

**Průša R., Vajtr D., Kotaška K.**

---

# **Nové biomarkery ischemické choroby srdeční**

# Biomarkery ICHS:

- Nekróza
- Ischemie bez nekrózy
- Instabilita atherosklerotického plátu
- Aktivace trombocytů (ruptura plátu)
- Markery zánětu

# Adiponektin

- Marker metabolického syndromu
- Stabilní v séru (snadné stanovení)
- Long-term nutriční hormon (cytokin) produkován adipocyty

# Nekróza

- CK
- LD
- AST, mt AST
- Myoglobin
- Kardiální troponiny T a I
- Lehké řetězce myosinu
- Glykogen fosforyláza BB

# Ischemie bez nekrózy

- IMA
- Neesterifikované VMK
- H-FABP
- BNP, NT-proBNP

# Instabilita plátu (aktivita zánětu)

- Myeloperoxidáza
- PAPP-A
- Cholin
- MMP-9
- MMP-7
- Lp-PLA2
- PIGF 1 a 2

# Aktivace trombocytů (ruptura plátu)

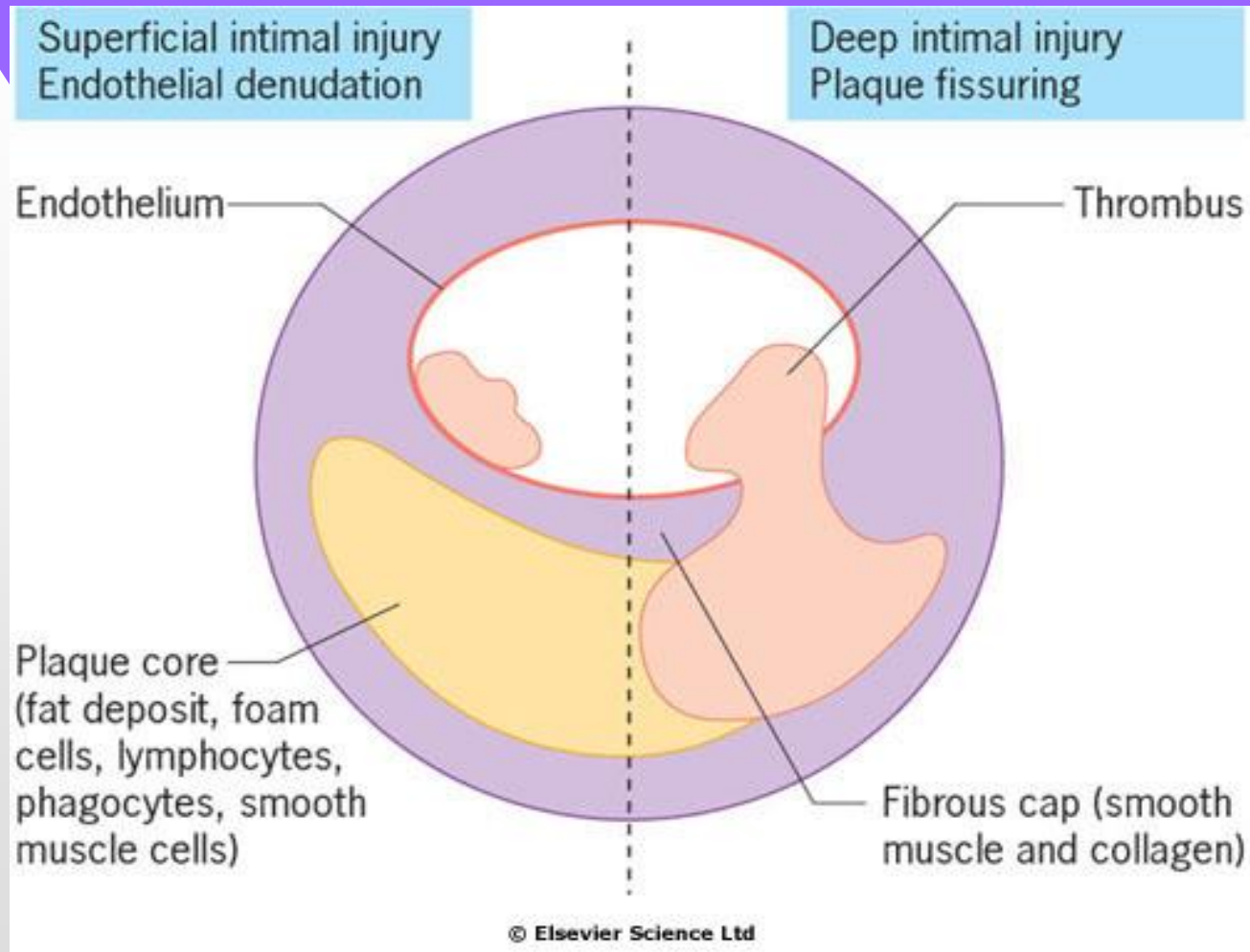
- s-CD40
- P-selektin
- PIGF 1 a 2
- CD63

# „Jemné“ markery zánětu

- hsCRP
- Adiponektin
- IL-6
- IL-10
- TNFalfa
- NF-kappa-B

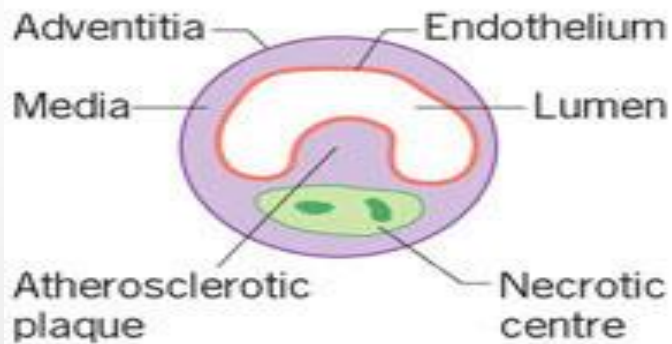


# Vývoj trombosy

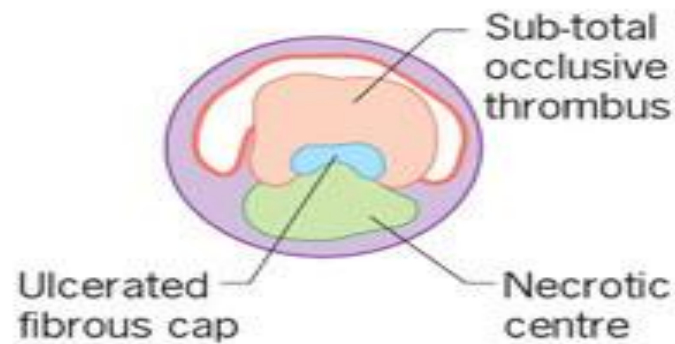


# Klinické syndromy

**Stable angina pectoris**

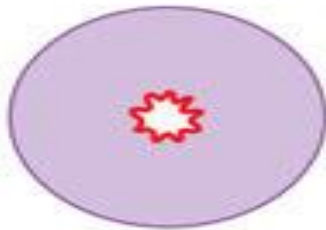


**Unstable angina pectoris**

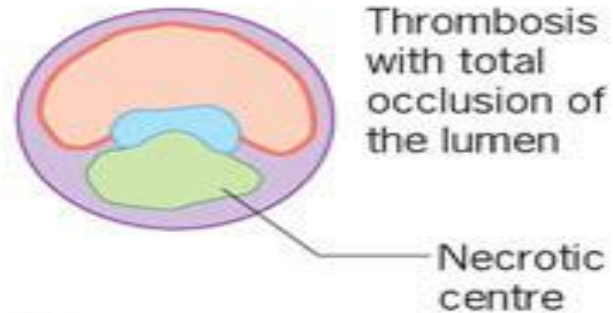


Biochemická diagnostika?

**Prinzmetal's angina**

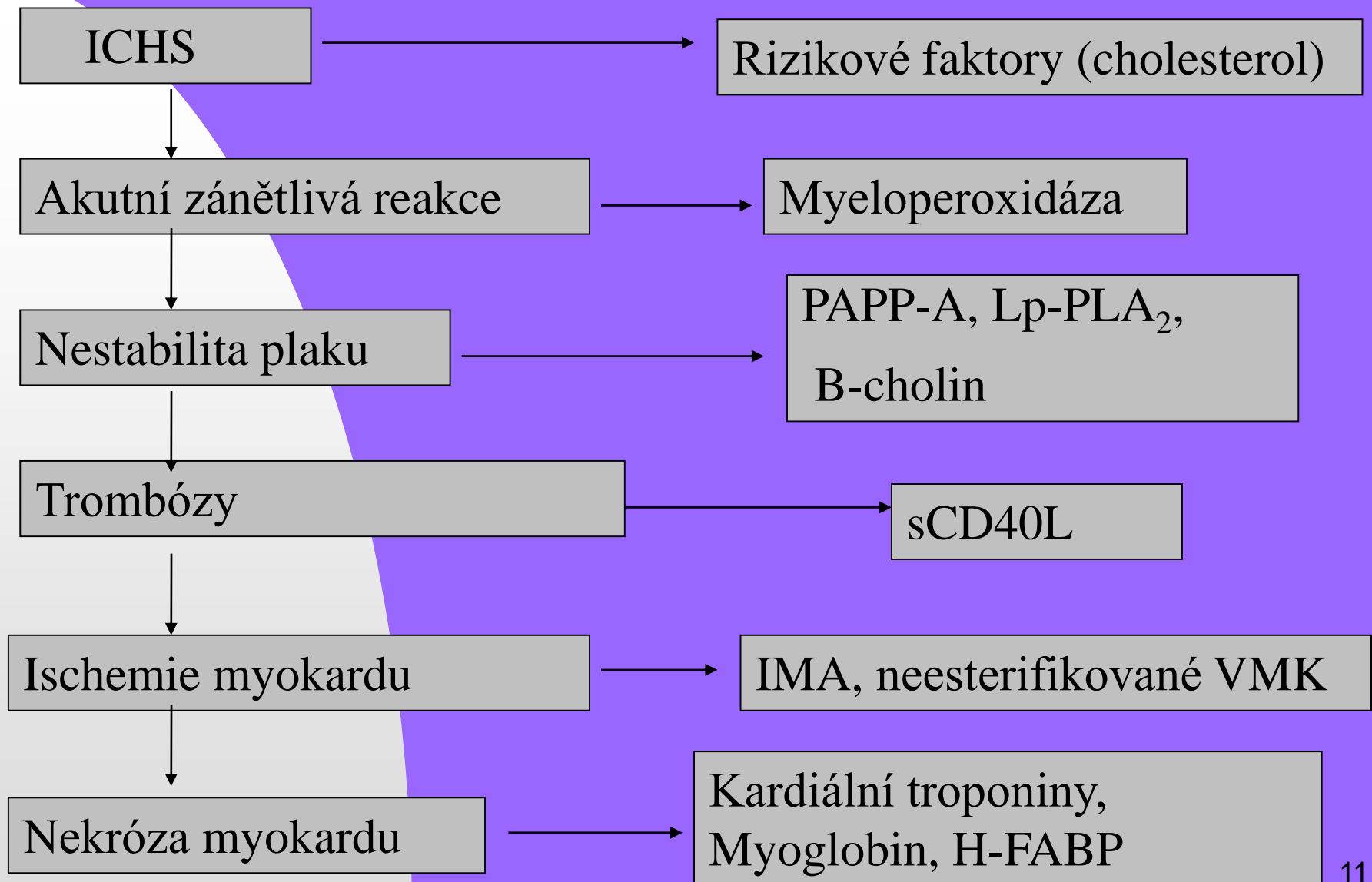


**Myocardial infarction**



cTnT  
cTnI

# Patofyziologická závislost mezi jednotlivými ukazateli rozvoje ICHS



# Kazuistiky v klinické praxi

- 65letý muž s anamnézou anginosních obtíží byl přijatý na JIP s bolestmi na hrudi trvající 30 minut bez odezvy na NTG spray. Po i.v. aplikaci nitrátů bolest ustoupila.
- Hladina troponinu v normě
- EKG záznam ukazuje sinusovou tachykardií bez elevace či deprese ST segmentu
- Další postup, hospitalizovat / propustit?

# Klinické případy

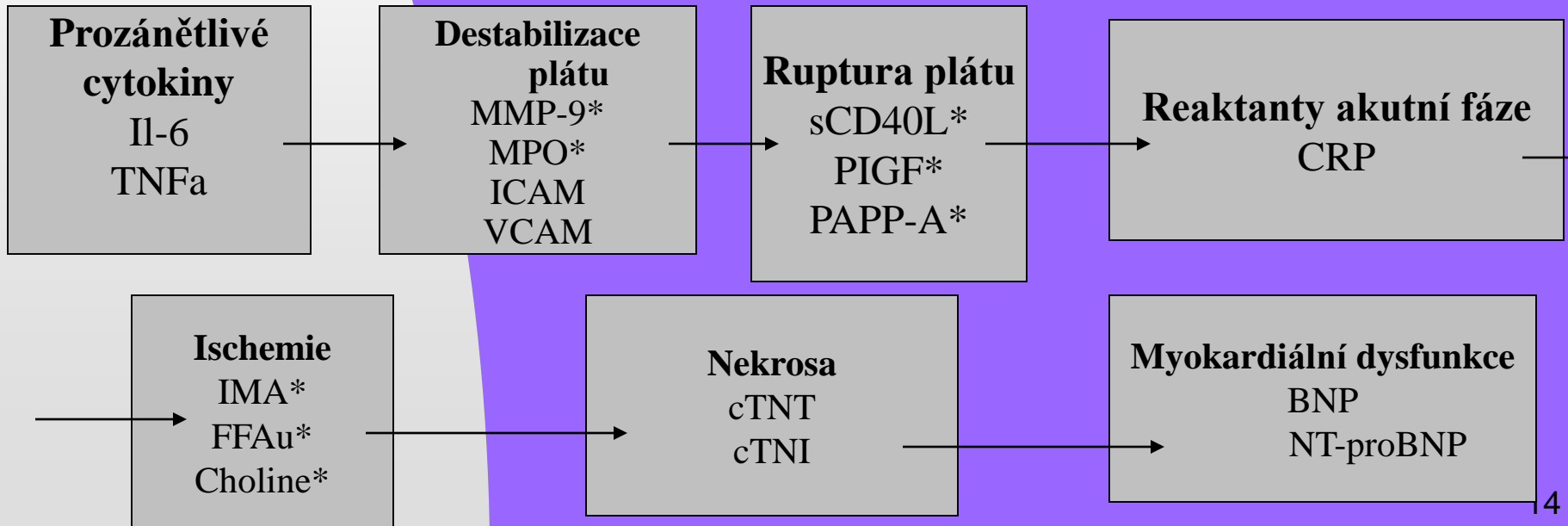
- Z milionů každoročních případů, je část pacientů suspektní s diagnosou akutního koronárního syndromu
- Normální hladiny troponinu nepředstavují málo rizikového pacienta
- Pokud je propuštění do domácí péče přijatelné, je hospitalizace zbytečně finančně náročná
- 1-2% propuštěných pacientů do domácí péče má diagnózu IM
- Je otázka, jak identifikovat rizikového pacienta?

# Cévní zánětlivá reakce

## Atherosclerosis Timeline

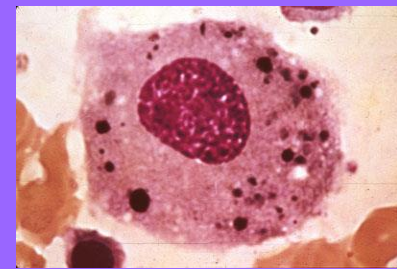


Adapted from Pepine CJ. *Am J Cardiol.* 1998;82(suppl 10A):23S-27S.

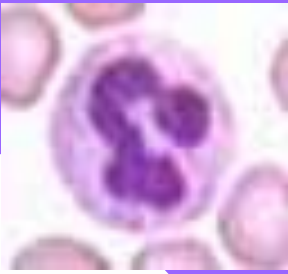




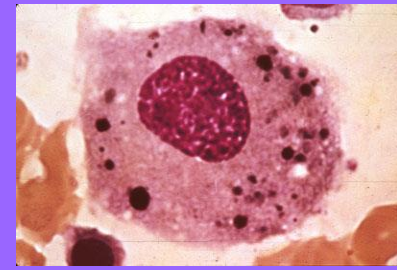
# Myeloperoxidasa



- Hemoprotein uskladněný v azurofilních granulech PMN a makrofágů
- Uplatňuje se v oxidaci lipidů obsažených v částicích LDL
- Jedná se o buňky účastnící se transformace stabilních plátů na nestabilní charakterizované tenkou vazivovou blankou (čepičkou), které představují nebezpečí rozvoje ACS.
- Enzymové metody – stanovení aktivity sérové a leukocytární MPO u pacientů s ICHS
- U pacientů urgentního příjmu s bolestmi na hrudi bylo prokázáno zvyšující se riziko nepříznivého zvratu po 1M a po 6M se zvýšením MPO koncentrace



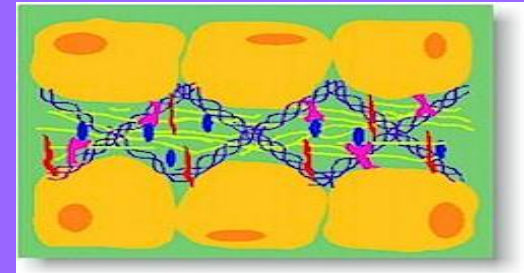
# Myeloperoxidasa



- MPO se podílí na zánětlivých procesech
- Aktivita neutrofilů není indukovaná ischemií, přestože je markerem nestability plátu
- Zvýšení MPO není specifické pro srdeční choroby
- Aktivace neutrofilů a makrofágů nastává při každém zánětlivém procesu nebo infiltrujícím onemocnění



# MMP-9

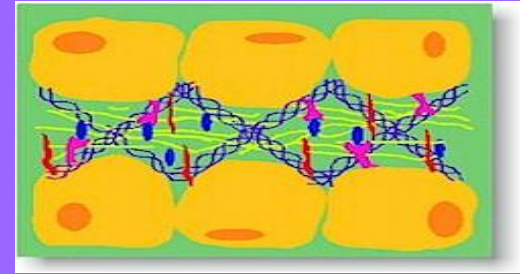


- Fysiologický regulátor ECM, přítomný prakticky ve všech tkáních
- TIMP je specifický endogenní inhibitor matrixových metaloproteinás



**Participují v procesech:**  
cévní remodelace  
instability plátu  
remodelace srdečních komor

# MMP-9



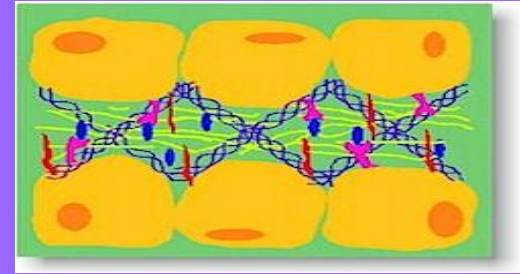
**NO**  
**Proteolytická aktivace**

**ProMMP-9**

**MMP-9**

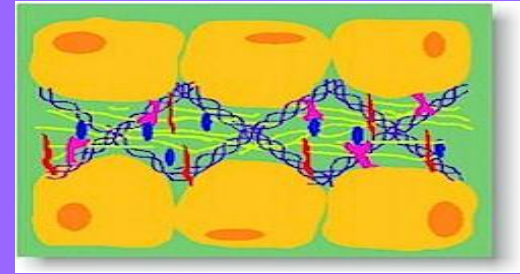
- Angiostatin
- Afinita kolagenu
- ICAM-1 interakce
- zvýšení IL1
- pokles IL2

# MMP-9



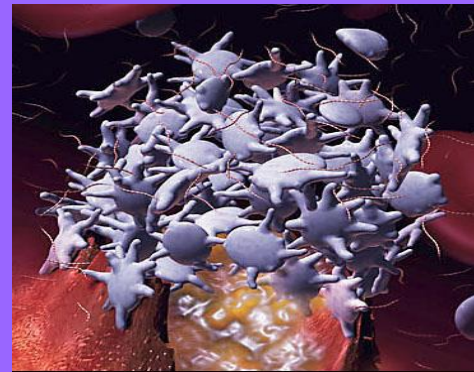
- MMP-9 je lokalizovaná na okraji plátu v místech, kde dochází k trhlinám
- Inhibice metaloproteinas může zastavit remodelaci srdečních komor po prodělaném infarktu
- Tento mechanismus inhibice se stává zajímavý z léčebného hlediska
- Produkce a syntesa metaloproteinas je nezbytná pro správný průběh reparativních procesů

# MMP-9



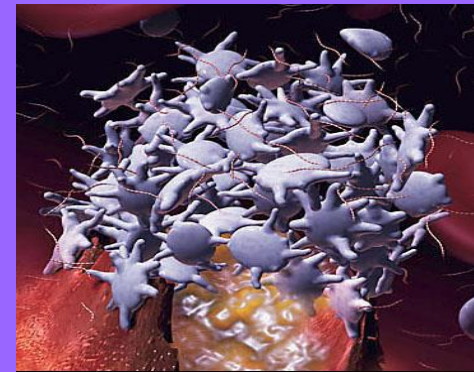
- Předpokládáme, že zvýšené koncentrace MMP a TIMP-1 mají vztah k zánětlivému procesu v aterosklerotických plátech, které jsou zodpovědné za rozsah a závažnost
- Hladiny MMP-9 a TIMP-1 ve venosní krvi v sinus coronarius byly zvýšené u ACS, oproti koncentraci v aortě, kde byly hladiny stejné jako u pacientů se stabilní anginou pectoris

# sCD40L



- Z aktivovaných krevních destiček
- Receptorový ligand je schopen spouštět zánětlivou reakci v cévním endotelu prostřednictvím sekrece cytokinů a chemokinů
- Zvýšená koncentrace sérového CD40L u zánětlivých onemocnění (autoimunitní on., roztroušené sklerozy, zánětlivých onemocnění střev, infarktu)
- Up-regulace po vazbě CD40L-CD40 může hrát roli spouštěče, iniciace ac.koronárního syndromu

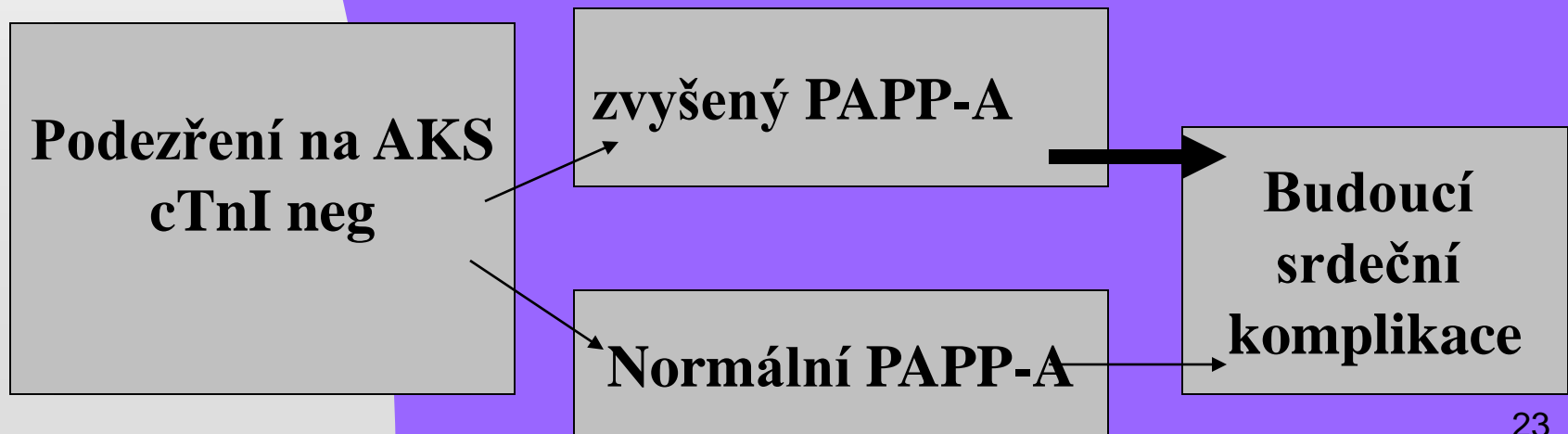
# sCD40L



- Zvýšení sérového sCD40L je asociováno se zvýšeným rizikem budoucích možných kardiálních komplikací
- Kombinace sCD40L a cTnI prokazuje rozvrstvení pacientů s MI a zemřelých (OPUS-TIMI16 trial)
- koncentrace sCD40L může identifikovat pacienty s nasrůstající nestabilitou plátu u diagnózy ac.koronárního sy. současně s dalšími markery ischemie myokardu

# PAPP-A

- Vysokomolekulární glykoprotein syntetizovaný buňkami syncytiotrofoblastu
- IGF – dependentní, hraje roli v narušení celistvosti ochranné blanky, čepičky ateromového plátu



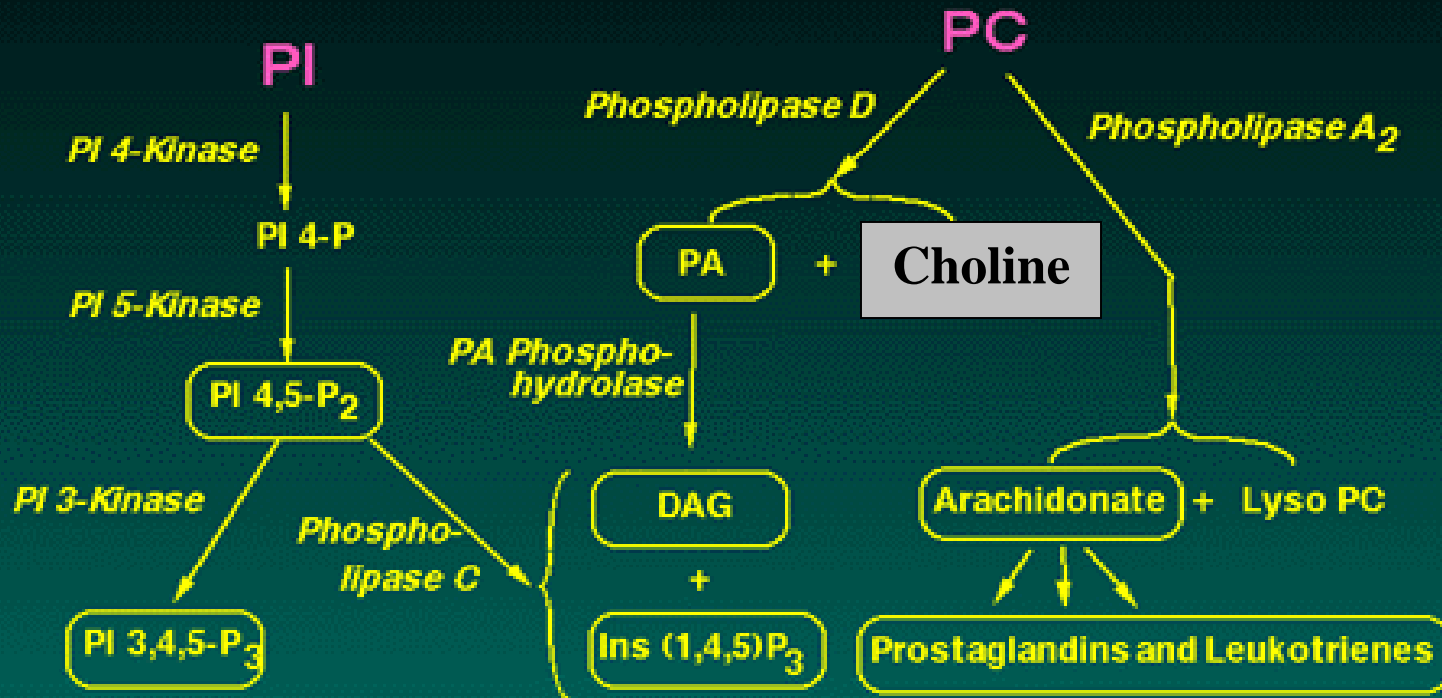
# PAPP-A

- Kinetika se ukázala být vysoce variabilní s nárůstem mezi 2- 30 hodinami po nástupu bolesti na hrudi
- U asymptomatických hyperlipidemických pacientů, je pozitivní korelace mezi PAPP-A a stupněm echogenity aterosklerotických plátů v karotidách



# Cholin

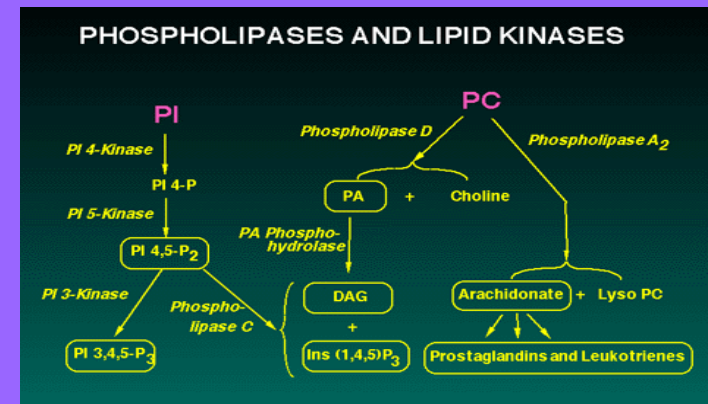
## PHOSPHOLIPASES AND LIPID KINASES



# Cholin

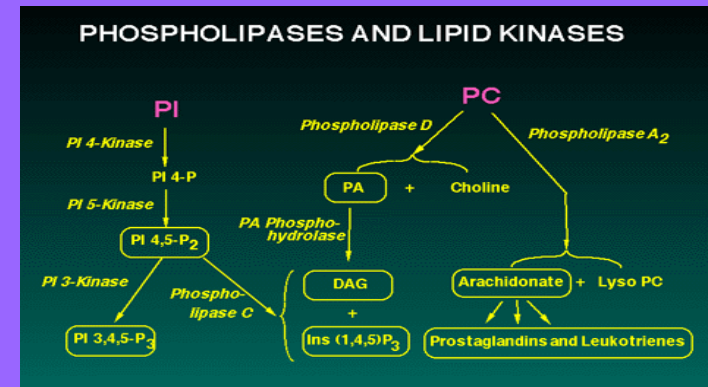
**B-cholin**

**P-cholin**



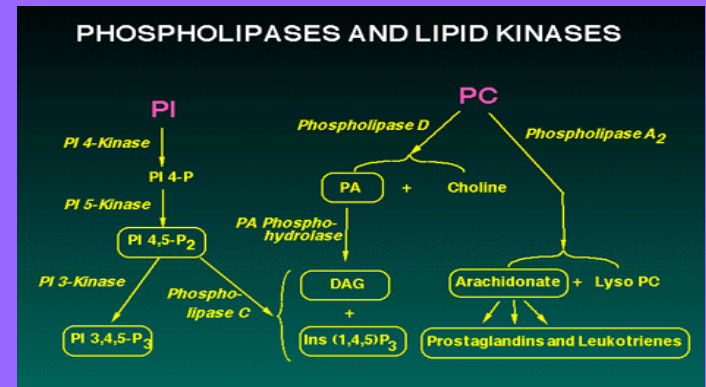
Aktivace trombocytů je klíčovým momentem v různých základních procesech destabilizace koronárního plátu

# Cholin



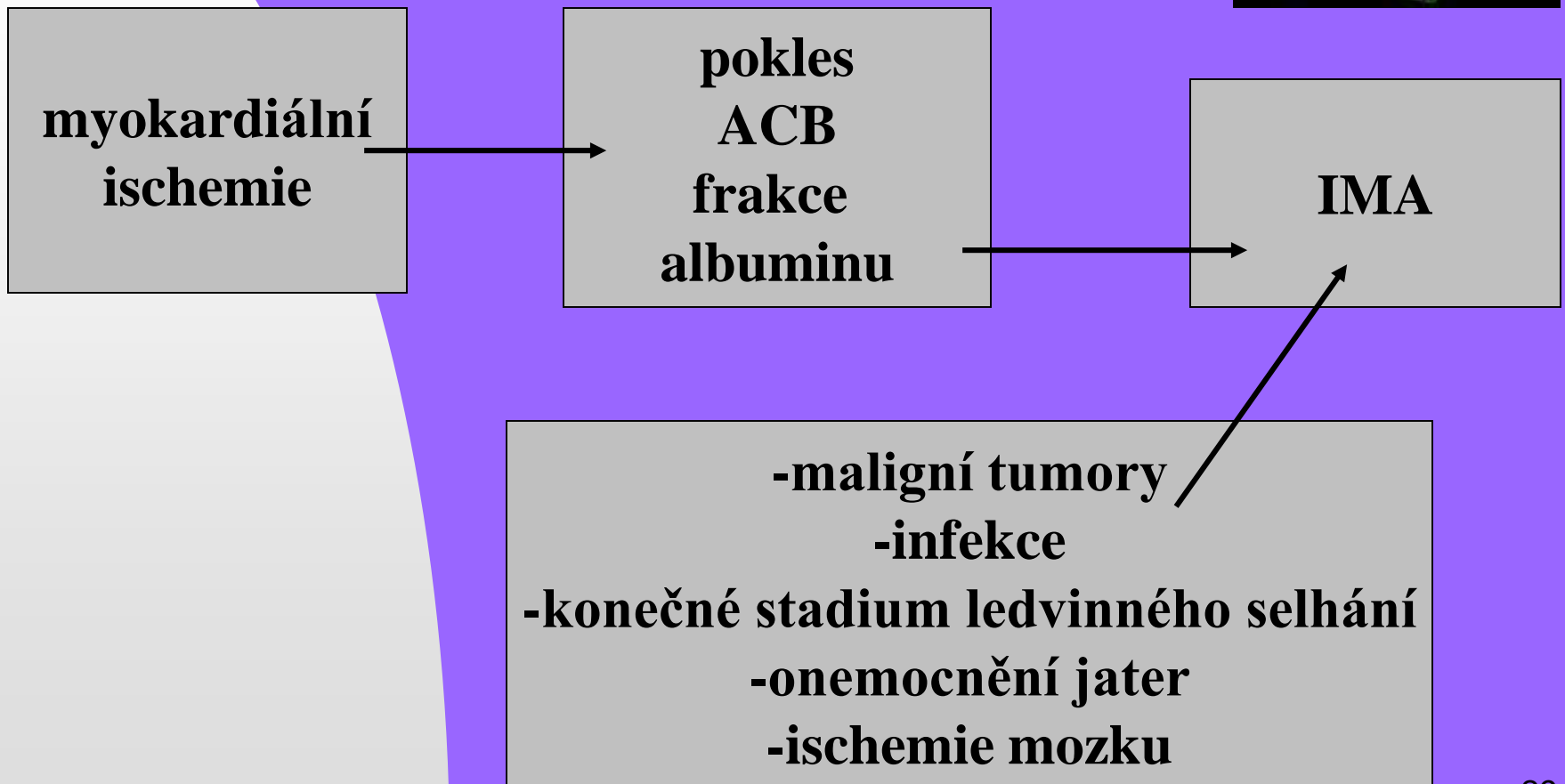
- B-cholin měřený při přijetí pacientů s podezřením na AKS ukazuje, že se jedná o významný prognostický faktor srdeční smrti, srdeční zástavy, srdečního selhání a arytmií
- Kombinace B-Cholinu se stanovením srdečních troponinů umožňuje určit nejvyšší riziko v porovnání s každým testem samostatně

# Cholin



- Vhodnost stanovení B-cholinu je podmíněno tím, že mnohé klíčové a zásadní kroky v buněčné infiltraci se promítají do intracelulárních změn
- P-cholin může být použit v identifikaci ischemického poškození membrán, cholin je uvolňovaný jako první do mezibuněčné tekutiny a odtud je vychytáván do krve
- B-cholin and P-cholin mohou být užitečné v časném rozdělení pacientů s podezřením na ACD

# Ischemií-modifikovaný albumin



# IMA



- Albumin cobalt vazebný test (ACB test) je používaný k předpovědi u kterých pacientů (kde byly hodnoty cTnI negativní nebo čerstvě přijatí) by mohly být hodnoty cTnI pozitivní nebo kde zůstane TnI negativní 6-24 hodin po stanovení
- sensitivita ACB testu byla 70% a specificita byla 80%

# IMA



- PTCA je in vivo model lehké přechodné ischemie myokardu
- IMA byl měřený po 30 min a 12 hodin po provedené angioplastice
- IMA bylo zvýšené u 18 z 19 pacientů podle počtu zavedených stentů a vytvořených suficientních kolaterál
- cTnT hladiny setrvaly na horní hranici referenčního intervalu

# IMA



- Koncentrace IMA měřené po DCCV pro fibrilaci síní se zvyšují úměrně přechodné ischemii myokardu
- Sensitivita IMA svědčící pro ischemický původ bolestí na hrudi byla 82%, specifita 46%
- Kombinace IMA, EKG a cTnT identifikuje 95% pacientů s ischemickým původem bolestí na hrudi



# IMA



**Positivní výsledek IMA u ne-kardiálních pacientů**

Klinické podmínky  
pro přijetí pacienta

?

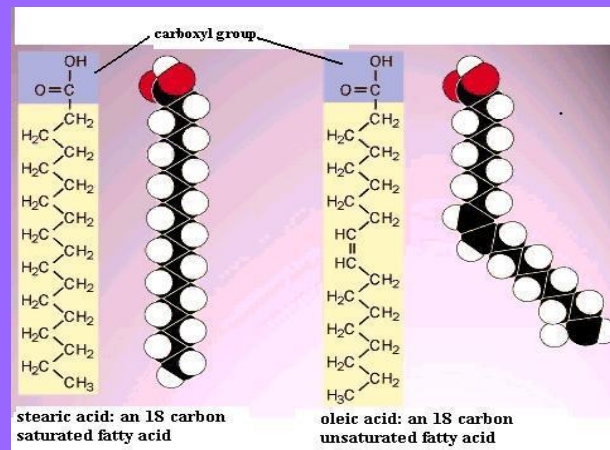
Nezávažné  
Propuštění pacienta

# IMA

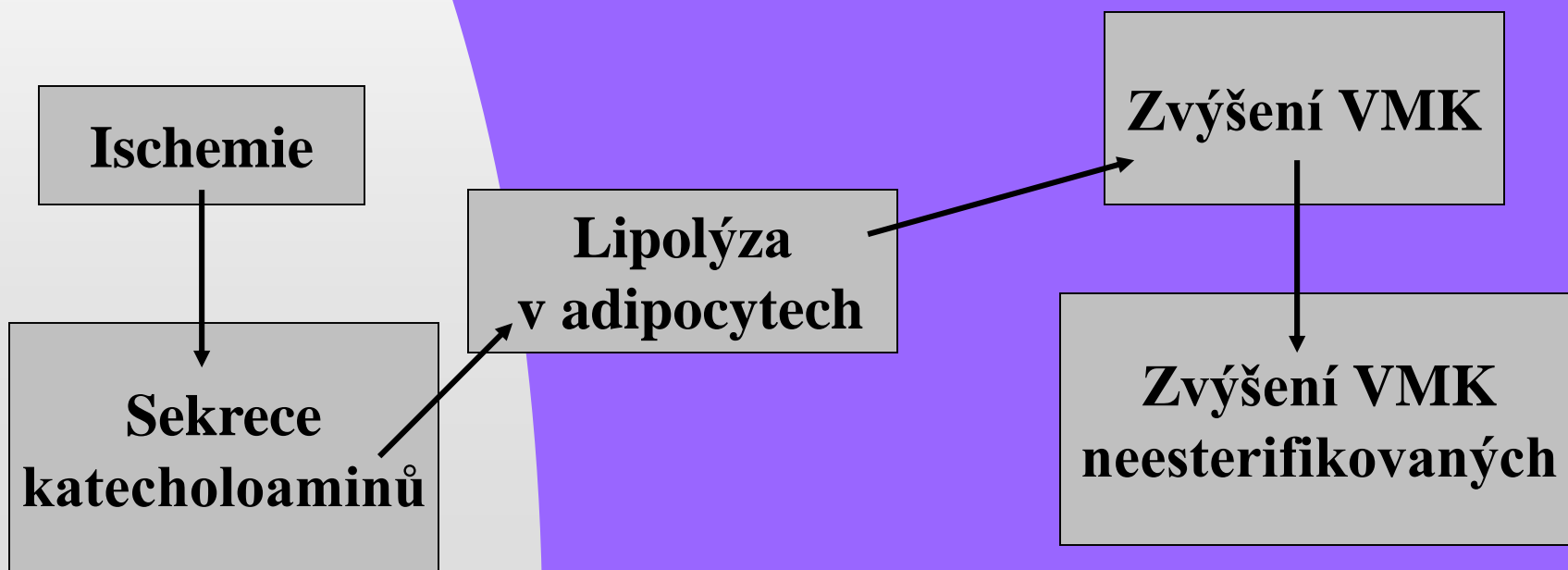


- Stanovení musí být zařazeno v rozhodovacím algoritmu
- Nejlepší očekávaný přínos testu má být u ACD s negativními markery nekrosy a negativním EKG záznamem

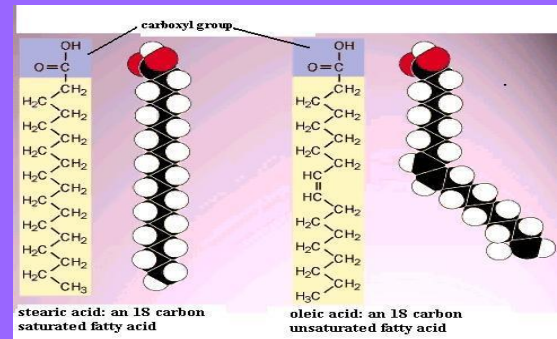
# Neesterifikované VMK



- VMK vypovídají citlivě o patofysiologii ICHS



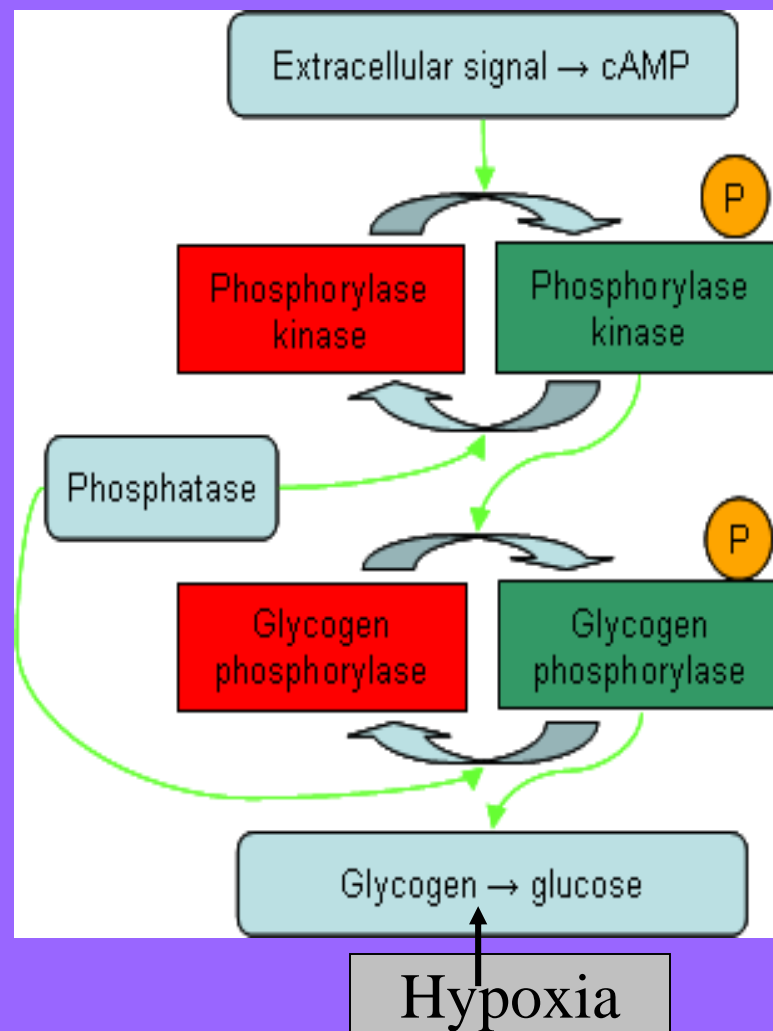
# Neesterifikované VMK



- U pacientů s ischemickými příznaky monitorování VMK představuje časný průkaz kardiální ischemie
- VMK nejsou přímo úměrné jen ruptuře atherosklerotického plátu, ale zvyšují se při jakékoli příčině kardiální ischemie (sepsy, užití kokainu, kardiální kontuze)

# Glykogen fosforylaza Isoenzym BB

- GPBB není markerem myokardiální ischemie
- Je uvolněn do 2-4 hodin po nástupu poškození myokardu a je ukazatelem ireverzibilního poškození
- S nástupem tkáňové hypoxie je GPBB konvertován na solubilní formu
- (glykogenolýza a zvýšená propustnost membrán)



# PIGF - růstové faktory

- PIGF – jsou silné chemoatraktanty pro monocyty
- PIGF-1, PIGF-2 jsou součástí zánětlivých procesů (aterosklerosa)
- PIGF- ukazatel nestability plátu
- Inhibice PIGF může potlačit nestabilitu plátu (terapeutické využití)
- PIGF – diagnostický i prognostický marker (marker rizika) Plasmatické hladiny PIGF – nezávislý biomarker u pacientů s AKS
- Plasmatické hladiny PIGF jsou zvýšené nezávisle na koncentraci kardiálních troponinů

# Souhrn poznatků o biomarkerech ICHS

Typ onemocnění	Biomarker	Význam	Problémy
Infarkt myokardu	IMA  Neesterifikované VMK	Stratifikace rizika u pacientů s bolestí hrudi Vyloučení ACS při negativním EKG a markerech nekrózy  Indikátor časně srdeční ischemie	Nízká specifita, problém falešné positivity (pozitivní test nerozliší UA a časnou nekrózu myokardu)  Nutné další studie k prokázání skutečného vlivu markeru

# Souhrn poznatků o biomarkerech ICHS

Typ onemocnění	Biomarker	Význam	Problémy
Akutní záněty	MPO	Prediktor rizika kardiovaskulárních onemocnění, marker a mediátor cévního zánětu	Není specifický k srdečním onemocněním, uvolňuje se i u jiných zánětlivých onemocnění
Nestabilita plátu	PAPP – A  B-Cholin, P-Cholin	Potenciální marker poškození plátu  Ukazatele vedlejších onemocnění u ACS, časný marker stratifikace ACS	Nutné další studie k prokázání skutečného vlivu markeru  Vysoké hladiny B-Cholinu u standardně léčených pacientů s pozitivní hodnotou cTnl mohou být příčinou okluze stentu a náhlé srdeční zástavy



# Souhrn poznatků o biomarkerech ICHS

Typ onemocnění	Biomarker	Význam	Problémy
Nestabilita plátu	Lp-PLA <sub>2</sub>	Vysoké hladiny jsou významným rizikovým faktorem ICHS, Lp-PLA <sub>2</sub> s CRP jsou významnými ukazateli rizika ICHS u pacientů s normálními hladinami LDL	Dosud neznámá role Lp-PLA <sub>2</sub> u pacientů s bolestí hrudi
Trombózy	sCD40L	Ukazatel trombózy a marker nestability plátu u ACS	Obtížné analytické stanovení, vysoká nepřesnost dat klinických studií

# Závěry

- Nové biomarkery ke stratifikaci (dif dg) pacientů s AKS, ICHS a s negativním kardiálním troponinem
- -Lépe využít nemocniční zdroje
- -Identifikovat 2 % propuštěných pacientů, kteří progredují do AIM
- -Monitorovat vývoj ICHS (aktivita, závažnost, stupeň, rychlost progresu aj.)