czczo (mmol/l)	5,9±1,2	6,1±1,1	5,7±2,1	6,1±1,5	NS
Kreatynina (μmol/l)	77,3±7,0*	89,6±15,8	92,2±29,1	94,2±25,0*	0,04*
Mocznik (mmol/l)	4,3±0,8	6,2±0,7	6,8±4,7	6,5±4,1	NS
GFR met. CG (ml/min)	95,0±12,1*	76,7±12,1	74,1±7,8	69,2±8,1*	0,07*
Albumina (mg/dl)	37,5±4,5	38,2±3,7	39,0±3,2	38,7±4,1	NS
Sód (mmol/l)	141,0±2,4	140,0±4,1	140,2±4,6	141,4±4,1	NS
Potas (mmol/l)	4,3±0,4	4,3±0,5	4,2±0,5	4,1±0,8	NS
Fibrynogen (mg/dl)	361±253	369±208	437±205	358±143	NS

odpowiednio wartości: średnia ± SD; *porównanie grupy 1 i 4

[Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]

Oceniane w badaniu elektrokardiograficznym parametry były porównywalne dla całej badanej grupy i nie różniły się istotnie pomiędzy poszczególnymi kwartylami. Normalizacja odcinka ST w badaniu elektrokardiograficznym wykonanym 60 minut po zabiegu istotnie rzadziej występowała w grupie 4 (tabela 4.14)

Tabela 4.14. Wybrane parametry elektrokardiograficzne w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu.

Parametr	Grupa 1 n=44	Grupa 2 n=43	Grupa 3 n=43	Grupa 4 n=43	p
Max uniesienie ST przed PCI (mm)	3,2± 2,1	3,4±2,0	3,3±2,3	3,5±2,1	NS
Σ uniesień ST przed PCI (mm)	9,6±6,3	9,2±6,4	10,1±2,3	11,2±5,3	NS
Redukcja max uniesienia ST po PCI (%)	77±26	73±26	70±22	60,6±26	NS
Wskaźnik Sokolowa	17±6	17,4±5	18±6	18,1±6	NS
Normalizacja ST (>70%)	34 (77) *	32 (74) •	31 (72)	22(51) **	0,04* 0,047•
Patologiczny załamek Q	23 (51)	23(53)	21 (51)	19 (44)	NS

odpowiednio wartości: n (%) lub średnia ± SD; *porównanie grupy 1 i 4; • porównanie grupy 2 i 4 [Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]

Parametry hemodynamiczne oceniane w badaniu angiograficznym, takie jak przepływ TIMI na początku badania i po zabiegu, liczba zajętych chorobowo naczyń wieńcowych, liczba wszczepionych stentów w tym stentów DES, jak i częstość stosowanych w trakcie inwazyjnego leczenia inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Skuteczność zabiegu w poszczególnych kwartylach była porównywalna i wynosiła ok. 98%. Podstawowe dane angiograficzne umieszczono w tabeli 4.15.

Tabela 4.15. Parametry hemodynamiczne w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu.

Parametr	Grupa 1 n=44	Grupa 2 n=43	Grupa 3 n=43	Grupa 4 n=43	p
Tętnica dozawalowa:					
LAD	12 (27)	14 (33)	20 (47)	21 (48)	NS
RCA	25 (57)	22 (51)	14 (33)	15 (35)	NS
LCX	7 (16)	7 (16)	9 (18)	5 (16)	NS
Liczba chorych naczyń:					
choroba jednego naczynia	28 (63)	25 (58)	30 (69)	26 (54)	NS
choroba trójnaczyńniowa	5 (11,3)	5 (11,6)	6 (13,9)	6 (13,9)	NS
TIMI przed PCI:					
TIMI – 0	25(57)	23 (53)	29 (67)	31 (74)	NS
TIMI – 1	5 (11,3)	6 (13,9)	6 (13,9)	5 (11,6)	NS
TIMI – 2	9 (20,5)	11 (25,6)	6 (13,9)	5 (11,6)	NS
TIMI – 3	5 (11,3)	3 (6,9)	2 (4,6)	2 (4,6)	NS
TIMI 3 po PCI	38 (86)	36 (84)	35 (81)	30 (70)	NS

odpowiednio wartości: n (%) lub średnia ± SD [Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]

Badanie echokardiograficzne wykonane w trzeciej dobie hospitalizacji nie wykazało istotnych statystycznie różnic w poszczególnych grupach w zakresie wymiarów skurczowych i rozkurczowych lewej komory, grubości ścian, wymiarów skurczowych i rozkurczowych prawej komory, a także wymiaru lewego przedsionka (tabela 4.16).

Tabela 4.16. Ocena echokardiograficzna w trzeciej dobie w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu.

Parametr	Grupa 1 n=44	Grupa 2 n=43	Grupa 3 n=41	Grupa 4 n=41	p
PK (mm)	22,3±3,8	24,5±4,3	24,5±4,3	24,3±3,8	NS
PMK r (mm)	11,4±1,3	11,1±1,1	11,3±1,1	11,2±1,3	NS
PMK s (mm)	15,0±1,6	15,6±1,7	16,1±1,7	15,9±1,6	NS
LK r (mm)	47,1±7,1	48,4±5,4	47,5±6,2	48,5±7,6	NS
LK s (mm)	33,2±6,4	34,2±6,7	34,2±5,7	34,9±6,4	NS
TŚ r (mm)	10,8±1,3	10,9±1,0	11,1±1,5	11,5±1,3	NS
TŚ s (mm)	16,9±1,3	16,4±1,5	16,3±1,1	16,8±1,5	NS
Ao (mm)	31,8±4,5	31,2±3,9	31,2±3,9	31,8±4,5	NS
LP (mm)	37,9±4,2	37,2±5,3	37,2±5,3	37,9±4,2	NS

odpowiednio wartości: średnia ± SD

[Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]

W badaniu echokardiograficznym wykonanym po trzech i po sześciu miesiącach od zawału nie obserwowano istotnych zmian w wielkościach jam serca w poszczególnych grupach chorych. W grupie z najwyższym stężeniem aldosteronu przy przyjęciu, w badaniu po sześciu miesiącach obserwowano nieistotne powiększenie wymiaru lewego przedsionka w stosunku do pozostałych grup (tabela 4.17 i 4.18).

Tabela 4.17. Ocena echokardiograficzna po trzech miesiącach w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu.

Parametr	Grupa 1 n=43	Grupa 2 n=40	Grupa 3 n=38	Grupa 4 n=36	p
PK (mm)	22,3±3,8	24,5±4,3	24,5±4,3	24,3±3,8	NS
PMK r (mm)	11,4±1,3	11,1±1,1	11,3±1,1	11,2±1,3	NS
PMK s (mm)	15,0±1,6	16,1±1,7	16,1±1,7	15,9±1,6	NS
LK r (mm)	47,1±7,0	48,9±5,4	47,5±6,2	49,9±9,0	NS
LK s (mm)	33,2±6,4	34,2±6,7	34,2±5,7	34,9±6,4	NS
TŚ r (mm)	10,8±1,3	10,9±1,0	11,1±1,5	11,5±1,3	NS
TŚ s (mm)	15,2±1,3	16,1±1,5	16,3±1,3	16,8±1,5	NS
Ao (mm)	31,8±4,5	31,2±3,9	31,4±3,9	31,3±4,5	NS
LP (mm)	35,8±4,2	36,2±5,3	37,2±5,3	38,0±5,6	NS

odpowiednio wartości: średnia ± SD

[Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]

Tabela 4.18. Ocena echokardiograficzna po sześciu miesiącach w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu.

Parametr	Grupa 1 n=43	Grupa 2 n=39	Grupa 3 n=38	Grupa 4 n=32	p
PK (mm)	22,3±3,8	24,5±4,3	24,5±4,3	24,3±3,8	NS
PMK r (mm)	11,6±1,3	11,2±1,1	11,3±1,1	11,2±1,3	NS
PMK s (mm)	15,0±1,6	15,7±1,7	16,1±1,7	15,9±1,6	NS
LK r (mm)	47,1±7,0	48,9±5,4	48,8±6,2	50,1±7,6	NS
LK s (mm)	33,2±6,4	34,2±6,7	34,2±5,7	35,4±6,4	NS
TŚ r (mm)	10,8±1,3	11,9±1,0	11,2±1,5	11,5±1,3	NS
TŚ s (mm)	16,9±1,3	16,4±1,5	16,3±1,1	16,8±1,5	NS
Ao (mm)	31,8±4,5	31,2±3,9	31,2±3,9	31,8±4,5	NS
LP (mm)	35,7±4,2*	37,2±5,3	39,0±5,3	42,0±4,2*	0,06*

odpowiednio wartości: średnia ± SD, *porównanie grupy 1 i 4;

[Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]

W badaniu echokardiograficznym po trzech i sześciu miesiącach od zawału serca w grupie z wysokim stężeniem aldosteronu przy przyjęciu stwierdzono większe upośledzenie funkcji rozkurczowej: obserwowano istotne wydłużenie czasu rozkurczu izowolumetrycznego i czasu deceleracji fali E w porównaniu pozostałych grup (tabela 4.19, 4.20, 4.21). Przy użyciu dopplera tkankowego stwierdzono istotnie mniejszą średnią falę Em, a większą średnią falę Am niż oceniane parametry w pozostałych grupach. Stosunek Fali E/Em był

również istotnie wyższy w tej grupie badanych w badaniu echokardiograficznym wykonanym po trzech i sześciu miesiącach. Dane przedstawiono w tabelach 4.19, 4.20, 4.21.

Tabela 4.19. Różnice w parametrach oceny funkcji rozkurczowej w trzeciej dobie w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu.

Parametr	Grupa 1 n=44	Grupa 2 n=43	Grupa 3 n=41	Grupa 4 n=41	p
Fala E (cm/s)	61,2±12,0	62,1±15,1	62,5±5,0	63,2±16,1	NS
Fala A (cm/s)	64,0±16,1	64,3±15,3	65,1±15,4	65,0±17,1	NS
Fala E/A	0,8±0,4	0,8±0,6	0,8±0,2	0,8±0,3	NS
DCT (ms)	182±51*	189±49	198±45	201±46*	<0,0001*
IVRT (ms)	78±12*	77±13	76±13	87±16*	0,002*
Średnia fala Em	6,3±1,5	6,3±1,5	6,3±1,7	6,3±1,4	NS
Średnia fala Am	8,4±1,1	8,3±1,4	8,3±1,8	8,6±1,5	NS
Średnia fala E/Em	10,3±2,4	10,3±2,5	10,3±11,4	10,3±2,9	NS

odpowiednio wartości: średnia ± SD; *porównanie grupy 1 i 4;

[Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]

Tabela 4.20. Różnice w parametrach oceny funkcji rozkurczowej w trzymiesięcznej obserwacji w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu.

Parametr	Grupa 1 n=43	Grupa 2 n=40	Grupa 3 n=38	Grupa 4 n=36	p
Fala E (cm/s)	65,1±12,0	64,0±15,0	63,5±15,0	62,2±16,1	NS
Fala A (cm/s)	66,2±16,1*	65,3±7,3	74,2±15,4	81,1±17,0*	0,03*
Fala E/A	1,0±0,3	0,9±0,4	0,9±0,2	0,8±0,3	NS
DCT (ms)	189±51*	190±49	201,3±45	214±46*	<0,0001*
IVRT (ms)	76±11*	84±13	89±13	94±16*	0,002
Średnia fala Em	7,5±1,5*	7,1±1,6	6,5±1,2	6,1±1,4*	0,04
Średnia fala Am	7,9±1,9*	8,5±1,4	9,1±1,8	9,4±1,8*	0,02
Średnia fala E/Em	8,6±2,4*	9,0±2,5	9,8±2,4	10,2±2,9*	0,04

odpowiednio wartości: średnia ± SD; *porównanie grupy 1 i 4;

[Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]

Tabela 4.21. Różnice w parametrach oceny funkcji rozkurczowej w sześciomiesięcznej obserwacji w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu.

Parametr	Grupa 1 n=43	Grupa 2 n=39	Grupa 3 n=38	Grupa 4 n=32	p
Fala E (cm/s)	65,2±12,0	64,0±15,0	63,5±15,0	63,1±16,2	NS
Fala A (cm/s)	72,1±16,1*	78,3±7,3	78,2±15,4	86,0±17,2*	0,04*
Fala E/A	0,9±0,3	0,8±0,4	0,8±0,2	0,7±0,3	NS
DCT (ms)	189±42*#	195±49	211±45#	227±46*	<0,0001* 0,008#
IVRT (ms)	78±12*	86±13	88±13	94±16*	0,002*
Średnia fala Em	7,1±1,5*	6,9±1,6	6,1±1,2	5,8±1,4*	0,04*
Średnia fala Am	8,5±1,1*	8,6±1,4	9,1±1,8	9,6±1,5*	0,05*
Średnia fala E/Em	9,1±2,4*	9,2±2,5	10,4±1,4	11,0±2,9*	0,04*

odpowiednio wartości: n (%) lub średnia ± SD; *porównanie grupy 1 i 4; # porównanie grupy 1 i 3 [Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]

W grupie z wysokim stężeniem aldosteronu przy przyjęciu stwierdzono istotnie upośledzoną funkcję skurczową lewej komory ocenianą za pomocą dopplera tkankowego (średnia fala Sm), bardziej nasilone odcinkowe zaburzenia kurczliwości oceniane za pomocą WMSI w porównaniu do grupy chorych o niskim stężeniu aldosteronu przy przyjęciu. Częściej występowała też u tych badanych niekorzystna przebudowa lewej komory określana 20% zwiększeniem objętości końcoworozkurczowej. Różnice te odnotowano w badaniu echokardiograficznym wykonanym po trzech miesiącach i utrzymywały się one w ocenie po sześciu miesiącach. Frakcja wyrzucania lewej komory była nieistotnie mniejsza w grupie 4. Ocena funkcji skurczowej lewej komory w poszczególnych kwartylach w czasie trzymiesięcznej i sześciomiesięcznej obserwacji przedstawiono w tabeli 4.22, 4.23, 4.24.

Tabela 4.22. Echokardiograficzna ocena funkcji skurczowej lewej komory w trzeciej dobie zawału w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu.

Parametr	Grupa 1 n=44	Grupa 2 n=44	Grupa 3 n=41	Grupa 4 n=38	p
EF (%)	50,9±8,0	51,0±8,2	50,8±8,3	50,9±7,3	NS
WMSI	1,4±0,2	1,4±0,3	1,4±0,3	1,4±0,4	NS
Zaburzenia kurczliwości > 2 segmentów	23 (52)	23 (52)	24 (58)	25 (66)	NS
Średnia fala Sm	6,5±0,8	6,5±0,5	6,4±0,9	6,2±0,4	NS
LVM (g)	225±54	226±55	225±54	225±55	NS
LVMi (g/m ²)	111±32	112±32	111±31	112±28	NS

odpowiednio wartości: n (%) lub średnia ± SD

[Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]

Tabela 4.23. Echokardiograficzna ocena funkcji skurczowej lewej komory po trzech miesiącach od zawału w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu.

Parametr	Grupa 1 n=43	Grupa 2 n=40	Grupa 3 n=38	Grupa 4 n=36	p
EF (%)	51,8±8,0	51,4±8,2	50,3±8,3	49,0±7,3	NS
WMSI	1,2±0,2	1,2±0,3	1,3±0,3	1,5±0,4	0,004
Zaburzenia kurczliwości > 2 segmentów	22 (52) *	23 (58)	24 (63)	26 (72) *	0,02*
Średnia fala Sm	6,7±0,8*	6,5±0,5	6,5±0,9	6,0±0,4*	0,04*
EDV+20%	5 (11,7) *	6 (15,0)	7 (18,4)	13 (36,1) *	0,04*
ESV+20%	6 (13,9)	7 (17,5)	7 (18,4)	9 (25,0)	NS
LVM(g)	227,5±54,5	227,5±54,5	225,7±55,8	229,6±55,0	NS
LVMi (g/m ²)	113±32	114±32	113±31	116±28	NS

odpowiednio wartości: n (%) lub średnia ± SD; *porównanie grupy 1 i 4;

[Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]

Tabela 4.24. Echokardiograficzna ocena funkcji skurczowej lewej komory po sześciu miesiącach od zawału w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu.

Parametr	Grupa 1 n=43	Grupa 2 n=39	Grupa 3 n=38	Grupa 4 n=32	p
EF (%)	52,8±8,1	51,9±8,2	51,9±8,3	49,1±7,3	NS
WMSI	1,2±0,2*	1,3±0,2	1,3±0,4	1,6±0,2*	0,02*
Zaburzenia kurczliwości > 2 segmentów	19 (44) *	20 (51)	20 (53)	24 (75) *	0,06
Średnia fala Sm	6,9±0,7*	6,9±0,6	6,7±0,3	5,7±0,7*	0,04*
EDV+20%	5 (11,6) *	7 (17,9)	7 (18,4)	11 (34,4) *	0,05*
ESV+20%	5 (11,6)	7 (17,9)	7 (18,4)	9 (28,1)	NS
LVM (g)	224,5±54,5	225,5±54,5	223,7±55,8	229,6±55,1	NS
LVMi (g/m ²)	113±12	113±32	114±31	115±28	NS

odpowiednio wartości: n (%) lub średnia ± SD; *porównanie grupy 1 i 4;

[Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]

W czasie pobytu w szpitalu istotnie statystycznie częściej w grupie 4 (najwyższy kwartyl) obserwowano zdarzenia niepożądane: zgon, groźne arytmie komorowe (występujące po 12 godzinach od rewaskularyzacji) i nowo zdiagnozowaną niewydolność serca. Zgon nastąpił u 5 badanych (11,6%) w grupie 4, 2 badanych (4,6%) zmarło w grupie 3, natomiast w czasie pobytu szpitalnego nie zmarł żaden badany w grupie 2 i 1 (p=0,018). Arytmie komorowe (migotanie komór, utrwalony i nieutrwalony częstoskurcz komorowy) wystąpiły u 8 chorych (18,6%) w grupie 4, odpowiednio po 1 chorym w grupach 1 i 2 – 2,3% oraz u 4 chorych w grupie 3 (p=0,039). Ostrą niewydolność serca w okresie szpitalnym stwierdzono u 5 chorych (11,6%) z grupy 4; 2 z grupy 3 (4,6%) i nie stwierdzono jej u żadnego chorego z grupy 1 i 2 (p=0,02) (patrz rycina 4.8).

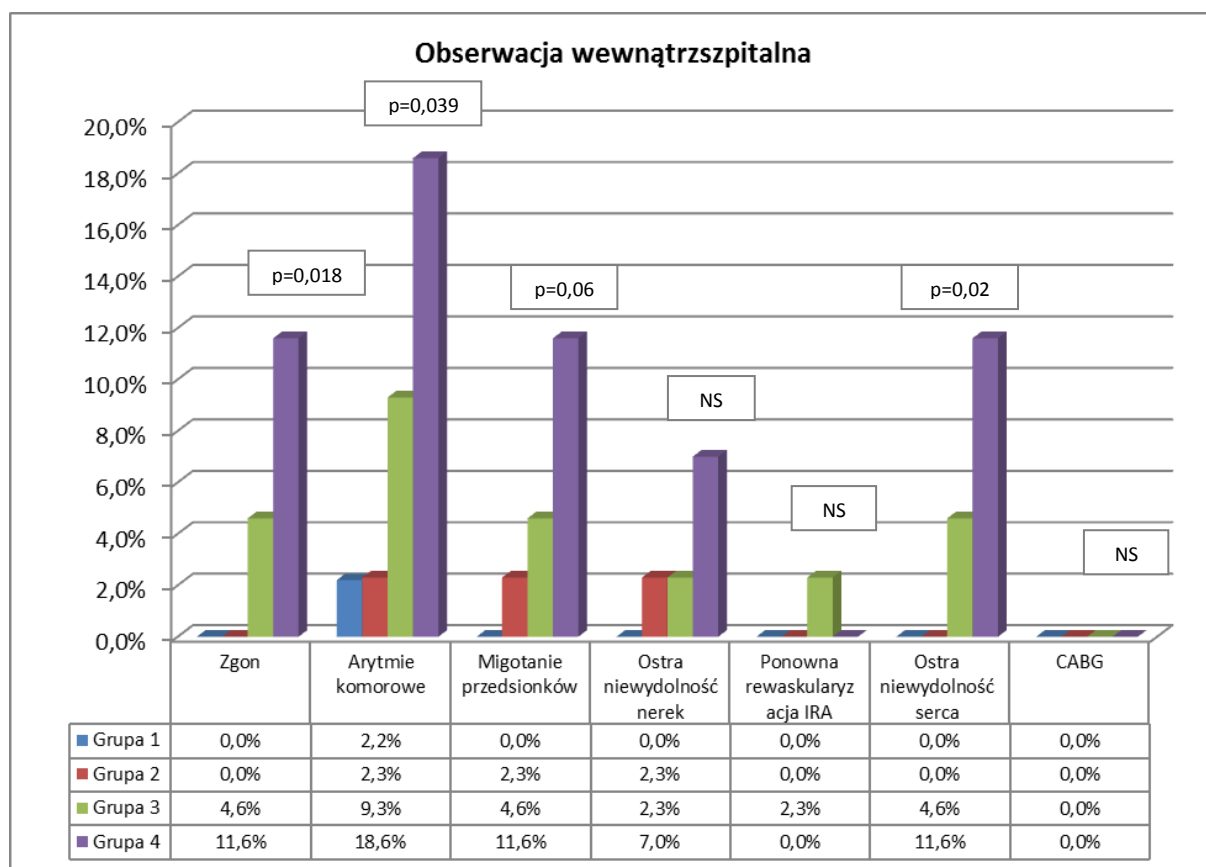
Zalecona farmakoterapia przy wypisie ze szpitala nie różniła się istotnie w poszczególnych grupach. Tabela 4.25

Tabela 4.25. Farmakoterapia przy wypisie ze szpitala w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu.

Parametr	Grupa 1 n=44	Grupa 2 n=43	Grupa 3 n=41	Grupa 4 n=38	p
ACEI	43 (98)	42 (98)	40 (98)	38 (100)	NS
B- adrenolityki	42 (95)	40 (93)	41 (100)	36 (94)	NS
Aspiryna	44 (100)	43 (100)	41 (100)	38 (100)	NS
Klopidogrel	44 (100)	43 (100)	41 (100)	38 (100)	NS
Statyna	44 (100)	43 (100)	41 (100)	38 (100)	NS
Diuretyki	0 (0)	1 (2,3)	3 (7,3)	4 (11,6)	NS
Spironolakton	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	2 (5,2)	NS
Eplerenon	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	1 (2,6)	NS

odpowiednio wartości: n (%)

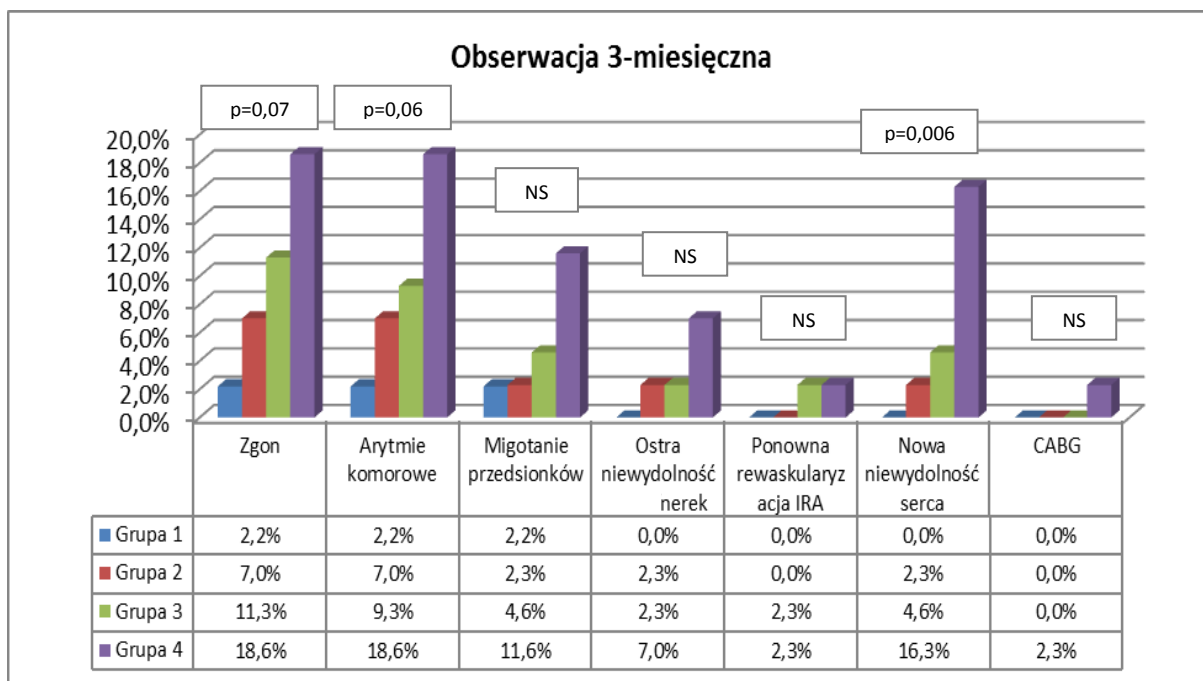
[Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]



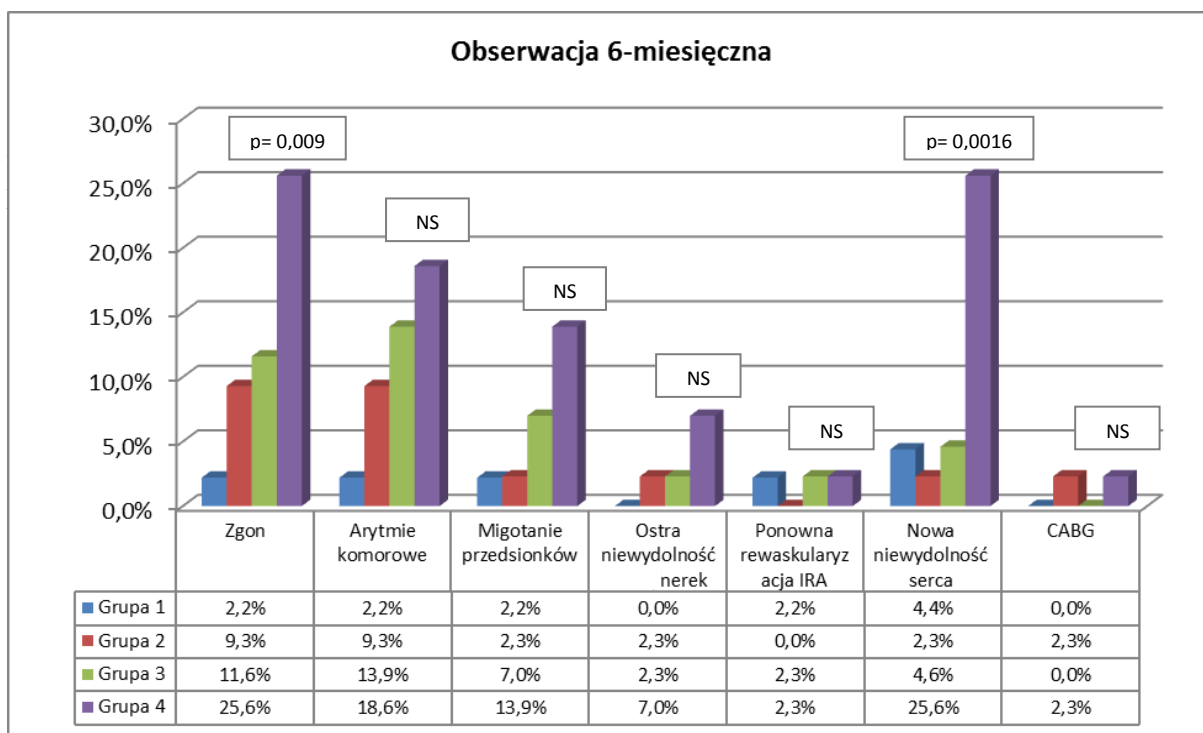
Rycina 4.8. Zdarzenia niepożądane w czasie hospitalizacji dla poszczególnych kwartyli stężenia aldosteronu przy przyjęciu [Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)].

W trakcie obserwacji, w okresie trzech, sześciu oraz dwunastu miesięcy po zawale serca utrzymywała się istotna różnica śmiertelności w grupie 4 w stosunku do pozostałych badanych (p=0,03), narastała różnica w odsetku chorych z objawową niewydolnością serca

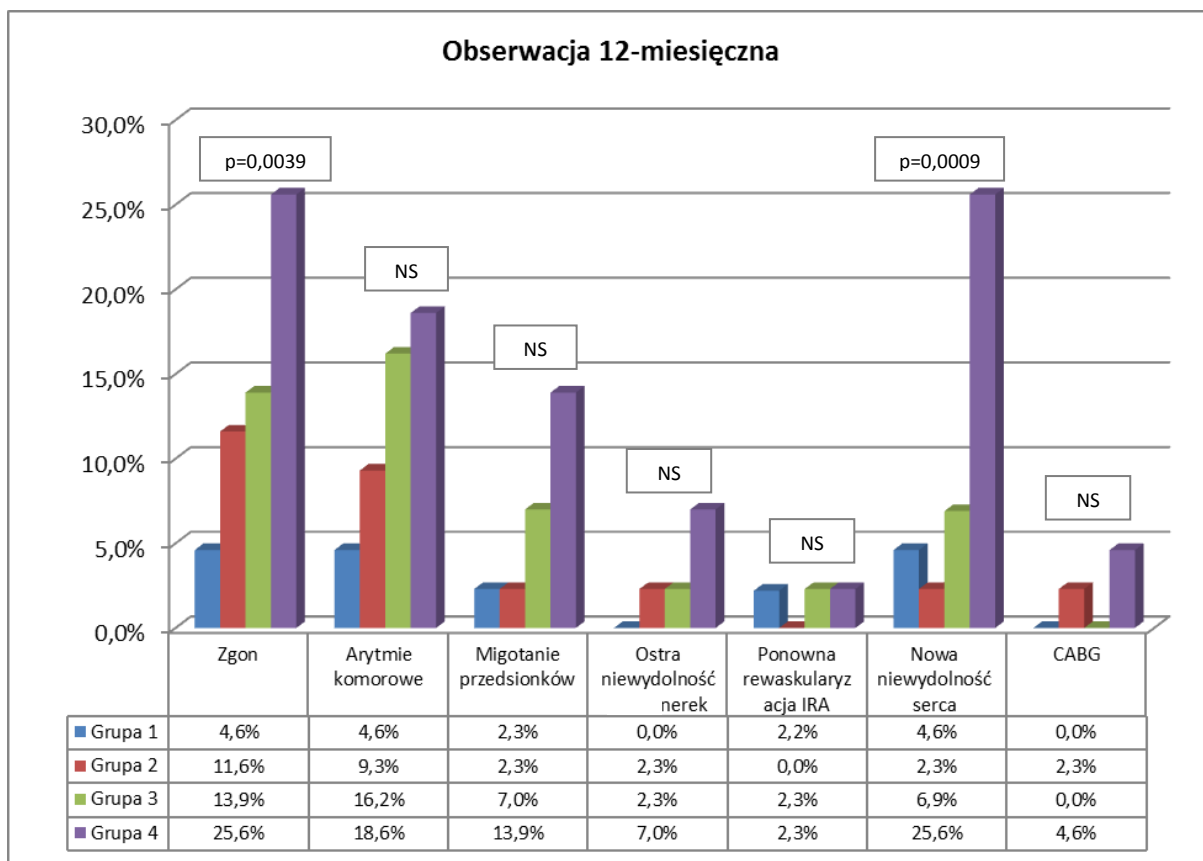
($p < 0,0001$). Nie stwierdzono nowych epizodów niewydolności nerek, natomiast różnica w odsetku arytmii komorowych (migotanie komór, utrwalony i nieutrwalony częstoskurcz komorowy) nie była istotna statystycznie (patrz rycina 4.9, 4.10, 4.11).



Rycina 4.9. Zdarzenia niepożądane w czasie trzymiesięcznej obserwacji dla poszczególnych kwartyli stężenia aldosteronu przy przyjęciu [Grupa 1: $< 28,2$ pg/ml (n=44); Grupa 2: $\geq 28,2$ pg/ml < 61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥ 61 pg/ml < 182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥ 182 pg/ml (n= 43)]

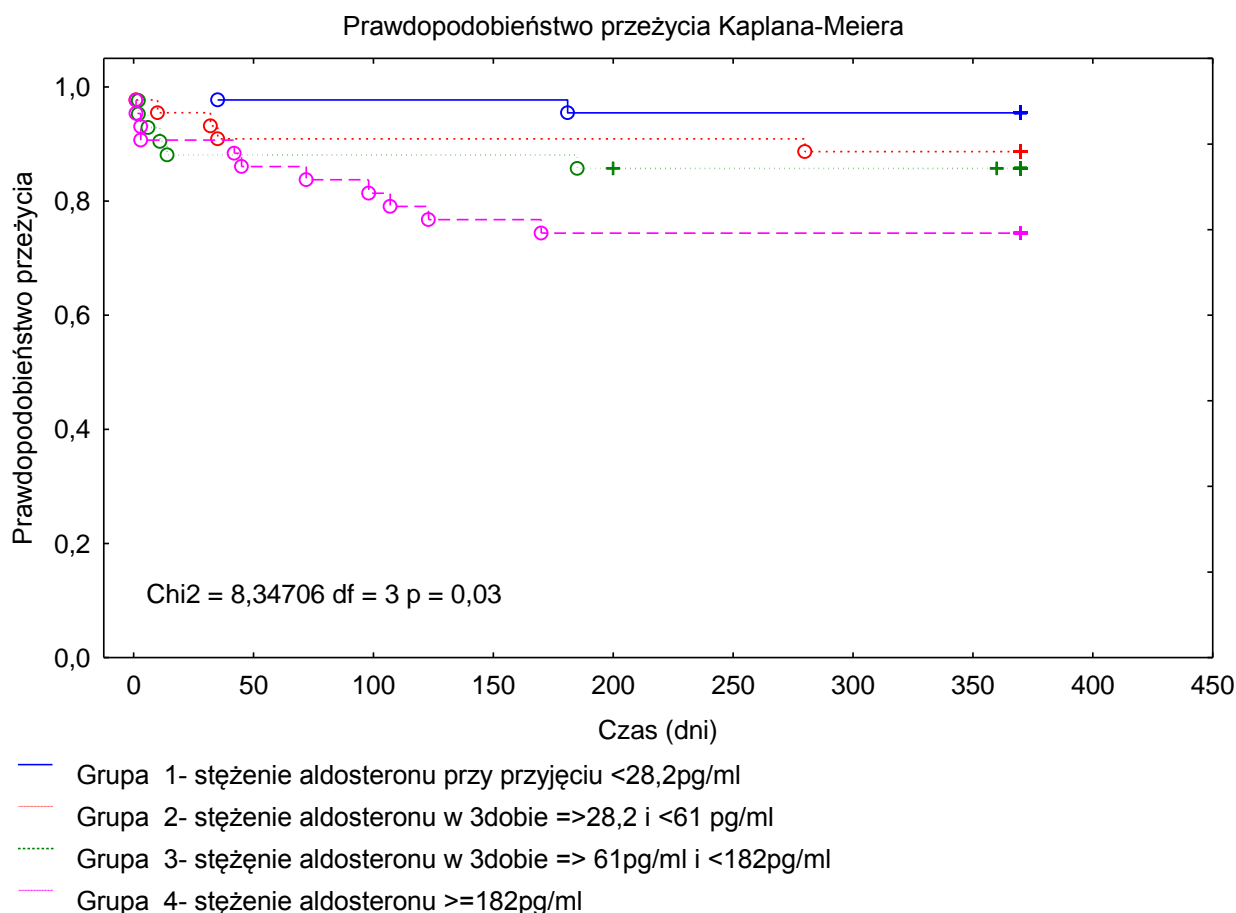


Rycina 4.10. Zdarzenia niepożądane w czasie sześciomiesięcznej obserwacji dla poszczególnych kwartyli stężenia aldosteronu przy przyjęciu [Grupa 1: $< 28,2$ pg/ml (n=44); Grupa 2: $\geq 28,2$ pg/ml < 61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥ 61 pg/ml < 182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥ 182 pg/ml (n= 43)]



Rycina 4.11. Zdarzenia niepożądane w czasie 12-miesięcznej obserwacji dla poszczególnych kwartyli stężenia aldosteronu przy przyjęciu [Grupa 1: <28,2 pg/ml (n=44); Grupa 2: ≥28,2 pg/ml <61 pg/ml (n=43); Grupa 3: ≥61 pg/ml <182 pg/ml (n=43); Grupa 4: ≥182 pg/ml (n= 43)]

W obserwacji odległej po dwunastu miesiącach zgromadzono dane dotyczące wszystkich chorych (wizyta w szpitalu, kontakt telefoniczny z chorymi lub ich rodzinami). Udokumentowano 24 przypadki zgonów wśród badanych. Jak ilustruje krzywa Kaplana-Meiera wykreślona prawdopodobieństwo przeżycia w grupie 1 wynosiło 95,4%, w grupie 2 88,4%, w grupie 3 86,1%, a w grupie 4 74,4%. Wysokie stężenie aldosteronu przy przyjęciu (grupa 4) związane było z istotnie wyższą śmiertelnością odległą ($p=0,039$) (patrz rycina 4.12).



Rycina 4.12. Analiza przeżycia chorych w obserwacji odległej w zależności od stężenia aldosteronu przy przyjęciu (poszczególne kwartyle).

Dla całej badanej grupy wykonano analizę wieloczynnikową, do której włączono zmienne, których poziom istotności w analizie jednowymiarowej, uwzględniającej zgon, jako punkt końcowy, osiągnął wartość $p < 0,1$. Do czynników wpływających na przeżycie należały: wiek, cukrzyca w wywiadzie, zawał przedniej ściany serca, klasa ostrej niewydolności serca według Killipa-Kimballa >1 , maksymalna aktywność CPK, stężenie aldosteronu przy przyjęciu, wielkość opóźnienia od momentu bólu do wdrożenia leczenia. Niezależnymi czynnikami rokowniczymi w analizie wieloczynnikowej były: cukrzyca [OR 6,57 (CI 2,09- 20,68), $p=0,001$], zawał serca ściany przedniej [OR 4,05 (CI 1,4- 11,7), $p=0,009$], klasa Killipa-Kimballa > 1 [OR 6,38 (CI 2,26- 18), $p=0,0004$], stężenie aldosteronu przy przyjęciu [OR 5,78 (CI 1,02- 31), $p=0,04$].

4.3. Analiza kwartyłowa w zależności od stężenia aldosteronu w trzeciej dobie hospitalizacji

Wszystkie powyższe analizy statystyczne wykonano ponownie dla stężenia aldosteronu oznaczanego w trzeciej dobie zawału serca. Badaną grupę 168 chorych (5 badanych zmarło w pierwszych trzech dniach hospitalizacji) podzielono w zależności od stężenia aldosteronu na cztery kwartyły – podgrupy po 42 badanych każda:

- 1. Grupa 1: $<16,99$ pg/ml (n=42);**
- 2. Grupa 2: $\geq 16,99$ pg/ml $<40,74$ pg/ml (n=42);**
- 3. Grupa 3: $\geq 40,74$ pg/ml $<112,2$ pg/ml (n=42);**
- 4. Grupa 4: $\geq 112,2$ pg/ml (n= 42).**

Parametry kliniczne, takie jak: wiek, płeć, wywiad rodzinny, czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej nie różniły się istotnie w poszczególnych kwartyłach stężenia aldosteronu oznaczanego w trzeciej dobie hospitalizacji.

Wybrane parametry kliniczne, laboratoryjne, elektrokardiograficzne i angiograficzne, które różniły się istotnie w analizie kwartyłowej dla stężenia aldosteronu przy przyjęciu przedstawiono dla poszczególnych kwartyli aldosteronu oznaczonego w trzeciej dobie w tabeli 4.26.

Tabela 4.26. Wybrane parametry kliniczne, laboratoryjne, elektrokardiograficzne i angiograficzne w zależności od stężenia aldosteronu w trzeciej dobie hospitalizacji.

Parametr	Grupa 1 n=42	Grupa 2 n=42	Grupa 3 n=42	Grupa 4 n=42	p
Czas trwania bólu (min.)	210±133 180 (80-720)	263±216 180 (50-720)	241±185 185 (60-720)	277±210 210 (60-120)	NS
Zawała serca ściany przedniej	9 (21,5)	14 (33,3)	17(40,5)	19 (45,2)	NS
Klasa Killipa-Kimballa I	38 (90,4) *	36 (85,7)	34 (81,0)	29 (69,0) *	0,07*
Klasa Killipa-Kimballa (II, III)	4 (9,5)	6 (14,3)	6 (14,3)	10 (23,8)	NS
Wstrząs kardiogeny	0 (0)	0 (0)	2 (6,9)	3(9,3)	NS
CPK_{max} (U/l)	1952 ±1650* 1687 (413-6540)	2270±1369 2094 (321-6324)	2740+1700 2420 (302-5400)	3360±2800* 2655 (302-10733)	0,08*
CKMB_{max} (U/l)	273±238* 161 (31-762)	348±242 235 (35-966)	406±239 385 (38-770)	524±416* 524 (38-1456)	0,05*
TnI_{max} (ng/ml)	19,4±8,6* 8,5 (3,6-50,0)	25,2±5,7 13,5 (5,5-50,0)	27,4±8,7 15 (3,8-50,0)	29,7±6,5* 16,5 (3,8-50,0)	0,06*
Kreatynina (µmol/l)	80,3±7,0*	88,6±15,8	88,1±29,1	88,2±25,0*	0,08*
Mocznik (mmol/l)	4,3±0,8	6,2±0,7	6,8±4,7	6,5±4,1	NS
GFR met. CG (ml/min.)	98,0±12,1	78,7±12,0	75,1±7,8	68,2±8,1	NS
Normalizacja ST (>70%)	34 (81)*	32 (76)	31 (74)	22 (50) *	0,02*

odpowiednio wartości: n (%) i/lub średnia ± SD i mediana (wartości minimalne-maksymalne); *porównanie grupy 1 i 4;

[Grupa 1: <16,99 pg/ml (n=42); Grupa 2: ≥16,99 pg/ml <40,74 pg/ml (n=42); Grupa 3: ≥40,74 pg/ml <112,2 pg/ml (n=42); Grupa 4: ≥112,2 pg/ml (n= 42)]

Funkcja rozkurczowa lewej komory oceniana w badaniu echokardiograficznym po trzech i sześciu miesiącach od zawału serca w grupie z wysokim stężeniem aldosteronu była bardziej upośledzona niż w pozostałych grupach: obserwowano istotne wydłużenie czasu rozkurczu izowolumetrycznego i czasu deceleracji fali E (tabela 4.27, 4.28, 4,29). Przy użyciu dopplera tkankowego stwierdzono istotnie mniejszą średnią falę Em, a większą średnią falę Am niż oceniane parametry w pozostałych grupach. Stosunek Fali E/Em był również istotnie wyższy w tej grupie chorych w badaniu echokardiograficznym wykonanym po trzech i sześciu miesiącach (tabela 4.27, 4.28, 4,29).

Tabela 4.27. Różnice w parametrach oceny funkcji rozkurczowej w trzeciej dobie w zależności od stężenia aldosteronu w trzeciej dobie hospitalizacji.

Parametr	Grupa 1 n=42	Grupa 2 n=42	Grupa 3 n=42	Grupa 4 n=42	p
Fala E (cm/s)	67±12	65±15	65±5	64±16	NS
Fala A (cm/s)	63±17	65±13	64±15	65±17	NS
Fala E/A	1,1±0,4	1,0±0,6	1,0±0,2	0,9±0,2	NS
DCT (ms)	180±41*	182±43	198±45	206±46*	<0,0001*
IVRT (ms)	76±13*	78±14	79±13	87±16*	0,002*
Średnia fala Em	7,9±1,5	7,8±1,5	7,4±1,7	7,1±1,4	NS
Średnia fala Am	7,8±1,9	8,0±1,8	8,7±1,8	9,3±1,5	NS
Średnia fala E/Em	8,2±2,4	8,4±2,7	8,6±2,4	8,9±2,9	NS

odpowiednio wartości: średnia ± SD; *porównanie grupy 1 i 4

[Grupa 1: <16,99 pg/ml (n=42); Grupa 2: ≥16,99 pg/ml <40,74 pg/ml (n=42); Grupa 3: ≥40,74 pg/ml <112,2 pg/ml (n=42); Grupa 4: ≥112,2 pg/ml (n= 42)]

Tabela 4.28. Różnice w parametrach oceny funkcji rozkurczowej w trzymiesięcznej obserwacji w zależności od stężenia aldosteronu w trzeciej dobie hospitalizacji.

Parametr	Grupa 1 n=40	Grupa 2 n=42	Grupa 3 n=40	Grupa 4 n=34	p
Fala E (cm/s)	65±12	65±15	65±15	62±16	NS
Fala A (cm/s)	67±16*	66±13*	69±15	82±17*	0,03*•
Fala E/A	1,0±0,3	0,9±0,4	0,9±0,2	0,8±0,3	NS
DCT (ms)	187±51*	189±49*	201±45	214±46*•	<0,0001*•
IVRT (ms)	75±11*	84±13	89±13	94±16*	0,002*
Średnia fala Em	7,5±1,5*	7,1±1,6	6,9±1,2	6,0±1,4*	0,03*
Średnia fala Am	7,9±1,9*	8,5±1,4	9,1±1,8	9,4±1,8*	0,02*
Średnia fala E/Em	8,6±2,4*	9,0±2,5	9,6±2,4	11,2±3,0*	0,02*

odpowiednio wartości: średnia ± SD; *porównanie grupy 1 i 4; • porównanie grupy 2 i 4

[Grupa 1: <16,99 pg/ml (n=42); Grupa 2: ≥16,99 pg/ml <40,74 pg/ml (n=42); Grupa 3: ≥40,74 pg/ml <112,2 pg/ml (n=42); Grupa 4: ≥112,2 pg/ml (n= 42)]

Tabela 4.29. Różnice w parametrach oceny funkcji rozkurczowej w sześciomiesięcznej obserwacji w zależności od stężenia aldosteronu w trzeciej dobie hospitalizacji.

Parametr	Grupa 1 n=40	Grupa 2 n=41	Grupa 3 n=40	Grupa 4 n=31	p
Fala E (cm/s)	65±12	64±15	64±15	63±16	NS
Fala A (cm/s)	72,1±16,1*	78,3±11,3	78,2±15,4	81,1±16,5*	0,05*
Fala E/A	0,9±0,3	0,8±0,4	0,8±0,2	0,7±0,3	NS
DCT (ms)	190±42*	195±49	211,3±45	228±46*	<0,0001*
IVRT (ms)	79±12*	86±13	88±13	98±16*	0,004*
Średnia fala Em	7,1±1,5*	6,9±1,6	6,1±1,2	5,8±1,4*	0,04*
Średnia fala Am	8,5±1,1*	8,6±1,4	9,1±1,8	9,6±1,5*	0,05*
Średnia fala E/Em	9,0±2,4*	9,1±2,5	9,4±1,4	11,4±2,9*	0,04*

odpowiednio średnia ± SD; *porównanie grupy 1 i 4
 [Grupa 1: <16,99 pg/ml (n=42); Grupa 2: ≥16,99 pg/ml <40,74 pg/ml (n=42); Grupa 3: ≥40,74 pg/ml <112,2 pg/ml (n=42); Grupa 4: ≥112,2 pg/ml (n= 42)]

W grupie chorych z wysokim stężeniem aldosteronu w trzeciej dobie stwierdzono istotnie bardziej upośledzoną funkcję skurczową lewej komory ocenianą za pomocą dopplera tkankowego (średnia fala Sm) oraz WMSI w porównaniu do grupy z niskim jego stężeniem. Częściej występowała też w tej grupie chorych niekorzystna przebudowa lewej komory określana 20% zwiększeniem objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej, jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Różnice te odnotowano w badaniu echokardiograficznym wykonanym po trzech miesiącach i utrzymywały się one w ocenie po sześciu miesiącach. Frakcja wyrzucania lewej komory była nieistotnie niższa w grupie badanych z najwyższego kwartyła. Ocenę funkcji skurczowej lewej komory w poszczególnych kwartyłach w czasie trzymiesięcznej i sześciomiesięcznej obserwacji przedstawiono w tabeli 4.30 i 4.31.

Tabela 4.30. Echokardiograficzna ocena funkcji skurczowej lewej komory po trzech miesiącach od zawału w zależności od stężenia aldosteronu w trzeciej dobie hospitalizacji.

Parametr	Grupa 1 n=40	Grupa 2 n=42	Grupa 3 n=40	Grupa 4 n=34	p
EF (%)	51,9±8,0	51,7±8,2	50,9±8,2	49,1±7,9	NS
WMSI	1,2±0,2*	1,2±0,2	1,2±0,3	1,5±0,4*	0,03*
Zaburzenia kurczliwości > 2 segmentów	20 (50) *	21 (58)	25 (63)	29 (85) *	0,005*
Średnia fala Sm	6,8±0,5*	6,7±0,5	6,6±0,9	6,0±0,4*	0,04*
EDVI+20%	5 (12,5) *	7 (16,7)	7 (17,5)	12 (35,3) *	0,07*
ESVI+20%	5 (12,5)	7 (16,7)	7 (17,5)	10 (29,4)	NS
LVM(g)	227,5±54,5	227,5±54,5	225,7±55,8	229,6±55,0	NS
LVMi (g/m ²)	113±32	114±32	113±31	116±28	NS

odpowiednio średnia ± SD; *porównanie grupy 1 i 4

[Grupa 1: <16,99 pg/ml (n=42); Grupa 2: ≥16,99 pg/ml <40,74 pg/ml (n=42); Grupa 3: ≥40,74 pg/ml <112,2 pg/ml (n=42); Grupa 4: ≥112,2 pg/ml (n= 42)]

Tabela 4.31. Echokardiograficzna ocena funkcji skurczowej lewej komory po sześciu miesiącach od zawału w zależności od stężenia aldosteronu w trzeciej dobie hospitalizacji.

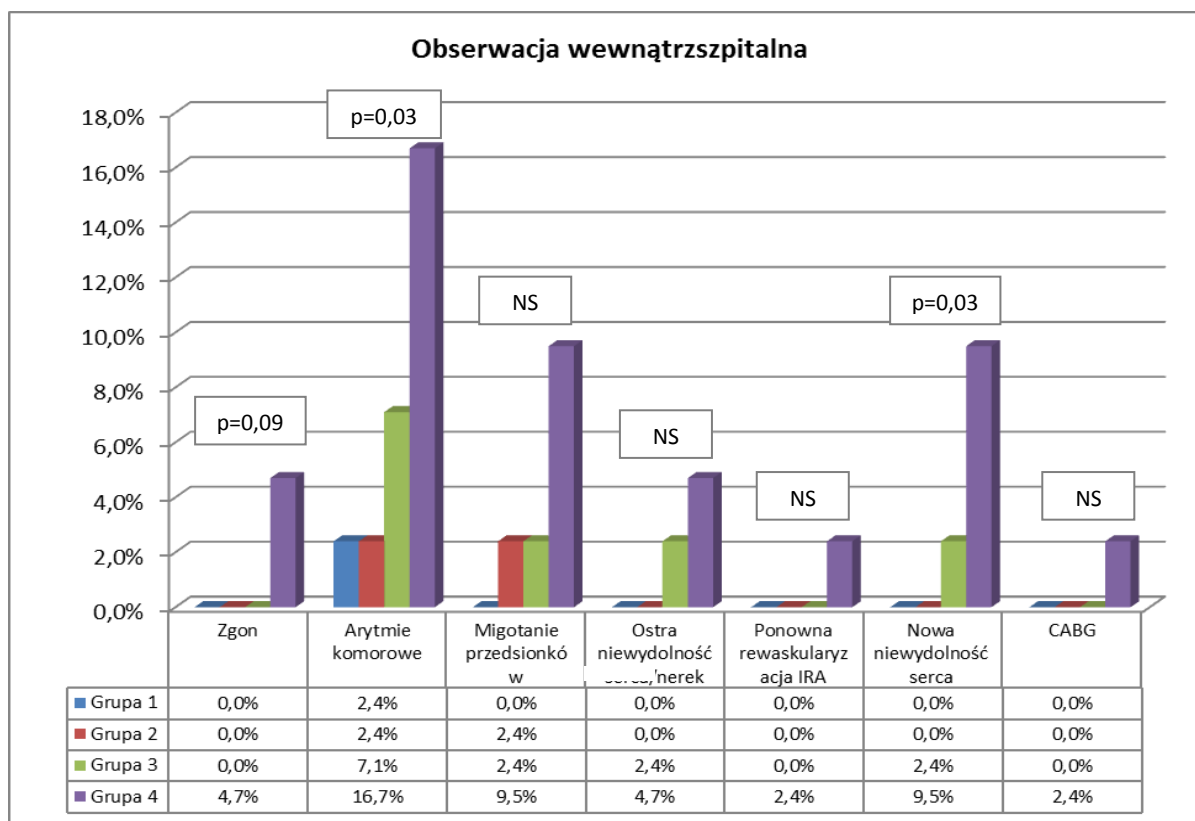
Parametr	Grupa 1 n=40	Grupa 2 n=41	Grupa 3 n=40	Grupa 4 n=31	p
EF (%)	52,8±8,5	51,9±8,2	51,2±8,3	49,3±7,9	NS
WMSI	1,2±0,2*	1,2±0,2*	1,3±0,4	1,5±0,2*	0,03*•
Zaburzenia kurczliwości >2 segmentów	19 (44) *	20 (49)	20 (50)	24 (77) *	0,06*
Średnia fala Sm	6,7±0,7*	6,8±0,6	6,7±0,3	5,7±0,7*	0,04*
EDVI+20%	5 (12,5) *	5 (12,2) •	7 (17,5)	11(35,5)* •	0,04*•
ESVI+20%	5 (12,5)	6 (14,6)	7 (17,5)	10 (32)	NS
LVM(g)	223,5±54	224±53,5	224,6±53,8	228,6±55	NS
LVMi (g/m ²)	112,12±31	112,5±32	114,6±31	115,7±27	NS

odpowiednio średnia ± SD; *porównanie grupy 1 i 4; • porównanie grupy 2 i 4

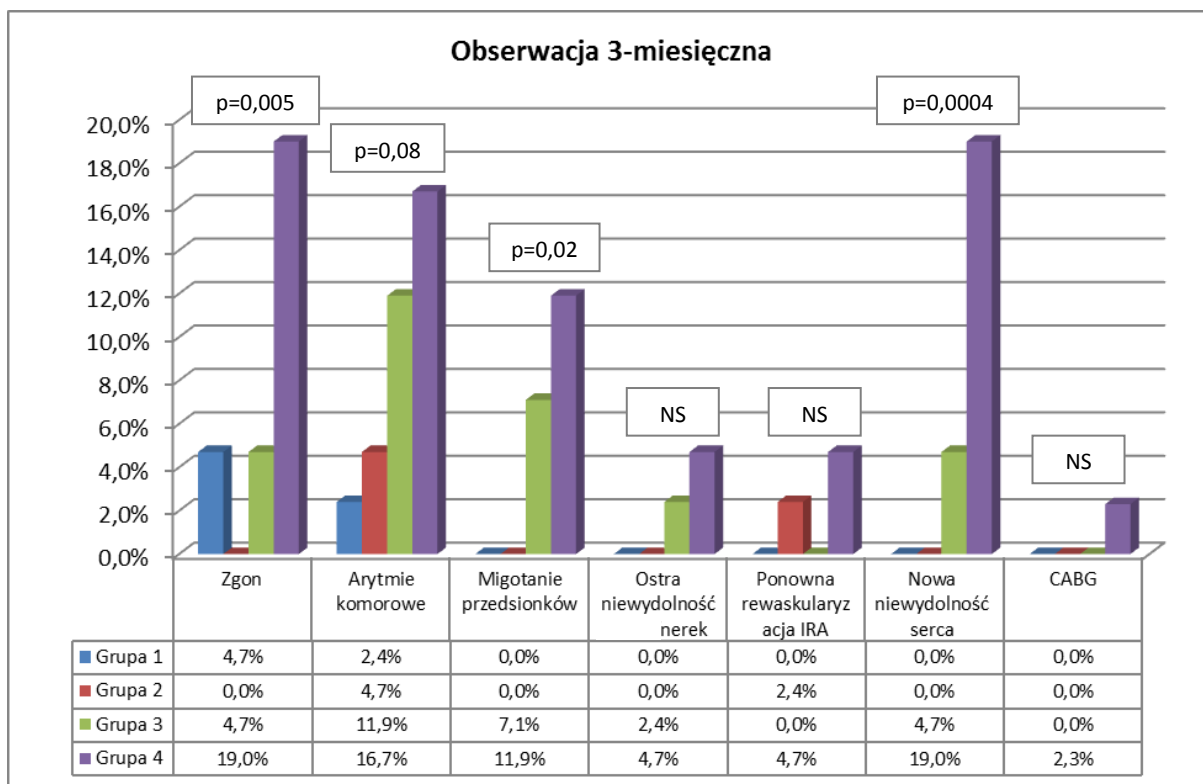
[Grupa 1: <16,99 pg/ml (n=42); Grupa 2: ≥16,99 pg/ml <40,74 pg/ml (n=42); Grupa 3: ≥40,74 pg/ml <112,2 pg/ml (n=42); Grupa 4: ≥112,2 pg/ml (n= 42)]

W czasie pobytu w szpitalu istotnie statystycznie częściej w grupie 4 (najwyższy kwartyl) w porównaniu do pozostałych grup chorych obserwowano zdarzenia niepożądane: zgon, groźne arytmie komorowe i nowo zdiagnozowaną niewydolność serca. Zgon po trzeciej dobie hospitalizacji stwierdzono u 2 chorych (11,6%) w grupie 4 (5 chorych zmarło przed upływem trzeciej doby i nie było włączonych do wykonywanej analizy), natomiast w pozostałych grupach nie zmarł żaden z badanych, różnica ta nie była istotna statystycznie.

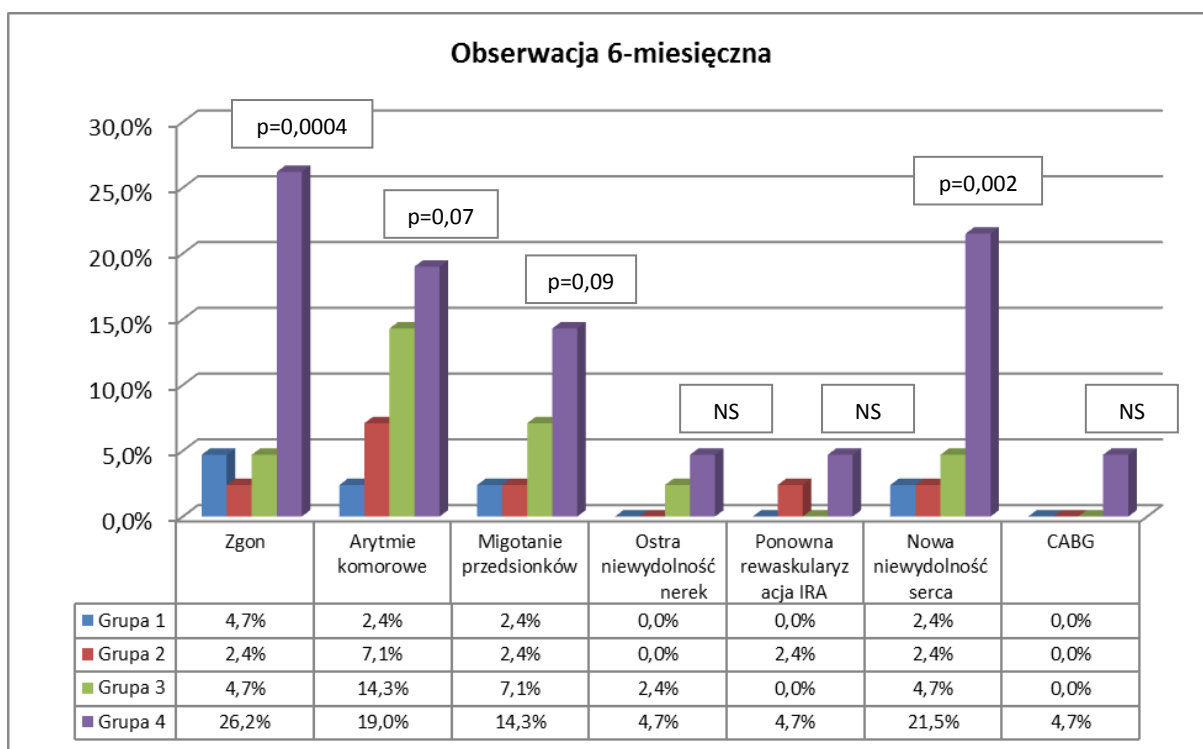
Arytmie komorowe (migotanie komór, utrwalony i nieutrwalony częstoskurcz komorowy) wystąpiły u 7 badanych (16,7%) w grupie 4 i odpowiednio po 1 badanym w grupach 1 i 2 (2,4%) oraz u 3 (7,1%) badanych w grupie 3 ($p=0,035$). Ostrą niewydolność serca w okresie szpitalnym stwierdzono u 4 chorych (9,5%) z grupy 4 i u 1 (2,4%) chorego z grupy 3 ($p=0,03$) (patrz rycina 4.13).



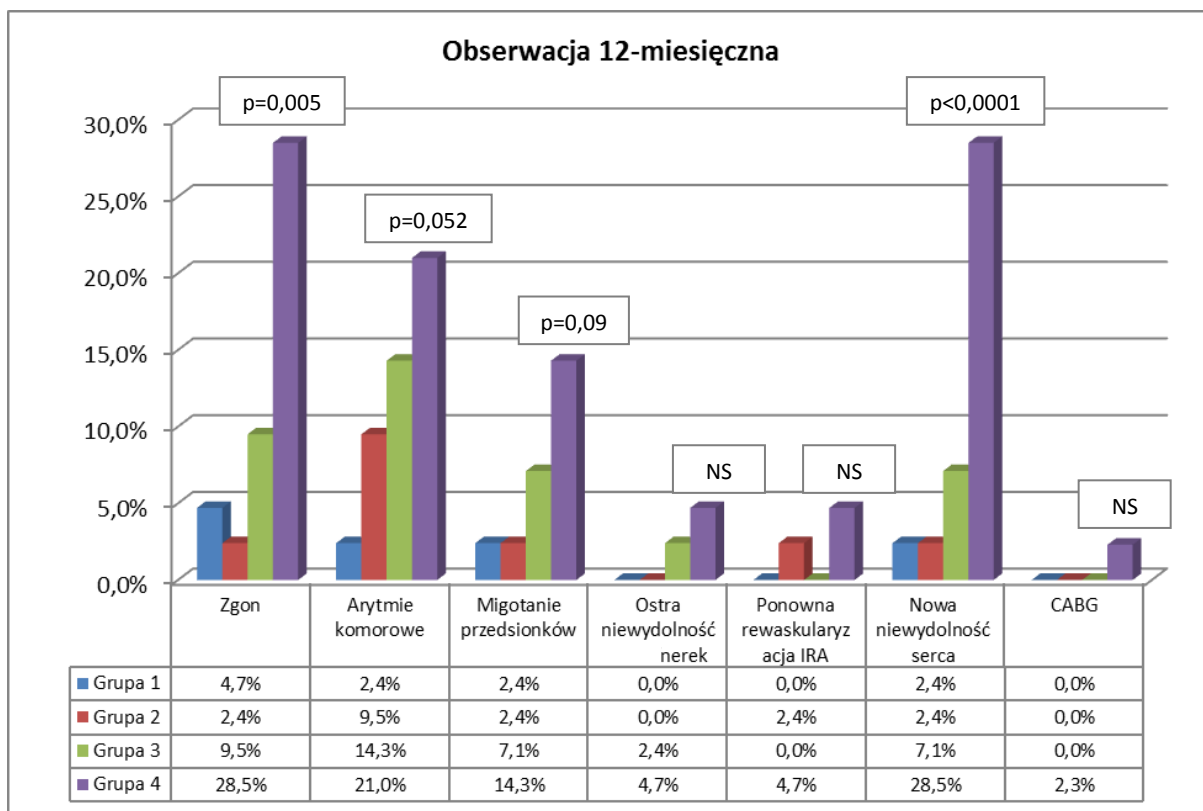
Rycina 4.13. Zdarzenia niepożądane w czasie hospitalizacji dla poszczególnych kwartyli stężenia aldosteronu oznaczonego w trzeciej dobie hospitalizacji [Grupa 1: $<16,99$ pg/ml ($n=42$); Grupa 2: $\geq 16,99$ pg/ml $<40,74$ pg/ml ($n=42$); Grupa 3: $\geq 40,74$ pg/ml $<112,2$ pg/ml ($n=42$); Grupa 4: $\geq 112,2$ pg/ml ($n=42$)].



Rycina 4.14. Zdarzenia niepożądane w trzymiesięcznej obserwacji dla poszczególnych kwartyli stężenia aldosteronu oznaczonego w trzeciej dobie hospitalizacji [Grupa 1: <16,99 pg/ml (n=42); Grupa 2: ≥16,99 pg/ml <40,74 pg/ml (n=42); Grupa 3: ≥40,74 pg/ml <112,2 pg/ml (n=42); Grupa 4: ≥112,2 pg/ml (n= 42)].

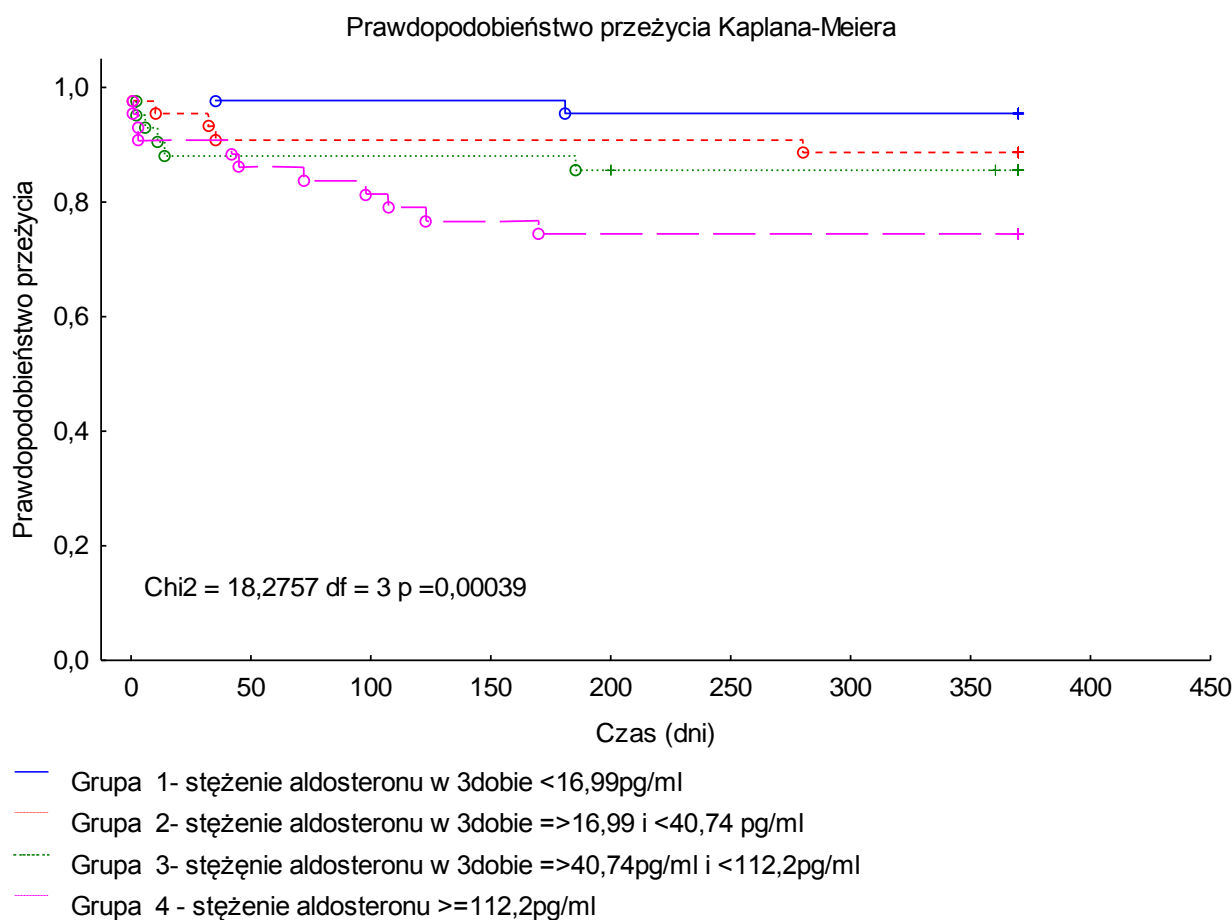


Rycina 4.15. Zdarzenia niepożądane w sześciomiesięcznej obserwacji dla poszczególnych kwartyli stężenia aldosteronu oznaczonego w trzeciej dobie hospitalizacji [Grupa 1: <16,99 pg/ml (n=42); Grupa 2: ≥16,99 pg/ml <40,74 pg/ml (n=42); Grupa 3: ≥40,74 pg/ml <112,2 pg/ml (n=42); Grupa 4: ≥112,2 pg/ml (n= 42)].



Rycina 4.16. Zdarzenia niepożądane w dwunastomiesięcznej obserwacji dla poszczególnych kwartyli stężenia aldosteronu oznaczonego w trzeciej dobie hospitalizacji [Grupa 1: <16,99 pg/ml (n=42); Grupa 2: ≥16,99 pg/ml <40,74 pg/ml (n=42); Grupa 3: ≥40,74 pg/ml <112,2 pg/ml (n=42); Grupa 4: ≥112,2 pg/ml (n= 42)].

W dwunastomiesięcznej obserwacji analizie poddano 19 przypadków zgonów chorych (5 zmarło przed upływem trzeciej doby i pobraniem analizowanej krwi). Jak ilustruje krzywa Kaplana-Meiera wykreślona dla oceny przeżycia, wysokie stężenie aldosteronu w trzeciej dobie hospitalizacji (najwyższy kwartyl) wiązało się z istotnie większą śmiertelnością chorych w porównaniu do pozostałych kwartyli ($p=0,00039$) (patrz rycina 4.17).



Rycina 4.17. Analiza przeżycia w obserwacji odległej w zależności od stężenia aldosteronu oznaczonego w trzecim dniu hospitalizacji.

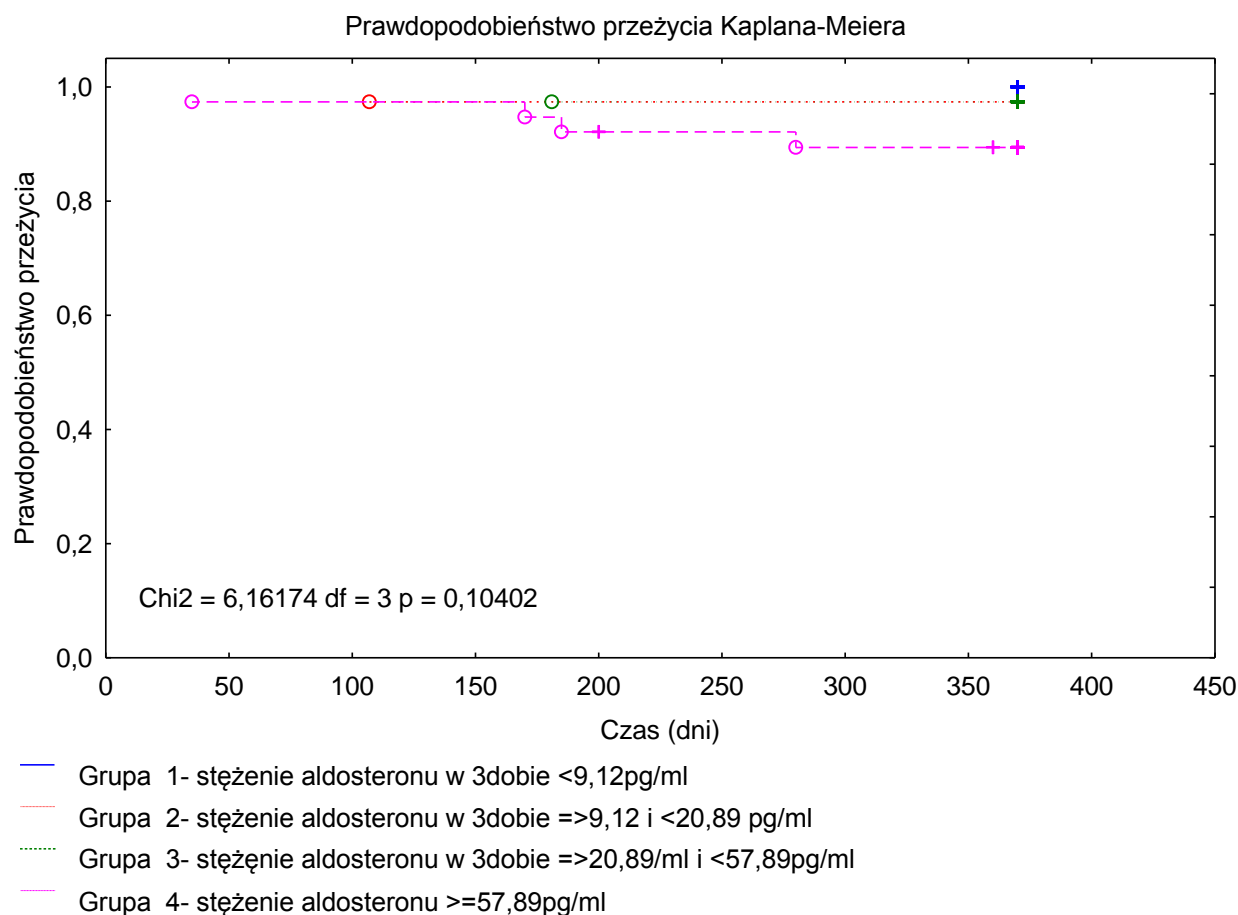
Dla badanej grupy wykonano analizę wieloczynnikową, do której włączono zmienne, których poziom istotności w analizie jednowymiarowej, uwzględniającej zgon, jako punkt końcowy, osiągnął wartość $p \leq 0,1$. Do czynników wpływających na przeżycia należały: wiek, cukrzyca w wywiadzie, lokalizacja przednia zawału serca, klasa ostrej niewydolności serca według Killipa-Kimballa >1 , maksymalne stężenie CPK, stężenie aldosteronu w trzeciej dobie, wielkość opóźnienia od momentu bólu do wdrożenia leczenia. Niezależnymi czynnikami rokowniczymi w analizie wieloczynnikowej były: Klasa Killipa- Kimballa >1 [OR 5,78 (CI 2,1- 16), $p=0,001$] i stężenie aldosteronu w trzeciej dobie hospitalizacji [OR 6,2 (CI 2,7- 22,7), $p=0,006$].

4.4. Analiza kwartyłowa w zależności od stężenia aldosteronu oznaczonego w trzecim miesiącu po zawale serca

Obserwowaną w trzecim miesiącu grupę 156 chorych (17 badanych zmarło w pierwszych trzech miesiącach po zawale serca) podzielono w zależności od stężenia aldosteronu oznaczonego w czasie wizyty kontrolnej w trzecim miesiącu na cztery kwartyle – podgrupy po 39 chorych każda:

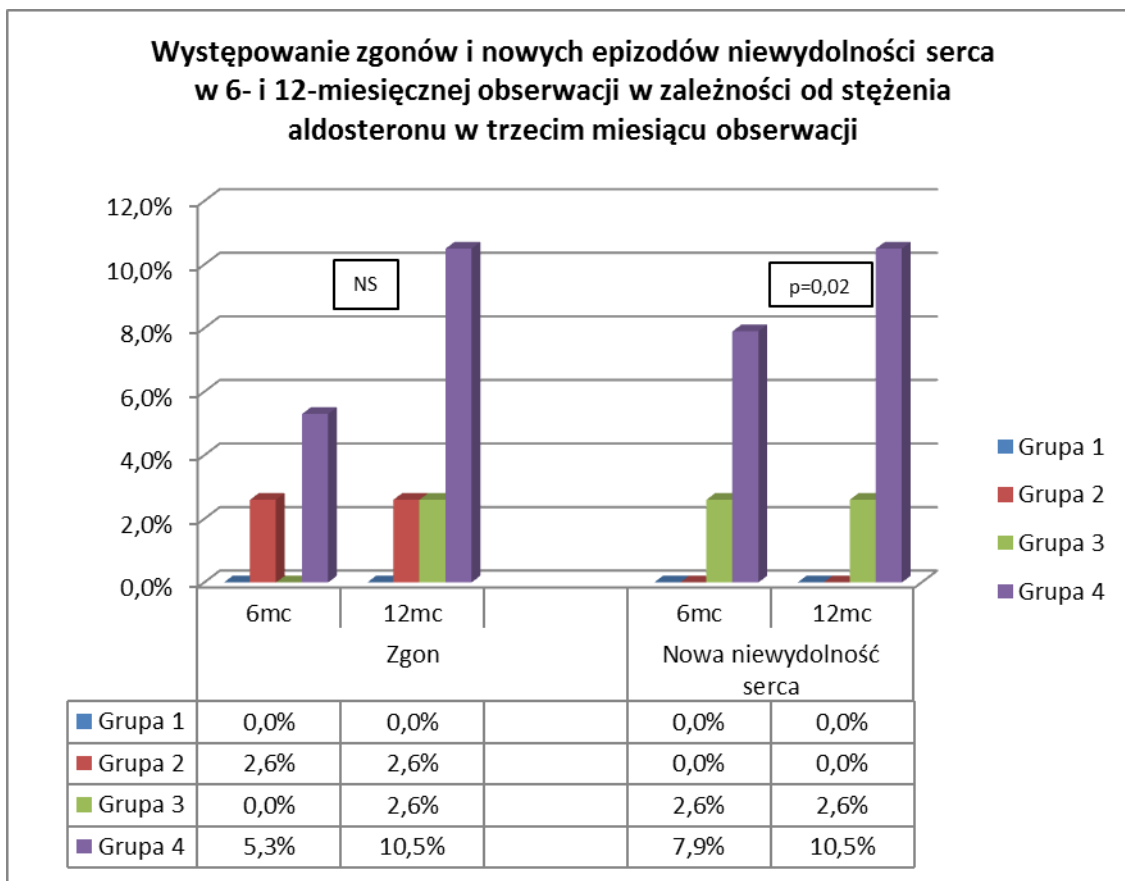
- 1. Grupa 1: $<9,12$ pg/ml (n=39);**
- 2. Grupa 2: $\geq 9,12$ pg/ml $<20,89$ pg/ml (n=39);**
- 3. Grupa 3: $\geq 20,89$ pg/ml $<57,89$ pg/ml (n=39);**
- 4. Grupa 4: $\geq 57,89$ pg/ml (n= 39).**

W dwunastomiesięcznej obserwacji analizie poddano 7 przypadków zgonów (17 chorych zmarło przed upływem trzeciego miesiąca i pobraniem analizowanej krwi). Jak ilustruje krzywa Kaplana-Meiera wykreślona dla oceny przeżycia, w poszczególnych kwartyłach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności ($p=0,1$) (patrz rycina 4.18). W grupie 4 zmarło 4 chorych – 2 przed upływem sześciu miesięcy od zawału i 2 po tym czasie. W grupie 3 zmarł 1 chory po ponad sześciu miesiącach od zawału. W grupie 2 zmarł jeden chory w okresie do sześciu miesięcy od zawału. W grupie 1 nie zmarł żaden z badanych.



Rycina 4.18. Analiza przeżycia w obserwacji odległej w zależności od stężenia aldosteronu oznaczonego w trzecim dniu hospitalizacji.

W obserwacji sześciomiesięcznej i dwunastomiesięcznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu arytmii nadkomorowych i komorowych, ani konieczności ponownej rewaskularyzacji pomiędzy poszczególnymi grupami. Istotnie statystycznie częściej w grupie 4 występowały natomiast epizody nowej niewydolności serca bądź pogorszenie wcześniej rozpoznanej choroby. Różnica ta utrzymywała się zarówno w szóstym, jak i w dwunastym miesiącu obserwacji (odpowiednio $p=0,03$ i $p=0,02$) (patrz rycina 4.19).



Rycina 4.19. Występowanie zgonów i nowych epizodów niewydolności serca w sześciomiesięcznej i dwunastomiesięcznej obserwacji w zależności od stężenia aldosteronu w trzecim miesiącu obserwacji [Grupa 1: <math><9,12 \text{ pg/ml}</math> (n=38); Grupa 2:

5. Omówienie wyników i dyskusja

Grupę 173 chorych hospitalizowanych z powodu pierwszego zawału serca z uniesieniem odcinka ST, którzy w pierwszych dwunastu godzinach od pojawienia się bólu w klatce piersiowej zostali poddani pierwotnej angioplastyce, oceniano przy przyjęciu do szpitala, monitorowano podczas pobytu na oddziale oraz skontrolowano po trzech, sześciu i dwunastu miesiącach. U badanych oznaczono stężenie aldosteronu przy przyjęciu, w trzeciej dobie hospitalizacji i po trzech miesiącach celem oceny jego wpływu na przebieg kliniczny i rokowanie odległe, jak również na przebudowę pozawałową lewej komory ocenianą w badaniu echokardiograficznym po trzech i sześciu miesiącach od ostrego epizodu. Praca została zainspirowana badaniami Hayashi i wsp., którzy w 2003 r. udowodnili, że obok typowych czynników gorszego rokowania wysokie stężenie aldosteronu w ostrej fazie zawału było niezależnym czynnikiem prognostycznym niekorzystnej przebudowy lewej komory. Autorzy ci wykazali, iż dołączenie do standardowej terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego w pierwszej dobie po rewaskularyzacji istotnie hamowało rozwój przebudowy lewej komory (81).

5.1. Dane demograficzne i kliniczne

Porównując wyjściowe dane demograficzne i kliniczne chorych hospitalizowanych w I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego imienia Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z powodu zawału serca z uniesieniem ST (Tabela 4.1) z wynikami Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes (EHS-ACS II) w odniesieniu do grupy z zawałem serca z uniesieniem ST, można wysunąć kilka wniosków. Badani przez nas chorzy byli średnio nieco młodsi (59 ± 7 vs 63 ± 13 lat) niż w EHS-ACS II, mężczyźni stanowili podobny odsetek chorych (78,0 vs 71,6%), chorzy cechowali się zbliżonym indeksem masy ciała ($27,9\pm 9,8,9$ vs $27,0\pm 3,1$). Nieznacznie rzadziej stwierdzano II i III klasę Killipa-Kimballa przy przyjęciu do szpitala w badanej grupie niż w rejestrze EHS-ACS II (17,9 vs 22,7%). Wśród czynników ryzyka zwraca uwagę mniejszy odsetek choroby nadciśnieniowej (31,0 vs 51,6%), który wynikał z jednego z kryteriów doboru grupy badanej – chorzy z ciężkim opornym nadciśnieniem nie byli włączani do badania. Odsetek badanych z cukrzycą był zbliżony (18,0 vs 21,1%), podobnie jak odsetek chorych z zaburzeniami gospodarki lipidowej (54,0 vs 46,8%) oraz będących palaczami tytoniu (45,7 vs 42,8%) w porównaniu z populacją z EHS-ACS II. W podobnym odsetku występował obciążony wywiad rodzinny choroby

wieńcowej (30,0 vs 27,4%). Czas od początku bólu w klatce piersiowej do leczenia reperfuzyjnego (pPCI) wynosił średnio 281 minut i był porównywalny do średniego czasu odnotowanego w EHS-ACS II – 269 minut. W porównaniu do populacji z rejestru EHS-ACSII, pacjenci w trakcie hospitalizacji z powodu zawału serca w I Klinice Kardiologii stosowali częściej następujące leki: ASA (100% vs 96,8%), β -adrenolityki (96% vs 83,0%), ACE inhibitory (96% vs 75,4%), kłopidogrel (100% vs 69,8%), statyny (100% vs 80,7%). Rzadziej też w wypisowym elektrokardiogramie stwierdzano obecność patologicznego załamka Q w badanej grupie (50% vs 64%) (82).

5.2. Stężenie aldosteronu w badanej grupie w poszczególnych oznaczeniach oraz dynamika jego zmian w trakcie badania

W badanej grupie dwukrotnie w trakcie hospitalizacji oznaczono stężenie aldosteronu: przy przyjęciu i w trzeciej dobie. Średnie stężenie aldosteronu przy przyjęciu wynosiło 145,9 pg/ml z medianą 59 pg/ml i było porównywalne do wartości uzyskiwanych w innych badaniach u chorych z ostrym zawałem serca STEMI. W grupie 356 chorych ze STEMI analizowanej przez Beygui i wsp., średnie stężenie aldosteronu oznaczanego przed wykonaniem badania angiograficznego wynosiło 132,95 pg/ml z wartością mediany 65,9 pg/ml (27). W badaniu OPERA w podgrupie 463 badanych, u których oceniano aldosteron w pierwszych 24 godzinach i po trzech dniach, mediana stężenia aldosteronu była mniejsza i wynosiła 42,4 pg/ml (28). Różnica ta jest prawdopodobnie związana z doborem grupy badanej oraz czasem pobrania krwi do oznaczeń aldosteronu. Do populacji analizowanej w badaniu OPERA włączono chorzy z zawałem serca STEMI oraz bez uniesienia ST, a jedynie 74% badanych leczono rewaskularyzacyjnie. Aldosteron oznaczany był po 24 godzinach od przyjęcia, natomiast w dostępnych badaniach, w których oceniano seryjne oznaczenia aldosteronu w przebiegu ostrej fazy zawału serca, wykazano, że największe stężenie aldosteronu występuje przy przyjęciu i gwałtownie zmniejsza się wraz z upływem czasu (83). Mediana stężenia aldosteronu w surowicy, oznaczana w trzeciej dobie po zawale wynosiła w grupie badanej 38,8 pg/ml i była porównywalna do oznaczanej w badaniu OPERA, gdzie wynosiła 32,3 pg/ml. W badanej grupie podobnie, jak w innych wspomnianych już badaniach, obserwowano istotne zmniejszenie stężenia aldosteronu, zarówno w trzeciej dobie po pPCI ($p=0,0085$, w badaniu OPERA $p=0,0001$), jak i w trzymiesięcznej obserwacji (28,83).

5.3. Stężenie aldosteronu a wybrane parametry kliniczne i laboratoryjne

W wykonanej analizie kwartyłowej stwierdziłam, że u badanych z najwyższym stężeniem aldosteronu przy przyjęciu (kwartył 4, stężenie aldosteronu >182pg/ml) częściej obserwowano zawał serca ściany przedniej i większe było u nich opóźnienie leczenia inwazyjnego. Wysokie stężenie aldosteronu w tej grupie chorych może być związane z rozległością strefy martwicy mięśnia sercowego. W badaniach patofizjologicznych udowodniono, że w ostrej fazie zawału serca ulega zwiększeniu lokalna produkcja aldosteronu w obrębie mięśnia sercowego (84). Mechanizmem odpowiedzialnym za to zjawisko może być lokalna produkcja angiotensyny II (85). Również gwałtowne zwiększenie stężenia potasu związane z rozpadem kardiomiocytów i wynikająca z tego hiperkaliemia tkankowa może inicjować i nasilać produkcję aldosteronu w przyległym żywym mięśniu sercowym (86). W analizie wykonanej dla stężenia aldosteronu oznaczonego w trzeciej dobie po zawale serca różnice zarówno dotyczące lokalizacji zawału jak i opóźnienia terapii nie były istotne statystycznie.

W przeprowadzonej analizie kwartyłowej maksymalna aktywność enzymów martwicy mięśnia sercowego była większa w czwartym kwartylu badanych, jak również rzadziej stwierdzano u tych chorych normalizację odcinka ST w 60 minut po udrożnieniu naczynia w porównaniu do grupy z niskim stężeniem aldosteronu przy przyjęciu. Fakt ten wiązać się może z mechanizmami pozagenowymi działania aldosteronu. Zwiększona aktywacja receptorów MR zwiększa syntezę jonów nadtlenkowych w śródbłonku i przez to jego dysfunkcję, nasilając stres oksydacyjny. Prowadzi to do zmniejszonej podatności naczyń i w konsekwencji powoduje skurcz tętniczek krążenia wieńcowego i upośledza mikrokrążenie w ostrej fazie niedokrwienia. Efektem działania zwiększonego stężenia aldosteronu jest również ograniczenie przez komórki śródbłonka syntezy substancji antyagregacyjnych (tlenek azotu i prostacyklina) i nasilenie produkcji substancji upośledzających fibrylizę (PAI-1), co zaburza równowagę hemostatyczną i stwarza warunki sprzyjające do tworzenia zakrzepów (14,15). Nasiloną adhezja leukocytów do śródbłonka prowadzi do dalszego uszkodzenia poreperfuzyjnego i zwiększa ryzyko ponownego zamknięcia tętnicy dozawałowej (26). Mechanizmy wyżej opisane skutkują znacznym upośledzeniem mikrokrążenia, a co za tym idzie zmniejszają efektywność leczenia inwazyjnego w grupie chorych z wysokim stężeniem aldosteronu w ostrej fazie zawału serca. W badaniach eksperymentalnych wykonywanych na szczurach opublikowanych w 2008 r. przez Fraccarollo i wsp. udowodniono, że blokowanie receptora MR przez eplerenon podawany bezpośrednio po otwarciu naczynia

dozawałowego wiąże się z ograniczeniem obszaru martwicy mięśnia sercowego, udokumentowanym w badaniach patomorfologicznych (29).

Analizując wykonane badania laboratoryjne stwierdziłam istotne różnice w parametrach funkcji nerek: istotnie większe stężenie kreatyniny w surowicy krwi u chorych z grupy czwartej w porównaniu z grupą 1 ($94,2 \pm 25$ vs $77,3 \pm 7,04$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,04$) oraz mniejszy wskaźnik przesączania kłębuszkowego GFR, choć tu różnica nie była istotna statystycznie ($69,2 \pm 8,1$ vs $95 \pm 52,1$ ml/min. , $p=0,07$). Podobne zależności opisali Palmer i wsp., którzy w analizie 583 chorych z zawałem serca, oceniając rokowanie w zależności od stężenia aldosteronu w czasie hospitalizacji, oceniali również funkcję nerek (87). U badanych z najwyższym stężeniem aldosteronu (3 tetryl, > 141 pmol/l) stwierdzili znamienne większe stężenie kreatyniny niż w pierwszym tetrylu ($< 83,2$ pmol/l): mediana stężenia kreatyniny $0,91$ vs $0,78$ mmol/l ; $p<0,001$; GFR $1,22$ vs $1,36$ ml/s , $p<0,001$. Wyniki te mają swoje uzasadnienie w mechanizmach działania aldosteronu, którego zwiększona produkcja prowadzi w nerkach do skurczu naczyń krwionośnych, dysfunkcji śródbłonka i nasilenia stresu oksydacyjnego. Powodować to może ostre i z reguły przejściowe uszkodzenie nerek w ostrej fazie niedokrwienia (10,88). W analizie kwartyłowej wykonanej dla stężenia aldosteronu oznaczanego w trzeciej dobie różnice w parametrach badań nerkowych pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

5.4. Stężenie aldosteronu a ostra niewydolność serca

Ostrą niewydolność serca w trakcie hospitalizacji oceniano używając ogólnie przyjętej skali Killipa-Kimballa. Stwierdziłam, że u badanych z najwyższym stężeniem aldosteronu (czwarty kwartył) obserwowano częściej wystąpienie niewydolności serca (> 1 klasy wg Killipa-Kimballa) przy przyjęciu, w porównaniu do badanych z pozostałych grup (63% vs $88,5\%$ w grupie 1 i 2, $p<0,001$). W grupie tej częściej też rozpoznawano ostrą niewydolność serca w trakcie hospitalizacji ($11,6\%$ vs $4,6\%$ w grupie 3 i 0% w grupie 1 i 2, $p=0,018$).

W badaniach prowadzonych przez Beygui i wsp., odsetek chorych z ostrą niewydolnością serca był także istotnie wyższy wśród tych z najwyższym stężeniem aldosteronu przy przyjęciu i wynosił odpowiednio 27% vs $13,5\%$ w grupie 1, $7,9\%$ w grupie 2, 20% w grupie 3 ($p=0,005$) (27). W badaniu OPERA pojawienie się nowych epizodów niewydolności serca w trakcie hospitalizacji również korelowało z wysokim stężeniem aldosteronu oznaczanego w pierwszych 24 godzinach. Odsetek chorych z niewydolnością serca w trakcie hospitalizacji wynosił $14,7\%$ w czwartym kwartylu, w pozostałych grupach

był znamienne niższy i wynosił odpowiednio 2,6% w grupie 3, 3,5% w grupie 2 i 0,9% w grupie 1 ($p < 0,05$). Związek pomiędzy występowaniem ostrej niewydolności w czasie ostrej fazy zawału, a wysokim stężeniem aldosteronu stwierdzili również w bardziej bezpośrednich pomiarach hemodynamicznych Hayashi M. i wsp. (89). Przeprowadzili oni dokładną analizę parametrów hemodynamicznych w wykonanym po skutecznej rewaskularyzacji ostrego zawału serca cewnikowaniu prawego serca. Uzyskane wyniki korelowali z „przezsercowym” gradientem stężenia aldosteronu (oznaczanym na podstawie pomiarów stężenia aldosteronu w surowicy krwi pobranej w opuszce aorty i zatoce wieńcowej). Stwierdzili oni, że u chorych z zawałem serca, tuż po wykonaniu pierwotnej angioplastyki wieńcowej, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, średnie ciśnienie w prawym przedsionku i ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej były znamienne wyższe w grupie z większym wydzielaniem sercowym aldosteronu (większym gradientem przezsercowym stężenia aldosteronu). Udokumentowali również, że w badaniu kontrolnym wykonanym po upływie miesiąca od zawału serca, wyżej wymienione parametry nie różniły się istotnie pomiędzy grupami z dużym i małym sercowym wydzielaniem aldosteronu w czasie pierwotnej hospitalizacji, co wskazywałoby na istotny wpływ tego parametru na częstość występowania ostrej niewydolności serca w ostrej fazie zawału serca. Wyżej wymienione kliniczne obserwacje mają uzasadnienie w patomechanizmie działania aldosteronu. Nadprodukcja aldosteronu zwiększa, w klasycznym szlaku RAAS, retencję sodu i wody w organizmie i co za tym idzie zwiększa obciążenie wstępne. Jednocześnie jego działanie wazokonstrykcyjne, zmniejszając przepływ nerkowy pobudza syntezę angiotensyny II, powodując dalsze zwiększanie się stężenia aldosteronu i postępujące przeciążenie objętościowe. Dodatkowo poprzez opisane wcześniej działanie na śródbłonek wysokie stężenie tego hormonu zmniejsza podatność naczyń i zwiększa opór obwodowy. Poprzez upośledzenie czynności baroreceptorów, zwiększenie aktywności współczulnej i zmniejszenie przywspółczulnej, prowadzi to do przyspieszenia czynności serca i zmniejszenia pojemności minutowej. Poza tym skurcz tętniczek krążenia wieńcowego, pogłębia niedokrwienie z następowym gwałtownym upośledzeniem kurczliwości (14,15). Biorąc pod uwagę opisane powyżej zjawiska hemodynamiczne, zwiększone w zawale serca stężenie aldosteronu może przyczyniać się do rozwoju ostrej niewydolności serca.

5.5. Stężenie aldosteronu a komorowe i nadkomorowe zaburzenia rytmu

W czasie hospitalizacji oraz w trakcie wizyt kontrolnych gromadzono dane dotyczące występowania udokumentowanych arytmii komorowych, pod postacią utrwalonego

i nieutralonego częstoskurczu komorowego oraz migotania komór oraz epizodów migotania przedsionków. W trakcie hospitalizacji stwierdzono częstsze występowanie arytmii komorowych w grupie z podwyższonym stężeniem aldosteronu przy przyjęciu w porównaniu do badanych z niższym jego stężeniem. Podobne różnice występowały w analizie kwartylowej stężenia aldosteronu oznaczanego w trzeciej dobie hospitalizacji. W trakcie obserwacji poszpitalnej różnice w występowaniu arytmii komorowych w poszczególnych kwartyłach wszystkich oznaczeń stężenia aldosteronu nie były istotne statystycznie. Beygui i wsp. w opublikowanym w 2006 r. badaniu analizowali 356 chorych leczonych z powodu STEMI w pierwszych 24 godzinach od początku objawów. Autorzy obserwowali podobny trend dotyczący odsetka arytmii komorowych w fazie wewnątrzszpitalnej, ale różnice pomiędzy poszczególnymi grupami nie były istotne statystycznie (12,4% w grupie 4, 13,5% w grupie 3, 9% w grupie 2 i 7,9% w grupie 1). W pracy tej arytmie komorowe definiowano jako ≥ 3 kolejne przedwczesne skurcze komorowe. Natomiast w analizie podgrupy z rejestru OPERA, w grupie z najwyższego kwartyła znamienne częściej stwierdzano arytmie komorowe w porównaniu do pozostałych grup (w grupie 4- 25%, 3- 15,5%, 2- 12%, 1- 13,9%; $p < 0,0001$).

Większy odsetek arytmii komorowych w obu badaniach może być związany z późnym wdrożeniem terapii reperfuzyjnej w pierwszym badaniu, oraz różnorodnością zastosowanej terapii w przypadku rejestru OPERA (49% badanych z zawałem STEMI leczonych było pierwotną angioplastyką wieńcową, 34% przez zastosowanie fibrynolizy, a 17% nie było leczonych reperfuzyjnie). W przeprowadzonej analizie nie uwzględniałam również arytmii, które potencjalnie wynikać mogły bezpośrednio z ostrego niedokrwienia i efektu reperfuzji (90). W wielu pracach eksperymentalnych autorzy dowodzili proarytmicznego efektu wysokiego stężenia aldosteronu (91–94). Jako główny mechanizm takiego działania wskazywano zaburzenia elektrolitowe wynikające z nadmiernego usuwania z moczem jonów potasu, magnezu i wapnia. Zwiększone stężenie aldosteronu powoduje również zwiększenie aktywności współczulnej, a zmniejszenie przywspółczulnej i poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego katecholamin przyspieszenie czynności serca, co przy upośledzonej podatności rozkurczowej zwiększa ryzyko migotania przedsionków oraz poważnych arytmii komorowych, w tym migotania komór (25). Zwiększona w wyniku działania aldosteronu zawartość sodu w kardiomiocytach zwiększa ich wrażliwość na krążące katecholaminy. Dodatkowo hormon ten nasila lokalnie w sercu prąd wapniowy (I_{Ca}), a hamuje prąd potasowy (I_K), co wraz z upośledzeniem odruchów z baroreceptorów i wydłużeniem czasu trwania potencjału czynnościowego w sercu, sprzyja generowaniu arytmii (25,92,94,95). Autorzy

dowodzili również antyarytmicznego działania antagonistów receptora MR (96,97). Uwagę zwraca badanie przeprowadzone przez Beygui i wsp. i opublikowane w 2013 r., w którym dowiedziono, że wczesne podanie antagonistów receptora MR u chorych leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową z powodu STEMI w sposób istotny zmniejsza częstość występowania groźnych dla życia arytmii oraz epizodów nagłego zatrzymania krążenia w porównaniu z grupą kontrolną. Różnica ta była niezależna od początkowego profilu czynników ryzyka, jak również parametrów klinicznych i hemodynamicznych analizowanych w trakcie hospitalizacji (97). W badaniu REMINDER nie potwierdzono wpływu wczesnego podania eplerenonu na częstość występowanie arytmii w obserwacji odległej, natomiast liczba wewnątrzszpitalnych epizodów była zbyt mała do przeprowadzenia rzetelnej analizy statystycznej – 3 epizody migotania komór i utrwalonego częstoskurczu komorowego w 506 osobowej grupie kontrolnej i żadnego zdarzenia w grupie otrzymującej eplerenon (30).

Dalszych informacji na ten temat mogą dostarczyć wyniki trwającego właśnie badania ALBATROSS (31). Dane z metaanalizy dotyczącej stosowania antagonistów receptora MR przeprowadzonej przez Wei J. i wsp. również wskazują na ich antyarytmiczne działanie, ze znaczną redukcją odsetka epizodów nagłej śmierci sercowej w grupach stosujących lek, jednak analiza ta głównie dotyczy chorych z niewydolnością serca (98).

W badanej grupie stwierdziłam również nieistotnie większy odsetek epizodów migotania przedsionków u chorych z wysokim stężeniem aldosteronu zarówno oznaczanego przy przyjęciu (11,6% w grupie 4, vs 4,6%, 2,4% i 0 odpowiednio dla grup 3, 2, 1, $p=0,059$), jak i w trzeciej dobie hospitalizacji (9,5%, vs 2,4%, 2,4% i 0 odpowiednio w grupach 4-1, NS). W badaniu OPERA autorzy istotnie częściej stwierdzali epizody migotania przedsionków w grupie z wysokim stężeniem aldosteronu (17,2% vs 6,9%, 5,2% i 6,9% odpowiednio w grupach 4-1, $p<0,05$). Mniejszy odsetek epizodów migotania przedsionków w przeprowadzonym badaniu może być związany z mniejszą liczbą badanych z wywiadem nadciśnienia tętniczego, będącego jedną z głównych przyczyn migotania przedsionków (31% vs 41% w badaniu OPERA). Dodatkowo mała liczba zdarzeń w całej badanej grupie może wynikać z wykluczenia z badania chorych z rozpoznaną wcześniej niewydolnością serca i z przebyłym zawałem serca (w badaniu OPERA pacjenci ci stanowili odpowiednio 4,5 i 13,6%). Możliwe jest także, że przy większej grupie badanej i większej ilości zdarzeń różnica w poszczególnych podgrupach byłaby istotna statystycznie.

5.6. Stężenie aldosteronu a funkcja rozkurczowa lewej komory.

Liu i wsp. wykazali, iż upośledzenie funkcji rozkurczowej rozpoznawane w czasie hospitalizacji z powodu zawału serca jest istotnym niezależnym czynnikiem determinującym gorsze rokowanie (99). Aktywacja układu RAA oraz podwyższone stężenie aldosteronu w ostrej fazie zawału, jak omówiono wcześniej odgrywa istotną rolę w procesie przebudowy mięśnia sercowego (13,18–20). Poprzez szereg wymienionych już szlaków biochemicznych zwiększone stężenie aldosteronu prowadzi do przerostu kardiomiocytów, zwłóknienia w obrębie mięśnia sercowego oraz zwiększonej produkcji kolagenu typu I i III, co skutkuje zwiększeniem sztywności i zmniejszeniem podatności mięśnia sercowego i prowadzi do rozwoju rozkurczowej niewydolności serca (13,18–20). Liczne badania potwierdzają znaczenie diagnostyczne dopplera tkankowego w ocenie regionalnej funkcji mięśnia sercowego po zawale serca (100–102).

W badaniu echokardiograficznym wykonanym w trzeciej dobie zawału w grupie z wyższym stężeniem aldosteronu, obserwowano istotne nasilenie dysfunkcji rozkurczowej w porównaniu z pozostałymi grupami (Tabela 4.19). U tych chorych pogorszenie funkcji rozkurczowej utrzymywało się w kolejnych badaniach echokardiograficznych wykonanych w czasie obserwacji. Dodatkowo w porównaniu z badanymi, u których stężenie aldosteronu było niskie (zarówno w oznaczeniach przy przyjęciu, jak i w trzeciej dobie) stwierdzano istotne wydłużenie czasu rozkurczu izowolumetrycznego i czasu deceleracji fali E, a przy użyciu dopplera tkankowego istotnie mniejszą średnią falę Em, a większą średnią falę Am. Stosunek Fali E/Em był również istotnie wyższy w tej grupie w badaniu echokardiograficznym wykonanym po trzech i sześciu miesiącach. (Tabela 4.19; 4.20; 4;21 oraz 4.25, 4.26, 4,27). Ponadto nie wykazano istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami w wielkości masy mięśnia sercowego. W badaniu echokardiograficznym wykonanym po sześciu miesiącach, u chorych z najwyższym stężeniem aldosteronu przy przyjęciu, nieistotnie większy był wymiar lewego przedsionka (tabela 4.21). Wyniki te wskazują na istotną rolę wysokiego stężenia aldosteronu w ostrej fazie zawału serca na rozwój dysfunkcji rozkurczowej, co w badanej grupie było już widoczne po 3 miesiącach od zawału.

Niewiele badań w literaturze odnosi się do rozwoju niewydolności rozkurczowej po zawale serca u chorych z podwyższonym stężeniem aldosteronu. Pojedyncze badania wskazywały na istotną rolę wysokiego stężenia aldosteronu na rozwój dysfunkcji rozkurczowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym (103) oraz na rolę antagonistów receptora

MR w zapobieganiu rozwojowi rozkurczowej niewydolności serca (20). Di Pasquale i współbadacze wykazali, że w grupie badanych z zawałem serca ściany przedniej, skutecznie leczonych interwencyjnie w ciągu pierwszych 4 godzin od początku objawów, u których dołączono do typowej terapii antagonistę receptora MR (kanrenon), rzadziej rozpoznawano rozkurczową dysfunkcję lewej komory w badaniu echokardiograficznym wykonanym po sześciu miesiącach od zawału serca. W grupie tej istotnie mniejszemu wydłużeniu uległ czas rozkurczu izowolumetrycznego i czas deceleracji fali E, większy też był stosunek fali E do fali A napływu mitralnego. Do analizy w tym badaniu włączono 510 chorych bez wcześniejszego wywiadu niewydolności serca czy kardiomiopatii, nie stosujących wcześniej leków wpływających na układ RAA (104).

5.7. Stężenie aldosteronu a funkcja skurczowa lewej komory

Zmiany objętościowe i geometryczne lewej komory opisywane, jako niekorzystna przebudowa pozawałowa (*ang. remodeling*) zaburzają istotnie czynność lewej komory i są od dawna znanym czynnikiem predykcyjnym gorszego rokowania w tej grupie chorych (105). Aldosteron, jak wykazano wcześniej odgrywa kluczową rolę w rozwoju pozawałowej przebudowy mięśnia sercowego, poprzez wiele skomplikowanych mechanizmów endokrynych i parakrynych prowadzących do dysfunkcji śródbłonna, włóknienia w obrębie mięśnia sercowego i naczyń. Udowodniono również w modelach eksperymentalnych, bezpośredni wpływ dożylniej przedłużonej infuzji aldosteronu na powstawanie ognisk martwicy i apoptozy w obrębie mięśnia sercowego i naczyń (106,107). Dodatkowo wykazano, że wysokie stężenie aldosteronu u chorych z zawałem serca wpływa na pozawałową przebudowę mięśnia sercowego (83). Ponadto udowodniono wpływ blokady receptora MR na zmniejszenie tego efektu (108). Moden i wsp. wykazali, że dołączenie antagonisty receptora MR do standardowego leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny może zapobiegać przebudowie pozawałowej lewej komory (109).

W całej badanej grupie po sześciu miesiącach obserwacji stwierdziłam poprawę funkcji skurczowej ocenianej za pomocą frakcji wyrzutowej u 45% badanych, co jest zgodne z obserwacjami innych badaczy wykazujących poprawę funkcji skurczowej u niemal 50% chorych po skutecznym zabiegu pPCI (42). Wśród chorych z wysokim stężeniem aldosteronu, frakcja wyrzutowa lewej komory uległa obniżeniu w sześciomiesięcznej obserwacji z 51% do 49% i była ona mniejsza w porównaniu z badanymi z niskim stężeniem aldosteronu w ostrej fazie zawału serca. W grupie z wysokim stężeniem aldosteronu przy przyjęciu stwierdziłam istotnie większe upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory oceniane

na podstawie odcinkowych zaburzeń kurczliwości, WMSI oraz za pomocą dopplera tkankowego (średnia fala Sm), w porównaniu do grupy z niskim jego stężeniem. Przebudowę serca zdefiniowaną, w oparciu o dane z piśmiennictwa, jako zwiększenie się objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej o więcej niż 20% w porównaniu do badania wyjściowego (68,110), częściej stwierdzano w grupie chorych z największym stężeniem aldosteronu (tabela 4.22., 4.23., 4,28, 4.29). Różnice te odnotowano już w badaniu echokardiograficznym wykonanym po trzech miesiącach i utrzymywały się one w ocenie po sześciu miesiącach.

Moller i współbadacze na podstawie analizy 767 echokardiogramów w drugiej dobie zawału serca wykazali, że WMSI jest niezależnym czynnikiem determinującym wystąpienie zgonu czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca (111). Liczne badania potwierdzają znaczenie diagnostyczne dopplera tkankowego w ocenie regionalnej funkcji mięśnia sercowego po zawale serca (100–102,111).

W serii prac opublikowanych w latach 2001-2003 Hayashi i współpracownicy, wykazali, że hamowanie osoczowego aldosteronu zapobiega niekorzystnej przebudowie mięśnia sercowego. Obserwowali również, że przezsercowy gradient aldosteronu w ostrej fazie zawału serca koreluje ze zwiększeniem wskaźnika objętości końcoworozkurczowej mierzonej miesiąc po zawale serca (89). Autor wykazał również w kolejnej pracy, że wczesne włączenie leczenia spironolaktonem zawału serca ściany przedniej, związane jest z istotną poprawą frakcji wyrzucania lewej komory i ze zmniejszeniem wskaźnika objętości końcoworozkurczowej lewej komory mierzonej w wentrykulografii miesiąc po zawale serca (81). Di Pasquale i wsp. stwierdzili, że po sześciu miesiącach obserwacji, istotnie zwiększyła się frakcja wyrzucania LK w grupie chorych ze skutecznie leczonym zawałem serca ściany przedniej, u których do typowej terapii dołączono antagonistę receptora MR. Zwiększyła się ona z $44,7 \pm 6\%$ do $46,7 \pm 8\%$ w grupie leczonej, $p < 0,001$, natomiast nie uległa zmianie w grupie placebo $44,7 \pm 9\%$ i $43,4 \pm 9\%$. W grupie stosującej lek odnotowano także zmniejszenie objętości końcoworozkurczowej lewej komory (z $90,6 \pm 16 \text{ ml/m}^2$ do $88 \pm 21 \text{ ml/m}^2$, $p = 0,04$ w grupie leczonej vs $98,8 \pm 15 \text{ ml/m}^2$ do $92,1 \pm 23 \text{ ml/m}^2$, NS, w grupie placebo) jak również zmniejszenie objętości końcowoskurczowej (z $50,2 \pm 6 \text{ ml/m}^2$ do $5,2 \pm 7 \text{ ml/m}^2$ w grupie leczonej, $p = 0,0001$, vs $50,3,8 \pm 6 \text{ ml/m}^2$ do $50,5 \pm 8 \text{ ml/m}^2$, NS, w grupie placebo) (104).

5.8. Stężenie aldosteronu a rokowanie

W badanej grupie stężenie aldosteronu w surowicy krwi w ostrej fazie zawału serca okazało się mieć istotny związek z niekorzystnym rokowaniem. W trakcie hospitalizacji w grupie chorych z najwyższym stężeniem aldosteronu istotnie częściej występowały zdarzenia niepożądane: dwukrotnie większa była śmiertelność w tej grupie chorych (5 zgonów, 11,6% w najwyższym kwartylu i 2, 4,6% w trzecim kwartylu, $p=0,018$), dwukrotnie częściej występowały groźne arytmie komorowe (18,6% w grupie 4, 9,2% w grupie 3, 2,4% w grupie 1 i 2, $p=0,039$) oraz ponad dwukrotnie częściej stwierdzano ostrą niewydolność serca (11,3% w grupie 4; 4,6% chorych w grupie 3 i 0 w grupie 1 i 2, $p=0,018$). W grupie chorych z wysokim stężeniem aldosteronu w ostrej fazie zawału stwierdzono także większy odsetek zdarzeń niepożądanych w trakcie dalszej obserwacji, głównie dotyczyło to zgonów chorych oraz występowania nowych epizodów, bądź pogorszenia wcześniej występującej niewydolności serca. W obserwacji rocznej w grupie z najwyższym stężeniem aldosteronu w ostrej fazie hospitalizacji śmiertelność była niemal dwukrotnie większa niż w pozostałych grupach (26% w grupie 4, 14% w grupie 3, 11,6% w grupie 2, i 4,2% w grupie 1, $p=0,039$). Nowe przypadki niewydolności serca lub nasilenie stopnia istniejącej już choroby występowały w czasie rocznej obserwacji niemal czterokrotnie częściej w grupie z wysokim stężeniem aldosteronu (25,6% w grupie 4, 6,9% w grupie 3, 2,3% w grupie 2 i 4,6% w grupie 1, $p=0,0009$). Podobne wyniki uzyskano analizując stężenie aldosteronu w trzeciej dobie hospitalizacji. W obserwacji rocznej w grupie badanych, którzy mieli najwyższe stężenie aldosteronu w trzeciej dobie hospitalizacji śmiertelność była trzykrotnie większa (28,5% w grupie 4, 9,5% w grupie 3, 2,4% w grupie 2, i 4,7% w grupie 1, $p=0,005$). W czasie rocznej obserwacji nowe przypadki niewydolności serca lub dekompenacja istniejącej choroby występowały niemal czterokrotnie częściej w grupie z wysokim stężeniem aldosteronu (28,5% w grupie 4, 7,1% w grupie 3, 2,4% w grupie 2 i 2,4% w grupie 1, $p<0,0001$). Pacjenci w poszczególnych grupach nie różnili się natomiast między sobą częstością występowania czynników ryzyka choroby niedokrwiennej ani odsetkiem chorób dodatkowych, byli leczeni inwazyjnie z taką samą dużą skutecznością. Grupy też nie różniły się również istotnie pod względem zastosowanej farmakoterapii.

W analizie wieloczynnikowej zarówno stężenie aldosteronu przy przyjęciu jak i stężenie aldosteronu w trzeciej dobie hospitalizacji okazało się być niezależnym czynnikiem predykcyjnym złego rokowania (zgonu).

Wysokie stężenie aldosteronu oznaczane trzy miesiące po zawale serca nie wiązało się z większą śmiertelnością (10,5% w grupie 4, 2,6% w grupie 3, 2,6% w grupie 2). W grupie badanych z wysokim stężeniem aldosteronu trzy miesiące po zawale serca czterokrotnie

częściej w obserwacji rocznej występowały nowe epizody niewydolności serca lub nasilenie stopnia występującej wcześniej niewydolności (10,5% w grupie 4 i 2,6% w grupie 3, bez epizodów w pozostałych grupach, $p=0,02$). Dodatkowo stwierdziłam, że grupa z niskim stężeniem aldosteronu przy przyjęciu była grupą o bardzo dobrym rocznym rokowaniu. Śmiertelność roczna w tej grupie wynosiła zaledwie 4,6%, a odsetek występowania arytmii komorowych i nowych epizodów bądź nasilenia stopnia niewydolności serca nie przekroczył 5%. Wyniki te nie odbiegają od prezentowanych w literaturze. W badaniu Beygui i wsp. z 2006 r., wykazali, że w grupie pacjentów z najwyższym stężeniem aldosteronu (czwarty kwartył) prawdopodobieństwo zgonu, arytmii komorowych i rozwoju niewydolności serca było istotnie wyższe w porównaniu z badanymi z najniższym stężeniem aldosteronu (pierwszy kwartył) (27). Wysokie stężenie aldosteronu (czwarty kwartył) w analizie wieloczynnikowej obok wieku, klasy Killipa-Kimballa i nieskutecznej reperfuzji, było niezależnym czynnikiem złego rokowania (27). Podobne wyniki uzyskali autorzy w kolejnym publikowanym badaniu, gdzie analizie poddano 471 badanych z podgrupy badania OPERA (28). Do analizy włączono w nim chorych zarówno z zawałem z uniesieniem ST, jak i z zawałem bez uniesienia odcinka ST, a rewaskularyzacyjnie leczonych było w trakcie hospitalizacji tylko 350 chorych. W analizowanej grupie wysokie stężenie aldosteronu związane było z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych: zgonu ($p<0,05$), komorowych ($p<0,001$) i nadkomorowych ($p<0,5$) zaburzeń rytmu, ostrej niewydolności nerek ($p<0,05$) i serca ($p<0,05$) w czasie hospitalizacji oraz z większą śmiertelnością w rocznej obserwacji ($p<0,05$). W analizie wieloczynnikowej wiek, niewydolność serca, stężenie aldosteronu w 24 godzinie oraz duże stężenie BNP były niezależnymi czynnikami predykcyjnymi wystąpienia złożonego punktu końcowego, którym był zgon, nagłe zatrzymanie krążenia niezakończone zgonem, ponowny zawał serca, nawracające niedokrwienie, niewydolność serca i udar mózgu. Podobną korelację autorzy uzyskali dla stężenia aldosteronu oznaczanego po 72 godzinach (28). W opublikowanej wcześniej analizie podgrupy badania SAVE (ang. *Survival And Ventricular Enlargement*) wysokie stężenie aldosteronu, który był pobierany pomiędzy trzecim i szesnastym dniem po zawale nie było niezależnym czynnikiem rokowniczym zgonu i niewydolności serca. Wysokie stężenie aldosteronu oznaczanego w 3 miesiące po zawale serca nie było czynnikiem predykcyjnym zgonu w obserwacji 2 letniej, natomiast było niezależnie związane z liczbą nowych epizodów niewydolności serca (112). Palmer i wsp., przeanalizowali 583 chorych z zawałem serca i wykazali, że chorzy z niskim stężeniem aldosteronu oznaczanym 24- 96 godzin po zawale serca (pierwszy tetryl) mają lepsze pięcioletnie rokowanie niż badani z pozostałych dwóch

tetryli, a większą śmiertelność stwierdzili w grupie ze stężeniem aldosteronu powyżej mediany 108 pmol/l (87).

Pośrednim dowodem na wpływ wysokiego stężenia aldosteronu na rokowanie u chorych z zawałem serca, są też badania wskazujące na istotną poprawę tegoż rokowania po zastosowaniu antagonistów receptora MR we wczesnej fazie zawału. W badaniu EPHEBUS (ang. *Eplerenon Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) autorzy wykazali, że dołączenie eplerenonu do optymalnej farmakoterapii u chorych po zawale powikłanym niewydolnością serca zmniejszało śmiertelność w porównaniu z grupą placebo w obserwacji wczesnej (31% redukcja zgonów, 37% redukcja ilości przypadków nagłej śmierci sercowej po 30 dniach od zawału) (33,113). Autorzy badania RALES (ang. *The Randomized Aldactone Evaluation Study*) udowodnili wcześniej, że dodatkowe stosowanie spironolaktonu wraz z typową terapią niewydolności serca zmniejsza śmiertelność w grupie chorych z niewydolnością serca o różnej etiologii (32).

Badanie EMPHASIS-HF (ang. *Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*), przerwane przedwcześnie zgodnie z założeniami protokołu, również wykazało istotne zmniejszenie śmiertelności oraz liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie otrzymującej eplerenonu w porównaniu z placebo w populacji badanych z niewydolnością serca NYHA II i EF < 35% (114). W badaniu REMINDER (ang. *Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure*), opublikowanym przez Montalescot'a i wsp., do którego włączono 1012 pacjentów z zawałem serca STEMI bez objawów niewydolności serca i z frakcją wyrzucania lewej komory > 40%, wykazano, że dodanie eplerenonu do standardowej terapii w pierwszych 24 godzinach od początku objawów poprawiało istotnie rokowanie w porównaniu z grupą placebo. W grupie chorych leczonych eplerenonem mniejsze było również stężenie NT-proBNP w obserwacji miesięcznej po zawale serca (30).

Większość dotychczasowych badań opierała się na wynikach z jednego ośrodka lub bardzo zróżnicowanej pod względem terapii populacji. W toku jest wieloośrodkowe badanie ALBATROS, do którego autorzy planują włączyć 1600 chorych z ostrym zawałem serca, celem oceny korzyści z wczesnej terapii spironolaktonem, dołączonej do standardowego leczenia (31).

Opierając się na moich badaniach oraz danych z badań analizujących duże grupy chorych z zawałem serca, stwierdzić mogę, że istnieje związek pomiędzy wysokim stężeniem aldosteronu w ostrej fazie zawału serca, a rokowaniem wczesnym i odległym, jak również częstością występowania groźnych arytmii komorowych i ostrej niewydolności

serca w ostrej fazie zawału serca oraz częstością występowania pozawałowej niewydolności serca. Zasadne wydaje się prowadzenie dalszych badań oceniających poprawę rokowania oraz zapobieganie niekorzystnej przebudowie pozawałowej lewej komory przez dołączenie we wczesnej fazie zawału antagonistów receptora dla mineralokorykosteroidów do optymalnej standardowej terapii.

6. Wnioski

1. W grupie chorych z wysokim stężeniem aldosteronu istotnie częściej stwierdza się w czasie hospitalizacji zdarzenia niepożądane takie jak zgon, groźne arytmie komorowe oraz ostrą niewydolność serca.
2. W grupie chorych z wysokim stężeniem aldosteronu w ostrej fazie zawału serca zarówno funkcja skurczowa jak i rozkurczowa lewej komory są bardziej upośledzone w porównaniu z chorymi z niskim jego stężeniem. U chorych z najwyższym stężeniem aldosteronu niekorzystna przebudowa lewej komory jest uchwytana już po trzech miesiącach po przebyciu zawału.
3. Pacjenci z wysokim stężeniem aldosteronu w ostrej fazie zawału serca mają gorsze rokowanie wczesne i odległe. Istotnie większa w tej grupie jest śmiertelność całkowita, istotnie częściej występują nowe epizody niewydolności serca lub pogorszenie stopnia jej zaawansowania (NYHA). Pacjenci z niskim stężeniem aldosteronu mają istotnie lepsze rokowanie wczesne i odległe.
Stężenie aldosteronu w ostrej fazie jest niezależnym czynnikiem prognostycznym złego rokowania.

7. Streszczenie w języku polskim

Aldosteron poprzez szerokie spektrum niekorzystnych działań sercowo- naczyniowych wywołuje ostrą dysfunkcję śródbrzońki, nasila stres oksydacyjny, zwiększa opór naczyniowy, hamuje wychwyty zwrotne katecholamin, zwiększa proliferację komórek mięśni gładkich naczyń oraz syntezę kolagenu i jego agregację w ścianach naczyń oraz prowadzi do martwicy kardiomiocytów i włóknienia mięśnia sercowego. Te działania sprawiają, że wysokie stężenie aldosteronu w ostrym zawału serca wiąże się z gorszym rokowaniem i większym odsetkiem powikłań zawału, takich jak migotanie komór, arytmie komorowe, niewydolność serca. Pojedyncze doniesienia mówią o poprawie rokowania po dołączeniu do standardowego leczenia w ostrej fazie zawału serca antagonistów receptora dla mineralokortykosteroidów. Wpływ wysokiego stężenia aldosteronu w ostrej fazie na funkcję rozkurczową lewej komory i jej pozawałową przebudowę jest wciąż w fazie badań.

Cel pracy: Celem pracy była ocena wpływu stężenia aldosteronu przy przyjęciu, w trakcie hospitalizacji i obserwacji odległej na rokowanie, przebieg ostrej fazy zawału oraz funkcję rozkurczową i przebudowę lewej komory u chorych z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową (pPCI).

Material i metoda: Do badania włączono 173 chorych w wieku 38-77 lat hospitalizowanych w IKlinice Kardiologii w Poznaniu z powodu pierwszego zawału STEMI i poddanych zabiegowi pPCI. U wszystkich badanych przy przyjęciu, w trzeciej dobie hospitalizacji i po trzech miesiącach oznaczono stężenie aldosteronu w surowicy krwi. Oceniano występowanie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, parametry kliniczne, elektrokardiograficzne, laboratoryjne, angiograficzne oraz echokardiograficzne, a także częstość pojawienia się zdarzeń niepożądanych takich jak zgon, niewydolność serca, groźne arytmie komorowe, epizody migotania przedsionków w okresie szpitalnym oraz w okresie trzech, sześciu i dwunastu miesięcy obserwacji. W trakcie trzymiesięcznej i sześciomiesięcznej kontroli wykonywano badanie echokardiograficzne z użyciem techniki dopplera tkankowego.

Wyniki. Do najczęstszych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej w badanej grupie należały: hipercholesterolemia (54% badanych), palenie tytoniu (46%), nadciśnienie tętnicze (31%), cukrzyca (18%). Dominowała płeć męska – 135 (78%). Czas od początku bólu w klatce piersiowej do udrożnienia tętnicy dozawałowej średnio wynosił $4,7 \pm 2,1$ godziny. Badanych podzielono na cztery grupy zgodnie z kwartylowym podziałem stężenia

aldosteronu przy przyjęciu: $<28,2$ pg/ml (Grupa 1; $n=44$); $>28,2$ pg/ml do 61 pg/ml (Grupa 2; $n=43$); >61 pg/ml do 182 pg/ml (Grupa 3; $n=43$) i >182 pg/ml (Grupa 4; $n= 43$). Większość parametrów klinicznych, laboratoryjnych angiograficznych, elektrokardiograficznych i echokardiograficznych ocenianych w trakcie hospitalizacji nie różniła się istotnie pomiędzy poszczególnymi grupami. Większy odsetek grupy czwartej stanowili pacjenci z zawałem ściany przedniej (47% vs 23%, $p=0,04$), stwierdzano u nich większe aktywności i stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego, rzadziej rozpoznawano klasę Killipa-Kimballa 1 (63% vs 89%, $p<0,001$) i normalizację odcinka ST po zabiegu (51% vs 77%, $p= 0,04$). W grupie czwartej stwierdzono również bardziej upośledzoną funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory po trzech i sześciu miesiącach oraz częściej dokumentowano niekorzystną przebudowę lewej komory. W czasie hospitalizacji w grupie 4 częściej występowały zdarzenia niepożądane takie jak zgon (11,6% vs 4,6%, $p=0,018$), dwukrotnie częściej występowały groźne arytmie komorowe (18,6% vs 9,2% w grupie 3, 2,4% w grupie 1 i 2, $p=0,039$) oraz ponad dwukrotnie częściej stwierdzano ostrą niewydolność serca (11,3% vs 4,6% chorych w grupie 3 i 0 w grupie 1 i 2, $p=0,018$). W rocznej obserwacji w grupie tej odnotowano istotnie wyższą śmiertelność (26% w grupie 4, 14% w grupie 3, 11,6% w grupie 2, i 4,2% w grupie 1, $p=0,039$), nowe przypadki niewydolności serca lub nasilenie stopnia choroby występowały niemal czterokrotnie częściej w grupie z wysokim stężeniem aldosteronu (25,6% w grupie 4, 6,9% w grupie 3, 2,3% w grupie 2 i 4,6% w grupie 1, $p=0,0009$). Podobną analizę wykonano przy podziale kwartylowym stężenia aldosteronu w trzeciej dobie i uzyskano podobne wyniki. Stężenie aldosteronu przy przyjęciu i w trzeciej dobie było w analizie wieloczynnikowej niezależnym czynnikiem prognostycznym zgonu (wraz z klasą Killipa-Kimballa > 1 , zawałem serca ściany przedniej i cukrzycą). Stężenie aldosteronu oznaczone w trzecim miesiącu nie wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością wśród badanych, natomiast u chorych z wysokim stężeniem aldosteronu częściej stwierdzano pogorszenia lub nowe epizody niewydolności serca.

Wnioski: W grupie chorych z wysokim stężeniem aldosteronu w ostrej fazie zawału serca zarówno funkcja skurczowa jak i rozkurczowa lewej komory są bardziej upośledzone i częściej występuje niekorzystna przebudowa lewej komory. W grupie badanych z wysokim stężeniem aldosteronu istotnie częściej stwierdza się w czasie hospitalizacji zdarzenia niepożądane takie jak zgon, groźne arytmie komorowe oraz ostrą niewydolność serca. Pacjenci z wysokim stężeniem aldosteronu w ostrej fazie zawału serca mają gorsze rokowanie wczesne i odległe: istotnie większa w tej grupie jest śmiertelność oraz częstość występowania nowych epizodów niewydolności serca lub pogorszenia wcześniej występującej

niewydolności. Pacjenci z niskim stężeniem aldosteronu mają dobre rokowanie wczesne i odległe. Stężenie aldosteronu w ostrej fazie jest niezależnym czynnikiem prognostycznym złego rokowania.

8. Streszczenie w języku angielskim

Title: Plasma aldosterone, left ventricular systolic and diastolic function and outcome during first acute myocardial infarction treated with primary angioplasty.

Aldosterone is reported to promote a broad spectrum of deleterious cardiovascular effects, including acute endothelial dysfunction, inhibition of nitric oxide activity, increased endothelial oxidative stress, increased vascular tone, inhibition of tissue recapture of catecholamines, rapid occurrence of vascular smooth muscle cell and cardiac myocyte necrosis, collagen deposition in blood vessels, and myocardial hypertrophy and fibrosis. Effect of high plasma level of aldosterone is associated with early and late adverse clinical outcomes, including mortality. Numerous studies confirmed, that mineralocorticoid receptor antagonists improved prognosis after myocardial infarction and within heart failure patients. Impact on left ventricular diastolic function and cardiac remodeling remains uncertain.

Aim: The aim of the study was to evaluate impact of plasma aldosterone on diastolic and systolic left ventricular function and cardiac remodeling, on clinical course of acute phase of MI and on early and late outcome after MI.

Material and methods: 173 patients, aged 38-77, undergoing primary coronary angioplasty for the first ST-segment elevation myocardial infarction were enrolled into study in 1st Department of Cardiology at The Poznan University of Medical Sciences. The occurrence of cardiac risk factors was evaluated. ECG parameter, clinical data and laboratory and angiographic findings were analyzed on admission to hospital. Plasma aldosterone level was measured at presentation after 72 hrs and 3 months in consecutive patients. Echocardiography examinations were performed on the 3rd day, after 3 and 6 months and diastolic and systolic function were assessed using TDI technic.

Results: Cardiac risk factors: dyslipidemia (54%), current smokers (46%), arterial hypertension (31%), and diabetes mellitus (18%). The mean time from symptom onset to treatment was 4,7 hours. Inferior wall MI was diagnosed in 103 (54%) patients, anterior STEMI in 62 patients (36%). Single vessel disease was detected in 52% patients, multivessel disease in 21% patients. The study population was divided into 4 groups, according to aldosterone-level quartiles. Quartiles were respectively defined by aldosterone levels: <28,2pg/ml (Group 1; n=44); >28,2pg/ml to 61pg/ml (Group 2; n=43); >61pg/ml to 182pg/ml (Group 3; n=43) i >182pg/ml (Group 4; n= 43). Anterior wall MI (47% vs 23%, p=0,04),

above 1st Killip Class (63% vs 89%, $p < 0,001$) were diagnosed more often in group 4. In group 4 we observed also higher peak CPK, CKMB and Troponin, higher Creatinine level, patients were less likely to obtain ST segment resolution after PCI (51% vs 77%, $p = 0,04$) and the delay of treatment was more prominent. The rate of in-hospital adverse event such as sever heart failure (11,3% vs 4,6% group 3 and 0 group 1 and 2, $p = 0,018$), life- threatening ventricular arrhythmias (18,6% vs 9,2% group 3; 2,4% group 1 and 2, $p = 0,039$) and mortality (11,6% vs 4,6%, $p = 0,018$) was increased in the highest aldosterone quartile. 3 and 6 months after MI impaired diastolic and systolic function as well as cardiac remodeling were reported more often in this group of patients. Moreover there was significant increase in the rates of mortality (26% group 4; 14% group 3, 11,6% group 2 and 4,2% group 1, $p = 0,039$) and new or worsening heart failure (25,6% group 4; 6,9% group 3; 2,3% group 2 and 4,6% group 1, $p = 0,0009$) in long term follow-up. The comparable results were obtained for the plasma aldosterone in 3rd day of hospitalization. On multivariable analysis plasma aldosterone was independently correlated to mortality.

Conclusions: Highest aldosterone level on admission and on 3rd day post MI was significantly associated with the occurrence of the adverse events: death, heart failure, ventricular arrhythmias during hospitalization. Impaired diastolic and systolic function and cardiac remodeling were observed more often in patients group with higher plasma aldosterone in acute phase of MI. Higher rates of mortality and new or heart failure worsening at 1-year follow-up were demonstrated in patients with highest plasma aldosterone.

9. Bibliografia

1. Connell JMC, Davies E. The new biology of aldosterone. *Journal of Endocrinology*. 2005. p. 1–20.
2. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M. Multiple actions of steroid hormones--a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev*. 2000;52(4):513–56.
3. Farman N, Rafestin-Oblin ME. Multiple aspects of mineralocorticoid selectivity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(2):F181–92.
4. Fullerton MJ, Funder JW. Aldosterone and cardiac fibrosis: in vitro studies. *Cardiovasc Res*. 1994;28(12):1863–7.
5. Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ*. 2002;26(1-4):8–20.
6. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, et al. Renal damage in primary aldosteronism: Results of the PAPY study. *Hypertension*. 2006;48(2):232–8.
7. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):80–5.
8. Funder JW. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: biology and clinical relevance. *Annu Rev Med*. 1997;48:231–40.
9. Nagai Y, Miyata K, Sun G-P, Rahman M, Kimura S, Miyatake A, et al. Aldosterone stimulates collagen gene expression and synthesis via activation of ERK1/2 in rat renal fibroblasts. *Hypertension*. 2005;46(2):1039–45.
10. Brown NJ, Nakamura S, Ma L, Nakamura I, Donnert E, Freeman M, et al. Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int*. 2000;58(3):1219–27.
11. McMahon EG. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;1(2):190–6.
12. Harada E, Yoshimura M, Yasue H, Nakagawa O, Nakagawa M, Harada M, et al. Aldosterone induces angiotensin-converting-enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation*. 2001;104(2):137–9.
13. Cohn JN, Colucci W. Cardiovascular Effects of Aldosterone and Post-Acute Myocardial Infarction Pathophysiology. *Am J Cardiol*. 2006;97(10 SUPPL. 1):4–12.
14. Drelicharz Ł, Mikita J, Chabielska E, Chłopicki S. Śródbłonkowe działanie aldosteronu – implikacje terapeutyczne płynące z badań podstawowych i klinicznych. *Kardiologia Polska*. 2005;63(4(Supl.2)):409–19.
15. Pu Q, Neves MF, Virdis A, Touyz RM, Schiffrin EL. Endothelin antagonism on aldosterone-induced oxidative stress and vascular remodeling. *Hypertension*. 2003;42(1):49–55.
16. Marumo T, Uchimura H, Hayashi M, Hishikawa K, Fujita T. Aldosterone impairs bone marrow-derived progenitor cell formation. *Hypertension*. 2006;48:490–6.

17. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A, Hara T, Moriwaki K, Kaifu K, et al. Aldosterone suppresses insulin signaling via the downregulation of insulin receptor substrate-1 in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 2007. p. 750–5.
18. Young MJ, Lam EYM, Rickard AJ. Mineralocorticoid receptor activation and cardiac fibrosis. *Clin Sci*. 2007;112:467–75.
19. El-Gharbawy AH, Nadig VS, Kotchen JM, Grim CE, Sagar KB, Kaldunski M, et al. Arterial pressure, left ventricular mass, and aldosterone in essential hypertension. *Hypertension*. 2001;37(3):845–50.
20. Ohtani T, Ohta M, Yamamoto K, Mano T, Sakata Y, Nishio M, et al. Elevated cardiac tissue level of aldosterone and mineralocorticoid receptor in diastolic heart failure: Beneficial effects of mineralocorticoid receptor blocker. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(2):R946–54.
21. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol*. 1993;25(5):563–75.
22. Yee KM, Struthers AD. Aldosterone blunts the baroreflex response in man. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1998.
23. Mahmud A, Feely J. Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:50–5.
24. Savoia C, Touyz RM, Amiri F, Schiffrin EL. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension*. 2008. p. 432–9.
25. Monahan KD, Leuenberger UA, Ray CA. Aldosterone impairs baroreflex sensitivity in healthy adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(1):H190–7.
26. Krug AW, Kopprasch S, Ziegler C, Dippong S, Catar RA, Bornstein SR, et al. Aldosterone rapidly induces leukocyte adhesion to endothelial cells: A new link between aldosterone and arteriosclerosis? *Hypertension*. 2007;50:156–7.
27. Beygui F, Collet J-P, Benoliel J-J, Vignolles N, Dumaine R, Barthélémy O, et al. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2006;114(24):2604–10.
28. Beygui F, Montalescot G, Vicaut E, Rouanet S, Van Belle E, Baulac C, et al. Aldosterone and long-term outcome after myocardial infarction: A substudy of the french nationwide Observatoire sur la Prise en charge hospitalière, l'Evolution à un an et les caractéristiques de patients présentant un infarctus du myocarde avec ou sans o. *Am Heart J*. 2009;157:680–7.
29. Fraccarollo D, Galuppo P, Schraut S, Kneitz S, Van Rooijen N, Ertl G, et al. Immediate mineralocorticoid receptor blockade improves myocardial infarct healing by modulation of the inflammatory response. *Hypertension*. 2008;51:905–14.
30. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: The Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J*. 2014;1–8.

31. Beygui F, Vicaut E, Ecollan P, MacHecourt J, Van Belle E, Zannad F, et al. Rationale for an early aldosterone blockade in acute myocardial infarction and design of the ALBATROSS trial. *Am Heart J.* 2010;160(4):642–8.e1.
32. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine.* 1999.
33. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309–21.
34. Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Adrenocortical dysfunction in obesity and the metabolic syndrome. *Hormone and Metabolic Research.* 2008. p. 515–7.
35. Grajek S. Patofizjologia przebudowy serca. *Przebudowa serca*, red A Szyszka. Gdańsk: Via Medica; 2001. p. 1–30.
36. Grajek S. Przebudowa serca na poziomie narządowym. Definicje i klasyfikacja. *Kardiologia Pol.* 1999;79:1–4.
37. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569–82.
38. St. John Sutton MG, Sharpe N. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction Pathophysiology and Therapy. *Circulation.* 2000;101:2981–8.
39. Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G. Myocardial response to infarction in the rat. Morphometric measurement of infarct size and myocyte cellular hypertrophy. *Am J Pathol.* 1985;118(3):484–92.
40. Weber KT, Sun Y, Guarda E, Katwa LC, Ratajska A, Cleutjens JP, et al. Myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: an overview of potential regulatory mechanisms. *Eur Heart J.* 1995;16 Suppl C:24–8.
41. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation.* 1977;56(5):786–94.
42. Ottervanger JP, van 't Hof AW, Reiffers S, Hoorntje JC, Suryapranata H, de Boer MJ, et al. Long-term recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2001;22(9):785–90.
43. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation.* 1990;81(4):1161–72.
44. Grajek S, Lesiak M, Pyda M, Mularek T, Zając M, Paradowski S, et al. Przerost lewej komory po zawale serca. Wyniki pośmiertnej analizy morfometrycznej w zależności od poprzedzających objawów klinicznych. *Kardiologia Pol.* 1994;40(1):21–6.
45. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update. *European Heart Journal.* 2013. p. 3028–34.

46. Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyniak B, Poloński L, Stokwiszewski J, Gąsior M, et al. Incidence , treatment , in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009 – 2012 — nationwide AMI-PL database. *Kardiol Pol.* 2015;73(3):142–58.
47. Chlebus K, Gąsior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Kozierekiewicz A, Opolski G, et al. Występowanie , leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. Raport Narodowego Instytutu Zrowia Publicznego. 2014.
48. Nichols M, Townsend N, Rayner M. European cardiovascular disease statistics. 2012 Ed. *European Heart Journal.* Sophia Antipolis: European Heart Network and European Society of Cardiology; 2012. 10-123 p.
49. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J.* 1997;18:1231–48.
50. Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Cieśliński A, Dubiel JS, et al. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS): Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiol Pol.* 2007;65(8):861–72.
51. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet.* 1999;353(9164):1547–57.
52. Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, Lessard D, Gore JM. Trends in community mortality due to coronary heart disease. *Am Heart J.* 2006;151(2):501–7.
53. Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M, Wilczek K, Kalarus Z, Dubiel J, et al. What has changed in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction in Poland in 2003-2009? Data from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). *Kardiol Pol.* 2011;69(11):1109–18.
54. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D, O'Neill WW, et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2007.
55. Van De Werf F, Ross A, Armstrong P, Granger C. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet.* 2006;367(9510):569–78.
56. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, De Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: Description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J.* 2010;31(8):943–57.
57. Elguindy AM. STREAM and FAST-MI – Pharmacoinvasive therapy : A continued role for fibrinolysis in the primary PCI era.
58. Koul S, Smith JG, Scherstén F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2011;32(23):2989–97.

59. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: A meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2009;30(22):2705–13.
60. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): A randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233–43.
61. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(8):804–47.
62. Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(21):1573–80.
63. Spaulding C, Morice MC, Lancelin B, El Haddad S, Lepage E, Bataille S, et al. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *Eur Heart J*. 2006;27(9):1054–60.
64. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomström-Lundqvist C, Borger MA, et al. Wytuczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. *Kardiol Pol*. 2012;70(supl. VI):255–318.
65. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13–20.
66. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379–87.
67. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindbäck J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2011;305(16):1677–84.
68. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: Patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation*. 2002;106(18):2351–7.
69. Minicucci MF, Azevedo PS, Polegato BF, Paiva S a R, Zornoff L a M. Heart failure after myocardial infarction: Clinical implications and treatment. *Clin Cardiol*. 2011;34(7):410–4.
70. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22(17):1527–60.
71. Karasek D, Kubica A, Sinkiewicz W, Błażejowski J, Bujak R. Epidemia niewydolności serca — problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. *Folia Cardiol Excerpta*. 2008;3(5):242–8.
72. Albert NM, Lewis C. Recognizing and managing asymptomatic left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Crit Care Nurse*. 2008;28(2):20–38.

73. Gheorghiade M, Fonarow GC. Management of post-myocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am J Med.* 2007;120:109–20.
74. Udell J a., Morrow D a., Braunwald E, Swedberg K, Bode C, Rifai N, et al. Inhibition of the renin-angiotensin system reduces the rise in serum aldosterone in acute coronary syndrome patients with preserved left ventricular function: Observations from the AVANT GARDE-TIMI 43 trial. *Clin Chem.* 2013;59:959–67.
75. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(22):2173–95.
76. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ V, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J.* 2008;29(19):2388–442.
77. Schröder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2004;110(21):e506–10.
78. Kaczmarek E, Przyuski J. Znaczenie kliniczne i metody oceny stopnia normalizacji uniesienia odcinka ST u chorych leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową z powodu ostrego zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST Clinical value and methods of ST-segment elevation resolution analysis in patients treated with primary PCI for acute ST-segment elevation myocardial infarction. 2007;2(8):105–12.
79. Braunwald E, Knatterud G, Terrin M, Forman S, Harris D, Ross R, et al. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med.* 1989;320(10):618–27.
80. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller G a., Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guid. *Circulation.* 2003;108(9):1146–62.
81. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial in. *Circulation.* 2003;107(20):2559–65.
82. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second euro heart survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2285–93.
83. Rouleau JL, Packer M, Moyé L, de Champlain J, Bichet D, Klein M, et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(3):583–91.
84. Neri Serneri GG, Boddi M, Coppo M, Chechi T, Zarone N, Moira M, et al. Evidence for the existence of a functional cardiac renin-angiotensin system in humans. *Circulation.* 1996;94(8):1886–93.

85. Silvestre JS, Heymes C, Oubénaïssa A, Robert V, Aupetit-Faisant B, Carayon A, et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation*. 1999;99(20):2694–701.
86. Tan LB, Schlosshan D, Barker D. Fiftieth anniversary of aldosterone: from discovery to cardiovascular therapy. *Int J Cardiol*. 2004;96:321–33.
87. Palmer BR, Pilbrow AP, Frampton CM, Yandle TG, Skelton L, Nicholls MG, et al. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008;29:2489–96.
88. Del Vecchio L, Procaccio M, Viganò S, Cusi D. Mechanisms of disease: The role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(1):42–9.
89. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Tsutsui T, et al. Relationship between transcatheter extraction of aldosterone and left ventricular remodeling in patients with first acute myocardial infarction: Extracting aldosterone through the heart promotes ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1375–82.
90. Mehta D, Curwin J, Gomes JA, Fuster V. Sudden death in coronary artery disease: acute ischemia versus myocardial substrate. *Circulation*. 1997;96:3215–23.
91. Ouvrard-Pascaud A, Sainte-Marie Y, Bénitah JP, Perrier R, Soukaseum C, Cat AND, et al. Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2005;111(23):3025–33.
92. Bénitah JP, Vassort G. Aldosterone upregulates Ca²⁺ current in adult rat cardiomyocytes. *Circ Res*. 1999;85:1139–45.
93. Askari AT, Shishehbor MH, Kaminski MA, Riley MJ, Hsu A, Lincoff AM. The association between early ventricular arrhythmias, renin-angiotensin-aldosterone system antagonism, and mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: Insights from global use of strategies to open coronary arteries (GUSTO) V. *Am Heart J*; 2009;158:238–43.
94. Perrier R, Richard S, Sainte-Marie Y, Rossier BC, Jaisser F, Hummler E, et al. A direct relationship between plasma aldosterone and cardiac L-type Ca²⁺ current in mice. *J Physiol*. 2005;569(Pt 1):153–62.
95. Bénitah JP, Perrier E, Gómez AM, Vassort G. Effects of aldosterone on transient outward K⁺ current density in rat ventricular myocytes. *J Physiol*. 2001;537(Pt 1):151–60.
96. Pitt B, Pitt GS. Added benefit of mineralocorticoid receptor blockade in the primary prevention of sudden cardiac death. *Circulation*. 2007;115:2976–82.
97. Beygui F, Labbé J-P, Cayla G, Ennezat P-V, Motreff P, Roubille F, et al. Early mineralocorticoid receptor blockade in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction is associated with a reduction of life-threatening ventricular arrhythmia. *Int J Cardiol*. 2013;167:73–9.
98. Wei J, Ni J, Huang D, Chen M, Yan S, Peng Y. The effect of aldosterone antagonists for ventricular arrhythmia: A meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2010;33:572–7.

99. Liu J, Tanaka N, Murata K, Ueda K, Wada Y, Oyama R, et al. Echocardiographic predictors of remote outcome in patients with angiographically successful reflow after acute myocardial infarction. *Circ J*. 2004;68(11):1004–10.
100. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1994;7(5):441–58.
101. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13(5):343–52.
102. Poulsen SH, Jensen SE, Gøtzsche O, Egstrup K. Evaluation and prognostic significance of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography in the early phase of a first acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1997;18(12):1882–9.
103. Catena C, Verheyen N, Pilz S, Kraigher-Krainer E, Tomaschitz A, Sechi LA, et al. Plasma aldosterone and left ventricular diastolic function in treatment-naïve patients with hypertension. *Hypertension*. 2015;65:000-00. DOI: 10.1161.
104. Di Pasquale P, Cannizzaro S, Scalzo S, Parrinello G, Fasullo S, Giambanco F, et al. Effects of canrenoate plus angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin-converting enzyme inhibitors alone on systolic and diastolic function in patients with acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J*. 2005;
105. Moss A, Bigger J, Case R, Gillespie J, Goldstein R, Greenberg H, et al. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1983;309:331–6.
106. Goldspink DF, Burniston JG, Tan L-B. Cardiomyocyte death and the ageing and failing heart. *Exp Physiol*. 2003;88(3):447–58.
107. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EAG, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(5):H1802–10.
108. Uzunhasan I, Yildiz A, Coskun U, Kalyoncuoglu M, Baskurt M, Cakar MA, et al. Effects of aldosterone blockade on left ventricular function and clinical status during acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69(5):545–9.
109. Weber KT, Sun Y, Campbell SE, Slight SH, Ganjam VK, Griffing GT, et al. Chronic mineralocorticoid excess and cardiovascular remodeling. *Steroids*. 1995;60(1):125–32.
110. Abbate A, Biondi-Zoccai GGL, Bussani R, Dobrina A, Camilot D, Feroce F, et al. Increased myocardial apoptosis in patients with unfavorable left ventricular remodeling and early symptomatic post-infarction heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(5):753–60.
111. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;151(2):419–25.
112. Vantrimpont P, Rouleau JL, Ciampi A, Harel F, De Champlain J, Bichet D, et al. Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Eur Heart J*. 1998;19:1552–63.

113. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghiade M, Aschermann M, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:425–31.
114. Zannad F, McMurray JJ V, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11–21.