

# Białko ST-2 – nowy biomarker w niewydolności serca

## ST-2 protein – new biomarker in heart failure

### STRESZCZENIE

Peptydy natriuretyczne wciąż pozostają złotym standardem wśród markerów prognostycznych u chorych z niewydolnością serca (NS). W ostatnich latach mamy coraz więcej doniesień dotyczących białka ST-2 — nowego biomarkera, który ma szansę poprawić ocenę rokowniczą w tej grupie pacjentów. ST-2 jest receptorem dla IL-33 (Interleukin 33) i pełni istotną rolę w procesie włóknienia mięśnia sercowego. ST-2 wstępuje w dwóch izoformach: przezbłonowej (ST2L) oraz rozpuszczonej w osoczu (sST-2). W modelach eksperymentalnych interakcja między IL33 a ST2L wywierała korzystny wpływ na mięsień sercowy, zapobiegając włóknieniu oraz apoptozie kardiomiocytów. Z kolei sST2 wiąże IL-33, antagonizując tym samym korzystny efekt interakcji IL-33/ST2L. Wyniki badań wskazują, że u pacjentów z ostrą zdekompresowaną NS stężenie sST2 w osoczu pozwala wiarygodnie prognozować zarówno krótko jak i długoterminowe ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Podwyższone stężenie sST2 wiąże się również z większym ryzykiem zgonu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz rozwojem objawów NS u pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową. Obecnie pomiar stężenia sST-2 jest także użytecznym narzędziem w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z przewlekłą NS, uzupełniając wartość prognostyczną peptydów natriuretycznych. Białko ST-2 wydaje się być niezwykle obiecującym wskaźnikiem, niemniej jednak poznanie jego pełnej wartości diagnostyczno-prognostycznej będzie wymagało dalszych badań.

**Słowa kluczowe:** białko ST-2, niewydolność serca  
Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (6): 17–21

### ABSTRACT

Natriuretic peptides remain a gold predictive markers in heart failure (HF) patients. However, currently new molecule ST-2 protein has emerged as marker of inflammation, fibrosis and cardiac stress. ST-2 occurs in two isoforms: transmembrane (ST2L) and circulating or soluble (sST-2). ST-2 binds with IL-33 and this IL-33/ST2 system is upregulated in cells in response to mechanical stimulation or injury. In experimental models, the interaction of IL-33 with the membrane ST-2 exerts beneficial effects in the myocardium. Inversely, sST-2 by sequestering IL-33, antagonizes the cardioprotective effects of IL-33/ST2L interaction. In patient with acute decompensated HF, sST-2 concentration are considered as prognostic for short- and long-term risk of major adverse cardiovascular events. sST-2 concentrations are also related to the risk of all-cause death, cardiovascular death or to HF in patient with undifferentiated chest pain as well as in those with confirmed coronary artery disease. ST-2 measurement is now a clinically useful tool also for risk stratification of patient with chronic HF. The information obtained from ST-2 levels is complementary to that obtained from natriuretic peptides. ST-2 protein seems to be very promising biomarker, however complete recognition of its diagnostic and prognostic value will require further research.

**Key words:** ST-2 protein, heart failure  
Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (6): 17–21

Martyna Matoga, Jadwiga Nessler

Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca  
Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*

## Biologia białka ST-2

ST-2 to białko należące do rodziny receptorów dla IL-1 (IL1 RL-1). Po raz pierwszy molekułę tę opisano w 1989 roku, jednak przez wiele lat kojarzono ją jedynie z patofizjologią chorób o podłożu immunologicznym i zapalnym [1, 2]. Dopiero w 2002 roku Weinberg i wsp. donieśli o ekspresji białka ST-2 w kardiomiocytach w odpowiedzi na ich uszkodzenie [2, 3]. W 2005 roku Schmitz i wsp. [4] zidentyfikowali interleukinę IL-33 jako ligand dla receptora ST-2. Dziś wiadomo, że receptor ST-2 występuje w dwóch formach: przezbłonowej (ST2L) oraz rozpuszczonej w osoczu (sST-2) [5]. Ta ostatnia forma wiąże się z IL-33, która jest wydzielana przez komórki (w tym kardiomiocyty) w odpowiedzi na mechaniczną stymulację lub uszkodzenie. Korzystne działanie IL-33 polega na jej działaniu związanym z kompleksem ST2L-IL1R. W modelach eksperymentalnych interakcja IL-33 i ST2L ograniczała włóknienie kardiomiocytów, chroniła przed ich przerostem, redukowała apoptozę, a także poprawiała funkcję mięśnia sercowego. Zatem interakcja IL-33 z ST2L może mieć znaczenie terapeutyczne w odpowiedzi na uszkodzenie mięśnia sercowego. Korzystny efekt działania IL-33 ma miejsce przy jej połączeniu z formą ST-2L. Odwrotna sytuacja zachodzi w przypadku interakcji rozpuszczalnej formy ST-2 z IL-33. Forma rozpuszczona w osoczu sST-2 działa jak tak zwany receptor pułapka (*decoy-receptor*). Gdy dojdzie do połączenia sST-2 z IL-33 powstaje przeszkoda dla interakcji IL-33 z formą przezbłonową i w konsekwencji dochodzi do zahamowania jej działania zapobiegającego przebudowie mięśnia sercowego. Poza udziałem w zjawisku włóknienia i przebudowy miokardium postuluje się, że interakcja ST-2 i IL33 może pełnić dodatkową rolę w rozwoju i progresji miażdżycy [6].

## ST-2 w ostrej niewydolności serca

Obecnie głównymi markerami oznaczanymi u chorych z NS są peptydy natriuretyczne: mózgowy peptyd natriuretyczny (*brain natriuretic peptide*, BNP) i jego prekursor NT-proBNP. Peptydy te uwolnione w chwili przeciążenia objętościowego pośrednio wskazują na nieprawidłowości w strukturze i/lub funkcji mięśnia sercowego. Pomimo niewątpliwie ich dużej wartości diagnostycznej, są one jedynie pojedynczym markerem w całej złożonej patofizjologii niewydolności serca. Biorąc ów fakt pod uwagę, zaczęto poszukiwać nowych wskaźników do oceny rokowania w tej grupie chorych. W kręgu zainteresowania znalazły się takie biomarkery, których oznaczanie dostarcza wartościowych informacji rokowniczych. Jednym z bardziej obiecujących wydaje się białko ST-2.

W badaniu PRIDE (ProBNP — *Investigation of dyspnea in the Emergency Department*) przeanalizowa-

no dane 593 pacjentów przyjętych do Izby przyjęć z powodu ostrej duszności z podejrzeniem NS lub potwierdzoną ONS (ostrą niewydolnością serca) [7, 8]. U wszystkich pacjentów oznaczano stężenie sST-2 w surowicy przy przyjęciu. Na podstawie otrzymanych wyników ustalono, że stężenie sST-2 było znacząco wyższe u pacjentów z ostrą niewydolnością serca niż u pacjentów z dusznością pochodzenia poza sercowego (0,5 v. 0,15 ng/ml,  $p < 0,001$ ). Prawdopodobieństwo rozpoznania NS było większe u pacjentów z wyższym stężeniem sST-2. Jednak porównując wartość diagnostyczną NT-pro BNP i sST-2 okazało się, że NT-pro BNP jest zdecydowanie lepszym parametrem w diagnostyce ONS. W badaniu PRIDE oceniano także wartość rokowniczą sST-2. Analiza dostępnych w tym badaniu danych wskazała, że wyjściowe stężenie markera sST-2 było większe u pacjentów, którzy zmarli w ciągu pierwszego roku niż u tych chorych którzy go przeżyli (1,08 v. 0,18 ng/ml,  $p < 0,001$ ). Ponadto wykazano, że istnieje zależność między podwyższonym stężeniem sST-2 a zwiększonym ryzykiem zgonu w ciągu roku. W analizie regresji wieloczynnikowej stężenie sST-2 było niezależnym czynnikiem, który umożliwiał wiarygodne prognozowanie śmiertelności po roku, zarówno u pacjentów z NS jak i bez niej. Szczególnie dużą wartość prognostyczną miało stężenie sST-2 w połączeniu z jednocześnie oznaczonym stężeniem NT-proBNP. Okazało się, że pacjenci ze zwiększonym stężeniem ST-2 i NT-proBNP mieli najwyższy wskaźnik śmiertelności w ciągu pierwszego roku sięgający nawet do około 40%.

W kolejnym badaniu analizowano 346 pacjentów z ONS z badania PRIDE oraz podobnej kohorty pacjentów z Austrii [9, 10]. Autorzy pracy sprawdzali zależność pomiędzy stężeniem sST-2, charakterystyką kliniczną pacjentów oraz ich rokowaniem. Okazało się, że wyjściowe stężenie sST-2 korelowało z klasą NYHA ( $r = 0,13$ ), frakcją wyrzutową lewej komory ( $r = 0,13$ ), klirensiem kreatyniny ( $r = 0,22$ ), poziomem BNP ( $r = 0,29$ ), NT-pro BNP ( $r = 0,41$ ) oraz stężeniem CRP ( $r = 0,43$ , dla wszystkich parametrów  $p < 0,05$ ). W odróżnieniu od peptydów natriuretycznych, poziom sST-2 nie miał związku z wiekiem, wskaźnikiem BMI (*body mass index*), obecnością migotania przedsionków, etiologią niewydolności serca (niedokrwienna lub poza niedokrwienna). Podczas powtórnej analizy ponownie dowiedziono, że poziom sST-2 był wyższy u chorych z NS, którzy zmarli w ciągu pierwszego roku. W regresji wieloczynnikowej podwyższone stężenie sST-2 było związane z 2-krotnie większym ryzykiem zgonu, niezależnie od innych klinicznych i biochemicznych parametrów.

Interesującą jest obserwacja, że wysoki poziom sST-2 zmieniał pozycję rokowniczą pacjentów z niskim stężeniem peptydów natriuretycznych do innej grupy ryzyka zgonu. Ta obserwacja sugeruje, że

parametr sST-2 może w istotny sposób zwiększyć wartość rokowniczą tradycyjnych markerów stosowanych w diagnostyce ONS. Co więcej, stężenie sST-2 poniżej mediany, przy jednoczesnym poziomie NT-proBNP > 1000 pg/ml wiązało się z minimalnym ryzykiem zgonu w obserwacji rocznej.

### ST-2 w przewlekłej niewydolności serca

Rozpuszczalny receptor ST-2 wiążąc IL-33 inaktywuje jej korzystne działanie sprzyjając tym samym rozwojowi NS. Na podstawie przeprowadzonych badań ustalono, że utrzymujący się w kilku oznaczeniach podwyższony poziom sST-2 identyfikuje niekorzystny fenotyp chorych z NS [11]. Udowodniono również, że pojedyncze oznaczenie poziomu sST-2 w osoczu jest silnym czynnikiem prognostycznym zaostrzenia NS, arytmii oraz śmierci. Dodatkowo oszacowano bezwzględną wartość, która ma znaczenie w szacowaniu ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wynosi ona 35 ng/ml i jest punktem odciążenia istotnym dla prognozowania w grupie chorych z NS. Potwierdzają to w niezależny sposób wyniki trzech badań CORONA [12], PROTECT [13, 14] i Val-HEFT [15].

Do badania CORONA włączono 1449 chorych ze skurczową niewydolnością serca. U wszystkich oznaczono wyjściowe stężenie sST-2, a u 1309 z nich dodatkowo powtórzono oznaczenie po 3 miesiącach. Średnie wyjściowe stężenie sST-2 wynosiło 17,8 ng/ml. Analizując grupę chorych z wyższym wyjściowym stężeniem (mediana 28,8 ng/ml) okazało się, że dominują w niej osoby starsze, mężczyźni, pacjenci z istotnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, migotaniem przedsionków, wyższym poziomem NT-proBNP oraz CRP, a także osoby nie przyjmujące inhibitorów enzymu konwertującego. Ostatecznie ustalono, że wyjściowa wartość sST-2 jest znaczącym czynnikiem prognostycznym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych takich jak zawał serca, udar mózgu oraz zaostrzenia NS.

Z kolei z badania PROTECT wynika, że miareczkowanie dawki beta-blokera ma znaczący wpływ na poziom sST-2. W badaniu wykazano, że chorzy z wyższym wyjściowym stężeniem sST-2, którzy otrzymali wyższą dawkę beta-blokera (> 50 mg/d.) mieli znacznie mniejsze ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w stosunku do tych, którzy otrzymywali mniejszą dawkę beta-blokera. Dodatkowo okazało się, że pacjenci z wyjściowo niższym stężeniem sST-2, którzy otrzymywali wyższą dawkę beta-blokera, mieli nieco niższe ryzyko sercowo-naczyniowe, ale względna i bezwzględna korzyść była mniejsza.

W badaniu ValHEFT badacze oceniali stężenie sST-2 u chorych ze skurczową dysfunkcją lewej komory — wyjściowo, po 4 miesiącach oraz po roku. Okazało się, że informacje prognostyczne dostarczone przez

wyjściowe stężenie sST-2 są niewielkie i całkowicie zniwelowane przez poziom NT-proBNP. Natomiast wartość stężenia sST-2 oznaczanego seryjnie wskazywała, że jego wzrost z wyjściowego poziomu do oznaczonego po 12 miesiącach miał istotne znaczenie w prognozowaniu u tych chorych. Wzrost poziomu sST-2 do 12 miesiąca wiązał się ze znaczącym wzrostem ryzyka dla wszystkich kolejnych, analizowanych pomiarów.

### ST-2 w chorobie niedokrwiennej serca

Dane dotyczące roli białka sST-2 u chorych z chorobą niedokrwinną serca pochodzą głównie z dwóch raportów opracowanych na podstawie trzech badań klinicznych z randomizacją dotyczących eksperymentalnych terapii w zawałach serca z uniesieniem odcinka ST (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI). Badania te dostarczyły informacji o prognostycznej wartości sST-2 we wczesnym (do 30 dni) okresie po zawałach serca [16]. Kolejne projekty dodatkowo ujawniły wartość rokowniczą markera sST-2 dla dłuższego, 20-miesięcznego okresu [16, 17].

W badaniach TIMI-14 [18] oraz ENTIRE-TIMI-23 [19], Shimpo i wsp. zmierzili stężenie ST-2 u 810 pacjentów ze STEMI. Pacjenci włączeni do tych badań musieli przeżyć epizod niedokrwiennego dyskomfortu w klatce piersiowej trwający ponad 30 minut w ciągu 6 (ENTIRE-TIMI 23) lub 12 godzin (TIMI-14) od przyjęcia do szpitala, a w zapisie EKG obserwowano u nich > 0,1 mV uniesienie w 2 sąsiadujących odprawadzeniach. Krew do oznaczania ST-2 była pobierana przy przyjęciu. Analizując dane badacze zaobserwowali wyższy poziom (0,379 v. 0,233 ng/ml,  $p < 0,001$ ) sST-2 u tych chorych, którzy zmarli lub rozwinęli objawy NS w ciągu 30 dni od zawału STEMI. Wzrastający poziom sST-2 istotnie korelował ze wzrastającym czasem od początku objawów, większą akcją serca, wyższą troponiną Tnl, wyższym stężeniem BNP, CRP i kreatyniny. W analizowanej grupie 810 chorych, 30 dni od rozpoznanego zawału STEMI zaobserwowano 28 zgonów, 29 ponownych zawałów mięśnia sercowego, 21 przypadków NS oraz 47 złożonych punktów końcowych (NS i zgon). Okazało się, że poziom sST-2 był wyższy u pacjentów, u których obserwowano zgon lub NS powikłaną zgonem w stosunku do tych, którzy przeżyli. Nie obserwowano natomiast wyższego stężenia sST-2, w grupie chorych, którzy przeżyli ponowny zawał w rejestrowanym przedziale czasowym. Ten przykład potwierdza założenie, że stężenie ST-2 ma wartość prognostyczną w ocenie ryzyka zgonu i rozwoju NS, ale nie ma wartości przy prognozowaniu powtórnych epizodów niedokrwienych. Pomimo stosunkowo niewielkiej liczby zdarzeń w dostępnej analizie oceniono, że ryzyko dla zgonów szpitalnych rośnie wraz ze wzrostem poziomu sST-2. Nie obserwowano zgonu ani nowej NS w ciągu 30 dni od przebytego zawału

STEMI u tych chorych, którzy przy przyjęciu mieli niskie stężenie sST-2 (poniżej mediany). W analizie wieloczynnikowej ST-2 pozostawał czynnikiem prognostycznym 30-dniowej śmiertelności niezależnie od wieku, częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego krwi, lokalizacji zawału, klasy Killipa oraz czasu od początku objawów. W badaniu TIMI-14 dodatkowo pobierano próbki także w 12 godzinie od przyjęcia. Okazało się, że poziom ST-2 w 12 godzinie pozostawał niezależnym czynnikiem prognostycznym zgonu w ciągu 30 dni ( $p < 0,01$ ) również w sposób niezależny od wieku, częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego krwi, lokalizacji zawału, klasy Killipa oraz czasu od początku objawów. Badacze uznali, że poziom sST-2 jest silnie związany ze śmiertelnością po zawale STEMI niezależnie od innych wskaźników klinicznych.

Z kolei w badaniu CLARITY-TIMI 28 [20] analizowano wzajemne uzupełnianie się wartości rokowniczej między markerami sST-2 a NT-proBNP. W badaniu tym sST2 zostało zmierzone u 1239 pacjentów. Zaobserwowano, że wzrastający poziom sST-2 wiązał się z obecnością cukrzycy i zmniejszonym klirensiem kreatyniny ale nie z innymi czynnikami często związanymi z NS (wiek, ciśnienie tętnicze krwi, przebyty zawał, wcześniejsza niewydolność serca). Poziom NT-proBNP natomiast istotnie korelował z wiekiem, płcią, nadciśnieniem, przebytym zawałem mięśnia sercowego i objawami NS. Zaobserwowano także różnicę w czasowych korelacjach zmian poziomu ST-2 i NT-proBNP w okresie po zawale serca. Powtarzane próbki były pobierane u pacjentów podczas angiografii i średnio 4 dni po zawale serca. Poziom ST-2 zmniejszył się w sposób nieznaczny średnio o 0,009 ng/ml, podczas gdy poziom NT-pro-BNP wzrósł blisko sześciokrotnie, o średnio 386 pg/ml. Szczególnie poziom sST-2, różnił się pomiędzy pacjentami z przepływem TIMI-0 lub TIMI-1–3, jak również pomiędzy tymi z perfuzją miokardium TMPG-0 lub TMPG-1–3. Zarówno przepływ TIMI-0, jak i perfuzja miokardium TMPG-0 wiązały się z 3-krotnie wyższym poziomem sST-2. Jednocześnie, stężenie NT-proBNP było mocniej związane z frakcją wyrzutową lewej komory a niżeli sST-2. Te wyniki mogą wskazywać na fakt, że poziom sST-2 bardziej odzwierciedla ilość uszkodzonych tkanek i związaną z tym martwicę oraz stan zapalny, podczas gdy główną determinantą dla NT-proBNP pozostaje stres mechaniczny.

## Podsumowanie

Z dotychczas zakończonych projektów wynika, że oznaczanie stężenia białka sST-2 otwiera nowe możliwości oceny rokowania u chorych z NS. Dostępne informacje wskazują, że dzięki sST-2 możliwe staje się wyodrębnienie grupy o zwiększonym ryzyku niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych

w stosunku do tradycyjnie stosowanych już parametrów laboratoryjnych i klinicznych. Fakt ten może poprawić poziom bezpieczeństwa wśród pacjentów z NS. Niewykluczone, że oznaczając sST-2 będzie można odpowiednio wcześniej wprowadzić zmiany w terapii, redukując w ten sposób ryzyko długoterminowe. Biomarker sST-2 wydaje się być niezwykle obiecującym wskaźnikiem, niemniej jednak poznanie jego pełnej wartości diagnostyczno-prognostycznej będzie wymagało dalszych badań.

## Piśmiennictwo

1. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett* 1989; 258: 301–304.
2. Bayes-Genis A., Januzzi J.L. The international ST2 Consensus Panel: Introduction. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115: 1B.
3. Weinberg E.O., Shimp M., De Keulenaer G.W. i wsp. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 2961–2966.
4. Schmitz J., Owyang A., Oldham E. i wsp. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23: 479–490.
5. Domingo A., Pascual-Figal D., Januzzi J.L. The biology of ST2: The International Consensus Panel. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115: 3B–6B.
6. Miller A.M., Xu D., Asquith D.L. i wsp. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J. Exp. Med.* 2008; 205: 339–346.
7. Chen A., Wood M., Krauser D. i wsp. NT pro BNP levels, echocardiographic findings and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in Emergency Department (PRIDE) in echocardiographic substudy. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 839–845.
8. Januzzi J.L., Mebazaa A., Di Somma S. ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The international consensus panel. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115: 26B–31B.
9. Januzzi J.L. Jr, Peacock W.F., Maisel A.S. i wsp. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnoea: results from the PRIDE study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 607–613.
10. Maisel A.S., Richards A.M., Pascual-Figal D. Serial ST2 Testing in Hospitalized Patients with Acute Heart Failure; *Am. J. Cardiol.* 2015; 115: 32B–36B.
11. Genis A.B., Zhang Y., Ky B. ST2 and Patient Prognosis in Chronic Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115: 64B–69B.
12. Rogers J.K., Jhund P.S., Perez A.C. i wsp. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014; 2: 289–297.
13. Gaggin H.K., Mohammed A.A., Bhardwaj A. i wsp. Heart failure outcomes and benefits of NT-proBNP-guided management in the elderly: results from the prospective, randomized ProBNP outpatient tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) study. *J. Card. Fail.* 2012; 18: 626–634.
14. Gaggin H.K., Motivala S., Bhardwaj A. i wsp. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member

- ST2 and beta-bloker therapy in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2013; 6: 1206–1213.
15. Anand I.S., Rector T.S., Kusowski M. i wsp. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure trial. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7: 418–426.
16. Richards M.A., Di Somma S., Mueller T. ST2 in Stable and Unstable Angina Ischemic Heart Disease. *Am. J. Card.* 2015;115: 49B–58B.
17. Dhillon O.S., Narayan H.K., Quinn P.A. i wsp. IL-33 and ST-2 in non-ST2-elevation myocardial infarction: Comparison with Global Registry of Acute Coronary Events risk scoring and NT-proBNP. *Am. Heart J.* 2011; 161:1163–1167.
18. de Lemos J.A., Antman E.M., Gibson CM. i wsp. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239–243.
19. Antman E.M., Louwerenburg H.W., Baars H.F. i wsp. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002; 105: 1642–1649.
20. Sabatine S.M., Cannon C.P., Gibson M. i wsp. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1179–1189.

---

**Adres do korespondencji:**

Lek. Martyna Matoga  
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca UJ CM  
ul. Fieldorfa Nila 15/31, 31–209 Kraków  
tel.: 501–660–293  
e-mail: martyna.maa@gmail.com