

Institut "Hemofarm" Beograd
Hemofarm A.D.

Pregledni članak
Review article
UDK 616.12-074:577.1
DOI: 10.2298/MPNS1010662R

PREDIKTIVNA VREDNOST MARKERA INFLAMACIJE I MARKERA NEKROZE MIOKARDA U AKUTNOM KORONARNOM SINDROMU

PREDICTIVE VALUE OF INFLAMMATION AND MYOCARDIAL NECROSIS MARKERS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Vesna V. RADOVIĆ

Sažetak – Biohemijski srčani markeri imaju značajnu ulogu u dijagnozi i lečenju bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. Markeri nekroze miocita, troponini, ušli su u preporuke za dijagnozu i lečenje infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta, infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta i nestabilne angine pectoris. Još dve grupe srčanih markera dobijaju na značaju: markeri inflamacije i markeri srčane funkcije. Cilj rada je bio stratifikacija rizika i identifikacija bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom koji mogu imati koristi od evolutivnih promena serumskih kardijalnih markera. Metoda analize sumira rezultate nezavisno objavljenih studija, kao i pregled literature i baza podataka: MEDLINE, PubMed, KOBSON. Sistemska i lokalna inflamacija imaju važnu ulogu u nastanku akutnog koronarnog sindroma. U upotrebi su markeri inflamacije: C-reaktivni protein, interleukin-6, sedimentacija eritrocita i fibrinogen i markeri nekroze miokarda: kreatin kinaza MB, mioglobin i srčani troponini. Troponini su idealni markeri koji dozvoljavaju ranu detekciju bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, dok markeri inflamacije pomažu u postavljanju dijagnoze i proceni težine inflamacije.

Cljučne reči: Prediktivna vrednost testova; Akutni koronarni sindrom; Biloki markeri; Faktori rizika; C-reaktivni protein; Interleukin-6; Sedimentacija; Medijatori zapaljenja + krv; Fibrinogen; Troponin; Kreatin kinaza, MB; Mioglobulin

Uvod

Uzrok naglog prekida koronarne cirkulacije najčešće je akutna koronarna lezija, to jest aterosklerotična lezija koronarne arterije sa formiranim tromбом. Smatra se da je ruptura ili erozija endotela i gubitak njegove zaštitne uloge početna stepenica u nizu patoloških reakcija koje se završavaju stvaranjem tromba, koji uz spazam dovodi do delimične ili potpune okluzije koronarne arterije i prestanka cirkulacije u određenom delu miokarda [1]. Ova akutna, nestabilna koronarna lezija je osnovna patofiziološka baza akutnog koronarnog sindroma (AKS).

Do rupture ili erozije aterosklerotične pločice dolazi češće pri manjoj stenozi, nego pri većoj. Aterosklerotične pločice sa mekanim lipidnim sadržajem i tanjom fibroznom kapicom češće su kod mladih osoba, a manje su stabilne od aterosklerotičnih pločica sa više fibroznog materijala. Objašnjenje da manja stenozna koronarna arterija može da dovede do okluzije i prekida cirkulacije jeste sledeće: prilikom rupture ili erozije pločice, tromb koji se stvara može da se širi prema lumen, ali i u arterijski zid, čime se postiže da prethodno neznatna lezija postaje značajna [2].

Najnoviji podaci o značaju stabilnosti aterosklerotične pločice sugerišu da osim hroničnih i dugotrajnih, poznatih faktora rizika, kao što je hiperlipidemija, pušenje i hipertenzija, porodično opterećenje, šećerna bolest i drugi, akutno nastali, kao što je inflamacija, mogu biti od značaja u prelasku stabilne u nestabilnu formu koronarne bolesti (KB). Terapija statinima stabilizuje aterosklerotičnu pločicu u AKS, a ovaj efekat je nezavisan od antilipidnog efekta. Posebno se ističe nalaz povećanih markera inflamacije, kao što je fibrinogen i

C-reaktivni protein (CRP), koji je znak većeg rizika i loše prognoze kod ovih bolesnika [3].

Jedan od činilaca u patogenezi ishemijske bolesti srca (IBS) jeste inflamacija. Inflamacija je posledica ishemije i nekroze miokarda, ali i moguća patogenetska komponenta odgovorna za koronarnu nestabilnost. Upala niskog stepena (*low-grade inflammation*) ili akutna sistemska upala dovodi do značajne endotelne disfunkcije. Najpoznatiji i najispitivaniji marker inflamacije je CRP, ali osim njega postoje i drugi: fibrinogen, interleukin-6 (IL-6), amiloid-A i ostali [4].

Lekari koji brinu o bolesnicima sa akutnim grudnim bolom konstantno manervišu između nepotrebnih prijava i prevremenih otpusta visokorizičnih pacijenata. Postavljanje korektno dijagnoze kod bolesnika sa AKS bez ST segment elevacije može biti mnogo više izazovno od postavljanja dijagnoze kod bolesnika sa ST elevacijom. Neidentifikovani infarkti miokarda (IM) ostaju ozbiljan javni zdravstveni problem i dovode do uzrokovanja loših slučajeva u okolnostima hitne službe [5].

Za postavljanje dijagnoze AKS treba se pridržavati kriterijuma koje je dala Svetska zdravstvena organizacija (SZO):

- Postojanje bola u grudima
 - Evolutivne promene na serijski uzimanim EKG
 - Evolutivne promene serumskih kardijalnih markera
- Dijagnoza se postavlja sa velikom verovatnoćom, ako postoje dva od tri navedena kriterijuma.

Preporuke za praćenje biohemijskih markera nekroze miokarda u AKS [6].

Klasa I

U prvih 6 h od nastanka tegoba uzeti kreatin kinazu MB (CK-MB) *mass* ili troponin, i odrediti ponovo ove markere nakon 6–12 h (nivo dokaza: C)

Skraćenice

CRP	– C-reaktivni protein
AKS	– akutni koronarni sindrom
IM	– infarkt miokarda
CK	– kreatin kinaza
AIM	– akutni infarkt miokarda
IBS	– ishemijska bolest srca
CPK	– kreatin fosfokinaza
KV	– kardiovaskularni
IL	– Interleukin
NAP	– nestabilna angina pectoris
RAF	– reaktivna akutna faza
KB	– koronarna bolest

Klasa IIA

Odrediti mioglobin u prvih 6 h ili CK-MB izoforme (nivo dokaza: C)

Klasa IIB

Odrediti C-reaktivni protein i druge markere inflamacije (nivo dokaza: B)

Klasa III

- 1) praćenje totalnog CK (nivo dokaza: C)
- 2) CK-MB i mioglobina posle 48 h od nastanka AIM (nivo dokaza: C)

Cilj rada je bio pomoć u identifikaciji osoba sa visokim rizikom za AKS pomoću evolutivnih promena serumskih kardijalnih markera.

Materijal i metode

Metod analize sumira rezultate više nezavisno objavljenih kliničkih studija (*Physicians' Health Study, Woman' Health Study, COURAGE, TIMI IIA, TIMI IIB, FRISC, KIID, GUSTO IV, GUSTO IIA*

study), kao i pregled literature i baza podataka: MEDLINE, PubMed, KOBSON.

Analiza je omogućila rešavanje postojećih nedoumica i tačniju procenu postavljanja dijagnoze i uspeha lečenja. Ona je pomoć lekaru pri donošenju odluka o terapijskom postupku (Medicina zasnovana na dokazima – *Evidence based medicine*), oblikuje naučno utemeljena uputstva za kliničku praksu (Klinička praksa utemeljena na dokazima – *Evidence based practice*) i pruža doprinos daljim istraživanjima.

Rezultati

Među sistemske markere inflamacije spadaju:

C-reaktivni protein najviše je ispitivan inflamacioni marker. Ima visoku osetljivost, ali malu specifičnost. Medikamentozna terapija statinima i aspirinom snižava vrednost CRP, te, prema novijim saznanjima, može biti posebno korisna kod bolesnika sa povišenim vrednostima CRP. Kardioprotektivni efekti malih doza aspirina, prvenstveno se temelje na antiinflamatornom i na antiagregacijskom delovanju [7]. Statini antiinflamatorno dejstvo postižu inhibicijom ekspresije adhezivnih molekula na endotelnim ćelijama. CRP postiže ateroskleroza na više načina: ima protrombotsko dejstvo, izaziva endotelnu disfunkciju i postiže peroksidaciju lipida. Može se naći u intimi arterija na mestima aterogeneze, hemotaktičan je za monocite, koji iz krvi migriraju u intimu i mediju arterija i transformišu ga u makrofage. CRP se u *in vitro* uslovima vezuje za LDL i aktivira sastav kompleksa. Koncentracija CRP u serumu predstavlja dobar pokazatelj rizika, ne samo osoba kod kojih postoje

Tabela 1. Prikaz kliničkih studija i tipa markera inflamacije/markera nekroze miokarda kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom
Table 1. Review of clinical studies and inflammation marker type/myocardial necrosis marker in patients with acute coronary syndrome

Kliničke studije	Godina i broj bolesnika	Tip i koncentracija markera inflamacije/markera nekroze miokarda	Predikcija rizika (smrt/IM)
Clinical study	Year and number of patients	Type and concentration of inflammation marker/myocardial necrosis marker	Risk predicting (death/IM)
<i>Physician's Health study</i>	1982. godina/year (15 000 bolesnika/patients)	CRP/ CRP	↑ (p < 0,001)
<i>Women's Health study</i>	1993–2003. godina/year/ (1 750 000 bolesnika/patients)	hs-CRP (>=3,0 mg/L) hs-CRP (>=3,0 mg/L)	↑
<i>COURAGE trial</i>	1999–2004. godina/year (2 387 bolesnika/patients)	troponin troponin	99% (≥ 10%)
<i>TIMI IIA substudy</i>	1998. godina/year (597 bolesnika/patients)	–↑ serum amyloid A (SAA) – negativni kardio-specifični troponin (cTnT) i AA –↑ serum amyloid A (SAA) – negative cardio-specific troponin (cTnT) i SAA	– 6,28 vs. 0,75 mg/dL (p=0,002) – 9,1 vs. 3,6 vs. 0,7% (p < 0,002) (umrli vs. preživeli/deaths vs. survivals)
<i>TIMI IIB study</i>	1999. godina/year (1404 bolesnika/patients)	troponin I (0,4 ng/mL)	↑
<i>FRISC study group</i>	1996. godina/year (1 506 bolesnika/patients)	– CRP (>10 mg/L) – troponin T (0,06–0,59 µg/L) – CK-MB (6 µg/L) – troponin (T > 0,1 µg/L)	– 2,3% – 6,4% – 8,7% – 10,8%
<i>KIID study</i>	2005. godina/year (2 682 bolesnika/patients)	hs-CRP (>= 3,0 mg/L)	↑
<i>GUSTO IV substudy</i>	2003. godina/year (7 800 bolesnika/patients)	– CRP – cTnT	– 5,6%, 4,7%, 5,2% i 5,9% (p=0,48)
<i>GUSTO IIA study</i>	1996. godina/year (855 bolesnika/patients)	troponin T (> 0,1 ng/mL)	↑

*Iz table se vidi značaj markera inflamacije i markera nekroze miokarda u predikciji kardiovaskularnih događaja

*The table points to the importance of inflammation markers and myocardial necrosis markers in predicting cardiovascular events

Tabela 2. Predikcija smrti/infarkt miokarda (30 dana) na osnovu odnosa Troponin-T i C-reaktivnog proteina (*GUSTO IV substudy*)

Table 2. Predicting death/myocardial infarction (30 days) according to the relation between Troponin T and C-reactive protein (*GUSTO IV sub study*)

Troponin T (μg/L)	≤ 0,01	0,01–0,12	0,12–0,47	> 0,47	p Value*
CRP (mg/L)					
≤ 1,84	2,4 (16)	9,4 (45)	11,1 (43)	9,2 (23)	< 0,001
1,84–3,96	3,4 (18)	7,9 (35)	8,2 (37)	11,0 (39)	< 0,001
3,96–9,62	4,6 (20)	9,0 (35)	7,9 (38)	10,6 (50)	< 0,003
> 9,62	3,3 (12)	11,9 (37)	12,2 (52)	12,5 (85)	< 0,001
p value*	0,18	0,26	0,60	0,16	

i drugi činioci rizika već i kod onih koje imaju nizak nivo LDL u krvi. Povišeni CRP, kao odraz inflamacione komponente ateroskleroze, može pomoći objašnjenju pojave da mnoge osobe dožive akutni infarkt miokarda (AIM) ili moždani udar, iako imaju normalne koncentracije lipida u krvi [8]. Pokazano je da seropozitivnost na infektivne agense nije u korelaciji sa povišenim vrednostima CRP. CRP se pokazao visoko prediktivnim za buduća kardiovaskularna (KV) događanja, poput sledećeg IM, moždanog udara, periferne arteriopatrije, kao što su pokazale *Physicians' Health Study*, *Woman' Health Study* [7] (**Tabela 1**). U kombinaciji sa ostalim faktorima rizika, poput povišenog ukupnog holesterola i niskog HDL holesterola, povećava se prediktivna vrednost za buduće KV neželjene događaje u odnosu na prediktivne vrednosti pojedinačno uzetih faktora rizika.

Osim prediktivne vrednosti (**Tabela 2**), CRP se pokazao korisnim i u nadziranju evaluacije rizika tokom KV bolesti i njihovog lečenja. Terapija statinima u primarnoj i sekundarnoj prevenciji, dovodi do smanjenja rizika KV oboljenja i odgovarajućeg sniženja vrednosti CRP najverovatnije smanjenjem hronične inflamacije [9]. Na osnovu ispitivanja CRP nađeno je da je povišen kod bolesnika sa nestabilnom anginom pectoris (NAP), što ukazuje na to da je inflamatorna komponenta zastupljenija u hroničnoj, nestabilnoj leziji nego kod izolovanih lezija s dominantnom trombotskom komponentom, koje su inače karakterističnije za koronarnu bolest mlađih osoba. Povišene vrednosti CRP ukazuju i na lošiju intrahospitalnu i kratkotrajnu posthospitalnu prognozu [10].

Interleukin-6 jeste citokin koji proizvode različite ćelije u telu, uključujući limfocite, monocite, fibroblaste i endotelne ćelije. U spektru funkcija najvažnija je funkcija sistemskog inflamatornog odgovora. U akutnu fazu uključeni su različiti citokini, ali je samo IL-6 onaj koji stimuliše sintezu svih reaktanata akutne faze (RAF), uključujući CRP, serumski amiloid-A, fibrinogen, α 1-himotripsin i haptoglobin. IL-6 ima ključno mesto u regulaciji inflamatornog odgovora. Nekoliko studija potvrdilo je njegovu prediktivnu vrednost za buduće KV događaje [7]. Vrednosti CRP u snažnoj su korelaciji sa vrednostima IL-6, sugerišući da merenje CRP može indirektno ukazivati na vrednost IL-6 [11]. Pokazalo se da i psihički stres, kao činilac rizika KV bolesti, može delo-

vati putem povećanja IL-6, upućujući da je on deo normalnog odgovora na stres.

Fibrinogen je RAF, preteča fibrina i koagulacione kaskade. Sastoji se od tri para polipeptidskih lanaca (α , β , γ). Sintaza β -lanca limitirajuća je u sintezi fibrinogena i upravo na tom nivou deluje IL-6, koji je na taj način izuzetno važan u regulaciji nivoa fibrinogena. Fibrinogen se smatra, uz ostale klasične činioce rizika, snažnim pokazateljem KV bolesti. Zanimljivo je da hormonska supstituciona terapija znatno smanjuje incidenciju KB kod žena u postmenopausalnom razdoblju i da snižava vrednosti fibrinogena.

Sedimentacija eritrocita (SE) gotovo se već 50 godina koristi kao RAF. Pokazatelj je, osim akutne i hronične upale i tkivnog oštećenja, kolagenoza i mnogih malignih bolesti. Oblaganje eritrocita fibrinogenom i drugim plazmatskim proteinima, poput imunoglobulina, pomaže neutralizaciji površinskog negativnog naelektrisanja koje normalno odbija i tako podstiče agregaciju eritrocita i ubrzava sedimentaciju [7].

Dosad su utvrđena tri biohemijska markera za detekciju miokardnog ćelijskog oštećenja: enzimski markeri nekroze miokarda – kreatin kinaza MB i proteinski markeri nekroze miokarda – mioglobin i srčani troponini.

Kreatin kinaza MB godinama je bila zlatni standard za detekciju miokardne ćelijske nekroze, uprkos ograničenjima koja su u vezi sa dijagnostičkom tačnošću i senzitivnošću. Nove esej generacije za imunološko određivanje popravile su analitičku tačnost, ali nisu znatno poboljšale senzitivnost. Ograničenje CK-MB merenja je i kasni porast u okolnostima AIM. Novi markeri su uvedeni da prevaziđu ova ograničenja: kod AIM, CK-MB nivoi rastu dvostruko od normalnih nivoa od 6 sati, sa vrhom unutar 24 sata. Pojedinačno merenje CK-MB ne može biti pouzdano da pomogne u odlučivanju pri prijemu/otpustu, zato što ono ne dostiže adekvatnu negativnu prediktivnu vrednost za AKS. Serijsko merenje CK-MB preko 6 do 9 časova upotrebljava se široko i smatra se signifikantnim u isključivanju AIM ako su vrednosti negativne, dozvoljavajući dalje dijagnostičke testove ili otpust iz intenzivne nege. Druga vrsta strategije jeste ispitivanje promena u CK-MB vrednostima unutar 2 sata od prezentacije. Porast CK-MB $\geq 1,6$ ng/ml tokom perioda od 2 sata nakon prezentacije dostiže senzitivnost za detekciju AIM od 94%, što je bolje nego upotreba pojedinačne vrednosti CK-MB na 2 sata (75%). Bolesnici sa oboljenjem skeletnih mišića, akutnim opterećenjem mišića, hroničnom bubrežnom insuficijencijom ili upotrebom kokaina mogu imati elevaciju CK-MB u odsustvu IM [5].

Mioglobin je najbolji raspoloživi rutinski marker za rano otkrivanje AIM. Posle početka bola, dostiže elevirane serumske koncentracije unutar 2 sata i vrh unutar 4–6 sati. Ovo rezultira visokom senzitivnošću za detekciju IM, kada se isključe bolesnici sa traumom ili bubrežnom insuficijencijom. Specifičnost mu je niska, a negativne prediktivne vrednosti opadaju brzo, zato što ima kratak polужivot. Ima najmanju molekulsku težinu i oslobađa se mnogo brže nego CK-MB i srčani troponini, tokom AIM. Serumski mioglobinski nivoi rastu

brže nego CK-MB, dostižući dvostruke vrednosti unutar 2 sata, sa vrhom unutar 4 sata od AIM i početka simptoma. Senzitivnost mioglobina u vreme prezentacije AIM u hitnoj službi bila je 49%, prelazeći senzitivnost CK-MB ili troponina, ali mu je specifičnost samo 87%. U jednoj studiji je nađeno da elevirane serumske koncentracije mioglobina predviđaju rizik nepovoljnih KV događaja i identifikuju visokorizične bolesnike koji nisu identifikovani na osnovu kliničkih karakteristika, CK-MB ili prema srčanom troponinu T [5].

Srčani troponini su uvedeni da prevaziđu ograničenja CK-MB i mioglobin merenja. Postoje 3 tipa troponina (T, I, i C) koji čine troponin-kompleks. Troponini T i I su strukturni proteini koji moduliraju interakciju između aktina i miozina u skeletnih i srčanih miocita. Mada su istisnuti iz skeletnih mišića, troponini T i I (ne i troponin C) imaju izoforme koje su jedinstvene za srčane miocite. Suprotno od CK-MB i mioglobina, srčani troponini I i T obično nisu detektabilni u perifernoj krvi zdravih osoba i pokazuju veći porast iznad referentnih vrednosti u okolnostima miokardne nekroze. Omogućavaju detekciju vrlo slabih „signal” oslobađanja iz srčanih miocita. Kod otprilike 1/3 bolesnika sa AKS bez ST elevacije, nađeni su elevirani troponini. Kardijalni troponini ostaju elevirani posle IM 10 do 14 dana. Troponin T i troponin I imaju prednost nad CK-MB za inicijalnu dijagnozu IM i nude dodatne dijagnostičke informacije. Elevacija srčanih troponina može se pojaviti i u okolnostima neishemijskog miokardnog oštećenja. Povećanje srčanih troponina I i T je mnogo specifičnije nego drugih markera miokardnog oštećenja. Posle AIM, srčani troponini I i T su povećani 6 sati, vrh im je na 12 do 24 sata, za 7 do 10 dana [12,13]. Troponini I i T imaju veću specifičnost za miokardijalnu nekrozu nego CK-MB kod bolesnika sa AKS. Kod bolesnika sa simptomima AKS, srčani troponin I je pokazao da ima sličnu senzitivnost i specifičnost kao CK-MB za detekciju AIM. Kod bolesnika sa neselektivnim sindromom grudnog bola i sa AKS, elevacija srčanog troponina I predviđa KV komplikacije, nezavisno od CK-MB i EKG. Minorno povećanje srčanih troponina T i I identifikuje bolesnike koji će imati koristi od rane invazivne tretman strategije. Srčani troponin T je nezavisni marker KV rizika kod bolesnika sa AKS. Procenjujući prediktivne osobine pojedinih vrednosti srčanog troponina I u vreme prijema za AIM (kombinovana analiza četiri studije), nađena je senzitivnost 39% i specifičnost 93%. Analize šest studija srčanog troponina T našle su iste rezultate. Bolesnici sa negativnim markerima zahtevaju dalju evaluaciju i testiranje [14].

Diskusija

Između 30% i 50% bolesnika sa IBS ima povišeni serumski nivo inflamatornih markera, od kojih su najbolji proučeni CRP, IL-6, TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) i adhezivni molekuli: E-selektin, VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) i ICAM-1 (*inter-*

cellular adhesion molecule-1) [15]. CRP je inflamatorni marker za koji je u brojnim prospektivnim epidemiološkim studijama pokazano da predviđa nastanak AIM, moždanog udara, perifernih arterijskih oboljenja i iznenadnu srčanu smrt kod naizgled zdravih ljudi [16]. Ovi visokokonzistentni klinički podaci u skladu su sa laboratorijski i eksperimentalno potvrđenom činjenicom da aterotromboza, kao bolest akumulacije holesterola u arterijama, predstavlja hronični inflamatorni proces [17]. Sa razvojem visokoosetljivih metoda za određivanje CRP (*high-sensitivity CRP*, *hsCRP*) sa detekcionim limitom od ~0,1 mg/l bilo je moguće određivanje CRP u opsegu koji je niži od detekcionog limita konvencionalnih metoda [18,19]. Predstavlja protein akutne faze, čije koncentracije najčešće i najbrže rastu (biološki polужivot iznosi 19 sati), što ukazuje na to da je CRP deo prirodnog imunog odgovora. Posle oštećenja tkiva, koncentracija CRP može da poraste i do 1.000 puta u roku od 24 do 48 sati [20,21]. Nivo CRP je stabilan u dužem vremenskom intervalu, na njegovu koncentraciju ne utiče unošenje hrane i ne postoji cirkadijalni ritam, pa nije neophodno da uzorak bude uzet na tašte [16]. Dokazano je u mnogim studijama da upotreba statina u terapiji KB dovodi do smanjenja mortaliteta. U kontrolisanoj, randomizovanoj studiji Reversal dokazano je da upotreba statina, zahvaljujući njihovom antiinflamacionom dejstvu, znatno smanjuje vrednosti CRP [22]. CRP nije jedini biomarker za koji je pokazano da može da predviđi AIM i šlog. Kod osoba sa povišenim rizikom utvrđeno je povišenje nivoa aktivnosti IL-6, intercelijske adhezione molekule-1, citokin-1 inhibitora makrofaga i solubilnog liganda CD40 [23]. Određivanje ovih biomarkera nije podeseo za rutinsku kliničku primenu. U hitnim prijemnim odeljenjima najveću mogućnost predviđanja CRP ima u grupi troponin negativnih bolesnika. U ovoj grupi bolesnika povišena vrednost CRP je povezana sa kratkoročnim, kao i sa dugoročnim rizikom, što omogućava primenu i drugih dodatnih načina u tretmanu. Kod bolesnika na prijemu u hitno odeljenje koji su troponin i CRP negativni malo je verovatno da je reč o koronarnom oboljenju [16]. Fibrinogen raste u AIM istom dinamikom kao i SE. Nema korelacije između vrednosti fibrinogena i veličine IM. Zasad nije poznato da povišene vrednosti fibrinogena imaju bilo kakav prognostički značaj. Veći nivo fibrinogena predviđa supsekventni AKS, dok su niži nivoi, uprkos povećanom nivou holesterola, povezani sa manjim rizikom od AKS. Postoji malo podataka i nisu konzistentni, što se tiče prognostičke uloge SE za buduća KV događanja [7]. SE je normalna prvog i drugog dana, a zatim raste i dostiže maksimalne vrednosti četvrtog i petog dana, da bi zatim više nedelja ostala povišena.

Markeri inflamacije koji su u fazi istraživanja su: CD40 ligand, mijelo-peroksidaza (MPO), monocitni hemoatraktant protein-1 (MCP-1), holin i plazma protein A udružen sa trudnoćom (PAPP-A).

Srčani mišić sadrži enzime i proteine koji se mogu detektovati prilikom nekroze kardiomiocita. Danas se

sve više koriste troponini T i I, kao i mioglobin. Smatra se da je za rano isključivanje IM mioglobin bolji od drugih. Od 3 do 6 sati njegova negativna prediktivna vrednost je 89%. Čak normalan mioglobin u prvih 6 sati ne isključuje IM [24].

Posle 6 sati, CPK-MB senzitivniji je i specifičniji od kreatin fosfokinaze (CPK). Troponin T, a naročito troponin I su unutar 6 sati od nastanka IM imali veliku pozitivnu prediktivnu vrednost. Negativna prediktivna vrednost nije idealna, pa se kod onih sa negativnim troponinom T ili I predlaže ponovno merenje posle 6 sati od prvog merenja. Smatra se da je njegova dijagnostička vrednost veća od CPK-MB. Posle 7 sati od nastanka IM veća je dijagnostička vrednost troponina nego mioglobina. Troponin se pokazao odličnim i za stratifikaciju bolesnika sa sumnjom na NAP i non-Q infarkt (i Q infarkt) [25–28]. Veličina infarkta može se proceniti vrednostima troponina merenim nakon 72 sata [29]. Nezavisno od terapije, povišene vrednosti troponina su nezavisan pokazatelj smrtnog ishoda u razdoblju od 30 dana i u dugoročnom praćenju bolesnika [30]. FRISC i GUSTO II u kliničkim studijama pokazano je da bolesnici koji su lečeni niskomolekularnim heparinom (dalteparin i enoksaparin) imaju sniženi mortalitet i smanjenu učestalost reinfarkta miokarda, dok bolesnici bez povišenog troponina nisu imali koristi od takvog terapijskog pristupa [31,32] (**Tabela 1**). Troponin je biološki marker izbora u otkrivanju oštećenja miokarda i kod bolesnika

s renalnom insuficijencijom, uključujući i bolesnike s terminalnom fazom zastoja bubrega koji su na hemodijalizi [33,34]. Povećane koncentracije srčanih troponina T i I mogu se otkriti i u nekim kliničkim stanjima, kao što su tHBI, embolija pluća, cerebrovaskularni insult ili sepsa [35]. Takođe, u sistemskoj inflamaciji tipa reumatoidnog artritisa (RA) nađena je hiperaktivnost endotela izazvana povećanjem proinflammatoryh citokina, pre svega TNF- α , sa posledičnom sintezom CRP i IL-6 koji imaju proaterogeni uticaj na endotel krvnih sudova i lipidni profil [36].

Markeri inflamacije, kao što su CRP, korisni su u predviđanju dugoročne prognoze, dok su markeri ćelijske nekroze, najviše srčani troponini, značajni za procenu akutne faze. *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*, kao i *European Society of Cardiology (ESC)* uključuju merenje troponina u njihov dijagnostički algoritam za bolesnike sa AKS.

Zaključak

Markeri inflamacije u akutnom koronarnom sindromu imaju klinički značaj u postavljanju dijagnoze, proceni težine inflamacije, praćenju toka bolesti i prognoze. Troponini, markeri nekroze kardiomiocita idealni su markeri koji dozvoljavaju ranu detekciju bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i omogućavaju započinjanje optimalnog tretmana.

Literatura

1. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
2. Madsen J, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *Circulation*. 1997;96(3):748-55.
3. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
4. Mirat J i sur. Upalni biljezi u akutnom koronarnom sindromu. *Acta Med Croat* 2004;2:115-7.
5. Ćirić-Zdravković S, Petrović-Nagorni S, Pavlović M, Radosavljević M, Krstić N, Branković D, et al. Markeri miokardne nekroze i markeri inflamacije u proceni akutnog koronarnog sindroma. Niš: Klinika za kardiovaskularne bolesti; 2006.
6. ACC/AHA 2007. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1-157.
7. Mirat J, i sur. Upalni biljezi u akutnom koronarnom sindromu. *Acta Med Croat* 2004;2:124-9.
8. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E. Novije spoznaje o patofiziologiji ateroskleroze. *Liječ Vjesn* 2001;123:26-31.
9. Dzau V. Risk assessment in cardiovascular disease: from traditional risk factors to genomics. *Eur Heart J* 2000;(Suppl F):F48-F55.
10. Maseri A, Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002;4(Suppl B):B8-B13.
11. Bataille R, Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo. *Arthritis Rheum* 1992;35:982-3.
12. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335 (18):1342-9.
13. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992;327:146-50.
14. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Lehrke S, et al. Admission troponin T level predicts clinical outcomes. TIMI flow, and myocardial tissue perfusion after primary percutaneous intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104:630-5.
15. Jofre R, Rodriguez-Benitez P, Lopez-Gomez JM, et al. Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(Suppl 3):S274-S280.
16. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
17. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
18. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999;45(12):2136-41.
19. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47(3):403-11.

20. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
21. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
22. Nissen SE, Tuzen EM, Schoenhagen P. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomised controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
23. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89:763-71.
24. de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation*. 1995;92(12):3401-7.
25. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction: analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:574-81.
26. Stubbs P, Cllinson P, Moseley D, Greenwood T, Neble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *BMJ* 1996;313:262-4.
27. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997;29 (1):43-8.
28. Solymoss BC, Bourassa MG, Wesolowska E, Dryda I, Th  roux P, Mondor L, et al. The role of cardiac troponin T and other new biochemical markers in evaluation and risk stratification of patients with acute chest pain syndromes. *Clin Cardiol*. 1997;20(11):934-42.
29. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, et al. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart*. 2002;87:520-4.
30. Giannitsis E, M  ller-Bardorff M, Lehrke S, et al. Admission troponin T level predicts clinical outcomes, TIMI flow, and myocardial tissue perfusion after primary percutaneous intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2001;104(6):630-5.
31. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997;27: 23-9.
32. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1812-7.
33. McCullough PA, Nowak RM, Foreback C, et al. Performance of multiple cardiac biomarkers measured in the emergency department in patients with chronic kidney disease and chest pain. *Acad Emerg Med*. 2002;9(12):1389-96.
34. McLaurina MD, Apple FS, Falahati A, et al. Cardiac troponin I and creatine kinase-MB mass to rule out myocardial injury in hospitalized patients with renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1998;82:973-5.
35. Bozbas H, Yildirim H, Muderrisoglu H. Cardiac enzymes, renal failure and renal transplantation. *Clin Med Res* 2006;1:79-84.
36. Obradovi  Toma  evi   B, Vujasinovi  Stupar N, Toma  evi   R. Ehokardiografska procena dijastolne funkcije kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom. *Med Pregl* 2009;52(11-12):522-8.

Summary

Introduction

Biochemical cardiac markers play an important role in diagnosing and treatment of patients with acute coronary syndrome. Markers of myocytes necrosis, troponins, have been recommended for diagnosing and treatment of myocardial infarction with ST segment elevation, myocardial infarction without ST segment elevation and unstable angina pectoris. Two more groups of cardiac markers have been gaining in importance: inflammation markers and cardiac function markers. The objective of this study was the risk stratification and identification of patients with coronary syndrome, who could take advantage from evolutionary changes of serum cardiac markers.

Material and Methods

The method of the analysis sums up the results of independently published studies and literature and data base review, such as MEDLINE, PubMed and KOBSON.

Key words: Predictive Value of Tests; Acute Coronary Syndrome; Biological Markers; Risk Factors; C-Reactive Protein; Interleukin-6; Blood Sedimentation; Inflammation Mediators + blood; Fibrinogen; Troponin; Creatine Kinase, MB Form; Myoglobulin

Rad je primljen 9. XII 2008.

Prihva  en za   tampu 23. XII 2008.

BIBLID.0025-8105;(2010):LXIII:9-10:662-667.

Inflammation markers

Systemic and localized inflammation plays an important role in the development of acute coronary syndrome. The following inflammation markers are available: C-reactive protein. IL-2, sedimentation of erythrocytes and fibrinogen; as well as myocardial necrosis markers: creatine kinase MB, myoglobin and cardiac troponins.

Conclusion

Troponins are ideal markers which enable early detection of patients with acute coronary syndrome, whereas inflammation markers are helpful in diagnosing and assessing the severity of inflammation.