



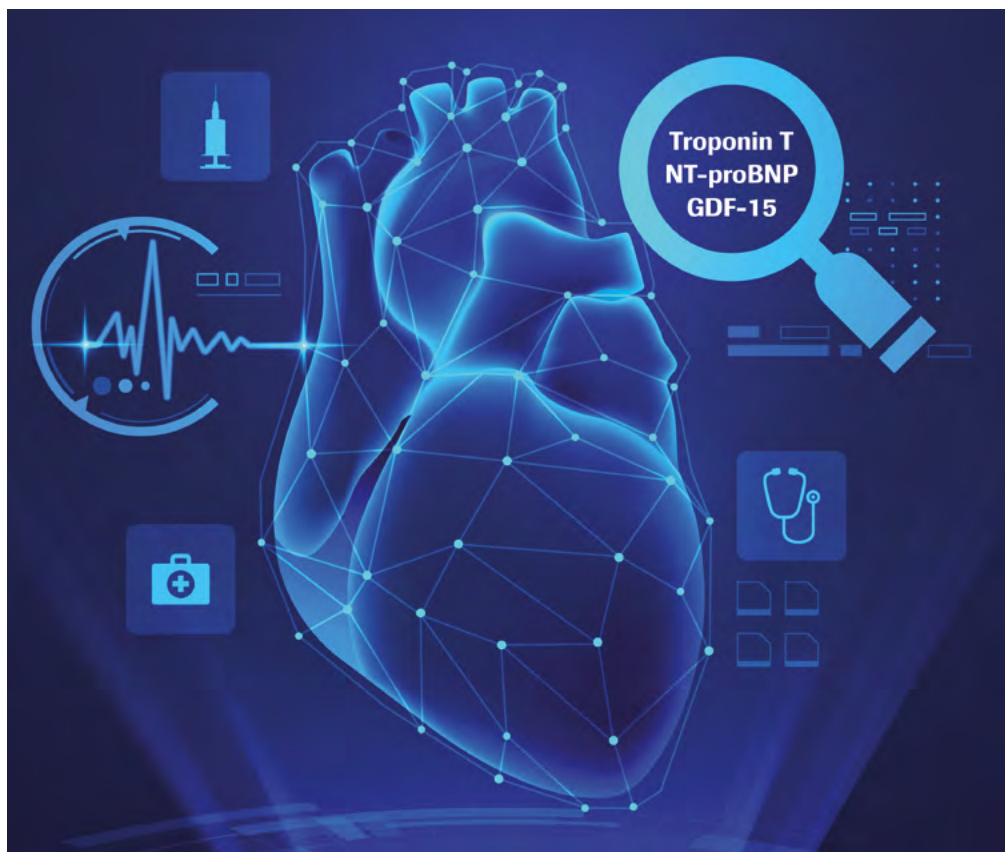
Moderní kardiologie se bez biomarkerů neobejde. Jejich stanovení se používá v diagnostice a indikaci a monitorování jak akutních, tak chronických kardiovaskulárních onemocnění. Téma multimarkerového přístupu rezonovalo také na posledních Imunoanalytických dnech, které se konaly koncem loňského roku v Plzni a byly přenášeny do online prostoru. O trojici nejvýznamnějších markerů, hs TnT, NT-proBNP a GDF-15, si v části nazvané „Kardio Trio“ povídala prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., z Centra preventivní kardiologie FN Plzeň s MUDr. Petrem Lokajem, Ph.D., z Interní kardiologické kliniky FN Brno.

Reportáž z moderované diskuse Kardio Trio – IA2020

MUDr. TEREZA RÁDL

„Biomarkery se samozřejmě uplatňují v diagnostice nejrůznějších kardiovaskulárních patologií v čele s akutním infarktem myokardu (IM) a srdečním selháním. Své místo ale mají také v oblasti určení prognózy konkrétního nemocného, kdy pomáhají rozhodnout o intenzifikaci nebo naopak zvolnění vhodné léčby. Jejich koncentrace je nutné korelovat s klinickým stavem nemocného, na druhou stranu doplnění skórovacích systémů

založených jen na klinických charakteristikách o biomarkery tyto nástroje významně zpřesňuje,“ uvedl MUDr. Lokaj a pokračoval: „Zatímco hs TnT (vysoce senzitivní Troponin T) a NT-proBNP (N-terminální prohormon natriuretického peptidu B) jsou již v klinické praxi široce používané, GDF-15 (růstový diferenciací faktor 15) je zatím spíše experimentální, nicméně ve FN Brno ho již k prognostikaci pacientů běžně využíváme. Jedná se o protizánětlivý cytokin, který reguluje stresovou odpověď na poškození buněk. V jeho koncentraci se odráží jakási suma celkové úrovně zánětu v organismu, respektive míry oxidačního stresu. Vzhledem k tomu, že





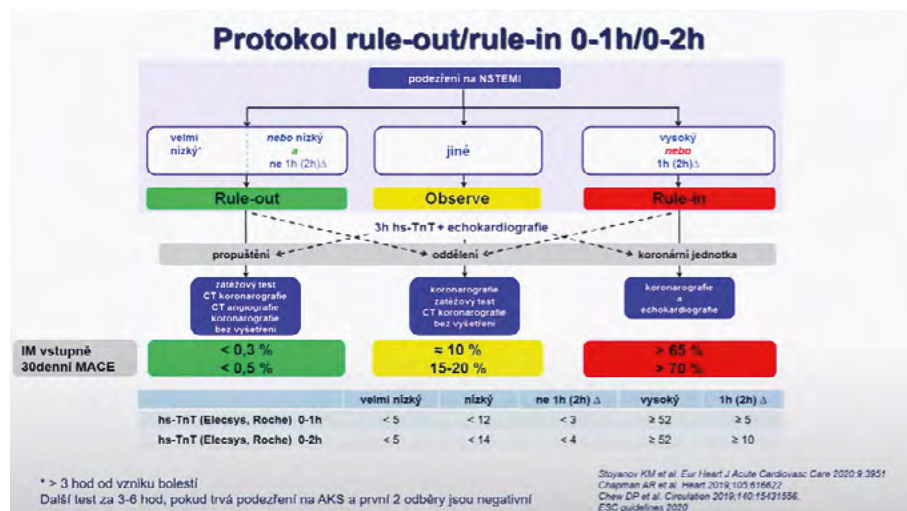
není specifický ani orgánově, ani pro určitou diagnózu, tak udává, jak kumulativně křehký a rizikový pacient je. Ačkoliv se jedná o skvělý prognostický nástroj, z předchozí literatury je zřejmé, že například v bezprostřední diagnostice AKS nepřináší oproti troponinu v podstatě žádnou další přidanou hodnotu. Jeho místo je tak spíše v dlouhodobém managementu pacientů.“

Obecně jsou biomarkery v diagnostice většinou využívány k tomu, aby pacienty rozdělily do dvou skupin – na ty, u kterých onemocnění s určitou pravděpodobností potvrdí, a na ty, u kterých ho naopak vyloučí. Mezi to může být případně vmezena ještě jedna přechodná skupina, u níž je nutné další vyšetřování nebo observace. Například senzitivita hs TnT pro vyloučení (rule-out) akutního koronárního syndromu (AKS) při použití vhodného protokolu je 99,1 % a negativní prediktivní hodnota 99,7 %. Pro potvrzení (rule-in) je ovšem specifická o něco nižší, pozitivní prediktivní hodnota dosahuje jen 72,5 %. Pokud je správně odebraný hs TNT nízký, o AKS se velmi pravděpodobně nejedná. Na druhou stranu vysoká koncentrace může být způsobena i jinými patologiemi. To nicméně souvisí s prognostickým významem markeru. Vzhledem k tomu, že jeho koncentrace stoupá při různých srdečních chorobách, lze na jejím základě v kombinaci s dalšími charakteristikami odhadovat celkové směřování nemocného. Na základě rizikovosti je pak vhodné upravit léčbu, například délku duální antiagregační terapie (DAPT) po primární koronární intervenci.

Prof. Rosolová připomněla, že zavedení srdečních troponinů do klinické praxe přineslo významné urychlení kardiologické diagnostiky. Ještě před několika dekádami se v odhalení ASK uplatňovaly markery, které jsou dnes považovány za spíše nesouvisející, jako je koncentrace leukocytů, rychlost sedimentace erytrocytů, AST nebo ALT.

Přelomový byl příchod dnes v tomto kontextu v podstatě už obsolentních myokardiálních izoenzymů kreatinkinázy (CK-MB) a myoglobinu. „Výhodou troponinů oproti starším markerům je, že jejich hladina začíná stoupat velmi časně po vzniku ischemie, koncentrace je signifikantně zvýšená již po jedné

V tomto smyslu přinesla zajímavá data studie APACE. Zařazeno do ní bylo celkem 718 pacientů s bolestí na hrudi, ať už kardiální, nebo nekardiální etiologie. U těch, u kterých byl potvrzen IM, byla koncentrace GDF-15 nad 1 560 ng/l spojena s 35% dvouletou mortalitou, ve srovnání s 0% mortalitou u těch, kteří měli



hodině. Kromě toho ale diagnostické okno přetrvává relativně dlouho a na rozdíl od CK-MB nebo myoglobinu tak správné diagnóze neuniknou ani pacienti, kteří mají bolesti na hrudi již delší dobu,“ sdělila a kolega MUDr. Lokaj ji doplnil: „Algoritmy s hs TnT počítají s jedním nebo dvěma odběry, podle jejich načasování a výsledku. Pokud přichází nemocný se symptomy probíhajícími v řádu hodin a první koncentrace je vysoká, pak se o IM velmi pravděpodobně jedná a druhý odběr již není potřeba. Na druhou stranu při nízké, ale nikoliv velmi nízké koncentraci prvního odběru je třeba provést druhý a pak se zpravidla řídit jejich rozdílem, tedy tzv. hodnotou „delta“. Dynamická změna delty svědčí pro AKS. Tento postup s dobou mezi odběry o trvání jedné nebo dvou hodin a rozdělením pacientů na rule-out, rule-in a skupinu k observaci preferují i recentní doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC).“

Po akutním залечení je u nemocných po IM na řadě dlouhodobé zajištění.

GDF-15 nižší. GDF-15 mělo významnou prediktivní hodnotu i u pacientů, kteří IM neprodělali. Tam znamenala koncentrace nad 886 ng/l dvouletou mortalitu okolo 7%. „V případě, že má pacient, který se akutně léčí pro IM, koncentraci GDF-15 nad hodnotu cut-off, pak to může znamenat apel na jeho důkladnější farmakologické zajištění například ACE inhibitory nebo beta-blokátory, respektive to ospravedlňuje prodloužení hospitalizace až do úplné stabilizace. GDF-15 v tomto kontextu představuje jedinečný nástroj. K prognostikaci se sice užívají i srdeční troponiny, přesné hodnoty cut-off ale nejsou zcela stanoveny. Samostatnou kapitolou je prognostikace pacientů, jejichž IM byl komplikován srdečním selháním s kardiogenním šokem. U těch se ukázalo, že koncentrace GDF-15 nad 7 000 ng/l, odebraná v čase 12–36 hodin od vzniku potíží, představuje závažný negativní prognostický faktor ve smyslu 90denní mortality,“ sdělil MUDr. Lokaj a dodal: „V případě akutního IM bez elevací ST-úseku (NSTEMI) potom máme k dispozici práci, která sledovala



vliv koncentrace NT-proBNP na měsíční mortalitu. Ukázalo se v ní, že pacienti s vyšším NT-proBNP umírali častěji a mohli by tak profitovat z časné revaskularizace. Naopak ti, jejichž NT-proBNP bylo pod 125 pg/ml, by podle výsledků této práce mohli být dimitováni z nemocnice dříve.“

Prof. Rosolová a MUDr. Lokaj se dále věnovali použití biomarkerů v problematice srdečního selhání (HF): „U manifestního HF s redukovanou ejekční frakcí levé komory (LVEF) je klinická diagnostika v podstatě jednoduchá. Ale u pacientů s mírně sníženou a zejména se zachovalou LVEF hrají biomarkery v čele s natriuretickými peptidy klíčovou roli a jejich zvýšená koncentrace je – vedle nálezů strukturálních změn srdce – pro potvrzení diagnózy nutná. Natriuretické peptidy se u pacientů s akutní dušností používají s vysokou negativní prediktivní hodnotou k vyloučení HF. Laboratoře nejčastěji stanovují NT-proBNP, používá se ale i BNP nebo MR-proANP (Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide). Při jejich nízké koncentraci lze s vysokou pravděpodobností říci, že o HF nejde, a to i bez provedení echokardiografie. Na druhou stranu se stále jedná o doplněk základních klinických postupů, jako je odběr anamnézy nebo fyzikální vyšetření,“ sdělila prof. Rosolová a MUDr. Lokaj pokračoval: „Negativní prediktivní hodnota jednotlivých natriuretických

peptidů je dle literatury přibližně srovnatelná, přesto mezi nimi existují rozdíly. Kromě úplně jiných cut-off hodnot je to například fakt, že BNP má u obézních osob rychlejší clearance a jeho hodnota je tak falešně snížena, NT-proBNP tímto fenoménem zatížený není. NT-proBNP kromě toho vykazuje vyšší stabilitu při pokojové teplotě a je tak výhodnější při delších časech donášky vzorků do laboratoře. Natriuretické peptidy lze použít i k monitoraci nemocných. Kromě sledování pacientů s chronickým HF se opakovaně stanovují například v průběhu kardiotoxické cytostatické léčby.“

Podle metaanalýzy Troughton et al. z European Heart Journal z roku 2014 se ukázalo, že řízení terapie chronického HF na základě opakovaných odběrů NT-proBNP vede ve srovnání s léčbou upravovanou jen na základě klinických symptomů k významně nižší mortalitě a nižšímu počtu rehospitalizací. Cílová koncentrace NT-proBNP byla v této práci pod 1 000–1 200 pg/ml, cílová koncentrace BNP potom pod 100–150 pg/ml. „Opakovaný odběr natriuretických peptidů ve fakultních nemocnicích není problém, až donedávna ale v ambulantním sektoru zdravotní pojišťovny hradily vyšetření jen jednou ročně. V poslední době došlo k pozitivní změně a indikovaný odběr je hrazen i opakovaně (12x ročně),“ připomněl MUDr. Lokaj.



MUDr. Lokaj dále komentoval data pro léčbu chronického HF: „Současné terapeutické možnosti zahrnují i léky, jejichž klinické studie zaznamenávaly koncentrace natriuretických peptidů u zařazených nemocných, případně byla jejich prahová koncentrace podmínkou pro zařazení. Data tak lépe odrážejí očekávané terapeutické výsledky na skutečné populaci nemocných. Jedním z léků, který citlivě sledoval koncentrace natriuretických peptidů už jenom proto, že na ně má přímý vliv, je sakubitril/valsartan. Jeho inovativní složka sakubitril je totiž inhibítor neprilysinu, látky, která natriuretické peptidy v organismu rozkládá. Hlavním podnětem pro tvorbu natriuretických peptidů je především objemové přetížení pravostranných srdečních oddílů. Sakubitril jejich koncentraci zvyšuje a tím způsobuje zvýšenou diurézu, podporuje vazodilataci a zabraňuje srdeční fibróze. V klinické studii PARADIGM-HF se ukázalo, že podání sakubitril/valsartanu vedlo ke zvýšení koncentrace BNP. Koncentrace NT-proBNP, která odráží míru přetížení pravé komory, naopak klesala. I v této práci byl kromě toho sledován GDF-15. Tento biomarker se ukázal jako nezávislý prediktor kardiovaskulární mortality a hospitalizací pro srdeční selhání.“

Diagnostika akutního srdečního selhání

• akutně vzniklá dušnost – vyloučení akutního srdečního selhání:

- **NT-proBNP < 300 pg/ml**
< 50 let 450 pg/ml
50-75 let 900 pg/ml
> 75 let 1800 pg/ml
- **BNP < 100 pg/ml**
- **MR-proANP < 120 pmol/l**

Doporučení pro provedení diagnostických vyšetření

Doporučení	Třída*	Úroveň*
Při příjmu se doporučuje stanovit plazmatické koncentrace natriuretických peptidů (BNP, NT-proBNP nebo MR-proANP) u všech pacientů s akutní dušností a s podezřením na ASS pro snazší odlišení ASS od nekardiálních příčin akutní dušnosti.	I	A

ESC guidelines 2016
Souhrn doporučení ČKS 2016



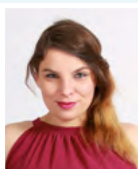
V závěru diskuse se prof. Rosolová a MUDr. Lokaj věnovali použití GDF-15 při řízení antitrombotické terapie. Indikace antikoagulační terapie u pacientů s fibrilací síní (FiS) v prevenci cévních mozkových příhod (CMP) se až dosud řídila především porovnáním rizika ischemie, vypočteného pomocí skóre CHA2DS2-VASc, a rizika krvácení, vypočteného dle skóre HAS-BLED. Oba skórovací systémy jsou založeny jen na klinických parametrech, což jim sice propůjčuje určitou jednoduchost pro použití i v ambulantním sektoru, zároveň ale nejsou úplně přesné a jejich největší nevýhodou je, že rizikové faktory pro ischemii i krvácení se široce překrývají. Doplnění klinických parametrů o koncentraci vysoce senzitivního srdečního troponinu a NT-proBNP vedlo k velmi výraznému zpřesnění stanovení dlouhodobého ischemického rizika. Skóre, které zohledňuje věk, biomarkery a anamnestická data, nazvali výzkumníci ABC. Analogické ABC skóre pro krvácení zahrnuje vedle klinických parametrů ještě koncentrace GDF-15 a vysoce senzitivních troponinů. Obě ABC skóre byla validována oproti CHA2DS2-VASc a HAS-BLED ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, v níž byla zvýšená přesnost potvrzena. „Vysoce rizikovní nemocní,



kteří mají elevovaná obě ABC skóre, profitují z vyšší antikoagulační dávky. Pokud je ale ischemické ABC skóre nízké, pak je namísto spíše jen šetrná antikoagulace. Vždy je ovšem nutné zaměřit se na modifikovatelné faktory rizika krvácení, jako je normalizace kolísajícího vysokého krevního tlaku, vyvarování se rizikovým sportům, časté kontroly INR nebo snížení spotřeby alkoholu. Namísto je v indikovaných případech též redukce rizika ischemie okluzí levého ouška síně jeho chirurgickou resekci,“ komentoval MUDr. Lokaj.

Za zmínku stojí rovněž řízení délky podávání DAPT po IM na základě biomarkerů. I zde se využívá GDF-15. „Ošetření ischemické koronární tepny pomocí stentu samozřejmě obnáší implantaci cizorodého

materiálu. Na něm se mají tendenci usazovat krevní destičky a při nedostatečné antiagregační léčbě může dojít k jeho trombóze. Standardní délka léčby DAPT je 12 měsíců. Na druhou stranu terapie DAPT je zatížena závažným rizikem krvácení a u ohrožených pacientů může být zkrácena jen na půl roku. V klinické studii PLATO bylo popsáno, že s vyšším rizikem krvácení byla spojena koncentrace GDF-15 nad 1 800 ng/l. Skóre PRECISE-DAPT tak zahrnuje vedle klinických parametrů věku a krvácení do trávicího traktu v anamnéze také právě koncentraci GDF-15 a z laboratorních hodnot dále renální clearance a koncentraci hemoglobinu. Na jeho základě bude možné sofistikovaněji rozhodnout o délce podávání DAPT na míru konkrétnímu nemocnému,“ doplnil MUDr. Lokaj.



MUDr. Tereza Rádl

Kontakt: terouk@gmail.com

LF MU v Brně dokončila v roce 2016. Profesně se věnuje anesteziologii a urgentní medicíně, kromě toho je studentkou postgraduálního studia. V současné době je na mateřské dovolené a píše pro zdravotnická média. Mezi její koníčky patří cestování, outdoorové sporty, běhání a amatérské divadlo.