Katedra i I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

lek. Justyna Rajewska-Tabor

# OCENA WIELKOŚCI MARTWICY MIĘŚNIA SERCOWEGO ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM REZONANSU MAGNETYCZNEGO U CHORYCH Z ZAWAŁEM SERCA Z UNIESIENIEM ODCINKA ST

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pyda
Promotor pomocniczy: dr hab. med. Aleksander Araszkiewicz

Poznań, 2016

***Podziękowania***
***dla Pani Profesor Małgorzaty Pydy***
*za poświęcony czas i cenne wskazówki,*
*Koleżankom i Kolegom, którzy służyli mi*
*radą w trakcie przygotowywania pracy,*
*oraz Rodzinie za wsparcie.*

# SPIS TREŚCI

1. SPIS STOSOWANYCH SKRÓTÓW I SYMBOLI .................................................. 5

2. WSTĘP ........................................................................................................ 8

2.1. Epidemiologia zawału serca .................................................................... 8

2.2. Zmiany histologiczne i patofizjologia zawału serca ............................... 9

2.3. Wielkość martwicy a rokowanie ............................................................ 11

2.4. Ograniczenie strefy zawału mięśnia sercowego .................................... 12

2.5. Metody oceny wielkości strefy martwicy mięśnia sercowego ............... 13

3. CEL PRACY ............................................................................................. 21

4. MATERIAŁ I METODY ........................................................................... 22

4.1. Badana populacja ................................................................................... 22

4.2. Protokół badania .................................................................................... 23

4.3. Ocena obrazowa metodą rezonansu magnetycznego ............................. 27

4.4. Ocena echokardiograficzna .................................................................... 32

4.5. Ocena elektrokardiograficzna ................................................................ 32

4.6. Ocena angiograficzna ............................................................................. 36

4.7. Ocena markerów martwicy mięśnia sercowego ..................................... 37

4.8. Ocena niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) ......... 37

4.9. Analiza statystyczna .............................................................................. 38

5. WYNIKI .................................................................................................... 40

5.1. Ocena wielkości strefy martwicy metodą rezonansu magnetycznego serca, echokardiografii, elektrokardiografii i markerów zawału mięśnia sercowego ........... 40

5.2. Porównanie metod elektrokardiograficznych z rezonansem magnetycznym ...... 45

5.3. Uszkodzenie mikrokrążenia w CMR w porównaniu z innymi metodami oceny wielkości uszkodzenia mięśnia sercowego ............................................................. 48

5.4. Czynniki kliniczne i parametry laboratoryjne a wielkość strefy martwicy i wielkość uszkodzenia mikrokrążenia w CMR ........................................................... 51

5.5. Obserwacja 24 miesięczna badanych chorych ....................................... 55

5.6. Analiza wieloczynnikowa wartości predykcyjnej różnych metod ze szczególnym uwzględnieniem rezonansu magnetycznego ........................................................... 66

6. OMÓWIENIE .......... 69
6.1. Ocena wielkości strefy martwicy i uszkodzenia mięśnia sercowego wykonana różnymi metodami .......... 69
6.2. Czynniki kliniczne i parametrami biochemiczne a wielkość strefy martwicy i uszkodzenia mikrokrążenia w CMR .......... 72
6.3. Wartość predykcyjna analizowanych parametrów występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych .......... 75
6.4. Podsumowanie .......... 78

7. WNIOSKI .......... 79

8. STRESZCZENIE .......... 80

9. ABSTRACT .......... 83

10. BIBLIOGRAFIA .......... 85

# 1. SPIS STOSOWANYCH SKRÓTÓW I SYMBOLI

ACE I – inhibitor konwertazy angiotensyny (*angiotensin converting enzyme inhibitor*, ang.)

AHA – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (*American Heart Association*, ang.)

AMI – ostry zespół wieńcowy, ostry zawał mięśnia sercowego *(acute myocardial infarction*, ang.)

ARB – antagonista receptora angiotensyny (*angiotensin receptor blocker,* ang.)

ATP – adenozyno-5'-trójfosforan *(adenosine triphosphate*, ang.*)*

CAD – choroba niedokrwienna serca (*coronary artery disease*, ang.)

CO – rzut serca, pojemność minutowa (*cardiac output*, ang.)

CPK – kinaza fosfokreatynowa (*phosphocreatinine kinase,* ang.)

CK-MB – izoenzym MB kinazy kreatynowej (*creatinine kinase isoenzyme MB*, ang.)

CK-MB mass – masa izoenzymu MB kinazy kreatynowej (*creatinine kinase isoenzyme MB mass*, ang.)

CMR – rezonans magnetyczny serca (*cardiac magnetic resonance*, ang.)

CRP – białko C-reaktywne (*C-reactive protein,* ang.)

DIA-1 – gałąź diagonalna 1 lewej tętnicy wieńcowej (*diagonal branch 1*, ang.)

EDV – objętość końcoworozkurczowa (*end-diastolic volume*, ang.)

EDVI – objętość końcoworozkurczowa indeksowana na pole powierzchni ciała (*end-diastolic volume index,* ang.)

EF – frakcja wyrzutowa lewej komory (*ejection fraction,* ang.)

EKG – elektrokardiogram

ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology,* ang.)

ESV – objętość końcowoskurczowa (*end-systolic volume*, ang.)

ESVI – objętość końcowoskurczowa indeksowana na pole powierzchni ciała (*end-systolic volume index*, ang.)

FWHM – szerokość połówkowa krzywej intensywności sygnału (*Full Width at Half Maximum*, ang.)

GFR – indeks przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate,* ang.)

hs-Tn – troponina wysokiej czułości (*high sensitivity troponin,* ang.)

IRA – tętnica odpowiedzialna za zawał (*infarct related artery,* ang.)

LAD – tętnica przednia zstępująca (*left anterior descending artery*, ang.)

LCx – tętnica okalająca (*left circumflex artery,* ang.)

LGE CMR – późne wzmocnienie kontrastowe w rezonansie magnetycznym serca (*late-gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance,* ang.)

LV (LK) – lewa komora (*left ventricule*, ang.)

MACE – niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe (*major adverse cardiovascular events,* ang.)

MBG – stopień perfuzji mięśnia sercowego (*myocardial blush grade*, ang.)

MI – zawał serca (*myocardial infarction,* ang.)

MVO – uszkodzenie mikrokrążenia (*microvascular obstruction*, ang.)

PCI – przezskórna interwencja wieńcowa, przezskórna angioplastyka wieńcowa (*precutaneus coronary intervention,* ang.)

pPCI – pierwotna przezskórna angioplastyka wieńcowa (*primary percutaneous coronary intervention,* ang.)

PET – pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography,* ang.)

RCA – prawa tętnica wieńcowa (*right coronary artery*, ang.)

SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*, ang.)

SSFP – *Steady State Free Precission*, ang.

STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST (*ST elevation myocardial infarction*, ang.)

SV – objętość wyrzutowa (*stroke volume*, ang.)

SVI – objętość wyrzutowa indeksowana na pole powierzchni ciała (*stroke volume index*, ang.)

TIMI – jakościowa klasyfikacja przepływu krwi w tętnicy wieńcowej w czasie koronarografii (*thrombolysis in myocardial infarction flow*, ang.)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*, ang.)

WMSI – wskaźnik kurczliwości ścian (W*all Motion Score Index*, ang.)

# 2. WSTĘP

## 2.1. Epidemiologia zawału serca

Według WHO choroba niedokrwienna serca (*coronary artery disease*; CAD) jest przyczyną około 17,3 milionów zgonów na całym świecie, co stanowi 30%. Ostry zawał mięśnia sercowego (*acute myocardial infarction*; AMI) był w 2008 roku przyczyną zgonów aż 6,2 miliona osób[1]. Szacuje się, że w 2030 roku liczba zgonów z tego powodu wzrośnie do 23,3 miliona i będzie główną globalną przyczyną zgonów[1].

Zawał serca jest w krajach rozwiniętych nie tylko najważniejszą przyczyną zgonów, ale pomimo znaczących postępów w diagnostyce i terapii jest także główną przyczyną rozwoju niewydolności serca, groźnych arytmii komorowych i nadkomorowych. W Polsce zawał serca występuje u około 250 tysięcy chorych rocznie, w tym 60% stanowią zawały bez uniesienia odcinka ST (*non-ST elevation myocardial infarction*; NSTEMI), a 40% to zawały serca z uniesieniem odcinka ST (*ST segment elevation myocardial infarction*; STEMI)[2]. Na podstawie danych z Euro Heart Survey ASC II śmiertelność wewnątrzszpitalna pacjentów ze STEMI wynosi 4,4%, a 30-dniowa 5,6%[3].

W ostatnich latach dokonał się olbrzymi postęp w leczeniu zawału serca z uniesieniem odcinka ST. Mimo jasno sprecyzowanych wytycznych co do diagnostyki i leczenia ostrej fazy zawału, poszukuje się wciąż nowych metod poprawiających rokowanie i zmniejszających śmiertelność. Spośród dobrze poznanych czynników wpływających na wyniki leczenia, takich jak: szybkie, skuteczne udrożnienie tętnicy dozawałowej czy optymalna farmakoterapia, istotna pozostaje wielkość uszkodzenia mięśnia sercowego. Wielkość strefy zawału, a także obszar grubości ściany serca jaki zajmuje (przezścienność), są ważnym elementem stratyfikacji ryzyka po ostrym incydencie wieńcowym. Prawie 50% chorych ma zawał serca obejmujący < 10% mięśnia LK i korzyści z leczenia pomocniczego w tej grupie są niewielkie, stąd tak istotne jest wyłonienie grupy chorych z wielkością martwicy powyżej 10%[4]. Uszkodzenie mięśnia sercowego i obszar martwicy oceniane są za pomocą różnych metod diagnostycznych, takich jak: elektrokardiografia (EKG), markery uszkodzenia mięśnia sercowego, echokardiografia, SPECT czy rezonans magnetyczny (CMR).

Obecnie za najdokładniejszą nieinwazyjną metodę oceny wielkości martwicy uznaje się obrazowanie w rezonansie magnetycznym za pomocą sekwencji T1 i T2-zależnych, a szczególnie obrazów późnego wzmocnienia kontrastowego po podaniu środka na bazie

gadolinu. Porównując różne metody diagnostyczne, służące do oceny wielkości uszkodzenia mięśnia sercowego, można wykazać ich różną przydatność kliniczną, co jest jednym z celów pracy. Interesujące jest także badanie czynników wpływających na wielkość zawału, takich jak: całkowity czas niedokrwienia, zaawansowanie procesu miażdżycowego w naczyniach wieńcowych, cukrzyca, odczyn zapalny oraz metody i skuteczność leczenia reperfuzyjnego. Mimo że wartość diagnostyczna rezonansu magnetycznego serca w chorobie niedokrwiennej jest dobrze udokumentowana, to ze względu na małe rozpowszechnienie badań tą metodą istnieje niewiele doniesień na temat wpływu wielkości martwicy na rokowanie w zawale serca po leczeniu pierwotną przezskórną angioplastyką wieńcową (*primary percutaneous coronary intervention;* pPCI). W badaniach opartych na metodzie rezonansu magnetycznego podkreśla się coraz częściej dyskutowaną w tej pracy rolę innych zjawisk patomorfologicznych, wpływających na przebieg zawału, takich jak: upośledzenie mikrokrążenia czy ukrwotocznienie zawału.

### 2.2. Zmiany histologiczne i patofizjologia zawału serca

Zawał serca jest wywołany gwałtownym zmniejszeniem dopływu krwi do mięśnia sercowego spowodowanym ograniczeniem lub całkowitym zahamowaniem przepływu w nasierdziowej tętnicy wieńcowej. W większości przypadków przyczyną zamknięcia tętnicy jest wewnątrznaczyniowy zakrzep, powstający wskutek pęknięcia niestabilnej blaszki miażdżycowej. Najpoważniejszym skutkiem zaburzenia dopływu krwi do mięśnia sercowego i w jego następstwie niedoboru tlenu oraz glukozy jest nieodwracalne jego uszkodzenie (martwica) pojawiająca się już po 20-30 minutach od początku niedokrwienia. Na poziomie komórkowym dochodzi do spadku ilości wewnątrzkomórkowego adenozynotrójfosforanu (*adenosine triphosphate*; ATP), a funkcje pomp jonowych i enzymów (np. *sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium transporting ATP-ase;* SERCA) zostają zaburzone, co powoduje niszczenie błon komórkowych i uwolnienie kwasów tłuszczowych. W konsekwencji dochodzi do zwiększenia przepuszczalności błon komórkowych, wzrostu ilości wewnątrzkomórkowych jonów wapniowych i spadku pH w przestrzeni pozakomórkowej i wewnątrz komórki w mechanizmie akumulacji jonów wodorowych (między innymi przez gromadzenie się nadmiaru kwasu mlekowego). Jednocześnie wzrasta osmolalność na skutek akumulacji wewnątrzkomórkowej substancji osmotycznie czynnej[5,6].

Reimer i wsp. opisali stopniowe szerzenie się „fali martwicy", doprowadzające już w czasie od 4 do 6 godzin od zamknięcia tętnicy dozawałowej do nieodwracalnych zmian w obszarze jej unaczynienia[7]. Stwierdzono, że martwica rozwija się początkowo w obszarze podwsierdziowym, a następnie rozszerza się w kierunku nasierdzia (rycina 2.1.).

Rycina 2.1. Strefy zawału mięśnia sercowego

Procesy martwicy zachodzące w mięśniu sercowym możemy podzielić na 2 grupy:

- martwica pierwotnie skrzepowa,
- martwica skrzepowa z węzłami skurczu, zwana miocytolizą skrzepową (*contraction band necrosis*).

W pierwszej z nich widać typowy obraz morfologiczny zawału: zatrzymane w fazie rozkurczu komórki ulegają biernemu rozciąganiu. Miocytoliza skrzepowa natomiast, zwykle obecna na obrzeżu martwicy zawałowej w okolicy podwsierdziowej, powstaje przez przedłużające się niedokrwienie i często zlewa się w większe obszary (*confluent necrosis*). Wówczas zaczynają się procesy włóknienia, które prowadzą do reorganizacji włókien mięśniowych i tworzenia się mikroblizn. Tak powstaje blizna pozawałowa (*reparative fibrosis*). W trakcie tego procesu zostają usunięte martwiczo zmienione komórki mięśniowe i dochodzi do odtworzenia struktury łącznotkankowej zapobiegającej pęknięciu mięśniówki i zmniejszającej ekspansję zawału. Korzystny wpływ na gojenie się martwicy, przebudowę mięśnia sercowego i przeżywalność ma szybkie i trwałe udrożnienie tętnicy dozawałowej. W strefie zawału po reperfuzji następuje szybsze wypłukiwanie białek wewnątrzkomórkowych i

widoczne są strefy krwotoków wśród nieodwracalnie uszkodzonych miocytów oraz miocytoliza skrzepowa[8].

### 2.3. Wielkość martwicy a rokowanie

Według Suttona przebudowa serca po zawale przebiega w dwóch fazach[9]. W pierwszej fazie, tzw. wczesnej, w pierwszych 72 godzinach zawału dochodzi do ścieńczenia ściany i poszerzenia strefy martwicy, czyli do ekspansji zawału. Programowana śmierć komórek mięśniowych (apoptoza) zaczyna się już po 2 godzinach od zamknięcia tętnicy dozawałowej, a w jej wyniku aż 86% miocytów jest utraconych[10]. Pozostałe 14% miocytów ulega martwicy. Komórki mięśniowe, które uległy apoptozie, również ulegają wtórnym procesom martwiczym, podczas których dochodzi do zaburzeń hemostazy komórkowej: pęcznienia, pękania i wylewania się zawartości komórki do przestrzeni międzykomórkowej. Rozległość apoptozy jest proporcjonalna do wielkości obszaru niekorzystnej przebudowy lewej komory oraz do występowania niewydolności serca[11]. Natomiast w procesie martwicy dodatkowo dochodzi do uwalniania metaloproteinaz niszczących włókna kolagenowe, co z kolei prowadzi do przemieszczenia się miocytów w tkance martwiczej. Brak tych komórek – elementów kurczliwych – powoduje zaburzenia czynności skurczowej i rozkurczowej, wzrost ciśnienia i objętości końcoworozkurczowej lewej komory. Prowadzi to do postępującego rozciągania się ściany i oddalenia się od siebie pozostałych miocytów w obrębie strefy zawału, a następnie do dalszego zmniejszenia grubości ściany i jej wydłużenia. W wyniku zaistniałych procesów może dojść do tworzenia się tętniaka, a nawet pęknięcia ściany lewej komory jako powikłań wczesnej fazy zawału[9]. Czynnikami nasilającymi ekspansję zawału są:

- zawał ściany przedniej i koniuszka,
- martwica obejmująca powyżej 10% objętości mięśnia sercowego,
- leczenie steroidami i lekami przeciwzapalnymi,
- podwyższone ciśnienie śródkomorowe.

W drugiej fazie zawału (faza późna), to znaczy powyżej 72 godzin od zamknięcia tętnicy, następuje przebudowa w obrębie blizny (*rebuilding*) oraz w zdrowej części mięśniówki lewej komory. Jest to złożony proces wielu zmian strukturalnych o charakterze adaptacyjnym w odpowiedzi na oddziaływanie przetrwałych obciążeń patologicznych. Pojawiają się zmiany kształtu, masy, wielkości i czynności lewej komory. Konsekwencją tych

procesów jest powiększenie, zmiana kształtu na kulisty oraz przerost ścian lewej komory poza strefą blizny[10,12,13].

Zmiany w strefie zawału przyczyniają się do niekorzystnych późnych następstw, które wpływają na występowanie powikłań i rokowanie u chorych ze STEMI. Udowodniono, że rozległość martwicy, związana z czasem trwania niedokrwienia, ma silny związek z rokowaniem zarówno wczesnym, jak i odległym[4,14,15]. Wielkość zawału i uszkodzenie mikrokrążenia, badane w sekwencjach późnego wzmocnienia kontrastowego w rezonansie magnetycznym serca, pomagają przewidzieć występowanie incydentów sercowo-naczyniowych lepiej niż inne parametry, na których opierano się do tej pory (frakcja wyrzutowa czy indeksowana objętość końcowoskurczowa lewej komory), a tym samym wyróżnić grupę chorych, którzy powinni być agresywniej leczeni[16–20].

### 2.4. Ograniczenie strefy zawału mięśnia sercowego

Leczenie zawału mięśnia sercowego polega na możliwie jak najszybszym przywróceniu przepływu krwi w tętnicy dozawałowej, czyli reperfuzji. Ponowne zaopatrzenie wsierdzia w krew i jej składniki może wpłynąć na zwiększoną przeżywalność komórek w obszarze zajętego mięśnia. Konsekwencją nieleczonego zawału serca jest zmniejszona kurczliwość mięśnia sercowego, zwiększone ryzyko arytmii oraz zwiększony obszar martwicy. Z tego względu odpowiednio szybka terapia reperfuzyjna (angioplastyka wieńcowa, bezpośrednia rewaskularyzacja mięśnia sercowego lub fibrynoliza) ma na celu ograniczenie strefy zawału i zmniejszenie jego negatywnych konsekwencji. Najskuteczniejszym obecnie leczeniem reperfuzyjnym jest mechaniczne udrożnienie za pomocą pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI) wspomaganej przez nowoczesną farmakoterapię (leczenie przeciwpłytkowe i przeciwzakrzepowe)[21–24]. Najlepsze wyniki są osiągane, gdy leczenie przyczynowe zastosuje się wcześnie, optymalnie w ciągu od 4 do 6 godzin od początku bólu w klatce piersiowej, a jeszcze lepiej w ciągu 2 godzin (niedokonany zawał serca; *aborted myocardial infarction*). Opóźniona angioplastyka tętnicy dozawałowej w niewielkim stopniu ogranicza strefę zawału, jednak, zgodnie z teorią „otwartej tętnicy”, może zmniejszyć niekorzystną przebudowę mięśnia sercowego i w konsekwencji śmiertelność pozawałową i inne powikłania[25–28].

Skuteczna reperfuzja może w niektórych przypadkach prowadzić do dalszego uszkodzenia mięśnia sercowego. Tak zwane uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne (*ischemia-reperfusion injury*; IRI) wpływa na niekorzystny rezultat udrożnienia tętnicy

dozawałowej. Szereg mechanizmów patofizjologicznych prowadzi do szerzenia się strefy martwicy, co w konsekwencji może zwiększyć obszar zawału nawet o 50%. Już ponad 30 lat temu zjawisko to zostało opisane przez Braunwalda i wsp. jako efekt miecza obosiecznego[29]. Obecnie trwają badania nad lekami, takimi jak: przedsionkowy peptyd natriuretyczny, cyklosporyna A czy exenatyd, mogącymi ograniczyć strefę martwicy spowodowanej reperfuzją[30]. Podobne nadzieje wiąże się z modyfikowaną reperfuzją (postconditioning)[31].

### 2.5. Metody oceny wielkości martwicy mięśnia sercowego

W roku 2012 największe światowe towarzystwa kardiologiczne i epidemiologiczne opublikowały nową definicję zawału serca[32]. Zgodnie z nią, diagnostyka ostrego zawału serca opiera się obecnie nie tylko na zmianach odcinka ST w elektrokardiogramie i podwyższonych poziomach enzymów sercowych u objawowych pacjentów, ale również na badaniach obrazowych, takich jak: echokardiografia, rezonans magnetyczny czy tomografia komputerowa. Na podstawie tych badań można zarówno podjąć odpowiednie decyzje terapeutyczne, jak i ocenić wielkość martwicy w mięśniu sercowym, a to z kolei pozwala adekwatnie ocenić ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych oraz rokowanie.

*Elektrokardiografia*

Odkąd Harold Pardee po raz pierwszy ogłosił swoją pracę przedstawiającą zmiany w elektrokardiogramie u chorego z zawałem serca[33], elektrokardiografia jest jedną z podstawowych metod diagnostycznych ostrego zespołu wieńcowego. W literaturze możemy znaleźć liczne metody określania rozległości zawału serca zarówno za pomocą skal do oceny QRS, jak i technik płaszczyznowych czy wektograficznych. Nie znalazły one jednak szerszego zastosowania klinicznego.

Zmiany odcinka ST są, według definicji zawału serca, najbardziej specyficznym parametrem diagnostycznym niedokrwienia. Z biegiem czasu po ostrym epizodzie niedokrwiennym, zmiany odcinka ST ewoluują: można zaobserwować zarówno przetrwałe uniesienie odcinka ST, jak i remisję uniesienia do linii izoelektrycznej. Na podstawie sumy uniesień odcinka ST znad ściany przedniej oraz przetrwałego uniesienia ST można oszacować wielkość uszkodzenia mięśnia sercowego[34]. Rezolucja o mniej niż 70% uniesienia odcinka ST w EKG w 60. minucie po reperfuzji tętnicy dozawałowej ma znaczenie prognostyczne w ocenie wielkości strefy zawału[35–38]. Wykazano również, że przetrwałe uniesienie odcinka ST

odpowiada w 91,7% uszkodzeniu mikrokrążenia (MVO w CMR)[19,39]. Suma uniesień odcinka ST 60 minut po rewaskularyzacji jest silniejszym parametrem prognostycznym wielkości uszkodzenia mikrokrążenia mięśnia sercowego niż rezolucja uniesienia odcinka ST[40]. Co równie istotne, wykazano związek między ilością odprowadzeń z uniesieniami odcinka ST a śmiertelnością. Uniesienie obecne w 2-3 odprowadzeniach związane jest z 3-4-krotnie niższą śmiertelnością niż uniesienie odcinka ST w 8-9 odprowadzeniach[41].

Patologiczny załamek Q jest w elektrokardiogramie odpowiednikiem tej części mięśnia sercowego, która nie może ulec depolaryzacji – strefie martwicy. Zrozumiałe jest więc, że załamek Q jest od dawna ważnym parametrem diagnostycznym i prognostycznym w zawale serca: określa zarówno lokalizację, jak i przybliżoną wielkość martwicy[42]. Obecność wysokiego i szerokiego załamka R w V1-V2 w zawale ściany bocznej mięśnia sercowego sugeruje również rozległość zawału[42,43]. Kolejnym opisywanym zjawiskiem jest fragmentacja zespołu QRS w trakcie zawału serca. Fragmentacja QRS jest opisywana jako obecność dodatkowego załamka R, brak załamka S lub więcej niż jeden załamek R’ w dwóch odpowiadających odprowadzeniach w elektrokardiogramie. Nie wykazano jednak korelacji między tym parametrem a wielkością strefy martwicy w CMR[44].

W wielu badaniach do oceny wielkości strefy zawału serca[45–48]. Jest to 29-punktowy system oparty na czasie trwania załamków Q lub R oraz ilorazie amplitudy załamka R do załamka Q i amplitudy załamka R do załamka S[49]. Skala Selvestera jest nadal stosowana przy diagnostyce i charakterystyce pacjentów z podejrzeniem przebytego zawału serca[48]. Stwierdzono jednakże, że im większy obszar zawału, tym dokładność metody Selvestera jest mniejsza[46].

Kolejnym fragmentem elektrokardiogramu ulegającym zmianom podczas ewolucji zawału serca jest załamek T, który obrazuje zmianę w repolaryzacji niedokrwionych komórek mięśni sercowego. Zaobserwowano zależność pomiędzy wielkością martwicy a zanikiem odwróconego załamka T lub obecnością wysokiego załamka T[50,51]. Parametr ten nie określa jednak bezpośrednio wielkości zawału serca. Nie znaleziono również zależności pomiędzy wielkością amplitudy załamka T a strefą zawału[50].

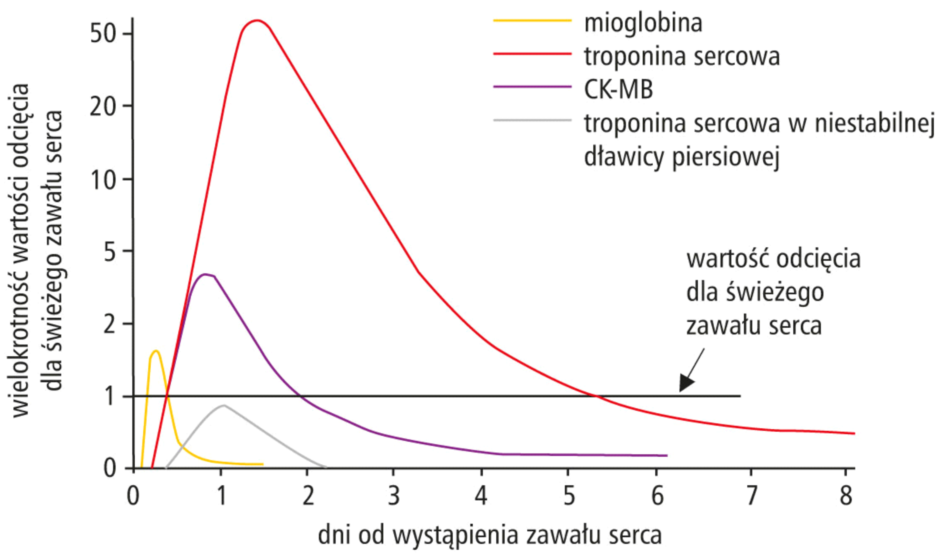
Przed laty w 1988 roku Aldrich i wsp. opracowali formułę opisującą wielkość martwicy w zawale ściany przedniej oraz w zawale ściany dolnej[52]. Na podstawie przebadanych chorych ze STEMI, ustalili wzory wyznaczające szacowaną wielkość zawału serca. Odpowiednio dla zawału ściany przedniej i dolnej metoda ta posługuje się odpowiednimi formułami:

- wielkość zawału ściany przedniej = 3 x (1,5 x (ilość odprowadzeń z uniesieniem odcinka ST) – 0,4) x 100%,
- wielkość zawału ściany dolnej = 3 x (0,6 x (suma uniesień odcinka ST w II, III i aVF) +2) x 100%.

Wówczas metoda ta okazała się niezwykle użyteczna w oszacowywaniu wielkości strefy zawału i w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

*Biochemiczne markery sercowe*

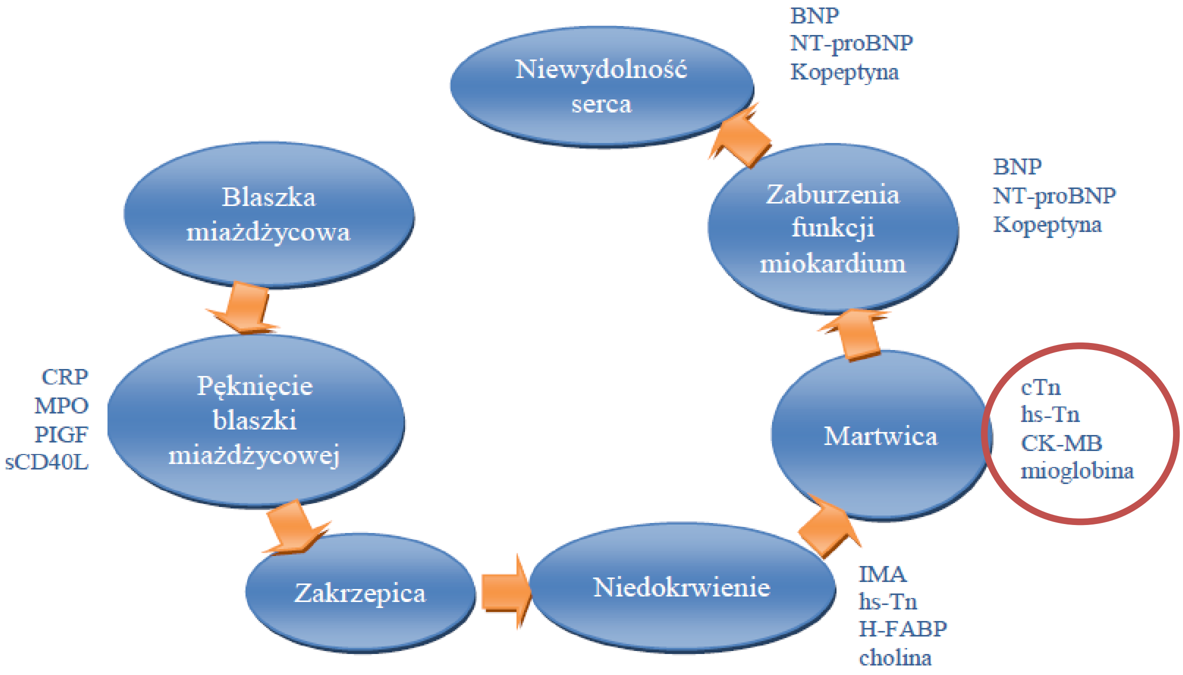
Rozpoznanie zawału serca wiąże się ze wzrostem, a następnie spadkiem poziomu specyficznych markerów (rycina 2.2).




Rycina 2.2. Kinetyka uwalniania markerów sercowych w ostrym zespole wieńcowym. (Zaadoptowane z: http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.5.3.)

Podczas niedokrwienia i martwicy mięśnia sercowego do osocza uwalniane są fragmenty komórek, enzymy i elementy układu kurczliwego, których obecność w osoczu jest proporcjonalna do wielkości strefy zawałowej (markery sercowe). Na podstawie analizy markerów sercowych, takich jak: troponiny (cTnI i cTnT), kinaza keratynowa (CPK), izoforma MB kinazy kreatynowej (CK-MB i CK-MB mass), dehydrogenaza mleczanowa (LDH), mioglobina czy transaminaza asparaginowa, jest możliwa ocena wielkości zawału serca. Seryjne pomiary tych markerów pozwalają na określenie ciężkości uszkodzenia

mięśnia sercowego. W zależności od czasu trwania niedokrwienia, z niedokrwionej lub martwiczej tkanki uwalniane są różne markery (rycina 2.3).




Rycina 2.3. Procesy zachodzące w trakcie zawału serca i ich konsekwencje. Markery wydzielane podczas poszczególnych procesów umieszczono obok schematu. Zastosowane skróty: białko C-reaktywne (*C-reactive proteine;* CRP), mieloperoksydaza (*myeloperoxidase;* MPO), łożyskowy czynnik wzrostu (*placental growth factor*; PIGF), rozpuszczalny ligand CD40 (*soluble CD40 ligand;* sCD40L), albumina modyfikowana niedokrwieniem (*ischemia-modified albumin;* IMA), troponina wysokiej czułości (*high sensitivity troponin;* hs-Tn), sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (*heart-type fatty-acid-binding protein;* H-FABP), troponina sercowa (*cardiac troponin;* cTn), izoforma MB kinazy keratynowej (*creatine kinase-MB;* CK-MB), peptyd natriuretyczny typu B (*B-type natriuretic peptide;* BNP), N-końcowy fragment pro peptydu natriuretycznego typu B (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide;* NT-proBNP); czerwoną obwódką zaznaczono markery oznaczane zazwyczaj podczas zawału mięśnia sercowego

Już w latach 80. dwudziestego wieku oszacowywano wielkość zawału mięśnia sercowego na podstawie wielokrotnych pomiarów uwalnianej do osocza krwi kinazy kreatynowej, obliczając pole powierzchni pod krzywą wyznaczoną poszczególnymi pomiarami markera w ściśle określonych przedziałach czasowych[53].

Najbardziej czułym i specyficznym parametrem pozostaje troponina sercowa (rycina 2.2)[54]. Zarówno pojedyncze pomiary, pole powierzchni pod krzywą wyznaczoną przez poszczególne pomiary w określonych punktach czasowych, jak i najwyższe (szczytowe, maksymalne) stężenie markera są parametrami pozwalającymi przewidzieć wielkość zawału serca[55–57]. Wykazano dodatnią zależność między troponiną i CK-MB z wielkością zawału w pierwszych dniach od jego wystąpienia. W porównaniu z nieinwazyjnymi metodami obrazowymi wyniki tych pomiarów są jednak mniej dokładne[58].

*Nieinwazyjne techniki obrazowe*

Znacznie dokładniej można określić wielkość zawału serca za pomocą metod obrazowych. Szybki rozwój tych technik w ostatnich latach pozwolił na precyzyjniejsze określenie wielkości zawału, funkcji mięśnia sercowego oraz rokowania u pacjentów ze STEMI.

Rutynowo stosuje się pomiary regionalnej i globalnej funkcji skurczowej mięśnia lewej komory w badaniu echokardiograficznym w celu oszacowania zaburzeń kurczliwości korelujących z wielkością zawału. Najszybszą i najczęściej stosowaną metodą oceny frakcji wyrzutowej lewej komory jest metoda Simpsona polegającą na zsumowaniu objętości mniejszych przekrojów w celu uzyskania całkowitej objętości lewej komory w projekcjach koniuszkowych czterojamowej i dwujamowej (metoda Simpsona w dwóch płaszczyznach obrazowania, *biplane Simpson*). Z kolei wskaźnik kurczliwości (*Wall Motion Score Index*; WMSI) jest wykorzystywany do oceny odcinkowych zaburzeń kurczliwości[59]. Na podstawie ilorazu sumy punktacji ocenianych segmentów i liczby ocenianych segmentów można wyliczyć zakres zaburzeń kurczliwości, a tym samym oszacować wielkość obszaru mięśnia sercowego objętego strefą zawału[59–62]. Ostatnio w ocenie uszkodzenia mięśnia sercowego znajduje zastosowanie ocena odkształcenia podłużnego mięśnia sercowego czy echokardiografia perfuzyjna kontrastowa. Ocena regionalnej funkcji skurczowej (odkształcenia podłużnego; *longitudinal strain*) mięśnia sercowego techniką śledzenia markerów akustycznych (*2D strain*) jest od kilku lat metodą stosowaną do ilościowej oceny kurczliwości mięśnia sercowego[61,63]. Perfuzyjna echokardiografia kontrastowa to z kolei metoda oceny przepływu krwi w układzie mikronaczyniowym, która umożliwia ocenę perfuzji mięśnia sercowego i wykazanie obecności żywotnego mięśnia sercowego w obszarze zaburzeń kurczliwości spowodowanych przez zawał[64]. Wykorzystanie tej metody jest

ograniczone ze względu na artefakty i słabą widoczność segmentów dolno-bocznych[65]. Nadal prowadzone są badania nad dokładnością poszczególnych metod[66].

Inną metodą oceny wielkości zawału serca jest scyntygrafia serca przy użyciu pirofosforanu technetu 99m, a także przy użyciu dipirydamolu talu 201[67,68]. W zależności od zastosowanej metody (99m-Tc SPECT, SPECT-MPI, 201-Tl/99m-Tc PYP dual SPECT), ocenia się zmniejszenie wychwytu znacznika od około 45-60 minut do 2 dni po jego podaniu. Są one stosowane do oceny zaburzeń funkcji i struktury serca. Zastosowanie tych metod jest jednak ograniczone ze względu na stosunkowo małą dostępność, wysokie koszty oraz długi czas badania.

Kolejna metoda stosowana do oceny funkcji i kurczliwości mięśnia sercowego to radioizotopowe badanie pozytronowej tomografii emisyjnej z fluorodeoksyglukozą (PET $_{18}$F-FDG. Diagnostyczne badania izotopowe polegają na wprowadzeniu dożylnie substancji promieniotwórczej (izotopu) i rejestrowaniu promieniowania gamma. Na podstawie badania można określić funkcję lewej komory, a zmniejszony wychwyt radioznacznika informuje o zwolnionym metabolizmie. Metoda ta nie nadaje się jednak do oceny morfologicznej serca.

Nadal przyszłością są badania łączące ze sobą techniki kliku z powyższych metod, np. PET/SPECT czy MRI/PET. Wstępne wyniki są bardzo obiecujące[69].

Rezonans magnetyczny serca (*Cardiovascular Magnetic Resonance*; CMR) jest ciągle rozwijającą się metodą wykorzystywaną w praktyce klinicznej, szczególnie w diagnostyce chorób układu krążenia[70–72]. Postęp pozwolił na zastosowanie metod CMR do wizualizacji patologii zarówno mięśnia sercowego, jak i tkanek otaczających. Metoda rezonansu magnetycznego jest szczególnie przydatna u chorych z ostrym zespołem wieńcowym. Pozwala ona na dokładne postawienie rozpoznania, stratyfikację ryzyka, ocenę powikłań oraz monitorowanie odpowiedzi na leczenie[72]. W trakcie jednego badania CMR można nie tylko ocenić funkcję lewej i prawej komory, ale także morfologię mięśnia sercowego i martwicy: wielkość strefy zawałowej, obrzęku, krwawienia śródmięśniowego oraz strefę upośledzenia mikrokrążenia.

Badanie można wykonać zarówno w ostrej fazie zawału, jak i po zawale serca. Stosując różne sekwencje w trakcie badania CMR można zobrazować nie tylko anatomiczne i czynnościowe następstwa zawału, ale również zmiany zachodzące w trakcie ewolucji zawału, takie jak: obrzęk, uszkodzenie mikrokrążenia czy krwawienie śródmiąższowe. W celu uwidocznienia martwicy stosuje się metodę późnego wzmocnienia kontrastowego (*Late Gadolinum Enhancement;* LGE) w obrazach T1-zależnych. Pozwala ona na ocenę niewielkich ognisk martwicy, niewidocznych w EKG czy w zaburzeniach kurczliwości w

echokardiografii[73]. W technice tej są wykorzystywane gadolinowe środki kontrastowe, które pozostając w komórkach uszkodzonego mięśnia sercowego pozwalają na zobrazowanie obszarów zawału. Dzięki swoim właściwościom skracania czasu relaksacji podłużnej tkanek, sygnał w obrazach T1-zależnych staje się intensywniejszy. Fakt, że środki gadolinowe nie wnikają do zdrowych komórek mięśnia (są to związki zewnątrzkomórkowe), powoduje, że z obszarów nieuszkodzonych miocytów są one usuwane znacznie szybciej niż z uszkodzonej tkanki. Zawał serca powoduje przebudowę mięśnia, zwiększając przestrzeń śródmiąższową, przez co kontrast utrzymuje się tam dłużej niż w przestrzeniach pozakomórkowych, a intensywny sygnał jest zauważalny tylko w komórkach uszkodzonych. Dzięki doborowi odpowiedniego czasu inwersji (impulsu inwersyjnego), sygnał zdrowego mięśnia sercowego jest całkowicie wytłumiony (hipointensywny), a widoczne obszary odpowiadają uszkodzonym miocytom (obszary hiperintensywne) – zasada „bright is dead". Projekcje w osi długiej 2-, 3- i 4-jamowej oraz w osi krótkiej są wykonywane około 10-15 minut po podaniu paramagnetyku. Zalecana jest grubość warstw 6-8 mm z odstępami 2-4 mm (razem 10 mm na warstwę) przy rozdzielczości 1,4-1,8 mm[74,75]. Badanie jest bramkowane EKG, to znaczy akwizycja optymalnie powinna nastąpić w czasie późnego rozkurczu z czasem repetycji równym dwóm odstępom R-R (w zależności od częstotliwości rytmu serca modyfikowane do jednego odstępu R-R przy bradykardii lub trzech odstępów R-R przy tachykardii). W przypadku braku miarowej czynności pracy serca lub braku możliwości wstrzymania oddechu przez chorego, dopuszcza się stosowanie techniki typu single-shot, polegającej na zbieraniu całego obrazu w trakcie jednego odstępu R-R w celu wyeliminowania ewentualnych artefaktów ruchowych[76]. Na podstawie wykonanych obrazów można różnymi metodami obliczyć wielkość strefy zawału. Obecnie stosuje się metody półautomatyczne lub automatyczne. Udowodniono, że stosując próg jasności równy pięciu lub sześciu odchyleniom standardowym od intensywności sygnału z obszaru zdrowego mięśnia sercowego lub metodę szerokości połówkowej krzywej intensywności sygnału (*Full Width at Half Maximum;* FWHM), można uzyskać wyniki zbliżone do rezultatów z badań histopatologicznych[3,77]. Są to obecnie najdokładniejsze znane metody opracowywania obrazów w rezonansie magnetycznym. Dzięki nim obrazy późnego wzmocnienia kontrastowego w rezonansie magnetycznym stały się referencyjną metodą oceny wielkości strefy zawału serca.

W dotychczas znanym piśmiennictwie jest niewiele doniesień porównujących ocenę parametrów określanych w rezonansie magnetycznym z innymi metodami w zawale serca.

Porównanie metod obrazowych, elektrokardiograficznych i biochemicznych jest tematem niniejszej pracy. Wykazano w niej różnice pomiędzy poszczególnymi metodami oraz oceniono wartość prognostyczną rezonansu magnetycznego u chorych z pierwszorazowym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST.

# 2. CEL PRACY

Spośród wielu czynników wpływających na rokowanie po zawale serca, takich jak: wiek, frakcja wyrzucania, cukrzyca, niewydolność nerek, wymienia się także wielkość strefy martwicy i obecność uszkodzenia mikrokrążenia. Istnieje wiele metod za pomocą których można oszacować wielkość strefy zawału. Należą do nich: elektrokardiografia, echokardiografia, badanie markerów uszkodzenia mięśnia sercowego oraz badania obrazowe, takie jak: SPECT, PET, tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny. Rezonans magnetyczny serca jest obecnie najdokładniejszą metodą obrazową, służącą do oceny wielkości martwicy i dlatego oparto na niej realizację niniejszej pracy.

W pracy postawiono następujące cele badawcze:

1. Porównanie wielkości zawału serca z uniesieniem odcinka ST ocenianej metodami elektrokardiograficznymi, echokardiograficznymi oraz stężeniem markerów uszkodzenia mięśnia sercowego we krwi z wielkością strefy martwicy ocenianą w rezonansie magnetycznym.
2. Wyodrębnienie czynników klinicznych, wpływających na wielkość strefy martwicy i występowanie uszkodzenia mikrokrążenia ocenianego metodą rezonansu magnetycznego.
3. Określenie rokowniczej przydatności oceny wielkości strefy martwicy i uszkodzenia mikrokrążenia w obserwacji 24-miesięcznej.

# 4. MATERIAŁ I METODY

## 4.1. Badana populacja

Do badania zostali włączeni chorzy hospitalizowani w latach 2010 – 2012 w I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST. Do niniejszego badania włączono chorych zgodnie z następującymi kryteriami:

- pierwszy w życiu zawał serca,
- uniesienie odcinka ST o co najmniej 0,1 mV (w odprowadzeniach V2-V3 ≥ 0,2 mV dla mężczyzn powyżej 40. roku życia, ≥ 0,25 mV dla mężczyzn poniżej 40. roku życia oraz ≥ 0,15 mV dla kobiet) w co najmniej 2 sąsiadujących odprowadzeniach w badaniu EKG w warunkach przedszpitalnych,
- ból w klatce piersiowej trwający minimum 30 minut,
- czas od początku objawów do rozprężenia balonu < 12 godzin (12 - 24 godzin tylko, jeżeli utrzymywały się ból w klatce piersiowej i/lub uniesienie odcinka ST),
- leczenie metodą pierwotnej przezskórnej angioplastyki wieńcowej,
- wykonanie badania CMR w ciągu pierwszych 5 dób po zawale serca,
- świadoma zgoda chorego na włączenie do badania.

Kryteriami wyłączającymi chorych z badania były:

- inne postacie OZW,
- ciężki stan chorego niepozwalający na wykonanie badań dodatkowych: wstrząs kardiogenny, obrzęk płuc, niewydolność oddechowa, wysokiego stopnia blok przedsionkowo-komorowy wymagający stałej stymulacji,
- świeży bądź niedawno przebyty udar mózgu,
- ciężka niewydolność nerek,
- przeciwwskazania do podania leków przeciwkrzepliwych lub przeciwpłytkowych,
- przeciwwskazania do wykonania badania CMR:
    - wszczepiony stymulator serca, implant ślimakowy lub neurostymulator,
    - uczulenie na kontrast gadolinowy,
    - klaustrofobia,
    - brak współpracy chorego podczas badania,
    - brak zgody chorego na wykonanie badania rezonansu magnetycznego serca.

W latach 2010-2012 z powodu STEMI było hospitalizowanych 206 chorych, z czego 114 osób spełniało zarówno kryteria włączenia, jak i wyłączenia do badania. Ze względu na brak kontaktu z chorymi po wyjściu ze szpitala z badania zdyskwalifikowano kolejne 29 osób. Ostatecznie do badania zakwalifikowano 85 chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST. Każdy chory wyraził świadomą zgodę na włączenie do badania. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej, a protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (badanie nie ma znamion eksperymentu medycznego).

W badanej grupie 59 (69,41%) chorych stanowili mężczyźni, a 26 (30,59%) chorych to kobiety. Średnia wieku wynosiła 59 ± 11 lat, przy czym mężczyźni mieli średnio 57 ± 12 lat, a kobiety średnio 63 ± 9 lat. W tabeli 4.1. przedstawiono dane z badania podmiotowego i przedmiotowego przy przyjęciu chorych do Kliniki. Nadciśnienie tętnicze występowało u 47 (55,3%) badanych, u ponad połowy chorych stwierdzono nikotynizm (47 badanych, 55,3%). Cukrzycę obserwowano u 12 (14,1%) chorych, a zaburzenia gospodarki lipidowej u 20 (23,5%) badanych. 44 (51,8%) badanych miało nadwagę, z czego u 20 (23,5%) chorych stwierdzono otyłość.

## 4.2. Protokół badania

Przy przyjęciu do szpitala każdy chory został poddany badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu. Z wywiadu przeanalizowano czynniki demograficzne (płeć, wiek) oraz czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, takie jak: nadciśnienie tętnicze, otyłość lub nadwaga, cukrzyca, hipercholesterolemia, nikotynizm czy występowanie choroby wieńcowej w rodzinie (tabela 4.1).

Tabela 4.1. Wybrane dane kliniczne i czynniki ryzyka zawału serca w badanej grupie

| **Wybrane dane kliniczne i czynniki ryzyka zawału serca** | **Liczba i odsetek chorych (*n*,%)** |
|---|---|
| Wiek (lata)* | 59,17 ± 11,34 |
| Płeć: | |
| Mężczyźni | 59 (69,41%) |
| Kobiety | 26 (30,59%) |
| BMI (kg/m$^2$)$^{\#}$ | 27,56; 17,78 – 39,84 |
| Nadciśnienie tętnicze | 47 (55,29%) |
| Cukrzyca | 12 (14,12%) |
| Hipercholesterolemia | 20 (23,53%) |
| Nikotynizm | 47 (55,29%) |
| Nadwaga | 44 (51,76%) |
| W tym otyłość | 20 (23,53%) |
| Stan chorego przy przyjęciu według skali Killipa-Kimballa: | |
| 1 | 75 (88,24%) |
| 2 | 8 (9,41%) |
| 3 | 2 (2,35%) |

*dane przedstawione jako średnia ± odchylenie standardowe; $^{\#}$dane przedstawione jako mediana, minimum – maksimum. BMI – *Body mass index.*

U wszystkich badanych wykonano EKG oraz pobrano krew na badania laboratoryjne. W tabeli 4.2 przedstawiono dane z badań laboratoryjnych.

Tabela 4.2. Stężenie poszczególnych parametrów laboratoryjnych we krwi w badanej grupie

| **Parametr** | **Wartość średnia ± SD** | **Norma** |
|---|---|---|
| Leukocyty (G/l) | 11,34±3,44 | 4,0-10,0 |
| Erytrocyty (T/l) | 4,89±0,48 | Kobiety: 4,0-5,0<br>Mężczyźni: 4,5-5,5 |
| Hemoglobina (mmol/l) | 9,38±1,07 | Kobiety: 6,8-9,3<br>Mężczyźni: 7,4-10,5 |
| Trombocyty (G/l) | 267,2±67,21 | 150-400 |
| Kreatynina (µmol/l) | 86,51±22,16 | 53-115 |
| GFR (ml/min/1,73m$^2$) | 90,85±32,54 | >90 |
| Glukoza (mmol/l) | 7,32±2,35 | 3,9-5,5 |
| CRP (mg/dl) | 22,44±26,9 | 0-10 |

GFR – indeks przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate*), CRP – białko C-reaktywne (*C-reactive protein*); SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*)

Bezpośrednio po wykonaniu badania EKG i pobraniu krwi do badań, wykonano badanie koronarograficzne oraz zabieg pierwotnej przezskórnej angioplastyki wieńcowej. U wszystkich badanych wykonano angioplastykę tętnicy dozawałowej w ciągu 24 godzin od początku bólu wieńcowego, z czego u 72 (84,7%) badanych w ciągu 12 godzin, a u pozostałych w późniejszym czasie (maksymalnie w ciągu 24 godzin), jeżeli dolegliwości ani zmiany odcinka ST nie zmniejszały się lub wręcz nasilały (13 chorych; 15,3%). W badanej grupie przeważali chorzy z zawałem serca ściany dolnej (45 badanych; 52,9%). Zawał ściany przedniej rozpoznano u 31 chorych, (36,5%), a bocznej lub dolno-bocznej u 9 (10,6%) (tabela 4.3).

Tabela 4.3. Dane angiograficzne badanej grupy

| **Parametr angiograficzny** | **Liczba i odsetek chorych (*n*,%)** |
|---|---|
| Lokalizacja zawału (tętnica dozawałowa): | |
| Przedni (LAD) | 31 (36,57) |
| Dolny (RCA) | 45 (52,94) |
| Boczny (LCx) | 9 (10,59) |
| Choroba wielonaczyniowa | 40 (47,06) |
| Trombektomia | 37 (43,53) |
| TIMI przed PCI 0 | 53 (62,35) |
| TIMI po PCI 3 | 68 (80) |
| MBG 0-2 | 44 (51,76) |
| MBG 3 | 41 (48,24) |
| Czas od początku bólu do rewaskularyzacji* | 7,36±6,42 godziny |

*dane przedstawione jako średnia ± odchylenie standardowe. Stosowane skróty: LAD – tętnica przednia zstępująca (*left anterior descending artery*), RCA – prawa tętnica wieńcowa (*right coronary artery*), LCx – tętnica okalająca (*left circumflex artery*), TIMI – jakościowa klasyfikacja przepływu krwi w tętnicy wieńcowej (*thrombolysis in myocardial infarction flow*), MBG – stopień perfuzji mięśnia sercowego (*myocardial blush grade*).

Przed zabiegiem pPCI wszyscy otrzymali heparynę niefrakcjonowaną dożylnie w dawce nasycającej (100 jednostek międzynarodowych na kilogram masy ciała), aspirynę w dawce 300 mg doustnie oraz klopidogrel w dawce nasycającej 600 mg doustnie. Podczas zabiegu zastosowanie blokerów receptora płytkowego IIb/IIIa, takich jak abciximab (ReoPro, Elli-Lilly, Centocor) lub eptifibatyd (Integrilin, Glaxo Group Ltd.), zależało od decyzji operatora. Chorzy z wysokim ryzykiem ze względu na stan ogólny, ze złożoną zmianą w tętnicach wieńcowych, z obecnością dużej skrzepliny wewnątrznaczyniowej lub pacjenci, u których nie

uzyskano optymalnego przepływu TIMI 2/3, czy u których wystąpiły powikłania, takie jak: przesunięcie skrzepliny i embolizacja dużych odgałęzień naczynia, otrzymywali abciximab dożylnie w dawce: 0,25 mg/kg masy ciała jako bolus i dalej jako 12-godzinny wlew w dawce 0,125 µg na kilogram na minutę, albo eptifibatyd w dawce nasycającej w jednokrotnym podaniu dożylnym 180 µg/kg masy ciała, a następnie we wlewie dożylnym 2 µg/kg masy ciała przez 12 godzin. Po zabiegu pPCI podawano aspirynę, klopidogrel, statynę, leki blokujące β-receptory i inhibitory konwertazy angiotensyny, o ile nie było przeciwwskazań do ich stosowania. Inne leki stosowano zgodnie z wytycznymi ESC, praktyką kliniczną i w zależności od współistniejących chorób (tabela 4.4).

Tabela 4.4. Charakterystyka chorych pod względem przyjmowanych leków w okresie okołozawałowym

| **Stosowane leki** | **Liczba i odsetek chorych (*n*,%)** |
|---|---|
| Kwas acetylosalicylowy | 85 (100%) |
| Klopidogrel | 85 (100%) |
| ACE–I lub ARB | 84 (98,82%) |
| β-bloker | 81 (95,29%) |
| Statyna | 84 (98,82%) |
| Diuretyk | 14 (16,47%) |
| Doustny lek przeciwcukrzycowy | 8 (9,41%) |
| Insulina | 5 (5,88%) |
| Inhibitor receptora IIb/IIIa | 42 (49,41%) |
| Eptifibatyd | 6 (7,06%) |
| Abciximab | 36 (42,35%) |

ACE I – inhibitor konwertazy angiotensyny (*angiotensin converting enzyme inhibitor*), ARB – antagonista receptora angiotensyny (*angiotensin receptor blocker)*

Podczas pobytu w szpitalu wykonywano u wszystkich chorych pomiary markerów biochemicznych martwicy mięśnia sercowego (kinaza keratynowa-CPK, frakcja MB kinazy kreatynowej – CK-MB, troponina I) przy przyjęciu do szpitala, a następnie po 8, 16, 24, 36 i 48 godzinach. Badanie elektrokardiograficzne wykonywano: przy przyjęciu do szpitala, 60 minut po PCI oraz przed badaniem rezonansu magnetycznego serca. W 1. lub 2. dobie zawału wykonano badanie echokardiograficzne, a średnio w 3. dobie (2–5 dzień) rezonans magnetyczny serca. Ze względu na wielkość strefy zawału w rezonansie magnetycznym serca

podzielono badaną grupę na chorych z zawałem małym (< 10% masy mięśnia sercowego), z zawałem średnim (10-30% masy mięśnia sercowego) oraz z zawałem dużym (>30% masy mięśnia sercowego)[32].

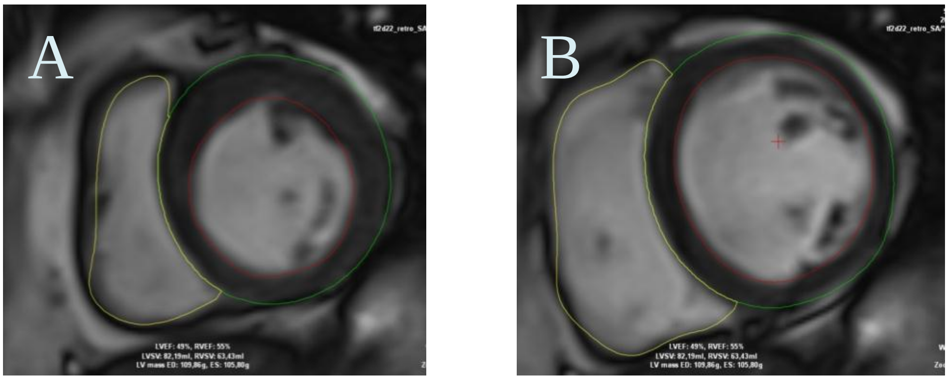
### 4.3. Ocena obrazowa metodą rezonansu magnetycznego

Badanie rezonansu magnetycznego serca wykonano w Pracowni Rezonansu Magnetycznego przy I Klinice Kardiologii w 3. dniu po PCI przy użyciu 1,5-teslowego aparatu (Magnetom Avanto, Siemens, Tim System [76x18], Q-engine: 33 mT/m , 125 T/m/s). Do badania użyto 2 cewek: 6-elementowej cewki Body Matrix w połączeniu z sześcioma elementami 12-elementowej cewki Spine Matrix (wybór elementów w zależności od wzrostu chorego). W celu uzyskania najbardziej jednolitych obrazów badanie było bramkowane zapisem EKG oraz było wykonane na wstrzymanym oddechu chorego w końcowej fazie wydechu. Średni czas badania wynosił 45-60 min. Oceniano budowę i funkcję mięśnia lewej komory, perfuzję, zwłóknienie oraz uszkodzenie mikrokrążenia. Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą oprogramowania QMass (Medis, Holandia, rycina 4.2).

Wstępna ocena morfologiczna opierała się na wykonaniu poprzecznych skanów klatki piersiowej celem lokalizacji osi długiej i krótkiej serca. Uzyskano je za pomocą techniki HASTE (*Half-Fourier Acquisition Single-shot TurboSE*). Opiera się ona na częściowej technice Fouriera, gdzie zastosowano obrazy T2-zależne tzw. czarnej krwi o niskiej rozdzielczości typu *single-shot* z szybkim czasem akwizycji (ok. 1 sek na warstwę). Dzięki temu możliwe było uzyskanie nieruchomych obrazów podczas wstrzymanego oddechu badanego.

Ocenę czynności lewej komory oparto na obrazowaniu typu *cine* w sekwencji Steady State Free Precession (SSFP). Każdorazowo wykonano akwizycję w projekcji 2-, 3- i 4-jamowej oraz w projekcji osi krótkiej od podstawy do koniuszka lewej komory. Ilość projekcji w osi krótkiej zależała od wielkości serca: grubość warstw wynosiła 8 mm z odstępami 2 mm (razem 10 mm na warstwę) przy rozdzielczości 2 x 2 mm, przy czasowej rozdzielczości wynoszącej 25 klatek na cykl pracy serca[74,75]. Na podstawie uzyskanych obrazów możliwa była ocena objętości końcowoskurczowej (*end-systolic volume;* ESV), końcoworozkurczowej (*end-diastolic volume;* EDV), frakcji wyrzutowej (*ejection fraction;* EF), objętości wyrzutowej (*stroke volume;* SV) oraz masy lewej komory. Objętość końcoworozkurczowa obliczona była w momencie, w którym krew zajmowała największą

objętość, a objętość końcowoskurczowa w momencie, gdy krew zajmowała najmniejszą objętość lewej komory (rycina 4.1).

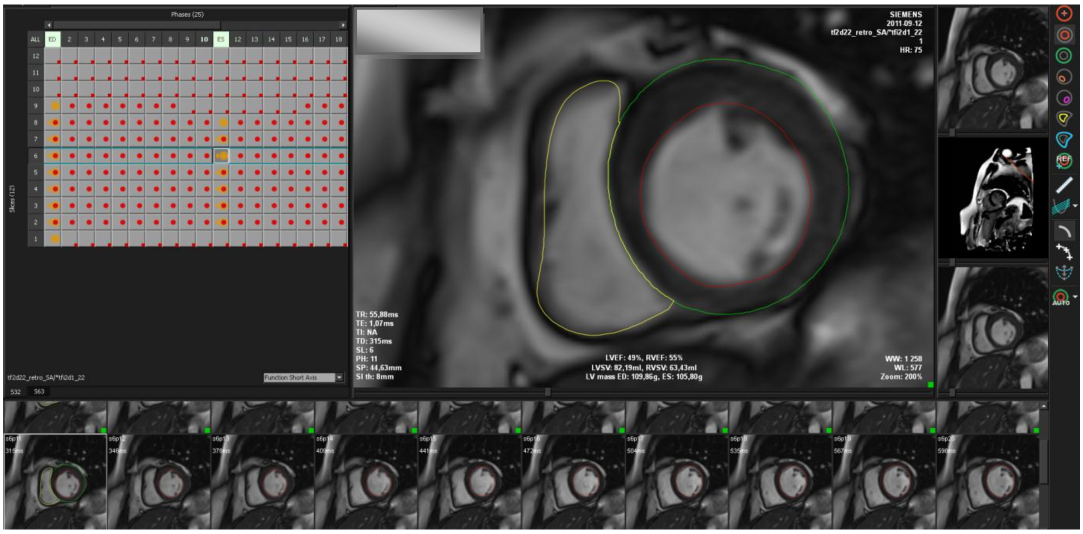



Rycina 4.1. Ocena funkcji mięśnia sercowego na podstawie obrazów rezonansu magnetycznego. A – kontury wsierdzia (kolor czerwony) i nasierdzia (kolor zielony) lewej komory oraz kontur wsierdzia prawej komory (kolor żółty) w fazie końcowoskurczowej. B – kontury wsierdzia (kolor czerwony) i nasierdzia (kolor zielony) lewej komory oraz kontur wsierdzia prawej komory (kolor żółty) w fazie końcoworozkurczowej.

Obliczenia wykonano za pomocą metody wolumetrycznej, w której objętość komory w skurczu i rozkurczu obliczana jest jako suma powierzchni jamy lewej komory serii warstw w projekcji w osi krótkiej przemnożonych przez grubość warstwy. Frakcja oraz objętość wyrzutowa lewej komory wyznaczone zostały z następujących zależności:

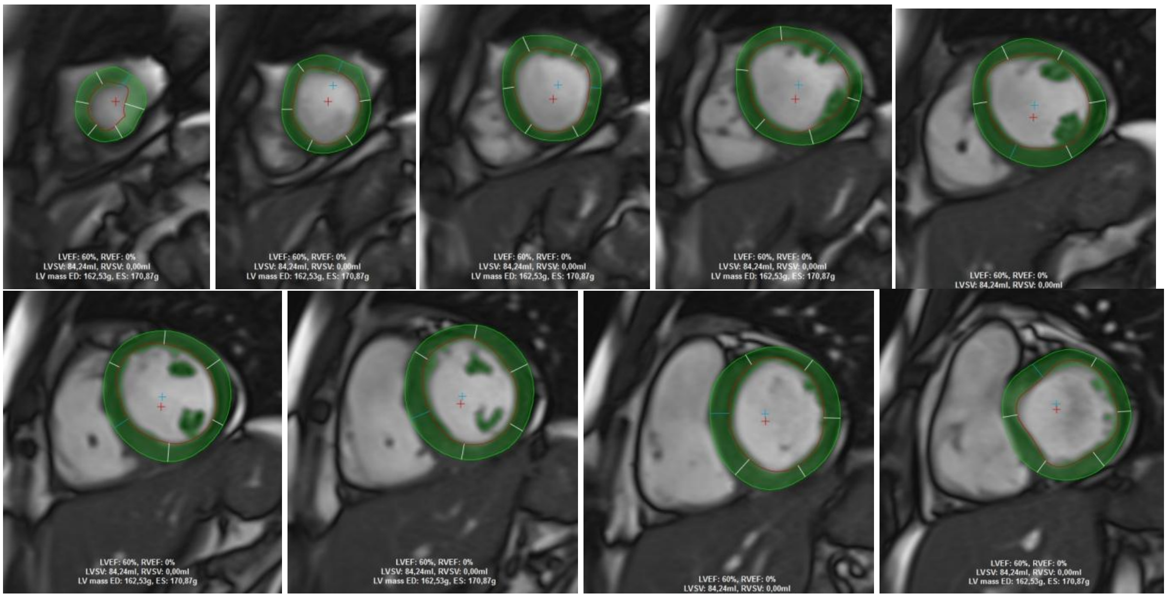
$$SV = EDV - ESV,$$

$$EF = \frac{SV}{EDV} = \frac{EDV - ESV}{EDV}.$$




Rycina 4.2. Ocena funkcji lewej komory na podstawie sumy powierzchni w serii warstw w projekcji w osi krótkiej przy użyciu programu QMass

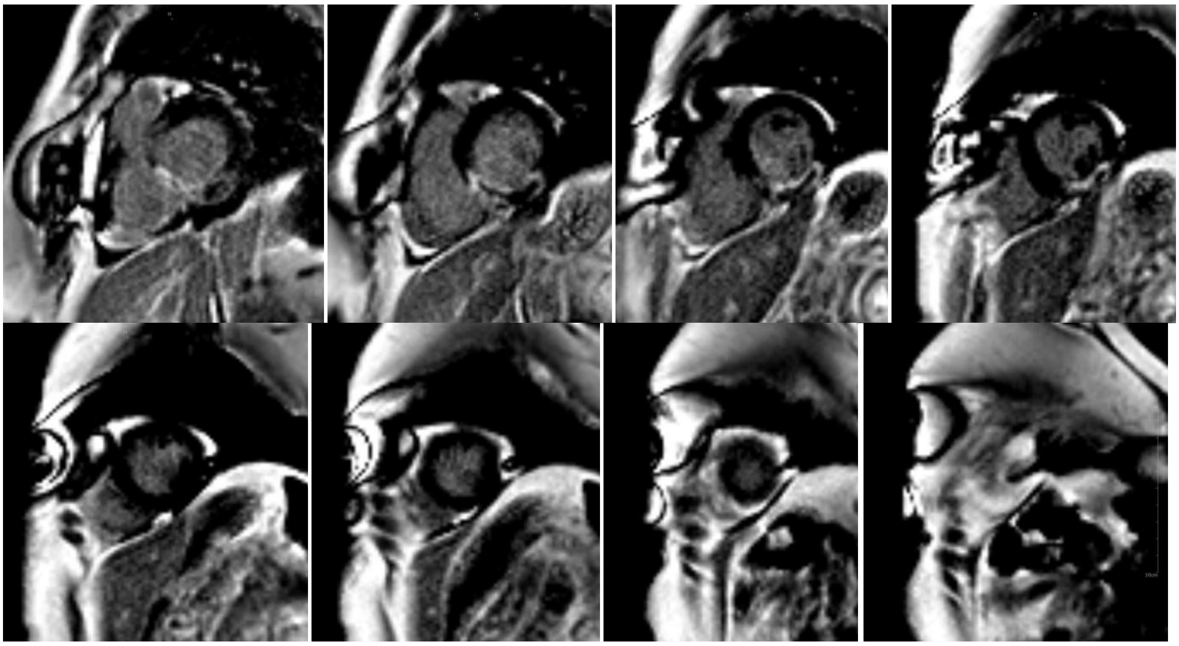
Objętość sierdzia określono jako różnicę między obszarami ograniczonymi przez nasierdzie i wsierdzie, a masę lewej komory obliczono jako objętość mięśnia sercowego pomnożoną przez jej gęstość, tzn. 1,05 g/ml. Mięśnie brodawkowate zostały uwzględnione jako część masy lewej komory (rycina 4.3).




Rycina 4.3. Ocena masy lewej komory z uwzględnieniem mięśni brodawkowatych (linia czerwona – wsierdzie, linia zielona – nasierdzie, obszar zielony – sierdzie)

Obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego wykonane zostało na podstawie techniki pierwszego przejścia (*first pass*) środka kontrastowego zawierającego gadolin w trzech

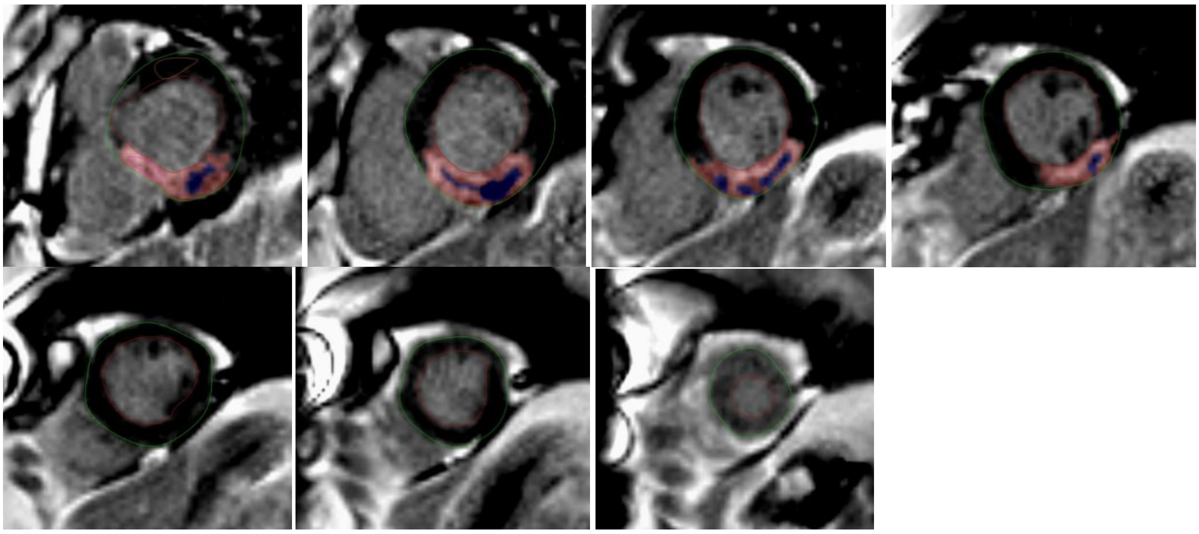
projekcjach w osi krótkiej: w segmentach podstawnych, środkowych i koniuszkowych oraz w projekcji w osi długiej w prezentacji dwu- i czterojamowej. W trakcie obrazowania użyto jednomolowego środka kontrastowego w dawce 0,1 mmol/kg masy ciała chorego. Obrazy uzyskano za pomocą $T_1$-zależnej sekwencji gradient-echowej z odczytem echoplanarnym typu *single-shot*. W tej technice grubość warstwy wynosiła 8 mm, a rozdzielczość w warstwie < 3 mm z zachowaną rozdzielczością czasową 100-125 ms, przy czym czas całej sekwencji obejmował 40-50 cykli, tak aby uwidoczniony został cały proces przejścia środka kontrastowego przez mięsień sercowy. Na podstawie wyników określono wielkość i strefę ubytku perfuzji w mięśniu sercowym odpowiadające strefie zawału mięśnia sercowego.



Rycina 4.4. Obrazy późnego wzmocnienia kontrastowego rezonansu magnetycznego serca w projekcji w osi krótkiej 15 minut po podaniu kontrastu gadolinowego

W czasie 10-15 min od podania środka kontrastowego rejestrowano obrazy późnego wzmocnienia kontrastowego (*late gadolinium enhancement* – LGE) w celu oceny zwłóknienia mięśnia sercowego, (rycina 4.4). Zastosowano sekwencję $T_1$-zależną typu *turbo flash* z impulsem inwersyjnym. W sekwencji grubość warstwy wynosiła 10 mm przy rozdzielczości w warstwie 1,5 × 1,5 mm. Wszystkie obszary późnego wzmocnienia kontrastowego były sumowane. Każdorazowo porównywano obrazy LGE z sekwencjami perfuzji w celu wykluczenia artefaktów. Wielkość zawału oceniono za pomocą metody szerokości połówkowej krzywej intensywności sygnału po podaniu kontrastu (*Full Width at Half Maximum;* FWHM). Polega ona na wyselekcjonowaniu granicy obszarów

zakontrastowanych powyżej 50% maksymalnej intensywności sygnału LGE, przy czym obszary braku wypełnienia kontrastem wśród wysokozakontrastowanego pola sierdzia (tzw. uszkodzenie mikrokrążenia) również zaliczano do wielkości zawału serca. Do obszarów uszkodzenia mikrokrążenia (*microvascular obstruction;* MVO) nie napływa środek kontrastowy, dzięki czemu wielkość obszaru MVO można obliczyć jako wielkość obszaru hipointensywnego w strefie późnego wzmocnienia kontrastowego. Obie wielkości były mierzone półautomatyczną metodą planimetryczną odpowiednio jako suma powierzchni obszarów hiper- lub hipointensywnych w mięśniu lewej komory w serii warstw w projekcji w osi krótkiej przemnożonych przez grubość warstwy (rycina 4.5). Ilość warstw oraz ich rozdzielczość były tak samo ustawione, jak w sekwencjach SSFP. Obliczono objętość i masę zarówno strefy martwicy, jak i MVO. Wielkość strefy zawału przedstawiono jako wartość procentową odniesioną do wielkości masy mięśnia sercowego. Wielkość MVO przedstawiono jako procent masy strefy martwicy.



Rycina 4.5. Pomiar wielkości strefy martwicy i MVO metodą planimetryczną przy użyciu techniki FWHM. linia czerwona – wsierdzie, linia zielona – nasierdzie, obszar czerwony – strefa martwicy, obszar niebieski – strefa uszkodzenia mikrokrążenia.

Oceniono również przezścienność zawału w poszczególnych 17 segmentach w projekcjach 2-, 3-, 4-jamowych i w osiach krótkich, określając zajęcie według skali 0% grubości ściany lewej komory, 1-25% grubości ściany LK, 26-50% grubości ściany, 51-75% grubości ściany LK oraz 76-100% grubości ściany LK[78].

### 4.4. Ocena echokardiograficzna

W 1. lub 2. dobie po zabiegu angioplastyki wykonywano u wszystkich chorych badanie echokardiograficzne za pomocą aparatu Vivid 7 (General Electric Healthcare, USA). W badaniu w projekcji dwu- i trójwymiarowej oceniano wielkość jam serca, kurczliwość i frakcję wyrzucania lewej komory.

Kurczliwość lewej komory oceniano na podstawie wskaźnika kurczliwości (W*all Motion Score Index*; WMSI)[59]. W prezentacji dwuwymiarowej w projekcji dwu-, trój- i czterojamowej podzielono mięsień lewej komory na 17 segmentów. Kurczliwość każdego segmentu oceniano przyjmując następujące wartości: 1 – normokineza, 2 – hipokineza, 3 – akineza, 4 – dyskineza. Na podstawie ilorazu sumy punktacji ocenianych segmentów i liczby ocenianych segmentów wyliczono wielkość zaburzeń kurczliwości[59–61,79].

$$WMSI = \frac{\text{suma punktów odpowiadających kurczliwości poszczególnych segmentów}}{\text{liczba ocenianych segmentów}}$$

### 4.5. Ocena elektrokardiograficzna

Zawał serca w EKG rozpoznawano na podstawie kryteriów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology;* ESC), zgodnie z trzecią uniwersalną definicją zawału serca[80]. Za ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST w EKG uznawano uniesienie odcinka ST w minimum dwóch sąsiadujących odprowadzeniach o ≥ 0,1 mV w punkcie J we wszystkich odprowadzeniach poza V2-V3, gdzie przyjęto następujące punkty odcięcia: ≥ 0,2 mV dla mężczyzn powyżej 40. roku życia, ≥ 0,25 mV dla mężczyzn poniżej 40. roku życia oraz ≥ 0,15 mV dla kobiet[8].

Badanie elektrokardiograficzne wykonano i analizowano minimum 3-krotnie: przy przyjęciu do szpitala, następnie w odstępie około 60 minut po angioplastyce tętnicy dozawałowej oraz przed badaniem CMR[81]. Badanych monitorowano przez minimum 72 godziny po zabiegu pPCI za pomocą systemu ciągłego monitorowania elektrokardiograficznego. W każdym EKG przy przyjęciu chorego, po zabiegu pPCI i przy badaniu CMR oceniano zmiany odcinka ST, szerokość załamków Q oraz zmienność zespołów QRS przy prędkości przesuwu taśmy 25 mm/s.

Wielkość strefy zawału określono posługując się metodą Selvestera (*QRS Score System*), która opiera się na 29-punktowym systemie oceniającym czas trwania załamków Q

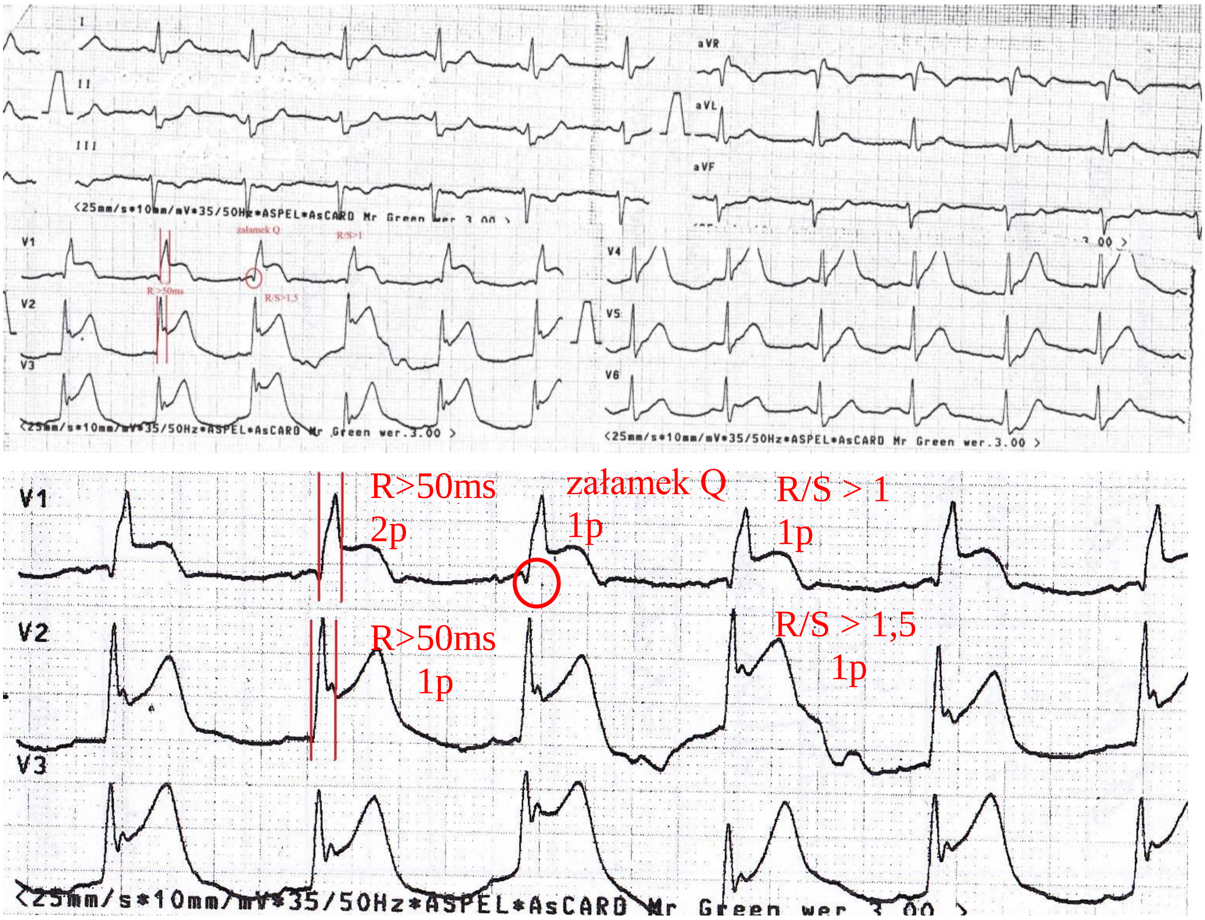
lub R, iloraz amplitudy załamka R do załamka Q ($\frac{R}{Q}$) oraz amplitudy załamka R do załamka S ($\frac{R}{S}$)[10]. Na podstawie tych parametrów w odprowadzeniach kończynowych I, II, aVL, aVF oraz w odprowadzeniach przedsercowych obliczono wskaźnik oceniający wielkość zawału mięśnia sercowego (tabela 4.5).

Tabela 4.5. Skala punktowa w metodzie Selvestera (*QRS Score System*)

| **Odprowadzenie** | **Czas trwania załamka Q (ms)** | **Czas trwania załamka R (ms)** | **Stosunek amplitudy załamków** | **Punkty za kryterium** | **Maks. liczba punktów w danym odprowadzeniu** |
|---|---|---|---|---|---|
| I | ≥ 30 | | R/Q ≤ 1 | 1<br>1 | 2 |
| II | ≥ 30<br>≥ 40 | | | 2<br>1 | 2 |
| aVL | ≥ 30 | | R/Q ≤ 1 | 1<br>1 | 2 |
| aVF | ≥ 50<br>≥ 40<br>≥ 30 | | R/Q ≤ 1<br>R/Q ≤ 2 | 3<br>2<br>1<br>2<br>1 | 5 |
| V1 | Obecny | ≥ 50<br>≥ 40 | R/S ≥ 1 | 1<br>2<br>1<br>1 | 4 |
| V2 | Obecny lub | ≤ 20<br>≥ 60<br>≥ 50 | R/S ≥ 1,5 | 1<br>2<br>1<br>1 | 4 |
| V3 | Obecny lub | ≤ 30 | | 1 | 1 |
| V4 | ≥ 20 | | R/Q lub<br>R/S ≤ 0,5<br>R/Q lub<br>R/S ≤ 1,5 | 1<br>2<br>1 | 3 |
| V5 | ≥ 30 | | R/Q lub<br>R/S ≤ 1<br>R/Q lub<br>R/S ≤ 3 | 1<br>2<br>1 | 3 |
| V6 | ≥ 30 | | R/Q lub<br>R/S ≤ 1<br>R/Q lub<br>R/S ≤ 3 | 1<br>2<br>1 | 3 |
| RAZEM | | | | **6** | 29 |

Zaznaczony przykład: na podstawie EKG chorego wskaźnik Selvestera wynosi 6 punktów, co odpowiada 20,7% mięśnia sercowego ($\frac{6}{29} \times 100\% = 20{,}7\%$).

Obliczono czas trwania załamków Q i R oraz stosunek amplitudy załamków R do S i R do Q. Wyniki przedstawiono jako wartość procentową maksymalnej liczby punktów możliwych do uzyskania (martwica obejmująca cały mięsień sercowy), otrzymując wielkość strefy martwicy jako odsetek całego mięśnia sercowego. Na rycinie 4.6 przedstawiono przykładowy EKG obrazujący sposób obliczania wielkości strefy martwicy według metody Selvestera. Punkty zaznaczone w tabeli 4.5. obrazują sposób podliczania punktów w metodzie.




Rycina 4.6. Ocena zmian w elektrokardiogramie przy użyciu metody Selvestera; W zaznaczonym przykładzie suma punktów wynosi 6, co odpowiada 20,7% mięśnia sercowego $(\frac{6}{29} \times 100\% = 20{,}7\%)$

*Metoda Aldricha*

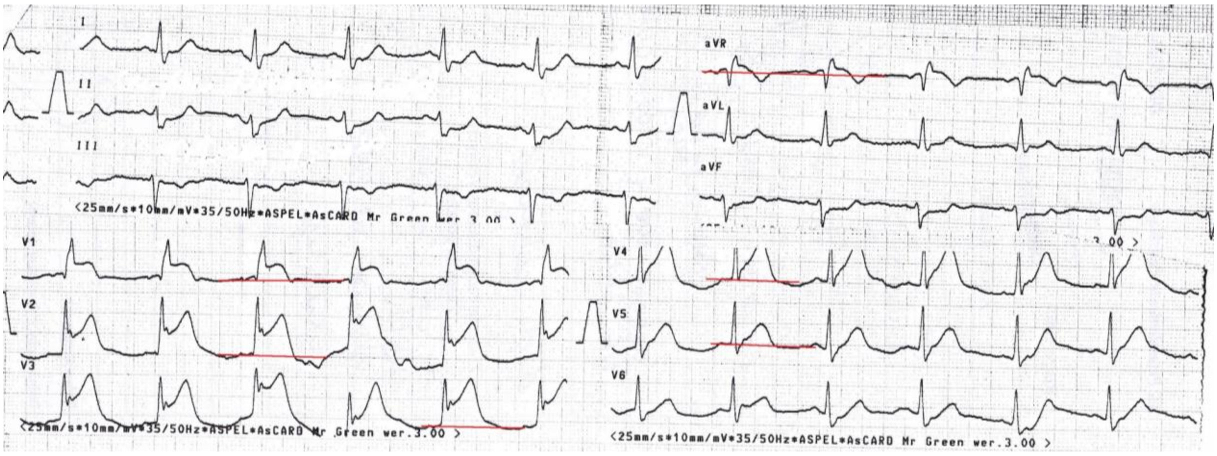
Wielkość strefy uszkodzenia mięśnia sercowego obliczono na podstawie metody Aldricha na podstawie EKG wykonanego przy przyjęciu do szpitala według następujących wzorów:

- w zawale ściany przedniej:

  3 x (1,5 x (liczba odprowadzeń z uniesieniem odcinka ST) – 0,4),
- w zawale ściany dolnej:

  3 x (0,6 x (suma uniesień odcinka ST w II, III i aVF) +2)[14].

Na podstawie obliczeń oszacowano wielkość uszkodzenia mięśnia sercowego wyrażoną jako odsetek całego sierdzia. Na rycinie 4.7 przedstawiono przykładowe EKG z obliczoną wielkością strefy uszkodzenia według wskaźnika Aldricha.




Rycina 4.7. Ocena wielkości strefy uszkodzenia mięśnia sercowego na odstawie EKG za pomocą metody Aldricha. Zgodnie z przykładowym EKG, uniesienie odcinka ST obecne jest w 6 odprowadzeniach, więc wielkość martwicy [%] = 3 x (1,5 x 6 – 0,4) = 25,8.

*Redukcja uniesień odcinka ST*

Sumę uniesień i obniżeń odcinka ST wykorzystano do stratyfikacji wielkości zawału serca według następujących zasad:

- przy zamknięciu tętnicy przedniej zstępującej do sumy uniesień odcinka ST w odprowadzeniach V1-V6 oraz I i aVL dodano sumę obniżeń odcinka ST w odprowadzeniach II, III i aVF,
- przy zamknięciu prawej tętnicy wieńcowej lub tętnicy okalającej do sumy uniesień w odprowadzeniach II, II i aVF oraz ewentualnie I, aVL, V5-V6, dodano sumę obniżeń w V1-V4[15–18].

Redukcję odcinka ST klasyfikowano na podstawie redukcji sumy uniesień/obniżeń odcinka ST po PCI według następujących kryteriów:

- redukcja całkowita: ≥70%,
- redukcja częściowa: ≥30% i <70%,
- brak rezolucji: <30% [82–84].

### 4.6. Ocena angiograficzna

W celu ustalenia tętnicy odpowiedzialnej za zawał (*infarct related artery;* IRA) wykonano badanie koronarograficzne. Koronarografia była rejestrowana cyfrowo na angiografach Hicor (Siemens, Niemcy). Obrazy angiograficzne zapisywano z przesuwem 25 klatek na sekundę. Istotność zwężeń oceniano w trybie „on-line" bez stosowania cyfrowej analizy ilościowej. Tętnicę odpowiedzialną za zawał ustalano korelując obraz angiograficzny z lokalizacją zawału w zapisie EKG. Każde zwężenie powyżej 50%, a także wyraźne zwolnienie przepływu (< TIMI 3), uznawano za zmianę istotną w obrębie IRA. Decyzję terapeutyczną co do zastosowanego stentu oraz wykonania trombektomii podejmował operator na podstawie obrazu klinicznego.

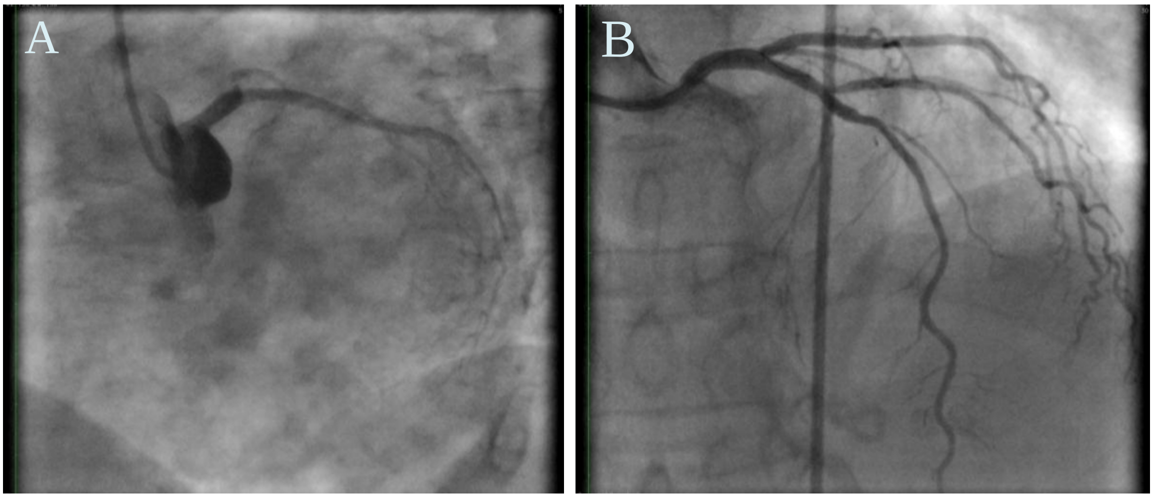
Każdorazowo oceniano przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał (IRA) na podstawie 4-stopniowej skali TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*)[85]:

0 – całkowita niedrożność tętnicy, brak napływu środka kontrastującego powyżej zwężenia,

1 – praktycznie niedrożne naczynie, przepływ śladowy, napływ oraz odpływ środka cieniującego powyżej zwężenia wolniejsze niż w tętnicy ipsilateralnej z brakiem wypełnienia naczynia powyżej zmiany,

2 – upośledzony przepływ w drożnym naczyniu, napływ i odpływ z IRA wolniejszy niż w naczyniu referencyjnym,

3 – przepływ prawidłowy, napływ i odpływ środka cieniującego w naczyniu odpowiada naczyniu referencyjnemu (rycina 4.8).




Rycina 4.8. Angiografia przed (A) i po (B) angioplastyce tętnicy dozawałowej: przepływ w IRA przed zabiegiem w skali TIMI – 0, po zabiegu w skali TIMI – 3

Stopień przepływu przez mikrokrążenie wieńcowe (perfuzję tkankową) oceniono analizując zakontrastowanie sierdzia, fragmentu mięśnia zaopatrywanego przez IRA. Nasilenie tego zjawiska zależy od ilości kontrastu docierającego do drobnych naczyń (tętniczek) śródmięśniowych i szybkości jego odpływu. W celu analizy ilościowej zastosowano skalę MBG (*Myocardial Blush Grade*) zaproponowaną przez van't Hofa i wsp.[19]:

0 – brak zmatowienia (zakontrastowania) sierdzia w obszarze zaopatrywanym przez tętnicę dozawałową lub brak odpływu kontrastu (zakontrastowanie utrzymuje się >30 s lub do następnego podania kontrastu),

1 – minimalne kontrastowanie sierdzia,

2 – umiarkowane zmatowienie obrazu, słabsze niż w obszarze referencyjnym, zaopatrywanym przez tętnicę nieodpowiedzialną za zawał,

3 – normalne zakontrastowanie sierdzia, porównywalne z obszarem referencyjnym, prawidłowa perfuzja.

Oceny dokonywano na podstawie kilku projekcji angiograficznych, uwzględniwszy dynamikę napływu i odpływu kontrastu.

### 4.7. Ocena markerów martwicy mięśnia sercowego

Ocenę wielkości zawału serca przy zastosowaniu markerów martwicy mięśnia sercowego dokonywano oznaczając ilościowo uwolnione do surowicy krwi badanych troponinę I, kinazę keratynową oraz jej izoformę MB i masę izoformy MB w wyznaczonych odstępach czasu: przy przyjęciu do szpitala, a następnie po 8, 16, 24, 36 i 48 godzinach. Oceniono największe stężenie poszczególnych markerów w surowicy krwi oraz w 24. godzinie zawału[20–23].

### 4.8. Ocena niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE)

Po 24 miesiącach od dokonania się zawału serca, oceniono wytypowane główne i niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe (*Major Adverse Cardiovascular Events;* MACE). Dane uzyskano przez kontakt telefoniczny. Do zdarzeń typu MACE zaliczono: zgon, ponowny zawał serca, powtórną przezskórną interwencję wieńcową oraz hospitalizację z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Dane uzyskano przez kontakt telefoniczny od wszystkich badanych.

### 4.9. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego CSS STATISTICA v. 10. Hipotezy statystyczne (obustronne) weryfikowano na poziomie $p < 0,05$, jeżeli natomiast $0,10 > p \geq 0,05$, uznawano je jako będące na granicy istotności statystycznej.

*Dane ilościowe*

Zgodność rozkładu tych zmiennych z teoretycznym rozkładem normalnym oceniano za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa oraz graficznego testu Shapiro-Wilka. Do oceny wartości miary tendencji centralnej użyto średniej arytmetycznej, gdy rozkład spełniał kryteria normalności lub mediany, gdy występował brak własności normalności. Rozrzut (zmienność) zmiennych mierzono odpowiednio odchyleniem standardowym i wartościami ekstremalnymi. W ocenie istotności statystycznej różnic odpowiednio między średnimi lub medianami (rozkładami) wykorzystano test t-Studenta lub test Manna-Whitneya (gdy porównywano 2 grupy) i test Kruskala – Wallisa (gdy porównywanych grup było więcej niż 2).

Związek między dwiema cechami ilościowymi oceniano za pomocą prostej regresji liniowej i jako miarę jego siły przyjęto współczynnik korelacji liniowej *r*-Pearsona (zmienne spełniające kryteria rozkładu normalnego) lub *r*-Spearmana przy braku podstaw do przyjęcia kryteriów rozkładu normalnego. Korelację uznawano za istotną przy wartości współczynnika $r > 0,70$ lub $r < -0,70$.

Do weryfikacji zgodności wyników uzyskanych przy użyciu różnych metod wykonano analizę Blanda-Altmana. Na wykresach Blanda-Altmana zostały przedstawione linie 1,96 odchylenia standardowego dla średniej różnicy wielkości zawału obliczone na podstawie dwóch z porównywanych metod oraz punkty o współrzędnych równych wynikom pomiarów uzyskanych w obu metodach. Jeśli 95% pomiarów mieści się między 1,96 odchylenia standardowego, to wskazuje to na dobrą powtarzalność wyników (dopuszczalny procent wyników odstających wynosi 5%).

Dla przedstawienia zależności między zdarzeniami w czasie przeprowadzono analizę za pomocą metody Kaplana-Meiera. W analizie zależności zmiennej zależnej od dwóch lub więcej zmiennych niezależnych wykorzystano metody analizy wielowymiarowej:

- regresji logistycznej (zmienna zależna opisana dwoma stanami),
- regresji proporcjonalnego hazardu Coxa (zależność czasu wystąpienia punktu końcowego od wybranych zmiennych objaśniających).

*Dane jakościowe*

Przedstawiono jako liczbę i odsetek zaobserwowanych przypadków. W analizie rozkładu tych zmiennych dla tablic dwudzielczych stosowano test dokładny Fishera oraz test Chi-kwadrat dla tablic 2 x 3 lub większych.

# 5. WYNIKI BADAŃ

## 5.1. Ocena wielkości strefy martwicy metodą rezonansu magnetycznego serca (CMR), echokardiografii, elektrokardiografii i markerów zawału mięśnia sercowego

W tabeli 5.1 przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu CMR w badanej grupie. Przedstawiono najważniejsze parametry analizowane w dalszych etapach pracy: frakcję wyrzutową lewej komory, wielkość strefy martwicy oraz wielkość MVO.

Tabela 5.1. Wybrane parametry badania CMR opisujące funkcję lewej komory, wielkość strefy martwicy i uszkodzenia mikrokrążenia (MVO) w badanej grupie

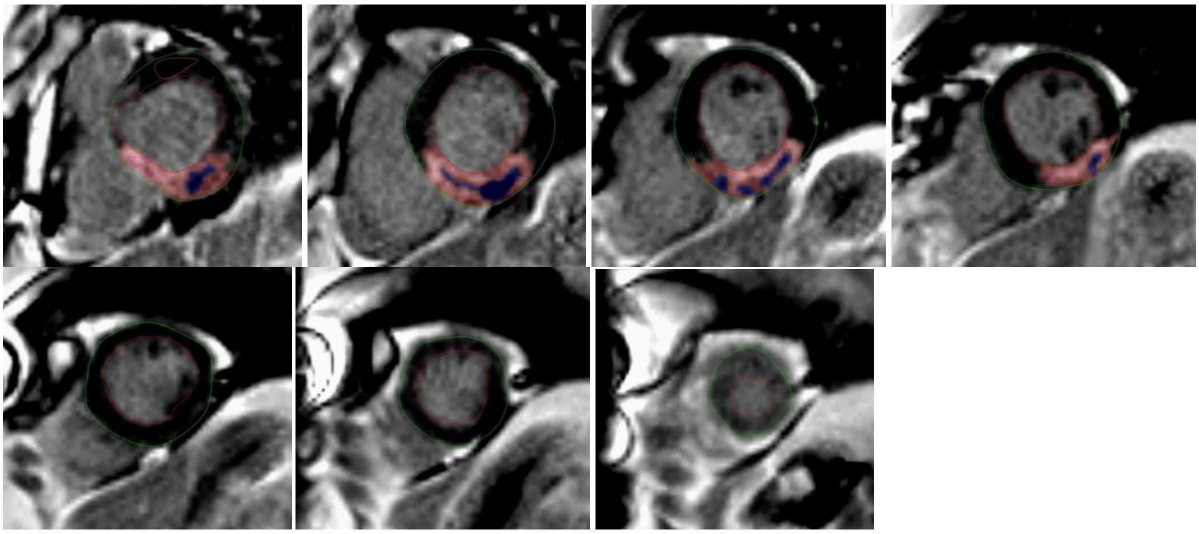
| **Badany parametr** | **Średnia ± odchylenie standardowe (minimum-maksimum)** |
|---|---|
| Masa LK [g] | 146,19 ± 46,86 (60-302) |
| EF [%] | **54,47 ± 10,13 (25-75)** |
| EDV [ml] | 135,32 ± 39,12 (63,88-253) |
| ESV [ml] | 63,86 ± 29,91 (18-183) |
| SV [ml] | 71,65 ± 16,86 (33-107,5) |
| Masa LVI [g/m$^2$] | 74,76 ± 22,61 (7,18-136,49) |
| EDVI [ml/m$^2$] | 68,74 ± 16,95 (10-111,85) |
| ESVI [ml/m$^2$] | 32,04 ± 13,10 (6,25-77) |
| SVI [ml/m$^2$] | 36,79 ± 8,43 (3,75-53) |
| Objętość LK[ml] | 134,84 ± 36,03 (66,46-245,18) |
| Wielkość martwicy [g] | 24,57 ± 20,79 (1,89-126,1) |
| Wielkość martwicy [% masy LK] | **16,52 ± 10,54 (2-48,98)** |
| MVO [g] | 5,94 ± 6,79 (0-24,48) |
| MVO [% masy LK] | **3,56 ± 3,64 (0-13,14)** |
| MVO [% masy martwicy] | 4,18 ± 7,85 (0-35,35) |

W badaniu CMR średnia wielkość frakcji wyrzutowej wynosiła 54,47% ± 10,13%, średnia objętość LK 129,54 ± 37,51 ml, średnia masa lewej komory 146,19 ± 46,86 g. U dwóch

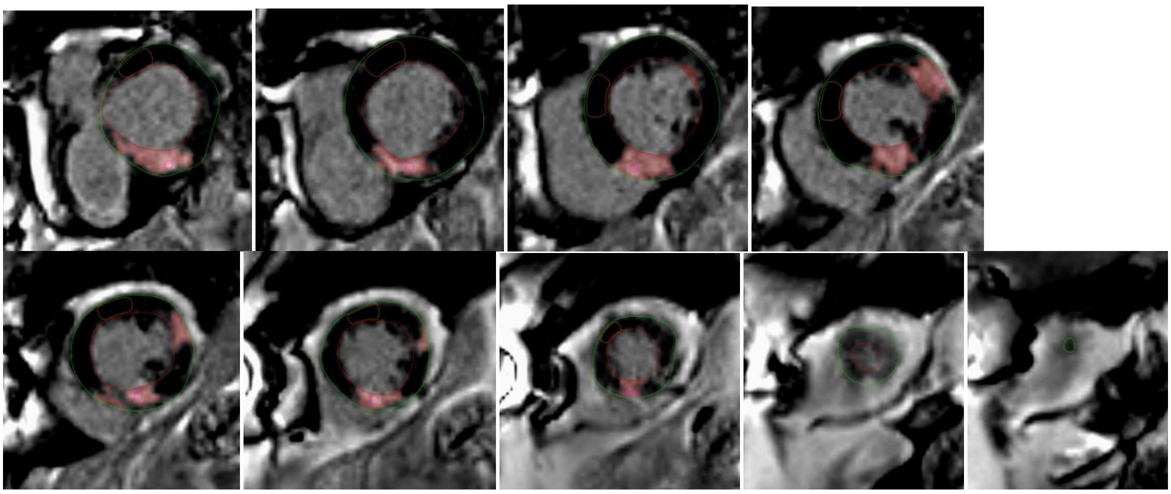
chorych stwierdzono frakcję wyrzutową poniżej 30% , u 23 badanych między 30-50%, u pozostałych powyżej 50%.

W grupie badanej średnio 4 segmenty były objęte strefą zawału (minimum: 1, maksimum: 12 segmentów). Pełnościenny zawał serca stwierdzono u 61 chorych (71,62%), u pozostałych 24 chorych (29,38%) zawał niepełnościenny. W niepełnościennym zawale martwica zajmowała 50-75% grubości ściany LK. U żadnego chorego nie stwierdzono zawału podwsierdziowego, gdzie grubość strefy martwicy stanowiłaby mniej niż 25% grubości ściany LK. W zawale pełnościennym blizna zajmowała 100% grubości ściany średnio w 2 ± 3 segmentach. Strefę upośledzenia mikrokrążenia (MVO) stwierdzono u 29 chorych (34,12%).

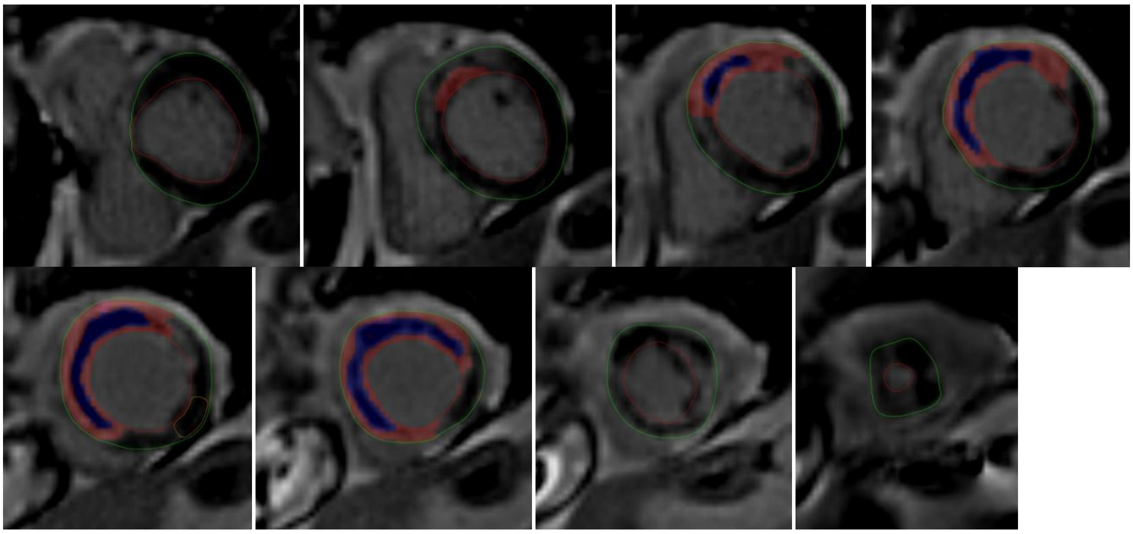
Wśród badanej grupy większość stanowili chorzy z zawałem ściany dolnej – 45 badanych (53%) (rycina 5.1, 5.2), następnie z zawałem ściany przedniej – 31 badanych (36,5%) (rycina 5.3), a z zawałem ściany bocznej u 9 badanych (10,5%) (rycina 5.4). Małą strefę zawału stwierdzono u 27 (31,76%) badanych (rycina 5.2), średnią strefę zawału u 48 (56,47%) badanych (rycina 5.1, rycina 5.4), a dużą strefę zawału u 10 (11,76%) badanych (rycina 5.3). 29 chorych (34,12%), pomimo skutecznej terapii reperfuzyjnej, miało uszkodzone mikrokrążenie w obrazach rezonansu magnetycznego (rycina 5.1, rycina 5.3, rycina 5.4).



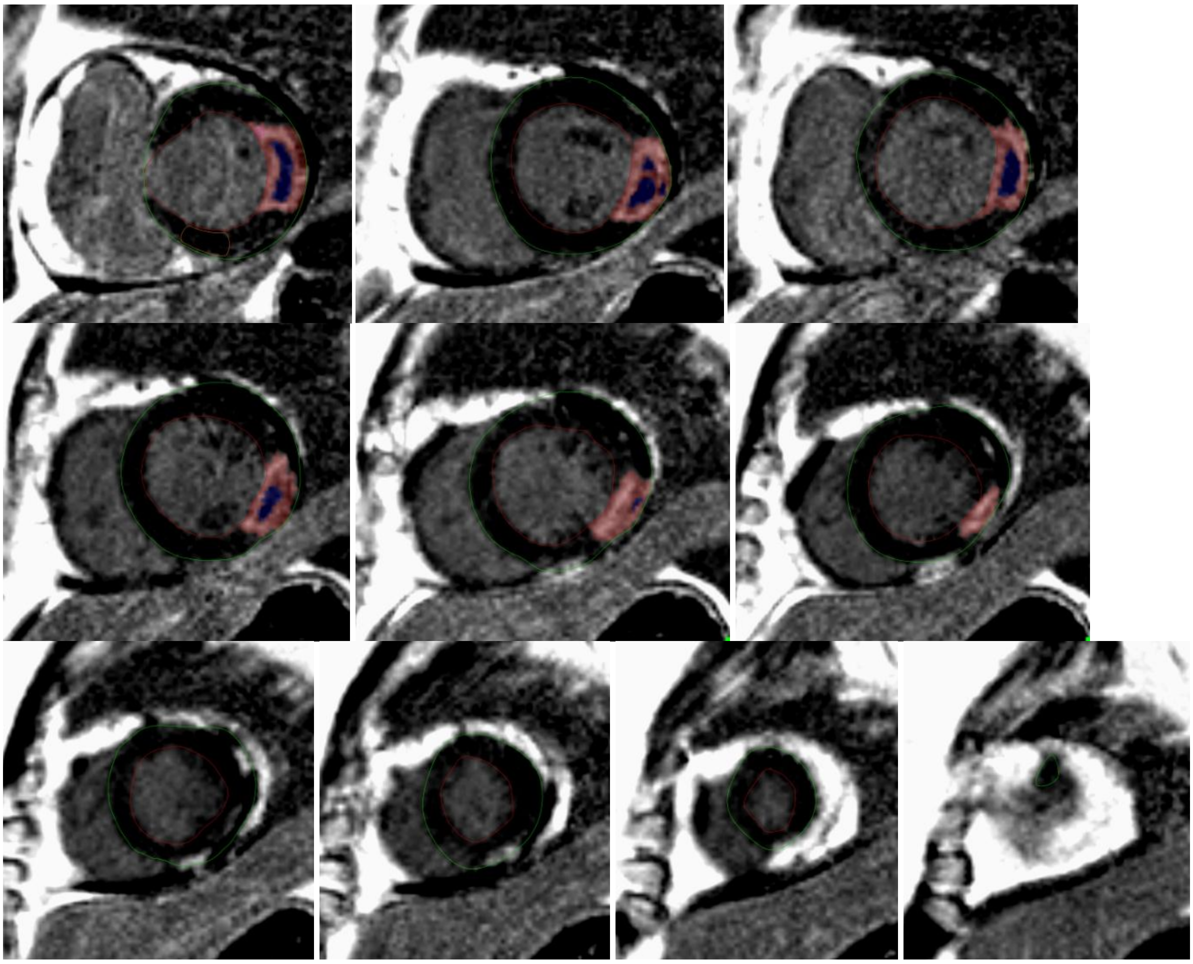
Rycina 5.1. Zawał ściany dolnej zajmujący >10% mięśnia sercowego ze strefą MVO w obrazach późnego wzmocnienia kontrastowego (linia czerwona – wsierdzie, linia zielona – nasierdzie, obszar czerwony – strefa martwicy, obszar niebieski – strefa uszkodzenia mikrokrążenia)



Rycina 5.2. Zawał ściany dolnej i bocznej zajmujący > 10% mięśnia sercowego w obrazach późnego wzmocnienia kontrastowego (linia czerwona – wsierdzie, linia zielona – nasierdzie, obszar czerwony – strefa martwicy)



Rycina 5.3. Zawał ściany przedniej, przednio-bocznej i przegrody międzykomorowej zajmujący >30% mięśnia sercowego ze strefą MVO w obrazach późnego wzmocnienia kontrastowego (linia czerwona – wsierdzie, linia zielona – nasierdzie, obszar czerwony – strefa martwicy, obszar niebieski – strefa uszkodzenia mikrokrążenia)



Rycina 5.4. Zawał ściany bocznej obejmujący >10% mięśnia sercowego ze strefą MVO w obrazach późnego wzmocnienia kontrastowego (linia czerwona – wsierdzie, linia zielona – nasierdzie, obszar czerwony – strefa martwicy, obszar niebieski – strefa uszkodzenia mikrokrążenia)

W badaniu echokardiograficznym w poszczególnych segmentach LK oceniono wskaźnik kurczliwości WMSI, a wyniki przedstawiono w tabeli 5.2. U 5 badanych (5,88%) nie wykazano zaburzeń kurczliwości, u 60 chorych (80%) stwierdzono przynajmniej jeden segment akinetyczny, a z kolei tylko u 5 chorych (5,88%) dyskinezę.

Tabela 5.2. Zaburzenia kurczliwości w echokardiografii w badanej grupie

| **Wybrany parametr echokardiograficzny** | **Średnia** | **Odchylenie standardowe** | **Minimum** | **Maksimum** | **Mediana** |
|---|---|---|---|---|---|
| WMSI | 1,27 | 0,22 | 1 | 2,06 | 1 |

Wielkość strefy martwicy i uszkodzenia mięśnia sercowego wyliczono metodą Selvestera (*QRS Score System*) oraz Aldricha na podstawie badania elektrokardiograficznego przy przyjęciu (tabela 5.3).

Tabela 5.3. Wielkość uszkodzenia mięśnia sercowego w badanej grupie

| **Wybrana metoda elektrokardiograficzna** | **Średnia ± odchylenie standardowe (minimum-maksimum)** |
|---|---|
| Metoda Selvestera (*QRS Score*) [%] | 12,09 ± 9,35 (0-34,48) |
| Aldrich Score [%] | 20,14 ± 6,57 (8,8-34,8) |

W EKG po PCI stwierdzono całkowitą redukcję uniesienia odcinka ST ( > 70% sumy uniesień w EKG sprzed zabiegu) u 40 chorych (47,06%), a w następnych 3 dobach u 24 badanych uzyskano całkowitą redukcję uniesienia odcinka ST (ogółem 64 chorych (75,29%)). U 15 chorych (17,65%) po zabiegu PCI nie zaobserwowano rezolucji uniesienia odcinka ST (redukcja odcinka ST poniżej 30%). W 3. dobie zawału STEMI przetrwałe uniesienie odcinka ST odnotowano u 3 badanych (3,53%).

U 10 chorych (11,76%) przy przyjęciu do szpitala nie stwierdzono zmian odpowiadających uszkodzeniu mięśnia sercowego na podstawie skali Selvestera - uzyskano 0 punktów. Wskaźnik Aldricha był wyraźnie większy niż wskaźnik Selvestra. Średnia wielkość martwicy określona na podstawie wskaźnika Aldricha wskazuje na zajęcie 20,14% mięśnia lewej komory, a według metody Selvestera 12,09%.

W badaniach markerów martwicy mięśnia sercowego maksymalne stężenie troponiny I przekraczało średnio 35-krotnie normę stężenia tego enzymu w surowicy krwi. Podobne wyniki uzyskano w badaniu stężeń pozostałych markerów martwicy mięśnia sercowego (tabela 5.4).

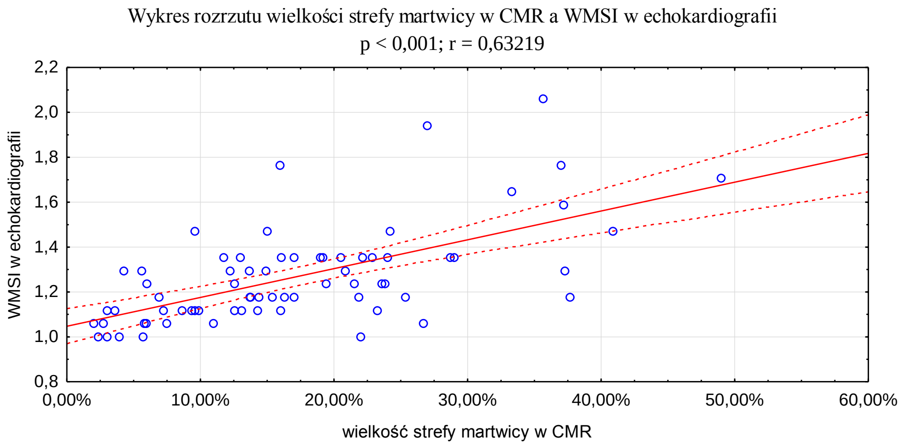
Tabela 5.4. Wielkość stężenia poszczególnych markerów martwicy mięśnia sercowego w badanej grupie

| **Marker zawału serca** | **Średnia ± odchylenie standardowe (minimum-maksimum)** |
|---|---|
| Stężenie troponiny I w 24. godzinie [ng/ml] | 35,43 ± 65,75 (1,69-400,93) |
| Maksymalne stężenie troponiny I [ng/ml] | 57,85 ± 109,84 (3,29-693,38) |
| Maksymalne stężenie CK-MB mass [U/l] | 203,65 ± 187,94 (5,35-866,8) |
| Maksymalne stężenie CK-MB [U/l] | 286,10 ± 241,22 (23-895) |
| Maksymalne stężenie CPK [U/l] | 1824 ± 1760 (107-7066) |

Mimo że stężenia markerów martwicy u wszystkich badanych były powyżej normy, to w 2 przypadkach stężenie CK-MB mass było nieznacznie podwyższone (5,35 U/l i 7,27 U/l).

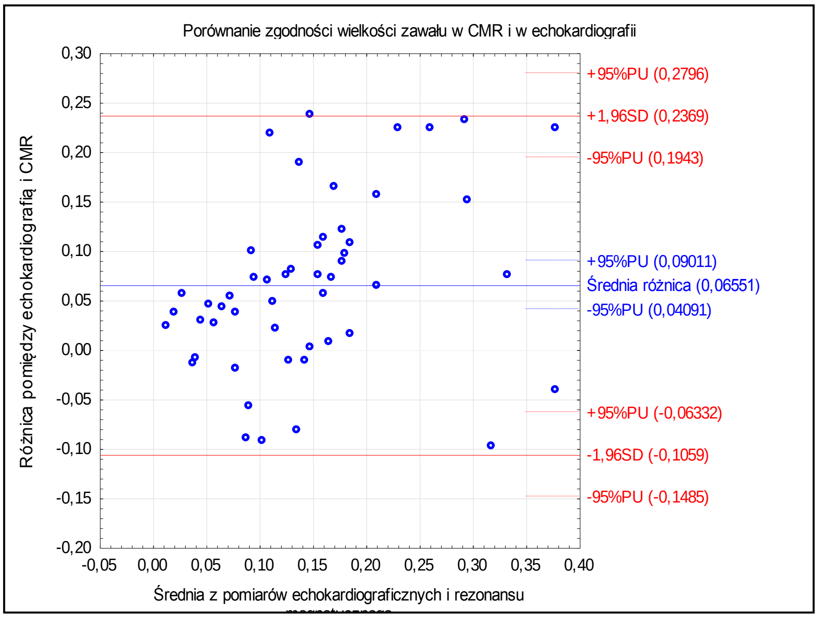
## 5.2. Porównanie różnych metod oceny martwicy i uszkodzenia mięśnia sercowego z metodą CMR

Wielkość strefy martwicy określona na podstawie CMR nie różni się do wielkości uszkodzenia lewej komory ocenianej jako zaburzenia kurczliwości metodą echokardiograficzną (rycina 5.5). Wykazano korelację między WMSI a wielkością strefy martwicy oszacowaną rezonansem magnetycznym ($p$ < 0,0001 *i* $r$ = 0,63).



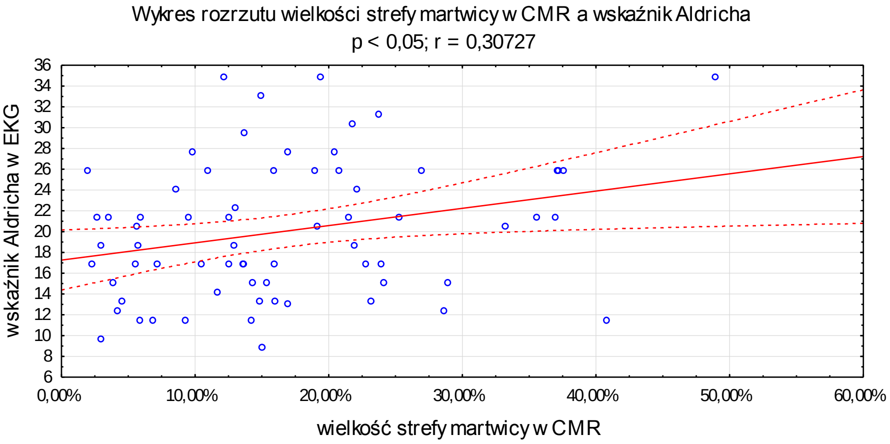

Rycina 5.5. Zależność między WMSI w echokardiografii a wielkością strefy martwicy w badaniu CMR u chorych ze STEMI

W celu porównania metody oceny wielkości strefy martwicy w CMR i zaburzeń kurczliwości metodą echokardiograficzną, wykonano test Blanda-Altmana. Do celów statystycznych wyrażono wskaźnik WMSI jako procent upośledzenia kurczliwości mięśnia lewej komory. W przypadku analizy pomiarów uzyskanych w rezonansie magnetycznym i echokardiografii, średnia różnica pomiędzy pomiarami w obu przypadkach wyniosła 6,6%, natomiast odchylenie standardowe dla różnicy wyniosło 12,1%. W przedziale ufności znalazło się 98% różnic pomiędzy parami pomiarów, co świadczy o dużej zgodności obu metod (rycina 5.6).




Rycina 5.6. Wykres Blanda-Altmana porównujący pomiary wielkości strefy martwicy w CMR i zaburzeń kurczliwości w echokardiografii. Wielkość strefy martwicy w CMR i WMSI wyrażone jako odsetek masy lewej komory

Wielkość strefy martwicy obliczona na podstawie skali Selvestera była podobna do wielkości strefy martwicy w CMR ($p$ = 0,014). Istotne statystycznie podobieństwo stwierdzono również między wielkością wskaźnika Aldricha i wielkością strefy martwicy w CMR ($p$ = 0,042). Nie stwierdzono istotnej korelacji między poszczególnymi parametrami uzyskanymi z badania elektrokardiograficznego a wielkością martwicy w badaniu CMR (odpowiednio $r$ = 0,300 i $r$ = 0,307). Na rycinie 5.7 przedstawiono rozrzut między pomiarami wykonanymi w EKG i w CMR, co potwierdza znaczne różnice między metodami.




Rycina 5.7. Porównanie wielkości uszkodzenia mięśnia sercowego ocenionej metodą Aldricha z wielkością strefy martwicy oszacowanej metodą CMR

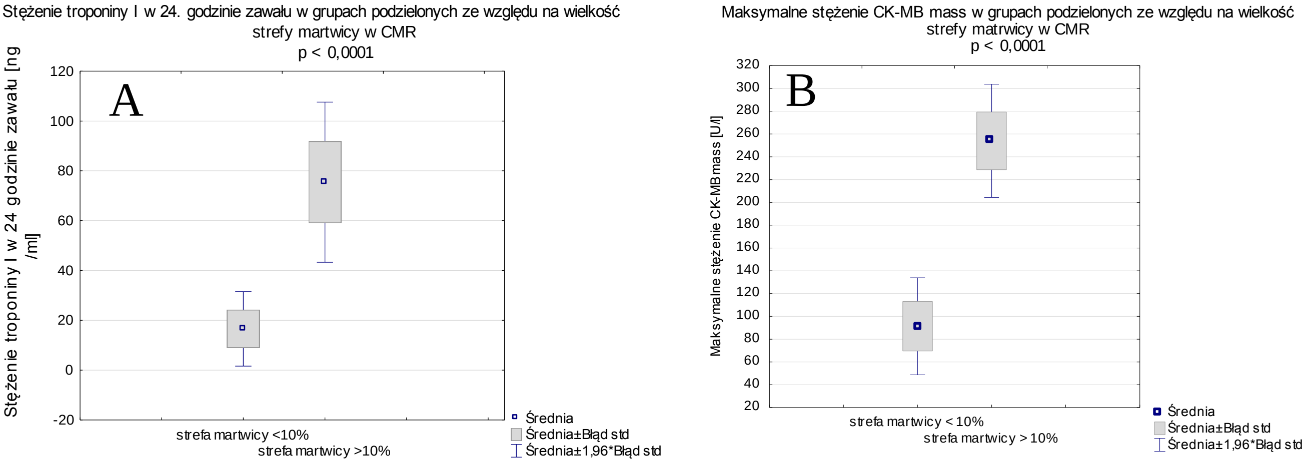
Analiza zgodności pomiarów uzyskanych w rezonansie magnetycznym i elektrokardiografii testem Blanda-Altmana wykazała brak zgodności w ocenie wielkości strefy martwicy. Średnia różnica pomiędzy pomiarami wyniosła odpowiednio 22,5% dla metody Aldricha i 25,7% dla metody Selvestera, a odchylenie standardowe dla różnicy wyniosło odpowiednio 11,6% i 23%. W analizie metod elektrokardiograficznych większość wyników odbiegała od wyników uzyskanych metodą CMR. Im mniejsza była wielkość zawału, tym większa różnica między wynikami otrzymanymi metodami elektrokardiograficznymi a wynikami otrzymanymi metodą CMR.

Stwierdzono dodatnią zależność między poziomami stężeń markerów martwicy mięśnia sercowego w badanej grupie a wielkością strefy martwicy w CMR ($p < 0,001$) (tabela 5.5), przy współczynniku korelacji $r$ między wielkością strefy martwicy w CMR i poziomem stężeń wybranych markerów martwicy wynoszącym 0,6.

Tabela 5.5. Porównanie poziomu stężeń markerów zawałowych z wielkością strefy martwicy w CMR

| **Porównywane parametry** | **Istotność *p*** | **Wskaźnik *r*** |
|---|---|---|
| Stężenie troponiny I w 24 godzinie a wielkość strefy martwicy w CMR [% LK] | <0,0001 | 0,621 |
| Maksymalne stężenie troponiny I a wielkość strefy martwicy w CMR [% LK] | <0,0001 | 0,600 |
| Maksymalne stężenie CK-MB mass a wielkość strefy martwicy w CMR [% LK] | <0,0001 | 0,619 |
| Maksymalne stężenie CK-MB a wielkość strefy martwicy w CMR [% LK] | <0,0001 | 0,673 |
| Maksymalne stężenie CPK a wielkość strefy martwicy w CMR [% LK] | 0,001 | 0,492 |

Wartość współczynnika *r* wyliczona na podstawie testu Spearmana; % LK – odsetek masy mięśnia lewej komory.

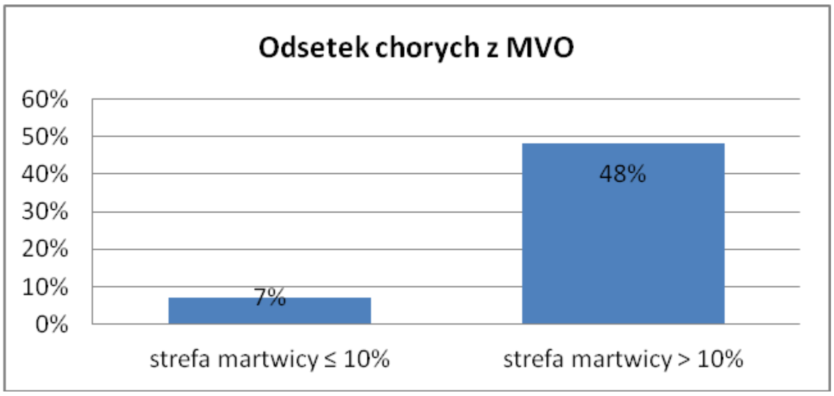



Rycina 5.8. Stężenie troponiny I w surowicy krwi w 24. godzinie (A) oraz maksymalne stężenie CK-MB mass (B) w grupach podzielonych ze względu na wielkość strefy martwicy w rezonansie magnetycznym

Grupa badanych ze strefą martwicy w rezonansie magnetycznym większą niż 10% masy mięśnia lewej komory miała znacznie wyższe stężenia troponiny I i CK-MB mass niż grupa chorych ze strefą martwicy < 10% masy mięśnia LK (rycina 5.8).

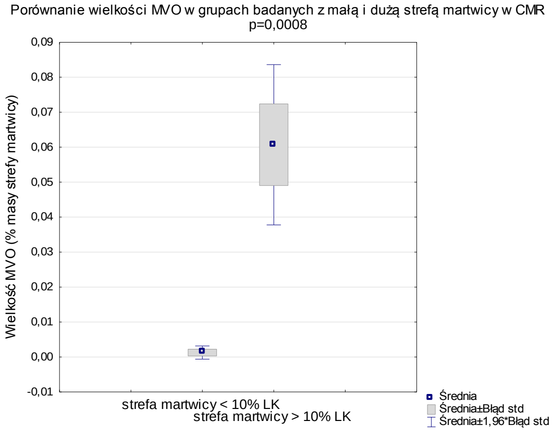
## 5.3. Uszkodzenie mikrokrążenia w CMR w porównaniu z innymi metodami oceny wielkości uszkodzenia mięśnia sercowego

Uszkodzenie mikrokrążenia (MVO) stwierdzono w CMR u 29 badanych (34,12%). W grupie badanych, którzy mieli mały zawał (<10% masy LK), stwierdzono obecność strefy MVO w 2 przypadkach (7%), a u pozostałych w 27 przypadkach (48%) (rycina 5.9).



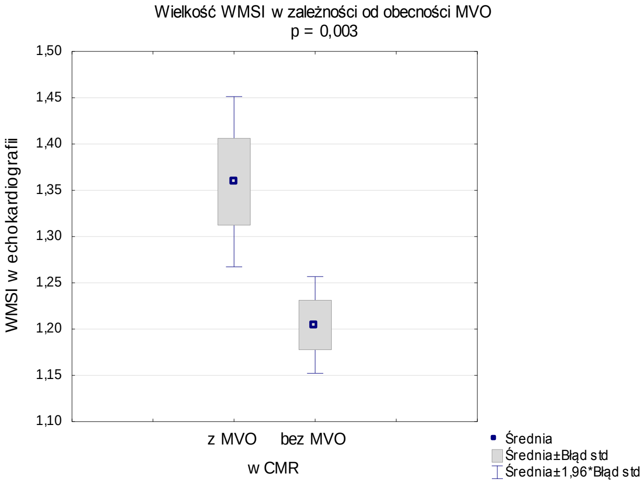

Rycina 5.9. Odsetek chorych z obecnością strefy uszkodzenia mikrokrążenia w badanej grupie podzielonej ze względu na wielkość strefy zawału

Obszar MVO był istotnie statystycznie większy niż obszar w grupie badanych z dużą strefą martwicy ($p$ = 0,0008) (rycina 5.10).




Rycina 5.10. Porównanie wielkości MVO w grupach badanych z małą i dużą strefą martwicy w CMR

Badani, u których stwierdzono obecność MVO, wykazywali większe zaburzenia kurczliwości w badaniu echokardiograficznym w pierwszej dobie zawału (średnio WMSI = 1,36 ± 0,25) niż w grupie badanych bez MVO (średnio WMSI = 1,20 ± 0,17) ($p$ = 0,003) (rycina 5.11). Nie wykazano korelacji między wielkością MVO a nasileniem zaburzeń kurczliwości w echokardiografii ($r$ = 0,38).




Rycina 5.11. Porównanie wielkości WMSI w grupach badanych z obecnością i bez strefy MVO w CMR

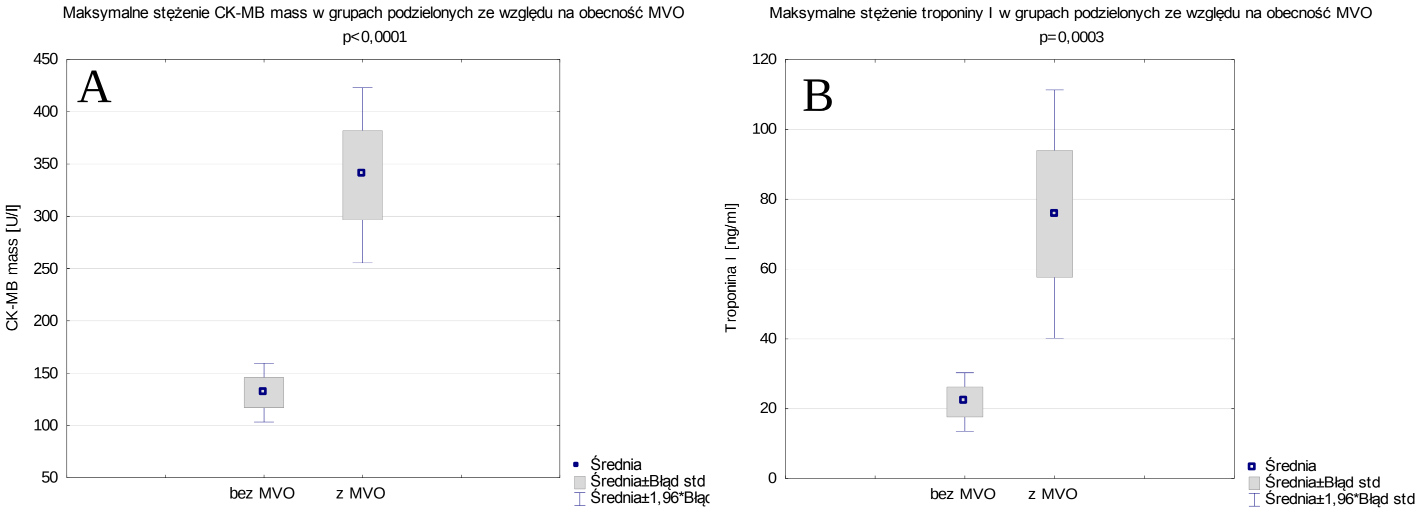
U badanych, u których wykazano obecność uszkodzenia mikrokrążenia, stwierdzono także wyższe stężenia markerów zawałowych w surowicy krwi (tabela 5.6).

Tabela 5.6. Stężenie wybranych markerów zawałowych w surowicy w zależności od obecności MVO w CMR

| **Parametr** | **z MVO (*n* = 29)** | **bez MVO (*n* = 56)** | **Istotność *p*** |
|---|---|---|---|
| Stężenie troponiny I w 24 godzinie po zawale [ng/ml] | 75,78 ± 97,65 | 14,02 ± 18,97 | <0,0001 |
| Maksymalne stężenie troponiny I [ng/ml] | 124,05 ±162,23 | 21,94 ± 32,03 | <0,0001 |
| Maksymalne stężenie CK-MB mass [U/l] | 339,22 ±230,28 | 131,43 ± 107,41 | <0,0001 |
| Maksymalne stężenie CK-MB [U/l] | 444,9 ± 245,82 | 202,53 ± 197,28 | 0,008 |
| Maksymalne stężenie CPK [U/l] | 2719 ±2078 | 1360 ± 1397 | 0,039 |

Wartości poszczególnych parametrów podane jako średnia ± odchylenie standardowe; wartości *p* wyliczone na podstawie testu Manna-Whitneya

Największe różnice pod względem stężeń markerów zawałowych w grupach chorych z obecnością MVO i bez MVO odnotowano w badaniu stężeń troponiny I i CK-MB mass w surowicy krwi ($p$ < 0,0001) (rycina 5.12). Nie wykazano korelacji między żadnymi markerami zawału a obecnością MVO w CMR (np. $r$ = 0,52 dla troponiny I i $r$ = 0,50 dla CK-MB mass).




Rycina 5.12. Zależność maksymalnego stężenia CK-MB mass (A) i maksymalnego stężenia troponiny I (B) w surowicy krwi a wielkość MVO w CMR

W grupie, w której stwierdzono strefę MVO, wskaźnik Aldricha był istotnie wyższy niż w grupie bez MVO (tabela 5.7). Natomiast badanie metodą Selvestera nie wykazało

różnic pomiędzy grupami. Nie wykazano korelacji między MVO a wielkością zawału oszacowanego według metody Aldricha ($r$ = 0,27).

Tabela 5.7. Porównanie elektrokardiogramów u chorych podzielonych ze względu na współobecność uszkodzenia mikrokrążenia w badaniu CMR

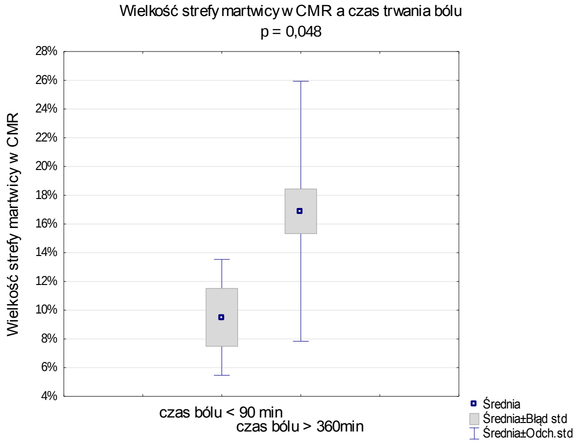
| **Parametr** | **MVO + (*n* = 29)** | **MVO – (*n* = 56)** | **Wartość *p*** |
|---|---|---|---|
| QRS Score [%] | 11,59 ± 9,01 | 12,4 ± 9,64 | 0,07 |
| Aldrich Score [%] | 22,3 ± 6 | 18,83 ± 6,61 | 0,021 |

MVO +: grupa chorych z obecnym uszkodzeniem mikrokrążenia w CMR, MVO-: grupa chorych bez obecnego uszkodzenia mikrokrążenia w CMR; wartości poszczególnych parametrów podane jako średnia ± odchylenie standardowe; wartości $p$ wyliczone na podstawie testu Manna-Whitneya

### 5.4. Czynniki kliniczne i parametry laboratoryjne a wielkość strefy martwicy i wielkość uszkodzenia mikrokrążenia w CMR

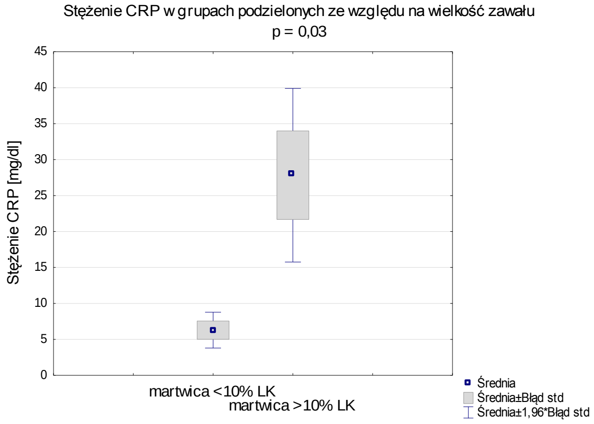
Czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej (nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, nikotynizm, płeć, wiek, otyłość) oraz klasa Killipa-Kimbala przy przyjęciu nie wpływały na wielkość strefy martwicy u chorych ze STEMI.W grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono nieznacznie większą strefę MVO ($p$ = 0,031).

Istotna różnica w wielkości strefy martwicy zachodziła między grupą chorych, u których czas bólu był krótszy niż 90 minut, a grupą chorych, u których wykonano pPCI po 360 minutach od początku bólu ($p$ = 0,048) (rycina 5.13).




Rycina 5.13. Wielkość strefy martwicy w CMR w wybranych grupach podzielonych ze względu na czas trwania bólu zawałowego

Nie wykazano zależności między stężeniem kreatyniny, hemoglobiny, liczbą erytrocytów a wielkością strefy martwicy w CMR. Wykazano natomiast różnicę w zależności od wielkości strefy martwicy pod względem liczby leukocytów ($p$ = 0,035), stężenia glukozy ($p$ = 0,001) i stężenia białka C-reaktywnego w surowicy krwi ($p$ = 0,03) (rycina 5.14).




Rycina 5.14. Wpływ stężenia CRP na wielkość strefy martwicy w badanej grupie chorych

Wykazano także istotny wpływ leukocytozy, stężenia białka C-reaktywnego i stężenia glukozy na uszkodzenie mikrokrążenia w CMR (odpowiednio $p$ = 0,023, $p$ = 0,025 i $p$ = 0,003).

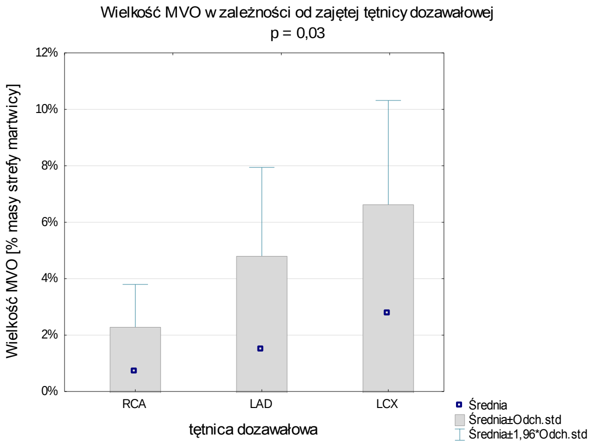
Nie wykazano związku pomiędzy zaawansowaniem zmian miażdżycowych (choroba jednego naczynia vs. wielonaczyniowa) a wielkością strefy martwicy czy upośledzenia mikrokrążenia. Nie wykazano istotnego wpływu metody leczenia (trombektomia, rodzaj wszczepionego stentu) na wielkość martwicy i MVO. Odnotowano natomiast różnicę pomiędzy chorymi, u których zastosowano leki blokujące glikoproteinowy receptor płytkowy IIb/IIIa, a badanymi, którzy nie mieli podanych tych leków. Obszar strefy martwicy był mniejszy u badanych, którzy byli leczeni inhibitorami receptora IIb/IIIa. ($p$ = 0,007) (tabela 5.8). Lokalizacja zwężenia w tętnicy wieńcowej (w części proksymalnej, środkowej lub dystalnej) oraz rodzaj tętnicy dozawałowej również miały wpływ na wielkość martwicy i MVO (tabela 5.8).

Tabela 5.8. Wybrane parametry angiograficzne a wielkość martwicy i MVO w CMR

| **Wybrany parametr angiograficzny** | **Istotność *p* dla wielkości strefy martwicy w CMR** | **Istotność *p* dla wielkości MVO w CMR** |
|---|---|---|
| Choroba wielonaczyniowa | 0,94[1] | 0,70[1] |
| Trombektomia | 0,66[2] | 0,58[2] |
| Leki blokujące receptor płytkowy IIb/IIIa | **0,007[2]** | 0,68[2] |
| Rodzaj wszczepionego stentu (BMS/DES) | 0,12[2] | 0,12[2] |
| Lokalizacja zwężenia tętnicy wieńcowej | **0,023[1]** | **0,021[1]** |
| Tętnica dozawałowa (LAD/RCA/LCx) | **0,025[1]** | **0,026[1]** |

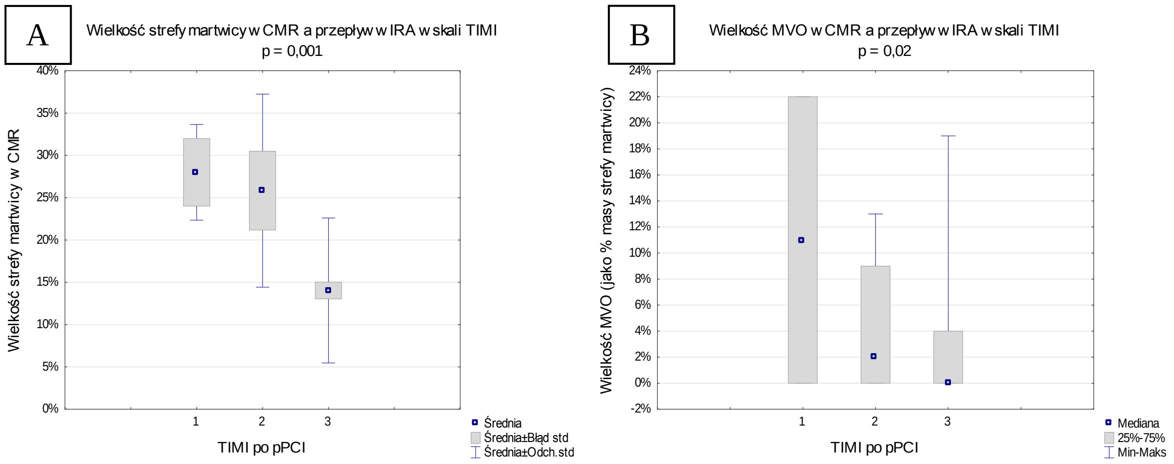
[1]test Kruskala-Wallisa, [2]test Manna-Whitneya, [3]test Spearmana; wielkość strefy martwicy wyrażona jako odsetek masy mięśnia lewej komory

Wielkość MVO była zależna od lokalizacji zawału, to jest od tętnicy odpowiedzialnej za zawał. Mniejszą strefę uszkodzenia mikrokrążenia stwierdzono w zawale ściany bocznej (zwężenie w LCx) niż w zawale ściany przedniej (zwężenie w LAD) czy dolnej (zwężenie w RCA) w przebiegu STEMI ($p$ = 0,03) (rycina 5.15).




Rycina 5.15. Wielkość MVO w zależności od tętnicy dozawałowej. Współczynnik $p$ obliczony na podstawie testu Kruskala-Wallisa (RCA – prawa tętnica wieńcowa, LAD – tętnica przednia zstępująca, LCX – tętnica okalająca)

Skuteczność zabiegu udrożnienia tętnicy dozawałowej, oceniana na podstawie przepływu w tętnicy dozawałowej po zabiegu (według skali TIMI), miała istotny wpływ na wielkość martwicy i MVO (odpowiednio $p$ = 0,001 i $p$ = 0,002) (rycina 5.16).




Rycina 5.16. Wielkość martwicy (A) i wielkość MVO (B) w grupach podzielonych ze względu na uzyskany po angioplastyce przepływ w tętnicy dozawałowej według skali TIMI

Najistotniejszą różnicę wykazano między grupą chorych, którzy uzyskali przepływ równy 3 w skali TIMI, a pozostałymi grupami. Wykazano, że grupa chorych, u których uzyskano przepływ po zabiegu pPCI równy 3 według skali TIMI, miała zarówno mniejszą strefę martwicy, jak i mniejszą strefę MVO niż grupa, w której nie udało się uzyskać optymalnego przepływu przez tętnicę dozawałową (< 3 w skali TIMI) (tabela 5.9).

Tabela 5.9. Wielkość martwicy i MVO  u chorych podzielonych na grupy ze względu na uzyskany przepływ wg skali TIMI po zabiegu angioplastyki

| **Wybrany parametr CMR** | **Grupa chorych z TIMI = 3** | **Grupa chorych z TIMI < 3** | **Istotność *p*** |
|---|---|---|---|
| Wielkość martwicy (g) | 19,05 ± 12,78 | 48,71 ± 30,38 | <0,0001 |
| Wielkość martwicy (% masy LV) | 13,69 ± 8,23 | 28,82 ± 10,98 | <0,0001 |
| MVO (g) | 0,81 ± 1,85 | 7,33 ± 8,47 | 0,0009 |
| MVO (% masy martwicy) | 2,49 ± 5,26 | 11,65 ± 12,15 | 0,0014 |

Dane przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe; wartości *p* wyliczone na podstawie testu Manna-Whitneya

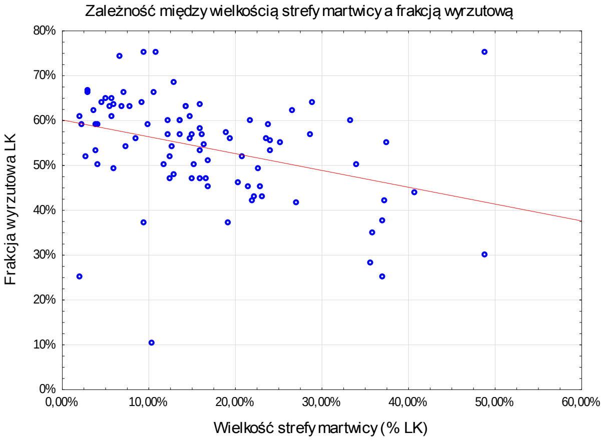
Porównując chorych pod względem perfuzji mięśnia sercowego po zabiegu pPCI, wykazano, że skuteczna perfuzja przez mięsień sercowy po zabiegu PCI wiązała się zarówno z mniejszą strefą martwicy, jak i mniejszą strefą MVO ( 3 vs < 3 w skali MBG) (tabela 5.10).

Tabela 5.10. Wielkość martwicy i MVO u chorych podzielonych na grupy ze względu na uzyskaną perfuzję wg skali MBG po zabiegu angioplastyki.

| **Wybrany parametr CMR** | **Grupa chorych z MBG = 3** | **Grupa chorych z MBG < 3** | **Istotność *p*** |
|---|---|---|---|
| Wielkość martwicy (g) | 16,29 ± 11,35 | 31,65 ± 25,12 | 0,0014 |
| Wielkość martwicy (% masy LV) | 12,42 ± 7,93 | 19,97 ± 11,17 | 0,0011 |
| MVO (g) | 0,53 ± 1,28 | 3,50 ± 6,18 | 0,0456 |
| MVO (% masy strefy martwicy) | 1,85 ± 4,22 | 6,50 ± 9,75 | 0,0486 |

Dane przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe; wartości *p* wyliczone na podstawie testu Manna-Whitneya

Wielkość strefy martwicy mięśnia lewej komory serca po zawale STEMI wpływa na: wielkość frakcji wyrzutowej i objętość końcowoskurczową (odpowiednio $p < 0,0001$ i $p = 0,0006$): im większa strefa martwicy tym większa objętość końcoworozkurczowa i tym mniejsza frakcja wyrzutowa LK (rycina 5.17).




Rycina 5.17. Zależność między wielkością strefy martwicy a frakcją wyrzutową lewej komory (LK) w CMR

### 5.5. Obserwacja 24-miesięczna badanych chorych

Badanych poddano 24-miesięcznej obserwacji pod kątem występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badanej populacji w czasie trwania obserwacji zmarło 3 chorych (3,5 %), 11 badanych przebyło ponowny zawał serca lub angioplastykę tętnicy wieńcowej, a 13 chorych (15,3 %) było hospitalizowanych z powodu niewydolności serca. Łącznie u 20 badanych (23,5 %) stwierdzono niekorzystne zdarzenie

sercowo-naczyniowe w ciągu 2 lat. Przyczyną zgonu u chorych był ponowny zawał serca i ciężka niewydolność serca. W tych przypadkach badani mieli znacznie upośledzoną frakcję wyrzutową lewej komory (< 30%) oraz wielkość martwicy przekraczającą 30% mięśnia LK i znaczną strefę MVO (19,80% czy 35,35% strefy martwicy) w badaniu CMR w okresie okołozawałowym. Spośród grupy chorych z niewydolnością serca, 4 badanych przebyło również ponowny zawał serca i/lub ponowną rewaskularyzację tętnicy wieńcowej.

Przeprowadzono analizę badanej populacji, uwzględniając podział na dwie grupy ze względu na występowanie zdarzeń MACE: 20 badanych (23,53%) z zdarzeniami MACE oraz 65 badanych (76,47%) bez zdarzeń MACE.

Dane kliniczne charakteryzujące obie grupy przedstawiono w tabeli 5.11. Żadne z danych klinicznych nie różnicowało grup podzielonych pod względem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Tabela 5.11. Dane kliniczne chorych obserwowanych w okresie 24 miesięcy po zawale. Podział chorych na grupy ze względu na występowanie MACE

| **Parametr** | **Wszyscy badani (*n* = 85)** | **z MACE (*n* = 20)** | **bez MACE (*n* = 65)** | **Istotność *p*** |
|---|---|---|---|---|
| Wiek (lata)* | 59,16±11,34 | 57,75±13,07 | 59,6±10,83 | NS[1] |
| Nadciśnienie tętnicze (n,%) | 47 (55,29) | 10 (50) | 37 (56,9) | NS[2] |
| Cukrzyca (n,%) | 12 (14,12) | 3 (15) | 9 (13,85) | NS[2] |
| Nikotynizm (n,%) | 47 (55,29) | 10 (50) | 37 (56,9) | NS[2] |
| Hipercholesterolemia (n,%) | 20 (23,53) | 5 (25) | 16 (24,6) | NS[2] |
| BMI (kg/m2)* | 27,58±4,14 | 28,75±4,31 | 27,22±4,05 | NS[1] |
| Czas trwania bólu (godz.)* | 7,36±6,42 | 7,78±6,83 | 7,24±6,34 | NS[1] |
| Klasa Killipa-Kimbala II, III lub IV | 10 (11,8) | 3 (15) | 7 (10,8) | NS[2] |
| Leki blokujące receptor IIb/IIIa (n,%) | 42 (49,41) | 12 (60) | 30 (46,15) | NS[2] |
| Leczenie beta-blokerami (n,%) | 81 (95,3) | 19 (95) | 62 (95,4) | NS[2] |
| Leczenie ACE-I (n,%) | 82 (96,5) | 19 (95) | 63 (96,9) | NS[2] |
| Leczenie statynami (n,%) | 84 (98,8) | 19 (95) | 65 (100) | NS[2] |

*wartość średnia ± SD, [1]test Manna-Whitneya, [2]test Kruskala-Wallisa

W obu grupach także większość parametrów laboratoryjnych nie różniła między grupami. Zwraca uwagę istotna statystycznie różnica w odpowiedzi zapalnej w obu grupach: w grupie z MACE znacznie wyższe było stężenie CRP niż w grupie bez epizodów MACE w ciągu 2 lat (tabela 5.12). Wyższy poziom glukozy w surowicy krwi oraz markerów zawału mięśnia sercowego stwierdzono także u chorych z MACE.

Tabela 5.12. Wyniki badań laboratoryjnych podczas hospitalizacji u chorych obserwowanych w okresie 24 miesięcy po zawale. Podział chorych ze względu na występowanie MACE.

| **Parametr** | **Wszyscy badani (*n* = 85)** | **z MACE (*n* = 20)** | **bez MACE (*n* = 65)** | **Istotność *p*** |
|---|---|---|---|---|
| Kreatynina (µmol/l) | 86,51±22,16 | 93,16±34,69 | 84,43±16,29 | NS |
| GFR (ml/min/1,73 m2) | 90,85±32,54 | 95,51±43,82 | 89,4±28,4 | NS |
| Leukocyty (G/l) | 11,34±3,44 | 12,08±4,03 | 11,1±3,24 | NS |
| Erytrocyty (T/l) | 4,89±0,48 | 5,09±0,42 | 4,83±0,48 | 0,034 |
| Hemoglobina (mmol/l) | 9,38±1,07 | 9,79±1,71 | 9,25±0,75 | 0,050 |
| Płytki krwi (G/l) | 267,2±67,21 | 261,55±56,79 | 268,97±70,46 | NS |
| CRP (mg/dl) | 22,44±26,9 | 52,29±33,82 | 11,07±10,98 | 0,000 |
| Glukoza (mmol/l) | 7,32±2,35 | 8,2±3,54 | 7,03±1,76 | 0,053 |
| Troponina 24 h (ng/ml) | 35,09±65,44 | 83,05±108,8 | 20,34±34,15 | 0,000 |
| Troponina max (ng/ml) | 56,77±108,7 | 133,75±176,39 | 33,08±62,05 | 0,000 |
| CK-MB mass max (U/l) | 202,32±187,22 | 330,42±258,4 | 162,91±139,56 | 0,000 |
| CK-MB max (U/l) | 286,10±241,22 | 431,22±275,27 | 220,75±198,4 | 0,027 |
| CPK max (U/l) | 1824±1760 | 2451±2215 | 1533±1461 | NS |

Wartości przedstawione jako średnia ± SD. Istotność *p* wyliczona na podstawie testu Manna-Whitneya; GFR – wielkość przesączania kłębuszkowego, CRP – białko C-reaktywne, CK-MB mass max – maksymalna wartość masy izoformy MB kinazy kreatynowej, CK-MB max – maksymalne stężenie izoformy MB kinazy kreatynowej, CPK max – maksymalne stężenie kinazy kreatynowej, troponina 24 h – wartość troponiny I w 24. godzinie, troponina max – maksymalne stężenie troponiny I

Nie wykazano istotnej różnicy w badanych grupach pod względem wykonywanej w trakcie zabiegu PCI trombektomii czy podania leków blokujących receptor glikoproteinowy IIb/IIIa. W grupie z MACE u 13 chorych (65%) w badaniu angiograficznym stwierdzono chorobę wielonaczyniową, a w grupie bez MACE u 27 chorych (41,54%), ($p$ = 0,066).

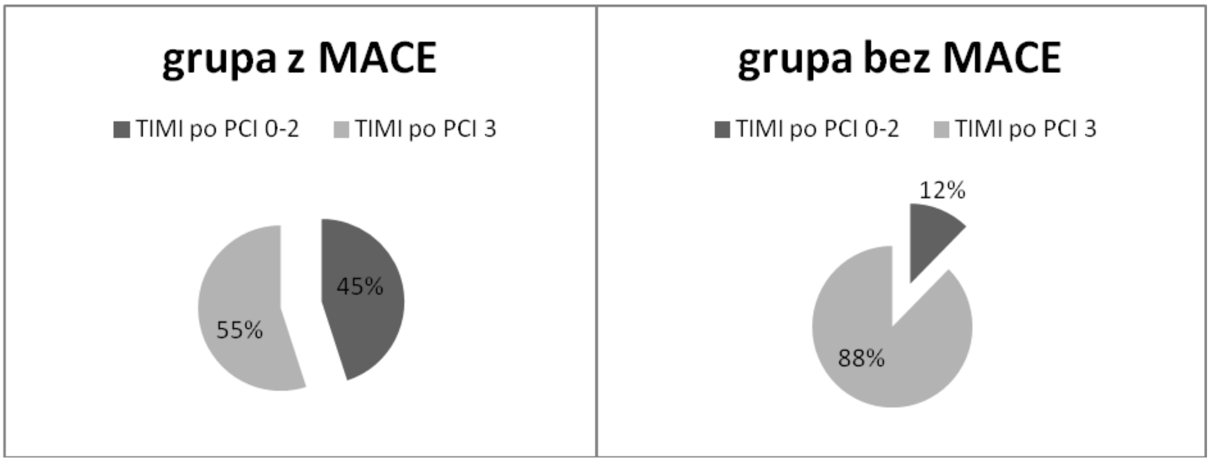
Tabela 5.13. Dane angiograficzne u chorych obserwowanych w okresie 24 miesięcy po zawale. Podział chorych ze względu na występowanie MACE

| **Parametr** | **Wszyscy badani (*n* = 85)** | **z MACE (*n* = 20)** | **bez MACE (*n* = 65)** | **Istotność *p*** |
|---|---|---|---|---|
| TIMI przed PCI 0 (n,%) | 53 (62,35) | 16 (80) | 37 (56,92) | 0,062[2] |
| TIMI przed PCI I-III (n,%) | 32 (37,65) | 4 (20) | 28 (43,08) | 0,062[2] |
| TIMI po PCI 0-II (n,%) | 17 (20) | 9 (45) | 8 (12,31) | 0,001[2] |
| TIMI po PCI III (n,%) | 68 (80) | 11 (55) | 57 (87,69) | 0,001[2] |
| MBG 0-2 (n,%) | 44 (51,76) | 15 (75) | 29 (45,62) | 0,017[2] |
| MBG 3 (n,%) | 41 (48,24) | 5 (25) | 36 (55,38) | 0,017[2] |
| Choroba wielonaczyniowa (*n*,%) | 40 (47,06) | 13 (65) | 27 (41,54) | 0,066[2] |
| Trombektomia (n,%) | 37 (43,53) | 8 (40) | 29 (44,62) | NS[2] |
| Czas do rewaskularyzacji (h)* | 7,36±6,42 | 7,78±6,83 | 7,24±6,34 | NS[1] |
| Leki blokujące receptor IIb/IIIa (n,%) | 42 (49,41) | 12 (60) | 30 (46,15) | NS[2] |
| Tętnica objęta zawałem (n,%): | | | | |
| LAD | 31 (36,47) | 11 (55) | 20 (30,77) | 0,0490 |
| RCA | 45 (52,94) | 7 (35) | 38 (58,46) | 0,0660 |
| LCx | 9 (10,59) | 2 (10) | 7 (10,77) | 0,9221 |

*wartość średnia ± SD, [1]test Manna-Whitneya, [2]test Kruskala-Wallisa

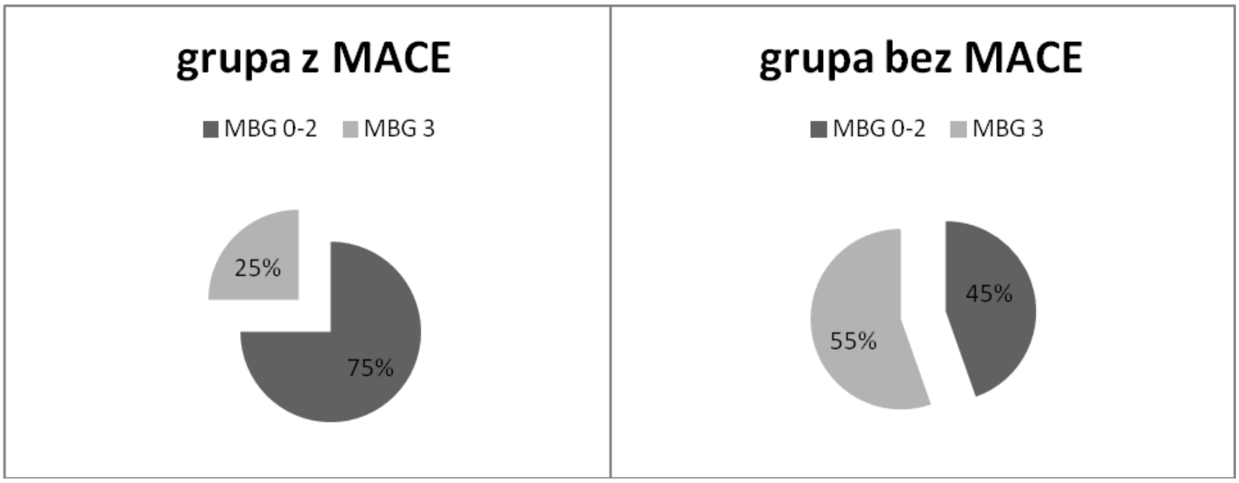
Przepływ przez tętnicę dozawałową, określony w skali TIMI, przed wykonaniem zabiegu PCI był lepszy w grupie bez MACE, jednak nie różnił się istotnie statystycznie między grupami.

Istotność statystyczna wyraźnie natomiast wskazuje na gorsze rokowanie u chorych, którzy po PCI mieli nadal upośledzony przepływ przez tętnicę dozawałową (TIMI poniżej III). W grupie bez MACE uzyskano znacznie lepsze rezultaty PCI z istotnie lepszym przepływem TIMI po angioplastyce: aż 57 (88%) chorych uzyskało przepływ w skali TIMI III w porównaniu z grupą z MACE, gdzie tylko u 11 badanych (55%) uzyskano przepływ TIMI III (rycina 5.18).



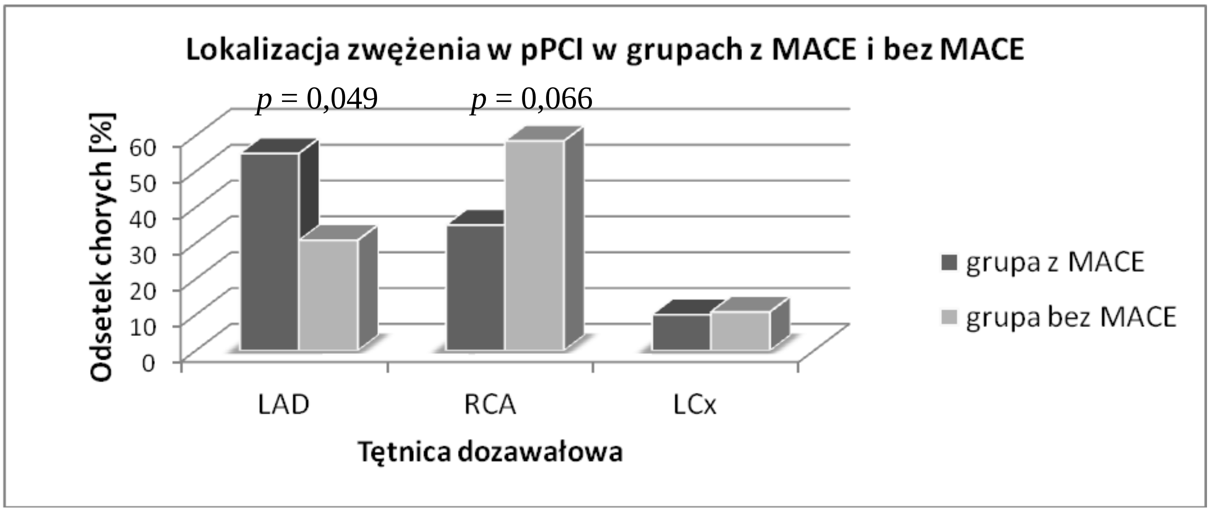

Rycina 5.18. Przepływ przez tętnicę dozawałową w skali TIMI po PCI w badanych grupach podzielonych ze względu na występowanie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE)

Badane grupy różniły się też pod względem perfuzji mięśnia sercowego po pPCI (MBG). W grupie z MACE u 15 chorych (75%) nie stwierdzono zadowalającej perfuzji (MBG 0-2), odwrotnie niż w grupie bez MACE, gdzie aż u 36 chorych (55,38%) wykazano perfuzję tkankową MBG 3 (rycina 5.19).




Rycina 5.19. Perfuzja mięśnia sercowego w skali MBG w badanych grupach podzielonych ze względu na występowanie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE)

W grupie z MACE znacznie częściej obserwowano istotne zwężenie w LAD ($p$ = 0,049), a w grupie bez MACE znacznie częściej tętnicę dozawałową stanowiła RCA ($p$ = 0,066) (rycina 5.20).




Rycina 5.20. Tętnica dozawałowa w badanych grupach podzielonych ze względu na występowanie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE)

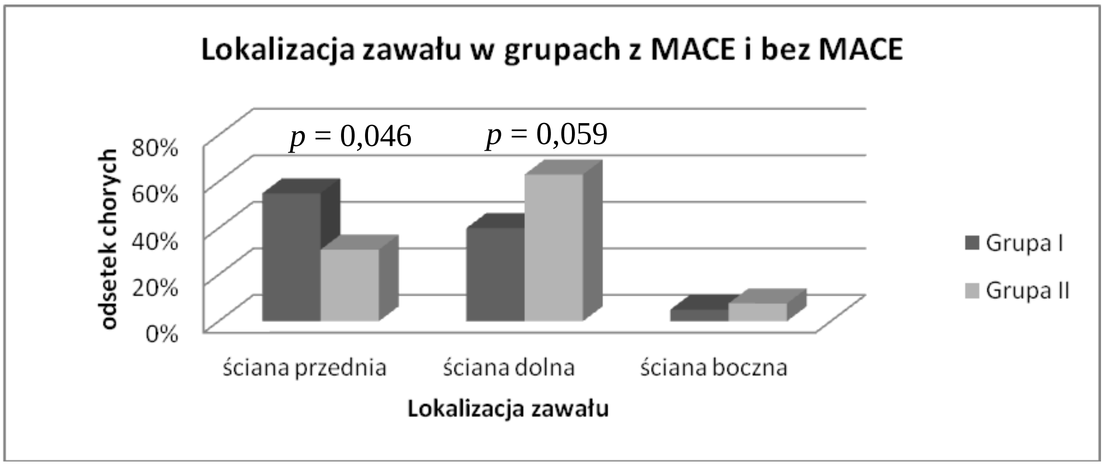
U chorych z MACE stwierdzono lepszą rezolucję odcinka ST po pPCI niż w grupie chorych bez MACE (tabela 5.14). Wielkość uszkodzenia mięśnia sercowego obliczona metodą Aldricha jest istotnie wyższa u chorych z MACE.

Tabela 5.14. Dane elektrokardiograficzne z okresu hospitalizacji z powodu STEMI u chorych obserwowanych w okresie 24 miesięcy po zawale podzielonych ze względu na występowanie MACE

| **Parametr** | **Wszyscy badani (*n* = 85)** | **z MACE (*n* = 20)** | **bez MACE (*n* = 65)** | **Istotność *p*** |
|---|---|---|---|---|
| Lokalizacja zawału (n,%): | | | | |
| Przedni | 31 (36,47) | 11 (55) | 20 (30,77) | 0,046[2] |
| Dolny | 49 (57,65) | 8 (40) | 41 (63,08) | 0,059[2] |
| Boczny | 5 (5,88) | 1 (5) | 4 (7,69) | NS[2] |
| Rezolucja uniesienia ST po pPCI (n,%) | 47 (61,84) | 7 (35) | 13 (65) | 0,004[2] |
| Brak rezolucji uniesienia ST po pPCI (n,%) | 29 (38,16) | 16 (28,57) | 40 (71,43) | 0,004[2] |
| QRS Score (%)* | 12,09±9,35 | 13,98±9,42 | 11,4±9,32 | NS[1] |
| Aldrich Score (%)* | 20,14±6,57 | 23,05±5,69 | 19,03±6,59 | 0,022[1] |

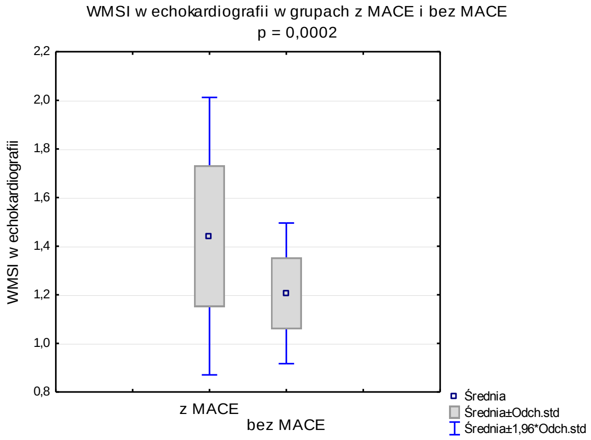
*wartość średnia ± SD, [1]test Manna-Whitneya, [2]test Kruskala-Wallisa

W grupie z MACE u około połowy chorych występował zawał ściany przedniej: 11 chorych (55%), a w grupie bez MACE zawał ściany przedniej na podstawie EKG stwierdzono u 20 chorych (30,77%) ($p$ = 0,046) (rycina 5.21).




Rycina 5.21. Częstość występowania zawału ściany przedniej, dolnej i bocznej w badanych grupach: grupa I: z MACE; grupa II: bez MACE

Występowanie głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych było związane z rozległością zaburzeń kurczliwości w badaniu echokardiograficznym wykonanym w pierwszych dniach hospitalizacji. Zaburzenia kurczliwości były znacznie większe w grupie chorych z niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Wskaźnik kurczliwości był statystycznie istotnie wyższy w grupie z MACE (wynosił średnio 1,44 ± 0,29) niż w grupie bez MACE (wynosił 1,20 ± 0,15) ($p$ = 0,0002) (rycina 5.22).




Rycina 5.22. Wskaźnik kurczliwości w grupach podzielonych ze względu na występowanie głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: z MACE i bez MACE (WMSI – wskaźnik kurczliwości)

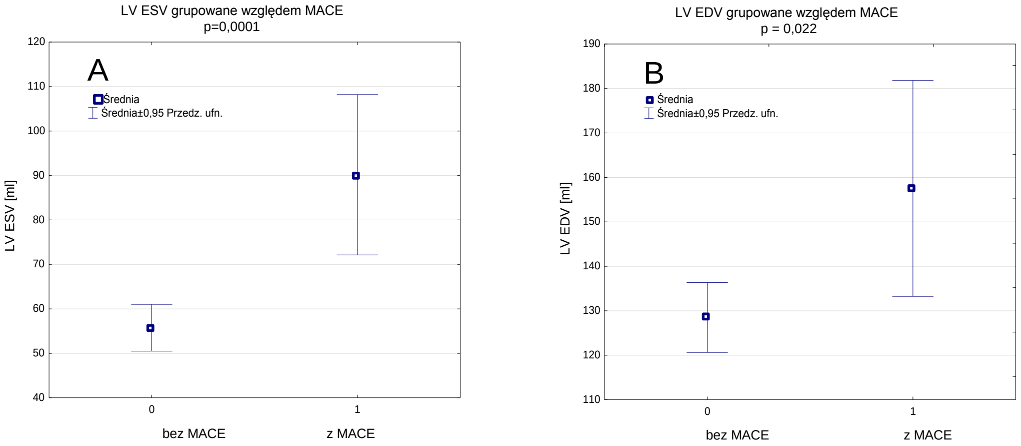
W tabeli 5.15. przedstawiono wyniki CMR serca wykonanego podczas hospitalizacji chorych obserwowanych przez 24 miesiące, podzielonych ze względu na występowanie głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Tabela 5.15. Dane CMR serca u chorych obserwowanych w okresie 24 miesięcy po zawale; podział chorych ze względu na występowanie MACE

| **Parametr CMR** | **Wszyscy badani (*n* = 85)** | **z MACE (*n* = 20)** | **bez MACE (*n* = 65)** | **Istotność *p*** |
|---|---|---|---|---|
| Masa LV (g)* | 146,19±46,86 | 172,48±52,85 | 138,1±42,07 | 0,008 |
| LV EF (%)* | 54,47±10,13 | 44±10 | 57,68±7,68 | <0,001 |
| LV EDV (ml)* | 135,32±39,12 | 157,52±51,89 | 128,49±31,75 | 0,022 |
| LV ESV (ml)* | 63,86±29,91 | 90,17±38,54 | 55,76±21,22 | <0,001 |
| LV SV (ml)* | 71,65±16,86 | 67,51±22,5 | 72,92±14,69 | NS |
| Indeksowana masa LV (g/m2)* | 74,76±22,61 | 81,86±31,14 | 72,57±19,05 | NS |
| LV EDVI (ml/m2)* | 68,74±16,95 | 71,86±25,45 | 67,78±13,46 | NS |
| LV ESVI (ml/m2)* | 32,04±13,10 | 40,7±17,98 | 29,38±9,94 | 0,001 |
| LV SVI (ml/m2)* | 36,79±8,43 | 31,21±11,89 | 38,5±6,22 | 0,049 |
| Wielkość martwicy (g)* | 24,57±20,79 | 50,27±25,48 | 16,66±10,22 | <0,001 |
| Wielkość martwicy (% masy LV)* | 16,52±10,54 | 29,37±9,76 | 12,56±7,07 | <0,001 |
| MVO (g)* | 5,94±6,79 | 6,82±7,64 | 0,55±1,51 | <0,001 |
| MVO (% masy martwicy)* | 4,18±7,85 | 11,12±10,39 | 2,05±5,39 | <0,001 |

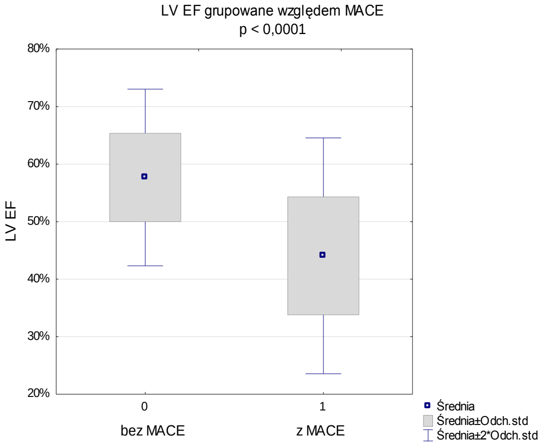
*Wartości wyrażone jako średnia ± odchylenie standardowe, wartość *p* wyliczona na podstawie testu Manna-Whitneya; LV – lewa komora, EF – frakcja wyrzutowa, EDV – objętość późnorozkurczowa, ESV – objętość późnoskurczowa, SV – objętość wyrzutowa, EDVI – objętość późno rozkurczowa indeksowana na pole powierzchni ciała, ESVI – objętość późnoskurczowa indeksowana na pole powierzchni ciała, SVI – objętość wyrzutowa indeksowana na pole powierzchni ciała

Większość parametrów opisujących funkcję lewej komory w badaniu CMR znacząco różniła się w obu grupach. Istotnie większe objętości końcowoskurczową i końcoworozkurczową oraz wyrzutową lewej komory stwierdzono w grupie z MACE (rycina 5.23).



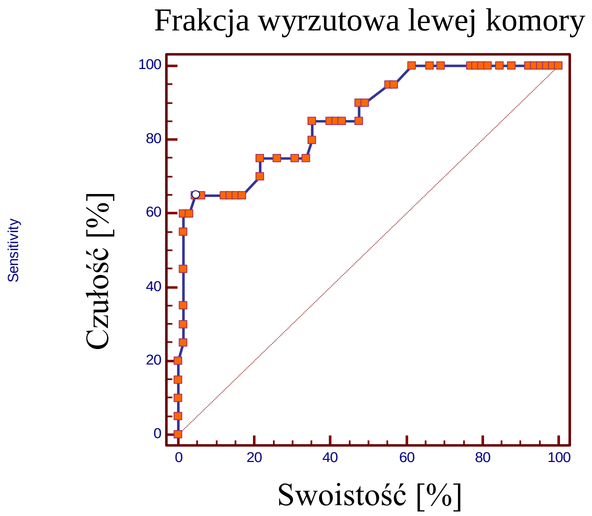

Rycina 5.23. Objętość końcowoskurczowa (A) i objętość końcoworozkurczowa (B) w obu grupach podzielonych ze względu na występowanie MACE w ciągu 24 miesięcy od STEMI; istotności *p* wyliczone na podstawie testu Manna-Whitneya

Wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory była znacznie wyższa w grupie bez MACE niż w grupie z MACE (rycina 5.24).



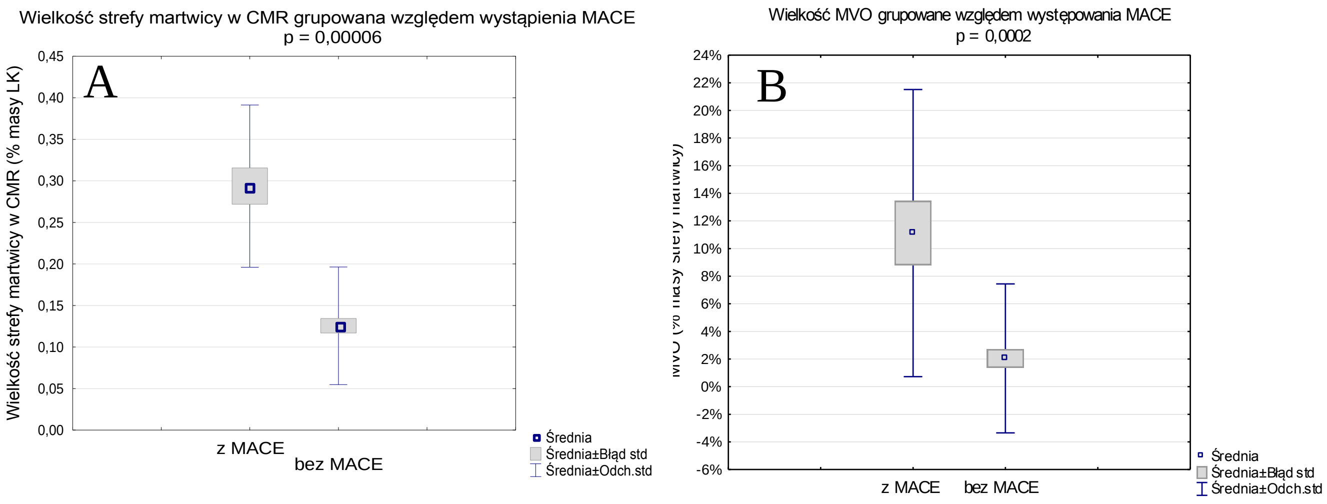

Rycina 5.24. Wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LV EF) w obu grupach podzielonych ze względu na występowanie MACE w ciągu 24 miesięcy od STEMI; wartość *p* wyliczona na podstawie testu Manna-Whitneya

Ocenę przydatności wielkości frakcji wyrzutowej w badaniu CMR podczas hospitalizacji z powodu STEMI w prognozowaniu zdarzeń MACE przeprowadzono za pomocą krzywej ROC. Dla punktu odcięcia 51%, różnicującego przynależność do grupy z gorszym rokowaniem (z MACE), czułość wynosiła 75%, a swoistość 78%. Uzyskane pole powierzchni pod krzywą ROC wynosiło 0,857 przy $p < 0,0001$ (rycina 5.25).




Rycina 5.25. Krzywa ROC dla wartości wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory w prognozowaniu występowania zdarzeń MACE

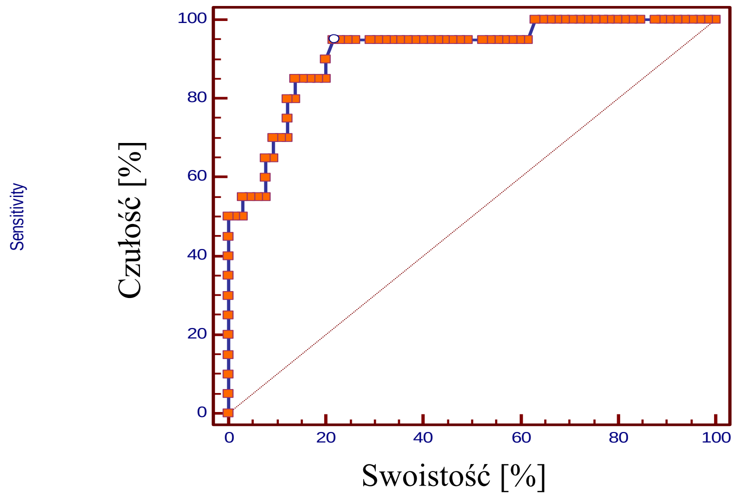
Wielkość strefy martwicy i wielkość uszkodzenia mikrokrążenia różniły się istotnie między grupami. W grupie z MACE wielkość martwicy i MVO była znacząco większa niż w grupie bez MACE (w obu przypadkach *p* < 0,001) (ryciny 5.26).




Rycina 5.26. Wielkość strefy martwicy (A) i MVO (B) u chorych podzielonych na grupy pod względem występowania MACE

Ocenę przydatności wielkości strefy martwicy w badaniu CMR w prognozowaniu późniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych przeprowadzono za pomocą krzywej ROC. Dla punktu odcięcia wielkości strefy martwicy, określonej jako procent masy mięśnia LK przy wartości 20,84%, czułość wynosiła 85%, a swoistość 86%. Uzyskane pole powierzchni pod

Wielkość strefy martwicy w CMR



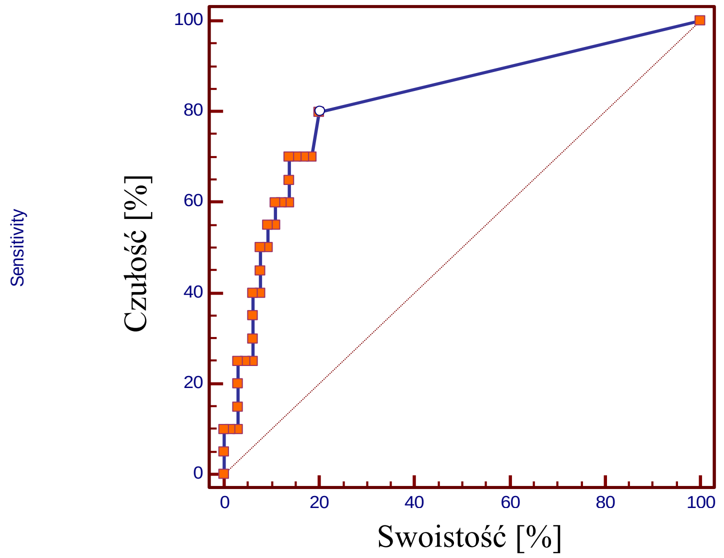

Rycina 5.27. Krzywa ROC dla wartości wielkości strefy martwicy wyrażonej jako procent masy mięśnia LK w prognozowaniu występowania zdarzeń MACE

Ocenę przydatności wielkości MVO w badaniu CMR w prognozowaniu późniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych przeprowadzono również za pomocą krzywej ROC. Dla punktu odcięcia wielkości MVO określonej jako procent masy mięśnia LK przy wartości 0,61% czułość wynosiła 75%, a swoistość 86%. Uzyskane pole powierzchni pod krzywą ROC wynosiło 0,814 przy $p$ < 0,0001.

Dla punktu odcięcia wielkości MVO określonej jako procent wielkości strefy martwicy przy wartości 2,91% czułość wynosiła 70%, a swoistość 86%. Uzyskane pole powierzchni pod krzywą ROC wynosiło 0,815 przy $p$ < 0,0001 (rycina 5.28).

Obie analizy wielkości MVO stwierdziły również, że obecność jakiejkolwiek wielkości MVO w obrazach CMR (wielkość MVO > 0) wykazują znaczną czułość i swoistość w przewidywaniu zdarzeń MACE (odpowiednio 75% i 82% dla wielkości MVO wyrażonej jako procent masy mięśnia LK oraz 80% i 80% dla wielkości MVO określonej jako procent wielkości strefy martwicy).

Wielkość MVO w CMR

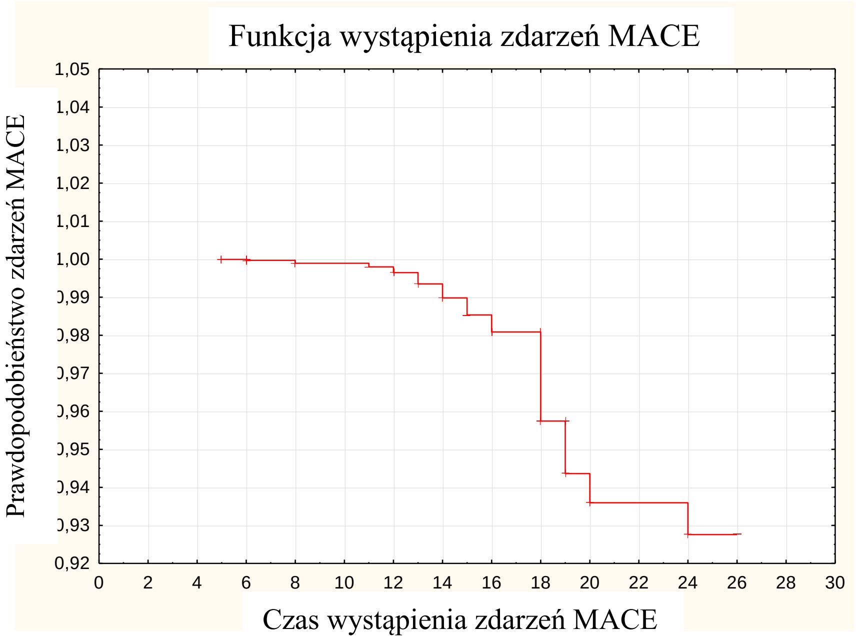



Rycina 5.28. Krzywa ROC dla wartości wielkości MVO wyrażonej jako procent wielkości strefy martwicy w prognozowaniu występowania zdarzeń MACE

Na podstawie powyższych analiz wykazano, że wielkość strefy martwicy w ostrej fazie STEMI powyżej 20% masy mięśnia LK oraz obecność strefy MVO stwierdzona w badaniu CMR serca wiążą się z ryzykiem występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości dla chorego.

### 5.6. Analiza wieloczynnikowa wartości predykcyjnej różnych metod ze szczególnym uwzględnieniem rezonansu magnetycznego

W analizie wieloczynnikowej hazardu Coxa opisującej wielkość zawału różnymi metodami wpływającymi na wystąpienie zdarzeń typu MACE wyróżniono: maksymalne stężenie troponiny, wielkość zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego w echokardiografii, wielkość zawału serca i uszkodzenia mikrokrążenia w rezonansie magnetycznym, wielkość frakcji wyrzutowej serca oraz wielkość objętości późnorozkurczowej w rezonansie magnetycznym serca jako niezależne parametry wpływające na występowanie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. U 7% chorych w ciągu dwóch lat wystąpi zdarzenie typu MACE, jeżeli stwierdzi się niską frakcję wyrzutową i wysoką objętość późnorozkurczową w ostrej fazie STEMI (rycina 5.29).




Rycina 5.29. Funkcja wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych dla średnich wartości zmiennych niezależnych (duża strefa martwicy, MVO, mała frakcja wyrzutowa i duża objętość późnorozkurczowa w rezonansie magnetycznym serca, wysokie stężenie troponiny I, wysoki współczynnik WMSI w echokardiografii)

Przeanalizowano również który z przebadanych parametrów jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu 2 lat u chorych ze STEMI.

Tabela 5.16. Regresja proporcjonalnego hazardu Coxa: analiza wieloczynnikowa chorych z pierwszorazowym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST

| **Parametr** | **Wykładnik beta** | **95%CI** | **Współczynnik Walda** | **Istotność *p*** |
|---|---|---|---|---|
| Maksymalne stężenie troponiny I | 0,0027 | -0,0007-0,0061 | 2,32 | 0,10 |
| WMSI | -0,0364 | -0,0845-0,01169 | 2,20 | 0,14 |
| LV EF | -15,5589 | -23,7023- -7,41551 | 14,02 | 0,0001 |
| LV EDV | 0,0033 | -0,0086-0,01520 | 0,29 | 0,59 |
| MVO [%LK] | 0,1591 | 0,0173-0,30086 | 4,84 | 0,028 |
| Wielkość strefy martwicy [% LK] | 15,6577 | 8,0787-23,23676 | 16,89 | 0,00004 |

% LK – wielkości wyrażone jako procent masy lewej komory

Najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym wpływającym na wystąpienie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST jest wielkość strefy martwicy. Innymi niezależnymi czynnikami wpływającymi na wystąpienie zdarzeń MACE są: wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory oraz wielkość uszkodzenia mikrokrążenia (tabela 5.16). Wielkość zaburzeń kurczliwości w badaniu echokardiograficznym, maksymalne stężenie troponiny I oraz wielkość objętości późnorozkurczowej w CMR nie wypływają istotnie na wystąpienie zdarzeń MACE w ciągu 2 lat od wystąpienia zawału serca ($p > 0,05$).

# 6. OMÓWIENIE

## 6.1. Ocena wielkości strefy martwicy i uszkodzenia mięśnia sercowego różnymi metodami

W przeprowadzonym przeze mnie badaniu oceny wielkości strefy martwicy i uszkodzenia mięśnia sercowego dokonano za pomocą powszechnie stosowanych metod: echokardiografii, elektrokardiografii, oznaczenia stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego we krwi oraz rzadziej stosowaną w praktyce klinicznej metodą rezonansu magnetycznego serca.

*Zaburzenia kurczliwości w echokardiografii a wielkość strefy martwicy w CMR*

Ocena zaburzeń kurczliwości za pomocą echokardiografii jest obecnie najczęściej stosowaną metodą oszacowania uszkodzenia mięśnia sercowego w STEMI. W mojej pracy wykazałam zależność między wielkością zaburzeń kurczliwości ocenianych za pomocą wskaźnika WMSI w echokardiografii a wielkością strefy martwicy w CMR. Pride i wsp. potwierdzili wpływ wielkości strefy martwicy na frakcję wyrzutową lewej komory i rokowanie[86]. Rost i wsp. wykazali natomiast, że zaburzenia kurczliwości w echokardiografii korelują z wielkością strefy martwicy w CMR[87]. Thorstensen i wsp. udowodnili silną korelację między wielkością strefy martwicy w obrazach późnego wzmocnienia kontrastowego a wielkością WMSI w połączeniu z oceną śledzenia markerów akustycznych[88]. Wpływ na wynik uzyskany przez Thorstensena i wsp. mógł mieć dobór badanej grupy: wzięto bowiem pod uwagę tylko tych chorych, u których strefa martwicy była większa niż 12% mięśnia lewej komory. Rost i wsp. wykazali także, że określenie zaburzeń kurczliwości w echokardiografii wiąże się z dobrą wykrywalnością blizny w badaniu CMR (czułość: 71% i specyficzność: 81%)[87]. Badacze dowiedli jednak, że w badaniu echokardiograficznym nie można określić dokładnie przezścienności blizny (czułość i specyficzność dla wykrywania blizny pełnościennej lub niepełnościennej: 50% i 81%).

W mojej pracy, porównując metodę oceny uszkodzenia mięśnia sercowego w echokardiografii z wielkością strefy martwicy w CMR, stwierdziłam, że średnia różnica pomiędzy pomiarami w obu metodach wynosiła 6,6%. Wskazałam, że badanie echokardiograficzne zawyża strefę uszkodzenia mięśnia lewej komory średnio o 6,6%.

U 5% badanych nie stwierdziłam żadnych zaburzeń kurczliwości (WMSI = 1). Zaburzenia kurczliwości w echokardiografii są zwykle stwierdzane, gdy zajęte jest przynajmniej 20-50% grubości mięśnia sercowego[89]. Warto zauważyć, że aż u 26 badanych (29%) w rezonansie magnetycznym stwierdzono niepełnościenny zawał serca (25-75% grubości mięśnia lewej komory), co może tłumaczyć brak nasilonych zaburzeń kurczliwości w badaniu echokardiograficznym.

W najnowszych opublikowanych pracach coraz częściej stosuje się badania metodą echokardiografii kontrastowej, w której wielkość uszkodzenia mięśnia sercowego jest znacznie bardziej zbliżona do wielkości strefy martwicy w CMR[64,66,90]. Najnowsza technika pomiaru wielkości uszkodzenia mięśnia sercowego metodą śledzenia markerów akustycznych jest również dokładniejsza niż wizualna ocena zaburzeń kurczliwości[87] i w związku z tym coraz częściej stosowana[79,91,92]. Ograniczeniem oceny uszkodzenia mięśnia sercowego tymi metodami jest duża ilość artefaktów, trudność w wizualizacji ściany dolnobocznej lewej komory oraz w ocenie kurczliwości prawej komory.

*Zmiany elektrokardiograficzne a wielkość strefy martwicy w CMR*

Wielkość uszkodzenia mięśnia sercowego oceniałam również metodami elektrokardiograficznymi. W literaturze opisano wiele metod oceny wielkości zawału mięśnia sercowego na podstawie zapisu EKG w okresie okołozawałowym[93,94]. Na potrzeby tej pracy wybrano dwie metody oceny wielkości uszkodzenia mięśnia sercowego/martwicy: metodę Aldricha oraz metodę Selvestera.

W moim badaniu nie porównywałam metody rezolucji uniesienia odcinka ST po zabiegu pPCI z wielkością martwicy w CMR ze względu na to, że metoda ta uwzględnia tylko zmiany dynamiczne w elektrokardiogramie, a nie wielkość strefy martwicy mięśnia sercowego. Niemniej jednak udowodniono już związek braku rezolucji odcinka ST z wielkością strefy martwicy w CMR dla zawałów obejmujących obszar większy niż 15% mięśnia lewej komory[34]. Ponieważ jak już wspomniałam, ocena rezolucji ST nie pozwala na określenie wielkości strefy martwicy, nie było to przedmiotem tej pracy.

W mojej pracy wykazałam, że wielkość martwicy określana na podstawie metody Selvestera różni się od wielkości strefy martwicy w rezonansie magnetycznym. Z porównania metod testem Blanda-Altmana, wynika, że metoda Selvestera zaniża znacząco wielkość martwicy. Średnia różnica pomiędzy pomiarami wykonanymi porównywanymi metodami wynosiła aż 25,7%. Dotychczasowe badania porównujące wielkość martwicy w EKG i w

CMR niejednoznacznie określają przydatność metody Selvestera w ocenie wielkości strefy martwicy[43,46,95]. Wyniki niektórych z cytowanych prac opierają się na wybranej grupie chorych z pierwszorazowym zawałem serca (STEMI ściany przedniej)[47], co ogranicza zastosowanie metody Selvestera w ocenie wielkości strefy martwicy. Niemniej jednak pewien związek między metodami został udowodniony w innych opublikowanych pracach[95,96]. Według doniesień Banga i wsp. wielkość strefy martwicy obliczona metodą Selvestera koreluje lepiej z wielkością strefy martwicy w CMR wykonanym w 6. miesiącu po przebytym zawale serca niż w CMR wykonanym w ostrej fazie zawału[97]. Należy podkreślić, że Bang i wsp. wykonali swoje badanie na niewielkiej grupie (31 badanych). W obecnej pracy przebadano 85 chorych bezpośrednio po zawale serca, wykazując słabą korelację metody Selvestera z wynikami rezonansu magnetycznego w ostrej fazie zawału. Opierając się na powyższych danych, należałoby przeprowadzić dodatkowe porównania tych parametrów po 6 miesiącach od zawału serca.

W mojej pracy metoda Selvestera okazała się zawodna u znaczącego odsetka chorych. Aż u 10 badanych (11,76%) nie wykryto strefy martwicy. Warto zauważyć, że w swojej pracy Welinder i wsp. również zaznaczyli, że u części badanych nie wykazano zmian w EKG, podczas gdy martwica była widoczna w CMR[95].

Drugą analizowaną metodą elektrokardiograficzną oceny uszkodzenia mięśnia sercowego w niniejszej pracy była metoda Aldricha. Obecne badanie wykazało związek między wielkością strefy martwicy w CMR a wielkością uszkodzenia mięśnia lewej komory obliczaną metodą Aldricha. Korelacja ta jednak okazała się słaba, a średnia różnica pomiędzy pomiarami wielkości uszkodzenia mięśnia sercowego obiema metodami wynosiła aż 22,5%. Metoda Aldricha, w przeciwieństwie do metody Selvestera, zawyża wielkość uszkodzenia mięśnia sercowego. Również Versteylen et al. nie wykazali istotnej korelacji wielkości strefy martwicy z parametrami elektrokardiograficznymi[98]. Warto zauważyć, że metoda Aldricha służy jedynie do oszacowania uszkodzenia mięśnia sercowego w zawale ściany przedniej i dolnej, a nie jest stosowana do oceny zawału ściany bocznej. Znacznie zawęża to grupę chorych, u których można wykorzystać tę metodę. W moich badaniach aż 31 chorych (36,5%) przebyło zawał ściany bocznej i w tej grupie badanych nie była ona stosowana.

*Markery martwicy mięśnia sercowego a wielkość strefy martwicy w CMR*

Następną analizowaną metodą oceny tworzenia się martwicy mięśnia sercowego w STEMI jest analiza stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego we krwi. W moich

badaniach analiza stężenia troponiny I i CK-MB mass wykazała, że ich maksymalne stężenie koreluje z wielkością strefy martwicy i obecnością uszkodzenia mikrokrążenia (MVO) w badaniu rezonansu magnetycznego serca. Większość dotychczasowych badań opiera się na oznaczeniu stężenia troponiny T w surowicy krwi, ale biorąc pod uwagę wysoką specyficzność tych oznaczeń, wydaje się, że nie jest istotna badana izoforma troponiny. Na podstawie dotychczas opublikowanych prac wykazano lepszą korelację z wielkością martwicy mięśnia sercowego w CMR stężenia różnych izoform troponiny niż stężenia CK-MB[58,99–101]. W moich badaniach oparłam się na wynikach badań wysokospecyficznej sercowej troponiny I zgodnie z badaniami Hallena i wsp.[56] W cytowanym badaniu potwierdzono zależność między stężeniem TnI w 24. i 48. godzinie zawału z wielkością strefy martwicy w CMR w okresie okołozawałowym i po 4 miesiącach od zawału serca. H. Boden i wsp. porównali także wielkość stężenia troponiny w różnych odstępach czasowych[102]. Badacze wykazali najsilniejszą zależność między wielkością strefy martwicy badanej metodą echokardiograficzną a stężeniem troponiny w 24. godzinie zawału. Dlatego w moich badaniach oparłam się na badaniu stężenia troponiny w 24. godzinie zawału. W mojej pracy wykazałam także zależność między uszkodzeniem mikrokrążenia w CMR a stężeniem troponiny I sercowej w surowicy krwi w 24. godzinie zawału. Neizel i wsp. stwierdzili, że wielkość stężenia sercowej troponiny T w 24. godzinie zawału w analizie wieloczynnikowej jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym wielkości strefy MVO w CMR[103]. Związek stężenia troponiny I i innych markerów z wielkością strefy martwicy, frakcji wyrzutowej LK ocenianych w CMR badali również Mather i wsp. Badacze wykazali, że troponina I i CRP są najsilniejszymi predykatorami uszkodzenia mięśnia sercowego[104].

## 6.2. Czynniki kliniczne i parametry biochemiczne a wielkość strefy martwicy i uszkodzenia mikrokrążenia w CMR

*Uszkodzenie mikrokrążenia w CMR*

W mojej pracy wykazałam, że obecność strefy uszkodzenia mikrokrążenia w badaniu rezonansu magnetycznego wiąże się z większą strefą martwicy. Jak wynika z przeprowadzonej przeze mnie analizy, duże zawały obejmujące więcej niż 10% mięśnia LK wiążą się z występowaniem strefy MVO. U prawie połowy chorych z zawałem serca przekraczającym 10% mięśnia LK stwierdziłam strefę MVO i tylko u 7% chorych z zawałem serca zajmującym najwyżej 10% mięśnia LK. Mimo że w zawałach obejmujących

przynajmniej 10% mięśnia LK również stwierdziłam strefę MVO, to różnica występowania MVO w grupach podzielonych ze względu na wielkość strefy zawału w CMR jest znacząca ($p$ = 0,0008). Potwierdzają to także inni badacze[105,106]. Małek i wsp. wykazali podobną zależność, wskazując dodatkowo, że nie jest istotna wielkość MVO, gdyż sama obecność MVO wskazuje na większą strefę martwicy[107,108]. Obecność[105] i wielkość[106] MVO koreluje z wielkością strefy martwicy, podobnie jak z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory[105,109]. W moim badaniu w grupie chorych z MVO wykazano niższą frakcję wyrzutową LK niż w grupie bez uszkodzenia mikrokrążenia. Do oceny MVO w moim badaniu wykorzystałam sekwencje późnego wzmocnienia kontrastowego (10-15 minut po podaniu kontrastu). W technice wczesnego wzmocnienia kontrastowego wielkość MVO jest zawyżana w porównaniu z techniką późnego wzmocnienia kontrastowego i nie wykazano, aby była dobrym parametrem prognostycznym[105]. Dodatkowo Nijveldt i wsp. oraz Wong i wsp. udowodnili, że stwierdzenie MVO w sekwencjach późnego wzmocnienia kontrastowego jest najlepszym wskaźnikiem remodelingu lewej komory[110,111]. Należy podkreślić, że obecna praca była przeprowadzona na 85 badanych, podczas gdy wyżej cytowane prace opisują to zjawisko na znacznie mniejszej liczbie chorych.

W mojej rozprawie wykazałam także związek wysokiego stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego z występowaniem strefy uszkodzenia mikrokrążenia w CMR. Im wyższe stężenia troponiny I i CK-MB mass, tym większa strefa martwicy i uszkodzenia mikrokrążenia w CMR. Ta ważna zależność może być przydatna w kwalifikacji chorych z zawałem STEMI do badania CMR w ostrej fazie zawału. Mayr i wsp. również stwierdzili, że wielkość MVO w CMR koreluje ze stężeniem markerów zawałowych[112].

*Leczenie reperfuzyjne a wielkość strefy martwicy i uszkodzenie mikrokrążenia w CMR*

Istotnym parametrem, który badałam, był wpływ czasu trwania bólu zawałowego na wielkość strefy martwicy i uszkodzenia mikrokrążenia w CMR. Czas trwania bólu był już niejednokrotnie analizowany, tym niemniej wyniki badań są niejednoznaczne[35,113–118]. W moich badaniach u chorych, u których wykonano zabieg pPCI w czasie krótszym niż 90 minut, zaobserwowałam mniejszą strefę martwicy niż u chorych z bólem trwającym dłużej niż 360 minut. U pozostałych chorych (czas bólu pomiędzy 90. a 360. minutą) nie wykazałam istotnych różnic w wielkości strefy martwicy w CMR. Podobne wyniki osiągnęli w swoim badaniu Francone i wsp., co uzasadnia istotę szybkiego zastosowania leczenia

inwazyjnego[119]. Według Mayr i wsp. wykonanie zabiegu pPCI w pierwszych godzinach zawału nie prowadzi do uszkodzenia mikrokrążenia (strefy MVO w CMR)[120]. To ważne spostrzeżenie zostało potwierdzone w mojej pracy. Warto zauważyć, że de Waha i wsp. wykazali, że czas trwania bólu nie wpływa na występowanie strefy MVO w CMR, ale wpływa na przezścienność zawału[121].

W moich badaniach nie zaobserwowałam wpływu wykonania trombektomii podczas zabiegu pPCI na wielkość strefy martwicy w rezonansie magnetycznym. W pracy Sardella i wsp. wykazano, że trombektomia ogranicza wielkość strefy martwicy[122]. Warto jednak zauważyć, że badałam chorych z różnym wynikiem zabiegu pPCI, a w dyskutowanej pracy wyselekcjonowano badanych z całkowicie skutecznym zabiegiem. Należy podkreślić, że w moim badaniu skuteczność zabiegu pPCI (uzyskanie dobrego przepływu przez tętnicę dozawałową: TIMI 3 i MBG 3) wiąże się z mniejszą strefą martwicy i MVO w rezonansie magnetycznym. Brak korzystnego wpływu zabiegu trombektomii na rokowanie po zawale STEMI potwierdzony został w dużym randomizowanym badaniach TASTE i TOTAL[123,124]. Dodatkowo Desch i wsp. wykazali brak wpływu trombektomii na wielkość strefy martwicy, wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory czy na wielkość uszkodzenia mikrokrążenia w CMR[125].

W mojej rozprawie doktorskiej wykazałam także, że skuteczność zabiegu pPCI wpływa na występowanie mniejszej strefy martwicy i MVO. U chorych, którzy uzyskali po zabiegu pPCI przepływ w skali TIMI 1 i 2, strefa martwicy zajmowała średnio 28% i 24% masy LK, a u chorych, którzy uzyskali przepływ w skali TIMI 3, strefa martwicy była znacznie mniejsza i wynosiła średnio 13% masy LK. Dotychczasowe doniesienia niejednoznacznie określają związek MVO z parametrami angiograficznymi. W większości prac poddano analizie wyniki badań chorych, u których zabieg pPCI był skuteczny (TIMI 3, MBG 3). Bekkers i wsp. udowodnili natomiast związek występowania MVO w CMR z nieskutecznym zabiegiem pPCI (TIMI < 3)[126].

*Odczyn zapalny a wielkość strefy martwicy i uszkodzenie mikrokrążenia w CMR*

W mojej pracy wykazałam także związek między stężeniem markerów zapalnych (białko C-reaktywne, leukocytoza) z wielkością strefy martwicy w rezonansie magnetycznym. Badani, u których stwierdzano dużą strefę martwicy w CMR, charakteryzowali się bardziej nasiloną leukocytozą i wysokim stężeniem CRP (średnio 24 mg/dl). Mather i wsp. badali

także wpływ stężeń CRP i innych markerów na wielkość strefy martwicy i frakcji wyrzutowej LK[104]. W swojej pracy Mather i wsp. wykazali, że najsilniejszymi wskaźnikami wielkości strefy martwicy i frakcji wyrzutowej LK w rezonansie magnetycznym serca są białko C-reaktywne i troponina I. Na podstawie uzyskanych w obecnej pracy i potwierdzonych przez innych wyników można wnioskować, że pomiar CRP w okresie okołozawałowym ma wartość predykcyjną w przewidywaniu wielkości strefy martwicy i uszkodzenia mikrokrążenia w CMR.

Dotychchzasowe doniesienia nie określają jednoznacznie związku leukocytozy z wielkością strefy martwicy i obecnością MVO. W niniejszej pracy potwierdziłam jednak taki związek. W dotychczasowych doniesieniach liczbę leukocytów i neutrofili porównywano z wielkością uszkodzenia mięśnia sercowego określanego za pomocą markerów martwicy mięśnia sercowego, echokardiografii[127–129] i scyntygrafii[130]. Chia i wsp. wykazali korelację liczby leukocytów z wielkością strefy martwicy badanej metodą scyntygrafii. Ze względu na brak danych na temat wpływu procesu zapalnego na wielkość strefy zawału i MVO w CMR, wskazane byłyby dalsze badania tego ciekawego zagadnienia.

### 6.3. Wartość predykcyjna analizowanych parametrów występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych

*Wartość predykcyjna wielkości strefy martwicy i uszkodzenia mikrokrążenia w CMR*

W obecnym badaniu aż u ponad 20% chorych w obserwacji 24-miesięcznej stwierdzono niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe. Wysoki odsetek zdarzeń MACE spowodowany był różną skutecznością zabiegu pPCI. W badanej grupie u 8 chorych nie udało się uzyskać optymalnego wyniku zabiegu pPCI, co wpłynęło na gorsze rokowanie. Należy podkreślić, że niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe były zdefiniowane jako zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponowny zawał serca, ponowna rewaskularyzacja tętnicy dozawałowej oraz hospitalizacja z powodu niewydolności serca. 13 badanych było hospitalizowanych z powodu niewydolności serca, co wpłynęło na zwiększony odsetek zdarzeń MACE. W innych pracach również wliczano hospitalizację z powodu niewydolności serca do punktu końcowego[131,132]. W opisanych w mojej pracy badaniach śmiertelność 24-miesięczna wynosiła 3,5% (3 badanych), co jest stosunkowo małym odsetkiem. Według raportu Stanu Zdrowia w Polsce, roczna śmiertelność po zawale serca w latach 2009-2012 wynosiła ok. 10%[133], a według rejestrów krajów członkowskich ESC wahała się między 6 a

14%[134]. Na niższy odsetek zgonów w badanej grupie mogły mieć wpływ kryteria włączenia do badania: nie badano chorych w ciężkim stanie, którzy byli bardziej narażeni na zgon, a u których nie można było wykonać CMR.

W moich badaniach stwierdziłam, że wielkość strefy martwicy w CMR jest silnym niezależnym predyktorem zdarzeń sercowo-naczyniowych po zawale serca. W wielu pracach omawiany jest ten problem[14,15,17,121,131,135–141]. W owych publikacjach nie wykazano jednak, że wielkość strefy martwicy jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym MACE, udowodniono natomiast, że frakcja wyrzutowa lewej komory jest niezależnym czynnikiem ryzyka. W moim badaniu udowodniłam, że przy wielkości strefy martwicy przekraczającej 20% masy mięśnia LK, chorzy są bardziej narażeni na występowanie zdarzeń MACE (czułość: 85% i specyficzność: 86%). Jest to niezwykle ważne spostrzeżenie, implikujące dalsze postępowanie diagnostyczne przy użyciu rezonansu magnetycznego w celu dokładnej oceny wielkości strefy martwicy. Dotychczas opublikowano prace eksperymentalne wskazujące na zwiększoną śmiertelność po zawale serca obejmującym więcej niż 20% mięśnia LK[142].

W niniejszej pracy wykazałam także związek występowania MVO z MACE w okresie 2-letniej obserwacji. Wpływ obecności MVO na występowanie MACE był już wcześniej badany[105,109,126,137,143], jednak wartość predykcyjna MVO jako niezależnego czynnika prognostycznego nie została dotychczas udowodniona. Moje badanie wykazuje, że obecność MVO, niezależnie od jej wielkości, wpływa na gorsze rokowanie u chorych ze STEMI (czułość: 80% i specyficzność: 80%).

*Wartość predykcyjna zaburzeń kurczliwości w echokardiografii*

Wyniki badań przedstawionych w mojej rozprawie doktorskiej dowodzą także, że istotne zaburzenia kurczliwości w badaniu echokardiograficznym jednoznacznie wskazują na zwiększoną liczbę zdarzeń MACE u chorych po zawale serca z uniesieniem odcinka ST. W grupie chorych, u których występowały zdarzenia MACE, wskaźnik WMSI wynosił średnio 1,44, a w grupie chorych, u których w obserwacji 2-letniej nie odnotowano zdarzenia MACE, wskaźnik WMSI wynosił średnio 1,20. Wier i wsp. również udowodnili związek zaburzeń kurczliwości w echokardiografii z następstwami zawału serca[144]. Jak wykazała analiza wieloczynnikowa w moich badaniach, nie był to jednak niezależny czynnik predykcyjny zdarzeń MACE.

*Wartość predykcyjna metod elektrokardiograficznych*

W swoich badaniach nie wykazałam natomiast istotnej zależności między zmianami w elektrokardiogramie a występowaniem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zarówno metoda Selvestera, jak i badanie redukcji sumy uniesień odcinka ST po zabiegu PCI, okazały się nieprzydatne w 24-miesięcznej obserwacji MACE. Wyniki w grupach, podzielonych ze względu na występowanie MACE, nie różniły się istotnie pod względem redukcji uniesienia odcinka ST czy wielkości strefy martwicy obliczonej metodą Selvestera ($p$ = NS). Jedynie wielkość uszkodzenia mięśnia sercowego obliczona metodą Aldricha okazała się mieć pewną wartość predykcyjną w ocenie późniejszych następstw STEMI. Chorzy, u których wystąpiły zdarzenia MACE mieli większy uszkodzony obszar mięśnia sercowego obliczony na podstawie tej metody (średnio 23,05% mięśnia LK) w porównaniu z badanymi bez zdarzeń MACE (średnio 11,4% mięśnia LK). Wilkins i wsp. udowodnili też wartość predykcyjną metody Aldricha[145]. Ze względu jednak na ograniczenia tej metody (ocenia tylko wielkość uszkodzenia w zawale ściany przedniej i dolnej), jej zastosowanie wydaje się niewielkie.

*Wartość predykcyjna markerów zapalnych*

W mojej pracy wykazałam także, że odpowiedź zapalna w ostrej fazie STEMI znacząco wpływa na występowanie zdarzeń MACE w ocenie 24-miesięcznej. W grupie badanych z niekorzystnymi zdarzeniami MACE stężenie białka C-reaktywnego w surowicy krwi w okresie okołozawałowym wynosiło średnio 52 mg/dl, podczas gdy w grupie chorych bez zdarzeń MACE średnie stężenie CRP wynosiło 11 mg/dl. Westerhout i wsp. podobnie wykazali wpływ stężenia CRP na zdarzenia sercowo-naczyniowe występujące w ciągu roku[146]. Obecne badanie potwierdza także wpływ stężenia CRP na występowanie zdarzeń MACE również w dłuższym (2-letnim) okresie obserwacji.

W grupie chorych z niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w obserwacji 2-letniej, stężenie glukozy we krwi było wyższe niż w grupie osób bez MACE ($p$ = 0,05). Eitel i wsp. otwierdzili to spostrzeżenie dodatkowo udowadniając, że badanie stężenia glukozy w surowicy ma nawet większe znaczenie u chorych bez stwierdzonej wcześniej cukrzycy niż u chorych zdiagnozowanych[147].

*Wartość predykcyjna angiografii*

Wpływ na gorsze rokowanie u chorych z MACE w obecnym badaniu mogła mieć również skuteczność wykonanego zabiegu pPCI. Gorszy przepływ przez tętnicę dozawałową (<3 w skali TIMI) oraz gorsza perfuzja mięśnia sercowego (<3 w skali MBG) ma wpływ na częstsze występowanie zdarzeń MACE. Potwierdza to wcześniejsze doświadczenia grupy badaczy z Niemiec[148]. Ndrepepa i wsp. udowodnili, że niepełna reperfuzja po zabiegu pPCI („no-reflow": przepływ przez tętnicę dozawałową <3 w skali TIMI i upośledzona perfuzja tkankowa) jest niezależnym predyktorem śmiertelności 5-letniej po zawale serca[148]. Również badania prowadzone przez Araszkiewicza i wsp. wykazały istotny wpływ zaburzeń reperfuzji w mikrokrążeniu mierzonej przy pomocy wskaźników angiograficznych na rokowanie odległe chorych po zawale serca ściany przedniej leczonym pPCI[149]. Potwierdzono także, że u chorych, z gorszą reperfuzją tkankową (MBG <3) częściej dochodzi do niekorzystnej przebudowy LK po zawale serca oraz do rozwoju pozawałowej niewydolności serca[150].

## 6.4. Podsumowanie

W niniejszej rozprawie doktorskiej podjęłam temat badania wielu aspektów uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu STEMI. Oceniałam wielkości strefy martwicy i uszkodzenia mikrokrążenia w badaniu rezonansem magnetycznym, uszkodzenie mięśnia sercowego w elektrokardiografii, zaburzenia kurczliwości w echokardiografii i analizowałam stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego. W dotychczasowych pracach analizowano poszczególne metody oceny uszkodzenia mięśnia sercowego osobno. Dzięki temu badaniu możliwa była dokładna analiza różnych sposobów oceny uszkodzenia mięśnia sercowego po zawale serca. W pracy wykazano różnice między badanymi metodami w odniesieniu do CMR w ocenie uszkodzenia LK. Udowodniono jednocześnie, że wielkość strefy martwicy i obecność strefy uszkodzenia mikrokrążenia w CMR są niezależnymi czynnikami predykcyjnymi występowania głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Celem moich badań było również wyselekcjonowanie czynników wpływających na wielkość strefy martwicy i obecność uszkodzenia mikrokrążenia w CMR. Dowiodłam, że najważniejszymi parametrami klinicznymi występowania uszkodzenia mięśnia sercowego w CMR są skuteczność zabiegu pPCI, czas jego wykonania od momentu pojawienia się objawów zawału oraz odczyn zapalny.

# 7. WNIOSKI

1. U chorych z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST porównanie wyników otrzymanych metodą rezonansu magnetycznego w ocenie wielkości strefy martwicy z metodami elektrokardiograficznymi, echokardiografią czy stężeniem markerów martwicy mięśnia sercowego wykazuje wysoką przydatność echokardiografii i markerów martwicy oraz niską przydatność metod elektrokardiograficznych.
2. Do najważniejszych czynników wpływających na wielkość strefy martwicy i uszkodzenia mikrokrążenia w zawale serca należą: skuteczność przezskórnej interwencji, opóźnienie jej wykonania, nasilenie stanu zapalnego.
3. Wykazano, że wielkość strefy martwicy mięśnia sercowego i uszkodzenie mikrokrążenia mają istotne znaczenie rokownicze, dlatego ocena wielkości martwicy metodą rezonansu magnetycznego powinna być szerzej stosowana w praktyce klinicznej.

# 8. STRESZCZENIE

**Ocena wielkości martwicy mięśnia sercowego różnymi metodami ze szczególnym uwzględnieniem rezonansu magnetycznego u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST**

Spośród wielu czynników wpływających na rokowanie po zawale serca, takich jak: wiek, frakcja wyrzucania, cukrzyca, niewydolność nerek, wymienia się także wielkość strefy martwicy i obecność uszkodzenia mikrokrążenia. Istnieje wiele metod, za pomocą których można oszacować wielkość strefy zawału. Należą do nich: elektrokardiografia, echokardiografia, badanie markerów uszkodzenia mięśnia sercowego oraz badania obrazowe, takie jak SPECT, PET, tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny. Rezonans magnetyczny serca (CMR) jest obecnie najdokładniejszą metodą obrazową służącą do oceny wielkości strefy martwicy i dlatego oparto na niej realizację niniejszej pracy.

Celem pracy było porównanie oceny wielkości zawału z uniesieniem odcinka ST metodą elektrokardiografii, echokardiografii, oceny stężenia markerów uszkodzenia mięśnia sercowego z oceną wielkości zawału w rezonansie magnetycznym, wyodrębnienie czynników klinicznych wpływających na wielkość zawału i występowanie uszkodzenia mikrokrążenia ocenianego metodą rezonansu magnetycznego oraz ocena rokowniczej przydatności wielkości strefy martwicy i uszkodzenia mikrokrążenia w obserwacji 24-miesięcznej.

Do badania zakwalifikowano 85 chorych z pierwszorazowym zawałem STEMI: 59 mężczyzn (69,4%) oraz 26 kobiet (30,6%) leczonych pierwotną angioplastyki wieńcową (pPCI) do 12 godzin od początku bólu.

Badania laboratoryjne i pomiar stężenia troponiny I wykonano w 8., 16., 24. i 48. godzinie zawału. W 2. lub 3. dobie hospitalizacji wykonywano badanie CMR, oceniając frakcję wyrzutową (EF), zaburzenia kurczliwości, wielkość martwicy i uszkodzenie mikrokrążenia. W badaniu echokardiograficznym oceniono EF i zaburzenia kurczliwości w 2. dobie zawału. Wielkość martwicy i uszkodzenie mięśnia LK w elektrokardiogramie przy przyjęciu do szpitala i po pPCI badano metodą Selvestera i Aldricha.

W CMR u 23 chorych (27%) rozpoznano tzw. „mały” zawał serca obejmujący ≤ 10% masy lewej komory (LK), u pozostałych 62 chorych (73%) „duży” zawał zajmujący > 10% masy LK. Wielkość frakcji wyrzutowej LK korelowała ujemnie z wielkością zawału ($r$ = -0,58 i $p$ < 0,001).

Porównano różne metody oceny wielkości martwicy: elektrokardiografię, echokardiografię, stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego w surowicy z CMR. Odcinkowe zaburzenia kurczliwości oceniane przy użyciu wskaźnika WMSI w badaniu echokardiograficznym korelowały z wielkością zawału w badaniu CMR ($p$ < 0,0001, $r$ = 0,63). Wykazano słabą zależność między wielkością strefy martwicy ocenianą w CMR a metodą EKG Aldricha ($p$ = 0,042 i $r$ = 0,307) oraz między metodą CMR a metodą EKG Selvestera ($p$ = 0,014 i $r$ = 0,302). W ocenie metodą Selvestera wielkość uszkodzenia mięśnia sercowego była mniejsza w porównaniu z wielkością strefy martwicy w CMR, a w ocenie metodą Aldricha - większa. Stężenie troponiny I w 24. godzinie i maksymalne stężenie CK-MB mass korelowały dodatnio z wielkością strefy martwicy i uszkodzeniem mikrokrążenia (MVO) w CMR ($p$ < 0,0001, $r$ = 0,621). MVO stwierdzono częściej u chorych z większą strefą martwicy w CMR. Leukocytoza, wysokie stężenie białka C-reaktywnego i hiperglikemia także korelowały dodatnio z wielkością strefy martwicy (odpowiednio $p$ = 0,035, $p$ = 0,03 *i* $p$ = 0,001) oraz z wielkością MVO (odpowiednio $p$ = 0,023, $p$ = 0,025 *i* $p$ = 0,003).

Skuteczność zabiegu pPCI (oceniana w angiografii za pomocą przepływu przez tętnicę dozawałową wg skali TIMI oraz za pomocą perfuzji tkankowej wg skali MBG) wpływała znacząco na wielkość strefy martwicy. U chorych z uzyskanym przepływem TIMI 3 w tętnicy dozawałowej wykazano znacznie mniejszą strefę martwicy i MVO w porównaniu z chorymi z przepływem TIMI 2, 1 i 0 ($p$ = 0,001). U badanych z uzyskaną po pPCI dobrą perfuzją tkankową (MBG 3) stwierdzono mniejszą strefę martwicy i MVO w CMR ($p$ = 0,002).

Wielkość strefy martwicy powyżej 20% masy lewej komory i obecność uszkodzenia mikrokrążenia oszacowane w CMR wpływają istotnie na częstość występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych ze STEMI w obserwacji 2-letniej ($p$ < 0,001; czułość: 85% i specyficzność: 86%).

Wnioski:

1. U chorych z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST porównanie wyników otrzymanych metodą rezonansu magnetycznego w ocenie wielkości strefy martwicy z metodami elektrokardiograficznymi, echokardiografią czy stężeniem markerów martwicy mięśnia sercowego wykazuje wysoką przydatność echokardiografii i markerów martwicy oraz niską przydatność metod elektrokardiograficznych.
2. Do najważniejszych czynników wpływających na wielkość strefy martwicy i uszkodzenia mikrokrążenia w zawale serca należą: skuteczność przezskórnej interwencji, opóźnienie jej wykonania, nasilenie stanu zapalnego.

3. Wykazano, że wielkość strefy martwicy mięśnia sercowego i uszkodzenie mikrokrążenia mają istotne znaczenie rokownicze, dlatego ocena wielkości martwicy metodą rezonansu magnetycznego powinna być szerzej stosowana w praktyce klinicznej.

# 9. ABSTRACT


**Infarct size measurement with the use of different methods with particular emphasis on cardiac magnetic resonance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction**

There are several parameters with a prognostic value after acute myocardial infarction, such as: age, ejection fraction, diabetes, kidney failure, or infarct size and myocardial obstruction. Infarct size can be estimated by: electrocardiography, echocardiography, markers of myocardial infarction, SPECT, PET, computed tomography and magnetic resonance. Cardiac magnetic resonance (CMR) is nowadays the most accurate method for assessing infarction size and thus this study was based on it.

The aim of the study was to compare infarct size in patients with ST-segment myocardial infarction (STEMI) assessed by markers of myocardial infarction, electrocardiographic and echocardiographic methods with cardiac magnetic resonance, and to analyze which clinical parameters affect infarct size and microvascular obstruction (MVO). The prognostic value of infarct size and microvascular obstruction in a two-year follow up was determined.

Eighty five patients with first ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (pPCI) were included in the study: 59 males (69.4%) and 26 females (30. 6%). Laboratory tests and troponin I concentration were assessed at the $8^{th}$, $16^{th}$, $24^{th}$ and $48^{th}$ hour of myocardial infarction (MI). CMR was performed 2-3 days after STEMI to reveal ejection fraction, infarct size and MVO. Echocardiography was performed on $1^{st}$ or $2^{nd}$ day after MI. Electrocardiogram (ECG) before and after pPCI was done to evaluate myocardial injury with the use of Selvester QRS Score System and Aldrich Score.

Twenty three patients (27%) in CMR had "small" infarct (≤ 10% of left ventricle [LV] mass) and 62 patients (73%) had "big" infarct (> 10% of LV mass). The left ventricle ejection fraction correlated with infarct size ($r$ = -0.58, $p < 0.001$). Regional wall motion abnormalities presented as WMSI in echocardiography were related to infarct size in CMR ($p < 0.0001$, $r = 0.63$). There was a week correlation between infarct size in CMR and myocardial injury assessed by Aldrich Score ($p = 0.042$, $r = 0.307$) or by Selvester QRS Score System ($p = 0.014$, $r = 0.302$) on ECG. The Selvester Score System indicated a smaller infarct size in comparison with the infarct size assessed by CMR while the Aldrich Score showed a greater extent of myocardial injury. Troponin I concentration at the $24^{th}$ hour and

maximum CK-MB mass concentration correlated with infarct size and MVO in CMR ($p < 0.0001$, $r = 0.621$). MVO was detected more frequently in patients with a “big” infarct than in patients with a “small” infarct. A greater infarct size and MVO were related to leukocytosis, high C-reactive protein concentration and high glucose concentration ($p = 0.023$, $p = 0.025$, $p = 0.003$ respectively).

PPCI effectiveness (assessed by TIMI flow and myocardial blush grade [MBG] in angiography) was related with the infarct size in CMR. Patients with “big” infarct had more frequent TIMI < 3 and patients with “small” infarct obtained more often TIMI 3 ($p = 0.001$). Proper tissue perfusion after pPCI was related with smaller infarct size and MVO in CMR ($p = 0.002$).

Major adverse cardiovascular events are related to infarct size above 20% of LV mass and the presence of MVO in CMR during a two-year follow up ($p < 0.001$).

Conclusions:

1. A comparison of different methods used for assessing the area of infarction (CMR, electrocardiography, echocardiography, markers of myocardial infarction) in patients with acute myocardial infarction has indicated much greater suitability of echocardiography and markers of myocardial infarction. Electrocardiography has proved to be of a little value.
2. The main factors responsible for the size of necrosis and microvascular damage in myocardial infarction are: efficiency of pPCI, delay in coronary intervention and intensification of inflammation.
3. The CMR method should be commonly used in clinical practice for the assessment of the infarct size since infarct size and microvascular obstruction have been found to be of a significant prognostic value.

# 10. BIBLIOGRAFIA


1. Facts KEY. Media centre Cardiovascular diseases ( CVDs ). 2014:1–5.
2. Poloński L, Gasior M, Gierlotka M, 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; discussion 873–4.
3. Flett AS, Hasleton J, Cook C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(2):150–6.
4. Miller TD, Christian TF, Hopfenspirger MR, Hodge DO, Gersh BJ et al. Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic 99mTc sestamibi imaging predicts subsequent mortality. *Circulation*. 1995;92(3):334–41.
5. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation*. 1989;79(2):441–444.
6. Jennings RB, Schaper J, Hill ML, Steenbergen C, Reimer K. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circ Res*. 1985;56(2):262–278.
7. Reimer K a., 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):786–794.
8. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81(4):1161–1172.
9. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000;101:2981–2988.
10. 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;118:484–492.
11. Abbate A, Biondi-Zoccai GG., Bussani R, 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):753–760.

12. Grajek S, Lesiak M, Pyda M, Mularek T, Zając M et al. Przerost lewej komory po zawale serca. Wyniki pośmiertnej analizy morfometrycznej w zależności od poprzedzających objawów klinicznych. *Kardiol Pol*. 1994;40:21–26.
13. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81:1161–1172.
14. Eitel I, Desch S, Fuernau G, et al. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2470–9.
15. Lønborg J, Vejlstrup N, Kelbæk H, et al. Final infarct size measured by cardiovascular magnetic resonance in patients with ST elevation myocardial infarction predicts long-term clinical outcome: an observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(4):387–95.
16. Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Hear* . 2008;94 (6 ):730–736.
17. Larose E, Rodés-Cabau J, Pibarot P, et al. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic re. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2459–69.
18. Rubenstein JC, Ortiz JT, Wu E, et al. The use of periinfarct contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging for the prediction of late postmyocardial infarction ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2008;156(3):498–505.
19. Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, et al. Functional Recovery After Acute Myocardial Infarction. Comparison Between Angiography, Electrocardiography, and Cardiovascular Magnetic Resonance Measures of Microvascular Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:181–189.
20. Hombach V, Merkle N, Bernhard P, Rasche V, Rottbauer W. Prognostic significance of cardiac magnetic resonance imaging: Update 2010. *Cardiol J*. 2010;17:549–557.
21. Keeley EC, Boura J a, 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.

22. Luca G De, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Antman EM et al. Abciximab as Adjunctive Therapy to Reperfusion in Acute ST-Segment Elevation Myocardial InfarctionA Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 2005;293(14):1759–1765.
23. 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.
24. Lewis BS, Mehta SR, Fox K a a, et al. Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Am Heart J*. 2005;150(6):1177–84.
25. Solomon a, Gersh B. The open-artery hypothesis. *Annu Rev Med*. 1998;49:63–76.
26. Morais J. Myocardial viability. Open artery theory. *Rev Port Cardiol*. 1995;14:485–490, 449.
27. Braunwald E. The open-artery theory is alive and well--again. *N Engl J Med*. 1993;329(22):1650–2.
28. Kimmelstiel C, Salem D. The open-artery hypothesis. *Annu Rev Med*. 1998;49:63–76.
29. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest*. 1985;76(5)(J. Clin.l Invest.):1713–1719.
30. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J*. 2015:ehv592.
31. Khan AR, Binabdulhak A a, Alastal Y, et al. Cardioprotective role of ischemic postconditioning in acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2014;168(4):512–521.e4.
32. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020–35.
33. Pardee HEB. An electrocardiographic sign of coronary artery obstruction. *Arch Intern Med*. 1920;26:244–57.
34. Tibrewala A V., Asch F, Shah S, Fuisz A, Lindsay J. Association of Size of Myocardial Scar and Persistence of ST-Segment Elevation After Healing of Anterior Wall Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2007;99:1106–1108.
35. Thiele H, Kappl MJ, Linke A, et al. Influence of time-to-treatment, TIMI-flow grades, and ST-segment resolution on infarct size and infarct transmurality as assessed by delayed enhancement magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2007;28:1433–1439.

36. Schröder R, Wegscheider K, Schröder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W. Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytic. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(7):1657–64.
37. Schröder R, Dissmann R, Brüggemann T, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(2):384–91.
38. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, Vrints CJ. Determinants and Prognostic Implications of Persistent ST-Segment Elevation After Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction : Importance of Microvascular Reperfusion Injury on Clinical Outcome. *Circulation*. 1999;99(15):1972–1977.
39. Delewi R, Ijff G, van de Hoef TP, et al. Pathological Q waves in myocardial infarction in patients treated by primary PCI. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(3):324–31.
40. Husser O, Bodí V, Sanchis J, et al. The sum of ST-segment elevation is the best predictor of microvascular obstruction in patients treated successfully by primary percutaneous coronary intervention. Cardiovascular magnetic resonance study. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1145–1154.
41. Krucoff MW, Johanson P, Baeza R, Crater SW, Dellborg M. Clinical utility of serial and continuous ST-segment recovery assessment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: assessing the dynamics of epicardial and myocardial reperfusion. *Circulation*. 2004;110(25):e533–9.
42. Rovai D, Di Bella G, Rossi G, et al. Q-wave prediction of myocardial infarct location, size and transmural extent at magnetic resonance imaging. *Coron Artery Dis*. 2007;18:381–389.
43. Welinder A, Hakacova N, Martin T, Engblom H. Importance of standardized assessment of late gadolinium enhancement for quantification of infarct size by cardiac magnetic resonance: implications for comparison with electrocardiogram. *J Electrocardiol*. 2011;44(5):538–43.
44. Weaver JC, Ramsay DD, Rees D, Binnekamp MF, Prasan AM et al. Dynamic Changes in ST Segment Resolution After Myocardial Infarction and the Association with Microvascular Injury on Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Hear Lung Circ*. 2011;20:111–118.

45. Bang LE, Ripa RS, Grande P, Kastrup J, Clemmensen PM et al. Comparison of infarct size changes with delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging and electrocardiogram QRS scoring during the 6 months after acutely reperfused myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2008;41(6):609–13.
46. Carlsen EA, Bang LE, Ahtarovski KA, et al. Comparison of Selvester QRS score with magnetic resonance imaging measured infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2012;45:414–419.
47. Weir RAP, Martin TN, Murphy CA, et al. Comparison of serial measurements of infarct size and left ventricular ejection fraction by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging and electrocardiographic QRS scoring in reperfused anterior ST-elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2010;43:230–236.
48. Engblom H, Hedström E, Heiberg E, Wagner GS, Pahlm O et al. Size and transmural extent of first-time reperfused myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance can be estimated by 12-lead electrocardiogram. *Am Heart J*. 2005;150.
49. Palmeri ST, Harrison DG, Cobb FR, et al. A QRS scoring system for assessing left ventricular function after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1982;306:4–9.
50. Meijs LP, Gorgels APM, Bekkers SCA, Maynard CC, Lemmert ME et al. The relationship between serial postinfarction T wave changes and infarct size and ventricular function as determined by cardiac magnetic resonance imaging. In: *Journal of Electrocardiology*.Vol 44.; 2011:555–560.
51. Engblom H, Strauss DG, Heden B, et al. The evaluation of an electrocardiographic myocardial ischemia acuteness score to predict the amount of myocardial salvage achieved by early percutaneous coronary intervention Clinical validation with myocardial perfusion single photon emission computed to. *J Electrocardiol*. 2011;44(5):525–32.
52. Aldrich HR, Wagner NB, Boswick J, et al. Use of initial ST-segment deviation for prediction of final electrocardiographic size of acute myocardial infarcts. *Am J Cardiol*. 1988;61:749–753.
53. Roberts R. Enzymatic estimation: creatine kinase. In: *Myocardial infarction measurement and intervention*. Hague/Boston/London: Matinus Nijhoff; 1982:107–42.
54. Jaffe AS. The clinical impact of the universal diagnosis of myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(11):1485–8.

55. Giannitsis E, Steen H, Kurz K, et al. Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):307–14.
56. Hallén J, Buser P, Schwitter J, et al. Relation of cardiac troponin I measurements at 24 and 48 hours to magnetic resonance-determined infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;104(11):1472–7.
57. Tzivoni D, Koukoui D, Guetta V, Novack L, Cowing G. Comparison of Troponin T to creatine kinase and to radionuclide cardiac imaging infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2008;101(6):753–7.
58. Byrne R a, Ndrepepa G, Braun S, et al. Peak cardiac troponin-T level, scintigraphic myocardial infarct size and one-year prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106(9):1212–7.
59. Oh J, Seward J, Tajik A. *The Echo Manual*. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
60. Nishimura RA, Reeder GS, Miller FA, et al. Prognostic value of predischarge 2-dimensional echocardiogram after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1984;53:429–432.
61. Munk K, Andersen NH, Nielsen SS, et al. Global longitudinal strain by speckle tracking for infarct size estimation. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:156–165.
62. Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, et al. Strain rate measurement by Doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:443–449.
63. Vartdal T, Brunvand H, Pettersen E, et al. Early prediction of infarct size by strain Doppler echocardiography after coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(16):1715–21.
64. Montant P, Chenot F, Goffinet C, et al. Detection and quantification of myocardial scars by contrast-enhanced 3D echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(4):415–23.
65. Choi E-Y, Seo H-S, Park S, et al. Prediction of transmural extent of infarction with contrast echocardiographically derived index of myocardial blood flow and myocardial blood volume fraction: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(10):1211–9.

66. Mistry N, Halvorsen S, Hoffmann P, et al. Assessment of left ventricular function with magnetic resonance imaging vs. echocardiography, contrast echocardiography, and single-photon emission computed tomography in patients with recent ST-elevation myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(9):793–800.
67. Bonte FJ, Parkey RW, Graham KD, Moore J, Stokely EM. A New Method for Radionuclide Imaging of Myocardial Infarcts. *Radiology*. 1974;110(2):473–474.
68. Leppo JA, O'Brien J, Rothendler JA, Getchell JD, Lee VW. Dipyridamole–Thallium-201 Scintigraphy in the Prediction of Future Cardiac Events after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1984;310(16):1014–1018.
69. Buonincontri G, Sawiak SJ, Methner C, Krieg T, Hawkes RC et al. PET/MRI in the infarcted mouse heart with the Cambridge split magnet. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 2012.
70. Hundley WG, Bluemke D a, Finn JP, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2614–62.
71. Pennell D, Sechtem U, Higgins C, et al. Clinical Indications for Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR): Consensus Panel Report #. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6(4):727–765.
72. Scirica BM. Acute Coronary Syndrome. Emerging Tools for Diagnosis and Risk Assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1403–1415.
73. Masci PG, Dymarkowski S, Bogaert J. Images in cardiovascular medicine. Papillary muscle infarction after cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2007;116(8):e308–9.
74. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:35.
75. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:91.
76. Huber A, Schoenberg SO, Spannagl B, et al. Single-shot inversion recovery TrueFISP for assessment of myocardial infarction. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:627–633.

77. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100:1992–2002.
78. Kim RJ, Shah DJ, Judd RM. How We Perform Delayed Enhancement Imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2003;5(3):505–514.
79. Hoffmann R, Altiok E, Heussen N, et al. Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improvedassessment of myocardial viability inpatients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(3):443–449.
80. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525–38.
81. Zeymer U, Margenet A, Haude M, et al. Randomized comparison of eptifibatide versus abciximab in primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the EVA-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(6):463–9.
82. Bartela E. *Ocena wyników leczenia metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej chorych z zawałem serca STEMI w Ośrodku Kardiologii Inwazyjnej w Lesznie w latach 2008-2010.* Poznań; 2014.
83. Prech M, Bartela E, Araszkiewicz A, et al. Initial TIMI flow ≥ 2 and pre-angiography total ST-segment resolution predict an aborted myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Kardiol Pol*. 2014;72(3):223–30.
84. Schröder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110(21):e506–10.
85. The TIMI Study Group. Comparison of Invasive and Conservative Strategies after Treatment with Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1989;320(10):618–627.
86. Pride YB, Giuseffi JL, Mohanavelu S, et al. Relation between infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction treated successfully by percutaneous coronary intervention and left ventricular ejection fraction three months after the infarct. *Am J Cardiol*. 2010;106(5):635–40.
87. Rost C, Rost M-C, Breithardt OA, et al. Relation of Functional Echocardiographic Parameters to Infarct Scar Transmurality by Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(7):767–774.

88. Thorstensen A, Amundsen BH, Dalen H, et al. Strain rate imaging combined with wall motion analysis gives incremental value in direct quantification of myocardial infarct size. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2012;13(11):914–921.
89. Contents TOF. Myocardial Infarction Redefined — A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction The Joint European Society of Cardiology / American College of Card. 2000;36(3).
90. Olszowska M, Kostkiewicz M, Podolec P, Rubis P, Tracz W. Assessment of resting perfusion defect in patients with acute myocardial infarction: comparison of myocardial contrast echocardiography with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Kardiol Pol*. 2009;67(8A):1013–1018.
91. Bière L, Donal E, Terrien G, et al. Longitudinal strain is a marker of microvascular obstruction and infarct size in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS One*. 2014;9(1):e86959.
92. Cimino S, Canali E, Petronilli V, et al. Global and regional longitudinal strain assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography identifies early myocardial dysfunction and transmural extent of myocardial scar in patients with acute ST elevation myocardial infarction and relatively preserved LV function. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2013;14(8):805–811.
93. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the Electrocardiogram in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(10):933–940.
94. Pahlm US, Chaitman BR, Rautaharju PM, Selvester RH, Wagner GS. Comparison of the Various Electrocardiographic Scoring Codes for Estimating Anatomically Documented Sizes of Single and Multiple Infarcts of the Left Ventricle. *Am J Cardiol*. 1998;81(7):809–815.
95. Welinder AE, Wagner GS, Horácek BM, Martin TN, Maynard C et al. EASI-Derived vs standard 12-lead electrocardiogram for Selvester QRS score estimations of chronic myocardial infarct size, using cardiac magnetic resonance imaging as gold standard. *J Electrocardiol*. 2009;42(2):145–51.
96. Engblom H, Hedström E, Heiberg E, Wagner GS, Pahlm O et al. Size and transmural extent of first-time reperfused myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance can be estimated by 12-lead electrocardiogram. *Am Heart J*. 2005;150(5):920.

97. Bang LE, Ripa RS, Grande P, Kastrup J, Clemmensen PM et al. Comparison of infarct size changes with delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging and electrocardiogram QRS scoring during the 6 months after acutely reperfused myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2008;41:609–613.
98. Versteylen MO, Bekkers SCAM, Smulders MW, et al. Performance of angiographic, electrocardiographic and MRI methods to assess the area at risk in acute myocardial infarction. *Heart*. 2012;98:109–115.
99. Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS. The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(8):1533–1542.
100. Ohlmann P, Monassier J-P, Michotey MO, et al. Troponin I concentrations following primary percutaneous coronary intervention predict large infarct size and left ventricular dysfunction in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):181–189.
101. Schoenhagen P, White HD. Magnetic resonance imaging and troponin elevation following percutaneous coronary intervention: new insights into myocyte necrosis and scar formation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(9):959–62.
102. Boden H, Ahmed TAN, Velders MA, et al. Peak and fixed-time high-sensitive troponin for prediction of infarct size, impaired left ventricular function, and adverse outcomes in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1387–93.
103. Neizel M, Futterer S, Steen H, et al. Predicting microvascular obstruction with cardiac troponin T after acute myocardial infarction: a correlative study with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(9):555–62.
104. Mather AN, Fairbairn TA, Artis NJ, Greenwood JP, Plein S. Relationship of cardiac biomarkers and reversible and irreversible myocardial injury following acute myocardial infarction as determined by cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):458–464.
105. de Waha S, Desch S, Eitel I, et al. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur Heart J*. 2010;31(21):2660–8.
106. Trieb T, Mayr A, Klug G, et al. Patterns of myocardial perfusion in the acute and chronic stage after myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance study. *Eur J Radiol*. 2012;81(4):767–72.

107. Małek ŁA, Śpiewak M, Kłopotowski M, Miśko J, Rużyłło W et al. The size does not matter - the presence of microvascular obstruction but not its extent corresponds to larger infarct size in reperfused STEMI. *Eur J Radiol*. 2012;81(10):2839–43.

108. Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, et al. Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(3):181–9.

109. Husser O, Bodi V, Sanchis J, et al. Predictors of cardiovascular magnetic resonance-derived microvascular obstruction on patient admission in STEMI. *Int J Cardiol*. 2013;166(1):77–84.

110. Nijveldt R, Hofman MBM, Hirsch A, et al. Assessment of microvascular obstruction and prediction of short-term remodeling after acute myocardial infarction: cardiac MR imaging study. *Radiology*. 2009;250(2):363–70.

111. Wong DTL, Leung MCH, Richardson JD, et al. Cardiac magnetic resonance derived late microvascular obstruction assessment post ST-segment elevation myocardial infarction is the best predictor of left ventricular function: a comparison of angiographic and cardiac magnetic resonance derived measuremen. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(8):1971–81.

112. Mayr A, Klug G, Schocke M, et al. Late microvascular obstruction after acute myocardial infarction: relation with cardiac and inflammatory markers. *Int J Cardiol*. 2012;157(3):391–6.

113. Gerber BL. Risk area, infarct size, and the exposure of the wavefront phenomenon of myocardial necrosis in humans. *Eur Heart J*. 2007;28:1670–1672.

114. Brodie BR, Webb J, Cox D a, et al. Impact of time to treatment on myocardial reperfusion and infarct size with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the EMERALD Trial). *Am J Cardiol*. 2007;99(12):1680–6.

115. Marra MP, Cacciavillani L, Corbetti F, et al. The contribution of intramyocardial hemorrhage to the “no-reflow phenomenon”: a study performed by cardiac magnetic resonance. *Echocardiography*. 2010;27(9):1120–9.

116. Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, et al. Duration of ischemia is a major determinant of transmurality and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: A study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1229–1235.

117. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. *ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999)*; 2004.
118. Bates ER, Nallamothu BK. Commentary: The role of percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118(5):567–573.
119. Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, et al. Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2145–53.
120. Mayr A, Pedarnig K, Klug G, et al. Regional functional recovery after acute myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance long-term study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(6):1445–1453.
121. de Waha S, Eitel I, Desch S, et al. Time-dependency, predictors and clinical impact of infarct transmurality assessed by magnetic resonance imaging in patients with ST-elevation myocardial infarction reperfused by primary coronary percutaneous intervention. *Clin Res Cardiol*. 2012;101:191–200.
122. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) pros. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):309–15.
123. Behan MWH, Lansky AJ, Jolly SS, Baumbach A. Will this trial change my practice? TASTE - a randomised registry on thrombus aspiration in primary PCI with a 30-day endpoint. *EuroIntervention*. 2014;10(3):406–407.
124. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized Trial of Primary PCI with or without Routine Manual Thrombectomy. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1389–1398.
125. Gutberlet M, Sandri M, Mangner N. Thrombus Aspiration in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Presenting Late after Symptom Onset. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015.

126. Bekkers SC a M, Smulders MW, Passos VL, et al. Clinical implications of microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage in acute myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2010;20(11):2572–8.
127. Tamura A, Watanabe T, Nasu M. Association Between Neutrophil Counts on Admission and Left Ventricular Function in Patients Successfully Anterior Wall Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2001;88(01):678–680.
128. Avanzas P, Quiles J, López de Sá E, et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2004;97(1):155–6.
129. Shinozaki K, Tamura A, Watanabe T, et al. Significance of neutrophil counts after reperfusion therapy in patients with a first anterior wall acute myocardial infarctionNo Title. *Circ J*. 2005;69(5):526–9.
130. Chia S, Nagurney JT, Brown DFM, et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;103(3):333–7.
131. Bodi V, Sanchis J, Nunez J, et al. Prognostic value of a comprehensive cardiac magnetic resonance assessment soon after a first ST-segment elevation myocardial infarction. *JACCCardiovascImaging*. 2009;2:835–842.
132. de Waha S, Eitel I, Desch S, et al. Prognosis after ST-elevation myocardial infarction: a study on cardiac magnetic resonance imaging versus clinical routine. *Trials*. 2014;15(1):249.
133. Chlebus K, Gąsior M, Gierlotka M, et al. Występowanie , leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. *Rap Nar Inst Zrowia Publicznego*. 2014:1–33.
134. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, 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;27:2285–2293.
135. Ahn KT, Song Y Bin, Choe YH, et al. Impact of transmural necrosis on left ventricular remodeling and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(4):835–42.
136. Bodí V, Husser O, Sanchis J, et al. Contractile Reserve and Extent of Transmural Necrosis in the Setting of Myocardial Stunning : Methods : Results : *Radiology*. 2010;255(3):755–63.

137. Bruder O, Breuckmann F, Jensen C, et al. Prognostic impact of contrast-enhanced CMR early after acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) in a regional STEMI network: results of the "Herzinfarktverbund Essen". *Herz*. 2008;33(2):136–42.
138. Grothoff M, Elpert C, Hoffmann J, et al. Right ventricular injury in ST-elevation myocardial infarction: risk stratification by visualization of wall motion, edema, and delayed-enhancement cardiac magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(1):60–8.
139. Husser O, Bodi V, Sanchis J, et al. Head to head comparison of quantitative versus visual analysis of contrast CMR in the setting of myocardial stunning after STEMI: implications on late systolic function and patient outcome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26(5):559–69.
140. Miszalski-Jamka T, Klimeczek P, Tomala M, et al. Extent of RV dysfunction and myocardial infarction assessed by CMR are independent outcome predictors early after STEMI treated with primary angioplasty. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(12):1237–46.
141. Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Heart*. 2008;94(6):730–6.
142. Miura T, Miki T. Limitation of myocardial infarct size in the clinical setting: current status and challenges in translating animal experiments into clinical therapy. *Basic Res Cardiol*. 2008;103(6):501–13.
143. Hombach V, Grebe O, Merkle N, et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2005;26(6):549–557.
144. Weir RAP, McMurray JJV, Velazquez EJ. Epidemiology of Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction after Acute Myocardial Infarction: Prevalence, Clinical Characteristics, and Prognostic Importance. *Am J Cardiol*. 2006;97(10):13–25.
145. Wilkins ML, Maynard C, Annex BH, et al. Admission prediction of expected final myocardial infarct size using weighted ST-segment, Q wave, and T wave measurements. *J Electrocardiol*. 1997;30(1):1–7.
146. Westerhout CM, Fu Y, Lauer MS, et al. Short- and Long-Term Risk Stratification in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):939–947.

147. Eitel I, Hintze S, de Waha S, et al. Prognostic impact of hyperglycemia in nondiabetic and diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction: insights from contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):708–18.
148. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2383–9.
149. Araszkiewicz A, Lesiak M, Grajek S, et al. Effect of microvascular reperfusion on prognosis and left ventricular function in anterior wall myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2007;114(2):183–7.
150. Araszkiewicz A, Grajek S, Lesiak M, et al. Effect of impaired myocardial reperfusion on left ventricular remodeling in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;98(6):725–8.