

# Biomarkery w ostrych zespołach wieńcowych

## *Biomarkers in acute coronary syndromes*

Mateusz Śpiewak, Mariusz Kruk

I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Post Kardiol Interw 2008; 4, 4, (14): 183-187

**Słowa kluczowe:** biomarker, ostry zespół wieńcowy, diagnostyka, rokowanie

**Key words:** biomarker, acute coronary syndrome, diagnostics, prognosis

### Wprowadzenie

Biomarkery stanowią nieodłączny element diagnostyki i stratyfikacji ryzyka chorych z ostrymi stanami kardiologicznymi. Ciągły wzrost liczby analizowanych związków, pojawiające się doniesienia o ich wartości diagnostycznej i prognostycznej wymagają krytycznej i systematycznej analizy ich przydatności klinicznej.

### Definicja biomarkera

Termin biomarker jest stosunkowo nowy, w słowniku pojęć medycznych (*Medical Subject Headings, MeSH*) prowadzonym przez *United States National Library of Medicine* został umieszczony w 1989 r. W 2001 r. *National Institute of Health* wprowadził wystandardyzowane pojęcie biomarkera: „cecha, która daje się obiektywnie zmierzyć i może być zastosowana w ocenie fizjologicznych procesów biologicznych, procesów patologicznych lub odpowiedzi organizmu na działania terapeutyczne” [1]. Zgodnie z tymi definicjami biomarkerem może być wynik oznaczenia danej substancji w próbce biologicznej (np. krwi, moczu, badanej tkance), ale także wynik badania przedmiotowego (np. ciśnienie krwi, wartość tętna), wynik innych badań dodatkowych (np. EKG) czy wynik badania obrazowego (np. echokardiografii, tomografii komputerowej czy rezonansu magnetycznego). Obecnie pojęcia biomarkera używa się głównie w odniesieniu do pierwszej kategorii, tj. jako związku analizowanego w materiale biologicznym, i temu zagadnieniu zostanie poświęcony artykuł.

### Klasyczne biomarkery oraz nowe biomarkery

Szybki rozwój nauki sprawia, że termin biomarker nawet po zawężeniu do wyników badań biochemicznych nie jest pojęciem jednoznacznym. Obejmuje bowiem zarówno biomarkery klasyczne, jak stężenia poszczególnych frakcji cholesterolu, trójglicerydów, stężenie kreatyniny w osoczu, leukocytozę lub stężenie hemoglobiny, jak i nowe, wśród których można znaleźć dobrze znane w kardiologii biomarkery, jak peptyd natiuretyczny typu B lub N-końcowy fragment prohormonu (BNP i NT-proBNP) czy białko C-reaktywne (CRP), oraz najnowsze analizowane związki. Nie ma jednoznacznego podziału na te dwie kategorie.

Należy również rozróżnić biomarkery, które są jednocześnie czynnikami ryzyka (tzn. uczestniczą w ciągu przyczynowo-skutkowym powodującym wystąpienie lub progresję choroby – np. cholesterol LDL) od biomarkerów, które są tylko wykładnikiem wysokiego ryzyka i świadczą o uszkodzeniu ważnych życiowo organów (np. troponina).

### Charakterystyka idealnego biomarkera

Każdy z biomarkerów, zanim zostanie zastosowany w codziennej praktyce klinicznej, powinien zostać oceniony według trzech kryteriów: 1) czy w praktyce klinicznej istnieje dostęp do wiarygodnych oznaczeń danego biomarkera; 2) czy na podstawie wyniku testu otrzymuje się dodatkowe informacje; 3) czy wynik testu implikuje modyfikację postępowania z chorym [5, 6]. Innymi słowy – dany test musi być szeroko dostępny, powtarzalny, szybki i względnie tani, wniosek wyciągany na podstawie da-

---

**Adres do korespondencji/Corresponding author:** lek. med. Mateusz Śpiewak, I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel. +48 22 343 42 67, faks +48 22 613 38 19, e-mail: mspiewak@ikard.pl  
Praca wpłynęła 3.11.2008, przyjęta do druku 5.11.2008.

nego badania nie jest możliwy do uzyskania innymi dostępnymi technikami, a wynik musi się przekładać na decyzje kliniczne dotyczące stratyfikacji ryzyka lub modyfikacji postępowania (tab. 1.).

Jak się okazuje, nie wszystkie biomarkery wprowadzane do praktyki klinicznej odpowiadają w pełni tym wymaganiom. W przypadku ostrych zespołów wieńcowych (OZW) przykładem może być zalecenie oznaczenia stężenia CRP oraz BNP. Markery te spełniają dwa pierwsze kryteria, ale dotychczas nie ma wystarczających danych wskazujących na korzyści ze zmiany postępowania na podstawie tych dwóch parametrów. Na tę niedoskonałość wskazują również autorzy wytycznych, zaznaczając niepewność co do korzyści z terapii opartej na pomiarze stężeń tych dwóch związków [7]. Nie przeszkodziło to jednak nadaniu wysokiej klasy zaleceń (IIa, poziom wiarygodności danych A) dla tych dwóch biomarkerów we wczesnej stratyfikacji ryzyka chorych z OZW [7].

**Tabela 1.** Kryteria oceniające przydatność kliniczną biomarkera [6]

**Table 1.** Clinical usefulness criteria for a biomarker [6]

<p><b>Czy lekarz ma dostęp do wiarygodnych oznaczeń danego biomarkera?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dokładna i powtarzalna metoda oznaczenia</li> <li>• szczegółowe zbadanie czynników wpływających na wynik oznaczenia (np. czas od pobrania do oznaczenia)</li> <li>• dostępność danej metody</li> <li>• akceptowalny koszt analizy</li> </ul>
<p><b>Czy na podstawie wyniku testu lekarz otrzymuje nowe informacje?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spójne i liczne dowody z wielu badań wskazujące na związek pomiędzy stężeniem biomarkera a rokowaniem lub wystąpieniem choroby</li> <li>• wynik oznaczenia dodaje nowe informacje do już znanych na podstawie dostępnych metod</li> </ul>
<p><b>Czy na podstawie wyniku testu lekarz zmienia postępowanie z chorym?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dowody wskazujące na to, że dany czynnik ryzyka podlega modyfikacji po wdrożeniu odpowiedniej terapii</li> <li>• dowody na skuteczniejsze diagnozowanie i monitorowanie chorego na podstawie wyniku oznaczenia biomarkera</li> <li>• lepsze wyniki działań medycznych podejmowanych na podstawie nowego testu w porównaniu z testami dotychczas dostępnymi</li> </ul>

**Tabela 2.** Zastosowanie kliniczne biomarkerów [6]

**Table 2.** Clinical utility of biomarkers [6]

<ul style="list-style-type: none"> <li>• wczesne wykrycie bezobjawowej lub skąpoobjawowej choroby lub wykrycie zagrożenia wystąpienia choroby</li> <li>• różnicowanie stanu ostrego i przewlekłego</li> <li>• stratyfikacja ryzyka</li> <li>• monitorowanie przebiegu choroby i reakcji na leczenie</li> <li>• wybór metody terapeutycznej</li> </ul>
---

## Zastosowanie kliniczne biomarkerów

W praktyce klinicznej biomarkery mają 5 podstawowych zastosowań (tab. 2.) [6]. Jednym z najbardziej pożądanym zastosowań w przypadku choroby wieńcowej jest wczesne wykrycie chorych zagrożonych w niedalekiej przyszłości wystąpieniem OZW. Rolę taką mogłyby pełnić markery niestabilnej blaszki miażdżycowej, jednakże mimo wielu wysiłków nie dysponujemy obecnie w tej dziedzinie satysfakcjonującymi metodami.

Biomarkery w kontekście z OZW mogą zostać wykryte na każdym etapie procesów prowadzących od powstania blaszki miażdżycowej, przez jej destabilizację, pęknięcie, tworzenie zakrzepu, niedokrwienie, po martwicę i remodeling (ryc. 1.) [1].

## Nowe biomarkery w ostrych zespołach wieńcowych

Obecnie najbardziej obiecujące wyniki, które mogą mieć przełożenie na zmianę dotychczasowego sposobu postępowania, dotyczą wcześniejszego rozpoznawania niedokrwienia lub martwicy mięśnia sercowego oraz dokładniejszej stratyfikacji ryzyka.

### Dokładniejsze informacje diagnostyczne

Oznaczenie stężenia troponiny w diagnostyce OZW mimo niezaprzeczalnych zalet, nie jest wolne od ograniczeń. Po pierwsze, do wzrostu stężenia troponiny do poziomu wykrywalnego szeroko dostępnymi obecnie testami dochodzi około 4–6 godzin od dokonania się martwicy. W związku z tym u znaczącej grupy chorych zgłaszających się do szpitala w pierwszych godzinach bólu wynik oznaczenia może być ujemny. Nowsze (już dostępne komercyjnie) testy charakteryzujące się większą czułością w połączeniu z jasno zdefiniowanym, niskim punktem odcięcia (>99. perycentyla) pozwalają na wcześniejsze wykrycie podwyższonego stężenia troponiny. Wyraźną przewagę testów o wysokiej czułości nad testami starszej generacji wykazało ich bezpośrednie porównanie [8]. W retrospektywnej analizie wyodrębniono chorych, u których w ciągu 24 godzin co najmniej 2-krotnie oznaczano stężenie troponiny, przy czym u wszystkich chorych wynik późniejszy był dodatni, a wynik wcześniejszy ujemny. Zastosowanie nowego testu pozwoliło stwierdzić podwyższone stężenie troponiny już w pierwszym badaniu aż u 64% chorych. Zastosowanie tej metody pozwoliłoby skrócić proces diagnostyczny o kilka godzin i tym samym możliwe byłoby wcześniejsze wdrożenie odpowiedniego leczenia. Z drugiej strony, posługując się testami o wysokiej czułości, należy się liczyć z większym odsetkiem dodatnich wyników oznaczenia troponiny u osób bez typowych objawów niedokrwienia mięśnia sercowego (z niewielkim, niewykrywalnym starszymi testami wzrostem poziomu troponiny spowodowanym innymi przyczynami niż choroba wieńcowa).

Jak pokazują najnowsze badania oceniające rolę wielu biomarkerów we wczesnej diagnostyce OZW (u chorych z bólem trwającym <4 godzin), jedynie sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (ang. *heart-fatty acids binding protein*, h-FABP) może obecnie konkurować z troponiną [9]. Czulość oznaczenia h-FABP w rozpoznaniu martwicy serca przy przyjęciu do szpitala w tej grupie chorych istotnie statystycznie przewyższała czulość troponiny (odpowiednio 71 vs 55%). Łączne zastosowanie obu testów (jako diagnostyczny przyjmowano dodatni wynik oznaczenia h-FABP lub troponiny) przy przyjęciu pozwoliło zwiększyć czulość do 85%. W grupie chorych z bólem trwającym 4–12 godzin czulość wynosiła 98%, a w grupie z bólem  $\geq 12$  godzin – 100%. Być może w przyszłości diagnostyka biochemiczna chorych z OZW zostanie uzupełniona o wczesny marker martwicy miokardium, jakim jest h-FABP, zamiast zalecanej jeszcze w niektórych wytycznych, ale rzadko stosowanej w praktyce klinicznej mioglobiny [7, 10] – europejskie wytyczne dotyczące postępowania w zawale serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) nie zalecają oznaczania mioglobiny [11]. Żaden z innych analizowanych biomarkerów z różnych szlaków patofizjologicznych (markery uszkodzenia miocytów: fosforylaza glikogenu BB; aktywności neurohormonalnej: NT-proBNP; fibrynolizy: D-dimer; zapalenia: CRP o wysokiej czulości, mieloperoksydaza, metaloproteinaza macierzy-9, rozpuszczalny ligand CD40, związane z ciężą osoczowe białko A) nie wnoszą dodatkowych informacji diagnostycznych w porównaniu z troponiną.

Kolejnym ograniczeniem oznaczenia troponiny jest to, że wykrywa ona już stan nieodwracalny – martwicę mięśnia sercowego. Korzystne byłoby dysponowanie markerem, który wykrywałby wcześniejszy etap procesu patofizjologicznego – niedokrwienie. Najlepiej zbadanym biomarkerem służącym do wykrycia niedokrwienia jest albumina modyfikowana niedokrwieniem (ang. *ischemia modified albumin*, IMA). Niestety, liczba badań dotyczących jej przydatności klinicznej jest ograniczona, w tym nie ma badań wskazujących na korzyści ze zmiany postępowania medycznego na podstawie wyniku IMA [7].

Należy podkreślić, że obok troponiny, jako alternatywny marker martwicy może być używana frakcja MB kinazy kreatynowej (CK-MB), ale oznaczana jako masa [12]. Oznaczenia aktywności CK-MB lub całkowitej kinazy kreatynowej nie powinny być obecnie stosowane jako biomarkery w diagnostyce OZW [7, 10, 12].

### Dokładniejsze informacje prognostyczne

Chorzy po przebytych zawale serca są grupą zróżnicowaną pod względem ryzyka przyszłych zdarzeń klinicznych. W celu zapewnienia optymalnego postępowania konieczne jest szybkie i precyzyjne zidentyfikowanie cho-

**Ryc. 1. Biomarkery oceniane na różnych etapach procesów patofizjologicznych prowadzących do wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego [1]**

**Fig. 1. Biomarkers at different stages of pathophysiology of acute coronary syndromes [1]**

Błazka miażdżycowa	• LDL, oxLDL, CRP, Il-6, Il-10, Il-18, fibrynogen, TNF
Niestabilna błazka miażdżycowa	• MMP-9, mieloperoksydaza, ICAM, VCAM
Pęknięta błazka miażdżycowa	• sCD40L, PIGF, PAPP-A, VCAM
Tworzenie zakrzepu	• PAI-1, sCD40L, czynnik von Willebranda, D-dimery
Niedokrwienie mięśnia sercowego	• IMA, wolne kwasy tłuszczowe, cholina, BNP
Martwica	• troponina, CK-MB, h-FABP, mioglobina
Remodeling lewej komory	• BNP/NT-proBNP, MMP

LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości, oxLDL – utlenione LDL, CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*), Il – interleukina, TNF – czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*), MMP-9 – metaloproteinaza macierzy-9 (ang. *matrix metalloproteinase*), ICAM – cząsteczki adhezji międzykomórkowej (ang. *intercellular adhesion molecule*), VCAM – cząsteczki adhezji komórkowej naczyń (ang. *vascular cell adhesion molecule*), sCD40L – rozpuszczalny ligand CD40 (ang. *soluble CD40 ligand*), PIGF – łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *placental growth factor*), PAPP-A – związane z ciężą osoczowe białko A (ang. *pregnancy-associated plasma protein-A*), PAI-1 – inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (ang. *plasminogen activator inhibitor*), IMA – albumina modyfikowana niedokrwieniem (ang. *ischemia modified albumin*), BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. *B-type natriuretic peptide*), NT-proBNP – N-końcowy fragment prohormonu BNP (ang. *N-terminal proBNP*), CK-MB – frakcja MB kinazy kreatynowej (ang. *creatine kinase MB*), h-FABP – sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (ang. *heart-fatty acids binding protein*)

rych obciążonych wysokim ryzykiem zgonu. Wydaje się, że najlepszym sposobem szacowania ryzyka jest strategia wielomarkerowa, polegająca na łączeniu pomiarów kilku biomarkerów, których stężenie odzwierciedla różne procesy patofizjologiczne. Spośród markerów laboratoryjnych aktualne wytyczne postępowania wymieniają troponinę, BNP lub NT-proBNP, markery funkcji nerek (klirens kreatyniny, przesączanie kłębuszkowe, cystatynę C) oraz CRP [7, 11]. Niestety, jak już wspomniano, nadal brakuje danych z perspektywnych badań wskazujących na korzyści z zastosowania zmodyfikowanej terapii (w porównaniu z terapią standardową) w związku z ryzykiem szacowanym na podstawie biomarkerów. Co więcej, pojawia się wiele analiz kolejnych wskaźników o lepszym znaczeniu prognostycznym, od mało swoistego wykładnika procesu zapalnego, jakim jest liczba leukocytów, poprzez CRP, aż po nowe biomarkery, takie jak mieloperoksydaza (MPO) czy rozpuszczalny ligand CD40 (sCD40L) [7, 13–15]. Silna, jak się do niedawna wydawało, pozycja CRP jako wykładnika stanu zapalnego może być zagrożona, bowiem aktualne analizy wskazują na lepszą wartość predykcyjną MPO niż CRP [15]. W badaniu porównywano wartość prognostyczną troponiny, BNP, MPO, CRP i sCD40L w od-

niesieniu do zdarzeń niedokrwienych niezakończonych zgonem (zawał serca niezakończony zgonem i hospitalizacja z powodu OZW) w obserwacji 30-dniowej. Badaną populację stanowili chorzy z OZW bez uniesienia odcinka ST, którzy uczestniczyli w badaniu TACTICS-TIMI 18 (leczenie tirofibanem i randomizacja do wczesnej strategii inwazyjnej lub strategii zachowawczej). Z bieżącej analizy wyłączono chorych, którzy zmarli w ciągu pierwszych 180 dni. Ten sam zespół badawczy, który obecnie podkreśla rolę mieloperoksydazy, kilka lat temu przeprowadził analizę wskazującą na bardzo dobrą wartość prognostyczną strategii wielomarkerowej opartej na pomiarze stężeń troponiny, BNP i CRP u chorych z OZW bez uniesienia odcinka ST [14]. Na podstawie nowszej analizy MPO zajęła miejsce CRP w wielomarkerowej strategii stratyfikacji ryzyka u chorych po OZW bez uniesienia odcinka ST. Triada markerów, w skład której wchodzi MPO (jako marker zapalny), troponina (marker martwicy mięśnia sercowego) oraz BNP (marker remodelingu i przeciążenia kardiomiocytów), zapewniała najlepsze informacje prognostyczne [15]. W przypadku ujemnych wyników oznaczeń wszystkich trzech biomarkerów częstość występowania punktu końcowego wynosiła 2,9%. Wraz ze wzrostem liczby dodatnich wyników poszczególnych markerów zwiększała się częstość występowania zdarzeń (odpowiednio do 5,9% przy dodatnim wyniku oznaczenia jednego z trzech związków, 9,6% przy dwóch oraz 10,2%, gdy stężenia MPO, BNP i troponiny przekraczały punkty odcięcia). Z innych niezależnych badań wynika, że stężenie MPO ma istotne znaczenie rokownicze u osób z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST [16], w tym ze wstrząsem kardiogenym [17]. Czyni to z MPO niezwykle cenny biomarker prognostyczny, który może stanowić konkurencję dla CRP. Może się zatem okazać, że wytyczne postępowania nie doczekają *CRP-guided therapy*, bo pomiar CRP zostanie wyparty przez inne strategie potwierdzone twardymi danymi z badań prospektywnych z randomizacją. Otwarte pozostaje pytanie, czy w strategii wielomarkerowej u chorych z OZW jest jeszcze miejsce dla innych substancji, takich jak markery funkcji nerek. W poprzednich pracach wykazano, że wysokie stężenie cystatyny C ma istotne znaczenie rokownicze u osób z OZW bez uniesienia odcinka ST lub z jego podejrzeniem, niezależnie od stężenia troponiny, BNP i CRP [18]. Pytanie, czy cystatyna C lub inny marker świadczący o uszkodzeniu nerek (np. albuminuria) może polepszyć stratyfikację ryzyka opartą na modelu uwzględniającym stężenie MPO, pozostaje bez odpowiedzi. Nie jest też pewne, czy dla troponiny i BNP nie zostanie wkrótce znaleziony nowy „partner”, lepszy od MPO. Być może będzie to czynnik różnicujący wzrostu GDF-15 (ang. *growth-differentiation factor-15*) [19] lub należące do rodziny interleukin białko ST2 [20, 21].

Należy pamiętać, że dane dotyczące roli biomarkerów są w dużej części oparte na badaniach retrospektywnych lub analizach *post hoc* badań prospektywnych. biorąc pod uwagę czas potrzebny na przeprowadzenie badania prospektywnego oceniającego dwie strategie leczenia – klasyczną i opartą na stężeniach biomarkerów, na praktyczne zastosowanie należy poczekać kilka lat.

## Podsumowanie

Rola biomarkerów w OZW będzie nadal rosta. Mając na uwadze wiele nowych biomarkerów, nie należy zapominać o olbrzymiej roli troponiny, od wyniku której zależy w dużej mierze leczenie i rokowanie chorych z OZW. Ze względu na istotność dodatniego bądź ujemnego wyniku oznaczenia troponiny należy zwrócić również uwagę na aspekty techniczne tych analiz, m.in. konieczność używania testów nowej generacji o wysokiej czułości. Być może w przyszłości schemat postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z OZW zostanie uzupełniony o oznaczenie h-FABP, aby zwiększyć czułość wykrywania martwicy u osób z krótkim czasem od wystąpienia bólu, oraz inne parametry, aby m.in. dokładniej zidentyfikować grupy ryzyka i zastosować u nich wcześniej agresywne leczenie. Należy bowiem pamiętać, że najważniejszą cechą biomarkera jest wpływ jego oznaczenia na postępowanie medyczne.

## Piśmiennictwo

1. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335-2362.
2. [http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2008/MB\\_cgi](http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2008/MB_cgi)
3. Levinson SS. New cardiovascular risk determinants do exist and are clinically useful. *Eur Heart J* 2008; 29: 1335.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S i wsp. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.
5. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999; 130: 933-937.
6. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007; 115: 949-952.
7. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL i wsp. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115: e356-375.
8. Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 282-286.
9. McCann CJ, Glover BM, Menown IB i wsp. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J* 2008; w druku.
10. Anderson JL, Adams CD, Antman EM i wsp. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1-e157.
11. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.

12. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe AS, Apple FS i wsp. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634-2653.
13. Kruk M, Karcz M, Przyłuski J i wsp. White blood cell count adds prognostic information to the thrombolysis in myocardial infarction risk index in patients following primary percutaneous coronary intervention (ANIN Myocardial Infarction Registry). *Int J Cardiol* 2007; 116: 376-382.
14. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA i wsp. 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: 1760-1763.
15. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML i wsp. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* 2008; 29: 1096-1102.
16. Khan SQ, Kelly D, Quinn P i wsp. Myeloperoxidase aids prognostication together with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in high-risk patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2007; 93: 826-831.
17. Dominguez-Rodriguez A, Samimi-Fard S, Abreu-Gonzalez P i wsp. Prognostic value of admission myeloperoxidase levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1537-1540.
18. Jernberg T, Lindahl B, James S i wsp. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004; 110: 2342-2348.
19. Eggers KM, Kempf T, Allhoff T i wsp. Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain. *Eur Heart J* 2008; 29: 2327-2335.
20. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS i wsp. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 607-613.
21. Grabowski M, Szymanski FM, Januzzi J i wsp. ST2 a novel biomarker with powerfully prognostic value for angiographic results, failure of intervention, and adverse cardiovascular events in STEMI patients treated with primary PCI. *Eur Heart J* 2008; 29 (Abstract Suppl.): 576-577.