

Biomarkery ischemie a nekrózy myokardu v roce 2008

R. Pudil¹, M. Tichý², M. Ulrychová², L. Horáková¹, J. Vojáček¹

¹ I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc.

² Ústav klinické biochemie a diagnostiky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Vladimír Palička, DrSc.

Souhrn: V přehledném sdělení se autoři zaměřují na současný stav poznatků o biomarkerech ischemie a nekrózy myokardu. Připomínají novou univerzální definici infarktu myokardu podle konsenzu Evropské kardiologické společnosti a American Heart Association. Autoři také připomínají některá data o běžně užívaných kardiomarkerech (srdeční troponiny a kreatinkináza). V další části se věnují některým novějším biomarkerům (mastné kyseliny vázícímu proteinu, ischemií modifikovanému albuminu, glykogenfosforyláze BB) ve vztahu k diagnostice ischemie a nekrózy myokardu, jejich prognostickému významu. V poslední části podávají přehled i některých dalších perspektivních molekul.

Klíčová slova: biomarker – nekróza a ischemie myokardu – definice infarktu myokardu – troponin – kreatinkináza – mastné kyseliny vázící protein – ischemií modifikovaný albumin – glykogenfosforyláza BB

Biomarkers of myocardial ischemia and necrosis in 2008

Summary: In the review article, the authors present current knowledge of biomarkers of myocardial ischemia and necrosis. They comment new definition of myocardial infarction resulted as consensus of European Society of Cardiology and American Heart Association. They added clinically interested data about routinely used cardiomarkers (cardiac troponins and creatinekinase). At the second part, the authors focused on new biomarkers (fatty acids binding proteins, ischemia-modified albumin, glycogen phosphorylase isoenzyme BB) and its significance in diagnosis of myocardial ischemia/necrosis and their prognostic significance. Some of new promising molecules are discussed in the last part of the article.

Key words: biomarker – myocardial necrosis and ischemia – myocardial infarction definition – troponins – creatinekinase – free fatty acid binding protein – ischemia-modified albumin – glycogenphosphorylase isoenzyme BB

Úvod

Počátek využívání biochemických parametrů v diagnostice ischemického poškození myokardu se datuje do roku 1954, kdy Karmen et al poprvé popsali uvolnění aspartát aminotransferázy (AST) z poškozených kardiomyocytů [21]. Od té doby nabídla biochemie kardiologům řadu nových biomarkerů k průkazu ischemie či nekrózy myokardu. Vzhledem k tomu, že tato oblast prochází i nyní dynamickým vývojem, je na místě určité shrnutí stávajícího stavu a ohlédnutí se po některých nových perspektivních molekulách.

Současný stav diagnostiky ischemie/nekrózy myokardu

Za mezník lze považovat konec roku 2007, kdy byla publikována dlouho očekávaná **univerzální definice in-**

farktu myokardu jako společný konsenzus odborníků Evropské kardiologické společnosti, American Heart Association a dalších [34]. Jde o dokument mj. vymezující racionální použití biomarkerů v diagnostice akutního infarktu myokardu. Jsou zde uvedena kritéria pro diagnostiku myokardiální nekrózy vzniklé při perkutánních koronárních intervencích a v průběhu aortokoronárního bypassu. Zjednodušeně jsou kritéria diagnózy akutního infarktu myokardu uvedena v tab. 1.

Tato kritéria přinášejí jasný pohled na využití laboratorních ukazatelů nekrózy myokardu, kdy je preferenčně doporučeno stanovení srdečních troponinů (cTn) před stanovením kreatinkinázy, resp. její MB frakce (CK-MB). Vzhledem k tomu, že jde o kritéria vzniklá na základě globálního konsenzu, je možné v případech nedostupnosti vyšetření

srdečních troponinů stanovit aktivitu CK-MB či CK-MB mass jako koncentraci kreatinkinázy. Stanovení AST, laktátdehydrogenázy, izo-LD a ostatních markerů se již nedoporučuje. Podobně i doporučení České společnosti klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně vydaná v roce 2007 potvrzují vedoucí místo stanovení srdečních troponinů pro průkaz myokardiální nekrózy.

Současná klinická data ze studie CARMAGUE (CARDiac Marker Guideline Uptake in Europe study) uvádějí, že v klinické praxi užívá 94% nemocnic pro diagnostiku infarktu myokardu stanovení srdečních troponinů (v 51% jde o stanovení troponinu T a ve 49% troponinu I) [7]. Ze zbylých 6% ze sledovaných nemocnic využívajících jako metodu první volby pro průkaz infarktu myokardu kreatinkinázu plánuje

Tab. 1. Kritéria pro diagnózu akutního infarktu myokardu.

Termín infarkt myokardu by měl být užíván pro průkaz nekrózy myokardu v podmínkách ischemie. Každé z níže uvedených kritérií splňuje podmínky pro průkaz infarktu myokardu:

- detekce vzestupu **a/nebo** poklesu kardiálních markerů (troponinu) s alespoň jednou hodnotou přesahující 99. percentil URL a současně se:
 - symptomy ischemie
 - elektrokardiografickými změnami svědčícími pro ischemii (ST-T, LBBB)
 - rozvojem Q kmitu
 - ztrátou viabilního myokardu zobrazovacími technikami či novými poruchami kinetiky
- náhlé, neočekávané úmrtí zahrnující zástavu akce srdeční, často se symptomy typickými pro ischemii myokardu a doprovázené novými změnami ST segmentů na EKG nebo nově vzniklým LBBB a/nebo přítomností čerstvého trombu v koronárních tepnách při koronarografii či pitvě
- po perkutánní intervenci (PCI) u pacientů s normálními hladinami kardiálních markerů před výkonem svědčí vzestup troponinu nad $3 \times 99.$ percentil URL pro periprocedurální IM
- po chirurgické revaskularizaci (AKB) vzestup troponinu z normálních hodnot na hodnotu nad $5 \times 99.$ percentil URL a současně vznik EKG změn (Q, LBBB) či angiografický průkaz koronární okluze, ztráty viabilního myokardu zjištěné zobrazovacími metodami svědčí pro priprocedurální myokardiální nekrózu
- patologicko-anatomický průkaz nekrózy myokardu

Tab. 2. Stavy neischemické etiologie provázené vzestupem hladiny troponinů.

- kontuze myokardu, ostatní traumata (chirurgie hrudi), dále radiofrekvenční ablace, elektrická kardioverze, stimulace
- městnavé srdeční selhání (akutní, chronické)
- disekce aorty, hypertrofická kardiomyopatie
- tachy- či bradyarytmie, AV blokády
- „tako-tsubo“ kardiomyopatie
- zánětlivá onemocnění myokardu (myo-, peri- a endokarditidy)
- plicní embolizace, těžká plicní hypertenze
- sepse, hypovolemický šok, popáleniny, perinatální asfyxie
- subarachnoidální krvácení
- terminální stadia selhání ledvin
- vysokodávkovaná chemoterapie

brzy přechod na stanovení srdečních troponinů. Je zajímavé, že ačkoliv bylo stanovení srdečních troponinů použito jako metoda první volby, ve 34% případů se používá současné stanovení hladiny kreatinkinázy jako tzv. druhého markeru myokardiální nekrózy [14]. Pro klinickou praxi je důležité, že mezi užitím troponinu I nebo T pro průkaz myokardiální nekrózy nejsou žádné významnější rozdíly, a z tohoto pohledu je možné využít každého z nich. Při indikaci odběru krve pro jejich stanovení je třeba mít na paměti určitou časovou prodlevu mezi vznikem bolesti

při vzniku myokardiální nekrózy a vzestupem hladiny troponinů, ke kterému dochází za 3 či lépe za 6 hod od nástupu bolesti na hrudi a jenž svého vrcholu dosahuje v rozmezí 14–20 hod.

Významnou součástí doporučení je **diagnostika reinfarktu**, zde se preferenčně užívá stanovení CK-MB vzhledem k rychlejší kinetice markeru, avšak i v této indikaci je možné užít stanovení troponinu. Zde se doporučuje dodržet určité časové schéma odběrů – 1. vzorek krve ihned po klinickém podezření na rekurenci IM, 2. vzorek za 3–6 hod (za diagnostický se považuje ales-

poň 20% vzestup hladiny sledovaného parametru).

Je vhodné si připomenout několik poznámek k vyhodnocení a interpretaci získaných výsledků: pouhé zvýšení hladin markerů nekrózy bez klinických znaků ischemie nemusí znamenat nekrózu myokardu, dále je preferenčně doporučeno užití stanovení srdečních troponinů pro téměř absolutní myokardiální specifitu a vysokou senzitivitu [34]. Je doporučeno užít schématu odběrů: při přijetí a s odstupem 6–9 hod později (někdy nutný odběr za 12 a 24 hod). Dále vzestup a pokles hladiny cTn má diferenciálně diagnostický význam pro potvrzení léze u pacientů s renálním selháním. Při nedostupnosti stanovení cTn je možné užít stanovení CK-MB (preferenčně CK-MB mass) s použitím stejného časového schématu [1,13,34].

Pro interpretaci naměřených hladin troponinů u pacientů s poruchami funkce ledvin je na místě si uvědomit, že za eliminaci srdečních troponinů z cirkulace jsou odpovědné především buňky retikuloendotelového systému, nebyl prokázán jasný vztah mezi hladinami kreatininu a srdečních troponinů a že vyšší hladiny srdečních troponinů v této skupině pacientů jsou způsobeny pravděpodobně poškozením myokardu při renálním selhání (předpokládaným mechanismem mohou být recidivující mikroinfarkty, akcelerovaná apoptóza a další). Důsledkem je často mírně zvýšená hladina troponinů u pacientů se selháním ledvin, která je silným prediktorem kardiovaskulární mortality těchto nemocných. Pro diagnózu myokardiální nekrózy je v této skupině nutný průkaz dynamiky hladiny troponinu, tj. vzestup a následný pokles k bazální hladině parametru. Na tomto místě stojí za připomenutí také řada stavů, které mohou být příčinou neischemické etiologie zvýšení hladiny troponinů, které ukazuje tab. 2.

Srdeční troponiny jsou brány nyní jako základní standard diagnostiky akutního infarktu myokardu [5,12,13,28,35]. Je-

jich alternativou je stanovení kreatinkinázy, resp. její MB frakce a popřípadě jejích izoform. V 70. letech 20. století byla ke stanovení CK-MB vyvinuta metoda radioimunoanalýzy, v 80. letech 20. století představovalo stanovení kreatinkinázy, resp. její MB frakce zlatý standard pro diagnostiku infarktu myokardu. Tento vývoj představovaly metodiky stanovující nejprve aktivitu kreatinkinázy, resp. CK-MB, její skutečnou koncentraci bylo možno stanovit později jako tzv. CK-MB mass koncem 80. a v klinické praxi pak v 90. letech 20. století [2].

Z dnešního pohledu má však stanovení kreatinkinázy nízkou specifitu (výskyt CK – myokard, kosterní sval, mozek, GIT, plíce, ledviny, slezina, erytrocyt). Proto je stanovení CK-MB v diagnostice infarktu myokardu doporučeno až na 2. místě, a to v případě, že není možné stanovení troponinů. Pro diagnostiku AIM je nutné nejméně 2násobné zvýšení aktivity CK. V nepřítomnosti poškození kosterního svalu je MB frakce CK vysoce specifická pro poškození myokardu. Pozitivní je podíl CK-MB na celkovém zvýšení CK nad 5%. CK-MB mass, tedy přímé stanovení koncentrace kreatinkinázy, je nejvhodnějším markerem reinfarktu a je to akceptovatelný marker AIM pro laboratoře neschopné stanovit troponiny. Soupravy na stanovení CK-MB mass využívají monoklonální protilátku specifickou pro MB dimer (aktivní a neaktivní izoenzym) a nabízejí vysokou senzitivitu i specifitu. CK-MB mass není zcela kardiospecifická, může být zvýšena při poškození kosterního svalu, při myopatiích, kardioverzi, hypotyreóze, po vytrvalostním běhu.

Další perspektivní molekuly **Massné kyseliny vážící protein** **(FABPs)**

Massné kyseliny vážící proteiny (FABPs) jsou relativně malé cytoplazmatické molekuly (12–15 kDa), které se nalézají především ve tkáních s aktivním metabolismem mastných kyselin. Mezi ně patří jaterní parenchym, střeva a především myokard, kde 50–80% energie

tické spotřeby zajišťuje metabolismus mastných kyselin lipidovou oxidací. Massné kyseliny vážící protein je odpovědný za intracelulární transport mastných kyselin. Doposud bylo identifikováno 9 typů FABP [4]. Ačkoliv je dominantním místem tvorby FABP myokard, v podstatně menší míře jej lze také detekovat v příčně pruhovalém svalstvu, distálních tubulech ledvin, některých částech mozku, mléčných žlázách při laktaci a v placentě. Za fyziologických podmínek jsou koncentrace FABP v plazmě a v intersticiální tekutině velmi nízké až nedetekovatelné, jsou způsobeny uvolněním FABP ze skeletálního svalstva, v cytoplazmě je však jeho koncentrace 2×10^5 vyšší. Za fyziologických podmínek ovlivňuje plazmatickou hladinu FABP pohlaví (muži mají větší objem příčně pruhovalého svalstva), dále věk a funkce ledvin (FABP je z oběhu eliminován ledvinami).

V průběhu ischemického poškození myokardu FABP se velmi rychle dostává do intersticiálního prostoru a záhy do periferní krve, kde jej lze detekovat již za 90 min, za 6 hod dosahuje hladina svého vrcholu. Lze jej detekovat nejenom v periferní krvi, ale také v moči.

Poprvé popsal zvýšení hladiny FABP Glatz et al v roce 1988 [15]. Od té doby přibýlo dalších dat o jeho možném užití v kardiologii. Je to především časný marker akutního infarktu myokardu (v době akutní léze do 4 hod od vzniku, kdy nelze očekávat pozitivitu troponinů). V této indikaci byl porovnáván se stanovením myoglobinu a prokázal významně lepší senzitivitu než myoglobin. Studie v souboru pacientů s akutním infarktem myokardu po prvních 6 hod vedly k průkazu, že stanovení FABP má přinejmenším srovnatelnou či vyšší senzitivitu, avšak lehce nižší specifitu v průkazu myokardiální nekrózy v porovnání s troponinem T [23]. Z těchto pozorování vyplývá výhoda stanovení hladiny FABP jako spolehlivého markeru vyloučení myokardiální nekrózy v době 3–6 hod od vzniku bolestí na hrudi.

Svůj význam má jistě odlišení léze myokardu od poškození skeletálního svalstva. Je známo, že hladiny FABP mohou stoupat vlivem poškození skeletálního svalstva (mj. vlivem elektrické kardioverze), multiorgánového selhání, pooperačních stavů a podobně. Zde je možné užít stanovení poměru myoglobinu a FABP: pokud je poměr jejich hladin 2–10, nález svědčí pro myokardiální etiologii, nález 20 a více svědčí pro poškození skeletálního svalstva [4,25]. Vzhledem k tomu, že elektrická kardioverze je provázána nejenom poškozením myokardu, ale také poškozením interkostálních či prsních svalů, nelze zde tohoto poměru užít.

Hladiny FABP byly sledovány také ve skupině pacientů s akutním srdečním selháním. Výsledky ukázaly, že ke zvýšení hladin FABP došlo tam, kde se prokázala nekróza myokardu (podobně jako troponin T) a vysoké hladiny obou parametrů měly významnou prognostickou informaci. Podobná data prokazující prognostický význam stanovení FABP byla získána vyhodnocením jeho hladin u pacientů s akutními koronárními syndromy [24].

Sami jsme pozorovali zvýšení hladiny FABP u pacientů s akutní myeloidní leukemií, zde může být zvýšení jeho hladiny projevem nastupující kardiotoxicity antracyklinů [19,20]. Dále jsme zachytili zvýšení hladiny FABP u pacientů podstupujících radiofrekvenční ablaci pro supraventrikulární arytmiie [31]. Zde se ukazuje, že by mohl existovat vztah mezi rozsahem výkonu a hladinou daného kardiomarkeru. Výše uvedená data ukazují potenciálně velmi významné místo stanovení FABP u pacientů přicházejících k vyšetření bolestí na hrudi velmi časně, kdy ještě nelze očekávat případnou pozitivitu srdečních troponinů (tedy do 6 hod po vzniku příhody).

Ischemií modifikovaný albumin **(IMA, albumin-cobalt-binding** **test, ACB test)**

Mezi nové markery odrážející myokardiální ischemii se zařadil ischemií modifikovaný albumin. Jeho stanovení je

založeno na pozorování, že v průběhu ischemie snižuje N-terminální konec albuminu svou afinitu pro vazbu s kobaltem [3]. Této skutečnosti využívá test stanovení vazebné kapacity albuminu pro kobalt (albumin cobalt binding, ischemia modified albumin, ACB test), který byl velmi rychle FDA schválen a nabídnut ke klinickému zkoušení. Přesný mechanismus vzniku IMA během koronární ischemie není znám, ale předpokládá se, že za tuto modifikaci albuminu může ovlivňovat změna v sekvenci lidského albuminu v úseku N-Asp-Ala-His-Lys. Vznik IMA může být ovlivněn zvýšenou tvorbou volných radikálů, snížením tenze kyslíku v ložisku ischemie či změny pH prostředí [6].

K přechodnému zvýšení IMA dochází v průběhu ischemie myokardu, a to i v nepřítomnosti nekrózy. Tento fakt je výhodou i nevýhodou parametru. Nelze jej tedy použít k průkazu myokardiální nekrózy, avšak jeho zvýšení může odlišit ischemický původ bolesti na hrudi. Předpokládá se, že zvýšení IMA po elektrické kardioverzi je důsledkem krátkodobé přechodné ischemie myokardu. Bohužel ke zvýšení hladiny IMA může dojít i při dalších stavech (některá jaterní onemocnění, konečné fáze selhávání ledvin, některé nádory, ischemie mozku, maratónský běh, těžké infekce aj.).

Pro klinickou praxi jsou významné studie prokazující význam zvýšení hladiny IMA u pacientů s ischemií myokardu. Např. studie Bhagavana et al prokázala v souboru 167 pacientů s bolestmi na hrudi 88% senzitivitu a 94% specifitu pro průkaz ischemie myokardu s vysokou pozitivní (92%) a negativní (91%) prediktivní hodnotou. Bohužel stanovení IMA neumožňuje odlišit od sebe ataku ischemie a nekrózu myokardu. Je velmi potěšitelné, že metodikami stanovení ischemií modifikovaného albuminu u pacientů s akutním koronárním syndromem a vyvinutím své vlastní metodiky se věnovali i čeští autoři [32]. Ke zvýšení hladiny ischemií modifikovaného albuminu může dojít

i po perkutánních koronárních intervencích a tyto změny mohou mít prognostický význam [9,10].

Z výše uvedených poznatků vyplývá možnost stanovení IMA u nemocných s bolestmi na hrudi nejasné etiologie, kde může být jeho pozitivita cenná zejména v nepřítomnosti typických ischemických změn EKG a s negativitou ostatních markerů. Limitujícím pro použití je pouze časově omezený vzestup hladiny tohoto parametru.

Glykogenfosforyláza BB (GPBB)

Glykogenfosforyláza (α -1,4-d-glukan ortofosfát D-glukosyltransferáza) je dimerický enzym složený ze dvou identických podjednotek. V lidských tkáních jsou přítomny 3 izoenzymy glykogenfosforylázy (GP): *GP*LL (obsažena především v jaterní tkáni a všech ostatních tkáních s výjimkou příčně pruhovaného svalstva, myokardu a mozkové tkáně), *GP*MM (je obsažena především ve tkáních příčně pruhovaného svalstva, zřejmě méně v myokardu) a *GP*BB (mozek, myokard). GPBB není výlučně obsažena v mozku a v myokardu, ale v malém množství je také v leukocytech, slezině, ledvinách, močovém měchýři, testes, v zažívacím traktu a v aortě [2,26].

Glykogenfosforyláza je glykolytický enzym, který má důležitou úlohu v metabolismu sacharidů. Katalyzuje první krok glykogenolýzy, tj. enzymatickou konverzi glykogenu na glukózo-1-fosfát. GPBB je spolu s glykogenem v makromolekulárním komplexu navázána na sarkoplazmatické retikulum. V případě tkáňové ischemie dochází k uvolnění glykogenu a GPBB je konvertována z vázané formy na volnou, která se uvolňuje do cytoplazmy a volně difunduje do extracelulárního prostoru. Tato difuze je usnadněna poruchami permeability buněčné membrány, ke kterým dochází i průběhu ischemie či nekrózy myokardu [26].

Dosavadní pozorování prokazují, že GPBB je velmi citlivý marker myokardiální nekrózy a ischemie s časným vzestupem hodnot po AIM za 2–4 hod po začátku bolesti, vrcholu

dosahuje za 6–20 hod a k normě se navrácí za 1–2 dny. Další studie ukazují, že ke zvýšení hodnot GPBB může dojít i v průběhu ischemie myokardu bez vzniku nekrózy [2,11]. Ve skupině pacientů s akutním koronárním syndromem bez nekrózy myokardu byl prokázán prognostický význam stanovení GPBB. K vzestupu hladiny GPBB může dojít také při rozvoji ischemie v průběhu perkutánních koronárních intervencí, aortokoronárních bypasů apod. Sami máme zkušenosti se zvýšením hladiny GPBB v průběhu radiofrekvenčních ablací, při kterých dochází působením radiofrekvenčního proudu ke vzniku velmi malých myokardiálních lézí [31]. Dále jsme pozorovali zvýšení hladiny GPBB u pacientů podstupujících chemoterapii obsahující antracykliny, zde by se mohlo jednat o jeden z časných projevů nastupující kardiotoxicity [20,29,30].

Ostatní markery

Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)

Pregnancy-associated plasma protein A je glykoprotein (200 kDa) syntetizovaný syncytiotrofoblastem v průběhu těhotenství a je používán pro screening Downova syndromu. V těhotenství cirkuluje jako heterotetramerický komplex sestávající ze dvou PAPP-A podjednotek. PAPP-A je přítomen i v lidských fibroblastech a při ruptuře nestabilního aterosklerotického plátu je uvolňován do cirkulace fibroblasty. Některé studie ukázaly, že stanovení hladiny PAPP-A [27] u pacientů s akutními koronárními syndromy troponin T negativními predikuje PAPP-A vysoké riziko. Korelace mezi PAPP-A a troponinem I a CK MB-mass je špatná, což ukazuje, že zvýšení PAPP-A neindikuje nekrózu myokardu [18]. Současná pozorování ukázala, že zvýšený PAPP-A je spíše nezávislým prediktorem výskytu ischemie myokardu a může pomoci při indikaci koronárních intervencí. Dalším popsaným využitím je stratifikace rizika pacientů s non-STEMI [22].

Placentární růstový faktor (PIGF)

Jednou z tzv. nových molekul studovaných v souvislosti s procesy ischemie/nekrozy myokardu je placentární růstový faktor (PIGF). PIGF patří do rodiny proteinů odvozených od destiček s funkcí chemoatraktantu pro monocyty. PIGF má hmotnost 50 kDa, je složený ze 149 aminokyselin. Vyskytuje se ve dvou izoformách – PIGF-1 a PIGF-2. Jeho produkce byla prokázána také v řadě tkání (štítná žláza, plíce, placenta), avšak jeho funkce nebyly plně objasněny [3]. Předpokládá se, že by mohl sloužit jako biomarker stability/ruptury aterosklerotického plátu, méně pak ischemie a změn hemostázy v průběhu akutních koronárních syndromů [17]. PIGF má totiž významnou roli v regulaci růstu a funkce cévního endotelu. Podle zatím nečetných sdělení se plazmatický PIGF ukazuje jako nezávislý ukazatel nepříznivého vývoje u nemocných s akutními koronárními syndromy (studie CAPTURE) [17].

Závěr

V diagnostice ischemie a nekrozy myokardu nabízí současná klinická biochemie kardiologovi relativně široké spektrum možností. Na prvním místě je to stanovení srdečních troponinů pro průkaz nekrozy myokardu, které je v klinické praxi již delší dobu a stalo se součástí rutinní klinické praxe. Umožňuje nejenom diagnostiku, ale i stratifikaci rizika pacientů.

Vývoj v poslední době přinesl poznatky o nových molekulách, které mají potenciál uplatnění v klinické praxi [11,33]. Jde o mastné kyseliny vážící protein, ischemií modifikovaný albumin či glykogenfosforylázu BB. Ačkoliv byly vyvinuty komerčně dostupné diagnostické soupravy pro jejich stanovení, zatím se tyto parametry nestaly součástí běžné klinické praxe. Postupně přibývá poznatků o jejich změnách v průběhu akutních koronárních syndromů, faktorech ovlivňujících jejich hladiny, jsou porovnávány se stávajícími a hledá se místo pro jejich uplatnění. Některé z nich mají význam

pro stratifikaci rizika nemocných, možnost volby typu terapie a její časování. Ve většině těchto případů však bude nutné počkat na výsledky ještě dalšího sledování a teprve čas ukáže, zda se tyto parametry dostanou do klinické praxe a jaké bude jejich využití [8,16]. V této souvislosti lze očekávat publikace i o dalších nových parametrech a jejich možnostech v diagnostice onemocnění kardiovaskulárního systému.

Podpořeno výzkumným záměrem MSM 0021620817 a MZO 00179906.

Literatura

- Altman E, Bassand JP, Klein W et al. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. JACC 2000; 36: 959–969.
- Apple F, Wu A, Mair J et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndromes. Clin Chem 2005; 51: 810–825.
- Aslan D, Apple FS. Ischemia modified albumin: clinical and analytical update. Lab Med 2004; 35: 1–5.
- Azzazy H, Pelsers M, Christenson RH. Unbound Free Fatty Acids and Heart-Type Acid-Binding protein: Diagnostic Assays and Clinical Applications. Clin Chem 2006; 52: 19–29.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2002; 23: 1809–1840.
- Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. Clin Chem 2003; 49: 581–585.
- Collinson P, Pulkki K, Suvisaari J et al. How well do laboratories follow guidelines on cardiac markers? The Cardiac Marker Guideline Uptake in Europe Study. Clin Chem 2008; 54: 448–449.
- Danne O, Möckel M, Lueders C et al. Prognostic implications of elevated whole blood choline levels in acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2003; 91: 1060–1067.
- Dušek J, Tichý M, Štásek J et al. Ischemií modifikovaný albumin: nový marker myo-

kardiální ischemie? Čas Lék Čes 2005; 144: 295–297.

10. Dušek J, Štásek J, Tichý M et al. Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. Clin Chim Acta 2006; 367: 77–80.

11. Dolci A, Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: From retrospective detection to gold standard for acute myocardial infarction and more. Clin Chim Acta 2006; 369: 179–187.

12. Engliš M. Super (ultra, high) senzitivní metody stanovení srdečních troponinů. Labor Actuell 2006; 3: 22–23.

13. Friedecký B. Troponiny – hlavní biochemické ukazatele poškození myokardu. Konfrontace mezinárodních doporučení s reálnými možnostmi klinických laboratoří. Cor Vasa 2002; 44: 422–425.

14. Friedecký B, Engliš M, Franeková J et al. Doporučení České společnosti klinické biochemie ke stanovení biochemických markerů poškození myokardu. Klin Bioch Metab 2008; 16: 50–55.

15. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen R et al. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or the calcium paradox. Biochim Biophys Acta 1988; 961: 148–152.

16. Gomez-Munoz A, Martens JS, Steinbrecher UP. Stimulation of phospholipase D activity by oxidized LDL in mouse peritoneal macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 135–143.

17. Heeschen C, Dimmeler S, Fichtlscherer S et al. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. JAMA 2004; 291: 435–441.

18. Heeschen C, Fichtlscherer S, Hamm CW. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPPA) plasma level independently predict outcome in troponin negative patients with acute coronary syndrome. Circulation 2003; 108 (Suppl IV): 470.

19. Horáček JM, Pudil R, Tichý M et al. The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patients treated for leukemia. Neoplasma 2005; 52: 430–434.

20. Horáček JM, Tichý M, Pudil R et al. New biomarkers of myocardial injury and assessment of cardiac toxicity during preparative regimen and hematopoietic cell transplantation in acute leukemia. Clin Chem Lab Med 2008; 46: 148–149.

21. Karmen A, Vroblewski F, LaDue JS. Transaminase activity in human blood. J Clin Invest 1954; 34: 126–133.

22. Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG et al. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. Clin Biochem 2002; 35: 531–538.

23. Kleinfeld AM, Kleinfeld KJ, Adams JE. Serum levels of unbound free fatty acids reveal high sensitivity for early detection of acute myocardial infarction in patient samples from the TIMI II trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 312A.
24. Kleinfeld AM, Prothro D et al. Increases in serum unbound free fatty acid concentrations following coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1350–1354.
25. Kurie VA, Olivek MF. Serum-free fatty acids after acute myocardial infarction and cerebral vascular occlusion. *Lancet* 1966; 288: 122–127.
26. Lačňák B, Stejskal D, Jedelský L et al. Využití stanovení glykogenfosforylázy BB v diagnostice algické formy akutních koronárních syndromů. *Vnitř Lék* 2007; 53: 1164–1169.
27. Lund J, Qin QP, Ilva T et al. Circulating pregnancy associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003; 108: 1924–1926.
28. Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS et al. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 175–179.
29. Pudil R, Horáček J. Je kardiotoxická problémem onkologa nebo také kardiologa? *Vnitř Lék* 2006; 52: 306–307.
30. Pudil R, Horáček J, Horáčková J et al. Anthracycline therapy can induce very early increase in QT dispersion and QT(c) prolongation. *Leuk Res* 2008; 32: 998–999.
31. Pudil R, Pařízek P, Tichý M et al. Detekce poškození myokardu při radiofrekvenčních ablacích s využitím některých nových kardiomarkerů. *Cor Vasa* 2008; v tisku.
32. Stejskal D, Lačňák B, Juráková R et al. První zkušenosti se stanovením vazebné kapacity pro kobalt (ACB) v diagnostice akutního koronárního syndromu (pilotní studie). *Vnitř Lék* 2004; 50: 734–739.
33. Tichý M, Gregor J. Přehled biochemických markerů poškození myokardu. *Klin Biochem Metab* 2002; 10: 176–179.
34. Thygesen K, Albert JS, White HD et al. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart Journal* 2007; 28: 2525–2538.
35. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction inpatients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66.

doc. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

www.fnhk.cz

e-mail: pudilradek@yahoo.com

Doručeno do redakce: 30. 4. 2008

Přijato po recenzi: 31. 5. 2008

www.kardiologickarevue.cz