



REDAKTOR DZIAŁU
dr hab. n. med.
Wiesław Piechota
Kierownik Zakładu
Diagnostyki
Laboratoryjnej
Wojskowego Instytutu
Medycznego
w Warszawie

W ciągu ostatniej dekady diagnostyka ostrych zespołów wieńcowych (OZW) stała się łatwiejsza w dużej mierze dzięki szerokiemu wprowadzeniu oznaczania biomarkerów sercowych, w szczególności troponin. Zaletą troponin jest czułość i swoistość w wykrywaniu martwicy kardiomiocytów. Do martwicy nie zawsze dochodzi w ostrych zespołach wieńcowych, a jeśli ona nawet wystąpi, to z istotnym opóźnieniem od początku objawów. We wczesnej fazie OZW, zwłaszcza w sytuacji niediagnostycznego elektrokardiogramu, potrzeba dysponowania markerem odzwierciedlającym wcześniejsze stadia patofizjologii OZW staje się oczywista. Stąd poszukiwania markerów zapalenia, niestabilności blaszki miażdżycowej, aktywacji płytek krwi. Jednym z najbardziej obiecujących markerów jest ciężowe białko osocza A (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A). Białko to, uważane za marker niestabilności blaszki miażdżycowej, pojawia się bardzo wcześnie w przebiegu OZW. W poniższym artykule przedstawiamy badania dotyczące możliwych zastosowań PAPP-A w kardiologii, głównie do oceny ryzyka niekorzystnej ewolucji OZW. Wyniki tych badań powstały dzięki zastosowaniu testów, których pierwszorzędowym zastosowaniem jest prenatalna diagnostyka zespołu Downa.

Redaktorzy działu



REDAKTOR DZIAŁU
dr n. med.
Wiktor Piechota
Medicover, Warszawa

Ciężowe białko osocza A – zastosowanie w kardiologii

Wiesław Piechota, Wiktor Piechota

Adres:
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie,
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej

Budowa i rola fizjologiczna

Ciężowe białko osocza A (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A) jest glikoproteiną o znacznej masie cząsteczkowej (około 200 kDa) syntetyzowaną przez łożysko. Po raz pierwszy białko to zostało zidentyfikowane w osoczu ciężarnych w 1974 roku przez Lin i wsp. [1]. Należy ono do grupy metaloproteaz wiążących cynk [2]. W osoczu ciężarnych występuje jako heterotetramer złożony z dwóch podjednostek PAPP-A połączonych mostkami dwusiarczkowymi z dwiema podjednostkami prekursora głównego białka zasadowego eozynofilów (proMBP), pełniącego rolę inhibitora PAPP-A. PAPP-A

działa jako proteaza swoista wobec białka wiążącego insulinowy czynnik wzrostu (insulin factor binding protein, IGFBP-4). Czynnik ten (uwolniony IGF) odgrywa ważną rolę we wspomaganiu różnicowania komórek i ich proliferacji w wielu systemach biologicznych. Bierze on udział m.in. w mio- i osteogenezie [3]. Zatem PAPP-A pośrednio wspomaga te procesy [4].

Oznaczanie PAPP-A w formie heterotetrameru (htPAPP-A) w osoczu ciężarnych służy jako badanie przesiewowe do wykrywania zespołu Downa u płodu [5]. PAPP-A produkowane jest także przez inne komórki niż pochodzące z łożyska, np. fibroblasty skóry, osteoblasty i inne.

PAPP-A – marker w ostrych zespołach wieńcowych

Na potencjalne znaczenie PAPP-A jako markera w ostrych zespołach wieńcowych (OZW) zwrócono uwagę po stwierdzeniu obecności tego białka w niestabilnych blaszkach miażdżycowych u chorych, którzy zmarli nagle z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jednocześnie wykazano podwyższone stężenia PAPP-A w surowicy osób z zawałem mięśnia sercowego i niestabilną dławicą piersiową [6]. Zauważono jednak, że PAPP-A u osób z ostrym zespołem wieńcowym występuje w innej formie niż u kobiet ciężarnych. Jest to homodimer złożony z dwóch identycznych podjednostek PAPP-A (dPAPP-A) nie związany z proMBP [7]. Kolejne badanie potwierdziło wzrost zawartości PAPP-A w blaszkach miażdżycowych tętnic szyjnych 72 pacjentów poddanych chirurgicznej endarterektomii, przy czym ekspresja tego markera była znacznie mocniej zaznaczona w blaszkach niestabilnych i pękniętych niż w stabilnych [8]. Produkcja PAPP-A w układzie krążenia odbywa się w śródbłonku naczyniowym i komórkach mięśni gładkich tętnic, a jego obecność w makrofagach wynika z wiązania i internalizacji tego białka [9]. Ekspresja PAPP-A w komórkach śródbłonka tętnic wieńcowych nasila się pod wpływem prozapalnej cytokiny TNF α [10].

Uważa się, iż zwiększenie stężenia PAPP-A w ostrych zespołach wieńcowych (OZW) jest wynikiem jego uwolnienia z pękniętych blaszek miażdżycowych. Zatem PAPP-A zdaje się być markerem pękniętej lub ulegającej dezintegracji blaszki miażdżycowej.

PAPP-A przypisuje się rozmaite role fizjopatologiczne. Jedną z koncepcji zakłada, iż białko to działa jak metaloproteaza, powodując degradację macierzy zewnątrzkomórkowej, co z kolei przyczynia się do destabilizacji blaszki miażdżycowej [11]. Jeszcze inny pogląd sugeruje, że PAPP-A jest bezpośrednim lub pośrednim (poprzez IGF) mediatorem niekorzystnych zdarzeń zapalnych w aterogenezie, przyczyniając się w ten sposób do destabilizacji blaszki miażdżycowej. Tym dwóm poglądom przeczy koncepcja stworzona niedawno przez Conti i wsp. [12] zakładająca, że wzrost stężenia PAPP-A w ostrych zespołach wieńcowych jest wyrazem procesów naprawczych uruchamianych przez to białko za pośred-

nictwem uwalnianego insulinowego czynnika wzrostu (IGF-1). Ta ciekawa hipoteza nie jest na razie poparta wynikami badań.

ROLA PAPP-A W DIAGNOSTYCE OSTRYCH ZESPOŁÓW WIEŃCOWYCH

W pionierskiej, już wspomnianej, pracy Bayes-Genisa i wsp. [6], wykazano wzrost stężenia PAPP-A w surowicy w niestabilnej chorobie wieńcowej i zawale mięśnia sercowego oraz zwiększoną jego zawartość w pękniętych lub uległych erozji niestabilnych blaszkach miażdżycowych. Mimo nielicznej grupy pacjentów z OZW ($n=37$) obliczono punkt odcięcia stężenia PAPP-A (10 mIU/l), pozwalający zidentyfikować tych pacjentów z 89,2% czułością oraz 81,3% swoistością. Na uwagę zasługuje fakt, iż stężenie PAPP-A nie było związane z podwyższeniem stężenia troponiny I (TnI) i kinazy kreatynowej (CK-MB). Sugeruje to, że PAPP-A może mieć zastosowanie diagnostyczne w identyfikowaniu pacjentów z OZW bez wykrywalnej martwicy miokardium. Warto również podkreślić, że stężenie PAPP-A u pacjentów z OZW nie korelowało z liczbą istotnie zwężonych tętnic wieńcowych w badaniu koronarograficznym. Zatem PAPP-A może odzwierciedlać bardziej obecność miękkich, zapalnych blaszek podatnych na pęknięcie lub erozję niż nasilenie stenoz. Sytuacja taka zdaje się poprzedzać lub towarzyszyć znacznej liczbie ostrych zespołów wieńcowych.

W kilku następnych badaniach z udziałem liczniejszych grup pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym potwierdzono wzrost stężenia PAPP-A w osoczu. Lund i wsp. [13] włączyli do badania 136 pacjentów z OZW, u których nie wykryto troponiny I w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala. Autorzy oznaczali stężenie PAPP-A przy przyjęciu do szpitala i do 24 godzin od przyjęcia. Wykazali istotnie wyższe stężenia PAPP-A u osób z niestabilną chorobą wieńcową w porównaniu z grupą kontrolną oraz pacjentami ze stabilną chorobą wieńcową. Ci sami autorzy w swej następnej pracy [14], badając pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), stwierdzili, że średnie stężenia PAPP-A osiągają najwyższe wartości w pierwszej godzinie po przyjęciu i następnie opadają szybko w ciągu kolejnych 3 godzin, natomiast powracają do wartości zbliżonych do prawidłowych w ciągu 12 godzin od przyjęcia. Kinetyka taka jest zgodna z założeniem o uwalnianiu PAPP-A z pękniętej blaszki miażdżycowej. Stężenie PAPP-A w momencie przyjęcia nie korelowało z stężeniem CRP ani troponiny I. Uwalnianie PAPP-A u 20 z 62 badanych pacjentów z STEMI było dwufazowe. Późniejszy wzrost stężenia PAPP-A badacze uznali za objaw nieskutecznego leczenia reperfuzyjnego.

Możliwość diagnostycznej przydatności PAPP-A w ostrych zespołach wieńcowych potwierdzają najnowsze prace. Iversen i wsp. [15] oznaczali PAPP-A oraz troponinę T i CK-MB u 354 kolejnych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (pPCI). Próbkę krwi pobierano po przyjęciu do szpitala oraz następnie co 6-8 godzin aż do momentu niewątpliwego obniżania się

markerów martwicy miokardium. Wykonano po ponad tysiąc oznaczeń każdego markera. Średnie stężenie PAPP-A było wyraźnie podwyższone u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (27,6 mIU/l, przy górnej granicy wartości referencyjnych dla krwiodawców 4 mIU/l). Czułość diagnostyczna PAPP-A dla STEMI w czasie do 2 godzin od przyjęcia była wyższa (93%) niż CK-MB (60%) i troponiny T (61%). Podsumowując najważniejsze ustalenia swego badania jego autorzy stwierdzają, iż stężenie PAPP-A jest podwyższone u 90% osób z objawami zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST jeśli pomiary wykonane są w czasie krótszym niż 6 godzin od początku objawów lub krótszym niż 2 godziny po przezskórnej interwencji wieńcowej. Z powyższego badania wynika, że we wczesnych stadiach zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST ciężowe białko osocza A wydaje się być czulszym diagnostycznie markerem zawału niż CK-MB i troponina T.

Do podobnych wniosków doszli Hájek i wsp. [16], którzy wykazali zwiększone stężenia PAPP-A w grupie 66 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST i 35 bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) ($p < 0,0005$ w stosunku do grupy kontrolnej) oraz, w mniejszym stopniu, w grupie 21 pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową ($p < 0,004$). Stężenia PAPP-A i troponiny I nie korelowały u pacjentów ze STEMI i NSTEMI. Częstość występowania podwyższonych stężeń PAPP-A we wczesnym okresie STEMI była większa niż troponiny I. U pacjentów z NSTEMI dodatnie wyniki PAPP-A występowały w 50% przypadków, w których oznaczenia troponiny były ujemne. Najwyższy stosunek swoistości do czułości dla PAPP-A mieścił się w granicach 10,65-14,75 mIU/l w zależności od typu ostrego zespołu wieńcowego. Oznaczenia PAPP-A w powyższym badaniu wykonano komercyjnym testem z podstawowym przeznaczeniem do diagnostyki zespołu Downa.

ZNACZENIE PROGNOZTYCZNE PAPP-A W OSTRYCH ZESPOŁACH WIEŃCOWYCH

Wartość prognostyczna PAPP-A w ostrych zespołach wieńcowych zdaje się mieć nie mniejsze, a może nawet większe znaczenie niż przydatność diagnostyczna. W cytowanej już wyżej pracy Lund i wsp. [13] po raz pierwszy wykazali przydatność prognostyczną PAPP-A. W ciągu 6 miesięcy obserwacji u 136 pacjentów z OZW, u których stężenie troponin było prawidłowe, autorzy odnotowali 26 powikłań w postaci zgonu sercowego, zawału mięśnia sercowego lub potrzeby rewaskularyzacji (łączny punkt końcowy). Dla punktu odcięcia 2,9 mIU/l podwyższone stężenie PAPP-A było niezależnym i silnym czynnikiem predykcyjnym tych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (skorygowane ryzyko względne [RR] wynosiło 4,6; 95% przedział ufności [PU] 1,8-11,8; $p < 0,002$). Zatem marker ten jest przydatny w stratyfikacji ryzyka u osób z podejrzeniem zawału mięśnia sercowego nawet w sytuacji, gdy stężenia troponin są prawidłowe.

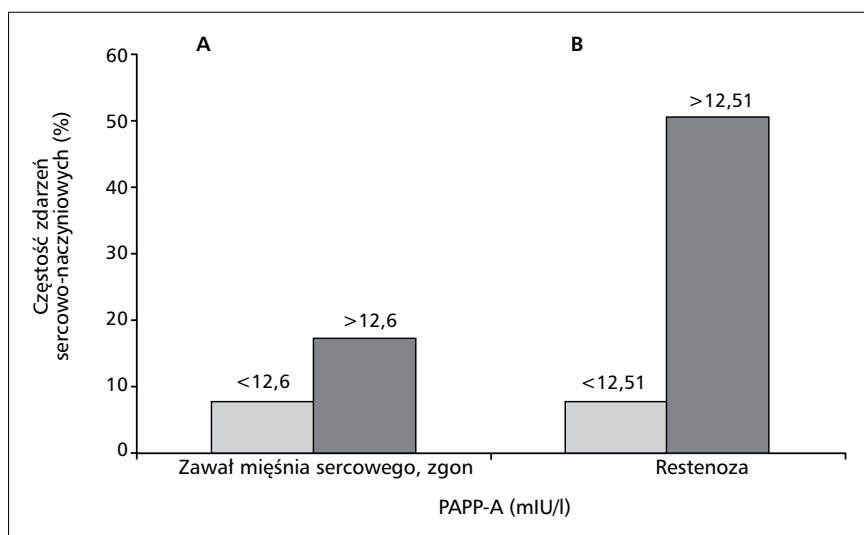
Natomiast w innym badaniu, przeprowadzonym przez Laterza i wsp. [17] i obejmującym 346 pacjentów z objawami ostrych zespołów wieńcowych PAPP-A oznaczane

wkrótce po przyjęciu do szpitala okazało się umiarkowanym czynnikiem predykcyjnym niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu 30 dni (czułość 66,7%, swoistość 51,1%). Różnica w stosunku do wcześniejszej pracy Lunda zdaje się polegać na włączeniu przez Laterza populacji bardziej heterogenicznej pod względem nasilenia ryzyka. Wyjaśnienie to zdaje się potwierdzać praca opublikowana przez Elseber i wsp. [18], którzy oznaczali PAPP-A u 59 pacjentów o pośrednim lub wysokim ryzyku, zgłaszających się na izbę przyjęć z bólem w klatce piersiowej, ale bez ostatecznego rozpoznania ostrego zespołu wieńcowego. Po ustaleniu, którzy pacjenci rzeczywiście mieli OZW i przeprowadzeniu wieloczynnikowej analizy statystycznej z uwzględnieniem wieku, płci, typu bólu wieńcowego, liczby czynników ryzyka, wywiadu, stężenia troponiny i nieswoistych zmian EKG, stężenia PAPP-A nadal przewidywały końcowe rozpoznanie ostrego zespołu wieńcowego (iloraz szans [OR] 2,093; 95% PU 1,037-4,224; $p = 0,039$).

Największe badanie nad prognostyczną rolą PAPP-A w ostrych zespołach wieńcowych przeprowadzili Heeschen i wsp. [11] z udziałem 547 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym potwierdzonym angiografią wieńcową (uczestnicy badania CAPTURE) oraz heterogenicznej grupy 644 pacjentów z bólem w klatce piersiowej (bez uniesienia ST) diagnozowanych na izbie przyjęć. U wszystkich pacjentów oznaczano PAPP-A oraz inne markery: troponinę T, czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), CRP, rozpuszczalny ligand CD40 (sCD40L) i interleukinę IL-10 w ciągu średnio kilku godzin od początku objawów. W pierwszej grupie pacjentów (CAPTURE, z potwierdzonym OZW) przez następne 6 miesięcy rejestrowano twarde punkty końcowe w postaci zgonów i zawałów mięśnia sercowego. Wśród tych pacjentów podwyższone stężenia PAPP-A ($> 12,6$ mIU/l) wskazywały na zwiększone ryzyko (iloraz szans 2,44; 95% PU 1,43-4,15); $p < 0,001$). Statystycznie istotny wzrost ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych występował już w czasie 72 godzin od początku objawów, a istotność tego wzrostu zwiększała się z upływem czasu (po upływie 30 dni i 6 miesięcy). Skumulowana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z niskimi stężeniami PAPP-A wynosiła w ciągu 6 miesięcy 7,9% w porównaniu z 17,4% wśród pacjentów z wysokimi stężeniami tego markera (rycina A). Kiedy analizę ograniczono do pacjentów z OZW i prawidłowym stężeniem troponin, podwyższone stężenie PAPP-A nadal charakteryzowało podgrupę pacjentów wysokiego ryzyka (iloraz szans 2,72; 95% PU 1,25-5,89; $p < 0,009$).

Prospektywna ocena znaczenia PAPP-A w drugiej grupie ponad 600 pacjentów z bólem w klatce piersiowej (bez uniesienia ST) potwierdziła, iż marker ten wiarygodnie identyfikuje pacjentów wysokiego ryzyka w bardziej heterogenicznej populacji (skorygowany iloraz szans 2,32; 95% PU 1,32-4,26; $p < 0,008$). Wśród osób z ujemnymi wynikami (lub niskimi stężeniami) TnT, sCD40L i PAPP-A ryzyko sercowo-naczyniowe było bardzo niskie (3% częstość zdarzeń w ciągu 30 dni, bez zgonów). Znaczenie prognostyczne PAPP-A było niezależne od obecności markera

RYCINA Częstość występowania zawału mięśnia sercowego i zgonu (A. Heeschena i wsp., 2005) oraz restenozy (B. Li i wsp., 2008) u osób z OZW w zależności od początkowego stężenia PAPP-A (czas obserwacji 6 miesięcy).



martwicy (TnT) i markerów zapalenia i aktywacji płytek krwi. Praca Heeschena i wsp. ostatecznie potwierdza istotną rolę prognostyczną PAPP-A w ostrych zespołach wieńcowych, opierając się na dużej liczbie przypadków. Rzetelność tej pracy polega także na wykorzystaniu czułej enzymoimmunochemicznej, jednostopniowej zautomatyzowanej metody oznaczania PAPP-A opartej na technologii elektrochemiluminescencyjnej z użyciem automatycznego analizatora.

PAPP-A wydaje się mieć także ważne znaczenie w przewidywaniu skuteczności leczenia udrożniającego tętnice wieńcowe. Podwyższone stężenie PAPP-A oznaczonego przed wykonaniem przeszłokrojowej interwencji wieńcowej jest bowiem silnym niezależnym czynnikiem predykcyjnym restenozy. Wykazało to badanie Li i wsp. [19], którzy po przeciętnej 6-miesięcznej obserwacji 162 pacjentów leczonych za pomocą PCI wykonywali u nich ilościową angiografię wieńcową. Częstość występowania restenozy była prawie dwukrotnie wyższa wśród pacjentów z podwyższonym (>12,51 mIU/l) stężeniem PAPP-A (50,6 vs 28,4% dla stężeń niższych od tego prognozy) (rycina B).

Stężenia PAPP-A istotnie korelowały z nasileniem powstałej w czasie obserwacji stenozy. PAPP-A było znacznie silniejszym czynnikiem predykcyjnym restenozy niż CRP i sCD40L. Fakt ten może mieć znaczenie w wyodrębnieniu grupy wysokiego ryzyka restenozy i intensyfikację leczenia przeciwplatekowego i hipolipemizującego w ramach prewencji wtórnej.

Stężenia PAPP-A w stabilnej chorobie wieńcowej i miażdżycy tętnic obwodowych

Dane na temat stężenia PAPP-A w stabilnej chorobie wieńcowej nie są jednoznaczne. W dwóch już omówionych pracach [6,16] stężenia PAPP-A były nieco wyższe

niż w grupach kontrolnych jednak różnice nie były istotne statystycznie. Najbardziej znaczącą pracą dotyczącą tej tematyki wydaje się badanie kohorty 643 osób ze stabilną chorobą wieńcową potwierdzoną koronarograficznie [20]. W pracy tej Cosin-Sales i wsp. wykazali wyższe stężenia surowiczego PAPP-A u pacjentów z krytycznymi zwężeniami w wielu naczyniach wieńcowych w porównaniu z osobami ze stenozą w jednym naczyniu. Ci ostatni mieli wyższe stężenia PAPP-A niż pacjenci bez zmian w naczyniach wieńcowych. Na uwagę zasługuje fakt, że stężenie PAPP-A >4,5 mIU/l przewidywało obecność istotnych zwężeń (>50%) z 45% czułością oraz 84% swoistością. PAPP-A było niezależnym czynnikiem predykcyjnym obecności i nasilenia choroby wieńcowej. W tej pracy po raz pierwszy wskazano na możliwość zastosowania PAPP-A w wykrywaniu (lub wykluczeniu) stenozy naczyń wieńcowych wraz z oceną jej nasilenia u stabilnych pacjentów z bólem w klatce piersiowej. Takie zastosowanie PAPP-A wymaga dalszych badań, w tym badań porównawczych z wysiłkowym EKG oraz technikami obrazowymi.

Na możliwość wykorzystania PAPP-A do wspomagania diagnostyki zmian tętnic o podłożu miażdżycowym wskazują dwa, także niedawne badania. Beaudoux i wsp. [21] oceniali PAPP-A jako marker przedwczesnego rozwoju miażdżycy u bezobjawowych osób z hiperlipidemią i zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Zmiany w obrębie tętnic szyjnych określano metodą ultrasonograficzną. U chorych ze zmianami o charakterze hiperechogenicznym i izoechogenicznym stężenie PAPP-A było istotnie wyższe niż u tych ze zmianami hipoechogenicznymi (10,32±2,72 vs 8,27±2,18 mIU/l, $p < 0,05$). Stężenie PAPP-A nie korelowało ze składnikami lipidowymi, wykazywało natomiast dodatnią korelację z CRP.

Wzrost stężenia PAPP-A u chorych z objawową miażdżycą tętnic obwodowych (przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych) zaobserwowali Mueller i wsp. [22], badając 433 chorych oraz 433 osoby bez objawów niedo-

krwienia (grupa kontrolna). Wartości ilorazu szans miażdżycy naczyń obwodowych wynosiły 1,59 ($p=0,049$), 2,28 ($p < 0,001$) i 2,86 ($p < 0,001$) odpowiednio dla drugiego, trzeciego i czwartego kwartyla stężenia PAPP-A w surowicy w porównaniu z pierwszym. W badaniu tym PAPP-A addytywnie zwiększało predykcyjną wartość innych czynników ryzyka, takich jak stężenie cholesterolu LDL, homocysteina, szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR). Ponieważ zmiany miażdżycowe tętnic kończyn dolnych uważane są za wskaźnik uogólnionej miażdżycy w układzie krążenia autorzy pracy sugerują, że krążący PAPP-A może być markerem układowej miażdżycy.

Faktem pośrednio wskazującym, że PAPP-A jest markerem o potencjalnie dużej swoistości dla miażdżycy świadczyć może jego nieobecność w chorobach innych niż kardiologiczne. Wskazuje na to obszerne badanie Iversena i wsp. [23], w ramach którego oznaczono PAPP-A u 1448 kolejnych chorych przyjmowanych do szpitala, z wyjątkiem osób z ostrymi zespołami wieńcowymi. PAPP-A było wykrywalne ($\geq 4,0$ IU/l) tylko u 19,2% pacjentów. W tej podgrupie pacjentów mediana stężeń PAPP-A wynosiła 6,3 mIU/l (95% przedział ufności 6,1-6,5 mIU/L), a 95 i 99 percentyle odpowiednio 7,3 i 9,4 mIU/l. Pomiędzy wartościami tych percentyli powinna mieścić się, według autorów badania, górna granica wartości referencyjnych dla PAPP-A (oznaczanego testem wykrywającym wolną i skompleksowaną postać tego białka). Nie stwierdzono różnic wartości średnich stężeń w zależności od stawianych rozpoznań (w tym w przewlekłej niewydolności serca, nefropatii, posocznicy, chorób przewodu pokarmowego i innych).

Znaczenie prognostyczne PAPP-A w stabilnej chorobie wieńcowej

Prognostyczną wartość PAPP-A u osób ze stabilną chorobą wieńcową po raz pierwszy odnotowali Elesber i wsp. [24]. Podwyższone stężenie PAPP-A wśród tych pacjentów ($n=103$, czas obserwacji 4,9 roku) było silnym czynnikiem predykcyjnym umieralności ogólnej (skorygowany współczynnik ryzyka 5,29; 95% PU 1,27-10,0; $p=0,015$). Prognostyczna wartość PAPP-A była niezależna od uznanych czynników ryzyka choroby wieńcowej, nasilenia choroby wieńcowej i frakcji wyrzutowej lewej komory.

Wyniki powyższej pracy zostały w dużej mierze potwierdzone przez bardziej miarodajne badanie przeprowadzone przez Consuegra-Sanchez i wsp. [25] opublikowane w 2008 roku. Badanie to objęło znaczną grupę 663 osób ze stabilną chorobą wieńcową potwierdzoną w badaniu koronarograficznym, u których oznaczano PAPP-A i obserwowano przez okres, którego mediana wynosiła 8,8 roku. W tym czasie zmarło 106 pacjentów. Podwyższone stężenie PAPP-A ($> 4,8$ mIU/l) było niezależnym czynnikiem predykcyjnym umieralności ogólnej (iloraz zagrożeń [HR] 1,953; 95% PU 1,135-3,36; $p=0,016$). Udowodniono zatem, że podwyższone stężenia PAPP-A przewidują długoterminową częstość zgonów wśród pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

Wpływ leczenia na stężenie PAPP-A

Stężenie PAPP-A wzrasta 6-8 razy w wyniku skutecznego leczenia reperfuzyjnego u osób z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST – zarówno w wyniku przeszskórnej interwencji wieńcowej (PCI), jak i leczenia trombolitycznego [26]. Większy wzrost obserwuje się niezwłocznie po wykonaniu PCI. Zdaje się to potwierdzać pochodzenie PAPP-A z płytek miażdżycowych oraz wskazywać, że PCI silniej oddziałuje na te płytki niż leczenie trombolityczne. Znacznie mniejszy, choć statystycznie istotny wzrost stężenia PAPP-A po przeszskórnej interwencji wieńcowej u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi potwierdza badanie Liu i wsp. [27]

Także niektóre leki wpływają na stężenia PAPP-A. Miedema i wsp. [28] wykazali redukcję stężenia PAPP-A u pacjentów z chorobą wieńcową (OZW i stabilną chorobą wieńcową) po miesiącu leczenia dużymi dawkami statyny (80 mg atorwastatyny). Przypuszczalnie wiąże się to z przeciwzapalnym działaniem statyn. Onder i wsp. [29] z kolei wykazali, iż stężenie PAPP-A jest istotnie niższe u chorych w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym leczonych przez miesiąc antagonistami kanałów wapniowych w porównaniu z chorymi nieprzyjmującymi tej grupy leków. Antagoniści kanałów wapniowych zdają się wpływać na ekspresję metaloproteaz. Odpowiedź na pytanie, czy obniżeniu PAPP-A podczas stosowania powyższych leków można przypisać korzyści kliniczne, wymaga badań prospektywnych z udziałem liczniejszych grup pacjentów. Gdyby PAPP-A okazało się nie tylko markerem, lecz także czynnikiem sprawczym niestabilności blaszki miażdżycowej, wówczas leczenie monoklonalnymi przeciwciałami przeciwko temu białku mogłoby się okazać skuteczne w ostrych zespołach wieńcowych [19]. Jest to na razie tylko daleko idąca hipoteza.

Podsumowanie

Dotychczasowe badania wskazują na możliwość diagnostycznego i prognostycznego zastosowania ciężowego białka osocza A (PAPP-A) w ostrych zespołach wieńcowych. Stężenie tego białka rośnie najbardziej w zawałe mięśnia sercowego (zarówno z uniesieniem odcinka ST, jak i bez uniesienia ST) i nieco mniej, choć wyraźnie, w niestabilnej chorobie wieńcowej. Uważa się, że wzrost ten jest spowodowany uwalnianiem PAPP-A z niestabilnych, ulegających dezintegracji, blaszek miażdżycowych. Jest to zatem marker niestabilności blaszek miażdżycowych. W ostrych zespołach wieńcowych PAPP-A pojawia się we krwi bardzo wcześnie – w zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem ST okienko diagnostyczne dla PAPP-A wynosi około 6 godzin od początku objawów. Wczesna czułość diagnostyczna PAPP-A przekracza 90% i jest znacznie wyższa od czułości troponin (dla TnT 60%). Wzrost stężenia PAPP-A w ostrych zespołach wieńcowych występuje niezależnie od obecności markerów martwicy miokardium, co jest bardzo ważne, gdyż pozwala zidentyfikować pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową.

wą bez martwicy mięśnia sercowego. Jeszcze ważniejsza jest wartość prognostyczna PAPP-A w ostrych zespołach wieńcowych. Wśród pacjentów z OZW i podwyższonym stężeniem PAPP-A częstość występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, zawał mięśnia sercowego) jest ponad dwukrotnie większa niż wśród pacjentów z małymi stężeniami tego markera. Znaczny wzrost ryzyka związany ze zwiększonym stężeniem PAPP-A obserwuje się również wśród osób z prawidłowym stężeniem troponin. Ten wzrost ryzyka występuje wcześniej (już w 72 godzinie) i utrzymuje się znacznie dłużej (6 miesięcy). W ostrych zespołach wieńcowych PAPP-A jest zatem silnym i niezależnym czynnikiem predykcyjnym zdarzeń sercowo-naczyniowych. PAPP-A może być wykorzystywany do stratyfikacji ryzyka w OZW również w ramach strategii wielomarkerowej, np. wraz z troponinami i peptydami natriuretycznymi. Szczególnie duże znaczenie można przypisać PAPP-A w stratyfikacji ryzyka w populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez biochemicznego potwierdzenia martwicy mięśnia sercowego.

Piśmiennictwo

- Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, et al.: Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974, 118: 223-236.
- Laursen LS, Overgaard MT, Nielsen CG, et al.: Substrate specificity of the metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) assessed by mutagenesis and analysis of synthetic peptides: substrate residues distant from the scissile bond are critical for proteolysis. *Biochem J* 2002, 367: 31-40.
- Conover CA: Insulin-like growth factor-binding proteins and bone metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008, 294: E10-E14.
- Kumar A, Mohan S, Newton J, et al.: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Regulates Myoblast Proliferation and Differentiation through an Insulin-like Growth Factor-dependent Mechanism. *J Biol Chem* 2005, 280: 37782-37789.
- Wald NJ, George L, Smith D, et al.: Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy for the International Prenatal Screening Research Group. *Br J Obstet Gynaecol* 1996, 103: 407-412.
- Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al.: Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *NEJM* 2001, 345: 1057-1059.
- Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT et al.: The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999, 96: 3149-3153.
- Sangiorgi G, Mauriello A, Bonanno E, et al.: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Is Markedly Expressed by Monocyte-Macrophage Cells in Vulnerable and Ruptured Carotid Atherosclerotic Plaques. A Link Between Inflammation and Cerebrovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47: 2201-2211.
- Qin Q-P, Wittfooth S, Pettersson K: Measurement and clinical significance of circulating PAPP-A in ACS patients. *Clin Chim Acta* 2007, 380: 59-67.
- Conover CA, Harrington SC, Bale LK: Differential regulation of pregnancy associated plasma protein-A in human coronary artery endothelial cells and smooth muscle cells. *Growth Hormone & IGF Research* 2008, 18: 213-220.
- Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al.: Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45: 229-237.
- Conti E, Volpe M, Carrozza C, et al.: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Acute Coronary Syndromes: Cause or Consequence? *Am Coll Cardiol* 2005, 46: 1583-1584.
- Lund J, Qin QP, Ilva T, et al.: Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003, 108: 1924-1926.
- Lund J, Qin QP, Ilva T, et al.: Pregnancy associated plasma protein A: a biomarker in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Ann Med* 2006, 38: 221-228.
- Iversen KK, Teisner AS, Teisner B, et al.: Pregnancy associated plasma protein A, a novel, quick, and sensitive marker in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008, 1389-1394.
- Hájek P, Macek M, Hladíková M, et al.: Pregnancy-Associated Plasma Protein A and Proform Eosinophilic Major Basic Protein in the Detection of Different Types of Coronary Artery Disease *Physiol Res* 2008, 57: 23-32.
- Laterza OF, Cameron SJ, Chappell D, et al.: Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A as a prognostic indicator in acute coronary syndrome patients. *Clin Chim Acta* 2004, 348: 163-169.
- Elesber A, Lerman A, Denktas A, et al.: Pregnancy associated plasma protein-A and risk stratification of patients presenting with chest pain in the emergency department. *Int J Cardiol* 2006, 117: 365-369.
- Li XP, Zhou SH, Tang JJ, et al.: Association between plasma pregnancy-associated plasma protein a and restenosis after percutaneous coronary angioplasty. *Circ J* 2008, 72: 729-733.
- Cosin-Sales J, Kaski JC, Christiansen M, et al.: Relationship among pregnancy associated plasma protein-A levels, clinical characteristics and coronary artery disease extent in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005, 26: 2093-2098.
- Beaudeux JL, Burc L, Imbert-Bismut F, et al.: Serum plasma pregnancy-associated protein A: A potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23: 76-80.
- Mueller T, Dieplinger B, Poelz W, et al.: Increased pregnancy-associated plasma protein-A as a marker for peripheral atherosclerosis: results from the Linz peripheral arterial disease study. *Clin Chem* 2006, 52: 1096-1103.
- Iversen KK, Teisner AS, Teisner B, et al.: Pregnancy-associated plasma protein A in non-cardiac conditions. *Clin Biochem* 2008, 41: 548-553.
- Elesber AA, Conover CA, Denktas AE, et al.: Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein levels in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2006, 27: 1678-1684.
- Consuegra-Sanchez L, Petrovic I, Cosin-Sales J, et al.: Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and proform of eosinophil major basic protein (pro-MBP) levels in patients with chronic stable angina pectoris. *Clin Chim Acta* 2008, 391: 18-23.
- Brügger-Sndersen T, Øyvind H, Volker B, et al.: The effect of primary percutaneous coronary intervention as compared to tenecteplase on myeloperoxidase, pregnancy-associated plasma protein A, soluble fibrin and D-dimer in acute myocardial infarction. *Thromb Res* 2007, 119: 415-421.
- Liu ZY, Zhang JY, Sun TW, et al.: Levels of pregnancy-associated plasma protein A in patients with coronary artery disease. *Clin Invest Med* 2008, 31 (2): E85-89.
- Miedema MD, Conover CA, MacDonald H, et al.: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Elevation in Patients With Acute Coronary Syndrome and Subsequent Atorvastatin Therapy. *Am J Cardiol* 2008, 101: 35-39.
- Onder G, Capoluongo E, Cesari M, et al.: Association of Calcium Channel Blocker Use and Pregnancy-Associated Plasma Protein Among Older Adults With Hypertension: Results From the iSIRENTE Study. *J Gerontol* 2007, 62A, 11: 1274-1278.



*REDAKTOR DZIAŁU
dr hab. n. med.
Andrzej Kleinrok
Oddział Kardiologii
Samodzielny Publiczny
Szpital Wojewódzki
im. Papieża Jana Pawła II
w Zamościu*

Szanowni Państwo,

Farmakologiczna modyfikacja aktywności układu RAA jest nieodzownym elementem nie tylko terapii, ale i zapobiegania wielu chorobom układu krążenia. Aktualna wiedza o funkcji układu RAA uzasadnia i pozwala na ingerencję na jego czterech poziomach, jednak w praktyce klinicznej najczęściej stosujemy blokadę konwertazy angiotensyny lub receptora AT-1 dla angiotensyny. Dotychczas nie wykazano jednoznacznej wyższości jednej z dwu metod terapii. Mimo postępu, jaki dokonał się w ostatnich latach (m.in. badania ONTARGET, HYVET), a może dzięki niemu nadal istnieją kontrowersje dotyczące wyboru miejsca ingerencji w układ RAA.

Przedstawiona publikacja ma na celu przedstawienie argumentów przemawiających za lub przeciw stosowaniu inhibitorów ACE i sartanów. Jest w pewnym sensie kontynuacją publikacji z 2007 roku o miejscu sartanów w terapii chorób układu krążenia (KpD 2007, 8 (6): 102-111 i KpD 2007, 9 (6): 80-90). Mam nadzieję, że dane i argumentacja autorów przyczynią się do optymalnego i najkorzystniejszego wyboru terapii u konkretnego chorego. Polemika odnosi się również do kosztów leczenia. Porusza przez to problem, czy i w jakim stopniu lekarz powinien kierować się kosztami terapii. Problem jest prosty, gdy nie ma alternatywy (jedyny preparat), a korzyści dla chorego są niewątpliwe. Staje się trudniejszy, gdy możemy dokonać wyboru. W tej sytuacji lekarz powinien być rzecznikiem pacjenta, a nie firm farmaceutycznych. Dodatkowy problem stwarzają listy refundacyjne. Przedstawiciele firm farmaceutycznych często operują argumentem „cena dla pacjenta”, a lekarz często nie pamięta, że refundacja jest dokonywana z tego samego źródła, z którego utrzymywane są wszystkie jednostki ochrony zdrowia. Życzę przyjemnej lektury.

Andrzej Kleinrok