

Wskaźniki martwicy miokardium w praktyce klinicznej — aktualny stan wiedzy

Anna Frankiewicz, Michał Głaza, Marcin Gruchała, Andrzej Rynkiewicz

I Klinika Chorób Serca, Kliniczne Centrum Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

WPROWADZENIE

W krajach wysoko rozwiniętych choroba wieńcowa jest najczęstszą przyczyną zgonów. W Stanach Zjednoczonych z jej powodu umiera co piąta osoba. Według danych szacunkowych w 2004 roku około 700 tysięcy Amerykanów przeżyło po raz pierwszy w życiu incydent wieńcowy, z czego aż 570 tysięcy osób — ostry zawał serca [1]. Te niepokojące dane dotyczą także Polski. W 2001 roku w naszym kraju choroba wieńcowa była przyczyną 31% zgonów, zaś sam zawał serca odpowiadał za co szóstą śmierć [2]. Jest to zatem ogromne wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne na całym świecie. Z tego powodu ciągle trwają poszukiwania najlepszych metod rozpoznawania i leczenia choroby wieńcowej. Najważniejsze jest szybkie dokonanie rozpoznania, głównie w przypadku ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*), ponieważ to ono determinuje wdrożenie najbardziej optymalnej terapii. Od dawna wiadomo, że badania przedmiotowe i podmiotowe są niewystarczające w diagnostyce choroby wieńcowej, dlatego wykonuje się badania dodatkowe. Mają one przede wszystkim pomóc w odpowiedzi na pytanie: czy doszło już do martwicy kardiomiocytów, czy może jedynie do odwracalnego uszko-

W niniejszej pracy przedstawiono obecny stan wiedzy na temat wskaźników martwicy miokardium, jako metod diagnostycznych i służących do określenia ryzyka wieńcowego. Wskaźniki martwicy miokardium po raz pierwszy wykorzystano do rozpoznania zawału serca przed 50 laty. W ostatnim półwieczu obserwuje się ogromny postęp w diagnostyce laboratoryjnej. Jednym z jego elementów jest rozwój w dziedzinie wskaźników sercowych. Nowe wskaźniki charakteryzuje coraz większa czułość i specyficzność, a ich lista się stale rozszerza.

Słowa kluczowe: *martwica miokardium, wskaźniki martwicy, ostre zespoły wieńcowe*

dzenia (ryc. 1). Wiele z nich ma różną czułość i specyficzność diagnostyczną, na przykład za pomocą scyntygrafii perfuzyjnej można wykrywać martwicę mięśnia sercowego, gdy obumrze co najmniej 10 g tkanki sercowej, natomiast nowe wskaźniki sercowe uwidaczniają zawał o masie wynoszącej zaledwie 1 g tkanki sercowej [3].

Minęło już ponad 50 lat, odkąd Karmen i wsp. wykazali, że u pacjentów z ostrym zawałem serca dochodzi do wzrostu stężenia transaminazy glutamino-szczawiooctowej (AspAT) w surowicy [4]. Od tego czasu nastąpił dynamiczny rozwój technik analitycznych umożliwiających ocenę martwicy kardiomiocytów. Wielu z wcześniej stosowanych wskaźników obecnie się już nie wykorzystuje.

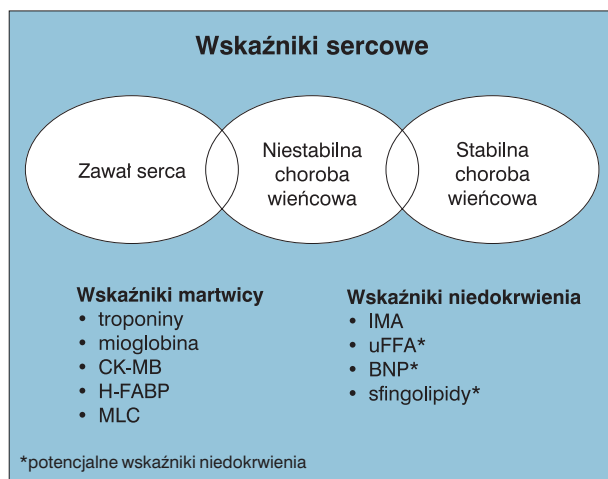
Wprowadzone w latach 60. XX wieku dehydrogenaza mleczanowa i kinaza keratynowa nie są wystarczająco specyficzne. W 1972 roku rozpoczęto oznaczać aktywność kinazy kreatynowej izoenzymu MB (CK-MB, *creatine kinase MB subunit*), a w latach 80. udoskonalono test, wprowadzając masę CK-MB. Nadal stosuje się ją w wielu laboratoriach jako podstawowy wskaźnik sercowy. W ostatnim 10-leciu upowszechniło się oznaczanie nowych wskaźników — troponin, dzięki którym zaszło wiele zmian w diagnostyce i leczeniu ACS (ryc. 2).

IDEALNY WSKAŹNIK SERCOWY

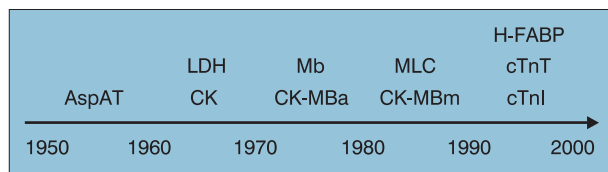
Mimo trwających ponad pół wieku badań, nie udało się znaleźć wskaźnika, który spełniłby wszystkie oczekiwania

Adres do korespondencji:

lek. Anna Frankiewicz
I Klinika Chorób Serca Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel./faks: (058) 346 12 01
e-mail: frankiewicz@amg.gda.pl



Rycina 1. Podział wybranych wskaźników sercowych w praktyce klinicznej; CK-MB (*creatine kinase MB subunit*) — kinaza keratynowa izoenzym MB; H-FABP (*heart fatty acid binding protein*) — sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe; MLC (*myosin light chain*) — łańcuchy lekkie miozyny; IMA (*ischemia modified albumin*) — albuminy modyfikowane niedokrwieniem; uFFA (*unsaturated free fatty acids*) — niezwiązane wolne kwasy tłuszczowe; BNP (*brain natriuretic peptide*) — mózgowy peptyd natriuretyczny



Rycina 2. Chronologia wprowadzania do praktyki klinicznej wskaźników martwicy mięśnia sercowego; AspAT — transaminaza glutamino-szczawiooctowa; CK (*creatine kinase*) — kinaza keratynowa; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; Mb — mioglobina; CK-MBa — aktywność CK-MB; CK-MBm — masa CK-MB, MLC (*myosin light chain*) — łańcuchy lekkie miozyny, H-FABP (*heart fatty acid binding protein*) — sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe; cTnT (*cardiac troponin T gene*) — troponina sercowa T; cTnl (*cardiac troponin I gene*) — troponina sercowa I

klinicyzacji. Jaki jest zatem ten idealny wskaźnik? Przede wszystkim powinien on występować w wysokim stężeniu w kardiomiocycie, co zapewni mu dużą czułość. Warunkiem wysokiej specyficzności jest niewystępowanie w innych tkankach niż sercowa zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologicznych. Ważna, szczególnie z klinicznego punktu widzenia, jest kinetyka uwalniania i eliminacji danego wskaźnika. Szybki wzrost jego stężenia od początku incydentu śmierci komórek umożliwia wczesną diagnozę. Istotny jest również czas konieczny do norma-

lizacji podwyższonego stężenia wskaźnika. Jeżeli jest on długi, umożliwia to diagnostykę u pacjentów, którzy zgłosili się nawet kilka dni od początku incydentu wieńcowego. Natomiast krótki czas normalizacji stwarza możliwość wykrycia tak zwanego dorzutu zawału.

Innym istotnym parametrem wskaźników sercowych jest kinetyka ich wzrostu. Zależy ona od 2 czynników:

- masy cząsteczkowej wskaźnika — im jest ona większa, tym wolniej się uwalnia z uszkodzonej komórki i odwrotnie — im mniejsza masa, tym szybciej można wykryć wskaźnik;
- rozmieszczenia w komórce — wskaźniki obecne w cytoplazmie są szybciej uwalniane niż te, które są elementami struktur komórki.

Kolejną ważną kwestią jest możliwość oceny rozległości martwicy kardiomiocytów na podstawie wartości stężenia danego wskaźnika. Oczekuje się, że wielkość wzrostu stężenia idealnego wskaźnika biochemicznego pozwoli na precyzyjną ocenę ryzyka wystąpienia istotnych incydentów sercowo-naczyniowych. Wykorzystanie go w praktyce klinicznej zależy od technicznych możliwości szybkiego i taniego oznaczenia [5] (tab. 1).

KINAZA KREATYNOWA

W połowie lat 60. XX wieku pojawiły się pierwsze doniesienia o możliwości wykorzystania oznaczenia kinazy kreatynowej (CK) jako biochemicznego wskaźnika martwicy kardiomiocytów [6]. Jednak ze względu na ograniczenia, jakie wynikały z oznaczenia CK — jego niskiej specyficzności — w latach 70. wprowadzono oznaczenia aktywności izoenzymu sercowego CK-MB [7]. W latach 80., dzięki zastosowaniu specyficznych przeciwciał, wprowadzono do użycia oznaczenia masy CK-MB [8].

Kinaza kreatynowa jest enzymem, który występuje w cytoplazmie i katalizuje reakcję fosforylacji kreatyny.

Tabela 1. Cechy idealnego wskaźnika sercowego

Wysokie stężenie w komórkach mięśnia sercowego
Absolutna swoistość w stosunku do kardiomiocytu
Szybki wzrost stężenia od chwili śmierci komórki
Możliwość oceny rozległości martwicy na podstawie stężenia wskaźnika
Odpowiedni czas, przez jaki stężenie wskaźnika jest podwyższone
Możliwość oceny odwracalności uszkodzenia kardiomiocytu
Szybkie i tanie oznaczenie

Tabela 2. Kinetyka wybranych wskaźników martwicy mięśnia sercowego

Wskaźnik	Początek wzrostu stężenia	Maksymalne stężenie	Powrót do wartości referencyjnych
CK-MB	4 h	12–18 h	48–72 h
CK-MB(i)	2 h	4–6 h	18–24 h
Mioglobina	2–3 h	8–12 h	24 h
Troponiny	4–6 h	12–18 h	7–10 dni
H-FABP	2–3 h	10 h	24 h
MLC	3–6 h	4 dni	10–14 dni

CK-MB(i) — izoformy CK-MB; H-FABP (*heart fatty acid binding protein*) — sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe; MLC (*myosin light chain*) — łańcuchy lekkie miozyny

Enzym CK jest zbudowany z 2 podjednostek: M — mięśniowej i B — mózgowej, które formują 3 izoenzymy: CK-MM, CK-MB, CK-BB. Należy podkreślić, że każdy z tych izoenzymów występuje w różnych tkankach i przejawia odmienną aktywność. Enzym CK-MM występuje zarówno w mięśniach szkieletowych, jak i w mięśniu sercowym; CK-BB jest izoenzymem występującym w mózgu, jelicach i pęcherzu moczowym, natomiast CK-MB stanowi około 20% aktywności CK w kardiomiocytach, zaś w mięśniach szkieletowych stanowi on jedynie 1–3% tej aktywności [9]. Stężenie CK-MB zwiększa się już po 4 godzinach od chwili martwicy komórek mięśnia sercowego, a maksymalną wartość osiąga w 12.–18. godzinie, natomiast już po 48–72 godzinach powraca do wartości referencyjnych [10] (tab. 2). Krótki czas, jaki upływa od chwili martwicy do wzrostu stężenia w krwioobiegu, powoduje, że masę CK-MB można stosować jako tak zwany wczesny wskaźnik martwicy [11]. Wzrost specyficzności CK-MB można osiągnąć, dokonując jednocześnie pomiaru CK, a następnie wyliczając współczynnik CK-MB do CK. Gdy przekracza on 5%, wskazuje to na zawał serca, natomiast wartości poniżej 3% sugerują uszkodzenie mięśni szkieletowych. Wartości mieszczące się w przedziale 3–5% stanowią tak zwaną szarą strefę [12].

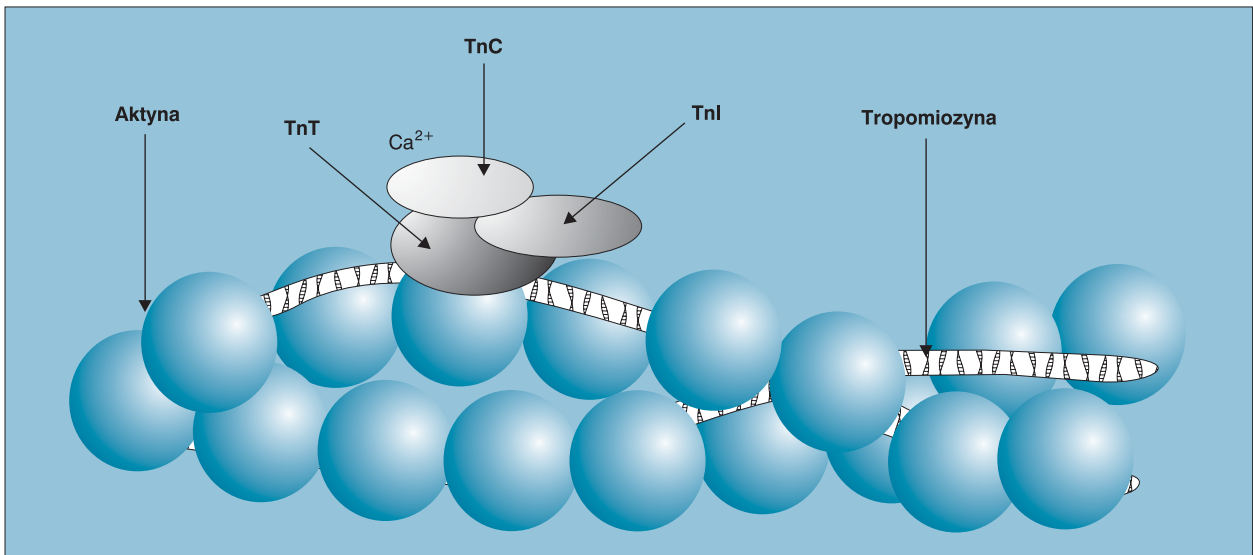
Gdy dojdzie do uszkodzenia kardiomiocytu, CK-MB jest uwalniany do krwioobiegu, jednak początkowo jego stężenie nie przekracza wartości referencyjnych. Zaobserwowano, że w ciągu pierwszych godzin dochodzi do zmiany stosunku 2 izoform CK-MB: CK-MB1 i CK-MB2 [11]. W warunkach fizjologicznych w komórce występuje tylko izoforma CK-MB2, która tuż po uwolnieniu z komórki podlega działaniu karboksypeptydazy. W wyniku tej posttranslacyjnej przemiany powstaje CK-MB1 [13]. Obie izo-

formy u zdrowych osób występują w jednakowych stężeniach. Gdy dojdzie do zawału serca, znacznie zwiększa się stężenie CK-MB2 i zmienia się stosunek CK-MB2/CK-MB1 z 1 do ponad 1,5. Wzrost stężenia CK-MB2 i wartości stosunku CK-MB2/CK-MB1 może być odnotowany już w 2. godzinie od zawału serca, zaś w 4.–6. godzinie osiąga on szczyt. Oznaczanie izoform CK-MB wydaje się bardziej czułe i specyficzne niż oznaczanie masy CK-MB [11]. Może ono być szczególnie przydatne w diagnostyce dorzutu zawału, gdyż wartości izoform CK-MB normalizują się już ciągu 18–24 godzin [14] (tab. 2). Metoda oznaczenia wymaga zastosowania urządzeń do elektroforezy wysokonapięciowej, dlatego nie stosuje się ich w rutynowej praktyce klinicznej.

MIOGLOBINA

Mioglobina służy jako wskaźnik sercowy od lat 70. XX wieku. Jest ona białkiem zawierającym grupę hemową, o masie 17 kDa, występującym zarówno w cytoplazmie komórek mięśnia sercowego, jak i mięśni szkieletowych. Dzięki swoim właściwościom jej stężenie szybko się zwiększa od chwili martwicy — już po 2–3 godzinach można odnotować jej podwyższone wartości. Maksymalne wartości osiąga po 8–12 godzinach, zaś po 24 godzinach jej stężenie się normalizuje [15] (tab. 2). Wprowadzenie nowych metod analitycznych spowodowało, że czas oznaczenia mioglobiny znacznie się skrócił w porównaniu z pierwszymi testami. Z tych powodów mioglobinę, obok CK-MB, zaleca się obecnie jako wczesny wskaźnik martwicy kardiomiocytów [16]. W badaniach klinicznych potwierdzono, że mioglobinę można stosować jako wczesny wskaźnik zawału serca, pod warunkiem że jednocześnie oznaczy się też stężenie bardziej specyficznego wskaźnika, na przykład troponiny lub CK-MB. Stosunkowo krótki czas, przez jaki wartości mioglobiny są podwyższone po zawale serca, powoduje, że można ją wykorzystywać jako wskaźnik tak zwanego dorzutu zawału [17].

Jej podstawową wadą jako wskaźnika jest to, że nie jest ona specyficzna dla mięśnia sercowego — występuje w takiej samej postaci, w porównywalnych stężeniach, zarówno w sercu, jak i w mięśniach poprzecznie prążkowanych. W wielu przypadkach trudno na podstawie oceny jej stężenia jednoznacznie stwierdzić, czy doszło do martwicy kardiomiocytów. Należy wspomnieć, że mioglobina jest usuwana z organizmu przez nerki, zatem ocena jej stężenia u pacjentów z ich niewydolnością może być obciążona dużym błędem [18].



Rycina 3. Kompleks aktyna–troponina–tropomiozyna; TnT (troponin T) — troponina T; TnC (troponin C) — troponina C; TnI (troponin I) — troponina I

TROPONINY

W ciągu ostatnich lat troponiny powszechnie stosowano jako wskaźniki, ponieważ są one bardziej swoiste i specyficzne niż inne wcześniej stosowane, takie jak CK lub CK-MB. Troponina należy do białek regulujących skurcz komórek mięśnia sercowego, a także mięśni szkieletowych. Składa się z 3 podjednostek, które odgrywają różną rolę podczas skurczu. Troponina C o masie 18 kDa to podjednostka mająca 4 miejsca wiążące jony wapnia. Funkcją troponiny I (24 kDa) jest hamowanie ATP-azy aktynomiozyny. Natomiast troponina T (37 kDa) fiksuje kompleks troponiny C i I na tropomiozynie [19] (ryc. 3).

Należy nadmienić, że troponiny nie są wyłącznie białkami strukturalnymi; ich niewielka ilość znajduje się również w cytoplazmie — około 6–8% troponiny T i 3–4% troponiny I [20]. Uwalnianie frakcji cytozolowej powoduje wczesny wzrost stężenia troponin już po 4–6 godzinach od chwili martwicy. Troponiny charakteryzują się długim czasem, w jakim dochodzi do normalizacji ich stężenia — dochodzi do tego dopiero po 7–10 dniach (tab. 2). Są one elementami aparatu kurczącego miocytu, przez co ich uwalnianie jest powolne [21]. Z tego powodu oznaczenie troponin jako wskaźnika tak zwanego dorzutu zawału bywa bezużyteczne. Może być natomiast przydatne w diagnostyce pacjentów zgłaszających się z objawami bólowymi trwającymi nawet kilka dni.

Od chwili wprowadzenia do użytku pojawiało się wiele kontrowersji dotyczących specyficzności sercowej troponiny T. Pierwsze testy służące oznaczeniu troponiny

sercowej (cTnT, *cardiac troponin T gene*) charakteryzowały się występowaniem wyników fałszywie dodatnich u chorych z miopatiami i przewlekłą niewydolnością nerek [22, 23]. Na podstawie przeprowadzonych badań Ricchiuti i wsp. wykazali, że u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek dochodzi do ekspresji cTnT w komórkach mięśni szkieletowych, dlatego troponinę I uważa się za bardziej specyficzny wskaźnik martwicy mięśnia sercowego w tej grupie chorych. Jednak przeciwciała, które obecnie wykorzystuje się w testach III generacji, nie reagują krzyżowo z cTnT uwalnianą z mięśni szkieletowych [24]. Dlatego u pacjentów ze skrajną niewydolnością nerek wzrost stężenia cTnT jest swoisty dla uszkodzenia mięśnia sercowego i nie jest następstwem utraty filtracji kłębkowej. Obecnie uważa się, że troponina sercowa I nie występuje ani w warunkach patologicznych, ani fizjologicznych nigdzie poza tkanką sercową [25].

Badania molekularne dostarczyły wielu interesujących danych, dotyczących uwalniania cTnI z uszkodzonego kardiomiocytu. Wiadomo, że cTnI jest uwalnianą oprócz postaci wolnej także jako kompleks w połączeniu z troponiną C [26]. Interesujące jest, że cTnI w wyniku uszkodzenia kardiomiocytu ulega wielu modyfikacjom, jest między innymi degradowana przez proteazy, ulega fosforylacji i defosforylacji, a także może być utleniana bądź redukowana [27]. Prawdopodobnie te złożone przemiany mogą być przyczyną braku standaryzacji testów oceniających stężenie cTnI [28]. Obecnie ponad 15 producentów oferuje testy do oznaczeń cTnI, jednak każdy z nich korzysta

z innych przeciwciał skierowanych przeciw różnym epitopom cTnI. Powstaje pytanie, czy można porównać bezwzględne wartości między różnymi metodami analitycznymi. Odpowiedzi na to nurtujące pytanie dostarczyło badanie Tate i wsp., w którym porównywano testy oferowane przez 4 producentów. Wykazano, że bezwzględne wartości cTnI różnych producentów mogą się różnić nawet do 60 razy [29]. Dlatego ważne jest ustalenie wartości referencyjnych obowiązujących w danym laboratorium dla danego typu testu cTnI. W przypadku cTnT oznaczeń można dokonać jedynie za pomocą testu analitycznego oferowanego przez jednego producenta, dlatego te wyniki mogą być porównywane. Każde laboratorium analityczne powinno wyznaczyć własne wartości referencyjne dla poszczególnych testów oznaczających stężenia troponin. Za zwiększone wartości troponiny sercowej powinno się przyjmować wartości przekraczające 99. percentyl w referencyjnej grupie kontrolnej przy dopuszczalnym błędzie precyzji (CV — współczynnik zmienności pomiaru) nieprzekraczającym 10% [16].

Na zastosowanie troponin w codziennej praktyce klinicznej wpływają nieco odmienne własności troponiny I i T (tab. 3).

Istnieją również sytuacje, w których obserwuje się wzrost stężenia troponin niezwiązany z ACS; niektóre z nich przedstawiono w tabeli 4 [30].

SERCOWE BIAŁKO WIĄŻĄCE KWASY TŁUSZCZOWE (H-FABP)

W ostatnim czasie zaproponowano kilka nowych wskaźników. Jednym z nich jest sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (H-FABP, *heart fatty acid binding protein*). Jest to cytozolowe białko o małej masie (14,7 kDa), które odpowiada za transport kwasów tłuszczowych wewnątrz komórki. Podobnie jak mioglobina, występuje ono również w mięśniach szkieletowych, jednak jego stężenie jest tam kilkakrotnie niższe [31].

Dzięki niskiej masie i cytozolowej lokalizacji H-FABP jest szybko uwalniane do krwioobiegu, gdy dojdzie do martwicy kardiomiocytów. Kinetyka H-FABP jest bardzo podobna do kinetyki mioglobiny. Podwyższone stężenia odnotowuje się już po 2–3 godzinach od chwili pojawienia się bólu w klatce piersiowej, powracają one do normy w ciągu 24 godzin [32] (tab. 2). Powyższe cechy powodują, że H-FABP może być szczególnie użyteczna jako wczesny wskaźnik martwicy mięśnia sercowego.

Należy podkreślić, że oznaczenia H-FABP mogą być niewiarygodne w pewnych sytuacjach klinicznych. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów z niewydolnością ne-

Tabela 3. Najważniejsze cechy różniące troponiny w praktyce klinicznej

Troponina sercowa T	Troponina sercowa I
<ul style="list-style-type: none"> Nieznacznie wcześniejszy wzrost stężenia Możliwość porównywania wyników (test oferowany przez jednego producenta) 	<ul style="list-style-type: none"> Obecna tylko w mięśniu sercowym Mniej wyników fałszywie dodatnich u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

Tabela 4. Wzrost stężenia troponin w wybranych stanach klinicznych niezwiązanych bezpośrednio z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego

Zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia
Ostra zatorowość płucna
Zastoinowa niewydolność serca
Uraz serca
Kardiotoksyczność w przebiegu leczenia onkologicznego
Kardiowersja elektryczna, ablacja
Ostra gorączka reumatyczna
Tętniak rozwarstwiający aorty
Transplantacja serca
Sepsa
Niedoczynność tarczycy

rek, ponieważ H-FABP jest eliminowane z organizmu właśnie tą drogą. W warunkach fizjologicznych stężenie H-FABP w osoczu zależy od uwalniania tego białka z mięśni szkieletowych. Jednak stężenie w mięśniach jest około 10-krotnie niższe niż w sercu, co powoduje, że u zdrowych osób stężenie tego białka jest niskie. Natomiast u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, nawet przy braku uszkodzenia kardiomiocytów, stężenie H-FABP będzie podwyższone. Gdy u tych pacjentów dojdzie do uszkodzenia komórek mięśnia sercowego, podwyższone wartości H-FABP będzie można obserwować dłużej niż u osób z prawidłową funkcją nerek, bo ponad 24 godziny [33].

W okresie 3 godzin od ostrego bólu w klatce piersiowej białko H-FABP jest bardziej czułe niż inne „wczesne” wskaźniki, takie jak CK-MB czy mioglobina [32]. Dla lekarza praktyka ważne jest, że oznaczenie stężenia H-FABP można wykorzystać do oceny wielkości martwicy mięśnia sercowego oraz skuteczności reperfuzji i dorzutu zawału [34, 35]. Obecnie dostępne są proste w użyciu testy jako-

ściowe do szybkiego oznaczania zwiększenia stężenia H-FABP związanego z martwicą kardiomiocytów. Testy takie szczególnie poleca się lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej oraz personelowi izb przyjęć.

ŁAŃCUCHY LEKKIE MIOZINY (MLC)

Miozyna jest jednym z podstawowych białek sarkomeru; jej reakcja z aktyną jest odpowiedzialna za skurcz i rozkurcz mięśni. Podobną rolę odgrywa ona w mięśni sercowym. W kardiomiocytach miozyna składa się z 2 rodzajów łańcuchów ciężkich: *alfa* i *beta*. Każdy z nich łączy się z 2 rodzajami łańcuchów lekkich: RLC (*regulatory light chain*) i ELC (*essential light chain*); każdy z nich ma masę około 20 kDa [36]. Badania molekularne dostarczyły istotnych informacji o budowie łańcuchów miozyny, dzięki czemu udało się stworzyć takie przeciwciała, które są w stanie wiązać się specyficznie z łańcuchami lekkimi miozyny pochodzącej z kardiomiocytów. Podobnie jak troponiny, pewna część łańcuchów lekkich miozyny jest zlokalizowana w cytozolu. To zapewnia ich szybkie uwalnianie do krwiobiegu od chwili martwicy. Wzrost stężenia ELC odnotowuje się już po 3–6 godzinach, szczyt uwalniania — po 4 dniach, zaś jej wartości powracają do normy po około 10–14 dniach [37] (tab. 2). Stężenie łańcuchów lekkich miozyny u chorych z zawałem serca wykazuje zależność z rozległością i rokowaniem po zawale [38, 39].

TESTY TYPU POC

Testy POC (*point of care*) są metodami diagnostycznymi, których można użyć w warunkach szpitalnych przy łóżku chorego lub w warunkach ambulatoryjnych w przychodni, a nawet w domu pacjenta. Ich zastosowanie pozwala zaoszczędzić czas, który w przypadku korzystania z laboratorium jest przeznaczony między innymi na przesłanie materiału i odebranie wyniku. Podstawową zaletą tych testów jest szybkość i prostota ich wykonania [40]. Testy POC coraz częściej stosuje się w praktyce klinicznej u pacjentów z podejrzeniem ACS [41]. Obecnie są dostępne testy POC oznaczające: CK-MB, mioglobinę, cTnT, cTnI oraz H-FABP. Otrzymane wyniki mają przeważnie charakter półilościowy. Do przeprowadzenia pomiaru używa się małej ilości krwi pełnej. Czas potrzebny na wykonanie oznaczenia to zwykle 15–20 minut. Otrzymany szybko wynik ma często decydujący wpływ na podjęcie właściwej i skutecznej terapii [42].

WYKORZYSTANIE WSKAŹNIKÓW SERCOWYCH W PRAKTYCE KLINICZNEJ

W ostatnich latach dzięki istotnemu postępowi w diagnostyce biochemicznej martwicy mięśnia sercowego nastąpiły znaczne zmiany w postępowaniu w ACS. Wskaźniki martwicy kardiomiocytów często determinują rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniej terapii.

Szacuje się, że u około 35% pacjentów, u których wcześniej rozpoznawano niestabilną chorobą wieńcową, obecnie na podstawie podwyższonych wartości stężeń wskaźników martwicy mięśnia sercowego rozpoznaje się zawał serca [43].

Według nowej, aktualnej definicji *American College of Cardiology* i *European Society of Cardiology* (ACC i ESC) [16], zaproponowanej w sierpniu 2000 roku, za zawał serca w warunkach klinicznych uznaje się typowy wzrost i spadek stężenia wskaźników martwicy mięśnia sercowego (troponiny i/lub CK-MB) przy współwystępowaniu przynajmniej jednego z poniższych objawów:

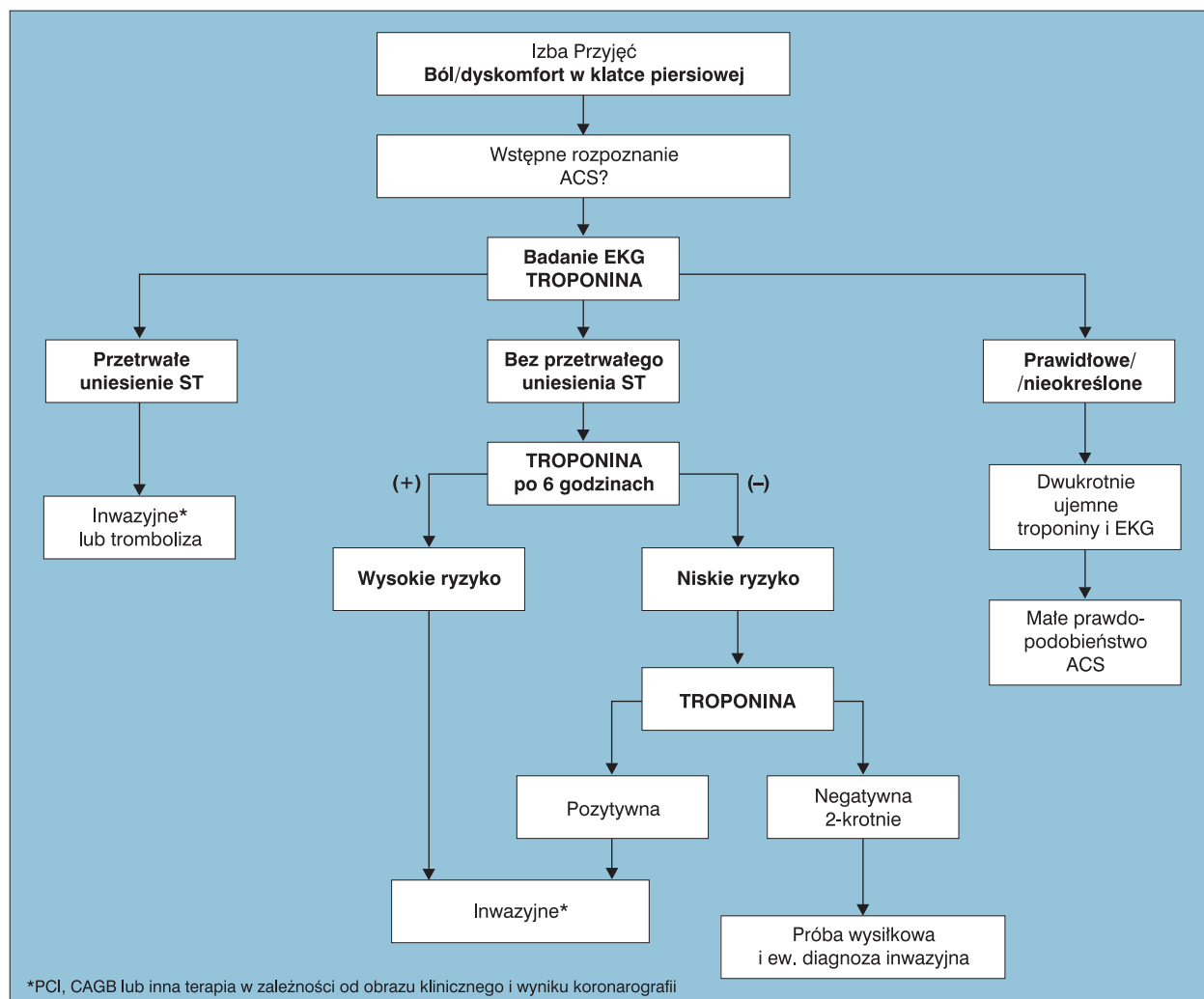
- typowy ból;
- patologiczny załamek Q;
- uniesienie i/lub obniżenie ST;
- przebyty zabieg interwencyjny na tętnicach wieńcowych — PTCA lub CABG.

Zgodnie z zaleceniami AHA/ESC wskaźnikami z wyboru w diagnostyce ACS są troponiny (ryc. 4).

Jednak istnieje wiele kontrowersji dotyczących precyzyjnego określenia wartości referencyjnych dla troponin. Według rekomendacji AHA/ESC za podwyższone wartości tych wskaźników powinno się uznawać wartości przekraczające 99. percentyl w referencyjnej grupie kontrolnej, przy czym dopuszczalny błąd precyzji (CV — współczynnik zmienności) dla 99. percentyla w każdym teście nie powinien przekraczać 10%.

Oznaczenia wskaźników odgrywają ważną rolę w stratyfikacji ryzyka u chorych z ACS, szczególnie u pacjentów bez przetrwałego uniesienia ST [45]. Na podstawie wielu badań klinicznych dowiedziono, że pacjenci, u których wartości troponin są podwyższone, odnoszą większe korzyści z leczenia z użyciem blokerów receptora IIb/IIIa, heparyn drobnocząsteczkowych i leczenia inwazyjnego [46–49].

Zaobserwowano zależność między wartościami stężenia troponin we krwi a późniejszym ryzykiem zgonu. Znaczne zwiększenie stężenia troponiny łączy się z wysoką odległą śmiertelnością, ale, co ciekawe, także z umiarkowanym ryzykiem ponownego zawału serca [50].



Rycina 4. Zastosowanie troponin w diagnostyce i leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (ACS, acute coronary syndromes) [16, 44]

W kwietniu 2004 roku ukazały się wytyczne *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB), w których, podobnie jak w zaleceniach ESC i AHA, rekomenduje się zastosowanie wskaźników sercowych u wszystkich chorych z objawami wskazującymi na ACS.

Badanie podmiotowe, przedmiotowe i EKG powinno się wziąć pod uwagę łącznie z oznaczeniem wskaźników sercowych w rozpoznaniu i ocenie rozległości zawału serca. Eksperti z NACB wskazują, że troponiny są preferowanym wskaźnikiem w diagnostyce zawału serca. Ponadto, podkreślają, że oznaczenie wyłącznie masy CK-MB może być przyjęte tylko w przypadku niedostępności oznaczenia cTnI czy cTnT. Określono również częstość i chronologię oznaczeń wskaźników. Zaleca się ich wykonanie w chwili przyjęcia do szpitala, następnie po 6–9 godzinach oraz ponownie w 12.–24. godzinie, jeżeli poprzednie wyniki były negatywne, a prawdopodobieństwo kliniczne ACS jest wysokie.

W przypadku objawów wskazujących na ACS, na rozpoznanie zawału serca (MI, *myocardial infarction*) pozwalają następujące czynniki:

- maksymalne stężenie troponiny powyżej 99. percentyla z CV mniejszym niż 10% w porównaniu z grupą kontrolną w przynajmniej 1 oznaczeniu dokonanym w ciągu pierwszych 24 godzin od początku objawów;
 - maksymalne stężenie CK-MB przekraczające 99. percentyl w porównaniu z grupą kontrolną dla danej płci w 2 następujących po sobie oznaczeniach; wartości CK-MB powinny wzrastać i następnie maleć;
 - w przypadku braku możliwości oznaczenia troponin lub CK-MB, stężenie kinazy kreatynowej 2-krotnie przekraczające wartość referencyjną dla danej płci [51].
- Już od ponad 50 lat w codziennej praktyce klinicznej wykorzystuje się wskaźniki martwicy mięśnia sercowego. Stały się one nieodzownym elementem rozpoznawania,

stratyfikacji ryzyka i leczenia ACS. Dokonał się ogromny postęp w kardiologicznej diagnostyce laboratoryjnej — od mało swoistych do wysoko czułych i specyficznych wskaźników martwicy kardiomiocytów. Stosowane obecnie ru-

tynowo troponiny są znacznie bliższe idealnemu wskaźnikowi niż testy używane wcześniej. Oczekiwania związane z idealnym wskaźnikiem, szczególnie dotyczące miokrozawału, są jednak ciągle niespełnione.

PIŚMIENNICTWO

- American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics; <http://www.americanheart.org>
- Wojtyński B., Goryński P. Sytuacja zdrowotna ludności Polski: Umieralność z powodu chorób układu krążenia. PZH Zakład Statystyki Medycznej, Warszawa 2003; 21–29.
- Wagner I., Mair J., Fridrich L. i wsp. Cardiac troponin T release in acute myocardial infarction is associated with scintigraphic estimates of myocardial scar. *Coron. Artery Dis.* 1993; 4: 537–544.
- Karmen A., Wróblewski F., LaDue J.S. Transaminase activity in human blood. *J. Clin. Invest.* 1955; 34: 126–131.
- Apple F.S. Cardiac function. W: Burtis C.A., Ashwood E.R. (red.). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. Wyd. 5. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001; 682–697.
- Duma R.J., Siegel A.L. Serum creatine phosphokinase in acute myocardial infarction: diagnostic value. *Arch. Intern. Med.* 1965; 115: 443–451.
- Blomberg D.J., Kimber W.D., Burke M.D. Creatine kinase isoenzymes. Predictive value in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Am. J. Med.* 1975; 59: 464–469.
- Murthy V.V., Karmen A. Activity concentration and mass concentration (monoclonal antibody immunoenzymometric method) compared for creatine kinase MB isoenzyme in serum. *Clin. Chem.* 1986; 32: 1956–1959.
- Lott J.A., Abbott L.B. Creatine kinase isoenzymes. *Clin. Lab. Med.* 1986; 6: 547–576.
- Hetland O., Dickstein K. Cardiac markers in the early hours of acute myocardial infarction: clinical performance of creatine kinase, creatine kinase MB isoenzyme (activity and mass concentration), creatine kinase MM and MB subform ratios, myoglobin and cardiac troponin T. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1996; 56: 701–713.
- Puleo P.R., Guadagno P.A., Roberts R. i wsp. Early diagnosis of acute myocardial infarction based on assay for subforms of creatine kinase-MB. *Circulation* 1990; 82: 759–764. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9082452
- Hjelmsaeth J., Marstein S. Muscle enzymes in differential diagnosis of acute myocardial infarction and rhabdomyolysis. Evaluation of the parameter creatine kinase isoenzyme MB index (CKMB index). *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 1995; 115: 2399–2401.
- Wevers R.A., Delsing M., Klein Gebbink J.A.G., Soons J.B.J. Post-synthetic changes in creatine kinase isozymes. *Clin. Chim. Acta* 1978; 86: 323–327.
- Zimmerman J., Fromm R., Meyer D. i wsp. Diagnostic Marker Cooperative Study for the Diagnosis of Myocardial Infarction. *Circulation* 1999; 99: 1671–1677.
- Kagen L.J., Scheidt S., Roberts R. Myoglobin in myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 1978; 88: 716.
- The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Myocardial infarction redefined — a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1502–1513.
- Plebani M., Zaninotto M. Diagnostic strategies in myocardial infarction using myoglobin measurement. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (supl. N): 12–15.
- Hart P.M., Feinfeld D.A., Briscoe A.M. i wsp. The effect of renal failure and hemodialysis on serum and urine myoglobin. *Clin. Nephrol.* 1982; 18: 141–143.
- Coudrey L. The Troponins. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1173–1180.
- Dean K.J. Biochemistry and molecular biology of troponins I and T. W: Wu A.H.B., Totowa N.J. (red.). Cardiac Markers. Humana Press, New York 1998: 193–194.
- Mair J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999; 37: 1077–1084.
- Li D., Keffer J., Corry K., Vazquez M., Jialal I. Nonspecific elevation of troponin T levels in patients with chronic renal failure. *Clin. Biochem.* 1995; 28: 474–477.
- Braun S.L., Pongratz D.E., Bialk P. i wsp. Discrepant results for cardiac troponin T and troponin I in chronic myopathy, depending on instrument and assay generation. *Clin. Chem.* 1996; 42: 2039–2041.
- Apple F.S., Ricchiuti V., Voss E.M. i wsp. Expression of cardiac troponin T isoforms in skeletal muscle of renal disease patients will not cause false-positive serum results by the second generation cardiac troponin T assay. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (supl. N): N30–N33.
- Bodor G.S., Porterfield D., Voss E.M., Smith S., Apple F.S. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin. Chem.* 1995; 41: 1710–1715.
- Katrakha A.G., Bereznikova A.V., Esakova T.V. i wsp. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin. Chem.* 1997; 43: 1379–1385.
- McDonough J.L., Arrell D.K., Van Eyk J.E. Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ. Res.* 1999; 84: 9–20.
- Katrakha A.G., Bereznikova A.V., Filatov V.L. i wsp. Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection. *Clin. Chem.* 1998; 44: 2433–2440.
- Tate J.R., Heathcote D., Rayfield J., Hickman P.E. The lack of standardization of cardiac troponin I assay systems. *Clin. Chim. Acta* 1999; 284: 141–149.
- Hamm C.W., Giannitsis E., Katus H.A. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; 106: 2871–2872.
- Glatz J.F., van der Vusse G.J. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Prog. Lipid Res.* 1996; 35: 243–282.
- Okamoto F., Sohmiya K., Ohkaru Y. i wsp. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000; 38: 231–238.
- Nayashida N., Chihara S., Tayama E. i wsp. Influence of renal function on serum and urinary heart fatty acid-binding protein levels. *J. Cardiovasc. Surg.* 2001; 42: 735–740.
- de Groot M.J., Wodzig K.W., Simoons M.L., Glatz J.F., Hermens W.T. Measurement of myocardial infarct size from plasma fatty acid-binding protein or myoglobin, using individually estimated clearance rates. *Cardiovasc. Res.* 1999; 44: 315–324.
- de Groot M.J., Muijtjens A.M., Simoons M.L., Hermens W.T., Glatz J.F. Assessment of coronary reperfusion in patients with myocardial infarction using fatty acid binding protein concentrations in plasma. *Heart* 2001; 85: 278–285.
- Sanbe A., Gulick J., Hayes E. i wsp. Myosin light chain replacement in the heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000; 279: 1355–1364.
- Katus H.A., Yasuda T., Gold H.K. i wsp. Diagnosis of acute myocardial infarction by detection of circulating cardiac myosin light chains. *Am. J. Cardiol.* 1984; 54: 964–970.
- Hillis G.S., Taggart P., Wardlaw D. i wsp. The relative utility of cardiac troponin I, creatine kinase-MB mass, and myosin light chain-1 in the long-term risk stratification of patients with chest pain. *Clin. Cardiol.* 2003; 26: 147–152.
- Katus H.A., Diederich K.W., Uellner M. i wsp. Myosin light chains release in acute myocardial infarction: non-invasive estimation of infarct size. *Cardiovasc. Res.* 1988; 22: 456–463.
- Plebani M., Zaninotto M. Cardiac markers: centralized or decentralized testing? *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999; 37: 1113–1117.

41. Caragher T.E., Fernandez B.B., Jacobs F.L., Barr L.A. Evaluation of quantitative cardiac biomarker point-of-care testing in the emergency department. *J. Emerg. Med.* 2002; 22: 1–7.
42. Kratz A., Januzzi J.L., Lewandrowski K.B., Lee-Lewandrowski E. Positive predictive value of a point-of-care testing strategy on first-draw specimens for the emergency department-based detection of acute coronary syndromes. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002; 126: 1487–1493.
43. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. i wsp. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002; 106: 1893–1900.
44. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology, Van de Werf F., Ardissino D., Betriu A. i wsp. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 28–66.
45. Christenson R.H., Duh S.H., Newby L.K. i wsp. Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. GUSTO-IIa Investigators. *Clin. Chem.* 1998; 44: 494–501.
46. Hamm C.W., Heeschen C., Goldmann B. i wsp. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1623–1629.
47. Newby L.K., Ohman E.M., Christenson R.H. i wsp. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin t-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation* 2001; 103: 2891–2896.
48. Lindahl B., Venge P., Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 43–48.
49. Morrow D.A., Cannon C.P., Rifai N. i wsp. TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 2405–2412.
50. Diderholm E., Andren B., Frostfeldt G. i wsp. Fast Revascularisation during In-Stability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am. Heart J.* 2002; 143: 760–767.
51. NACB Committee Members: Christenson R.E., Apple F.S., Cannon F.P. i wsp. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Biomarkers of Acute Coronary Syndrome and Heart Failure; <http://www.nacb.org>