

Zastosowanie osoczowego białka typu A związanego z ciążą w diagnostyce powikłań spowodowanych pęknięciem blaszki miażdżycowej

Diagnostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein A in atherosclerotic plaque rupture complications

Joanna Dudziak^{1,2}, Marcin Majewski², Olga Jerzykowska², Lech Torliński¹

¹Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

²Oddział Kardiologiczny, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia, Poznań

Post Kardiol Interw 2011; 7, 4 (26): 302–310

DOI: 10.5114/pwki.2011.25790

Słowa kluczowe: osoczowe białko typu A związane z ciążą (PAPP-A), niestabilna blaszka miażdżycowa, ostry zespół wieńcowy
Key words: pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), vulnerable plaque, acute coronary syndrome

Wstęp

Ze względu na dużą częstość występowania czynników ryzyka oraz starzenie się populacji choroba niedokrwien-
na serca (ChNS) jest nadal najczęstszą przyczyną zgonów
w Polsce i na świecie. Szacuje się, że w większości krajów
europejskich chorobę wieńcową stwierdza się u 20 000–
40 000 osób na milion mieszkańców. Według Światowej
Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO)
liczba zgonów z powodu ChNS zwiększy się z 7 100 000
w 2002 roku do 11 000 000 w 2020 roku. Występowanie
duszniczy bolesnej u mężczyzn między 45. a 54. rokiem życia
wzrasta z 2% do 5%, a między 65. a 74. rokiem życia z 11%
do 20%. U kobiet natomiast ChNS w odpowiednich prze-
działach wiekowych występuje z częstością 0,5–1%
i 10–14%. Po 75. roku życia częstość występowania choro-
by wieńcowej jest porównywalna u obu płci [1]. U więk-
szości chorych ze stabilną dusznicą (ang. *stable angina*, SA)
rokowanie jest dobre, roczna śmiertelność mieści się w gra-
nicach 0,6–2,6% (badania: INVEST – *The International Vera-*
pamil-Trandolapril Study, TIBET – *Total Ischaemic Burden*
European Trial) [2, 3]. Warto zaznaczyć, że u mężczyzn czę-
sto pierwszym objawem choroby wieńcowej są ostre zespo-
ły wieńcowe (OZW) – 68% przypadków, u kobiet natomiast
SA (56% przypadków) [4].

Ostre zespoły wieńcowe nadal są główną przyczyną
zachorowalności i śmiertelności w krajach wysoko rozwiniętych. Skala problemu została potwierdzona w licznych

badaniach z randomizacją (POLSCREEN, EUROACTION,
Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Serca –
POLCARD, DART – *Diet and reinfarction trial*, GISSI – *Grup-*
po Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto
Miocardico) [5–8]. Z danych prezentowanych na stronie
Ogólnopolskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych
PL-ACS wynika, że w naszym kraju liczba hospitalizacji
z powodu OZW w 2008 roku wyniosła 229 247 – dane te
pochodzą ze 106 ośrodków. Chociaż w ostatnich latach
obserwuje się ogromny postęp w zakresie leczenia scho-
rzeń układu sercowo-naczyniowego, nadal część pacjen-
tów z OZW umiera, ponieważ leczeni są zbyt późno, aby
uzyskać optymalny efekt terapii. Śmiertelność szpitalna
w przebiegu zawału serca z uniesieniem odcinka ST (ang.
ST elevation myocardial infarction, STEMI) wyniosła 5,9%,
zawału serca bez uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST ele-*
vation myocardial infarction, NSTEMI) – 4,9%, natomiast
u pacjentów z dławicą niestabilną (ang. *unstable angina*,
UA) – 0,8% [9]. Przyczyną tego zjawiska jest niejedno-
krotnie późna diagnoza, zwłaszcza u pacjentów bez wcześ-
niejszych objawów ChNS. Wśród osób, które poddano
leczeniu inwazyjnemu, odnotowano 0,6–4,2-procentową
śmiertelność szpitalną. Co więcej, według danych z Reje-
stru PL-ACS, w 2-letniej obserwacji śmiertelność osób
z NSTEMI leczonych inwazyjnie była istotnie statystycznie
większa niż w grupie osób ze STEMI leczonych w ten sam
sposób (26% vs 23%) [9]. Zasadniczymi różnicami pomię-

Adres do korespondencji/Corresponding autor:

dr n. med. Joanna Dudziak, Oddział Kardiologiczny Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia, ul. Szkolna 8/12, 61-833 Poznań, Polska, tel.: 503 590 222, e-mail: michalin_a@wp.eu

Praca wpłynęła: 3.10.2011, przyjęta do druku: 28.10.2011.

dzy tymi pacjentami były czas, w jakim postawiono ostateczną diagnozę, obecność dodatkowych schorzeń w tej grupie chorych (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) oraz opóźnienie interwencji naczyniowej [9]. Zgodnie z definicją zawału serca z 2000 roku, powtórzoną i rozbudowaną w 2007 roku, biochemiczne markery martwicy kardiomyocytów (troponiny sercowe – cTn, masa izoformy MB kinazy keratynowej – CK-MB mass) są podstawowym kryterium rozpoznania zawału serca, jeśli zwiększenie ich stężenia nastąpiło w sytuacji klinicznej odpowiadającej niedokrwieniu miokardium. U 40–60% chorych z potwierdzonym OZW wstępne wyniki cTn są ujemne. Część z nich uzyskuje się u pacjentów we wczesnej fazie zawału serca, przed uwolnieniem wykrywalnego stężenia cTn, a część u osób z UA. Różnicowanie tych dwóch grup jest poważnym problemem decyzyjnym w ramach szpitalnej izby przyjęć. Ostry zespół wieńcowy najczęściej, bo w około 70%, jest skutkiem miażdżycy tętnic wieńcowych, a ściślej mówiąc – przejścia stabilnej blaszki miażdżycowej w postać niestabilną. Uszkodzenie pokrywy włóknistej jest skutkiem aktywacji procesu zapalnego. Ze względu na rolę procesu zapalnego w patogenezie miażdżycy i destabilizacji zmian miażdżycowych oznaczanie markerów destabilizacji blaszek w surowicy może stanowić istotny etap diagnostyki OZW.

Osoczone białko typu A związane z ciążą jako nowy marker niestabilnej blaszki miażdżycowej

Koncepcja potencjalnej roli osoczonego białka typu A związanego z ciążą (ang. *pregnancy-associated plasma protein A*, PAPP-A) jako nowego markera niestabilnej blaszki miażdżycowej zrodziła się, gdy stwierdzono jego obecność w niestabilnych blaszkach miażdżycowych pacjentów zmarłych nagle z powodów sercowo-naczyniowych [10]. Rola PAPP-A w destabilizacji blaszki miażdżycowej wciąż jednak pozostaje nieznana. Wolna forma tego białka wykazuje właściwości metaloproteiny i różni się od kompleksów PAPP-A spotykanego we krwi kobiet ciężarnych. Co więcej, PAPP-A związane z błoną komórkową ma właściwości proteolityczne, natomiast traci je po internalizacji [11]. Aktywność enzymatyczna PAPP-A jest skierowana na białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 4 i 5 (ang. *insulin-like growth factor-binding protein-4 and -5*, IGFBP-4 i -5) i prowadzi do uwolnienia insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1) [12, 13]. Badania *in vitro* wykazały, że IGF-1 może pełnić funkcję proaterogenną. Aktywując makrofagi, indukuje ich chemotaksję, wychwytywanie utlenionych lipoprotein o małej gęstości (ang. *oxidized low density lipoproteins*, oxLDL) i produkcję cytokin prozapalnych [14, 15]. Jednocześnie pojawiają się prace wskazujące na ochronną rolę IGF-1, które udowadniają jego efekt przeciwzapalny, antyoksydacyjny, stabilizujący śródbłonek i blaszkę miażdżycową [16–18]. Mając na uwadze powyższe informacje, należy zadać pytanie, czy PAPP-A jest przyczyną destabilizacji blaszki miażdżycowej

lub odwrotnie: czy nasilony stan zapalny i niedotlenienie mięśnia sercowego są bodźcem do produkcji i uwolnienia PAPP-A w celu stabilizacji blaszki oraz wywołania efektów naprawczych. Obserwowany w większości prac oryginalnych wzrost stężenia PAPP-A, niezależnie od stężenia troponin, sugeruje, że stymulacja produkcji tego białka nie może być przypisana martwicy mięśnia sercowego [10].

Wartość diagnostyczna osoczonego białka typu A związanego z ciążą w ostrym zespole wieńcowym

Przydatność diagnostyczną PAPP-A badali m.in. Khosravi i wsp., którzy zaobserwowali większe stężenia tego białka w grupie osób z OZW w porównaniu z grupą kontrolną [19]. Elsber i wsp. w analizie wieloczynnikowej dotyczącej 59 pacjentów zgłaszających się do izby przyjęć z bólem w klatce piersiowej wykazali, że stężenie PAPP-A było istotnie większe w grupie, w której rozpoznano ostatecznie OZW [20]. W niedużym badaniu Dominguez-Rodriguez i wsp. nie wykazali statystycznie istotnego wzrostu PAPP-A mierzonego w 6,3 ± 2,8 godziny od początku bólu w grupie osób z NSTEMI w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (1,29 mIU/l vs 1,24 mIU/l). W analizie wyników tego badania przeprowadzonej przez innych naukowców ustalono, że na ten zaskakujący wynik wpłynęły najprawdopodobniej mała liczebność grupy oraz nieprawidłowo dobrane testy statystyczne [21]. Lund i wsp. w swoich badaniach określili kinetykę uwalniania PAPP-A. Największe wartości notowano w 1. godzinie po przyjęciu, a następnie obserwowano szybką redukcję stężenia tego białka w następnych 3 godzinach. Wartości prawidłowe stwierdzano po 12 godzinach od przyjęcia [22]. Brügger-Andersen i wsp. zanotowali dwufazowe uwalnianie PAPP-A. Pierwszy szczyt wynikał z uszkodzenia blaszki miażdżycowej, natomiast kolejny następował po leczeniu zarówno trombolitycznym, jak i inwazyjnym [23]. Diagnostyczną ocenę tego białka przeprowadzili również Hájek i wsp., którzy wykazali zwiększenie stężenia PAPP-A w STEMI, NSTEMI i UA. Dodatkowo w 50% przypadków NSTEMI PAPP-A występowało w dużych stężeniach, podczas gdy wynik cTnI był jeszcze ujemny [24]. Iversen i wsp. zaprojektowali badanie, w którym PAPP-A oznaczano obok cTnT i CK-MB u 354 pacjentów ze STEMI poddanych pierwotnej przeszłokornej angioplastyce wieńcowej (ang. *percutaneous coronary interventions*, PCI) przy przyjęciu (średni czas od początku bólu – 7,5 godziny), po 6 godzinach, do momentu wyraźnej tendencji spadkowej cTnT i CK-MB. Stężenie PAPP-A osiągnęło istotnie statystycznie większe wartości u pacjentów ze STEMI w porównaniu z grupą zdrowych krwiodawców (27,6 mUI/l vs 4 mUI/l). Czutość tego białka w 2. godzinie wynosiła 93% i przewyższyła czutość standardowych markerów zawału serca (CK-MB – 60%, cTnT – 61%). W podsumowaniu autorzy ustalili, że najlepsze okno czasowe dla oznaczeń PAPP-A mieści się w pierwszych 6 godzinach od początku objawów oraz do 2 godzin po PCI. W tym okresie PAPP-A jest czulszym narzędziem diagnostycznym niż

konwencjonalne markery martwicy [25]. Qin i wsp. oraz Schoos i wsp. wykazali natomiast, że wzrost PAPP-A różni się pomiędzy pacjentami z OZW, a okno diagnostyczne mieści się w przedziale 2–30 godzin od początku bólu [26, 27]. Lund i wsp. doszli do wniosku, że kinetyka PAPP-A zależy od początku i czasu trwania reperfuzji [22]. W tabeli 1. przedstawiono charakterystykę najważniejszych badań z PAPP-A.

Wartość prognostyczna osoczowego białka typu A związanego z ciążą

Troponiny są czutym i specyficznym markerem martwicy mięśnia sercowego. Mają także dużą wartość prognostyczną zwiększonego ryzyka zgonu w okresie szpitalnym i pozaszpitalnym. Stratyfikacja ryzyka pacjentów z OZW z ujemnym wynikiem pomiaru troponin nadal pozostaje wyzwaniem dla naukowców. Blisko 2/3 osób z OZW bez uniesienia odcinka ST ma prawidłowe wartości troponin, a więcej niż połowa spośród nich niespecyficzne zmiany w elektrokardiogramie (EKG). Warto przytoczyć wyniki badań grupy Elsber i wsp., którzy jako pierwsi ocenili oni prognostyczne znaczenie PAPP-A u osób z ChNS. Białko to było niezależnym od tradycyjnych czynników ryzyka (rozległości zmian miażdżycowych i frakcji wyrzutowej) predyktorem śmiertelności ogólnej i OZW w obserwacji 5-letniej [28]. Rolę PAPP-A jako markera ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowych w populacji pacjentów z dużym prawdopodobieństwem wystąpienia OZW, ale z ujemnymi Tn przez pierwsze 24 godziny trwania bólu badali m.in. Lund i wsp. Heeschen i wsp. Sześciomiesięczna obserwacja pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną i zwiększonymi stężeniami PAPP-A (2,9 mIU/l) potwierdziła prognostyczną wartość tego białka dla zawału serca, nagłego zgonu sercowego oraz potrzeby rewaskularyzacji [29]. W innym badaniu Lund i wsp. poczynili dłuższą – 12-miesięczną – obserwację u pacjentów ze STEMI. Osoby, u których przy przyjęciu stwierdzono stężenie PAPP-A powyżej 10 mIU/l, były w grupie ryzyka zgonu lub ponownego zawału serca [22]. Analiza podgrupy z badania CAPTURE (*Chimeric c7E3 Anti-platelet Therapy in Unstable Angina Refractory to standard treatment trial*) wykazała, że PAPP-A było czynnikiem predykcyjnym twardych punktów końcowych, tj. zgonu lub kolejnego zawału. Heeschen i wsp. w grupie 547 pacjentów z angiograficznie potwierdzoną chorobą naczyń wieńcowych zauważyli związek między wyjściowym stężeniem PAPP-A przekraczającym 12,6 mIU/l a zgonem sercowym i zawałem serca w ciągu 72 godzin, 30 dni i 6 miesięcy. Wzrost stężenia PAPP-A nie zależał od obecności TnT, markerów zapalenia i aktywacji płytek krwi, co dowodzi, że stężenie tego białka nie zwiększa się w odpowiedzi na martwicę [30]. Znaczenie prognostyczne PAPP-A oceniano również w grupie osób z SA. W badaniu Consuegra-Sanchez i wsp. z udziałem 663 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową stężenie powyżej 4,8 mIU/l było niezależnym predyktorem umieralności ogólnej, wystąpienia OZW oraz zaawansowania zmian miażdżycowych w obserwacji długoletniej (mediana

8,8 roku) [31]. Na możliwość wykorzystania PAPP-A do wspomagania diagnostyki niestabilnych zmian oraz wykorzystania prognostycznych właściwości tego białka u pacjentów ze stabilną dławicą wskazują również Schulz i wsp. Średnie wartości PAPP-A w badanej grupie wynosiły 1,76 mIU/ml i nie różnicowały pacjentów w zależności od zmian w tętnicach wieńcowych. Wartości powyżej 2,7 mIU/ml wskazywały natomiast, że PAPP-A jest markerem prognostycznym zgonu (HR 4,73, 95% CI 1,46–15,31, $p = 0,01$), zgonu i zawału niezakończonych zgonem (HR 4,01, 95% CI 1,58–10,13, $p = 0,003$) oraz zgonu, zawału niezakończonych zgonem i konieczności hospitalizacji (HR 1,96, 95% CI 1,03–3,70, $p = 0,04$). W tym badaniu PAPP-A było markerem niezależnym od stężenia troponiny I mierzonej metodą o dużej czułości [32].

Wartość prognostyczna osoczowego białka typu A związanego z ciążą dla miażdżycy tętnic wieńcowych

Jednym z najważniejszych czynników prognostycznych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową jest rozległość zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. W przewlekłej ChNS duże stężenia PAPP-A korelują z nasileniem zmian miażdżycowych. W badaniach dotyczących populacji 643 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową Cosin-Sales i wsp. wykazali, że większe stężenia tego białka ($6,45 \pm 2,58$ mIU/l) identyfikowały osoby z chorobą wielu naczyń. U pacjentów z chorobą jednego naczynia lub bez miażdżycy występowały istotnie mniejsze stężenia PAPP-A ($5,49 \pm 1,54$ i $4,62 \pm 1,17$ mIU/l), wartości te nie przekraczały jednak punktu odcięcia dla OZW. Stężenie PAPP-A powyżej 4,5 mIU/l wskazywało na obecność zwężeń ponad 50% zwężenia średnicy naczynia z czułością i specyficznością odpowiednio 45% i 84% [33]. W innym badaniu ta sama grupa wykazała, że stosunek PAPP-A/proMBP jest niezależnym czynnikiem wskazującym na obecność złożonych blaszek miażdżycowych w analizie wieloczynnikowej [34]. Deng Xue-jun i wsp. badali korelację stężenia PAPP-A i białka C-reaktywnego oznaczanego metodą o dużej czułości (ang. *high-sensitive C reactive protein*, hsCRP) z Gensini SCORE u 45 pacjentów z OZW i 20 pacjentów z SA. Grupa osób z OZW osiągnęła istotnie większe wartości PAPP-A i hsCRP w porównaniu z osobami z SA i 20 zdrowymi pacjentami (OZW: $36,22 \pm 12,64$ mIU/l, $3,23 \pm 1,57$ mg/l; SA: $15,31 \pm 7,65$ mIU/l, $1,04 \pm 0,51$ mg/l, grupa kontrolna: $13,15 \pm 3,37$ mIU/l, $0,60 \pm 0,42$ mg/l). Wykazano korelację hsCRP z Gensini SCORE, nie obserwowano natomiast takiej zależności dla PAPP-A. Wyniki badań Liu i wsp. również nie potwierdziły korelacji pomiędzy PAPP-A i Jenkins SCORE (metoda oceniająca zaawansowanie miażdżycy w koronarografii) u pacjentów z OZW [35]. Interpretacja powyższych wyników może wskazywać na fakt, że klasyczna koronarografia nie jest badaniem odzwierciedlającym charakter blaszki miażdżycowej, tj. jej podatność na uszkodzenie, a jedynie obecność zwężenia światła na przebiegu tętnicy wieńcowej przez koncentryczne zmiany miaż-

Tabela 1. Podsumowanie wybranych badań klinicznych nad zastosowaniem PAPP-A w diagnostyce OZW
Table 1. Summary of selected studies about PAPP-A usefulness in ACS diagnosis

Źródło	Grupy pacjentów	Czas pobrania próbki	Producent testu PAPP-A	Stężenie (zakres) PAPP-A
Bayes-Genis i wsp. (2001) [10]	17 z MI, 20 z UA, 19 osób z SA, 13 z grupy kontrolnej	przy koronarografii	Bayes-Genis	MI 20,6 (9,2–46,6) mIU/l, UA 14,9 (6,3–63,4) mIU/l, SA 8,4 (4,4–22,5) mIU/l, grupa kontrolna 7,4 (3,8–10,4) mIU/l
Brügger-Andersen i wsp. (2007) [23]	20 ze STEMI – PCI, 18 ze STEMI – tromboliza	przed koronarografią, zaraz po PCI, 90 minut po trombolizie	DSL	przed PCI 0,62 (0,3–8,12) mIU/l, po PCI 4,26 (2,24–9,20) mIU/l, przed trombolizą 1,03 (0,31–14,71) mIU/l, po trombolizie 8,78 (0,79–36,79) mIU/l
Brügger-Andersen i wsp. (2008) [45]	298 z MI	4–6 dni po przyjęciu	DSL	0,5 (0,3–0,7) mIU/l
Dominguez-Rodriguez i wsp. (2005) [21]	80 z MI, 80 z grupy kontrolnej	przy przyjęciu, przed leczeniem	DRG	MI 1,29 (SEM 0,02) mIU/l, grupa kontrolna 1,24 (SEM 0,07) mIU/l
Elesber i wsp. (2007) [20]	59 z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem OZW; diagnoza ostateczna: 19 z OZW, 40 z bólem niewieńcowym	przy przyjęciu	DSL	OZW 2,0 (1,2–4,9) mIU/l, ból niewieńcowy 1,2 (0,7–1,6) mIU/l
Furenes i wsp. (2009) [46]	20 z STEMI, 10 z SA	SA przed PCI wszyscy w 3. i 12. godzinie, 1, 3, 5, 7 i 14 dni po PCI	DRG	SA przed PCI 5,90 ng/ml, SA po 3 godzinach 9,48 ng/ml, STEMI po 3 godzinach 7,62 ng/ml
Hájek i wsp. (2008) [24]	66 z STEMI, 35 z NSTEMI, 21 z UA, 110 z SA, 51 z grupy kontrolnej	podczas koronarografii lub przy przyjęciu	BRAHMS Kryptor	STEMI 17,75 (0,14–6,8) mIU/l, NSTEMI 14,3 (0,12–3,0) mIU/l, UA 11,4 (0,6–8,3) mIU/l, SA 8,1 (0,1–6,4) mIU/l, grupa kontrolna 7,5 (0,1–4,2) mIU/l
Heeschen i wsp. (2005) [30]	547 z koronarograficznie potwierdzonym OZW, 644 z bólem w klatce piersiowej; diagnoza ostateczna: 323 z NSTEMI-ACS, 105 z SA, 19 z NS, 197 bez ChNS	8,7 ±4,9 godziny od początku bólu – pierwszy kontakt, przy przyjęciu, przed leczeniem	Roche	9,3 (0,2–105,4) mIU/l, OZW 4,9 (0,1–362,5) mIU/l, SA 1,9 (0,1–113,9) mIU/l, bez ChNS 1,4 (0,1–54,1) mIU/l
Iversen i wsp. (2008) [25]	354 z STEMI – PCI	przy przyjęciu 0,8 (0,1–13,7) godziny po PCI, co 6–8 godzin do redukcji markerów martwicy	Rossen	przy przyjęciu 12,1 (2,0–224,2) mIU/l, 2. próbka 2,2 (2,0–31,5) mIU/l, 3. próbka 2,0 (2,0–20,2) mIU/l
Iversen i wsp. (2009) [47]	123 dużego ryzyka wystąpienia NSTEMI-ACS, 415 małego ryzyka wystąpienia NSTEMI-ACS	przy przyjęciu, co 6–8 godzin do redukcji markerów martwicy	Rossen	63% dużego ryzyka wystąpienia NSTEMI-ACS > 4 mIU/l, 49% małego ryzyka wystąpienia NSTEMI-ACS > 4 mIU/l
Karsak i wsp. (2009) [48]	320 z ostrym bólem w klatce piersiowej	najszybciej jak to było możliwe PAPP-A, kolejne próbki dla cTnI	DSL	pik PAPP-A u pacjentów leczonych heparyną 4,03 (1,95–9,84) mIU/l, u pacjentów nieleczonych heparyną 1,56 (1,79–1,97) mIU/l, nieleczeni heparyną pacjenci z ujemnym wynikiem cTnI: zmienne hscTnI 1,88 (1,06–3,66) mIU/l, stałe hscTnI 1,29 (0,86–2,27) mIU/l

Tabela 1. Cd.
Table 1. Cont.

Źródło	Grupy pacjentów	Czas pobrania próbki	Producent testu PAPP-A	Stężenie (zakres) PAPP-A
Khosravi i wsp. (2002) [19]	71 pacjentów kardiologicznych (3 próbki seryjne), 47 z grupy kontrolnej	nie określono	DSL	pacjenci z pozytywnym wynikiem cTnT 3,89 (0,01–97,0) mIU/l, pacjenci z pozytywnym wynikiem CK-MB 4,47 (0,31–16,5) mIU/l, pacjenci z negatywnym wynikiem CK-MB 1,07 (BDL – 4,99) mIU/l
Laterza i wsp. (2004) [49]	346 z objawami OZW	po przyjęciu	DSL	MI 2,14 (SEM 0,39) mIU/l, bez MI 0,77 (SEM 0,08) mIU/l
Liu i wsp. (2008) [35]	12 ze STEMI, 15 z UA, 15 z SA, 16 z grupy kontrolnej, 24 ze STEMI i UA leczonych PCI	OZW 30 minut przed PCI, SA 4 godziny przed i 4 godziny po PCI	Bayes-Genis	STEMI 16,9 ±10,3 mIU/l, UA 15,2 ±10,5 mIU/l, SA 8,5 ±3,1 mIU/l, grupa kontrolna 8,4 ±2,0 mIU/l, przed PCI 15,1 ±10,0 mIU/l, po PCI 19,9 ±10,1 mIU/l
Lund i wsp. (2003) [29]	136 z ujemnym wynikiem cTnI, OZW	przy przyjęciu, po 6–12 godzinach, po 24 godzinach	Qin	przy przyjęciu 2,3 (1,6–3,0) mIU/l, pik: przy wypisie 2,35 (1,6–2,9) mIU/l, w szpitalu 3,3 (2,1–6,5) mIU/l
Lund i wsp. (2006) [22]	62 ze STEMI (14 pobrań)	przy przyjęciu, po 6–12 godzinach 24. i 48. godzinie (+1, 2, 4 godziny)	Qin	częste pobieranie próbek: przy przyjęciu 8,0 (3,7–12,2) mIU/l, 1. godzina 11,6 (4,7–18,8) mIU/l, 12 godzin 4,7 (3,0–6,3) mIU/l
McCann i wsp. (2008) [50]	415 z bólem w klatce piersiowej, 73 ze STEMI, 125 z NSTEMI, 124 z UA, 93 z bólem niesercowym	przy przyjęciu, przed trombolizą i leczeniem antykoagulantami	Demeditec	MI 6,7 (2,6–12,4) ng/ml, bez MI 5,0 (1,7–11,0) ng/ml
McCann i wsp. (2009) [51]	550 z bólem w klatce piersiowej	przy przyjęciu, przed trombolizą i leczeniem antykoagulantami	Demeditec	zgon lub MI w 1. roku 6,7 (2,6–12,4) ng/ml, bez niekorzystnych zdarzeń 6,3 (2,2–12,4) ng/ml
Qin i wsp. (2002) [26]	14 z MI, 1 z UA	przy przyjęciu, po 1, 2, 4, 6, 24, 48, 72 godzinach	Qin	duży rozrzut wyników 1–30 mIU/l
Rossen i wsp. (2007) [52]	14 ze STEMI – PCI, 20 z NSTEMI, 103 z grupy kontrolnej	NSTEMI 17–93 godzin od początku bólu, STEMI 4–10 godzin od początku bólu	Rossen	STEMI 4,5–49,8 mIU/l, NSTEMI < 3,3–18,9 mIU/l, grupa kontrolna < 3,3–4,8 mIU/l
Sanchis i wsp. (2008) [53]	422 z ujemnym wynikiem cTnI, NSTEMI-ACS	12–24 godzin od przyjęcia	DSL	1,2 (0,6–2,5) mIU/l
Schoos i wsp. (2009) [27]	19 ze STEMI (17 – PCI), 13 pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia NSTEMI-ACS, 8 pacjentów z małym ryzykiem wystąpienia NSTEMI-ACS	2. godzina po PCI lub przy przyjęciu	Rossen	mediana w STEMI (PCI) 23,2 mIU/l, NSTEMI-ACS dużego ryzyka 15,3 mIU/l, NSTEMI-ACS małego ryzyka 6,35 mIU/l

MI (ang. myocardial infarction) – zawał serca, UA (ang. unstable angina) – dusznica bolesna niestabilna, SA (ang. stable angina) – dusznica bolesna stabilna, PCI (ang. percutaneous coronary intervention) – pierwotna przezskórna angioplastyka wieńcowa, PAPP-A (ang. pregnancy-associated plasma protein A) – osoczowe białko typu A związane z ciążą, OZW – ostry zespół wieńcowy, STEMI (ang. ST-elevation myocardial infarction) – zawał serca z uniesieniem odcinka ST, NSTEMI (non ST-elevation myocardial infarction) – zawał serca bez uniesienia odcinka ST, NSTEMI-ACS (ang. non-ST-elevation acute coronary syndrome) – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, ChNS – choroba niedokrwienna serca, NS – niewydolność serca, cTnT – sercowa izoforma troponiny T, cTnI – sercowa izoforma troponiny I, BDL (ang. below detection limit) – poniżej progu detekcji, SEM (ang. standard error of the mean) – błąd standardowy

dżycowe, natomiast PAPP-A wskazuje raczej na obecność blaszek gotowych do pęknięcia niż nasilenie miażdżycy.

Wpływ leczenia na stężenie osoczowego białka typu A związanego z ciążą

Zaobserwowano również, że u osób z zawałem serca stężenie PAPP-A zwiększa się 6–8 razy po leczeniu reperfuzyjnym metodą PCI i po trombolizie. Największe wzrosty stężenia PAPP-A odnotowywano bezpośrednio po PCI, co potwierdza pochodzenie tego białka z blaszek miażdżycowych. Wydaje się również, że PAPP-A może mieć znaczenie prognostyczne w ocenie ryzyka restenozy po PCI. Li i wsp. wykazali, że pacjenci, u których stężenie PAPP-A wynosiło powyżej 12,51 mIU/l, mieli dwukrotnie częściej restenozę niż osoby z grupy o mniejszych wartościach PAPP-A [36]. Zbadano również wpływ leczenia atorwastatiną na stężenie PAPP-A [37]. Cosin-Sales i wsp. odnotowali statystycznie istotną redukcję stężenia PAPP-A w grupie pacjentów z SA przyjmujących statynę w porównaniu z grupą osób z SA nieprzyjmujących leków z tej grupy [33]. Pojawiają się jednak prace, w których nie wykazano podobnych rezultatów [38]. Onder i wsp. zbadali kinetykę PAPP-A u starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których stosowano miesięczną terapię antagonistami wapnia, i stwierdzili istotne zmniejszenie stężenia tego białka w porównaniu z wartościami wyjściowymi [39].

Podsumowując – skomplikowane zależności pomiędzy IGF-I, IGFBP, PAPP-A i stabilizacją blaszki miażdżycowej podlegają stałej eksploracji, a receptor IGF bądź samo PAPP-A może się stać ważnym celem terapeutycznym.

Osoczowe białko typu A związane z ciążą w schorzeniach pozasercowych

Wartość diagnostyczną PAPP-A oceniano również w sytuacjach klinicznych innych niż niedokrwienie mięśnia sercowego. Białko to jest obiecującym markerem miażdżycy

tętnic obwodowych. Wzrost PAPP-A zaobserwowano u osób z izo- i hiperechogennymi blaszkami w tętnicach szyjnych ($10,32 \pm 2,72$ mIU/ml) [40]. Pojawiły się również doniesienia o przydatności PAPP-A w diagnostyce biochemicznej udarów mózgu. Sangiorgi i wsp. w grupie 72 osób z objawami niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (TIA, udar) uzyskał stężenia PAPP-A 2–4-krotnie większe w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie PAPP-A pozytywnie korelowało z nasileniem stanu zapalnego w blaszce miażdżycowej (liczba komórek zapalnych na 1 mm^3), natomiast korelacja odwrotna dotyczyła grubości czapy włóknistej blaszki miażdżycowej [41]. Potwierdzenie zastosowania PAPP-A i markerów zapalenia (hsCRP, interleukina 6) w diagnozie TIA i udarów mózgu znaleźli w pracy także Setacci i wsp. Osoczowe białko typu A związane z ciążą okazało się również dobrym predyktorem wskaźnika kostka–ramię i grubości kompleksu *intima media* tętnic szyjnych u pacjentów z cukrzycą i hipercholesterolemią [42]. W tym badaniu wzrost stężenia PAPP-A mógł jednak wynikać z obecności niemych klinicznie niestabilnych blaszek miażdżycowych, a nie tylko z cukrzycy. Interesujące wyniki uzyskano w analizie grupy osób z udarami. U pacjentów z potwierdzoną miażdżycą tętnic wieńcowych i udarem niedokrwinnym oraz osób z udarem krwotocznym występowało znamienne większe stężenie PAPP-A w porównaniu z grupą osób z udarem niedokrwinnym bez choroby wieńcowej [43]. Białko to wykryto również we krwi osób dializowanych. Autorzy pracy stwierdzili, że przyczyną tego stanu może być obecność przewlekłego procesu zapalnego. W założeniach badania nie wykluczono jednak osób z ChNS. Badanie oceniające wpływ chorób pozasercowych na stężenie PAPP-A zaprojektowali Iversen i wsp. Analizowano łącznie 1448 pacjentów powyżej 40. roku życia, z oddziału chirurgicznego, ortopedycznego, internistycznego (choroby przewodu pokarmowego, hematologiczne, onkologiczne, reumatyczne, nefrologiczne, płucne, endokrynologiczne, neuro-

Tabela 2. Znaczenie PAPP-A [54]

Table 2. The usefulness of PAPP-A [54]

Patomechanizm	Histopatologia	Klinika
<ul style="list-style-type: none"> • aktywność metaloproteinazy • odszczepianie IGFBP-4 i IGFBP-5 • uwalnianie IGF • aktywacja makrofagów • chemotaksja • wychwytywanie LDL • uwalnianie cytokin prozapalnych • rozpad macierzy pozakomórkowej • utrzymywanie prawidłowej funkcji śródbłonna • stabilizacja blaszki miażdżycowej • efekt przeciwapalny • efekt antyoksydacyjny 	<ul style="list-style-type: none"> • zidentyfikowana w pękniętych blaszkach miażdżycowych (immunochemia) • ekspresja w mięśniach gładkich uszkodzonych naczyń <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i> • pozytywna korelacja z liczbą komórek zapalnych w blaszkach tętnic szyjnych 	<ul style="list-style-type: none"> • marker obecności i rozległości miażdżycy tętnic wieńcowych i obwodowych • marker obecności blaszek „złożonych” • marker niekorzystnego rokowania – SA • marker złej prognozy z OZW – dane sprzeczne • pomocny w diagnozie OZW – dane sprzeczne • różnorodna kinetyka w zależności od badania

IGFBP-4, -5 (ang. insulin-like growth factor-binding protein 4 and 5) – białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 4 i 5, IGF-I (ang. insulin-like growth factor) – insulinopodobny czynnik wzrostu, LDL (ang. low density lipoproteins) – lipoproteiny o małej gęstości, SA (ang. stable angina) – stabilna dusznica bolesna, OZW – ostry zespół wieńcowy

logiczne, infekcyjne, sepsa, przewlekła niewydolność serca). Osoczowe białko typu A związane z ciążą w stężeniach powyżej progu detekcji (> 4 mIU/l) wykrywano zaledwie u 19,2% pacjentów. Mediana stężeń wynosiła 6,3 mIU/l, a maksimum 10 mIU/l – 0,7%. U pacjentów tych występowały niewiele większe stężenia potasu, ponadto cechowali się oni większą śmiertelnością w rocznej obserwacji. We wnioskach napisano, że żadne z badanych schorzeń pozasercowych nie spowodowało istotnego wzrostu stężenia PAPP-A, co świadczy o wysokiej swoistości tego białka dla miażdżycy [44].

Podsumowując – wydaje się, że PAPP-A jest markerem sugerującym obecność niestabilnej blaszki miażdżycowej ze słabą zdolnością różnicowania jej lokalizacji. W połączeniu z wywiadem i objawami klinicznymi białko to stosunkowo dobrze wyróżnia pacjentów zagrożonych wystąpieniem OZW i udarów mózgu. W takim ujęciu PAPP-A cechuje się dużą czułością i może być wykorzystane jako test do wykluczenia OZW u pacjentów z trudnym do różnicowania bólem w klatce piersiowej i niejednoznacznym zapisem EKG. W tabeli 2. zamieszczono ogólną charakterystykę PAPP-A.

Podsumowanie

Testy diagnostyczne uszkodzenia mięśnia sercowego obejmują: EKG, echokardiografię, pomiar markerów uwalnianych z obumarłych kardiomiocytów, takich jak: izoforma MB kinazy kreatynowej, troponina I i troponina T.

Włączenie do procesu diagnostycznego testów erozji blaszki miażdżycowej – PAPP-A, mogłoby się przyczynić do lepszej stratyfikacji ryzyka u chorych z podejrzeniem OZW, szczególnie w wypadku ujemnych wartości troponin. Duże stężenie krążącego w osoczu PAPP-A pojawia się we wczesnych etapach destabilizacji blaszki miażdżycowej, kiedy to wciąż można zapobiec uszkodzeniu mięśnia sercowego. Brak czułego testu diagnostycznego oznaczania formy wolnej jest wciąż ograniczeniem dla zastosowania PAPP-A w praktyce klinicznej. Również wyniki badań opartych na odmiennej metodologii nie są porównywalne, co ma przełożenie na brak jednoznacznego punktu odcięcia w diagnostyce. W przyszłości jednak dzięki PAPP-A istniałaby możliwość zarezerwowania najbardziej agresywnej, a co za tym idzie – najdroższej terapii dla pacjentów, którzy odniosą z niej potencjalnie największe korzyści.

Piśmiennictwo

- Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow R. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 8. wyd. Saunders 2008.
- Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17: 104-112.
- Pepine CJ, Hanberg EM, Cooper DeHoff RM i wsp. A calcium antagonist vs non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-2860.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D i wsp. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-1381.
- Ogólnopolski Program Prewencji Choroby Wieńcowej Polscreen. Cieśliński A (red.). Termedia, Poznań 2006.
- Wood D, Kotseva K, Connolly S. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1999-2012.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF i wsp. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-761.
- Marchioli R, Barzi F, Bomba E i wsp. Early protection against sudden death by omega-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. Time course analysis of the results of the (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-1903.
- www.rejestrozw.republika.pl.
- Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1022-1029.
- Conover C, Harrington SC, Bale LK i wsp. Surface association of pregnancy associated plasma protein-A accounts for its colocalization with activated macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H994-H1000.
- Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT i wsp. 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 USA* 1999; 96: 3149-3153.
- Laursen LS, Overgaard MT, Soe R i wsp. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Lett* 2001; 504: 36-40.
- Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. Insulin-like growth factor axis: a review of atherosclerosis and restenosis. *Circulation Res* 2000; 86: 125-130.
- Renier G, Clement I, Desfaits AC i wsp. Direct stimulatory effect of insulin-like growth factor-I on monocyte and macrophage tumor necrosis factor-alpha production. *Endocrinology* 1996; 137: 4611-4618.
- Conti E, Carozza C, Capoluongo E i wsp. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation* 2004; 110: 2260-2265.
- Conti E, Volpe M, Carozza C i wsp. Pregnancy associated plasma protein-A and acute coronary syndromes: cause or consequence? *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1583-1584.
- Conti E, Andreotti F, Zuppi C. Pregnancy-associated plasma protein A as predictor of outcome in patients with suspected acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109: 211-212.
- Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG i wsp. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. *Clin Biochem* 2002; 35: 531-538.
- Elesber AA, Lerman A, Denktas AE i wsp. Pregnancy associated plasma protein -A and risk stratification of patients presenting

- with chest pain in the emergency department. *Int J Cardiol* 2007; 117: 365-369.
21. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia Gonzalez M i wsp. Circulating pregnancy – associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 2005; 38: 180-182.
 22. Lund J, Qin QP, Ilva T. Pregnancy associated plasma protein A: a biomarker in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Ann Med* 2006; 38: 221-228.
 23. Brügger-Andersen T, Hetland O, Ponitz V i wsp. 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.
 24. Hájek P, Macek M, Hladíková M i wsp. 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.
 25. Iversen KK, Teisner AS, Teisner B i wsp. Pregnancy associated plasma protein A, a novel, quick and sensitive marker in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1389-1394.
 26. Quin QP, Latinen P, Makamm-Voitti K i wsp. Release patterns of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with acute coronary syndromes. *Scand Cardiovasc J* 2002; 36: 358-361.
 27. Schoos M, Iversen K, Teisner A i wsp. Release patterns of pregnancy-associated plasma protein A in patients with acute coronary syndromes assessed by an optimized monoclonal antibody assay. *Scand J Clin Lab Invest* 2009; 69: 121-127.
 28. Elsber AA, Conover CA, Denktas AE i wsp. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein levels in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2006; 27: 1678-1684.
 29. Lund J, Qin QP, Ilva T. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003; 108: 1924-1926.
 30. Heesch C, Dimmeler SC, Hamm CW i wsp. 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.
 31. Consuegra-Sanchez L, Petrovic I, Cosin Sales J i wsp. 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.
 32. Schulz O, Reinicke M, Krämer J. Pregnancy-associated plasma protein A values in patients with stable cardiovascular disease: use of a new monoclonal antibody-based assay. *Clin Chim Acta* 2011 [Epub ahead of print].
 33. Cosin-Sales J, Kaski JC, Christiansen M. Relationship among pregnancy associated plasma protein-A levels, clinical characteristics, and coronary artery disease extent in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2005; 26: 2093-2098.
 34. Cosin-Sales J, Christiansen M, Kaminski P. Pregnancy-associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004; 109: 1724-1728.
 35. Liu ZY, Zhang JY, Sun, TW i wsp. Levels of pregnancy-associated plasma protein A in patients with coronary artery disease. *Clin Invest Med* 2008; 31: 85-89.
 36. Li XP, Zhou SH, Tang JJ i wsp. Association between plasma pregnancy-associated plasma protein a and restenosis after percutaneous coronary angioplasty. *Circ J* 2008; 72: 729-733.
 37. Stulc T, Malbohan I, Malik J i wsp. Increased levels of pregnancy-associated plasma protein A in patients with hypercholesterolemia: the effect of atorvastatin treatment. *Am Heart J* 2003; 146: E21.
 38. Miedema MD, Conover CA, Mac Donald H i wsp. Pregnancy-associated plasma protein-A elevation in patients with acute coronary syndrome and subsequent atorvastatin therapy. *Am J Cardiol* 2008; 101: 35-39.
 39. Onder G, Capoluongo E, Cesari M i wsp. 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: 1274-1278.
 40. Beaudeau JL, Burc L, Imbert-Bismut F. 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: e7-e10.
 41. Sangiorgi G, Mauriello A, Bonanno E. 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.
 42. Settacci C, Donato G, Chisci E i wsp. Deferred urgency carotid artery stenting in symptomatic patients: clinical lessons and biomarker patterns from a prospective registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35: 644-651.
 43. Fialova L, Pileckova N, Bauer J i wsp. Pregnancy-associated plasma protein-A in patients with cerebrovascular diseases: a pilot study. *Prague Med Rep* 2006; 107: 37-45.
 44. Iversen KK, Teisner AS, Teisner B i wsp. Pregnancy-associated plasma protein A in non-cardiac conditions. *Clin Biochem* 2008; 41: 548-553.
 45. Brügger-Andersen T, Aarsetoy H, Grundt H i wsp. The long-term prognostic value of multiple biomarkers following a myocardial infarction. *Thromb Res* 2008; 123: 60-66.
 46. Furenes E, Arnesen H, Solheim S i wsp. The profile of circulating metalloproteinases after PCI in patients with acute myocardial infarction or stable angina. *Thrombos Res* 2009; 124: 560-564.
 47. Iversen KK, Teisner AS, Teisner B i wsp. Pregnancy associated plasma protein A, a potential marker for vulnerable plaque in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Biochem* 2009; 42: 828-834.
 48. Kavsak PA, Wang X, Henderson M i wsp. PAPP-A as a marker of increased long-term risk in patients with chest pain. *Clin Biochem* 2009; 42: 1012-1018.
 49. Laterza OF, Cameron SJ, Chappell D i wsp. Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A as prognostic indicator in acute coronary syndrome patients. *Clin Chim Acta* 2004; 348: 163-169.
 50. McCann C, Glover B, Menown I i wsp. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J* 2008; 29: 2843-2850.
 51. McCann CJ, Glover BM, Menown IB i wsp. Prognostic value of circulating pregnancy -associated plasma protein levels in patients with chronic stable angina. *Am J Cardiol* 2009; 103: 22-28.
 52. Rossen M, Iversen K, Teisner A i wsp. Optimization of sandwich ELISA based on monoclonal antibodies for the specific

- measurement of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in acute coronary syndrome. *Clin Biochem* 2007; 40: 478-484.
53. Sanchis J, Bosch X, Bodi V i wsp. Combination of clinical risk profile, early exercise testing and circulating biomarkers for evaluation of patients with acute chest pain without ST-segment deviation or troponin elevation. *Heart* 2008; 94: 311-315.
54. Consuegra-Sanchez L, Salim F, Kaski C. Pregnancy-associated plasma protein A: has this marker crossed the boundary from research to clinical practise. *Atherosclerosis* 2009; 22: 41-348.
55. Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW. Choroby serca i naczyń. Podręcznik Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Tom I. Termedia, Poznań 2006; 409-444.