

Diagnostické a prognostické biomarkery u akutního koronárního syndromu

Petr Kubena^{1,2}, Jindřich Špinar¹, Milan Dastych^{3,4}, Petr Lokaj¹, Jiří Pařenica¹

¹Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

²Oddělení pneumologie, alergologie, Hochgebirgsklinik Davos, Švýcarsko

³Oddělení klinické biochemie FN Brno, pracoviště Bohunice

⁴Katedra laboratorních metod LF MU, Brno

Souhrn

Akutní infarkt myokardu (IM) je celosvětově významnou příčinou mortality a morbidity. Včasná diagnostika tohoto onemocnění pomůže pacienty úspěšně léčit. Diagnostice a rizikové stratifikaci pomocí laboratorních cirkulujících biomarkerů se věnuje velká pozornost a byla publikována řada vědeckých prací. Cílem tohoto článku je podat ucelený přehled o těch nejzajímavějších a v současné době nejvíce zkoumaných biomarkerech u IM. Zatímco v diagnostice IM má zásadní místo troponin (především vysoce senzitivní metody) před MB-frakcí kreatinkinázy a myoglobinem, řada dalších markerů prokázala souvislost se zvýšeným výskytem následného úmrtí, reinfarktů a rozvoje srdečního selhání. Mezi ty nejdůležitější markery patří natriuretické peptidy, C-reaktivní protein, protein vážící se na mastné kyseliny srdečního typu (H fatty acid binding protein – H-FABP), s těhotenstvím asociovaný protein A (pregnancy associated plasma protein A – PAPP-A), CD146, cystatin C, NGAL, kopeptin, MR-proadrenomedulin a růstový diferenciální faktor 15. Pro jejich využití v klinické praxi je nutné provést prospektivní randomizované studie, které by prokázaly jejich přínos při vedení léčby pacientů s IM.

Klíčová slova: akutní koronární syndrom – biomarkery

Diagnostic and prognostic biomarkers in acute coronary syndrome

Summary

Acute myocardial infarction (AMI) is an important cause of mortality and morbidity worldwide. Early diagnostics of this disease helps in the appropriate treatment of patients. Great attention is paid to the diagnostic and risk stratification of patients according to circulating biomarkers. There are a lot of scientific publications describing this topic. The aim of this article is to provide a comprehensive overview of the most important and most examined biomarkers in acute coronary syndrome. Meanwhile troponin takes a fundamental place for AMI diagnostic (mostly the high-sensitive methods) in preference to MB-fraction of creatine kinase and myoglobin. The connection to a higher sudden death risk, reinfarcts and heart failure occurring was also proved by many other biomarkers. The most important of them are the natriuretic peptides, the C-reactive protein, the heart fatty acid binding protein, the pregnancy-associated plasma protein-A, CD146, cystatin C, NGAL, copeptin, MR-proadrenomedullin, and the growth differentiation factor-15. More prospective randomized studies are needed for the further use of these other biomarkers in clinical practice.

Key words: acute coronary syndrome – biomarkers

Úvod

Pojem akutní koronární syndrom (AKS) zahrnuje klinické projevy akutní myokardiální ischemie – akutní infarkt myokardu (IM) a nestabilní anginu pectoris. Hospitalizační mortalita pacientů s akutním IM se udává mezi 6 a 14 % v závislosti na typu IM, zpoždění do zahájení léčby (tzv. delay), rizikovosti pacientů a typu terapie. Prognóza pacientů s nestabilní anginou pectoris je výrazně příznivější, Toušek et al udávají 30denní morta-

litu 1,6 % [1–3]. Biomarkery, zejména pak troponin, hrají zásadní roli v diagnostice a predikci prognózy pacientů s AKS.

Akutní IM je stav, při kterém dojde k myokardiální nekróze v důsledku akutní myokardiální ischemie [1]. Nejčastější příčinou IM je ruptura aterosklerotického plátu s následným vznikem intraluminálního trombu, který omezuje krevní průtok. Jedná se podle 3. univerzální definice infarktu myokardu o tzv. spontánní IM 1. typu.

Jako sekundární IM (typ 2) označujeme ischemii myokardu v důsledku dysbalance mezi dodávkou a spotřebou kyslíku, např. koronární vazospasmus, koronární endoteliální dysfunkce, koronární embolie, tachyarytmie a bradyarytmie, těžká anémie, hypotenze nebo hypertenze, závažné respirační selhání, septický šok. Dalšími typy může být periprocedurální IM v souvislosti s koronární angioplastikou nebo aortokoronárním bypasem. Kompletní myokardiální nekróza se rozvíjí dle stavu kolaterální cirkulace a náchylnosti kardiomyocytů k ischemii po 2–4 hod od vzniku ischemie [4]. Vedoucím symptomem AKS je retrosternální bolest na hrudi, základní vyšetřovací metodou je EKG, které pomáhá pacienty časně stratifikovat na ty, kteří vyžadují okamžitou koronární intervenci – pacienti s IM s elevací úseku ST (STEMI), a pacienty bez elevací úseku ST (NSTEMI). Biochemické cirkulující markery (dále jen biomarkery), především troponin, mají zásadní roli v diagnostice akutní ischemie, ale mohou pomoci stratifikovat i rizikovitost pacientů, a tím pomoci rozhodnout o další léčbě a sledování pacienta.

Cílem práce je podat aktuální přehled o nejzajímavějších a nejvíce studovaných biomarkerech v souvislosti s AKS (srdeční troponiny, natriuretické peptidy, MB frakce kreatinkinázy, dále myoglobin, C-reaktivní protein, protein vážící se na mastné kyseliny srdečního typu (H fatty acid binding protein – H-FABP), s těhotenstvím asociovaný protein A (pregnancy associated plasma protein A – PAPP-A), CD146, cystatin C, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin/ neutrofilin, s gelatinázou asocio-

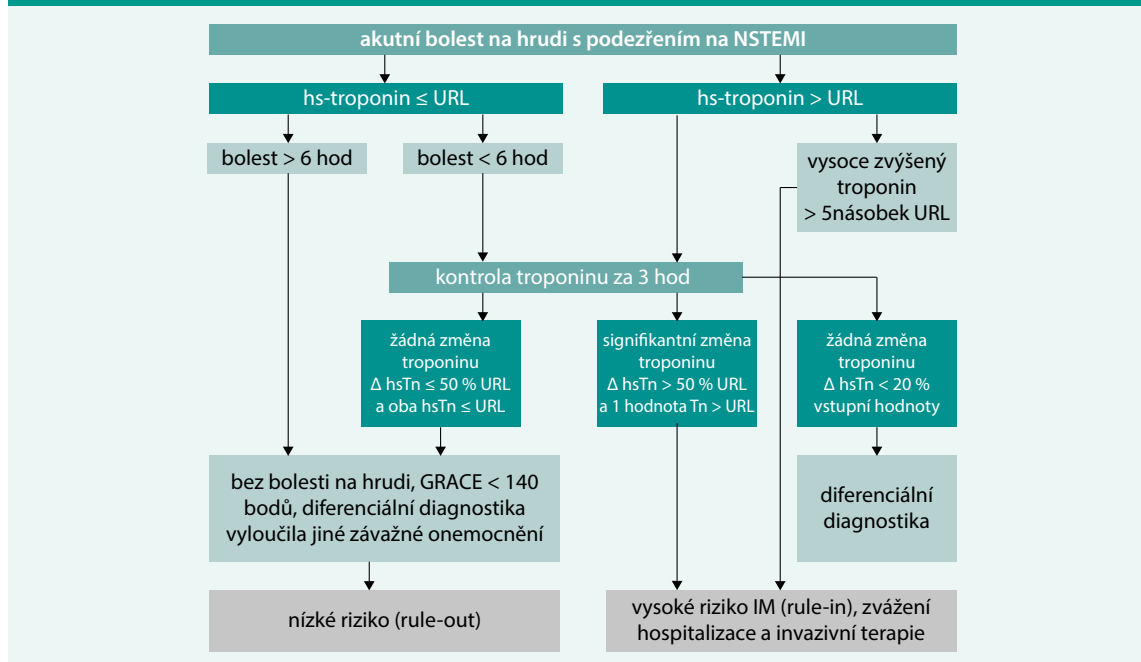
vaný lipokalin), kopeptin, MR-proadrenomedulin a růstový diferenciací faktor 15).

Troponin T a I

Srdeční troponiny T a I jsou proteiny nacházející se téměř výhradně v srdci a jsou součástí kontraktilního aparátu kardiomyocytů. Za normálních okolností je hladina troponinu u zdravých jedinců velmi nízká a vzestup koncentrací troponinu v krvi je většinou známkou poškození srdečních buněk. Význam stanovení obou typů troponinů (T a I) je rovnocenný a u pacientů s AKS mají význam diagnostický i prognostický [1]. Současná doporučení Evropské i České kardiologické společnosti z roku 2015 preferují používání tzv. vysoce senzitivních srdečních troponinů (hs-TnT nebo hs-TnI) [2,5]. „High-sensitive“ troponin znamená, že lze přesně měřit i velmi nízké koncentrace troponinu. Lze tak stanovit hladinu troponinu až u 90 % zdravé referenční populace. Tzv. senzitivní metody jsou schopné přesně stanovit hladinu troponinu u asi 20–50 % zdravé populace. Důležité je, že krátkodobé změny hladiny troponinu jsou u zdravých jedinců relativně nízké (intraindividuální koeficient variace po 4 hod byl 9,7 %) [6], nicméně Vasile et al demonstrovali vyšší intraindividuální koeficient variace – až 53,5 % [7]. Senzitivita k detekci myokardiální ischemie u high-sensitivity kitů se uvádí mezi 93–100 %, specifita pak 60–79 % [8].

Pro finální diagnózu IM je nutné dokumentovat zvýšení hodnoty troponinu nad 99. percentil normální re-

Schéma 1. 3hodinový protokol využití troponinu u pacientů s bolestmi na hrudi s podezřením na akutní infarkt myokardu bez elevací ST úseku (NSTEMI). Upraveno podle [2,13]



GRACE – global registry of acute coronary events IM – infarkt myokardu NSTEMI – non-ST segment elevation myocardial infarction/infarkt myokardu bez elevací úseku ST URL – upper reference limit – 99. percentil z dané populace

ferenční populace, přičemž je důležité zachytit dynamiku v hodnotě troponinu. V současné době jsou podle guidelines doporučeny 2 protokoly k časné detekci nebo vyloučení NSTEMI u pacientů s bolestmi na hrudi – **3hodinový protokol** (stanovení hsTn v čase příchodu a za 3 hod) [9] a ev. **1hodinový protokol** (stanovení hsTn v čase příchodu a za 1 hod) [10,11]. Tyto protokoly využívají princip Δ (delta) – vzestup hodnoty troponinu v průběhu 1, resp. 3 hod.

3hodinový protokol pacienty rozděluje podle 1. odběru na pacienty s hodnotou troponinu pod a nad horní hranici normální referenční hodnoty (upper reference limit – URL; 99. percentil zdravé kontrolní populace):

- v případě negativní hodnoty, pokud byl odběr více než 6 hod od vzniku bolesti, lze u nízkorizikových pacientů (pacient je dále bez obtíží, EKG bez ischemie a GRACE skóre < 140) zvážit další došetření ambulantní cestou (GRACE – global registry of acute coronary events)
- pacienti s první hodnotou troponinu pod URL, u kterých byl vstupní odběr proveden do 6 hod od vzniku bolesti, je doporučen kontrolní odběr po 3 hod – v případě, že nedojde ke změně hodnoty troponinu, lze u nízkorizikových pacientů rovněž zvážit ambulantní došetření – v případě signifikantního vzestupu troponinu o hodnotu Δ (delta), je ke zvážení invazivní došetření za hospitalizace – v případě, že byla vstupní hodnota troponinu pod URL, je považován za signifikantní změnu vzestup troponinu > 50 % URL
- u pacientů, u nichž je vstupní hodnota výrazně pozitivní (více než 5násobek URL), je doporučeno pacienta hospitalizovat a provést invazivní management
- pokud je vstupní hodnota troponinu mírně zvýšená nad URL, je opět doporučen kontrolní odběr po 3 hod, za signifikantní se považuje vzestup o > 20 % iniciální hodnoty, spíše však než relativní vzestup je doporu-

čeno užívat absolutní hodnoty pro hodnocení dynamiky troponinu [12] – pro hsTnT (Roche) použil v práci Wildi et al k validaci 3hodinového protokolu jako signifikantní změnu za 3 hod hodnotu hsTnT 6 ng/l a více

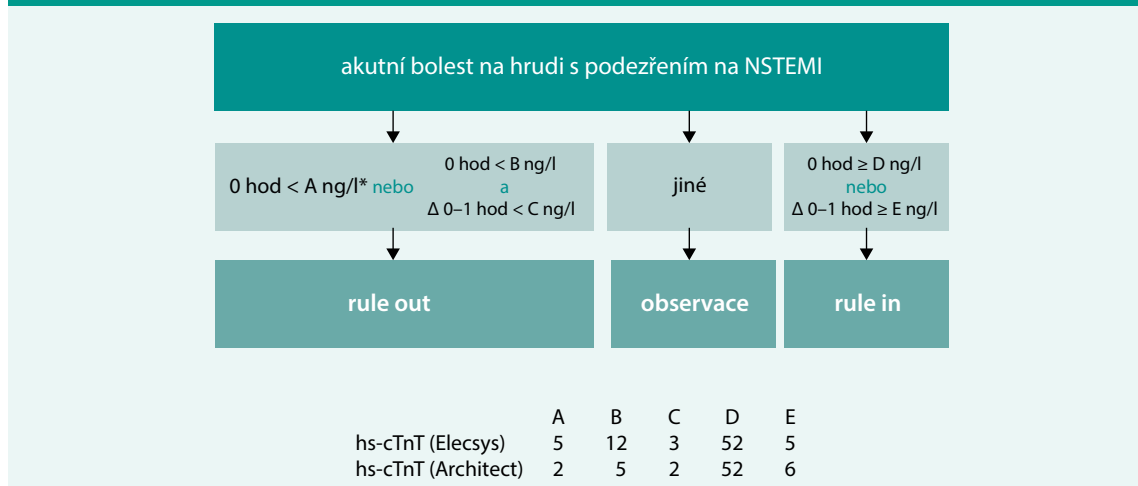
- pacienti, kteří nespádají ani do skupiny s nízkým rizikem (rule out), ani do skupiny s vysokým rizikem IM (rule in), je nutno považovat za potenciálně rizikové a zvážit došetření potíží za hospitalizace (**schéma 1**)

1hodinový protokol stratifikuje pacienty na základě hodnoty a dynamiky změn troponinu na skupinu pacientů s velmi nízkou pravděpodobností IM (rule out), s vysokou pravděpodobností IM (rule in) a na skupinu s intermedieálním rizikem, u které je ke zvážení observace a došetření za hospitalizace:

- v případě, že je vstupní odběr proveden po více než 3 hod od vzniku potíží a hodnota troponinu je velmi nízká (odpovídá hodnotě LoD – level of detection), je pravděpodobnost IM minimální (rule out)
- v případě první negativní hodnoty a nevýznamné změny troponinu po hodině lze považovat IM jako příčinu potíží za nepravděpodobnou
- naopak v případě vstupní vysoké hodnoty nebo signifikantního vzestupu troponinu během hodiny je pravděpodobnost infarktu vysoká (rule in) – viz tabulka hodnot troponinu pro jednotlivé kity, hodnoty pro jednohodinový protokol uvádíme, jak jsou prezentovány v doporučeních Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology – ESC), **schéma 2**, [2]

Pokud jsou obě hodnoty troponinů negativní, bez významné dynamiky, a přesto trvá vysoké klinické podezření na AKS (např. četné rizikové faktory ICHS, typická přetrvávající symptomatologie, vývoj na EKG), doporučuje se opakovat další odběr za 3–6 hod, a to zejména

Schéma 2. 1hodinový protokol využití troponinu u pacientů s bolestmi na hrudi s podezřením na akutní infarkt myokardu bez elevací ST úseku (NSTEMI). Upraveno podle [2]



*pouze pokud bolest na hrudi trvá > 3 hodiny

NSTEMI – non-ST segment elevation myocardial infarction/infarkt myokardu bez elevací úseku ST

u pacientů hospitalizovaných v prvních 3 hod od vzniku potíží.

Dle výsledků validačních studií obou protokolů má asi 60 % pacientů velmi nízké riziko akutního IM (< 1 %; **rule out**). Část pacientů má naopak vysoké riziko IM (79–91 %; **rule in**) a část pacientů vyžaduje další došetření a observaci (výskyt IM jako finální diagnózy byl v této skupině 9–21 %). Uvedené protokoly nedovedou rozlišit akutní IM 1. a 2. typu (sekundární ischemii).

Rule out a rule in algoritmy nelze v klinické praxi využít samostatně, vždy je třeba klást důraz na současné klinické potíže pacienta a EKG nález. Pro stanovení diagnózy IM musí být kromě pozitivní hodnoty troponinu přítomny i další klinické známky myokardiální ischemie – bolesti na hrudi, nové ischemické změny na EKG, angiografický průkaz odpovídajícího významného koronárního poškození nebo průkaz nově vzniklé regionální poruchy kinetiky myokardu.

Současné doporučené rule out/rule in protokoly budou vyžadovat prospektivní ověření bezpečnosti v klinické praxi. Ve studiích, na základě kterých byly tyto protokoly vytvořeny, bylo hospitalizováno více než 60 % pacientů z rule out skupin. Pacienti ve skupině rule in, u nichž se IM

jako finální diagnóza nepotvrdil, měli nejčastěji takotsubo syndrom nebo myokarditidu [2].

Elevace troponinů není specifická pouze pro akutní IM. Možné příčiny zvýšení troponinů shrnuje [tab.](#)

Při hodnotách troponinu nad 99. percentil, bez ohledu na přítomnost klinických příznaků AKS, by měla být vždy zvážena jiná možná diagnóza, obzvláště důležité je nutné vyloučit plicní embolii a akutní disekci aorty. Odlišení akutní a chronické příčiny zvýšení troponinů je někdy obtížné, absence vzestupu či poklesu hodnot troponinu > 20 % za 3–6 hod svědčí spíše pro chronické příčiny.

Prognostický význam troponinu již dříve demonstroval Morrow et al, ve skupině pacientů přijatých pro AKS bez ST elevací s opakovaně negativní hodnotou CK-MB měla polovina těchto pacientů během prvních 24 hod pozitivní hodnotu troponinu I $\geq 0,1$ ng/ml. Pacienti s pozitivní hodnotou troponinu měli 7násobně vyšší riziko úmrtí v následujících 43 dnech (13,9 % vs 2,2 %, $p < 0,001$) [14].

U pacientů se STEMI je indikováno emergentní invazivní koronarografické vyšetření nezávisle na hladině troponinu. Přesto má stanovení troponinu význam prognos-

Tab. Stav, které mohou vést ke zvýšení hladiny troponinu. Upraveno podle [4]

poškození vedoucí primárně k myokardiální ischemii	ruptura aterosklerotického plaku
	vznik intraluminálního koronárního trombu
myokardiální ischemie v důsledku relativního nedostatečného přísunu kyslíku	tachyarytmie/bradyarytmie
	aortální disekce nebo závažná aortální chlopenní vada
	hypertrofická kardiomyopatie
	kardiogenní, hypovolemický nebo septický šok
	závažné respirační selhání
	závažná anémie
	dekompenzovaná hypertenze
	koronární spasmus
	koronární embolie nebo vaskulitida
	koronární endoteliální dysfunkce bez signifikantního aterosklerotického poškození tepen
poškození myokardu nezpůsobené myokardiální ischemií	kontuze srdce, operace, ablace, kardiostimulace nebo výboje z defibrilátoru
	rabdomyolýza
	myokarditida
	kardiotoxické látky, jako jsou antracykliny nebo herceptin
multifaktoriální a další jiné myokardiální poškození	srdeční selhání
	tako-tsubo kardiomyopatie
	závažná plicní embolie nebo plicní hypertenze
	sepsy a další kritická onemocnění
	renální selhání
	vážné akutní neurologické onemocnění, např. cévní mozková příhoda nebo subarachnoidální krvácení
	infiltrativní onemocnění, jako je amyloidóza nebo sarkoidóza
	extrémní fyzické cvičení

tický. Hodnota troponinu stanovená za 24–72 hod od vzniku bolesti na hrudi u STEMI pacientů koreluje s rozsahem infarktového ložiska stanoveného podle magnetické rezonance. Proto některá pracoviště k orientačnímu posouzení rozsahu infarktu provádějí rutinně odběr troponinu např. po 24 hod od vzniku klinických potíží infarktu myokardu [15].

Myoglobin

Myoglobin je nízkomolekulární cytoplazmatický protein přičně pruhovaného a srdečního svalu, který slouží k transportu kyslíku, z těla se vylučuje ledvinami. Je méně kardiospecifický než troponin. Senzitivita i specifita myoglobinu pro diagnostiku AKS je nižší než v případě troponinů (senzitivita 76 % a specifita 75,6 %), neboť zvýšené hodnoty detekujeme i při onemocnění kosterních svalů, po úrazech, při renální insuficienci nebo např. po intramuskulární injekci [16]. Zvýšené koncentrace myoglobinu v krvi lze obvykle zachytit po 2–4 hod od vzniku bolesti na hrudi. Maximální hodnoty jsou dosaženy po 4–12 hod a poté rychle klesají.

Collinson et al srovnali u 1 105 pacientů s podezřením na AKS význam troponinu T, myoglobinu a CK-MB mass. Z výsledků plyne, že už 3. generace kitů srdečního troponinu byla nejlepším markerem při stanovení do 2 hod od přijetí. CK-MB mass a troponin vykazovaly větší přínos v kterémkoli čase od přijetí ve srovnání s myoglobinem [17]. Podobně Eggers et al prokázali vyšší senzitivitu troponinu I k průkazu myokardiální ischemie již při přijetí do nemocnice pro bolesti na hrudi ve srovnání s myoglobinem [18].

Význam myoglobinu u pacientů s podezřením na AKS spočíval v minulosti díky rychlému vzestupu v časně diagnostice myokardiální ischemie. V současné době při použití vysoce senzitivních troponinů, u nichž je možno detekovat vzestup jejich hodnot také velmi časně, myoglobin nepřináší žádnou přídatnou klinickou informaci a jeho používání není doporučeno.

Kreatinkináza

Kreatinkináza (CK) je převážně cytoplazmatickým enzymem, který katalyzuje fosforylaci kreatininu na kreatinfosfát za spotřeby ATP (adenosintrifosfátu). Při nedostatku ATP může reakce probíhat i opačným směrem. Uvedené reakce jsou obzvláště významné v metabolicky aktivních tkáních, jako je mozek, myokard a kosterní svaly.

Kreatinkináza se v organismu vyskytuje v několika izoformách – CK-MM je mitochondriální a cytozolový typ a nachází se ve svalech, CK-BB se nachází v mozku a CK-MB v srdci. Isoforma CK-MB se v menší míře objevuje také v kosterním svalstvu a naopak CK-MM v menší míře také v srdci [19]. V případě poškození buněk se sérová koncentrace kreatinkinázy zvyšuje v průběhu 3–6 hod. Příčinou mohou být onemocnění kosterních svalů, srdeční onemocnění, ale i šokové stavy, intoxikace, tělesná námaha. V rámci diagnostiky AKS nás zajímá právě elevace izoformy CK-MB. CK-MB lze stanovit jako enzymatickou aktivitu, která zachytí pouze aktivní molekuly, nebo imuno-

chemickou metodou jako tzv. CK-MB mass. Tato metoda je citlivější a specifičtější, dokáže stanovit protein ve formě hmotnostní koncentrace, a je tak schopna detekovat i částečně degradované a enzymaticky neaktivní molekuly.

Dle Collinsona et al má CK-MB srovnatelný přínos s 3. generací srdečního troponinu 2 hod od přijetí a dále. Ve srovnání s myoglobinem vykazovala CK-MB větší diagnostický přínos v kterémkoli čase po přijetí než myoglobin [17]. Použití CK-MB se doporučuje v případě, že není dostupné stanovení troponinu, což není případ České republiky [20]. Podle ESC guidelines z roku 2015 může mít CK-MB přídatný význam pro časový odhad vzniku reinfarktu myokardu [21].

Co se týče prognostického významu, hodnoty samotné kreatinkinázy korelují signifikantně s následnými srdečními příhodami, a to nezávisle na deviacích ST segmentů dle EKG [22]. Cavallini et al prokázali ve své práci na skupině 3 494 pacientů po koronární angioplastice/perkutánní koronární intervenci (percutaneous coronary intervention – PCI), že hodnoty postproceduálního zvýšení CK-MB nad 5,0 ng/ml za 8–24 hod po PCI jsou asociovány se signifikantně vyšší mortalitou (mortalita 3,8 % vs 7,2 %, $p < 0,0001$) [23].

Takzvaný 4. a 5. typ infarktu myokardu označuje IM asociovaný s perkutánní koronární intervencí nebo aortokoronárním bypasem. U těchto revaskularizačních výkonů dochází totiž k přechodným ischemiím, které mohou vést k myokardiálnímu poškození s nekrózou. Nicméně zatím není přesně definována hranice, jaké zvýšení srdečních biomarkerů po jinak nekomplikovaném revaskularizačním výkonu u asymptomatického pacienta je prognosticky významné [4].

BNP a NT-proBNP

Mozkový natriuretický peptid (brain natriuretic peptid – BNP) i jeho biologicky neaktivní N-terminální fragment (NT-proBNP) jsou produkovány myokardem, především myokardem komor, a jsou uvolňovány do krevního oběhu při objemovém přetížení myokardu a zvýšeném wall-stressu. Syntéza probíhá během hodiny od inzultu a BNP ovlivňuje centrální nervový systém s poklesem produkce kortikotropinu, vazopresinu a snížení aktivity sympatického nervového systému, ovlivňuje cévy s následnou vazodilatací, ovlivňuje ledviny se zvýšením glomerulární filtrace a poklesem reabsorpce sodíku, inhibuje renin-angiotenzin-aldosteronový systém a snižuje produkci adrenalinu. Výsledkem je snížení předtížení (preload), dotížení (afterload) a zvýšení diurézy a natriurézy. BNP/NT-proBNP jsou dnes doporučovány především k vyloučení akutního srdečního selhání [24].

Ke zvýšené produkci BNP u pacientů s AKS vede nejen přetížení srdečních komor, ale i ischemický inzult myokardu. Po vzniku infarktu myokardu rychle narůstá plazmatická koncentrace BNP a svého maxima dosahuje asi za 24 hod [14,25].

Hodnota NT-proBNP stanovená 3. den po vzniku IM koreluje s velikostí infarktového ložiska a ejekční frakcí levé srdeční komory hodnocené magnetickou rezonancí

[26]. Morrow et al uvádějí, že hodnota BNP > 80 pg/ml při přijetí u pacientů s NSTEMI znamená vyšší riziko krátkodobé i dlouhodobé mortality (mortalita 7. den 2,5 % vs 0,7 %, $p < 0,001$ a po 6 měsících 8,4 % vs 1,8 %, $p < 0,001$) a 5krát vyšší riziko rozvoje srdečního selhání. Pacienti se zvýšeným BNP > 80 pg/ml profitovali z časné invazivního terapeutického přístupu (graf 1) [27].

Ganovská et al prokázali na skupině více než tisíce pacientů se STEMI, že nízká hodnota BNP < 200 pg/ml odebraná 24 hod po vzniku bolesti predikuje velmi dobrý klinický průběh (outcome) a že je bezpečné časné propuštění těchto pacientů po 48 hod hospitalizace [28].

C-reaktivní protein

C-reaktivní protein (CRP) patří do skupiny proteinů akutní fáze. Po ischemickém infarktu myokardu dochází k rozvoji lokální i celkové zánětlivé reakce, v infarktovém ložisku dochází k expresi zejména interleukinu 6, která následně stimuluje produkci CRP v hepatocytech. CRP aktivuje klasickou cestou komplement, a tím se podílí na lýze a odstranění poškozených myokardiálních buněk. Některé experimentální práce dokládají, že nepřiměřená zánětlivá reakce by se mohla podílet právě komplementem zprostředkovanou zánětlivou reakcí na zvětšení infarktového ložiska a následné remodelaci levé komory. Hladina CRP stoupá za 6 hod a dosahuje vrcholu za 48 hod po akutním podnětu, biologický poločas CRP je asi 20 hod. Maximální hodnoty u pacientů se STEMI léčených konzervativně se pohybovaly v rozmezí 20–250 mg/l, u pacientů se STEMI přední stěny léčených primární PCI byl dokumentován medián vrcholové hodnoty CRP 79 mg/l [29].

U pacientů s IM a elevací CRP je vždy třeba diferenciatně diagnosticky zvažovat možnost komplikace bakteriální infekcí, zejména ve skupině pacientů na umělé plicní ventilaci, po kardiopulmonální resuscitaci a v kardiogenním šoku. Opakované stanovení a nárůst CRP v době za jeho předpokládaným vrcholem společně s možnými známkami infekce může napomoci při časné zahájení antibiotické terapie [30–32].

U pacientů s NSTEMI jsou vstupní hodnoty CRP > 10 mg/l spojeny s vyšší dlouhodobou mortalitou. U pacientů

se STEMI léčených primární PCI maximální hodnota CRP > 79 mg/l předpovídala negativní remodelaci levé komory. Ve smíšené kohortě pacientů se STEMI/NSTEMI léčených převážně intervenčně hodnoty CRP > 22 mg/l zvyšovaly prediktivní hodnotu klinického GRACE skóre [33]. Morrow et al uvádějí v souboru pacientů s nestabilní anginou pectoris a non-Q infarktem myokardu při negativitě troponinu a CRP > 15,5 mg/l 14denní mortalitu 5,8 %, kdežto u pacientů pod uvedenou cut-off hodnotou CRP byla mortalita pouze 0,36 %. Pro pacienty s pozitivním troponinem i CRP byla mortalita nejvyšší (9,1 %) [34].

Zánětlivá reakce u pacientů s AKS je dlouhodobě intenzivně studována jako možný terapeutický cíl. Tyto práce vedly k provedení randomizovaného klinického hodnocení, které zkoumalo vliv podání losmapimodu na jejich prognózu. Losmapimod je inhibitor p38 mitogen-aktivované proteinkinázy, která se podílí na spouštění zánětlivé reakce. Celkem bylo vyhodnoceno 3 503 pacientů s akutním IM a bohužel časné zablokování zánětlivé reakce losmapimodem nemělo žádný vliv na výskyt kombinovaného kardiovaskulární end-pointu [35].

Protein vážící se na mastné kyseliny srdečního typu

Protein vážící se na mastné kyseliny srdečního typu (heart fatty acid binding protein – H-FABP) je protein o nízké molekulové hmotnosti. Ve vysoké koncentraci se nachází v cytoplasmě kardiomyocytů a při myokardiálním poškození dochází k jeho uvolnění do systémové cirkulace. Vrchol koncentrace H-FABP v krvi je detekovatelný 3–4 hod po ischemickém infarktu, a proto byl studován jeho možný diagnostický přínos.

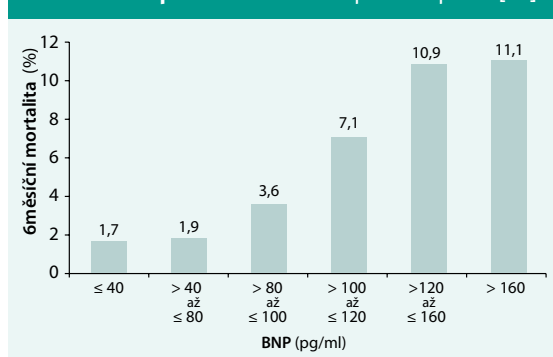
Bhakti et al uvádějí pro diagnostiku AKS cut-off hodnotu H-FABP > 5,09 ng/ml se senzitivitou 85 % a specificitou 88 %. Pro cut-off hodnotu hs-troponinu T 14 pg/ml pak uvádějí senzitivitu 94 % a specificitu 62 %. Pro kombinaci obou biomarkerů pak senzitivita činí 100 % a specificita 89 %. Tento biomarker by mohl být užitečný v rámci diferenciální diagnostiky zvýšeného troponinu, protože zvýšená hodnota H-FABP zvyšuje pravděpodobnost probíhající akutní ischemie [36].

Prognostický význam H-FABP byl zkoumán v rámci AKS i rehospitalizací pro srdeční selhání. Dle Matsumoto et al měli pacienti v rekonvalescenční fázi po IM s hodnotou H-FABP > 6,08 ng/ml signifikantně vyšší 5letou mortalitu (18,3 % vs 3,8 %, $p < 0,001$) i riziko rehospitalizací pro srdeční selhání do 5 let po infarktu (10,3 % vs 2,3 %, $p < 0,0001$). Medián odběru krve po infarktu byl v této skupině pacientů 20 dnů [37].

S těhotenstvím asociovaný protein A (PAPP-A)

S těhotenstvím asociovaný protein A (pregnancy associated plasma protein A PAPP-A) byl izolován v roce 1972 z krve těhotných žen a byl používán ke screeningu trizomií plodu. Nenachází se však pouze u těhotných žen, jak by se dalo usuzovat z jeho názvu, ale je in-

Graf 1. 6měsíční mortalita pacientů s AKS v závislosti na vstupní hodnotě BNP. Upraveno podle [26]



BNP – brain natriuretic peptid/mozkový natriuretický peptid

tenzivně zkoumán také v souvislosti s aterosklerózou. PAPP-A je zvýšeně exprimován v nestabilních aterosklerotických plátech.

Vyšší hodnota PAPP-A byla prokázána u pacientů s STEMI (medián 1,13 mIU/l) ve srovnání s pacienty s NSTEMI (0,9 mIU/l) a nestabilní anginou pectoris (0,84 mIU/l) [38].

Prognostický význam zkoumali von Haehling et al v souboru 2 568 pacientů s bolestmi na hrudi. Při hodnotě PAPP-A > 34,6 mIU/l stanovené při přijetí do nemocnice měli pacienti významně vyšší riziko kardiovaskulárních komplikací v následujících 90 dnech (reinfarkt, ischemická mozková příhoda, trombóza ve stentu, kardiovaskulární mortalita) [39].

CD146

Transmembránový receptor zvaný CD146 patří do superodiny imunoglobulinů a je součástí endoteliálních junkčních spojů. Tím podporuje vzájemnou adhezi a komunikaci buněk endotelu [40]. Solubilní forma CD146 (sCD146) je endoteliálním biomarkerem systémové kongesce, plazmatická koncentrace se zvyšuje u pacientů s intravaskulárním městnáním.

CD146 hraje má rovněž význam při angiogenezi [41]. Význam tohoto markeru byl také zkoumán u pacientů s idiopatickými střevními záněty, chronickou obstrukční plicní chorobou a některými malignitami [42].

Gayat et al prokázali na skupině 391 pacientů, že CD146 koreluje, podobně jako NT-proBNP, s tíží akutního srdečního selhání. Výsledky této práce naznačují, že význam CD146 by mohl spočívat v upřesnění diagnózy akutního srdečního selhání ve skupině pacientů, u nichž se hodnota NT-proBNP nachází v tzv. šedé zóně (dolní hranice šedé zóny je pro NT-proBNP 300 pg/ml, horní hranice závisí na věku – 450–1 800 pg/ml) [43]. Podobně u pacientů s akutním IM další práce potvrdila korelaci sérové hladiny CD146 s plicní kongescí, a to bez ohledu na velikost ischemického ložiska myokardu [44].

Cystatin C

Cystatin C je sérový protein, který je syntetizován všemi jadernými buňkami včetně kardiomyocytů. Jeho fyziologické

funkcí je inhibice lyzozomálních proteáz a je zřejmě nejdůležitějším extracelulárním inhibitorem cysteinových proteáz (enzymů, které se podílejí na degradaci extracelulárních proteinů). Inhibicí lyzozomálních cysteinových proteáz při ischemickém poškození myokardu tak cystatin C chrání buňky proti exogenní hydrolyze. Cystatin C je plně filtrovatelný glomerulem a zcela se vstřebává a katabolizuje buňkami proximálního tubulu. Není secernován ledvinami a za fyziologických podmínek se nachází v moči množství v koncentraci menší než 120 µg/l. Při poklesu glomerulární filtrace klesá množství cystatinu C, které je filtrováno a následně metabolizováno tubulárními buňkami, a tím stoupá jeho sérová koncentrace. Proto je využíván jako biomarker detekce renálního poškození a odhadu glomerulární filtrace.

V experimentální práci na myších bylo prokázáno, že se v ischemické tkáni myokardu hromadí cystatin C, zároveň se v této ischemické oblasti snižuje aktivita katepsinu B a zvyšuje množství kolagenu a fibronektinu [45].

Zdá se, že cystatin C také hraje významnou roli v procesu aterosklerózy, a tak může ovlivňovat prognózu pacientů s AKS i po propuštění z nemocnice. V aterosklerotických plátech byla totiž prokázána nízká hladina cystatinu C ve srovnání s normálními cévami, z čehož plyne, že v aterosklerotických cévách probíhá výraznější extracelulární proteolytická aktivita [46]. Význam cystatinu C v případě AKS je prognostický. Zvýšená sérová hodnota cystatinu C predikuje zvýšenou roční kardiovaskulární mortalitu, navíc pacienti s hodnotou cystatinu C > 1,25 mg/l mají více než 2násobnou 35měsíční mortalitu [47]. Pacienti s mírným až středním postižením renálních funkcí (GFR ≤ 90 ml/min/1,73 m²) a zvýšeným cystatinem C > 849,0 ng/ml mají vyšší riziko celkové mortality, reinfarktu a koronární revaskularizace [48].

Neutrofilní, s gelatinázou asociovaný lipokalin

Neutrofilní, s gelatinázou asociovaný lipokalin (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) je protein akutní fáze, který se podílí na antibakteriální imunitě. Jeho důležitou funkcí je tvorba komplexu s matrix metaloproteázou 9

Graf 2. Dlouhodobá celková mortalita u NSTEMI podle hodnoty NGAL. Upraveno podle [51]



NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin/neutrofilní, s gelatinázou asociovaný lipokalin NSTEMI – non-ST segment elevation myocardial infarction/infarkt myokardu bez elevací úseku ST

(MMP9), čímž zpomaluje její inaktivaci tkáňovými inhibitory metaloproteinázy (TIMP1), a vede tak k delšímu účinku její proteolytické aktivity. MMP9 se podílí na degradaci kolagenu a v průběhu hojení infarktového ložiska se tak podílí na degradaci extracelulární matrix [49,50].

Plazmatický NGAL je volně filtrován přes glomerulární membránu a v proximálním tubulu je kompletně reabsorbován pomocí endocytózy. Detekce NGAL v moči je možná při poškození proximálního tubulu nebo při jeho zvýšené produkci a sekreci ve vzestupném raménku Henleovy kličky a sběrných kanálcích. Ke zvýšení koncentrace NGAL v krvi i moči dochází již 2 hod po poškození ledvin a předchází zvýšení koncentrace kreatininu o 12–24 hod. Ke zvýšené expresi NGAL dochází u pacientů s akutním IM. Lze jej považovat za aktivní mediátor postischemického zánětu a remodelační reakce. Jeho aktivita v infarktové zóně, ale i v okolní neischemické tkáni je vyšší. Souběžně s tím narůstá ve srovnání se zdravými jedinci i jeho sérová hladina.

Pacienti se STEMI léčení primární PCI, kteří měli hodnotu NGAL > 170 µg/l, měli signifikantně vyšší mortalitu ve srovnání s pacienty s hodnotou NGAL pod touto hranicí (graf 2). Kombinace zvýšené hodnoty NGAL > 170 µg/l a současně CRP > 10 mg/l jsou spojeny se signifikantně zvýšenou dlouhodobou mortalitou [51].

Kopeptin

Kopeptin neboli C-terminální provazopresin je terminálním fragmentem prohormonu pro vazopresin. Vazopresin je secernován hypofýzou a zvyšuje periferní cévní rezistenci a vstřebávání vody v ledvinách. Vazopresin je z cirkulace rychle eliminován v průběhu minut, kdežto kopeptin zůstává v krvi stabilní několik dnů, a můžeme jej tedy snadno měřit místo vazopresinu.

Kopeptin tak odráží míru endoteliální zátěže u různých stavů včetně akutního koronárního syndromu. Hodnota kopeptinu je nejvyšší u pacientů s AIM při přijetí do nemocnice. V ESC guidelines z roku 2015 se doporučuje kopeptin jako možná alternativa k diagnostice infarktu myokardu, pokud není k dispozici srdeční troponin. Velmi vysoká negativní prediktivní hodnota pro AKS v případě negativity troponinu i kopeptinu současně (rule out u kopeptinu < 10 pmol/l) může být výhodná při rozhodování o hospitalizaci pacientů [2].

Pomocí kopeptinu dokážeme také stratifikovat pacienty s AKS a horší prognózou (mortalita, rozvoj srdečního selhání). Výhodná se jeví pak kombinace s troponinem či NT-proBNP [52]. Voors et al pak uvádějí, že pro odhad mortality u pacientů s AKS je kopeptin senzitivnější i specifitější než BNP (senzitivita 67,7 % vs 50,0 %, specifita 82,5 % vs 79,2 %) [53].

Midregionální adrenomedulin

Midregionální adrenomedulin (mid-regional-proadrenomedullin – MRproADM) je stabilní peptid prohormonu pro adrenomedulin. Poprvé byl izolován z tkáně lidského feochromocytomu. Adrenomedulin vede k vazodilataci, snížení krevního tlaku, zvýšení srdečního výdeje

a exkreci sodíku zvýšením glomerulární filtrace. Z patologických stavů byla zvýšená hodnota MRproADM prokázána u akutního infarktu myokardu a srdečního selhání a u obou těchto onemocnění byl prokázán jeho prognostický význam [54].

Ve skupině 983 pacientů s IM byl MRproADM stanoven 3.–5. den. Zvýšená hodnota MRproADM byla mimo NT-proBNP nezávislým prediktorem mortality nebo srdečního selhání během až 3letého sledování [55].

Tzikas et al ve skupině 1 386 pacientů s bolestí na hrudi prokázali, že zvýšená hodnota MRproADM je nezávislým prediktorem rizika úmrtí nebo infarktu myokardu, a to ke klinickému skórovacímu systému GRACE [56].

Růstový diferenciační faktor 15

Růstový diferenciační faktor 15 (growth differentiation factor 15 – GDF15) je protein patřící do superrodiny TGFβ (transforming growth factor β). V malém množství se GDF15 fyziologicky vyskytuje ve většině tkání. Inhibuje proliferaci a migraci buněk hladké svaloviny a endoteliálních buněk a má protizánětlivý efekt. Hodnota GDF15 se zvyšuje jako odpověď na zánětlivé poškození tkání, zejména po stimulaci IL1, TNFα a TGFβ. GDF15 pak inhibuje aktivaci makrofágů, a tím i probíhající zánět [57].

Nízká hodnota GDF15 je běžná u pacientů s aterosklerózou [58]. Zvýšené množství bylo prokázáno u pacientů s melanomem, kolorektálním karcinomem nebo karcinomem pankreatu, prostaty a prsu.

Prognostický význam GDF15 je intenzivně studován u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Jeho zvýšená plazmatická hladina je prediktorem zvýšeného rizika infarktu a mortality [59].

Z práce Hangströma et al plyne, že pacienti s IM a hodnotou GDF15 > 2 219 ng/l mají 4krát vyšší riziko kardiovaskulární mortality než pacienti s hodnotou < 1 145 ng/l [60].

Podobně i Wollert et al ve skupině pacientů s NSTEMI určili pacienty s GDF15 > 1 800 ng/l jako vysoce rizikové, kteří profitují z invazivní koronární revaskularizace ve srovnání s konzervativním postupem [61].

Závěr

Biomarkery jsou nedílnou součástí klinické praxe, ale i výzkumu v oblasti kardiovaskulárních onemocnění a akutního IM. Použití troponinů má nezastupitelnou roli v managementu pacientů s bolestí na hrudi a v diagnostice akutního IM. V dnešní době používání vysoce senzitivních kitů pro troponin již stanovování myoglobinu ze důvodu časného zachytu infarktu myokardu nemá klinický význam. Není ani nutno spolu s hs-troponinem stanovovat MB frakci kreatinkinázy. Nadějným biomarkerem v rámci diagnostiky AKS je jistě kopeptin, který spolu s troponinem vykazuje slibné výsledky pro rule out protokoly u AKS. K časné identifikaci vysoce rizikových pacientů po IM by mohly pomoci další biomarkery, nicméně pro jejich zavedení do klinické praxe jsou nutné prospektivní studie, které kriticky zhodnotí jejich reálný přínos pro vedení terapie.

Literatura

1. Steg G, James SK, Atar D et al. STEMI – ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2569–2619. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215>>.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016; 37(3): 267–315. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>>.
3. Tousek P, Tousek F, Horak D et al. The incidence and outcomes of acute coronary syndrome in a central European country: results of the CZECH-2 registry. *Int J Cardiol* 2014; 173(2): 204–208. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.02.013>>.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2012; 126(16): 2020–2035. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e31826e1058>>.
5. Widimský P, Rokyta R, Hlinomaz O et al. Summary of the 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* 2016; 58(1): e4–e28. Dostupné z WWW: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865016000059>>.
6. Wu AH, Lu QA, Todd J et al. Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem* 2009; 55(1): 52–58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2008.107391>>.
7. Vasile VC, Saenger AK, Kroning JM et al. Biological and analytical variability of novel high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010; 56(7): 1086–1090. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2009.140616>>.
8. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K et al. Analytical Validation of a High-Sensitivity Cardiac Troponin T Assay. *Clin Chem* 2010; 56(2): 254–261. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2009.132654>>.
9. Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L et al. Validation of presentation and 3 h high-sensitivity troponin to rule-in and rule-out acute myocardial infarction. *Heart* 2016; 102(16): 1270–1278. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308505>>.
10. Mueller C, Giannitsis E, Christ M et al. Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med* 2016; 68(1): 76–87.e4. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2015.11.013>>.
11. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ* 2015; 187(8): E243–E252. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.141349>>.
12. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124(2): 136–145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023937>>.
13. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33(18): 2252–2257.
14. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115(13): e356–e375. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182882>>.
15. Hallén J, Buser P, Schwitzer J et al. Relation of Cardiac Troponin I Measurements at 24 and 48 Hours to Magnetic Resonance-Determined Infarct Size in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104(11): 1472–1477. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.019>>.
16. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016; 4(10): 194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/atm.2016.05.19>>.
17. Collinson PO, Stubbs PJ, Kessler AC et al. Multicentre evaluation of the diagnostic value of cardiac troponin T, CK-MB mass, and myoglobin for assessing patients with suspected acute coronary syndromes in routine clinical practice. *Heart* 2003; 89(3): 280–286.
18. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjöld A et al. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148(4): 574–581.
19. Anfous K, Veksler V, Mateo P et al. Mitochondrial creatine kinase isoform expression does not correlate with its mode of action. *Biochem J* 1997; 322(Pt 1): 73–78.
20. Santos ES, Baltar VT, Pereira MP et al. Comparison between cardiac troponin I and CK-MB mass in acute coronary syndrome without ST elevation. *Arg Bras Cardiol* 2011; 96(3): 179–187.
21. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(3): 267–315. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>>.
22. Savonitto S, Granger CB, Ardissino D et al. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(1): 22–29.
23. Cavallini C, Savonitto S, Violini R et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005; 26(15): 1494–1498.
24. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129–2200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>>. Erratum in Erratum [*Eur Heart J* 2016].
25. Riezebos RK, Laarman GJ, Tijssen JG et al. The value of N-terminal proB-type natriuretic peptide for early identification of myocardial infarction in patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(8): 1359–1365. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2011.213>>.
26. Mayr A, Mair J, Schocke M et al. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol* 2011; 147(1): 118–123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.537>>.
27. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(8): 1264–1272. Erratum in *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(10): 1852.
28. Ganovska E, Arrigo M, Helanova K et al. Natriuretic peptides in addition to Zwolle score to enhance safe and early discharge after acute myocardial infarction: A prospective observational cohort study. *Int J Cardiol* 2016; 215: 527–531. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.148>>.
29. Kubková L, Špinar K, Pávková Goldbergová M et al. Zánětlivá reakce a význam C-reaktivního proteinu u pacientů s akutním koronárním syndromem. *Vnitř Lék* 2013; 59(11): 981–988.
30. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1805–1812.
31. Schneider HG, LAM QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology* 2007; 39(4): 383–390.
32. Parenica J, Jarkovsky J, Malaska J et al. Infectious Complications and Immune/Inflammatory Response in Cardiogenic Shock Patients: A Prospective Observational Study. *Shock* 2017; 47(2): 165–174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000756>>.
33. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF et al. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010; 31(3): 290–297. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp273>>.

34. Morrow DA, Rifai N, Antman EM et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(4): 1460–1465.
35. O'Donoghue ML, Glaser R, Cavender MA et al. Effect of Losmapimod on Cardiovascular Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(15): 1591–1599. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.3609>>.
36. Bhakti NG, Dharmik SP, Haridas N et al. Utility of Heart-type Fatty Acid Binding Protein as a New Biochemical Marker for the Early Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(1): BC22–BC24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2015/11006.5451>>.
37. Matsumoto S, Nakatani D, Sakata Y et al. Elevated serum heart-type fatty acid-binding protein in the convalescent stage predicts long-term outcome in patients surviving acute myocardial infarction. *Circ J* 2013; 77(4): 1026–1032.
38. Gururajan P, Gurumurthy P, Nayar P et al. Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) as an early marker for the diagnosis of acute coronary syndrome. *Indian Heart J* 2012; 64(2): 141–145. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0019-4832\(12\)60049-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0019-4832(12)60049-2)>.
39. von Haehling S, Doehner W, Jankowska E et al. Value of serum pregnancy-associated plasma protein A for predicting cardiovascular events among patients presenting with cardiac chest pain. *CMAJ* 2013; 185(7): E295–E303. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.110647>>.
40. Anfosso F, Bardin N, Francès V et al. Activation of human endothelial cells via S-endo-1 antigen (CD146) stimulates the tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase p125(FAK). *J Biol Chem* 1998; 273(41): 26852–26856.
41. Stalin J, Harhoury K, Hubert L et al. Soluble Melanoma Cell Adhesion Molecule (sMCAM/sCD146) Promotes Angiogenic Effects on Endothelial Progenitor Cells through Angiomin. *J Biol Chem* 2013; 288(13): 8991–9000. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M112.446518>>.
42. Bardin N, Reumaux D, Geboes K et al. Increased expression of CD146, a new marker of the endothelial junction in active inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(1): 16–21.
43. Gayat E, Caillard A, Laribi S et al. Soluble CD146, a new endothelial biomarker of acutely decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2015; 199: 241–247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.039>>.
44. Kubena P, Arrigo M, Parenica J et al. Plasma Levels of Soluble CD146 Reflect the Severity of Pulmonary Congestion Better Than Brain Natriuretic Peptide in Acute Coronary Syndrome. *Ann Lab Med* 2016; 36(4): 300–305. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3343/alm.2016.36.4.300>>.
45. Xie L, Terrand J, Xu B et al. Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation. *Cardiovasc Res* 2010; 87(4): 628–635. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvq138>>.
46. Liu J, Sukhova GK, Sun JS et al. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(8): 1359–1366.
47. Jernberg T, Lindahl B, James S et al. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004; 110(16): 2342–2348.
48. Brankovic M, Akkerhuis KM, Buljubasic N et al. Plasma cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in relation to coronary atherosclerosis on intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: Impact of kidney function (ATHEROREMO-IVUS study). *Atherosclerosis* 2016; 254: 20–27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.016>>.
49. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L et al. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001; 276(40): 37258–37265.
50. Helanova K, Parenica J, Dlouhy V et al. Význam biomarkerů NGAL a cystatinu C u kardiologických onemocnění. *Vnitř Lék* 2012; 58(4): 286–290.
51. Lindberg S, Pedersen SH, Mogelvang R et al. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(4): 339–345. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.017>>.
52. Schurtz G, Lamblin N, Bauters C et al. Copeptin in acute coronary syndromes and heart failure management: State of the art and future directions. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 108(6–7): 398–407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2015.04.002>>.
53. Voors AA, von Haehling S, Anker SD et al. C-terminal pro-atrial natriuretic peptide (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J* 2009; 30(10): 1187–1194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp098>>.
54. Wild PS, Schnabel RB, Lubos E et al. Midregional proadrenomedullin for prediction of cardiovascular events in coronary artery disease: results from the AtheroGene study. *Clin Chem* 2012; 58(1): 226–236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2010.157842>>.
55. Khan SQ, O'Brien RJ, Struck J et al. Prognostic value of midregional pro-adrenomedullin in patients with acute myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(14): 1525–1532.
56. Tzikas S, Keller T, Ojeda FM et al. MR-proANP and MR-proADM for risk stratification of patients with acute chest pain. *Heart* 2013; 99(6): 388–395. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302956>>.
57. Ago T, Sadoshima J, GDF15, a cardioprotective TGF-beta superfamily protein. *Circ Res* 2006; 98(3): 294–297.
58. Globe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med* 2000; 342(18): 1350–1358.
59. Salvagno GC, Pavan C. Prognostic biomarkers in acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016; 4(13): 258. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/atm.2016.06.36>>.
60. Hangström E, James SK, Bertilsson M et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. *Eur Heart J* 2016; 37(16): 1325–1333. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv491>>.
61. Wollert KC, Kempf T, Peter T et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007; 115(8): 962–971.

MUDr. Petr Lokaj, Ph.D.

✉ alveus@seznam.cz

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 26. 5. 2017

Přijato po recenzi 6. 9. 2017