EMPOWERING CLINICAL DECISIONS™

Markery stosowane w ostrych stanach

NIEWYDOLNOŚCI KRĄŻENIA

- Ostry Zespół Wieńcowy
- Ostra Niewydolność Serca

BIOMÉRIEUX

CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

podstawowy problem Publicznej Służby Zdrowia

OSTRY ZESPÓŁ WIEŃCOWY (ACS):

- Podstawowa przyczyna śmierci na całym świecie, [1]
- Główna przyczyna obciążeń zdrowotnych w krajach wysokorozwiniętych, [1]
- Rocznie, ponad 5 milionów osób przyjmowanych jest do szpitali na terenie Europy i USA, [2, 3]
- Łączny roczny koszt opieki lekarskiej w Europie i USA wynosi 215 mld $. [2, 4]

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA (HF):

- Jedna osoba na trzy w wieku 55 lat zachoruje na HF w dalszym okresie swojego życia, [5]
- Łączny roczny koszt opieki lekarskiej w Europie i USA wynosi 100 mld $, z czego 70% związane jest z koniecznością hospitalizacji. [6]

Szybkie wykluczenie podejrzenia ostrego zespołu wieńcowego oraz niewydolności serca jest szczególnie istotne w przypadku pacjentów przyjętych na oddziały SOR z bólem w klatce piersiowej i/lub ostrą dusznością, ponieważ większość z nich nie ma ani ACS ani HF:

- U prawie 25% przypadków pacjentów z podejrzeniem ACS występuje choroba niedokrwienna serca, [7]
- Ostra HF obserwowana jest u 35% pacjentów z objawami ostrej duszności. [8]

Lista skrótów podana została na stronie 31.

Wstęp

Ból w klatce piersiowej i duszność występują bardzo często razem i należą do najczęściej zgłaszanych problemów w przypadku pacjentów przyjmowanych na Szpitalny Oddział Ratunkowy (SOR) [8, 9].
Ocena pacjentów z powyższymi objawami jest dużym wyzwaniem dla lekarzy SOR, ze względu na rozmaitość potencjalnych przyczyn oraz chorób towarzyszących.
Szybkie i poprawne zdiagnozowanie groźnych dla życia przypadków chorób układu krążenia, takich jak ostry zespół wieńcowy (ACS) [10], czy ostra niewydolność serca (HF)[11], jest z oczywistych względów niezwykle ważne. Jednak problemy diagnostyczne mogą prowadzić do niepotrzebnych przyjęć pacjentów do szpitala z podejrzeniem ACS, co z kolei ma niekorzystny wpływ na wykorzystanie dostępnego budżetu i środków [12].
Testy wykorzystujące markery biologiczne pozwalają **podejmować właściwe** decyzje i poprawić sposób leczenia pacjentów z ostrymi chorobami układu krążenia [13]. Markery sercowe o **ujemnej wartości predykcyjnej** (NPV) pozwalają wykluczyć potrzebę przyjęcie pacjenta na oddział SOR, a markery o wysokiej dodatniej wartości predykcyjnej (PPV) są przydatnym narzędziem przy **stratyfikacji ryzyka i podejmowaniu decyzji dotyczących sposobu leczenia**.
Niniejsza broszura zawiera opisy sposobu wykorzystania markerów sercowych do diagnostyki i stratyfikacji ryzyka w przypadku pacjentów oddziałów SOR z oznakami i objawami dotyczącymi poważnych chorób układu krążenia takich jak ostry zespół wieńcowy (ACS), czy ostra niewydolność serca (HF). Szczególny nacisk położony został na tropninę sercową oraz peptydy natriuretyczne typu B. Przedstawiono także profesjonalne zalecenia oparte na ostatnich doniesieniach [6, 14].

CHCIELIBYŚMY PODZIĘKOWAĆ

Dr Pierre-Frédéric Keller

Wydział Kardiologii/ Oddział Intensywnej Terapii

Szpital Uniwersytecki, Genewa, Szwajcaria

za jego wkład w przygotowanie poniższej broszury.

Ostry zespół wieńcowy

Definicja i klasyfikacja

Ostry zespół wieńcowy (ACS) to zespół objawów klinicznych będących wynikiem ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. Mogą one obejmować od potencjalnie odwracalnej fazy (**niestabilna dławica piersiowa**) do nieodwracalnej martwicy mięśnia sercowego (**zawał mięśnia sercowego**). Diagnoza oraz stratyfikacja ryzyka w przypadku ACS opiera się na:

- **symptomach** obserwowanych u pacjenta,
- zmianach w zapisie **EKG**,
- oznaczeniach poziomu markera martwicy mięśnia sercowego (**troponina sercowa**).

Wyniki pozwalają określić jeden z **trzech typów** (tabela 1):

- niestabilna dławica piersiowa (**UA**),
- zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (**NSTEMI**),
- zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (**STEMI**).

Rozróżnienie pomiędzy typami ACS jest istotne ze względów klinicznych i pozwala podjąć decyzję co do rodzaju i intensywności przyjętego sposobu leczenia.

- **EKG:** pozwala rozpoznać około 1/3 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) ze stałym uniesieniem odcinka ST (**STEMI** – zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST), a wymagających natychmiastowej reperfuzji.
- **Troponina sercowa:** pozwala rozpoznać 2/3 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) bez uniesienia odcinka ST (**NSTEACS** – ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST), wymagających albo podejścia konserwatywnego (**UA – niestabilna dławica piersiowa**) albo wczesnej strategii inwazyjnej (**NSTEMI – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST**).

Tabela 1: Cechy pozwalające rozróżnić typy ostrego zespołu wieńcowego [14, 15]

	Ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (NSTEACS)	ZAWAŁ MIĘŚNIA SERCOWEGO	
	Niestabilna dławica piersiowa (UA)	Zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI)	Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI)
Patofizjologia	Niedokrwienie bez martwicy	Niedokrwienie z martwicą	
	Częściowa lub przejściowa niedrożność spowodowana zakrzepem		Całkowita niedrożność spowodowana zakrzepem śródwieńcowym
Charakterystyka kliniczna • Badanie fizyczne i historia choroby	Ból w klatce piersiowej (dławica piersiowa z towarzyszącymi objawami) i obecność czynników ryzyka		
• Klasyczne symptomy	Ciężka choroba wieńcowa (początkowa, ostra lub przewlekła faza choroby)	Przedłużające się uczucie gniecenia w klatce piersiowej, cięższe i bardziej rozległe promieniowanie bólu niż w przypadku zwykłej choroby wieńcowej	
12-kanałowe EKG*	Brak zmian, przejściowe uniesienie odcinka ST, obniżenie odcinka ST, ujemny załamek T		Stałe uniesienie odcinka ST, blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB)
Troponina sercowa (oznaczenie po przyjęciu do szpitala i po 6 godzinach)	Wartość ujemna (2x)	Dodatnia	Dodatnia**
Strategia	Nieinwazyjna (zachowawcza)	Wczesna strategia inwazyjna	Natychmiastowa reperfuzja

* Obserwacja dynamiki zmian pozwala uzyskać większą ilość informacji (monitorowanie ciągłe lub w stałych odstępach czasu).
** Użyteczne do potwierdzenia. Jednak czas uzyskiwania wyników testu cTn może opóźnić podjęcie niezbędnych działań.

Patofizjologia

Niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST oraz z uniesieniem odcinka ST mają takie samo podłoże patofizjologiczne związane z miażdżycową chorobą wieńcową(15,16). Narastanie płytki miażdżycowej może prowadzić do jej pękania, a w rezultacie do uaktywnienia się płytek krwi i czynników krzepnięcia, co z kolei prowadzi do tworzenia się skrzepu śródwieńcowego.

Niedrożność tętnic wieńcowych powoduje zmniejszenie przepływu krwi do mięśnia sercowego i w rezultacie jego niedokrwienie (brak równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem na tlen a jego dostarczaniem) i w końcu do martwicy mięśnia sercowego (śmierci).

W rzadkich przypadkach, ACS może być spowodowany niedokrwieniem, gdy nie występuje miażdżycowe zarastanie tętnic (np. skurcz tętnicy wieńcowej, jak w przypadku dławicy Printzmetala, przyjmowanie kokainy lub zapalenie tętnicy wieńcowej, jak w przypadku choroby Kawasaki) [15, 16].

Oznaki i symptomy

Objawem ogólnym w przypadku ostrego zespołu wieńcowego (ACS) jest dławica piersiowa, definiowana jako ból w środkowej części klatki piersiowej lub uczucie dyskomfortu spowodowane przez zbyt małą podaż tlenu do mięśnia sercowego. Ból może promieniować do szyi, żuchwy lub lewego ramienia. „Typowa, stabilna dławica piersiowa" wywoływana jest przez nadmierny wysiłek lub stres i ustępuje po odpoczynku lub przyjęciu pod język nitrogliceryny. Objawy te nie ustępują jednak w przypadku niestabilnej choroby wieńcowej lub zawału mięśnia sercowego.

Często, uczucie dyskomfortu jest rozmyte (niezlokalizowane, niezwiązane z położeniem ciała) i może być powiązane z poceniem się, uczuciem duszności, mdłościami i utratą przytomności. Ból w klatce piersiowej nie jest objawem specyficznym ACS i może występować także w przypadku wielu innych chorób o podłożu wieńcowym lub innym (Tabela 2). Jeśli chodzi o choroby układu krążenia, przed rozpoczęciem leczenia dedykowanego zawałowi mięśnia sercowego, należy wykluczyć rozwarstwienie aorty oraz zapalenie osierdzia.

Tabela 2: Przyczyny bólu w klatce piersiowej i uczucia dyskomfortu

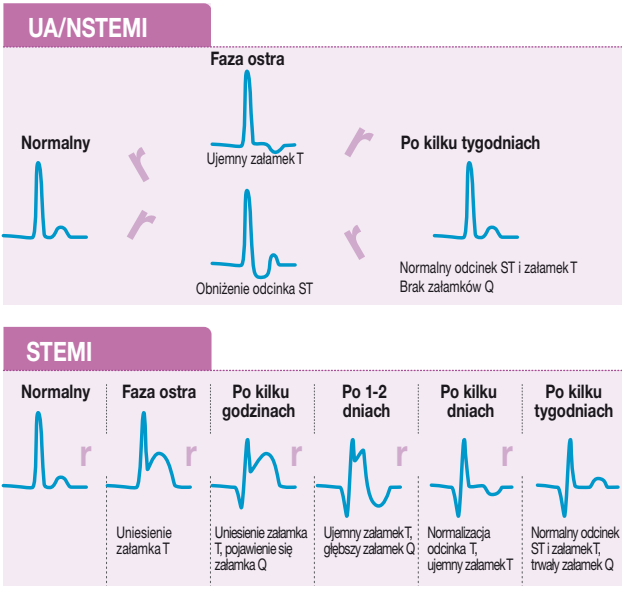
O PODŁOŻU WIEŃCOWYM	O INNYM PODŁOŻU
• **Ostry zespół wieńcowy** • **Rozwarstwienie aorty** • **Zapalenie osierdzia** • **Zapalenie mięśnia sercowego** • **Choroby zastawek**	• Żołądkowo-jelitowe Kurcz przełyku lub choroba refluksowa Wrzód żołądka • Płucne Zapalenie płuc Zator tętnicy płucnej Odma opłucnowa • Neurologiczne (korzonki, półpasiec) • Mięśniowo-szkieletowe (np. uszkodzenie chrząstki)

Nietypowe objawy ostrego zespołu wieńcowego (np. ból nadbrzuszny, ból w górnej części pleców, czy zawroty głowy) obserwowane są częściej u pacjentów młodych (25-40 lat), starszych (>75 lat) i u kobiet. Bezobjawowe niedokrwienie mięśnia sercowego (**ciche niedokrwienie mięśnia sercowego**) występuje najczęściej u cukrzyków.

Elektrokardiogram

W przypadku ACS obserwuje się szereg typowych zmian w zapisie EKG, włączywszy w to obniżenie odcinka ST lub ujemny załamek T przy UA/NSTEMI oraz płaski odcinek ST we wczesnej fazie STEMI (Rysunek 1).

EKG może także dostarczyć informacji o położeniu, wielkości i wadze zmiany wieńcowej, jak również o ewentualnych komplikacjach wynikających z ostrego zawału mięśnia sercowego (MI) o słabych rokowaniach (np. arytmie, czy zaburzenia przewodnictwa, takie jak blok odnogi pęczka Hisa, czy blok serca) [17].



Rysunek 1: Zmiany EKG w przypadku ACS [18]

Uniesienie odcinka ST jest charakterystyczne dla zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), może być obserwowane w przypadku innych chorób (np. ostre zapalenie osierdzia, czy przerost lewej komory serca). Nietypowe załamki Q są obecnie rzadziej obserwowane ze względu na wcześniejsze interwencje lekarskie.

Diagnoza i stratyfikacja ryzyka

ALGORYTM POSTĘPOWANIA

Celem wstępnej oceny pacjentów z bólem w klatce piersiowej i podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego (ACS) jest uzyskanie odpowiedzi na dwa poniższe pytania (14, 15):

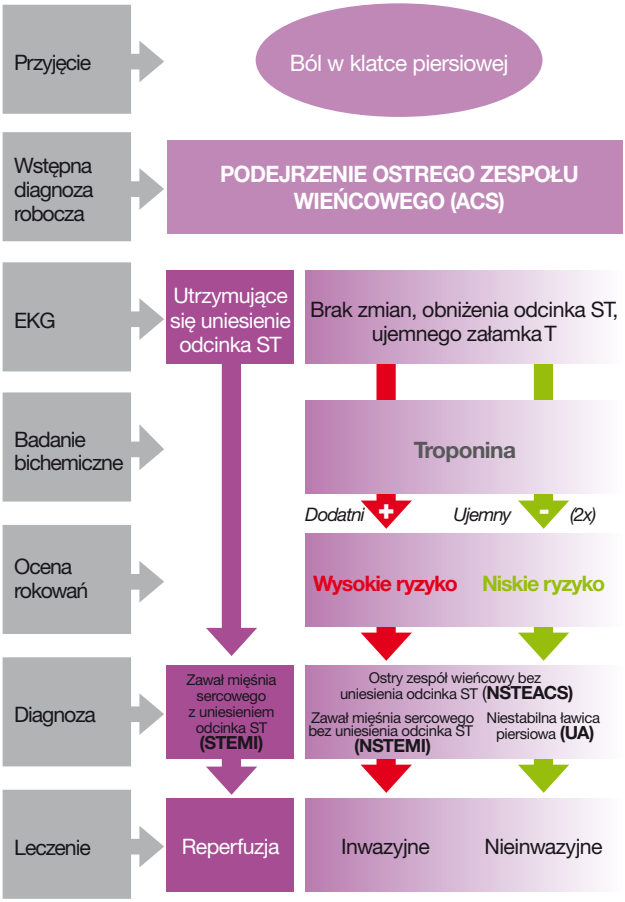
1. **Diagnoza różnicowa:**
   Jakie jest prawdopodobieństwo, że symptomy obserwowane u pacjenta są wynikiem ACS spowodowanego chorobą wieńcową?

2. **Stratyfikacja ryzyka:**
   Jakie jest prawdopodobieństwo, że u pacjenta istnieje ryzyko złych rokowań wynikających z choroby wieńcowej (np. zgon, zawał serca, nawracające niedokrwienie, udar, niewydolność serca)?

Wynik oceny pacjenta (Rysunek 2) pozwala uzyskać informacje umożliwiające podjęcie decyzji dotyczących wyboru, czasu trwania i intensywności leczenia, zatrzymania pacjenta w szpitalu (oddział kardiologiczny, OIT itd.), przeprowadzenia dalszych badań (badania wysiłkowe, angiografia itd.)

Stratyfikacja ryzyka może ulec zmianie po uzyskaniu wyników oznaczeń markerów martwicy mięśnia sercowego oraz innych informacji klinicznych. Przykłady wykorzystywanych systemów punktowych to TIMI i GRACE (19).

Systemy obliczania punktów dostępne są on-line:
www.timi.org
www.outcomes.org/grace



Rysunek 2: Podejście do stawiania diagnozy i stratyfikacji ryzyka (wytyczne ECS) [15]

W przypadku pacjentów bez uniesionego odcinka ST w wyniku EKG konieczne są kolejne **oznaczenia poziomu** cTn (po przyjęciu do szpitala i po 6 godzinach).

Markery martwicy mięśnia sercowego

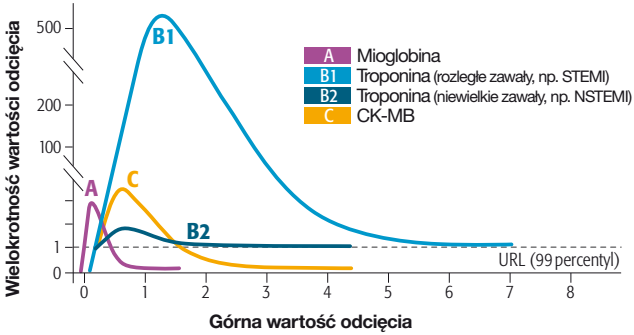
Zawał mięśnia sercowego definiowany jest jako śmierć komórek mięśnia sercowego (martwica) spowodowana przedłużającym się niedotlenieniem. Martwica mięśnia sercowego rozpoznawana jest przez obecność we krwi różnych białek uwalnianych przez uszkodzone miocyty. Najlepiej opisanymi i szeroko stosowanymi markerami martwicy mięśnia sercowego są troponina sercowa I oraz T (cTnI, cTnT), kinaza kreatynowa-MB (CK-MB) oraz mioglobina. Markery te charakteryzują się istotnymi różnicami w swoich podstawowych właściwości, takich jak skuteczność diagnostyczna (Tabela 3) oraz dynamika (Rysunek 3).

Ponieważ rozpoznanie MI jest istotne dla celów rokowniczych i wyboru sposobu leczenia, zaleca się wykonywanie oznaczeń markerów martwicy mięśnia sercowego u wszystkich pacjentów z podejrzeniem ACS [14, 15, 16]:

- **Zalecanym markerem martwicy mięśnia sercowego jest troponina sercowa.**
- Dopuszczalną alternatywą, gdy oznaczenie cTn nie jest możliwe, jest CK-MB.

Tabela: Właściwości markerów martwicy mięśnia sercowego [14]

MARKER	SPECFICZNOŚĆ SERCOWA	DYNAMIKA		
		CZAS DO PIERWSZEGO OZNACZENIA	ŚREDNI CZAS DO UZYSKANIA MAKSYMALNEJ WARTOŚCI	CZAS WZROSTU
Mioglobina	+	1-3 h	6-7 h	12-24 h
CK-MB	+++	3-4 h	24 h	24-36 h
cTnI	++++	3-6 h	24 h	5-10 dni
cTnT	++++	3-6 h	24 h	5-14 dni



Rysunek 3: Dynamiczne zmiany stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego po ostrym zawale serca [13]

Stężenie markerów podane zostało jako wielokrotność wartości odcięcia dla ostrego MI, tj. wszelkie wyniki oznaczeń powyżej 99 percentyla dla normalnej populacji odniesienia (URL – górna wartość odniesienia). Troponina charakteryzuje się niewielkim wzrostem powyżej URL w przypadku niewielkich zawałów serca (typowo NSTEMI), ale jej poziom może wzrosnąć 20 - 50-krotnie w przypadku rozległych zawałów serca (STEMI).

PRZYDATNOŚĆ KLINICZNA	
ZALETY	**WADY**
Wysoka czułość i negatywna wartość predykcyjna (NPV). Wczesne wykrywanie zawału mięśnia sercowego (możliwość wczenego wykluczenia), detekcja reperfuzji.	Niska specyficzność w przypadku urazu tkanki mięśniowo-szkieletowej oraz niewydolności nerek. Błyskawicznie usuwana z organizmu.
Wykrywanie ponownego zawału serca. Obszerna literatura opisująca zastosowanie kliniczne, poprzedni „złoty standard" dla martwicy mięśnia sercowego (najlepsza alternatywa, gdy oznaczenie cTn jest niemożliwe).	Ograniczona specyficzność w przypadku urazu tkanki mięśniowo-szkieletowej. Wartości odcięcia uzależnione od płci pacjenta. Nie jest wczesnym markerem martwicy mięśnia sercowego. W przypadku uzyskania prawidłowych wartości pierwszego oznaczenia, konieczne jest ponowne wykonanie badania.
Doskonała czułość i specyficzność. Aktualnie najlepszy marker urazu mięśnia sercowego. Doskonałe narzędzie dla stratyfikacji ryzyka, pozwalające wybrać sposób leczenia. Wykrywanie ostatnio przebytego MI w okresie do 2 tygodni.	Nie jest wczesnym markerem martwicy mięśnia sercowego. W przypadku uzyskania prawidłowego pierwszego wyniku, konieczne jest ponowne oznaczenie. Ograniczona zdolność wykluczania ponownego zawału (konieczne są kolejne badania).

CK-MB - kinaza kreatynowa-MB, cTn – troponina sercowa

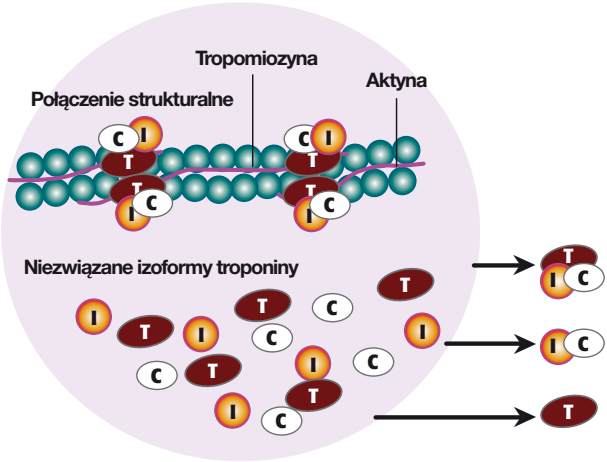
Troponina sercowa

NAJLEPSZY MARKER USZKODZENIA MIĘŚNIA SERCOWEGO

Kompleks troponinowy składa się z 3 podjednostek (I, T oraz C) i jest niezbędny do regulacji reakcji biochemicznych pomiędzy włókienkami kurczliwymi mięśniowych komórek poprzecznie prążkowanych (Rysunek 4). W odróżnieniu od troponiny C, izoformy troponiny T i I są specyficznymi troponinami sercowymi. Przeciwko tym izoformom sercowym opracowano specyficzne przeciwciała, będące podstawą ogólnie dostępnych, wiarygodnych testów ilościowych do oznaczania poziomu troponiny (cTn).

Ze względu na **wysoką czułość** i prawie 100% **specyficzność** dla tkanki mięśnia sercowego, **oznaczenia cTn** stały się **podstawą procesu diagnostycznego** oraz **stratyfikacji ryzyka** w przypadku ostrego zespołu wieńcowego[14, 15, 16].

MIOCYT SERCOWY



Rysunek 4: Troponina jest markerem uszkodzenia mięśnia sercowego[20]

Kompleks troponinowy oraz jony wapnia są niezbędne do regulacji skurczu mięśnia sercowego. Kompleks składa się z 3 podjednostek (I, T oraz C) i jest usytuowany pomiędzy łańcuchami monomerów aktyny. Cytozol miocytu sercowego zawiera niezwiązaną troponinę, która jest uwalniana do krwioobiegu po jego zniszczeniu.

Podwyższony poziom cTn ma wartość diagnostyczną w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego, gdy udokumentowano niedokrwienie mięśnia sercowego (np. objawy kliniczne i/lub zmiany w EKG lub w obrazie pacjenta)[16].

Użyteczność cTn w procesie diagnostycznym ostrego zawału mięśnia sercowego (MI) uzależniona jest od zastosowania właściwych **wartości odcięcia** oraz **momentu wykonania** oznaczenia (Tabla 4).

Tabela 4: Diagnostyka ostrego MI: uwagi dotyczące zastosowania cTn [14, 16]

KRYTERIUM	ZALECENIA
Poziom decyzyjny dla MI	99% percentyl* normalnej populacji odniesienia (URL-górna wartość odniesienia)**.
Precyzja oznaczenia	Optymalna precyzja dla URL powinna być ≤ 10% (całkowity współczynnik zmienności CV)*.
Moment wykonania oznaczenia	W momencie przyjęcia i po 6 godzinach. Po 12-24 godzinach (w przypadku, gdy wcześniejsze oznaczenia dały wyniki prawidłowe, a prawdopodobieństwo wystąpienia MI jest wysokie)

* Dalsze informacje podano w punkcie "Najczęściej Zadawane Pytania" na stronie 22.

** Rzeczywista wartość URL uzależniona jest od używanego testu. W przypadku MI wywołanego incydentem wieńcowym najczęściej stosowana jest wartość odcięcia wynosząca 1xURL. Wyższe wartości odcięcia wskazują na MI związany z interwencją wieńcową przezskórną (PCI; wartość odcięcia wynosi 3xURL) lub przeszczepem bypassu wieńcowego (CABG; wartość odcięcia wynosi 5xURL).

Podwyższony poziom cTn jest specyficzny dla uszkodzenia mięśnia sercowego, ale niekoniecznie spowodowanego chorobą wieńcową. Poziom cTn może być podwyższony także, gdy ostry zespół wieńcowy **nie występuje** (Tabela 5).

Tabela 5: Przyczyny podwyższonego poziomu cTn , gdy nie występuje ACS [16, 20]

Niedokrwienie powysiłkowe	• Pacjenci w stanie krytycznym (niewydolność oddechowa, sepsa) • Arytmia • Rozwarstwienie aorty
Niedokrwienie mięśnia sercowego	• Udar niedokrwienny lub krwotoczny
Bezpośrednie uszkodzenie mięśnia sercowego	• Urazy obejmujące operacje serca, ablację, stymulację serca itp. • Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych • Toksyczne, uboczne działanie leków (np. chemioterapia) • Choroby naciekowe serca • Choroby zapalne (zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia)
Przemęczenie mięśnia sercowego	• Niewydolność serca • Zator tętnicy płucnej • Poważne nadciśnienie płucne • Ekstremalny wysiłek
Niewydolność nerek	

Ostra niewydolność serca

Definicja i klasyfikacja

Niewydolność serca (HF) jest chorobą związaną z niewystarczającą wydajnością serca jako pompy (**zaburzenie czynności komór**), co z kolei prowadzi do niezaspokojenia potrzeb układów i tkanek ciała. Ujednoliconą i praktyczną definicję HF podało ostatnio Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne - ESC (Tabela 6).

Do scharakteryzowania i sklasyfikowania pacjentów z HF stosowanych jest wiele **terminów opisowych**:

- **OBRAZ CHOROBY**
  Ostra lub stabilna, przewlekła **niewydolność serca** (HF).
- **FRAKCJA WYRZUTOWA LEWEJ KOMORY (LVEF)**
  Skurczowa (LVEF < 40%) lub **rozkurczowa** HF (tj. HF przy normalnej frakcji wyrzutowej, LVEF > 40-50%). Obydwie postacie niewydolności często współistnieją ze sobą i większość pacjentów z HF ma objawy obydwu. Skurczowa HF występuje częściej u kobiet oraz osób w podeszłym wieku.
- **POŁOŻENIE**
  Prawokomorowa niewydolność serca (zator żył systemowych powodujący obrzęk obwodowy lub powiększenie wątroby) lub **lewokomoprowa niewydolność serca** (w większości przypadków, zator żył płucnych powodujący obrzęk płuc).

Ciężkość niewydolności serca opisywana jest zwykle w skali **NYHA**, w oparciu o symptomy oraz tolerancję wysiłku fizycznego (Tabela 7).

Tabela 6: Definicja niewydolności serca podana przez ESC [21]

Niewydolność serca jest chorobą, w przypadku której pacjenci mają następujące objawy:	
Typowe objawy niewydolności serca	Brak tchu w spoczynku lub podczas ćwiczeń Znużenie Zmęczenie Obrzęk kostek
ORAZ	
Typowe oznaki niewydolności serca	Tachykardia Przyspieszony oddech Rzężenie w płucach Wysięk opłucnowy Podwyższone ciśnienie w żyle szyjnej Powiększenie wątroby
ORAZ	
Obiektywne dowody zmian strukturalnych i w pracy mięśnia sercowego znajdującego się w spoczynku	Kardiomegalia Trzeci skurcz serca Szmery serca Zmiany w echokardiogramie Podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych

Tabela 7: Skala ciężkości niewydolności serca: skala NYHA [21]

PUNKTACJA NYHA	OPIS
Klasa I	Aktywność fizyczna bez ograniczeń. Naturalna aktywność fizyczna nie powoduje nieuzasadnionego zmęczenia, kołatania serca, ani duszności.
Klasa II	Nieznaczne ograniczenie sprawności fizycznej. Poczucie komfortu w spoczynku, ale zwykła aktywność fizyczna powoduje uczucie zmęczenia, duszności i kołatania serca.
Klasa III	Znaczne ograniczenie sprawności fizycznej. Poczucie komfortu w spoczynku, ale mniejsza od normalnej aktywność fizyczna powoduje uczucie zmęczenia, duszności i kołatanie serca.
Klasa IV	Pacjent nie jest w stanie podjąć żadnej aktywności fizycznej bez uczucia dyskomfortu. Symptomy obserwowane są także podczas spoczynku. W przypadku podjęcia jakiejkolwiek aktywności fizycznej, poczucie dyskomfortu zwiększa się.

NYHA: Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

Patofizjologia

Niewydolność serca (HF) jest postępującą chorobą przewlekłą, pogarszającą się z czasem. HF spowodowana jest przez postępujące zmiany w budowie mięśnia sercowego. Jest to proces polegający na zmianie jego wielkości i kształtu, który wpływa na działania komór serca:

- **Skurczowa HF**: cieńsze i słabsze ściany komory serca, co powoduje dylatację i zmniejszoną objętość krwi wyrzucanej przez serce (zmniejszona frakcja wyrzutowa).
- **Rozkurczowa HF**: cieńsze i sztywniejsze komory serca ze względu na przerost komory powodują upośledzenie rozkurczu serca (zachowana frakcja wyrzutowa).

Do niewydolności serca mogą prowadzić wszelkie zmiany w budowie i funkcjonowaniu, w wyniku których dochodzi do pogorszenia funkcjonowania mięśnia sercowego. Choroba wieńcowa jest przyczyną ponad 70% przypadków HF [21].

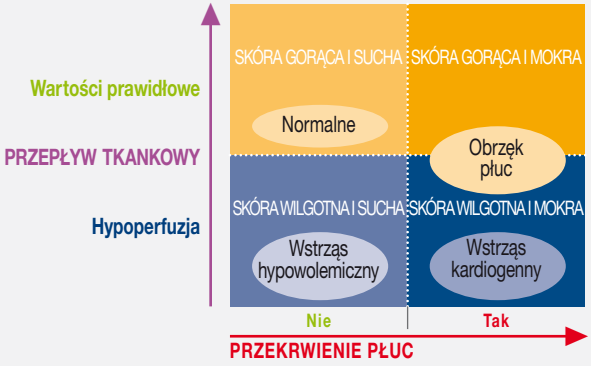
Ostra niewydolność serca spowodowana jest przez ostrą dekompensację przewlekłej HF (ADCNS, 63%) lub początkiem HF u pacjentów bez stwierdzonej wcześniej dysfunkcji serca (37%)(22). Przyczyny i czynniki prowadzące do powstania niewydolności serca podane zostały w Tabeli 8. Ostry zespół wieńcowy (ACS) jest najczęstszym czynnikiem wywołującym nowe przypadki niewydolności serca , a nieprzestrzeganie zaleceń lekarza jest podstawową przyczyną ostrej dekompensacji przewlekłej niewydolności serca (ADCHF) [22].

Tabela 8: Przyczyny i czynniki wywołujące ostrą niewydolność serca [21]

Choroba niedokrwienna mięśnia sercowego	Ostry zespół wieńcowy Powikłania ostrego zawału serca (MI)
Wady zastawkowe	Zastawkowe zwężenie tętnicy głównej Niedomykalność zastawki serca Zapalenie wsierdzia Rozwarstwienie aorty
Miopatie	Kardiomiopatia połogowa Ostre zapalenie mięśnia sercowego
Nadciśnienie/ arytmia	
Niewydolność krążenia	Sepsa Anemia Zator tętnicy płucnej
Dekompensacja przewlekłej HF	Nieprzestrzeganie zaleceń lekarza Przeciążenie objętościowe Infekcje (szczególnie zapalenie płuc) Udar mózgu Operacje Niewydolność nerek Astma, POChP Nadużywanie alkoholu, lekarstw, narkotyków

Objawy i symptomy

- Pacjenci z ostrą niewydolnością serca mają **zmieniony profil hemodynamiczny**, na co wskazuje **przekrwienie** („wilgotna skóra"), oraz **hypoperfuzję** („zimna skóra") (Rysunek 5).
- Najczęściej występującym objawem jest uczucie duszności. Nie jest on jednak specyficzny dla niewydolność serca (Tabela 9).
- Często chorobami współtowarzyszącymi ostrej HF są choroba wieńcowa, nadciśnienie, migotanie przedsionków, cukrzyca, niewydolność zastawek, anemia, POChP oraz niewydolność nerek [22].



Objawy hypoperfuzji (niska frakcja wyrzutowa)	**Objawy przekrwienia** (Zespół przeładowania płynami)
• Niskie ciśnienie krwi, szybki puls • Tętno naprzemienne • Tachykardia • Bardzo niska temperatura • Stan splątania, pobudzenie lub senność • Skąpomocz • Niski poziom sodu w surowicy krwi	• Ciężka duszność • Wzrost ciśnienia w tętnicy szyjnej • Galopujące tętno • Rzężenie • Obrzęk płuc (prześwietlenie klatki piersiowej) • Wysięk otrzewnowy • Powiększenie wątroby

Rysunek 5: Profil hemodynamiczny przy ostrej HF [21]

Klasyfikacja kliniczna w oparciu o model hemodynamiczny (zmodyfikowana skala Forrestera).

Tabela 9: Przyczyny duszności

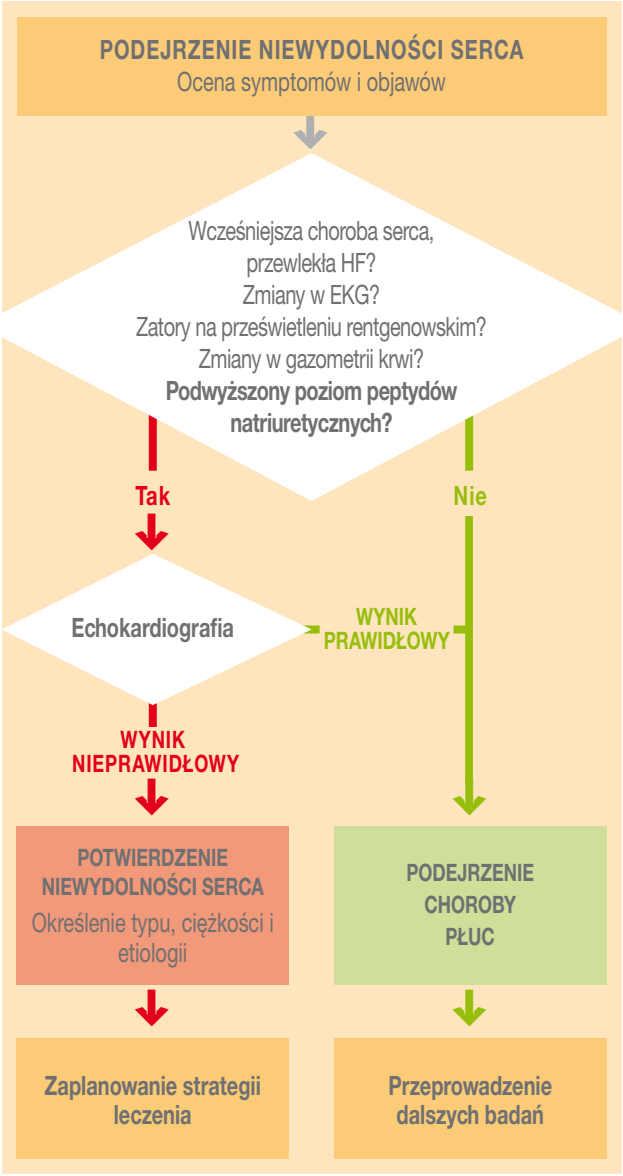
SERCOWO-NACZYNIOWE	NIE SERCOWO-NACZYNIOWE
SERCOWE • Niewydolność serca • ACS • Poważna choroba zastawek • Arytmie (szczególnie migotanie przedsionków) • Zarostowe zapalenie osierdzia/ tamponada serca • Kardiomiopatia zaciskająca	**ODDECHOWE** • Zapalenie płuc • Astma • POChP • Odma opłucnowa • Wysięk opłucnowy • Niedrożność górnych dróg oddechowych • Zapalenie płuc/ zwłóknienie płuc
NIE SERCOWE Zator tętnicy płucnej Nadciśnienie płucne	**INNE** • Anemia • Tyreotoksykoza • Metaboliczne, np. kwasica • Ból w ścianie klatki piersiowej (opłucna/ mięśniowo-szkieletowy) • Zmiany szkieletowe • Nerwowo-mięśniowe (osłabienie przepony) • Niepokój/ podłoże psychogenne

Diagnoza i stratyfikacja ryzyka

ALGORYTM POSTĘPOWANIA

Diagnostyka ostrej niewydolności serca jest trudna ze względu na częste występowanie **niespecyficznych symptomów klinicznych** (duszność, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, kaszel). Z tego powodu diagnozę opiera się na historii choroby pacjenta, badaniach EKG, wynikach prześwietlenia klatki piersiowej, echokardiografii oraz testów laboratoryjnych (obejmujących także **peptydy natriuretyczne**) (Rysunek 6) [21].

Szybkie postawienie dokładnej diagnozy jest podstawą wdrożenia odpowiedniego leczenia oraz zagwarantowania lepszych wyników leczenia pacjenta. Oprócz zdiagnozowania obecności i typu niewydolności serca, proces podejmowania decyzji KLINICZNYCH (stratyfikacja ryzyka oraz wybór sposobu leczenia) opiera się na pełnym zrozumieniu etiologii, profilu hemodynamicznego oraz etapu/ ciężkości choroby [21].



Rysunek 6: Ocena w przypadku podejrzenia ostrej niewydolności serca (wytyczne ESC) [21]

Peptydy natriuretyczne

BIOMARKERY ROZPADU KOMÓREK MIĘŚNIA SERCOWEGO

Grupa peptydów natriuretycznych składa się z 3 peptydów: przedsionkowych peptydów natriuretycznych (ANP), mózgowych peptydów natriuretycznych (BNP) i peptydów natriuretycznych typu C (CNP). Te neurohormony wydzielane są w odpowiedzi na stres hemodynamiczny i biorą udział w regulacji wewnątrznaczyniowej homeostazy płynowej [23,24] .

BNP wydzielany jest przez komory serca oraz w mniejszym stopniu przez przedsionki i pojawia się we krwi w wyniku podziału cząsteczki prohormonu proBNP. W wyniku podziału powstaje także **NT-proBNP** (N-końcowy fragment prohormonu) (Rysunek 7). Z tego powodu w przypadku niewydolności serca wzrasta we krwi poziom obydwu peptydów natriuretycznych.

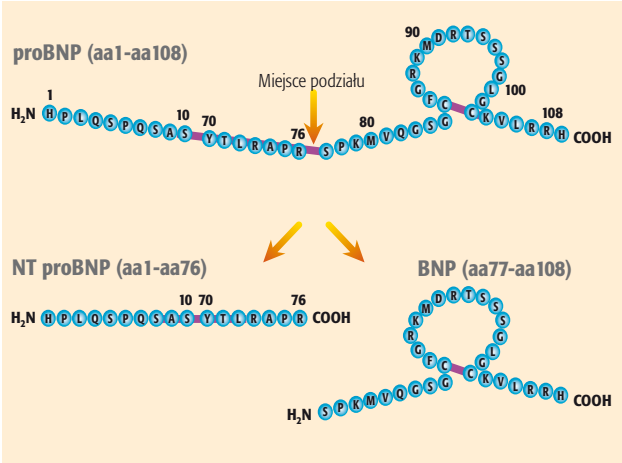
Oznaczenia BNP i NT-proBNP mają **podobną charakterystykę kliniczną** , a ich poziomy korelują ze sobą [25].

- Stosowane są różne wartości odcięcia dla BNP i NT-proBNP.
- Bezwzględne wartości poziomu BNP i NT-proBNP nie są takie same.

Tabela 10: Właściwości peptydów natriuretycznych typu B [24]

CHARAKTERYSTYKA	BNP	NT-proBNP
Aktywność biologiczna	Tak	Nie
Fragment prohormonu	C-końcowy (proBNP 77-108) 32 aminokwasy	N-końcowy (proBNP 1-76) 76 aminokwasów
Czas połowicznego rozpadu (min)	20	60-120
Stabilność próbk *In vitro* (w temperaturze pokojowej)	4 godziny	> 3 dni
Rodzaj próbki	Krew pełna, osocze (EDTA)	Osocze (heparyna) lub surowica
Zakres pomiarowy testu (pg/mL)	5 – 5,000	20 – 25,000 *

* VIDAS® NT-proBNP (bioMérieux)



Rysunek 7: Proces powstawania BNP i NT-proBNP [24]

BNP i NT-proBNP są ilościowymi markerami ,wydzielanymi do krwi w wyniku podziału białka prekursorowego proBNP.

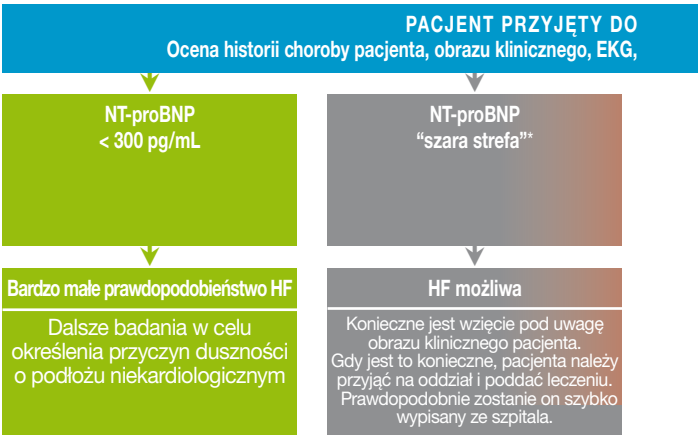
NT-proBNP
ocena niewydolności serca u pacjentów z ostrą dusznością

Szereg wytycznych zaleca oznaczanie poziomu peptydów natriuretycznych typu B jako integralną część badań diagnostycznych przeprowadzanych w przypadku HF [6, 21, 25].

Oznaczenia te są szczególnie przydatne przy ocenie pacjentów **przyjętych na oddział SOR** z ostrą dusznością, ponieważ NT-proBNP pozwala **wykluczyć** lub **zdiagnozować** HF (Rysunek 8).

NT-proBNP jest **wysoce czułym** i **specyficznym** parametrem pozwalającym **zdiagnozować**, albo **wykluczyć** ostrą HF i jest efektywnym narzędziem pod względem kosztów. Wspiera lekarzy klinicystów w procesie diagnostycznym oraz przy podejmowaniu decyzji o przyjęciu na oddział pacjentów z ostrą dusznością (26).

Poziom NT-proBNP powinnien być interpretowany w połączeniu z historią choroby oraz badaniem pacjenta, ponieważ może być podwyższony także w przypadku niewystępowania HF (Tabela 11).



Rysunek 8: NT-proBNP w ocenie i podejmowaniu decyzji o przyjęciu na oddział SOR pacjentów z ostrą dusznością [26]

W powyższym efektywnym pod względem kosztów i zatwierdzonym klinicznie algorytmie (Międzynarodowy Panel Badań NT-proBNP) jako **wartość odcięcia** decydującą o **wykluczeniu** HF przyjęto pojedynczą wartość **300 pg/ml**, podczas gdy wartości odcięcia decydujące o zdiagnozowaniu HF są zależne od wieku.

Tabela 11: Podwyższony poziom NT-proBNP w przypadku niewystępowania HF [27]

- **Choroby mięśnia sercowego** (np. zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatie, amylodoiza)
- **Niewydolność komór serca** (np. zwężenie tętnicy/zastawki dwudzielnej lub niedomykalność zastawki serca)
- **Arytmia** (migotanie przedsionków)
- **Ostry zespół wieńcowy**
- **Udar**
- **Zator tętnicy płucnej**
- **Przewlekła choroba płuc** (np. POChP, nadciśnienie płucne)
- **Anemia**
- **Niewydolność nerek**
- **Cukrzyca**
- **Choroby o przebiegu krytycznym** (np. Sepsa, poparzenia, ARDS)

SZPITALA Z OSTRĄ DUSZNOŚCIĄ
prześwietlenie klatki piersiowej oraz oznaczenie poziomu NT-proBNP

NT-proBNP
Wartości odcięcia zależne od wieku

< 50 lat	> 450 pg/mL
50-75 lat	> 900 pg/mL
> 75 lat	> 1,800 pg/mL

HF prawdopodobna

Gdy jest to konieczne, pacjenta należy przyjąć na oddział i poddać leczeniu.
W przypadkach wcześniejszych incydentów HF należy wyznaczyć Δ> 25% dla "suchego" NT-proBNP

NT-proBNP
> 10,000 pg/mL

Wysokie prawdopodobieństwo HF, prawdopodobieństwo ciężkiej postaci choroby

Należy przyjąć pacjenta na oddział i monitorować jego stan

* Zakres pomiędzy wartością odcięcia dla wykluczenia (< 300 pg/ml) i odpowiadającą zdiagnozowaniu (zależną od wieku) określany jest jako „szara strefa"

Wartości NT-proBNP znajdujące się w tzw. „szarej strefie" **nie powinny być ignorowane**, ponieważ są wynikami nieprawidłowymi w porównaniu do wartości odcięcia NT-proBNP przyjętej jako decydująca o **wykluczeniu** HF [28].
Dalsze informacje podano w punkcie "Najczęściej zadawane pytania" na stronie 25

Najczęściej zadawane pytania

Troponina sercowa i ostry zespół wieńcowy (ACS)

Jakie są optymalne wartości decyzyjne dla cTn w przypadku zawału mięśnia sercowego (tj. jaka jest różnica pomiędzy 99 percentylem dla normalnej populacji odniesienia, a 10% CV?

Opierając się na ogólnej definicji zawału mięśnia sercowego, zalecaną **wartością decyzyjną** jest **99 percentyl dla normalnej populacji odniesienia** [16]. Ponadto, optymalna precyzja przy tym poziomie powinna wynosić ≤ **10%** (współczynnik zmienności) [16].

W przypadku większości oznaczeń stężenia cTN, najniższe stężenie dla współczynnika zmienności CV wynoszącego 10% znajduje się powyżej 99 percentyla dla populacji odniesienia. Z tego powodu eksperci zaproponowali w przeszłości wykorzystanie wyższej wartości równej 10% CV, jako akceptowalnej zamiennej wartości decyzyjnej [29]. To podejście zostało zarzucone (niezależnie od wartości całkowitego CV dla 99 percentyla) i obecnie zalecane jest przyjęcie wartości dla 99 percentyla jako wartości decyzyjnej dla MI [30].

Pośrednie wartości cTn (tj. powyżej 99 percentyla, ale poniżej 10% wartości CV) mają istotną **wartość prognostyczną** i nie należy ich ignorować (Rysunek 9) [31,32].

Rysunek 9: VIDAS ® Troponin I Ultra (bioMérieux). Wartość 99 percentyla i prawdopodobieństwo wystąpienia incydentów sercowych [32]

Wartości cTnI oznaczone zostały na analizatorze VIDAS dla grupy pacjentów z podejrzeniem ACS (n=302) zaraz po ich przyjęciu do szpitala. Pacjenci z cTnI powyżej wartości 99 percentyla mieli dziewięciokrotnie większe ryzyko wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowych (MI lub zgon) w ciągu 60 dni [32].

Jaki wpływ na pracę lekarzy klinicystów mają super-czułe testy nowej generacji do oznaczania cTn?

Nowa generacja testów cTn pozwala oznaczyć z większą precyzją niższe stężenia [33]. Nowe testy pozwalają wykryć podwyższone steżenie cTn w ciągu 2 godzin od wystąpienia objawów. Wcześniejsze wykrycie martwicy mięśnia sercowego dzięki zastosowaniu nowego testu cTn może prowadzić do zmniejszenia kosztów leczenia pacjenta, ze względu na szybsze podjęcie decyzji o leczeniu inwazyjnym lub o wypisaniu pacjenta z oddziału [34].

Z drugiej strony testy o wyższej czułości mogą prowadzić do zwiększenia liczby pacjentów z nieznacznie podwyższonym stężeniem cTn spowodowanym „nieznacznym" uszkodzeniem mięśnia sercowego, nie zawsze na tle niedokrwiennym. Jednakże rośnie ilość dowodów, że niższe, wcześniej niemożliwe do oznaczenia, wzrosty cTn mają wartość prognostyczną dla różnych populacji, włączając w to pacjentów z niewydolnością serca i/lub przewlekłą chorobą wieńcową [34].

Czy można oczekiwać fałszywie ujemnych wyników oznaczenia stężenia cTn?

W diagnostyce zawału mięśnia sercowego należy przeprowadzić **serię oznaczeń** cTn. Pierwsze oznaczenie wykonane zaraz po przyjęciu pacjenta na oddział, może mieć wartość ujemną, gdy **pacjent trafił do szpitala zaraz po wystąpieniu pierwszych objawów** [14,16]. Wartości fałszywie ujemne mogą pojawić się także w przypadku obecności autoprzeciwciał skierowanych przeciwko troponinie [35].

Czy można oczekiwać fałszywie dodatnich wyników oznaczenia stężenia cTn?

Wartości fałszywie dodatnie mogą pojawić się w przypadku obecności czynników interferujących, takich jak przeciwciała heterofilne czy czynnik reumatoidalny [20]. Wyniki fałszywie ujemne, gdy ostry zespół wieńcowy nie jest obserwowany, mogą wystąpić w przypadku obecności wielu ukrytych chorób (Tabela 5). Określenie „fałszywie dodatnie" jest mylące,w przypadku nie występowania niedokrwiennej choroby serca W powyższym przypadku podwyższony poziom cTn zawsze związany jest z pogorszeniem rokowań [36].

Kolejne oznaczenia cTn są niezbędne w celu rozróżnienia pomiędzy ostrym incydentem wieńcowym, charakteryzującym się typowym wzrostem i spadkiem poziomu cTn, od innych chorób o charakterze przewlekłym [33]. 20% zmiany cTn należy uważać za istotne [14, 16].

Jaka jest różnica pomiędzy cTnI i cTnT?

Markery sercow cTnI i cTnT mają **taką samą wartość diagnostyczną i prognostyczną** w przypadku ACS [14,16]. Na rynku dostepny jest tylko jeden producent testów cTnT, podczas gdy testy cTnI dostępne są z wielu źródeł. W przypadku testów cTnI stosowane są różne standardy i przeciwciała. Z tego względu porównywanie wyników oznaczenia cTnI różnymi metodami nie jest zalecane [37]. Inny jest także wzorzec wydalania ich z organizmu oraz okres wzrostu stężenia w przypadku cTnT (2 tygodnie) i cTnI (1 tydzień) [14]. Niewydolność nerek prowadzi częściej do wzrostu stężenia cTnT niż w przypadku stężenia cTnI [38].

Czy w przypadku pacjentów OIT oznaczania cTn jest przydatne?

Choroby układu krążenia często występują u pacjentów przyjętych na OIT, a oznaczanie markerów sercowych może dostarczyć dodatkowych informacji w przypadku pacjentów w stanie krytycznym [39]. U powyższych pacjentów często obserwuje się podwyższony poziom cTn, związany z wyższą śmiertelnością i dłuższym pobytem na OIT [40]. Podwyższony poziom samej cTn nie ma wartości diagnostycznej w przypadku pacjentów w stanie krytycznym z MI, ponieważ wzrasta on również w przypadku niewydolności nerek, sepsy, urazu, niewydolności serca oraz chorób zakaźnych (patrz Tabela 5, strona 11).

Jaką wartość w przypadku ACS ma łączne wykonywanie oznaczeń cTn i NT-proBNP?

W przypadku pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i prawidłowym poziomem cTn stratyfikacja ryzyka jest mniej dokładna, ponieważ opiera się głównie na obrazie klinicznym i zmianach w EKG. Ponieważ NT-proBNP pozwala uzyskać **informację prognostyczną niezależną od poziomu cTn**, oznaczenia NT-proBNP zalecane są w przypadku pacjentów z ACS [14, 41]. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów z podejrzeniem ACS i prawidłowymi wartościami cTn, ponieważ NT-proBNP > 474 pg/ml pozwala odróżnić pacjentów z **wysokim ryzykiem** [42].

NT-proBNP i niewydolność serca

Jaka jest różnica pomiędzy BNP i NT-proBNP?

BNP i NT-proBNP odnoszą się odpowiednio do C-końcowych i N-końcowych produktów podziału proBNP. Ze względu na różnice w czasie dotyczące usuwania powyższych markerów z organizmu, NT-proBNP ma dłuższy czas połowicznego rozpadu [23].

BNP oraz NT-proBNP mają taką **samą wartość diagnostyczną jak i prognostyczną** lecz uzyskiwane wartości liczbowe mogą się między sobą różnić [25].
W badaniach porównawczych **NT-proBNP** ma **wyższą** dokładność w przypadku lekkiej postaci HF [43] oraz HF z ograniczeniem frakcji wyrzutowej [44].

Główne różnice polegają na ich **właściwościach przedanalitycznych**, które powodują, że NT-proBNP jest markerem wygodniejszym w użyciu w laboratoriach klinicznych[45]:

- **Dobra korelacja wyników**, ponieważ dostępne na rynku oznaczenia NT-proBNP wykorzystują te same przeciwciała.
- **Dłuższa stabilność próbki** w różnych temperaturach i większa dynamika ze względu na dłuższy czas połowicznego rozpadu.
- **Doskonała precyzja** w czasie oznaczeń w systemach automatycznych.

Jak ważne są wartości NT-proBNP znajdujące się w tzw. “szarej strefie”?

Dla pacjentów SOR, wartości NT-proBNP należące do przedziału pomiędzy wartością decydującą o wykluczeniu HF, a wartością decydującą o zdiagnozowaniu HF nazywane są wartościami należącymi do tzw. "szarej strefy” (patrz Rysunek 8). W badaniach ICON, wartości „szarej strefy” obserwowane były u 17% pacjentów z objawami duszności, z których dla 54% ostateczną diagnozą była HF [28]. Pacjenci z wartościami w „szarej strefie” mają z reguły lekką HF i są szybko wypisywani ze szpitala. Wartości NT-proBNP należące do „szarej strefy” nie powinny być ignorowane ponieważ związane są z gorszymi wynikami w porównaniu do wartości odcięcia NT-proBNP przyjętej jako decydująca o wykluczeniu HF [28].

Czy istnieją czynniki, które mogą mieć niekorzystny wpływ na przydatność NT-proBNP przy diagnozowaniu niewydolności serca u pacjentów SOR?

U pacjentów SOR z objawami duszności obserwowane są także choroby towarzyszące, takie jak POChP, niewydolność nerek, otyłość, cukrzyca, czy migotanie przedsionków. W przypadku niezdiagnozowania HF choroby te mogą prowadzić do podwyższenia lub obniżenia (w przypadku otyłości) poziomu NT-proBNP. Wpływ powyższych chorób na precyzję oznaczenia NT-proBNP w przypadku HF został zaobserwowany w trakcie badań PRIDE oraz ICON [46, 47, 48, 49, 50].

Za wyjątkiem migotania przedsionków, choroby te nie mają wpływu na precyzję oznaczania NT-proBNP i w ich przypadku nie ma potrzeby wprowadzania zmian w wartościach odcięcia związanych z wiekiem.

Czy można spodziewać się wyników fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich w przypadku oznaczenia NT-proBNP?

Pomimo istnienia poważnych symptomów, poziom NT-proBNP może nie być **bardzo wysoki** w przypadkach HF spowodowanych zaburzeniami funkcjonowania lewej komory serca, takimi jak **zwężenie zastawki dwudzielnej, czy niedomykalność zastawki mitralnej serca**[25]. Stężenie NT-proBNP pozostaje także relatywnie niskie w przypadku pacjentów, u których objawy HF rozwinęły się stosunkowo niedawno (< 1 godziny) oraz w rzadkich przypadkach określanych jako **„błyskawiczny obrzęk płuc"**[25]. Poziom NT-proBNP jest podwyższony w przypadku wielu innych chorób (patrz Tabela 11, strona 21). Określenie „fałszywie ujemne" jest mylące, w przypadku gdy nie występuje HF, **podwyższony poziom NT-proBNP zawsze związany jest z pogorszeniem rokowań**[27].

Jaki jest najlepszy czas na wykonanie oznaczenia NT-proBNP?

Czas wykonania oznaczenia NT-proBNP u pacjentów z podejrzeniem HF przyjętych na oddział SOR ma znaczenie w stanach krytycznych, ponieważ opóźnienie w uzyskaniu wyników związane jest z opóźnieniem w podjęciu leczenia i zwiększoną liczbą zgonów(51). W celu potwierdzenia diagnozy ostrej HF pomocne jest wykonanie kolejnych oznaczeń po 4, 12 i 24 godzinach od momentu przyjęcia na oddział (52). Zmiany poziomu NT-proBNP pozwalają także określić rokowania po wypisaniu pacjenta ze szpitala [53].

Czy NT-proBNP może być wykorzystywany do monitorowania skuteczności leczenia?

Poziom peptydów natriuretycznych spada w wyniku leczenia z zastosowaniem diuretyków, inhibitorów ACE, blokerów receptorów angiotensyny, antagonistów aldosteronu oraz terapii resynchronizującej (CRT) [25]. Wartość predykcyjną dla rokowań w przypadku HF mają także zmiany NT-proBNP oznaczane w miesięcznych okresach [54]. Sugeruje to, że NT-proBNP może być przydatny w wybranych przypadkach do monitorowania skuteczności leczenia. Jednakże, nie ma co do tego zgodności pomiędzy ekspertami (mieszane wyniki niewielkich prób kontrolnych) i w obecnym czasie nie istnieje żadne leczenie pozwalające osiągnąć założony poziom NT-proBNP [6, 25].

Czy oznaczenie NT-proBNP przydatne jest na oddziałach OIT?

Ponieważ poziom NT-proBNP nie jest specyficzny dla HF i może zmieniać się w wyniku wielu chorób o podłożu kardiologicznym i nie-kardiologicznym, często obserwowanych u pacjentów OIT. Dokładność diagnostyczna w przypadku niewydolności lewej komory serca jest ograniczona [55]. Na oddziałach OIT NT-proBNP może być wykorzystywany jako ogólny marker niewydolności

serca, do rozróżniania pomiędzy obrzękiem płuc o podłożu kardiologicznym i nie-kardiologicznym oraz jako pomoc przy określaniu momentu odłączenia od wentylacji mechanicznej [25,56].

Czy warto oznaczać NT-proBNP w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej?

Wczesne zdiagnozowanie HF umozliwia rozpoczęcie **leczenia profilaktycznego**. Pacjenci podstawowej opieki zdrowotnej są trudni do zdiagnozowania ze względu na obecność wielu symptomów i objawów. Jednak oznaczanie NT-proBNP może pomóc w przypadku pacjentów asymptomatycznych i jest zalecany do badań przesiewowych prowadzonych na szeroką skalę (57). Niemniej jednak, wartościowe jest także prowadzenie badań przesiewowych na docelowej populacji pacjentów z konkretnymi objawami (np. cukrzyków, osób z wysokim ciśnieniem krwi itd.).
W porównaniu do wartości NT-proBNP uzyskiwanych w przypadku pacjentów SOR z ostrą HF, pacjenci z przewlekłą HF mają niższe stężenia NT-proBNP.

Z tego powodu w przypadku pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej zalecane są poniższe wartości odcięcia [58]:

WIEK (w latach)	**NT-proBNP** (pg/mL)	**INTERPRETACJA**
< 75 ≥ 75	< 125 < 450	**HF mało prawdopodobna** Dalsze badania w celu określenia przyczyn duszności o podłożu nie-kardiologicznym
< 75 ≥ 75	≥ 125 < 450	**Prawdopodobna niewydolność lewej komory serca** Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań..

Z tego powodu, w przypadku pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej, NT-proBNP może być stosowany wyłącznie do **wykluczania poważnych chorób serca**.

Czy warto jednocześnie wykonywać oznaczenia cTn oraz NT-proBNP w przypadku niewydolności serca?

Zarówno NT-proBNP, jak i cTn pozwalają zidentyfikować pacjentów z HF przy podwyższonym ryzyku niekorzystnych rokowań [6]. Podwyższony poziom cTn jest nierzadko spotykany u pacjentów z HF i pozwala uzyskać informacje dotyczące prognozy w przypadku pacjentów przyjętych do szpitala z ostrą dekompensacją niewydolności serca [59]. Połączenie NT-proBNP i cTn jest rozwiązaniem o wyższej skuteczności, a w przypadku pacjentów SOR z ostrą HF i podwyższonym stężeniem obydwóch markerów obserwowana jest wyższa liczba zgonów [60]. Obecnie nie została jeszcze określona żadna procedura medyczna dotycząca tego typu pacjentów.

Bibliografia

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. Lancet. 2006; 367: 1747-57.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics – 2008 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2008; 117: e25-146.
3. Scholte op Reimer WJM, Gitt AK, Boersma E, Simoons ML (eds.). Cardiovascular Diseases in Europe. Euro Heart Survey 2006. European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, France.
4. Leal J, Luengo-Fernàndez R, Gray A, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J. 2006; 27: 1610-9.
5. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom et al. Quantifying the heart failure epidemic: Prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J. 2004; 25: 1614-9.
6. Tang WH, Francis GS, Morrow DA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. Circulation. 2007; 116: e99-109.
7. Ekelund U, Nilsson HJ, Frigyesi A, Torffvit O. Patients with suspected acute coronary syndrome in a university hospital emergency department: An observational study. BMC Emerg Med. 2002; 2: 1.
8. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. Am J Cardiol. 2005; 95: 948-54.
9. Nawar EW, Niska RW, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2005 Emergency Department Summary. Advance Data from Vital and Health Statistics, Number 386, June 29, 2007. National Center for Health Statistics (www.cdc.gov/nchs).
10. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. N Engl J Med. 2000; 342: 1163-70.
11. Peacock WF. Using the emergency department clinical decision unit for acute decompensated heart failure. Cardiol Clin. 2005; 23: 569-88.
12. Forberg JL, Henriksen LS, Edenbrandt L, Ekelund U. Direct hospital costs of chest pain patients attending the emergency department: a retrospective study. BMC Emerg Med. 2006; 6: 6.
13. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. J Am Coll Cardiol. 2006; 48: 1-11.
14. Morrow DA, Cannon CP, Jesse JL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. Circulation. 2007; 115: e356-75.
15. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2007; 28: 1598-660.
16. Thygesen K, Alpert JS, White HD et al. Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2007; 116: 2634-53.
17. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2003; 348: 933-40.
18. Gupta A, Sabatine MS, O'Gara PT, Lilly LS. Acute coronary syndromes. In: Pathophysiology of heart disease. A collaborative project of medical students and faculty, 3rd edition. Lilly LS (ed). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2003.
19. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. Eur Heart J. 2007; 28: 1072-8.

20. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. Heart. 2006; 92: 987-93.
21. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008; 29: 2388-442.
22. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J. 2006; 27: 2725-36.
23. Martinez-Rumayor A, Richards M, Burnett JC, Januzzi JL. Biology of the natriuretic peptides. Am J Cardiol. 2008; 101 (Suppl.): 3A-8A.
24. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol. 2007; 50: 2357-68.
25. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. Eur J Heart Fail. 2008; 10: 824-39.
26. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. Am J Cardiol. 2008; 101 (Suppl.): 29A-38A.
27. Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL. The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. Am J Cardiol. 2008; 101 (Suppl.): 43A-48A.
28. van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, et al. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. Am J Cardiol. 2006; 98: 386-90.
29. Apple FS, Wu AH, Jaffe AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: How to use existing assays clinically and for clinical trials. Am Heart J. 2002; 144: 981-6.
30. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF, et al. Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. Clin Chem. 2005; 51: 2198-200.
31. Kontos MC, Shah R, Fritz LM, et al. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 958-65).
32. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, et al. Use of the bioMérieux VIDAS® Troponin I Ultra assay for the diagnosis of myocardial infarction and detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syn dromes. Clin Chim Acta. 2008; 390: 72-5.
33. Wu AH, Jaffe AS. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. Am Heart J. 2008; 155: 208-14.
34. White HD. Will new higher-precision troponins lead to clarity or confusion? Curr Opin Cardiol. 2008; 23: 202-5.
35. Eriksson S, Hellman J, Pettersson K. Autoantibodies against cardiac troponins. N Engl J Med. 2005; 352: 98-100.
36. Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, et al. Acute coronary syndrome vs. nonspecific troponin elevation: Clinical predictors and survival analysis. Arch Intern Med. 2007; 167:276-81.
37. Panteghini M. Standardization of cardiac troponin I measurements: the way forward? Clin Chem. 2005; 51: 1594-7.
38. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, et al. Cardiac troponins in renal insufficiency: Review and clinical implications. J Am Coll Cardiol. 2002; 40:2065-71.
39. McLean AS, Huang SJ, Salter M. Bench-to-bedside review: The value of cardiac biomarkers in the intensive care patient. Crit Care. 2008; 12: 215.
40. Lim W, Qushmaq I, Devereaux PJ, et al. Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients. Arch Intern Med. 2006; 166: 2446-54.
41. Omland T, de Lemos JA. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides in stabla and unstabla ischemic heart disease. Am J Cardiol. 2008; 101 (Suppl.): 61A-66A.

42. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission. J Am Coll Cardiol. 2008; 51:1188-95.
43. Emdin M, Passino C, Prontera C, et al. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP for early diagnosis of heart failure. Clin Chem. 2007; 53: 1289-97.
44. O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL, et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: Analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. J Card Fail. 2005; 11 (Suppl.): S9-14.
45. Ordonez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: Analytic considerations. Am J Cardiol. 2008; 101 (Suppl.): 9A-15A.
46. Tung RH, Camargo CA, Krauser D, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure in patients with previous obstructive airway disease. Ann Emerg Med. 2006; 48: 66-74.
47. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement. Results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 91-7.
48. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones D, van Kimmenade RR, et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. Arch Intern Med. 2007; 167: 400-7.
49. O'Donoghue M, Kenney P, Oestreicher E, et al. Usefulness of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide testing for the diagnostic and prognostic evaluation of dyspneic patients with diabetes mellitus seen in the emergency department (from the PRIDE study). Am J Cardiol. 2007; 100: 1336-40.
50. Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: Results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. Am Heart J. 2007; 153: 90-7.
51. Maisel AS, Peacock WF, McMullin N, et al. Timing of immunoreactive B-type natriuretic peptide levels and treatment delay in acute decompensated heart failure: an ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 534-40.
52. Disomma S, Magrini L, Pittoni V, et al. Usefulness of serial assessment of natriuretic peptides in the emergency department for patients with acute decompensated heart failure. Congest Heart Fail. 2008; 14 (Suppl.): 21-4.
53. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. Circulation. 2004; 110: 2168-74.
54. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 997-1003.
55. Omland T. Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. Crit Care Med. 2008; 36 (Suppl.): S17-27.
56. Mueller C. The use of B-type natriuretic peptides in the intensive care unit. Crit Care Med. 2007; 35: 2438-9.
57. de Lemos JA, Hildebrandt P. Amino-terminal pro-B-typer natriuretic peptides: testing in general populations. Am J Cardiol. 2008; 101 (Suppl.): 16A-20A.
58. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. Am J Cardiol. 2008; 101 (Suppl.): 25A-28A.
59. Peacock WF IV, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. N Engl J Med. 2008; 358: 2117-26.
60. Sakhuja R, Green S, Oestreicher EM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. Clin Chem. 2007; 53:412-20.

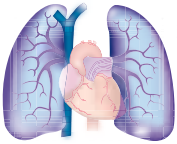
Lista skrótów

ACE	Enzym konwertazy angiotensyny
ADCHF	Ostra dekompensacja przewlekłej niewydolności serca
ANP	Przedsionkowe peptydy natriuretyczne
ARDS	Zespół ostrej stresowej niewydolności oddechowej
BNP	Mózgowe peptydy natriuretyczne (lub typu B)
CABG	Przeszczep bypassu wieńcowego
CAD	Choroba wieńcowa
CK-MB	Kinaza kreatynowa-MB
CNP	Peptydy natriuretyczne typu C
cTn	Troponina sercowa
CV	Współczynnik zmienności
EKG	Elektrokardiogram
ESC	European Society of Cardiology – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
GRACE	Skala Grace (Globalny Rejestr Ostrych Incydentów Wieńcowych)
URL	Górna wartość odniesienia
LEF	Frakcja wyrzutu lewej komory serca
UA	Niestabilna dławica piersiowa
NPV	Negatywna wartość predykcyjna
HF	Niewydolność serca
NSTEACS	Ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST
NSTEMI	Zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST
NT-proBNP	N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B
NYHA	New York Heart Association - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OIT	Oddział Intensywnej Terapii
ACS	Ostry zespół wieńcowy
POChP	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc
PPV	Dodatnia wartość predykcyjna
SOB	Duszność
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
STEMI	Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
TIMI	Tromboliza w przypadku zawału mięśnia sercowego
MI	Zawał mięśnia sercowego

VIDAS®

Panel Badań Pilnych w skutecznym z niespecyficznymi

Ból w klatce piersiowej – Duszność



Drogi oddechowe

- Przyczyny infekcyjne
  - Bakteryjne
  - Wirusowe
- Przyczyny nieinfekcyjne
  - Wykluczenie ZP
  - Inne

Prokalcytonina

VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT

D-Dimer

VIDAS Dimer Exclusion™

* Cztery najczęstsze objawy u pacjentów przyjmowanych na oddziały SOR
Dane pochodzą z Vital and Health Statistics; no 372. Hyattsille, MD: National Center for Health Statistics. 2006.

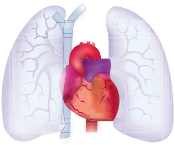
VIDAS mini VIDAS

System diagnostyczny dedykowany pacjentom w stanach zagrożenia życia

rozwiązanie dedykowane Panelowi Badań Pilnych

leczeniu pacjentów SOR objawami

Gorączka – Kaszel*



Serce

Niewydolność serca

NT-proBNP

VIDAS NT-proBNP

Ostry zespół wieńcowy

Troponina I

VIDAS Troponina I Ultra

CK-MB

VIDAS CK-MB

Mioglobina

VIDAS Mioglobina

HF: Niewydolność serca, ACS: Ostry zespół wieńcowy, ZP: Zatorowość płucna

PEŁEN PANEL BADAŃ PILNYCH*

MARKERY SERCOWE	VIDAS Troponin I Ultra VIDAS CK-MB VIDAS Myoglobin VIDAS NT-proBNP	Ref. 30 448 Ref. 30 421 Ref. 30 446 Ref. 30 449
ZAKRZEPICA	VIDAS D-Dimer Exclusion™	Ref. 30 442
INFEKCJE	VIDAS B.R.A.H.M.S PCT	Ref. 30 450
INNE	VIDAS Digoxin VIDAS hCG	Ref. 30 603 Ref. 30 405

* Niektóre z powyższych odczynników nie zostały jeszcze oficjalnie dopuszczone w niektórych krajach. Informacje dotyczące dostępności produktu w Państwa kraju można uzyskać u przedstawiciela firmy bioMérieux.

Twoja pieczątka

Informacje przedstawione w niniejszej broszurze mogą być traktowane wyłącznie jako wskazówki, które jednak w żadnym wypadku nie są wyczerpujące. Firma bioMerieux S.A nie ponosi żadnej odpowiedzialności za postawione diagnozy oraz sposób leczenia zastosowany przez lekarza.

→ Dostępna także:
Praktyczne wskazówki dotyczące interpretacji wartości odcięcia NT-proBNP

→ Dalsze informacje dostępne są na stronie:
www.biomerieux-diagnostics.com/cardiovascular

bioMérieux Polska Sp. z o.o.
ul. Żeromskiego 17
01-822 **Warszawa**
Tel. : 022 569 85 00
Fax : 022 569 85 54
www.biomerieux.pl

www.biomerieux.com

BIOMÉRIEUX

07-09 / 010PL90023A / Niniejszy dokument nie ma mocy prawnej. bioMérieux S.A. zastrzega sobie prawo wprowadzenia zmian w specyfikacjach bez wcześniejszego powiadomienia. BIOMERIEUX, niebieskie logo, Empowering Clinical Decisions, VIDAS i D-Dimer Exclusion są używanymi, zarejestrowanymi i/lub będącymi w trakcie rejestracji znakami towarowymi należącymi do bioMérieux S.A. lub jednego z jego podmiotów zależnych. / bioMérieux SA RCS Lyon 673 620 399 / Zdjęcia: C. GANET, Getty Images / Wydrukowano we Francji / THERA Conseil / RCS Lyon B 398 160 242