

## Současné názory na stanovení a klinické využití kardiomarkerů

Tichý M.<sup>1,2</sup>, Friedecký B.<sup>2</sup>, Palička V.<sup>2</sup>, Horáček J.<sup>1</sup>, Jebavý L.<sup>1</sup>, Pudil R.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Brně, Katedra válečného vnitřního lékařství, Hradec Králové

<sup>2</sup>Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

<sup>3</sup>I. interní klinika, Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

### SOUHRN

Velmi dynamicky se rozvíjející částí klinické biochemie jsou v posledních letech biomarkery srdečního poškození. Zavádění nových biomarkerů srdečního poškození je velmi rychlé, většinou bez širších klinických a analytických zkušeností. Během několika málo let to jsou nové metody na stanovení myoglobinu, stanovení troponinů, CKMB mass 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). Snahou biochemických a kardiologických společností je proto 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, která vydala Národní akademie klinické biochemie v USA o stanovení a klinickém využití biomarkerů u akutních srdečních syndromů a srdečního selhávání v r. 2004.

*Klíčová slova:* biomarkery srdečního poškození, akutní koronární syndrom, srdeční selhávání, standardizace, troponiny.

### SUMMARY

Tichý M., Friedecký B., Palička V., Horáček J., Jebavý L., Pudil R.: Current Views on Determination and Clinical Utilization of Cardiac Biomarkers

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

*Key words:* biomarkers of myocardial damage, acute coronary syndrome, heart failure, troponins, standardisation.

V 50. letech minulého století se kardiologové snažili získat spolehlivou a rychlou laboratorní metodou informaci o nekróze myokardu. Během celé 2. poloviny minulého století pak docházelo ke zvyšování počtu kardiopositivity 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 se velmi dynamicky a kontinuálně rozšiřuje spektrum biochemických markerů kardiálního poškození. 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). Snahou klinických biochemiků a kardiologů je postihnout pomocí biomarkerů všechny etapy a stupně poškození myokardu u akutních koronárních syndromů (AKS).

AKS zahrnuje komplex klinických symptomů, které se vyvíjejí při akutní ischemii myokardu. Nemocné s AKS lze rozdělit 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 pět 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 kterákoliv z těchto příčin vyskytuje izolovaně.

Prudký nástup nové generace kardiálních biomarkerů s sebou přinesl řadu metodických a interpretačních otázek.

zek. Pokračuje proto úsilí jak biochemických, tak i kardiologických společností vypracovat mezinárodně platné směrnice pro stanovení a klinické využití těchto „nových“ kardiálních markerů.

V r. 1999 byla publikována (1, 2) doporučení pro diagnostiku AKS a standardizaci podmínek pro stanovení kardiomarkerů. Jde o doporučení Národní akademie klinické biochemie USA (NACB) a doporučení Mezinárodní federace klinické biochemie a laboratorní medicíny (IFCC). V r. 2000 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, 15, 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 časný marker (myoglobin) do 6 hodin po počátku symptomů a definitivní marker za 6–9 hodin a dále za 12–24 hodin, který je citlivý a kardiospecifický (troponiny) a zůstává pozitivní po řadu dní. NACB a IFCC zavádějí dva rozhodovací limity při použití troponinů. První je nižší limit pro průkaz menšího poškození myokardu (minor myocardial damage), jehož hodnota pro cTnT byla 0,03 ng/ml, a druhý je vyšší limit pro diagnózu AMI s hodnotou pro cTnT 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 této přesnosti. Pro cTnT uvádí výrobce (Roche) jako první rozhodovací limit hodnotu 0,04 ng/ml, potom je požadovaná hodnota  $SD = \pm 0,004$  ng/ml. Současné měřicí systémy však mají 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 0,032–0,048 ng na ml, který je vlastně šedou zónou. Až pacienti s hodnotou 0,05 ng/ml a vyšší mohou být s dostatečnou pravděpodobností zařazení mezi pozitivní AKS (5).

Obě doporučení vyžadují časový interval mezi požadavkem lékaře a dodáním výsledku laboratoří do 60 minut (TAT – turn around time). Kde tento čas 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, 3. generace se zvýšenou specifičností pro myokard a s rekombinantním kalibrátorem). 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 cesta k dosažení porovnatelnosti výsledků. V r. 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 specifita o lokalizaci 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 antiokoagulačních prostředků na vazbu cTnI.
2. Je zapotřebí popsat materiál používaný pro kalibraci souprav na stanovení troponinů, především cTnI. Standardizační podvýbor AACC pro cTnI standardizaci 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 plastových zkumavek, separačního gelu, různých antikoagulačních činidel a měření z plné krve. Je zapotřebí harmonizovat metody stanovení troponinů v centrální laboratoři a v POCT.

Velké 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 4 368 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 minut (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. CK a CKMB byly standardem po mnoho let, proto řada laboratoří pokračuje 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 srdečních troponinů a po něm.

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. per-

centil referenčních limitů pro 8 souprav na stanovení srdečních troponinů (7 x cTnI, 1 x 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. V současnosti byl již vyvinut certifikovaný referenční materiál pro měření cTnI – NIST – SRM 2921 s proteinovou maticí. Od něj by měly být odvozovány hodnoty kalibrátorů měřících systémů jednotlivých výrobců, s cílem dosáhnout potřebné úrovně porovnatelnosti. Pro srdeční troponin není zatím cut-off pro referenční hodnoty. Troponiny (cTnI + cTnT) mají rozhodovací limit (cut-off) definován jako nejnižší hodnotu koncentrace, při níž lze dosáhnout přesnosti CV = 10 % (nebo méně). Tato hodnota je však vždy významně vyšší, než hodnota 99. percentilu. Výrobci udávají (v této chvíli) prakticky vždy hodnoty 99. percentilu jako rozhodovací limity a požadavek přesnosti CV = 10 % neberou v úvahu. Panteghini (13) vyhodnotil nález u 13 komerčních souprav, které ukázaly, že ani jedna souprava nespĺnila 10% CV při hodnotě 99. percentilu referenční populace, proto doporučuje používat dvou až trojnásobek 10% CV koncentrace.

CKMBmass zůstává nevhodnějším 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 roven 99. percentilu u zdravé populace. Pro CKMBmass by měl být používán rozdílný referenční limit podle pohlaví.
3. Jako optimální se doporučuje jeden rozhodovací limit pro jednotlivé kardiomarkery cTnI, cTnT a CKMBmass. Nemocní AKS s hodnotami cTnI, cTnT a CKMBmass vyššími než rozhodovací referenční limit, mohou být označeny za osoby s poškozením myokardu a se zvýšeným rizikem a měli by být sledováni a léčeni pro redukci krátkodobého rizika (do 30 dní) a dlouhodobého (více jak 6 měsíců) rizika (smrti, AIM).
4. Zvýšené hodnoty cTnI, cTnT nebo CKMBmass nad rozhodovací limit svědčí pro AIM, jak ho definovaly ESC, ACC a AHA.

5. Pokud 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, musí být soupravy charakterizovány vzhledem k potenciálním interferencím, včetně revmatoidních faktorů, lidským anti-myším 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 vztahů 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 minut, optimálně do 30 minut. TAT je definován jako čas od odběru krve k dodání výsledku klinikovi.
11. Instituce, které nejsou schopny zajistit TAT do 60 minut, 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. Maximální rozdíl mezi analýzou POCT a centrální laboratoří by měl být do 20 %.

S prodlužováním průměrné délky života a s nástupem nových terapeutických postupů u AKS stoupá počet jedinců s různým stupněm srdečního selhávání. Intenzivně se proto hledá 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 antagonistického aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron a zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému (14, 16). NP byly postupně objeveny 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 r. 1990 byl taktéž z mozku prasete 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. Mozkový natriuretický peptid se tvoří z prekurzoru (pre-proBNP, 134 aminokyselin), ze kterého vzniká proBNP (108 aminokyselin). Ten je dále štěpen na aktivní BNP (32 ami-

nokyselin,  $t_{1/2}$  20 min.) a na neaktivní NT-proBNP (76 aminokyselin,  $t_{1/2}$  60–120 min.). 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 clearance kreatininu představuje doplňující informaci. Clearance kreatininu je přínosnou součástí multifaktoriálního přístupu ke stratifikaci rizika u nemocných s AKS. Clearance 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 FDA (Americký federální úřad pro léky a potraviny) schválila 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 soupravy DADE-Behring a DPC využívající Roche reagencia.

BNP a NT-proBNP jsou stanovovány řadou různých souprav, které používají protilátky namířené proti různým epitopům na molekulách antigenu. Známá 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 uváděny 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), sérum 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. Precizní vysvětlení poměru mezi zánětlivými markery a rizikem AKS přesto 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 adhesivních molekul a může aktivovat monocyty cestou monocyt-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 význam 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 existuje 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 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 arterie během angioplastiky a vracejí 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 tropoinu. 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 uvažuje se 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. Předmětem výzkumu jsou klinická specifita markeru IMA (21) a další potenciální markery ischemie, jakými jsou volné mastné kyseliny a celkový cholin v krvi.

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 souvislostí u AKS stimulovaly vývoj nových biomarkerů a zvýšily jejich roli v klasifikaci AKS a individualizaci léčebných postupů. V poslední době přibývá multimarkero-

vých studií. Především se kombinuje současné stanovení troponinu, hs-CRP a NT-proBNP. Tyto tři biomarkery odrážejí rozdílné patofyziologické mechanismy srdeční ischemie: zvýšený 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. Zaváděním stále nových markerů a lepším poznáním patogeneze AKS může především multimarkerový přístup zlepšit naše diagnostické a terapeutické výsledky u nemocných s AKS.

## Literatura

1. **Panteghini, M., Apple, F. S., Christenson, R. H., Dati, F., Mair, J., Wu, A. H.** 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, A. H. B., Apple, F. S., Gibler, W. B., Jesse, R. L., Warshaw, M. M., Valdes, R.** National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the Use of Cardiac Markers in Coronary Artery Diseases. *Clinical Chemistry*, 1999, vol. 45, no. 7, p. 1104–1121.
3. **Ledue, T. B., Rifai, N.** Preanalytic and Analytic Sources of Variations in C-reactive Protein Measurement: Implications for Cardiovascular Disease Risk Assessment. *Clinical Chemistry*, 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, vol. 44, no. 10, p. 422–425.
6. **Morrow, D. A., Braunwald, E.** Budoucnost biomarkerů akutních koronárních syndromů. Na cestě k multimarkerové strategii. *Circulation-CZ*, 2003, vol. II., no. 4, p. 117–119.
7. **Tichý, M., Gregor, J.** Přehled biochemických markerů poškození myokardu. *Klin. Biochem. Metab.*, 2002, vol. 10 (BCB 31), no. 3, p. 176–179.
8. **Vojáček, J., Hraboš, V., Mates, M.** Co přinesou pro běžnou praxi nová diagnostická kritéria akutního infarktu myokardu. *Cor Vasa*, 2001, vol. 43, no. 6, p. 278–279.
9. NACB Laboratory Medicine Practice Guidelines: Biomarkers of Acute Coronary Syndrome and Heart Failure (Draft Guidelines). April 8, 2004.
10. **Sabatine, M. S., Morrow, D. A., Lemos, J. A. 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, D. A., Jones, B. A., Dale, J. C. 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, F. S., Quist, H. E., Doyle, P. J. et al.** Plasma 99<sup>th</sup> 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, K. T. 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., Praus, R., Bláha, V., Malý, J.** Možnosti využití stanovení hladiny NT-proBNP v diagnostice onemocnění kardiovaskulárního systému. *Labor. Aktuell*, 2004, vol. 8, no. 1, p. 4–7.
15. **Fox, K. A. A., Birkhead, J., Wilcox, R., Knight, C., Barth, J. H.** British Cardiac Society Working Group on the definition of myocardial infarction. *Ann. Clin. Biochem.*, 2004, vol. 41, p. 263–271.
16. **Wiviott, S. D., deLemos, J. A., Morrow, D. A.** 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, F. S., Dati, F., Ravkilde, J., Wu, A. H.** Quality Specifications for Cardiac Troponin Assays. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2001, vol. 39, no. 2, p. 174–178.
19. **Novis, D. A., Jones, B. A., Dale, J. C., Walsh, M. K.** 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. Léč.*, 2003, vol. 49, no. 7, p. 521–523.
21. **Roy, D., Quiles, J., Sharma, R., Sinha, M., Avanzas, P. 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.

Do redakce došlo 22. 2. 2005.

Adresa pro korespondenci:  
Prof. RNDr. Miloš Tichý, CSc.  
Katedra válečného vnitřního lékařství  
Fakulta vojenského zdravotnictví  
Univerzity obrany  
Třebešská ul. 1575  
500 01 Hradec Králové  
e-mail: tichy@fnhk.cz