

15

NIEDOKRWIENIE I ZAWAŁ MIĘŚNIA SERCOWEGO

Aldona Dembińska-Kieć,
Jerzy W. Naskalski, Beata Kieć-Wilk,
Jacek Dubiel

15.1.	Definicja zespołu ostrej niewydolności wieńcowej.....	625
15.2.	Zmiany biochemiczne w niedotlenionym mięśniu sercowym	625
15.2.1.	Diagnostyka laboratoryjna zawału mięśnia sercowego.....	629
15.2.2.	Markery uszkodzenia mięśnia sercowego.....	633
15.2.3.	Troponiny jako markery uszkodzenia mięśnia sercowego	633
15.2.4.	Kinaza kreatynowa	636
15.2.5.	Markery zagrożenia ostrą niewydolnością wieńcową	637
15.2.6.	Zasady stosowania oznaczeń markerów uszkodzenia mięśnia sercowego	639
15.2.7.	Izoenzym sercowy kinazy kreatynowej CK-MB.....	640
15.3.	Diagnostyka biochemiczna uszkodzenia mięśnia sercowego	640
15.4.	Ocena reperfuzji mięśnia sercowego (kontrola interwencji terapeutycznej) za pomocą badań biochemicznych	640
15.5.	Testy pomocnicze w ocenie uszkodzenia mięśnia sercowego.....	642
15.6.	Testy niestabilności blaszek miażdżycowych	643
15.6.1.	Białko C-reaktywne	643
15.6.2.	Mieloperoksydaza.....	644
15.6.3.	Albumina zmodyfikowana niedokrwieniem	644
15.7.	Testy upośledzenia funkcji mięśnia sercowego	645
15.8.	Mechanizmy i czynniki promujące rozwój choroby niedokrwiennej serca.....	645
15.8.1.	Upośledzenie biochemicznej funkcji śródbłonna naczyń.	645
15.8.2.	Reaktywne formy tlenu.....	646
15.9.	Późne markery ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego.....	648
15.9.1.	Dehydrogenaza mleczanowa	648
15.9.2.	Aminotransferaza asparaginianowa	649
15.10.	Monitorowanie biochemiczne układu krzepnięcia w terapii zawału mięśnia sercowego	649
15.11.	Nowe markery-kandydaci do wykrywania uszkodzenia miokardium	650
15.11.1.	Białko wiążące kwasy tłuszczowe	650
15.11.2.	Białko S100a.....	651

15.11.3.	Fosforylaza glikogenu	651
15.11.4.	Łańcuchy lekkie miozyny, łańcuchy ciężkie miozyny, aktyna	651
15.12.	Uwagi końcowe	652

15.1.

Definicja zespołu ostrej niewydolności wieńcowej

Zawał serca jest obecnie najczęstszą przyczyną nagłych hospitalizacji i najczęstszą przyczyną zgonów w społeczeństwach krajów uprzemysłowionych. Jest on konsekwencją i ostatnim etapem długo trwającej choroby naczyń wieńcowych spowodowanej przez miażdżycę. Miażdżycą, której postęp jest uwarunkowany występowaniem czynników ryzyka, takich jak zaburzenia gospodarki węglowodanowej, lipidowej, nadciśnienie, przewlekłe odczyny zapalne, nikotynizm, stresogenny tryb życia i in., prowadzi do rozwoju blaszek miażdżycowych powodujących zmniejszenie światła tętnic, a także są miejscem powstawania zakrzepów hamujących przepływ krwi w naczyniach. U chorych z zaawansowaną miażdżycą naczyń wieńcowych mogą występować zaburzenia przepływu krwi, powodujące ostre objawy podobne do zawału serca, ale nieprowadzące do tworzenia ognisk martwicy w obszarach niedokrwienia. Dlatego współczesna medycyna traktuje łącznie kolejne etapy wieńcowej choroby serca, podkreślając „kontinuum zmian” prowadzących do ostrego niedokrwienia i martwicy mięśnia sercowego. Zatem definicja zawału serca jako ostrego epizodu niedokrwienia, powodującego martwicę fragmentu mięśnia sercowego nie wyczerpuje problemów diagnostyki i związanej z nią praktyki klinicznej. Kolegium Kardiologów Amerykańskich (*College of American Cardiology*) zaleca raczej posługiwanie się terminem „ostra niewydolność wieńcowa” lub „ostry zespół wieńcowy” (OZW) (*acute coronary syndrome* – ACS), określającym stan charakteryzujący się występowaniem różnych epizodów niedokrwienia, które mogą być przemijające lub też mogą prowadzić do martwicy fragmentu mięśnia sercowego objawiającej się cechami fizykalnymi niedokrwienia, charakterystycznymi zmianami w elektrokardiogramie,

zaburzeniami czynnościowymi, zmianami biochemicznymi, a także zmianami widocznymi w badaniu obrazowym serca. Zawał serca jest więc jedną z postaci choroby niedokrwiennej, której po części można zapobiec dzięki wczesnemu rozpoznaniu i leczeniu niewydolności naczyń wieńcowych.

Markery laboratoryjne czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca można podzielić na:

- metaboliczne (insulinooporność, cukrzyca, dyslipidemie, homocysteinemia),
- niedotlenienia, nekrozy (troponiny, mioglobina, cytokiny),
- zapalenia (cytokiny, hCRP, fibrynogen),
- zaburzenia krzepnięcia (czynnik von Willebranda, niedobór białka C, niedobór plazminogenu) (zob. rozdz. 14),
- dysfunkcję nerek (dyslipidemie, kreatynina, mocznik, cystatyna C) (zob. rozdz. 16),
- inne (choroby autoimmunologiczne, polycytemia; białka układu RAA).

Zaburzenia układu krzepnięcia i aktywacja płytek krwi wynikają głównie z uszkodzenia funkcji śródbłonna naczyń. Wczesne wykrycie czynników ryzyka, dzięki czułym testom diagnostycznym, jest już możliwe i należy do zestawu badań laboratoryjnych obowiązujących w profilaktyce rozwoju miażdżycy i jej powikłań.

15.2.

Zmiany biochemiczne w niedotlenionym mięśniu sercowym

Mięsień sercowy kurczy się zgodnie z prawem „wszystko albo nic”, jest to skurcz pojedynczy. Na rytmiczną czynność serca składają się trzy następujące po sobie fazy: skurcz, rozkurcz i pauza (relaksacja) występująca po rozkurczu, ale przed następnym skurczem. Bezpośrednio po skurczu przedsionków rozpoczyna się przebiegający dwufazowo skurcz komór, w którym po fazie wzrostu napięcia mięśnia sercowego dochodzi do wyrzucenia

krwi do tętnic. Wzrost napięcia ścian wiąże się z narastaniem ciśnienia w komorach serca i trwa do chwili, aż przewyższy ono ciśnienie krwi w dużych naczyniach tętniczych. Dochodzi wówczas do otwarcia zastawek półksiężycowatych aorty i pnia płucnego, umożliwiając przetłoczenie krwi do pni tętniczych.

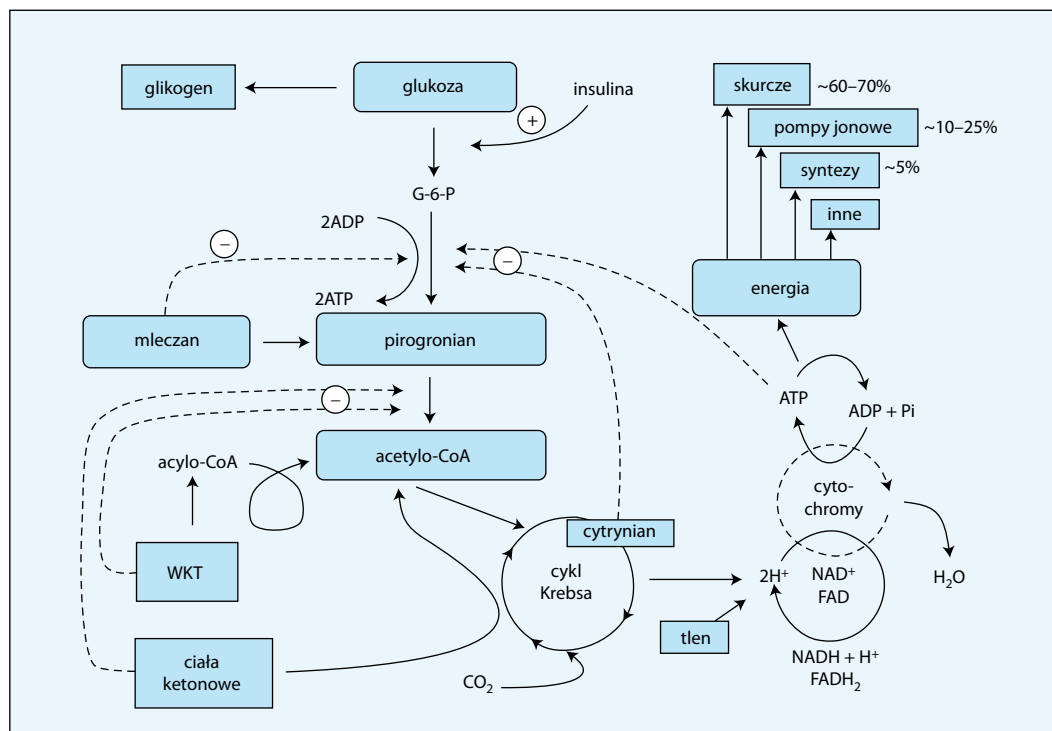
Energetyka skurczu mięśniowego. Bezpośrednim źródłem energii potrzebnej do skurczów mięśnia szkieletowego jest adenozynotrifosforan – ATP. Substratami do syntezy ATP w mięśniu sercowym są przede wszystkim kwas mlekowy, wolne kwasy tłuszczowe (WKT) i glukoza, a energia do resyntezy adenozynotrifosforanu jest czerpana w procesie katabolizmu składników odżywczych, aż do końcowych produktów, tj. do CO_2 i H_2O . W warunkach beztlenowych energii dostarcza jedynie metabolizm glukozy, całkowity jej rozpad dostarcza najwięcej energii do syntezy ATP. Dzieje się to w czasie glikolizy tlenowej, kiedy prężność tlenu w komórce jest dostateczna. W warunkach spoczynkowych głównym substratem metabolicznym są WKT. W czasie szybko narastającego wysiłku fizycznego dowóz tlenu do komórek mięśniowych nie nadąża za zapotrzebowaniem na energię i prężność tlenu znacznie się obniża. Dochodzi do dysocjacji mioglobiny, która uwalnia związany tlen. W tym stanie energia do resyntezy ATP czerpana jest w procesie glikolizy beztlenowej. W zdrowym mięśniu sercowym przepływ wieńcowy rośnie proporcjonalnie do zużycia O_2 . Metabolizm niedokrwionego mięśnia sercowego charakteryzuje zmniejszony przepływ wieńcowy, prawidłowe utlenowanie krwi, zmniejszona eliminacja metabolitów, obniżony dowóz oraz zwolniona przemiana glukozy i WKT.

W warunkach spoczynkowych w kardiomiocycie 60% energii jest zużywane na skurcz, 15% energii na rozkurcz, 5% na zjawiska elektryczne, a 20% na metabolizm podstawowy. Przemiany metaboliczne zachodzące w zdrowym mięśniu sercowym mają na celu wytworzenie i skumulowanie energii w bogatoenergetycznych wiązaniach fosforanowych, jak np. fosfoenolopirogronian (PEP), fosfokreatyna (CP), adenozynotrifos-

foran (ATP) czy adenozyndifosforan (ADP). Cykl ATP/ADP łączy procesy wytwarzające wiązania bogatoenergetyczne z procesami je zużywającymi. Stale zużywany ATP jest odtworzany w procesie oksydatywnej fosforylacji zachodzącej w mitochondriach w łańcuchu oddechowym, w procesie glikolizy oraz w cyklu kwasu cytrynowego (ryc. 15.1).

Serce jest organem, który wychwytuje tlen z przepływającej krwi w stopniu maksymalnym, dlatego zwiększenie zapotrzebowania na tlen musi być związane ze zwiększonym przepływem wieńcowym (tzw. **rezerwa wieńcowa** – termin wyrażający maksymalny możliwy wzrost przepływu przez naczynia wieńcowe jako odsetek przepływu wieńcowego wyjściowego – spoczynkowego). Dostępność substratu, z którego powstaje acetylo-CoA dla cyklu Krebsa, zależy od stanu metabolicznego organizmu. Po posiłku głównym substratem tym są węglowodany, a w stanie głodu wolne kwasy tłuszczowe uwalniane drogą lipolizy z tkanki tłuszczowej. Substratem np. po wysiłku mogą być również mleczany, a przy długotrwałym głodzeniu czy w ketonemii substratem stają się nawet ciała ketonowe: hydroksymaślan i acetoctan.

W niedokrwionym, a tym samym niedotlenionym mięśniu sercowym dochodzi do zmian metabolizmu, czynności i struktury, a trwające zbyt długo niedokrwienie prowadzi do śmierci komórki. Brak tlenu spowodowany niedokrwieniem jest przyczyną zahamowania procesów wytwarzania energii w mitochondriach i spadku stężenia ATP w komórce. Kompensacyjny wzrost glikolizy prowadzi do wzrostu stężenia mleczanu i jonów H^+ , powodując kwasicę. Dochodzi do akumulacji w komórce jonów Ca^{2+} , mleczanu, wolnych kwasów tłuszczowych, acylo-CoA i acylokarbonytyny. Już w 15 min od początku niedokrwienia obserwuje się zmiany przepuszczalności błony komórkowej, prowadzące do uwalniania niektórych białek cytozolowych do przestrzeni śródtkankowej. W tym najwcześniejszym okresie we krwi zatoki wieńcowej można stwierdzić zwiększenie stężenia K^+ , Zn^{2+} , Mg^{2+} i fosforanów nieorganicznych, wynikają-



Ryc. 15.1. Metabolizm mięśnia sercowego (wg Pacanis, Pettigre, 1996).

ce z upośledzenia funkcji błonowych pomp jonowych. Po około godzinie niedokrwienia we krwi zatokowej wzrasta stężenie adenosyny, mleczanu i pirogronianu, odzwierciedlające beztlenowy metabolizm kardiomiocytów. Po około 1,5–2 godz. we krwi obwodowej stwierdza się wzrost poziomu białek strukturalnych kardiomiocytów stanowiący konsekwencję dezintegracji struktury komórek. Tempo narastania tych zmian zależy od wyjściowego metabolicznego stanu miokardium. Jest to tzw. **faza pierwsza**, trwająca zwykle około 3 godz. od chwili wystąpienia niedokrwienia. W fazie tej następuje wyczerpanie wewnątrzkomórkowych zapasów ATP i substratów niezbędnych do jego syntezy, tj. ADP i AMP. Prowadzi to do powstania tzw. **ogłuszonego mięśnia sercowego** (*stunning myocardium*), który powoduje zmniejszenie kurczliwości kardiocytów, co staje się przyczyną upośledzenia funkcji skurczowej serca, jednak zmiany spowodowane w wyniku niedotlenienia mają charakter odwracalny.

Faza druga rozwijająca się między 2 a 6 godz. niedokrwienia cechuje się stopniowym wyczerpywaniem rezerw glikogenu w kardiomiocytach. W szcztkowym metabolizmie tlenowym zaczyna przeważać utlenianie kwasów tłuszczowych. Oksydacja kwasów tłuszczowych jest jednak procesem mniej wydajnym do wytworzenia tej samej ilości ATP i wymaga około 10% tlenu więcej niż do przemiany glukozy. Powoduje to wyczerpanie i tak już ubogich zapasów tlenu, dalsze zmniejszenie produkcji ATP, zakwaszenie wnętrza komórki i akumulację Ca²⁺ aktywującego szereg enzymów, m.in. lipaz, fosfolipaz, ATP-az i proteaz. Pierwsza ulega upośledzeniu funkcja pomp jonowych komórki, prowadząc do ucieczki jonów K⁺ i wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca²⁺. Zmiany te zaburzają homeostazę komórki i wywołują uszkodzenie struktur wewnątrzkomórkowych oraz pogłębiają dezintegrację błony komórkowej. Równocześnie pojawiają się zmiany ultrastrukturalne, takie jak

wzrastająca ilość małych mitochondriów czy utrata miofilamentów. Zmienia się struktura kardiomiocyta, która zaczyna przypominać strukturę komórki płodowej. We wnętrzu obrzękniętej komórki, w wyniku detergentowego działania na błony komórkowe kwasów tłuszczowych, acylo-karnityny i acylo-CoA, gromadzą się ziarnistości zawierające lipidy, białka i fosforany wapnia. Jest to początek nieodwracalnych zmian. Pewne działanie ochronne ma adenozyina, która powstaje z adenylozynomonofosforanu (AMP) pod wpływem **ekto-5'-nukleotydyazy**.

Zaburzenia elektrolitowe są przyczyną zmian neuro- i elektrofizjologicznych serca oraz zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego. Spadek funkcji rozkurczowej poprzedza istotne dla życia komórki obniżenie stężenia ATP. Do całkowitej martwicy wszystkich zagrożonych kardiomiocytów dochodzi po upływie 4–6 godz. lub później. Czas, w jakim dochodzi do śmierci kardiomiocytów, zależy od takich czynników jak wrażliwość komórek, występowanie trwałego lub przerywanego zamknięcia tętnicy wieńcowej, zaopatrywanie niedokrwionej strefy poprzez krążenie oboczne, a także wielkość hematokrytu, od której zależy zdolność transportu tlenu przez krew.

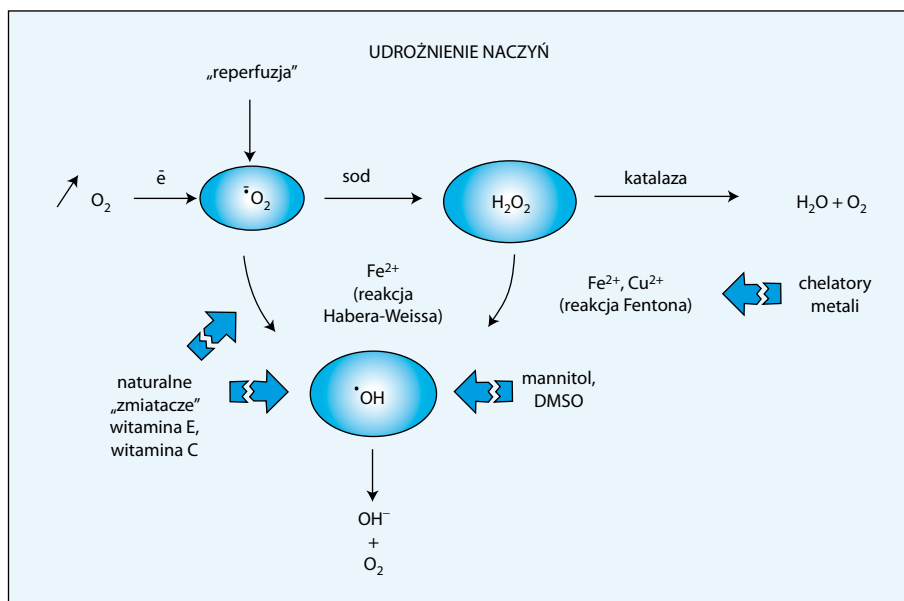
Fazę trzecią, w której tworzą się ogniska martwicze mięśnia sercowego z uwalnianiem produktów lizy miocytów i naciekaniami komórek fagocytarnych, rozpoznaje się między 6 a 9 godz. od początku niedokrwienia. Uszkodzona w procesie nekrotycznym błona komórkowa powoduje uwalnianie białek wewnątrzkomórkowych do przestrzeni śródtkankowej i do osocza. W otoczeniu zmiany nekrotycznej powstaje odczyn zapalny z udziałem fagocytów naciekających uszkodzoną tkankę. Towarzyszy temu wydzielanie mediatorów odczynu zapalnego powodującego ogólnoustrojowe zmiany typu reakcji ostrej fazy. Następuje liza tkanek w miejscu niedokrwienia i przebudowa struktury fragmentu mięśnia sercowego. Procesy te są początkiem **fazy czwartej**, w której dochodzi do bliznowacenia prowadzącego do zastępowania miejsc martwicy tkanką łączną. Fazę czwartą cechuje brak leukocytów o jądrach wielopłatkowych i obecność komórek

jednojądrzastych i fibroblastów charakterystycznych dla procesu gojenia i tworzenia tkanki łącznej. Ważną rolę odgrywa w tym procesie ekspresja tkankowego enzymu konwertującego angiotensynę (ACE). Powstająca tkankowa angiotensyna II ma odpowiadać za ekspresję czynnika transformującego (TGF- β), regulującego proces dojrzewania fibroblastów i bliznowacenia tkanek. W fazie gojenia dochodzi do zwiększonej produkcji IL-10 wydzielanej przez limfocyty T₂ i monocyty, która jest mediatorem hamującym proces zapalny i stymulującym rozpoczęcie reparacji. IL-10 powoduje wzrost syntezy metaloproteinaz (MMP), jak też ich tkankowych inhibitorów (TIMP), pobudza proces angiogenezy i zmniejsza obszar martwicy. Podobną rolę spełnia TGF- β , hamując ekspresję chemokin i aktywując geny odpowiedzialne za regulację włóknienia. Od właściwej równowagi między syntezą białek podścieliska i komponentą komórkową zależy prawidłowa przebudowa blizny pozawałowej. Proces ten regulują także m.in. tlenek azotu i prostacyklina, syntetyzowane przez śródbłonek nowotworzonych naczyń. Zawał zagojony przedstawia się już jako tkanka bliznowata, przerastająca uporządkowaną strukturę kardiomiocytów bez nacieków komórkowych.

Całkowite odwrócenie zmian spowodowanych niedokrwieniem możliwe jest w ciągu 6 godz. od jego wystąpienia, a wcześniejsze wdrożenie terapii reperfuzyjnej w tym okresie sprzyja całkowitemu powrotowi mięśnia sercowego do zdrowia.

Zmiany w przepuszczalności błony niedotlenionej komórki można obserwować już w 15 min od początku niedokrwienia, jakkolwiek tempo ich narastania zależy od wyjściowego metabolicznego stanu miokardium.

Nagle przywrócenie ukrwienia niedokrwionej tkanki, do którego dochodzi w toku terapii fibrynolitycznej, przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI) oraz pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), niesie ze sobą niebezpieczeństwo nasilonej, lokalnej generacji wolnych rodników tlenowych (ryc. 15.2) pochodzących zarówno z samej niedotlenionej tkanki, jak i z aktywowanych leukocytów krwi krążącej. Reperfuzja zwiększa



Ryc. 15.2. Zjawisko reperfuzji, wytwarzania wolnych rodników i możliwe miejsca interwencji terapeutycznej.

bowiem aktywność mitochondrialnego kompleksu karnityny, który jest odpowiedzialny za transport kwasów tłuszczowych do mitochondriów. Aktywność tego kompleksu oraz zwiększona podaż WKT z krwi obwodowej wzmagają tempo β -oksydacji tych ostatnich, przyczyniając się tym samym do wzmocnienia generacji ATP, ale w niedotlenieniu do nadprodukcji wolnych rodników tlenowych (ROS). Wolne rodniki pogłębiają destrukcję tkanki oraz powodują upośledzenie zachowanej funkcji enzymów mitochondrialnych (ryc. 15.2).

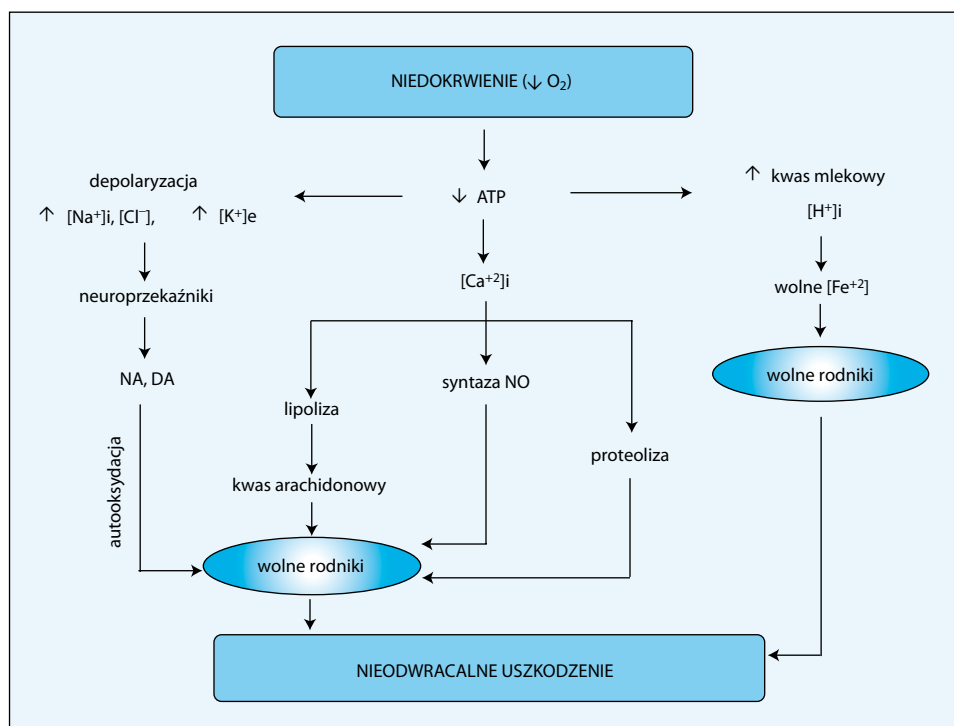
Zmiany biochemiczne powodują wyrzut amin katecholowych w obrębie mięśnia sercowego. W odpowiedzi na spadek rzutu i ciśnienia tętniczego krwi dochodzi także do wyrzutu amin katecholowych z nadnerczy. Aktywacja adrenergiczna pogarsza stan metaboliczny niedokrwionego miokardium. Powyższe zjawiska są odpowiedzialne za zwiększenie generacji wolnych rodników, przyspieszenie metabolizmu mięśnia sercowego oraz wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu.

Mechanizmy i procesy towarzyszące niedokrwieniu mięśnia sercowego przedstawiono na ryc. 15.3.

15.2.1. Diagnostyka laboratoryjna zawału mięśnia sercowego

Ze względu na gwałtowny postęp zmian w niedokrwinnym mięśniu sercowym podstawowym warunkiem skutecznego leczenia ostrej niewydolności wieńcowej jest szybkie rozpoznanie i podjęcie odpowiednich kroków prowadzących do przywrócenia przepływu krwi przez naczynia wieńcowe. Zahamowanie procesów prowadzących do nieodwracalnego uszkodzenia mięśnia sercowego i przywrócenie perfuzji krwi w sercu w ciągu około 6 godzin od wystąpienia niedokrwienia umożliwia odwrócenie zmian spowodowanych niedotlenieniem i rokuje powrót mięśnia sercowego do stanu zdrowia. **Rozpoznanie zawału mięśnia sercowego** na podstawie klasycznej definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wymaga spełnienia co najmniej dwóch z trzech poniższych kryteriów:

- ból w klatce piersiowej,
- znamienne zmiany w EKG,
- wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na uszkodzenie miokardium.



Ryc. 15.3. Sumaryczne przedstawienie procesów generacji wolnych rodników towarzyszących ostremu niedokrwieniu mięśnia sercowego.

Kryteria dla świeżego lub niedawno przebytego zawału mięśnia sercowego (wg ESC i ACC)

- Typowy wzrost, a następnie stopniowy spadek cTn lub gwałtowny wzrost i spadek poziomu CK-MB **wraz** ze stwierdzeniem:
 - a) objawów niedotlenienia,
 - b) powstania patologicznego Q w zapisie EKG,
 - c) zmian w zapisie EKG sugerujących niedotlenienie mięśnia sercowego (zmiany odcinka ST),
 - d) interwencji na tętnicach wieńcowych (PCI).

Kryteria dla prawdopodobnie przebytego MI

- Jakiegokolwiek z poniższych kryteriów
 - a) powstanie nowych patologicznych załamków Q w kolejnych zapisach EKG,
 - b) pacjent może, lub nie, pamiętać objawy przebytego zawału,
 - c) poziomy markerów biochemicznych martwicy mięśnia sercowego w surowicy mogą już powrócić do prawidłowej wartości,
 - d) stwierdzenie w badaniach blizny pozawałowej lub gojenia się miokardium.

U około 70% pacjentów objawy ACS i zmiany obrazu EKG są wystarczające do rozpoznania rozwijającego się zawału. U pozostałych pacjentów, u których zawał może rozwijać się bez prezentacji charakterystycznych zmian EKG (bez wystąpienia zmian odcinka ST lub załamka T), a także bez typowego bólu stenokardialnego jedynym wczesnym definitywnym sygnałem choroby jest obecność we krwi substancji uwalnianych z niedokrwienego mięśnia sercowego (tzw. markerów sercowych), które obecnie reprezentują izoformy sercowe troponiny T (TnT) lub troponiny I (TnI). Oznaczenie troponin sercowych zwiększa zatem wykrywalność zawału w tej grupie chorych, u których najczęściej dochodzi do błędów diagnostycznych polegających na nierozpoznanie zawału, co w ostateczności prowadzi do zwiększonej śmiertelności.

Diagnostyka laboratoryjna zawału mięśnia sercowego opiera się na oznaczaniu we krwi przyrostu i zaniku specyficznych białek oraz enzymów uwalnianych z niedokrwionego obszaru. Oznaczenie wskaźników biochemicznych martwicy mięśnia sercowego przy przyjęciu i porównanie ich z wynikami w kolejnych dniach ostrego niedokrwienia pozwalają na wczesne rozpoznanie zawału serca. Znaczny postęp diagnostyczny dokonał się po **wprowadzeniu oznaczenia aktywności sercowego izoenzymu MB kinazy kreatynowej (CK-MB_{akt})**. Obecnie specyficzne monoklonalne przeciwciała pozwalają na bezpośrednie oznaczanie stężenia wczesnych markerów martwicy mięśnia sercowego: **CK-MB (CK-MB_{mass})**, **mioglobiny**, **troponiny T oraz troponiny I**. Dzięki rozwojowi metod diagnostyki laboratoryjnej oznaczanie aktywności **kinazy kreatynowej (CK_{akt})** czy aminotransferazy asparaginowej (AspAT) utraciło znaczenie w ustalaniu wczesnej diagnozy zawału mięśnia sercowego (tab. 15.1, ryc. 15.4).

Obecnie uważa się, że rozpoznanie martwicy mięśnia sercowego zawsze wymaga potwierdzenia dzięki oznaczeniu we krwi wzrostu stężenia swoistych dla mięśnia sercowego troponin T lub I. Wynika to stąd, że wiele

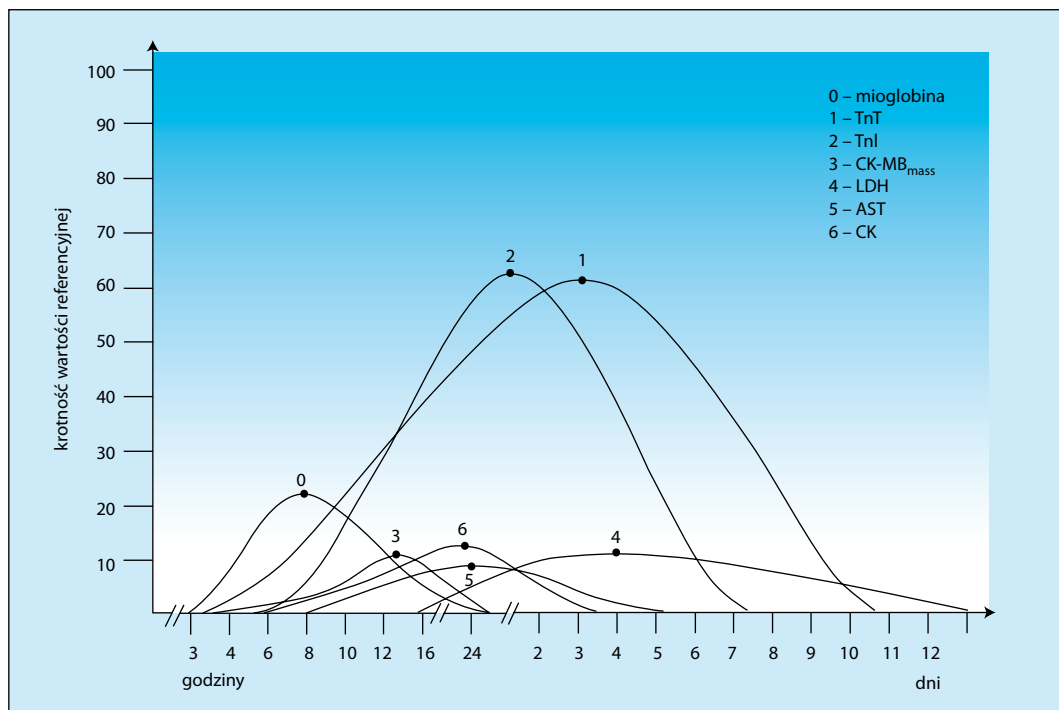
Tabela 15.1. Wczesne markery ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego

Marker martwicy mięśnia sercowego	Czas od początku OZW	
	wzrost	spadek
Mioglobina	1,5–2 godz.	10 godz.
Łańcuchy lekkie miozyny	2 godz.	10 dni
Troponina T	3–4 godz.	9–10 dni
Troponina I	4–6 godz.	7–8 dni
Tropomiozyna	7–8 godz.	10 dni
CK-MB _{mass}	4–6 godz.	24 godz.

dowodów eksperymentalnych wskazuje, że wzrost stężenia troponin w osoczu/surowicy lepiej odzwierciedla wielkość uszkodzeń spowodowanych przez niedokrwienie niż badanie izotopowe i badanie za pomocą MR. Ma to bezpośredni związek z prognozą, ponieważ u chorych, u których wystąpiły rozległe uszkodzenia, istnieje większe ryzyko zgonu w momencie zawału, a także gorsze jest rokowanie średnio- i długoterminowe.

Niezwykle ważnym działem współczesnej diagnostyki kardiologicznej jest rozpoznanie zawału, który wystąpił podczas inwazyjnego leczenia zwężeń tętnic wieńcowych za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) oraz operacji pomostowania niedrożnych odcinków tętnic wieńcowych (CABG). W obu wymienionych przypadkach wzrost stężenia troponiny jest dowodem potwierdzającym wystąpienie zawału (tab.15.2).

Zawał serca, do którego dochodzi podczas zabiegów wykonywanych na tętnicach wieńcowych, różni się od spontanicznie występującego zawału. Już sama manipulacja w obrębie tętnic wieńcowych nieuchronnie związana jest z zaburzeniem ukrwienia i utratą pewnej ilości kardiomiocytów. Uważa się jednak, że korzyści, jakie pacjent odnosi w wyniku przywrócenia krążenia w poprzednio niedrożnych tętnicach wieńcowych przeważają nad skutkami tej utra-



Ryc. 15.4. Czas i poziom we krwi (krotność wartości referencyjnych) wczesnych i późnych markerów zawału mięśnia sercowego.

Tabela 15.2. Zastosowanie oznaczeń biochemicznych do wykrywania zawału komplikującego procedury inwazyjnego leczenia OZW

Procedura	Powikłania	Objawy
PCI (przezskórna interwencja wewnątrznaczyniowa – podczas procedury)	okluzja rozgałęzień reperowanej tętnicy, upośledzenie przepływu w małych tętniczkach rozsiane zmiany martwicze zlokalizowane podwierzdziowo	zwykle brak uniesienia ST-T w EKG; wzrost stężenia troponin i CK-MB _{mass} powyżej 3-krotnie w stosunku do wartości wyjściowej, utrzymujący się przez 6, 12, 18 i 24 godz.
PCI (po zakończeniu procedury)	zakrzep w stentowanym odcinku tętnicy wieńcowej; pełnościenne ogniskowa martwica fragmentu mięśnia sercowego	najczęściej widoczne typowe zmiany EKG, troponin sercowych i CKMB _{mass} > 5-krotność wartości wyjściowej, podobnie jak w zawałe spontanicznym
CABG (operacja pomostowania naczyń wieńcowych)	operacyjny uraz serca, ogólne i lokalne niedokrwienie, niepełna reperfuza i zaburzenia mikrokrążenia, toksyczne działanie wolnych rodników tlenowych	zmiany EKG + zmiany markerów sercowych świadczące o martwicy wzrost sięgający powyżej 5-, 10- i 20-krotności wartości wyjściowej ma niekorzystne znaczenie prognostyczne

ty. Podczas zabiegu występuje jednak wiele czynników, które mogą powodować okluzję tętnic wieńcowych i zatrzymanie przepływu

krwi. Wśród tych czynników wymienia się embolizację naczyń przez skrzepiny i resztki usuwanej blaszki miażdżycowej, przecięcie

tętnicy, brak perfuzji udrożnionego naczynia i inne. Podobnie wzrost stężenia troponiny jest pierwszym i zasadniczym sygnałem powstania zakrzepu w zainstalowanym stencie, co ostatecznie niweczy efekt procedury udrożniającej i również prowadzi do zawału. Monitorowanie stężenia troponiny w tej grupie pacjentów ma zasadnicze znaczenie, ponieważ u chorych poddawanych leczeniu inwazyjnemu istnieje wysokie ryzyko i zawał komplikujący procedurę leczenia dotyczy znaczącego odsetka tych chorych.

15.2.2.

Markery uszkodzenia mięśnia sercowego

Zgodnie z zaleceniami WHO rozpoznanie zawału serca powinno być zawsze potwierdzone stwierdzeniem obecności we krwi markerów biochemicznych uszkodzenia miokardium. Przez wiele lat rolę tę pełniły wybrane enzymy obficie występujące w komórkach mięśnia sercowego (aminotransferaza AspAT, dehydrogenaza mleczanowa – LDH i kinaza kreatyninowa – CK), stanowiące łącznie tzw. panel enzymów sercowych. Ze względu na niezbyt wysoką swoistość diagnostyczną w niektórych ośrodkach panel ten poszerzano jeszcze o inne enzymy (GGT, HBDH). Wprowadzenie w latach 90. ubiegłego stulecia oznaczeń izoenzymu sercowego CK (CKMB), a wkrótce potem oznaczeń sercowych lizoform troponiny T i troponiny I, które są znacznie czulszymi i niemal absolutnie swoistymi markerami uszkodzenia mięśnia sercowego już w 4–5 godz. od wystąpienia pierwszych objawów niedokrwienia, oznaczanie panelu enzymów sercowych utraciło swoje znaczenie. W wydanych zaleceniach w roku 2007 Kolegium Kardiologów Amerykańskich i Amerykańskie Towarzystwo Kardiologii (ACA) wymieniają jako markery uszkodzenia mięśnia sercowego pomiędzy 4–9 godz. choroby tylko troponinę T, troponinę I oraz CKMB oznaczane jako masa enzymu (CKMB_{mass}). W przypadku braku innych możliwości

dopuszczają wykonanie oznaczenia aktywności CK i odsetkowego udziału CKMB w podwyższeniu aktywności CK, nie zalecają natomiast oznaczania panelu enzymów sercowych jako testów potwierdzających rozwijający się zawał. Równocześnie w celu ujednolicenia kryteriów rozpoznania i oceny wielkości obszaru niedokrwienia ACA wprowadziło klasyfikację użyteczności testów laboratoryjnych niezbędnych w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu epizodów ostrej niewydolności wieńcowej na podstawie wyników kontrolowanych, wieloośrodkowych badań nad związkami pomiędzy zmianami danego parametru i oceną kliniczną stanu chorych. Jako kryterium oceny klinicznej przyjęto krótko-, średnio- i długoterminowe ryzyko nawrotu choroby oraz ryzyko zgonu z powodu niedokrwiennej choroby serca i z innych powodów. W tab. 15.3 podano zalecenia NCBA z 2007 r. dotyczące zastosowania markerów biochemicznych w celu stratyfikacji ryzyka u pacjentów z OZW.

15.2.3.

Troponiny jako markery uszkodzenia mięśnia sercowego

Troponiny są grupą drobnocząsteczkowych białek uczestniczących w procesie regulacji skurczu komórek mięśni poprzecznie prążkowanych. Występują trzy formy troponiny: **troponina I** (TnI, 24 kD) jako białko regulatorowe hamuje interakcję między aktywną S a miozyną, **troponina C** (TnC, 18 kD) wiąże wapń o budowie i funkcji zbliżonej do kalmoduliny i **troponina T** (TnT). Mięsień sercowy zawiera swoiste izoformy troponiny T i troponiny I różniące się od troponin mięśni szkieletowych długością i sekwencją N-końcowego łańcucha. Cytoplazma kardiomiocytów zawiera pewną niewielką ilość wolnych troponin T i I (TnT, TnI), co sprawia, że już niewielkie zmiany struktury błony komórkowej we wstępnej fazie niedotlenienia powodują uwalnianie pewnej