

УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” – ШТИП

**ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ
ВИСОКА ЗДРАВСТВЕНА ШКОЛА**



**СТУДИСКА ПРОГРАМА ЗА ДИПЛОМИРАНА СТРУЧНА
МЕДИЦИНСКА СЕСТРА**

специјализирана за интензивно лекување и нега

ТЕМА:

***Анализа на кардиоспецифичните ензими кај
пациентите со коронарна артериска болест***

- СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУД -

Ментор:
проф. д-р Милка Здравковска

Кандидат:
Зехрија Мандак
бр. на индекс 211362

Штип, јуни 2022 год.

Комисија за оценка и одбрана

Ментор: проф. д-р Милка Здравковска

Претседател: проф. д-р Валентина Велковска-Накова

Член: проф. д-р Билјана Илиевска Попоска

Датум на одбрана: 17.06.2022 г.

Благодарница

Најпрво, голема благодарност на моето семејство.

Посебна благодарност сакам да ѝ изразам на мојата менторка проф. д-р Милка Здравковска за несебичната професионална помош и соработка. Сакам да ѝ се заблагодарам на проф. д-р Валентина Велковска-Накова за стручната помош и објавата на мојот труд во медицински весник.

Се заблагодарувам на мојата матична институција ЈЗУ Клиничка болница - Штип, оддел Кардиологија, за секојдневната достапност, прибирање на податоци и професионална статистичка обработка на истите, без кои не би можела да го реализирам мојот труд.

ИЗВАДОК

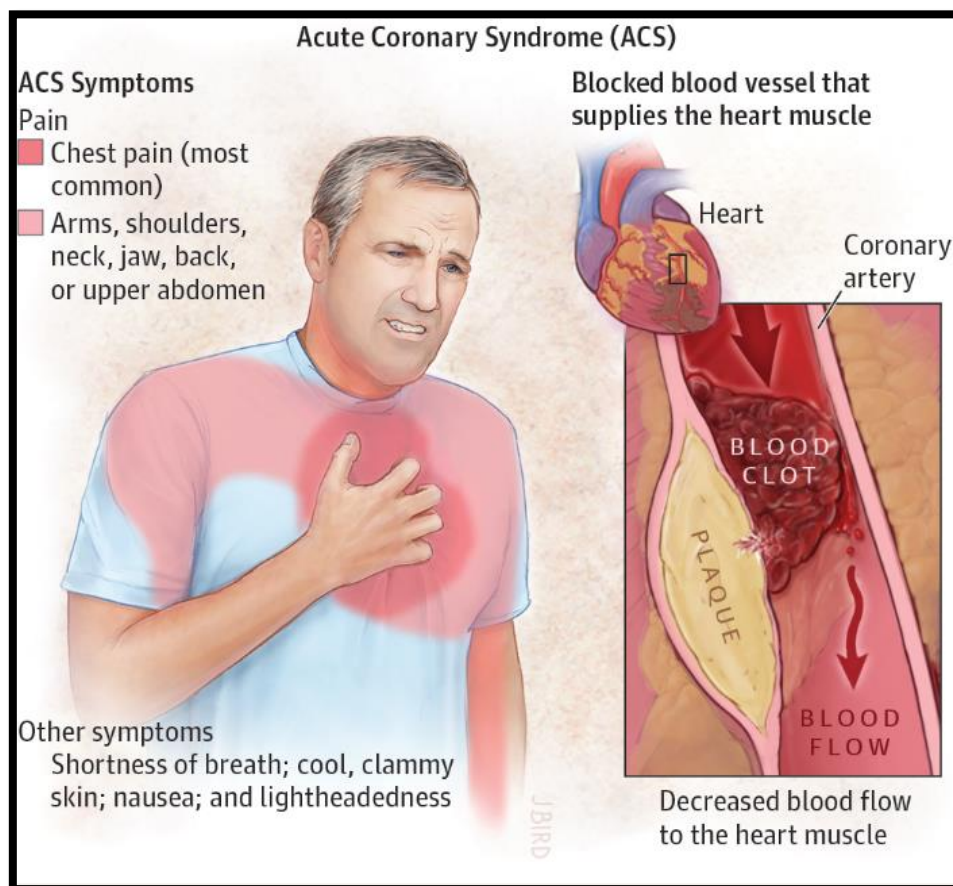
Акутниот коронарен синдром (АКС) е најчеста причина за прием во коронарната интензивна единица. Од вкупниот број на хоспитализирани пациенти евидентирано е дека околу 70% отпаѓаат на пациенти со АКС. И покрај современите дијагностички методи и третман, станува збор за болест со највисок ризик од смрт и неповолни исходи, особено доколку не се делува медицински правилно и навремено. Постоечките упатства од Американскиот колеџ за кардиологија на Американската здравствена организација даваат практични препораки за проценка на ризик кај кардиоваскуларни настани кај општата популација и груба проценка на индивидуалниот ризик. Затоа се поставуваат големи очекувања во идентификацијата и развојот на нови биомаркери за предвидување на кардиоваскуларен ризик. Повеќе од 60 години се користени срцеви биомаркери за дијагноза на акутен миокарден инфаркт (АМИ).

Покачувањето на аспартат трансаминаза (АСТ) кај пациенти со акутен миокарден инфаркт првпат било пријавено од научникот Камен Ет Ал во 1954 год. и тој е првиот срцев биомаркер употребен во клиничка пракса. Но, поради недостаток на специфичноста за миокардна исхемија, АСТ има ограничена употреба како срцев биомаркер. Подоцна биле откриени и биомаркерите креатенин киназа (ЦК) и лактат дехидрогеназа (ЛДХ), кои се покажаа дека се посензитивни и специфични од АСТ. Сепак, специфичноста останала проблематична, особено за пациенти со мускулни заболувања и заболувања на црниот дроб. Следен откриен биомаркер бил ЦК-МБ, идентификуван како молекул кој има висока дијагностичка точност. За жал, сите погоре спомнати биомаркери не се специфични за дијагноза на акутен миокарден инфаркт (АМИ).

Помеѓу различните срцеви биомаркери, кардиоспецифичниот тропонин и натриуретик пептид обезбедуваат најкорисно предвидувачка информација,

правејќи ги многу корисни во ризик спецификацијата и дијагнозата за акутен коронарен синдром, како што е наведено во постоечките упатства. Универзална дефиниција за миокарден инфаркт бара откривање на пораст или пад на цТн (целни тропонин) вредности со најмалку една вредност над 99-та перцентил од горната референтна граница. Неколку клинички студии и состојби на мета-анализа наведуваат дека високото ниво на цТн може да се користи како дијагностичка алатка и како независен прогностички маркер.

Клучни зборови: акутен миокарден инфаркт (АМИ), аспартат трансаминаза (АСТ), креатинин киназа (ЦК), лактат дехидрогеназа (ЛДХ)



Слика 1. Симптоми на акутен коронарен синдром

Figure 1. Symptoms of Acute Coronary Syndrome

ABSTRACT

Acute coronary syndrome is the most common cause of admission to the coronary intensive care unit with the highest risk of death and adverse outcomes and accounts for approximately 70% of all hospital admissions. Patients with acute coronary syndrome are a diverse group in which the severity of the underlying coronary artery disease, its prognosis, and response to treatment vary considerably. Although patients with acute coronary syndrome have made tremendous progress in diagnosing and identifying myocardial ischemia, it still poses a challenge leading to hospitalization of the majority of patients with frequent overestimation of the likelihood of myocardial ischaemia in low-risk patients.

Existing guidelines from the American College of Cardiology provide practical recommendations for assessing the risk of cardiovascular events in the general population and a rough assessment of individual risk. Therefore, high expectations are set in the identification and development of new biomarkers for predicting cardiovascular risk. Cardiac biomarkers have been used for more than 60 years to diagnose acute myocardial infarction (AMI).

Elevated asparagine transaminase (AST) in patients with acute myocardial infarction was first reported by scientist Kamen et al in 1954 and was the first cardiac biomarker used in clinical practice. Later, due to its lack of specificity for myocardial ischaemia, AST had limited use as a cardiac biomarker. In the years that followed, creatine kinase (CC) and lactate dehydrogenase (LDH) were discovered to be more sensitive and specific biomarkers of AST. However, the specificity was problematic, especially for patients with muscle and liver diseases. CK-MB was later identified as a molecule with high diagnostic accuracy. Unfortunately, all of the above (CC, LDH, CC-MB) still did not have specificity for the diagnosis of acute myocardial infarction (AMI). Among the various cardiac biomarkers, cardiospecific troponin and natriuretic peptide provide the most useful predictive information, making them very useful in the risk specification and diagnosis of Acute Coronary Syndrome, as outlined in existing guidelines. The universal definition of myocardial infarction requires the detection of

an increase or decrease in CT values with at least one value above the 99th percentile above the upper reference limit. Several clinical studies and meta-analysis states suggest that high levels of CTT can be used as a diagnostic tool and as an independent prognostic marker.

Keywords: *acute myocardial infarction (AMI), aspartate transaminase (AST), creatinine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH).*

Содржина

Вовед.....	9
1. Акутен коронарен синдром (АКС).....	10
1.1. Патофизиологија.....	12
1.2. Епидемиологија.....	12
1.3. Ризик-фактори.....	13
1.4. Клиничка манифестација.....	14
2. Нестабилна ангина пекторис (АПНС).....	15
2.1. Акутен миокарден инфаркт (АМИ).....	16
2.2. Дијагностицирање на АКС.....	17
3. Кардиоспецифични ензими.....	20
3.1. Индикација за проверка на срцеви ензими.....	20
3.2. Креатин киназа (КК).....	21
3.3. Миоглобин.....	21
3.4. Невроендокрини биомаркери (BNP/NT-pro BNP).....	22
3.5. Тропонин.....	23
3.6. Други наоди.....	25
3.7. Иден развој.....	25
3.8. Иницијален третман.....	25
3.9. Болнички третман.....	26
Цел на трудот.....	28
Материјали и методи.....	29
Резултати и дискусија.....	30
Заклучок.....	36
Користена литература.....	37

ВОВЕД

Коронарната болест во денешно време во развиените земји е една од најголемите причини за смртност. Коронарната артериска болест претставува стеснување на коронарните артерии предизвикано од артеросклероза. Главни ризик-фактори за артеросклероза се високи нивоа на LDL, ниски нивоа на HDL, пушење цигари, хипертензија и дијабетес, кои ја нарушуваат нормалната функција на ендотелот на крвните садови. Тие предизвикуваат нарушување во васкуларниот тонус, нарушување во одржување на антитромботичната површина и во контрола на инфламаторните клетки. Таложењето на липиди доведува до стеснување на артериите т.н. стеноза, која доведува до намалено снабдување на срцевиот мускул со крв и кислород.

Атеросклеротичната плака може да руптурира, плаката доаѓа во контакт со крвотокот и настанува активација и агрегација на тромбоцитите и активација на процесот на коагулација. На тој начин се формира тромб кој може да направи тотална оклузија на крвниот сад т.н. миокарден инфаркт со ST - сегмент елевација (STEMI). Клиничката презентација и исходот зависат од локализацијата, изразеноста и траењето на миокардната исхемија. Неоклузивниот или транзиторно оклузивен тромб најчесто претходат на примарната нестабилна ангина пекторис или Non STEMI (миокарден инфаркт без ST - сегмент елевација), додека постабилниот и оклузивен тромб е најчест кај STEMI (миокарден инфаркт ST - сегмент елевација).

Важно е да се истакне дека многу коронарни артерии се оклудирани без да предизвикаат симптоми или миокарден инфаркт, веројатно заради добро развиената колатерална циркулација во времето на оклузија.

Водечки симптом кај пациентите суспектни за акутен коронарен синдром (АКС) кој индицира дијагностички и терапевтски постапки е градна болка. Срцевите биомаркери заедно со клиничката проценка и 12-канално ЕКГ се дополнуваат во поставувањето на дијагноза, ризик-стратификација и третман на пациентите со сомнеж за акутен коронарен синдром.

До воведување на високосензитивниот тропонин I (Hs TrI), како маркер кој се преферира за дијагностицирање на пациенти со акутен коронарен синдром, бил користен стандардниот тропонин или биомаркерите CPK, CK-MB и LDH. Со воведување на Hs TrI се подобри дијагностицирањето на пациентите со акутен коронарен синдром, со што се зголеми бројот на пациенти со NSTEMI, а се намали бројот на пациенти со APNS кај кои срцевите биомаркери се негативни поради отсуство на некроза.

Ако симптомите и знаците упатуваат на миокардна исхемија, тогаш порастот на Hs TrI во рамките на еден час од појавата на симптомите го докажува постоењето на миокардниот инфаркт. Во случај првичните вредности на тропонинот да не биле високи, се препорачува повторна проверка во рамките од три часа. Доколку се повтори следниот примерок за 6-12 часа од појавата на градната болка и е позитивен (покачени вредности на тропонин), тоа е силен доказ за постоење на акутен коронарен синдром. Со воведување на hsTnI се зголеми докажувањето на миокардната исхемија.

1. АКУТЕН КОРОНАРЕН СИНДРОМ



Слика 2. Акутен коронарен синдром

Figure 2. Accute Coronary Syndrome

Континуитет на еден ист процес што се карактеризира со руптура на плака, проследена со интермитентни или ненадејна редукција на коронарниот крвен проток е состојба која влегува во рамките на акутен коронарен синдром (АКС). При руптурирање на ранливата плака, кај пациентите се јавува исхемично непријатно чувство (градна болка) како резултат на намалувањето на протокот низ зафатената епикардна коронарна артерија. Намалувањето на протокот може да биде предизвикано од целосно оклузивен тромб или нецелосно оклузивен тромб.

Пациентите со исхемично непријатно чувство (градна болка) може да имаат или да немаат ST-сегмент елевација при направено ЕКГ. Најголем дел од пациентите со ST-сегмент елевација на крајот развиваат Q забец на ЕКГ, мал дел од нив не развиваат Q забец и за нив велиме дека имаат миокарден инфаркт (МИ) без Q забец.

Доколку вредноста на тропонините е нормална по помалку од 4 часа од појавата на градната болка, тоа не ја намалува веројатноста за постоење на акутен коронарен синдром (АКС). Доколку се повтори следниот примерок во рок од 6 до 12 часа од појавата на градната болка и е позитивен (покачени вредности) на тропонин, тогаш тоа е силен доказ за постоењето на акутен коронарен синдром (АКС).

Акутниот коронарен синдром е поделен на:

- Нестабилна ангина (АПНС);
- Миокарден инфаркт (МИ)
 - со ST - сегмент елевација
 - без ST - сегмент елевација.

Дијагнозата се базира на интегративен период кој опфаќа клиничка презентација (симптоми и знаци), 12-канален електрокардиограм (ЕКГ) и срцев специфичен биомаркер - тропонин.

1.1. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Главниот патофизиолошки механизам кој стои зад појавата на АКС е руптура или ерозија на атеросклеротичната плака, со што започнува процесот на активација на плаката и агрегација на тромбоцитите. Понатаму, со активација на тромбоцитите се ослободуваат инфламаторни и митогени супстанции, со што се нарушува ендотелот и доаѓа со појава на ендотелна дисфункција во делот каде што плаката е руптурирана или ерудирена. Овој дисфункционален ендотел повеќе ги нема способностите на стабилизатор на тромбоцитите, односно оној што со ослободување на простациклини и азотен моноксид ќе ја спречува активацијата и агрегацијата на тромбоцитите како одговор на васкуларна повреда. Овој процес на активација на тромбоцитите е динамичен, во кој се сменуваат епизоди на формирање на тромб и негова фрагментација, на чиешто изразеност и траење влијаат локални и системски циркулаторни фактори.

Создадениот тромб доведува до ограничување или прекин на протокот низ коронарната артерија дистално од местото на формирање, а симптомите се јавуваат кога заради тоа ќе се појави ненадеен дисбаланс меѓу потребите за кислород и способноста за негов дотур. Во патофизиологијата на акутниот коронарен синдром (АКС) може да стои и фокален или дифузен спазам на нормални или атеросклеротично променети коронарни артерии кои имаат хиперреактивна васкуларна мазна мускулатура, кој е главно предизвикан од вазоконстрикторни стимули.

1.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Брзиот начин на живот, неправилната исхрана, урбанизацијата и индустријализацијата, социоекономските услови на живот доведуваат до најголеми промени во начинот на живеење којшто придонесува за негативен одраз на здравјето на луѓето. Податоците според СЗО покажуваат дека има и намалување на границата за смрт при овие заболувања и тоа дека најзасегнати

се луѓето во зрела возраст помеѓу 40 и 50 години. Ризикот од заболување од оваа болест се зголемува со зголемување на возраста.

1.3. РИЗИК-ФАКТОРИ

Ризик-факторите се состојби кои доминираат не само во определен период од животот на индивидуата, туку нивното делување започнува уште од раната возраст и најчесто ризик-факторите доведуваат до развивање на заболување кај населението во иднина.

Ризик-фактори кои доведуваат до појава на АКС се:

- *Артериска хипертензија* – Се поврзува со зголемен ризик за несакани коронарни настани поради коронарна атеросклероза или мозочен удар. Хипертрофијата на левата комора како резултат на постојаниот висок крвен притисок ја влошува исхемијата;
- *Пушење* – Го засилува процесот на атеросклерозата и кај двата пола и на секоја возраст и го зголемува ризикот за тромбоза, нестабилност на наслaгите, миокарден инфаркт и смрт. Освен тоа, ја влошува ангината со зголемување на потребите за кислород на миокардот и со намалување на снабденоста со кислород;
- *Зголемено ниво на холестеролот LDL* – Тој транспортира 70% од вкупниот холестерол и останува основниот главен причинител на КАБ;
- *Намалено ниво на холестеролот HDL* – Независен ризик-фактор како што е дијабетесот;
- *Зголемено ниво на триглицеридите*;
- *Фамилијарна предиспозиција* – Коронарна болест на срцето/ инфаркт кај членови од семејството под 55-годишна возраст кај мажи и под 65 години кај жени;
- *Дијабетес мелитус*;
- *Намалена физичка активност*;
- *Прекумерна телесна тежина, обезитас*;

- *Психоемоционален стрес* – Адренергичните стимулации ја зголемуваат кислородната потреба на миокардот, предизвикуваат спазам на коронарните артерии и го нарушува процесот на коагулација.

Инциденцата за АКС кај жените во периодот пред менопаузата е многу мала. Сепак по менопаузата се зголемуваат атерогените фактори на ризик, а стапката на клинички коронарни настани се зголемува и се приближува до стапката кај мажите.

Ризик-факторите најчесто делуваат заедно, а не поединечно и на таков начин полесно предизвикуваат АКС кај населението, отколку кога делува само еден ризик-фактор.

1.4. КЛИНИЧКА МАНИФЕСТАЦИЈА

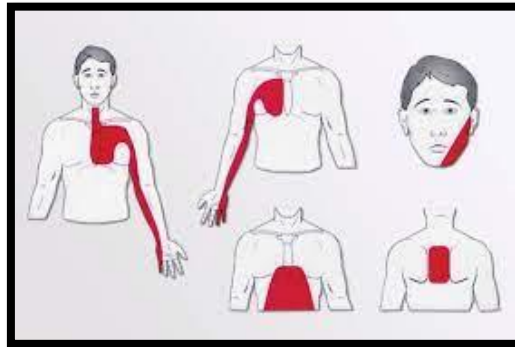
Најкарактеристичен симптом е ангинозната болка која ги има следниве карактеристики:

1. Пролонгирана во траење повеќе од 20 минути, која се јавува во мирување;
2. Нова ангинозна болка (*de novo*) – класа II или класа III според класификацијата на канадското кардиоваскуларно здружение (CCS-класификација);
3. Влошување на претходно стабилна ангина пекторис – класа III според CCS-класификацијата (болката која се зголемува, *кренендо*);
4. Ангинозна болка по миокарден инфаркт.

Болката најчесто е локализирана ретростернално, може да биде и како чувство на тежина на предната страна од градниот кош. Болката може да пропагира кон левата рака, двете подлактици, долната вилица или пак да се рефлектира по грбот меѓу двете плешки.

Болката најчесто е интермитентна со смирување и повторно јавување по одредено време. Може да се присутни и дополнителни симптоми како: препотување, мачнина, гадење, повраќање, диспнеа и синкопа.

Атипична градна болка најчесто се јавува кај пациенти од женскиот пол, возрасни и оние со дијабетес, хронична бубрежна слабост и деменција. Миокардната исхемија може да биде причина на болка доколку се јавува или влошува при напор и поминува во мирување.



Слика 3. Можна локација на болка при МИ

Figure 3. Possible location of pain during MI

2. НЕСТАБИЛНА АНГИНА ПЕКТОРИС (АПНС)

Нестабилна ангина пекторис (АПНС) се дефинира како миокардна исхемија (акутен коронарен синдром - АКС) чиј интензитет и траење не се доволно изразени за да предизвика миокардна некроза. Кај пациентите со АПНС не доаѓа до ST - сегмент елевација на електрокардиограмот, туку се манифестира со ST - сегмент депресија и промени на Т-бранот. Со воведувањето на новиот високосензитивен тропонин како лабораториски показател се зголеми детекцијата на миокардниот инфаркт за разлика од претходно користениот обичен тропонин или срцеви специфични ензими како СРК, СК-МВ и LDH. Со тоа се намалува бројот на недијагностицирани случаи на нестабилна ангина пекторис.

Ангинозната болка е иста по локализација и карактер како и кај стабилната ангина пекторис, но интензитетот е појак и може да трае подолго (до 30 минути). Најчесто болката не поминува по земање на една таблета нитроглицерин, па болниот мора да земе уште една лингвалета. Болката во

градите најчесто е проследена со препотување, малаксаност и чувство на блиска смрт. Може да се јави срцебиење, гадење, повраќање, несвестица. Ангинозните тегоби се јавуваат и при најмал напор или во мирување, а понекогаш тегобите го будат пациентот во текот на ноќта.

2.1. АКУТЕН МИОКАРДЕН ИНФАРКТ (АМИ)

Акутен миокарден инфаркт (АМИ) е честа состојба и е најчеста причина за смртност од кардиоваскуларни заболувања (КВЗ). Студиите во Велика Британија покажуваат дека половина од луѓето кои имаат миокарден инфаркт (МИ) умираат во првите 28 дена од настанување на инфарктот, од кои три четвртини умираат во првите 24 часа. Миокарден инфаркт претставува умирање на срцевите мускулни клетки на срцето поради недостаток на кислород предизвикано од целосна оклузија на некоја од коронарните артерии. Срцевиот мускул има потреба постојано да биде снабден со крв богата со кислород. Коронарните артерии кои го исхрануваат срцевиот мускул се стеснуваат доколку постои коронарна артериска болест. Низ стеснетите крвни садови не може да помине доволно количество на крв.



Слика 4. Класификација на АКС според ЕКГ манифестација и срцеви биохемиски маркери

Figure 4. AKS Classification according to ECG manifestation and cardiac biochemical markers

Миокарден инфаркт без ST-сегмент елевација (НСТЕМИ) ги има сите клинички манифестации како АПНС, но претставува акутен процес на миокардна исхемија чиј интензитет и траење е доволно изразен за да предизвика миокардна некроза. Кај пациентите со НСТЕМИ не доаѓа до појава на ST-сегмент елевација на првиот ЕКГ, туку се манифестира со ST-сегмент депресија и промени на Т-бранот. Кај повеќето од нив не доаѓа до појава на нови Q запци на ЕКГ, при што најчесто се дијагностицираат како не-Q (non-Q) миокардни инфаркти. Кај пациентите со НСТЕМИ срцевите маркери на срцевата некроза се покачени доволно за да се исполнат критериумите потребни за дијагностицирање на МИ.

Миокарден инфаркт со СТЕМИ елевација претставува миокарден инфаркт со ST-сегмент елевација која најчесто е перзистентна. Сите СТЕМИ-пациенти, согласно со дефиницијата за миокарден инфаркт, имаат исхемија на миокардот придружена со некроза. Повеќето СТЕМИ-пациенти се со перзистентна ST-сегмент елевација на ЕКГ, покачени биомаркери и прогресија на миокардниот инфаркт со создавање на Q запец. Клучна за успешниот третман за СТЕМИ-пациентите е навремена дијагноза. Важно место во дијагнозата зазема 12-каналниот електрокардиограм преку кој навреме треба да се дијагностицираат и потоа да се третираат пациентите со СТЕМИ. Навременото давање помош кај овие пациенти ја прави разликата помеѓу разликата и смртта.

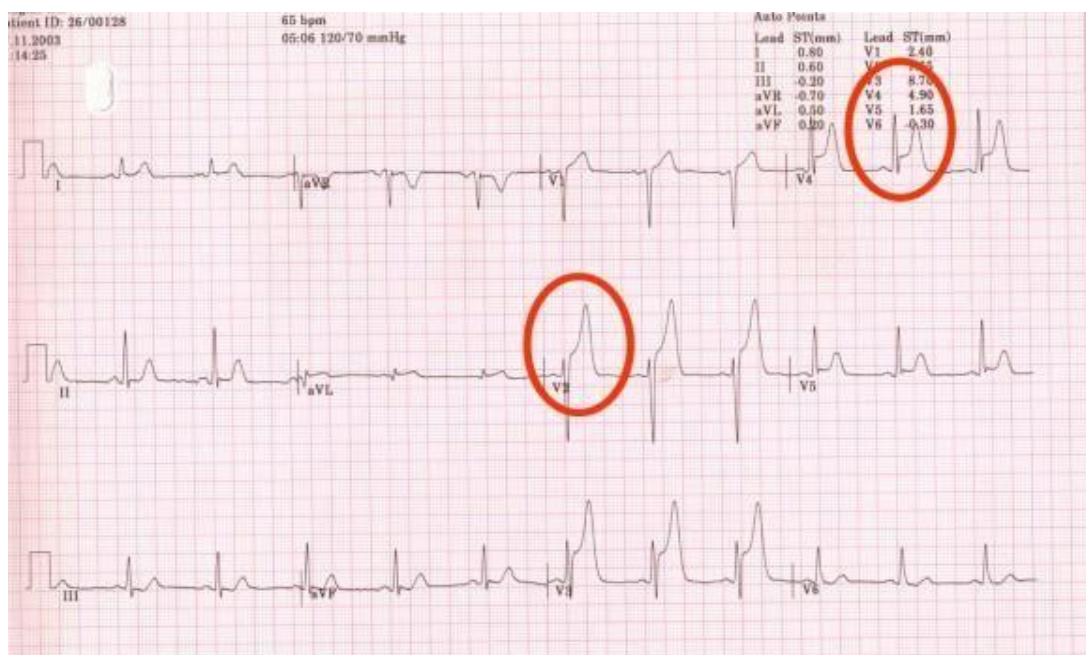
2.2. ДИЈАГНОСТИЦИРАЊЕ НА АКС

За да се дијагностицира АКС потребно е да се направат неколку медицински иследувања.

1. *Физикален преглед* - По земаната анамнеза од страна на лекарот за актуелната состојба на пациентот се зема детална анамнеза и за болката, локација и кога се појавила, каква е болката, колку време трае, дали се шири некаде и сл. Многу пациенти со МИ-СТЕМИ имаат нормален пулс и крвен притисок во првиот час од болката, додека четвртина од пациентите со антериорен инфаркт

имаат тахикардија и/или хипертензија (заради хиперактивноста на симпатичкиот нервен систем). Една половина од пациентите со инфаркт на долниот ѕид на миокардот имаат брадикардија и/или хипотензија (заради парасимпатичка хиперактивност). Артерискиот притисок е променлив и кај многу пациенти со трансмурален инфаркт систолниот притисок опаѓа за околу 10-15 ммХг во однос на состојбата пред инфарктот.

2. *ЕКГ* – Со ЕКГ се гледа дали има ST-сегмент елевација и може да се види во кој дел од срцето е настанат инфарктот, а исто така ќе се види дали постојат и други типови на нарушувања. Мал дел од пациентите кои на почетокот имале ST-сегмент елевација нема да развијат Q забец, во случај кога опструктивниот тромб не ја затвора целосно артеријата, опструкцијата е транзиторна или постои богата колатерална мрежа.



Слика 5. Промени на ST-сегмент

Figure 5. Changes in ST-segment

3. *Лабораториски анализи* – Во крвта ќе се испитаат ензими кои нормално се наоѓаат во срцевите клетки и кои се важни за функционирање на мускулната клетка. Кога мускулната клетка се оштетува доаѓа до ослободување на овие ензими надвор во циркулацијата. Покачените вредности на тропонин и СК-МВ се знаци кои покажуваат висока веројатност дека се работи за АКС. Тропонините се ензими кои се наоѓаат во срцевата мускулна клетка, тие се ослободуваат од неа кога има оштетување поради исхемија.
4. *Ехокардиографија (ЕХОКГ)* – Во секоја ургентна амбуланта треба да постои апарат за ЕХОКГ со кој се гледаат абнормалности во движењето на ѕидовите на срцето, може и да се види дали има стара лузна на миокардот, може да се открие инфаркт на десна комора, перикарден излив, тромб во лева комора, вентрикуларна аневризма. ЕХОКГ е корисна метода за откривање на руптура на вентрикуларниот септум и митрална регургитација кои се сериозни компликации на МИ. Со ЕХОКГ може да се донесат одлуки поврзани со третманот, како на пример дали пациентот треба да прима терапија за реперфузија (фибринолитичка терапија или перкутана коронарна интервенција - ПКИ). Ехокардиографската проценка на функцијата на левата комора е корисна за прогнозирање.
5. *Магнетна резонанца (МР)* – Миокарден инфаркт може прецизно да се открие со визуелизација со срцева магнетна резонанца. Се дава стандарден агенс за визуелизација (гадолиниум) и по десет минути се врши визуелизацијата. Малку гадолиниум влегува во нормалниот миокард каде што има тесно збиени миоцити, протвора во проширената внатрешноклеточна регија на инфарктната зона, во зоната на инфарктот се појавува светол сигнал во голем контраст со темните предели на нормалниот миокард.

3. КАРДИОСПЕЦИФИЧНИ ЕНЗИМИ

Срцевите ензими познати како срцевиби маркери вклучувајќи миоглобулин, тропонин и креатинин киназа. Историски, лактат дехидрогеназа (LDH),се употребува но како неспецифичен. Срцевите ензими се ослободуваат во циркулацијата кога се случува некроза на миокардот. Срцевите биомаркери треба да се мерат кај сите пациенти кај кои е присутна градна болка, како дел од симптомите за акутен коронарен синдром (АКС). Елевацијата на срцевите ензими треба да се интерпретира во контекст со клиничката слика и ЕКГ- наодот.

Срцевите тропонини Т и I се водечки маркери за миокардниот инфаркт, тие се највисоко сензитивни и специфични за дијагностицирањето на пациентите со акутен миокарден инфаркт.

Пациенти со негативни срцеви биомаркери во рок од 6 часа од почетокот на симптомите коишто се содржат во АКС треба да се повторат во временски интервал од 12 часа по почетокот на симптомите. Високото ниво на покачени ензими во циркулацијата има тенденција да се појави порано и честопати се повисоки и по успешната тромболитичка терапија.

3.1. ИНДИКАЦИЈА ЗА ПРОВЕРКА НА СРЦЕВИТЕ ЕНЗИМИ

- Секој пациент со можност за постоење на АКС.
- Рутински перкутана коронарна интервенција (ПЦИ).
- Рутински хируршка реваскулизација (коронарен артериски бајпас).

3.2. КРЕАТИН КИНАЗА (ЦК)

Креатин киназа – познат уште како креатин фосфокиназа (ЦФК) е ензим од мускулите кој постои во изоензимите МБ. МБ типот е специфичен за миокардните клетки, додека ММ и ББ се специфични за скелетните мускули и мозочното ткиво. Нивото на ЦК се зголемува приближно 3 до 4 часа по миокардниот инфаркт, и останува покачено 3 до 4 дена. Ова го прави корисен за детекција на реинфаркт во прозорот од 3 до 10 дена по првичниот инфаркт. Тропонинот останува покачен до 10 дена правејќи го помалку корисен за таа цел. ЦК-МБ нивото се зголемува во рамките на 3 до 12 часа од почетокот на градната болка, го достигнува врвот во рамките на 24 часа и се враќа на почетокот по 48 до 72 часа. Сензитивноста и специфичноста не се високи како кај нивото на тропонинот.

3.3. МИОГЛОБОЛИН

Миоглоболинот се ослободува во циркулацијата со кое било оштетување на мускулното ткиво, вклучувајќи и миокардна некроза. Бидејќи скелетните мускули содржат миоглоболин, овие параметри се поприлично неспецифични за миокарден инфаркт. Придобивката во миоглоболинот е во тоа што го детектира зголемувањето коешто се гледа по 30 минути, по случувањето на повредата, за разлика од тропонинот и креатин киназата кај кој се детектира помеѓу 3 до 4 часа. Миоглоболинот е високосензитивен, но слабо специфичен. Може да се користи за рана детекција на инфаркт.

3.4. НЕВРОЕНДОКРИНИ БИОМАРКЕРИ (BNP/NT-pro BNP)

Б-тип натриуретичен пептит (BNP) е хормон кој се ослободува од преткоморните и коморните кардиомиоцити како одговор на срцевиот стрес или истегнување и вентрикуларна дисфункција. Следејќи ја неговата синтеза proBNP прекурсорот се расцепува во активен BNP хормон и неактивен прохормон, NT-proBNP.

Физиолошката функција на BNP вклучува вазоделатација, натриуреза и инхибиција на ренин – ангиотензин – алдостерон систем (РААС). По епизоди на АКС има покачување на BNP и NT - pro BNP, и според научникот Niu et al, покаченото ниво на BNP е поврзано со тежината на миокардниот инфаркт.

Други состојби како срцева слабост, пулмонална емболија и бубрежна инсуфициенција исто така го зголемуваат нивото на BNP- NT-proBNP, и затоа тие не можат да се употребуваат како дијагностички маркер за пациенти со АКС. Неколку студии ја демонстрираат прогностичката вредност на BNP и NT-proBNP кај пациенти со миокарден инфаркт – плазма NT-proBNP, измерени 48 до 96 часа по акутен миокарден инфаркт, независно од тоа е предвидена лево вертикуларна функција и една година преживување. Повисоката основна линија на концентрација на BNP беа независно поврзани со смртност, стапки од срцева слабост и смрт. BNP и NT-proBNP беа подобри во предвидувањето на кардиоваскуларните случувања отколку тромболизата во миокардниот инфаркт (TIMI) или глобалниот регистер на акутни коронарни настани на ризикот (GRACE). Комбинирањето на NT-proBNP и TIMI или GRACE резултатот не го подобри значително предвидувањето на ризикот од краткотрајна смрт и предвидувачката вредност на NT-proBNP се покажа како независна.

3.5. ТРОПОНИН

Ензимите тропонин I и тропонин T се нормални протеини коишто се важни за контрактилната апаратура на срцевите миоцити. Протеините се ослободуваат во циркулацијата помеѓу 3 и 4 часа по миокардниот инфаркт и остануваат забележителни 10 дена понатаму. Овој долг полуживот дозволува доцна дијагноза на миокардниот инфаркт, но истовремено го прави потешко детектирањето на реинфарктот како што се случува во акутната инстент тромбоза по перкутната коронарна интервенција (ПЦИ).

Има бројни причини за покачување на тропонинот кои не се поврзани со миокардниот инфаркт, но сепак тропонин елевацијата е посензитивна отколку миоглобинин и дури креатенин киназата.

Срцевиот тропонин I и T ги помести миоглобинот и креатин киназата како претпочитани маркери за миокардна повреда. Сепак, со несигурност и прашања останува вредноста на високосензитивните срцеви тропонин анализи, вклучувајќи ја и нивната најдобра клиничка употреба. Тропонинот е протеин кој се ослободува од миоцитите кога се случува иреверзибилна миокардна повреда. Тој е високоспецифичен за срцевото ткиво и прецизна дијагноза на миокарден инфаркт со историја на исхемична болка и ЕКГ промени кој ја рефлектира исхемијата. Нивото на покачен срцев тропонин зависи од големината на инфарктот, со што се обезбедува индикатор за прогноза по инфарктот.

- Срцевиот тропонин I и T се високосензитивни за срцевата повреда. Тропонин I и T се со еднаква клиничка вредност.

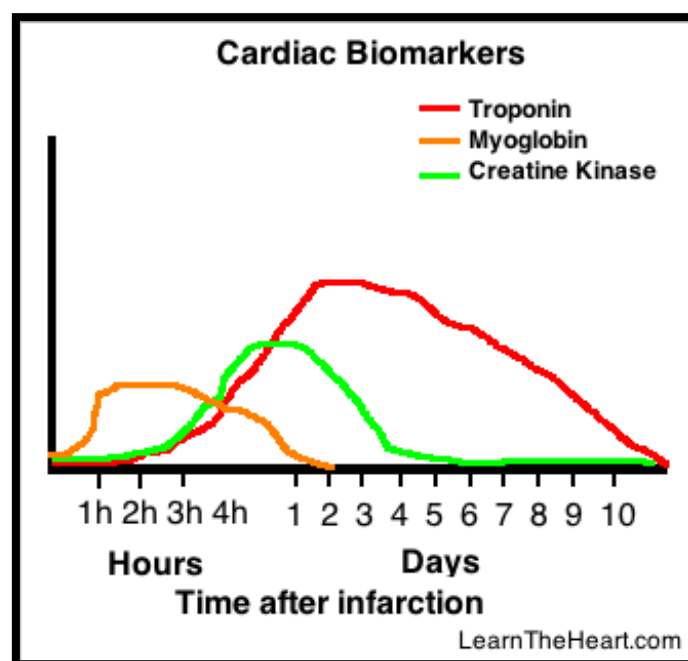
- Нивото во серумот се зголемува во рамките на 3 до 12 часа од почетокот на градната болка, го достигнува врвот за 24 до 48 часа и се враќа до основната завршна линија за 5 до 14 денови. Нивото на тропонинот не може да се открие

6 часа по почетокот на повредата на миокардните клетки. Најсензитивен ран маркер за миокарден инфаркт е миоглоблинот.

- Нивото на тропонинот треба да се мери на почетокот и повторно 10 до 12 часа по почетокот на симптомите. Кога со несигурност може да се каже за почеток на симптомите, тропонинот би требало да се мери по 12 часа од презентацијата.

- Ризикот од смрт од акутен коронарен синдром е директно поврзан со нивото на тропонинот и пациентите со недетектирачки тропонин имаат добра краткорочна прогноза.

- Покаченото ниво на тропонин може да се појави и кај пациенти без акутен коронарен синдром и се поврзани со негативни исходи во други клинички ситуации, вклучувајќи и конгестивна срцева слабост, сепса, акутна пулмонална емболија и хронична бубрежна болест. Други срцеви причини вклучувајќи ги и дисекција на аорта.



Слика 6. Време на раст на срцеви биомаркери по МИ

Figure 6. Time of elevation on cardiac biomarkers after MI

3.6. ДРУГИ НАОДИ

- Леукоцитоза може да се види во рамките на неколку часа по акутниот миокарден инфаркт. Таа се зголемува во рок од 2 до 4 дена и се враќа во нормала во рамките на 1 недела.
- Пациенти без биохемиски доказ за миокардна некроза, но со покачен C – Reactive protein (CRP) се со зголемен ризик за последователни исхемични настани.
- Еритроцитната седиментација стапка ЕРС се зголемува, референтните гранични вредности во рамките на 3 дена и останува покачена со недели.

3.7. ИДЕН РАЗВОЈ

Постојат голем број на биомаркери кои се во процес на иследување, но ниту еден не е тестиран и докажан дека предупредува за исходот од терапевската интервенција. Иако некои имаат подобро предвидување во исходот кај акутен коронарен инфаркт, ниту еден не е демонстриран за да го предвиди исходот на одредена терапија или стратегија за менаџирање.

3.8. ИНИЦИЈАЛЕН ТРЕТМАН

Цел на третманот на пациентите со АКС се: превенирање и намалување на смртноста, ограничување на миокардното оштетување, намалување на стресот кај пациентите и да се одржи квалитетот на животот понатаму. Пациентите со градна болка и ST-сегмент елевација треба да се транспортираат со возило на итна медицинска помош кое е опремено со

опрема за реанимација, дефибрилатор и обучен медицински персонал. Прехоспиталната нега вклучува ЕКГ мониторинг, поставување на венска линија и кај сите пациенти со СТЕМИ се дава аспирин (160-325 мг) да изцвака освен ако не постои контраиндикација. При континуирана градна болка се дава нитроглицерин (лингвалета или спреј). Ако на ЕКГ се докаже АКС добро е да се даде прехоспитална фибринолитичка терапија, во услови кога е добро организирана, едуцирана и опремена итна медицинска помош. Пациентите треба што поскоро да стигнат до кардиолошкиот центар и треба да се запази факторот време: од дома до фибринолиза да не е повеќе од 30 минути и од дома до ПКИ да не помине повеќе од 90 минути. Рана грижа – се однесува на што побрзо започнување на реперфузионата терапија за да се ограничи големината на инфарктот и лекување на раните компликации како: аритмии (вентрикуларна фибрилација), новонастанат срцев блок, срцева слабост, кардиоген шок. Последователна грижа – се однесува на доцните компликации. Проценка на ризикот и превенција – на прогресијата на КАБ, нов инфаркт, срцева слабост и смрт.

3.9. БОЛНИЧКИ ТРЕТМАН

Ослободување од болка, вознемиреност и диспнеа

- *Кислород* – Треба да се даде од 2-4 Л/мин. Преку назална сонда или маска, особено кај пациентите со срцева слабост или шок, и кај пациентите кај кои сатурацијата е под 90 %.

- *Аналгетична и анксиолитична терапија* – Се дава морфин интравенски 2-4 мг на временски интервал од 5 минути додека да се смири болката. Морфинот може да предизвика гадење, повраќање, брадикардија, хипотензија и депресија на центарот за дишење. Анксиолитична терапија се дава кај пациенти со нагласена анксиозност (појава на 58 апстиненцијален синдром кај пушачи или алкохоличари, пациенти недоволно информирани за болеста, чувство на страв), кај пациенти со компликации придружени со агитација и кај пациенти со анксиозност предизвикана од медикаменти (антиаритмици).

- *Нитроглицерин* – Се дава лингвалета или спреј кои можат да се повторат до три пати. Ако и потоа не се смири се дава нитроглицерин интравенски кај пациенти со систолен притисок не помал од 90 ммХг. Истиот не се дава кај пациенти со изразена брадикардија со < 50 удари во минута и ако има сомнеж за СТЕМИ на десна комора.

- *Аспирин* – Во доза од 160-325 мг да соцвака, освен ако не постои контраиндикација.

- *Бета-блокатори* – Треба да се дадат кај сите пациенти во раната фаза, ако нема контраиндикации за нивна примена, без оглед на дадената фибринолитичка терапија или ПКИ. Бета-блокатор се дава и ако има пациентот тахиаритмија или хипертензија.

- *Клопидогрел*.

- *Реперфузиона терапија* – Подразбира воведување терапевтски мерки коишто за цел имаат воспоставување на крвен проток во оклудираната коронарна артерија одговорна за инфарктот. Во реперфузиона терапија спаѓаат: фибринолиза, перкутана коронарна интервенција (ПКИ) и артериски коронарен бајпас (АЦБП).



Слика 7. Кардиопулмонална ресусцитација
Figure 7. Cardio Respiratory Resuscitation – CPR

Цел на трудот

Примарната цел на овој труд е да се споредат специфичните и неспецифичните срцеви ензими кај пациенти со акутен коронарен синдром (АКС) и оние со селективна коронарна ангиографија. Втората цел е да се оцени врската помеѓу различните резултати и нивоата на срцевите ензими.

Материјали и методи

Ретроспективно беа анализирани 270 пациенти, 94 случаи со акутен коронарен синдром и 176 пациенти со селективна коронарна ангиографија (SCA). Кај сите пациенти беа измерени нивоата на серумските ензими на миокардот (креатин фосфокиназа (CK), аспартат аминотрансфераза (AST), лактат дехидрогеназа (LDH)) и воспалителни маркери (С-реактивен протеин и бели крвни зрнца). Сите пациенти беа доставени на коронарна ангиографија и исходите беа анализирани.

Статистички анализи: Независен Т-тест беше користен за споредба на анализираниите варијабли помеѓу групите. Спермановата корелација беше искористена за корелација на исходите со анализираниите варијабли. GLM-Univariate анализи беа користени за да се оцени влијанието на независните променливи врз исходот на зависната варијабла од коронарната ангиографија. За статистичка значајност се користеше $\text{стр} < 0,05$.

Резултати и дискусија

Од 94 пациенти со ACSy, 56 (59, 6%) пациенти примија најмалку еден стент на коронарна артерија, 27 (28,7%) биле упатени на кардиохирургија за аорта- коронарен бајпас, а 11 (11,7%) починале. Од 176 пациенти со селективна коронарографија, 46 (26,1%) добиле најмалку еден стент на коронарна артерија, 24 (13,6%) пациенти биле упатени на аорта-коронарен бајпас, 106 (60,2%) пациенти биле без значајни коронарни плаки и биле отпуштени со третман со лекови без егзитуси. Пациентите со ACSy имале значително повисоки нивоа на тропонин, AST, CK и LDH во споредба со оние во групата на пациенти со селективна коронарографија. Просечните вредности на CK-MB, CRP и периферни бели клетки не беа значително различни кај пациенти со ACSy во однос на пациенти со селективна коронарографија.

Беше пронајдена статистички значајна позитивна корелација помеѓу настанот на ACSy и вредностите на тропонин, AST, CK и CK-MB. Коефициентот на корелација беше силен за тропонин и слаб кај другите ензими. Користејќи го општиот линеарен модел-универзитетна процедура, само возраста има статистички значаен ефект врз коронарно ангиографскиот исход.

Акутните коронарни синдроми (ACSy) сè уште се водечка причина за смртност, така што раното препознавање е многу важно. Овој синдром вклучува: нестабилна ангина пекторис, ST-elevation миокарден инфаркт (STEMI) и не-ST елевација миокарден инфаркт (NSTEMI). Познато е дека тие се поврзани со покачени серумски нивоа на миокардни ензими: тропонин, вкупна креатин фосфокиназа (CK), миокарден изоензим на CK (CK-MB), аспартат аминотрансфераза (AST) и лактат дехидрогеназа (LDH). Всушност, еден од дијагностичките параметри на ACSy е порастот на срцевите ензими во крвта.

Некрозата на миокардот за време на ACSy2 открива зголемување на воспалителни маркери, како што се Ц-реактивен протеин (CRP)^{3, 4, 5}, фибриноген, број на периферни бели крвни клетки (WBC) ^{6, 7} и стапка на седиментација на еритроцитите (ESR) ⁸.

Проценката на срцевите маркери игра важна улога во откривањето на ACSy кога историјата на пациентот и ЕКГ се недијагностички или двосмислени. Но, срцевите ензими може да се зголемат кај неисхемични срцеви заболувања, и освен кај срцевите заболувања, на пример: срцева траума, акутна ревматична треска, конгестивна срцева слабост, краен стадиум на бубрежна инсуфициенција, миокардитис/перикардитис.

Веќе е познато дека пациентите со акутна или хронична коронарна болест имаат повисоки кардио-специфични и инфламаторни маркери од здравите индивидуи, но дали овие маркери се разликуваат во подгрупата на пациенти на кои им била потребна итна или селективна коронарна ангиографија?

Оваа статија ги анализираше кардиоспецифичните и неспецифичните ензими кај пациенти со ACSy и оние без критериуми за ACSy, но со болка во градниот кош или ЕКГ промени поради што беше извршена селективна коронарна ангиографија. Исто така, вредностите на маркерите беа во корелација со исходот на пациентите по коронарната ангиографија.

Ретроспективно беа анализирани 270 пациенти, 94 случаи со ACSy и 176 пациенти со селективна коронарна ангиографија. Сите пациенти беа прегледани и третирали на Одделот за кардиологија, Клиничката болница во Штип, РС Македонија. Пациентите презентирани со критериуми за ACSy беа итно хоспитализирани и беше направена коронарна ангиографија. Елективна коронарна ангиографија е направена кај пациенти без критериуми за ACSy и кај оние со позитивен коронарен стрес тест. Детална медицинска историја, физички преглед, електрокардиограм, хематолошки и биохемиски скрининг беше извршена кај сите пациенти за време на хоспитализацијата. Кај сите пациенти, нивоа на миокарден серумски ензими (креатин фосфокиназа (CK), аспартат

аминотрансфераза (AST), лактат дехидрогеназа (LDH)), воспалителни маркери (С-реактивен протеин и бели крвни зрнца), липидни параметри, гликемија, креатинин и уреа во крвта беа измерени. Беа забележани претходна историја и други коморбидитети. Сите пациенти беа доставени на коронарна ангиографија и исходите беа анализирани.

Резултати: Од 270 пациенти, 177 (65,6%) биле од машки пол. Пациентите беа поделени во 2 групи: 94 пациенти со критериуми за ACSy и 176 пациенти без ACSy, но со индикација за елективна коронарна ангиографија. Немаше статистички значајна разлика во полот, возраста и навиките за пушење помеѓу двете групи (табела 1). Инциденцата на дислипидемија и артериска хипертензија исто така не беа различни помеѓу групите.

Од 94 пациенти со ACSy, 27 (28,7%) биле упатени на кардиохирургија за аорта-коронарен байпас. Починале 11 (11,7%) пациенти, 4 жени и 7 мажи. Останатите 56 (59,6%) пациенти примиле најмалку еден стент за коронарна артерија.

Од 176 елективни коронарографи, 24 (13,6%) пациенти биле упатени на аорта-коронарен байпас. Немаше смртност кај оваа група пациенти. Сто и шест (60,2%) пациенти биле без значајни коронарни плаки и биле отпуштени со третман со лекови. Останатите 46 (26,1%) примиле најмалку еден стент за коронарна артерија.

Пациентите со ACSy имале значително повисоки нивоа на тропонин, AST, CK и LDH во споредба со пациентите од другата група. Немаше статистички значајна разлика во средните вредности на CK-MB, иако р-вредноста беше блиску до статистичка значајност. Просечните вредности на CRP и периферните WBC не беа значително различни кај пациенти со ACSy отколку кај пациенти со SCA (табела 1).

Беше пронајдена статистички значајна позитивна корелација помеѓу настанот ACSy и вредностите на тропонин, AST, CK и CKMB ($r=0,513$, $p<0,01$; $r=0,234$, $p<0,05$; $r=0,214$, $p<0,05$; $r=0,254$, $p<0,05$). Коефициентот на корелација

беше силен за тропонин и слаб кај другите ензими. Ова потврдува дека тропонинот е најчувствителниот маркер за акутен коронарен синдром. Кај само 2 пациенти од групата SCA, тропонинот бил покачен. Користејќи ја општата линеарен модел-униваријатна процедура, само возраста има статистички значаен ефект врз коронарно-ангиографскиот исход (табела 2).

Табела 1. Разлики помеѓу демографските, кардиоспецифичните и неспецифичните ензими помеѓу две групи пациенти

	Groups	Mean	Std. Deviation	P value
Troponin	1	24714,9989	67559,73206	,001
	2	12,4429	23,17420	
AST	1	53,5833	66,13480	,001
	2	28,0276	16,42725	
CK	1	378,5294	528,08981	,000
	2	131,3434	152,14013	
CKMB	1	821,4803	3105,88225	,092
	2	202,9198	773,12568	
CRP	1	36,7286	50,20411	,339
	2	28,3333	8,18757	
LDH	1	298,34	221,312	,005
	2	217,00	80,699	
Leuk	1	10,1515	4,40098	,478
	2	9,6082	3,98036	
Gender	1	1,29	,455	,142
	2	1,38	,486	
Age	1	63,31	11,119	,678
	2	63,85	7,948	
DMT2	1	,55	,500	,086
	2	,44	,498	
smoking	1	,62		,767
	2	,61		

Табела 2. Резултати за влијанието на факторските променливи на зависната променлива-исход од коронарната ангиографија, користејќи GLM униваријатна процедура

Dependent Variable: outcome

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Model	115,311 ^a	6	19,218	29,732	,000
DMT2	,228	2	,114	,176	,839
troponin	,140	1	,140	,216	,643
CK	,618	1	,618	,956	,330
CKMB	,693	1	,693	1,073	,303
Age	2,916	1	2,916	4,511	,036
Error	73,689	114	,646		
Total	189,000	120			

a. R Squared = ,610 (Adjusted R Squared = ,590)

Доминантноста на мажите во нашата студија е добро препознаен фактор на ризик (машки пол) за коронарна атеросклероза. Како што се очекуваше, полошиот исход беше во групата ACSy. Не можевме да го споредиме процентот на смртност поради разликите во изборот на пациенти, опциите за третман, развојот на земјата, болничките услови во студиите. Така, секоја компилација на стапки на смртност низ групите по ACSy мора да се толкува со претпазливост. Дијабетес мелитус е познат главен кардиоваскуларен ризик фактор, но според нашите резултати, неговата присутност не влијаеше на исходот. Овие резултати беа веројатно затоа што сите пациенти беа анализирани вклучувајќи 106 без значителни коронарни плаки. Исто така, немаше статистичка разлика помеѓу бројот на пациенти со дијабетес мелитус помеѓу групите.

Просечните вредности на CK-MB не беа статистички различни меѓу групите, иако р вредноста беше блиску до значајноста. Пациентите со покачени нивоа на срцев тропонин, но негативен CK-MB, на кои претходно им била дијагностицирана нестабилна ангина или мала миокардна повреда, сега се рекласифицирани како NSTEMI, дури и во отсуство на дијагностички промени во ЕКГ. CK-MB е специфичен изоензим за срцето и е златен стандарден метод за дијагноза на АМИ во многу лаборатории. Постои во голема количина во срцевият мускул, но не е целосно специфичен за срцето и постои и во скелетните мускули и другите ткива 9, 10, 11.

Тропонин беше покачен кај сите пациенти со ACSy и само кај 2 пациенти без ACSy. Најдовме значително позитивна силна корелација помеѓу настанот на тропонин и ACSy. Ова ја потврди важноста на овие ензими во евалуацијата на пациентот со ACSy.

Воспалението е препознаена клучна компонента на акутните коронарни синдроми, но немаше разлика во овие параметри. Значи, клиничката употреба на овие параметри може да се спореди со кардиоспецифичните ензими.

Напредната возраст има најголемо влијание врз исходот на коронарната ангиографија. Другите анализирани параметри мора да имаат влијание врз исходот, но ние не вклучивме здрава контролна група. Други студии, исто така, ја открија возраста како најраниот индикатор за слабо преживување. Бројот на други срцеви маркери (миоглобин, хиперурикемија и интерлеукини) не беа анализирани во оваа студија.

ЗАКЛУЧОК

Нашите наоди сугерираат дека серумските нивоа на специфични ензими на миокардот се покачени кај пациенти со ASCу и може да се користат за да се идентификуваат пациентите за итна коронарна ангиографија. Според нашите резултати, нивоата на воспалителните маркери не можат да се користат за прогнозни стратификации. Напредната возраст има најголемо влијание врз исходот на коронарната ангиографија кај групата пациенти кои ги исполнуваат критериумите за коронарографија.

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

1. Василиос Пепес, Џорџ Рамос, Ефстатиос Маниос, Елени Коробоки, Стилијанос Рокас, Николаос Закопулос. Clin Interv Стареење. 2008 декември; 3 (4): 699-710.
2. Нојман ФЈ, Отт I, Гаваз М, и сор. Срцево ослободување на цитокини и воспалителни реакции при акутен миокарден инфаркт. Циркулација. 1995; 92: 748-55.
3. Мендал МА, Страхан Д.П., Батланд БК, и сор. Ц-реактивен протеин: врска со вкупната смртност, кардиоваскуларна смртност и кардиоваскуларни фактори на ризик кај мажите. Eur Heart J. 2000; 21:1584-90.
4. Блејк ГЈ, Ридкер ПМ. Ц-реактивен протеин и други маркери на ризик за воспаление кај акутните коронарни синдроми. J Am Coll Cardiol. 2003; 41 (4 Suppl S): 37S–42S.
5. Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, et al. Ц-реактивен протеин кај пациенти со акутен коронарен синдром: корелација со дијагноза, оштетување на миокардот, ејекциона фракција и ангиографски наоди. Инт Џеј Кардиол. 2006; 109: 248-56.
6. Маџид М, Аван И, Вилерсон ЈТ и др. Број на леукоцити и коронарна срцева болест: импликации за проценка на ризикот. J Am Coll Cardiol. 2004; 44: 1945-56.
7. Џија ЕЗ, Јанг ЗЈ, Јуан Б и др. Врска помеѓу бројот на леукоцити и ангиографските карактеристики на коронарната атеросклероза. Acta Pharmacologica Sinica. 2005; 26: 1057-62.
8. Erikssen G, Liestol K, Bjornholt JV, et al. Стапка на седиментација на еритроцити: можеен маркер за атеросклероза и силен предиктор за смртност од коронарна срцева болест. Eur Heart J. 2000; 21:1614-20.
9. Султан Кабус Унив Мед Ј. Срцеви маркери во раната дијагноза и менаџмент на пациенти со акутен коронарен синдром 2009 година, декември; 9 (3): 231-246.

10. Сегре, Ц.А.В., Хуеб, В ., Гарсија, Р.М.Р. et al. Тропонин кај дијабетични пациенти со и без хронична коронарна артериска болест. ВМС Кардиовасциско нарушување 15, 72 (2015).

11. Шазија Рашид, Ариф Малик, Рухшан Хуршид, Узма Фаријал, Сумера Кази. Дијагностичката вредност на биохемиските срцеви маркери во акутен миокарден инфаркт. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.76150