

Biomarkery u akutní plicní embolie

Jiří Widimský

Klinika kardiologie, IKEM, Praha

Biomarkery mohou významně zpřesnit kvantifikaci rizika normotenzních nemocných s akutní plicní embolií. Biomarkery dělíme na 1. troponiny, 2. natriuretické peptidy a 3. nové biomarkery. Meta-analýza zahrnující 20 studií uveřejněných od roku 1998 a obsahující 1 985 pacientů s akutní plicní embolií zjistila, že zvýšení troponinů je provázáno zvýšeným rizikem úmrtí a zvýšeným rizikem větších komplikací. Další meta-analýza, zahrnující 1 366 jen normotenzních pacientů s akutní plicní embolií z 9 studií, ale ukázala, že zvýšení troponinů u normotenzních pacientů není schopné zjistit pacienty se špatnou prognózou. Zdá se, že zvýšení troponinů nestačí samo o sobě u normotenzních pacientů s akutní plicní embolií ke stratifikaci a není schopné samo o sobě určit pacienty vyžadující agresivní léčbu. Navíc nejsou bohužel stanoveny hraniční hodnoty pro troponin T a zejména troponin I vzhledem k různorodosti použitých metod. Natriuretické peptidy jsou velmi senzitivním indikátorem neurohumorální aktivity způsobené dysfunkcí komor. Nedávná meta-analýza 13 studií zjistila u 51 % z 1 132 pacientů s akutní plicní embolií zvýšení BNP nebo NT-pro BNP. Zvýšení bylo provázáno zvýšeným rizikem časného úmrtí a komplikovaného nemocničního průběhu. Nicméně zvýšení natriuretických peptidů samo o sobě neopravňuje zahájení invazivní léčby včetně trombolýzy. Normální hodnoty BNP a NT-proBNP nevylučují závažnou akutní plicní embolii. Echokardiografie zůstává i nadále zlatým standardem pro detekci dysfunkce pravé komory u nemocných s akutní plicní embolií. Mezi nové biomarkery patří a) Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) – protein vážící se na mastné kyseliny srdečního typu, b) Growth differentiation factor-15 (GDF-15), faktor 15 růstové diferenciaci, c) Highly sensitive troponin T – hsTnT – vysoce senzitivní troponin T. Nové biomarkery se vyznačují lepší pozitivní i negativní predikční hodnotou, nežli dosavadní biomarkery, tj. troponiny a NT-proBNP. Platí to zejména pro hsTnT a H-FABP. Zvýšená hodnota H-FABP (6 ng/ml a vyšší) byla provázána 36,6násobným zvýšením rizika úmrtí nebo komplikací. V současné době se kombinace dysfunkce pravé komory na echokardiografii a zvýšeného vysoce senzitivního troponinu T jeví jako nejlepší parametr, který je schopen odlišit normotenzní nemocné s akutní plicní embolií vyžadující zvážení použití trombolytické léčby. Bude však třeba získat další zkušenosti na větších studiích, které by prokázaly, zda hsTnT je lepším prediktorem, nežli ostatní nové biomarkery.

Klíčová slova: vysoce senzitivní troponin T, protein vážící se na mastné kyseliny srdečního typu, faktor 15 růstové diferenciaci, prognóza normotenzní akutní plicní embolie.

Biomarkers in acute pulmonary embolism

Biomarkers may significantly improve the quantification of risk in normotensive patients with acute pulmonary embolism. Biomarkers are divided into 1) troponins, 2) natriuretic peptides, and 3) new biomarkers. A meta-analysis including 20 studies published since 1998 and comprising 1,985 patients with acute pulmonary embolism showed that elevated troponins are linked with an increased risk of death and an increased risk of major complications. Another meta-analysis including 1,366 only normotensive patients with acute pulmonary embolism from 9 studies, however, showed that increased troponins in normotensive patients fail to identify patients with a poor prognosis. An increase in troponins in normotensive patients with acute pulmonary embolism seems not to be sufficient for stratification and will not, by itself, identify patients requiring aggressive treatment. In addition, no borderline levels for troponin T and, particularly, troponin I have been established due to the heterogeneity of the methods used. Natriuretic peptides are a very sensitive indicator of neurohumoral activation induced by ventricular dysfunction. A recent meta-analysis of 13 studies found an increased BNP or NT-proBNP in 51 % of 1,132 patients with acute pulmonary embolism. The increase was accompanied by an increased risk of early death and complicated hospital course. However, an increase in natriuretic peptides by itself does not warrant the initiation of invasive treatment including thrombolysis. Normal levels of BNP and NT-proBNP do not rule out severe acute pulmonary embolism. Echocardiography still remains the gold standard for detecting right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. The new biomarkers include a) heart-type fatty acid binding protein (H-FABP), b) growth differentiation factor 15 (GDF-15), and c) highly sensitive troponin T (hsTnT). The new biomarkers are characterized by a better positive and negative predictive value than the previous biomarkers, i.e. troponins and NT-proBNP. This is particularly true for hsTnT and H-FABP. An increased level of H-FABP (6 ng/ml and higher) was associated with a 36.6-fold increase in the risk of death or complications. Currently, the combination of right ventricular dysfunction on echocardiography and increased highly sensitive troponin T appears to be the best parameter to identify normotensive patients with acute pulmonary embolism in whom the use of thrombolytic treatment needs to be considered. However, larger studies are required to prove whether hsTnT is a better predictor than the other new biomarkers.

Key words: highly sensitive troponin T, heart-type fatty acid binding protein, growth differentiation factor 15, prognosis of normotensive acute pulmonary embolism.

Biomarkery mají význam jen u hemodynamicky stabilní plicní embolie. U akutní masivní plicní embolie (plicní embolie s vysokým rizikem podle Evropských guideline) totiž vysoké riziko představuje již klinický obraz charakterizovaný přítomností kardiogenního šoku nebo hypotenzí definovanou systolickým TK < 90 mm Hg nebo poklesem systolického TK o ≥ 40 mm Hg po dobu nejméně > 15 minut, pokud není způsoben nově vzniklou arytmií, hypovolémií nebo sepsí (1, 2).

Registr ICOPER (2) akutní plicní embolie ukázal některé přidatné rizikové faktory průběhu akutní plicní embolie. Demonstruje je tabulka 1.

Dysfunkce pravé komory při echokardiografickém vyšetření

Studie MAPPET-2 (Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-2) (3) definovala dysfunkci pravé komory dilatací pravé komory definovanou end-diastolickým rozměrem pravé komory větším než 30 mm z parasternální projekce nebo apikální projekce provázenou vymizením inspiračního kolapsu dolní duté žíly (Konstantinides, et al. 2003).

Jiní autoři definují dysfunkci pravé komory hypokinezou pravé komory a/nebo poměrem enddiastolického rozměru pravé a levé komory.

Asi 80 % nemocných přichází s hemodynamicky stabilní akutní plicní embolií. Zhruba u poloviny z nich, tj. u 40 % lze nalézt známky dysfunkce pravé komory. Dysfunkce pravé komory je významnou známkou, jejíž přítomnost zhoršuje prognózu.

Mezinárodní registr akutní plicní embolie ICOPER 1999 (2) zahrnul do své analýzy velký soubor 2 110 nemocných s akutní plicní embolií. Přítomnost dysfunkce pravé komory byla provázena zvýšeným relativním rizikem pro úmrtí během 3 měsíců. Celková mortalita nemocných s dysfunkcí pravé komory činila 20 %. Grifoni a spol., 2000 (4) zjistili, že u 6 z 65 původně normotenzních nemocných s dysfunkcí pravé komory vznikl následně kardiogenní šok. Tři z těchto 6 nemocných zemřeli během hospitalizace.

Ribeiro, a spol. 1999 (5) analyzovali soubor 126 nemocných s akutní plicní embolií. Mortalita nemocných s dysfunkcí pravé komory činila 14 %, naproti tomu z nemocných bez dysfunkce pravé komory nezemřel nikdo.

Lze tedy shrnout, že hemodynamicky stabilní, normotenzní nemocní s akutní plicní embolií s dysfunkcí pravé komory vykazují vyšší mortalitu.

Tabulka 1. Přidatné rizikové faktory v registru ICOPER (2)

Přidatné rizikové faktory	Relativní riziko úmrtí
věk nad 70 let	1,6
maligní onemocnění	2,3
srdeční selhání	2,4
systolická hypotenze	2,9
tachypnoe	2,0
CHOPN	1,8

Skupina normotenzních nemocných s akutní plicní embolií je tedy heterogenní – ne všichni nemocní mají dobrou prognózu. Proto je důležité hledání dalších možností stratifikace prognózy těchto nemocných. Účelem tohoto sdělení je uvést některé novější přístupy k stratifikaci této skupiny nemocných.

Biomarkery mohou významně dále zpřesnit kvantifikaci rizika těchto nemocných.

Biomarkery dělíme na:

- 1. troponiny
- 2. natriuretické peptidy
- 3. nové biomarkery

Troponiny a natriuretické peptidy představují dosud hlavní biomarkery, které stanovujeme u akutní plicní embolie. V poslední době se ale objevují studie o významu nových biomarkerů u akutní plicní embolie.

Troponiny

Srdeční troponiny představují nejvíce senzitivní a specifické biomarkery poškození myokardiálních buněk a jsou pozitivní i při mikroskopické nekróze myokardu.

Experimentální i klinické doklady svědčí o tom, že při akutní plicní embolii vzniká často ischemie myokardu a někdy i mikroinfarkt pravé komory vyvolaný náhlým zvýšením tlaku v plicnici. Řada prací demonstrovala zvýšení troponinů (troponin I = cTnI a troponin T = cTnT) u některých nemocných s akutní plicní embolií (6, 7).

Podle Giannitsise, a spol. (2000) (6) umožňuje zvýšení srdečních troponinů další stratifikaci rizika nemocných s akutní plicní embolií. cTnT byl zvýšen, tj. > 0,1 ng/ml u 32 % nemocných s masivní plicní embolií, nebyl ale zvýšen ani u jednoho nemocného s menší plicní embolií. Mortalita, protražovaná hypotenze, kardiogenní šok a nutnost resuscitace se vyskytovaly častěji u nemocných se zvýšením srdečního troponinu (> 0,1 ng/ml). cTnT byl vysoce diskriminujícím faktorem rozlišujícím nemocné s vysokou a nízkou mortalitou (6)! Mortalita u nemocných s plicní embolií a cTnT > 0,1 ng/ml činila 44 % oproti jen 3 % ve skupině nemocných s hodnotou < 0,1 ng/ml.

Zvýšení srdečních troponinů je marker postižení pravé komory a závažnosti akutní plicní embolie u nemocných bez ICHS (7, 8).

Troponiny by se měly stanovit při přijetí nemocného a znovu za 6–7 hodin.

Zatím se v písemnictví liší hraniční hodnoty troponinů jako markerů horší prognózy. Podle Kuchera a Hesse 2001 (9, 10) je troponin I > 0,6 ng/ml specifický marker dysfunkce pravé komory.

Kucher a Hess (2001) (9, 10) považují zvýšení troponinu I (hodnoty vyšší než 0,6) za specifický marker postižení pravé komory. Zvýšení troponinu I značí patrně subendokardiální ischemii, není však přítomné u všech nemocných s dysfunkcí pravé komory. Kucher a Hess (2001) zjistili, že zhruba jen polovina nemocných s dysfunkcí pravé komory na echokardiografii vykazuje zvýšené hodnoty troponinu I, což ukazuje na to, že ne vždy je presorické přetížení pravé komory spojené s akutní ischemií myokardu.

Podle Posta, a spol. (2001) (8) je zvýšení troponinu I markerem závažnosti plicní embolie. Stanovují troponin I při přijetí nemocného a znovu za 6–7 hodin. Za negativní považovali hodnoty nižší než 0,4 ng/ml. Zatímco nemocní, kteří neměli zvýšené hodnoty troponinu I, vykazovali velmi dobrou prognózu, zvýšení troponinu I bylo spojeno také s výraznou mortalitou. Tito autoři (8) považují již hodnoty troponinu I > 0,4 ng/ml za zvýšené.

Cílem studie MAPPET-2 (Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-2) (Konstantinides, a spol. 2003) (3) bylo zjistit význam úlohy troponinu I (cTnI) a troponinu T (cTnT) u 106 nemocných s potvrzenou akutní plicní embolií. Srdeční troponin I byl určen ADVIA Centaur Analyzátozem (Bayer Vital GmbH, Ferwald, Německo). Normální hodnoty troponinu I činí < 0,07 ng/ml, cTnT byl pak měřen přístrojem Elecsys 2010 imunoanalyzátozem (Roche Diagnostics). Normální hodnoty troponinu T podle této metody činí < 0,04 ng/ml. cTnI nebo cTnT byly stanoveny v prvních 4 hodinách po vzniku klinického podezření na plicní embolii. Zvýšení troponinů I a T pozitivně korelovalo s EKG známkami přetížení pravé komory

a s dysfunkcí pravé komory na echokardiografii. Hodnoty troponinů však nekorelovaly s arteriální hypotenzí nebo s jinými výchozími klinickými parametry.

Konstantinides, a spol. 2003 (3) pak považují hodnoty troponinu T >0,4 ng/ml za zvýšené a hodnoty ≥ 0,9 ng/ml za hraniční hodnoty pro mortalitu.

Zvýšení troponinů lze však někdy zjistit i u nemocných s nekomplikovaným průběhem. Proto pozitivní prediktivní hodnota troponinu I a T pro komplikovaný průběh akutní plicní embolie je relativně nízká – 37 % a 42 % resp. (3). Riziko mortality je zvýšené podle nálezů studie MAPPET-2 (3) pouze u nemocných s vysokými hodnotami troponinu I vyššími než 1,5 ng/ml. Riziko komplikované hospitalizace je 5x vyšší u nemocných s vysokou hodnotou troponinu I (3). V této studii představovaly dilatace pravé komory na echokardiografii, EKG známky přetížení pravé komory a zvýšené hodnoty srdečních troponinů nezávislé markery komplikovaného průběhu akutní plicní embolie (3).

Význam zvýšení troponinu T pro prognózu akutní plicní embolie sledovali také Janata, a spol. (2003) (11) v sérii 106 postupně přijatých nemocných s akutní plicní embolií. U 6 nemocných se jednalo o fulminantní plicní embolii, u 37 o masivní plicní embolii a u 62 nemocných o submasivní plicní embolii. Závažnost plicní embolie významně korelovala se zvýšením mediánu koncentrací troponinu ($p < 0,001$). Medián troponinu T u nemocných s EKG známkami přetížení pravé komory (definovanými jako blok pravého Tawarova raménka nebo inverze vln T v prekordiálních svodech či $S_1Q_3\text{ neg-T}_3$) činil 0,03 ng/ml oproti 0,01 ng/ml u nemocných bez EKG známek přetížení pravé komory. Pět ze 106 nemocných, u nichž byl troponin T stanoven, zemřelo; Tito nemocní vykazovali vyšší koncentrace troponinu T (0,18 ng/ml oproti koncentracím $< 0,01$ ng/ml, $p < 0,001$) u nemocných, kteří přežili (11). **Hodnota troponinu T 0,09 ng/ml se jevila jako hraniční hodnota pro hospitalizační mortalitu.** Negativní prediktivní hodnota činila 0,99, pozitivní prediktivní hodnota 0,34. Podle Janaty, a spol. (2003) (11) by stanovení troponinů mohlo v budoucnosti sloužit jako pomocník při stanovení agresivity léčby plicní embolie.

Také Pruszyk, a spol. (2003) (12) potvrdili negativní prognostický význam zvýšení troponinu T u normotenzních nemocných s akutní plicní embolií. Zvýšení troponinu T značí zvýšení rizika úmrtí (poměr šancí 21, 95%CI 1,2 až 389). Zvýšené koncentrace cTnT představovaly také jediný para-

Tabulka 2. Relativní riziko zvýšení troponinu I a dysfunkce pravé komory u akutní plicní embolie (13)

	Zvýšení troponinu I	RV/LV nad 0,9	Zvýšení troponinu I + dysfunkce pravé komory
relativní riziko celkové mortality	8,75 (2,48–30,8)	2,6 (1,3–5,4)	6,1 (2,4–15,8)
relativní riziko mortality na akutní plicní embolii	18,7 (2,4–14,5)	6,3 (2,1–19,0)	21,5 (4,6–99,9)

Tabulka 3. 30denní mortalita akutní plicní embolie v souvislosti s echokardiografickou diagnózou dilatace pravé komory a troponiny (14)

Dilatace PK na echokardiografii	Troponin I > 0,1 µg/l	30denní mortalita
přítomna	přítomen	38 %
chybí	chybí	5 %

metr, který byl schopen stanovit negativní hospitalizační průběh u normotenzních nemocných s akutní plicní embolií (negativní průběh značil úmrtí, nutnost trombolýzy, kardiopulmonální resuscitace a i. v. použití katecholaminů).

Pruszyk, a spol. (2003) (12) zdůrazňují také **nutnost opětovaného vyšetření troponinů.** Hospitalizační mortalita nemocných se zvýšením troponinu T činila 25 %, zatímco všichni nemocní bez zvýšení troponinu T přežili (koncentrace troponinu T nižší než 0,01 ng/ml).

Scridon, a spol. (2002) (13) sledovali velký soubor 256 pacientů s akutní plicní embolií, u nichž byla provedena echokardiografie během 72 hodin. Celková mortalita činila 14,7 %. Zvýšení cTnI (větší než 0,1 ng/ml) byla provázena zvýšením poměru RVEDD/LVEDD ($1,02 \pm 0,28$ vs. $0,92 \pm 0,24$, $p = 0,027$). Relativní riziko celkové mortality činilo 8,75 a relativní riziko úmrtí způsobeného plicní embolií činilo 18,7.

Již samotný poměr EDRVD/EDLVD $> 0,9$ byl provázen zvýšením relativního rizika na úmrtí způsobené plicní embolií 6,3 a zvýšení relativního rizika pro celkovou mortalitu 2,6. Hypokineze volné stěny pravé komory byla provázena zvýšením relativního rizika pro úmrtí vyvolané plicní embolií 2,7.

Kombinace zvýšení troponinu I a dysfunkce pravé komory dávaly relativní riziko 6,1 pro celkovou mortalitu a 21,5 pro mortalitu na akutní plicní embolii.

V multivariační analýze hypotenze (relativní riziko 23,3) a anamnéza maligního onemocnění (relativní riziko 4,0) byly nezávislými prediktory mortality plicní embolie.

Tabulka 2 ukazuje pak relativní riziko zvýšení troponinu I a dysfunkce pravé komory u akutní plicní embolie (13).

Scridon, a spol. provedli později v roce 2005 (14) retrospektivní analýzu 820 pacientů propuštěných z univerzitní nemocnice The Brigham and Women's Hospital v Bostonu; 141 z nich

mělo echokardiografii provedenou v čase kratším 72 hodin po diagnóze a současnou analýzu troponinů.

Měřili manuálně end-diastolické rozměry pravé a levé komory z apikální 4dutinové projekce. Za dilataci pravé komory považovali poměr RVEDD/LVEDD $> 0,9$. Troponiny stanovovali Baxterovým analyzátozem (Barter, Miami, Florida) 2 monoklonálních immunoassayi protiláték. Primárním cílem studie byla 30denní mortalita. 30denní mortalita souboru činila 19,9 % (14,5 % nemocniční a 8,9 % způsobená plicní embolií). Hodnoty troponinu I byly zvýšeny u 52 % pacientů. Výsledky ukazuje tabulka 3.

Rizikový poměr 30denní mortality bez dilatace pravé komory a bez zvýšeného troponinu I byl 2,2 (95 % CI 0,37–13,2).

Rizikový poměr 30denní mortality při zvýšení troponinu I, ale bez dilatace pravé komory činil 4,9 (95 % CI 0,97–24,7).

Rizikový poměr 30denní mortality při kombinaci dilatace pravé komory i zvýšeného troponinu I činil 7,17 (95 % CI 1,6–31,9) (14).

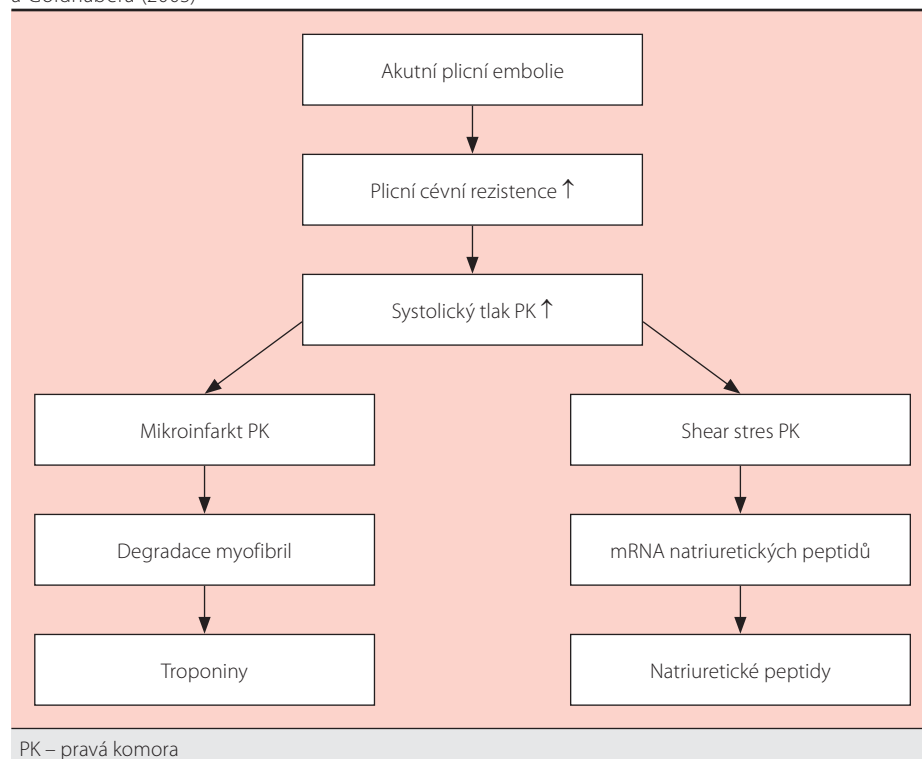
Kombinace dilatace pravé komory a zvýšeného troponinu I měla pozitivní prediktivní hodnotu 38 % a negativní prediktivní hodnotu 89 % pro 30denní mortalitu (14).

Kombinace zvýšeného troponinu I a dilatace pravé komory předpovídala mortalitu i u normotenzních pacientů (relativní riziko 5,6, 95 % CI 1,2 až 25,9) (14).

Souhrnem Scridon, a spol. 2005 (14) uvádějí, že pacienti s dilatací pravé komory a zvýšeným troponinem I jsou ti, kteří by mohli profitovat z agresivní léčby akutní plicní embolie.

Příčina zvýšení troponinů u plicní embolie není zcela jasná. Na jejím vzniku se může uplatňovat více faktorů: pokles minutového srdečního výdeje, průvodní hypoxémie, systémová hypotenze ovlivňující průtok levou i pravou koronární tepnou, zvýšený tlak v pravé komoře zvyšující spotřebu kyslíku v myokardu a speciálně

Obrázek 1. Mechanismus zvýšení srdečních biomarkerů při akutní plicní embolii podle Kuchera a Goldhabera (2003)



v myokardu pravé komory. Tyto faktory mohou predisponovat ke vzniku ischemického poškození myokardu. Současně přítomná ICHS může hrát také významnou úlohu. V sérii 56 nemocných s akutní plicní embolií Giannitsis, a spol. (2000) (6) mělo 42 % nemocných koronární nemoc, což je podstatně víc než v neselektovaném souboru (u všech nemocných s výjimkou zemřelých provedli Giannitsis, a spol. (6) totiž koronarografii).

Je možné, že poškození myokardu při plicní embolii vzniká postupně i u nemocných s koronárními tepnami nepostiženými koronární aterosklerózou.

Zvýšení troponinů u akutní plicní embolie bývá mírné a netrvá dlouho na rozdíl od zvýšení troponinů při akutním infarktu myokardu. Někteří nemocní mají na počátku normální hodnoty troponinů a k jejich zvýšení dochází později, po 6–12 hodinách. Práce Scridona, a spol. (2003) (13, 14) ukazují, že echokardiografické známky dysfunkce pravé komory a zvýšení troponinu I jsou nezávislými prediktory mortality. Jejich kombinace zvyšuje pravděpodobnost úmrtí na plicní embolii.

Podle Scridona, a spol. (13, 14) může kombinace zvýšených troponinů a dysfunkce pravé komory představovat vážnou kombinaci pro prognózu nemocných s akutní plicní embolií.

Meta-analýza zahrnující 20 studií uveřejněných od roku 1998 a obsahující 1985 pacientů (15)

zjistila, že zvýšení troponinů je provázeno zvýšeným rizikem úmrtí (OR 5,24; 95 % CI 3,28–8,38) a zvýšeným rizikem větších komplikací.

Nedávná meta-analýza zahrnující jen normotenzní pacienty (celkem 1 366 nemocných z 9 studií) ale ukázala, že zvýšení troponinů u normotenzních pacientů není schopné zjistit pacienty se špatnou prognózou (16).

Zdá se, že zvýšení troponinů nestačí samo o sobě u normotenzních pacientů s akutní plicní embolií, ke stratifikaci a není schopné samo o sobě určit pacienty vyžadující agresivní léčbu. Navíc nejsou bohužel stanoveny hraniční hodnoty pro troponin T a zejména troponin I vzhledem k různorodosti použitých metod.

Natriuretické peptidy

Hlavním stimulem syntézy a sekrece BNP (brain natriuretic peptide) je natažení kardiomyocytů. BNP je peptidový hormon s 32 aminokyselinami, který byl poprvé izolován z mozkové tkáně prasete. Lidský BNP gen je lokalizován na chromozomu 1. V plazmě pro-hormon (proBNP) má 108 aminokyselin, z něho vzniká aktivní BNP (plazmatický poločas 20 minut) a zbylá část pro-hormonu, N-terminální (NT)-proBNP (76 aminokyselin) má plazmatický poločas 60–120 minut. Pro-hormony se v normálních myocytech komor neskylují ve významnější míře. Trvá proto několik hodin, než začnou hodnoty plazmatických natriuretických peptidů stoupat po začátku natažení

myokardiálních vláken. Tento proces zahrnuje syntézu mRNA myokardiálního BNP, syntézu a uvolnění prohormonu do krevního oběhu (17) (obrázek 1). Natriuretické peptidy jsou velmi senzitivním indikátorem neurohumorální aktivity způsobené dysfunkcí komor.

Obdobně jako u srdečních troponinů provází zvýšení BNP a NT-proBNP dysfunkci pravé komory u akutní plicní embolie. Natriuretické peptidy jsou také zvýšeny u nemocných s presorickou zátěží pravé komory z jiných příčin než plicní embolie, včetně plicní arteriální hypertenze, chronické tromboembolické plicní hypertenze a plicní hypertenze při plicních onemocněních. Charakteristické je zvýšení natriuretických peptidů u srdečního selhání.

Zvýšené hodnoty BNP provází dysfunkci pravé komory u nemocných s akutní plicní embolií (18, 19).

Mají velmi vysokou pozitivní i negativní prognostickou senzitivitu.

BNP byl vyšetřen u 110 nemocných s plicní embolií ve studii ten Woldeho, a spol. (2003) (20). Stanovení BNP se provádělo imunoradiometrickou metodou (Shionoria), která dává normální hodnoty mezi 0,4 a 0,6 pmol/l. Pozitivní prediktivní hodnota koncentrace BNP > 21,7 pmol/l činila 17%. Medián BNP u nemocných zemřelých během 3 měsíců činil 71,6 pmol/l oproti hodnotě 8,7 pmol/l (medián u nemocných, kteří přežili akutní plicní embolii). **Negativní prediktivní hodnota nekomplikovaného průběhu plicní embolie spojená s hodnotami BNP < 21,7 pmol/l činila 99 % (20).**

Význam studie ten Woldeho, a spol. (20) tkví v tom, že do studie zařadili pouze hemodynamicky stabilní nemocné s akutní plicní embolií. Nicméně tříměsíční mortalita činila 10%.

Podle ten Woldeho, a spol. (19) **je vysoká hodnota BNP stanovená při přijetí známkou zvýšené tříměsíční mortality akutní plicní embolie.**

Krüger, a spol. (2004) (20) analyzovali BNP u 50 nemocných s akutní plicní embolií. Pacienti bez dysfunkce pravé komory vykazovali významně nižší průměrnou hodnotu BNP než nemocní s dysfunkcí pravé komory (55–69 pmol/l vs. 340–362 pmol/l, $p < 0,001$). Hodnoty BNP vykazovaly též korelaci s enddiastolickým rozměrem pravé komory, i když korelační koeficient nebyl zvláště vysoký ($r = 0,43$).

K obdobným nálezům dospěli prakticky současně Kucher, a spol. (2003) (21, 22) u 73 postupně přijatých nemocných s akutní plicní embolií. Určovali proBNP fluorescenční imunanalýzou Triage Biosite Diagnostics Inc.

Hodnoty BNP vyšší než 90 pmol/l měly senzitivitu 64 % a specifitu 94 % pro detekci dysfunkce pravé komory za předpokladu chybění dysfunkce levé komory.

Současně přítomná dysfunkce levé komory důsledkem dalšího srdečního onemocnění vede sama o sobě ke zvýšení BNP a u těchto nemocných nemá stanovení BNP pro diagnostiku postižení pravé komory diagnostický význam.

Pacienti s BNP > 90 pmol/l měli ve studii Krügera, a spol. (2004) (20) 28,4x vyšší riziko přítomnosti dysfunkce pravé komory oproti nemocným s hodnotami BNP < 90 pmol/l.

Hodnoty NT-proBNP < 500 pmol/l byly nezávislým prediktorem nekomplikovaného průběhu akutní plicní embolie. Takové hodnoty svědčí pro nepřítomnost středně těžké nebo těžké dysfunkce pravé komory. NT-proBNP je také nezávislým prediktorem špatné prognózy, zejména pokud je vzata v úvahu klinická závažnost plicní embolie a zvýšení troponinu.

Špatná prognóza byla ve studii Kuchera, a spol. (2003) (21, 22) charakterizována úmrtím nebo nutností kardiopulmonální resuscitace nebo mechanické ventilace či podáním látek katecholaminové povahy, trombolýzou, katetrizační fragmentací nebo chirurgickou embolektomií.

Nízké hodnoty NT-proBNP mohou identifikovat nemocné, kteří by mohli být kandidáty zkrácené hospitalizace nemocných s akutní plicní embolií. Po multivariační analýze se plazmatická koncentrace BNP > 90 pmol/l jeví nezávislým prediktorem nepříznivého průběhu plicní embolie.

Další tabulka ukazuje multivariační analýzu pro predikci komplikovaného průběhu akutní plicní embolie (tabulka 4).

Natriuretické peptidy však mají nízkou specifitu v rozmezí 12–25 % (21, 22).

Hodnoty BNP nižší než 90 pmol/l však nebyly schopné předpovědět spolehlivě příznivý průběh plicní embolie; senzitivita, specifita a negativní a pozitivní prediktivní hodnota BNP < 90 pmol/l pro nekomplikovaný příznivý průběh plicní embolie činily 85 %, 75 %, 93 %, resp. 57 %. Proto navrhuji na podkladě svých výsledků snížit hranici takto stanoveného BNP na hodnoty < 50 pmol/l.

Senzitivita, specifita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota BNP < 50 pmol/l pak činily 95 %, 60 %, 97 % a 48 % (21, 22).

Nízké hodnoty BNP (< 10 pmol/l stanovené imunoradiometrickými sety Shionoria, Osaka, Japonsko) značí normální funkci pravé komory podle Tulevského, a spol. (2001) (18). Přítomnost

Tabulka 4. Multivariační analýza pro predikci komplikovaného průběhu plicní embolie (21)

Parametr	Poměr šancí	95 %CI	P
BNP > 90 pmol/l	8,0	1,3–50,1	0,026
troponin T > 0,01 ng/ml	4,3	0,8–24,1	0,09
věk > 70 let	0,6	0,1–2,7	0,47
ženské pohlaví	2,1	0,5–8,4	0,31
srdeční selhání v anamnéze	2,6	0,5–12,2	0,24

výrazně zvýšených hodnot BNP může napomoci ve vyhledání nemocných, u nichž je třeba monitorovat funkci pravé komory a přihlédnout k výsledkům se zřetelem k volbě léčby.

Ve studii Konstantinidese, a spol. (2004) (23) byla prediktorem úmrtí nebo komplikovaného průběhu akutní plicní embolie hemodynamická nestabilita a také dysfunkce pravé komory. Hodnoty NT-proBNP vyšší než 1 000 pmol/l byly rovněž významným prediktorem špatné prognózy nemocných. Multivariační analýza ukázala významnost NT-proBNP, nikoliv však troponinu T jako nezávislého prediktora prognózy. Nález dysfunkce pravé komory na echokardiografii a zvýšených hodnot NT-proBNP se dobře doplňovaly při určování negativní prognózy.

Nedávná meta-analýza 13 studií zjistila u 51 % z 1 132 pacientů s plicní embolií zvýšení BNP nebo NT-pro BNP. Zvýšení bylo provázeno zvýšeným rizikem časného úmrtí (OR 7,6; 95 % CI 3,4–17) a komplikovaného nemocničního průběhu (OR 6,8; 95 % CI, 4,4–10) (24).

Nicméně zvýšení natriuretických peptidů samo o sobě neopravňuje zahájení invazivní léčby včetně trombolýzy.

V literatuře však existují upozornění na to, že referenční hodnoty BNP nevylučují závažnou akutní plicní embolií. Echokardiografie zůstává i nadále zlatým standardem pro detekci dysfunkce pravé komory u nemocných s akutní plicní embolií.

Nové biomarkery

- Mezi ně patří:
- a) Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) – protein vážící se na mastné kyseliny srdečního typu (25, 26).
 - b) Growth differentiation factor-15 GDF-15 Faktor 15 růstové diferenciace (27).
 - c) Highly sensitive troponin T – hsTnT – vysoce senzitivní troponin T (28).

Zvýšení troponinů může nastat až za 6–12 hodin po vzniku akutní plicní embolie, proto je třeba opětovaně stanovení troponinů v průběhu prvních 24 hodin. To je ovšem značná nevýhoda troponinů.

Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) – protein vážící se na mastné kyseliny srdečního typu

Proteiny vázané na mastné kyseliny (FABP) jsou relativně malé cytoplazmatické proteiny (12–15 kDa), které se hojně nacházejí ve tkáních s aktivním metabolismem mastných kyselin, včetně myokardu. Ve skutečnosti jsou FABP srdečního typu důležité pro myokardiální homeostázu, jelikož 50–80 % energie srdeční pochází z oxidace lipidů a H-FABP umožňuje intracelulární transport nerozpustných mastných kyselin. Při poškození myokardu difundují tyto malé proteiny daleko rychleji než troponiny intersticiálním prostorem a objevují se v krevním oběhu již za 90 minut po vzniku symptomů, vrcholné koncentrace dosahují během 6 hodin. Pauls, a spol. 2007 (25) sledovali H-FABP u 107 pacientů, průměrného věku 61 let s akutní plicní embolií. Autoři našli korelaci mezi troponinem T a H-FABP, korelace se zlepšila, pokud vzali do porovnání maximální hodnoty troponinu T. Abnormální hodnoty H-FABP korelovaly také s NT-proBNP vyššími než 1 000 pg/ml.

Z 29 pacientů majících H-FABP > 6 ng/ml při přijetí mělo 12 (41 %) komplikovaný průběh nebo zemřeli, naproti tomu z pacientů majících hodnoty H-FABP nižší neměl nikdo komplikovaný průběh. Tyto nálezy ukazují vynikající negativní prognostickou hodnotu 100 %. Pozitivní prognostická hodnota činí 41 % a je vyšší než pozitivní prognostická hodnota troponinu T (29 %) nebo NT-proBNP (19 %). Kombinace zvýšeného H-FABP a dysfunkce na echokardiografii dále výrazně zvýšila pozitivní prognostickou hodnotu. Kombinace tachykardie a zvýšeného H-FABP představovala zvláště užitečný rizikový faktor.

H-FABP byla i dobrým indikátorem dlouhodobé prognózy po dobu 488 dní (204–1 166 dní), rizikové skóre činilo 3,6 (95 % CI 1,6–8,2; p = 0,003) (25).

H-FABP byl sledován také Dellasem, a spol. 2010 (26) u 128 normotenzních pacientů s akutní plicní embolií. Potvrdili nálezy Pulse, a spol. 2007 (25) a zjistili rovněž, že zvýšení H-FABP při přijetí představuje mocný prediktor

komplikovaného průběhu akutní plicní embolie během 30 dnů. Za hraniční koncentraci H-FABP považují hodnotu 6,0 ng/ml. Hraniční hodnota 6,0 ng/ml vykazovala senzitivitu 0,89 a specificitu 0,82. Pozitivní prediktivní hodnota činila v jejich studii 0,28 a negativní prediktivní hodnota 0,99. Pacienti vykazující při přijetí hodnoty h-FABP $\geq 6,0$ ng/ml měli 35,6x vyšší riziko komplikovaného 30denního průběhu. Kombinace tachykardie a zvýšeného H-FABP představovala zvláště užitečný rizikový faktor. H-FABP byla i dobrým indikátorem dlouhodobé prognózy po dobu 488 dní (204–1 166 dní), rizikové skóre činilo 3,6 (95 % CI 1,6–8,2; $p = 0,003$).

Podle těchto autorů normální hodnota H-FABP při přijetí postačuje k vyloučení komplikovaného průběhu akutní plicní embolie. Uvedená hodnota H-FABP značila také 4,5x vyšší riziko úmrtí během dlouhodobého sledování (medián sledování 499 dní) (26).

Prognostická hodnota H-FABP se jevila vyšší nežli pozitivní prediktivní hodnota zvýšeného T troponinu i natriuretických peptidů i dysfunkce pravé komory na echokardiografii.

Growth differentiation factor-15 GDF-15
Faktor 15 růstové diferenciaci (27)

Růstový diferenciační faktor 15 (Growth Differentiation Factor-15/GDF-15) je cytokin, který se objevuje při ischemii nebo tlakové zátěži. Je tvořen makrofágy a dalšími buněčnými typy jako reakce na různé stresory včetně prozánětlivých cytokinů. Za normálních podmínek myokard netvoří GDF-15. Hodnoty GDF-15 v krvi podávají nezávislou prognostickou informaci u pacientů s akutním koronárním syndromem nebo srdečním selháním. Lankeit, a spol. 2008 (27) určovali GDF-15 u 123 pacientů s akutní plicní embolií. Celkem 102 pacientů (82 % sledovaného souboru), mělo zvýšené hodnoty GDF-15. Za horní limit považovali autoři hodnotu vyšší než 1 200 ng/l. Pacienti se zvýšenou hodnotou byli starší, častěji byli v kardiogenním šoku, nebo měli chronické srdeční selhání, měli častěji diabetes mellitus, maligní onemocnění nebo renální dysfunkci. Žádný z pacientů majících hodnoty GDF-15 nižší než 1 200 ng/l neměl větší komplikace během prvních 30 dnů. Pokud se týče prognostického významu GDF-15 určili Lankeit, a spol. 2008 (27) hodnotu 4 600 ng/l. Tato hodnota se vyznačovala prognostickou senzitivitou 0,71, specifitou 0,90 a negativní prognostickou hodnotou 0,95. U 122 pacientů analyzovali Lankeit, a spol. 2008 také dlouhodobý průběh (medián 287 dnů). Pacienti, kteří zemřeli, měli vyšší výchozí

Tabulka 5. Poměr šancí parametrů provázejících negativní 30denní prognózu u akutní plicní embolie (28)

	OR	95 % CI	P hodnota
cTnT	1,08	0,69–1,79	0,758
hsTnT	2,02	1,04–3,92	0,037
NT-proBNP	2,30	1,23–4,27	0,009
tachykardie $\geq 100/\text{min}$	6,06	1,18–31,14	0,031
dysfunkce PK + cTnT $\geq 0,03$ ng/ml	3,28	0,77–13,92	0,108
dysfunkce PK + hsTnT ≥ 14 pg/ml	11,87	1,42–99,56	0,023
dysfunkce PK + NTproBNP $\geq 1\,000$ pg/ml	17,80	2,11–150,01	0,008

hodnoty GDF-15 v uvedené studii, nežli pacienti, kteří přežili (medián 4 977 vs. 1 808). V uvedené studii nezvyšovalo GDF-15 jen kardiogenní šok a srdeční selhání, ale také extrakardiální faktory jako malignita, diabetes a renální dysfunkce. Myokardiální specifita GDF-125 je proto patrně nižší nežli NT-proBNP, srdečních troponinů a H-FABP (Puls, a spol. 2007). GDF-15 může být ale výhodný v kombinaci s dysfunkcí pravé komory, protože tato kombinace dávala přesnější prognostická data nežli dysfunkce pravé komory v kombinaci se zvýšeným troponinem T nebo zvýšeným NT-proBNP.

Highly sensitive troponin T – hsTnT –
vysoce senzitivní troponin T (28)

Nedávná meta-analýza (Becattini, a spol. 2007) (15) zpochybnila prognostickou hodnotu srdečních troponinů u pacientů s plicní embolií bez arteriální hypotenze. Navíc je nutné konvenční troponiny opětovaně stanovit, jelikož se objevují teprve po 6–12 hodinách. Konvenční troponiny mají nízkou prognostickou senzitivitu a negativní prognostickou hodnotu.

Vysoce senzitivní troponin T byl ve studii Lankeita, a spol. 2010 (28) stanoven kvantitativní elektrochemiluminescentní immunoassayí (Elecsyn 2010 analyser, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Význam vysoce senzitivního troponinu T (hsTnT) byl porovnán s konvenčním cTnT u 156 normotenzních pacientů s akutní plicní embolií (Lankeit, a spol. 2010) (28). Hraniční hodnoty jsou 14 ng/ml. Hodnoty hsTnT ≥ 14 ng/l byly porovnány s hraničními hodnotami konvenčního troponinu T $\geq 0,03$ a NT-proBNP $\geq 1\,000$ pg/ml. Pacienti vykazující hodnoty hsTnT ≥ 14 ng/l vykazovali častěji tachykardii, byli starší, měli častěji synkopu, měli častěji srdeční selhání a tako glomerulární filtraci < 60 ml/min/1,73 m². Pacienti s komplikovaným průběhem vykazovali významně vyšší hodnotu hsTnT nežli pacienti bez komplikací 71,7 (35,5–117,9) verus 26,4

(9,2–68,2 pg/ml), $p = 0,027$. Pacienti s normálními hodnotami hsTnT (< 14 pg/ml) vykazovali výbornou prognózu.

Jen 52 % pacientů s hsTnT ≥ 14 pg/ml mělo zvýšené hodnoty konvenčního troponinu. Nikdo z pacientů s hsTnT pod 14 pg/ml při přijetí neměl komplikovaný průběh plicní embolie. Autoři (28) ukázali, že běžné troponiny nejsou na rozdíl od vysoce senzitivního troponinu T schopny diferencovat mezi zvýšeným a normálním rizikem.

Negativní prognostická hodnota hsTnT činí 100 % a pozitivní prediktivní hodnota také 100 %.

Tabulka 5 ukazuje parametry spojené s negativní 30denní prognózou.

Parametry dlouhodobé prognózy

hsTnT se ukázal jako cenný prognostický parametr i pro dlouhodobou prognózu na rozdíl od NT-proBNP a konvenčního cTnT, které se pro dlouhodobou prognózu jeví jako bezcenné.

Nové biomarkery se vyznačují lepší pozitivní i negativní predikční hodnotou nežli dosavadní biomarkery, tj. troponiny a NT-proBNP. Platí to zejména pro hsTnT a H-FABP.

Zvýšená hodnota H-FABP (6 ng/ml a vyšší) byla provázena 36,6násobným zvýšením rizika úmrtí nebo komplikací.

Bude však třeba získat další zkušenosti na větších studiích, které by prokázaly, zda hsTnT je lepším prediktorem nežli ostatní nové biomarkery.

Literatura

1. Widimský J, Malý J, Eliáš P, Lang O, Franc P, Roztočil K. Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie – verze 2007. Doporučení České kardiologické společnosti. Vnitř Lék 2008; 54(Suppl 1): 1525–1572.
2. Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M, for ICOPER. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999; 353: 1386–1389.
3. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of pa-

tients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 106: 1263–1268.

4. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*, 2000; 101: 2817–2822.

5. Ribeiro A, Lindmarker P, Dannfelt AJ, et al. Pulmonary embolism. One year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325–1330.

6. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 1023: 211–217.

7. Panteghini M, Cuccia C, Pagani F, et al. Cardiac troponin I elevation in serum as a marker of right ventricular involvement and disease severity in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2001; 22(Suppl.): S.620 abstract.

8. Post F, Voigtländer T, Peetz D, et al. Cardiac troponin I is related to mortality in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2001; 22(Suppl.): 620 abstract.

9. Kucher N, Hess OM. Troponin I is a specific marker of right ventricular pressure overload in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2001; 22(Abstr. Suppl.): P1706, abstract.

10. Kucher N, Hess OM. Troponin release as specific marker of right ventricular pressure overload in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2001; 104(Suppl.): sII-432, abstract.

11. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Müllner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *Br Med J* 2003; 326: 312–313.

12. Pruszyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947–1952.

13. Seridon T, Seridon C, Alvarez A, et al. Elevated troponin I plus right ventricular dysfunction in acute pulmonary

embolism: a lethal combination. *Circulation* 2002; 106: II-560 abstract

14. Scridon T, Scridon C, Skali M, et al. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiology* 2005; 96: 303–305.

15. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427–443.

16. Jimenez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism. Systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 136: 974–982.

17. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: 2191–2194.

18. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1193–1196.

19. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JWM, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2082–2084.

20. Krüger S, Graf J, Merx MW, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004; 147: 60–65.

21. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role for brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545–2547.

22. Kucher N, Printzen G, Dornhöfer T, et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576–1578.

23. Konstantinides S, Pieske B, Olschewski M, et al. Role of N-terminal ProBNP in risk assessment and management of pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110(Suppl. III): III-519.

24. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients

with pulmonary embolism. A systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 425–430.

25. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding proteins permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007; 28: 224–229.

26. Dellas C, Puls M, Lankeit M, et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2150–2157.

27. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1018–1025.

28. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010; 31: 1836–1844.

Článek přijat redakcí: 20. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 5. 4. 2011

prof. MUDr Jiří Widimský, DrSc., FESC, FAHA

Klinika kardiologie IKEM

Videňská 1959, 146 21 Praha 4-Krč

jiri.widimsky@ikem.cz
