

Kreatinkinazės MB frakcijos reikšmė perioperacinio miokardo infarkto diagnostikoje

Significance of creatine kinase MB for the detection of perioperative myocardial infarction

Gediminas Kitra¹, Gediminas Kundrotas¹, Vilija Jakumaitė^{1,2}

¹ Klaipėdos jūrininkų ligoninės Kardiochirurgijos skyrius, Liepojos g. 45, LT-92288 Klaipėda

² Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Vydūno al. 4, LT-00135 Palanga
El. paštas: gkitra@gmail.com

¹ Klaipėda Seamen's Hospital, Department of Cardiosurgery, Liepojos str. 45, LT-92288 Klaipėda, Lithuania

² Institute of Psychophysiology and Rehabilitation, Kaunas University of Medicine, Vydūno ave. 4, LT-00135 Palanga, Lithuania
E-mail: gkitra@gmail.com

Įvadas / tikslas

Perioperacinis miokardo infarktas (PMI) po širdies operacijos didina pooperacinį sergamumą ir mirštamumą. Iki šiol nėra vienodų kriterijų PMI po aortos vainikinių jungčių operacijos diagnozuoti. Šio darbo tikslas – įvertinti kreatinkinazės MB frakcijos diagnostinę reikšmę.

Ligoniai ir metodai

Tirti 706 ligoniai, kuriems nuo 2004 m. sausio 2 d. iki 2007 m. vasario 22 d. buvo darytos aortos vainikinių jungčių operacijos naudojant dirbtinę kraujo apytaką (DKA). 69 (10%) ligoniams, remiantis elektrokardiograma ir kreatinkinazės MB koncentracijos padidėjimu, diagnozuotas PMI, 101 (14%) ligoniui nustatytas kreatinkinazės padidėjimas nesiekė diagnostinės ribos, jų miokardo pažeidimas vertintas kaip galimas perioperacinis miokardo pažeidimas.

Rezultatai

Ligoniams, kuriems yra PMI ir galimas PMI, pooperacinė eiga dažniau komplikavosi ūminiu širdies nepakankamumu. Šiose grupėse buvo didesnis hospitalinis mirštamumas, tačiau ligonių, kuriems buvo galimas PMI, mirštamumas dėl kardialinių priežasčių buvo mažesnis ir nesiskyrė nuo ligonių, kuriems miokardas nebuvo pažeistas.

Išvados

Rutininis kreatinkinazės MB frakcijos tyrimas po aortos vainikinių jungčių operacijos padeda diagnozuoti PMI ir prognozuoti tolesnę pooperacinę eigą. Kreatinkinazės MB frakcijos (CKMB) padidėjimas ≥ 100 u/l lemia didesnį hospitalinį mirštamumą. CKMB padidėjimas < 100 u/l hospitaliniam mirštamumui įtakos neturi, tačiau lemia dažnesnį širdies nepakankamumą.

Pagrindiniai žodžiai: perioperacinis miokardo infarktas, kreatinkinazės MB frakcija

Background / objective

Perioperative myocardial infarction (PMI) after heart surgery increases postoperative morbidity and mortality. Until now there are no universal criteria to confirm the diagnosis of PMI. We analysed the diagnostic value of creatine kinase MB fraction.

Patients and methods

706 patients who underwent CABG with CPB from January 2, 2004 until February 22, 2007 were analyzed. 69 (10%) sustained PMI. The diagnosis was based on electrocardiogram and CKMB elevation. 101 (14%) were considered to have probable PMI, because their CKMB didn't reach the diagnostic value.

Results

The postoperative course was complicated by acute heart failure more frequently in those with PMI and probable PMI. Hospital mortality was also higher in these patients. However, mortality from cardiac causes was lower in the group with probable PMI and similar to that in patients without perioperative myocardial injury.

Conclusions

Routine measurement of CKMB after CABG is of great importance in diagnosing PMI and predicts the clinical outcome.

Key words: perioperative myocardial infarction, creatine kinase MB fraction

Įvadas

Perioperacinis miokardo infarktas (PMI) po aortos vainikinių jungčių operacijų (AVJO) yra sunki komplikacija, kuri didina pooperacinį sergamumą ir mirštamumą. PMI lemia su aortos vainikinėmis jungtimis susijusios priešastys (jungčių trombozė, perlinkimas, spazmas), miokardo būklė (išemija) iki operacijos ir jo apsaugos operacijos metu ypatumai [1]. Iki šiol nėra vienodų kriterijų PMI po AVJO diagnozuoti. Literatūros duomenimis, priklausomai nuo diagnostinių kriterijų PMI dažnis svyruoja nuo 4 iki 80% [2]. PMI diagnozuojamas remiantis pokyčiais elektrokardiogramoje (EKG), širdies inotropijos sutrikimais, nustatytais echoskopuojant, ir miokardo pažeidimui būdingų biocheminių žymenų kraujyje padidėjimu. Vertinti EKG atsiradusius pakitimus reikia kritiškai, kadangi S-T segmento dislokacija po širdies operacijų gali atsirasti dėl perikardito ar tiesioginės chirurginės traumos, todėl jie ne visada būdingi miokardo išemijai [22], o naujai atsiradusi Q banga kartais yra seno miokardo infarkto (MI) padarinys ir išryškėja dėl pagerėjusios kraujotakos pažeidimo zonoje. Miokardui būdingų biocheminių žymenų (kreatinkinazės MB frakcija (CKMB), troponino I ir T) tyrimas tapo standartu, tačiau jų padaugėti gali po širdies operacijų dėl išeminio – reperfuzinio miokardo pažeidimo. Todėl normos ribos įvairių širdies chirurgijos centrų yra skirtingai interpretuojamos ir lieka diskusijų objektas.

Šio darbo tikslas – patikslinti CKMB reikšmę PMI diagnostikai.

Ligoniai ir metodai

Tirti 706 ligoniai, kuriems nuo 2004 m. sausio 2 d. iki 2007 m. vasario 22 d. Klaipėdos jūrininkų ligoninėje buvo darytos AVJO. Į tiriamųjų grupę nebuvo įtraukti ligoniai, kurie ūminiu MI susirgo iki operacijos ir operacijos dieną jiems buvo nustatytas CKMB > 25 u/l (viršijantis normos ribą), ir tie, kuriems AVJO darytos nenaudojant dirbtinės kraujotakos (DKA).

CKMB tyrimas visiems buvo atliekamas praėjus 8 ir 18 val. po operacijos. Dvylikos derivacijų EKG užrašoma iš karto po operacijos, praėjus 18 val. po operacijos ir ligonį išrašant iš stacionaro.

PMI kriterijai yra šie: CKMB ≥ 50 u/l ir EKG naujai atsiradusi Q banga (≥ 30 ms ir $\geq 0,1$ mV) arba CKMB ≥ 100 u/l naujai Q bangai EKG neatsiradus. Galimo PMI kriterijai – CKMB 50–99 u/l ir nėra naujos Q bangos EKG.

Ligoniai buvo suskirstyti į 3 grupes: pirmoji grupė – 536 (76%) ligoniai, kuriems nėra PMI, antroji grupė – 101 (14%) ligonis, kuriam galimas PMI, trečioji grupė – 69 (10%) ligoniai, kuriems yra PMI.

Ikioperaciniais, operaciniais veiksniams ir pooperacinei eigai analizuoti naudota Klaipėdos jūrininkų ligoninės kardiologijos skyriuje kaupiama operuotų ligonių kompiuterinė duomenų bazė. Vertinti šie demografiniai ir klinikiniai veiksniai: lytis, amžius, cukrinis diabetas (CD), lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), kairiojo skilvelio išvaymo frakcija (KSIF), buvusi perkutaninė transliuminalinė vainikinių arterijų angioplastika (PTVAA) arba AVJO, persirgtas ūminis MI (1–21 d. iki operacijos),

kariosios vainikinės arterijos kamieno (KVAK) stenozė. Taip pat vertinti operaciniai veiksniai: operacijos planinumas (skubi, neatidėliotina ar planinė), aortos perspaudimo trukmė, retrogradinės kardioplegijos naudojimas, aortos vainikinių jungčių (AVJ) skaičius. Skubiomis operacijomis laikytos tos, kurios dėl ligonio būklės atliktos iki kitos darbo dienos pradžios, neatidėliotomis – operacijos, atliktos vėliau negu kitos darbo dienos pradžia, tačiau neišrašius ligonio iš stacionaro dėl nestabilios būklės. Taip pat vertinta visų grupių pooperacinė eiga: ūminio širdies nepakankamumo (ŠN) dažnis (tai ligoniai, kuriems po operacijos taikyta adrenomimetikų infuzija į veną ar kontrapsulsiacija intraaortiniu balionėliu (KIAB)), prieširdžių virpėjimo paroksizmų (PVP) dažnis, hospitalinis mirštamumas, mirštamumas dėl kardialinių priežasčių.

Rezultatai

Ikioperaciniai ir operaciniai ligonių duomenys pateikti 1 ir 2 lentelėse.

Antrojoje ir trečiojoje grupėse buvo daugiau moterų (18,6% ir 13,8%) negu vyrų (12,5% ir 8,1%). Sergančiųjų CD ir LOPL antrojoje grupėje buvo statistiškai

reikšmingai daugiau negu pirmojoje. Trečiojoje grupėje buvo daugiau ligonių, persirgusių ūminiu MI iki operacijos. KSIF, buvusių revaskuliarizacijos procedūrų ir KVAK stenozės dažnis grupėse labiau nesiskyrė.

Antrojoje ir trečiojoje grupėse buvo daugiau operacijų, atliktų skubos ir neatidėliotina tvarka, dažniau taikyta retrogradinė kardioplegija ir buvo ilgesnė aortos perspaudimo trukmė.

Pooperacinės eigos ypatumai pateikti 3 lentelėje.

Antrojoje ir trečiojoje grupėse buvo daugiau ligonių, kuriems po operacijos atsirado ūminis ŠN. Šiose grupėse buvo didesnis hospitalinis mirštamumas, o mirštamumas dėl kardialinių priežasčių buvo didžiausias trečiojoje grupėje. Statistiškai reikšmingai tarp grupių skyrėsi tik ūminio ŠN išsivystymo dažnis, o pooperacinė KSIF ir PVP dažnis nesiskyrė.

Diskusija

Literatūroje nurodomos įvairios CKMB ribos perioperaciniam miokardo infarktui po AVJO diagnozuoti. Siūlomoms CKMB normoms ribos yra 3–10 kartų didesnės už neoperuotų ligonių CKMB normoms ribas [3–6]. Ameri-

1 lentelė. Ikioperaciniai ligonių duomenys

Požymis	I grupė, n = 536	II grupė, n = 101	III grupė, n = 69	p reikšmė
Lytis vyrų moterų	394 (79,4%)* 142 (67,6%)	62 (12,5%) 39 (18,6%)	40 (8,1%) 29 (13,8%)	
KSIF	52,4 ± 8,8%	52,2 ± 9,9%	51,0 ± 11,2%	p _{I-II} – SN p _{I-III} – SN p _{II-III} – SN
Buvusi PTVAA	79 (14,8%)	15 (14,9%)	5 (7,2%)	p _{I-II} – SN p _{I-III} – SN p _{II-III} – SN
Buvusi AVJO	7 (1,3%)	2 (2%)	1 (1,4%)	p _{I-II} – SN p _{I-III} – SN p _{II-III} – SN
ŪMI (1–21 d. iki operacijos)	33 (6,2%)	6 (5,9%)	11 (15,9%)	p _{I-II} – SN p _{I-III} = 0,021 p _{II-III} – SN
KVAK stenozė	121 (22,6%)	25 (24,8%)	14 (20,3%)	p _{I-II} – SN p _{I-III} – SN p _{II-III} – SN
CD	77 (14,4%)	29 (28,7%)	11 (15,9%)	p _{I-II} = 0,002 p _{I-III} – SN p _{II-III} – SN
LOPL	37 (6,9%)	14 (13,9%)	7 (10,1%)	p _{I-II} = 0,05 p _{I-III} – SN p _{II-III} – SN

* I grupės vyrų ir moterų p = 0,002, SN – statistiškai nereikšminga

2 lentelė. Operaciniai ligonių duomenys

Požymis	I grupė, n = 536 (absoliut. sk ir proc.)	II grupė, n = 101 (absoliut. sk ir proc.)	III grupė, n = 69 (absoliut. sk ir proc.)	p reikšmė
Operacija skubos ir neatidėliotina tvarka	48 (9%)	16 (15,9%)	11 (15,9%)	$P_{I-II} - SN$ $P_{I-III} - SN$ $P_{II-III} - SN$
Aortos perspaudimo trukmė (vidurkis) (min.)	50	58,4	56,8	$P_{I-II} = 0,001$ $P_{I-III} = 0,008$ $P_{II-III} - SN$
Aortos perspaudimo trukmė > 80 min.	25 (4,7%)	12 (12,1%)	5 (7,2%)	$P_{I-II} = 0,022$ $P_{I-III} - SN$ $P_{II-III} - SN$
Retrogradinė kardioplegija	147 (27,4%)	37 (36,6%)	26 (37,7%)	$P_{I-II} - SN$ $P_{I-III} - SN$ $P_{II-III} - SN$
AVJ skaičius	3,1 ± 1	3,5 ± 1,1	3,2 ± 1,1	$P_{I-II} = 0,001$ $P_{I-III} - SN$ $P_{II-III} - SN$

SN – statistškai nereikšminga

3 lentelė. Ligonų pooperacinė eiga

Požymis	I grupė, n = 536 (absoliut. sk ir proc.)	II grupė, n = 101 (absoliut. sk ir proc.)	III grupė, n = 69 (absoliut. sk ir proc.)	p reikšmė
Ūminis širdies nepakankamumas	30 (5,6%)	15 (14,9%)	14 (20,3%)	$P_{I-II} = 0,007$ $P_{I-III} = 0,001$ $P_{II-III} - SN$
KSIF, %	53,4 ± 6,7	50 ± 7,5	50,1 ± 8,3	$P_{I-II} - SN$ $P_{I-III} - SN$ $P_{II-III} - SN$
PVP	187 (34,9%)	45 (44,6%)	25 (36,2%)	$P_{I-II} - SN$ $P_{I-III} - SN$ $P_{II-III} - SN$
Hospitalinis mirštamumas	5 (0,9%)	4 (4%)	3 (4,3%)	$P_{I-II} - SN$ $P_{I-III} - SN$ $P_{II-III} - SN$
Mirštamumas dėl kardialinių priepuolių	3 (0,6%)	1 (1%)	2 (2,9%)	$P_{I-II} - SN$ $P_{I-III} - SN$ $P_{II-III} - SN$

SN – statistškai nereikšminga

kos kardiologų kolegijos ekspertai siūlo diagnozuoti perioperacinį MI, kai CKMB 5 kartus viršija neoperuotų ligonių viršutinę normos ribą (VNR) [7]. Mūsų praktikoje PMI kriterijus yra CKMB ≥ 100 u/l (t. y. 4 kartus viršijama VNR) arba CKMB ≥ 50 u/l (t. y. 2 kartus viršijama VNR) ir EKG yra naujai atsiradusi Q banga. Lyginant antrosios ir trečiosios grupių ligonius matyti, kad ūminio širdies nepakankamumo dažnis (14,9% ir 20,3%), hospitalinis mirštamumas (4% ir 4,3%) yra panašūs, šie rodikliai

didesni negu pirmosios grupės, tačiau antrojoje grupėje mirštamumas dėl kardialinių priepuolių (1%), kuris geriau atspindi miokardo pažeidimą, yra mažesnis negu trečiojoje grupėje (2,9%) ir yra panašus kaip pirmojoje grupėje, t. y. ligonių, kuriems perioperacinio miokardo pažeidimo nebuvo (0,6%). Taigi po AVJO CKMB < 100 u/l rodo esant nedidelį miokardo pažeidimą ir tokių ligonių hospitalinio mirštamumo dėl kardialinių priepuolių rizika yra tokia pati kaip ir ligonių, kuriems miokardas nepažeistas.

Literatūroje taip pat diskutuojama dėl elektrokardiogramoje naujai atsiradusios Q bangos svarbos, nes nustatyta, kad ligonių, kurių CKMB 5 kartus neviršijo VNR, mirštamumas per 6 mėnesius po operacijos buvo vienodas, nepriklausomai nuo to, ar jiems buvo išsivystęs Q bangos MI (2,6%), ar ne (3,6%) [5]. Nors šie teiginiai nepaneigia ankstesnių duomenų, kad Q bangos PMI didina neigiamų pooperacinių įvykių riziką, pabrėžia faktą, kad Q bangos PMI klinikinė svarba nedidelė, jeigu nėra ryškaus CKMB padidėjimo [2]. Be to, ankstyvojo ir vėlyvojo mirštamumo rizika didėja priklausomai nuo maksimalios CKMB koncentracijos po operacijos [2, 8]. Ligoniams, kurių maksimalus CKMB viršijo VNR mažiau kaip 5 kartus, 5–10, 10–20, 20 ir daugiau kartų, nustatytas mirštamumas per 6 mėnesius buvo atitinkamai 3,4%, 5,8%, 7,8% ir 20,2% [5].

Šiuo metu neoperuotų ligonių MI diagnostikoje vis didesnę reikšmę turi troponinų I ir T tyrimas. Šie žymenys yra būdingesni miokardo pažeidimui nei CKMB, be to, kraujyje ilgiau išlieka padidėjusi jų koncentracija po miokardo pažeidimo. Literatūros duomenimis [9–14], tro-

poninų I ir T tyrimas PMI diagnostikai yra toks pats arba net vertingesnis negu CKMB. Kai kurių autorių teigimu, troponino I koncentracijos kraujyje tyrimas praėjus 12 ir 24 val. nuo aortos okliuzijos pabaigos ligoniams, kuriuos ištiko PMI, leidžia patikimai įtarti aortos vainikinių jungčių trombozę [1]. Tačiau labai nevienodos skirtingų tyrėjų pateikiamos troponinų padidėjimo po AVJO normos: troponino I koncentracija, kuria remiantis diagnozuojamas PMI, svyruoja nuo 9,9 iki 86 ng/ml [15]. Mes paprastai naudojame CKMB tyrimą, kadangi jis pigesnis nei troponino I ir T tyrimas, be to, CKMB koncentracija kraujyje padidėja anksčiau ir yra gana informatyvi pooperacinio miokardo infarkto diagnostikai ir tolesnės ligos eigos prognozei.

Išvados

1. CKMB ≥ 100 u/l po AVJO (4 kartus didesnė reikšmė už neoperuotų ligonių normos ribą) yra svarbiausias kriterijus PMI diagnozuoti.
2. Rutininis CKMB tyrimas po AVJO svarbus tolesnės pooperacinės eigos prognozei.

LITERATŪRA

1. Thielmann M, Massoudy P, Marggraf G, Knip S, Schmermund A, Piotrowski J, Erbel R, Jakob H. Role of troponin I, myoglobin, and creatine kinase for the detection of early graft failure following coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 102–109.
2. Ramsay J, Sherman S, Fitch J, Finnegan P, Todaro T, Filloon T, Nussmeier NA. Increased creatine kinase MB level predicts postoperative mortality after cardiac surgery independent of new Q waves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 300–307.
3. Reichenspurner H, Arnold M. Diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Herz* 2004; 29: 656–664.
4. Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen Ch, Thiis JJ, Grande P, Clemmensen P. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2002; 121: 103–111.
5. Klatte K, Chaitman BR, Theroux P, Gavard JA, Stocke K, Boyce S, Bartels C, Keller B, Jessel A. Increased mortality after coronary artery bypass graft surgery is associated with increased levels of postoperative creatine kinase-myocardial band isoenzyme release. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1070–1077.
6. Bonnefoy E, Filley S, Kirkorian G, Guidolett J, Roriz R, Robin J, Touboul P. Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery. *Chest* 1998; 114: 482–486.
7. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, Kleiman NS, Mahaffey KW, Topol EJ, Pepine CJ, Lipicky RJ, Granger CB, Harrington RA, Tardiff BE, Crenshaw BS, Bauman RP, Zuckerman BD, Chaitman BR, Bittl JA, Ohman EM. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 241–251.
8. Gavard JA, Chaitman BR, Sakai S, Stocke K, Danchin N, Erhardt L, Gallo R, Chi E, Jessel A, Theroux P. Prognostic significance of elevated creatine kinase MB after coronary bypass surgery and after an acute coronary syndrome: Results from the GUARDIAN trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 807–13.
9. Noora J, Ricci Ch, Hastings D, Hill S, Cybulsky I. Determination of troponin I release after CABG surgery. *J Card Surg* 2005; 20: 129–135.
10. Greenson N, Macoviak J, Krishnaswamy P, Morrissey R, James Ch, Clopton P, Fitzgerald R, Maisel AS. Usefulness of cardiac troponin I in patients undergoing open heart surgery. *Am Heart J* 2000; 141: 447–455.

11. Lehrke S, Steen H, Sievers HH, Peters H, Opitz A, Muller-Bardorff M, Wiegand UKH, Katus HA, Giannitsis E. Cardiac troponin T for prediction of short-and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery. *Clin Chem* 2004; 50: 1560–1567.
12. Fellahi JL, Leger PH, Philipe E, Arthaud M, Riou B, Gandjbakhch I, Coriat P. Pericardial cardiac troponin I release after coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999; 89: 829–838.
13. Benoit M-O, Paris M, Silleran J, Fiemeyer A, Moatti N. Cardiac troponin I: its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery. *Crit Care Med* 2001; 29: 1880–1886.
14. Lasocki S, Provenchere S, Benessiano J, Vicaut E, Lecharmy J-B, Desmonts J-M, Dehoux M, Philip I. Cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; 97: 405–411.
15. Botha P, Nagarajan DV, Lewis PS, Dunning J. Can cardiac troponins be used to diagnose perioperative myocardial infarction post cardiac surgery? *Interact CardioVasc and Thorac Surg* 2004; 3: 442–449.