

Κλινική Έρευνα

Η Επίδραση της Θρομβολυτικής Θεραπείας στην C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη σε Εμφράγματα με Ανάσπαση του ST Διαστήματος

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Κ. ΤΣΑΚΙΡΗΣ, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Γ. ΜΑΡΝΕΛΟΣ, ΝΕΑΡΧΟΣ Σ. ΝΕΑΡΧΟΥ, ΙΩΑΝΝΗΣ Ε. ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ, ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Ν. ΚΑΡΑΤΖΗΣ, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Δ. ΣΚΟΥΦΑΣ

Α' Καρδιολογική κλινική, Νοσοκομείο Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός- Κοργιαλένιο - Μπενάκειο, Αθήνα.

Λέξεις ευρετηρίου:
C-αντιδρώσα,
πρωτεΐνη,
έμφραγμα
μυοκαρδίου,
φλεγμονή,
θρομβόλυση.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
5 Ιανουαρίου 2006
Ημερ. αποδοχής:
19 Απριλίου 2006

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Παναγιώτης
Μαρνέλος

2-4 Μ. Χατζιδάκι,
Τ.Κ. 151 26, Μαρούσι
e-mail:
pmarnelos@avacom.net

Εισαγωγή: Η φλεγμονή διαδραματίζει ένα κρίσιμο ρόλο στις αθηρωματικές διαδικασίες και στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ). Ισχυρή απόδειξη αυτού αποτελεί η άνοδος των επιπέδων της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης πλάσματος (CRP) κατά την διάρκεια ενός ΟΣΣ και η βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη προγνωστική τους αξία. Η παρούσα μελέτη έχει σκοπό να αξιολογήσει τη σχέση των επιπέδων της CRP πλάσματος με την άνοδο των καρδιακών δεικτών σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI) και την επίδραση της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε μια χρονική σειρά διαδοχικών τιμών CRP.

Μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχαν 36 ασθενείς με STEMI. Οι 28 από αυτούς έλαβαν επιτυχώς ενδοφλέβια θρομβόλυση (ομάδα Α) ενώ οι υπόλοιποι 8 δεν έλαβαν θρομβόλυση (ομάδα Β). Υπολογίσαμε την συγκέντρωση της CRP πλάσματος, την τροπονίνη I (cTnI), την κρεατινική κινάση (CK), το ισοένζυμο MB αυτής (CK-MB) και την γαλακτική αφυδρογονάση σε όλους τους ασθενείς κατά την εισαγωγή (1), σε 24 ώρες (2) και σε 48 ώρες από την εισαγωγή (3). Τα επίπεδα CRP μετρήθηκαν με την μέθοδο της θολοσιμετρίας. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία για να εκτιμηθεί η σοβαρότητα της νόσου και η ροή του υπεύθυνου για το σύμβαμα αγγείου μετά την αγωγή. Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές μέθοδοι και μια τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς που θρομβολύθηκαν (ομάδα Α), παρουσίαζαν χαμηλότερες τιμές CRP κατά την εισαγωγή ($p < 0,05$), 24 ώρες ($p < 0,001$) και 48 ώρες αργότερα ($p < 0,05$) σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν θρομβολύθηκαν (ομάδα Β). Οι τιμές της CRP κατά την εισαγωγή φάνηκε να έχουν μια θετική συσχέτιση με τους δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε μια αρνητική συσχέτιση με την κατά TIMI ροή.

Συμπεράσματα: Η θρομβολυτική αγωγή στους ασθενείς με STEMI, προκαλεί μια λιγότερο ισχυρή απάντηση της CRP τις πρώτες 48 ώρες. Η πολύ καλή συσχέτιση της CRP με τα καρδιακά ένζυμα και την τροπονίνη εισαγωγής αυξάνει την αποδεδειγμένη αξία αυτού του δείκτη φλεγμονής και παρέχει ένα νέο πεδίο που αξίζει πιο εντατικής έρευνας.

Η φλεγμονώδης διαδικασία έχει πρωτεύοντα ρόλο στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης¹ καθώς και στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, προκαλώντας οξεία στεφανιαία συμβάματα (ΟΣΣ) όπως έχει διαπιστωθεί σε πολλές μελέτες.²⁻⁴

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελεί έναν ευαίσθητο, μη ειδικό δείκτη φλεγμονής, που απελευθερώνεται από το ήπαρ και εξαρτάται από τις κυτοκίνες. Τα υψηλά επίπεδα CRP πλάσματος που ανιχνεύονται τις πρώτες ημέρες του εμφράγματος μπορεί να αντικατοπτρίζουν μια

αυξημένη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση, που πυροδοτείται από τη μυοκαρδική νέκρωση^{2,3} ενώ έχει αναφερθεί ότι η ενδοφλέβια χορήγηση θρομβόλυσης ελαττώνει τη φλεγμονώδη αυτή απάντηση.^{2,4} Επιπρόσθετα, η τιμή της CRP κατά την εισαγωγή οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST-διαστήματος (STEMI) έχει καταδειχθεί ότι αποτελεί βραχυπρόθεσμο⁵ και μακροπρόθεσμο⁶ κακό προγνωστικό παράγοντα.

Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στην αξιολόγηση της επίδρασης της θρομβολυτικής αγωγής σε μια χρονική σειρά τιμών C-αντιδρώσας πρωτεΐνης κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών των οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST-διαστήματος. Επιπρόσθετα προσπαθεί να ανιχνεύσει μια πιθανή συσχέτιση αυτού του δείκτη φλεγμονής με τα μυοκαρδιακά ένζυμα και την τροπονίνη I στο ίδιο χρονικό διάστημα.

Μέθοδος

Πληθυσμός της μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 36 ασθενείς με STEMI που εισήχθησαν στο τμήμα επείγοντων περιστατικών και πληρούσαν τα κάτωθι κριτήρια⁷: α) συνεχή και παρόντα κατά την εισαγωγή στηθαγικό πόνο, ανθεκτικό στα νιτρώδη, διάρκειας ≥ 30 min β) Ανάσπαση του ST-διαστήματος ≥ 2 mm σε τουλάχιστον ≥ 2 συνεχείς ηλεκτροκαρδιογραφικές απαγωγές και γ) απουσία κακοήθειας, ενεργού μόλυνσης, ηπατικής ή νεφρικής ανεπάρκειας ή χρόνιας φλεγμονώδους νόσου. Οι ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο εντός των 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, έλαβαν θρομβολυτική αγωγή εκτός εάν αναφερόταν κάποια αντένδειξη και αποτέλεσαν την ομάδα A (N=28, 77,8%), ενώ αυτοί που δεν έλαβαν θρομβολυτική αγωγή αποτέλεσαν την ομάδα B (N=8, 22,2%). Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική και εκείνοι στους οποίους έγινε ανεπιτυχής θρομβόλυση, βασισμένη στα κλινικά συμπτώματα, στα ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια και στην στεφανιαία αγγειογραφία, εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Η θρομβόλυση θεωρήθηκε επιτυχής για εκείνους τους ασθενείς που παρουσίασαν ύφεση των κλινικών συμπτωμάτων, επιστροφή του ST διαστήματος στην κανονική του θέση, αρνητικοποίηση του T κύματος και παρουσία κοιλιακών έκτοπων συστολών ή κοιλιακής ταχυκαρδίας στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας 60-90 λεπτά μετά την έναρξη της θρομβολυτικής διαδικασίας.⁷ Η επιτυχία

της θρομβόλυσης επιβεβαιωνόταν κάθε φορά από τη στεφανιογραφία που γινόταν με προσπέλαση της μηριαίας αρτηρίας με την τεχνική Seldinger λίγο πριν την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο. Στην στεφανιογραφία, επιτυχημένη θρομβόλυση θεωρείτο η παρουσία ροής κατά TIMI 2 ή 3 στο πληγέν αγγείο⁸. Επιπρόσθετα, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας γινόταν υπερηχογραφική μελέτη και εκτίμηση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν γραπτή συγκατάθεση πριν να συμπεριληφθούν στη μελέτη, η οποία ήταν σύμφωνη με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και την ιατρική ηθική.

Συλλογή των δειγμάτων αίματος και μέτρηση της CRP

Η λήψη των δειγμάτων του φλεβικού αίματος έγινε πριν την χορήγηση φαρμάκων. Η συγκέντρωση της CRP πλάσματος, της τροπονίνης I (cTnI), της κρεατινικής κινάσης (CK), του ισοένζυμου MB αυτής (CK-MB) και της γαλακτικής αφυδρογονάσης μετρήθηκαν σε όλους τους ασθενείς κατά την εισαγωγή, (1) σε 24 ώρες (2) και σε 48 ώρες (3). Η ανάλυση της CRP πλάσματος πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της ανοσοβολομετρίας χρησιμοποιώντας το σύστημα TurbiTime (Turbicant, Dade Behring diagnostics, Marburg, GmbH) καλύπτοντας ένα εύρος τιμών από 0,5 έως 60 mg/dl. Για τιμές κάτω από το όριο ανίχνευσης, χρησιμοποιήθηκε η χαμηλότερη τιμή στη στατιστική ανάλυση. Αυτή η μέθοδος φαίνεται να έχει στενή συσχέτιση με την ανοσονεφελομετρική ποσοτική μέθοδο,⁹ και ο συντελεστής μεταβλητότητας της μεθόδου στον ίδιο χρήστη και μεταξύ διαφορετικών χρηστών για τη CRP, είναι 5,4 και 8,9% αντίστοιχα.

Θεραπεία

Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θρομβόλυση (ομάδα A), η θρομβολυτική ουσία ήταν ή τενεκτεπλάση ή ρετεπλάση. Η από του στόματος χορηγηθείσα μασώμενη ασπιρίνη ήταν σε δόση των 160 έως 325 mg και στις δύο ομάδες ασθενών κατά την εισαγωγή και συνεχίστηκε επ' αόριστο. Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη χορηγήθηκε σε έγχυση bolus των 5000 μονάδων κατά την εισαγωγή, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια χορήγηση ανάλογα με τα θεραπευτικά επίπεδα των τιμών του χρόνου της ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης. Η χορήγηση ηπαρίνης συνεχίστηκε για 48 ώρες στις μη επιπλεγμένες περιπτώσεις. Η λοιπή αγωγή ήταν σύμφωνη με τις διεθνείς οδηγίες⁷ για την αντιμετώπιση των STEMI και συγκρίσιμη στις δύο ομάδες.

Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές αναφέρονται ως μέσες τιμές \pm σταθερή απόκλιση (SD). Στατιστικά σημαντικές ήταν οι τιμές του $p < 0.05$. Το Kolmogorov-Smirnov test χρησιμοποιήθηκε για να ανιχνεύσει τη κανονική κατανομή των τιμών. Λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών ($N=8$) στην ομάδα B, το Mann-Whitney U test (μη παραμετρικό) εφαρμόστηκε για να ανιχνεύσει διαφορές μεταξύ των ομάδων που αφορούσαν ποσοτικά δεδομένα. Το X^2 ή το τεστ ακριβείας του Fisher εφαρμόστηκαν ως κατάλληλα να ανιχνεύσουν διαφορές μεταξύ των ομάδων που αφορούσαν ποιοτικά δεδομένα. Επιπρόσθετα, ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (r) εφαρμόστηκε μεταξύ της CRP και άλλων παραμέτρων, ειδικά τα μυοκαρδιακά ένζυμα. Η στατιστική ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 11.5 (SPSS Inc Chicago Illinois) για windows.

Αποτελέσματα

Από τους 36 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, 30 (83,3%) ήταν άρρενες. Η μέση ηλικία ήταν $61,8 \pm 11,91$ έτη. Η εντόπιση του εμφράγματος ήταν στο πρόσθιο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας σε 14 (38,9%) περιπτώσεις, στο κατώτερο τοίχωμα σε 14 (38,9%) περιπτώσεις και σε άλλες θέσεις σε 8 περιπτώσεις (22,2%). Η μέση τιμή της CRP στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης κατά την εισαγωγή ήταν $0,81 \pm 0,74$ (mg/dl), στις 24 ώρες ήταν $2,36 \pm 2,43$ (mg/dl) και στις 48 ώρες μετά την εισαγωγή ήταν $4,68 \pm 4,81$ (mg/dl).

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά, το βιοχημικό προφίλ, δεδομένα από τις στεφανιογραφίες καθώς και μια κατανομή του κινδύνου κάθε ομάδας βασισμένη στο TIMI risk score.

Οι δύο ομάδες παρουσίαζαν ανάλογα προφίλ παραγόντων κινδύνου καθώς και βαρύτητας αγγειακής νόσου. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θρομβολυτική αγωγή (ομάδα A) ήταν πιο νέοι, είχαν χαμηλότερο TIMI score και εισήχθησαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με μικρότερη προνοσοκομειακή καθυστέρηση από τους ασθενείς της ομάδας B (Πίνακας 1). Επιπρόσθετα, οι τιμές της CRP ήταν χαμηλότερες στην ομάδα A κατά την εισαγωγή (CRP_1) όπως και στις 24 ώρες (CRP_2) και 48 ώρες αργότερα (CRP_3), σε σύγκριση με την ομάδα B. Η δεύτερη ομάδα (ομάδα B) παρουσιάζει υψηλότερες τιμές CK, LDH, cTnI κατά την εισαγωγή και μια τάση για ψηλότερο MB ($p=0,068$) από την ομάδα A. Οι τιμές της CK και της MB, τείνουν να είναι υψηλότερες

μέχρι και 48 ώρες αργότερα ($p=0,087$ and $p=0,083$ αντίστοιχα) καθώς και αυτή της LDH ($p<0,05$).

Δεδομένα από την αγγειογραφία των στεφανιαίων επιβεβαίωσαν ικανοποιητική στεφανιαία ροή (TIMI 2 ή 3) στο πληγέν αγγείο όλων των ασθενών της ομάδας A (αυτό αποτελούσε κριτήριο εισαγωγής), ενώ ροή TIMI 2 ή 3 ανευρέθηκε μόνο στους μισούς από τους μη θρομβολυθέντες ασθενείς (ομάδα B) ($p<0,05$).

Ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (r) της CRP με τις CK, MB, LDH και cTnI ήταν στατιστικά σημαντικός κατά την εισαγωγή και επίσης θετική συσχέτιση επιβεβαιώθηκε 48 ώρες αργότερα με την CK και την cTnI (Πίνακας 2).

Επιπρόσθετα οι τιμές της CRP παρουσίαζαν θετική συσχέτιση με την ηλικία (CRP_1 $r=0,39$ $p=0,018$, CRP_2 $r=0,33$ $p=0,05$, CRP_3 $r=0,39$ $p=0,02$) και αρνητική συσχέτιση με την ροή κατά TIMI (CRP_1 $r=-0,36$ $p=0,06$, CRP_2 $r=-0,51$ $p=0,005$, CRP_3 $r=-0,045$ $p=0,017$).

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήσαμε ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης πλάσματος με τις τιμές των μυοκαρδιακών ενζύμων και της τροπονίνης I κατά την εισαγωγή των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος. Αυτή η συσχέτιση ήταν φανερή μεταξύ της CK και της τροπονίνης I 48 ώρες αργότερα. Επιπρόσθετα, η θρομβόλυση προκαλεί μια ελαττωμένη φλεγμονώδη απάντηση κατά τις πρώτες 2 ημέρες σε σύγκριση με την αγωγή χωρίς θρομβόλυση.

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσεως που παράγεται στο ήπαρ μετά την διέγερση από κυτοκίνες που εισάγονται στη κυκλοφορία από φλεγμένοντες ιστούς, ειδικά από την ιντερλευκίνη-6. Η φλεγμονή χαρακτηρίζει όλες τις φάσεις της αθηροσκληρυνσης των στεφανιαίων αγγείων, από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία¹⁰ και το σχηματισμό των πλακών μέχρι την οξεία ρήξη αυτών, που οδηγεί στο κλείσιμο του αγγείου και στην έναρξη του εμφράγματος του μυοκαρδίου.¹ Κατά συνέπεια, στην οξεία φάση ενός STEMI, στο επαπειλούμενο μυοκάρδιο η αλυσίδα της φλεγμονής είναι ενεργοποιημένη, οδηγώντας σε απελευθέρωση κυτοκινών.¹¹

Οι ομάδες που μελετήθηκαν παρουσίαζαν ανάλογους παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση και συγκρίσιμη βαρύτητα στεφανιαίας νόσου. Ωστόσο, η ηλικία των ασθενών της ομάδας B ήταν μεγαλύτερη και μια πιο καθυστερημένη εισαγωγή στο νοσοκο-

Πίνακας 1. Κλινικά, βιοχημικά και στεφανιογραφικά δεδομένα ασθενών με (ομάδα Α) ή χωρίς θρομβολυτική θεραπεία (ομάδα Β).

	Ομάδα Α (n=28)	Ομάδα Β (n=8)
Ηλικία (έτη) (μέση τιμή ± SD)	58,86 ± 10,63	72,25 ± 10,63*
Άρρενες (n, %)	23 (82%)	7 (88%)
Υπέρταση	15 (53%)	6 (75%)
Υπερλιπιδαιμία	16 (57%)	4 (50%)
Ενεργό κάπνισμα	18 (64%)	2 (25%)
Σακχαρώδης διαβήτης	9 (32%)	5 (63%)
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ	2 (7%)	2 (25%)
Πρόσθιο EM ή LBBB	12 (43%)	5 (63%)
Killip > 1	1 (4%)	2 (25%)
TIMI risk score	1,92 ± 1,99	6,25 ± 3,33*
Πολυαγγειακή νόσος (> 2 αγγεία με 50% στένωση)	10(36%)	3(38%)
TIMI 2-3 ροή κατά τη στεφανιαία αγγειογραφία	28(100%)	4(50%)*
CRP1 (mg/dl)	0,62 ± 0,33	1,54 ± 1,16*
CRP2 (mg/dl)	1,50 ± 1,38	6,05 ± 3,09†
CRP3 (mg/dl)	3,14 ± 2,77	9,93 ± 6,40*
CK1 (mg/dl)	812,53 ± 827,34	3214,38 ± 3760,82*
CK2 (mg/dl)	1364,18 ± 1268,03	4652,13 ± 5895,01
CK3 (mg/dl)	564,36 ± 774,79	3439,13 ± 5151,32
MB1 (mg/dl)	94,21 ± 75,67	224,5 ± 198,83
MB2 (mg/dl)	136,64 ± 118,28	218,75 ± 236,96
MB3 (mg/dl)	43,92 ± 29,24	110,25 ± 117,57
LDH1 (mg/dl)	557,32 ± 264,78	1092,38 ± 649,64*
LDH2 (mg/dl)	954,53 ± 464,35	1405,75 ± 959,61
LDH3 (mg/dl)	951,96 ± 390,88	1908,63 ± 1320,53*
Τροπονίνη1 (ng/ml)	52,89 ± 95,16	107,93 ± 136,87*
Τροπονίνη2 (ng/ml)	55,84 ± 70,85	150,02 ± 146,73
Τροπονίνη3 (ng/ml)	24,01 ± 37,08	80,45 ± 106,71
Χρόνος μέχρι τη θεραπεία (min)	163,57 ± 102,68	698,75 ± 475,05*
Κλάσμα εξωθήσεως (%)	50,45 ± 7,05	47,00 ± 4,24

*p <0,05 and †p <0,001, σε σύγκριση με ασθενείς με ή χωρίς θρομβόλυση. ΣΝ, στεφανιαία νόσος; EM, έμφραγμα μυοκαρδίου; CRP, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη; CK, κρεατινική κινάση; MB, ισοένζυμο της κρεατινικής κινάσης; LDH, γαλακτική αφυδρογονάση. Οι δείκτες 1,2,3 στη CRP και στα μυοκαρδιακά ένζυμα αποτελούν μετρήσεις κατά την εισαγωγή, 24 ώρες και 48 ώρες αργότερα, αντίστοιχα.

μείο (12 vs 2 hours) παρατηρήθηκε στην ομάδα αυτή. Αυτοί οι δύο παράγοντες οδήγησαν σε πιο συντηρητική στρατηγική χωρίς χορήγηση θρομβόλυσης. Το TIMI risk score ήταν υψηλότερο στους ασθενείς χωρίς θρομβόλυση, αφού λαμβάνει υπ' όψη του την ηλικία και το χρόνο έναρξης θεραπείας.^{8,12}

Πολλά αποδεικτικά στοιχεία καταδεικνύουν ότι οι μεταβολές στις τιμές των μυοκαρδιακών ενζύμων και της τροπονίνης I, στην οξεία φάση ενός εμφράγματος του μυοκαρδίου αποτελούν έμμεσο δείκτη για την εκτίμηση της έκτασης της μυοκαρδιακής νέκρωσης.^{7,12,13}

Τα επίπεδα της CRP πλάσματος κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω ενός STEMI, μπορεί να αντανακλούν την παρουσία προϋπάρχουσας φλεγμονής και να αντικατοπτρίζουν την έκταση του μυοκαρ-

δίου που βρίσκεται σε κίνδυνο για ισχαιμία και νέκρωση. Οι ασθενείς της ομάδας Β, λόγω της μη χορήγησης θεραπείας επαναιμάτωσης παρουσίαζαν πιο εκτεταμένη μυοκαρδιακή νέκρωση. Το γεγονός ότι η απάντηση της CRP είναι πιο έντονη στους μη θρομβολυθέντες ασθενείς δείχνει ένα μεγαλύτερο βαθμό φλεγμονώδους απάντησης που φαίνεται να είναι σε συμφωνία με τους δείκτες νέκρωσης.

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε μια στενή συσχέτιση μεταξύ των τιμών της CRP και των τιμών των μυοκαρδιακών ενζύμων και της τροπονίνης I κατά την εισαγωγή ενός εμφράγματος μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος. Το ότι η απόκλιση της CRP συσχετίστηκε με την απόκλιση των μυοκαρδιακών ενζύμων και της τροπονίνης I είναι ένα γεγονός που παρατηρήθηκε και σε προηγούμενες μελέ-

A. Τσακίρης και συν.

Πίνακας 2. Ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (r) της CRP με τους αντίστοιχους δείκτες καρδιακής βλάβης cTnI, CK, CK-MB, LDH κατά την εισαγωγή(1), 24 ώρες (2) και 48 ώρες(3) ακολουθώντας την έναρξη ενός εμφράγματος μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος.

CRP1			CRP2			CRP3		
	r	p		r	p		r	p
CK1	0,42	<0,05	CK2	0,08	NS	CK3	0,41	<0,05
CKMB1	0,40	<0,05	CKMB2	0,02	NS	CKMB3	0,20	NS
LDH1	0,48	<0,05	LDH2	0,08	NS	LDH3	0,32	NS
cTnI1	0,37	<0,05	cTnI2	0,16	NS	cTnI3	0,45	<0,05

cTnI, Τροπονίνη I; Λοιπές συντομογραφίες όπως στον πίνακα 1.

τες.^{12,14} Φαίνεται ότι η μυοκαρδιακή νέκρωση και η φλεγμονώδης απάντηση είναι διαδικασίες που εξελίσσονται ταυτόχρονα κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης του STEMI.

Ο παθογενετικός μηχανισμός διαμέσου του οποίου η θρομβόλυση ελαττώνει τη φλεγμονώδη απάντηση, όπως φαίνεται από τις τιμές της CRP, κατά τη διάρκεια της οξείας φάση ενός STEMI, δεν είναι πλήρως κατανοητός. Μολαταύτα, το αν η φλεγμονή είναι αίτιο ή αποτέλεσμα της αθηροσκλήρωσης και των αθηρωθρομβωτικών γεγονότων, παραμένει άγνωστο.¹⁵ Η υπόθεση μιας άμεσης “αντιφλεγμονώδους” απάντησης της θρομβόλυσης θα μπορούσε να αποτελέσει ένα σενάριο. Ωστόσο, η αποκατάσταση της βατότητας της υπεύθυνης για το έμφραγμα αρτηρίας και η επαναιμάτωση του επαπειλούμενου μυοκαρδίου, που ελαχιστοποιεί την απελευθέρωση των διαμεσολαβητών της φλεγμονής, θα ήταν ένας πιο πιθανός παθογενετικός μηχανισμός για τη μειωμένη φλεγμονώδη απάντηση των θρομβολυθέντων ασθενών της ομάδας A. Τη θεωρία αυτή στηρίζει η αρνητική συσχέτιση της CRP με την ροή κατά TIMI στο πληγέν αγγείο, που βρέθηκε στη μελέτη μας και είναι γνωστή και από προηγούμενες μελέτες,⁶ καταδεικνύοντας ότι πιο ικανοποιητική βατότητα συνδέεται με μικρότερη φλεγμονώδη απάντηση. Επιπρόσθετα, η ελαττωμένη απελευθέρωση κυτοκινών και φλεγμονωδών παραγόντων λόγω της επαναιμάτωσης θα μπορούσε να μειώσει την ενδοθηλιακή βλάβη και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που είναι έκδηλες στην οξεία φάση ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου^{16,17} αυξάνοντας τις αντιθρομβωτικές, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του αγγειακού ενδοθηλίου.

Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφέρουμε ότι η διαθέσιμη μέθοδος μέτρησης της CRP στο νοσοκο-

μείο ήταν η ανοσοθολοσιμετρία και όχι η συνήθως προτεινόμενη υψηλής ευαισθησίας CRP. Αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει ένα περιορισμό παρόλο που η ανοσοθολοσιμετρία φαίνεται να συσχετίζεται στενά με την ανοσονεφελομετρική μέθοδο.^{7,9}

Επιπρόσθετα, ο περιορισμένος αριθμός των ασθενών της ομάδας B πρέπει να ληφθεί υπ' όψη. Ο λόγος είναι ότι αυτή η ομάδα αποτελείται από ασθενείς με καθυστερημένη νοσοκομειακή προσέλευση και μεγαλύτερη ηλικία, χωρίς τη χορήγηση θρομβόλυσης και δεν είναι το αποτέλεσμα μιας τυχαιοποιημένης κατανομής ασθενών. Ο μικρός αριθμός του συνολικού πληθυσμού περιορίζει την έκταση της στατιστικής ανάλυσης και παρόλο που μια πολυπαραγοντική ανάλυση φαίνεται λογική, η εφαρμογή πιο περίπλοκων πολυπαραγοντικών αναλύσεων σε μικρούς πληθυσμούς είναι δύσκολη. Κατά συνέπεια τα αποτελέσματα και οι προτεινόμενοι μηχανισμοί πρέπει να επιβεβαιωθούν περαιτέρω από πιο μεγάλες σειρές ασθενών.

Βρέθηκε μία στενή συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της CRP πλάσματος και στα μυοκαρδιακά ένζυμα και την τροπονίνη I κατά την εισαγωγή ασθενών που πάσχουν από STEMI. Οι ασθενείς που θρομβολύθηκαν επιτυχώς μετά από έμφραγμα παρουσίαζαν σειρές τιμών CRP πλάσματος τις πρώτες 48 ώρες μετά το έμφραγμα, που ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με τα επίπεδα της CRP πλάσματος των μη θρομβολυθέντων ασθενών. Παρόλο που ο αριθμός των ασθενών είναι σχετικά μικρός, παρέχει επιπρόσθετη αξία στην εκτίμηση της CRP στην οξεία φάση του STEMI. Αυτό το συμπέρασμα χρήζει περισσότερης έρευνας που πιθανώς θα επιβεβαιώσει αυτά τα πρώτα ευρήματα.

Βιβλιογραφία

1. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
2. Pietilä K, Harmoinen A, Poyhonen L, et al: Intravenous streptokinase treatment and plasma C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1987; 58: 225-229.
3. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, et al: C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778-784.
4. Pietilä K, Harmoinen A, Teppo AM: Acute phase reaction, infarct size and in-hospital morbidity in myocardial infarction patients treated with streptokinase or recombinant tissue type plasminogen activator. *Ann Intern Med* 1991; 23: 529-535.
5. Foussas SG, Zairis MN, Lyras AG, et al: Early prognostic usefulness of C-reactive protein added to the thrombolysis in myocardial infarction risk score in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 533-537.
6. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS, et al: C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 144: 782-789.
7. Antman EM, Braunwald E: ST-elevation myocardial infarction: Pathology, pathophysiology, and clinical features. *Braunwald's Heart Disease*, 7th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005; pp 1141-1163.
8. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al: Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase 1. A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-154.
9. Correia LC, Lima JC, Gerstenblith G, et al: Correlation between turbidimetric and nephelometric methods of measuring C-reactive protein in patients with unstable angina or non-ST elevation acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81: 133-136.
10. Karatzis EN: The role of inflammatory agents in endothelial function and their contribution to atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol* 2005; 46: 232-239.
11. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al: Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Eng J Med* 2002; 347: 5-12.
12. Dedobbeleer C, Melot C, Renard M: C-reactive protein increase in acute myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2004; 59: 291-296.
13. Adams J 3rd, Abendschein D, Jaffe A: Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993; 88: 750-763.
14. Liang RC, Xu YH: Relationship between serum CRP and creatine kinase isoenzyme in acute myocardial infarction. *Human Yi Ke Da Xue Bao* 2001; 26: 559-560.
15. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ: The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: Risk marker of pathogen. *Int J Cardiol* 2006; 106: 291-297.
16. Karatzis E, Lekakis J, Papamichael C, et al: Rapid effect of pravastatin on endothelial function and lipid peroxidation in unstable angina. *Int J Cardiol* 2005; 101: 65-70.
17. Lekakis JP, Vamvakou G, Andreadou I, et al: Divergent effects of rofecoxib on endothelial function and inflammation in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2006 (in press).