

Choroba wieńcowa w populacji młodych dorosłych: skala problemu, czynniki ryzyka i rokowanie – przegląd literatury

Coronary heart disease in young adults: the magnitude of the problem,
risk factors and prognosis – review of literature

Ewa Magdalena Maroszyńska-Dmoch¹, Beata Woźakowska-Kapłon^{2,3}

¹Wojewódzka Poradnia Kardiologiczna Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

³Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Etiologia choroby niedokrwiennej serca (IHD) u osób młodych poniżej 45. roku życia w 80% przypadków wiąże się z miażdżycą tętnic wieńcowych oraz kumulacją klasycznych czynników ryzyka, jakkolwiek profil tych czynników jest odmienny niż u chorych w starszym wieku. Młodzi pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym to przeważnie mężczyźni, osoby palące tytoń, z nieprawidłowym profilem lipidowym współistniejącym z nadwagą oraz niejednokrotnie obciążeni dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku przedwczesnej choroby wieńcowej (CHD). Niemiażdżycowa postać IHD u młodych dorosłych stanowi według piśmiennictwa około 20% przypadków i może wynikać z: zatoru do tętnicy wieńcowej, nadkrzepliwości, wrodzonych anomalii krążenia wieńcowego, stanu zapalnego oraz spazmu tętnicy wieńcowej. W poszukiwaniu przyczyny ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego u osób młodych zawsze powinno się uwzględniać przyjmowanie narkotyków czy steroidów anabolicznych. Krótkoterminowe rokowanie u młodych chorych z zawałem serca jest dobre. Wyniki ostatnich badań klinicznych sugerują, że długoterminowe rokowanie w tej populacji pacjentów jest niekorzystne, a głównymi czynnikami obciążającymi rokowanie są: palenie tytoniu, niewydolność serca, przebyty zawał serca, choroba wielonaczyniowa i cukrzyca. Wydaje się, że nieinwazyjna ocena zaawansowania zmian naczyniowych: pomiar grubości kompleksu błona wewnętrzna–błona środkowa tętnic szyjnych, wskaźnika kostkowo-ramiennego czy badanie uwapnienia tętnic wieńcowych (*calcium SCORE*) przy użyciu tomografii komputerowej, zastosowane jako diagnostyczne metody skriningowe CHD w jej stadium przedklinicznym, byłyby istotne zwłaszcza w populacji młodych pacjentów. Zagadnienie CHD u młodych dorosłych wymaga dalszych badań.

Słowa kluczowe: choroba niedokrwienna serca, choroba wieńcowa, ostry zespół wieńcowy, miażdżycy, młody wiek, czynniki ryzyka, rokowanie

(Folia Cardiologica 2014; 9, 3: 267–274)

Wstęp

Choroba wieńcowa i jej groźne powikłania – ostre zespoły wieńcowe (ACS, *acute coronary syndrome*) nadal stanowią jedną z najczęstszych przyczyn chorobowości i zgonów w społeczeństwach krajów uprzemysłowionych. Główną przyczyną choroby wieńcowej (CHD, *coronary heart disease*) jest zwężenie tętnicy nasierdziejowej przez blaszkę miażdżycową, która rozwija się w toku przewlekłego procesu zapalno-degeneracyjno-wytwórczego w ścianie naczynia w odpowiedzi na wiele czynników inicjujących. Wiek jest niekwestionowanym, niepoddającym się modyfikacji czynnikiem ryzyka CHD u mężczyzn po 45. roku życia oraz u kobiet po 55. roku życia [1]. Według danych z polskiego rejestru ostrych zespołów wieńcowych (PL-ACS) średni wiek chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) wynosił w 2003 roku 62,5 roku, a w 2009 roku – 64,5 roku [2].

Osoby młode chorują rzadziej, co nie zmniejsza wagi problemu CHD w młodym wieku, bo przecież nagłe zgony sercowe są jedną z najczęstszych przyczyn umieralności u młodych dorosłych [3, 4]. Arzamendi i wsp. [3], na podstawie badań sekcyjnych osób poniżej 40. roku życia, którzy zmarli nagle poza szpitalem, stwierdzili, że CHD była wiodącą przyczyną zgonów osób w wieku ponad 20 lat, a jej częstość zwiększała się z wiekiem, stanowiąc 80% w grupie 30–40-latków.

Problem CHD w młodym wieku nie jest bogato reprezentowany w piśmiennictwie, niepewne pozostaje zwłaszcza zagadnienie odległego rokowania po zastosowanym leczeniu. Wyzwaniem dla współczesnej kardiologii jest także opracowanie algorytmu wczesnej diagnostyki CHD u osób młodych, bez objawów, obciążonych wysokim ryzykiem rozwoju CHD, co pozwoliłoby na optymalizację nadzoru kardiologicznego przez każdego lekarza praktyka.

Choroba wieńcowa w populacji pacjentów poniżej 45. roku życia stanowi istotny, wielopłaszczyznowy problem medyczny, społeczny, psychologiczny i ekonomiczny. Młoda, aktywna grupa społeczna traci z powodu tej choroby komfort życia, perspektywy zawodowe i niejednokrotnie równowagę psychiczną.

Epidemiologia

Z raportu *European Heart Network* (EHN) z 2012 roku dotyczącego europejskich statystyk chorób układu krążenia wynika, że choroby sercowo-naczyniowe (CVD, *cardiovascular diseases*) są przyczyną 47% wszystkich zgonów w Europie (52% u kobiet i 42% u mężczyzn) i 40% zgonów w krajach Unii Europejskiej [5]. Choroba wieńcowa powoduje każdego roku około 1,8 mln zgonów w Europie, co stanowi 22% wszystkich zgonów u kobiet i 20% wszystkich zgonów u mężczyzn [5]. W Polsce w 2006 roku śmiertelność z powodu CVD wyniosła 40,2% w przypadku

mężczyzn i 51,8% u kobiet w odniesieniu do wszystkich zgonów. Niepokoi fakt, że około 30% zgonów wśród mężczyzn oraz około 10% zgonów wśród kobiet występuje u osób w młodym i średnim wieku, poniżej 65. roku życia – mówi się wówczas o umieralności przedwczesnej [6]. Tendencje epidemiologiczne w Polsce wskazują na wzrost występowania CHD u kobiet i osób młodych, zwiększa się zachorowalność wśród 20- i 30-latków. W badaniu *Framingham Heart Study* wskaźnik występowania ostrego zawału serca (AMI, *acute myocardial infarction*) w ciągu 10 lat przypadający na 1000 osób wynosił 12,9 u mężczyzn w wieku 30–34 lata oraz 5,2 u kobiet w przedziale wiekowym 35–44 lat [7]. W starszych publikacjach, sprzed około 20 lat, częstość zawału serca w populacji młodych dorosłych poniżej 40. roku życia oceniano na 2–6% wszystkich zawałów serca [8, 9], natomiast w większości ostatnich badań populacyjnych powyższy wskaźnik w tej grupie wiekowej szacuje się na 5–10% [8, 10–12]. Wyniki badania przeprowadzonego na Uniwersytecie w Michigan (Stany Zjednoczone) wykazały, że wśród pacjentów z AMI leczonych w latach 1995–1998 młodzi chorzy poniżej 46. roku życia stanowili więcej niż 10% przypadków, a odsetek kobiet w tej młodej populacji wynosił 25% [13]. Rozbieżności czy może brak precyzji w określeniu odsetka młodych pacjentów dotkniętych istotną CHD wynikają z kilku faktów: pojęcie „młody dorosły” nie jest ściśle zdefiniowane w dziedzinie nauk medycznych, początkowe stadium choroby przebiega asymptomatycznie, a wczesne rozpoznanie bezobjawowej miażdżycy wciąż stanowi duży problem kliniczny, a ponadto zauważa się znaczne różnicowanie w zapadalności na CHD przed 40.–45. rokiem życia zależnie od przynależności etnicznej, narażenia na czynniki ryzyka czy też intensywności działań profilaktycznych w różnych krajach [8, 14, 15].

Objawy CHD u kobiet pojawiają się średnio 10 lat później niż u mężczyzn, a po 65. roku życia zachorowalność u obu płci jest zbliżona [16]. Podkreśla się ochronne działanie endogennych estrogenów na układ sercowo-naczyniowy u kobiet przed menopauzą, co decyduje o niższej zachorowalności na CHD wśród młodych kobiet. W amerykańskim badaniu *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) stwierdzono znamienne niższe stężenia estradiolu i FSH u kobiet przed menopauzą z istotnymi zmianami miażdżycowymi tętnic wieńcowych w koronarografii niż u kobiet z bólami w klatce piersiowej i prawidłowym obrazem naczyń [17]. Pojawiają się także badania sugerujące istnienie dodatkowych czynników ryzyka CHD u kobiet po menopauzie niż tylko względny hipostrogenizm związany z przekwitaniem. Podnosi się kwestię takich czynników psychospołecznych, jak: zwiększająca się liczba kobiet pracujących na kierowniczych i związanych ze stresem stanowiskach, częstsze palenie tytoniu wśród kobiet, stosowanie antykoncepcji, późne macierzyństwo i wczesną menopauzę [5]. Warto podkreślić, że obserwowany w ostatnich dekadach

pozytywny trend zmniejszenia umieralności z powodu CVD dotyczy w mniejszym stopniu kobiet i osób młodych [8]. Amerykańscy badacze korzystając z bazy danych *Healthcare Cost and Utilization Project* poddali analizie pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału serca w latach 1997–2006 i stwierdzili, że mimo ogólnokrajowego istotnego trendu spadkowego, wzrosła liczba hospitalizacji z powodu zawału serca u kobiet w wieku 35–44 lat [18].

Z danych PL-ACS wynika, że ACS w populacji poniżej 40. roku życia wystąpił u 1% chorych, a wśród osób w wieku 40–49 lat – u 8,03%. U mężczyzn przed 40. rokiem życia STEMI stanowił 52% przypadków ACS, zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*) – 24%, natomiast pozostałe przypadki zarejestrowano jako niestabilną dławicę piersiową (UA, *unstable angina*) [19].

Przedwczesny proces miażdżycowy

Z przeglądu opracowań naukowych wynika, że wczesne zmiany miażdżycowe w aorcii i tętnicach wieńcowych powstają już w dzieciństwie, a nawet w życiu płodowym. Większości informacji dotyczących tego zagadnienia dostarczyły badania autopsyjne i ultrasonograficzne badania śródnaczyniowe prowadzone głównie w Stanach Zjednoczonych i we Włoszech. Palinski i Napoli [20] uważają, że pierwotne zmiany miażdżycowe powstają już w życiu płodowym, a ponadto podatność na miażdżycę w przyszłości zależy od programowania płodowego (*fetal programming*) i wiąże się ze stężeniem cholesterolu we krwi matki [21]. W kohortowym badaniu *The Bogalusa Heart Study* patoloży z Nowego Orleanu, na podstawie wyników autopsji 204 osób w wieku 2–39 lat, które zmarły w wyniku wypadków samochodowych lub z innych przyczyn zewnętrznych, wykazali, że nacieki miażdżycowe w tętnicach wieńcowych miało około 50% osób w wieku 2–15 lat i aż 85% w grupie 21–39 lat [21, 22]. Badacze z grupy *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth* (PDAY) udokumentowali w wielu publikacjach obecność zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u większości młodych osób w wieku 15–34 lat (badania autopsyjne) i udowodnili związek rozległości nacieczeń lipidowych z takimi czynnikami ryzyka, jak: wiek, stężenie cholesterolu frakcji nie-HDL (*non-high-density lipoprotein*), nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, otyłość, palenie tytoniu [23, 24]. W amerykańskim badaniu *in vivo* opartym na ultrasonografii wewnątrznaczyniowej, wykonanym po przeszczepieniu serca w populacji młodych, niewykazujących objawów biorców, jednoznacznie stwierdzono występowanie miażdżycy u 28% osób poniżej 30. roku życia oraz u 17% poniżej 20. roku życia [25]. Autorzy podkreślają, że subkliniczna faza choroby może się cechować szybką progresją w miarę upływu lat i skutkować ACS w przyszłości. Zatem wczesna identyfikacja pacjentów zagrożonych oraz eliminacja czynników ryzyka mają

zasadnicze znaczenia w zmniejszeniu zachorowalności i umieralności w tej grupie. Podnosi się też kwestię, że redukcja klasycznych, modyfikowalnych czynników ryzyka miażdżycy nie w każdym przypadku, szczególnie w młodej populacji, wiąże się z obniżeniem liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych. Coraz częściej dostrzega się problem ryzyka rezydualnego, poszukuje się tak zwanych nieklasycznych czynników ryzyka, które mogłyby się przyczynić do wyjaśnienia zjawiska przedwczesnej miażdżycy. Zważywszy na to, że miażdżycą to proces zapalno-immunologiczno-degeneracyjny o bardzo zróżnicowanych etiopatogenezie i dynamice, dotyczący wielu obszarów naczyniowych i mający poważne konsekwencje kliniczne, prowadzone są wielokierunkowe badania: genetyczne, mediatorów zapalnych, dysfunkcji śródbłonna, czynności płytek krwi czy też analizujące „wiek naczyniowy” chorych.

Czynniki ryzyka i patomechanizm choroby

Badanie *Framingham Heart Study* było fundamentalne zarówno w zastosowaniu po raz pierwszy pojęcia czynników ryzyka (W. Kannel), jak i w ich identyfikacji i wykazaniu zależności przyczynowej z CHD [26, 27]. Do czynników ryzyka rozwoju CVD zaliczono: starszy wiek, płeć męską, podwyższone ciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, dyslipidemię oraz cukrzycę. Badanie to ujawniło również po raz pierwszy zjawisko zwielokrotnienia ryzyka, czyli silniejszego oddziaływania kilku współistniejących czynników ryzyka niż wynikałoby to z sumy oddziaływań poszczególnych składowych. Przełomowe w kardiologii prewencyjnej było badanie INTERHEART, w którym wykazano, że w skali globalnej 9 niezależnych czynników – 6 czynników ryzyka (zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu, czynniki psychospołeczne, otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) oraz 3 czynniki ochronne (aktywność fizyczna, spożywanie warzyw i owoców oraz umiarkowane spożycie alkoholu) – odpowiada za 90% zawałów serca u mężczyzn i 94% zawałów serca u kobiet [28]. Udział tych czynników w grupie osób poniżej 40. roku życia był jeszcze większy. W badaniu INTERHEART oceniono również znaczenie wywiadu rodzinnego i uwarunkowań genetycznych w patogenezie wczesnej miażdżycy. W rezultacie ryzyko związane z dodatnim wywiadem rodzinnym oszacowano na 10,1% [29].

Wczesny proces miażdżycowy jest zasadniczą przyczyną choroby niedokrwiennej serca (IHD, *ischemic heart disease*) i jej powikłań wśród młodych dorosłych; zmiany miażdżycowe w tętnicach nasierdziowych stwierdza się u około 80% chorych z zawałem serca przed 45. rokiem życia [8, 30]. Etiologia pozostałych 20% przypadków zawału serca u młodych pacjentów jest pozamiażdżycowa. Dlatego w piśmiennictwie funkcjonuje podział IHD w populacji młodych osób na miażdżycową i niemiażdżycową postać choroby [8, 14].

Miażdżycowa choroba niedokrwienna serca wiąże się z konwencjonalnymi czynnikami ryzyka, podobnymi do identyfikowanych w starszej grupie wiekowej. Autorzy badań klinicznych zauważają jednak zróżnicowany wpływ tych czynników na ryzyko zawału serca zależnie od kategorii wiekowej. W projekcie badawczym NATPOL 2002 wykazano, że palenie tytoniu oraz hipercholesterolemia dominują w młodszych grupach wiekowych, w przedziałach 30–40 lat oraz 41–50 lat. Wraz ze starzeniem się populacji w grupie chorych z zawałem serca odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym się zwiększa, maleje odsetek palaczy oraz nieco się zmniejsza odsetek chorych z hipercholesterolemią [31]. Badacze z *Mayo Clinic* przedstawili interesującą analizę zmian zachodzących w charakterystyce klinicznej i rokowania u pacjentów w wieku do 50. roku życia z CHD poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) w okresie prawie 30 lat (1980–2007). Stwierdzili oni narastające w czasie obciążenie młodej populacji klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie wyraźne (podwojenie odsetka) w odniesieniu do cukrzycy, otyłości, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii [32]. Podobny trend zaobserwowano w przekrojowym badaniu przeprowadzonym w Massachusetts [33].

Wiele wcześniejszych i najnowszych publikacji wskazuje, że młodzi pacjenci z zawałem serca to przeważnie mężczyźni (80–92%), palący tytoń (80%), z nieprawidłowym profilem lipidowym [7, 10, 34–36]. W większości prac oryginalnych podkreśla się silną patofizjologiczną zależność między nałogowym paleniem tytoniu a podwyższonym ryzykiem zakrzepicy w naczyniach wieńcowych i zagrożeniem ACS szczególnie w młodym wieku. W jednym z aktualnych badań u chorych do 45. roku życia dowiedziono, że osoby palące ponad 25 papierosów/dobę cechuje 8-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia zawału serca niż osoby niepalące [37]. Według Cole'a i wsp. [38] palenie tytoniu jest jednym z najsilniejszych czynników prognozujących śmiertelność odległą u młodych dorosłych poniżej 40. roku życia z potwierdzoną angiograficznie CHD. Z badania NATPOL 2011 wynika, że 33,5% Polaków w wieku 18–34 lat ma hipercholesterolemię [39]. Częstość hiperlipidemii u młodych pacjentów z CHD jest przedstawiana w piśmiennictwie piśmiennictwie niejednolicie – od 20% do 73% [10, 32, 36, 40, 41]. Rozbieżności mogą wynikać między innymi z analiz rozmaitych grup rasowych i etnicznych, różnych liczebności badanych populacji czy też z odmiennej metodyki badania klinicznego. Wyniki badań greckich autorów [42] sugerują, że cholesterol frakcji nie-HDL jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka zawału serca u pacjentów poniżej 36 lat, natomiast palenie tytoniu cechowała największa moc wśród nielipidowych czynników ryzyka. Stwierdzili oni, że osoby sklasyfikowane w najwyższych percentylach w odniesieniu do cholesterolu frakcji nie-HDL cechuje aż 28-krotnie większe prawdopodobieństwo zawału serca w stosunku do osób w najniższych centylach. Przedwczesny proces miażdżycowy

wiąże się silnie z pierwotnymi, uwarunkowanymi genetycznie zaburzeniami lipidowymi: hipercholesterolemią rodzinną (FH, *familial hypercholesterolaemia*), rodzinną mieszaną hiperlipidemią (FCHL, *familial combined hyperlipidemia*), rodzinną hipertriglicerydemią czy też proateromatycznymi polimorfizmami genów dla apolipoprotein. W badaniu austriackim wykazano, że 38% młodych pacjentów (≤ 40 . rż.) z zawałem serca prezentuje fenotyp wskazujący na FCHL, co stanowi przewagę nad pacjentami z fenotypem dla FH (7–8%) [43]. Autorzy stwierdzają, że cholesterol frakcji VLDL (*very low-density lipoprotein*) i cholesterol frakcji nie-HDL to wskaźnik najmocniej związane z AMI u osób młodych i sugerują ujęcie ich w algorytmie diagnostycznym i leczniczym. Niektóre badania kliniczne wskazują na istotny udział podwyższonego stężenia m (> 30 mg/dl) lipoproteiny o małej gęstości [Lp(a)] w generowaniu przedwczesnej aterosklerozy w grupie młodych chorych [44–46]. Podkreśla się również znaczącą rolę rodzinnego występowania CHD oraz otyłości w etiopatogenezie przedwczesnej miażdżycy w młodej generacji pacjentów. Rzadziej natomiast w tej grupie wiekowej występują nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, szacowane u pacjentów z AMI w wieku do 45 lat odpowiednio na 5% i 3–5%, jakkolwiek wielu autorów uważa zdiagnozowaną cukrzycę za poważny czynnik ryzyka umieralności w tej grupie chorych [10, 38].

W XXI wieku obserwuje się epidemię otyłości, która ma charakter globalny, dotycząc wszystkich grup etnicznych – aż 16–22% młodych Europejczyków w wieku 4–18 lat ma nadwagę lub otyłość [47]. Otyłość wiąże się bezpośrednio z zespołem metabolicznym i zachorowalnością na CVD. Odsetek osób otyłych wśród pacjentów poniżej 45 lat z przebyłym zawałem serca wynosi 30–58% [10, 40]. Ocenia się, że otyłość 2–3-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia ACS w tym przedziale wiekowym.

Z przeglądu badań klinicznych wynika, że udział czynników genetycznych w patogenezie przedwczesnej CHD udokumentowano i szacuje się go na 40–58% w młodej populacji chorych [7, 36, 40, 48]. Rodzinne występowanie CHD, obserwowane istotnie częściej u osób młodych (zwłaszcza młodych mężczyzn), stanowi niezależny czynnik ryzyka i prawdopodobnie wynika z kombinacji różnych determinantów uwarunkowanych genetycznie [49]. W opublikowanej w 2010 roku analizie 21 polimorfizmów genowych, w ramach *Wellcome Trust Case Control Study*, związanych z ryzykiem CHD, wykazano, że 9 spośród nich szczególnie mocno koreluje z rozwojem CHD w młodym wieku, a ich jednoczesne występowanie istotnie zwiększa poziom ryzyka [50]. W ostatnich latach uwaga badaczy koncentruje się na wpływie czynników psychospołecznych (niski status socjo-ekonomiczny, izolacja społeczna, brak wsparcia, stresy, negatywne emocje, depresja) na rozwój i przebieg CHD wśród młodych dorosłych. W tej części badania *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) wysoki poziom wrogości korelował z obecnością wapnia w naczyniach wieńcowych [51, 52].

Specyficzny dla młodej populacji profil czynników ryzyka CHD znajduje odzwierciedlenie w indywidualnym u młodych chorych obrazie angiograficznym tętnic wieńcowych. W porównaniu z osobami starszymi z zawałem serca, u młodych mężczyzn i kobiet tętnice wieńcowe w koronarografii istotnie częściej są prawidłowe, częstsze są u nich zmiany niekrytyczne, a choroba dotyczy przeważnie jednego naczynia (tętnicy odpowiedzialnej za zawał) (43–75%) – głównie tętnicy przedniej zstępującej [7, 34, 36, 38, 53–55].

Niemiażdżycowa choroba niedokrwienna serca u młodych dorosłych ma zróżnicowaną etiologię. W patomechanizmie innym niż zwężenie miażdżycopochodne naczynia wieńcowego największą rolę odgrywają: zator do tętnicy wieńcowej (5% przypadków), nadkrzepliwość (5%), wrodzone anomalie krążenia wieńcowego (4%), stany zapalne ściany naczynia wieńcowego oraz spazm tętnicy (ok. 6%) [10]. Przyczyną zatorowania systemowego, a więc także do łożyska wieńcowego, może być drożny otwór owalny czy też infekcyjne zapalenie wsierdza. Wrodzone i nabyte stany nadkrzepliwości wielokrotnie opisywano jako czynniki przyczynowe ACS w populacji młodych chorych. Najczęstsze dziedziczne trombofilie to: zmutowany czynnik V Leiden, mutacja G20210A genu protrombiny, polimorfizmy genów kodujących receptory glikoproteinowe płytek krwi, genu *Bc11* kodującego fibrynogen, czynnik tkankowy (TF, *tissue factor*), hiperhomocysteinemia i inne [10, 14, 51, 56, 57]. Metaanaliza 191 badań obejmujących 66 155 chorych wykazała, że ryzyko zachorowania na CHD u nosicieli czynnika V Leiden jest niewielkie i wynosi 1,17 [58]. Według obecnego stanu wiedzy rola wrodzonych trombofilii w powstawaniu ACS jest niejednoznaczna i nie w pełni udowodniona. Wśród trombofilii nabytych pod uwagę bierze się: zespół antyfosfolipidowy (APLS, *antiphospholipid syndrome*), zakrzepicę w chorobach nowotworowych, zespół nerczycowy, przewlekłe stany zapalne, ciężę i doustne leki antykoncepcyjne. Zespół antyfosfolipidowy należy rozważać u młodych chorych z zawałem serca i prawidłową koronarografią, wywiadem sugerującym zakrzepicę żylną lub tętniczą oraz u pacjentów z rodzinnym występowaniem chorób autoimmunologicznych. W analizie Cervera i wsp. [59] zawał serca jako pierwszy objaw APLS odnotowano w 2,8% przypadków, w dalszej obserwacji wystąpił on u 5,5% chorych. Wrodzone patologie krążenia wieńcowego to nie tylko ektopowe odejście tętnic wieńcowych lub ich atypowy przebieg (0,6–1,2% osób poddanych koronarografii), ale również mostki mięśniowe z kompresją skurczową naczynia – mogą one czasem doprowadzać do niedokrwienia mięśnia sercowego, a nawet zawału serca [60, 61]. Zapalenie naczyń wieńcowych prowadzące do zawału może wystąpić sporadycznie w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, a zwłaszcza układowych zapaleń naczyń (*vasculitis*), takich jak pierwotne – choroba Kawasaki, choroba Takayasu, guzkowe zapalenie tętnic czy też wtórne – w toku toczenia układowego (SLE, *systemic lupus erythematosus*), reuma-

toidalnego zapalenia stawów i innych [62, 63]. Pacjenci z SLE są obciążeni 5-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju CHD i częściej zapadają na zawał serca niż populacja ogólna [8, 63]. Rzadkim, chociaż groźnym mechanizmem AMI, który najczęściej dotyczy kobiet w okresie okołoporodowym, jest spontaniczne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej (SCAD, *spontaneous coronary artery dissection*), opisywane także w zespole Ehlersa-Danlosa i zespole Marfana [64]. Skurcz naczyń wieńcowego (CAS, *coronary artery spasm*) występuje zwykle po zażyciu takich narkotyków, jak kokaina, amfetamina i jej analogi (metamfetamina, ecstasy) oraz marihuana; występuje też w przypadkach regularnego stosowania steroidów anabolicznych [65] oraz u młodych kobiet z zespołem Raynaude'a [66]. Zawał serca po zażyciu kokainy opisano po raz pierwszy w 1982 roku [67]. Kokaina hamuje zwrotny wychwyt noradrenaliny i dopaminy w neuronach presynaptycznych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, co prowadzi do wzrostu aktywności układu współczulnego i powoduje silny CAS oraz wzrost ciśnienia tętniczego. Długotrwałe zażywanie kokainy przyspiesza proces miażdżycowy. Ostre incydenty wieńcowe po amfetaminie obejmują zarówno paradoksalny skurcz naczyń, jak i pobudzenie agregacji płytek w wyniku wzrostu aktywności katecholamin [68, 69]. Opisywano także zawały serca u palaczy marihuany [10]. Zagrożenia związane z tymi substancjami są charakterystyczne dla środowiska osób młodych, co wykazano w wielu badaniach prowadzonych z uwzględnieniem danych demograficznych, toksykologicznych i patomorfologicznych.

Rokowanie

Wiek jest jednym z czynników o najsilniejszym wpływie na rokowanie u pacjentów z ACS [70]. Potwierdzają to duże badania kliniczne ostatnich dekad, które pozwoliły na opracowanie wielu skal prognostycznych dla chorych z różnymi postaciami ACS. Najbardziej uznanymi i popularnymi skalami służącymi do stratyfikacji ryzyka krótko- i długoterminowego są GRACE, skala Antmana i Morrowa-Antmana (TIMI Risk Score). Modele oceny ryzyka w ACS opracowano z myślą o ich szerokim zastosowaniu w praktyce klinicznej, pozwalają bowiem na oszacowanie zagrożenia zgonem, zawałem serca czy koniecznością pilnej rewaskularyzacji w perspektywie krótko- i długoterminowej. Nie były one jednak walidowane w populacji chorych poniżej 40. roku życia. Autorzy niezbyt wielu badań klinicznych odnoszących się do rokowania po zawale serca u osób młodych informują o rozmaitych negatywnych czynnikach prognostycznych w tej populacji chorych.

We wcześniejszych doniesieniach z lat 80. i 90. XX wieku podkreślano znakomite rokowanie odległe (perspektywa 3–7-letnia) po zastosowanym leczeniu z powodu AMI u pacjentów poniżej 45. roku życia – bez porównania korzystniejsze niż u chorych w starszym wieku (> 65 lat)

[7, 48, 72–74]. Jednak w analizie Kofflarda i wsp. [53] z 1995 roku, obejmującej pacjentów w wieku 35 lat i młodszych po angioplastyce wieńcowej, zarejestrowano 11% zgonów w okresie obserwacji średnio 4,7-letniej i zwrócono uwagę na konieczność powtórnej rewaskularyzacji u wielu osób. W badaniu tym największe znaczenie rokownicze miały nadciśnienie tętnicze i wielonaczyniowa CHD – wykazywały najsilniejszy ujemny wpływ na prawdopodobieństwo przeżycia bez incydentu sercowo-naczyniowego. Według ogólnokrajowego, szwajcarskiego projektu AMIS PLUS, służącego ocenie pacjentów z ACS w latach 1997–2008, rokowanie odległe u młodych chorych poniżej 35. roku życia jest dobre, a niewydolność serca (II–IV klasa wg Killipa) notowano u nich w 5,2% przypadków [40]. Wyniki analiz długoterminowego przeżycia wraz z oceną czynników rokowniczych opublikowane w ostatniej dekadzie nie są już tak optymistyczne dla młodych dorosłych z zawałem serca [38, 74, 76]. Szczególnie alarmujący jest raport Cole'a i wsp. [38], tj. rezultat 15-letniej obserwacji 843 pacjentów poniżej 40. roku życia z angiograficznie udokumentowaną CHD. W tym największym dotychczas i najdłuższym w wymiarze czasowym projekcie, w ciągu 15 lat, stwierdzono 30-procentową śmiertelność całkowitą w badanej grupie i aż 45-procentową śmiertelność całkowitą w grupie osób po przebyłym AMI [38]. Autorzy przedstawili, że najsilniejszymi czynnikami prognozującymi śmiertelność odległą w badanej populacji były: palenie tytoniu, cukrzyca, przebyty zawał serca i niewydolność serca. W innych badaniach za negatywne parametry prognostyczne uznawano: frakcję wyrzutową lewej komory mniejszą lub równą 45%, chorobę tętnic obwodowych, liczbę zwężonych naczyń wieńcowych, nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, przebyty zawał serca, a także dodatni wynik testu wysiłkowego po zawałe serca [53, 75–78]. W holenderskim badaniu, którego wyniki opublikowano w 2012 roku, stwier-

dzono, że mimo optymalnej terapii 15% młodych pacjentów po ACS doświadcza nawrotu zdarzenia wieńcowego w okresie średnio 4,2 roku [77]. Autorzy wykazali także korelację między niekorzystnymi zdarzeniami sercowymi, w tym śmiertelnością, a stężeniami białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) oraz fibrynogenu w surowicy krwi. Z kolei w przekrojowym badaniu z *Mayo Clinic* nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie zachorowalności i umieralności młodych pacjentów poddanych PCI w 30-letniej perspektywie czasowej [32]. Rozbieżności dostrzegane w obecnie dostępnym piśmiennictwie, dotyczące zarówno wskaźników przeżycia, jak i czynników niekorzystnych rokowniczo, mogą się okazać tylko pozorne, konieczne są jednak dalsze badania prospektywne z dłuższą obserwacją, które pozwoliłyby wyjaśnić wiele przedstawionych wątpliwości.

Podsumowanie

1. Etiologia choroby niedokrwiennej serca u młodych dorosłych jest bardziej zróżnicowana niż w populacji osób w starszym wieku.
2. U osób młodych najczęściej występują zawał serca typu STEMI, jednonaczyniowa choroba wieńcowa w koronarografii. Chorzy ci są poddawani wczesnemu i intensywnemu leczeniu; rokowanie krótkoterminowe jest u nich bardzo dobre, a długoterminowe – niepewne.
3. Brakuje użytecznych w praktyce klinicznej algorytmów stratyfikacji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i wczesnej diagnostyki procesu miażdżycowego w populacji młodych dorosłych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

The etiology of ischemic heart disease (IHD) among patients less than 45 years of age is related to atherosclerosis in approximately 80% of cases and few conventional risk factors, however they represent unique set of risk factors compared with the older population. Young patients with artery coronary syndrome (ACS) are mainly male, smokers, obese with lipid abnormalities and positive family history of premature coronary heart disease. Non-atherosclerotic IHD in young adults has been estimated in about 20% of cases and it can be caused by: coronary artery embolism, coagulation disorders, congenital coronary artery anomalies, active infectious/inflammatory process and coronary vasospasm. In every young patient with clinical presentation of ACS, use of recreational drugs or androgenic anabolic steroids should be looked for and recorded. Short-term prognosis in young patients with an acute myocardial infarction is favorable. The results of recent clinical studies suggest that long-term prognosis in the young population is poor and the negative independent prognostic factors are: smoking, heart failure, prior myocardial infarction, diabetes and multi-vessel disease. It seems reasonable that screening non-invasive tests for early detection of subclinical atherosclerosis including: carotid intima-media thickness, ankle-brachial index and computed tomography coronary artery calcium score should be considered especially with regard to young patients. However additional studies concerning CHD in young patients are necessary.

Key words: coronary ischemic disease, coronary heart disease, acute coronary syndrome, atherosclerosis, young adults, risk factors, prognosis

(Folia Cardiologica 2014; 9, 3: 267–274)

Piśmiennictwo

1. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. i wsp. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Diseases Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1601–1610.
2. Poloński L., Gąsior M., Gierlotka M. i wsp. What was changed in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction in Poland in 2003–2009?. Data from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). *Kardiolog. Pol.* 2011; 69: 1109–1118.
3. Arzamendi D., Benito B., Tizon-Marcos H. i wsp. Increase in sudden death from coronary artery disease in young adults. *Am. Heart J.* 2011; 161: 574–580.
4. Drory Y., Turetz Y., Hiss Y. i wsp. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am. Heart J.* 1991; 68: 1388–1392.
5. Nichols M., Townsend N., Luengo-Fernandez R. i wsp. European cardiovascular disease statistics 2012. European Heart Network, Brussels; European Society of Cardiology, Sophia Antipolis. www.ehnheart.org
6. Matyjaszczyk P., Hoffman K., Bryl W. Epidemiologia wybranych czynników ryzyka chorób układu krążenia. *Przegl. Kardiodiabetol.* 2011; 6: 255–262.
7. Zimmerman F.H., Cameron A., Fisher L.D. i wsp. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 654–661.
8. Rubin J.B., Borden W.B. Coronary heart disease in young adults. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2012; 14: 140–149.
9. Jalowiec D.A., Hill J.A. Myocardial infarction in the young men and women. *Cardiovasc. Clin.* 1989; 20: 197–206.
10. Trzos E., Uznańska B., Rechciński T. i wsp. Myocardial infarction in young people. *Cardiol. J.* 2009; 16: 307–311.
11. Panduranga P., Sulaiman K., Al-Zakwani I. i wsp. Acute coronary syndrome in young adults from Oman: results from the Gulf Registry of Acute Coronary Events. *Heart Views* 2010; 11: 93–98.
12. Avezum A., Makdisse M., Spencer F. i wsp. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am. Heart J.* 2005; 149: 67–73.
13. Doughty M., Mehta R., Bruckman D. i wsp. Acute myocardial infarction in the young – the university of Michigan experience. *Am. Heart J.* 2002; 143: 56–62.
14. Egred M., Viswanathan G., Davis G.K. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad. Med. J.* 2005; 81: 741–745.
15. Nijjar A.P., Wang H., Quan H. i wsp. Ethnic and sex differences in the incidence of hospitalized acute myocardial infarction: British Columbia, Canada 1995–2002. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2010; 10: 38.
16. Khaw K. Epidemiology of coronary heart disease in women. W: Wegener N.K., Collins P. red. *Women and heart disease*. 2nd ed. Taylor and Francis, London 2005: 5–16.
17. Merz C.N.B., Johnson B.D., Sharaf B.L. i wsp. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-Sponsored WISE Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 413–419.
18. Towfighi A., Markovic D., Ovbiagele G. National gender-specific trends in myocardial infarction hospitalization rates among patients aged 35 to 64 years. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108: 1102–1107.
19. Poloński L., Gąsior M., Gierlotka M. i wsp. Ogólnolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych (PL-ACS). Charakterystyka kliniczna, leczenie, rokowanie chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi w Polsce. *Kardiolog. Pol.* 2007; 65: 861–872.
20. Palinski W., Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J.* 2002; 16: 1348–1360.
21. Beręsewicz A., Skwierczyńska A. Miażdżycza – choroba całego życia i całej populacji krajów cywilizacji zachodniej. *Choroby Serca i Naczyń* 2006; 3: 1–6.
22. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W. i wsp. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1650–1656.
23. Zieske A.W., Malcom G.T., Strong J.P. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: PDAY study. *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* 2002; 21: 213–237.
24. McGill Jr H.C., McMahan C.A., Zieske A.W. i wsp. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000; 102: 374–379.
25. Tuzcu E.M., Kapadia S.R., Tutar E. i wsp. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103: 2705–2710.
26. Kannel W.B., Abbott R.D. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 1144–1147.
27. Futterman L.G., Lemberg L. The Framingham Heart Study: a pivotal legacy of the last millennium. *Am. J. Crit. Care* 2000; 9: 147–151.
28. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. i wsp.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case control study. *Lancet* 2004; 364: 937–687.
29. Chow K.C., Islam S., Bautista L. i wsp. Parental history and myocardial infarction risk across the world: The INTERHEART Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 619–627.
30. Choudhury L., Marsh J.D. Myocardial infarction in young patients. *Am. J. Med.* 1999; 107: 254–261.
31. Zdrojewski T., Badosz P., Szpakowski P. i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL-plus. *Kardiolog. Pol.* 2004; 61 (supl. 4): 1–26.
32. Khawaja F.J., Rihal C.S., Lennon R.J. i wsp. Temporal trends (over 30 years), clinical characteristics, outcomes, and gender in patients ≤ 50 years of age having percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107: 668–674.
33. McManus D.D., Piacentini S.M., Lessard D. i wsp. Thirty-year (1975 to 2005) trends in the incidence rates, clinical features, treatment practices, and short-term outcomes of patients < 55 years of age hospitalized with an initial acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108: 477–482.
34. Pineda J., Marin F., Roldan V. i wsp. Premature myocardial infarction: clinical profile and angiographic findings. *Int. J. Cardiol.* 2008; 126: 127–129.
35. Mukherjee D., Hsu A., Moliterno D. i wsp. Risk factors for premature coronary artery disease and determinants of adverse outcomes after revascularization in patients ≤ 40 years old. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 1465–1467.
36. Kanitz M.G., Giovannucci S.J., Jones J.S. i wsp. Myocardial infarction in young adults: risk factors and clinical features. *J. Emerg. Med.* 1996; 14: 139–145.
37. Oliveira A., Barros H., Maciel M.J. i wsp. Tobacco smoking and acute myocardial infarction in young adults: a population-based case-control study. 2007; 44: 311–316.
38. Cole J.H., Miller J.I., Sperling L.S. i wsp. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 521–528.

39. www.natpol.org (data dostępu: 3.01.2014).
40. Schoenenberger A.W., Radovanovic D., Stauffer J.C.H. i wsp. Acute coronary syndromes in young patients: presentation, treatment and outcome. *Int. J. Cardiol.* 2011; 148: 300–304.
41. Masajitis A., Barylski M., Banach M. i wsp. Zawał mięśnia sercowego – narastający problem u młodych osób. *Przew Lek.* 2006; 2: 74–79.
42. Rallidis L.S., Pitsavos C., Panagiotakos D.B. i wsp. Non-high density lipoprotein cholesterol is the best discriminator of myocardial infarction in young individuals. *Atherosclerosis* 2005; 179: 305–309.
43. Wiesbauer F., Blessberger H., Azar D. i wsp. Familial-combined hyperlipidemia in very young myocardial infarction survivors (≤ 40 years of age). *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1073–1079.
44. Gambhir J.K., Kaur H., Gambhir D.S. i wsp. Lipoprotein(a) as an independent risk factor for coronary artery disease in patients below 40 years of age. *Indian Heart J.* 2000; 52: 411–415.
45. Gazzaruso C., Garzaniti A., Buscaglia P. i wsp. Association between apolipoprotein(a) phenotypes and coronary heart disease at a young age. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 157–163.
46. Foody J.M., Milberg J.A., Robinson K. i wsp. Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase CAD risk in young men and women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 493–499.
47. Bryl W., Hoffman K., Miczke A. i wsp. Otyłość w młodym wieku – epidemiologia, konsekwencje zdrowotne, konieczność prewencji. *Przew Lek.* 2006; 9: 91–95.
48. Imazio M., Bobbio M., Bergerone S. i wsp. Clinical and epidemiological characteristics of juvenile myocardial infarction in Italy: the GISSI experience. *G. Ital. Cardiol.* 1998; 28: 505–512.
49. Klein L.W., Nathan S. Coronary artery disease in young adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 529–531.
50. Ambroziak M., Budaj A. Choroba wieńcowa w młodym wieku jako efekt współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych. *Post. Nauk Med.* 2010; 12: 956–962.
51. Cengel A., Tanindi A. Myocardial Infarction in the young. *J. Postgrad. Med.* 2009; 55: 305–313.
52. Iribarren C., Sidney S., Bild D.E. i wsp. Association of hostility with coronary artery calcification in young adults: the CARDIA study. Coronary artery risk development in young adults. *JAMA* 2000; 283: 2546–2551.
53. Kofflard M.J., de Jaegere P.P., van Domburg R. i wsp. Immediate and long-term clinical outcome of coronary angioplasty in patients aged 35 years or less. *Br. Heart J.* 1995; 73: 82–86.
54. Wolfe M.W., Vacek J.L. Myocardial infarction in the young. Angiographic features and risk factor analysis of patients with myocardial infarction at or before the age of 35 years. *Chest* 1988; 94: 926–930.
55. Wong C.P., Loh S.Y., Loh K.K. i wsp. Acute myocardial infarction: clinical features and outcomes in young adults in Singapore. *World J. Cardiol.* 2012; 4: 206–210.
56. Clarke R., Daly L., Robinson K. i wsp. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1149–1155.
57. Zhang C., Cai Y., Adachi M.T. i wsp. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cells through activation of the unfolded protein response. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 35 867–35 874.
58. Ye Z., Liu E.H.C., Higgins J.P.T. i wsp. Seven hemostatic gene polymorphisms in coronary disease: Meta-analysis of 66155 cases and 91307 controls. *Lancet* 2006; 367: 651–658.
59. Cervera R., Piette J.C., Font J. i wsp. Antiphospholipid syndrome clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1019–1027.
60. Angelini P., Velasco J.A., Flamm S. Coronary anomalies. Incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation* 2002; 105: 2449–2454.
61. Ishikawa Y., Kawawa Y., Kohda E. i wsp. Significance of the anatomical properties of a myocardial bridge in coronary heart disease. *Circ. J.* 2011; 75: 1559–1566.
62. Endo M., Tomizawa Y., Nishida H. i wsp. Angiographic findings and surgical treatments of coronary artery involvement in Takayasu arteritis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 570–577.
63. Jain D., Halushka M.K. Cardiac pathology of systematic lupus erythematosus. *J. Clin. Pathol.* 2009; 62: 584–592.
64. Vrints C.J. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart* 2010; 96: 801–808.
65. Halvorsen S., Thorsby P.M., Haug E. Acute myocardial infarction in a young man who had been using androgenic anabolic steroids. *Tidsskr. Nor Laegeforen.* 2004; 22: 170–172.
66. Luthi R., Munch U., Kistler H.J. Vasospastic syndrome in a young woman with migraine, Raunaud's disease, cerebral ischemia and myocardium infarction. *Schweiz Med. Wochenschr.* 1984; 114: 1465–1469.
67. Coleman D.L., Ross T.F., Naughton J.L. Myocardial ischemia and infarction related to recreational cocaine use. *West. J. Med.* 1982; 136: 444–446.
68. El-Menyar A.A. Drug-induced myocardial infarction secondary to coronary artery spasm in teenagers and young adults. *J. Postgrad. Med.* 2006; 52: 51–56.
69. Wróbel R., Kurianowicz M., Drozd J. i wsp. Zawał mięśnia sercowego u 20-letniego mężczyzny powikłany migotaniem komór po zażyciu metylenodioksymetamfetaminy (ectasy) – opis przypadku. *Post. Kardiol. Interw.* 2010; 6: 47–51.
70. Herlitz J., Karlson B.W., Lindqvist J. i wsp. Important factors for the 10-year mortality rate in patients with acute chest pain or other symptoms consistent with acute myocardial infarction with particular emphasis on the influence of age. *Am. Heart J.* 2001; 142: 624–632.
71. Chen L., Chester M., Kaski J.C. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. *Chest* 1995; 108: 364–369.
72. Füllhaas J.U., Rickenbacher R., Pfisterer M. i wsp. Long-term prognosis of young patients after myocardial infarction in the thrombolytic era. *Clin. Cardiol.* 1997; 20: 993–998.
73. Fournier J.A., Sánchez A., Quero J. i wsp. Myocardial infarction in men aged 40 years or less: a prospective clinical-angiographic study. *Clin. Cardiol.* 1996; 19: 631–636.
74. Da Costa A., Isaaq K., Faure E. i wsp. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1459–1465.
75. Fournier J.A., Cabezon S., Cayuela A. i wsp. Long-term prognosis of patients having acute myocardial infarction when ≤ 40 years of age. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 989–992.
76. Awad-Elkarim A.A., Bagger J.P., Albers C.J. i wsp. A prospective study of long term prognosis in young myocardial infarction survivors: the prognostic value of angiography and exercise testing. *Heart* 2003; 89: 843–847.
77. Van Loon J.E., de Maat M.P.M., Deckers J.W. i wsp. Prognostic markers in young patients with premature coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2012; 224: 213–217.
78. Risgaard B., Nielsen J.B., Jabbari R. i wsp. Prior myocardial infarction in the young: predisposes to a high relative risk but low absolute risk of a sudden cardiac death. *Eurospace* 2013; 15: 48–54.