

BIOMARKERY AKUTNÍCH KORONÁRNÍCH SYNDROMŮ A SRDEČNÍ NEDOSTATEČNOSTI

^{1,2}Miloš TICHÝ, ²Bedřich FRIEDECKÝ, ²Vladimír PALIČKA, ¹Jan HORÁČEK, ¹Ladislav JEBAVÝ, ³Radek PUDIL

¹Katedra válečného vnitřního lékařství Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice, Hradec Králové

³I. interní klinika Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Souhrn

Biomarkery srdečního poškození jsou v posledních letech velmi dynamicky se rozvíjející částí klinické biochemie. Zavádění nových biomarkerů srdečního poškození je velmi rychlé, většinou bez širších klinických a analytických zkušeností. Během krátké doby několika málo let to jsou nové metody na stanovení myoglobinu, stanovení troponinů, CKMBmass koncentrace, hsCRP, BNP, NT-proBNP, IMA a další. Tato vyšetření mění zásadně náš pohled na diagnostiku, určení prognózy a monitorování terapie u akutních koronárních syndromů. Přitom některé markery kardiálního poškození, jako např. cTnI, nemají při stanovení soupravami od různých firem tato vyšetření harmonizována (standardizována). Proto se biochemické a kardiologické společnosti snaží standardizovat vyšetření biomarkerů kardiálního poškození a dát návody k jejich optimálnímu klinickému využití. Ve svém sdělení stručně referujeme o doporučeních odborných společností, která byla vydána od r. 1999. Širší informaci podáváme o návrhu doporučení, který vydala Národní akademie klinické biochemie v USA o stanovení a klinickém využití biomarkerů u akutních srdečních syndromů a srdečního selhávání v roce 2004.

Klíčová slova: Biomarkery srdečního poškození; Akutní koronární syndrom; Srdeční selhávání; Troponiny; Standardizace.

Acute Coronary Syndrome and Heart Insufficiency Biomarkers

Summary

In the recent years myocardial damage biomarkers have been the most rapidly developing part of clinical biochemistry. Implementation of new myocardial markers has been very fast, mostly without profound clinical and analytical experience. During a short period of time, new methods concerning determination of myoglobin, troponins, CKMB mass concentration, hsCRP, BNP, NT-proBNP and IMA and other methods have been introduced. These testing methods essentially change our view of diagnostics, prognosis and optimal therapy of acute coronary syndromes. The determination of some myocardial damage biomarkers as, for example, cTnI is not synchronized in assays used by different companies. Thus, biochemical and cardiological societies make an effort to standardize the determination of myocardial damage biomarkers and to give instructions for their optimal clinical application. Our report presents recommendations of medical societies which have been published since 1999. We give detailed information on suggested guidelines, issued by the US National Academy of Clinical Biochemistry in 2004, and also on determination and clinical application of acute coronary syndrome and heart failure biomarkers.

Key words: Myocardial damage biomarkers; Acute coronary syndrome; Heart failure; Troponins; Standardization.

V průběhu padesátých let byla snaha kardiologů získat spolehlivou a rychlou laboratorní metodou informaci o nekróze myokardu. Během celé druhé poloviny minulého století pak docházelo ke zvyšování kardiospecifity biochemických markerů poškození myokardu. Především to bylo sériové stanovení aktivity kreatinkinázy (CK) a izoenzymu CKMB, které bylo po řadu roků zlatým standardem pro diagnostiku akutního infarktu myokardu

(AIM). V posledních deseti letech probíhá rozšiřování spektra biochemických markerů kardiálního poškození velmi dynamicky a kontinuálně. Došlo k inovaci metody na stanovení myoglobinu, k zavedení srdečních troponinů (cTnI a cTnT), stanovení koncentrace CKMBmass, ke zvýšení citlivosti stanovení CRP (hsCRP) a k zavedení BNP a NT-proBNP do klinické praxe (7). Snaha klinických biochemiků a kardiologů je postihnout pomocí bio-

markerů všechny etapy a stupně poškození myokardu u akutních koronárních syndromů (AKS).

AKS zahrnuje komplex klinických symptomů vyvíjejících se při akutní ischemii myokardu. Nemocní s AKS mohou být rozděleni do dvou velkých skupin na základě dvanáctisvodového EKG (6, 9): na AKS s novou elevací úseku ST na EKG „ST-elevation myocardial infarction“ (STEMI) a na AKS bez elevace úseku ST „non-ST elevation ACS“ (NSTEMI).

Dodnes bylo popsáno 5 hlavních příčin vzniku AKS:

1. ruptura aterosklerotického plátu s následnou akutní trombózou,
2. progresivní mechanická obstrukce,
3. zánětlivý proces,
4. sekundární nestabilní angina pectoris (způsobená např. anémií nebo hyperthyroidismem),
5. dynamická obstrukce (koronární vazokonstrikce).

Jen vzácně se kterákoli z těchto příčin vyskytuje izolovaně.

Prudký nástup nové generace kardiálních biomarkerů s sebou přinesl řadu metodických a interpretačních otázek. Proto pokračuje úsilí jak společností biochemických, tak i kardiologických vypracovat mezinárodně platné směrnice pro stanovení a klinické využití těchto „nových“ kardiálních markerů.

V roce 1999 byla publikována doporučení pro diagnostiku AKS a standardizaci podmínek pro stanovení kardiomarkerů (1, 2). Jde o doporučení Národní akademie klinické biochemie USA (NACB) a doporučení Mezinárodní federace klinické biochemie a laboratorní medicíny (IFCC). V roce 2000 pak bylo zveřejněno společné doporučení evropských (European Society of Cardiology, ESC) a amerických (American College of Cardiology, ACC) kardiologů formou konsenzuálního dokumentu o redefinici AIM (8, 17).

Oba dokumenty se shodují v nutnosti používat v diagnostice srdečního poškození biochemické ukazatele, především troponin I (cTnI) nebo troponin T (cTnT), přičemž oba troponiny jsou považovány za ekvivalentní a jejich výběr je zcela ponechán na uživateli. Dokumenty doporučují použití dvou biochemických markerů pro rutinní diagnostiku AIM, a to markeru časného (myoglobinu) do 6 hodin po počátku symptomů a markeru definitivního za 6–9 hodin a dále za 12–24 hodin, který je citlivý a kar-

diospecifický (troponiny) a zůstává pozitivní po řadu dní. NACB a IFCC zavádějí dva rozhodovací limity při použití troponinů. První, nižší pro průkaz menšího poškození myokardu (minor myocardial damage), pro cTnT to byla hodnota 0,03 ng/ml, a druhá hodnota, vyšší je limit pro diagnózu AMI, pro cTnT je to 0,1 ng/ml. Dokument kardiologů (ESC/ACC) zná pouze jeden rozhodovací limit pro diagnózu akutního koronárního syndromu (AKS). Obě doporučení se shodují na hodnotě přesnosti měření $CV\% = 10$ (CV – koeficient variace). V extrémně nízkých hodnotách prvního rozhodovacího limitu je velmi obtížné dosáhnout takovéto přesnosti. Pro cTnT uvádí výrobce (Roche) jako první rozhodovací limit hodnotu 0,04 ng/ml, pak požadovaná hodnota $SD = \pm 0,004$ ng/ml. Současné měřicí systémy mají však schopnost dosáhnout meze detekce asi 5krát nižší, než je hodnota rozhodovacího limitu, tj. asi 0,008 ng/ml, což je dvojnásobek požadované hodnoty. Dále pak při hodnotě přesnosti $CV\% = 10$ je nejistota měření definovaná pro 95% interval spolehlivosti 20%, což znamená, že uvažované cut off 0,04 ng/ml je spíše interval 0,032 až 0,048 ng/ml, který je vlastně šedou zónou. Až pacienti s hodnotou 0,05 ng/ml a vyšší mohou být s dostatečnou pravděpodobností zařazeni mezi pozitivní AKS (5).

Obě doporučení vyžadují časový interval mezi požadavkem lékaře a dodáním výsledku laboratoří do 60 min (TAT – turn around time). Kde tohoto času nelze dosáhnout, doporučuje se zřídit laboratorní detašované pracoviště přímo na klinickém oddělení (POCT – point of care testing). Stanovení kardiomarkerů musí být dostupné 24 hodin denně.

Co se týká analytických vlastností metody měření, je stanovení cTnT bezproblémové, protože má monopolního výrobce a dodavatele (Roche). Soupravy na stanovení cTnI vyrábí nejméně 13 různých firem a metody nejsou mezi sebou harmonizovány. Z toho vyplývá nesrovnatelnost výsledků cTnI získaných soupravami od různých výrobců. Velkou výzvou je příprava obecně používaného mezinárodního referenčního materiálu jako cesty k dosažení porovnatelnosti výsledků. V roce 2001 vydala IFCC doporučení pro specifikaci kvality souprav na stanovení srdečních troponinů (18). Obecné principy těchto kritérií mohou být aplikovány i na soupravy pro stanovení CKMBmass a myoglobinu. Tato uniformní kritéria se týkají jak preanalytické, tak i analytické fáze. Vyplývají z nich následující analytická doporučení:

1. Byla načrtnuta protilátková specificita co se týče lokalizace epitopů. Prioritu mají epitopy lokalizované na konstantní části cTnI molekuly. Specifické relativní odpovědi je zapotřebí popsat pro následující formy cTnI: volné cTnI, binární komplex I-C, ternární komplex T-I-C a pro oxidované, redukované a fosforylované formy těchto tří forem cTnI. Je třeba objasnit efekt různých antikoagulačních prostředků na vazbu cTnI.
2. Je zapotřebí popsat materiál používaný pro kalibraci souprav na stanovení troponinů, především cTnI. Standardizační podvýbor pro cTnI standardizaci AACC doporučuje užití některých primárních referenčních materiálů pro harmonizaci koncentrace cTnI napříč různými soupravami. Pro cTnT, protože je jen jeden výrobce (Roche), je standardizace mezi jednotlivými generacemi souprav konzistentně zajištěna.
3. Soupravy potřebují definované metody pro obdržení minimálních detekčních limitů a celkové nepřesnosti. Dále by měly být popsány preanalytické faktory včetně efektu doby uložení, teploty, vlivu skleněných nebo umělohmotných zkumavek, separačního gelu, různých antikoagulačních činidel a měření z plné krve. Je zapotřebí harmonizace metod stanovení troponinů v centrální laboratoři a v POCT.

Rozsáhlé studie z poslední doby ukázaly, že splnit TAT 60 min není pro velké nemocnice pro stanovení kardiálních markerů reálné. Studie College of American Pathologists Q-probe Study (19), při které bylo provedeno 7020 stanovení srdečního troponinu a 4368 stanovení CKMB ve 159 nemocnicích, ukázala medián a 90% interval spolehlivosti TAT pro troponin a CKMB 74,5 min, 129 min; 82 min a 131 min. Méně než 25 % nemocnic dosáhlo TAT pod 60 min (11, 19). Řešením je zřízení POCT.

Některé z tradičních kardiálních markerů již by neměly být k tomuto účelu používány. Patří k nim aspartátaminotransferáza (AST), laktátdehydrogenáza (LD) a izoenzymy LD. Protože CK a CKMB byly standardem po mnoho let, pokračuje řada laboratoří v jejich stanovení současně se stanovením srdečního troponinu. Simultánní stanovení starých srdečních markerů se srdečními troponiny pomáhá vyhodnotit efekt nových biomarkerů a dále je důležité pro retrospektivní studie ke stanovení incidence a trendů AIM před zavedením a po zavedení srdečních troponinů.

Stanovení referenčních rozmezí má své problémy. Zejména je to chybění standardizace jednotlivých souprav (není dostupný primární referenční materiál) a různé soupravy používají odlišné protilátky zaměřené proti různým epitopům (4). Největší studie pro referenční rozpětí používala plazmu (heparin) a ukázala 99 percentil referenčních limitů pro 8 souprav na stanovení srdečních troponinů (7krát cTnI, 1x cTnT) a 7 různých souprav na stanovení CKMB (12). Tyto studie zahrnovaly 696 zdravých osob (věkové rozpětí 18–84 let) rozdělených podle pohlaví a etnické skupiny. Diference mezi nejnižší a nejvyšší hodnotou cTnI měřená na 99 percentilu referenčního limitu byla 13násobná.

K těmto diskrepancím naměřených koncentrací vede to, že chybí standardizace stanovení cTnI souprav. Pro srdeční troponin není zatím cut off pro referenční hodnoty. Panteghini (13) vyhodnotil nálezy u 13 komerčních souprav, které ukázaly, že ani jedna souprava nesplnila 10% CV při hodnotě 99 percentilu referenční populace, proto doporučuje používat dvoj až trojnásobek 10% CV koncentrace.

CKMBmass zůstává nejvhodnějším markerem reinfarktu. Pro CKMB byly u všech souprav určeny pro muže vyšší hodnoty než pro ženy 1,2–2,6krát. U některých souprav byly naměřeny pro afroameričany 2,7krát vyšší hodnoty než pro jedince kavkazské rasy.

Aktuálně publikovaná doporučení NACB Guidelines 2004 (9):

1. Srdeční troponin (I nebo T) je doporučený biomarker pro průkaz poškození myokardu, stratifikaci rizika AKS a pro diagnostiku AIM. Stanovení CKMBmass je akceptovaný biomarker pro laboratoře neschopné provádět stanovení troponinu. Monitorování AST nebo LD (celkové aktivity nebo izoenzymů) pro detekci poškození myokardu u AIM již nemá význam.

2. Referenční rozhodovací limit by měl být určen pro každý kardiomarker na bázi normálních, zdravých jedinců, bez známé historie srdečních onemocnění. Pro cTnI, cTnT, CKMBmass a myoglobin by měl být rozhodovací limit pro poškození myokardu 99 percentilu u zdravé populace. Pro CKMBmass by měl být používán rozdílný referenční limit podle pohlaví.

3. Jako optimální je doporučován jeden rozhodovací limit pro jednotlivé kardiomarkery cTnI, cTnT a CKMBmass. Nemocní AKS s cTnI, cTnT a CKMBmass s hodnotami vyššími než rozhodovací referenční limit mohou být označeny za osoby s po-

škozením myokardu a se zvýšeným rizikem a měli by být sledováni a léčeni pro redukcí krátkodobého (do 30 dní) a dlouhodobého (více než 6 měsíců) rizika (smrti, AIM).

4. Zvýšené hodnoty cTnI, cTnT nebo CKMBmass nad rozhodovací limit svědčí pro AIM, jak definovaly ESC, ACC a AHA.

5. Jestliže žádný z těchto markerů – cTnI, cTnT nebo CKMBmass – není dostupný, pak je akceptovatelné monitorování aktivity CK a CKMB pro diagnostiku AIM nebo poškození myokardu.

6. Soupravy na stanovení kardiálních biomarkerů by měly mít maximální nepřesnosti (%CV) menší než 10% pro 99 percentil zdravé populace. Před uvedením do klinické praxe soupravy musí být charakterizovány vzhledem k potenciálním interferencím, včetně revmatoidních faktorů, lidským antitýmým protilátkám, heterofilním protilátkám a dalším podobným bílkovinám. Měly by být dobře charakterizovány preanalytické a analytické podmínky stanovení biomarkerů.

7. Sérum, plazma nebo nesrážlivá plná krev jsou použitelné pro stanovení kardiomarkerů. Výběr analyzovaného typu vzorku závisí na použité soupravě.

8. K vyhodnocení klinické efektivity každého srdečního biomarkeru by měly být použity ROC (receiver operator characteristic) křivky, které představují grafické a numerické vyhodnocení vztahu mezi klinickou senzitivitou a specificitou.

9. Profesionální organizace laboratorní medicíny, kardiologie (AHA, ACC, ESC) a akutní medicíny (SAEM) ustaví komise pro standardizaci nových srdečních markerů a preanalytické charakteristiky pro soupravy na stanovení biomarkerů.

10. Laboratoře by měly zajišťovat stanovení srdečních biomarkerů 24 hodin denně s TAT do 60 min, optimálně do 30 min. TAT je definován jako čas od odběru krve k dodání výsledku klinikovi.

11. Instituce, které nejsou schopny zajistit TAT do 60 min, by měly uvažovat o zřízení POCT systému.

12. POCT pro stanovení srdečních markerů musí splňovat určité podmínky personální, má mít propojení informačních systémů s centrální laboratoří a klinickými odděleními a má mít kvalitní systém kontroly.

British Cardiac Society Working Group navrhuje prahovou hodnotu pro potvrzení AIM pro cTnT 1,0 ng/ml nebo 0,5 ng/ml pro AccuTnI nebo ekvivalentní hodnotu cTnI pro jiné metody stanovení (15).

S prodlužováním průměrné délky života a s ná-

stupem nových terapeutických postupů u AKS stoupá počet jedinců s různým stupněm srdečního selhávání. Proto je intenzivně hledán i biochemický marker tohoto onemocnění. Srdeční selhávání je provázáno aktivací řady systémů a mechanismů. Výsadní postavení mezi nimi má produkce natriuretických peptidů (NP) jako hlavního mechanismu fyziologicky antagonistujícího aktivaci systému renin–angiotenzin–aldosteron a zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému (14, 16). NP byly postupně objevovány od poloviny 20. století. V roce 1984 byl popsán atriální natriuretický peptid (ANP), v roce 1988 byl z mozku prasete izolován tzv. mozkový natriuretický peptid (BNP) a v roce 1990 taktéž z mozku prasete byl izolován tzv. C-natriuretický peptid (CNP). NP jsou většinou syntetizovány ve formě neaktivních prohormonů, které se následně štěpí na vlastní, biologicky aktivní hormony a na tzv. terminální fragmenty, které jsou většinou biologicky inaktivní. Mezi hladinami aktivních peptidů a jejich NT-fragmenty existuje těsná korelace. Jednotlivé NP se liší dominantním místem své syntézy. V případě BNP je dominantním místem syntézy myokard komor, u ANP převažuje syntéza v myokardu síní a u CNP hypofýza, endotel cév a tkáň ledvin. Stanovení koncentrace BNP (NT-proBNP) je užitečným a spolehlivým parametrem v diagnostickém algoritmu srdečního selhávání, v diferenční diagnostice stavů dušnosti, v diagnostice objemové či tlakové zátěže myokardu, v odhadu prognózy a stratifikaci rizika u nemocných se srdečním selháváním u AKS, v monitorování efektu terapie apod. (20). Cenné je zjištění (6), že vztah mezi NT-proBNP a klířencí kreatininu představuje doplňující informaci. Klířens kreatininu je přínosnou součástí multifaktoriálního přístupu ke stratifikaci rizika u nemocných s AKS. Klířens kreatininu (a/nebo mikroalbuminurie) by mohla být ukazatelem celkového cévního poškození jako následek inzultů narušujících cévní endotel (hypertenze, dyslipidémie, hyperhomocysteinémie, diabetes).

Z těchto uvedených důvodů se stanovení jak BNP, tak i NT-proBNP v posledních letech integrovalo do klinické praxe jako diagnostický a prognostický biomarker. Rostoucí počet a rozmanitost souprav na stanovení BNP a NT-proBNP vyvolává potřebu analytické a klinické validace všech komerčních souprav. V současnosti Americký federální úřad pro léky a potraviny (FDA) schválil pro všeobecné použití v klinických laboratořích soupravy na stanovení BNP od tří firem (Biosite, Bayer,

Abbott) a na stanovení NT-proBNP od jedné firmy (Roche). Dále Beckman-Coulter obdržel od FDA povolení používat soupravu na základě BNP Biosite (Access). A dále jsou to soupravy DADE-Behring a DPC využívající Roche reagenty.

BNP a NT-proBNP jsou stanovovány řadou různých souprav, které používají protilátky namířené proti různým epitopům na molekulách antigenu. Známa je degradace BNP, která může mít efekt na protilátkové aktivity a na odpovídající rozdíly ve stabilitě BNP určeném různými komerčními soupravami. Vhodný vzorek pro stanovení BNP je plazma nebo plná krev (Biosite Triage). Pro NT-proBNP je použitelné sérum, plazma (EDTA i heparin), ale souprava na stanovení z plné krve není v současnosti na trhu.

Stručně shrneme základní doporučení NACB (2004) pro použití BNP a NT-proBNP. Oba korelují s NYHA stupni I–IV srdeční nedostatečnosti. Pro BNP i NT-proBNP by měly být stanoveny referenční limity podle dekád věku a podle pohlaví. Simultánní sledování obou těchto biomarkerů nemá oprávnění. Vyšetření NP by mělo být dostupné po 24 hodin s TAT do 60 min. Pro BNP i NT-proBNP by měly být výsledky uváděné v pg/ml, ne v pmol/ml. Řada klinických faktorů, jako jsou renální funkce, obezita a funkce štítné žlázy ovlivňují BNP i NT-proBNP koncentraci a je zapotřebí určit odpovídající referenční hodnoty pro tyto nemocné.

U nemocných s AKS jsou také zjišťovány zvýšené koncentrace biomarkerů zánětu, jako jsou C-reaktivní protein (CRP), amyloid A protein a IL-6. Zvýšení koncentrace cirkulujících biomarkerů zánětu během AKS je manifestací intenzifikace ložiskových zánětlivých procesů, což přispívá k destabilizaci vulnerabilních plátů. Přesto precizní vysvětlení poměru mezi zánětlivými markery a rizikem AKS nebylo zatím přesvědčivě podáno. CRP je nejen markerem, ale může být zahrnut mezi potenciální mediátory aterotrombózy (3). CRP podporuje vychytávání LDL-cholesterolu monocyty, indikuje produkci tkáňového faktoru, aktivuje komplement uvnitř arteriálního plátu, stimuluje expresi adhezivních molekul a může aktivovat monocyty cestou monocytního CRP-receptoru. Klinická závažnost stanovení zánětlivých markerů u AKS závisí především na přibývání počtu vulnerabilních plátů a na specifické odpovědi nemocného na zánětlivé podněty. V současnosti existuje více než 12 klinických studií, které demonstrují prognostický výz-

nam stanovení hs-CRP (high sensitivity CRP) u AKS. Specifické měření hs-CRP se jeví jako další faktor umožňující krátkodobou i dlouhodobou prognózu po AKS a jako další užitečná informace ke klinické historii a EKG. Pro vyhodnocení rizika u AKS byly použity u CRP různé rozhodovací limity od 3 do 15 mg/l. Mezi autory je shoda, že rozhodovací limit u AKS je vyšší (10–15 mg/l) než pro případné použití při primární prevenci.

V posledních letech se intenzivně hledá marker myokardiální ischemie. Jedním z takovýchto ukazatelů, do kterého se vkládají velké naděje, je stanovení vazebné kapacity albuminu pro kobalt (albumin cobalt binding, ACB, ischemia modified albumin, IMA). Test je založen na skutečnosti, že N-terminální konec albuminu mění (snižuje) svou afinitu pro kobalt v průběhu ischemie myokardu. Detekovatelné změny ve vazbě kobaltu na albumin mohou být prokázány během několika minut po přechodné okluzi a reperfuzi koronární artérie během angioplastiky a vrací se k normálu během 6 hodin. Redukovaná vazebná schopnost albuminu pro kobalt byla popsána také u nemocných se spontánní koronární ischemií, s následujícím zvýšením srdečního troponinu. Přesný mechanismus produkce IMA během koronární ischemie není znám, ale lokalizace modifikace v sekvenci lidského albuminu může být v úseku N-Asp-Ala-His-Lys a je uvažováno o relaci k produkci volných radikálů během ischemie a/nebo reperfuzi, redukci tenze kyslíku, acidóze a ke změnám v buňkách, jako je rozvrat funkce sodíkové a vápníkové pumpy. Klinická specifická markeru IMA (21) jako i dalších potenciálních markerů ischemie, jako jsou volné mastné kyseliny a celkový cholin v krvi, jsou předmětem výzkumu.

Z ostatních biomarkerů, které jsou potenciálními ukazateli pro stratifikaci rizika AKS, to jsou rozpustný CD40 ligand (marker aktivace trombocytů a potenciální přímý účastník destabilizace aterosklerotického plátu), metaloproteinázy (enzymy narušující integritu povrchového krytu aterosklerotického plátu) a myeloperoxidázy (uvolňovány leukocyty během aktivace v koronárním řečišti).

Pokroky v našem porozumění patogenezi a souvislosti u AKS stimulovaly vývoj nových biomarkerů a zvýšily jejich roli v klasifikaci AKS a individualizaci léčebných postupů. V poslední době přibývá multimarkerových studií. Především se kombinuje současné stanovení troponinu, hs-CRP a NT-proBNP. Tyto tři biomarkery odrážejí rozdílné patofyziologické mechanismy srdeční ischemie: zvý-

šený troponin indikuje srdeční nekrózu, CRP je marker zánětu a zvýšený BNP je odpovědí na přetížení levé komory. Můžeme předpokládat, že stanovením všech tří biomarkerů obdržíme komplexnější informaci umožňující efektivně stratifikovat riziko u nemocných s AKS (10).

Význam stanovení srdečních biomarkerů u nemocných s AKS není omezen jen na diagnostiku srdeční nekrózy. Tyto markery poskytují jednoduchý, neinvazivní způsob pro zhodnocení AKS. Se zaváděním stále nových markerů a s lepším poznáním patogeneze AKS může především multimarkernový přístup zlepšit naše diagnostické a terapeutické výsledky u nemocných s AKS.

Literatura

1. PANTEGHINI, M. – APPLE, FS. – CHRISTENSON, RH., et al. Proposals from IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage (C-SMCD): Recommendations on use of biochemical markers of cardiac damage in acute coronary syndromes. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.*, 1999, vol. 59 (Suppl. 230), p. 103–112.
2. WU, AHB. – APPLE, FS. – GIBLER, WB., et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the Use of Cardiac Markers in Coronary Artery Diseases. *Clin. Chem.*, 1999, vol. 45, no. 7, p. 1104–1121.
3. LEDUE, TB. – RIFAI, N. Preanalytic and Analytic Sources of Variations in C-reactive Protein Measurement: Implications for Cardiovascular Disease Risk Assessment. *Clin. Chem.*, 2003, vol. 49, no. 8, p. 1258–1271.
4. PANTEGHINI, M. Current concepts in standardization of cardiac marker immunoassays. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2004, vol. 42, no. 1, p. 3–8.
5. FRIEDECKÝ, B. Troponiny – hlavní biochemické ukazatele poškození myokardu. Konfrontace mezinárodních doporučení s reálnými možnostmi klinických laboratoří. *Cor Vasa*, 2002, roč. 44, č. 10, s. 422–425.
6. MORROW, DA. – BRAUNWALD, E. Budoucnost biomarkerů akutních koronárních syndromů. Na cestě k multimarkernové strategii. *Circulation-CZ*, 2003, roč. 2, č. 4, s. 117–119.
7. TICHÝ, M. – GREGOR, J. Přehled biochemických markerů poškození myokardu. *Klinická biochemie a metabolismus*, 2002, roč. 10 (BCB 31), č. 3, s. 176–179.
8. VOJÁČEK, J. – HRABOŠ, V. – MATES, M. Co přinesou pro běžnou praxi nová diagnostická kritéria akutního infarktu myokardu. *Cor Vasa*, 2001, roč. 43, č. 6, s. 278–279.
9. NACB Laboratory Medicine Practice Guidelines: Biomarkers of Acute Coronary Syndrome and Heart Failure (Draft Guidelines). April 8, 2004, www.aacc.org.
10. SABATINE, MS. – MORROW, DA. – 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, vol. 105, no. 15, p. 1760–1763.
11. NOVIS, DA. – JONES, BA. – DALE, JC., et al. Biochemical markers of myocardial injury test turnaround time: a College of American Pathologists Q-probe study. *Arch. Path. Lab. Med.*, 2004, vol. 128, p. 158–164.
12. APPLE, FS., et al. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin. Chem.*, 2003, vol. 49, p. 1331–1336.
13. PANTEGHINI, M. – PAGANI, F. – YEO, KT., et al. Evaluation of the imprecision at low range concentrations of the assays for cardiac troponin determination. *Clin. Chem.*, 2004, vol. 48, p. 1331–1336.
14. PUDIL, R., TICHÝ, M., GREGOR, J., aj. Možnosti využití stanovení hladiny NT-proBNP v diagnostice onemocnění kardiovaskulárního systému. *Labor Aktuell*, 2004, roč. 8, č. 1, s. 4–7.
15. FOX, KAA. – BIRKHEAD, J. – WILCOX, R., et al. British Cardiac Society Working Group on the definition of myocardial infarction. *Ann. Clin. Biochem.*, 2004, vol. 41, p. 263–271.
16. WIVIOTT, SD. – deLEMONS, JA. – Morrow, DA. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome. *Clin. Chim. Acta*, 2004, vol. 346, no. 2, p. 119–128.
17. COLLINSON, P. The British Cardiac Society on the redefinition of myocardial infarction: a basis for discussion. *Ann. Clin. Biochem.*, 2004, vol. 41, p. 258–259.
18. PANTEGHINI, M. – GERHARDT, W. – APPLE, FS., et al. Quality Specifications for Cardiac Troponin Assays. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2001, vol. 39, no. 2, p. 174–178.
19. NOVIS, DA., et al. Biochemical markers of myocardial injury test turnaround time. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2004, vol. 128, no. 2, p. 158–164.
20. ORAL, I. Natriuretické peptidy – současný stav klinického využití jejich stanovení. *Vnitř. Lék.*, 2003, roč. 49, č. 7, s. 521–523.
21. ROY, D., et al. Ischemia – Modified Albumin Concentrations in Patients with Peripheral Vascular Disease and Exercise – Induced Skeletal Muscle Ischemia. *Clin. Chem.*, 2004, vol. 50, no. 9, p. 1656–1660.

Korespondence: Doc. RNDr. Miloš Tichý, CSc.
Katedra válečného vnitřního lékařství
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: tichy@fnhk.cz

Do redakce došlo 7. 6. 2004