

Nowe potencjalne markery w chorobie wieńcowej

Katarzyna Birkner, Bartosz Hudzik, Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego,
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

Streszczenie

Zgodnie z najnowszą definicją zawału serca zaproponowaną przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne wzrost stężenia biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego jest najważniejszym czynnikiem diagnostycznym ostrych zespołów wieńcowych. Uznawanymi obecnie markerami uszkodzenia mięśnia sercowego są mioglobina, frakcja mięśniowa kinazy kreatynowej oraz troponiny T i I. Nie są one jednak całkowicie swoiste i czułe w wykrywaniu ostrych zespołów wieńcowych, dlatego też poszukuje się wciąż nowych markerów pozwalających na jeszcze szybszą i trafniejszą diagnostykę.

Jednym z nich jest mieloperoksydaza, która nasila proces peroksydacji cholesterolu frakcji LDL, przez co przyspiesza proces aterogenezy, a tym samym może odgrywać ważną rolę w procesie destabilizacji blaszki miażdżycowej. Ciężowe białko osocza A, wykorzystywane dotychczas głównie w diagnostyce prenatalnej, być może odgrywa również ważną rolę w procesach destabilizacji blaszki miażdżycowej poprzez swoje właściwości metaloproteiny wiążącej cynk. Albumina modyfikowana niedokrwieniem jest białkiem osocza bardzo podatnym na uszkodzenia wywołane takimi czynnikami, jak wolne rodniki, kwasica czy też zmniejszona prężność tlenu, co również może się okazać istotne w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych. Fosfolipaza A2 związana z lipoproteiną bierze udział w procesach utleniania cząsteczek LDL, przyspieszając w ten sposób rozwój miażdżycy i destabilizację blaszek miażdżycowych, czym może przyczyniać się do powstawania ostrych zespołów wieńcowych. Interleukina 18 jest wytwarzana przez preadipocyty i adipocyty, odzwierciedlając w ten sposób udział tkanki tłuszczowej w regulacji procesów zapalnych i metabolicznych, które mogą uczestniczyć w rozwoju miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych. Natomiast rozpuszczalny ligand receptora CD40, wiążąc się z receptorami CD40 występującymi na powierzchni limfocytów B, monocytów, makrofagów, komórek śródbłonna i mięśni gładkich w obrębie blaszki miażdżycowej, być może bierze udział zarówno w procesach powstawania blaszki miażdżycowej, jak i jej destabilizacji, a tym samym rozwoju choroby niedokrwiennej serca.

Niestety, dokładnego mechanizmu działania wymienionych markerów do końca nie poznano, dlatego wciąż prowadzi się liczne badania mające na celu ich lepsze wykorzystanie w diagnostyce, leczeniu i ustaleniu rokowania w ostrych zespołach wieńcowych. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 2: 144–151)

Słowa kluczowe: ostre zespoły wieńcowe, mieloperoksydaza, ciężowe białko osocza A, albumina modyfikowana niedokrwieniem, fosfolipaza A2 związana z lipoproteiną, interleukina 18, rozpuszczalny ligand receptora CD40

Adres do korespondencji: Lek. Katarzyna Birkner, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii SUM, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze, tel.: (32) 373 37 88 lub (32) 373 36 19, faks: (32) 273 26 79, e-mail: kasiabirkner@wp.pl

Wstęp

Ostre zespoły wieńcowe są ogromnym problemem epidemiologicznym współczesnych czasów. W krajach wysokorozwiniętych stanowią główną przyczynę zgonów, a zachorowalność ciągle wzrasta.

Do niedawna diagnostyka tego schorzenia opierała się na stwierdzeniu wystąpienia charakterystycznego bólu dławicowego, zmian niedokrwienych w obrazie elektrokardiograficznym i echokardiograficznym oraz wzroście stężenia biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego, traktując wszystkie te cechy jako równorzędne. Praktyka kliniczna pokazała jednak, że zarówno stan pacjenta, jak i zmiany w badaniach obrazowych bywają bardzo niespecyficzne i zmienne. Dlatego też nowa definicja zawału serca z 2007 roku opiera się przede wszystkim na stwierdzeniu podwyższonego stężenia biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego jako cechy nadrzędnej, natomiast ocena kliniczna stanu pacjenta i zmiany w badaniach obrazowych stanowią kryteria uzupełniające.

Znanymi obecnie markerami uszkodzenia mięśnia sercowego są mioglobina, dehydrogenaza mleczanowa (LDH, *lactate dehydrogenase*) oraz najczęściej wykorzystywane w praktyce klinicznej: izoenzym sercowy kinazy kreatynowej (CK-MB, *creatine kinase isoenzyme MB*), a przede wszystkim troponiny sercowe T i I [1].

Troponiny tworzą kompleks białkowy związany z cienkimi filamentami aparatu kurczliwego komórek mięśni poprzecznie prążkowanych. Są najbardziej czułymi i swoistymi wskaźnikami uszkodzenia i martwicy kardiomiocytów, a ich stężenie w 3.–4. dobie ostrego zawału odzwierciedla masę uszkodzonego mięśnia sercowego. Niestety, wciąż pozostaje wiele problemów z ich oznaczaniem. Duży wpływ na wartość stężenia troponin ma sposób pobrania i przechowywania próbki. W praktyce klinicznej materiałem z wyboru pozostaje osocze lub krew pełna, co wpływa na zmianę wyników oznaczeń. Wciąż brak również standaryzacji oznaczeń, co prowadzi do istotnych różnic między wynikami uzyskiwanymi różnymi metodami. Możliwe są też wyniki fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne wywołane przez substancje interferujące, jak przeciwciała reagujące krzyżowo, przeciwciała przeciwko składnikom testu użytego do oznaczenia stężenia troponin, przeciwciała heterofilne czy obecność nitek włókna w pobranej próbce krwi lub wystąpienie w niej zjawiska hemolizy. Należy również pamiętać, że stężenie troponin wzrasta nie tylko w zawale serca, lecz także w innych zarówno sercowych, jak i pozasercowych procesach chorobowych. Z tego

względu zawsze wynik ich oznaczeń należy odnieść do obrazu klinicznego chorego [2].

Bardzo ważnym czynnikiem decydującym o stopniu uszkodzenia mięśnia sercowego w ostrych zespołach wieńcowych jest czas, jaki upływa od wystąpienia niedokrwienia do podjęcia leczenia. Z tego powodu wciąż poszukuje się nowych biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego, które cechowałyby się większą czułością, swoistością i wcześniejszym pojawieniem się w surowicy. Pomogłoby to w szybszym postawieniu diagnozy, skuteczniejszym leczeniu i bardziej precyzyjnym określeniu rokowania w tej grupie chorych.

Mieloperoksydaza

Jednym z proponowanych markerów jest mieloperoksydaza (MPO, *myeloperoxidase*) — enzym katalizujący reakcję powstawania kwasu podchloraowego, który zawiera w składzie hem. Podejrzewa się, że MPO bierze udział w procesie zapalnym destabilizującym blaszkę miażdżycową. Nasila ona bowiem proces oksydacji cholesterolu frakcji LDL i przyspiesza aterogenezę, przyczyniając się tym samym do wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych.

Rudolph i wsp. [3] oznaczali stężenie MPO i troponiny I u 274 pacjentów, którzy zgłosili się do szpitala z powodu bólu w klatce piersiowej. U 100 zdiagnozowano ostatecznie zawał serca i w grupie tej stwierdzono wzrost stężenia MPO. Ponadto u tych pacjentów, którzy zgłosili się do szpitala w czasie krótszym niż 2 godziny od początku wystąpienia bólu w klatce piersiowej, odnotowano wzrost stężenia MPO, gdy troponina I pozostawała jeszcze ujemna. Mieloperoksydaza może mieć dużą wartość jako dodatkowy marker diagnostyczny ostrych zespołów wieńcowych, zwłaszcza we wczesnym okresie od początku wystąpienia objawów.

Z kolei Roman i wsp. [4] porównywali stężenie MPO u pacjentów ze stabilną i niestabilną dławicą piersiową oraz oceniali jej wartość prognostyczną w ocenie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 13-miesięcznej. U wszystkich chorych oznaczano stężenie MPO i białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*). W grupie pacjentów, u których zdiagnozowano ostatecznie ostry zespół wieńcowy, stwierdzono wzrost stężenia zarówno MPO, jak i CRP. Stężenie CRP większe od 3 mg/l u osób ze stabilną dławicą piersiową wiązało się z 3-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, nawrót dolegliwości dławicowych, niewydolność serca lub arytmie. Wartość predykcyjna CRP nie potwierdziła się jednak

u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Nie stwierdzono również związku między stężeniem MPO a ryzykiem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej.

Tang i wsp. [5] przeprowadzili 3-letnie prospektywne badanie, do którego włączyli 1895 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. U wszystkich oznaczano stężenie MPO, CRP, peptydu natriuretycznego (BNP, *B-type natriuretic peptide*) oraz klirens kreatyniny, a następnie wykonywano koronarografię w celu określenia obecności choroby wieńcowej definiowanej jako ponad 50-procentowe zwężenie w którymkolwiek naczyniu wieńcowym. Pacjentów poddano 3-letniej obserwacji w kierunku wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zgonu, zawału serca czy udaru. Ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych było wyższe u pacjentów, u których stężenie MPO było większe od 322 pmol/l. Ponadto, porównując stężenia MPO i CRP, stwierdzono, że współobecność wysokiego stężenia CRP i stężenia MPO przekraczającego 322 pmol/l wiązała się z większym ryzykiem zgonu, udaru czy zawału serca w porównaniu z pacjentami, u których stężenie CRP było wysokie, ale stężenie MPO było niższe od 322 pmol/l.

Eggers i wsp. [6] badali z kolei przydatność kliniczną oznaczania MPO w diagnostyce pacjentów zgłaszających się do izby przyjęć z powodu ostrego bólu w klatce piersiowej. Chorych poddano także 5-letniej obserwacji w kierunku wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Średnie stężenie MPO było wyższe u osób z bólem w klatce piersiowej. Nie potwierdzono jednak wartości diagnostycznej MPO dla zawału serca. Nie wykazano również związku między wzrostem stężenia MPO a śmiertelnością w obserwacji 5-letniej.

Ciążowe białko osocza A

Kolejnym markerem opisywanym w piśmiennictwie i mogącym mieć znaczenie w diagnostyce choroby wieńcowej jest ciążowe białko osocza A (PAPP-A, *pregnancy-associated plasma protein A*). Dotychczas znano jego właściwości jako glikoproteiny, której aktywność wzrasta w czasie ciąży. Ponadto jego oznaczanie wykorzystywano jako test przesiewowy w diagnostyce prenatalnej w kierunku rozpoznania zespołu Downa. Ostatnio jednak odkryto również jego właściwości jako metaloproteinazy wiążącej cynk i biorącej udział w destabilizacji blaszki miażdżycowej.

Iversen i wsp. [7] badali wartość diagnostyczną oznaczania stężenia PAPP-A jako potencjalnego markera wykrywania blaszki miażdżycowej podat-

nej na uszkodzenie u 573 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu objawów ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST. Próbkę krwi, w których oznaczano stężenie PAPP-A, pobierano przy przyjęciu, a następnie co 6–8 godzin, aż do momentu wzrostu stężenia we krwi markerów martwicy komórek mięśnia sercowego. Wyższe stężenie PAPP-A wiązało się z typowym bólem dławicowym przy przyjęciu, charakterystycznymi obniżeniami odcinka ST oraz ostatecznie zdiagnozowanym ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST wysokiego ryzyka. Wyniki te pozwoliły wyciągnąć autorom wnioski, że PAPP-A wydaje się być markerem ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST i być może jest związkiem uwalnianym z blaszki miażdżycowej podatnej na uszkodzenie.

Również Iversen i wsp. [8] w kolejnej pracy oceniali wartość PAPP-A jako markera zawału serca oraz ryzyka zgonu. Do badania włączono 415 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu bólu w klatce piersiowej z prawidłowym obrazem EKG oraz prawidłowymi wartościami biomarkerów martwicy mięśnia sercowego. U wszystkich badanych przy przyjęciu oznaczano stężenie PAPP-A. Zawał serca zakończony i niezakończony zgonem po 3 miesiącach wystąpił u 15% pacjentów z wysokim stężeniem PAPP-A i 3% pacjentów z niskim stężeniem PAPP-A przy przyjęciu, a po roku odpowiednio u 24% i 10% osób. Wydaje się zatem, że oznaczenie aktywności PAPP-A może być przydatne w diagnostyce zawału serca u chorych z bólem o charakterze dławicowym i prawidłowym zapisem EKG oraz prawidłową aktywnością dotychczas uznanych markerów martwicy mięśnia sercowego.

Ten sam zespół badawczy podjął się oceny, czy wzrost stężenia PAPP-A jest specyficzny dla ostrych zespołów wieńcowych [9]. Stężenie PAPP-A oznaczano u 1448 pacjentów przyjętych do szpitala z diagnozą inną niż ostry zespół wieńcowy. W tej grupie chorych nie stwierdzono wzrostu stężenia PAPP-A. Na podstawie przytoczonych prac można więc wnioskować, że wzrost stężenia PAPP-A jest wysoce specyficzny dla ostrych zespołów wieńcowych.

Z kolei Li i wsp. [10] badali związek między stężeniem PAPP-A a wystąpieniem restenozy u osób leczonych przezskórną angioplastyką tętnic wieńcowych. Do badania włączono 184 pacjentów, u których przy przyjęciu oznaczano stężenia PAPP-A, CRP i rozpuszczalnego ligandu receptora CD40 (sCD40L). Następnie przeprowadzano u nich zabieg przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych, która zakończyła się sukcesem u 162 osób. U tych pa-

cientów po 6 miesiącach wykonywano kontrolną koronarografię. Wykazano, że wysokie stężenie PAPP-A wiązało się z wystąpieniem restenozy i to silniej niż stężenie hs-CRP (białko C-reaktywne o wysokiej czułości) czy sCD40L. Autorzy pracy wyciągnęli wniosek, że wzrost stężenia PAPP-A można uznać za silny i niezależny czynnik zapowiadający pojawienie się restenozy u pacjentów leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową.

Albumina modyfikowana niedokrwieniem

Kolejnym markerem ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego jest coraz częściej opisywana w piśmiennictwie albumina modyfikowana niedokrwieniem (IMA, *ischemia modified albumin*). Jest to białko osocza krwi pełniące w organizmie wiele ważnych funkcji. Jej N-końcowy fragment jest bardzo podatny na uszkodzenia wywołane takimi czynnikami, jak wolne rodniki, kwasica czy też zmniejszona prężność tlenu, co wykorzystano w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych.

Wudkowska i wsp. [11] włączyli do badania 121 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu nawracających bólów w klatce piersiowej trwających ponad 20 minut. U wszystkich przy przyjęciu oznaczono aktywności aminotransferaz i CK-MB, stężenia troponiny T, N-końcowego fragmentu prohormonu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*), IMA i CRP oraz klirens kreatyniny. Ponadto wykonano koronarografię. Następnie na podstawie stężenia troponiny T podzielono pacjentów na 2 grupy: 1 — z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (podwyższone stężenie troponiny) i 2 — z niestabilną dławicą piersiową (prawidłowe stężenie troponiny). Stężenie IMA w surowicy było podobne w obu grupach. Jednak w grupie pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST IMA wzrastało wraz z czasem trwania bólu, podczas gdy w grupie pacjentów z niestabilną dławicą piersiową stężenie IMA zmniejszało się wraz z czasem trwania bólu. Wydaje się więc, że stężenie IMA w surowicy nie jest dobrym czynnikiem różnicującym chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST i niestabilną dławicą piersiową.

Kim i wsp. [12] badali natomiast wartość diagnostyczną i prognostyczną IMA dla zawału serca. Do badania włączono 390 pacjentów, którzy zgłosili się do szpitala w ciągu 6 godzin od pojawienia się bólu w klatce piersiowej. Chorych podzielono na 2 grupy. Do pierwszej włączono tych, u których ból był wywołany niedokrwieniem mięśnia sercowego (162 pacjentów), a do drugiej pacjentów, u których przy-

czynna bólu była inna (205 osób). Nie stwierdzono różnic w stężeniu IMA w badanych grupach. Chorych, u których powodem bólu było niedokrwienie, poddano 2-letniej obserwacji pod kątem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, zawał serca oraz nawracający ból o charakterze dławicowym. Niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 25 chorych. Jednak nie stwierdzono u nich wyższych stężeń IMA, dlatego też badanie to podało w wątpliwość oznaczanie stężenie IMA w praktyce klinicznej jako czynnika diagnostycznego i prognostycznego dla zawału serca.

Van Belle i wsp. [13] badali wartość prognostyczną IMA w ocenie wystąpienia odległych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po przebytym zawałem serca. Do badania włączono 471 osób z ostrym zawałem serca. W ciągu 24 godzin od przyjęcia u wszystkich oznaczano stężenie troponin, CRP, NT-proBNP oraz IMA. Następnie oceniano częstość występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak ponowny zawał serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, niewydolność serca, udar lub zgon w obserwacji 12-miesięcznej. Wystąpiły one u 75 pacjentów jeszcze w trakcie hospitalizacji i u 144 w ciągu 1 roku. U 40% tych chorych stężenie IMA w surowicy było podwyższone, a u 20% obniżone. Na podstawie swoich obserwacji autorzy badania wyciągnęli wniosek, że pomiar stężenia IMA w ciągu 24 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca jest niezależnym czynnikiem przepowiadającym niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu 1 roku.

Charpentier i wsp. [14] badali natomiast przydatność IMA we wczesnym rozpoznawaniu ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST. Do badania włączono 677 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu bólu w klatce piersiowej. Przy przyjęciu oznaczano stężenie sercowego białka wiążącego kwasy tłuszczowe (h-FABP, *heart-fatty acid binding protein*) oraz IMA. Dwóch lekarzy nieznanających wyników tych oznaczeń stawiało niezależnie diagnozę, dzieląc badanych na 2 grupy: 1 — chorzy z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (n = 185) i 2 — chorzy, u których nie rozpoznano zawału serca bez uniesienia odcinka ST (n = 492). Wykazano dużą czułość stężenia białka h-FABP w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST — 96,8% i małą swoistość — 13,5%. W badaniu tym nie stwierdzono jednak różnic w stężeniu IMA w obu grupach. Autorzy wnioskujeją więc, że stężenie IMA nie znajduje zastosowania we wstępnej diagnostyce chorych bez uniesienia odcinka ST.

Fosfolipaza A2 związana z lipoproteiną

Kolejnym obiecującym markerem jest fosfolipaza A2 związana z lipoproteiną (Lp-PLA2, *lipoprotein-associated phospholipase A2*). Jest to białko wytwarzane przez monocyty, makrofagi, limfocyty T i mastocyty. Bierze udział w procesach utleniania cząsteczek cholesterolu frakcji LDL, przyspieszając w ten sposób rozwój miażdżycy, a następnie destabilizację blaszek miażdżycowych, czym przyczynia się do powstawania ostrych zespołów wieńcowych.

Anuurad i wsp. [15] dokonywali pomiaru stężenia Lp-PLA2 w dwóch populacjach: Amerykanów pochodzenia afrykańskiego (224 osoby) i białych (336 osób), u których podejrzewano obecność choroby wieńcowej. W celu identyfikacji pacjentów z chorobą wieńcową u wszystkich badanych wykonano koronarografię. W obu grupach etnicznych stężenie Lp-PLA2 było wyższe u osób, u których ostatecznie rozpoznano chorobę wieńcową. Ponadto porównano stężenia Lp-PLA2 w populacji Amerykanów pochodzenia afrykańskiego i u białych z rozpoznaną chorobą wieńcową. Okazało się, że stężenia Lp-PLA2 są wyższe u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego. Wyniki te sugerują, że stężenie Lp-PLA2 może okazać się przydatne w diagnostyce choroby wieńcowej, szczególnie w populacji Amerykanów pochodzenia afrykańskiego.

Li i wsp. [16] podjęli się zbadania, czy oznaczenie stężenia Lp-PLA2 może być przydatne w przewidywaniu niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych po przebytych ostrym zespole wieńcowym. Do badania włączono 294 pacjentów, których podzielono na 2 grupy: 1 — z rozpoznanym ostrym zespołem wieńcowym (n = 152) i 2 — bez obecności choroby wieńcowej (n = 142). U wszystkich pacjentów oznaczono stężenia Lp-PLA2. Pacjentów poddano 6-miesięcznej obserwacji pod kątem wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: zgon, zawał serca czy konieczność wykonania rewaskularyzacji tętnic wieńcowych. U osób, u których rozpoznano chorobę wieńcową, stwierdzono wyższe stężenia Lp-PLA2. Ponadto w obserwacji 6-miesięcznej zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił u 5 chorych, u 8 zawał serca niezakończony zgonem, natomiast 11 chorych wymagało wykonania rewaskularyzacji tętnic wieńcowych. U wszystkich tych osób stężenie Lp-PLA2 było wyższe niż u pozostałych chorych włączonych do badania. Uzyskane wyniki pozwalają sądzić, że stężenie Lp-PLA2 u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym jest silnym i niezależnym czynnikiem pozwalającym prognozować

wystąpienie w przyszłości dużych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Jenny i wsp. [17] badali związek między stężeniem Lp-PLA2 a wystąpieniem zawału serca, udaru lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie 3949 pacjentów w wieku 65 lat i starszych włączonych do badania *Cardiovascular Health Study*. U 508 chorych stwierdzono zawał serca, u 565 — udar, a 665 pacjentów zmarło w wyniku powikłań sercowo-naczyniowych. U wszystkich oznaczono zarówno stężenie, jak i aktywność Lp-PLA2 oraz stężenie CRP. Wyniki pokazały, że wzrost stężenia i aktywności Lp-PLA2 wiązał się z wystąpieniem chorób sercowo-naczyniowych u starszych osób włączonych do badania. Ponadto jednoczesny wzrost stężenia i aktywności Lp-PLA2 oraz CRP stanowił niezależny czynnik predykcyjny niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Sabatine i wsp. [18] badali przydatność oznaczania stężenia Lp-PLA2 jako czynnika przepowiadającego niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe jak zgon, zawał serca, rewaskularyzacja, hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej czy udar, w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. U 3766 osób włączonych do badania PEACE (*Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme*) oznaczano między innymi stężenie Lp-PLA2 oraz hs-CRP. Pacjentów poddano obserwacji trwającej średnio 4,8 roku w kierunku wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W analizie wyników brano również pod uwagę wiek chorych, stężenie cholesterolu frakcji LDL oraz stosowanie terapii hipolipemizującej. Otrzymane wyniki pokazały związek między wzrostem stężenia zarówno Lp-PLA2, jak i hs-CRP a wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego, w tym zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, zawału serca czy niestabilnej choroby wieńcowej. Jedynie wzrost stężenia Lp-PLA2 wiązał się z koniecznością rewaskularyzacji.

Interleukina 18

W piśmiennictwie pojawiają się również doniesienia o związku między wzrostem stężenia interleukiny 18 (IL-18) a występowaniem niestabilnej blaszki miażdżycowej. Początkowo uważano, że IL-18 jest cytokiną prozapalną wytwarzaną przez makrofagi, biorącą udział w pobudzaniu limfocytów T i komórek NK do syntezy interferonu γ w odpowiedzi na działanie różnych patogenów. Ostatnie badania wykazały, że produkują ją również preadipocyty i adipocyty, odzwierciedlając w ten sposób udział tkanki tłuszczowej w regulacji procesów zapalnych

i metabolicznych, które mogą uczestniczyć w rozwoju miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych.

Lu i wsp. [19] włączyli do badania 124 pacjentów, wśród których u 55 rozpoznano ostatecznie ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, a u 69 niestabilną dławicę piersiową. U wszystkich wykonano koronarografię oraz ultrasonografię wewnątrznacyniową w celu oceny morfologii blaszki miażdżycowej. Oznaczano także stężenie 3 czynników wazoaktywnych: rozpuszczalną formę receptora naczyniowo-śródnabłonkowego czynnika wzrostu (sFLT-1, *soluble fms-like tyrosine kinase-1*), łożyskowy czynnik wzrostu (PLGF, *placental growth factor*) i IL-18. Wyniki tych badań pokazały, że zarówno stężenie PLGF, jak i IL-18 były bardzo silnie związane z morfologią blaszki miażdżycowej i znamienne wyższe u pacjentów z niestabilną blaszką miażdżycową. Można więc wnioskować, że wzrost stężenia IL-18 może się wiązać z niestabilną blaszką miażdżycową.

Natomiast Hartford i wsp. [20] badali przydatność oznaczania stężenia IL-18 w ocenie ryzyka zgonu na skutek niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji krótkoterminowej (tj. do 3 miesięcy) i długoterminowej (średnio 7,6 roku). Nie stwierdzono związku między stężeniem IL-18 a śmiertelnością w ciągu 3 miesięcy obserwacji. Natomiast w obserwacji długoterminowej wykazano zależność między wyższym stężeniem IL-18 a śmiertelnością całkowitą oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych. Oznaczanie stężenia IL-18 w połączeniu z obrazem klinicznym może więc okazać się bardzo przydatne w długoterminowym przewidywaniu zgonu.

Jafarzadeh i wsp. [21] oznaczali stężenie IL-18 u pacjentów z chorobą wieńcową, biorąc również pod uwagę obecność tradycyjnych czynników ryzyka tej choroby, jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu czy palenie tytoniu. Do badania włączono 90 pacjentów: 30 z zawałem serca, 30 z niestabilną dławicą piersiową oraz 30 zdrowych osób w średnim wieku jako grupę kontrolną. Stężenie IL-18 u chorych z zawałem serca oznaczano po 3–5 dniach od zdarzenia, a u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową — przy przyjęciu. Stężenie IL-18 w grupie osób z niestabilną dławicą piersiową było wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano również wyższe stężenia IL-18 w grupie pacjentów z wszystkimi postaciami choroby wieńcowej, to znaczy z zawałem serca i niestabilną dławicą piersiową oraz bez obecności dodatkowych czynników ryzyka w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie osób z chorobą wieńcową, a także z czynnikami ryzyka jej wystąpienia również odnotowano wyższe stężenie IL-18 niż

w grupie kontrolnej, jednak bez znamienności statystycznej.

Youssef i wsp. [22] oznaczali stężenie IL-18 u 267 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST. U wszystkich wykonano angioplastykę tętnic wieńcowych, oznaczano aktywność kinazy keratynowej (CPK, *creatine phosphokinase*), oceniano frakcję wyrzutową lewej komory, a także prowadzono obserwację pod kątem wystąpienia wstrząsu kardiogenego podczas hospitalizacji oraz zgonu w ciągu 30 dni od wypisania ze szpitala. Stężenie IL-18 oznaczano tuż przed wykonaniem angioplastyki tętnic wieńcowych. Otrzymywane wyniki porównywano z rezultatami uzyskanymi w grupie 25 zdrowych osób oraz 30 osób z grupy ryzyka wystąpienia zawału serca (grupy kontrolne). Stężenie IL-18 było wyższe u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST niż u osób z obu grup kontrolnych. Ponadto u pacjentów z wyższym stężeniem IL-18 odnotowano większą aktywność frakcji mięśniowej kinazy kreatynowej, częstsze występowanie wstrząsu kardiogenego, niższą frakcję wyrzutową lewej komory, mniejszą skuteczność zabiegu angioplastyki tętnic wieńcowych oraz większą częstość niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zastoinowa niewydolność serca czy zgon w ciągu 30 dni od zawału serca. Jednocześnie analiza statystyczna wykazała, że to właśnie wzrost stężenia IL-18, łącznie ze współistnieniem niskiej frakcji wyrzutowej lewej komory i wstrząsu kardiogenego, są najsilniejszymi czynnikami prognostycznymi wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Rozpuszczalny ligand receptora CD40

Trwają również badania nad rozpuszczalnym ligandem receptora CD40 (sCD40L) jako potencjalnym czynnikiem mogącym wpływać na rozwój choroby niedokrwiennej serca. Rozpuszczalny ligand receptora CD40 jest czynnikiem uwalnianym do osocza przez aktywowane płytki krwi. Następnie wiąże się on z receptorami CD40 występującymi na powierzchni limfocytów B, monocytów, makrofagów, komórek śródbłonna i mięśni gładkich w obrębie blaszki miażdżycowej. Stąd możliwy jest jego udział zarówno w procesach powstawania blaszki miażdżycowej, jak i jej destabilizacji.

Fouad i wsp. [23] badali, czy stężenie sCD40L ma związek z powstaniem ostrych zespołów wieńcowych. Pacjentów włączonych do badania podzielono na 4 grupy: 1 — ze stabilną dławicą piersiową, 2 — z niestabilną dławicą piersiową, 3 — z zawałem serca i 4 — grupa kontrolna. U wszystkich ozna-

czano stężenia: sCD40L, troponiny T oraz aktywności CPK i CK-MB. U chorych z niestabilną dławicą piersiową i zawałem serca stężenie sCD40L było wyższe niż w grupie chorych ze stabilną dławicą piersiową i w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono jednak różnic w stężeniu sCD40L, porównując grupę chorych z niestabilną dławicą piersiową oraz grupę chorych z zawałem serca. Ponadto nie wykazano związku między stężeniem sCD40L a stężeniem troponiny T czy aktywnością CPK i CK-MB. Otrzymane wyniki pozwoliły autorom wyciągnąć wniosek, że sCD40L może odgrywać istotną rolę w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych.

Rondina i wsp. [24] również podjęli się zbadania, czy stężenie sCD40L może wpływać na powstanie choroby wieńcowej. Do badania włączono 909 pacjentów, u których do tej pory nie występowały objawy choroby wieńcowej. U wszystkich oznaczono stężenie sCD40L oraz wykonano koronarografię. Badanych podzielono na 3 grupy: 1 — pacjenci z chorobą wieńcową, u których w ciągu roku wystąpiły niekorzystne zdarzenia sercowe (n = 303), 2 — pacjenci z chorobą wieńcową, u których nie doszło do powikłań sercowych (n = 303), 3 — pacjenci bez choroby wieńcowej (n = 303). Średnie stężenie sCD40L było wyższe w grupie osób bez choroby wieńcowej niż w pozostałych dwóch grupach. Nie stwierdzono różnic w średnim stężeniu sCD40L, porównując grupę pacjentów z chorobą wieńcową niepowikłaną niekorzystnymi zdarzeniami z grupą osób z chorobą wieńcową powikłaną takimi zdarzeniami. Wyższe stężenie sCD40L wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej powikłanej niekorzystnymi zdarzeniami w porównaniu z grupą osób bez choroby wieńcowej. W badaniu wykazano ponadto, że w grupie osób bez choroby wieńcowej wyższe stężenie sCD40L wiązało się z większym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej w przyszłości. Autorzy badania sugerują więc, że sCD40L może odgrywać ważną rolę w dynamice rozwoju choroby wieńcowej.

Tousoulis i wsp. [25] badali związek między stężeniem sCD40L a występowaniem stabilnej lub niestabilnej choroby wieńcowej. Do badania włączono 596 pacjentów, których podzielono na 3 grupy: 1 — ze stabilną chorobą wieńcową (n = 201), 2 — z zawałem serca (n = 109) i 3 — zdrowe osoby jako grupa kontrolna (n = 286). W analizie brano również pod uwagę obecność uznanych dotąd czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takich jak cukrzyca czy palenie tytoniu. Stężenie sCD40L było wyższe w grupie chorych z zawałem serca w porównaniu z grupą pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową oraz grupą kontrolną. Jednak w gru-

pie z chorobą wieńcową odnotowano wyższe stężenie sCD40L niż w grupie kontrolnej. Zarówno w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, jak i zawałem serca jedynie współwystępowanie cukrzycy oraz palenia tytoniu było niezależnie związane z wyższym stężeniem sCD40L.

Podsumowanie

Z przytoczonych danych wynika, że istnieje wiele nowych biomarkerów, które mogą odgrywać istotną rolę zarówno w patogenezie choroby wieńcowej, jak i w monitorowaniu jej przebiegu, czy też przewidywaniu niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wydaje się, że zarówno MPO, jak i PAPP-A mogą mieć znaczenie w bardzo wczesnej diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych, gdy stężenie troponin pozostaje jeszcze w normie oraz przed wystąpieniem zmian w obrazie EKG. Oznaczanie stężenia sCD40L może okazać się dobrym badaniem przesiewowym wśród chorych z grup wysokiego ryzyka wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych, gdyż jego wzrost wiąże się z ich patogenezą. Wydaje się natomiast, że Lp-PLA2 i IL-18 są pomocne w przewidywaniu niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych, u których już wystąpił ostry zespół wieńcowy. Wciąż jednak brakuje jednoznacznych dowodów na temat ich dokładnego mechanizmu działania, a tym samym roli, jaką mogłyby odegrać w praktyce klinicznej. Tak więc obecnie podstawą diagnostyki ostrych zespołów wieńcowych wciąż pozostaje oznaczanie stężenia troponin sercowych.

Piśmiennictwo

1. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D.; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2173–2195.
2. Thygesen K., Mair J., Katus H. i wsp. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2197–2206.
3. Rudolph V., Goldmann B.U., Börs C. i wsp. Diagnostic value of MPO plasma levels in patients admitted for suspected myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2010; 14.
4. Roman R.M., Camargo P.V., Borges F.K., Rossini A.P., Polanczyk C.A. Prognostic value of myeloperoxidase in coronary artery disease: comparison of unstable and stable angina patients. *Coron. Artery Dis.* 2010; 21: 129–136.
5. Tang W.H., Wu Y., Nicholls S.J., Hazen S.L. Plasma myeloperoxidase predicts incident cardiovascular risks in stable patients undergoing medical management for coronary artery disease. *Clin. Chem.* 2011; 57: 33–39.
6. Eggers K.M., Dellborg M., Johnston N. i wsp. Myeloperoxidase is not useful for the early assessment of patients with chest pain. *Clin. Biochem.* 2010; 43: 240–245.

7. Iversen K.K., Teisner A.S., Teisner B. i wsp. Pregnancy associated plasma protein A, a potential marker for vulnerable plaque in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin. Biochem.* 2009; 42: 828–834.
8. Iversen K.K., Dalsgaard M., Teisner A.S. i wsp. Pregnancy-associated plasma protein-A, a marker for outcome in patients suspected for acute coronary syndrome. *Clin. Biochem.* 2010; 43: 851–857.
9. Iversen K.K., Teisner A.S., Teisner B. i wsp. Pregnancy-associated plasma protein A in non-cardiac conditions. *Clin. Biochem.* 2008; 41: 548–553.
10. Li X.P., Zhou S.H., Tang J.J. i wsp. Association between plasma pregnancy-associated plasma protein a and restenosis after percutaneous coronary angioplasty. *Circ. J.* 2008; 72: 729–733.
11. Wudkowska A., Goch J., Goch A. Ischemia-modified albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation and unstable angina pectoris. *Kardiol. Pol.* 2010; 68: 431–437.
12. Kim J.S., Hwang H.J., Ko Y.G. i wsp. Ischemia-modified albumin: is it a reliable diagnostic and prognostic marker for myocardial ischemia in real clinical practice? *Cardiology* 2010; 116: 123–129.
13. Van Belle E., Dallongeville J., Vicaut E., Degrandart A., Baulac C., Montalescot G.; OPERA Investigators. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am. Heart J.* 2010; 159: 570–576.
14. Charpentier S., Ducassé J.L., Cournot M. i wsp. 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.
15. Anuurad E., Ozturk Z., Enkhmaa B., Pearson T.A., Berglund L. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 with coronary artery disease in African-Americans and Caucasians. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 2376–2383.
16. Li N., Li S., Yu C., Gu S. Plasma Lp-PLA2 in acute coronary syndrome: association with major adverse cardiac events in a community-based cohort. *Postgrad. Med.* 2010; 122: 200–205.
17. Jenny N.S., Solomon C., Cushman M. i wsp. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) (Lp-PLA(2)) and risk of cardiovascular disease in older adults: results from the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2010; 209: 528–532.
18. Sabatine M.S., Morrow D.A., O'Donoghue M. i wsp.; PEACE Investigators. Prognostic utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 for cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 2463–2469.
19. Lu Y.F., Lü S.Z., Chen Y.D. Relationship between serum vasoactive factors and plaque morphology in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2010;123: 193–197.
20. Hartford M., Wiklund O., Hultén L.M. i wsp. Interleukin-18 as a predictor of future events in patients with acute coronary syndromes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 2039–2046.
21. Jafarzadeh A., Esmaeeli-Nadimi A., Nough H., Nemati M., Reza-yati M.T. Serum levels of interleukin (IL)-13, IL-17 and IL-18 in patients with ischemic heart disease. *Anadolu. Kardiyol. Derg.* 2009; 9: 75–83.
22. Youssef A.A., Chang L.T., Hang C.L. i wsp. Level and value of interleukin-18 in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Circ. J.* 2007; 71: 703–708.
23. Fouad H.H., Al-Dera H., Bakhoun S.W. i wsp. Levels of sCD40 ligand in chronic and acute coronary syndromes and its relation to angiographic extent of coronary arterial narrowing. *Angiology* 2010; 61: 567–573.
24. Rondina M.T., Lappé J.M., Carlquist J.F. i wsp. Soluble CD40 ligand as a predictor of coronary artery disease and long-term clinical outcomes in stable patients undergoing coronary angiography. *Cardiology* 2008; 109: 196–201.
25. Tousoulis D., Antoniadis C., Nikolopoulou A. i wsp. Interaction between cytokines and sCD40L in patients with stable and unstable coronary syndromes. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007; 37: 623–628.