



ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - REVIEW

Πρώιμη διάγνωση μυοκαρδιακής ισχαιμίας και δείκτης «Ischemia-Modified Albumin (IMA)»

Μανιοπούλου Ι. Διονυσία

Νοσηλεύτρια ΤΕ, ΜSc (c), Υπεύθυνη ΧΤ Ειδικό Νοσοκομείο Αττικής-Οφθαλμιατρείο Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το προκάρδιο άλγος αποτελεί μία από τις συνηθέστερες αιτίες προσέλευσης ασθενών σε Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών. Παραδοσιακά, η διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ) γίνεται με τον τυπικό στηθαγχικό πόνο, τη λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος και την αύξηση των καρδιακών ενζύμων, όπως είναι η Τροπονίνη-Ι και το ισοένζυμο της κρεατινικής κινάσης. Παρ' όλα αυτά, ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με ισχαιμία του μυοκαρδίου παραμένει αδιάγνωστος. Ο δείκτης «ischemia-modified albumin (IMA)» αυξάνει εντός ολίγων μόνο λεπτών σε ισχαιμία του μυοκαρδίου και παραμένει αυξημένος για 6 έως 12 ώρες.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση της Ελληνικής και διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του IMA στην πρώιμη διάγνωση μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Μεθοδολογία: Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε, περιελάμβανε αναζήτηση ανασκοπικών και κλινικών μελετών στις βάσεις δεδομένων *PubMed*, *Medline*, *Scopus* και *Embase*, με χρήση λέξεων-κλειδιών, όπως *ischemia-modified albumin*, *μυοκαρδιακή ισχαιμία*, *οξέα στεφανιαία σύνδρομα*, *albumin cobalt-binding test*. Συμπληρωματική βιβλιογραφία αναζητήθηκε και μέσω άλλων διαδικτυακών ηλεκτρονικών μηχανών αναζήτησης (*Medscape*, *MedExplorer*), όπως επίσης και μέσω βιβλιογραφικών παραπομπών των ήδη ανακτημένων άρθρων. Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε τον Οκτώβριο 2008-Ιανουάριο 2009 και η έρευνα επαναλήφθηκε τον Σεπτέμβριο 2010-Δεκέμβριο 2010.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα των μελετών υποδεικνύουν, ότι ο IMA μπορεί να ανιχνεύσει την ύπαρξη ισχαιμίας ακόμα και σε απουσία μυοκαρδιακής νεκρώσεως. Δεδομένου ότι τα επίπεδα IMA επιστρέφουν στα φυσιολογικά όρια εντός 24 ωρών, ο εν λόγω δείκτης μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στη διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με ΟΣΣ. Εξαιτίας της υψηλής αρνητικής προγνωστικής του αξίας και της μεγάλης του ευαισθησίας στην ανίχνευση ΟΣΣ μπορεί να βοηθήσει στη διαλογή ασθενών με θωρακικό άλγος. Δυστυχώς, η υψηλή ευαισθησία του δείκτη IMA περιορίζεται από τη χαμηλή ειδικότητά του για το μυοκαρδιακό κύτταρο, καθ' ότι μια πιθανή

αύξηση των τιμών μπορεί να οφείλεται και σε ισχαιμία άλλων ιστών. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση των εισαγωγών για ασθενείς που δεν πάσχουν από ΟΣΣ.

Συμπεράσματα: Η καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού δράσης του δείκτη IMA στα πρώιμα στάδια μυοκαρδιακής ισχαιμίας σε ασθενείς με ΟΣΣ θεωρείται ζωτικής σημασίας και έρευνες προς αυτή την κατεύθυνση βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη (διεθνής πολυκεντρική μελέτη *IMAGINE*).

Λέξεις κλειδιά: Ischemia-modified albumin, μυοκαρδιακή ισχαιμία, οξέα στεφανιαία σύνδρομα, albumin cobalt-binding test.

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ

Μανιοπούλου Διονυσία

Νυμφών 2,

T.K. 141 21 Ειρήνη,

Τηλ.: 6972966828

Email: dionysiam4@gmail.com

Early diagnosis of myocardial ischemia and “Ischemia-Modified Albumin (IMA)”

Maniopoulou I. Dionysia

RN, MSc (c), Charge Nurse of Surgical Department “Ophthalmiatrio” Eye Hospital of Athens, Greece

ABSTRACT

Acute chest pain is one of the most common causes of patient attendance in the emergency departments (EDs). Traditionally, the diagnosis of acute coronary syndromes (ACS) relies on the combination of typical chest pain, electrocardiographic (ECG) changes and serum markers elevation, such as Troponin-I and CK-MB isoenzyme. However, a large number of patients with myocardial ischemia remain undiagnosed. Ischemia-modified albumin (IMA) increases within minutes after the onset of ischemia and remains elevated for 6 to 12h.

Aim: The aim of the present study was to review the literature, Greek and international, regarding the efficacy of IMA in the early diagnosis of myocardial ischemia.

Methods: The methodology followed, included bibliography research from both review and research literature, through databases *PubMed*, *Medline*, *Scopus* and *Embase*, with the use of



keywords, such as ischemia-modified albumin, myocardial ischemia, acute coronary syndromes, albumin cobalt-binding test. Complementary bibliography was found through other electronic search engines (*Medscape, MedExplorer*), and by reviewing references of already found articles. Data were collected between October 2008-January 2009 and the research was repeated from September to December 2010.

Results: Research findings indicate that IMA can detect ischemia whether or not necrosis is present. Given the fact that IMA levels return to normal within 24h, the aforementioned marker may contribute decisively in risk stratification of acute chest pain patients. Due to its high negative predictive value (NPV) and its high sensitivity in detecting ACS may help in screening patients with chest pain. Unfortunately, IMA's high sensitivity comes at the expense of a lower specificity for the myocardial cell, since its increase may be due to ischemia of other tissues. This may increase the number of patients admitted, that do not have ischemia.

Conclusion: A better understanding of IMA mechanism of action in the early stages of myocardial ischemia in patients with ACS is considered of great importance and further research in this direction is already ongoing (international multicentre IMAGINE trial).

Keywords: Ischemia-modified albumin, myocardial ischemia, acute coronary syndromes, albumin cobalt-binding test.

CORRESPONDING AUTHOR

*Maniopoulos Dionysia,
str Numfon 2,
Eirini, P.C. 14121,
Tel: +306972966828,
Email: dionysiam4@gmail.com*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ποσοστό των ατόμων που προσέρχεται κάθε χρόνο στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) με θωρακικό άλγος ανέρχεται περίπου στο 3% επί του συνολικού πληθυσμού των ΗΠΑ¹ (~8.000.000 ασθενείς), ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για χώρες της Ευρώπης ποικίλει. Ενδεικτικά, για την πόλη Γκότενμπεργκ της Σουηδίας το 20% όλων

των μη χειρουργικών εισαγωγών αφορούν σε προκάρδιο άλγος², ενώ στο Ηνωμένο Βασίλειο οι εισαγωγές ατόμων με οξύ άλγος μυοκαρδίου κυμαίνονται μεταξύ 20-40% στο σύνολο του πληθυσμού.³ Ένεκα του υψηλού κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων, η έγκυρη και έγκαιρη διαλογή των ασθενών με οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) κρίνεται εκ των ων ουκ άνευ. Στην πράξη, όροι όπως

ενδεχόμενο ή πιθανό ΟΣΣ συχνά χρησιμοποιούνται στα πρώτα στάδια της διαδικασίας διαλογής για να περιγράψουν ασθενείς των οποίων η συμπτωματολογία να μην συνάδει με την εικόνα ενός ΟΣΣ, αλλά ακόμα δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί.⁴ Εκ του αρχικού 3%, πάνω από 5.000.000 ασθενείς εισάγονται στο νοσοκομείο με την υποψία ενός ΟΣΣ ή μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Εξ αυτών, λιγότεροι από τους μισούς διαγιγνώσκονται τελικά με νόσο καρδιολογικής αιτιολογίας, γεγονός που καταδεικνύει τα υψηλά ποσοστά περιττών ευρέου κόστους εισαγωγών, ενώ από τους περίπου 2.500.000 ασθενείς που παίρνουν εξιτήριο από τα ΤΕΠ σε ετήσια βάση, οι 50.000 εξέρχονται εσφαλμένως μη έχοντας τη σωστή διάγνωση (ΟΣΣ). Λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός ότι τα ποσοστά θνησιμότητας στους μη ορθώς διαγνωσμένους εξελθόντες ασθενείς είναι σχεδόν τριπλάσια αυτών που εσφαλμένα εισέρχονται⁵, αντιλαμβάνεται κανείς εύκολα τη σκοπιμότητα και την ανάγκη διεξαγωγής περαιτέρω κλινικών μελετών με σκοπό την ταυτοποίηση δεικτών μυοκαρδιακής ισχαιμίας που θα μπορούν να ανιχνεύονται στα πρώιμα αναστρέψιμα στάδια ΟΣΣ, γεγονός που θα συμβάλει δραστικά στην διαδικασία διαλογής των ασθενών που προσέρχονται στα ΤΕΠ με συμπτώματα ενδεικτικά ενός ΟΣΣ.⁶

Δεδομένου ότι η έκλυση καρδιακών τροπονινών στην κυκλοφορία συνεπάγεται

μυοκαρδιακή νέκρωση, είναι κατανοητή η στροφή των κλινικών θεραπειών προς την αναχαίτιση των παθοφυσιολογικών διεργασιών της θρομβώσεως, ινωδολύσεως, συσσωρεύσεως αιμοπεταλίων και της φλεγμονής, έχοντας ως άμεση συνέπεια την πρόκληση ισχαιμίας και τελικά τον μυοκαρδιακό κυτταρικό θάνατο. Έχουν προταθεί διάφοροι βιοχημικοί δείκτες μυοκαρδιακής ισχαιμίας⁷ και ερευνητικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για την αξιολόγησή τους στην κλινική πράξη. Ένας από αυτούς είναι και ο δείκτης *Ischemia Modified Albumin (IMA)*, η συμβολή του οποίου στην πρώιμη διάγνωση ισχαιμίας του μυοκαρδίου αποτελεί το υπό διερεύνηση θέμα της εν λόγω εργασίας.

Στην παρούσα φάση, το σύμπλεγμα καρδιακής τροπονίνης, ως δείκτης μυοκαρδιακής κυτταρικής νεκρώσεως, έχει καθοριστεί από τρεις διεθνείς οργανισμούς (European Society of Cardiology/American College of Cardiology/American Heart Association), ως ο "standard" βιοχημικός δείκτης για την ανίχνευση βλάβης στο μυοκάρδιο.⁸ Ακολούθως, στην κλινική πράξη, αύξηση των επιπέδων καρδιακών τροπονινών αποτελεί τη βάση για τη διάγνωση ενός οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ).⁹ Παρ' όλα αυτά, καθώς ενδέχεται να μεσολαβήσουν 2-6 ώρες προτού οι καρδιακές τροπονίνες ανιχνευτούν στην κυκλοφορία, η αναζήτηση ενός αξιόπιστου



πρώιμου δείκτη μυοκαρδιακής ισχαιμίας με ειδικότητα για το καρδιακό κύτταρο συνεχίζεται.

Μέθοδοι ανίχνευσης ισχαιμίας - Διαγνωστικά προβλήματα

Για τον χαρακτηρισμό μιας κλινικής κατάστασης ως ΟΣΣ απαιτείται μια τριλογία στοιχείων, η επεξεργασία των οποίων δίνει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, ενδεικτικά του υπό διερεύνηση κάθε φορά συνδρόμου. Τέτοια στοιχεία είναι το ιστορικό και η κλινική εξέταση, οι τυχόν ΗΚΓραφικές αλλοιώσεις και οι βιοχημικοί καρδιακοί δείκτες.¹⁰ Παραδοσιακά, τα δύο πρώτα στοιχεία αποτελούν σημαντικά εργαλεία στη διάγνωση ενός ΟΕΜ¹¹, αλλά αφενός τα κλασικά κλινικά συμπτώματα ενδέχεται να μην υπάρχουν σε όλους τους ασθενείς και αφετέρου πρέπει να υπογραμμιστεί ότι μόνο το 50% των αρχικών ΗΚΓραφημάτων είναι διαγνωστικό ΟΕΜ.¹² Επομένως, η κλινική εικόνα ενός ασθενούς (ιστορικό και φυσική εξέταση) καθώς επίσης και ο ΗΚΓραφικός έλεγχος πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με βιοχημικούς δείκτες με σκοπό τη διαγνωστική αξιολόγηση ενός πιθανού ΟΕΜ ισχαιμικής αιτιολογίας.⁹

Οι βιοχημικοί δείκτες μυοκαρδιακής νεκρώσεως είναι σημαντικοί τόσο στη διάγνωση της μυοκαρδιακής βλάβης όσο και στην εκτίμηση της πρόγνωσης. Η ασταθής στηθάγχη και το ΟΕΜ ως βασικές

διαγνωστικές κατηγορίες ΟΣΣ, καθορίζονται από την συγκέντρωση τέτοιων καρδιακών δεικτών.¹³ Η ολική κρεατινική φωσφοκινάση (CPK), ναι μεν έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από την οξαλική τρανσαμινάση (SGOT) και την γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), αλλά ακριβώς επειδή βρίσκεται σε μεγάλη συγκέντρωση και στους σκελετικούς μύες, χάνει σημαντικό μέρος της ειδικότητάς της. Το ισοένζυμο CPK-MB είναι ένα από τα τρία διμερή ισοένζυμα της CPK, ανιχνεύσιμο με τη μέθοδο της ηλεκτροφόρησης. Έχει τη μεγαλύτερη ειδικότητα για το μυοκάρδιο συγκριτικά με τα άλλα δύο (CPK-MM, CPK-BB) και αποδεδειγμένα αποτελεί σημαντικό εργαλείο στην αξιολόγηση των ΟΣΣ. Μικρή αύξηση της CPK-MB παρατηρείται ακόμη και όταν η ολική τιμή της κρεατινοφωσφοκινάσης βρίσκεται μέσα στα φυσιολογικά όρια. Καθότι, όμως, το ισοένζυμο αυτό αυξάνεται τις πρώτες 4-6 ώρες και παραμένει αυξημένο για 36 ώρες περίπου, στην περίπτωση που ο ασθενής προσέλθει στα ΤΕΠ μετά την πάροδο >24-48 ωρών από την έναρξη του θωρακικού πόνου, τα επίπεδα της CPK-MB παύουν να είναι διαγνωστικά ΟΕΜ.¹⁴

Η μυοσφαιρίνη (Myo), μια χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη, δεν είναι μεν ειδική για το καρδιακό κύτταρο καθ' όσον ανευρίσκεται και στο μυϊκό ιστό, αλλά απελευθερώνεται πιο άμεσα από το μυοκαρδιακό κύτταρο εν συγκρίσει με την CPK-MB και τις καρδιακές

τροπονίνες και ανιχνεύεται 2 ώρες μετά την μυοκαρδιακή νέκρωση. Η κλινική σημασία της περιορίζεται από τη χαμηλή ειδικότητα και τον περιορισμένο χρόνο που παραμένει σε υψηλά επίπεδα (<24h).¹⁵ Χρησιμεύει στον αποκλεισμό της μυοκαρδιακής νέκρωσης όταν είναι αρνητική, λόγω της υψηλής ευαισθησίας της. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συνδυασμένη χρήση της μυοσφαιρίνης με έναν πιο ειδικό δείκτη μυοκαρδιακής νεκρώσεως (καρδιακές τροπονίνες ή CPK-MB), ενδέχεται να βοηθάει στον πρώιμο αποκλεισμό ενός OEM.¹⁶

Οι καρδιακές τροπονίνες αποτελούν τον πιο αξιόπιστο μυοκαρδιακό δείκτη. Ανιχνεύουν μικρές βλάβες που μπορεί να συμβαίνουν σε έναν ασθενή υψηλού κινδύνου με ευάλωτη αθηρωματική πλάκα και μικροέμβολα στην περιφέρεια. Σε αντίθεση με τη CPK, η τροπονίνη I (cTnI) και η τροπονίνη T (cTnT) έχουν ισομερή που είναι ειδικά για το μυοκαρδιακό κύτταρο και ανιχνεύονται με τη μέθοδο του μονοκλωνικού ανοσοπροσδιορισμού.¹⁷ Οι καρδιακές τροπονίνες έχουν διαγνωστική και προγνωστική αξία. Ως προς τη διαγνωστική αξία είναι υψηλής ειδικότητας και ευαισθησίας. Δεν ανιχνεύονται σε υγιείς ασθενείς, ενώ σε αυτούς με ΟΣΣ, η μυοκαρδιακή νέκρωση μπορεί να ανιχνευτεί ακόμη και σε περιπτώσεις που η CPK-MB είναι φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη.^{17,18}

Τα επίπεδα των τροπονινών παραμένουν

υψηλά έως 2 εβδομάδες μετά το επεισόδιο, έχουν όμως χαμηλή ευαισθησία τις πρώτες 6 ώρες. Για το λόγο αυτό δε βοηθούν στη διάγνωση του επανεμφράγματος και υστερούν στην πρώιμη διάγνωση, καθ' ότι σχεδόν ένα 50% των ασθενών ενδέχεται να προσέλθει στα ΤΕΠ έχοντας μη ενδεικτικές διαγνωστικές συγκεντρώσεις. Αυτό συμβαίνει είτε επειδή οι ασθενείς προσέρχονται στα πρώιμα στάδια ενός OEM και οι καρδιακές τροπονίνες δεν είναι ακόμα ανιχνεύσιμες στην κυκλοφορία, είτε επειδή οι ασθενείς παρουσιάζονται με οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία χωρίς νέκρωση.¹⁹

Είναι γεγονός αδιαμφισβήτητο ότι όλοι οι προαναφερθέντες δείκτες είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι ως προς την ανίχνευση μυοκαρδιακής νεκρώσεως, όταν δηλαδή η βλάβη που έχει επισυμβεί στο μυοκάρδιο είναι πλέον μη αναστρέψιμη. Καθ' ότι, όμως, το φάσμα των ΟΣΣ περιλαμβάνει και τις κλινικές μορφές της στηθάγχης, οι οποίες χαρακτηρίζονται από παροδικά ισχαιμικά επεισόδια χωρίς συνύπαρξη μυοκαρδιακής νεκρώσεως, οι εν λόγω δείκτες υστερούν ως προς την ικανότητά τους να αναγνωρίζουν ασθενείς με οξεία στεφανιαία ισχαιμία χωρίς την παρουσία μυοκαρδιακής βλάβης.²⁰ Επιπροσθέτως, ακριβώς επειδή η ειδικότητα των δεικτών μυοκαρδιακής νεκρώσεως είναι χρονοεξαρτώμενη, η ενδεχόμενη θετικοποίηση των αρνητικών κατά την εισαγωγή αποτελεσμάτων μετά την



παρέλευση ωρών, καθιστά περιορισμένη τη χρήση τους στον πέραν πάσης αμφιβολίας αποκλεισμό της μυοκαρδιακής ισχαιμίας κατά τη φάση προσελεύσεως στα ΤΕΠ.²⁰ Δεδομένων όλων αυτών, η σύγχρονη επιστήμη αναζητάει νέους δείκτες που θα μπορούν να ανιχνεύουν την ισχαιμία στα πρώιμα στάδια ΟΣΣ και σε συνδυασμό με παλιούς θα συμβάλουν καθοριστικά στην καλύτερη πρόγνωση αυτών των ασθενών.²¹ Πρόκειται, πλέον, για δείκτες μυοκαρδιακής ισχαιμίας, η χρήση των οποίων θα προσφέρει την δυνατότητα πρώιμης παρέμβασης και αναχαίτισης των παραγόντων που δύνανται να οδηγήσουν σε ΟΕΜ και συνοδό μυοκαρδιακή νέκρωση.²⁰

Ισχαιμικά τροποποιημένη αλβουμίνη

Ischemia Modified Albumin (IMA)

Η ανθρώπινη αλβουμίνη ορού (Human Serum Albumin-HSA) είναι μια πρωτεΐνη με 585 κατάλοιπα αμινοξέων, η οποία αποτελεί το 60% των πρωτεϊνών του ορού του αίματος. Στην αλβουμίνη είναι δυνατόν να προσδένονται ανιοντικά, ουδέτερα και κατιοντικά μόρια. Ορισμένα από αυτά είναι λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας, στεροειδείς ορμόνες, αιματίνη, βιλιρουβίνη, χολικά άλατα, ιόντα χαλκού, μαγνησίου, νικελίου, ασβεστίου.²² Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, το αμινοτελικό άκρο (N-τελικό) της HSA μεταβάλλεται, πιθανότατα μέσα από μια σειρά χημικών διεργασιών, έχοντας ως

συνέπεια τη μείωση της ικανότητάς του προς πρόσδεση με διερχόμενα ιόντα μετάλλων, ιδιαιτέρως ιόντα κοβαλτίου. Αυτή η νέα, χημικώς τροποποιημένη αλβουμίνη ονομάζεται διεθνώς *ischemia modified albumin (IMA)*.²³

Δεδομένου ότι τα ιόντα κοβαλτίου μπορούν να προσδεθούν μόνο στο αμινοτελικό άκρο (N-τελικό) της κανονικής αλβουμίνης και όχι της τροποποιημένης (IMA) σε ασθενείς με μυοκαρδιακή ισχαιμία, ένας έμμεσος τρόπος μετρήσεως της IMA επιτυγχάνεται μέσω του *albumin cobalt-binding test (ACB test)*, το οποίο ήδη από το 2003 έχει λάβει την έγκριση προς χρήση της Αμερικανικής Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων (ΗΠΑ) (Food and Drug Administration-FDA) για ανίχνευση ισχαιμίας σε συνδυασμό με ΗΚΓγραφικό έλεγχο και μέτρηση καρδιακών τροπονινών, με σκοπό τον αποκλεισμό πιθανότητας ΟΣΣ σε προσερχόμενους στα ΤΕΠ ασθενείς με θωρακικό άλγος.²² Το ACB test μετράει την τροποποιημένη αλβουμίνη (IMA) στον ανθρώπινο ορό. Όταν κοβάλτιο προστεθεί στο δείγμα πλάσματος ασθενούς με μυοκαρδιακή ισχαιμία, τα ιόντα κοβαλτίου αδυνατούν να προσδεθούν στο αμινοτελικό άκρο της τροποποιημένης αλβουμίνης (IMA), αφήνοντας περισσότερο ελεύθερο κοβάλτιο να αντιδράσει με διθειοθρεϊτόλη και δημιουργώντας σκουρότερο χρώμα στα δείγματα ορού των ασθενών με ισχαιμία. Υψηλότερα ποσοστά μη δεσμευμένων ιόντων

κοβαλτίου είναι ενδεκτικά υψηλότερων συγκεντρώσεων IMA. Επειδή ακριβώς παρατηρείται αύξηση στη συγκέντρωση της ischemia modified albumin επί εδάφους ισχαιμίας, η εν λόγω τροποποιημένη πρωτεΐνη έχει προταθεί ως δείκτης μυοκαρδιακής ισχαιμικής βλάβης.²⁴ Τα επίπεδα της IMA αυξάνουν εντός ολίγων μόνο λεπτών επί εδάφους καρδιακής ισχαιμίας, παραμένουν υψηλά για διάστημα αρκετών ωρών μετά την αποκατάσταση της αιματώσεως (6-12h) και επιστρέφουν στα φυσιολογικά όρια εντός 24 ωρών.^{15,23}

Οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν στην παραγωγή της IMA κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας των στεφανιαίων αγγείων δεν είναι γνωστοί, ενδέχεται όμως να συνδέονται με την παραγωγή ελευθέρων ριζών κατά την ισχαιμία και/ή την επαναιμάτωση, την μειωμένη μερική πίεση O₂, την οξείδωση και κυτταρικές μεταβολές στα κανάλια νατρίου και ασβεστίου.²⁴ Η ειδικότητα της τροποποιημένης αλβουμίνης στην κλινική πράξη, καθώς επίσης και άλλοι πιθανοί δείκτες μυοκαρδιακής ισχαιμίας όπως τα μη δεσμευμένα ελεύθερα λιπαρά οξέα²⁵ και η χολίνη²⁶, στον ευρύ πληθυσμό των ασθενών με ενδεχόμενο ΟΣΣ παραμένουν υπό διερεύνηση.

Δείκτες μυοκαρδιακής νεκρώσεως, ΗΚΓγραφικός έλεγχος και IMA

Διάφορες κλινικές μελέτες αξιολόγησης του δείκτη IMA σε ασθενείς με μυοκαρδιακή ισχαιμία, τόσο σε συνδυασμό με ΗΚΓγραφικό έλεγχο και μέτρηση δεικτών μυοκαρδιακής νεκρώσεως, όσο και μεμονωμένα, έχουν λάβει χώρα τα τελευταία χρόνια με στόχο την εξαγωγή πολύτιμων πληροφοριών και κατ' επέκτασιν συμπερασμάτων, αναφορικά με τη συμβολή ή μη του δείκτη *ischemia modified albumin* στην πρόωπη διάγνωση ισχαιμίας του μυοκαρδίου.

Στον πίνακα 1 φαίνεται μια περίληψη των προς ανασκόπηση κλινικών μελετών που αφορούν στη μέτρηση του δείκτη IMA. Στην πρώτη δημοσιευμένη περιγραφική μελέτη από τους Bar-Or και συνεργάτες (2000), έγινε μέτρηση του δείκτη IMA σε 99 ασθενείς με στηθαγχικό πόνο και σε 40 ασθενείς με θωρακικό άλγος άλλης αιτιολογίας.²² Τα δείγματα συλλέχθησαν εντός 4 ωρών από την προσέλευση των ασθενών στο ΤΕΠ. 95 εκ των 99 ασθενών με στηθαγχικό πόνο παρουσίασαν αύξηση των επιπέδων IMA, ενώ 37 από τους 40 ασθενείς με θωρακικό άλγος άλλης αιτιολογίας είχαν φυσιολογικές τιμές. Εντούτοις, δεν υπάρχει αναφορά για μέτρηση λοιπών βιοχημικών δεικτών ή ΗΚΓγραφικό έλεγχο κατά την προσέλευση, για σύγκριση.²² Σε μια προσπάθεια διερεύνησης της συμβολής του δείκτη IMA στην πρόωπη πρόβλεψη μεταβολών στα επίπεδα καρδιακών



τροπονινών (cTn), θετικών ή αρνητικών εντός 6-24 ωρών εκ της προσελεύσεως στο ΤΕΠ, οι Christenson και συνεργάτες (2001) συμπεριέλαβαν σε μια πολυκεντρική μελέτη 224 ασθενείς των ΤΕΠ με συμπτώματα ενδεικτικά ενός ΟΣΣ.²⁷ Όλοι οι ασθενείς προσήλθαν στο ΤΕΠ εντός 3 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και είχαν αρνητική cTnI την ώρα της προσελεύσεως. Σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση των τιμών IMA επί της προσελεύσεως με τα αποτελέσματα των καρδιακών τροπονινών 6-24 ώρες αργότερα. Στην περίπτωση που μια ή περισσότερες μετρήσεις cTnI κυμαίνονταν πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια εντός του διαστήματος των 6-24 ωρών από τη στιγμή της προσελεύσεως, οι ασθενείς θεωρούνταν θετικοί (troponin positive). Με ένα **cut-off point** της IMA στα **75 U/ml**, το ACB test είχε ευαισθησία της τάξεως του 83%, ειδικότητα 69%, αρνητική προγνωστική αξία (Negative Predictive Value-NPV, αληθώς αρνητικά αποτελέσματα) 96% και θετική προγνωστική αξία (Positive Predictive Value-PPV, ψευδώς θετικά αποτελέσματα) 33%. Υπήρξαν μόνο 6 ψευδώς αρνητικά και 131 αληθώς αρνητικά αποτελέσματα. Οι Christenson και συνεργάτες (2001) απεφάνθησαν, ότι ο δείκτης IMA φαίνεται να έχει υψηλή ευαισθησία και NPV στα επί προσελεύσεως δείγματα, ως προς την πρόβλεψη μεταβολών στα επίπεδα καρδιακών τροπονινών 6-24 ώρες μετά.²⁷

Σε μια άλλη μελέτη, οι Bhagavan και συνεργάτες (2003) συσχέτισαν κλινικές διαγνώσεις μυοκαρδιακής ή μη ισχαιμίας με επίπεδα IMA σε 75 ασθενείς των ΤΕΠ με συμπτώματα ισχαιμίας του μυοκαρδίου και σε 92 ασθενείς με καλή γενική φυσική κατάσταση²⁸. Η αξιολόγηση των ασθενών περιελάμβανε πέραν των συνοδών συμπτωμάτων και του ΗΚΓραφικού ελέγχου, τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων και standard δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης (CPK, CPK-MB, cTnI). Η ευαισθησία και ειδικότητα του ACB test ως προς την ανίχνευση μυοκαρδιακής ισχαιμίας ήταν 88% και 94%, ενώ η PPV και η NPV έφτανε το 92% και 91%, αντιστοίχως.²⁸

Οι Kontos και συνεργάτες (2003), σε μια παρόμοια μελέτη, συνέκριναν τη χρησιμότητα και διαγνωστική ακρίβεια του δείκτη μυοκαρδιακής ισχαιμίας IMA σε σχέση με παραδοσιακές μεθόδους ανίχνευσης ισχαιμίας στα ΤΕΠ²⁹. Εν προκειμένω, συμπεριέλαβαν 127 ασθενείς (54 άνδρες, 73 γυναίκες), ηλικίας 30-98 ετών προσελθόντες στο τμήμα επειγόντων με οξύ θωρακικό άλγος. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν μετρήσεις δεικτών μυοκαρδιακής νεκρώσεως (cTn) και ΗΚΓραφικά ευρήματα. Εκ των 127 ασθενών, οι 113 βρέθηκαν αρνητικοί για ισχαιμία και οι 14 θετικοί. Με ένα **cut-off point** στα **85 U/ml**, η ευαισθησία του δείκτη IMA ήταν 71% με NPV που έφτανε το 90%. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι ενώ ο

συνδυασμός ΗΚΓ και δείκτη IMA δεν βελτίωσε την ευαισθησία του τελευταίου, ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων των απεικονιστικών μεθόδων ανίχνευσης ισχαιμίας (MPI - Myocardial Perfusion Imaging) με τον δείκτη IMA παρείχε ευαισθησία και NPV της τάξεως του 100%.²⁹ Σε μια περίληψη που παρουσιάστηκε το 2003 στα πλαίσια της ετήσιας συνάντησης της Society of Academic Emergency Medicine, προβλήθηκε η χρησιμότητα του δείκτη IMA στη λήψη αποφάσεων στρωματοποίησης κινδύνου στα ΤΕΠ μέσω ανασκόπησης 251 αρχείων ασθενών σε μια προοπτική μελέτη.³⁰ Σε κάθε ασθενή ορίστηκε ένα επίπεδο κινδύνου βασισμένο στην κλινική πρακτική του ερευνητή, χρησιμοποιώντας δημογραφικά στοιχεία, συμπτωματολογία, ΗΚΓραφικές ενδείξεις και βιοχημικούς δείκτες. Μετά από 2 εβδομάδες, τα επίπεδα κινδύνου επαναπροσδιορίστηκαν, με την προσθήκη της κατά την προσέλευση μετρημένης συγκεντρώσεως IMA στην αξιολόγηση. Ο υπό μελέτη πληθυσμός ήταν χαμηλού κινδύνου, με μια συχνότητα 10% για ΟΣΣ. Χωρίς γνώση των αποτελεσμάτων IMA, έγιναν 66 αξιολογήσεις «πολύ χαμηλού κινδύνου», ενώ έχοντας γνώση των αποτελεσμάτων 236 περιπτώσεις ταυτοποιήθηκαν ως πολύ χαμηλού κινδύνου. Δεν υπήρξαν ασθενείς με αρνητικά αποτελέσματα IMA που να έχουν διαγνωσθεί με ΟΣΣ, καταδεικνύοντας έτσι ένα

εντυπωσιακό ποσοστό αρνητικής προγνωστικής αξίας (NPV) της τάξεως του 100%.³⁰

Οι Sinha και συνεργάτες (2004) κατέγραψαν τις ενδείξεις ΗΚΓραφήματος 12 απαγωγών και συνέλεξαν αίμα για έλεγχο των επιπέδων IMA και καρδιακής τροπονίνης T (cTnT) εντός 2 ωρών από την άφιξη 208 ασθενών, οι οποίοι προσήλθαν στο ΤΕΠ μέσα σε 3 ώρες από την έναρξη οξέος θωρακικού πόνου.³¹ Ένας καρδιολόγος καθόρισε ότι όλοι οι ασθενείς αντιμετώπιζαν υψηλό αρχικό κλινικό κίνδυνο. Η τελική διάγνωση για μη ισχαιμικό θωρακικό άλγος, ασταθή στηθάγχη, OEM με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) καθώς και OEM χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (non-STEMI) βασίστηκε στο ιστορικό, την κλινική εξέταση, τα αποτελέσματα των καρδιακών τροπονινών και σε δεδομένα εκ των ιατρικών αρχείων (π.χ αποτελέσματα ΗΚΓραφημάτων, δοκιμασίες κοπώσεως, απεικονιστικές μέθοδοι και όπου διατίθεται, στεφανιαία αγγειογραφία). Με ένα **cut-off point** στα **85 U/ml**, η ευαισθησία του δείκτη IMA κατά την προσέλευση, για τη διάγνωση μυοκαρδιακής ισχαιμίας ήταν 82%, ενώ για τον ΗΚΓραφικό έλεγχο και τα επίπεδα cTnT ήταν 45% και μόλις 20% αντιστοίχως. Ο συνδυασμός IMA και cTnT ανέβασε την ευαισθησία στο 90%, ενώ ο συνδυασμός IMA και ΗΚΓραφικού ελέγχου έφτασε το ποσοστό στο 92%. Όταν συνδυάστηκαν και οι τρεις μέθοδοι,



ταυτοποιήθηκε το 95% των ασθενών με μυοκαρδιακή ισχαιμία.³¹

Οι Roy και συνεργάτες (2004) μελέτησαν 131 ασθενείς, των οποίων τα συμπτώματα κατά την προσέλευσή τους στο ΤΕΠ ήταν μεν ενδεικτικά ενός ΟΣΣ, αλλά ο ΗΚΓγραφικός έλεγχος δεν έδειξε αλλοιώσεις (ΚΦ) ή κρίθηκε μη διαγνωστικός.³² Έγινε μέτρηση των επιπέδων καρδιακής τροπονίνης T (cTnT) και IMA εντός 3 ωρών από το τελευταίο στηθαγικό επεισόδιο. Όλοι οι ασθενείς είχαν αρνητικές τιμές καρδιακών τροπονινών (cTn) κατά την προσέλευση στο ΤΕΠ. Βάσει των αποτελεσμάτων των ενδονοσοκομειακών διαγνωστικών ελέγχων (περιελάμβαναν δοκιμασίες κοπώσεως, ηχοκαρδιογράφημα κοπώσεως και στεφανιαία αγγειογραφία), έγινε κατηγοριοποίηση των ασθενών σε δύο ομάδες: στους έχοντες ΟΣΣ και στους έχοντες θωρακικό άλγος μη ισχαιμικής αιτιολογίας (non-ischemic chest pain - NICP). Η εν λόγω κατηγοριοποίηση πραγματοποιήθηκε από 2 ανεξάρτητους καρδιολόγους, οι οποίοι δεν γνώριζαν τα αποτελέσματα των επιπέδων IMA. Τα επίπεδα των δεικτών μυοκαρδιακής ισχαιμίας ήταν σημαντικά υψηλότερα σε 64 ασθενείς με ισχαιμία μυοκαρδίου εν συγκρίσει με τους 67 ασθενείς που προσήλθαν με θωρακικό άλγος μη ισχαιμικής αιτιολογίας (98.3±11 vs 85.5±15, p<0.0001). Με ένα **cut-off point** στα **93.5 U/ml**, η ευαισθησία του δείκτη IMA για τη διάγνωση μυοκαρδιακής ισχαιμίας ήταν 75% και η

ειδικότητα 74.6% με NPV 75.8%, ενώ με την εφαρμογή ενός **cut-off point** κατασκευαστή στα **85 U/ml** η διαγνωστική ευαισθησία IMA έφτασε το 90.6% με αρνητική προγνωστική αξία (NPV) που ανήλθε στο 84.6%, ενώ η ειδικότητα του δείκτη IMA έπεσε στο 49.3%. Ο συνδυασμός δε, IMA και καρδιακής τροπονίνης T (cTnT) (6-12h) αύξησε την ευαισθησία στο 92.2% με ειδικότητα στο 49.3% και NPV 86.8%.³²

Ακολουθώντας, οι Anwaruddin και συνεργάτες (2005) αξιολόγησαν 200 ασθενείς προσελθόντες στο ΤΕΠ με συμπτώματα ενδεικτικά ενός ΟΣΣ, χρησιμοποιώντας πέραν του δείκτη IMA και των προαναφερθέντων δεικτών μυοκαρδιακής νεκρώσεως (CPK-MB, cTnI), και μέτρηση των επιπέδων μυοσφαιρίνης (Myo).²⁰ Κάθε περίπτωση (συμπεριλαμβανομένου ιστορικού, κλινικής εξέτασης, ΗΚΓγραφικού ελέγχου, δοκιμασίας κοπώσεως και αγγειογραφίας, όπου διατίθεται) εξετάστηκε από καρδιολόγο, ο οποίος έθεσε τη διάγνωση περί μυοκαρδιακής ισχαιμίας, χωρίς εκ των προτέρων να γνωρίζει τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων IMA. Εκ των αναλύσεων, 25 άτομα εν συνόλω (13% των ασθενών) βρέθηκαν να έχουν ισχαιμία του μυοκαρδίου. Με ένα **cut-off point** στα **90 U/ml**, ο δείκτης IMA είχε 83% ευαισθησία και 30% ειδικότητα ως προς τη διάγνωση μυοκαρδιακής ισχαιμίας, με NPV 92%.²⁰ Στην ίδια ομάδα ασθενών, ο συνδυασμός CPK-

MB/cTnI/Myo είχε μόλις 57% ευαισθησία, ενώ η προσθήκη του δείκτη IMA στον διαγνωστικό αλγόριθμο (IMA/CPK-MB/cTnI/Myo) αύξησε τη διαγνωστική ευαισθησία στο 97%, με NPV 92%. Τέλος, ο δείκτης IMA ήταν θετικός στους 4 εκ των 5 ασθενών με ΗΚΓραφικές ενδείξεις ισχαιμίας και σε 16 από 20 ασθενείς με ισχαιμία στεφανιαίων αγγείων χωρίς ΗΚΓραφικές αλλοιώσεις.²⁰

Μια μετα-ανάλυση 8 συνολικά κλινικών μελετών, με τη συμμετοχή 1812 ασθενών (57% άνδρες, 43% γυναίκες), από τον Peacock και συνεργάτες (2006), αναφορικά με τη συμβολή του δείκτη IMA στη στρωματοποίηση κινδύνου για ΟΣΣ, κατέδειξε ότι η χρήση της τριπλής διαγνωστικής εξέτασης (triple prediction test - TPT) στα ΤΕΠ, αποτελούμενης από μη διαγνωστικό ΗΚΓράφημα, αρνητική καρδιακή τροπονίνη (cTn) και αρνητική IMA, παρέχει υψηλό ποσοστό NPV στην τελική διάγνωση ΟΣΣ της τάξεως του 97.1% και ευαισθησία σε ποσοστό 94.4%. Επιπροσθέτως, ως προς τις μακροχρόνιες εκβάσεις (follow-up), η συμβολή TPT κρίνεται εξίσου σημαντική, καθ' ότι παρέχει 89.2% ευαισθησία με αρνητική διαγνωστική αξία (NPV) που φτάνει το 94.5%. Συμπερασματικά, ο συνδυασμός αρνητικού (ΚΦ) ή μη διαγνωστικού ΗΚΓραφήματος, αρνητικής τροπονίνης και αρνητικής IMA αυξάνει την πιθανότητα αποκλεισμού ΟΣΣ στα ΤΕΠ.³³

Τελειώνοντας, οι Lee και συνεργάτες (2007) σε μια απόπειρα να εξετάσουν το κατά πόσο η χρήση του δείκτη IMA σε συνδυασμό με τους υπάρχοντες δείκτες μυοκαρδιακής νεκρώσεως (CPK-MB/cTnT/Myo) συμβάλλει καθοριστικά στην αύξηση της ευαισθησίας του ως προς τη διάγνωση ΟΣΣ, μελέτησαν 413 προσελθέντες στο ΤΕΠ ασθενείς με πιθανή συμπτωματολογία ΟΣΣ (θωρακικό άλγος, επιγαστρικό άλγος, δύσπνοια, αρρυθμία).³⁴ Εξειδικευμένοι ιατροί στην επείγουσα ιατρική και καρδιολόγοι έθεσαν τη διάγνωση (ΟΣΣ), η οποία βασίστηκε στο συνδυασμό ευρημάτων από την κλινική εξέταση, τον ΗΚΓραφικό έλεγχο, την εξέταση επιπέδων βιοχημικών δεικτών, τη στεφανιαία αγγειογραφία και τον ηχοκαρδιογραφικό έλεγχο. Τα αποτελέσματα IMA δεν ήταν διαθέσιμα την ώρα της διάγνωσης. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 5 ομάδες βάσει των διαγνώσεών τους. Όσοι εκ των ασθενών ανήκαν στη θετικά για ΟΣΣ διαγνωσμένη ομάδα, παρουσίασαν σημαντικώς υψηλότερα επίπεδα δείκτη IMA εν συγκρίσει με αυτούς που δεν είχαν ΟΣΣ. Με ένα βέλτιστο **cut-off point** της τάξεως των **85 U/ml**, η ειδικότητα και ευαισθησία του IMA ως προς την ικανότητα αναγνώρισης ΟΣΣ, ήταν 93% και 35.6%, αντιστοίχως, με NPV 91.8% και PPV 39.6%. Ο συνδυασμός των βιοχημικών δεικτών μυοκαρδιακής νεκρώσεως (CPK-MB/cTnT/Myo) απουσία IMA, δεν βελτίωσε μεν το ποσοστό ευαισθησίας τους ως προς τη



διάγνωση ΟΣΣ, καθ' ότι το αντίστοιχο ποσοστό έπεσε στο 80.2%, αλλά η ειδικότητα αυξήθηκε σε ποσοστό της τάξεως του 57%. Αξίζει να σημειωθεί, ότι όταν ο δείκτης IMA προστεθεί στο διαγνωστικό αλγόριθμο, η ευαισθησία ανήλθε στο 94.5% ενώ η ειδικότητα υπέστη πτώση φτάνοντας το 45.1%.³⁴

Ισχαιμικά τροποποιημένη αλβουμίνη, ισχαιμία μυοκαρδίου και διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις/διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική

Εν γένει, οι διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις (Percutaneous Coronary Interventions-PCI) και εν προκειμένω η διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty-PTCA) αποτελεί πλέον καθιερωμένη μέθοδο για την αντιμετώπιση της στενώσεως των στεφανιαίων αγγείων. Πέραν αυτού, όμως, είναι και ένα ενδιαφέρον μοντέλο μελέτης της μυοκαρδιακής ισχαιμίας σύμφωνα με μελέτες που έχουν γίνει, καθ' ότι κατά τη διάρκεια μιας τέτοιας παρεμβάσεως ελλοχεύει πάντα ο κίνδυνος εμφάνισης παροδικής ισχαιμίας του μυοκαρδίου χωρίς την παρουσία κλινικών εκδηλώσεων (ανώδυνη ή σιωπηρή ισχαιμία).³⁵

Οι Bar και συνεργάτες (2001), σε μια προσπάθεια διερεύνησης της συμβολής του δείκτη IMA στην ανίχνευση παροδικής πρώιμης μυοκαρδιακής ισχαιμίας,

προκληθείσας πριν και μετά από διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική (PTCA) εκλογής (πριν, αμέσως μετά, 6 και 24 ώρες μετά την PTCA), εξέτασαν τα δείγματα πλάσματος αίματος 41 υποβληθέντων στην εν λόγω μέθοδο ασθενών για ανίχνευση των επιπέδων IMA μέσω του ACB test.²⁴ Κατόπιν αυτού, συνέκριναν τις ευρεθείσες τιμές IMA με τα επίπεδα βιοχημικών δεικτών μυοκαρδιακής νεκρώσεως (CPK-MB, cTnI, Myo) ληφθέντων εντός των ιδίων χρονικών ορίων (πριν, αμέσως μετά, 6 και 24 ώρες μετά το πέρας της PTCA). Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 13 επιπλέον ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε στεφανιαίο καθετηριασμό διαγνωστικού τύπου άνευ αγγειοπλαστικής, ενώ παράλληλα δείγματα πλάσματος αίματος συνελέχθησαν πριν και μετά από την εξέταση για έμμεση ανίχνευση των επιπέδων IMA μέσω του ACB test. Εκ των αποτελεσμάτων, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων IMA αμέσως μετά την εκτέλεση της στεφανιαίας αγγειοπλαστικής στην ομάδα των 41 ασθενών (10.1%), εν αντιθέσει με τα μειωμένα επίπεδα του δείκτη IMA στην ομάδα ελέγχου (0.9%). 6 ώρες μετά την PTCA, τα επίπεδα IMA στην ομάδα των ασθενών επανήλθαν εντός φυσιολογικών ορίων. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι ενώ τα επίπεδα CPK-MB, cTnI και Myo δεν αυξήθηκαν αμέσως μετά την αγγειοπλαστική, παρατηρήθηκε σημαντική αύξησή τους 6 και 24 ώρες μετά το πέρας αυτής. Επομένως, εκ

των προαναφερθέντων μπορεί να υποστηριχθεί, ότι ο δείκτης IMA συμβάλλει θετικά στην πρώιμη ανίχνευση μυοκαρδιακής ισχαιμίας, τη στιγμή μάλιστα που οι δείκτες μυοκαρδιακής νεκρώσεως (CPK-MB, cTnI, Myo) υφίστανται αύξηση των επιπέδων τους ώρες μετά την έναρξη της ισχαιμίας.²⁴

Διάφορες μελέτες καταδεικνύουν το σημαντικό ρόλο του δείκτη IMA στην πρώιμη ανίχνευση μυοκαρδιακής ισχαιμίας κατά τη διενέργεια στεφανιαίων παρεμβάσεων (PCI)³⁶. Παρόμοιες διαπιστώσεις, επί παραδείγματι, έγιναν και στη μελέτη των Garrido και συνεργατών (2004), όπου παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων IMA εντός μόλις 10 λεπτών από την έναρξη μιας τέτοιας παρέμβασης, με τη μεγαλύτερη αύξηση να επισυμβαίνει σε ασθενείς χωρίς παράπλευρη αγγείωση (4.8% οι έχοντες παράπλευρη κυκλοφορία, έναντι 14% οι μη έχοντες), καταδεικνύοντας έτσι και την προστατευτική επίδραση της παράπλευρης κυκλοφορίας επί της προκληθείσας κατά τη διεξαγωγή στεφανιαίας παρέμβασης ισχαιμίας του μυοκαρδίου.³⁷

Τέλος, όπως έδειξε η μελέτη των Cho και συνεργατών (2007) ο δείκτης IMA υπέστη μεταβολή των επιπέδων του επί εδάφους παροδικού σπασμού των στεφανιαίων αρτηριών (μέσω δοκιμασίας ενδοστεφανιαίας πρόκλησης σπασμού των αγγείων για τη διάγνωση της στηθάγχης Prinzmetal), γεγονός που αφήνει να διαφανεί μια

συσχέτιση ανάμεσα στην αύξηση των τιμών IMA και την παροδική προκληθείσα από σπασμό των στεφανιαίων αγγείων ισχαιμία.³⁸

Ισχαιμικά τροποποιημένη αλβουμίνη, ισχαιμία μυοκαρδίου και ηλεκτρική καρδιομετατροπή ή αλλιώς ανάταξη με απινίδωση

Η σχέση των διαφόρων επεμβατικών μεθόδων αντιμετώπισης καρδιακών αρρυθμιών, όπως για παράδειγμα η ηλεκτρική καρδιομετατροπή ή αλλιώς ανάταξη με απινίδωση (Direct-Current Cardioversion - DCCV) ή η κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου με υψίσυχο ρεύμα (Radiofrequency Catheter Ablation - RFA) για τον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης, με την εμφάνιση μετεπεμβατικών μεταβολών στα επίπεδα δεικτών μυοκαρδιακής νεκρώσεως, υπήρξε αντικείμενο έρευνας και μελέτης αρκετών εργασιών στο παρελθόν. Μετρήσεις τιμών καρδιακής τροπονίνης T χρησιμοποιήθηκαν από τους Rao και συνεργάτες (1998) για να δείξουν ότι η ηλεκτρική ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής/ πτερυγισμού με απινίδωση δεν προκαλεί καρδιακή βλάβη³⁹. Εν αντιθέσει με τις καρδιακές τροπονίνες (cTn), οι οποίες ανιχνεύονται στην κυκλοφορία όταν πλέον η βλάβη που έχει επισυμβεί στο μυοκάρδιο θεωρείται μη αναστρέψιμη, η εμφάνιση και χρησιμοποίηση της τροποποιημένης αλβουμίνης (IMA) ως δείκτη πρώιμης



μυοκαρδιακής ισχαιμίας μέσω του ACB test άνοιξε νέους ερευνητικούς ορίζοντες στους ανά την υφήλιο επιστήμονες.

Οι Roy και συνεργάτες (2004) μελέτησαν 24 υποβληθέντες σε ηλεκτρική ανάταξη με απινίδωση (DCCV) ασθενείς για την αντιμετώπιση κολπικής μαρμαρυγής, προκειμένου να εξακριβώσουν αν και κατά πόσο μετεπεμβατικά προκλήθηκε παροδική μυοκαρδιακή ισχαιμία.⁴⁰ Δείγματα πλάσματος αίματος για έλεγχο των επιπέδων IMA ελήφθησαν πριν και μετά το πέρας της εν λόγω μεθόδου (1 ώρα και 6 ώρες μετά) και από τους 24 ασθενείς. ΗΚΓγραφικές αλλοιώσεις (κατάσπαση διαστήματος ST και/ή αναστροφή κύματος T) εμφανίστηκαν μετεπεμβατικά σε 14 ασθενείς, ενώ παρατηρήθηκε επίσης σημαντική αύξηση των επιπέδων IMA σε όλους τους συμμετέχοντες. Η αύξηση του δείκτη IMA ήταν σαφώς μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών με ΗΚΓγραφικά ευρήματα. Ως προς τις τιμές CPK, CPB-MB και cTnT, δεν καταγράφηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες ασθενών. Εκ των αποτελεσμάτων, οι Roy και συνεργάτες (2004) απεφάνθησαν, ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις του δείκτη IMA ύστερα από ηλεκτρική καρδιομετατροπή ενδέχεται να υποδηλώνουν την προκλητή εμφάνιση παροδικής ισχαιμίας στο μυοκάρδιο.⁴⁰

Αναφορικά με τη συσχέτιση μεταβολών στα επίπεδα IMA μετά από επεμβατική μέθοδο

κατάλυσης κολποκοιλιακού κόμβου με υψίσυχο ρεύμα (Radiofrequency Catheter Ablation - RFA), οι Sbarouni και συνεργάτες (2007) διεξήγαγαν μια μελέτη που περιελάμβανε 40 υποβληθέντες σε RFA ασθενείς, συλλέγοντας δείγματα αίματος (από περιφερικά αγγεία) σε 4 διαφορετικές χρονικές στιγμές: πριν και αμέσως μετά την κατάλυση, 2 ώρες από το πέρας αυτής και την επόμενη ημέρα (20 ώρες μετεπεμβατικά).⁴¹ Ακολούθησε έλεγχος των επιπέδων CPK, CPK-MB, cTnI και IMA. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών του δείκτη IMA και στις 4 μετρήσεις, απεναντίας υπήρξε σημαντική αύξηση στα επίπεδα των δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης σε όλες τις λήψεις. Συμπερασματικά, η μη σημαντική αύξηση των επιπέδων IMA μετά το πέρας κατάλυσης κολποκοιλιακού κόμβου με υψίσυχο ρεύμα (RFA) εν αντιθέσει με τα υψηλά επίπεδα των δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης υποδηλώνει ότι νέκρωση του μυοκαρδίου μπορεί να εμφανιστεί χωρίς να προηγείται ισχαιμία.⁴¹

Στα πλαίσια της επεμβατικής αντιμετώπισης απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών, η τοποθέτηση ενός μόνιμου βηματοδότη ή ενός αυτόματου εμφυτεύσιμου καρδιομετατροπέα - απινιδωτή (Implantable Cardioverter Defibrillator - ICD) κρίνεται άκρως απαραίτητη. Η διαδικασία εμφύτευσης τέτοιων συσκευών και το μέγεθος της

ενδεχόμενης βλάβης (ένεκα τραυματισμού κατά την τοποθέτηση) που μπορεί να προκληθεί στο μυοκάρδιο έχει τεθεί υπό διερεύνηση σε διάφορες μελέτες.⁴²

Δεδομένου ότι καμία μελέτη εξ αυτών δεν είχε εξετάσει την επίδραση της εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη και καρδιομετατροπέα-απινιδωτή (ICD) σε ενδεχόμενη διακύμανση των επιπέδων IMA, οι Sbarouni και συνεργάτες (2008) μελέτησαν 64 υποβληθέντες σε τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη ή αυτόματου καρδιομετατροπέα-απινιδωτή ασθενείς, των οποίων δείγματα αίματος ελήφθησαν αμέσως μετά την εμφύτευση, 6 ώρες και 48 ώρες μετά το πέρας αυτής. Ελέγχθησαν και αξιολογήθηκαν τα επίπεδα CPK, CPK-MB, cTnI και IMA. Εκ των αποτελεσμάτων, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των τιμών του δείκτη IMA στις πρώτες 6 και 48 ώρες μετεπεμβατικά. Ακολούθως, οι Sbarouni και συνεργάτες (2008) απεφάνθησαν ότι η διαφλέβια εισαγωγή ενδοκαρδιακών ηλεκτροδίων είτε για την εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη είτε για την τοποθέτηση ICD συνοδεύεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων από μικρού βαθμού μυοκαρδιακή ζημία/τραυματισμό, εκφραζόμενη μέσω μιας μικρής (και σύντομης), πλην σημαντικής ενζυμικής αυξήσεως. Παροδική μυοκαρδιακή ισχαιμία φαίνεται να προηγείται αυτής της ελάχιστης νεκρώσεως, όπως δείχνουν και τα αυξημένα επίπεδα του δείκτη IMA. Αξίζει, πάντως, να

σημειωθεί ότι -συμπερασματικά- η αύξηση των επιπέδων IMA οφείλεται εν προκειμένω στην επεμβατική μέθοδο και δεν πρέπει να αποδοθεί σε οξεία στεφανιαία επεισόδια.⁴³

Συζήτηση

Η έμμεση μέτρηση της τροποποιημένης αλβουμίνης (IMA), η οποία παράγεται σε φάση μυοκαρδιακής ισχαιμίας, μέσω του ACB test αποτελεί ένα πρώτο μα σημαντικό βήμα στην προσπάθεια των επιστημόνων να ανακαλύψουν νέους αξιόπιστους δείκτες πρώιμης ανίχνευσης μυοκαρδιακής ισχαιμίας και χρησιμοποιήσεώς τους στην έγκαιρη και έγκυρη διαδικασία διαλογής ασθενών που προσέρχονται στα ΤΕΠ με συμπτώματα ενδεικτικά ενός ΟΣΣ. Ο δείκτης IMA έχει προταθεί ως μυοκαρδιακός δείκτης ισχαιμίας, ειδικότερα ως προς τον αποκλεισμό ΟΣΣ σε ασθενείς με θωρακικό άλγος. Μπορεί να ανιχνεύσει την ύπαρξη ισχαιμίας είτε μυοκαρδιακή νέκρωση είναι παρούσα είτε όχι. Επιπροσθέτως, τα επίπεδα της IMA αυξάνουν εντός ολίγων μόνο λεπτών επί εδάφους καρδιακής ισχαιμίας, παραμένουν υψηλά για διάστημα αρκετών ωρών μετά την αποκατάσταση της αιματώσεως (6-12h) και επιστρέφουν στα φυσιολογικά όρια εντός 24 ωρών^{15,23}, συμβάλλοντας καθοριστικά στη στρωματοποίηση κινδύνου ισχαιμικών ασθενών καρδιολογικής αιτιολογίας. Μεμονωμένα ή και σε συνδυασμό με τους δείκτες μυοκαρδιακής νεκρώσεως (CPK, CPK-



MB, cTnI-cTnT, Myo), ο δείκτης IMA ενδέχεται να επιτελέσει σημαντικότατο ρόλο στη δραστική μείωση των περιπτώσεων ευρέως κόστους εισαγωγών σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς (low-risk patients).²⁷

Τα επίπεδα IMA φαίνεται να κατανέμονται φυσιολογικά σε πληθυσμούς φαινομενικά υγιών εθελοντών χωρίς καμία συσχέτιση ως προς το κάπνισμα, το φύλο, την ηλικία ή τη φυλή. Επιπροσθέτως, το ACB test φαίνεται να διαθέτει καλή αναλυτική ικανότητα, χωρίς γνωστή αλλοίωση των αποτελεσμάτων του ύστερα από λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων (συμπεριλαμβανομένων πολλών ευρείας χρήσεως φαρμάκων, όπως π.χ. ακεταμινοφαίνη, ασπιρίνη, ηπαρίνη, ιβουπροφαίνη και φλουοξετίνη).⁴⁴ Σε μια μελέτη των Aparci και συνεργατών (2007) καταδεικνύεται η συμβολή του μυοκαρδιακού δείκτη ισχαιμίας στην αναγνώριση υψηλού κινδύνου ασθενών για επικείμενα συνακόλουθα καρδιαγγειακά συμβάματα.⁴⁵ Η εν λόγω μελέτη αφορούσε στην παρακολούθηση 50 ασθενών με ΟΣΣ για 1 έτος μετά το πέρας του ισχαιμικού επεισοδίου. Στους ασθενείς με τιμές IMA άνω των 477 U/ml, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν σημαντικώς υψηλότερα εν συγκρίσει με τα αντίστοιχα ποσοστά όσων είχαν τιμές IMA κάτω των 477 U/ml. Η ευαισθησία και ειδικότητα του δείκτη IMA, ως προς τη μονοετή επιβίωση, ήταν 70% και 82%,

αντιστοίχως, με ένα **cut-off point** στα 477 U/ml.⁴⁵

Βάσει διαφόρων μελετών, τυχόν αλλαγές στις συγκεντρώσεις των επιπέδων IMA μπορεί να είναι ενδεικτικές ενός οξέος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΟΑΕΕ) σε ασθενείς με οξέα νευρολογικά ελλείμματα, γεγονός που αφήνει να διαφανεί μια πιθανή συνεισφορά του δείκτη IMA στην πρόιμη αναγνώριση ΟΑΕΕ.⁴⁶ Η σχέση ανάμεσα στα επίπεδα IMA και τον επιτυχή αποκλεισμό ενδεχόμενης πνευμονικής εμβολής και ισχαιμίας της άνω μεσεντερίου αρτηρίας αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας μιας σειράς μελετών από ερευνητές στην Τουρκία.^{47,48}

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αναφορικά με τα επίπεδα IMA σε περιπτώσεις ισχαιμίας μη καρδιολογικής αιτιολογίας. Ο δείκτης IMA, αν και φαίνεται να έχει ένδειξη σε οξειδωτικό στρες, μπορεί να μην είναι ειδικός για καρδιακή ισχαιμία.²¹ Μη δημοσιευμένες αναφορές κάνουν λόγο για πιθανή αύξηση των τιμών IMA σε ασθενείς με ΑΕΕ, νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (End - Stage Renal Disease - ESRD), κίρρωση ήπατος και ορισμένες περιπτώσεις κακοήθων νεοπλασιών³⁷, γεγονός που επιβεβαιώνει την υποψία ότι ο δείκτης IMA δεν αυξάνεται μόνο σε καταστάσεις μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Αντιθέτως, δεν παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του δείκτη IMA σε ασθενείς με υποξία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

(Gastroesophageal Reflux Disease-GERD), νόσο του Crohn, φλεγμονές, αυτοάνοσα νοσήματα, όπως επίσης σε ασθενείς με τραύμα ή σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) με συνυπάρχουσα περιφερική αγγειακή νόσο (Peripheral Vascular Disease - PVD).

Ένας από τους περιορισμούς του δείκτη IMA είναι η απουσία δημοσιευμένων δεδομένων αναφορικά με το ρόλο θετικής IMA ως προς την επιβεβαίωση ΟΣΣ καθώς επίσης και ερευνών συσχέτισης των τιμών IMA με την έκβαση των προς μελέτη ασθενών.²⁷ Επιπροσθέτως, σε περιπτώσεις θετικού δείκτη IMA δεν υπάρχει σαφής θεραπευτική προσέγγιση.²¹ Το κυριότερο, όμως, στοιχείο που δύναται να περιορίσει την διαγνωστική αξία του δείκτη IMA είναι το λεγόμενο **cut-off point (ή cut-off value)** για τη διάγνωση μυοκαρδιακής ισχαιμίας, δηλαδή η μεγαλύτερη ή η μικρότερη τιμή του δείκτη, πάνω από την οποία ή κάτω από την οποία τυχόν ευρεθείσες τιμές δεν λαμβάνονται υπόψη. Με ένα **cut-off point** κατασκευαστή στα **85 U/ml**, τα ποσοστά διαγνωστικής ευαισθησίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας (NPV-αληθώς αρνητικά αποτελέσματα) του δείκτη IMA είναι ιδιαιτέρως υψηλά. Οποιαδήποτε άλλη cut-off value (π.χ. στα 75 U/ml ή 80 U/ml) ενδέχεται να επηρεάσει τα ποσοστά ευαισθησίας, ειδικότητας, NPV καθώς και PPV του δείκτη IMA.

Προσοχή, επίσης, απαιτείται στον τρόπο συλλογής των δειγμάτων πλάσματος αίματος

για έλεγχο των επιπέδων IMA, καθ' ότι ακατάλληλος χειρισμός των εν λόγω δειγμάτων μπορεί να επηρεάσει τα τελικά αποτελέσματα. Ένας ακόμη περιορισμός της χρήσης του δείκτη IMA στην κλινική πράξη έχει να κάνει με τον τρόπο μέτρησης των επιπέδων IMA στην κυκλοφορία. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω του ACB test, μιας χρωματομετρικής δηλαδή μεθόδου που **εμμέσως** μετράει τις συγκεντρώσεις της τροποποιημένης αλβουμίνης. Ακριβώς γι' αυτό, αναγκαία θεωρείται η εύρεση νέων - ανοσολογικών ενδεχομένως- μεθόδων που μπορεί να βελτιώσουν την ειδικότητα του δείκτη IMA.

Περαιτέρω περιορισμοί στη χρήση των τιμών IMA διαφαίνονται από τα αποτελέσματα 2 ερευνών που έγιναν με στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης ενδεχόμενης ισχαιμίας των σκελετικών μυών στην κυκλοφορία των επιπέδων IMA σε ομάδες φαινομενικά υγιών ατόμων. Εν προκειμένω, στη μελέτη των Apple και συνεργατών (2002), η οποία περιελάμβανε μια ομάδα 19 δρομέων μαραθωνίου δρόμου, παρατηρήθηκε μείωση των συγκεντρώσεων IMA αμέσως μετά την άσκηση (κούρσα μαραθωνίου), ακολουθούμενη από καθυστερημένη αύξηση των τιμών ύστερα από 24-48 ώρες μετά το τέλος της κούρσας. Οι ερευνητές απέδωσαν αυτή την καθυστέρηση στην αύξηση των επιπέδων του δείκτη IMA είτε σε πιθανή ισχαιμία των σκελετικών μυών είτε σε



απώλεια αίματος από τον γαστρεντερικό σωλήνα.⁴⁹ Παρομοίως, σε μια μελέτη 10 υγιών εθελοντών οι Zarico-Muniz και συνεργάτες (2004) παρατήρησαν μια άμεση και δη παροδική μείωση στις συγκεντρώσεις IMA αμέσως μετά την τεχνητή πρόκληση οξείας ισχαιμίας στο αντιβράχιο σε συνδυασμό με σκελετική άσκηση.⁵⁰ Σε καταστάσεις ισχαιμίας, μια τέτοια άσκηση προκαλεί την άμεση έκλυση εστέρων γαλακτικού οξέος (ένεκα ισχαιμίας των σκελετικών μυών). Έχει καταδειχθεί, ότι αύξηση των προαναφερθέντων συγκεντρώσεων μειώνει τις αληθινές τιμές του δείκτη IMA και κατ' επέκταση τα ποσοστά της διαγνωστικής του ευαισθησίας. Αυτή η επίδραση της ισχαιμίας των σκελετικών μυών στα επίπεδα IMA ενδέχεται να έχει σοβαρές επιπτώσεις ως προς την ικανότητα του εν λόγω δείκτη να ανιχνεύει την παρουσία μυοκαρδιακής ισχαιμίας σε ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο (ΠΑΝ).⁵¹

Συμπεράσματα

Πολλά έχουν γραφτεί για το ρόλο του δείκτη IMA στην πρώιμη ανίχνευση μυοκαρδιακής ισχαιμίας, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με δείκτες μυοκαρδιακής νεκρώσεως. Το ACB test αποτελεί έναν έμμεσο τρόπο μετρήσεως των επιπέδων IMA στον ανθρώπινο ορό, καθ' ότι μετράει τα ιόντα κοβαλτίου που αδυνατούν να προσδεθούν στο αμινοτελικό άκρο της τροποποιημένης αλβουμίνης (IMA),

η οποία παράγεται μόνο σε στιγμές ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Υψηλότερα ποσοστά μη δεσμευμένων ιόντων κοβαλτίου είναι ενδεικτικά υψηλότερων συγκεντρώσεων IMA. Ως προς τη διαγνωστική του συνεισφορά, ο δείκτης IMA έχει υψηλή ευαισθησία και άριστη αρνητική προγνωστική αξία (NPV), χρησιμεύοντας τα μάλα στον αποκλεισμό πιθανότητας ΟΣΣ σε προσερχόμενους στα ΤΕΠ ασθενείς με θωρακικό μεν άλγος αλλά με αρνητικό (ΚΦ) ή μη διαγνωστικό ΗΚΓγράφημα και αρνητική τροπονίνη. Ο δείκτης IMA, με τους περιορισμούς του στην καθημερινή κλινική πράξη, εξακολουθεί να αφήνει πολλά ερωτήματα χωρίς απάντηση. Όπως και να έχει, ένα είναι βέβαιο: η καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού δράσης της IMA στα πρώιμα στάδια μυοκαρδιακής ισχαιμίας σε ασθενείς με ΟΣΣ θεωρείται ζωτικής σημασίας και έρευνες προς αυτή την κατεύθυνση έχουν ήδη δρομολογηθεί. Ο ρόλος της IMA σε ισχαιμικές καταστάσεις καρδιολογικής και μη αιτιολογίας μένει να φανεί στα χρόνια που έρχονται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Storrow AB, Gibler WB. Chest pain centers: Diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2000;35(5):449-61.
2. Karlson BW, Herlitz J, Pettersson P, Ekvall H-E, Hjalmarson Å. Patients admitted to the emergency room with symptoms indicative of acute myocardial infarction. *J Intern Med* 1991;230(3):251-8.

3. Norell M, Lythall D, Coghlan G, Cheng A, Kushwaha S, Swan J, et al. Limited value of the resting electrocardiogram in assessing patients with recent onset chest pain: lessons from a chest pain clinic. *Br Heart J* 1992;67(1):53-6.
4. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40(7):1366-74.
5. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342(16):1163-70.
6. Montagnana M, Lippi G, Guidi GC. New perspectives in the diagnostic approach to acute coronary syndrome. *Recenti Prog Med* 2005;96(4):171-7.
7. Wu AHB, editor. *Clinical Markers: Pathology and Laboratory Medicine*, second ed. Totawa, NJ: Humana Press; 2003.
8. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):959-69.
9. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2007;115(13):356-75.
10. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141(2):190-9.
11. Rajappa M, Sharma A. Biomarkers of cardiac injury: an update. *Angiology* 2005;56(6):677-91.
12. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996;28(5):1328-428.
13. Fox KA, Birkhead J, Wilcox R, Knight C, Barth J. British Cardiac Society Working Group on the definition of myocardial infarction. *Heart* 2004;90(6):603-9.
14. Karras DJ, Kane DL. Serum markers in the emergency department diagnosis of acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19(2):321-37.
15. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Potential value for new diagnostic markers in the early recognition of acute coronary syndromes. *CJEM* 2006;8(1):27-31.
16. De Lemos JA, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Sabatine MS, Rifai N, et al. The prognostic value of serum myoglobin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the TIMI 11B and TACTICS-TIMI 18 studies. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(2):238-44.



17. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83(3):902-12.
18. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997;43(11):2047-51.
19. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Antman EM. The search for a biomarker of cardiac ischemia. *Clin Chem* 2003;49(4):537-9.
20. Anwaruddin S, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lewandrowski EL, Lewandrowski KB. Ischemia modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *Am J Clin Pathol* 2005;123(1):140-5.
21. Apple FS, Wu AHB, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005;51(5):810-24.
22. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia: a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19(4):311-5.
23. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, Opie J, Mookadam F, et al. Capability of ischemia modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ* 2005;172(13):1685-90.
24. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001;141(6):985-91.
25. Kleinfeld AM, Prothro D, Brown DL, Davis RC, Richieri GV, DeMaria A. Increases in serum unbound free fatty acid levels following coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996;78(12):1350-4.
26. Danne O, Möckel M, Lueders C, Mügge C, Zschunke GA, Lufft H, et al. Prognostic implications of elevated whole blood choline levels in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003 ;91(9):1060-7.
27. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AHB, Holtman V, Painter P, et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for Assessment of Acute Coronary Syndrome Patients: A Multicenter Study. *Clin Chem* 2001;47(3): 464-70.
28. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003;49(4):581-5.
29. Kontos MC, Schorer S, Kirk JD, Fletcher DR, Morris DL. Ischemia modified albumin (IMA), a new biomarker of myocardial ischemia for the emergency diagnosis of acute coronary syndromes. *JACC* 2003;41(Suppl A):340A.
30. Pollack CV, Peacock WF, Summers RW, Fesmire FM, Holroyd BR, Kirk JD, et al. Ischemia-modified Albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med* 2003;10(5):555-6.
31. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21(1):29-34.

32. Roy D, Quiles J, Aldama G, Sinha M, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol* 2004;97(2):297-301
33. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RM, Collinson PO, Goodacre SW, et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J* 2006;152(2):253-62.
34. Lee YW, Kim HJ, Cho YH, Shin HB, Choi TY, Lee YK. Application of albumin-adjusted ischemia modified albumin index as an early screening marker for acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2007;384(1-2):24-7.
35. Dellborg M, Emanuelsson H, Swedberg K. Silent myocardial ischemia during coronary angioplasty. *Cardiology* 1993;82(5):325-34.
36. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003;107(19):2403-5.
37. Garrido IP, Roy D, Calviño R, Vazquez-Rodriguez JM, Aldama G, Cosin-Sales J, et al. Comparison of ischemia-modified albumin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention for unstable angina pectoris with versus without coronary collaterals. *Am J Cardiol* 2004;93(1):88-90.
38. Cho DK, Choi JH, Kim SH, Choi J, Rhee I, Ki CS, et al. Ischemia-modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. *Coron Artery Dis* 2007;18(2):83-7.
39. Rao ACR, Naeem N, John C, Collinson PO, Canepa-Anson R, Joseph SP. Direct current cardioversion does not cause cardiac damage: evidence from cardiac troponin T estimation. *Heart* 1998;80(3):229-30.
40. Roy D, Quiles J, Sinha M, Aldama G, Gaze D, Kaski JC. Effect of direct-current cardioversion on ischemia-modified albumin levels in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;93(3):366-8.
41. Sbarouni E, Georgiadou P, Panagiotakos D, Livanis EG, Theodorakis GN, Kremastinos DT. Ischaemia modified albumin in radiofrequency catheter ablation. *Europace* 2007;9(2):127-9.
42. Nikolaou NI, Spanodimos SG, Tsaglis EP, Antonatos DG, Patsilinos SP, Fournarakis GM, et al. Biochemical evidence of cardiac damage following transvenous implantation of a permanent antibradycardia pacemaker lead. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(11):1174-81.
43. Sbarouni E, Georgiadou P, Panagiotakos D, Livanis EG, Theodorakis GN, Kremastinos DT. The ischemia-modified albumin in relation to pacemaker and defibrillator implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31(1):83-7.
44. Apple FS. Clinical and analytical review of ischemia-modified albumin measured by the albumin cobalt binding test. *Adv Clin Chem* 2005;39:1-10.
45. Aparci M, Kardesoglu E, Ozmen N, Ozcan O, Cebeci BS, Cingozbay BY, et al. Prognostic significance of ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis* 2007;18(5):367-73.
46. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavalley PC, Simon O, Olivot JM, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(2-3): 216-20.
47. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Karahan SC, Yilmaz SE, Eroglu O, et al. Value of



- ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2007;25(7):770-3.
48. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008;26(2):202-5.
49. Apple FS, Quist HE, Otto AP, Mathews WE, Murakami MM. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin Chem* 2002;48(7):1097-100.
50. Zapico-Muñiz E, Santaló-Bel M, Mercé-Muntañola J, Montiel JA, Martínez-Rubio A, Ordóñez-Llanos J. Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004;50(6):1063-5.
51. Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, et al. Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004;50(9):1656-60.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1: Κλινικές μελέτες μετρήσεως ΙΜΑ^{22,27-32}

Αναφορά	Αριθμός Ασθενών	NPV για ισχαιμία	PPV για ισχαιμία	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	Τύπος Μελέτης
Bar-Or, 2000 ²²	139	NA	NA	NA	NA	Περιγραφική
Christenson, 2001 ²⁷	224	96%	33%	83%	69%	Πολυκεντρική
Bhagavan, 2003 ²⁸	167	91%	92%	88%	94%	Διπλή τυφλή Αναδρομική
Kontos, 2003 ²⁹	127	90%	NA	71%	NA	Μονή τυφλή
Pollack, 2003 ³⁰	251	100%	NA	NA	NA	Προοπτική
Sinha, 2004 ³¹	208	59%	72%	82%	46%	Προοπτική
Roy, 2004 ³²	131	75.8	NA	75%	74.6%	NA

NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; NA, not available