

PROGNOSTICKÝ VÝZNAM BIOCHEMICKÝCH MARKEROV PRI AKÚTNÝCH KORONÁRNÝCH SYNDRÓMOCH

PECHÁŇ I.

THE PREDICTIVE VALUE OF BIOCHEMICAL MARKERS IN ACUTE CORONARY SYNDROMES

The article reviews the possibilities of biochemical markers in coincidence with the assessment of prognosis in acute coronary syndromes and in the revealing of effectivity of their therapy. The current options of clinical biochemistry in many cases allow to supplement, confirm, or exclude the results of modern physical and other clinical examination methods and in this way to contribute to the accuracy of the diagnostic process, and enable to comment the prognosis and the risk measure of the patient.

A significant progress has been achieved in the assessment of effectivity in thrombolytic therapy in acute myocardial infarction, where especially the series assessment of myoglobin levels or specific troponin cardiomarkers can facilitate the process of physician's decision as to the assessment of the subsequent procedure in the treatment of patients.

The assessment of levels of both specific and partly less specific cardiomarkers becomes one of the criteria of the decision in coincidence with ischaemic episodes in the peri and post-operative periods (the diagnosis of peri-operative myocardial infarction). Specific troponin cardiomarkers acquire an extraordinary significance in the prediction of the measure of risk in patients with unstable angina pectoris where already one single assessment of the level of these markers is sufficient for hospitalization of the patient and thus enables to change the physician's strategy of further therapy. (Ref. 95.)

Key words: biochemical cardiomarkers, effectivity of thrombolytic therapy, peri-operative myocardial infarction, non-stable angina pectoris.

Bratisl Lek Listy, 1998; 99: 149–156

V poslednom období sa výrazne rozšíril sortiment biochemických markerov s vysokou špecifitou pre tkanivo srdcového svalu. Rozsiahle, väčšinou multicentrické štúdie na veľkých súborech pacientov presvedčivo dokumentujú ich kľúčový význam v diagnostike akútnych koronárnych syndrémov a umožňujú ich vyu-

V prehľadovom článku sa uvádzajú možnosti biochemických markerov pri určovaní prognózy akútnych koronárnych syndrémov a pri odhalovaní efektívnosti ich liečby. Súčasné možnosti klinickej biochémie dovoľujú v mnohých prípadoch dopĺňať, potvrdzovať alebo vylučovať výsledky moderných fyzikálnych a ďalších klinických vyšetrovacích metód, a tak prispievať nielen k spresneniu diagnostického procesu, ale vysloviť sa i k prognóze a rizikivosti pacienta.

Výrazný pokrok sa dosiahol pri určovaní efektívnosti trombolytickej liečby pri akútnom infarkte myokardu, kde najmä sériové stanovenie hladiny myoglobínu alebo špecifických kardiomarkerov — troponínov — môže uľahčiť rozhodovací proces lekára pri určovaní ďalšieho postupu pri manažovaní pacienta. Stanovenie hladín špecifických a sčasti i menej špecifických kardiomarkerov sa stáva jedným z kritérií pri hodnotení zníženej funkcie srdca, pri detegovaní akútnych ischemických príhod v perioperačnom a pooperačnom období (diagnóza perioperačného infarktu myokardu). Mimo-riadny význam dostávajú špecifické kardiomarkery z rodiny troponínov pri predikcii rizikivosti pacienta pri nestabilnej angina pectoris, kde často stačí už jediné stanovenie hladiny týchto markerov pri prijatí pacienta, a tak umožňuje zmeniť stratégiu lekára pri jeho ďalšej liečbe. (Lit. 95.)

Kľúčové slová: biochemické kardiomarkery, efektívnosť trombolýzy, perioperačný infarkt myokardu, nestabilná angina pectoris.

Bratisl. lek. Listy, 99, 1998, č. 3–4, s. 149–156

žitie nielen pri diagnostike týchto stavov, ale i pri predpovedaní ich ďalšieho vývoja. Znamená to, že niektoré z týchto špecifických biochemických parametrov výrazne dopĺňujú, niekedy i predstihujú svojou výpovednou hodnotou doteraz rutinne používané klinické a fyzikálne vyšetrovacie metódy. Širšie a cielejšie využitie týchto parametrov má často zatiaľ úplne nedocenený **prognostický význam** diagnostikovanej ischemickej choroby srdca a môže výrazne ovplyvniť stratégiu a taktiku lekára pri jej liečbe, a tým prispieť nielen k jej väčšej efektívnosti, k zabezpečeniu lepšieho životného komfortu pacienta, ale i k reálnemu ovplyvneniu finančných nákladov na ordinovaný terapeutický postup.

Slovenský ústav srdcových a cievnych chorôb v Bratislave
Slovak Institute of Cardiovascular Diseases, Bratislava
Address for correspondence: I. Pecháň, MD, DSc, Slovak Institute of Cardiovascular Diseases, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovakia.
Phone: +421.7.3788 719, Fax: +421.7.3788 740

Biochemické markery a efektívnosť trombolýzy

Relatívne široká paleta biochemických kardiomarkerov a spoznanie ich základných vlastností, ich kinetiky po uvoľnení z buniek myokardu a prieniku do krvného riečiska po efektívnej reperfúzii infarctovanej oblasti dovoľuje dnes relatívne spoľahlivo detegovať úspešnosť trombolýzy, čo má zatiaľ nie vždy úplne docenený význam pre ďalšiu prognózu choroby pacienta.

Ako jeden z dominantných faktorov úspešnosti trombolýzy je časový úsek od diagnostikovania AIM po začatie trombolýzy („door-to-needle time“). Vo veľkých amerických a kanadských nemocniciach je tento čas 66–88 min (91), pričom jeho skracovanie má pre ďalší osud pacienta väčší význam ako uskutočnenie trombolýzy pomocou drahého tPA v porovnaní s použitím streptokinázy (20). Na základe mnohých multicentrických štúdií sledujúcich tisíce pacientov je redukcia letality do 6 h trombolyzovaných pacientov 15–47 %. Ako však ukazujú súčasné poznatky, efektívna môže byť i neskorá fibrinolýza u pacientov, u ktorých sa tento výkon uskutočnil medzi 7. a 12. h po začiatku klinických príznakov AIM (21). Opodstatnenosť trombolýzy pri AIM už pred dvoma desiatkami rokov presvedčivo dokumentovali poznatky Reimera a Jenningsa (82), ktorí zistili, že nekroza ischemizovaného svalstva srdca sa začína v subendokardiálnej oblasti a postupne preniká do ďalších, hlbších častí ischemizovaného, ešte však stále „živého“ myokardu („wavefront phenomenon“). Tento proces trvá obvykle 3–6 hodín a predpokladá sa, že ak sa po túto dobu zabezpečí efektívne obnovenie krvnej cirkulácie v postihnutej oblasti, možno výrazne limitovať rozsah vyvíjajúcej sa nekrozy postihnutého tkaniva.

Pre ďalší osud pacienta je však rozhodujúcou predovšetkým **úspešnosť trombolýzy**. Existujú viaceré parametre, podľa ktorých možno usudzovať na jej konečný efekt, ako sú redukcia elevácie ST-segmentu, výskyt reperfúzných arytmií, náhly pokles intenzity bolesti za sternom, z náročnejších koronarografia, scintigrafia alebo kontinuálna vektorokardiografia. Vzhľadom na výrazný pokrok v rozšírení palety biochemických kardiomarkerov, na ich objektivitu i možnosť vyjadrovať efektívnosť trombolýzy priamo v nameraných hodnotách, dostávajú stále viac miesta pri jej určovaní. Hľadaniu najúčinniejšieho kardiomarkera pri určovaní úspešnosti trombolýzy sa venovalo veľa pracovísk, pričom jedným z rozhodujúcich kritérií bolo dosiahnutie čo najrýchlejšej objektívnej odpovede.

Za testy s nevyhovujúcou objektívnou hodnotou možno považovať tradičné markery — kreatínkinázu a hydroxybutyrátdehydrogenázu pre ich nízku výpovednú hodnotu v prvých hodinách po začatí trombolýzy (13, 30). Na vhodnosť využitia sledovania plazmatického myoglobínu ako markera efektívnosti trombolýzy upozornili Ellis a spol. (25) najprv v pokusoch na zvieratách a neskôr (26) i u pacientov: po úspešnej trombolýze sa do 2 h zvýšila hladina myoglobínu v plazme 4,6-násobne s 85 % citlivosťou a 100 % špecificitou (3).

Za najvhodnejší bežne prístupný marker úspešnosti alebo neúspešnosti trombolýzy považujú myoglobín i ďalší autori (4, 95). Sériové stanovenia hladiny myoglobínu s angiografickou kontrolou reperfúzie ukázali, že hladina tohto markera stúpa pri úspešnej trombolýze najrýchlejšie a možno ju detegovať už 90 min po začatí trombolýzy (95). Pri intrakoronárnej trombolýze dosiahli Ishii a spol. (44) 100 % senzitivitu a špecifickosť úspeš-

nosti trombolýzy, ak dosiahli viac ako 2,4-násobné zvýšenie hodnôt hladiny myoglobínu za 60 min od začiatku liečby. Prakticky rovnakú efektívnosť stanovenia hladiny myoglobínu ako markera koronárnej reperfúzie už 1 h po začatí trombolýzy so senzitivitou 95 % a špecificitou 100 % udávajú i Abe a spol. (2). Menej sa zhodujú názory na hodnotu ďalších používaných kardiomarkerov. Aktivita CK-MB sa všeobecne považuje za menej vhodný marker ako hladina myoglobínu, hlavne pre jej neskorú výpovednú hodnotu (3), má však prednosť pred stanovením aktivity celkovej kreatínkinázy (4). Vhodným a spoľahlivým parametrom nie je ani stanovenie koncentrácie CK-MB (CK-MB masy) (66). Väčšiu perspektívu majú izoformy CK-MB a CK-MM (1, 3, 54, 76), ktorých rutinné stanovenie v našich podmienkach nie je ešte reálne.

Zavedenie nových špecifických kardiomarkerov do praktickej medicíny sa prejavilo snahou využiť ich aj ako indikátory úspešnosti trombolýzy. Za perspektívny a relatívne spoľahlivý parameter úspešnosti reperfúzie koronárnych artérií sa pokladá troponín T (TnT), ktorého vrcholová koncentrácia pri úspešnej trombolýze sa zisťuje do 24 h po úspešnej trombolýze (medián — 14 h) (48). Tento vrchol chýba u neúspešne trombolyzovaných pacientov, pričom zvýšené hladiny tohto markera možno detegovať v oboch skupinách pacientov dlhšie ako 180 h od začiatku trombolýzy. Preto Katus a spol. (50) navrhli používať ako kritérium úspešnosti trombolýzy pomer hladín za 14 a 32 h po začatí trombolýzy. U úspešne trombolyzovaných pacientov prevyšuje tento pomer hodnotu 1,0. Podobné skúsenosti majú i ďalší autori (15). Nevýhodu takto interpretovaných výsledkov, t.j. neskorú informáciu o úspešnosti trombolýzy vyvracajú novšie práce viacerých autorov, ktorí zdôrazňujú možnosť využiť TnT ako špecifický kardiomarker na základe sériových stanovení v krátkych 15-minútových intervaloch po začatí trombolýzy a usudzovať na úspešnosť trombolýzy podľa rýchlosti a intenzity narastania jeho uvoľňovania do krvného riečiska. Týmto spôsobom sa podarilo určiť efekt trombolýzy už po 90 min dokonca s lepšou výpovednou hodnotou ako pri stanovení hladiny myoglobínu (6, 55). Di Lisa a spol. (22) uvádzajú ako diskriminačnú hodnotu úspešnosti trombolýzy narastanie hladiny TnT o viac ako 0,5 µg/l/h. Ďalším nádejným markerom je kardišpecifický troponín I (TnI). Ukázalo sa, že v trombolyzovanej skupine pacientov dosahovala hladina TnI svoj vrchol už po 12 h od začiatku trombolýzy (priemerné zvýšenie o viac ako 10-násobok) s normalizáciou hodnôt po 116 h, kým u netrombolyzovaných pacientov sa vrchol dosahoval až po 166 h (57). Apple a spol. (6) porovnali efektívnosť sériovým stanovením hladín štyroch markerov myoglobín, koncentráciu CK-MB, TnT a TnI. Indexy rekanalizácie koronárnej artérie sa vypočítali z pomerov medzi počiatočnou hladinou a jej hodnotou 90 min po začatí trombolýzy. Hodnoty jednotlivých indexov boli výrazne vyššie pri TnT, najmä však pri TnI, ak sa porovnali s pomermi pri myoglobíne a CK-MB. Tieto poznatky sú povzbudzujúce, zatiaľ však v rutinnom laboratóriu najvhodnejším (i ekonomicky) markerom úspešnosti ostáva sériové stanovenie hladiny myoglobínu.

Biochemické markery a riziková situácia pri akútnej ischemii myokardu

Rutinne používané biochemické kardiomarkery sa stávajú — popri hodnotení zmien na ekg — významnými kritériami pri pred-

povedaní rizikovosti pacientov s akútnou ischémiou srdca. Dokázala sa jednoznačná negatívna korelácia medzi oneskoreným vrcholom hladiny TnT a hodnotou ejekčnej frakcie ľavej komory u pacientov s akútnym infarktomyokardu po neúspešnej trombolýze (51). Koncízna je multicentrická štúdia (GUSTO IIa) (74) prezentujúca poznatky získané u viac ako 800 pacientov s akútnou myokardiálnou ischémiou. Viac ako tretina z nich mala zvýšené hladiny TnT. Táto skupina pacientov bola vysokoriziková: do 30 dní z nich 11,8 % zomrelo, čo bolo vysoko významné v porovnaní s pacientmi, ktorí mali nízku hladinu TnT (mortalita iba 3,9 %). Prediktívna hodnota zvýšených hladín TnT pri prijatí pacientov bola vyššia ako u ďalších parametrov (zmeny na ekg, hladina CK-MB).

Na zvýšenú rizikovosť pacientov s akútnou ischémiou srdca a na nastupujúce zlyhávanie srdcovej činnosti môžu efektívne upozorniť i ďalšie biochemické markery. Ukázali sa presvedčivé pozitívne korelácie medzi hladinou plazmatického endotelínu-1 a stredným tlakom v pravej predsieni a v pľúcnici, celkovou pľúcnou cievnou rezistenciou, ako aj významný negatívny vzťah s kardiálnym indexom (86). Ako pozoruhodné sa ukázalo aj stanovenie hladín endotelínu-1 u pacientov s komplikovaným priebehom akútneho infarktu myokardu i v štúdií Lechleitnera a spol. (60). U týchto pacientov endotelín-1 negatívne koreloval s hodnotou ejekčnej frakcie ľavej komory srdca, nebolo pritom nijakej korelácie medzi jeho hladinami a hodnotami kardiomarkerov. Medzi netradičné biochemické markery, ktoré môžu pomôcť pri predikcii prežívania pacientov po akútnom infarkte myokardu, patrí i mozgový natriuretický peptid (BNP) syntetizovaný v komorových kardiocytoch a jeho hladina závisí od ich funkcie. Pri 18-mesačnom sledovaní 70 pacientov s akútnym infarktomyokardu sa ukázalo, že zvýšená hladina BNP, stanovená v prvých dvoch dňoch po ich prijatí, významne súvisí s nasledujúcim poklesom funkcie ľavej komory, a tým i s časom prežívania týchto pacientov. Usudzuje sa, že zistenie zvýšených hladín BNP vo včasnej fáze akútneho infarktu myokardu môže byť významným prediktorom zlej prognózy, zrejme v dôsledku znižujúcej sa reziduálnej funkcie ľavej komory (8). Signifikantný vzťah medzi zvýšenými hladinami C-reaktívneho proteínu a nasledujúcim rizikom akútneho infarktu myokardu alebo náhlejšej smrti sa ukázal v multicentrickej epidemiologickej štúdií, v ktorej sa pacienti sledovali až 17 rokov (53). Podobné výsledky priniesla i štúdia, v ktorej sa popri C-reaktívnom proteíne sledovalo viacero hemokoagulačných faktorov (38).

Využívanie kardiomarkerov má svoje opodstatnenie i pri detekcii inak klinicky ťažko diagnostikovateľných minimálnych poškodení myokardu pri intervenčných výkonoch na koronárnych artériách. Ukázalo sa, že oklúzia vedľajšej vetvy niektorej z hlavných koronárnych artérií pri PTCA bez klinických príznakov, zistená iba angiograficky, sa prejavila zvýšením plazmatickej koncentrácie CK-MB a TnT (85). Zvýšená hladina TnT spoľahlivo odhaľuje mikroskopické poškodenie myokardu po elektívnej PTCA 24 h po výkone (46). Mierne zvýšenie aktivity CK-MB, ktoré sa často zisťuje po úspešnej koronárnej aterektómii alebo stentingu, ak nemá negatívne klinické dôsledky, sa obvykle nepovažuje za „veľkú“ komplikáciu výkonu. Na druhej strane možno väčšie zvýšenie aktivity CK-MB (nad 0,85 μ kat/l) považovať za negatívny prognostický faktor vzhľadom na dlhodobé prežívanie pacientov (52). Zdá sa, že vhodným markerom „malého poškodenia myokardu“ môže byť i TnI, ktorého zvýšená hladina sa našla až u 37%

pacientov po použití stentu a u 14 % pacientov po konvenčnej PTCA, kde tento nález bol najmä v prípadoch s oklúziou bočného ramienka (56).

Pozoruhodnú štúdiu publikovali Guest a spol. (31), ktorí vyšetrovali hladiny TnI u 209 pacientov oddelenia intenzívnej starostlivosti. U 15 % týchto pacientov sa pomocou zvýšených hladín TnI diagnostikovalo poškodenie srdcového svalu. Pozoruhodné bolo, že iba u 37 % pacientov tohto súboru diagnostikovali lekári oddelenia akútny infarkt myokardu, u ostatných sa poškodenie myokardu inými klinickými prístupmi neodhalilo. Pritom však mortalita týchto pacientov s klinicky diagnostikovaným i neodhaleným poškodením myokardu bola o 15 % vyššia ako u pacientov bez tohto poškodenia.

Biochemické markery a perioperačný infarkt myokardu

Výskyt perioperačného infarktu myokardu (PIM) pri nekaridiálnych chirurgických výkonoch je zriedkavý a obvykle neprevyšuje 1 % okrem cievnych operácií, kde môže prekročiť 10 % hranicu (68). Mortalita je však vysoká a býva 30–50 %, pretože zachytiť PIM v začiatkových fázach nie je jednoduché. Zmeny na ekg sú často ovplyvnené chirurgickým výkonom, čo spôsobuje, že až 25 % zmien na pooperačnom ekg je nehodnotiteľných (70). Popri ťažkej interpretácii i ďalších klinických vyšetrení je zrejme, že hodnotenie biochemických markerov má významnú úlohu pri diagnostike PIM. Vzhľadom na porušenie kostrového svalstva a na metabolické a funkčné zmeny orgánov, najmä pečene, je využiteľnosť bežných konvenčných nešpecifických biochemických markerov obmedzená a získané výsledky ťažko objektívne hodnotiteľné. Ich využiteľnosť narastá pri sériovom vyšetrovaní a k určitému redukovaniu falošne pozitívnych výsledkov môže viesť zvyšovanie pomerov medzi aktivitami celkovej kreatínkinázy a CK-MB (58). Adams a spol. (4) zistili eleváciu CK-MB u necelých päťnásť operovaných pacientov s PIM.

Vysoká kardiospecificita TnT i TnI predurčuje ich veľmi dobrú využiteľnosť pri diagnostikovaní PIM a stávajú sa takto nateraz najobjektívnejšími markermi PIM i v nesrdcovej chirurgii (5, 48, 59, 65, 71). Podstatne komplikovanejšie je využitie biochemických markerov v srdcovej chirurgii, kde PIM patrí medzi najčastejšie komplikácie chirurgického výkonu (výskyt PIM sa v literatúre udáva 5–35 %) (68). Z tradičných kardiospecifických markerov sa skúšali prakticky všetky: myoglobín, kreatínkináza, CK-MB, laktátdehydrogenáza a jej izoenzy. Popri malej výpovednej hodnote bolo možné aspoň čiastočne sa spoľahnúť na ich objektivitu až po dlhom období (nad 24 h) (42, 83), pričom najúspešnejším sa javilo stanovenie koncentrácie CK-MB (32, 67, 88). Podrobnú a fundovanú štúdiu v zameraní na diagnostiku PIM, opierajúcu sa väčšinou o nešpecifické markery, publikoval Hricák (40, 41). Na relatívne veľkom súbore pacientov sa mu podarilo zhodnotiť validitu jednotlivých sériovo stanovovaných biochemických markerov a vytýčiť ich hraničné hodnoty, nad ktorými možno — spolu s ďalšími klinickými parametrami — uvažovať nad diagnózou PIM u pacientov, ktorí podstúpili kardiokirurgický výkon. Celkovo však možno konštatovať, že tradičné biochemické markery majú ešte menšiu výpovednú hodnotu ako pri suspektnom PIM v nesrdcovej chirurgii a ak nemožno použiť moderné špecifické kardiomarkery, odporúčajú viacerí autori popri nešpecifických biochemických markeroch použiť viaceré ďalšie

objektívne kritériá (ekg, echokardiografiu, myokardiálnu scintigrafiu, výskyt zmenenej pohyblivosti srdcovej steny) (68).

Nové očakávania vniesli do problematiky biochemickej diagnostiky PIM u kardiochirurgických pacientov operovaných v mimotelovom obehu krvi kardiošpecifické markery, najmä z rodiny troponínov. Bolo však zrejmé, že ich špecificita je výrazne ovplyvnená výkonom, ktorý porušuje nielen kostrové svalstvo a funkciu ďalších orgánov, ale aj myokard. Prvé skúsenosti sa získali s TnT — hladina tohto markera v krvnom riečisku začína narastať už počas operačného výkonu (po odstránení svorky naloženej na aorte), dosahuje vrchol približne na 4. pooperačný deň a pri nekomplikovanom priebehu sa vracia späť k pôvodným hodnotám prakticky až po týždni (68). U pacientov, u ktorých sa vyvinul PIM, stúpanie hladiny tohto markera je prudšie a výraznejšie, hodnoty presahujú často viac ako desaťnásobok pôvodných (24). Hricák (40, 41) v pilotnej slovenskej štúdií udáva diskriminačnú hodnotu pre PIM hladinu TnT vyššiu ako 0,82 ng/ml, ktorá sa počas niekoľkých dní ďalej zvyšuje. Všeobecne platí zásada, že hladina TnT u pacientov bez PIM a ďalších ischemických komplikácií myokardu by nemala presiahnuť 1,0 ng/ml, pričom uvoľňovanie tohto markera býva bifázické: prvý vrchol medzi 4. až 8. h po odstránení svorky na aorte (uvoľnenie cytosólovej frakcie TnT), druhý menej výrazný vrchol približne 4 dni po chirurgickom výkone (štruktúrne viazaný TnT)(33). Všeobecne možno povedať, že množstvo uvoľneného TnT závisia od podmienok chirurgického výkonu (dĺžka trvania výkonu a zastavenia činnosti srdca). Je pozoruhodné, že stanovenie hladiny TnT pred chirurgickým výkonom má značný prognostický význam pre pooperačný osud pacienta: zvýšené hodnoty — zisťované najmä u pacientov s nestabilnou angina pectoris — môžu znamenať vyššie ohrozenie pacienta, predpovedajú možnosť ťažšieho pooperačného priebehu a pooperačnej mortality (64). Tieto poznatky potvrdili i ďalší autori (77).

Vhodnosť pre diagnostické využitie preukázal i ďalší kardiomarker — TnI. Samozrejme i pri jeho použití platia obmedzenia ako pri TnT, pretože pri kardiochirurgickom výkone dochádza k priamemu porušeniu kardiomyocytov. Pri elektívnom aortokoronárnom bypasse znamená vrcholová hodnota TnI nad 3,7 ng/ml alebo koncentrácie nad 3,1 ng/ml za 12 h, či viac ako 2,5 ng/ml za 24 h vážne podozrenie na PIM (66). Monitorovanie pacientov pomocou TnI má výhodu oproti TnT: u pacientov bez PIM jeho hladina vrcholí už o 6 h po odstránení svorky na aorte a prakticky sa normalizuje už na 5. pooperačný deň (27). Skúsenosti s používaním stanovenia TnI pre skorú diagnostiku PIM sú však zatiaľ menšie ako pri TnT, a preto treba ďalšie štúdium vhodnosti jeho využitia (39). Podstatnú úlohu tu má aj to, že použitie rôznych metód stanovenia dáva nerovnaké minimálne hodnoty hladín tohto markera u klinicky zdravej populácie.

Prediktívna hodnota biochemických markerov pri nestabilnej angina pectoris (NAP)

Exaktná a rýchla diagnostika akútnych koronárných syndrómov a najmä určovanie ich prognózy je stále klinicky významná a pre osud pacienta často rozhodujúcim problémom (16). Pacienti s NAP predstavujú vysokorizikovú skupinu, v ktorej 5—20 % pacientov má veľmi zlú prognózu s progresiou smerujúcou k akútnemu infarktu myokardu alebo k srdcovej smrti v období do 1 roka (68),

a preto treba čo najskôr identifikovať týchto vysokorizikových pacientov a manažovať ich radikálnu a agresívnu liečbu.

Biochemické parametre boli u NAP dlho nezaujímavé, nemali dostatočnú výpovednú hodnotu, nemohli súperiť s tradičnými klinickými diagnostickými prístupmi, medzi ktorými dominoval ekg záznam. Tradičné biochemické markery, napr. aktivita CK-MB, nemali ani diagnostickú, ani prediktívnu hodnotu (89), vzhľadom na nízku špecificitu i senzitivitu nemohli zachytiť prítomnosť mikroinfarktov, ktorých výskyt u NAP sa udáva asi 20—30 % (10). Pokrok nastal pri zavedení stanovenia koncentrácie (masy) CK-MB, pri ktorej mierne prekročenie hornej hranice referenčných hodnôt sa začalo považovať za významný predikčný faktor vysokej rizikovosti pacientov s NAP (14, 72, 79). Aj keď tieto výsledky vyzerali nádejne, predsa sa ukázalo, že nové špecifické kardiomarkery z rodiny troponínov sú vhodnejšie. Multicentrické štúdie (GUSTO IIa a FRISC) (61, 62, 75) ukázali, že TnT je nezávislý rizikový faktor a že jeho vyššie hladiny sú významnejšie späté so zvýšenou mortalitou ako koncentrácia CK-MB. Viacero ďalších prác, ktoré vyšli v krátkom časovom období, úplne podporilo tieto predpoklady (9, 18, 23, 34, 35, 45, 61, 93). Spravidla je rozhodujúca už jediná vzorka odobraná pacientovi pri príchode do nemocnice, zistilo sa však, že i neskoršie vzorky majú rovnaký význam pre hodnotenie rizikovosti pacienta (43). Tieto výsledky úplne potvrdilo niekoľko multicentrických štúdií vykonaných na rozsiahlych súboroch pacientov. V slepej multicentrickej škandinávskej štúdií vykonanej u takmer 300 pacientov sa ukázalo, že u pacientov s ischemickou chorobou srdca a so zvýšenými hladinami TnT mali v 6-mesačnom sledovanom období výrazne vyššiu úmrtnosť alebo výskyt akútneho infarktu myokardu (14 % oproti 4 %) (80). Podobné výsledky ukázala i rozsiahla štúdia uskutočnená u 196 pacientov s podstatne dlhším sledovaným obdobím (28 mesiacov) (81). V hartfordskej nemocnici sa dlhodobu sledovalo celkovo 486 pacientov, u ktorých po príchode sa identifikovalo 131 s NAP. Zvýšená hladina CK-MB masy sa zistila iba u 8 z nich, u 5 sa však vyvinul akútny infarkt myokardu. Podstatne efektívnejší bol TnT — jeho zvýšené hladiny zistené u pätiny pacientov znamenali vysokú rizikovosť pacientov: do troch týždňov sa u 30 % vyvinul akútny infarkt myokardu, u 20 % refraktérna AP a dve tretiny z nich museli absolvovať intervenčnú revaskularizáciu (93). Podobné výsledky uvádza i štúdia Hamma a spol. (36), v ktorej sa zvýšená hladina TnT našla u 39 % pacientov s NAP. Z nich u 30 % sa vyvinul v krátkom čase akútny infarkt myokardu a 15 % zomrelo počas hospitalizácie. Využitelnosť prognostického využitia TnT u pacientov s NAP odporúčajú i Pettijohn a spol. (78), ktorí zistili až 78 % špecificitu pri predpovedaní srdcových príhod do 6 mesiacoch po prijatí pacientov s NAP s negatívnymi hodnotami CK-MB, ale zvýšenými hladinami TnT. Znamená to 3,9-násobne vyššiu rizikovosť týchto pacientov v porovnaní s tými, ktorí zvýšené hladiny TnT nemali. Pozoruhodná je i FRISC-štúdia (61), v ktorej sa hodnotil význam stanovenia TnT pre terapiu pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami: v skupine 644 pacientov so zvýšenými hladinami TnT znamenala dlhodobá liečba nízkomolekulovým heparínom pozoruhodné 42 % zníženie 42-dňovej mortality v porovnaní s ďalšou skupinou 342 pacientov s nezvýšenými hodnotami sérového TnT, v ktorej táto liečba nemala úspech. Autori usudzujú, že zvýšené hladiny TnT by mohli byť späté s výskytom nestabilných koronárných plátov. Desiatky

štúdií opierajúcich sa o poznatky získané u viac ako tisíc pacientov prinášajú teda presvedčivý dôkaz o diagnostickej hodnote stanovenia sérového TnT. Že táto diagnostická prax nemusí byť ekonomicky nevýhodná, potvrdzujú i výsledky práce Goldmannovej a spol. (29) uskutočnenej na 236 pacientoch so suspektnou ischemickou chorobou srdca pri ich prijatí do nemocnice. U týchto pacientov urobili bed-side semikvantitatívny test na prítomnosť TnT a sledovali sa počas 1 mesiaca. U 47 pacientov s pozitívnym testom boli vysokovýznamné rozdiely v úmrtnosti a v nasledujúcom rozvoji akútneho infarktu myokardu v porovnaní so 187 pacientmi, ktorí mali negatívny TnT test. Znamená to, že túto biochemickú diagnostiku možno uskutočniť lacnejšie (v USA predstavujú náklady na jedno kvantitatívne stanovenie 50 USD, u nás približne 700 Sk, na jedno semikvantitatívne stanovenie približne 350 Sk) a bez potreby používať nákladnú prístrojovú techniku. K pozoruhodnej diagnostickej validite stanovenia TnT pre rizikovosť pacientov s NAP uvádzam hlavné výhody a obmedzenia tohto postupu nedávno publikovaných v editorskom článku prof. C.R. Contiho (19):

- zvýšené hladiny TnT predpovedajú srdcové príhody u týchto pacientov,

- skoré stanovenia TnT majú väčšiu prediktívnu hodnotu ako neskoré,

- prítomnosť TnT koreluje morfológicky s disrupciou aterosklerotického koronárneho plátu a klinicky s perzistujúcou inverziou T-kmitu na ekg,

- srdcové príhody lepšie predpovedajú vyššie hladiny TnT,

- prognóza nemusí byť rozdielna oproti pacientom s dokázaným akútnym infarktom myokardu,

- stanovenie TnT neprináša dostatočnú prognostickú informáciu u pacientov s ST-T-segmentovými zmenami pri ich prijatí alebo s transiennými ST-T-kmitovými zmenami na sériovo robených ekg záznamoch,

- nález zvýšených hodnôt TnT znamená manažovanie agresívnej liečebnej stratégie, pretože pacient je vysokorizikový vzhľadom na vznik akútneho infarktu myokardu alebo náhlejšieho srdcovej smrti.

O slovo sa však hlási i "mladšie dieťa" rodiny troponínov — TnI. Už prvá multicentrická americko-kanadská štúdia na 1404 pacientoch ukázala, že ani tento marker nebude zaostávať v prognózovaní rizikovosti NAP za TnT. Ukázalo sa totiž, že mortalita u 573 pacientov s non-Q-kmitovým akútnym infarktom myokardu a so zvýšenou hladinou TnI v prvých 42 dňoch ich hospitalizácie bola výrazne vyššia ako u pacientov s nízkou hladinou tohto markera (7). U pacientov sa našla priama korelácia medzi zvyšujúcou sa hladinou TnI a počtom úmrtí. Povzbudivé výsledky priniesla i štúdia uskutočnená v hartfordskej nemocnici, kde sa ukázalo, že pacienti s nízkymi hladinami TnI mali po trojmesačnej hospitalizácii výrazne lepšiu prognózu vzhľadom na výskyt náhlejšieho srdcovej príhody (92). Výsledky sú povzbudzujúce, treba ich však ešte overiť ďalšími prácami, pretože stanovenie TnI je nateraz ešte drahšie ako pri TnT. Na druhej strane konštatuje Van de Werf (87) v editoriáli renomovaného časopisu jednoznačne, že oba kardiospecifické proteíny — TnT i TnI — sú veľmi senzitívne i špecifické markery poškodenia myokardiálnych buniek u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami.

Troponíny nie sú jedinými biochemickými markermi, ktorým sa pripisuje prognostický význam pri NAP. Jedným z nich je C-reaktívny proteín (CRP), ktorého narastanie v krvi pri akútnych koronárných syndrómoch je už dávnejšie známe. Predpokladá sa súvislosť so zápalom, ktorý je významnou charakteristikou aterosklerotických lézií (37, 63). V multicentrickej štúdií (ECAT), ktorá sa opierala o sledovanie 2121 pacientov (z toho 1030 s NAP) počas 2 rokov, sa ukázalo zvýšenie rizika koronárnej príhody pri hladinách CRP nad 3,6 mg/l. Tretina týchto príhod pozitívne korelovala s vekom, fajčením, zvýšeným BMI, zvýšenou hladinou triacylglycerolov a nižšou hodnotou ejekčnej frakcie ľavej komory (37). V ďalšej štúdií (31 pacientov s NAP) malo 65 % pacientov zvýšené hladiny nad 3 mg/l. Títo mali trojnásobne viac ischemických srdcových príhod v nemocnici v porovnaní s tými, ktorí mali hladinu CRP nižšiu (63). Prognostický význam zvýšených a dlhšie sa udržiavajúcich vyšších hladín CRP udávajú i ďalší autori (11, 70).

V ojedinelých štúdiách (12, 90) sa sledoval ako možný prognostický faktor pri akútnych koronárných syndrómoch vazoaktívny peptid endotelín-1. Wiecezorek a spol. (90) zistili, že hladina tohto peptidu ostáva dlhodobo zvýšená u tých pacientov s NAP a non-Q-kmitovým akútnym infarktom myokardu, u ktorých sa postupne vyvíjajú ťažšie srdcové príhody, kým opätovný návrat hladiny endotelínu-1 do referenčnej oblasti znamená bezproblémový priebeh ochorenia. Podobný prognostický význam má okrem endotelínu najmä jeho prekursor — big-endotelín, ktorého zvýšené hodnoty upozorňujú na možnosť vzniku ťažkých kardiálnych komplikácií (12). Za možnú príčinu zvýšených hladín sa považujú „aktívne“ aterosklerotické pláty, ktoré stimulujú syntézu endotelínu a jeho uvoľňovanie z cievného endotelu hlavne v oblastiach s infiltráciou makrofágov a s hemorágiami (17).

Prezentované štúdie poukazujú na stále narastajúci význam biochemických markerov pri posudzovaní prognózy akútnych koronárných syndrómov, čo môže znamenať významnú pomoc klinikovi pri ordinovaní liečby a pri celkovom monitorovaní priebehu choroby. Uvádzané parametre nie sú zďaleka jediné, pretože sa stále objavujú ďalšie markery, ako sú cirkulujúce srdcové myozínové ľahké reťazce (47) a BB-izoenzým glykogénfosforylázy (69), ktoré okrem iného čakajú aj na skompletizovanie diagnostických testov a ich uvedenie do biochemických laboratórií.

Literatúra

1. Abe S., Nomoto K., Ariuma S. a spol.: Detection of reperfusion 30 and 60 min after coronary recanalization by a new rapid assay of creatine kinase isoforms in acute myocardial infarction. *Amer. Heart J.*, 125, 1993, s. 649—656.

2. Abe S., Arima S., Nomoto K. a spol.: Early detection of coronary reperfusion by rapid assessment of plasma myoglobin. *Int. J. Cardiol.*, 38, 1993, s. 33—40.

3. Abendschein D.R., Ellis A.K., Eisenberg P.R. a spol.: Prompt detection of coronary recanalization by analysis of rates of changes of concentrations of macromolecular markers in plasma. *Coron. Artery Dis.*, 2, 1991, s. 201—212.

4. Adams J.E.III., Abendschein D.R., Jaffe A.S.: Biochemical markers of myocardial injury. Is creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*, 88, 1993, s. 750—763.

- 5. Adams J.E., Sicard G.E., Allen B.T. a spol.:** Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *New Engl. J. Med.*, 330, 1994, s. 670–674.
- 6. Apple F.S., Voss E., Lund L. a spol.:** Cardiac troponin, CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin. Chim. Acta*, 237, 1995, s. 59–66.
- 7. Antman E.M., Tanasijevic M.J., Thompson B. a spol.:** Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *New Engl. J. Med.*, 335, 1996, s. 1342–1349.
- 8. Arakawa N., Nakamura M., Aoki H. a spol.:** Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 27, 1996, s. 1656–1661.
- 9. Belotti G., Montorfano M., Pizetti G. a spol.:** Persistent T wave inversion in unstable angina: Its relation to troponin T levels to culprit lesion severity (Abstr.). *Circulation*, 92, 1995, s. I-598.
- 10. Bhayana V., Henderson A.R.:** Biochemical markers of myocardial damage. *Clin. Biochem.*, 28, 1995, s. 1–29.
- 11. Bolo-deoku J., Willcox A.H., Barron J.L.:** The use of C-reactive protein in the evaluation of chest pain of cardiac origin. *Ann. Clin. Biochem.*, 29, 1992, s. 465–466.
- 12. Borries M., Heins M., Fischer Y. a spol.:** Endothelin und Big-Endothelin bei der koronaren Herzerkrankung und akuten Koronarsyndromen. *Z. Kardiol.*, 85, 1996, s. 761–767.
- 13. Bosker H.A., van der Laarse A., Cats V.M. a spol.:** Are enzymatic tests good indicators of coronary reperfusion? *Brit. Heart J.*, 67, 1992, s. 150–154.
- 14. Botker H.E., Ravkilde J., Sogaard P. a spol.:** Gradation of unstable angina pectoris on the basis of a sensitive method for creatine kinase MB isoenzyme determination in serum. *Brit. Heart J.*, 65, 1991, s. 72–76.
- 15. Burlina A., Zaninoto M., Secchiero S. a spol.:** Troponin T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin. Biochem.*, 27, 1994, s. 113–121.
- 16. Braunwald E., Jones R.H., Mark D.B. a spol.:** Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation*, 80, 1994, s. 613–622.
- 17. Cesari M., Pavan E., Sacchetto A., Rossi G.P.:** Endothelin-1: A scientist's curiosity, or a real player in ischemic heart disease? *Amer. Heart J.*, 132, 1996, s. 1236–1243.
- 18. Cin V.G., Gok H., Kaptanoglu B.:** The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *Int. J. Cardiol.*, 53, 1996, s. 237–244.
- 19. Conti C.R.:** Unstable angina: Can early decision about diagnosis and therapy be made using troponin T values? *Clin. Cardiol.*, 19, 1996, s. 445–446.
- 20. Cox J.L., Lee E., Langer A. a spol.:** Time to treatment with thrombolytic therapy: Determinants and effect on short-term nonfatal outcomes of acute myocardial infarction. *Canad. Med. Ass. J.*, 156, 1997, s. 497–505.
- 21. Daško J.:** Súčasný pohľad na neskorú fibrinolýzu v liečbe akútneho infarktu myokardu. *Slov. Lekár*, 6, 1996, s. 17–20.
- 22. Di Lisa F., de Tulio R., Salamino F. a spol.:** Specific degradation of troponin T and I by u-calpain and its modulation by substrate phosphorylation. *Biochem. J.*, 308, 1995, s. 57–61.
- 23. Efthymiadis A., Lefkos N., Liatsis I. a spol.:** The diagnostic value of the determination of troponin T in the diagnosis of unstable angina. *Acta Cardiol.*, 49, 1994, s. 419–424.
- 24. Eikvar L., Pillgram-Larsen J., Skjaeggstad O. a spol.:** Serum cardio-specific troponin T after open heart surgery in patients with and without perioperative infarction. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 54, 1994, s. 329–335.
- 25. Ellis A.K., Little T., Masud A.R.Z., Klocke F.J.:** Patterns of myoglobin release after reperfusion of injured myocardium. *Circulation*, 72, 1985, s. 639–647.
- 26. Ellis A.K., Little T., Masud A.R.Z. a spol.:** Early noninvasive detection of successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 78, 1988, s. 1352–1357.
- 27. Etievent J.P., Chocron S., Toubin G. a spol.:** Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *Ann. Thorac. Surg.*, 59, 1995, s. 1192–1194.
- 28. Gerhardt W., Katus H., Ravkilde J. a spol.:** S-troponin in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatin kinase isoenzyme MB. *Clin. Chem.*, 37, 1991, s. 1405–1411.
- 29. Goldmann B.U., Hamm C.W., Schneider J.C., Voss G.M., Meinertz T.:** The value of bedside troponin T testing in the emergency room for risk stratification in patients with chest pain after discharge from hospital (Abstr.). *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 27, Suppl. A, s. 359A.
- 30. Gore J.M., Roberts R., Ball S.P. a spol.:** Peak creatine kinase as a measure of effectiveness of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, 59, 1987, s. 1234–1238.
- 31. Guest T.M., Ramanathan A.V., Tuteur P.G. a spol.:** Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *J. Amer. Med. Ass.*, 273, 1995, s. 1945–1949.
- 32. Gulbis B., Unger P., Lenaers A. a spol.:** Mass concentration of creatine kinase MB isoenzyme and lactate dehydrogenase 1 in diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary bypass surgery. *Clin. Chem.*, 36, 1990, s. 1784–1788.
- 33. Hake U., Schmid F.X., Iversen S. a spol.:** Troponin T — a reliable marker of perioperative myocardial infarction. *Europ. J. Cardio-thorac. Surg.*, 7, 1993, s. 628–633.
- 34. Hamm C.W.:** Troponin T: A new marker for myocardial cell injury. *Ann. Med.*, 26, 1994, s. 319–320.
- 35. Hamm C.W., Katus H.A.:** New biochemical markers for myocardial injury. *Curr. Opinion Cardiol.*, 10, 1995, s. 355–360.
- 36. Hamm C.W., Ravkilde J., Gerhardt W. a spol.:** The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *New Engl. J. Med.*, 327, 1992, s. 146–150.
- 37. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D.M. a spol.:** Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet*, 349, 1997, s. 462–466.
- 38. Heinrich J., Schulte H., Schonfeld R. a spol.:** Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries supplying the brain. *Thromb. Haemostasis*, 73, 1995, s. 374–379.
- 39. Hossein-Nia M., Holt D.W., Anderson J.R., Murday A.J.:** Cardiac troponin I release in heart transplantation. *Ann. Thorac. Surg.*, 61, 1996, s. 277–278.
- 40. Hricák V.:** Perioperačný infarkt myokardu pri aortokoronárnom bypasse. Bratislava, LFUK—IVZ 1993, 116 s.

41. **Hricák V.:** Perioperačná kardiologická starostlivosť v kardiochirurgii dospelého veku. Bratislava, SAP 1996, 173 s.
42. **Chapelle J.P., ElAllaf M., Larbuisson R. a spol.:** The value of serum CK-MB and myoglobin measurements for assessing perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 46, 1986, s. 519—526.
43. **Christenson R.H., Armstrong P.W., O'Hanesian M.A. a spol.:** The value of serial troponin T measurements for risk stratification in patients with acute ischemic syndromes (Abstr.). *Circulation*, 92, 1995, s. I-663.
44. **Ishii J., Nomura M., Ando T. a spol.:** Early detection of successful coronary reperfusion based on serum myoglobin concentration: Comparison with serum creatine kinase isoenzyme MB activity. *Amer. Heart J.*, 128, 1994, s. 641—648.
45. **Juralander B., Molani M.A., Baln D.:** Serum troponin T levels predict coronary angiographic findings in patients with unstable angina (Abstr.). *Circulation*, 92, 1995, s. I-679.
46. **Karim M.A., Shinn M., Oskarsson H. a spol.:** Significance of cardiac troponin T release after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Amer. J. Cardiol.*, 76, 1995, s. 521—523.
47. **Katus H.A., Diederich K.W., Hoberg E., Kubler W.:** Circulating cardiac myosin light chains in patients with angina at rest: Identification of a high risk subgroup. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 11, 1988, s. 487—493.
48. **Katus H.A., Remppis A., Scheffold T. a spol.:** Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, 67, 1991, s. 1360—1367.
49. **Katus H.A., Remppis A., Neumann F.J. a spol.:** Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation*, 83, 1991, s. 902—912.
50. **Katus H.A., Scheffold T., Remppis A. a spol.:** Troponin T: A marker of reperfusion of the infarct zone (Abstr.). *Circulation*, 84, 1992, Suppl. II, s. II-116.
51. **Kitaoka H., Miyazaki S., Nonogi H. a spol.:** Serum cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. Detection of coronary reperfusion and prediction of cardiac function. *Jap. Heart J.*, 36, 1995, s. 293—303.
52. **Kugelmass A.D., Cohen J.D., Moscucci M., Piana R.N., Synerchia C., Kuntz R.E., Baim D.S.:** Elevation of the creatine kinase myocardial isoform following otherwise successful directional coronary atherectomy and stenting. *Amer. J. Cardiol.*, 74, 1994, s. 748—754.
53. **Kuller L.H., Tracy R.P., Shaten J., Meilahn E.N.:** Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT Nested case—control study. *Amer. J. Epidemiol.*, 144, 1996, s. 537—547.
54. **Laperche T., Steg G.P., Benesiano J. a spol.:** Patterns of myoglobin and MM creatine kinase isoforms release early after intravenous thrombolysis or direct percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction and implications for the early diagnosis of reperfusion. *Amer. J. Cardiol.*, 70, 1992, s. 1129—1134.
55. **Laperche T., Steg P.G., Dehoux M. a spol.:** A study of biochemical markers of reperfusion early after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation*, 92, 1995, s. 2079—2086.
56. **Larue C., Calzolari C., Bertinchant J.P. a spol.:** Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction. *Clin. Chem.*, 39, 1993, s. 972—979.
57. **La Vecchia L., Bedogni F., Finocchi G. a spol.:** Troponin T, troponin I and creatine kinase-MB mass after elective coronary stenting. *Coron. Artery Dis.*, 7, 1996, s. 535—540.
58. **Lee T.H., Goldman L.:** Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction—Recommendations based on a quantitative analysis. *Ann. Intern. Med.*, 105, 1985, s. 221—233.
59. **Lee T.H., Thomas E.J., Ludwig L.E. a spol.:** Troponin T as a marker for myocardial ischemia in patients undergoing major noncardiac surgery. *Amer. J. Cardiol.*, 77, 1996, s. 1031—1036.
60. **Lechleitner P., Genser N., Mair J. a spol.:** Endothelin-1 in patients with complicated and uncomplicated myocardial infarction. *Clin. Invest.*, 70, 1992, s. 1070—1072.
61. **Lindahl B., Toss H., Venge P., Wallentin L.:** Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic treatment. *Europ. Heart J.*, 17, 1996, Suppl., s. 31.
62. **Lindahl B., Venge P., Wallentin L. a spol.:** Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation*, 93, 1996, s. 1651—1657.
63. **Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R. a spol.:** The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *New Engl. J. Med.*, 331, 1994, s. 417—424.
64. **Machler H., Gombotz H., Sabin K., Metzler H.:** Troponin T as a marker of perioperative myocardial cell damage. *Adv. Pharmacol.*, 31, 1994, s. 63—73.
65. **Mair J., Genser N., Morandell D. a spol.:** Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin. Chim. Acta*, 245, 1996, s. 19—38.
66. **Mair J., Larue C., Mair P. a spol.:** Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting. *Clin. Chem.*, 40, 1994, s. 2066—2070.
67. **Mair P., Mair J., Seibt I. a spol.:** Creatine kinase isoenzyme mass concentrations in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Clin. Chim. Acta*, 224, 1994, s. 203—207.
68. **Mair J., Puschendorf B.:** Myocardial injury: Laboratory diagnosis. R.G. Landes Co., Austin 1997, 204 s.
69. **Mair J., Puschendorf B., Smidt J. a spol.:** Early release of glycogen phosphorylase in patients with unstable angina and transient ST-T alterations. *Brit. Heart J.*, 72, 1994, s. 125—127.
70. **Mangano D.T.:** Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology*, 72, 1990, s. 153—184.
71. **Mangano D.T.:** Beyond CK-MB. Biochemical markers for perioperative myocardial infarction. *Anesthesiology*, 81, 1994, s. 1317—1320.
72. **Markenvar J., Dellborg M., Jagenburg R., Swedberg K.:** The predictive value of CK-MB mass concentration in unstable angina pectoris: Preliminary report. *J. Intern. Med.*, 231, 1992, s. 433—436.
73. **Maseri A., Pristipino C.:** L'angor instabile: les nouvelles frontieres de la recherche. *Arch. Malad. Coeur Vaisseaux*, 89, (spec.V), 1996, s. 33—34.
74. **Ohman E.M., Armstrong P.W., Christenson R.H. a spol.:** Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *New Engl. J. Med.*, 335, 1996, s. 1333—1341.
75. **Ohman E.M., Armstrong P., Califf R.M. a spol.:** Risk stratification in acute ischaemic syndromes using serum troponin T (Abstr.). *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 25, 1995, s. 148A.

- 76. Puleo P.R., Perryman B.:** Noninvasive detection of reperfusion in acute myocardial infarction based on plasma activity of creatine kinase MB subforms. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 17, 1991, s. 1047–1052.
- 77. Palička V., Zajičková J., Procházka E. a spol.:** The influence of cardiac surgery on serum troponin T levels (Abstr.). *Lab. Diagnostika*, 1996, č. 1, s. 30.
- 78. Pettijohn T.L., Doyle T., Spickerman A.M. a spol.:** Usefulness of positive troponin-T and negative creatine kinase levels in identifying high risk patients with unstable angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.*, 80, 1997, s. 510–511.
- 79. Ravkilde J., Hansen A.B., Horder M. a spol.:** Risk stratification in suspected acute myocardial infarction based on sensitive immunoassay for serum creatine kinase isoenzyme MB. *Cardiology*, 80, 1992, s. 143–151.
- 80. Ravkilde J., Horder M., Gerhardt W. a spol.:** Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 53, 1993, s. 677–685.
- 81. Ravkilde J., Nissen H., Horder M., Thygesen K.:** Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. Analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 25, 1995, s. 574–581.
- 82. Reimer K.A., Jennings R.B.:** The „wavefront phenomenon“ of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab. Invest.*, 40, 1979, s. 633–644.
- 83. Séguin J., Saussine M., Ferriere M. a spol.:** Comparison of myoglobin and creatine kinase MB levels in the evaluation of myocardial injury after cardiac operations. *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, 95, 1988, s. 294–297.
- 84. Seino Y., Tomita Y., Takano T., Hayakawa H.:** Early identification of cardiac events with serum troponin T in patients with unstable angina. *Lancet*, 342, 1993, s. 1236–1237.
- 85. Talasz H., Genser N., Mair J., Artner-Dworzak E., Friedrich G., Moes N., Muhlberger V., Puschendorf B.:** Side-branch occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Lancet*, 339, 1992, s. 1380–1382.
- 86. Tomoda H.:** Plasma endothelin-1 in acute myocardial infarction with heart failure. *Amer. Heart J.*, 125, 1993, s. 667–672.
- 87. Van de Werf F.:** Cardiac troponins in acute coronary syndromes. *New Engl. J. Med.*, 335, 1996, s. 1388–1389.
- 88. Van Lente F., Martin A., Ratliff N.B. a spol.:** The predictive value of serum enzymes for perioperative myocardial infarction after cardiac operations. An autopsy study. *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, 98, 1989, s. 704–710.
- 89. White R.D., Grande P., Califf L. a spol.:** Diagnostic and prognostic significance of minimally elevated creatine kinase-MB in suspected acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.*, 55, 1985, s. 1478–1484.
- 90. Wiecek I., Haynes W.G., Webb D.J. a spol.:** Raised plasma endothelin in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Relation to cardiovascular outcome. *Brit. Heart J.*, 72, 1994, s. 436–431.
- 91. Williams W.L.:** Thrombolysis after acute myocardial infarction: Are Canadian physicians up to the challenge? *Canad. Med. Ass. J.*, 156, 1997, č. 4, s. 509–511.
- 92. Wu A.H.B.:** Prognostic value of cardiac troponin I in patients with chest pain. *Clin. Chem.*, 42, 1996, s. 651–652.
- 93. Wu A.H.B., Abbas S.A., Green S. a spol.:** Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.*, 76, 1995, s. 970–972.
- 94. Wu A.H., Lane P.L.:** Metaanalysis in clinical chemistry: Validation of cardiac troponin T as a marker for ischemic heart diseases. *Clin. Chem.*, 41, 1995, s. 1228–1233.
- 95. Zabel M., Hohnloser S.H., Koster W. a spol.:** Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation*, 87, 1993, s. 1542–1550.

Do redakcie došlo 2.10.1997.

ODBORNÉ INFORMÁCIE

J. Penttinen, P. Valonen

THE RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION AMONG FINNISH FARMERS SEEKING MEDICAL CARE FOR AN INFECTION
RIZIKO INFARKTU MYOKARDU U FÍNSKYCH FARMÁROV HLADAJÚCICH LEKÁRSKU STAROSTLIVOSŤ PRE INFEKCIU
Amer. J. Public. Health, 86, 1996, s. 1440–1442

Infekcie sú spojené s nárastom rizika infarktu myokardu (IM). Možno sem zahrnúť niekoľko vírusových a bakteriálnych kmeňov, no len Coxsackie B, herpesvirus, chlamýdia TWAR a *Helicobacter pylori* boli zdokumentované ako potenciálne kauzálne faktory pri infarkte myokardu. Aj slabý dentálny stav koreluje pozitívne s rizikom ochorenia koronárnych artérií. Pretože infekcie sú jedným z najzvyčajnejších príčin návštevy lekára, autori hodnotili riziko IM medzi mužmi navštevujúcimi lekára pre infekciu.

Do štúdie bolo zahrnutých 3172 farmárov (mužov), ktorí sa narodili od roku 1935 do roku 1958. Jednotlivci sa zúčastnili na dotazníkovej akcii od novembra 1979 do januára 1980. Dotazník bol zameraný na pracovné podmienky, životný štýl a rôzne choroby a príznaky. Následne prebiehalo sledovanie trvajúce 12 rokov, počas ktorého malo 97 ľudí IM bez predchádzajúcich príznakov, z toho bolo vyradených 14 pacientov. Sledoval sa vek pacientov, fajčenie, sociálny stav a oblasť, kde pacient býva. Infekcie boli rozdelené na infekcie horných a dolných dýchacích ciest, gastrointestinálneho traktu, kožné infekcie a iné.

11 ľudí (13,2 %) navštívilo lekára najmenej 5-krát pre infekciu počas sledovaného obdobia. Infekcie horných dýchacích ciest boli štatisticky sig-

nifikantne spojené s ochorením koronárnych artérií a rizikom IM. Prídavné riziko bolo vyššie u pacientov navštevujúcich lekára 4-krát a viac pre infekcie horných dýchacích ciest ako u pacientov s tromi alebo menej návštevami. Ostatné infekcie neprejavovali významnú spojitosť s rizikom IM.

Výsledky práce naznačujú, že celkom mierne infekcie by mohli zvýšiť riziko IM. Tieto výsledky sú v zhode so sledovaním Spolicka, ktorý našiel príznaky poukazujúce na chripku u osôb pred infarktom. Stále však nie sú známe mechanizmy spájajúce infekcie a infarkt. Ako možný mechanizmus môže byť hyperkoagulačný stav zvyšujúci riziko trombózy a zapríčínujúci škodlivé efekty na prostaglandíny a metabolizmus lipidov. Autori predpokladajú, že spojitosť medzi infekciami a ochorením koronárnych artérií môže sa vzťahovať k endotelovej dysfunkcii, pri ktorej je porušená dilatčná kapacita artérií. Inzulínová rezistencia trvajúca 1–3 mesiace bola dokumentovaná u osôb so zvyčajnou bakteriálnou alebo vírusovou infekciou, a aj to bolo úzko spojené s angína pectoris bez žiadnej abnormality v koronarograme — syndróm X. Preto sa autori domnievajú, že je možné, že infekcie zapríčínujú reverzibilnú endotelovú dysfunkciu.

Spracoval R. Jančovič