

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta *za farmacijo*



# SRČNI MARKERJI OB NASTOPU BOLEČINE V PRSIH

---

## SRČNI BIOMARKERJI in AKUTNI KORONARNI SINDROM

Pia Žižek, Anja Rotar, Sara Zupančič

1. 05. 2020

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Laboratorijska biomedicina

MENTOR: prof. dr. Joško Osredkar, mag. farm.

## KAZALO VSEBINE

1	UVOD (Žižek, Rotar, Zupančič).....	4
2	SRČNI MARKERJI (Žižek).....	5
2.1	KREATIN KINAZA.....	6
2.2	TROPONIN .....	6
2.3	MIOGLOBIN.....	7
2.4	NOVI BIOMARKERJI.....	9
2.4.1	ISHEMIČNO MODIFICIRAN ALBUMIN (IMA).....	9
2.4.2	C-REAKTIVNI PROTEIN (CRP).....	9
2.4.3	KOPEPTIN .....	9
2.4.4	GALEKTIN-3 .....	10
3	AKUTNI KORONARNI SINDROM.....	12
	((ang.) Acute Coronary Syndrome - ACS) .....	12
3.1	FAKTORJI TVEGANJA ZA RAZVOJ ACS (Rotar, Zupančič) .....	13
3.2	POVOD ZA POJAV ACS .....	13
3.2.1	Mehanizem s plakom (Rotar).....	13
3.2.2	Mehanizem s koronarnim spazmom (Zupančič).....	14
3.3	STADIJI ACS .....	15
3.3.1	Asimptomatični CAD (Ishemična bolezen srca/bolezen koronarnih arterij (Coronary Artery Disease)) (Zupančič).....	15
3.3.2	Angina (Zupančič) .....	16
3.3.3	Miokardni infarkt (tudi srčni infarkt) (Rotar) .....	17
4	DIAGNOZA .....	20
4.1	Diagnostika asimptomatičnega CAD (Zupančič) .....	21
4.2	Diagnostika NSTEMI-ACS (Zupančič).....	21
4.3	Diagnoza MI (Rotar).....	22
4.3.1	Diagnoza z EKG (Elektrokardiogram) (Zupančič, Rotar) .....	23
4.4	METODE DOLOČANJA oz. TESTI BIOMARKERJEV.....	29
4.4.1	Uveljavljene metode (Žižek, Rotar, Zupančič) .....	29
4.4.2	Nove metode (Rotar, Žižek, Zupančič).....	34
4.5	Interpretacija metod (Rotar, Žižek, Zupančič).....	37
5	Zdravljenje in preventiva (Rotar, Zupančič).....	38
5.1	Revaskularizacija (Rotar) .....	38
5.1.1	Transmiokardna revaskularizacija (Zupančič).....	39
5.1.2	Bypass srca (Rotar) .....	40
5.1.3	Perkutana koronarna intervencija (Zupančič) .....	40
6	ZAKLJUČEK (Žižek, Rotar, Zupančič) .....	42
7	VIRI .....	43

## KAZALO SLIK

Slika 1: Srčna mišična celica .....	5
Slika 2: Troponin .....	6
Slika 3: Primerjava kreatin kinaze, troponina in mioglobina .....	8
Slika 4: Shematični prikaz krvnega strdka.....	12
Slika 5: Zbrani nekateri faktorji tveganja .....	13
Slika 6: Razvoj plaka .....	14
Slika 7: Stopnjevanje ACS .....	15
Slika 8: Razlikovanje STEMI in NSTEMI na EKG .....	18
Slika 9: Ne smemo enačiti srčnega zastoja in miokardnega infarkta.....	19
Slika 10: Odločitveni diagram diagnostike.....	20
Slika 11: Normalen EKG v povezavi s srčnim ciklom in srčnim tlakom.....	24
Slika 12: Postavitev elektrod pri 12-kanalnem EKG.....	24
Slika 13: Izgled klasičnega 12-kanalnega EKG, ki ga dobi zdravnik v interpretacijo .....	25
Slika 14: Obravnava pacientov ACS .....	26
Slika 15: Večina metod za določanje biomarkerjev temelji na sendvič ELISA testu .....	29
Slika 16: Primer hitrega testa za troponin; pozitiven.....	32
Slika 17: Shematični prikaz primera revaskularizacije.....	38
Slika 18: TMR - shematičen opis posega .....	39
Slika 19: Bypass srca - shema.....	40
Slika 20: Preventivni ukrepi za preprečevanje srčnožilnih obolenj.....	41

## KAZALO TABEL

Tabela 1: Troponin.....	7
Tabela 2: Lastnosti srčnih označevalcev za akutni MI .....	23
Tabela 3: Priporočeni časi testiranja .....	27
Tabela 4: Lastnosti posameznih algoritmov .....	27
Tabela 5: Uporabnost biomarkerjev.....	29
Tabela 6: Primerjava h-FABP z že uveljavljenimi markerji .....	37

# 1 UVOD

Srčni markerji so biološke molekule, ki jih lahko merimo v telesnih tekočinah (običajno v krvi) in se uporabljajo za prognostiko, diagnostiko, spremljanje in nadzorovanje zdravljenja bolezni. Določamo več biomarkerjev, med katerimi se je uporaba nekaterih že opustila, nekaj pa jih je še v stanju raziskovanja. Uporabni so pri diagnozi in ocenjevanju tveganja bolnikov z bolečino v prsih, pri katerih sumijo na akutni koronarni sindrom (ACS) - lahko nam torej pomagajo pri diagnozi oz. izključitvi miokardnega infarkta, oceni tveganja bolnikov z nestabilno angino, spremljanju ponovnega infarkta in spremljanja uspešnosti trombolize.

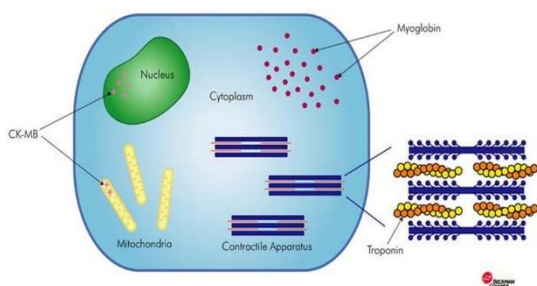
ACS je splošni pojem za stanja, kjer je dotok krvi do srčne mišice nenadoma blokiran. Blokada je navadno posledica maščobnih oblog v žilah v obliki plakov. ACS so močno povezani z drugimi krvnožilnimi boleznimi. Akutni koronarni sindrom delimo na asimptomatični CAD, stabilno in nestabilno angino pectoris ter miokardni infarkt (MI). Ob napredovanju bolezni si stadiji sledijo v navedem zaporedju in se lahko končajo s smrtjo.

Zaradi bolečine v prsih je letno pregledano 5-8 milijonov ljudi. Od teh jih ima 40% nestabilno angino, 40% NSTEMI (od tega 16% NSTEMI-ACS), ter preostalih 20% STEMI.

Diagnoza ACS se razlikuje glede na stadij v katerem se pacient nahaja – od določanja C-reaktivnega proteina troponina, itd. do EKG testa in slikovnih metod.

**KLJUČNE BESEDE:** biomarkerji, troponin, kreatin kinaza, mioglobin, elektrokardiogram, akutni koronarni sindrom, miokardni infarkt, angina, koronarne arterije, urgentna diagnostika, nekroza miokarda

## 2 SRČNI MARKERJI



Slika 1: Srčna mišična celica. [1]

Srčni markerji so definirani kot merljiva substanca ali parameter, ki deluje kot indikator skritega, osnovnega biološkega ali patološkega procesa. Izmerimo jih lahko v vzorcih krvi. Lahko nekrozni, ishemični ali vnetni in se nahajajo v miokardiju, sproščajo pa se ob miokardnem infarktu, miokardnem infarktu brez zobca Q, nestabilni angini pectoris ter drugih stanjih, ki prizadenejo srčno muskulaturo. Čas

pojava srčnih markerjev v cirkulaciji določa njihova znotrajcelična porazdelitev in velikost. Srčni marker je nadpomenka, s katero poimenujemo tako današnje markerje nekroze kot tudi markerje nekroze, ki vključujejo prozvetne citokine, celične adhezijske molekule itd. [1, 2]

Srčni markerji nam lahko pomagajo pri diagnozi oz. izključitvi miokardnega infarkta, oceni tveganja bolnikov z nestabilno angino, spremljanju ponovnega infarkta in spremljanja uspešnosti trombolize. Prvi serumski markerji, ki so jih uporabljali za diagnozo, prognozo in tveganje, so bili aspartat aminotransferaza (AST), laktat dehidrogenaza (LDH) totalna kreatin kinaza (CK) in  $\alpha$ -hidroksibutirat. Vsi ti encimi se v različnih količinah sprostijo ob smrti miocitov. Danes so troponini biokemijski zlati standard za diagnozo akutnega miokardnega infarkta po mnenju Evropskega kardiološkega združenja in American College of Cardiology. [2]

Srčni markerji se uporabljajo pri diagnozi in ocenjevanju tveganja bolnikov z bolečino v prsih, pri katerih sumijo na akutni koronarni sindrom (ACS). Srčni troponini so postali še posebej pomembni za bolnike s tem sindromom. [2]

Popoln srčni marker bi bil: [1, 2]

- visoko občutljiv in specifičen glede na njegov vir v srčni mišici,
- pred in po ishemiji bi hitro narasel in hitro padel,
- pri zdravih v krvi ne bi bil dokazljiv ali vsaj v zelo majhnih koncentracijah,
- ob nekrozi srčne mišice bi se hitro sproščal v cirkulacijo,
- raven v serumu bi bila sorazmerna stopnji okvare miokarda,
- iz seruma bi se z retikuloendotelnim sistemom, skozi ledvici ali jetra hitro odstranil in tako omogočil ugotavljanje ponovnih infarktov,
- bil bi zanesljiv,
- nanj ne bi vplivalo delovanje drugih organov, še posebno ledvic,
- metoda njegovega določanja bi bila hitra, popolnoma avtomatizirana in brez navzkrižnih reakcij itd.

Markerji, ki jih uporabljamo danes so kreatin kinaza-MB, mioglobin, izomer kreatin kinaze-MB, troponin I in T, C-reaktivni protein, ishemično modificiran albumin, kopeptin ter galektin-3. [2]

## 2.1 KREATIN KINAZA

Kreatin kinazo je dimer, z enotama M (muscle, 43,000 Da) in B (brain, 44,500 Da), ki jo poznamo v treh izoenzimskih oblikah: CK-MB, CK-MM in CK-BB. Najdemo jih v citosolu, njihova aktivnost pa je prisotna v večih tkivih. [2,3]

Vloga: kreatin + ATP <---> ADP + fosfokreatin + energija (mišična kontrakcija)

CK BB: povišana pri nevroloških boleznih; prostatektomiji; rakah prebavil

CK MB: povišana pri akutnem miokardnem infarktu

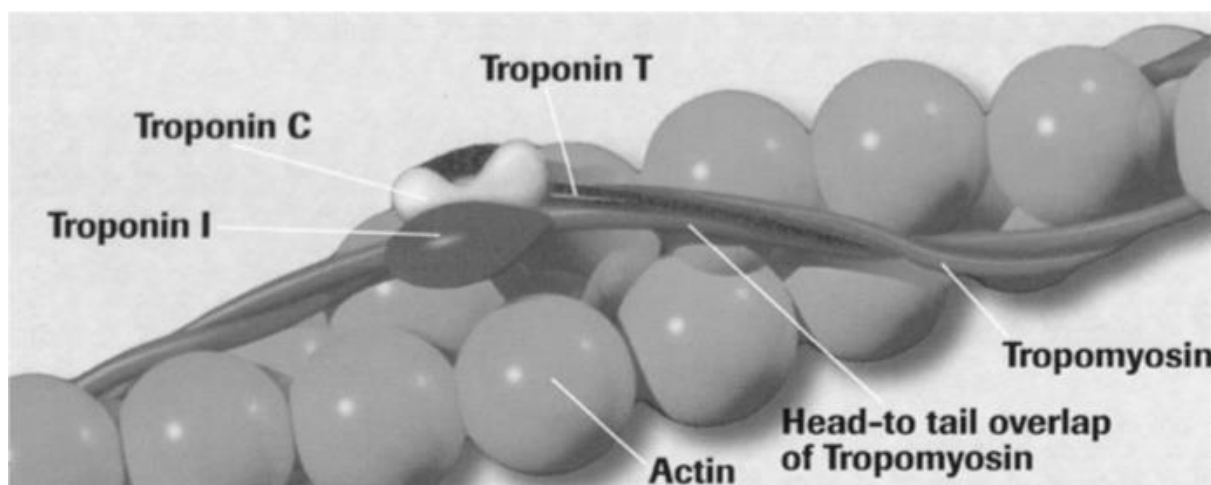
CK MM: povišana pri miopatiji, hipotiroidizmu, polimiozitisu, rabdomiolizi, intenzivni vadbi, akutnem miokardnem infarktu

Poškodba skeletne mišice lahko nas lahkozavede pridiagnozi miokardnega infarkta, saj se ob okvari v plazmo sprosti veliko CK-MB. Na to vplivajo miokardna poškodba po kardiopulmonalnem oživljanju, kardioverzija, defibrilacija, operacija ali zloraba kokaina. Povišanje serumske kreatin kinaze ni dovolj specifično za srčno poškodbo, ki pa se izboljša z merjenjem CK-MB – povišanje le te je namreč relativno specifično za miokardno poškodbo. [2, 3]

V primeru akutnega koronarnega sindroma (AMI) je CK-MB zaznaven 4 do 8 ur, doseže vrh (povprečje vrha = 16 x normalna vrednost) 15 do 24 ur z občutljivostjo in specifičnostjo večjo od 97 % znotraj prvih 48 ur. Po 48-72 urah se normalizira in se lahko uporabi za detekcijo ponovnega infarkta. [2]

## 2.2 TROPONIN

Je regulatorni protein, ki ga najdemo v skeletnih in srčnih mišicah. Poznamo tri izomere – troponin C, I in T, ki so vezane na tropomiozinske fibrile, ki uravnavajo krčenje mišic. Troponin C (TnC) veže kalcij, troponin I (TnI) inhibira interakcijo aktomiozina z ATP-jem, troponin T (TnT) veže kompleks na tropomiozin. [2,3]



Slika 2: Troponin. [2]

<b>Karakteristike</b>	<b>Troponin C</b>	<b>Troponin I</b>	<b>Troponin T</b>
<b>Teža</b>	18 KD	26,5 KD	39 KD
<b>Funkcija</b>	vezava kalcija	inhibiranje interakcije aktomiozin-ATP	Zasidra troponinski kompleks na tropomiozin
<b>Specifičnost</b>	Ne	da	da

Tabela 1: Troponin. [2]

Troponin T ima tri izoforme – gladka, prečnoprogasta in srčna. Srčna izoforma ima 6-11 dodatnih AK na N koncu, 10-30 % neskladnost z ostalima – kar je osnova za generiranje specifičnih protiteles, ki detektirajo samo srčno izoformno obliko, ne pa ostalih dveh – na tak način dosežemo tkivno specifičnost. Tudi troponin I ima tri izoforme – srčna ima 31 dodatnih AK in 40 % neskladnost z ostalima oblikama. Pri detekciji infarkta so v primerjavi s CK-MB bolj specifični in so prednostni biomarker za diagnozo miokardnega infarkta. Občutljivi so tudi na manjše miokardne poškodbe. [3]

TnT in TnI se v krvi povišajo 4 do 6 ur po infarktu – enako kot CK-MB. Vrh doseže po 12 do 24 urah, normalizira pa se lahko tudi več tednov po infarktu. Troponini so prvih 48 ur po AMI enako občutljivi kot CK-MB, po 8 urah pojava bolečine v prsih občutljivost doseže skoraj 100 %, prav tako specifičnost. [2]

Prednosti troponina sta visoka tkivna specifičnost in možno pozno diagnostiko miokardnega infarkta. Slabost pa je okrnjena zgodnja diagnostika. [3]

Povišanje troponina pa je lahko tudi posledica koronarnega vazospazma, hipertrofične kardiomiopatije, akutne nevrološke bolezni, odpovedi ledvic, aortne disekcije itd. [2]

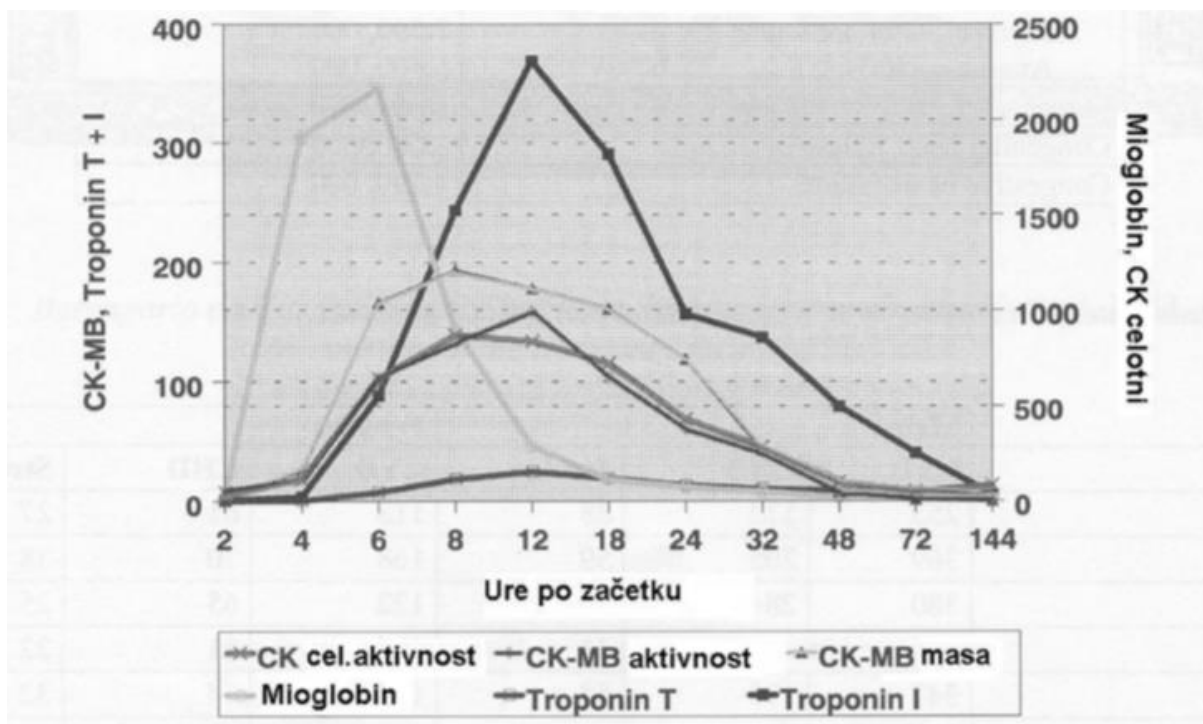
Troponin I kaže v nasprotju s troponinom T popolno kardiospecifičnost. Nista primerna kot zgodnja kazalca, pomembno pa je, da ostajata povečana še več dni po miokardni poškodbi. Troponin je sorazmerno pozen kazalec v primerjavi z mioglobinom. Ker pa bolnika pogosto prvič pregledamo že 4 ure po začetku bolečine, postane zgodnje ugotavljanje AMI zanesljivejše z uporabo kombinacije mioglobina in troponina I. Troponin I in T glede na čas pojavljanja nista hitrejša od CK-MB, sta pa od te oba specifičnejša. Troponin T in CK-MB sta statistično pomembno manj specifična kot troponin I pri ledvičnih bolnikih. [2]

## 2.3 MIOGLOBIN

Mioglobin je hem protein, globinska veriga s protoporfirinom, ki ga najdemo v skeletnih in srčnih mišicah – torej je tkivno nespecifičen. Predstavlja zalogo kisika v prečno progastih in srčnih mišicah. Je majhna molekula, ki se hitro sprosti, zato je mioglobin zaenkrat najzgodnejši marker – povišase v roku 2 ur po miokardnem infarktu, vrh doseže v roku 8-12 ur, normalizira pa se po 24 urah. Zaradi tega je mogoča tudi hitra detekcija izboljšanja ali poslabšanja stanja. Pomembnejši za izločevanje miokardnega infarkta kot njegovo potrjevanje. [2,3]

Mioglobin pa se sprosti tudi ob zelo intenzivni vadbi, operaciji na odprtem srcu, rabdomiolizi, postopni mišični distrofiji, šoku ter ledvični odpovedi. [2]

Nizka tkivna specifičnost mioglobina omejuje njegovo uporabnost pri ugotavljanju nekroze srčne mišice. Je dober zgodnji kazalec in ima zelo dobro zgodnjo negativno napovedno vrednost. Ob povišanih vrednostih mioglobina naj bi miokardni izvor potrdili s specifičnejšim kazalcem. Specifičnost troponina T, zlasti pa troponina I je boljša od CK-MB. V času 4 do 8 ur po začetku simptomov izboljša pozitivno napovedno vrednost mioglobin troponin I, kar pa ni možno v zgodnjih urah po začetku simptomov zaradi poznejšega sproščanja troponina. Specifičnost mioglobina lahko poveča tudi sočasno določanje karbonske anhidraze III. [2]



Slika 3: Primerjava kreatin kinaze, troponina in mioglobina. [3]



## 2.4 NOVI BIOMARKERJI

### 2.4.1 ISHEMIČNO MODIFICIRAN ALBUMIN (IMA)

Edini marker ishemijske, ki ga je odobrila agencija FDA (ang. Food and Drug Administration), je spremenjeni albumin (IMA). Njegova koncentracija v krvi se poveča zelo zgodaj po ishemijski - koncentracije pa so najvišje 2-4 h po dogodku, lahko pa jo je tudi izmeriti. Iz krvi se odstrani v roku 6 h. IMA nastane, ko cirkulirajoči albumin stopi v kontakt z nekroznim tkivom. Običajni HSA se bo vezal na kobalt, ko ga dodamo vzorcu, tako da ga ostane malo. Vendar pa IMA tega ne more storiti zaradi spremenjenega mesta vezave. Med ishemijsko se namreč N-terminalni del albumina, ki je vezavno mesto za prehodne kovinske ione kot so kobalt, baker in nikelj, modificira. Ta sprememba je najverjetneje posledica škode, ki jo povzročajo oksidativni prosti radikali, ki prevladujejo med ishemijskimi dogodki. Bolniki brez ishemijske imajo na svojem HSA torej več razpoložljivih mest za vezavo kovin kot ishemijski bolniki. [2]

IMA se pojavlja v dveh oblikah: [2]

- v kateri humani serumski albumin (HAS) veže večinoma baker
- in v kateri poškodba N-konca preprečuje vezavo kovin.

### 2.4.2 C-REAKTIVNI PROTEIN (CRP)

CRP je protein akutne faze, ki se sintetizira v jetrih, in je pri zdravih osebah prisoten v zelo nizkih koncentracijah, povečan pa je ob vnetju. Vezan na ligand lahko CRP aktivira komplementarni sistem po klasični poti, stimulira fagocitozo in se lahko veže na imunoglobulinske receptorje. Ameriško združenje za srce (American Heart Association) je definiralo različne skupine tveganja slednje: [2]

- nizko tveganje: <1,0 mg/L
- povprečno tveganje: od 1,0 do 3 mg/L
- visoko tveganje: >3,0 mg/l

Bolj stabilno oceno stopnje tega markerja dobimo z dvema testoma, povprečje na tešče in brez posta, dva tedna narazen. Če je koncentracija večja 10 mg / L, je treba začeti iskati očitni vir okužbe ali vnetja, kar bi lahko zakrilo kakršno koli napoved koronarnega tveganja, ki bi ga lahko pripisali povešani koncentraciji. Bolniki z nestabilno angino in zvišanimi plazemskimi koncentracijami CRP naj bi imeli višjo stopnjo umrljivosti, miokardnega infarkta in potrebo po ponovni vaskularizaciji v primerjavi z bolniki brez povešanih koncentracij. CRP naj bi imel prognostično vrednost tudi pri bolnikih z negativnim srčnim troponinom brez znakov nekroze miocitov. [2]

### 2.4.3 KOPEPTIN

Kopeptin, peptid z 39 aminokislinami, je C-terminalni del antidiuretičnega hormona in se skupaj z njim sprošča iz nevrohipofize. [4]

Določanje koncentracije kopeptina je postalo zelo uporabno kot diagnostični in predvsem prognostični marker pri bolnikih z akutnimi boleznimi kot npr. srčne bolezni in kap. Zgodnja in varna izključitev miokardnega infarkta je ključna pri urgentni medicini. Vrednosti

kopeptina so bile povišane še preden je bil zaznaven troponin T pri 20 izmed 81 pacientov. [4]

V številnih študijah je kopeptin dokazan kot uporaben marker pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem. Pri takih pacientih je visoka vrednost kopeptina je napovedovala slabo dolgotrajno prognozo – povečano tveganje za smrt iz različnih vzrokov. Pri pacientih, ki so doživeli akutni koronarni sindrom, so bile vrednosti kopeptina povišane le pri bolnikih, ki so umrli ali so jih ponovno sprejeli zaradi srčnega popuščanja po akutnem koronarnem sindromu. [4]

Kopeptin in visoko občutljivi kardični troponin T vsak zase in skupaj zelo dobro napovesta smrt in hospitalizacijo. [4]

Prav tako obstaja povezava med natrijem in kopeptinom – bolniki s hiponatremijo in povišanim kopeptinom so imeli občutno povečano devetdesetdnevno umrljivost ter ponovni obisk urgence. [4]

Kopeptin je kot klinični marker uporaben tudi za indikacijo akutnega poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni, okužbo spodnjega dela dihalnega trakta, hemoragični in septični šok, kap in travmatična možganska poškodba. [4]

Ena od prednosti antidiuretičnega hormona in kopeptina v primerjavi z ostalimi markerji v urgentni medicini je njegova centralna vloga kot enega izmed glavnih hormonov v telesu, ki ni tkivno specifičen in njegovo izločanje sprožijo številni bolezenski procesi, tudi tisti izven kardiovaskularnega sistema. [4]

V urgentni medicini je kopeptin uporaben kot nespecifičen prognostičen marker, ki odraža resnost bolezni pri bolnikih z široko paleto bolezni, kot npr. okužb spodnjih delov dihalnega trakta, srčnega popuščanja in kapi. Koncept biomarkerja, ki bi bil takoj na voljo in bi imel moč izboljšati prognostično točnost orodij za oceno tveganja, je mamljiva. Morda pa je kopeptin dolgo pričakovani biomarker, ki razlikuje bolne od »zdravih«. [4]

#### **2.4.4 GALEKTIN-3**

Galektin-3 izhaja iz družine lektinov, ki vežejo  $\beta$ -galaktozide. Sintetiziran je v citoplazmi ter regulira osnovne celične funkcije kot so medcelične interakcije in interakcije med celico ter matriksom, rast, proliferacija, diferenciacija in vnetje. Ta protein je prisoten tudi pri patogenezi mnogih bolezni kot so npr. rak, fibroza, kronično vnetje in brazgotinjenje, ki vpliva na številna tkiva. Številne študije so pokazale, da ima galektin-3 kot nov diagnostični in prognostični marker visoko napovedno vrednost za kardiovaskularno smrtnost in rehospitalizacijo pri bolnikih, ki imajo srčno popuščanje, kaže pa tudi veliko obetov za ciljno zdravljenje. Galektin-3 lahko deluje kot zgodnejši indikator srčne fibroze, ventrikularnega preoblikovanja in oslabitve ledvic pri bolnikih s srčnim popuščanjem. [5, 6]

Galektin-3 lahko pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi razdelimo na štiri skupine študij glede na cilj: [5]

- Ocena uporabnosti serumske oz. plazemske koncentracije lektina za diagnozo
- Pomoč pri razvrščanju bolnikov za terapijo
- Spremljanje poteka terapije
- Napovedovanje kratko- in dolgoročnega obolenja in umrljivosti

Galektin-3 je zaradi nižje specifičnosti in občutljivosti bolj kot za odkrivanje srčnega popuščanja uporaben kot marker za razvrščanje pacientov za terapijo. Nizke vrednosti galektin-3 (<19 ng/mL) so povezane s večjimi možnostmi za preživetje in pogostost srčno-žilnih stanj pri bolnikih s terapijo z rosuvastatin. [5]

Vrednosti serumskega galektin-3 se s starostjo povečajo, prav tako imajo ženske večje vrednosti kot moški. [5]

### 3 AKUTNI KORONARNI SINDROM (**(ang.) Acute Coronary Syndrome - ACS**)

ACS je splošni pojem za stanja, kjer je dotok krvi do srčne mišice blokiran; blokada je lahko nenadna in popolna ali pa začasna, ki se ponavlja. Nanj lahko gledamo tudi kot na širši pojem, ki zajema klinična stanja povezana z akutno miokardno ishemijo in/ali infarktom, ki so navadno posledica nenadnega zmanjšanja koronarnega krvnega obtoka.

Vsaka koronarna arterija oskrbuje specifičen del mišične stene srca, posledično blokada določene arterije povzroči bolečini in moteno delovanje v tistem delu, ki ga ta arterija oskrbuje. Glede na lokacijo in obsežnost motnje lahko le-ta različno močno vpliva na sposobnost srca, če pa ta del regulira frekvenco srčnega utripa lahko pride do srčne aritmije.

Pacienti s sumom na ACS morajo biti kategorizirani glede na tveganje za razvoj simptomov ACS in njihovih posledic, da lahko določimo potrebo po hospitalizaciji in/ali da lahko pravilno izberemo med možnostmi zdravljenja.

Je urgentno stanje, ki zahteva takojšnjo zdravljenje (obisk zdravnika). Ta stanja ostajajo eni glavnih razlogov nenadne onesposobljenosti, tudi smrti, v generalni populaciji. To je predvsem nevarno v situacijah kjer lahko onesposobljenost povzroči tudi večje nesreče (letalski promet, avtomobilski promet, upravljanje z stroji ...).

Je posledica nezadostnega dotoka kisika v (srčne) celice, ki ji sledi postopno napredovanje nekroze, torej smrt celic, ki rezultira v okvari tkiva, ter infarktu kot končnemu stanju ACS.

Če je dotok kisika odsoten samo začasno oz. je zmanjšan, ne pride do nekroze, še vedno pa opazamo okvaro delovanja celic, ki je lahko trajna ali začasna (angina pectoris).

ACS je navadno posledica maščobnih oblog v žilah v obliki plakov (povezava z aterosklerozo). Stanje se začne s pretrganjem plaka. Plak je maščobna obloga v žilah, ki je simptom ateroskleroze in je sestavljen iz maščobne sredice in fibrozne kapice, ki meji v svetlino žile. Ko plak počí se tvori krvni strdek in tok krvi ga odnese po telesu, kar lahko povzroči zamašitev tankih (koronarnih) žil; opazujemo pojav tromboze in/ali embolije. Vodita v akutno miokardno ishemijo, ki se lahko razvije v tri smeri; nestabilna angina pectoris, NSTEMI (Non-ST segment Elevation Myocardial Infarction) oz. miokardni infarkt (MI) brez opaženega povišanja ST segmenta na elektrokardiogramu (EKG) in STEMI (ST segment Elevation Myocardial Infarction) oz. miokardni infarkt s povišanjem ST segmenta na EKG. [18, 26, 37, 38]



Slika 4: Shematični prikaz krvnega strdka  
(vir: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Ffamilydoctor.org%2Fcondition%2Fhypercoagulation%2F&psig=AOvVaw3Jlrw1wfm8GscY4YHsDD00&ust=1588449622921000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCODpppO6k-kCFQAAAAAd>)

ACS delimo na asimptomatični CAD, stabilno in nestabilno angino pectoris, miokardni infarkt (STEMI/NSTEMI). Ob napredovanju bolezni si stadiji sledijo v navedem zaporedju in se lahko končajo s smrtjo.

Poleg klasičnih ACS se lahko pojavijo tudi druga bolj redka stanja kot npr. Tako-Tsubo kardiomiopatija, koronarni tromboembolizem, koronarna mikrovaskularna bolezen itd. Taka atipična stanja so bolj pogosta pri posebnih skupinah pacientov (npr. mlajši pacienti) oz. pacientov s predhodnimi zdravstvenimi težavami (diabetiki, bolniki s kroničnimi ledvičnimi obolenji, anemični bolniki ...). S tem so povezane tudi razlike v obravnavi in zdravljenju. [18]

### 3.1 FAKTORJI TVEGANJA ZA RAZVOJ ACS

Faktorji tveganja so enaki pri večini boleznih srca in ožilja (npr. izjema je CAS):

- staranje
- visok krvni tlak
- visok nivo holesterola
- kajenje
- pomanjkanje fizične aktivnosti
- nezdrava prehrana
- povečana telesna teža
- diabetes
- moški spol

V začetku srednjih let imajo moški večje tveganje kot ženske, kar se lahko spremeni, ko ženska vstopi v menopavzo; predvidevamo, da je MI povezan z nivojem estrogena. Raziskave kažejo da je razlika med obolelimi moškimi in obolelimi ženskami 3:2.

- prisotnost morebitnih genetskih faktorjev (prisotnost ponavljanja bolečine v prsih, srčnih obolenj, infarktov v družini)
- če bolnik že trpi/je trpel za visokim krvnim tlakom, preeklampsija (nosečnostno toksemijo), prehodno hiperglikemijo med nosečnostjo [18, 19]



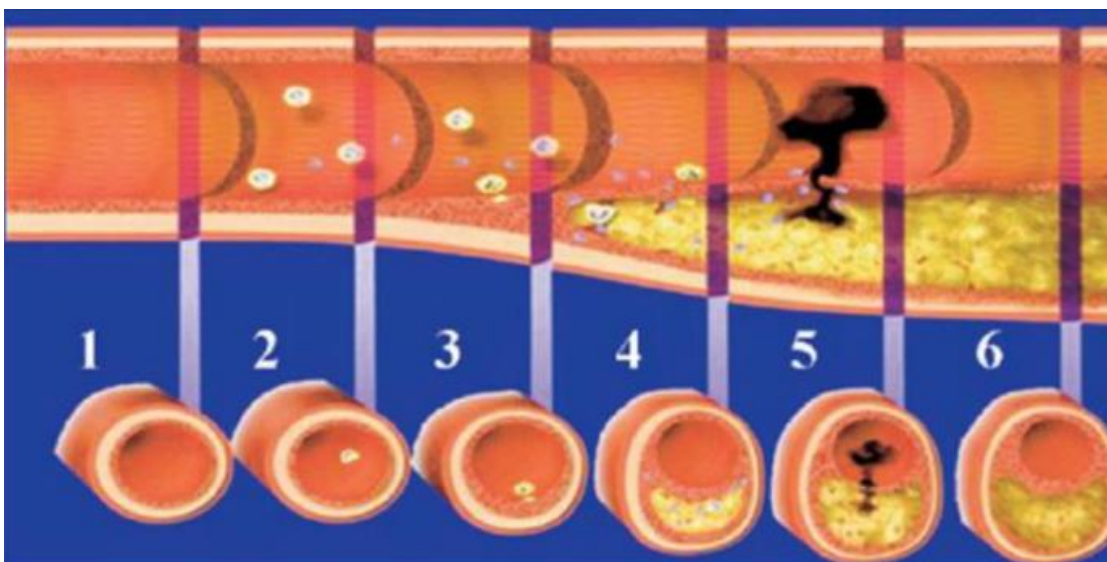
Slika 5: Zbrani nekateri faktorji tveganja (vir: [https://lh3.googleusercontent.com/proxy/5XomJ-K0tjSsMTKi-kafpIVm7kTgqWfx2GIJ1fL8syR0sqwWkLq2Nvn3XsVRpDDB5GyXG4bN7ootHwBaYH9ZUqapYauflunAEAI\\_N1WglyRKzINQ0hOPJ2JZicHtXqG2jDGTR-8](https://lh3.googleusercontent.com/proxy/5XomJ-K0tjSsMTKi-kafpIVm7kTgqWfx2GIJ1fL8syR0sqwWkLq2Nvn3XsVRpDDB5GyXG4bN7ootHwBaYH9ZUqapYauflunAEAI_N1WglyRKzINQ0hOPJ2JZicHtXqG2jDGTR-8))

### 3.2 POVOD ZA POJAV ACS

#### 3.2.1 Mehanizem s plakom

Glavni mehanizem, ki je povod za ACS, je pretrganje plaka in posledična tromboza. Čeprav mehanizma ne poznamo je verjetno, da je vzrok za omenjeni dogodek vnetje na mestu nahajanja plaka. Ob pretrganju se v kri sprostijo trombogene substance (maščoba), ki jih prepoznajo aktivirani trombociti in takoj začnejo agregirati na površino krvi tuje substance. Poleg tega aktivirani trombociti sproščajo vnetne in mitogene substance v svoje mikrokolje in tako vplivajo na kemotaktične, adhezijske

in proteolitične lastnosti endotelija. Načeloma naj bi se zdravo tkivo žilne stene “borilo” nazaj, in sicer s sproščanje prostaciklina in dušikovega oksida, ki inhibirata agregacijo trombocitov, ter tako omejile obseg in čas delovanja trombocitov ob poškodbah žil. S temi ugibanji lahko obrazložimo zakaj se večina prizadetih fibroznih kopic zaceli brez znakov in le majhen delež povzroči nadaljne zaplete. [34]



Slika 6: Razvoj plaka. [8]

### 3.2.2 Mehanizem s koronarnim spazmom

Drugi povod, ki lahko vodi v razvoj ACS je spazem koronarnih arterij ((ang.) Coronary Artery Spasm - CAS). Gre za kratkotrajno skrčenje koronarnih žil, ki povzroči popolno ali nepopolno obstrukcijo arterije, kar lahko vodi v ishemijo, ter tudi MI, če je trajanje spazma in ishemije dovolj dolgo, da pride do nekroze. Spazmi se lahko pojavijo na delih arterije kjer je prisoten plak ali pa na normalnih arterijah. Delimo jih na enožilne in večžilne. Lahko so torej prisotni samo na enem mestu ((ang.) focal) ali pa je migracijski, t.j. se premika na druge dele arterije ob različnih epizodah ((ang.) diffuse). Pogosteje sicer opažamo spazem ene koronarne arterije, če pa pride do spazma v več kot eni koronarni arteriji, ločimo spazem, ki vključuje dva ali več predelkov iste arterije (sekvencijski spazem) ali spazem ki vključuje dva ali več predelkov različnih arterij (simultani spazem).

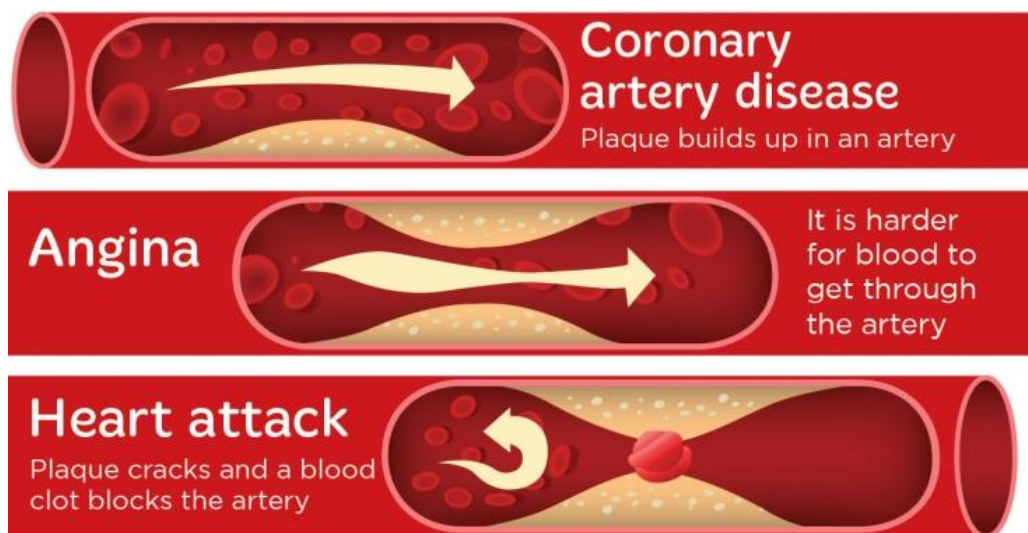
Večina CAS se pojavi brez kliničnih znakov in jih posledično ne detektiramo, kar je lahko problematično, saj lahko zaporedni spazmi vodijo v hujše zaplete ACS, kot npr. MI. Največje tveganje za zaplete imajo večžilni spazmi koronarnih arterij, kjer hkrati pride tudi do različnih vzorcev spazma ((ang.) mixed type spasm), predvsem simultani. Večje tveganje in slabši odziv na terapijo imajo tudi pacienti kjer spazem ni fokalni, saj lahko pride do ekstenzivnih motenj v cirkulaciji koronarnih arterij. Slabšo prognozo lahko prav tako pripišemo pacientom, ki že imajo bolezni na koronarnih arterijah. [25]



Vzroki za kontrakcijo še niso popolnoma znani, a sklepamo da gre za velik nabor faktorjev. Nekateri izmed njih so npr.: motnje v endoteliju, sproščanje dušikovega oksida (NO) in povečana kontraktilnost celic v gladkem mišičju. Poleg tega pa ugibamo, da na CAS vplivajo tudi drugi manj raziskani: genetska predispozicija, pomanjkanje magnezija, vnetje, itd.

Povečano tveganje za pojav spazma imajo bolniki, ki imajo tudi povečano tveganje za razvoj srčnih bolezni. Sicer klasični faktorji tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni ne kažejo povezave s povečanim tveganjem za CAS, izjema je kajenje (aktivnih kadilcev z variantno angino je kar 75%). Nekateri drugi faktorji tveganja so zloraba drog (kokain, amfetamini...), velik stres, zelo nizke temperature, abstinenčna kriza ob odvzemu alkohola, itd. [25]

### 3.3 STADIJI ACS



Slika 7: Stopnjevanje ACS (vir: [https://www.heartfoundation.org.nz/media/images/cad-angina-ha\\_737\\_381.jpg](https://www.heartfoundation.org.nz/media/images/cad-angina-ha_737_381.jpg))

#### 3.3.1 Asimptomatični CAD (Ishemična bolezen srca/bolezen koronarnih arterij (Coronary Artery Disease))

je precej pogosto stanje pred dejanskim ACS, ki še ne kaže kliničnih znakov lahko pa jo že diagnosticiramo (tudi tiha ishemija). Nekateri bolniki kljub temu doživijo blage oz. atipične simptome (npr. zasoplost), posledica pa je otežena diagnoza. Pri tem naj opozoriva na dejstvo, da so dejanski ACS vedno simptomatski. Za diagnozo uporabljamo obremenitveno testiranje ali pa paciente s CAD prepoznamo zaradi zgodovine MI oz. hudih aritmij. Čeprav za slednje lahko rečemo da niso asimptomatski, gre ponavadi za nezmožnost dokazovanja persistentne ishemije. Pri pacientih z asimptomatičnim CAD se zdravnik ne more zanesti na enake postopke kot pri simptomatskih CAD (navadno preverjamo prisotnost kliničnih znakov angine pectoris), zato mora uporabljati druge načine.

Prepozna diagnoza bolezni koronarnih arterij je posebej nevarna pri pacientih s sladkorno boleznijo tipa dva ima lahko zelo slab vpliv na njihovo prognozo, zato si

prizadevamo, da jih diagnosticiramo čim prej, še pred napredovanjem v simptomatični ACS, zato so se pojavljale iniciative za presejalne teste CAD (na pobudo American Diabetes Association - ADA).

Asimptomatični CAD se pojavlja v zelo različnih kliničnih populacijah; bolniki brez zgodovine CAD, bolniki s predhodnjimi epizodami CAD, sladkorni bolniki, itd. [35]

### 3.3.2 Angina

Angina je tip bolečine v prsih, ki nastane zaradi zmanjšanja pretoka krvi do srca. Pojavi se pri ljudeh s srčnimi obolenji in sicer ob vsakem stanju, kjer se poveča potreba srčne mišice po kisiku (hladno vreme, fizična aktivnost, čustveni stres, velik obrok) ali kot posledica nekaterih drugih vzrokov; moten ritem srca, anemija, spazem koronarnih arterij, odpoved srca, bolezen srčnih zaklopk, hipertiroidizem, itd.

Opazamo pa še nekatere druge vzroke, ki pa so manj pogosti: pulmonarni embolizem, hipertrofija srca, stenoza in disekcija aorte, perikarditis ...

Pri ženskah se simptomi lahko razlikujejo od klasičnih, zaradi česar pogosto poiščejo zdravniško pomoč kasneje (v višjih stadijih bolezni). Bolečina v prsih je še vedno pogost simptom, vendar pa ga pogosto spremljajo še drugi ali pa niti ni prevladujoč. Ostali simptomi ki so pogosti pri ženskah in so precej bolj izraziti so slabost, zasoplost, bolečina v trebuhu, nelagodje v vratu, čeljusti ali hrbtu, zbadajoča bolečina namesto tesnobe v prsnem košu ... [20]

#### 3.3.2.1 *Stabilna angina*

je bolečina v prsih, ki se ponavlja v obliki epizod in jo lahko predvidimo; bolečina je navadno podobna ob vsakem pojavu. Je najbolj pogosta oblika angine. Navadno se pojavi pri povečani fizični aktivnosti, čustvenem stresu ali drugih oblikah stresa (zelo nizke ali visoke temperature, velik obrok, kajenje...) in je posledica progresivne obstrukcije koronarnih arterij zaradi nastajanja plaka (ki pa še ni počil). Ko srce potrebuje povečan pretok krvi, plak to onemogoči, kar se kaže s simptomi stabilne angine. Ponavadi traja kratek čas (cca. 5 minut ali manj), nato pa bolečina popolnoma izgine. Lahko jo lajšamo s počitkom ali z zdravili, se pa stopnja bolečin in trajanje lahko razlikujeta. Je manj nevarna ter ni življenjsko ogrožujoča, je pa eden izmed prvih pokazateljev prikrite srčne bolezni. Če opazimo močnejše bolečine oz. težjo obliko simptomov kot navadno to pomeni, da je lahko stabilna angina napredovala v nestabilno. Spremljanje epizod angine, lahko pacientu omogoči boljši nadzor nad boleznijo, ter posledično boljšo kvaliteto življenja.

Diagnoza je lahko otežena ker pacienti bolečino zamenjejo za prebavne motnje ali napenjanje. Pacient je povprašan o pogostosti angine, stopnjo bolečine in številu nitroglicerinskih tablet, ki jih vzame med epizodo, za olajšanje bolečin.

Terapija za stabilno angino vključuje spremembo življenjskega sloga (dieta, redna telesna aktivnost, prenehanje kajenja), ki je ponavadi zadostuje za uspešno regulacijo, pri bolj resnih primerih pa pristopimo tudi k zdravilom (npr. aspirin, nitrati, beta blokerji, statini...). [21, 22, 31]



### 3.3.2.2 *Nestabilna angina*

se pojavi ob nepopolni zapori koronarne arterije po pretrganju plaka; je nenadna in je nagnjena k poslabšanju. Je posledica kritičnega zmanjšanje pretoka krvi in posledično zmanjšanja dotoka kisika.

Načeloma ni posledica povečane potrebe po kisiku, ampak pretrganja aterosklerotičnega plaka, ki mu sledi tvorba tromba, posledično nezadostni pretok krvi in nezmožnost koronarnega krvnega pretoka za zadoščenje bazalnih potreb oz. potreb v stanju mirovanja srčne mišice po kisiku (za določen predel srca). Angina se torej pojavi že pri počitku oz. pri zelo majhnem naporu.

Glavna razlika, ki jo loči od MI je odsotnost nekroze celic srčne mišice. [33]

### 3.3.2.3 *Variantna in mikrovaskularna angina*

Variantna angina je angina, ki je posledica CAS. Navadno se pojavi pri počitku in je pogosto zelo huda. Lajšamo jo z uporabo zdravil.

Mikrovaskularna angina pa je tip bolečine v prsih (torej angine), kjer ne pride do blokade koronarnih arterij, vendar pa te ne delujejo pravilno (poškodovane so najmanjše koronarne arterije), zato srce prav tako ni deležno zadostne prekrvavitve. Bolečina navadno traja 10 min. Ta tip angine je bolj pogost pri ženskah. [33]

## 3.3.3 **Miokardni infarkt (tudi srčni infarkt)**

je vsaka miokardna nekroza kot posledica miokardne ishemije, ki se pojavi ob nenadnem zaprtju koronarne arterije zaradi tvorbe tromba ali vsakič, ko je potreba po kisiku večja od oskrbe. Je končni in potencialno smrtni dogodek v zaporedju napredovanja ACS.

Dolžina MI variira od človeka do človeka; cca. 15 % pacient ne pride do zdravstvene ustanove in umre kmalu po začetku simptomov, ostali pa utrpijo omejeno poškodbo srca.

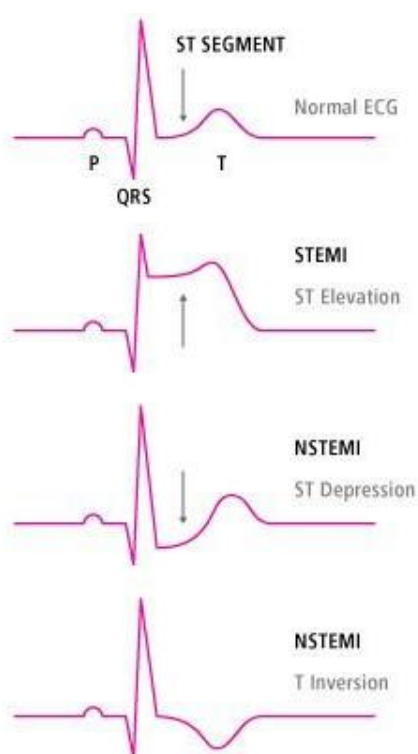
Nezdravljenemu infarktu sledi transmuralni MI; t.j. MI, ki zavzame vso debelino srčne stene, nato srčna aritmija oz. motnja srčnega ritma in posledično smrt. [32]

### 3.3.3.1 *Vzroki za MI (poleg ateroskleroze):*

- kongenitalne anomalije koronarnih arterij
- povečana tendenca k tvorjenju krvnih strdkov
- kolagenska žilna bolezen (revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus)
- zloraba kokaina
- spazem koronarne arterije
- embolus (majhen krvni strdek, ki plava po krvi in lahko zamaši koronarno arterijo). [32]

### 3.3.3.2 Simptomi

Vzorec simptomov in prognoza sta neposredno vezana na lokacijo in obsežnost blokade. Najpogostejši simptom je bolečina v prsih, navadno opisana kot stiskanje, občutek teže, zbadanje, pekoča bolečina in se navadno pojavi v centru ali rahlo pod centrom prsnega koša. Bolečina se lahko širi na roke, v trebušno votlino, na hrbet, na vrat ali čeljust. Ostali simptomi, ki jih tudi opisujejo so nenadna šibkost ali utrujenost, znojenje, tresavica, slabost, bruhanje oz. druge prebavne motnje, zasoplost, vrtoглаvica, omotica, zmedenost oz. spremembe v mentalnem stanju, itd. Zaradi možnosti bruhanja lahko bolnik srčno bolezen zamenja za prebavno motnjo, kar je potencialno zelo nevarno, saj MI zahteva hitro diagnozo in zdravljenje. [32]



Slika 8: Razlikovanje STEMI in NSTEMI na EKG  
(vir: <https://myheart.net/articles/nstemi/>)

Glavna delitev, ki je pomembna pri obravnavi pacientov je na STEMI in NSTEMI. STEMI je miokardni infarkt, ki zavzame celotno steno srca, medtem ko NSTEMI zavzame le del srčne stene. Pri STEMI gre vedno za počen plak, ki povzroči popolno ali skoraj popolno zaporo glavne koronarne arterije, medtem ko je pri NSTEMI blokada le delna in je posledica stanj, ki omejujejo krvni pretok ali pa je popolna in zapre le manjšo koronarno arterijo. Posledično je STEMI precej hujša oblika MI in ima zato tudi slabšo prognozo. Čeprav opazno milejši, NSTEMI še vedno klasificiramo kot MI, saj pusti trajno poškodbo srčne mišice (nekroza tkiva).

Gre za delitev glede na prisotnost/odsotnost povečanja ST segmenta na EKG. Odsotnost konsistentnega povečanja ST predela na EKG v nakazuje na NSTEMI (oz. če ne gre prav za MI, NSTEME-ACS), izjema je posteriorni MI, kjer je poleg spodnje prizadeta tudi zadnja stena srca; torej gre za še obsežnejši MI. Diagnostiko za NSTEMI navadno opravimo, ko ima pacient

prisotne simptome nestabilne angine. Prisotnost povišanja ali depresije ST segmenta na EKG pa moramo vedno obravnavati kot STEMI, dokler (oz. če sploh) z nadaljnjimi metodami tega ne ovržemo. Klinični znaki so sicer enaki tako pri STEMI, kot tudi pri NSTEMI. Zdravljenje vseh ACS je navidezno podobno ali celo enako, vendar pa je razlikovanje STEMI-NSTEMI zelo pomembno za ustrezno izbiro terapije. Razlike vključujejo npr. urgentnost terapije za STEMI (za NSTEMI je to manj pomembno), ter razlike pri farmakološkem zdravljenju.

NSTEMI je manj pogost izmed obeh (cca. 30% vseh MI). V zadnjem času lahko opazamo upad incidence STEMI, vendar rahlo povečanje v pojavnosti NSTEMI. [16, 17]

Poleg tega opisujemo tudi delitev na MI brez ali z Q-valovi na EKG, kar bo razloženo v nadaljevanju. Q-valovi so znak že predhodnega MI in se pojavijo zaradi odsotnosti električne aktivnosti, ki je posledica brazgotinjenja na srčni mišici. To pomeni, da je srčno mišično tkivo zamenjalo fibrozno, ki pa ni električno aktivno. Q-valovi se razvijejo šele več ur ali dni po MI. [32]

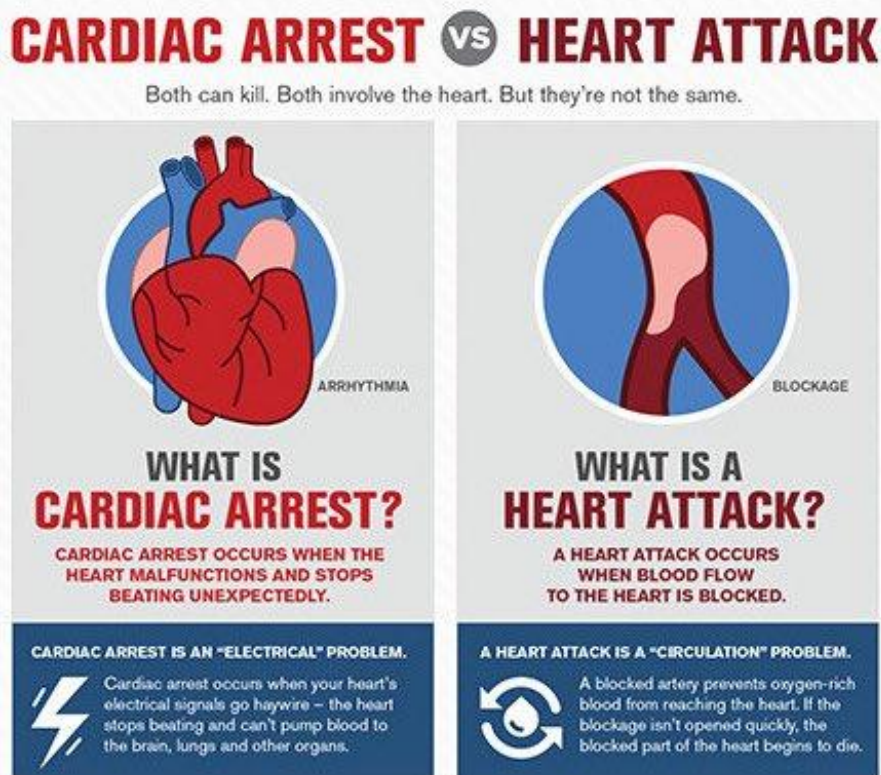
### 3.3.3.3 Zapleti MI

Pogosti zapleti MI so zgodnja poinfarktna angina pectoris in reinfarkt. Prva je ishemična bolečina, ki je podobna bolečini ob MI, drugi pa je ponovni infarkt, ki sledi kmalu po prenehanju simptomov MI (v prvih 10 dneh). Poinfarktna angina pectoris se pojavi pri približno 58% bolnikih in jo lahko spremlja povečanje serumske aktivnosti CK-MB, ter spremembe na EKG (ST segment, T val). Reinfarkt pa se pojavi le pri 17% bolnikov z MI. Tudi tega spremlja zvečanje serumske koncentracije CK-MB (višje kot pri prvem MI, vsaj 50% preko prejšnje vrednosti), ter zvišanje ST segmenta na EKG. Diagnoza tega temelji na ponovni hudi bolečini (več kot 30 min). Zgodnji zapleti so kongestivno srčno popuščanje, asistolija in smrt. Pri pojavi reinfakta je potrebno hitro zdravljenje, pogosto kirurško.

Možni mehanični zapleti MI so akutna ishemična insuficienca mitralne zaklopke, poinfarktni defekt medprekatnega septuma, ruptura proste stene in anevrizma levega prekata. Vsi ti zapleti zahtevajo kirurško zdravljenje. [9]

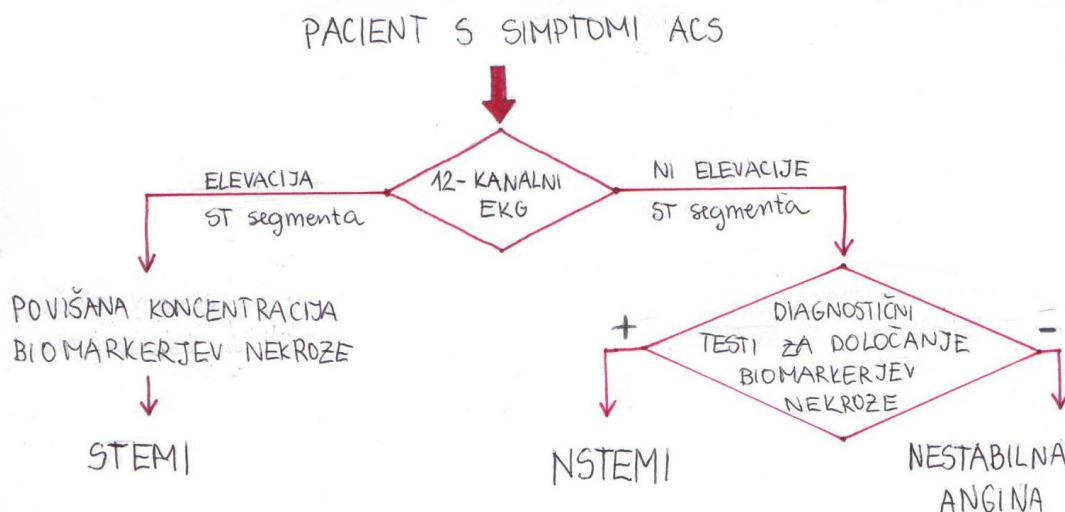
Ob minimalnem tveganju za obstrukcijo žil diagnosticiramo asimptomatični CAD. Stabilna angina ima že večje tveganje, visoko tveganje pa opazamo pri nestabilni angini, ki je meja po kateri popolna ozdravitev ni več mogoča - prišlo je do MI (NSTEMI, ki je manj nevaren, ter STEMI). Ko je prišlo do srčnega zastoja, ki pomeni prenehanje mehaničnega in elektrofiziološkega delovanja srca, navadno sledi smrt.

Srčni zastoj ne smemo enačiti s srčno kapjo - MI, lahko pa je MI vzrok za srčni zastoj. Pri MI je, kot že omenjeno, motena prekrvavljenost srčne mišice, zato pride do nekroze srčno-mišičnega tkiva. Tu ločimo tudi srčno popuščanje, kjer je nezadostna cirkulacija krvi po telesu (minutni volumen srca ne zadošča za telesno aktivnost). Pri srčnem zastoju pa je prekrvavljenost popolnoma prekinjena, kar vodi v pomanjkanje kisika in glukoze v tkivih. V možganovini se to kaže kot nezavest, ki lahko vodi naprej v dihalni zastoj. Če bolnik v prvih petih minutah po pojavu srčnega zastoja ne prejme zdravniške pomoči, navadno opazamo (trajne) možganske poškodbe. Stanje je sicer lahko reverzibilno, vendar le ob prejemu takojšnje zdravniške pomoči. Če je srčni zastoj nenaden, smrt sledi v roku nekaj minut; dogodek imenujemo nenadna srčna smrt. Srčni zastoj je končni dogodek vseh boleznih oz. stanj, ki povzročijo smrt. [18]



Slika 9: Ne smemo enačiti srčnega zastoja in miokardnega infarkta (vir: <https://twitter.com/cathaljoyce/status/890867701211639808>)

## 4 DIAGNOZA



Slika 10: Odločitveni diagram diagnostike. [vir: Sara Zupančič]

Letno pregledamo 5-8 milijonov ljudi zaradi bolečine v prsih. Od teh jih ima 40% nestabilno angina, 40% NSTEMI stanje (od tega 16% NSTEMI-ACS), ter preostalih 20% STEMI.

Diagnoza ACS se razlikuje glede na stadij v katerem se pacient nahaja. V grobem lahko rečemo:

1. Pretrganje plaka, ki je lahko asimptomatično. V roku 4-6 h se lahko ob napredovanju bolezni razvije nekroza tkiva. Pri pacientih, ki so v tem stadiju določamo C-reaktivni protein.
2. Pojav se intrakoronarni trombi, kar je prav tako asimptomatično, vendar vodi v nadaljne zaplete. Pri pacientih določamo P. selektin in/ali fibrinopeptid A.
3. Sledi zmanjšan pretok krvi. Tudi to stanje je asimptomatično, vendar vodi v miokardno ishemijo (nestabilno angino). Izvajamo perfuzijsko scintigrafijo miokarda.
4. Miokardna ishemija je prva faza, ki kaže klinične znake, ki so značilni za nestabilno angino (nenadzorovana lahko vodi v MI). Pri pacientih določamo zaradi ishemije modificiran albumin.
5. Miokardna nekroza se pojavi kot končno in ireverzibilno stanje ACS. Tu je neizbežen pojav MI. Določamo troponin, mioglobin, CK-MB.

Pri diagnostiki MI nas zdravnik navadno prosi, da opišemo tip bolečine in možne ostale simptome, da lahko bolj natančno zastavi potek zdravljenja in poda pravilnejšo prognozo. Zaželeno je da nas spremlja družinski član/prijatelj, ki lahko poda bistvene informacije, ki pripomorejo k zdravljenju in diagnozi. [40]

## 4.1 Diagnostika asimptomatičnega CAD

Obremenitveni EKG test je pogosto uporabljen, neinvaziven diagnostični in prognostični test za bolnike z domnevno zgodovino pojavnosti kardiovaskularnih boleznih. Je široko dostopen in relativno cenovno ugoden, ter je uveljavljena metoda pri pacientih z diagnosticirano CAD, vendar ima majhno natančnost pri posameznikih z zgodnjo aterosklerozo. Prav tako specifičnost in zanesljivost testa hitro padeta pri bolnikih, kjer predhodnih pojavov epizod ACS ni opaženih. [18]

Pojavljajo pa se tudi novejša slikovna metoda, kot npr. perfuzijska scintigrafija miokarda z uporabo SPECT-a (Single-photon Emission Computed Tomography) in koronarna računalniška tomografska angiografija (CCTA - (ang.) Cardiac Computed Tomography Angiography). Ti dve metodi omogočata direktno kvantifikacijo aterosklerotičnega bremena koronarnih arterij, ter posledično predvidevanje tveganje za napredovanje v ACS, zato sta zelo primerni za zgodnjo diagnostiko. [18]

Perfuzijska scintigrafija miokarda z uporabo SPECT-a se je izkazala kot zelo učinkovita pri detekciji asimptomatskega CAD, predvsem pri diabetikih. Metoda za razliko od EKG visoko natančnost, vendar pa je cenovno manj dostopna. Kljub temu je bolj primeren za začetno presejalno testiranje. V nekaterih primerih uporabe te metode pa opažamo suboptimalno občutljivost in specifičnost. Poleg tega ne prikaže nestabilnega plaka, ki je lahko vzrok za ACS. [18]

Neinvazivno anatomsko slikanje, kot npr. CCTA, lahko podajo direktno vizualizacijo koronarnih arterij in je začelo izpodrivati ostale tehnike pri detekciji prikrita CAD. Ni pa še vsesplošno uporabna, saj pri sladkornih bolnikih s to tehniko še ne pridobimo ustreznih diagnostičnih informacij in moramo zato nadaljevati diagnozo z drugimi tehnikami.

Kombinirana uporaba teh testov se izkazuje kot primerna strategija za diagnozo asimptomatičnega CAD, vendar finančno še ni dostopna za množično uporabo pri presejalnih testih.

Obstajajo tudi druge metode še v razvoju, zato še niso uveljavljene v diagnostične namene. [40]

## 4.2 Diagnostika NSTEMI-ACS

Poteka v naslednjem zaporedju:

1. 12-kanalni EKG v roku 10 min
2. Določanje srčno-specifičnega troponina takoj ob prihodu v bolnišnico, s ponovitvijo testa 3-6 h po prenehanju simptomov.
3. Nato na podlagi faktorjev tveganja določimo prognozo in sicer z uporabo modelov za oceno tveganja (Risk Stratification Models),  
npr.:
  - TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)
  - GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events);  
uporabljamo ga za oceno tveganja in smrtnosti. Ta model se večinsko uporablja tudi v naši državi.

- PURSUIT (Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Supression Using Integrilin Therapy)
- The Sanchis Score
- Vancouver Rule
- HEART (History, ECG, Age, Risk Factors, Troponin)
- HEARTS3 Score
- Hess Prediction Rule

GRACE model za ocenjevanje tveganja je temeljito preučen sistem za določitev stopnje tveganja pri pacientih z diagnosticirano ACS, ter za določitev njihove mortalitete v obdobju prvih šestih mesecev (do treh let) od diagnoze. Validiran je bil na populaciji z več kakor 100000 pacientov iz različnih podatkovnih baz in 30 držav. Sistem je omogočil standardizacijo ocene tveganja, ki posledično omogoča tudi bolj primerljive rezultate. Vključuje osem faktorjev, ki jih je potrebno upoštevati: starost, srčni utrip, sistolični krvni tlak, funkcionalnost ledvic, srčno popuščanje, deviacija ST segmenta na EKG, srčni zastoj, povečane koncentracije biomarkerjev.

Pomen posameznih vrednosti:

<109 - majhno tveganje, smrtnost < 1%

109-140 - srednje veliko tveganje, smrtnost 1-3%

> 140 veliko tveganje, smrtnost > 3%

Na naslednji povezavi je opisan pomen vsakega posameznega faktorja (npr. kakšno tveganje pripišemo glede na posamezno vrednost vsakega od parametrov):

[The GRACE risk score](#) [40]

### 4.3 Diagnoza MI

Načeloma poteka po naslednjem obrazcu:

- porast ali upad troponina (CK-MB), ki je tipičen za miokardno nekrozo

PLUS

- prisotnost enega izmed naslednjih faktorjev: klinična miokardna ishemija, Q-valovi na EKG, spremembe ST-segmenta na EKG povezane z ishemijo, pozitivni rezultat neinvazivnega slikanja koronarnih arterij ali prisotnost drugih patoloških znakov (akutnega) MI. [18]

Po priporočilih WHO ((ang.) World Health Organization - svetovna zdravstvena organizacija) pa MI diagnosticiramo če ima bolnik dva od kriterijev:

- ishemična bolečina v prsih, ki traja več kot dvajset minut,
- spremembe v EKG zapisu, ki so lahko elevacija v ST segmentu, inverzija T vala ali patološki Q val,
- spremembe (upad ali povišanje) v serumski koncentraciji srčnih biomarkerjev; prednostno se določa cTnI. [18]



Tabela 2: Lastnosti srčnih označevalcev za akutni MI [39]

	Troponin I	Mioglobin	CK-MB
<b>Zvišanje nad zgornjo mejo normalnih vrednosti</b>	4-8h	1-3h	3-4h
<b>Vrh ((ang.)peak)</b>	14-36h	6-12h	12-24h
<b>Vrnitev na normalno vrednost</b>	4-7 dni	12-24h	48-72h
<b>Diagnostična občutljivost</b>	Enaka kot pri CK-MB pri 48-72h po nastopu bolečin	90-100% Kaže na akutno infekcijo z HBsAg (4-12h po nastopu bolečin)	92-100% (3h po nastopu bolečin)
<b>Specifičnost za srce</b>	++++	-	+++
<b>Uporabnost v diagnostične namene</b>	Detekcija poznih MI, manjših in subakutnih MI	Zgodnje odkrivanje MI, detekcija reperfuzije	Hitra in točna analiza, detekcija zgodnjih reinfarktov

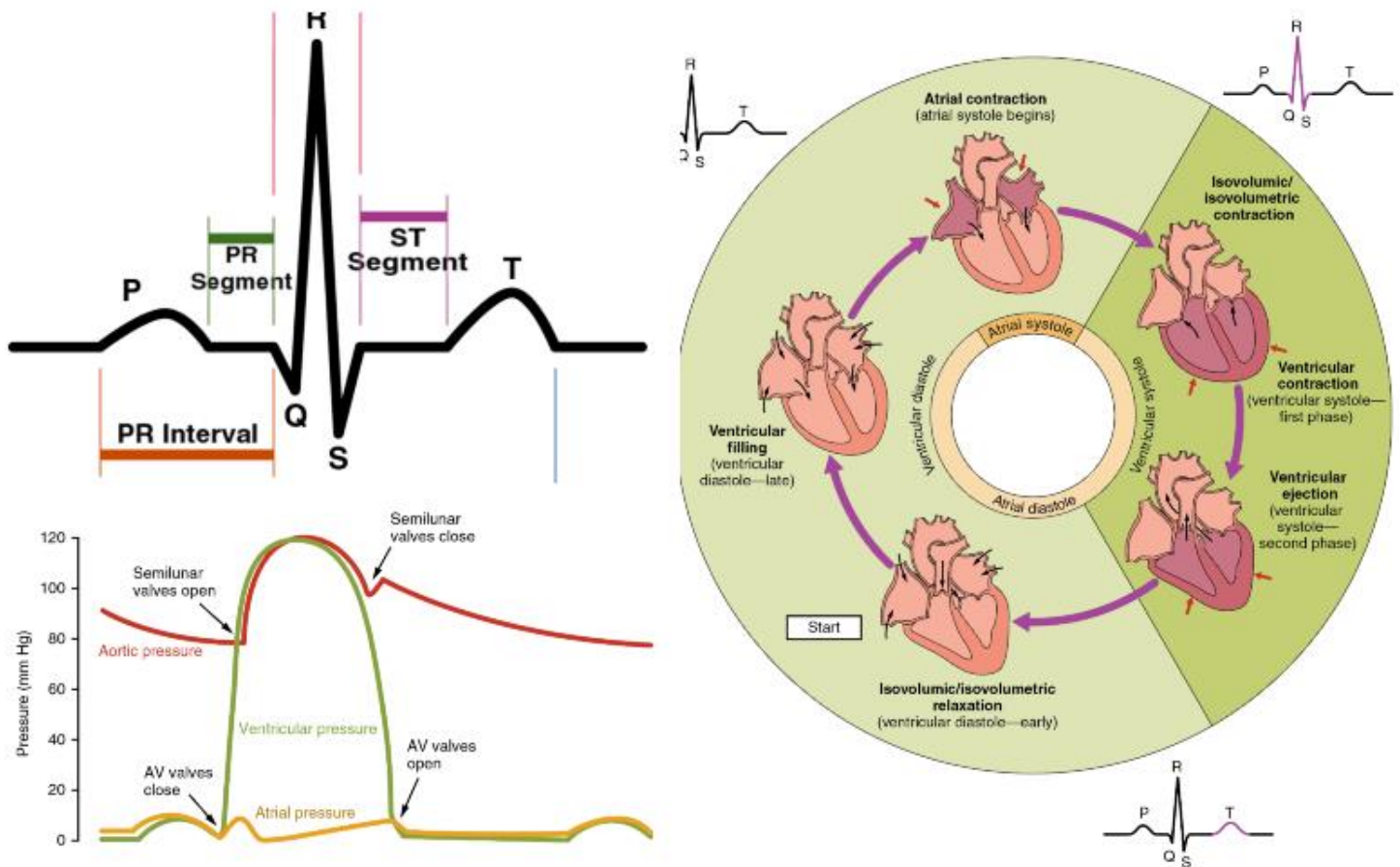
Po priporočilih ESC ((ang.) European Society of Cardiology - Evropsko kardiološko združenje) in ACC ((ang.) American College of Cardiology - Ameriški inštitut za kardiologijo) MI diagnosticiramo če je povišanje biomarkerja nad 99% zgornje referenčne meje skupaj z vsaj enim dokazom miokardne ishemije. Dokaz za miokardno ishemijo lahko pomenijo že pripadajoči simptomi, značilne spremembe v EKG, abnormalnosti dela srčne stene, itd. [18]

#### 4.3.1 Diagnoza z EKG (Elektrokardiogram)

Pri diagnostiki akutnega koronarnega sindroma je bistveno, da zdravnik čim prej postavi diagnozo, zato se 12-kanalni EKG, če je možno naredi že med prevozom v bolnišnico, drugače pa na urgentni enoti.

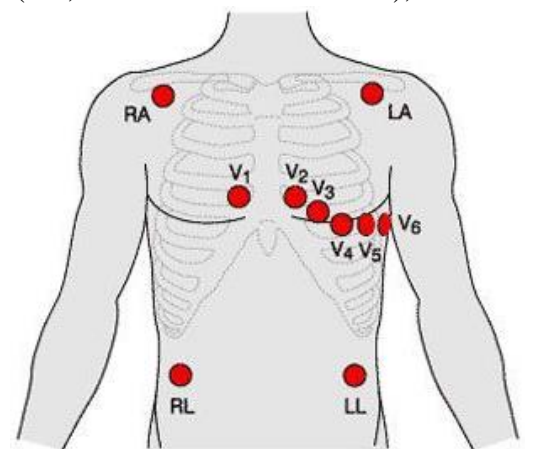
EKG oz. elektrokardiogram je graf, ki prikazuje napetostno odvisnost električne aktivnosti srca od časa. Pridobimo ga tako, da položimo elektrode na golo kožo, te pa merijo male spremembe v električni energiji, ki so posledica krčenja srca pod vplivom električnih signalov srčnega cikla (depolarizacija - repolarizacija). V vsakem fiziološkem utripu gre srce skozi urejeno zaporedje depolarizacije, ki se začne v sinoatrialnem (SA) vozlu, ter se nato poteka preko atrioventrikularnega (AV) vozla po živčnih snopih (ki jih sestavljajo Purkynejeva vlakna in Hissov snop) razširi v ventrikle. Merimo pravzaprav naboj na zunanji strani celice, saj je nam je le to dostopno (ni problematično saj naboj zunaj celice enako dobro predstavlja srčni cikel; v srčni celici gre za enaka nihanja, le naboj je nasproten). Urejen in značilen vzorec depolarizacije omogoča značilno obliko EKG diagrama, iz katerega lahko razberemo veliko informacij o sestavi in delovanju (stanju) srca. Med drugim lahko z EKG-jem izmerimo hitrost in ritem srčnega utripa, velikost in pozicijo srčnih komor, prisotnost okvar in poškodb na srčni mišici ali na ritmovniku, učinkovitost zdravljenja, funkcionalnost pospeševalcev srca, itd.

Izgled EKG je odvisen od tipa elektrod, ki jih uporabimo. Spremembe v EKG so posledica množice različnih srčnih abnormalnosti. [18]



Slika 11: Normalen EKG v povezavi s srčnim ciklom in srčnim tlakom (vir: [https://www.google.com/search?q=ecg+and+cardiac+cycle&tbm=isch&ved=2ahUKEwjR07f0vZPpAhUataQKHTkABdgQ2-cCegQIABAA&oeq=ecg+and&gs\\_lcp=CgNpbWcQARgAMgQIABBDmGQIABBD](https://www.google.com/search?q=ecg+and+cardiac+cycle&tbm=isch&ved=2ahUKEwjR07f0vZPpAhUataQKHTkABdgQ2-cCegQIABAA&oeq=ecg+and&gs_lcp=CgNpbWcQARgAMgQIABBDmGQIABBD))

Klasični 12-kanalni EKG vsebuje 10 elektrod, ki so položene na pacientove okončine in na prsni koš; merimo celotni srčni potencial z 12 "kotov"; navadno merimo 10 s. Tako pridobimo informacijo o električnem potencialu skozi vse faze srčnega cikla in preko celotne tridimenzionalne površine srca. Elektrode namestimo na levo roko (LA), desno roko (DA), levo nogo (LL) in desno nogo (RL; navadno nevtralni kanal), ki predstavljajo koronarno ravnino srca, ter 6 perkordialnih elektrod (V1 do V6), ki se ovijejo okoli transverzalne ravnine srca. Kanale lahko razporedimo v skupine, ki prikazujejo delovanje posameznega predela srca, in sicer tistega, ki so mu najbližje; inferiorna stena (kanal II, III, aVF), ki jo preskrbuje desna koronarna arterija, lateralna stena (I, aVL, V5, V6), ki jo preskrbuje cirkumfleksna veja leve koronarne arterije, predel intraventrikularnega septuma (V1, V2), ter anteriorna



Slika 12: Postavitev elektrod pri 12-kanalnem EKG (vir: <https://www.pinterest.com/pin/555490935269218923/>)

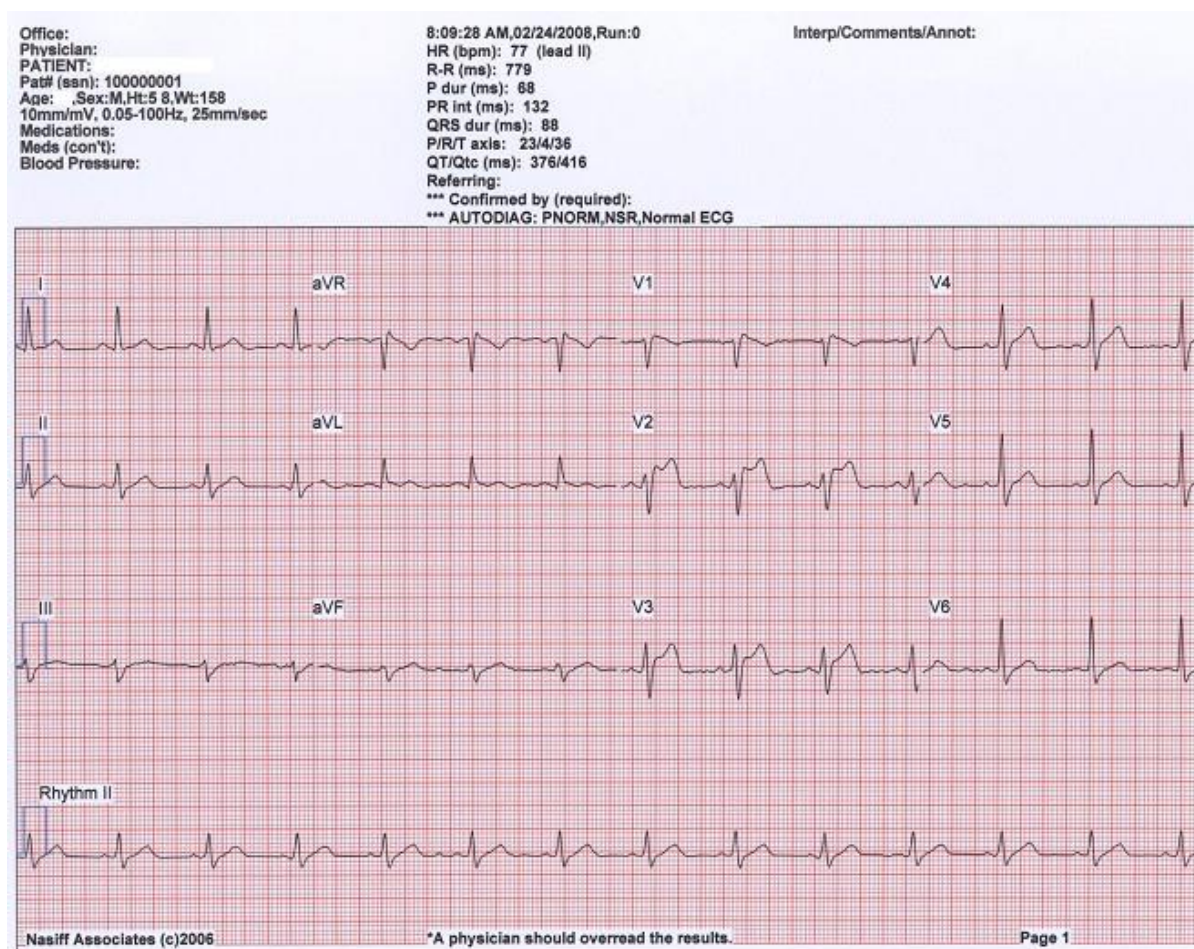
stena (V3, V4), ki sta oba preskrbljena z levo anteriorno descendentno arterijo. Glede na kanal, ki nakazuje patološko spremembo lahko sklepamo na mesto okvare srca. [18]



Imamo tri glavne komponente EKG:

- P val, ki predstavlja depolarizacijo atrija in je posledica stimulacije SA vozla v steni desnega atrija blizu superiorne vene kave; če je P val odstoten lahko sklepamo na okvaro SA vozla.
- QRS kompleks, predstavlja depolarizacijo ventriklov (tu poteče tudi repolarizacija atrija, vendar ga opazno večji signal depolarizacije ventriklov zamaskira);  
pri tem Q val predstavlja depolarizacijo interventrikularnega septuma, R val predstavlja depolarizacijo glavne mase ventriklov in S val predstavlja zadnje faze ventrikularne depolarizacije ob osrčju srca.
- T val, predstavlja repolarizacijo ventriklov (tik pred relaksacijo/diastolo ventriklov).

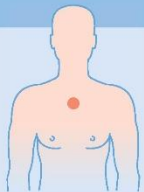




Opazujemo še dva dodatna segmenta: PQ segment, ki predstavlja raven predel (fiziološko) med P in Q valom; pomeni čas, ki ga signal potrebuje za pot med SA in AV vozlom na drugem delu stene desnega atrija. Tu poteka kontrakcija/sistola atrijev. Ter ST segment, ki predstavlja raven predel (fiziološko) med S in T valom, ki pomeni plato v miokardnem akcijskem potencialu (čas ko poteče kontrakcija/sistola in izpraznitev ventriklov, ter relaksacija/diastola atrijev). [27, 28]



Slika 13: Izgled klasičnega 12-kanalnega EKG, ki ga dobi zdravnik v interpretacijo (vir: <https://www.ndsu.edu/pubweb/~grier/1to12-lead-ECG-EKG.html>)

Pri diagnostiki najprej opazujemo prisotnost povišanja ST segmenta na EKG oz. abnormalnosti v tem predelu. Sicer pa moramo pri diagnostiki ishemije oz. MI iz elektrokardiograma upoštevati dve bistveni razliki; razliko med transmuralnim (t.j. ki zavzame celotno debelino srčne stene) in subendokardialnim (t.j. ki zavzame le notranji del srčne stene) dogodkom, ter razliko med ishemijo in infarktom. Pri subendokardialni ishemiji oz. stabilni angini lahko na EKG opazimo značilne depresije v ST segmentu. Pri subendokardialnem infarktu in pri transmuralni ishemiji (NSTEMI ali nestabilna angina) opazimo podoben vzorec na EKG, ki vključuje depresijo ST segmenta in inverzijo T valov. Pri transmuralnem infarktu (STEMI) pa opazimo inverzije T valov, hiperakutne T valove (elevacija T valov), elevacijo ST segmenta ter patološke Q valove. Vse te abnormalitete izginejo kmalu po dogodku (nekaj dni), razen Q valov, ki pa lahko persistirajo še dolgo po MI. [18]

**CENTRAL ILLUSTRATION: Patient Assessment With Suspected ACS**

	Likelihood of myocardial infarction (MI)				
	LOW				HIGH
I. Clinical setting Symptoms and vital signs					
II. Electrocardiogram (ECG)	Normal ECG	ST depression (mild)	ST depression	ST depression	ST elevation
III. Troponin level at 0h		-	-/+	+	+++ ++++
IV. Troponin change (within 1, 2 or 3h)		-	-/+	+	+++ If any of the above, consider direct rule-in
Triage decision	Rule-out MI		Observe		Rule-in MI
Differential diagnosis	Noncardiac		Unstable angina	Other cardiac	NSTEMI STEMI

**Twerenbold, R. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(8):996-1012.**

Slika 14: Obravnava pacientov ACS (vir: [https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0735109717387776-fx1\\_lrg.jpg](https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0735109717387776-fx1_lrg.jpg))

Takoj za posnetkom EKG sledi odvzem krvi za troponin, ki naj sledi priporočilom: Kri se odvzame v epruveto z zelenim zamaškom (vsebuje Li-heparin; z gelom ali brez), 2-5 ml. Ker jo uporabljamo za biokemično analizo plazme se odvzame prva. Posebne priprave pacienta načeloma niso potrebne. [41]

Tabela 3: Priporočeni časi testiranja [8]

	Takojšna analiza	2-4h	6-12h	12-24h	>24h
Zgodnja faza (izoforme, mioglobin)	×	×	×		
Srednja faza (CK-MB, TnI, TnT)	×	×	×	×	
Pozna faza (TnI, TnT)					×

Naslednji korak je odvisen od stanja bolnika; za tiste kjer je okvara manjša, pristopimo k enemu od sledečih algoritmov: 0+1, 0+2 ali 0+3, ki jo izberemo glede na stanje pacienta (npr. starost), ter na podlagi zmožnosti laboratorija ali pa pristopimo k strategiji dvojnega markerja (določamo dva biomarkerja, npr. troponin in kopeptin).

Tabela 4: Lastnosti posameznih algoritmov (vir: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109717387776#tbl2>)

	0+1 algoritem	Alternativni 0+1 algoritem	0+2 algoritem	0+2 ADP	0+3 algoritem
<b>Model za oceno tveganja</b>	/	/	/	GRACE	TIMI
<b>Uporabljamo za</b>	Izključitev in potrditev	Izključitev in potrditev	Izključitev in potrditev	Izključitev	Izključitev in potrditev
<b>Verjetnost pravilno negativnih rezultatov</b>	99,1-100%	99,2-99,6%	99,5-99,9%	99,1-100%	99,6-100%
<b>Izključitvene koncentracije biomarkerja</b>					
<b>hs-TnT</b>	0 h <12 ng/l IN razlika v 1h <3 ng/l	/	0 h in 2 h <14 ng/l IN razlika v 2h <4 ng/l	0 h in 2 h <14 ng/l	0 h in 3 h <14 ng/l
<b>hs-TnI</b>	0 h <5 ng/l IN razlika v 1h <2 ng/l	0 h ≤6 ng/l IN 1 h ≤6 ng/l	0 h in 2h <6 ng/l IN razlika v 2h <2 ng/l	0 h in 2 h <26 ng/l	0 h in 3 h <26 ng/l
<b>Potrditvene koncentracije biomarkerja</b>					
<b>hs-TnT</b>	0 h ≥52 ng/l ALI razlika v 1h ≥5 ng/l	/	0h ≥53 ng/l ALI razlika v 2h ≥10 ng/l	/	/
<b>hs-TnI</b>	0 h ≥52 ng/l ALI razlika v 1h ≥6 ng/l	1 h >6 ng/l IN razlika v 1h ≥12 ng/l	0 h ≥64 ng/l ALI razlika v 2h ≥15 ng/l	/	/
<b>Zanesljivost</b>	visoka	visoka	visoka	Srednja, zahteva še GRACE oceno	Srednja, zahteva še TIMI oceno

Za hitro izločitev MI pri pacientih z povišano koncentracijo hs-cTn torej obstajata dva različna protokola; 0+3 algoritem in 0+1 algoritem. Vključitev 1h-hs-cTn meritve signifikantno poveča diagnostično natančnost pri pacientih z zmerno povišano koncentracijo cTn. Kljub uporabnosti za izključitev MI, pa ima po predlogih ESC ((ang.) European Society of Cardiology - Evropsko kardiološko združenje) algoritem 0+3 prenizko občutljivost za klinično uporabo, kljub visoki verjetnosti za pravilno pozitiven rezultat oz. visoki občutljivosti. Poleg tega pa tudi natančnost 0+1 algoritma pada z večjo starostjo. Torej je pomembno da pri starejših pacientih izberemo algoritem z večjim časovnim intervalom, ki je še vedno primerno nizek, da ohranimo želeno občutljivost in specifičnost. 0+2 serijsko testiranje je tako dobra in zanesljiva alternativa krajšem 0+1 algoritmu, ter zelo primerna za ustanove kjer je 0+1 protokol neizvedljiv zaradi praktičnih razlogov (prevelika razdalja med ustanovo in laboratorijem, neprimerni načini transportacije vzorcev). [18]

Med vsemi diagnostičnimi algoritmi so tri glavne razlike, ki jih upoštevamo pri izbiri posameznega:

1. Nekateri algoritmi so osnovani ekskluzivno na koncentracijah cTn, drugi pa vključujejo tudi oceno pridobljeno z modeli za oceno tveganja. Slednji nam lahko pomagajo pri odločitvi glede zgodnjega odpusta pacientov iz bolnišnice, saj vključuje veliko št. faktorjev.  
Za izločitev MI pri diagnozi se lahko odločimo, če pri zaporednih odvzemih ni signifikantne razlike v koncentraciji biomarkerja, ter ni prisotne značilne bolečine, ocena izbranega modela za oceno tveganja pa ne nakazuje najvišje stopnje tveganja.
2. Algoritmi se razlikujejo v časovnih intervalih med testoma (1, 2, 3 ure). Poleg tega se moramo zavedati, da hs-cTn test od začetka do prejema rezultat potrebuje 1h. To pomeni, da pri vsakem izbranem algoritmu diagnozo dobimo 1 ure kasneje, kot je predpisan odzem, kar tudi lahko igra vlogo pri izbiri metode (glede na urgentnost, resnost stanja pacienta).
3. Kot že omenjeno so (različno) uporabni za izključitev MI, pri njegovi potrditvi pa precej manj zanesljivi. Troponin namreč ne poraste tako hitro, zato se moramo pogosto poslužiti strategije dvojnega markerja ali za dokončno potrditev meriti troponin še enkrat, npr. po preteku 24h. [29]

## 4.4 METODE DOLOČANJA oz. TESTI BIOMARKERJEV

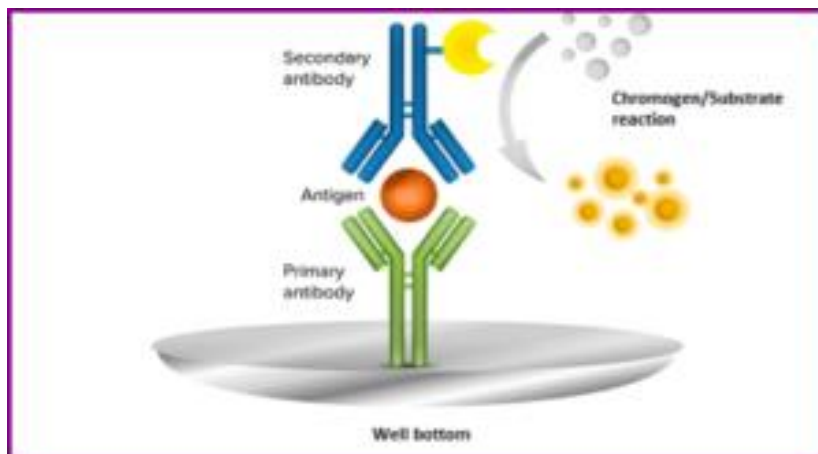
Samo nekaj biomarkerjev se določa rutinsko. Trenutno se za določanje poškodb srca uporablja test za določanje troponina. Drugi biomarkerji so manj specifični.

Pri STEMI sta povišana oba, CK-MB in TnT oz. TnI; prvi približno 5-krat, drugi od 20-krat do 50-krat. Pri NSTEMI je povišan le TnT oz. TnI. Pri nestabilni angini, kjer gre le za ishemijo, pa praviloma ostanejo biomarkerji miokardne nekroze negativni. Kljub temu lahko pri nestabilni angini relativno pogosto opazimo povišanje TnT in TnI, tudi ob odsotnosti ostalih kliničnih znakov na EKG in drugih biomarkerjev; taki bolniki imajo povečano tveganje za epizode ACS. [36, 40]

Tabela 5: Uporabnost biomarkerjev [40]

<b>BIOMARKER</b>	<b>Patofiziologija</b>	<b>Klinična uporabnost</b>
<i>Hs-cTn</i>	Poškodba miokarda	Diagnoza Prognoza Ocena tveganja Izbira terapije
<i>BNP/NT-proBNP</i>	Razteg miocitov	Diagnoza Prognoza Ocena tveganja Izbira terapije
<i>CRP</i>	Vnetje	Prognoza
<i>Kozeptin</i>	Oksidativni stres	Diagnoza Prognoza
<i>IL-6</i>	Vnetje	Diagnoza Prognoza Ocena tveganja
<i>sCD40L</i>	Vnetje	Potencialno uporaben za prognozo
<i>Gal-3</i>	Hipertrofija/fibroza	Prognoza Izbira terapije
<i>cMyC</i>	Poškodba miokarda	Diagnoza
<i>hFABP</i>	Poškodba miokarda	Diagnoza

### 4.4.1 Uveljavljene metode



Slika 15: Večina metod za določanje biomarkerjev temelji na sendvič ELISA testu (vir: <https://www.biomat.it/applications-techniques/elisa-assay/>)



#### 4.4.1.1 Test za določanje visoko-občutljivostega C-reaktivnega proteina (hsCRP)

Hs-CRP test je navadno opravljen skupaj z drugimi testi, ki ocenjujejo tveganje za ACS. Odvzamemo vensko kri; načeloma ne pacient ne potrebuje posebnih priprav, lahko pa je zahtevan odvzem na tešče, če se bo ob hs-CRP testu izvajal še lipidni profil.

Standardni CRP test ni specifičen za določanje tveganja za razvoj ACS. CRP je namreč vnetni marker; vnetje pa lahko prizadene več organskih sistemov, zato je njegovo povišanje lahko posledica tudi drugih bolezni. Boljši pri oceni CAD je hs-CRP, ki je bolj občutljiv od standardnega CRP testa (standardni test zaznava šele 10-krat višje koncentracije kot hs-CRP test). Povišane vrednosti hs-CRP pri sicer zdravih pacientih so bile dokazano zanesljiv pokazatelj tveganja za MI in druge ACS (ter tudi za ostale kardiovaskularne bolezni).

Za izvajanje testa uporabljamo nefelometrijo z lateksom. Gre za imunokemijsko reakcijo med CRP in ustreznim protitelesom (Pt), vezanim na polistiren. Ob dodatku reagenta - uporabljamo z lateksne delce, prekrute z mišjimi monoklonskimi anti-CRP Pt - dobimo t.i. "sendvič" kompleks. Test lahko kvantificiramo.

Nefelometrično meritev izvajamo po 6 minutni inkubaciji. Intenziteta sipane svetlobe je sorazmerna koncentraciji analita v vzorcu. Določimo jo z uporabo umeritvene krivulje. Postopek je v celoti avtomatiziran.

Kot vzorec uporabljamo serum (oz. lahko s heparinom/EDTA odvzeto plazmo).

Reagenti, standardi in kontrole so komercialno dostopni.

Vrednosti za oceno tveganja:

- a. majhno tveganje (oz. tveganja ni): < 1,0 mg/l
- b. srednje tveganje: 1,0 - 3,0 mg/l
- c. visoko tveganje: > 3,0 mg/l
- d. \* vrednost > 10 mg/l moramo upoštevati možnost vnetja oz. infekcije, ki bi lahko prekrila kontribucijo tveganja za ACS k povišani vrednosti;

poleg teh vrednosti pa moramo za zanesljivo oceno upoštevati še naslednje faktorje: povišan nivo holesterola, trigliceridi, glukoza, ter prisotnost diabetesa, visokega krvnega tlaka. Pomemben faktor pa je tudi kajenje. Ker nivo CRP v krvi zelo niha, je priporočljivo test izvajati dvakrat, z vmesnim intervalom dva tedna.

Nosečnost, uporaba kontraceptivov, ki se jih vstavi v maternico, ter tudi hormonskih kontraceptivov lahko lažno poviša CRP koncentracije. Poleg tega lahko lažno povišajo vrednosti CRP tudi naslednja stanja: nedavna poškodba ali bolezen, prekomerna telesna teža, nespečnost, depresija, kajenje in diabete. Rezultat lahko lažno znižajo nesteroidne protivnetne učinkovine in statini, ter magnezijevi nadomestki. Na rezultat pa vplivajo tudi starost, spol, ter rasa.

Koncentracija CRP v krvi je neodvisna in aditivna koncentraciji troponina; kombinirano imata boljšo napovedno vrednost. Kljub temu je povečana koncentracija CRP, ob negativnem testu za troponin, zelo dober prognostični marker pri pacientih in nimajo znakov kardiomiocitne nekroze. Ne glede na široko uporabnost test še ni popolnoma uveljavljen, njegova neodvisnost od troponina je še v fazi raziskovanja. Za uporabo v urgentni medicini je potrebnih še veliko raziskav, ter vključitev drugih faktorjev za MI. [11, 14]

#### **4.4.1.2 Določanje P-selektina in fibrinopeptida A**

P-selektin je transmembranski protein na trombocitih, ki sodeluje pri celični adheziji trombocitov na endotelne površine ali pri interakciji z levkociti. Določamo ga z ELISA testom in sicer za določanje prisotnosti tromba v krvi. Ni pravi biomarker, lahko pa nam poda informacijo o tveganju, saj je tromboza en izmed glavnih vzrokov za nadaljne zaplete ACS. Fiziološko je P-selektin v krvi prisoten v nanogramskem merilu.

Podobno se uporablja fibrinopeptid A. To je peptid, ki se sprosti s fibrinogena med aktivacijo tvorbe krvnega strdka. Z njim torej prav tako lahko določamo prisotnost krvnih strdkov v krvi. Za njegovo določanje uporabljamo imunokemijske metode z uporabo radioaktivnih izotopov (RIA - Radioimmunoassay), ki pa se med laboratoriji rahlo razlikujejo, zato lahko referenčne vrednosti nihajo; v splošnem pa velja, da fiziološka koncentracija fibrinopeptida A v krvi od 0,6 do 1,9 ng/ml. [36]

#### **4.4.1.3 Testa za določanje ishemično modificiranega albumina (IMA)**

Odobrena metoda FDA za IMA (ACB test Ischemia Technologies) za oceno miokardne ishemije uporablja v svoji analizi kobalt. Bolnikovemu serumu dodamo znano količino kobalta. Dodamo tudi ditiotritol (DTT), ta pa se veže na nevezan kobalt, kolorimetrično spremembo pa izmerimo spektrofotometrično. V serumu bolnikov brez ishemije se kobalt veže na N-terminalni del HSA, tako pa ostane le malo prostega kobalta, ki bo reagiral z DTT in povzročil nastanek barvnega produkta. Pri bolnikih z ishemijo pa se kobalt ne veže na N-terminalni del modificiranega HSA in tako ostane več prostega kobalta za reakcijo z DTT in nastanek temnejšega barvnega produkta. Količina prostega kobalta in posledično absorbanca bo sorazmerna količina prisotnega IMA. [2, 7]

Ocenjuje se, da je približno 1% do 2% celotne koncentracije albumina v normalni populaciji IMA, v primerjavi s 6% do 8% pri bolnikih, ki imajo ishemijo. Kaže, da je klinična uporabnost IMA negativna napovedna vrednost za ishemijo in ACS, zlasti kadar se uporablja skupaj z drugimi testi. Medtem ko je optimalna omejitev IMA za izključitev ACS 85kU/L, je proizvajalec za stratifikacijo tveganja predlagal višjo vrednost 100 kU/L. Nekatere omejitve, ki jih je treba upoštevati, vključujejo: [2]

- prekrivanje normalne populacije in prebivalstva s srčno ishemijo
- IMA ni specifična za srčno ishemijo
- lažno pozitiven rezultat se lahko pojavi pri bolnikih s cirozo, bakterijskimi in virusnimi okužbami, napredovanim rakom, možgansko kapjo in bolniki v zadnjem stadiju ledvične bolezni
- interpretacija IMA v nekaterih populacijah, vključno s tistimi s periferno vaskularno boleznijo in pri tekačih, ki tečejo maraton, še ni jasna. Zato se IMA trenutno pojavlja kot potencialni marker v določenih kliničnih situacijah, vendar lahko številne možne interferenceomejujejo njegovo uporabnost pri bolnikih s sumom na ACS.

#### 4.4.1.4 Test za določanje troponina in visoko-občutljivostni test za troponin

Test je osnovan na principu "sendvič" ELISA testov. Sendvič ELISA poteka navadno na mikrotitrskih ploščicah z imobiliziranim prvim primarnim protitelesom na podlagi ploščice (Capture Antibody). Na tako pripravljeno ploščico nanese vzorec z iskanim antigenom, dodamo drugo primarno protitelo (Detection Antibody), ter označeno sekundarno protitelo. Na koncu dodamo substrat ki bo v reakciji z označevalcem (npr. encimom) tvoril obarvan produkt. Po inkubaciji detektiramo s prostim očesom ali avtomatizirano; slednje olajša kvantifikacijo rezultata. Občutljivost troponina narašča s časom od začetka simptomov; v prvih dveh urah je občutljivost 33%, dve uri kasneje 50%, med 4-8h je enako občutljiv kot test za CK in po osmih urah doseže skoraj 100% občutljivost. Specifičnost testa je blizu 100%.

Razlikujemo teste za troponin T in troponin I. Troponin T je bil prvi kardiospecifični srčni biomarker (t.j. biomarker, ki je specifičen za srčna obolenja), vendar so se zaradi možnosti navzkrižnih reakcij s skeletnimi oblikami TnT preusmerili v preučevanje TnI, ki je dokončno rešil problem kardiospecifičnosti. Danes je dokazano da lahko z testom za troponin določimo precej nižjo stopnjo miokardne nekroze kot z drugimi markerji. Kljub vsem tem prednostim pa TnI ni zgodnji označevalec s katerim bi preprečili trajne poškodbe miocitov ob MI.

Pri določanju TnI je na trgu na voljo več hitrih presejalnih testov, ki so različno zanesljivi. Gre za imunokromatografske teste, ki se jih izvaja na komercialno dostopnih ploščicah, podajo pa nam le kvalitativen (do semikvantitativen) rezultat. Uporabljamo jih ker so visokoobčutljivostni testi zelo dragi.

Kot je v navadi se z njimi preveri le pozitivne rezultate presejalnih testov, saj je precej bolj zanesljiv.

Prednosti in slabosti testa v kombinaciji s hitrimi testi še niso bile popolnoma evalvirane.

Visoko-občutljivostni testi za troponin omogočajo zgodnje odkrivanje in ločevanje med vrstami MI. Priporočljivo je, da troponin merimo prvič v 6-24 urah, ter nato znova po več kot 24 urah po dogodku.

Imamo več generacij (1., 2., 3., 4., 5.); vsaka naslednja je hitrejša in/ali bolj občutljiva. 4. generacija ima že tako visoko občutljivost, da je prisoten problem lažno pozitivnih rezultatov, in sicer že ko pride do minimalnega (tudi fiziološkega) zvišanja troponina zaradi drugih dogodkov v telesu. To so npr. nekroza drugih mišičnih celic skeletne miškulature ali pa interferenca fibrina, hemoliza, interferenca alkalnih fosfatov, interferenca heterofilnih protiteles in odpoved ledvic. Najnovejše generacije testa lahko zaradi svoje občutljivosti pogosto zaznajo



Slika 16: Primer hitrega testa za troponin; pozitiven (vir: <https://www.invitro-test.com/IVD-reagents/immuno-assay/health-monitoring/cTnI-Rapid-Test.php>)



povišanje troponina tudi pri zdravih posameznikih. Čeprav naj bi taki testi omogočali hitrejšo diagnostiko MI in posledično hitrejšo in učinkovitejšo zdravljenje, je zaradi izredno velike občutljivosti uporaba testov novejših generacij še vedno vprašljiva in potrebuje še nadaljne raziskave.

Količina sproščenega troponina je proporcionalna glede na težavnost MI, zato je pri hujših MI tveganje za lažno negativen test minimalno. Torej večje kot je povečanje cTn (znotraj 1, 2 ali 3 ur), večja je verjetnost za prisotnost MI.

Že malo zvišane vrednosti troponina napovedujejo ponovne ishemične dogodke in večjo umrljivost pri bolnikih s sumom na ACS, poleg tega pa zvišana vrednost troponina pomeni signifikantno zvečano kratkoročno umrljivost pri bolnikih s STEMI. Zato je troponin idealen biomarker za oceno tveganja pri bolnikih z ACS.

Kot že omenjeno uporabljamo za detekcijo TnI imunokemijsko tehniko, ki temelji na principu sendvič ELISA-e. Predhodno sestavljen, komercialno dostopen reagent vsebuje protitelesa proti troponinu I (zaželjeno monoklonska). Podobno kot pri hs-CRP testu, imamo vezana protitelesa na mikrotiterski ploščici, ki jim dodamo vzorec, reagent s primarnimi detekcijskimi Pt, ter nato še označena sekundarna Pt. Prva taka metoda, ki je bila namenjena za klinično uporabo je vsebovala sekundarna Pt, označena z radioaktivnimi izotopi (RIA - Radioimmunoassay), ki jih detektiramo z merjenjem radioaktivnosti. Kmalu so jih zamenjala z encimi označena Pt, pri katerih merimo intenziteto barve po dodatku substrata (encim na sekundarnem Pt ga pretvori v obarvan produkt). Uporablja pa se tudi detekcija s fluorescenco.

Normalne vrednosti troponina v krvi so med 0,00-0,04 ng/ml. Vrednosti med 0,04 in 0,39 ng/ml indicirajo na srčne bolezni. Ker ima le majhen del zdravih ljudi koncentracije troponina v tem območju, bo zdravnik verjetno zahteval še dodatne teste. Če pa je koncentracija troponina višja 0,40 ng/ml pa nakazuje na verjetni MI. [13, 15, 29, 39]

#### **4.4.1.5 Test za kreatin kinaze in CK-MB**

Imamo več izvedb:

- a. na osnovi ELISA testov
- b. na osnovi ECLIA (Electro-chemiluminescence Immune Assay) testov
- c. Idr.: elektroforeza, kolonska kromatografija, imunoinhibicija, imunoprecipitacija...

Izvedba testa z uporabo protiteles je bil prelom v merjenju srčnih označevalcev (uvedba protiteles proti podenotam CK-MB in karakterizacija monoklonskega protitelesa proti MB-dimeru). S tem je bilo omogočeno merjenje koncentracije strukturnih označevalcev, ki nimajo encimske aktivnosti, hkrati pa označuje začetek uporabe imunoanaliznih metod z dvema različnima protitelesoma. Na tem je bil osnovan avtomatiziran imunokemijski sistem z visoko občutljivostjo in specifičnostjo za omenjen izoenzim. Specifičnost in občutljivost testa znotraj prvih 48 ur je več kot 97%. Normalne vrednosti za CK-MB so 3-5% od celotne CK, ki ima referenčni interval 22-198 U/l (enot na liter). Z uporabo tega testa moramo uporabljati TIMI model za oceno tveganja.

Test je bil v veliki meri nadomeščen s testoma za TnT in TnI, saj se test za troponin bolj uporablja za diagnostiko bolezni srčnih mišic, medtem ko se test za kreatin kinazo uporablja za diagnostiko bolezni skeletnih mišič, ker ta ni dovolj kardiospecifičen. Je pa eden bolj uporabnih pri razlikovanju novejšega oz. preteklega MI, ali za potrditev reinfarkta. Test za CK torej izvedemo ob sumu na okvaro mišic (oz. za spremljanje napredovanja okvare), ter ob sumu na bolezen mišic (miopatija; npr. mišična distrofija) ali pa po fizični travmi (npr. obsežne opekline, zdrobljene kosti).

Testi za kreatin kinazo nam podajo informacijo o splošni okvari mišic ne glede na vrsto, za distinkcijo posameznih okvar pa določamo posamezne izoencime:

- CK-MB, ki je prisoten predvsem v srčni mišici
- CK-MM, ki je prisoten predvsem v skeletnih mišicah
- CK-BB, ki je prisoten predvsem v možganih; njegovo povečanje nakazuje na okvaro gladkih mišic

Pri izvajanju testa moramo biti pozorni na lažne rezultate, ki so lahko posledica fizičnih naporov, zlorabe kokaina, uživanje velikih količin biotina, prisotnost drugih izoencimov... [36]

#### **4.4.1.6 Test za mioglobin**

Test uporabljamo za detekcijo poškodbe mišic, saj se ob poškodbi srčne ali skeletne mišice mioglobin sprosti v kri. Koncentracija mioglobina lahko naraste zelo hitro po poškodbi, zato ga lahko merimo že po nekaj urah (pojavi se v 2-4 h po MI, porast je najvišji 6-12 h po MI); je trenutno najhitrejši biomarker. Filtrira se skozi ledvica in se sprošča v urin; raven mioglobina v urinu lahko odraža stopnjo poškodbe mišic, ter tveganje za okvaro ledvic (mioglobin je zanje namreč toksičen). Zato ga lahko merimo tudi v urinu.

Je bolj uporaben za izključevanje MI kot pa za njegovo potrditev. Izvajamo ga na podlagi sendvič ELISA testa, ki uporablja specifična mišja monoklonska anti-mioglobin Pt. Sekundarno Pt je označeno s hrenovo peroksidazo. Dodamo substrat (TMB), ki v encimski reakciji tvori obarvan produkt (modro obarvanje). Merimo spektrofotometrično; koncentracija mioglobina je proporcionalna intenziteti barve. Normalne vrednosti za mioglobin so med 12-100 ng/ml. .

Za detekcijo MI ga je v veliki meri nadomestil test za troponin; danes se test za mioglobin uporablja predvsem za detekcijo poškodb skeletnih mišic. [30, 36]

### **4.4.2 Nove metode**

Raziskujemo potencialno uporabo več novih biomarkerjev za te namene (kopeptin, galectin-3). Vsi ti diagnostični testi so trenutno v stanju raziskovanja. [18]

#### **4.4.2.1 Test za galektin-3**

Galektin-3 je biomarker, ki predvideno aktivno sodeluje v vnetnih procesih in pri tvorjenju fibroznega tkiva. Posledično je prisoten pri reparaciji poškodovanega tkiva po MI in drugih poškodbah povezanih z ACS. Je zelo stabilen analit.

Vrednosti analize razdelimo v tri kategorije:

1. majhno tveganje < 17,8 ng/ml,
2. srednje tveganje 17,9 - 25,9 ng/ml,
3. veliko tveganje > 25,9 ng/ml.

Kljub kriterijem pa moramo rezultate analize interpretirati na podlagi individualnih lastnosti pacienta.

Pri analizi moramo paziti da vzorec ni hemoliziran, saj lahko to vpliva na rezultate. Lažno povišane rezultate lahko povzročijo heterofilna protitelesa, visoke koncentracije revmatoidnih faktorjev, ter druge avtoimune bolezni.

Bile so tudi izvedene raziskave, ki niso pokazale povezave galektina-3 z diagnozo MI, vendar je bila izbira populacije vprašljiva. Boljšo povezavo je pokazal BNP oz. NT-proBNP. [36]

#### **4.4.2.2 Test za kopeptin**

Kopeptin je novejši marker, ki je raziskovan za diagnostične namene pri večih hudih boleznih. Uporaben je zaradi svoje relativne stabilnosti. Kopeptin je mdr. marker hemodinamičnega stresa, bila pa je opažena tudi njegova uporabnost pri diagnozi in prognozi ACS in drugih CAD. Nekatere raziskave demonstrirajo izboljšano napoved smrtnosti z uporabo kopeptina, ko ga kombiniramo z vrednostmi BNP oz. NT-proBNP. Kljub temu pa ne kaže visoke specifičnosti za miokardne poškodbe. Na podlagi njegovega specifičnega sproščanja pa je bilo zasledeno, da bi lahko test bolj specifično uporabljali v kombinaciji s cTn za izključitev MI. Taka kombinacija testov ima visoko specifičnost in visoko verjetnost pravilno negativnega izida. Kombinacija izboljša zanesljivost tako vrednosti kopeptina, kot tudi cTn.

Vrednosti kopeptina so opazno višje v akutni fazi MI v primerjavi z zdravimi osebami. Povečanje je višje pri pacientih s STEMI, kot pri pacientih z NSTEMI oz. NSTEMI-ACS. Sproščanje kopeptina med AMI lahko pripišemo hemodinamičnim spremembam.

Trenutne raziskave kažejo, da vrednosti kopeptina pri zdravih prostovoljcih nihajo med 1,70 do 11,26 pmol/l.

Raziskave so pokazale da so koncentracije kopeptina nekoliko višje pri moških kot pri ženskah. Pri moških obstaja velika povezava med kopeptinom in zmanjšano glomerulno filtracijo, verjetno zaradi ledvične funkcije v odstranjevanju kopeptina iz telesa. Tudi kortikosteroidi naj bi inhibirali sproščanje kopeptina. [36]

#### **4.4.2.3 Test za BNP/NT-proBNP (N-terminalni protein)**

BNP je hormon ki ga proizvaja srce, NT-proBNP pa je neaktivna oblika hormona oz. njegov prohormon. Detektiramo ju v obliki hormona ali pa kot proteinski fragment hormona. Oba se sproščata kot odziv na spremembe tlaka v srčni mišici oz. vedno kadar je srce primorano intenzivneje delovati, ki pa je lahko posledica MI ali drugih srčnih okvar. Vrednosti se povišajo ob razvoju MI in se ponovno znižajo, ko se stanje stabilizira. Detektiramo lahko katerokoli obliko, načeloma je izbira odvisna od opreme ki jo ima laboratorij. Test se izvaja na podlagi ELISA testa (ponavadi

“sendvič”). Detekcija poteka na podlagi elektrokemiluminiscence. Diagnostična občutljivost testa je relativno visoka, vendar pa ni specifičen.

Glede na variacije v izvedbi pri posameznem laboratoriju lahko rezultati nihajo. To moramo upoštevati pri primerjanju z referenčnimi vrednostmi, ki znašajo za paciente do 74 let manj kot 125 pg/ml, ter za starejše paciente manj kot 450 pg/ml. Če je vrednost pri pacientu mlajšem od 50 let višja kot 450 pg/ml ali višja kot 900 pg/ml pri pacientu, starejšem od 50 let, lahko trdimo da ima odpoved srca ali pa je funkcija srca nestabilna. Test sicer pogosto uporabljamo za izključitev MI pri diagnozi, če pa je ta že potrjena lahko s tem testom ugotavljamo težavnost stanja, se odločimo o zdravljenju ali pa spremljamo učinkovitost zdravljenja.

Na vrednosti testa vplivajo starost, spol in BMI ((ang.) Body Mass Index). Možnosti uporabe se še raziskujejo. [36]

#### **4.4.2.4 Test za h-FABP (srčni protein, ki veže maščobne kisline)**

FABP so mali citoplazemski proteini, ki se nahajajo v velikih koncentracijah v tkivih, kjer poteka metabolizem maščobnih kislín (srce, jetra). Njihova primarna funkcija je transport dolgih verig maščobnih kislín. Poznamo devet različnih oblik FABP, med katerimi je bil najbolj preučen h-FABP ((ang.) Heart-type FABP oz. srčni FABP), ker ga obilo najdemo v kardiomiocitih. Zaradi njihove majhne molekularne mase in lokacije (citoplazemski proteini) se protein hitro izloča ob MI. Določamo ga lahko že 30 min po začetku simptomov, njegova koncentracija je največja po 6-8 h kasneje in se normalizira v 24-30 h. Čeprav ima h-FABP podobno kinetiko sproščanja kot mioglobin (hitro sproščanje in odstranitev), je cca. 15-20-krat bolj kardiospecifičen. Ker so njegove fiziološke vrednosti zelo nizke, je verjetnost za lažno pozitivne rezultate manjša. Poleg tega hitreje doseže svojo maksimalno koncentracijo pri sproščanju zaradi srčnih obolenj, ter obljublja boljše izvedljive metode kot drugi že uveljavljeni biomarkerji. Zato je veliko bolj uporaben srčni biomarker, njegova povezava z ishemijo in uporaba pri prognozi ACS pa je deležna obljub o razširitvah in povečani uporabnosti s strani večih raziskav.

Povišanje h-FABP ni bilo zaznано pri preteklih infarktih in nekrotičnih kardiomiocitih.

Testi lahko temeljijo na sendvič ELISA principu z encimsko detekcijo, imunokromatografskih metodah ali imunoturbidimetričnih metodah, idr. Pri večih raziskavah so normalne vrednosti nihale od 1,6 do 19 ng/ml. Test nam poda dodatne informacije o pacientovem stanju, ne moremo pa ga uporabljati za potrditev ali izključitev ACS.

Nekoliko zvišani rezultati se pojavijo pri starejših pacientih, pri pacientih z NAFLD ((ang.) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) in pri pacientih z metaboličnim sindromom. [10, 12]

Tabela 6: Promerjava h-FABP z že uveljavljenimi markerji [10]

Biomarker	Molekulska teža (kDa)	Prvo povišanje v krvi	Najvišja koncentracija v krvi	Vrnitev na normalne vrednosti	Komentar
h-FABP	15kDa	30 min	6-12 h	24 h	Hiter porast, specifično
Mioglobin	17kDa	1-3 h	5-8 h	16-24 h	Hiter porast, majhna specifičnost
Troponin I (TnI)	22kDa	3-6 h	14-18 h	5-10 dni	Počasen porast, visoka specifičnost
Troponin T (TnT)	33kDa	3-6 h	10-48 h	10-15 dni	Počasen porast, visoka specifičnost
CK-MB	86kDa	3-8 h	9-24 h	48-72 h	Počasen porast, visoka specifičnost

## 4.5 Interpretacija metod

Metode ki jih trenutno uporabljamo za določanje MI so detekcija CK-MB, cTnT oz. cTnI in mioglobina. V preteklosti so poleg tega določali tudi aktivnost AST, LDH (ter pristonost LDH izoencimov) in CK-MB, ter celotno količino CK in posamezne CK izoencime, poleg tega pa tudi prisotnost  $\alpha$ -hidroksibutirat. Teh metod ne uporabljamo več. V prihodnosti pričakujemo tudi razvoj metod za detekcijo IMA, h-FABP in CD40 LBP ((ang.) Ligand Binding Protein), ter nekaterih drugih manj znanih biomarkerjev oz. biomarkerjev z novo odkrito povezavo s srčnimi boleznimi, ki se sproščajo v različnih stopnjah ACS, kot npr. mieloperoksidaza, placentalni rastni faktorji, PAPP-A ((ang.) Pregnancy Associated Plasma Protein Alpha), nevezane proste maščobne kisline, fosfolipaze ...

Načeloma določamo več biomarkerjev hkrati, saj strategija z več označevalci oz. multimarkerska metoda pripomore k boljši oceni tveganja za ACS. Idealnega biomarkerja miokardne poškodbe še ne poznamo, saj bi moral ta zadostovati naslednjim kriterijem: omogočal bi hitro diagnozo MI, nakazoval povečano tveganje za ACS, lahko bi se uporabljal pri ocenjevanju uspešnosti trombolitične terapije, zaznaval reokluzije in reinfarkte, ocenil velikost infarkta in zaznal perioperativne MI med operacijami (tudi med nesrčnimi).

Ker biomarkerje merimo šele nekaj ur po MI, navadno začnemo z zdravljenjem že prej na podlagi kliničnih znakov in EKG. Čeprav so biomarkerji ključni in uporaben diagnostični faktor, torej za zdravnikovo presojo glede takojšnjega ukrepanja nadomestila še nimamo. [36, 39]

## 5 Zdravljenje in preventiva

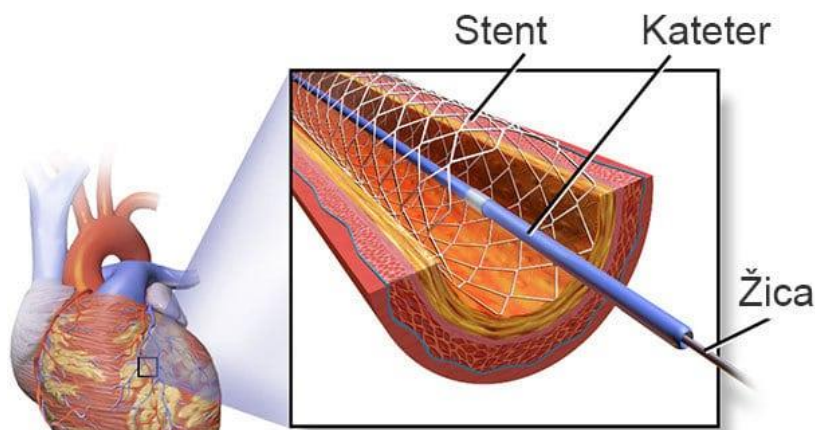
Pri zdravljenju bolnikov z Mi je zelo pomembno, da čim bolj skrajšamo čas, do pričetka zdravljenja. Bolnik mora na že na urgentnem oddelku prejeti kisik in aspirin, večinoma dobi tudi gliceril-3-nitrat, po potrebi pa prejme tudi analgezijo z morfijem. Nato izvedemo le najnujnejše diagnostične postopke in se takoj odločimo o možnostih reperfizijskega zdravljenja. Takojšna reperfuzija oz. vzpostavitev toka krvi nazaj do ishemičnega tkiva je najučinkovitejša metoda zdravljenja; sestavljajo jo zdravljenje z zdravili in primeren poseg revaskularizacije. Oba tipa zdravljenja morata biti zelo povezana. Ugotovljeno je bilo, da tako zdravljenje izrazito podaljša preživetje bolnikov, če z njim pričnemo v prvih 12 urah po nastopu bolečine (ključne so prve dve do tri ure). [9, 26]

Neposredni cilji zdravljenja so omiliti oz. odpraviti bolečino, izboljšati pretok krvi (do srca) in čim hitreje obnoviti funkcije srca. Dolgotrajni cilji vključujejo izboljšanje splošnega delovanja srca, kontroliranje dejavnikov tveganja, ter posledično zmanjšati tveganje za (ponovni) srčni infarkt.

Prvi korak, ki se ga poslužujemo pri zdravljenju je sprememba življenjskega sloga v smer zmanjšanja tveganja za ponovne epizode (enako kot pri preventivi). Pri bolnikih s hujšimi stanji, kjer tveganja ne moremo odstraniti brez farmakološke pomoči imamo na izbiro veliko možnih smeri. Zdravila, ki se uporabljajo so npr. trombolitiki, nitroglicerini, zdravila proti strjevanju krvi, beta blokatorji, ACE inhibitorji (zaviralci angiotenzin pretvarjajočega encima/zaviralci angiotenzin konvertaze; skupina učinkovin proti povišanemu tlaku), antagonisti angiotenzinskih receptorjev (ARB), statini, inhibitorji trombocitov, itd. Z določenimi zdravili je potrebno zdraviti vse življenje (npr. Aspirin, blokator adrenergičnih receptorjev beta), zdravljenje z drugimi zdravili pa po nekaj tednih prenehamo, razen če je podaljšanje potrebno (npr. inhibitor angiotenzinske konvertaze). Določena zdravila predpišemo le če so prisotna specifična stanja (npr. antiaritmike prepisemo ob pojavu aritmij). V nekaterih primerih pa izberemo tudi zdravljenje z invazivnimi posegi, ki jih imenujemo revaskularizacija - to so npr. transmiokardna revaskularizacija, perkutana koronarna intervencija in bypass oz. obvod koronarne arterije. [9, 26]

### 5.1 Revaskularizacija

Koronarna revaskularizacija je invazivni poseg s katerim obnovimo krvni pretok, do organa, ki je bil izpostavljen ishemiji. Gre za enega izmed posegov za zdravljenje pacientov z ishemično boleznijo srca pri katerih ostala zdravljenja ne bi bila učinkovita. Je uveljavljena terapevtska tehnika za zdravljenje bolnikov s CAD. Hitra

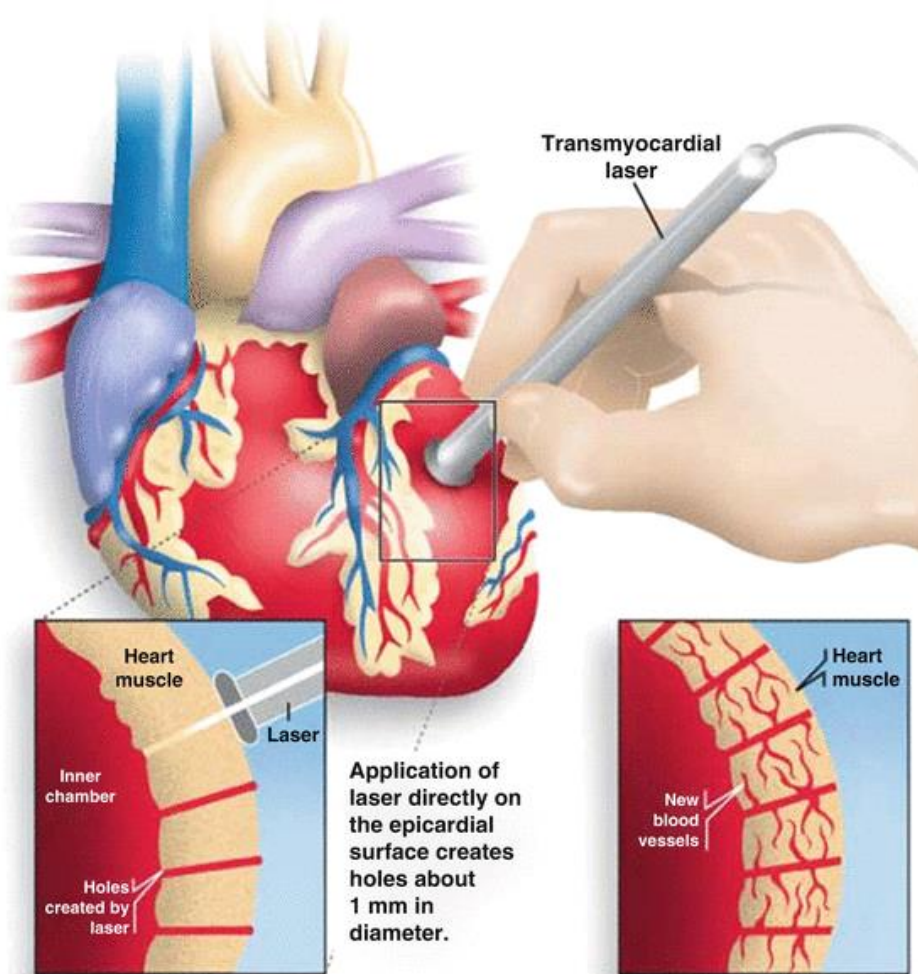


Slika 17: Shematični prikaz primera revaskularizacije (vir: <https://atlaslinika.com/en/coronary-stent/>)

revaskularizacija| pri MI omogoča minimalno nekrozo srčnega tkiva. Glavni cilji te terapije sta izboljšati prognozo, omiliti simptome in izboljšati kvaliteto življenja pacientov. Zdravnik se odloči za ta poseg na podlagi funkcijskih in anatomskih lastnosti pacientov in glede na to presodi ali bi pacientu ta poseg koristil. Pri odločitvi za oz. proti posegu, ter pri izbiri vrste posega moramo upoštevati naslednje faktorje: starost, spol, prisotnost diabetesa, funkcionalnost ledvic, spremembe na EKG, funkcionalnost ventriklov, itd.

Delimo jo na tri glavne vrste posegov; transmiokardna revaskularizacija ((ang.) TMR - Transmyocardial Revascularization), bypass srca oz. obvod koronarne arterije in perkutana koronarna intervencija ((ang.) PCI - Percutaneous Coronary Intervention) oz. koronarna balonska angioplastika (tudi samo angioplastika). [9, 23]

### 5.1.1 Transmiokardna revaskularizacija



je visoko specializiran, novejši postopek za zdravljenje pacientov s tako hudim ACS, kjer bi bila obnovitev koronarnih arterij nemogoča. Je najbolj invaziven med vsemi tipi revaskularizacije in se ga poslužimo, ko nimamo več drugih rešitev. Izvajamo ga tako, da z laserjem naredimo majhne kanale direktno v srčnomišično tkivo. Pri tem se zunanji del srčne mišice zaceli, notranji kanali pa ostanejo odprti. Na tak način zagotovimo prekrvavitev srca direktno iz levega ventrikla pri pacientih, kjer žile niso več funkcionalne. [9, 23]

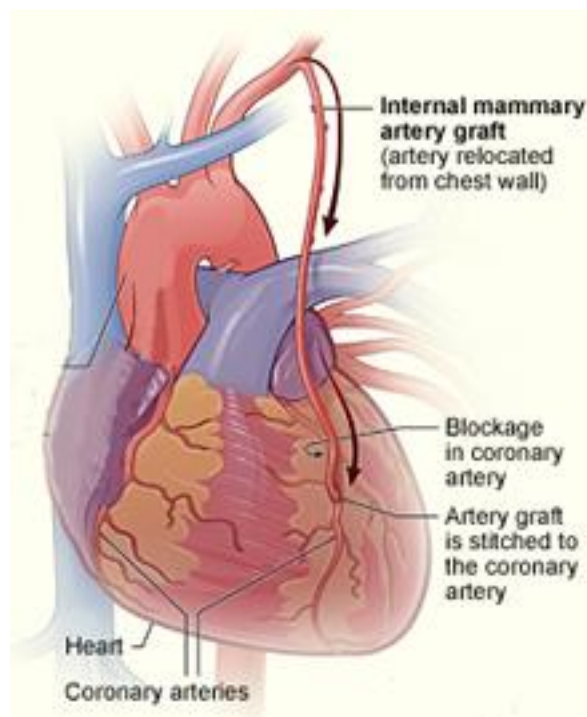
Slika 18: TMR - shematičen opis posega (vir: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-20415-4\\_11](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-20415-4_11))



## 5.1.2 Bypass srca

je manj invaziven poseg kot TMR, vendar bolj kot PCI, zato ga uporabimo ko PCI ni dovolj učinkovita rešitev. Gre za večji kirurški poseg, ki zahteva generalno anestezijo. Načeloma je najprej predpisana terapija z uporabo zdravil za inhibicijo trombocitov, vendar moramo pred operacijo počakati da se funkcija trombocitov obnovi; pri pacientih z večjim tveganjem za ponovne ishemične dogodke pa terapijo izvedemo takoj. Zdravljenje z aspirinom nadaljujemo tudi med operacijo (razen pri pacientih z večjim tveganjem za krvavitve).

Postopek izvedemo tako, da s pomočjo ven ali določenih arterij, ki jih pridobimo iz drugih delov telesa (npr. iz noge), naredimo ob vod blokirane koronarne arterije. Ob uporabi venskega grafta, naj bi bila taka rešitev učinkovita še naslednjih 5-8 let; po desetih letih obstaja velika verjetnost zamašitve oz. zožanja obvoda. Pri uporabi arterijskega grafta pa je verjetnost za daljšo učinkovitost večja. Kljub temu se vensko zožanje lahko pogosto reši z uporabo zdravilo in ne potrebujemo ponovne operacije. Z obvodom lahko zagotovimo daljšo življenjsko dobo pacienta brez simptomov. Če je pacient v slabem stanju in bo težko prestal generalno anestezijo, se lahko kljub večjim in/ali večim blokadam odločimo za PCI. Razprave o tem kateri izmed obeh posegov je boljši za pacienta še trajajo. [9, 23]



Slika 19: Bypass srca - shema (vir: [https://news.emory.edu/stories/2013/03/acc\\_mtg\\_hybrid\\_revasc/index.html](https://news.emory.edu/stories/2013/03/acc_mtg_hybrid_revasc/index.html))

## 5.1.3 Perkutana koronarna intervencija

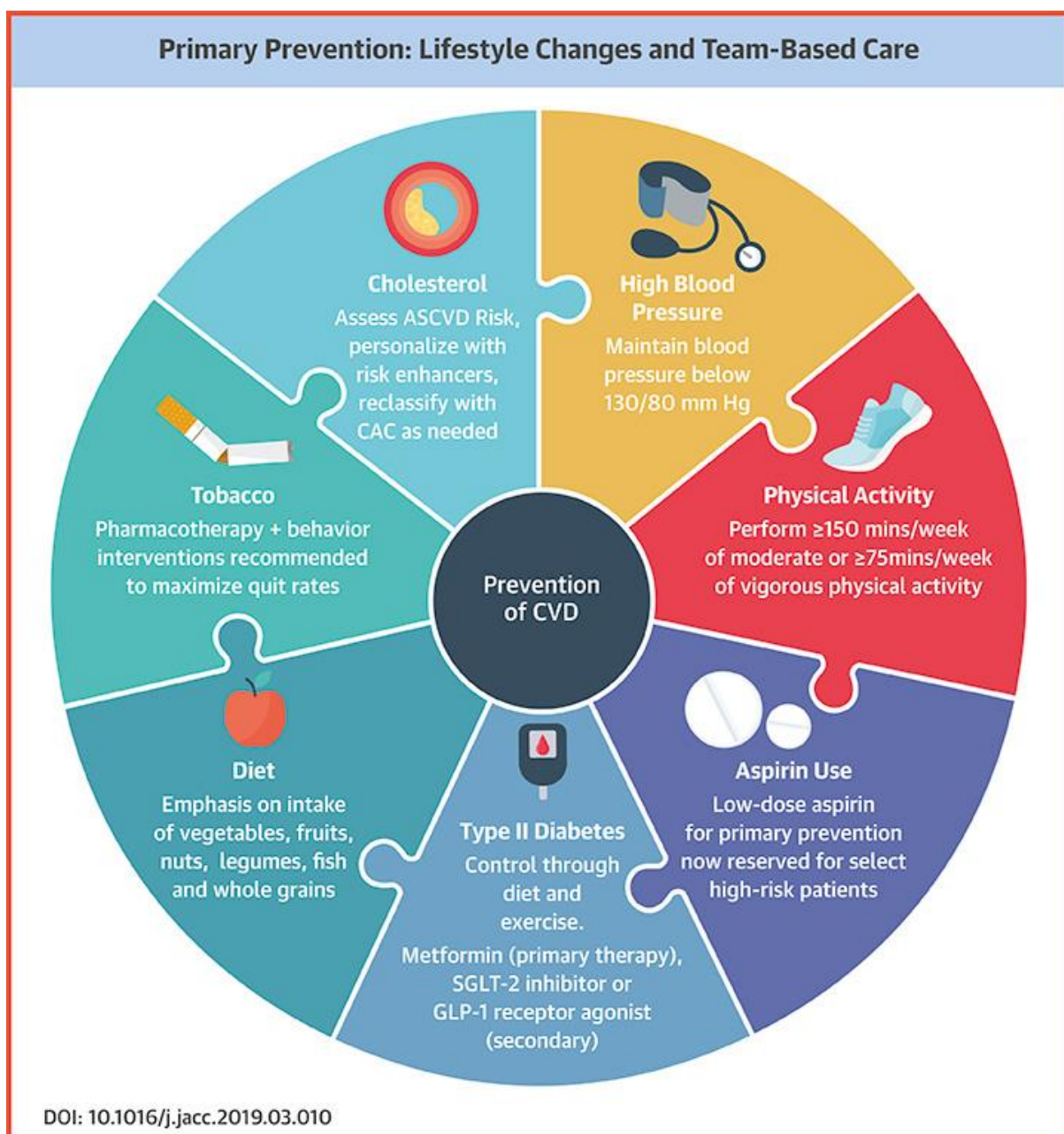
je najmanj invaziven postopek izmed vseh revaskularizacij. Uspešna PCI lahko nadomesti operacijo ali pa jo vsaj preloži. Vključuje vstavljanje intrakoronarnih opor oz. katetrov (npr. balonski kateter), ki omogočajo odprtje arterije z razširitvijo (plaka ne odstranimo, le razširimo arterijo) ter preprečujejo ponovno zožanje. Kateter vstavimo preko periferne arterije; npr. preko femoralne arterije ali preko radialne arterije, s čemer se izognemo potrebi po operaciji in generalni anesteziji. Če uporabimo balon ga napihnemo ko dosežemo želeno mesto in na tak način razširimo arterijo. Približno 15-20% pacientov doživi ponovno zožanje in potrebuje ponovno operacijo v pol do enega leta, zato katetre včasih obložimo z zdravili ki preprečujejo ožanje arterije (ponavadi kombinacija dveh zdravil). [9]



Dejavniki s katerimi zmanjšamo tveganje za ACS so redna fizična aktivnost, zdrava prehrana, normalna telesna teža, prenehanje s kajenjem, vzdrževanje normalnega krvnega tlaka, nižanje nivoja LDL holesterola, itd.

Pred odpustitvijo pacienta ga navadno podučimo o njegovem stanju, ter mu podamo nasvete glede nadzora faktorjev tveganja, ter mu podamo listo dejavnikov s katerimi zmanjšamo tveganje za ponovitev epizod ACS (navedeno v zgornjem odstavku). Večino pacientov tudi napotimo v rehabilitacijske programe (lahko že pred odpustitvijo) glede na resnost oz. stadij njegove bolezni.

Ob simptomatski ishemiji miokarda, ki se pokaže kasneje med bolnišničnim zdravljenjem (npr. poinfarktna angina pectoris) tudi izvedemo PCI, ki je v tem primeru urgenten poseg. [24]



Slika 20: Preventivni ukrepi za preprečevanje srčnožilnih obolenj (vir: <http://www.onlinejacc.org/guidelines/prevention>)

## 6 ZAKLJUČEK

Popoln srčni marker, ki bi ustrezal vsem zahtevam še vedno ni odkrit in raziskave za njegovo odkritje še potekajo. Želimo si namreč lastnosti kot sta visoka občutljivost in specifičnost glede na njegov vir v srčni mišici, hitro sproščanje v cirkulacijo in hitro odstanjevanje z retikuloendotelnim sistemom, skozi ledvici ali jetra. Poleg tega je zaželeno, da je njegova raven v serumu sorazmerna stopnji okvare miokarda, da pri zdravih ljudeh v krvi ni dokazljiv (oz. je prisoten v zelo majhnih koncentracijah), ter da je metoda njihovega določanja hitra, je možnost navzkrižnih reakcij majhna in je metodo možno v celoti avtomatizirati. V prihodnosti se bo tako iskalo markerje, ki bi nadomestili današnje. Ti markerji morajo biti preprosti, vendar stabilni in zanesljivi, predvsem v urgentni medicini. Dostopnost takega testa bi olajšajo delo pri urgentnih raziskavah, zmanjšalo napake pri diagnozi in zmanjšali pogostost napačnih odločitev glede zdravljenja.

## 7 VIRI

- [1] Govender L A. Biochemical cardiac markers in acute coronary syndrome.
- [2] Pant S, Deshmukh A, Neupane P, Kavin Kumar M P, Vijayashankar C S. Cardiac biomarkers. ResearchGate 2012.
- [3] Černe D. Akutni koronarni sindrom.
- [4] Nickel C H, Bingisser R, Morgenthaler N G. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. BMC Medicine 2012; 10.
- [5] Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, Olivieri A, Magi F, De Francesco G P, Bellotti C, Salehi L B, Ricci A. Galectin-3: one molecule for an alphabet of diseases, from A to Z. International Journal of Molecular Sciences 2018; 19.
- [6] Amin H Z, Amin L Z, Wijaya I P. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. Clujul Medical 2017; 90: 129-132.
- [7] Gaze D C. Ischemia Modified Albumin: A Novel Biomarker for the Detection of Cardiac Ischemia. Drug Metabolism and Pharmacokinetics 2009; 24: 333-341
- [8] Acute Coronary Syndrome. 2015.  
[https://drive.google.com/drive/u/1/folders/17I8fGEPWy3bWXh7ejeTuf8\\_YkwE6qH6r](https://drive.google.com/drive/u/1/folders/17I8fGEPWy3bWXh7ejeTuf8_YkwE6qH6r)
- [9] Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta. 2002. [internet]. [citirano 1. 5. 2020] Dostopno na naslovu: <http://www.medenosrce.net/predmeti/interna-medicina/84-literatura/205-zdravljenje-akutnega-miokardnega-infarkta>.
- [10] H-FABP: Biomarker of Myocardial Ischemia. [internet]. [citirano 1. 5. 2020] Dostopno na naslovu: <http://www.h-fabp.com/>.
- [11] [https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes\\_07\\_08/crp\\_e\\_met.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/crp_e_met.pdf)
- [12] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23332896>
- [13] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958731/>
- [14] <https://labtestsonline.org/tests/high-sensitivity-c-reactive-protein-hs-crp>
- [15] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6214691/>
- [16] <https://www.verywellhealth.com/non-st-segment-elevation-myocardial-infarction-nstemi-1746017>
- [17] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513228/>
- [18] [https://www.zbornica-zveza.si/wp-content/uploads/2019/10/Kardio\\_zbornik\\_06\\_2011.pdf](https://www.zbornica-zveza.si/wp-content/uploads/2019/10/Kardio_zbornik_06_2011.pdf)
- [19] <https://www.medicalnewstoday.com/articles/322142#causes-and-risk-factors>

- [20] <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/angina/symptoms-causes/syc-20369373>
- [21] <https://www.healthline.com/health/stable-angina>
- [22] <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/angina-chest-pain/angina-pectoris-stable-angina>
- [23] [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(10\)63762-9/pdf](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(10)63762-9/pdf)
- [24] <https://www.lek.si/sl/skrb-za-zdravje/srcce-ozilje/koronarna-srcna-bolezen/>
- [25] <https://www.healthline.com/health/coronary-artery-spasm#risk-factors>
- [26] NSTE-ACS ESC Guidelines. 2015.  
[https://drive.google.com/drive/u/1/folders/17l8fGEPWy3bWXh7ejeTuf8\\_YkwE6qH6r](https://drive.google.com/drive/u/1/folders/17l8fGEPWy3bWXh7ejeTuf8_YkwE6qH6r)
- [27] <https://casereports.onlinejacc.org/content/1/4/666>
- [28] <https://emedicine.medscape.com/article/1894014-overview#a5>
- [29] <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042891>
- [30] <https://labtestsonline.org/tests/myoglobin>
- [31] <https://medlineplus.gov/ency/article/000198.htm>
- [32] [https://www.health.harvard.edu/a\\_to\\_z/heart-attack-myocardial-infarction-a-to-z](https://www.health.harvard.edu/a_to_z/heart-attack-myocardial-infarction-a-to-z)
- [33] <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/unstable-angina-pectoris>
- [34] [https://heart.bmj.com/content/105/Suppl\\_1/s17](https://heart.bmj.com/content/105/Suppl_1/s17)
- [35] <https://www.thecardiologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/cardiology/asymptomatic-cad-silent-ischemia-roles-of-stress-testing-myocardial-imaging-optimal-medical-therapy-and-myocardial-revascularization/>
- [36] <https://labtestsonline.org/tests/cardiac-biomarkers>
- [37] <https://www.ezdravje.com/srcce-in-zilje/druge-bolezni-srca-in-zilja/srcno-popuscanje/?s=7>
- [38] <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/about-heart-attacks/acute-coronary-syndrome>
- [39] Osredkar J., Marc. J. Laboratorijska medicina I. 2012. Ljubljana: FFA.
- [40] <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/acute-coronary-syndrome/diagnosis-treatment/drc-20352140>
- [41] [https://www.zd-sezana.si/slike/novosti/132\\_NAVODILO%20za%20odvzem%20krvi%20medicinsku%20osebju.pdf](https://www.zd-sezana.si/slike/novosti/132_NAVODILO%20za%20odvzem%20krvi%20medicinsku%20osebju.pdf)