

# ТЕРАПИЈСКИ И ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ СРЧАНИХ БИОМАРКЕРА КОД БОЛЕСНИКА С АКУТНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

Радомир МАТУНОВИЋ, Александар СТОЈАНОВИЋ, Здравко МИЈАИЛОВИЋ,  
Милорад РАБРЕНОВИЋ

Клиника за кардиологију, Војномедицинска академија, Београд

## КРАТАК САДРЖАЈ

Постављање дијагнозе код болесника с акутним коронарним синдромом постаје сложеније с повећањем броја расположивих могућности. Такође, број терапијских могућности које су на располагању за лечење болесника с акутним коронарним синдромом се убрзано повећава. Лекари морају да одлуче између многих понуђених антиромбоцитних и антикоагулантних лекова, а такође морају одлучити који би болесник могао имати користи од инвазивне терапије. Доношење оваквих одлука постало је много теже с увођењем нових лекова, попут нискомолекуларних хепарина, антиромбина са директним деловањем, тиенопиридина и инхибитора гликопротеина *IIb/IIIa*. Једноставна решења, која би се често могла применити и поред самог болесника у кревету, могла би помоћи лекарима у одређивању интензитета антиромбоцитне и антикоагулантне терапије и у доношењу одлуке о примени инвазивних коронарних поступака. Срчани биомаркери су доказали своју нарочиту ефикасност у ове сврхе. Они такође играју важну улогу у стратификацији ризика код болесника с акутним коронарним синдромом, као и у избору других могућности лечења. Поред биомаркера миокардне некрозе, показатељи неурохуморалне активације, као што је мождани натриуретски пептид (*BNP*), пружају важне прогностичке информације у акутном коронарном синдрому. Међутим, простим повећањем броја биомаркера, иако једноставним за практичну примену, још се у потпуности не искоришћава обиље информација које ови показатељи пружају. У будућности ће се вероватно користити мултимаркерска стратегија, која ће укључивати палету срчаних биомаркера ради стратификације ризика и патофизиолошког вођења терапије код болесника с акутним коронарним синдромом.

**Кључне речи:** срчани биомаркери; акутни коронарни синдром; терапијски приступ

## УВОД

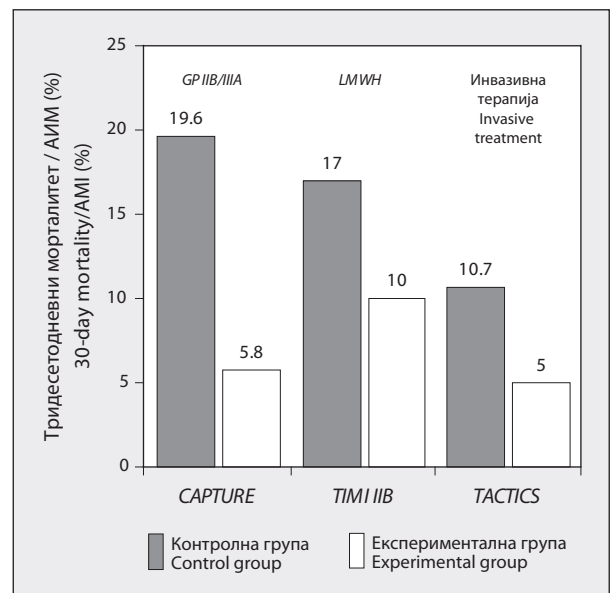
У свакодневној клиничкој пракси брзо и правилно дијагностиковање исхемијске болести срца је веома важно и представља велики изазов. У ту сврху примењују се бројни дијагностички поступци. Одређивање показатеља миокардне некрозе данас представља стандард у дијагностиковању акутног коронарног синдрома (АКС) [1-3]. Међутим, њихово одређивање пружа значајне податке који су битни за процену прогнозе болести и успешности лечења, нарочито за примену антиромбоцитне и антикоагулантне терапије.

## БИОМАРКЕРИ НЕКРОЗЕ МИОКАРДА У АКУТНОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМУ

Многе студије су потврдиле важну улогу тропонина за препознавање болесника с акутним коронарним синдромом без *ST* елевације који би могли имати користи од лечења инхибиторима гликопротеина *IIb/IIIa* [4], нискомолекуларним хепаринима [5], као и од раног инвазивног лечења [6]. Код болесника с повишеним вредностима тропонина свака од набројаних терапија смањује учесталост нежељених кардиоваскуларних догађаја за више од 50% (Графикон 1). Насупрот томе, није запажена користи од њих код болесника са нормалним вредностима тропонина [4-6].

У студији *FRISC (Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease)* [7] је утврђено да елевација миокардног тропонина *T (cTnT)* идентификује подгрупу болесника код којих је дошло до побољшања после антиромбоцитне терапије далтепарином.

Далтепарин значајно смањује краткорочну инциденцију смртних исхода или акутног инфаркта миокарда (АИМ) код болесника с повишеним вредностима *cTnT* са 6% на 2,5% ( $p < 0,05$ ) у односу на безначајно смањење са 2,4% на 0% код болесника са нормалним вредностима *cTnT* ( $p = 0,12$ ). Четрдесетодневна инци-



**ГРАФИКОН 1.** Корист од агресивне терапије акутног коронарног синдрома код болесника с повећаним вредностима тропонина.  
**GRAPH 1.** Usefulness of aggressive treatment of the acute coronary syndrome in patients with the increased troponin.

*GP IIb/IIIa* – гликопротеин *IIb/IIIa*; *LMWH* – хепарин мале молекуларске тежине; АИМ – акутни инфаркт миокарда  
*GP IIb/IIIa* – glycoprotein *IIb/IIIa*; *LMWH* – low molecular weight heparin; AMI – acute myocardial infarction

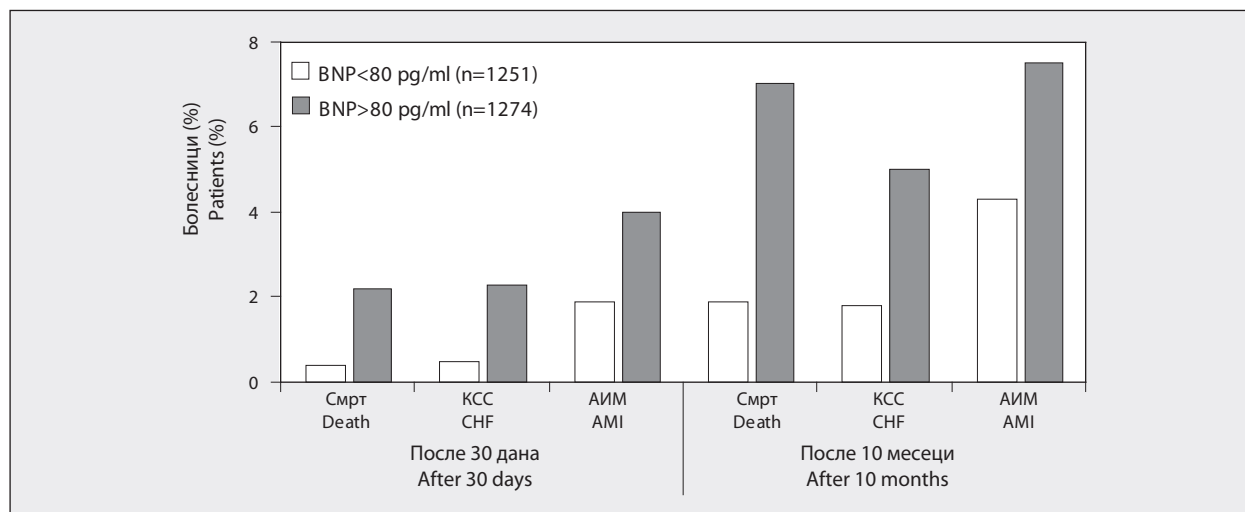
денција смртог исхода и АИМ код болесника са повишеним *cTnT* била је 14,2% код болесника који су добијали плацебо и 7,4% код оних који су лечени далтепарином. Није постојала разлика у инциденцији удаљених нежељених срчаних догађаја у односу на болеснике са нормалним вредностима *cTnT* [7].

Антагонисти тромбоцитних гликопротеинских рецептора *P2b/P3a* коришћени су код болесника са АКС и оних који су били подвргнути елективним перкутаним коронарним интервенцијама. У неколико важних студија, као што су *CAPURE (Chimeric 7R3 Antiplatelet Therapy in Unstable REfractory angina)* [8], *PURSUIT (Platelet glycoprotein P2b/P3a in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy)* [9] и *PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management)* [10], утврђена је значајна корист од ових лекова код болесника са АКС у смислу смањења настанка смртних исхода, АИМ и рефрактерних исхемија. Срчани биомаркери, нарочито тропонини, помажу у препознавању болесника са АКС који могу имати користи од ових лекова [11-14]. Студија *PURSUIT* испитивала је 10.948 болесника са АКС без елевације *ST* сегмента. Примарни циљни догађај био је смртни исход и нефатални инфаркт миокарда током првих 30 дана. Болесници који су насумично изабрани да примају ептифибатици имали су апсолутно смањење ризика за 1,5%. Треба истаћи да је чак и мало повећање *СК-МВ* изнад горње границе нормале било удружено са значајним повећањем морталитета [15]. Студија *PRISM* је показала да је тирофибан код болесника са позитивним налазом *cTnT* који су били подвргнути медикаментном лечењу или коронарној ревакуларизацији смањио тридесетодневни ризик од смртог исхода и АИМ [16]. У студији *CAPTURE* упоређиване су одређене одлике ангиографских налаза (видљив тромб, степен тежине лезије и *TIMI* проток) са налазима нивоа *cTnT* ради препознавања болесника који би могли имати користи од лечења аб-

циксимабом. У овој студији на 8.353 болесника *cTnT* се показао као бољи предиктор ефикасности терапије абциксимабом у односу на ангиографске одлике лезије или постојање тромба. Аутори су сугерисали да је *cTnT* сензитиван показатељ за препознавање болесника са нестабилном ангином који би могли имати користи од антиагрегационе терапије [17].

Рао (*Rao*) и сарадници [18] су, користећи анализу података из студија *PARAGON B (Platelet P2b/P3a Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network B)*, *GUSTO IIa* и *CHECKMATE (CHest pain Evaluation by Creatine Kinase-MB, Myoglobin, And Troponin I)* проценили изоловано повећање тропонина код нискоризичних и високоризичних болесника са болом у грудима. Нежељени клинички догађаји, дефинисани као смртни исход или АИМ у прва 24 часа или у првих 30 дана, били су најчешћи код болесника са повећањем вредности и тропонина и *СК-МВ*. Изоловано повећање вредности тропонина значило је већи ризик од нежељених клиничких догађаја и код нискоризичних и код високоризичних болесника, за разлику од изолованог повећања вредности *СК-МВ*.

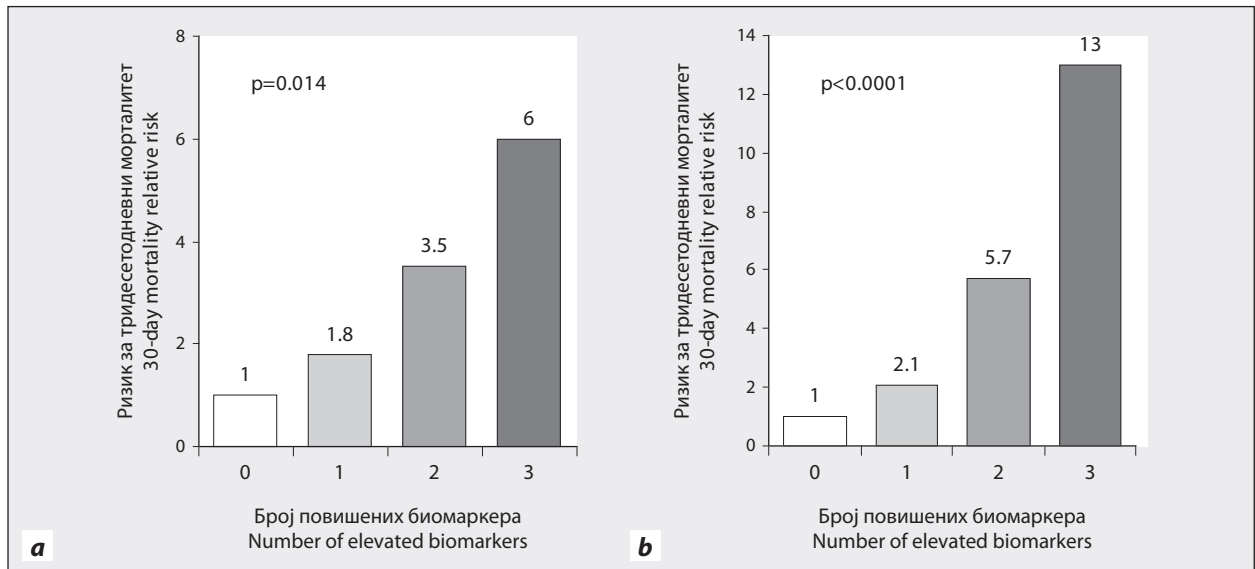
Прогностичка вредност натриуретских пептида код болесника са нестабилном ангином и АИМ без *ST* елевације такође је недавно проучавана. Нивои аминокиселинског терминалног фрагмента *proBNP (NT-proBNP)* у циркулацији значајно су корелисали са смртним исходом током прва 43 дана и пружали су комплементарне прогностичке информације конвенционалним показатељима ризика, укључујући и *cTnI* [19]. Студија Де Лемоса (*De Lemos*) и сарадника [20] проучавала је прогностичку вредност можданог натриуретског пептида (*BNP*) код 2.525 болесника са акутним коронарним синдромима, укључујући и велику подгрупу болесника са нестабилном ангином и АИМ без *ST* елевације. Показано је да ниво *BNP* узет 40±20 часова од почетка јављања симптома предвиђа повећа-



**ГРАФИКОН 2.** Инциденција смртог исхода, нове или прогресивне конгестивне слабости срца и новог или рекурентног акутног инфаркта миокарда после првих 30 дана и 10 месеци код болесника са нивоом можданог натриуретског пептида изнад и испод процењене границе од 80 *pg/ml* ( $p < 0,005$  за свако поређење).

**ГРАФН. 2.** The Incidence of death, new or progressive congestive heart failure, and new or recurrent myocardial infarction at 30 days and 10 months in patients with B-type natriuretic peptide levels above or below the prespecified threshold of 80 *pg/ml* ( $p < 0.005$  for each comparison).

*BNP* – мождани натриуретски пептид; *KCC* – конгестивна слабост срца; *АИМ* – акутни инфаркт миокарда  
*BNP* – brain natriuretic peptide; *CHF* – congestive heart failure; *AMI* – acute myocardial infarction



**ГРАФИКОН 3a, b.** Процена релативног тридесетодневног морталитета у *OPUS-TIMI 16* (a) и *TACTICS-TIMI 18* (b) код болесника стратификованих према броју повишених срчаних биомаркера.

**GRAPH 3a, b.** Relative 30-day mortality risks in *OPUS-TIMI 16* (a) and *TACTICS-TIMI 18* (b) in patients stratified by number of the elevated cardiac biomarkers.

ни и тридесетодневни и десетомесечни морталитет. Осим тога, показано је да је предиктивна моћ за преживљавање и поновно болничко лечење због конгестивне слабости срца подједнако снажна код свих облика АКС. Штавише, студија је први пут показала да *BNP* може предвидети рекурентне исхемијске догађаје када је његов ниво већи од  $80 \text{ pg/ml}$  (Графикон 2).

Прогностичка вредност *NT-proBNP* такође је проучавана на великој кохорти болесника са АКС у студији Омланда (*Omland*) и сарадника [21]. Вредности *NT-proBNP* снажно су корелисале са дугорочним морталитетом болесника са свим облицима АКС. Веза је остала значајна и после додавања у статистичкој анализи конвенционалних показатеља ризика, укључујући и ејекциону фракцију леве коморе. Штавише, ниво *NT-proBNP* је био предиктиван и у групи болесника без знакова слабости срца (класа *Killip I*) током првог болничког лечења. Ове студије указују на то да натриуретски пептиди могу бити од користи у иницијалној Килиповој (*Killip*) класификацији јер препознају болеснике са већим инфарктима, као и болеснике са предстојећом дисфункцијом леве коморе.

### МУЛТИМАРКЕРСКА СТРАТЕГИЈА ЗА СТРАТИФИКАЦИЈУ РИЗИКА У АКУТНОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМУ

Постоји неколико фактора који фаворизују комбиновану примену више срчаних биомаркера за предвиђање ризика у АКС. Прво, патофизиологија и клиничка презентација АКС је хетерогена, па се чини да терапијски приступ типа „један за све” није оптималан. Друго, различити показатељи јасно рефлектују различите компоненте патофизиологије АКС, па, ако се заједно користе, дају независне прогностичке информације.

Користећи мултимаркерску стратегију, Сабатин (*Sabatine*) и сарадници [22] су проучавали способ-

ност *BNP*, *hsCRP* и *cTnI* за предвиђање нежељених срчаних догађаја код болесника са АКС у оквиру студија *OPUS-TIMI 16* (*Orofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes*) и *TACTICS-TIMI 18* (*Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy*). Утврдили су да се са повећањем броја позитивних срчаних показатеља повећава и ризик од смрти (Графикони 3a и 3b). Мултиваријантном анализом и *BNP* и *cTnI* су показали независан прогностички значај за роструки циљни догађај, и то седмодневни морталитет, инфаркт миокарда и шестомесечни морталитет [23, 24].

### ЗАКЉУЧАК

Несумњиво је да би у наредним студијама требало да буде анализирана улога описаног мултимаркерског концепта у одабору терапијског приступа код болесника с акутним коронарним синдромима. Наиме, простим повећањем броја повишених биомаркера, иако једноставним за практичну примену, још се у потпуности не искоришћава обиље информација које ови показатељи пружају. Такође, постоје разлике међу овим биомаркерима у односу на предвиђање појединих нежељених догађаја [25]. Додатни напор би требало уложити у препознавање других срчаних биомаркера који рефлектују остале патофизиолошке компоненте акутних коронарних синдрома. Палета биомаркера који покривају спектар патологије акутног коронарног синдрома требало би да омогући селективни приступ лечењу овог хетерогеног синдрома. Такође, у будућности би клиничари употребом ове палете биомаркера, од којих сваки даје независне и јединствене информације, могли створити биомаркерски профил болесника који би се могао користити за одабир специфичне терапије усмерене према одговарајућим патофизиолошким механизмима.

## ЛИТЕРАТУРА

- Rafajlovski S, Gligic B, Orozovic V, Matunovic R. Urgent causes of chest pain (In Serbian). *Halo* 94, 2000; V(15):25-33.
- Matunovic R, Krgovic M, Cosic Z. Exercise testings in ischaemic heart disease. In: Prcovic M, Krgovic M, editors. *Ischaemic heart disease* (In Serbian). Belgrade: Military Medical Academy; 1998. p.89-104.
- Stojnic B, Radojicic B, Ostojic M, Mijailovic Z, Matunovic R. The new theory of myocardial viability - the theory of determinism. Notion of sinking and borderline myocardium in coronary heart disease [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(5C):150-3.
- Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. for the CAPTURE Study Investigators. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999; 340:1623-9.
- Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1812-7.
- Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286:2405-12.
- Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. J Am Coll Cardiol* 1997; 29:43-8.
- Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349:1429-35.
- Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *N Engl J Med* 1998; 339:436-43.
- A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:1498-505.
- Tavcicoski D, Romanovic R, Matunovic R. Combined alfa and beta blockade in therapy of cardiovascular disorders (In Serbian). *Vojnosanit Pregl* 2002; 59(4):405-10.
- Ristic-Angelkov A, Gligic B, Matunovic R, Prcovic B. Determinants of ventricular function. In: Prcovic M, et al., editors. *Heart failure* (In Serbian). Belgrade: Military Medical Academy; 2002. p.29-36.
- Gligic B, Krgovic M. Therapy and prognosis of patients with acute myocardial infarction. In: Prcovic M, Krgovic M, editors. *Ischaemic heart disease* (In Serbian). Belgrade: Military Medical Academy; 1998. p.127-44.
- Tavcicoski D, Vucinic Z, Mijailovic Z. Therapy and prognosis of patients with unstable angina pectoris. In: Prcovic M, Krgovic M, editors. *Ischaemic heart disease* (In Serbian). Belgrade: Military Medical Academy; 1998. p.145-54.
- Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, et al. for the PURSUIT Steering Committee. Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *JAMA* 2000; 283:347-53.
- Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, et al. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999; 354:1757-62.
- Heeschen C, van Den Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 1999; 100:1509-14.
- Rao JV, Newby LK, Ohman EM, et al. Elevated cardiac markers across a spectrum of patients with ACS: defining the role of isolated troponin or CK-MB elevation. *Circulation* 2002; 104(suppl):II708.
- SoRelle R. Long reach of the N-terminal of B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 106:e9059.
- de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014-21.
- Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:2913-8.
- Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105:1760-3.
- Morrow DA, deLemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1264-72.
- Mark DB, Felker GM. B-type natriuretic peptide - a biomarker for all seasons? *N Engl J Med* 2004; 350:7.
- SoRelle R. Prognostic significance of markers in combination. *Circulation* 2003; 108:e9004.

## THERAPEUTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CARDIAC BIOMARKERS IN PATIENTS WITH THE ACUTE CORONARY SYNDROME

Radomir MATUNOVIĆ, Aleksandar STOJANOVIĆ, Zdravko MIJAILOVIĆ, Milorad RABRENOVIĆ

Clinic of Cardiology, Military Medical Academy, Belgrade

### ABSTRACT

Diagnostics in patients with the acute coronary syndromes (ACS) is becoming even more complex with the increase of number of available options. In addition, the number of treatment options accessible to patients with ACS keeps on growing rapidly. Physicians must now choose from a wide variety of antiplatelet and antithrombotic therapies and also determine what patients would benefit from an invasive management approach. These decisions have become more difficult with the introduction of recent drugs such as low molecular weight heparins, direct-acting antithrombins, thienopyridines, and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Simple tools, which can often be applied at the patient's bedside, can help physicians to choose the intensity of antiplatelet and antithrombotic therapy, and decide whether to use invasive coronary procedures. Cardiac biomarkers have proven to be particularly effective for these purposes. Moreover, cardiac biomarkers play an important role in risk stratification in ACS, and the results of cardiac biomarker tests can be used to help us choose between alternative therapies. In addition

to biomarkers of myocyte necrosis, markers of neurohormonal activation, such as B-type natriuretic peptide (BNP), provide important prognostic information in ACS. However, the increase of number of elevated biomarkers, although simple to implement in practice, does not allow for full employment of value of information provided by these biomarkers. In the future, multimarker strategies that incorporate panels of cardiac biomarkers are likely to be used for risk stratification and for pathophysiology guided treatment in patients with ACS.

**Key words:** cardiac biomarkers; acute coronary syndrome; practical approach

Radomir MATUNOVIĆ  
Klinika za kardiologiju  
Vojnomedicinska akademija  
Crnotravska 17, 11000 Beograd  
Tel.: 011 360 8561  
E-mail: milaca@verat.net