Značaj biohemijskih markera u dijagnostikovanju akutnog koronarnog sindroma

Sladana Virijević

Dom zdravlja, Zdravstveni centar „Studenica“, Kraljevo / Primary Care Service, Health Center „Studenica“, Kraljevo, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 10.07.2012.

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 25.10.2012.

The significance of biochemical markers in the diagnosis of acute coronary syndrome

APSTRAKT

Srčani biomarkeri su standardni deo kvalitetne, savremene kardiološke prakse. Oni reflektuju različite patofiziološke aspekte koji se nalaze u osnovi akutnih koronarnih sindroma: oštećenje i nekroza kardiomiocita, inflamacija, neurohumoralna aktivacija, poremećaji funkcije leve komore i bubrega. Idealan cilj bi bio da se nađe visoko senzitiv i specifičan marker ishemije/nekroze kardiomiocita u ranoj fazi evolucije akutnih koronarnih sindroma. Prodori u tehnologiji omogućili su razvoj čitavog niza „point-of-care“ (POC) testova, koji postaju sve značajniji zbog brzog određivanja srčanih markera.

Ključne reči: akutni koronarni sindrom; biološki markeri; tehnologije u realnom vremenu.

ABSTRACT

Cardiac biomarkers are standard part of contemporary cardiology practice. They reflect basic pathophysiological processes that underlie acute coronary syndromes: damage and necrosis of myocardial cells, inflammation, neurohumoral activation and changes in left ventricular and renal function. Ideal goal is to find a marker that would have high sensitivity and specificity in early phases of acute coronary syndromes. Breakthroughs in technology resulted in an array of “point-of-care” (POC) tests that are becoming increasingly important, due to rapid results of testing.

Key words: acute coronary syndrome; biological markers; point-of-care systems.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Sladana Virijević, ul. Svetog Nikolaja Žičkog 16/7, 36000 Kraljevo, Tel. 036335904, 0642133364, E-mail: saramamakov@hotmail.com

Dr Sladana Virijević, ul. Svetog Nikolaja Žičkog 16/7, 36000 Kraljevo, Serbia, Phone: +38136335904, +381642133364, E-mail: saramamakov@hotmail.com

EPIDEMIOLOGIJA AKUTNIH KORONARNIH SINDROMA

Termin „akutni koronarni sindromi“ (ACS – Acute Coronary Syndromes) označava bilo koju pojavu kliničkih simptoma koji nastaju kao posledica akutne ishemije miokarda. Njime se označavaju sledeći klinički entiteti koji imaju zajedničku patofiziološku osnovu: akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI – ST Elevation Myocardial Infarction), akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI – non-ST Elevation Myocardial Infarction) i nestabilna angina (UA – Unstable Angina).¹

U Sjedinjenim Američkim Državama je 2005. godine bilo 1.413.000 hospitalizacija zbog ACS. Od ovog broja, oko 838.000 hospitalizacija je bilo zbog infarkta miokarda, a 558.000 zbog nestabilne angine pektoris kao jedinih dijagnoza, dok je ostatak od oko 17.000 hospitalizacija vođen pod obe ove dijagnoze.² Procenat bolesnika sa STEMI u okviru različitih registara i baza podataka zavisi od starosti bolesnika koji su njima obuhvaćeni i tipu registra/baze podataka koji se koriste. Prema National Registry of Myocardial Infarction 4 (NORMI-4), oko 29% bolesnika sa akutnim infarktom miokarda su upravo bolesnici sa STEMI.³ Prema podacima iz međunarodne opservacione baze podataka GRACE (The study of the Global Registry of Acute Coronary Events), koja prati bolesnike hospitalizovane zbog ACS, oko 38% bolesnika imalo je dijagnozu STEMI.⁴ S druge strane, prema The second Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes, čak 47% bolesnika ima STEMI u okviru bolesnika hospitalizovanih zbog ACS.⁵

Analiza Framingham-ske studije pokazala je da je u periodu od 1950-1999. godine ukupni mortalitet od koronarne bolesti srca smanjen za 59%.⁶ Evidentan pad mortaliteta od koronarne bolesti u Sjedinjenim Američkim Državama u poslednjim decenijama, a koji je prepolovljen u periodu od 1980-2000. godine, ima brojne uzroke. Procenjuje se da lečenje tome doprinosi sa oko 47%: mere sekundarne prevencije i revaskularizacije nakon infarkta miokarda sa 11%, unapređenja u lečenju akutnog infarkta miokarda i nestabilne angine pektoris sa 10%, unapređenja u lečenju srčane slabosti sa 9%, metode revaskularizacije miokarda u stabilnoj angini pektoris sa 5% i drugi vidovi medikamentozne terapije (antihipertenzivi i lekovi za snižavanje lipida u krvi) sa 12%. Takođe, procenjuje se da sa oko 44%, ovom povoljnom trendu doprinose i promene u faktorima rizika u populaciji: snižavanje ukupnog holesterola sa 24%, snižavanje sistolnog krvnog pritiska sa 20%, smanjenje prevalencije pušenja sa 12% i povećanje fizičke aktivnosti sa 5%.⁷

PATOFIZIOLOGIJA AKUTNIH KORONARNIH SINDROMA

Nestabilna angina, NSTEMI i STEMI imaju sličnu patofiziološku osnovu i kliničku prezentaciju, a razlikuju se po težini kliničke slike, načinu lečenja i prognozi. U osnovi ACS leži pet glavnih uzroka: tromboza, mehanička opstrukcija, dinamička opstrukcija, inflamacija i povećane potrebe miokarda za kiseonikom.⁸ Glavni patofiziološki mehanizam predstavlja ruptura ili fisura aterosklerotičkog plaka sa trombozom koja se na to nadovezuje.^{9, 10} Stvoreni tromb u lumenu koronarne arterije predstavlja mehaničku prepreku za protok krvi. Pored ove mehaničke prepreke, često dolazi i do spazma koronarne arterije na mestu gde se stvorio tromb, što dodatno doprinosi smanjenju protoka krvi. Kako je miokard u akutnim koronarnim sindromima izložen jakoj adrenergičkoj stimulaciji kao refleksnoj reakciji na bol i aktiviranje autonomnih regulatornih mehanizama, to su i potrebe miokarda za kiseonikom povećane. Na ovaj način povećava se dizbalans između potreba i snabdevanja krvlju ugroženih delova miokarda. Tako nastala ishemija miokarda jeste centralni događaj u genezi akutnih koronarnih sindroma bez obzira na osnovni uzrok koji je pokrenuo kaskadu događaja (a to je najčešće prethodno opisana tromboza nastala na osnovi vulnerabilnog aterosklerotičkog plaka). Dalji tok događaja, kako u kvalitativnom tako i u kvantitativnom smislu razlikuje međusobno nestabilnu anginu, NSTEMI i STEMI.

Kod nestabilne angine pektoris, najčešće postoji neokluzivna tromboza u koronarnoj arteriji kao i komponentna spazma tog segmenta koronarne arterije kao posledica oslobađanja brojnih inflamatornih medijatora i endotelne disfunkcije. Pod dejstvom endogenog fibrinolitičkog sistema, dolazi da smanjenja veličine nastalog tromba i u najboljem slučaju do njegove potpune razgradnje. Prva karakteristika ovog sleda događaja u nestabilnoj angini pektoris je prolaznost miokardne ishemije, koja zbog relativno kratkog trajanja (manje od 20-30 min) i ponovnog uspostavljanja koronarnog protoka, ne dovodi do nekroze kardiomiocita. Ovo je razlog zbog čega u krvi ovih bolesnika ne dolazi do povišenja biohemijskih markera nekroze miokarda, po čemu je nestabilna angina slična drugim oblicima angine pektoris (tj. stabilne i Prinzmetalove angine), a različita od NSTEMI i STEMI. Druga karakteristika ishemije kod nestabilne angine pektoris jeste da zbog postojanja neokluzivnog tromba ona zahvata najčešće samo subendokardne slojeve srčanog mišića, po čemu je nestabilna angina slična sa NSTEMI, a što je razlikuje od STEMI (gde je zahvaćenost miokarda transmuralna).

NSTEMI se u gradaciji tri entiteta u okviru ACS, kako prema patofiziologiji tako i prema kliničkoj slici i prognozi, nalazi između nestabilne angine pectoris i STEMI. Sličnost sa nestabilnom anginom pectoris je u postojanju neokluzivnog tromba, što dovodi do zahvatanja subendokardnog sloja miokarda, dok su sebezikardni slojevi najčešće nezahvaćeni. Zbog dužeg trajanja ishemije, oštećenja koja tom prilikom pretrpe kardiomiociti su ireverzibilna i krajnji celularni događaj je njihova nekroza. Zbog toga se iz nekrotičnih ćelija oslobađa njihov ćelijski sadržaj koji difuzijom prelazi u cirkulišuću i krv. Neke od tih celularnih sastojaka (npr. enzimi, funkcionalni i strukturni proteini) možemo detektovati u krvi ovih osoba posle određenog vremena. Zbog povišenih biohemijskih markera nekroze kardiomiocita, ovaj entitet je sličan STEMI.

Kod STEMI, patološki supstrat najčešće čini okluzivna trombotična lezija koja dovodi do toga da je, za razliku od prethodna dva entiteta, miokard zahvaćen transmuralno (tj. duž čitave debljine zida). Dugo trajanje ishemije (duže od 20-30 min) dovodi do nekroze kardiomiocita i sledstvenog povećanja biohemijskih markera nekroze (što je sličnost sa NSTEMI).

Iz ovih patofizioloških postavki proizilaze sve sličnosti i razlike, kako u kliničkoj prezentaciji, dijagnostici, terapiji i prognozi bolesnika sa ova tri akutna koronarna sindroma.

BIOHEMIJSKI MARKERI U AKUTNIM KORONARNIM SINDROMIMA

Dijagnostika akutnih koronarnih sindroma tipično se zasniva na kliničkoj integraciji informacija koja dobijamo iz kliničke slike bolesnika, elektrokardiografskog pregleda i određivanja koncentracije kardiospecifičnih markera u krvi bolesnika. Glavni simptom koji inicira dijagnostičke pretrage i terapijske opcije jeste bol u grudima, dok je klasifikacija bolesnika bazirana na elektrokardiogramskim kriterijuma. Na taj način, možemo klasifikovati dve grupe bolesnika:

1. Glavni terapijski cilj kod bolesnika sa razvijenim STEMI je što hitnije uspostavljanje reperfuzije ishemičnog miokarda, ili putem primarne perkutane koronarne angioplastike, ili putem fibrinolitičke terapije.

2. Inicijalna strategija kod bolesnika sa akutnim bolom u grudima, ali bez perzistentne elevacije ST-segmenta, je da se ublaži ishemija i simptomi, i da se ponavljano mere koncentracije markera miokardne nekroze. U daljem toku, bolesnici sa akutnim koronarnim sindromom, bez ST-ele-

vacije, prema vrednostima koncentracije kardiospecifičnih troponina u krvi će se klasifikovati u bolesnike sa nestabilnom anginom ili NSTEMI.

Pored uloge u postavljanju i potvrđivanju dijagnoze akutnih koronarnih sindroma, biohemijski markeri nalaze svoju primenu i u stratifikaciji bolesnika prema njihovom riziku i prognozi. Oni reflektuju različite patofiziološke aspekte koji se nalaze u osnovi akutnih koronarnih sindroma: oštećenje i nekroza kardiomiocita, inflamacija i neurohumoralna aktivacija. Prognostički značaj u ovim kliničkim stanjima imaju i markeri/indikator poremećene funkcije leve komore, bubrega i dijabetesa.

1. Markeri oštećenja miokarda

Kako su se tokom proteklih decenija otkrivali sve specifičniji markeri nekroze miokarda, tačnost dijagnostike infarkta miokarda se povećavala. To se dešavalo kada je glutamin-oksalacetat transaminaza (GOT, tj. aspartat transaminaza - AST) zamenila laktat dehidrogenazu (LDH), i kasnije kada je široko prihvaćena kreatin kinaza (CK) i njena MB frakcija: CK-MB aktivnost i CK-MB mass.¹³

Brojne studije su pokazale da glavni biohemijski esej korišćeni za evaluaciju pacijenata sa akutnim bolom u grudima (CK-MB, cTnT i cTnI) imaju odličnu senzitivnost u dijagnostici akutnog infarkta miokarda.¹⁴⁻¹⁶ Najstariji od ovih eseja - CK-MB, predstavljao je standard prema kome su ostala dva eseja evaluirana.

Dijagnoza infarkta miokarda nikada se ne sme postavljati samo na osnovu nalaza povišenih vrednosti srčanih biomarkera. Njihova interpretacija uvek mora biti u kontekstu celokupne kliničke slike bolesnika.

a. Kreatin kinaza – MB izoenzim (CK-MB)

Široka upotreba CK-MB radioimunoeseja (u odnosu na prethodne metode određivanja) doprinela je smanjenju lažno-pozitivnih rezultata; vrednost CK-MB može se smatrati da predstavlja pravu vrednost CK-MB izoenzima. Međutim, kako i drugi mišići osim miokarda imaju male količine ovog izoenzima, stanja koja se karakterišu hroničnom destrukcijom i regeneracijom skeletnih mišića (npr. mišićne distrofije ili intenzivna fizička aktivnost) vrednosti ovog izoenzima mogu biti povišene.¹⁷ Povišene vrednosti CK-MB česta su pojava i u urgentnim centrima kod alkoholičara ili pacijenata sa politraumom. Prethodno navedena stanja su najčešći uzrok pojave lažno-pozitivnih rezultata u upotrebi ovih markera za dijagnozu akutnog infarkta miokarda, a upravo zbog toga je i specifičnost ovog markera niža u odnosu na srčane troponine. Meta-analiza

brojnih objavljenih studija u vezi sa upotrebom „CK-MB mass“ eseja u dijagnostici akutnog infarkta miokarda pokazala je da je njegova senzitivnost 97% a specifičnost 90%.¹⁸

Pored ovog problema sa nešto nižom specifičnošću CK-MB zbog ekstrakardijalnog porekla ovog enzima u nekim kliničkim stanjima, kliničari nekad imaju i problem sa neodređenošću da li izmerene povišene vrednosti CK-MB predstavljaju istovremeno i patološke vrednosti. Zbog toga mnogi kliničari računaju tzv. „CK-MB mass indeks“ deljenjem nivoa CK-MB mass sa ukupnim nivoom CK. Iako nema nekog fiziološkog osnova i objašnjenja za upotrebu ovog indeksa, empirijski je pokazano da vrednosti ovog indeksa preko 2,5% mogu ukazivati na oštećenje miokarda.^{19, 20}

Predložene su i druge modifikacije u određivanju CK-MB uljučujući i određivanje izoformi ovog izoenzima, sve u cilju unapređenja dijagnostičke tačnosti. U kardiomiocitima postoji samo jedna forma ovog enzima (CK-MB2) ali se ona u plazmi modifikuje, tako da u plazmi postoji i druga forma (CK-MB1) ovog enzima. Nivo izoforme CK-MB2 veći od 1 U/L i odnos nivoa CK-MB2 i CK-MB1 veći od 1,5 ukazuje na skorije oslobađanje CK-MB iz miokarda, i u prvih šest sati od nastanka bola u grudima ima veću senzitivnost u dijagnostici infarkta miokarda u odnosu na konvencionalne CK-MB eseje.²¹ Međutim, određivanje izoformi CK-MB nije široko rasprostranjeno, a i sama metoda ima nedostatak u nedovoljnoj specifičnosti za miokardno tkivo (u ostalom kao i konvencionalni CK-MB esej).

Sa stanovišta lekara praktičara, određivanje kako CK, tako i CK-MB nisu od velike koristi u inicijalnoj dijagnozi akutnog infarkta miokarda, obzirom da ovi enzimi počinju da se pojavljuju u krvi tek nakon 6h od početka simptoma infarkta miokarda. Zbog toga je, osim pri prijemu, kod bolesnika sa kliničkom sumnjom na akutni infarkt miokarda, neophodno meriti nivoe ovih enzima na svakih 6-9h u toku prva 24h, a nekada i u dužem periodu ukoliko maksimalna vrednost („peak“) nije utvrđena. Ova maksimalna vrednost se registruje nešto ranije ukoliko je reperfuzija miokarda uspešna, zbog bržeg oporavka miokarda nakon uspostavljanja protoka krvi.²² Generalno, određivanje CK i CK-MB je od veće pomoći kliničaru u proceni veličine infarkta nego u postavljanju inicijalne dijagnoze.

Najnovije preporuke za dijagnozu akutnog infarkta miokarda²³, a u vezi sa određivanjem CK i CK-MB, su sledeće:

a. ukoliko metode za određivanje troponina nisu dostupne, najbolja alternativa je CK-MB (određen masenim esejom, CK-MB mass)

b. kao i kod troponina, vrednost iznad kojih CK-MB definišemo kao povišen jeste 99. percentil od vrednosti u

normalnoj referentnoj populaciji (tzv. upper reference limit - URL). Ovo je granična vrednost za dijagnozu infarkta miokarda.²⁴ Naravno, neophodno je imati u vidu razlike kod muškaraca i žena.

c. CK-MB je potrebno odrediti u vreme prvog kontakta sa bolesnikom sa sumnjom na akutni koronarni sindrom i 6-9h nakon toga da bi se dokazao porast i/ili pad iznad 99. percentila URL. Kod pojedinih bolesnika neophodno je određivati CK-MB i u periodu između 12 i 24h, ukoliko prethodne vrednosti nisu bile povećane a postoji velika klinička sumnja na infarkt miokarda.

d. određivanje CK se ne preporučuje za dijagnozu infarkta miokarda, zbog velike zastupljenosti ovog enzima u skeletnim mišićima i njegove nedovoljne specifičnosti.

b. Troponini T i I (cTnT i cTnI)

Srčani troponini T i I su najbolji markeri oštećenja miokarda jer imaju veću specifičnost i senzitivnost od enzima kreatin kinaze (CK) izoenzima MB kreatin kinaze (CK-MB).¹² Troponini T i I su kodirani različitim genima u srčanom, sporom i brzom skeletnom mišiću, i zbog toga su metode koje su razvijene za detekciju srčanih troponina senzitivnije od CK-MB za oštećenje miokarda. Stoga su troponini T i I najbolji markeri nekroze miokarda, sa skoro apsolutnom specifičnošću za miokardno tkivo i visokom kliničkom specifičnošću, koji mogu ukazati čak i na mikroskopske zone nekroze miokarda. Iako povišene vrednosti troponina odražavaju nekrozu kardiomiocita, oni ne označavaju nužno mehanizam i uzrok koji je do nekroze doveo.²⁵ Zbog toga, povišene vrednosti srčanih troponina T i I u odsustvu kliničke slike akutnih koronarnih sindroma, treba da pobude sumnju na druge etiološke činioce koji dovode do nekroze miokarda: miokarditis, aortna disekcija, plućna embolija, kongestivna srčana insuficijencija, kontuzija srca i sl. Nalaz povišenih vrednosti srčanih troponina u pobrojanim i sličnim kliničkim okolnostima reflektuju samu senzitivnost ovih markera za oštećenje miokarda i ne treba ovakav nalaz nazivati „lažno pozitivnim“, jer oštećenje miokarda de facto postoji. Pravi „lažno pozitivni“ rezultati su dokumentovani u skeletnim miopatijama i hroničnoj bubržnoj insuficijenciji. Povišene vrednosti troponina se često mogu naći kada je serumski kreatinin iznad 221 $\mu\text{mol/L}$ i u odsustvu dokazanog akutnog koronarnog sindroma. Pa čak i tada je nalaz povišenih troponina povezan sa lošijom prognozom.²⁶ Elevacije troponina koje se ne mogu objasniti, retke su u kliničkoj praksi.

Povišene vrednosti srčanih troponina definišu se kao one vrednosti koje su veće od 99. percentila koncentracije troponina u normalnoj referentnoj populaciji (URL).

Prethodno pomenuta granična vrednost (URL) mora se odrediti posebno za svaki pojedinačni biohemijski esej za određivanje troponina, sa adekvatnom kontrolom kvaliteta. Optimalna preciznost (koeficijent varijacije - CV) na 99. percentilu URL za svaki esej bi trebala da bude manja ili jednaka od 10%.²⁸⁻³⁰

Kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, inicijalni porast troponina u perifernoj krvi se događa nakon 3-4h od početka simptoma. Povišene vrednosti troponina mogu se registrovati do 2 nedelje nakon infarkta, i posledica su proteolitičkih procesa koji se odvijaju u nekrotičnom miokardu. Kod malih infarkta (pre svega NSTEMI), male elevacije troponina mogu se registrovati samo u jednom kraćem periodu od 48-72h od početka simptoma. Visoka senzitivnost troponina za detekciju nekroze miokarda omogućava da se upotrebom ovog markera detektuje oštećenje miokarda i kod onih bolesnika sa normalnim vrednostima CK-MB. Ovo situacija se može sresti čak i kod jedne trećine bolesnika sa NSTEMI.¹²

Preporučuje se da se odmah na prijemu, kod bolesnika sa sumnjivim akutnim koronarnim sindromom, uzme uzorak krvi za merenje koncentracije troponina. Nakon toga, 6-9h kasnije, neophodno je ponovo odrediti koncentraciju troponina. Kod pojedinih pacijenata potrebno je ponoviti merenje troponina u periodu između 12 i 24h ukoliko su prethodna merenja bila u granicama normale, a i dalje postoji klinička sumnja na akutni infarkt miokarda.³¹

Za potvrdu dijagnoze infarkta miokarda potrebna je jedna vrednost izmerene koncentracije troponina iznad granične. Pokazivanje rasta i/ili pada koncentracije troponina je potrebno je da bi se povišene vrednosti razlikovale u stanjima sa prethodno povišenim koncentracijama („background elevated troponin levels“) kao što je hronična bubrežna insuficijencija, od povišenih vrednosti kod pacijenata sa infarktom miokarda. Dokazivanje porasta i/ili opadanja koncentracije troponina je od ključne važnosti za dijagnozu akutnog infarkta miokarda.³² Međutim, pokazivanje porasta i/ili opadanja koncentracije troponina nije apsolutno neophodno za postavljanje dijagnoze infarkta miokarda kod pacijenata koji se nakon više od 24h od početka simptoma obrate lekaru.

Troponini su najbolji biomarkeri za kratkoročnu predikciju (30 dana) mortaliteta i miokardnog infarkta kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromima.^{33,34} S druge strane, njihova prognostička vrednost je potvrđena i u dugoročnoj prognozi ovih bolesnika (1 godina i duže). Povišen rizik koji je povezan sa povišenim vrednostima troponina je nazavistan i aditivan od drugih prediktora kao što su EKG promene ili inflamatorni markeri. Pored ovoga,

identifikacija bolesnika sa povišenim troponinima kod populacije sa akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije je značajno i zbog izbora optimalnog tretmana.

Ne postoji fundamentalna razlika između troponina T i I. Razlike između rezultata različitih studija uglavnom se mogu objasniti različitim inkluzionim kriterijumima, šemama uzorkovanja krvi za analizu, i korišćenja esaja sa različitim cut-off vrednostima.

c. Mioglobin

Serumski mioglobin je dugo bio predmet interesovanja kliničara kao potencijalni rani marker infarkta miokarda. Osnovu za to predstavlja činjenica da mioglobin ima manju molekulsku masu od CK i troponina, i da zbog toga brže od njih difunduje kroz intersticijalnu tečnost. Zbog toga se može detektovati za samo oko 30 minuta nakon oštećenja miokarda. Međutim, mioglobin nije specifičan za miokardno tkivo, što sa sobom nosi visoku učestalost lažno-pozitivnih rezultata u populaciji koja dolazi na prijemna odeljenja klinika. Zbog toga su se kliničari uglavnom oslanjali na njegovu dobru negativnu prediktivnu vrednost.³⁵

Mioglobin nije dovoljno senzitivan i specifičan marker za oštećenje miokarda, i zato se ne preporučuje njegova upotreba u rutinskoj dijagnostici i stratifikaciji rizika kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima.¹²

2. Markeri inflamacije

Da bi određeni marker bio klinički koristan, potrebno je da se može koristiti u postavljanju dijagnoze ili u definisanju prognoze na način da to može uticati na izbor terapije.

Od brojnih inflamatornih markera koji su istraživani, za C-reaktivni protein (CRP) određivan visoko-senzitivnim esejom (high sensitive CRP - hsCRP) postoji najviše podataka o povezanosti sa predikcijom neželjenih događaja. CRP je reaktant akutne faze koji se sintetiše u jetri. Najvažniji stimulator njegove sinteze je interleukin 6. Kako je oštećenje miokarda veliki inflamatorni stimulus, to ukupni nivo ovog markera u akutnim koronarnim sindromima jeste zbir akutno indukovano povećanja i stalno povišenih vrednosti zbog hronične inflamacije (npr. u vaskularnom sistemu).

3. Markeri neurohumoralne aktivacije

B-tip natriuretski peptid (BNP) i N-terminalni fragment od BNP prohormona (NT-proBNP) se sintetiše u komorama srca i važni su markeri neurohumoralne aktivacije. Nivo BNP-a korelira sa pritiskom u levoj komori i povećava se kao odgovor na rastezanje miokarda tokom ishemijske

miokarda.³⁹ BNP i NT-proBNP su visoko senzitivni i dosta specifični markeri za detekciju disfunkcije leve komore.¹² Postoje podaci da kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima bez ST-elevacije i povišenim nivoima BNP-a i NT-proBNP-a postoji tri do pet puta veća stopa mortaliteta u poređenju sa bolesnicima sa normalnim vrednostima.

4. Markeri bubrežne funkcije

Poremećaj bubrežne funkcije je jak nezavistan prediktor dugoročnog mortaliteta kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima. Serumski kreatinin je slabiji pokazatelj bubrežne funkcije od klirensa kreatinina ili veličine glomerulske filtracije, jer na njegovu koncentraciju mogu uticati brojni faktori, uključujući starost, težinu, mišićnu masu, rasu i brojne lekove. U poređenju sa pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom, odnos šansi (odds ratio - OR) za mortalitet nakon jedne godine kod bolesnika sa blagom bubrežnom disfunkcijom je 1,76, kod bolesnika sa umerenom bubrežnom disfunkcijom 2,72, dok je kod teške bubrežne insuficijencije 6,18.

Cistatin C se smatra surogat markerom bubrežne funkcije koji je superiorniji od klirensa kreatinina ili veličine glomerulske filtracije. To je inhibitor cistein proteinaza koga proizvode sve nukleisane ćelije konstantnom brzinom i sekretuju u krvotok. Zbog male molekulske težine (13 kDa), on se slobodno filtrira na nivou glomerula, a skoro u potpunosti se reapsorbuje i kataboliše, ali ne sekretuje od strane tubula. Cistatin C je dobar prognostički marker, mada se još uvek ne nalazi u širokoj upotrebi.

5. Novi markeri i „point-of-care“testovi(POC)

Veliki broj pacijenata sa akutnim koronarnim sindromima se korišćenjem rutinskih biomarkera ne mogu identifikovati kao visoko-rizični. Sledstveno, veliki broj novih biomarkera je istraživao poslednjih godina u smislu korisnosti njihove dijagnostičke vrednosti kao i značaja u stratifikaciji rizika. Tu spadaju: markeri oksidativnog stresa (mijeloperoksidaza), tromboze i inflamacije (npr. solubilni CD40 ligand) i markeri koji se nalaze rano u inflamacionoj kaskadi (npr. markeri specifični za vaskularnu inflamaciju). Svi oni imaju rastuću vrednost prema troponinima u retrospektivnim analizama, ali nisu dovoljno ispitivani prospektivno i nisu još uvek dostupni za rutinsku upotrebu.

Glikogen fosforilaza izoenzim BB (GPBB)

GPBB je enzim koji učestvuje u energetsom metabolizmu ćelije. Rasprostranjen je u organizmu u različitim oblicima koji pokazuju tkivnu specifičnost (GPBB se nalazi u miokardu i moždanom tkivu, GPMM se nalazi u skeletnim mišićima, dok je GPLL zastupljen u jeri). Mehanizam kojim ovaj celularni enzim prelazi u ekstracelularni prostor

zasniva se na solubilizaciji ovog enzima u uslovima ishemije miokarda i njegovoj difuziji kroz ćelijsku membranu u ekstracelularni prostor veoma brzo.

Neke od glavnih karakteristika GPBB su njegovo rano oslobađanje iz miokarda (unutar prvog sata od pojave simptoma), održavanje u cirkulaciji od 1-6 h, visoka senzitivnost i specifičnost i brza eliminacija iz cirkulacije (povlači se 8-12h od pojave simptoma)

Protein nosač masnih kiselina – srčani tip (H-FABP)

H-FABP je mali intracelularni protein, koji se, nakon oštećenja ćelijske membrane, oslobađa u ekstracelularni prostor i skoro istog trenutka prelazi u cirkulaciju. Kod pacijenata sa AIM u prva četiri sata H-FABP ima veću senzitivnost nego cTnT.

Pored navedenog, poslednjih godina učinjeni su prodori i na tehnološkom polju u određivanju srčanih biomarkera. Dijagnoza akutnih koronarnih sindroma i stratifikacija rizika na osnovu biohemijskih testova bi trebala da se uradi u što kraćem vremenskom periodu od pijema bolesnika. U tom smislu, postoji prednost POC (bedside) testova koji se mogu izvoditi „pored pacijenta“, jer oni mogu skratiti vreme koje je inače potrebno da bi se uzorak odneo da laboratorije, tamo izvršila analiza i rezultati dostavili kliničkom lekaru. Kako su biomarkeri temelj za dijagnozu NSTEMI, to u slučajevima kada EKG na prijemu ne pokazuje elevaciju ST-segmenta, lekar obično mora da čeka rezultate biohemijskih analiza pre nego što donese konačnu odluku o daljoj hospitalizaciji i lečenju bolesnika. Tipično, ovi rezultati stižu i više od sat vremena nakon uzorkovanja, produžujući na taj način i period do donošenja ovih važnih kliničkih odluka.

Prema zvaničnim preporukama (European Society of Cardiology, American College of Cardiology, American Heart Association and National Academy of Clinical Biochemistry), vremenki period između uzorkovanja krvi i stizanja rezultata lekaru bi idealno trebao da bude kraći od 30 minuta, a nikako ne duži od 1h. Ukoliko ovi vremenski intervali ne mogu da se postignu, prema preporukama, potrebno je da sprovedi POC testiranje.

ZAKLJUČAK

Srčani biomarkeri su standardni deo kvalitetne savremene kardiološke prakse. Mogućnosti koje biomarkeri pružaju u dijagnostici i stratifikaciji rizika kardiovaskularnih bolesnika ne samo da su omogućile bolje razumevanje bolesti i efikasniju terapiju, već i mogućnost individualizacije terapije prema osobinama i riziku bolesnika. Nesumnjivo je da će dalji razvoj kardiologije i kliničke biohemije, kako u uvođenju novih markera i kvalitativno novim prodorima u kardiovaskularnoj medicini, tako i usavršavanjem tehnologije i što šire dostupnosti biohemijskih analitičkih testova, doprineti boljem i efikasnijem lečenju bolesnika.

LITERATURA

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines 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 the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:970-1062.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117:e25-146.
3. Roe MT, Parsons LS, Pollack CV Jr, et al. Quality of care by classification of myocardial infarction: treatment patterns for ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165:1630-6.
4. Fox KA, Anderson FA Jr, Goodman SG, et al. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5:580-9.
5. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27:2285-93.
6. Fox CS, Evans JC, Larson MG, et al. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:522-7.
7. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356:2388-98.
8. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98:2219-22.
9. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992; 326:310-8.
10. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326:242-50.
11. Van de WF, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management
12. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28:1598-660.
13. Majkic-Singh N. Izbor biohemijskih pokazatelja za dijagnostikovanje akutnog koronarnog sindroma. *Jugoslav Med Biohem* 2005; 24:1-13.
14. Polanczyk CA, Johnson PA, Cook EF, Lee TH. A proposed strategy for utilization of creatine kinase-MB and troponin I in the evaluation of acute chest pain. *Am J Cardiol* 1999; 83:1175-9.
15. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99:1671-7.
16. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337:1648-53.
17. Lee TH, Goldman L. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. Recommendations based on a quantitative analysis. *Ann Intern Med* 1986; 105:221-33.
18. Christenson RH, Duh SH. Evidence based approach to practice guides and decision thresholds for cardiac markers. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230:90-102.
19. Pearson JR, Carrea F. Evaluation of the clinical usefulness of a chemiluminometric method for measuring creatine kinase MB. *Clin Chem* 1990; 36:1809-11.
20. Adams JE, III, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993; 88:750-63.
21. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331:561-6.
22. Christenson RH, Ohman EM, Topol EJ, et al. Assessment of coronary reperfusion after thrombolysis with a model combining myoglobin, creatine kinase-MB, and clinical variables. TAMI-7 Study Group. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction-7. *Circulation* 1997; 96:1776-82.
23. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:2525-38.

24. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115:e356-e375.
25. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102:1216-20.
26. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106:2941-5.
27. Jurisic V. Estimation of cell membrane alteration after drug treatment by LDH release. *Blood*. 2003 Apr 1;101(7):2894
28. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346:2047-52.
29. Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, Dati F, Ravkilde J, Wu AH. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:175-9.
30. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AH, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115:e352-e355.
31. Macrae AR, Kavsak PA, Lustig V, et al. Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies. *Clin Chem* 2006; 52:812-8.
32. Jaffe AS. Chasing troponin: how low can you go if you can see the rise? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1763-4.
33. 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; 335:1342-9.
34. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:979-86.
35. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1-11.
36. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1139-47.
37. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331:417-24.
38. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1535-42.
39. Wiese S, Breyer T, Dragu A, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 2000; 102:3074-9.