



REDAKTOR DZIAŁU  
dr hab. n. med.  
Wiesław Piechota  
Kierownik Zakładu  
Diagnostyki  
Laboratoryjnej  
Wojskowego Instytutu  
Medycznego  
w Warszawie

# Markery niedokrwienia i martwicy mięśnia sercowego – stan obecny i perspektywy na przyszłość

Małgorzata Wraga, Łukasz Figiel, Jarosław D. Kasprzak

II Katedra i Klinika Kardiologii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji  
dr Małgorzata Wraga  
II Katedra i Klinika Kardiologii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala  
im. dr Wł. Biegańskiego  
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź  
e-mail: mwraga@op.pl

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (10): 55-73

## Wprowadzenie

### DEFINICJA OSTREGO ZESPOŁU WIEŃCOWEGO

Określenie ostry zespół wieńcowy (OZW) pojawiło się w kardiologii pod koniec XX wieku. Dzięki coraz lepszemu rozumieniu mechanizmów patofizjologicznych weszło ono na stałe do codziennej praktyki klinicznej, obejmując dawniej stosowane pojęcia zawał serca i niestabilna choroba wieńcowa.

Do ostrych zespołów wieńcowych zaliczamy choroby o poważnym rokowaniu, związane z istotnym ryzykiem zgonu lub niedokrwiennego uszkodzenia serca [1]. Wybór właściwego postępowania diagnostycznego zależy od właściwej oceny ryzyka, niezbędnej do ustalenia stopnia zagrożenia, oraz wyboru optymalnego postępowania terapeutycznego. We wczesnej stratyfikacji ryzyka pacjenta z OZW bierze się pod uwagę istotne informacje kliniczne: dane z wywiadu, badanie przedmiotowe, zmiany w zapisie elektrokardiograficznym oraz stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego [2].

Jednak właściwa, a zarazem szybka diagnostyka zawału (zwłaszcza zawału bez uniesienia odcinka ST) nie jest w pełni możliwa u dużej części pacjentów, zwłaszcza w początkowym okresie. Skutkuje to niekiedy znacznym opóźnieniem we wdrożeniu leczenia rewaskularyzacyjnego.

### EPIDEMIOLOGIA

W przeciwieństwie do częstości zawału serca z uniesieniem odcinka ST częstość OZW bez uniesienia odcinka ST, w tym zwłaszcza zawału serca bez uniesienia odcinka ST, jest trudniejsza do oszacowania. Ogólnopolski rejestr OZW, zwany w skrócie rejestrem śląskim, dostarczył po raz pierwszy dokładnych, wiarygodnych i rzetelnych danych na temat epidemiologii ostrych zespołów wieńcowych w Polsce w latach 2003-2005 [3].

Ekstrapolacja danych z tego rejestru na populację całej Polski daje ponad 150 000 hospitalizacji rocznie z powodu OZW, co oznacza prawie 4000 chorych na milion mieszkańców. Dane z rejestru potwierdzają tendencję do zwiększania częstości OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, czyli niestabilnej choroby niedokrwiennej (unstable angina, UA), lub zawału bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI) w porównaniu z OZW z uniesieniem odcinka ST (ST elevation myocardial infarction, STEMI). Rocznie ok. 50 000 chorych (31,2%) jest hospitalizowanych z powodu STEMI, 60 000 (42,25%) z powodu UA, a 30 000 z powodu NSTEMI.

Liczba ta nie uwzględnia zgonów przedszpitalnych oraz przypadków nierozpoznanych i nieleczonych. Należy więc zakładać, że wraz ze wzrostem liczby specjalistycznych ośrodków kardiologii inwazyjnej, pełniących 24-godzinne dyżury hemodynamiczne, oraz po wprowadzaniu zintegrowanego systemu ratownictwa medycznego, a zwłaszcza zwiększeniu świadomości chorych, liczba ta będzie rosła.

Rokowanie pacjentów z NSTEMI w odniesieniu do śmiertelności wewnątrzszpitalnej jest nieznacznie lepsze niż pacjentów ze STEMI. W obserwacji półrocznej i rocznej natomiast śmiertelność pacjentów NSTEMI jest większa [4,5].

#### KLASYFIKACJA OSTRYCH ZESPOŁÓW WIEŃCOWYCH

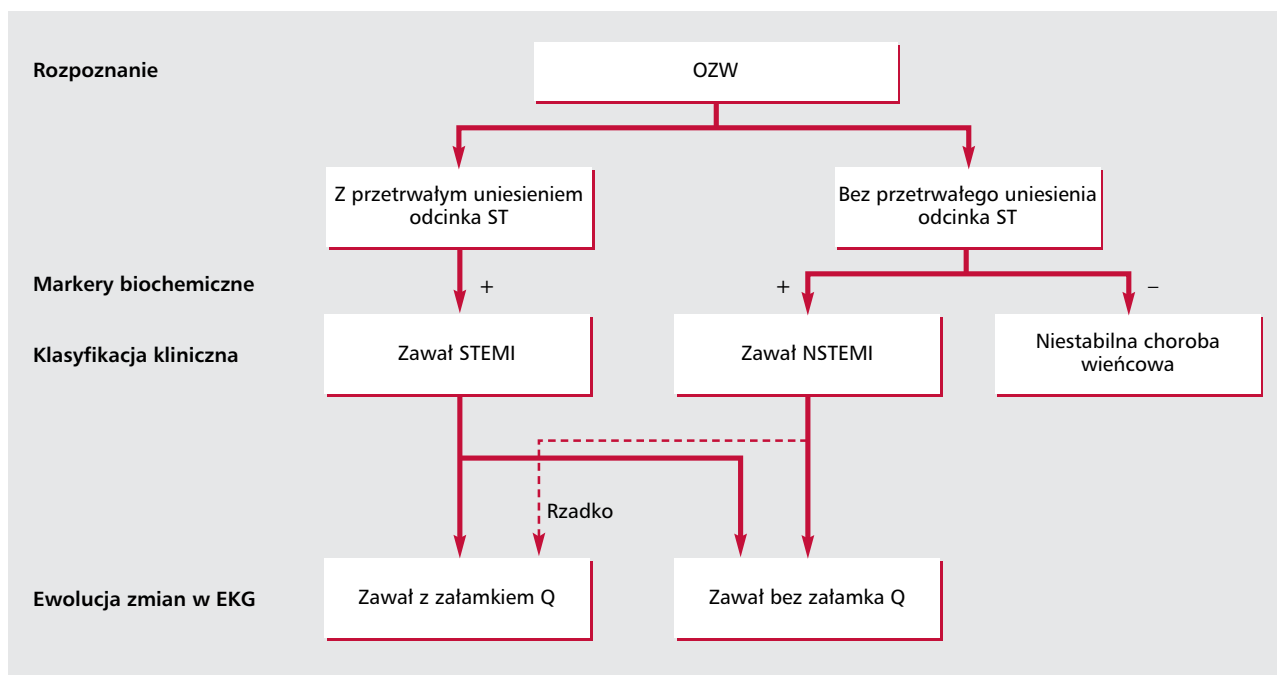
Termin ostre zespoły wieńcowe obejmuje niestabilną chorobę wieńcową, zawał serca oraz niektóre przypadki

nagłego zgonu sercowego. Pacjenci z OZW to bardzo zróżnicowana grupa pod względem cech klinicznych, elektrokardiograficznych i rokowania wczesnego oraz odległego. Jedną grupę stanowią chorzy z zaostrzeniem dławicy piersiowej, ale bez dokonanej martwicy miokardium, drugą – chorzy, u których martwica objęła, w zależności od zakresu unaczynienia, różny obszar mięśnia sercowego. Obecnie OZW klasyfikuje się na podstawie badania elektrokardiograficznego i wyników oznaczeń markerów biochemicznych (ryc. 1). Klasyfikacja pozwala wyodrębnić dwie zasadnicze grupy ostrych zespołów wieńcowych:

- OZW z przetrwałym uniesieniem odcinka ST,
- OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST.

Na podstawie wyników badań markerów biochemicznych pacjentów można zakwalifikować do trzech grup:

- chorzy z OZW z przetrwałym uniesieniem odcinka ST, u których wynik oznaczenia markera martwicy mięśnia sercowego jest dodatni (chorzy z zawałem STEMI),
- chorzy z OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST i z dodatnim wynikiem oznaczenia markera martwicy mięśnia sercowego (chorzy z zawałem NSTEMI),
- chorzy z ujemnym wynikiem oznaczenia markera martwicy mięśnia sercowego, potwierdzonym ponownym oznaczeniem po kilku godzinach (chorzy z niestabilną chorobą wieńcową) [6,7].



**RYCINA 1** Klasyfikacja OZW.

OZW – ostry zespół wieńcowy, NSTEMI – zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, STEMI – zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST.

**TABELA 1** Kryteria rozpoznania świeżego zawału serca

Wzrost lub spadek aktywności biomarkerów sercowych (preferowane jest oznaczenie troponiny sercowej) z przynajmniej jedną wartością powyżej 99 percentyla normy wraz z przynajmniej jednym klinicznym wykładnikiem niedokrwienia w postaci: objawów klinicznych niedokrwienia (nowe zmiany dotyczące odcinka ST-T lub nowy LBBB), rozwoju nowych załamków Q w EKG oraz wykładnikami utraty żywotności miokardium lub nowymi odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości w badaniach obrazowych (echokardiografia, tomografia)

Cechy świeżego zawału w badaniu sekcyjnym

LBBB – blok lewej odnogi pęczka Hisa.

U chorych, u których różnicowanie między zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) a bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI) jest utrudnione, np. z powodu bloku odnogi pęczka Hisa lub rytmu ze stymulatora serca, można rozpoznać zawał typu nieokreślonego. Warto podkreślić, że biochemiczne potwierdzenie zawału STEMI nie może w żadnej mierze opóźnić leczenia reperfuzyjnego, a zatem jest ono zwykle dokonywane *ex post*, po wdrożeniu odpowiedniego leczenia, czyli po pierwotnej angioplastyce wieńcowej lub leczeniu trombolitycznym (coraz rzadziej w Polsce). Wieloletnie obserwacje dotyczące leczenia inwazyjnego OZW wskazują jednocześnie na trudności we właściwej klasyfikacji zawałów na podstawie elektrokardiogramu. Niekiedy zdarza się bowiem, że fala Pardeego się nie wykształca (mimo upływu odpowiednio długiego czasu od początku bólu zamostkowego) w przebiegu zawału, a mimo to w wykonanej w trybie pilnym koronarografii obserwuje się zamknięcie naczynia dozawałowego. Zwłaszcza zamknięcie gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej może względnie często nie mieć odzwierciedlenia w zapisie elektrokardiograficznym.

## OBOWIĄZUJĄCA DEFINICJA ZAWAŁU

W przeszłości inaczej definiowano zawał serca, co wprowadzało zamieszanie w codziennej praktyce i w badaniach naukowych. By uporządkować tę kwestię, Europejskie Towarzystwo Kardiologii (European Society of Cardiology, ESC) i Amerykańskie Kolegium Kardiologii (American College of Cardiology, ACC) opracowały w 2000 roku międzynarodową, powszechnie akceptowaną definicję zawału serca. Głównym punktem tej pierwszej światowej definicji zawału było wykorzystanie do wykrywania niedokrwiennej martwicy mięśnia sercowego wysoce czułego i swoistego markera – troponiny. Niezbędnym elementem definicji były również wskaźniki kliniczne: typowy wywiad i charakterystyczne zmiany niedokrwienne w zapisie EKG.

Po 7 latach, uwzględnivszy postęp, do zaktualizowanej definicji dodano kilka nowych elementów. Po raz pierwszy za diagnostyczne dla zawału uznano (obok kryteriów klinicznych i biochemicznych) zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego stwierdzane w nieinwazyjnych badaniach obrazowych serca.

W 2007 roku opublikowano najnowszą definicję zawału, tzw. uniwersalną definicję zawału. Wprowadzenie do kliniki nowych markerów, o większej czułości i swoistości, oraz rozwój technik obrazowania umożliwiają rozpoznawanie nawet niewielkich obszarów martwicy mięśnia sercowego, co zmusza do posługiwania się precyzyjniejszą definicją [8]. Tabela 1 przedstawia przyjęte przez światowe towarzystwa kardiologiczne w 2007 roku kryteria rozpoznania świeżego zawału serca lub ewolucji zawału albo niedawno przebytego zawału, natomiast obecnie obowiązującą klasyfikację kliniczną świeżego zawału serca przedstawia tabela 2.

Należy przypuszczać, że następstwem wdrożenia tej definicji do praktyki klinicznej będzie wzrost częstości rozpoznawania zawału typu NSTEMI przy zmniejszeniu liczby rozpoznań niestabilnej choroby wieńcowej.

Wciąż jednak kluczową rolę podstawowego kryterium diagnostycznego w ostrych zespołach wieńcowych przypisuje się biomarkerom martwicy kardiomiocytów z troponinami na czele.

**TABELA 2** Klasyfikacja kliniczna świeżego zawału serca [8]

### Typ zawału

- 1 Samoistny zawał serca związany z niedokrwieniem wskutek pierwotnego incydentu wieńcowego, takiego jak pęknięcie lub rozwarstwienie blaszki miażdżycowej
- 2 Zawał serca wtórny do niedokrwienia, wskutek zwiększonego zapotrzebowania na tlen lub zmniejszonego dowozu tlenu (możliwe przyczyny to: skurcz tętnicy wieńcowej, zatorowość wieńcowa, niedokrwistość, zaburzenia rytmu, nadciśnienie tętnicze, hipotonia)
- 3 Nagły zgon sercowy, często z objawami sugerującymi niedokrwienie mięśnia sercowego i towarzyszącym, nowym uniesieniem ST lub świeżym LBBB, bądź potwierdzony koronarograficznie lub w badaniu sekcyjnym świeży zakrzep (jeśli zgon nastąpił wcześniej niż możliwość pobrania próbek krwi do określenia stężenia markerów martwicy miokardium)
- 4a Zawał serca związany z PCI
- 4b Zawał serca związany z zakrzepicą w stencie, udokumentowaną za pomocą angiografii lub w badaniu sekcyjnym
- 5 Zawał serca związany z CABG

## **PATOFIZJOLOGIA OZW**

W warunkach prawidłowego metabolizmu kardiomiocytów wolne kwasy tłuszczowe (free fatty acids, FFA) pokrywają około 70% zapotrzebowania energetycznego mięśnia sercowego do produkcji energii zgromadzonej w wiązaniach adenozynotrójfosforanu (ATP). Niedokrwienie powoduje zachwianie dynamicznej równowagi między zapotrzebowaniem na tlen a jego podażą, które prowadzi do zmian metabolicznych, a następnie strukturalnych, ostatecznie prowadząc do śmierci kardiomiocytu. Konsekwencją przedłużającego się niedokrwienia jest upośledzenie możliwości tworzenia wysokoenergetycznych wiązań w ATP w stosunku do aktualnego zapotrzebowania i przestawienie metabolizmu na tor beztlenowy. W pierwszej fazie niedotlenienia (ok. 2-3 godzin) zaczyna dominować nieefektywny proces glikolizy beztlenowej. Zapasy wewnątrzkomórkowego ATP się wyczerpują. Klinicznie te odwracalne jeszcze zmiany biochemiczne leżą u podstaw zjawiska zwanego ogłuszeniem mięśnia sercowego (stunned myocardium). W kolejnej fazie, trwającej do ok. 6 godzin od wystąpienia objawów, kumulacja jonów wapnia oraz postępująca kwasica wewnątrz komórki aktywują wiele enzymów: proteazę, lipazę, ATP-azę. Upośledzona zostaje funkcja pomp jonowych komórki. Kolejna faza to faza nieodwracalnych zmian, obejmujących zwłaszcza jądro komórkowe z powstawaniem ognisk martwicy i naciekaniem komórek fagocytujących.

Ostry zespół wieńcowy wynika z braku lub ograniczenia przepływu krwi przez tętnicę wieńcową, spowodowanego zakrzepem na uszkodzonej blaszce miażdżycowej. Blaszkę taką określamy jako niestabilną. W wyniku wieloletnich obserwacji ustalono, że przyczyną większości ostrego zespołu wieńcowego jest zakrzep, który tworzy się w obrębie pęknięcia lub owrzodzenia blaszki miażdżycowej, a następnie zamyka lub krytycznie zwęża światło tętnicy wieńcowej. W około 70% OZW są spowodowane pęknięciem niestabilnej blaszki miażdżycowej. Przyczyną pozostałych 30% OZW jest jej owrzodzenie. Wielkość zakrzepu, stopień uszkodzenia blaszki miażdżycowej oraz aktywność procesów endogennej fibrynolizy określają typ ostrego zespołu wieńcowego:

1. UA – w obrębie zwykle niewielkiego pęknięcia lub owrzodzenia blaszki powstaje zakrzep, który w różnym stopniu ogranicza przepływ przez tętnicę wieńcową. Wielkość zakrzepu może ulegać zmianie w wyniku endogennych procesów fibrynolizy i krzepnięcia, co odpowiada zmiennemu nasileniu dolegliwości wieńcowych.

2. NSTEMI – pęknięcie blaszki miażdżycowej jest większe i bardziej rozległe, a czas zamknięcia naczynia przez zakrzep dłuższy (>20 minut). Możliwa jest spontaniczna tromboliza, a zwykle dobrze rozwinięte krążenie oboczne w pewnym stopniu zapobiega całkowitemu zamknięciu naczynia i wytworzeniu pełnościennej martwicy. Często dochodzi jednak do obwodowego zatorowania mikrokrokrążenia, a uwalnianie do krwioobiegu markerów martwicy świadczy o niepełnościennej martwicy.

**TABELA 3** Najważniejsze pozawieńcowe przyczyny zwiększonego stężenia troponin

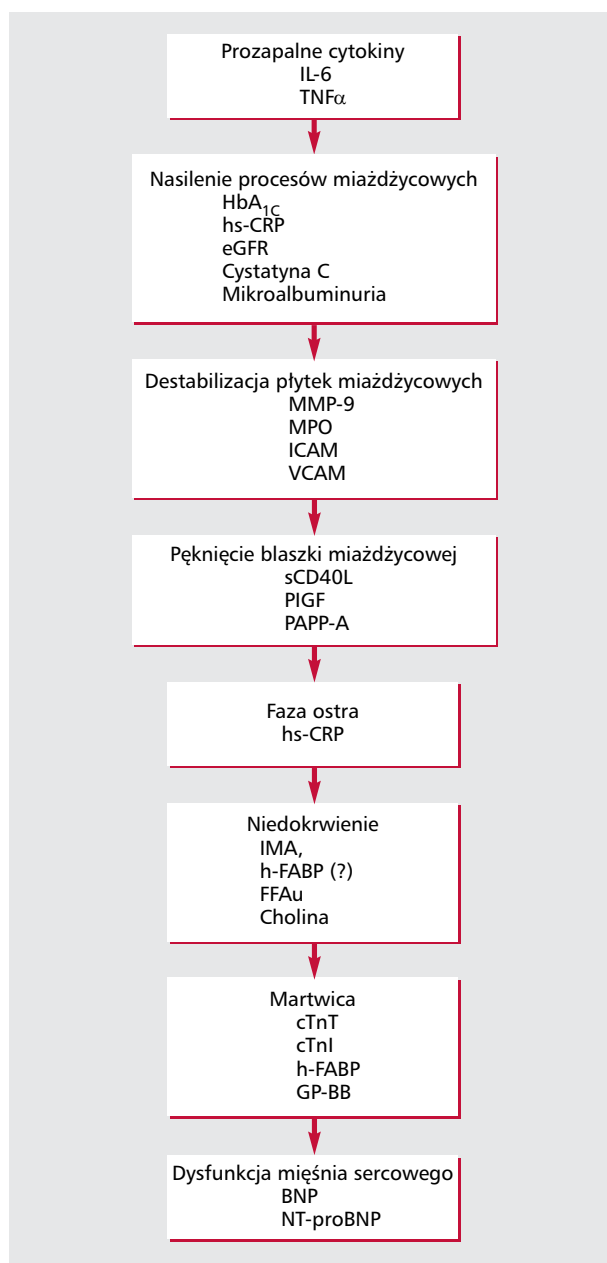
Zator tętnicy płucnej, ciężkie nadciśnienie płucne
Tętniak rozwarstwiający aorty, wada zastawki aortalnej, kardiomiopatia przerostowa
Ciężka (ostra lub przewlekła) niewydolność serca
Toksyczne uszkodzenie mięśnia sercowego
Choroby zapalne (mięśnia sercowego, wsierdzia lub osierdzia)
Uraz mięśnia sercowego, ablacja, kardiowersja, biopsja
Przewlekła lub ostra niewydolność nerek
Ostre choroby jamy brzusznej
Rozległe oparzenia (>30% powierzchni ciała)
Ostre stany neurologiczne: udar, krwotok podpajęczynówkowy
Przełom nadciśnieniowy
Tachy- i bradyarytmie
Chorzy w stanie krytycznym (posocznica, niewydolność oddechowa)

Należy podkreślić, że niekiedy obraz angiograficzny w NSTEMI może być identyczny jak w STEMI, tzn. widoczne jest w tym badaniu zamknięcie naczynia dozawowego. Niestety obraz elektrokardiograficzny w grupie pacjentów bardzo dużego ryzyka nie ułatwia rozpoznania zawału. Nieobecność zmian w spoczynkowym EKG nie wyklucza więc bardzo istotnych zwężeń lub wręcz amputacji naczynia wieńcowego [9].

3. STEMI – przyczyną zamknięcia tętnicy wieńcowej jest pęknięcie blaszki miażdżycowej. Zakrzep całkowicie zamyka światło naczynia [10].

Zawał mięśnia sercowego jest jednoznacznie określony jako martwica kardiomiocytów indukowana przedłużającym się niedokrwieniem. Istnieje jednak wiele różnych stanów patofizjologicznych i chorób, w których dochodzi do uwolnienia markerów biochemicznych, potwierdzających śmierć kardiomiocytów, ale niekoniecznie wskazujących na zawał serca. Należy zatem pamiętać, że zwiększenie stężenia troponin może nastąpić także w przebiegu innych chorób. Kinetyka tego markera w tych przypadkach jest inna, zwykle obserwuje się niewielki wzrost bez istotnych zmian w kolejnych pomiarach, lecz wzrost stężenia tego markera może być mylący. Najczęstsze przyczyny wzrostu stężenia troponin sercowych inne niż niedokrwienne przedstawiono w tabeli 3.

Podsumowując, obecnie zawał serca rozpoznaje się na podstawie trzech zasadniczych elementów: wywiadu i badania przedmiotowego, badania elektrokardiograficznego oraz oznaczeń biochemicznych. Według najnowszej definicji z 2007 roku podstawowe, najważniejsze znaczenie w diagnozowaniu zawału serca ma, obok objawów klinicznych, stwierdzenie we krwi obwodowej wzrostu stężenia markerów martwicy.



**RYCINA 2** Procesy biochemiczne zachodzące w naczyniach u pacjentów z OZW oraz markery biochemiczne charakteryzujące poszczególne etapy kaskady procesów patofizjologicznych [11-13].

IL-6 – interleukina 6, TNF $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$ , HbA<sub>1c</sub> – hemoglobina glikowana, eGFR – współczynnik oceniający filtrację kłębuszkową, MMP-9 – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 9, MPO – mieloperoksydaza, ICAM – cząsteczka adhezji międzykomórkowej, VCAM – cząsteczka adhezji naczyniowej, sCD40L – rozpuszczalny ligand, PIGF – łożyskowy czynnik wzrostu, PAPP-A – ciążowe białko osocza A, hs-CRP – wysokiej czułości białko C-reaktywne, IMA – albumina modyfikowana niedokrwieniem, FFAu – niezwiązane wolne kwasy tłuszczowe, cTnT i cTnI – troponiny sercowe T i I, h-FABP – białko sercowe wiążące kwasy tłuszczowe, GP-BB – fosforylaza glikogenowa, BNP – peptyd natriuretyczny typu B, NT-proBNP – N-końcowy peptyd natriuretyczny typu B.

## **BIOMARKERY PRZYDATNE W DIAGNOSTYCE I STRATYFIKACJI RYZYKA U PACJENTÓW Z OZW**

Od ponad 30 lat trwa w kardiologii era markerów biochemicznych. Wykryto kilkanaście markerów kardiologicznych, które okazały się przydatne w diagnostyce OZW, stratyfikacji ryzyka, a także w monitorowaniu terapii w ostrych zespołach wieńcowych. Markery te odzwierciedlają różne procesy patofizjologiczne, takie jak: zapalenie, niestabilność lub pęknięcie blaszki miażdżycowej, niedokrwienie, martwicę oraz dysfunkcję mięśnia sercowego, a więc kaskadę zdarzeń uczestniczących w patogenezie OZW. Rycina 2 przedstawia sekwencję procesów patofizjologicznych wraz z biochemicznymi markerami, które mogą być mierzone na różnych etapach kaskady prowadzącej do OZW.

Trwają intensywne badania dotyczące klinicznego zastosowania wielu markerów i opracowania rutynowych metod ich oznaczania (tzw. strategia wielomarkerowa). Jednoczesne pomiary więcej niż jednego markera usprawniają diagnostykę i pozwalają lepiej ocenić rokowanie po OZW. Markery mające zastosowanie w diagnostyce chorób układu krążenia można podzielić na kilka grup: markery zapalenia, niestabilności blaszki miażdżycowej, aktywacji płytek krwi, niedokrwienia, martwicy miokardium oraz dysfunkcji mięśnia sercowego. Najistotniejszą, a zarazem najczęściej stosowaną w codziennej praktyce klinicznej grupą są biomarkery martwicy mięśnia sercowego, których oznaczenie determinuje rodzaj i intensywność leczenia chorego, a zarazem pozwala wyciągać prognostyczne wnioski. Wykorzystanie większości pozostałych biomarkerów do rutynowej praktyki klinicznej oraz opracowanie wiarygodnych testów do ich oznaczania wymaga jeszcze wielu badań laboratoryjnych. Celem badań nad biomarkerami w chorobach układu krążenia, a zwłaszcza nad markerami niedokrwienia i martwicy, jest odkrycie swego rodzaju idealnego wskaźnika, który posiadałby większość z cech wymienionych w tabeli 4 [14].

## **Charakterystyka przydatnych klinicznie markerów martwicy mięśnia sercowego**

Nie posiadamy jeszcze idealnego markera w kardiologicznym armamentarium. Każdy ze scharakteryzowanych poniżej biomarkerów ma swoje ograniczenia i zalety. Coraz częściej zatem oznacza się 2 wskaźniki martwicy w ramach tzw. strategii dwumarkerowej, co pozwala na znaczne zmniejszenie niepewności diagnostycznej.

Śród białkowych markerów uszkodzenia mięśnia sercowego już od dawna nie oznacza się takich enzymów, jak: aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), dehydrogenaza mleczanowa (LDH) czy kinaza fosfokreatynowa (CPK) – niewielka czułość w pierwszych godzinach OZW, a także brak kardioswoistości zdecydowały o ich małej przydatności w nowoczesnej diagnostyce kardiologicznej. Wszystkie obecnie wykorzystywane białka wskaźnikowe (tylko część z nich jest enzymami!) są markerami w miarę wcześnie pojawiającymi się w krwiobie-

**TABELA 4** Najważniejsze cechy idealnego markera martwicy

Całkowita swoistość dla komórek mięśnia sercowego
Zdolność odróżnienia uszkodzenia odwracalnego (niedokrwienie) od nieodwracalnego (martwica)
Zdolność szybkiego uwalniania do krwiobiegu (związane z małą masą cząsteczkową i występowaniem markera w cytoplazmie lub w strukturach komórki)
Wysoka czułość tkankowa. Biomarkery powinny występować w dużym stężeniu w komórkach serca. Ich pojawienie się w krwiobiegu mogłoby świadczyć tylko i wyłącznie o martwicy miokardium
Ciągłość procesu uwalniania. Markery powinny utrzymywać się w krwiobiegu przez godziny i dni od momentu uwolnienia ich z martwiczko zmienionych komórek
Zdolność całkowitego uwalniania z miocytów. Stężenie biomarkerów w krwiobiegu powinno być proporcjonalne do obszaru martwicy (wielkości zawału)
Mierzalność konwencjonalnymi metodami – niezawodnie, szybko, precyzyjnie
Wartość nie tylko diagnostyczna, ale i prognostyczna

gu. Wśród nich można wyróżnić markery bardzo wczesne, średnio wczesne i późne (tab. 5). Kinetyka ich pojawienia się i wzrost ich stężenia w krwiobiegu zależy od dwóch podstawowych czynników: masy cząsteczkowej danego białka (im mniejsza, tym szybciej uwalnia się z uszkodzonej komórki) oraz jego rozmieszczenia w komórce (zwykle składniki cytoplazmatyczne uwalniają się szybciej niż elementy strukturalne). Omawiane poniżej białkowe biomarkery są zwykle nazywane wskaźnikami martwicy miokardium, uważa się bowiem, że ich pojawienie się we krwi obwodowej lub znaczne zwiększenie stężenia osiągane zwykle w dość krótkim czasie (tzw. dynamika stężeń) świadczy o tym, że u danego pacjenta wskutek przedłużającego się niedotlenienia doszło do śmierci pewnej liczby kardiomiocytów, najczęściej w przebiegu martwicy ogniskowej i związanego z tym uwolnienia do krwiobiegu danego białka.

**MARKERY BARDZO WCZESNE****Sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe**

Współczesna diagnostyka kardiologiczna poszukuje wiarygodnego bardzo wczesnego wskaźnika martwicy cechującego się odpowiednio wysoką czułością i swoistością, zwłaszcza w jej wczesnej fazie. O miano takiego markera może się ubiegać sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (heart fatty acid binding protein, h-FABP). h-FABP to białko złożone ze 132 aminokwasów, występujące w cytoplazmie głównie kardiomiocytów (w stężeniu około 0,5 mg/g tkanki) i komórek mięśni szkieletowych (tu jego stężenie jest ok. 10 razy mniejsze niż w kardiomiocytach) [15]. Co prawda h-FABP nie jest w pełni kardioswoiste, ale jego duży (ok. 5 razy większy niż w przypadku np. mioglobiny) przebieżony gradient w kardiomiocycie i bardzo małe, śladowe stężenie w osoczu (oraz w nerkach i wątrobie) w prawidłowych warunkach powodują, że wyrzut h-FABP z uszkodzonego miokardium do osocza jest bardziej gwałtowny i znacznie większy niż mioglobiny (około 20-krotny wzrost swoistości w stosunku do kardiomiocytów niż mioglobina). Prawidłowe stężenie h-FABP w osoczu jest relatywnie bardzo małe [16,17]. Jego stężenie powyżej ustalonego punktu odcięcia może pojawić się już ok. pół godziny od początku dolegliwości bólowych w klatce piersiowej, a stężenie maksymalne osiągane jest po ok. 4 godzinach u pacjentów, u których uzyskano reperfuzję [18], natomiast po ok. 8 godzinach u osób, których nie poddano leczeniu reperfuzyjnemu [19]. Powrót do wartości prawidłowych następuje przed upływem 24 godzin. Marker ten może więc służyć do wykrywania dorzutu zawału. Średni wzrost stężenia h-FABP u pacjentów z zawałem jest kilkunastokrotny w porównaniu do osób zdrowych [20]. h-FABP jest białkiem o małej masie cząsteczkowej i dlatego usuwane jest głównie przez nerki (możliwe są ew. wyniki fałszywie dodatnie u pacjentów z istotną niewydolnością nerek), dlatego jego eliminacja z krwiobiegu w przypadku choroby nerek może być dłuższa. Marker ten charakteryzuje się największą czułością diagnostyczną we wczesnej fazie zawału wśród wszystkich stosowanych w praktyce klinicznej markerów i może dostarczyć wiarygodnych informacji na temat ew. martwicy miokardium już po 30 minutach od początku dolegliwości bólowych, a więc w tzw. złotej godzinie od początku zawału [21]. W 4 godzinie jego czułość

**TABELA 5** Charakterystyka najczęściej oznaczanych biomarkerów martwicy mięśnia sercowego w zależności od czasu pojawienia się ich w krwiobiegu

Marker	Wykrywalność markera	Czas od początku wzrostu (okno diagnostyczne)	Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego	Czas do normalizacji stężenia
h-FABP	Bardzo wczesny	0,5-1 h	4-10 h	24 h
GP-BB	Bardzo wczesny	1-4 h	6-12 h	24-48 h
Mioglobina	Bardzo wczesny	2-3 h	6-8 h	20-24 h
CK-MB i CK-MBmass	Średnio wczesny	(3,5 h)* 4-5 h	12-16 h	48-96 h
cTnT	Późny	4-6 h	12-24 h	średnio 7 dni
cTnI	Późny	4-6 h	12-24 h	średnio 10 dni

\* dla CK-MBmass

może wynosić ponad 90% (wtedy czułość np. troponin nie przekracza jeszcze 50%). h-FABP pozwala z dużym prawdopodobieństwem wcześniej wykluczyć zawał serca (roule-out test), zwłaszcza jeśli powtórzy się oznaczenie po 1-2 godzinach. Biorąc pod uwagę zwiększanie się częstości NSTEMI oraz coraz silniejszą tendencję bardzo wczesnego wykonywania u wybranych pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST w istocie pierwotnej koronaroplastyki, h-FABP staje się idealnym markerowym partnerem dla oznaczeń troponiny i tym samym tak rozumiana strategia dwumarkerowa może stać się przyszłością klinicznej diagnostyki kardiologicznej, zwłaszcza że rutynowo są dostępne testy POC do jednoczesnego ich oznaczania. Potwierdzono również, że zwiększone stężenia h-FABP mają bardzo silną wartość prognostyczną u pacjentów po OZW [22]. W klasycznej już publikacji Kilcullena i wsp. opublikowanej w *Journal of American College of Cardiology* w 2007 roku potwierdzono, że dodatni wynik badania na obecność h-FABP charakteryzuje się wartością predykcyjną w odniesieniu do śmiertelności po incydencie OZW, w tym także u chorych z ujemnym wynikiem badania na obecność troponiny. Największą częstość zdarzeń niepożądanych zanotowano (co wydaje się oczywiste) u pacjentów z dodatnim wynikiem troponiny i zawałem mięśnia sercowego (a więc bez wątplenia chorych z potwierdzoną biochemicznie martwicą). Jednak drugą co do częstości zdarzeń niepożądanych grupą nie byli chorzy z dodatnim wynikiem w kierunku troponiny i ujemnym w kierunku h-FABP (a więc według obowiązujących obecnie standardów także chorzy z zawałem), lecz pacjenci z dodatnim wynikiem h-FABP i ujemnym wynikiem troponiny! (a więc w sensie definicyjnym chorzy z niestabilną dławicą) – ryzyko wystąpienia zdefiniowanego punktu końcowego było u nich kilkakrotnie większe. Najmniejszym ryzykiem charakteryzowali się chorzy z ujemnymi wynikami obydwu markerów [23].

Te zaskakujące wyniki nasuwają pytanie: czym tak naprawdę jest h-FABP? Markerem martwicy czy też wskaźnikiem procesu między stanem istotnego niedokrwienia mięśnia sercowego i świeżego lub przebytego zawału. A może sercowe białko jest w stanie wykrywać obszary mikromartwicy, których nie wykrywa troponina? Biorąc pod uwagę cechy idealnego biomarkera, ten dualizm detekcji istotnego niedokrwienia lub martwicy byłby może pewnym ograniczeniem w przypadku h-FABP, ale w świetle wiarygodnych badań nad jego wartością prognostyczną należy uznać, że niezależnie (!) od troponiny jego zwiększone stężenie wskazuje na istotny wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych po incydencie OZW, a zatem jest to marker, którego oznaczanie powinno być rutynowe. W najnowszych badaniach, opublikowanych w 2010 r. [24], badacze angielscy potwierdzili, że h-FABP pełni dodatkową funkcję jako czuły i wczesny marker niedokrwienia. h-FABP obecnie można oznaczać przyłózkowo metodą jakościową za pomocą testów CardioDetectMed (testy typu point of care, POC) oraz ilościową metodą densytometryczną (np. przy użyciu czytnika Cardio Detect quant) i za pomocą specjalnych biochipów (Multistat). Wynik uzyskujemy w kilkanaście minut. Liczne dane z piśmiennictwa



uzyskane w ciągu kilku ostatnich lat pozwalają zaliczyć h-FABP do wiarygodnych bardzo wczesnych markerów martwicy, przydatnych zarówno do jej potwierdzenia, jak i wykluczenia we wczesnym etapie. Tabela 6 przedstawia charakterystykę h-FABP.

#### **Izoenzym fosforylasy glikogenowej**

Izoenzym fosforylasy glikogenowej (glycogen phosphorylase isoenzyme, GP-BB) jest kluczowym enzymem biorącym udział w procesie glikogenolizy. W jej skład wchodzi trzy izoenzymy: BB (mózgowo-sercowy), MM (mięśniowy) i LL (wątrobowy). Różnią się one funkcjami i właściwościami immunologicznymi [25]. GP-BB jest dominującym izoenzymem w komórkach mięśnia sercowego u ludzi, obok izoenzymu MM. Niedotlenienie mięśnia sercowego aktywuje procesy glikogenolizy, wskutek których dochodzi do przejściowej utraty integralności błony cytoplazmatycznej i w następstwie do wycieku rozpuszczalnych białek komórkowych. Towarzyszy temu wzrost stężenia GP-BB w surowicy pacjentów z ostrym zawałem serca (w ciągu 3 godzin od wystąpienia bólu w klatce piersiowej). Stężenie takich markerów, jak CK-MB, mioglobina, troponiny, w tym samym czasie pozostaje stałe [26,27]. W pierwszych 6 godzinach od początku objawów wrażliwość i swoistość GP-BB jest większa w porównaniu z tymi samymi parametrami mioglobiny i CK-MBmass. Stężenie GP-BB w surowicy osób zdrowych wynosi ok. 3 ng/ml, natomiast u pacjentów z OZW jest istotnie większe. Diagnostyczny punkt odcięcia dla tego biomarkera ustalono dla wartości 10 ng/ml. Maksymalne stężenie osiąga najczęściej między 6 a 20 godziną od pojawienia się bólu w klatce piersiowej i powraca do wartości prawidłowych w ciągu 1-2 dni po zawale (tab. 7). Wykorzystanie GP-BB w praktyce klinicznej może przyspieszyć identyfikację pacjentów dużego ryzyka z OZW i przyczynić się do szybkiego zastosowania terapii. W II Katedrze i Klinice Kardiologii w Łodzi od kilkunastu miesięcy trwają badania nad zastosowaniem testów jakościowych typu POC do oznaczania GP-BB (Diacordon) w codziennej praktyce klinicznej i ich porównania z testami do wykrywania h-FABP (CardioDetect med). Wstępne badania wskazują, że jest to wczesny marker martwicy, ale o mniejszej wrażliwości i swoistości niż h-FABP.

#### **Mioglobina**

Mioglobina jest niskocząsteczkowym białkiem cytoplazmatycznym komórek mięśniowych, zarówno kardiomiocytów, jak i mięśni szkieletowych. Jest umiejscowiona w pobliżu sarkolemy, uwalnia się do krwi obwodowej wkrótce po uszkodzeniu mięśnia sercowego w przebiegu zawału. Jej zwiększone stężenie wykryć można już po 2-3 godzinach, maksymalne osiąga po 8-10 godzinach, natomiast stosunkowo szybko, bo już po 20-24 godzinach, jego stężenie ulega normalizacji [28]. Mimo niewątpliwych zalet (tab. 8) związanych z jej kinetyką mioglobina ma jedną podstawową wadę – zupełny brak swoistości w stosunku do miokardium: występuje ona w porównywalnych stężeniach zarówno w mięśniu sercowym, jak i mięśniach szkieletowych. Mioglobina jest eliminowana

**TABELA 7** Charakterystyka fosforylaza glikogenowej

Nazwa biomarkera	Szybkość uwalniania	Czułość w pierwszych godzinach OZW (0-6 h)	Kardioswoistość	Dostępność testów POC	Wiarygodność markera w badaniach klinicznych
Fosforylaza glikogenowa	++/+++	++	++	+	+

+++ duża, ++ średnia, + mała

**TABELA 8** Charakterystyka mioglobiny

Nazwa biomarkera	Szybkość uwalniania	Czułość w pierwszych godzinach OZW (0-6 h)	Kardioswoistość	Dostępność testów POC	Wiarygodność markera w badaniach klinicznych
Mioglobina	++	++	0/+	++	+/++

+++ duża, ++ średnia, + mała

przez nerki, dlatego istnieje możliwość pomyłek diagnostycznych u pacjentów z niewydolnością nerek. Do niedawna był to jeden z nielicznych wczesnych markerów martwicy. Mimo że czułość diagnostyczna mioglobiny w momencie przyjęcia pacjenta nie jest duża, to znacznie wzrasta po 3-4 godzinach [29], przydatne mogą więc okazać się seryjne pomiary w odstępach czasu (zwiększanie jej stężenia zmniejsza niepewność diagnostyczną w wczesnej fazie OZW i pozwala szybko zidentyfikować pacjentów wymagających intensywnego nadzoru kardiologicznego). Mioglobinę można stosować jako przydatny wczesny wskaźnik zawału serca (ze względu na kinetykę nie nadaje się do stwierdzania późnej fazy zawału), ale z zaleceniem równoległego oznaczania bardziej swoistego markera, jak np. CK-MB czy troponiny (co dodatkowo zmniejsza też prawdopodobieństwo fałszywej interpretacji małych stężeń mioglobiny wartości w późniejszej fazie zawału). By zwiększyć przydatność diagnostyczną mioglobiny, można określić jej stężenie wraz ze stężeniem innego markera (poniżej). Badania te są na razie w fazie badań laboratoryjnych i wymagają opracowania ogólnie dostępnych testów.

### Anhydraza węglowa III

Anhydraza węglowa III (carbonic anhydrase, CA III) należy do cytozolowych białek zlokalizowanych wyłącznie w mięśniach szkieletowych. Mioglobina i CA III są uwalniane z uszkodzonych komórek mięśni szkieletowych w stosunku 3:1 [30]. CA III nie występuje w miokardium (w przeciwieństwie do mioglobiny), dlatego też połączenie pomiaru stężenia tych dwóch markerów udoskonala ocenę swoistości mioglobiny jako wczesnego markera w zawałe serca [31,32]. Pomiar stężenia zarówno mioglobiny, jak i CA III u ludzi zdrowych, poddanych intensywnemu wysiłkowi fizycznemu oraz u osób z chorobami nerwowo-mięśniowymi wykazał wzrost ich stę-

żeń. U pacjentów z zawałem serca natomiast znacznemu wzrostowi stężenia mioglobiny nie towarzyszył wzrost stężenia CA III. Dane te sugerują, że wynik proporcji mioglobiny do CA III może być użyty jako wskaźnik diagnostyczny zawału serca.

Badania nad wykorzystaniem anhidrazy węglowej jako biomarkera w chorobach serca są na etapie badań doświadczalnych. Wprowadzenie ich obok testów do wykrywania mioglobiny usprawniłoby diagnozowanie i zwiększyłoby swoistość tego markera. Zarazem jednak w sytuacji, w której dysponujemy innym, potwierdzonym klinicznie wczesnym markerem, jakim jest h-FABP, wątpliwie przydatne wydaje się jednoczesne oznaczenie mioglobiny i anhidrazy węglanowej.

### MARKERY ŚREDNIO WCZESNE

#### CK-MB/CK-MBmass

Rutynowe oznaczanie aktywności kinazy fosfokreatynowej (CPK) nie jest już obecnie zalecane ze względu na niewystarczającą czułość i swoistość tych oznaczeń, natomiast oznaczenia aktywności jej frakcji MB, czyli CK-MB, lub jej stężenia jako CK-MBmass jest wciąż powszechnie używane, a do niedawna było traktowane na równi z oznaczeniami troponin. Jej stężenie zwiększa się już w 4 godzinie od wystąpienia martwicy mięśnia sercowego, maksymalne wartości osiąga w 12-18 godzinie, zaś do wartości referencyjnych powraca po ok. 48-72 godzinach (tab. 9) [33]. Testy oznaczające CK-MB mogą więc służyć do średnio wczesnego stwierdzania zawału mięśnia sercowego. Ograniczeniem ich wiarygodności jest, podobnie jak w przypadku mioglobiny, możliwość zwiększenia aktywności tego izoenzymu w różnych chorobach i uszkodzeniach mięśni szkieletowych (nawet u ludzi zdrowych można wykryć niewielką aktywność CK-MB). Oznaczanie (zwłaszcza seryjne) CK-MB może służyć

**TABELA 9** Charakterystyka CK-MB i CK-MBmass

Nazwa biomarkera	Szybkość uwalniania	Czułość w pierwszych godzinach OZW (0-6 h)	Kardioswoistość	Dostępność testów POC	Wiarygodność markera w badaniach klinicznych
CK-MB	+	+	++	-	++
CK-MBmass	+/++	+/++	+++	-	++

+++ duża, ++ średnia, + mała

do diagnostyki ew. dorzutu zawału lub prognozowania jego rozległości. Pewnym doprecyzowaniem oznaczeń związanych z CK-MB było wprowadzenie do praktyki klinicznej oznaczeń stężenia, a nie aktywności, tego izoenzymu, tzw. CK-MBmass. Wzrost stężenia wyprzedza o ok. godzinę wzrost aktywności CK-MB, co pozwala osiągnąć większą czułość diagnostyczną [34], duża jest też skuteczność testu w wykluczaniu zawału.

## MARKERY PÓŹNE

### Troponiny sercowe

Troponiny sercowe T i I (cardiac troponin T, cTnT, cardiac troponin I, cTnI) stanowią obecnie złoty standard w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych. Ich rutynowe oznaczanie z pewnością było jednym z najważniejszych osiągnięć diagnostyki kardiologicznej w ostatnich latach. Troponina jest białkiem głównie strukturalnym i jednocześnie regulatorem skurczu mięśni prążkowych [35]. Sercowe izoformy troponin (cTnI, cTnT), zwłaszcza I, różnią się istotnie od izoform zawartych w mięśniach szkieletowych, kodowane są przez inne geny oraz różnią długością i sekwencją N-końcowego łańcucha, dlatego uważa się je za praktycznie całkowicie swoiste w stosunku do miokardium. To właśnie kardioswoistość izoform cTnI oraz cTnT wraz z ich dużym, kilkakrotnie większym niż np. CK-MB, stężeniem w kardiomiocytach (co skutkuje bardzo dużą dynamiką wzrostu stężenia w przypadku trwającej martwicy) oraz znaczną czułością analityczną testów do ich wykrywania we krwi obwodowej zdecydowały o ich nadrzędnej roli w diagnostyce kardiologicznej ostrych zespołów wieńcowych (tab. 10). We krwi obwodowej u zdrowego człowieka troponiny występują w tak śladowych stężeniach, że są praktycznie niewykrywalne. Zwiększenie ich stężenia

obserwuje się po ok. 4-5 godzinach od wystąpienia bólu zawałowego (we względu na duże okienko diagnostyczne zaleca się, przy jakichkolwiek wątpliwościach, ponowne oznaczenie troponiny po ok. 6 i ewentualnie po 12 godzinach) – są więc one średnio wczesnymi markerami martwicy, z maksimum stężenia (niekiedy kilkadziesiąt razy powyżej normy) średnio między 12 a 24 godziną i normalizacją stężeń po kilku dniach (średnio 7 dla cTnI oraz 10 dla cTnT). Nie są one zatem przydatne do oceny ewentualnego dorzutu, są natomiast bardzo pomocne w potwierdzaniu lub rozpoznaniu późnej fazy zawału. W pierwszych godzinach OZW czułość oznaczeń troponin oscyluje w granicach 50%, ale znacznie zwiększa się z czasem; swoistość w zawale jest duża i wynosi powyżej 90% [36]. Z diagnostycznego punktu widzenia obie troponiny są równoważne. Są między nimi jednak też różnice: troponina T charakteryzuje się nieznacznie wcześniejszym wzrostem stężenia. Wzrost stężenia troponiny I następuje nieco wolniej, obecna jest ona tylko w mięśniu sercowym, więc jest dużo mniej wyników fałszywie dodatnich u osób z niewydolnością krążenia [37].

Warto pamiętać, że w stratyfikacji ryzyka w OZW znaczenie ma każde stężenie troponiny przekraczające próg czułości metody, zwłaszcza jeśli przekracza ustalony punkt odcięcia dla rozpoznania zawału. W badaniach klinicznych udowodniono, że ryzyko zgonu i niepożądanych zdarzeń sercowych rośnie wyraźnie już przy małych stężeniach troponiny [38], dlatego każde zwiększenie stężenia, po wykluczeniu wyniku fałszywie dodatniego, powinno skłonić do dokładnej diagnostyki. Dla oznaczeń troponin nie istnieje więc tzw. szara strefa oznaczeń, co znaczy, że każdy wynik, który nie jest fałszywie dodatni, świadczy o martwicy pewnej liczby kardiomiocytów.

**TABELA 10** Charakterystyka troponiny

Nazwa biomarkera	Szybkość uwalniania	Czułość w pierwszych godzinach OZW (0-6h)	Kardioswoistość	Dostępność testów POC	Wiarygodność markera w badaniach klinicznych
Troponiny	+/++	0/+	+++	+++	+++

+++ duża, ++ średnia, + mała

## Markery przyszłości

Oprócz dobrze znanych i powszechnie stosowanych w diagnostyce markerów niedokrwienia i zawału serca nieprzerwanie trwają badania nad nowymi. Mimo wielu publikacji na ich temat w ostatnich latach ich rola w diagnostyce nie jest jeszcze znana i wymaga dalszych badań. W większości nie można jednoznacznie stwierdzić, czy są to markery niedokrwienia, czy martwicy miokardium, a przede wszystkim czy i jakie nowe użyteczne informacje niesie ze sobą ich oznaczenie.

### MIELOPEROKSYDAZA

Mieloperoksydaza (MPO) to hemoproteina produkowana i magazynowana w azurofilnych ziarnistościach neutrofilii [39]. Jej aktywność się zwiększa w ogólnoustrojowych reakcjach zapalnych. U chorych z niestabilną chorobą wieńcową stężenie MPO było istotnie większe niż w innych grupach chorych [40]. Przełomowe dla znaczenia mieloperoksydazy w OZW było badanie CAPTURE [41]. U uczestników, poza troponiną T, CRP i rozpuszczalnym ligandem CD40, oznaczano MPO. Ocenianym złożonym punktem końcowym badania była śmiertelność całkowita i zawał serca niezakończony zgonem. Badanie potwierdziło wartość rokowniczą MPO w analizie wieloczynnikowej z uwzględnieniem stężenia TnT, CRP, sCD40 i liczby leukocytów, co oznacza, że pozwalała przewidzieć niekorzystne zdarzenia (zawał i zgon) niezależnie od innych biomarkerów o ustalonej wartości rokowniczej. Ze względu na ograniczoną swoistość MPO zaleca się interpretację wyników w połączeniu z wywiadem, zapisem EKG i innymi markerami [42].

### CIAŻOWE BIAŁKO OSOCZA A

Ciążowe białko osocza A (pregnancy-associated plasma protein, PAPP-A) to glikoproteina syntetyzowana przez łożysko (u pacjentów z OZW występuje w innej formie niż u ciężarnych). Na potencjalne znaczenie PAPP-A jako markera w OZW zwrócono uwagę po stwierdzeniu jego obecności w niestabilnych blaszkach miażdżycowych osób zmarłych nagle z przyczyn sercowo-naczyniowych [43]. Jednocześnie stwierdzono zwiększone stężenie tego markera u pacjentów z zawałem serca i niestabilną dławicą piersiową, co jest wynikiem jego uwolnienia z pękniętych blaszek miażdżycowych. Dane z badania CAPTURE [44] dowodzą istotnego znaczenia rokowniczego zwiększonego stężenia PAPP-A u pacjentów z OZW, nawet w grupie chorych z ujemnym wynikiem testu na obecność troponiny i niezależnie od innych ocenianych parametrów o potwierdzonym znaczeniu rokowniczym. Lund i wsp. [45] oznaczali stężenie PAPP-A u kolejnych pacjentów przy przyjęciu do szpitala i do 24 godziny od przyjęcia (wynik badania na obecność troponiny I u tych chorych był ujemny zarówno przy przyjęciu, jak i do 24 godzin). Wykazali oni istotnie większe stężenia PAPP-A u osób z niestabilną chorobą wieńcową w porównaniu z grupą kontrolną oraz pacjentami ze stabilną chorobą wieńcową. Po badaniu innej grupy pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcin-

ka ST [46] ci sami autorzy stwierdzili, że średnie stężenia PAPP-A osiągają najwyższe wartości w pierwszej godzinie po przyjęciu i zmniejszają się w kolejnych 3 godzinach, a następnie powracają do wartości prawidłowych w ciągu 12 godzin. Kinetyka taka jest zgodna z tezą o uwalnianiu tego białka z pękniętej blaszki miażdżycowej. PAPP-A w OZW pojawia się we krwi bardzo wczesnie, w zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST okienko diagnostyczne wynosi ok. 6 godzin od początku objawów. Wczesna czułość diagnostyczna przekracza 90% i jest znacznie większa od czułości troponin (dla TnT 60%) [47]. Wzrost stężenia PAPP-A w ostrych zespołach wieńcowych jest niezależny od obecności markerów martwicy miokardium, co jest bardzo ważne, ponieważ pozwala identyfikować pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową bez martwicy mięśnia sercowego. Wśród pacjentów z OZW i zwiększonym stężeniem PAPP-A częstość występowania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, zawał) jest ponad dwukrotnie większa niż u pacjentów z małymi stężeniami tego markera. PAPP-A jest zatem silnym i niezależnym czynnikiem predykcyjnym zdarzeń sercowo-naczyniowych. Może być również wykorzystywany do oceny ryzyka w OZW w ramach strategii wielomarkerowej, z troponinami i peptydami natriuretycznymi.

### ROZPUSZCZALNY LIGAND CD40

Rozpuszczalny ligand CD40 (soluble CD40 ligand, sCD40L), obecnie znany także jako CD154, jest rozpuszczalnym fragmentem przezbłonowego białka zwanego ligandem CD40 obecnego na powierzchni komórek T CD4<sup>+</sup>, bazofilów, płytek krwi i komórek tucznych, który uwalniany jest z powierzchni pobudzonych komórek [48]. W ciągu kilkunastu minut do kilku godzin od aktywacji płytek dochodzi do dysocjacji CD40L z powierzchni płytki do krwi, dzięki czemu może być wykrywany w surowicy. sCD40L wchodzi w reakcję z cząsteczką receptora CD40 na komórkach B, monocytach, makrofagach, komórkach śródbłonna i mięśni gładkich, co prowadzi do uwolnienia metaloproteinaz, destabilizacji blaszki, aktywacji płytek oraz zwiększenia produkcji sCD40L i nasilenia stanu zapalnego i prozakrzepowego [49,50]. Przydatność kliniczno-prognostyczną sCD40L potwierdzono w badaniach. Badanie OPUS-TIMI 16 wykazało, że w ocenie retrospektywnej zwiększone stężenie sCD40L po ostrym zespole wieńcowym wiązało się z większym ryzykiem zgonu, ponownego zawału serca oraz rozwoju niewydolności serca. Ten wpływ był niezależny od stężenia troponiny I oraz CRP [51]. W analizie badania CAPTURE z udziałem pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową i zawałem serca bez uniesienia odcinka ST, w którym porównywano leczenie antagonistą receptora płytkowego GPIIb/IIIa, abciksamabem, z postępowaniem standardowym, stwierdzono, że podawanie abciksamabu przynosiło korzyść: redukowało częstość występowania złożonego punktu końcowego – zawału serca niezakończonego zgonem i zgonu w obserwacji 6-miesięcznej jedynie u tych pacjentów, u których stężenie sCD40L było zwiększone (>5,0 µg/l). Z danych tych

wynika, że rozpuszczalny ligand CD40L identyfikuje pacjentów najbardziej zagrożonych zgonem lub ponownym zawałem i wskazuje na podgrupę, która może odnieść największe korzyści z leczenia dożylnymi antagonistami GPIIb/IIIa [52].

### **METALOPROTEINAZA 9**

Metaloproteinaza 9 (MMP-9) należy do grupy endopeptydaz, fizjologicznych regulatorów występujących w większości tkanek. W mięśniu sercowym MMP-9 jest częściowo odpowiedzialna za degradację substancji powstałych w wyniku uszkodzenia komórek serca, jak i za procesy naprawcze w nim zachodzące [53]. W 1998 roku [54] przeprowadzono badania, z których wynikało, że u pacjentów z zawałem serca stężenie MMP-9 w pierwszym dniu zarówno znacznie wzrastało, jak i było w normie. U wszystkich pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową w tym samym czasie obserwacji stężenie tego enzymu było duże. Badacze fińscy [55] oceniali korelację między stężeniem MMP-9 a zaawansowaniem zmian w naczyniach wieńcowych (u chorych bez przebytego zawału serca w wywiadzie). Nie było istotnych różnic w stężeniu tego markera w grupach pacjentów z chorobą jedno-, dwu- i trójnaczyńową. Autorzy stwierdzili, że wzrost stężenia MMP-9 jest proporcjonalny do nasilenia odczynu zapalnego w płytkach i koreluje ze stopniem zaawansowania zmian w naczyniach wieńcowych. Badania z 2003 roku z udziałem ponad 1000 pacjentów [56] ze stabilną ( $n=795$ ) i niestabilną chorobą wieńcową ( $n=332$ ) dowiodły, że duże stężenia MMP-9 były czynnikiem prognostycznym zgonów z przyczyn naczyniowo-wieńcowych. Analizę przeprowadzono z innymi markerami zapalnymi: CRP, fibrynogenem, IL-6, IL-18. Podsumowując, MMP-9 może być wartościowym markerem w ocenie stanu pacjentów z chorobami naczyń wieńcowych i po ostrych zdarzeniach wieńcowych, ale w połączeniu z innymi, bardziej precyzyjnymi biomarkerami.

### **CHOLINA**

Cholina jest jednym z głównych produktów hydrolizy fosfolipidów błon komórkowych przez system enzymatyczny fosfolipazy D. Jej stężenie we krwi i osoczu zwiększa się w destabilizacji blaszki miażdżycowej w tętnicy wieńcowej i niedokrwieniu tkanek [57]. Cholina nie jest markerem martwicy mięśnia sercowego, lecz wskazuje na niestabilną chorobę wieńcową o dużym ryzyku u chorych bez świeżego zawału serca (czułość 86,4%, swoistość 86,2%) [58]. Oznaczenia choliny mogą być pomocne we wczesnej stratyfikacji ryzyka u chorych z OZW, a zwłaszcza u tych, u których wynik testu na obecność troponiny jest ujemny. Stężenia choliny są także bardzo często zwiększone u chorych z dodatnim wynikiem testu w kierunku troponiny.

### **ALBUMINA MODYFIKOWANA NIEDOKRWIENIEM**

W wyniku niedokrwienia tkanek dochodzi do zmniejszenia powinowactwa albuminy m.in. do kobaltu i niklu. Prawdopodobny mechanizm polega na zmianach w N-końcowym fragmencie albuminy wywołanych przez

wolne rodniki tlenowe, stres oksydacyjny lub inne czynniki. Test do oznaczania albuminy zmodyfikowanej niedokrwieniem (ischemia-modified albumin, IMA) polega na dodaniu do próbki surowicy nadmiaru kobaltu i zmierzeniu metodą kolorymetryczną jego niezwiązanej ilości, dodając odpowiedni barwiący odczynnik. Test, zatwierdzony przez FDA, jest oznaczony skrótem ACB (albumin cobalt binding) [59]. Badacze polscy oceniali przydatność IMA do różnicowania pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST i z niestabilną chorobą wieńcową [60]. Badanie nie wykazało znaczących różnic w stężeniu IMA między grupą z dodatnim i ujemnym wynikiem testu na obecność troponiny. Według najnowszych badań naukowców duńskich [61] test IMA, porównywany z innymi markerami (troponina T, mioglobina, kinaza kreatynowa MB, h-FABP), nie wykazał w żadnym badanym punkcie czasowym większej czułości lub swoistości. Uważają oni, że test ten nie powinien być standardowo stosowany na izbach przyjęć. Badania francuskie z 11-miesięczną prospektywną obserwacją 677 pacjentów z bólem w klatce piersiowej i wstępnym podejrzeniem OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST wykazały, że test z zastosowaniem h-FABP był niemal 4-krotnie przydatniejszy przy rozpoznaniu OZW w tej grupie niż IMA [62]. Podobne spostrzeżenia mają również polscy badacze [22,63].

### **NIEZWIĄZANE WOLNE KWASY TŁUSZCZOWE**

Większość wolnych kwasów tłuszczowych występuje we krwi w połączeniu z albuminą. Jedynie niewielka ich ilość, określana mianem puli niezwiązanej (unbound free fatty acids, FFAu), znajduje się w fazie płynnej osocza. Podczas niedokrwienia dochodzi do znacznego zwiększenia tej puli. Mechanizm ten nie jest do końca jasny i wymaga dalszych badań [64,65]. FFAu oceniano w różnych sytuacjach klinicznych i stwierdzono, że jest to marker niedokrwienia mięśnia sercowego i zagrożenia jego martwicą.

### **CZYNNIK WZROSTU ŁOŻYSKA**

Czynnik wzrostu łożyska (placental growth factor, PIGF) należy do rodziny białek płytek krwi. Białka te pełnią funkcję silnych bodźców chemicznych dla monocytów, i są niezbędne w procesie regulacji wzrostu komórek śródbłonna w naczyniach. PIGF składa się ze 149 aminokwasów i jest bardzo homologiczny z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń. PIGF jest najważniejszym inicjatorem procesu zapalnego – stymuluje napływ krążących makrofagów do miażdżycowo zmienionych naczyń [66]. Wyniki pomiaru stężeń PIGF (w ng/l) w osoczu wykazały, że marker ten dostarcza informacji prognostycznych, niezależnie od tradycyjnych markerów martwicy, aktywacji płytek, pęknięcia blaszki miażdżycowej, postępującego procesu zapalnego. W badaniu CAPTURE porównywano stężenie PIGF w grupie 547 pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST i dowiedzionymi co najmniej 70% zmianami w badaniu angiograficznym, z grupą 626 pacjentów z ostrym bólem w klatce piersiowej. Z grupy pacjentów z zawałem do badania włączono ostatecznie tylko tych z ramienia placebo, pozostali pacjenci otrzymywali lek przeciwplatek z grupy anta-



A



A



C



D

### RYCINA 3

Wybrane, najczęściej używane testy POC.

gonistów GPIIb/IIIa, co mogło mieć wpływ na stężenie PIGF w badanej surowicy. U 223 (40,8%) pacjentów stwierdzono wzrost stężenia PIGF powyżej 27,0 ng/l, co wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ciągu 30 dni [67]. To badanie pozwoliło także ocenić rolę PIGF w porównaniu z niepodważalną rolą innych markerów: TnT, sCD40L i CRP. Okazało się, że wzrost stężenia cTnT, sCD40L i PIGF, ale nie CRP, był niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonów lub zawałów serca w ciągu 30 dni. Obecnie są prowadzone liczne badania nad PIGF i należy wkrótce spodziewać się wykorzystania ich rezultatów w rutynowej praktyce klinicznej.

### KOPEPTYNA

Kopeptyna jest C-kończową częścią prohormonu wazopresyny. Hormon ten jest markerem ostrego stresu endogenego. Szwajcarscy badacze w swojej pracy z 2009 roku [68] dowiedli, że kopeptyna jest idealnym partnerem dla troponin sercowych w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych. Stężenie kopeptyny, oznaczane przy przyjęciu, było większe w grupie pacjentów z bólami w klatce piersiowej trwającymi 0-4 godzin w porównaniu ze stężeniami troponiny T  $\leq 0,01 \mu\text{g/l}$  (punkt odcięcia  $0,04 \mu\text{g/l}$ ) w tym samym czasie analizy. Stężenie kopeptyny było największe w grupie pacjentów ze STEMI, mniejsze

u chorych z NSTEMI i najmniejsze u osób z niestabilną chorobą wieńcową. Wartości troponiny T dopiero po ok. 4 godzinach od wystąpienia bólu w klatce piersiowej przekraczały punkt odcięcia. Wyniki badań wskazują, że ostry zawał mięśnia sercowego jest źródłem większego stresu endogennego niż niestabilna choroba wieńcowa, dlatego stężenie tego markera w przypadku zawału mięśnia sercowego jest o wiele większe. Oznaczanie stężenia kopeptyny i troponiny T w tym samym czasie istotnie poprawia dokładność diagnostyczną w ostrym zawałe serca w porównaniu z oznaczeniami tylko troponiny T. Badacze niemieccy w swoim badaniu [69] doszli do następujących wniosków: stężenie kopeptyny jako jedyne go markera ma wartość diagnostyczną porównywalną do mioglobiny, będącej uzupełnieniem wyniku stężeń TnT w ciągu pierwszych 3 godzin od wystąpienia bólu w klatce piersiowej. Pomiar stężenia kopeptyny i TnT pozwala uzyskać więcej informacji o ewentualnym ostrym zawałe serca niż pomiar jedynie TnT przy przyjęciu i w ciągu 3 godzin od wystąpienia bólu w klatce piersiowej. Dla odmiany analiza stężeń mioglobiny i TnT w tym samym przedziale czasowym nie dostarcza już tak istotnych diagnostycznie informacji.

#### **ROZPUSZCZALNY RECEPTOR DLA INTERLEUKINY 1 Z RODZINY ST2**

Stężenie rozpuszczalnego receptora dla interleukiny 1 z rodziny ST2 (soluble interleukin-1 receptor family member ST2, sST2) w surowicy wzrasta tuż po ostrym zawałe mięśnia sercowego i jest ściśle związane z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, jak również z niepożądanymi zdarzeniami zachodzącymi w naczyniach wieńcowych. Ponadto zwiększone stężenie tego markera koreluje z podwyższonymi stężeniami NT-proBNP u pacjentów z rozpoznaniem przy przyjęciu do szpitala zawałem serca typu STEMI. Analiza tych danych wpływa na poprawę stratyfikacji ryzyka u tych pacjentów, jak również pozwala stwierdzić, że sST2 może być czynnikiem predykcyjnym zgonów i rozwijającej się niewydolności serca w obserwacji 30-dniowej [70].

### **Strategia wielomarkerowa, testy POC**

Współczesna kardiologia dysponuje kilkoma wiarygodnymi wskaźnikami martwicy miokardium, które mogą być zastosowane w postaci jakościowych szybkich testów przyłóżkowych (point of care, POC) (ryc. 3). Są one tanie, łatwe do zastosowania w praktyce klinicznej, w warunkach izby przyjęć, przychodni, praktyce lekarza rodzinnego, czy nawet w domu chorego. Pozwalają zaoszczędzić czas niezbędny na przesłanie materiału i odbiór wyników z laboratorium, co ułatwia wybór właściwego postępowania. W codziennej praktyce wartymi polecenia prostymi w obsłudze testami POC są: CardioDetect med (do oznaczania h-FABP), CardioDetect combi (do oznaczania h-FABP i troponiny I), testy troponinowe (Cardiac T). Test Diacordon (do oznaczania GPBB) jest nieco bardziej kłopotliwy – po wprowadzeniu krwi do pola testowego należy nanieść na kartę testową także kilka kropel specjalnego buforu.

Testy POC pozwalają również skrócić oczekiwanie i wdrożyć, stosownie do interpretacji wyniku, właściwe postępowanie. Istotną zaletą tego typu testów jest więc szybkość otrzymanego wyniku, prostota wykonania oraz możliwość łatwego zinterpretowania nawet przez osoby nieposiadające specjalistycznej wiedzy.

Warto wspomnieć o dostępnej na rynku technologii wykorzystującej biochipy umożliwiające szybkie, w ok. 30 minut, jednoczesne oznaczenie (metodą chemiobioluminescencyjną, przy użyciu zautomatyzowanego aparatu Multistat) ilościowe panelu biomarkerów martwicy (np. h-FABP, CK-MB, mioglobiny, troponiny). Z jednej próbki krwi po około pół godzinie otrzymujemy ilościowe (!) wyniki markerów ze wszystkich diagnostycznych przedziałów czasowych. Według autorów przyszłości nowoczesnej i szybkiej diagnostyki biochemicznej OZW należy upatrywać w upowszechnieniu strategii dwumarkerowej (niekoniecznie wielomarkerowej) i szerokim wykorzystaniu szybkich testów typu POC, jak również biochipów. Należy dążyć do maksymalnego skrócenia czasu oczekiwania na wynik, a zarazem dobrze, jeśli w akceptowalnych klinicznie ramach czasowych otrzymamy od razu wynik ilościowy. Bardzo ważnym zagadnieniem jest odpowiedni dobór oznaczanych markerów, aby dostarczyć klinicyście niezbędnych informacji w jak najkrótszym czasie.

### **Piśmiennictwo**

1. Grabowski M, Filipiak KJ, Opolski G. Zasady stratyfikacji ryzyka w ostrych zespołach wieńcowych. W: Opolski G, Poloński L, Filipiak K (red.). Ostre zespoły wieńcowe. Urban & Partner, Wrocław 2002, str. 279-299.
2. Braunwald E, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Angina). American College of Cardiology/American Heart Association. Circulation 2002; 106: 1893-1900.
3. Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M, Opolski G. Ostre zespoły wieńcowe – wnioski z największego polskiego rejestru. Kardiologia po Dypl 2006; 8 (5): 13-20.
4. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al. Baseline characteristics, management practice and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am J Cardiol 2002; 90: 358-63.
5. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ 2006; 333: 1091-1094.
6. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the reduction of myocardial infarction. A consensus document-Myocardial infarction redefined. Eur Heart J 2002; 21: 1502-1513.
7. Antman EM, Anbe TD, Armstrong P, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2004; 110: 588-636.
8. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Refinement of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2007; 28: 2525-38.

9. Połński L, Gąsior M, Gierlotka M, Zembala M. Epidemiologia, leczenie i rokowanie w ostrych zespołach wieńcowych na Śląsku- rejestr PL-ACS. *Kardiologia Pol* 2005; 62: 122-127.
10. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 38: 718-723.
11. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003; 108: 1664-1672.
12. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation* 2003; 108: 1772-1778.
13. de Filippi C, Seliger S. Biomarkers for prognostication after acute coronary syndromes: new times and statistics. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 365-367.
14. Morrow D, Antman E. Cardiovascular biomarkers. Pathophysiology and disease management. Humana Press Totowa, New Jersey, 2006.
15. Glatz JF Van der Vusse GJ. Cellular fatty binding proteins. Their function and physiological significance. *Prog Lipid Res* 1996; 35: 243-282.
16. Pelsers MM, Chapelle JP, Knapen M, et al. Influence of age and sex and day-today biological variation on plasma concentration of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects. *Clin Chem* 1997; 43: 441-443.
17. Ishii J, Wang J, Naruse H, et al. Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1997; 43: 1372-1378.
18. Wodzig KW, Kragten JA, Hermens WT, et al. Estimation of myocardial infarct size from plasma myoglobin or fatty-acid binding protein. Influence of renal function. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 191-198.
19. Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig KW, et al. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. *Circulation* 1995; 92: 2848-2854.
20. Wu AH, Graff L, Petry Ch, et al. Role of heart fatty acid binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2000; 46: 718-719.
21. Kaptein H, Chan C, Sanderson J, et al. Early detection of acute myocardial infarction with the new marker fatty acid binding protein: rapid testing and diagnostic value. *Biosensor Symposium*. Tübingen 2001.
22. Wraga M, Figiel L, Kasprzak JD, i wsp. Wartość prognostyczna ilościowego oznaczenia sercowego białka wiążącego kwasy tłuszczowe (h-FABP) w grupie chorych z ostrym zespołem wieńcowym. *Pol Przegl Kardiol* 2009; 11 (2): 98-103.
23. Kilcullen N, Viswanathan K. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2061-2067.
24. Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2590-2598.
25. Mair J, Puschendorf B, Smidt J, et al. Early release of glycogen phosphorylase in patients with unstable angina and transient ST-T alterations. *Br Heart J* 1994; 72: 125-127.
26. Peetz D, Post F, Schinzel H, Schweigert R, Schollmayer C, Steinbach K, Dati F, Lackner KJ. Glycogen phosphorylase BB in acute coronary syndromes. *Clinical Chemistry Lab Med* 2005; 43 (12): 1351-1358.
27. Goldmann B, Ortak M, Holle A-K, Lehmann W, Preiss H, Gerth S, Meinertz T. GPBB – a promising cardiac marker in early detection of acute myocardial infarction. *Clinical Research Cardiology* 2007; 96: Suppl 1.
28. Kagen LJ, Scheidt S, Roberts R. Myoglobin in myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1978; 88: 716.
29. Kontos MC, Anderson FP, Hanbury CM, et al. Use of the combination of myoglobin and CK-MB mass for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 14-19.
30. Sly WS, Hu PY. Human carbonic anhydrases and carbonic anhydrase deficiencies. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 375-401.
31. Vaananen HK, Syrjala H, Rakkila P, et al. Serum carbonic anhydrase III and myoglobin concentrations in acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1990; 36: 635-638.
32. Brogan GX Jr, Vuori J, Friedman S, et al. Improved specificity of myoglobin plus carbonic anhydrase assay versus that of creatine kinase-MB for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1996; 27: 22-28.
33. Puleo PR., Guadagno PA, Roberts R, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction based on assay for subforms of creatine kinase-MB. *Circulation* 1990; 82: 759-764.
34. Panteghini M. Diagnostic application of CK-MBmass determination. *Clin Chim Acta* 1998; 272: 23-31.
35. Stec S, Ceremurzyński L. Ostre zespoły wieńcowe. Diagnostyka i rokowanie. Troponiny – złoty standard. *Kardiologia Pol* 2001; 54: 356-363.
36. Apple FS, Maturen AJ, Mullins RE, et al. Multicenter clinical and analytical evaluation of the AxSYM troponin-I immunoassay to assist in the diagnosis of myocardial infarction. *Clin Chem* 1999; 45: 206-212.
37. Wu AH. The role of Cardiac Troponin in the Recent Redefinition of Acute Myocardial Infarction. *Clin Lab Sci* 2004; 17: 50-52.
38. Kontos MC, Shah R, Fritz LM. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 958-965.
39. Takahiko N, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2894-900.
40. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001; 286: 2136-2142.
41. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1440-1445.
42. Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, Zina G, Monaco C, et al. Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction but its reduction is not related to ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 611-616.
43. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2001; 345: 1022-1029.
44. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 229-37.
45. Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003; 108: 1924-1926.
46. Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Pregnancy associated plasma protein A: biomarker in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Ann Med* 2006; 38: 221-228.
47. Iversen KK, Teisner AS, Teisner B, et al. Pregnancy associated plasma protein A, a novel, quick and sensitive marker in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008; 101 (10): 1389-1394.
48. Andre P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, Phillips DR. Platelet derived CD40L. The switch hitting player of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 896-899.
49. Schönbeck U, Libby P. CD40L signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001; 89: 1092-1103.



50. Szmitko PE, Wang C-H, Weisel RD, de Almeida JR, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. *Circulation* 2003; 108: 1917-1923.
51. Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, et al. Soluble CD40L risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1049-1052.
52. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. CAPTURE Study Investigators. Soluble CD40L ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348: 1104-1111.
53. Thompson MM, Squire IB. Matrix metalloproteinase-9 expression after myocardial infarction: physiological or pathological. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 495-498.
54. Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Z, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and 9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 368-372.
55. Kalela A, Koivu TA, Sisto T, Kanervisto J, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease. *Scand Clin Lab Invest* 2002; 62: 337-342.
56. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, et al. AtheroGene Investigators. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase-9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 1579-1585.
57. Wu AHB, Crosby P, Fagen G, Danne O, et al. Ischemia modified albumin, free fatty acids, whole blood choline, B-type natriuretic peptide, glycogen phosphorylase BB and cardiac troponin. W: Wu AHB (red.). *Cardiac markers*. Totowa, NJ, Humana Press, 2003, str. 259-278.
58. Danne O, Möckel M, Lueders C, Muegge C, et al. Prognostic implications of elevated whole blood choline levels in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1060-1067.
59. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia- a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311-315.
60. Wudkowska A, Goch J, Goch A. Ischemia-modified albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation and unstable angina pectoris. *Kardiologia Pol* 2010; 68 (4): 431-7.
61. Hjortshøj S, Kristensen SR, Ravkilde J. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med* 2010; 28: 170-176.
62. Charpentier S, Ducassé, Cournot M, et al. Clinical assessment of ischemia-modified albumin and heart fatty acid-binding protein in the early diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2010; 17: 27-35.
63. Figiel Ł, Kasprzak JD, Peruga J, et al. Heart-type fatty acid binding protein- a reliable marker of myocardial necrosis in a heterogeneous group of patients with acute coronary syndrome without persistent ST elevation. *Kardiologia Pol* 2008; 66: 253-258.
64. Kurien VA, Oliver MF. Serum- free fatty acids after acute myocardial infarction and cerebral vascular occlusion. *Lancet* 1996; 288: 122-127.
65. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343: 155-158.
66. Tjwa M, Lutton A, Autiero, et al. VEGF and PlGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis. *Cell Tissue Res* 2003; 314: 5-14.
67. Heeschen C, Dimmeler S, Fichtischer S, Hamm CW, et al. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA* 2004; 291: 435-441.
68. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 60-68.
69. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpop L, Ojeda F, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute coronary myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2096-2106.
70. Weir R, Miller A, Murphy G, Clements S, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 243-250.



## Komentarz

*dr hab. n. med. Wiesław Piechota*  
Kierownik Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej  
Wojskowego Instytutu Medycznego  
w Warszawie

### NOWE MARKERY MĄRTWICY MIĘŚNIA SERCOWEGO

Przedstawiony artykuł omawia pokrótce prawie wszystkie biomarkery mające bezpośredni lub pośredni związek z chorobami sercowo-naczyniowymi. Zawiera on podstawowe określenia dotyczące ostrych zespołów wieńcowych oraz epidemiologię, klasyfikację oraz uniwersalną definicję zawału mięśnia sercowego. Wiele z przedstawionych w artykule markerów było tematem oddzielnych opracowań w *Kardiologii po Dyplomie* w ubiegłych latach. Jednak wartość tej publikacji polega na omówieniu ich łącznie, z uwzględnieniem nowszych danych.

Znaczenie danych o tak licznych markerach musi być rozpatrywane w świetle informacji z ostatnich kilkunastu miesięcy testach troponinowych o wysokiej czułości. Ich czułość diagnostyczna w odniesieniu do zawału mięśnia sercowego wynosi około 90%, z podobną swoistością diagnostyczną, już w momencie przyjęcia do szpitala [1,2]. Tak wysoka wczesna czułość diagnostyczna zmniejsza znaczenie dotychczasowych wczesnych lub średnio wczesnych markerów mąrtwicy miokardium, takich jak mioglobina, CK-MB. Wyjątek stanowi tu sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe h-FABP), także o wysokiej wczesnej czułości diagnostycznej [3], które jako marker powinno być wykorzy-

stywane przede wszystkim w przedszpitalnej diagnostyce zawału serca lub niekiedy w izbie przyjęć, gdy czas oczekiwania na wynik (obligatoryjnego) oznaczenia troponin w laboratorium jest zbyt długi. CK-MB zachowuje swą przydatność w diagnostyce ponownego zawału w okresie hospitalizacji (ze względu na ogół krótszy czas półtrwania w krążeniu).

Nowe testy troponinowe o wysokiej czułości (high sensitivity troponins) czynią niepotrzebną tzw. strategię dwumarkową w diagnostyce zawału polegającą na oznaczeniu dwóch markerów martwicy miokardium, ponieważ troponiny z markerów późnych przeistoczyły się we wczesne. Ważniejsze (i nieodzowne) staje się natomiast seryjne oznaczenie troponin i ocena istotności dynamiki ich wzrostu, ponieważ zwiększa to swoistość rozpoznania zawału mięśnia sercowego [4,5]. Troponiny oznaczane testami o wysokiej czułości, zarówno analitycznej, jak i diagnostycznej, zbliżyły się do ideału markera martwicy miokardium. Sformułowanie „troponinoujemny” w odniesieniu do testów wysoce czułych staje się historyczne, ponieważ testy te wykrywają mierzalne stężenia troponin nawet u ludzi zdrowych i tylko stężenia powyżej pewnego progu (99 percentyl wartości populacji referencyjnej) wskazują na martwicę kardiomiocytów [6].

Obecnie oznaczanie co najmniej dwóch markerów zdaje się mieć większe znaczenie w stratyfikacji ryzyka w OZW, ponieważ markery odzwierciedlają różne procesy fizjopatologiczne. Markery zapalne wykazują jednak zbyt małą swoistość. Przy oznaczaniu markerów aktywacji płytek (np. sCD40L) może występować nadmierny błąd przedlaboratoryjny. Największe nadzieje budzi PAPP-A, ponieważ marker ten może się uwalniać z pękniętych blaszek miażdżycowych. Wczesne zwiększenie jego stężenia przy nawet niewielkim wzroście stężenia troponiny może wskazywać na zwiększone prawdopodobieństwo ewolucji ostrego niedokrwienia miokardium w kierunku zawału serca. Taka para markerów powiązana byłaby zatem w sposób przyczynowo-skutkowy.

Ostatnie prace wykorzystujące tzw. ultraczułe testy troponinowe, przeznaczone do celów badawczych, wskazują na możliwość niedużego wzrostu stężenia troponin w przebiegu ostrego niedokrwienia bez uchwytne trwałego martwicze uszkodzenia miokardium [7]. Hipoteza o możliwości wzrostu troponin w odwracalnym uszkodzeniu kardiomiocytów staje się wiarygodniejsza niż dotychczas [8]. Jeśli potwierdziłyby ją dalsze badania, dotychczas proponowane markery niedokrwienia,

takie jak albumina modyfikowana niedokrwieniem (IMA) i cholina w pełnej krwi stałyby się niepotrzebne.

Znaczna liczba proponowanych do teraz markerów kardiologicznych jest z jednej strony spowodowana bogactwem i wielostronną patofizjologią ostrych zespołów wieńcowych, a z drugiej – brakiem idealnego markera martwicy kardiomiocytów. Ta sytuacja zmienia się właśnie teraz, kiedy wdrażane są testy troponinowe o wysokiej czułości.

Należy mieć na uwadze, że mimo liczebnego bogactwa biomarkerów kardiologicznych tylko dwa ich rodzaje mają potwierdzone znaczenie diagnostyczno-prognostyczne w ostrych zespołach wieńcowych i niewydolności serca, poparte wyraźnymi rekomendacjami naukowych towarzystw kardiologicznych – są to sercowe troponiny i peptydy natriuretyczne typu B. Pozostałe markery pełnią uzupełniającą rolę prognostyczną. Wiedza o nich jest jednak istotna m.in. dlatego, że wiele tych testów jest oferowanych komercyjnie. Omawiana publikacja jest jedną z nielicznych w polskim piśmiennictwie tak szeroko i przystępnie poruszającą temat biomarkerów kardiologicznych.

## Piśmiennictwo

1. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858-867.
2. Keller T, Zeller T, Peetz D. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 868-877.
3. Haltern G, Peiniger S, Bufe A, et al. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1-9.
4. Wu A, Jaffe A. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. *Am Heart J* 2008; 155: 208-214.
5. Giannitsis E, Katus H. Current recommendations for interpretation of the highly sensitive troponin T assay for diagnostic, therapeutic and prognostic purposes in patients with a non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. *Eur Cardiol* 2010; 5: 44-47.
6. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010; 56: 254-261.
7. Sabatine M, Morrow D, de Lemos J, et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress-induced myocardial ischemia using an ultra-sensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009; 30: 162-169.
8. Hickman B, Potter J, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 318-323.