

Směřují markery myokardiální ischemie do klinické praxe?

Jaroslav Dušek¹, Josef Štásek¹, Josef Bis¹, Miroslav Brtko², Jan Vojáček¹, Pavel Polanský², Martina Vašatová³, Dušan Černohorský⁴

¹I. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²Kardiochirurgická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

⁴Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN Hradec Králové

Markery myokardiální ischemie by měly zvýšit senzitivitu v diagnostice akutních koronárních syndromů (ACS) a umožnit jejich laboratorní diagnostiku v krátkém časovém intervalu od vzniku symptomů. Tato práce analyzuje dostupné informace a hodnotí použitelnost novějších biomarkerů v diagnostice ACS u pacientů vyšetřovaných pro suspekci na myokardiální ischemii na odděleních akutního příjmu. Jako nejslibnější ukazatel pro časnou detekci myokardiální ischemie ještě před rozvojem myokardiální nekrózy se jeví ischemií modifikovaný albumin měřený vyšetřením vazby albumin-kobaltu (The Albumin-Cobalt Binding Test). Fatty acid binding protein, brain natriuretic peptide, copeptin a matrix metallopeptidase-9 jsou další slibné markery v této indikaci. Přes veškerý pokrok na poli laboratorní diagnostiky akutních koronárních syndromů musíme ale bohužel konstatovat, že nemáme dostatek podkladů pro izolované použití těchto ukazatelů v diagnostice ACS. Mají však potenciál zvýšit senzitivitu laboratorní diagnostiky ACS v případě současného použití s vysoce senzitivním troponinem.

Klíčová slova: myokardiální ischemie, marker.

Markers of myocardial ischemia for clinical use?

New biomarkers of myocardial ischemia have the potential to improve diagnostic accuracy of acute coronary syndrome (ACS) within a shorter time interval after symptom onset. This paper reviews the available information and evaluates the evidence for use of new biomarkers in diagnosing ACS in patients presenting with chest pain or symptoms suggestive of cardiac ischemia to the emergency department or chest pain unit. Ischemia modified albumin, measured using the albumin cobalt binding test, is currently the most promising biomarker for early detection of ischemia before the onset of irreversible cardiac injury. Fatty acid binding protein, B-type natriuretic peptide, copeptin, and matrix metalloproteinase-9 are other promising biomarkers. According to this progress, we have to conclude, that there is inadequate evidence suggesting the routine testing of these markers in isolation, however these biomarkers have the potential to improve the sensitivity of diagnosing ACS when combined with cardiac-specific troponin.

Key words: myocardial ischemia, marker.

Interv Akut Kardiolog 2012; 11(3–4): 138–142

Úvod

Bolest na hrudi je druhou nejčastější obtíž, pro kterou nemocní vyhledávají akutní ošetření na odděleních akutního příjmu. EKG bývá nezřídka nepřínosné, a tak vyšetřujícímu lékaři kromě anamnézy a fyzikálního vyšetření zbývá k vyloučení akutního koronárního syndromu jen omezené spektrum markerů myokardiální nekrózy. Uvádá se, že 2–5 % pacientů s akutním koronárním syndromem je mylně pod jinou diagnózou odesláno zpět domů (1, 2).

Proto jedním z cílů výzkumu na poli laboratorní diagnostiky akutních koronárních syndromů je nalezení ukazatele, který by tyto stavy zachytil co nejčasněji od jejich vzniku a s co nejvyšší senzitivitou a specifitou, v ideálním případě ještě před rozvojem myokardiální nekrózy. Tím by se zkrátila doba do zahájení adekvátní terapie nebo by bylo možno na druhé straně zkrátit dobu, po kterou bývají

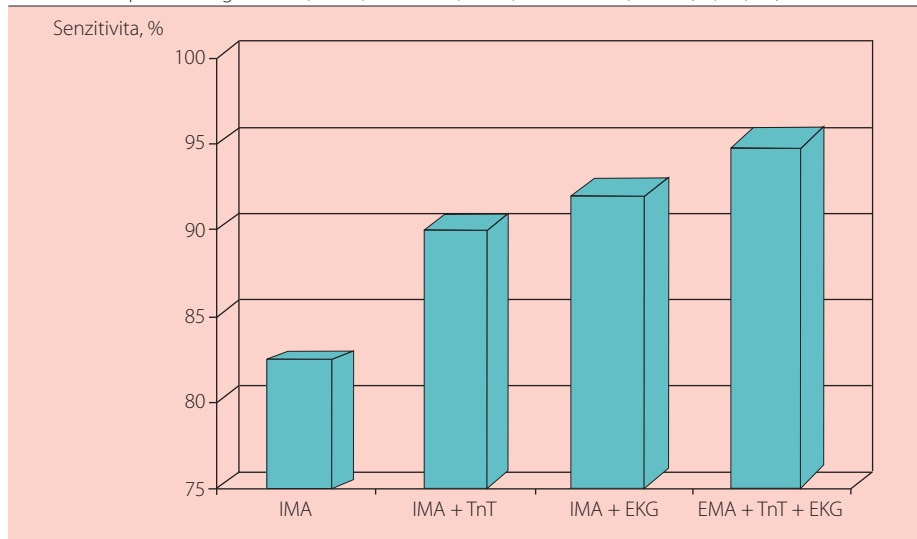
tito pacienti expectováni ve zdravotnických zařízeních.

V současné době je založena laboratorní diagnostika myokardiálního poškození na stanovení aktivity enzymů a kontraktilních proteinů, které se dostávají ve větší míře z nekrotického myokardu do krevního oběhu. V minulosti to byla především kreatinkináza CK (izoenzym CKMB), CKMB mass, myoglobin, aspartátaminotransferáza (AST) a laktátdehydrogenáza (LD). Tyto markery ale mají schopnost detekovat pouze myokardiální nekrózu a nikoli myokardiální ischemii a ve většině případů již nesplňují dnešní požadavky – týká se to např. jejich nízké specifity a senzitivity a jejich rozdílné dynamiky hladin v séru (3). Dnes k tomu přistupují další kontraktilní proteiny, jako troponin T nebo troponin I. Kromě markerů myokardiální nekrózy se v kardiologii těší velké pozornosti i široká plejáda biochemických a imunologických ukazatelů

odrážejících aktivitu různých fází zánětu, základního patogenetického mechanismu vedoucího k aterosklerotickému poškození a markery destabilizace plátu a ruptury plátu.

Další studovanou skupinou jsou tzv. markery myokardiální ischemie – to znamená skupina laboratorních ukazatelů, které by měly mít schopnost detekovat myokardiální ischemii velmi časně ještě před rozvojem nekrózy myokardu. Vznik této skupiny spadá do období kolem roku 2003, kdy byl k detekci myokardiální ischemie schválen The Albumin-Cobalt Binding (ACB) Test ke stanovení ischemií modifikovaného albuminu (4). Co se týká dalších členů této skupiny, shoda zde již nepanuje. V současné době je v této souvislosti diskutováno kolem 37 laboratorních ukazatelů. Nejbližší ke klinické praxi mají v současnosti ischemií modifikovaný albumin, heart fatty acid binding protein, B-type natriuretic peptide, copeptin a matrix metallopeptidase-9,

Obrázek 1. Senzitivita IMA pro záchyt akutního koronárního syndromu v kombinaci s troponinem T (TnT) a EKG. Volně podle Bhagavan NV, et al., Sinha MK, et al., a Peacock F, et al. (12, 13, 14)



kteří by měly mít přímý nebo nepřímý vztah k detekci myokardiální ischemie (5).

Ischemií modifikovaný albumin

Ischemií modifikovaný albumin je laboratorní ukazatel ischemie myokardu, o kterém máme v současné době nejvíce znalostí, i když řada otázek včetně přesného mechanismu jeho vzniku není zcela zodpovězena (6, 7). Vyšetření albuminu modifikovaného ischemií (ischemia modified albumin, IMA) měřené vyšetřením vazby albuminu-kobaltu (The Albumin-Cobalt Binding Test, ACB) bylo v únoru 2003 schváleno FDA jako první test myokardiální ischemie (4, 8). Jako fyziologické rozpětí IMA získané vyšetřením 283 zdravých dobrovolníků jsou udávány hodnoty 52 – 116 kU/l s 95. percentilem 85 kU/l.

Ischemií modifikovaný albumin má pro účely klinické detekce myokardiální ischemie velmi výhodnou kinetiku. K vzestupu IMA dochází již za několik minut od začátku ischemie, maxima dosahuje za 2–3 hodiny a zůstává zvýšený po

několik hodin. K návratu k normě dochází za 6 hodin od vzniku ischemie.

Hlavní přínos stanovení IMA je spatřován v diagnostice akutních koronárních syndromů. V klinických studiích byly normální koncentrace IMA u pacientů s akutní bolestí na hrudi prediktorem následných negativních výsledků při stanovení srdečních troponinů a naopak (9, 10, 11). Senzitivita pro záchyt akutního koronárního syndromu je udávána kolem 82 %. Při kombinaci IMA a troponinu T dosahuje senzitivita 90 %, IMA a EKG 92 % a při kombinaci všech tří vyšetřovacích modalit dokonce 95 % (obrázek 1). Pozitivní prediktivní hodnota IMA pro stanovení diagnózy akutního koronárního syndromu je udávána v rozmezí 73–88 % a negativní prediktivní hodnota 59–97,1 % (12, 13, 14). IMA je považován vedle anamnézy, fyzikálního vyšetření, EKG a vyšetření troponinů za další ukazatel, který by měl napomoci lékaři v rozhodnutí, kterého pacienta s bolestí na hrudi je možno z ambulace bezpečně propustit domů a kterého je naopak třeba observovat a dále vyšetřovat (15, 16).

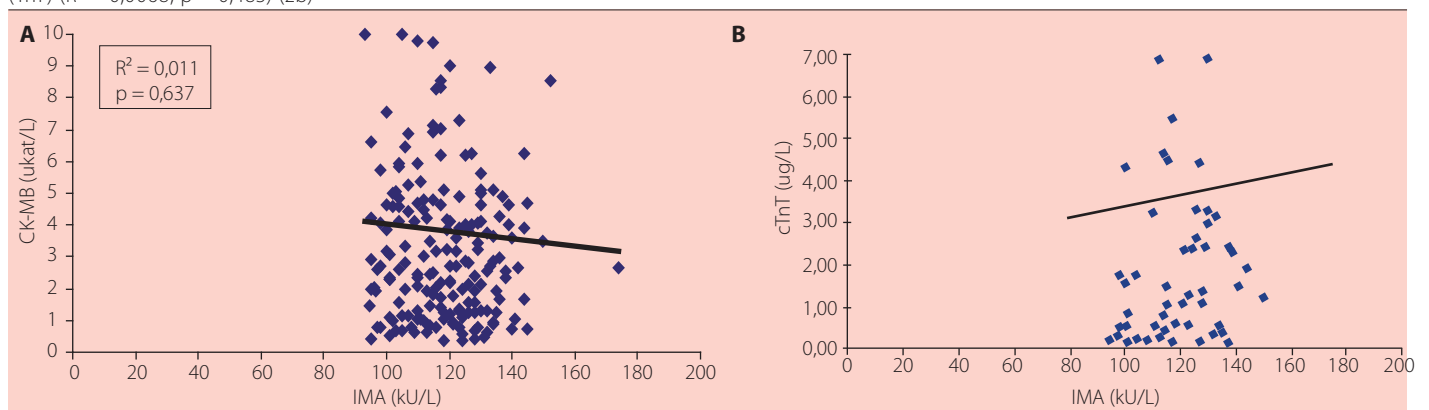
Někteří autoři však tento význam zpochybňují (17). Postavení IMA je tak při současném stavu znalostí o tomto ukazateli spatřováno v jeho zařazení mezi další testy (EKG, troponin, CK MB), které nemocní se suspekci na akutní koronární syndrom podstupují při přijetí, a nikoli v jeho izolovaném použití (18). Není prokázáno, zda hladina IMA koreluje s hladinou markerů myokardiální nekrózy a dokáže ukázat také na rozsah případné ischemie. Naše výsledky svědčí spíše proti (19) (obrázek 2a, b).

Další zkoumanou indikací použití ischemií modifikovaného albuminu je jeho použití při zátěžovém EKG testu ke zvýšení jeho senzitivity a specifity. Zde se výsledky značně liší, někteří považují jeho stanovení při zátěžovém EKG testu za přínosné (20), jiní za zbytečné (21).

Kromě akutních koronárních syndromů dochází k vzestupu ischemií modifikovaného albuminu v celé řadě dalších situací. V kardiologii je to např. u pacientů po radiofrekvenční ablacii (22) nebo po elektrické kardioverzi (23). Ve skupině nemocných, kteří podstoupili aortokoronární bypass, je popisován signifikantní vzestup IMA u všech nemocných bez ohledu na to, zda byli operováni v mimotělním oběhu či bez něho. IMA je považován za potenciálně velmi přínosný marker ischemie myokardu během operace (24). Vzestup IMA byl pozorován také po perkutánní koronární intervenci, kde byl dokonce prokázán jeho prognostický význam (25).

Bohužel má ischemií modifikovaný albumin k dnešnímu dni stále řadu limitací, které brání jeho zavedení do každodenní praxe. Mezi hlavní patří nedořešený vliv hladiny albuminu na hodnotu IMA. Stále více autorů uvádí, že tento vliv může být velmi významný a hodnotu IMA je třeba interpretovat pouze se znalostí aktuální hladiny albuminu (26, 27, 28). Dle mého názoru zůstává naprosto nedořešena i otázka možné falešné positivity IMA, jakožto markeru myokardiální is-

Obrázek 2. Grafické znázornění špatné korelace mezi hodnotami IMA a kretinkinázy izoenzymu MB (CK-MB) ($R^2 = 0,011$, $p = 0,637$) (2a) a IMA a troponinu T (TnT) ($R^2 = 0,0068$, $p = 0,483$) (2b)



chemie. Ta vyplývá už z mechanismu vzniku IMA v organizmu, který není specifický pouze pro myokardiální ischemii. Teoreticky by mohlo dojít k vzestupu hladiny IMA při jakékoli ischemii.

Fatty acid binding protein

Fatty acid binding protein je jeden z novějších markerů myokardiálního poškození, který má zřejmě blíže skupině markerů myokardiální nekrózy. Jedná se o malý intracelulární protein (14 000–15 000 Da), jehož hlavní fyziologickou úlohou je transport hydrofóbních mastných kyselin s dlouhým řetězcem z buněčné membrány do nitra buňky na místa jejich metabolismu. V největší míře se vyskytuje v cytoplazmě a při poškození buněčné membrány je velmi rychle uvolňován extracelulárně a díky své malé molekulové hmotnosti rychle vstupuje do krevního kompartmentu. Laboratorně se stanovuje heart-type fatty acid binding proteinu (hFABP), který je v menším, ale již detekovatelném množství přítomen také v příčné pruhovaném svalstvu a ledvinách. Je znám také typ specifický pro játra a střevo. V séru je detekovatelný již za 20 min. od ischemického infarktu, maxima dosahuje za 12 h a k normalizaci dochází do 10 dnů (29, 30). K dispozici je také rychlá kvalitativní forma testu, jak ve verzi pro lékaře, tak i pro pacienty s chronickou ischemickou chorobou srdeční, kde je možno výsledek odečíst již za 15 min. Kvantitativní měření tohoto ukazatele se provádí pomocí metody ELISA (jedná se o tzv. two-step direct sandwich-ELISA, využívající dvě specifické protilátky proti lidskému hFABP). Vyšetření je však komplikované a pomalé, a proto nevhodné pro užití k rychlé diagnostice pacientů na odděleních akutního příjmu.

Negativní prediktivní hodnoty tohoto ukazatele v diagnostice akutního koronárního syndromu je udávána v širokém rozmezí 50–100 %, kdy ale nejvyšší hodnoty bylo dosahováno při stanovení až za 6 h od vzniku ischemie (31). Většina autorů doporučuje jeho užití v kombinaci se stanovením troponinů (32, 33), spíše izolovaně je zvažováno jeho užití jen ojediněle (34).

Brain natriuretický peptid (BNP)

Stanovení brain natriuretického peptidu, který se uvolňuje z kardiomyocytů srdečních komor a v menším množství i srdečních síní při jejich zvýšeném napětí, je v dnešní době široce využíváno v první řadě u nemocných se srdečním selháním, kde se stal součástí diagnostického algoritmu, ale je vhodný i ke sledování léčebné odpovědi (35). Stanovení natriuretických peptidů je využíváno hlavně u pacientů se systolickou dysfunkcí. Bylo však prokázáno, že jejich hod-

noty jsou zvýšené i u pacientů s diastolickou dysfunkcí. V méně častých případech může být za zvýšenou koncentrací natriuretických peptidů ledvinné onemocnění. Vyšší hodnoty jsou rovněž přítomné u starších pacientů a u žen (36).

Brain natriuretický peptid není tedy přímým ukazatelem myokardiální ischemie, ale odráží hemodynamickou nestabilitu reprezentovanou tlakovým přetížením komor, ke kterému při myokardiální ischemii může docházet. Z tohoto důvodu se předpokládalo, že bude BNP využitelný i v detekci myokardiální ischemie. Bohužel jeho přínos na tomto poli většina autorů nepotvrdila (37, 38, 39). Pouze Brown (40) udává zvýšení senzitivity za cenu snížení specifity v případě přidání stanovení BNP ke standardně používanému troponin I, CK-MB a myoglobinu v diagnostice akutních koronárních syndromů.

Copeptin

Copeptin jako součást prohormonu vazopresinu indikuje zvýšenou aktivaci hypotalamu (například v rámci obecné zátěžové situace) nebo zvýšenou syntézu vazopresinu. U mužů se může projevit výrazně větší odpověď na zátěž vodou (pokles koncentrace copeptinu) a potravou (zvýšení koncentrace). Po fyzické zátěži se koncentrace copeptinu zvyšují, nepřesahují ale trojnásobek výchozích hodnot. U septických pacientů se koncentrace zvyšují na hodnoty kolem 80 pmol/l s rozmezím 11–228 pmol/l. Referenční hodnoty copeptinu nepřesahují 14 pmol/l (97,5 percentil 13,8 pmol/l), medián je 4,2 pmol/l ve věku 18–80 let (bez věkové závislosti) s nižšími hodnotami u žen (medián u mužů 5,2 pmol/l, medián u žen 3,7 pmol/l). Rozložení u mužů je v referenční populaci spíše gaussovské, u žen nikoli (41).

Samotné stanovení copeptinu v diagnostice akutního infarktu má senzitivitu kolem 75 % (42) s tím, že je velmi důležité správné načasování odběru. Současné zvýšení copeptinu a troponinu s vyšší spolehlivostí identifikuje pacienty s akutním infarktem myokardu – udává se senzitivita až 98,8 % a negativní prediktivní hodnota 99,7 %, a proto jeho použití na odděleních akutního příjmu někteří autoři doporučují (43, 44). Doporučený cut-off pro vyloučení infarktu myokardu je 14 pmol/l. Je možné kombinovat použití ultrasenzitivního stanovení troponinu T a copeptinu i v populaci s rizikem kardiovaskulárních onemocnění, ale dosud bez akutního koronárního syndromu (41).

Matrix metaloproteinázy

MMP-9 (matrix metalloproteinase) je jednou z 24 endopeptidáz, jež jsou fyziologickými regu-

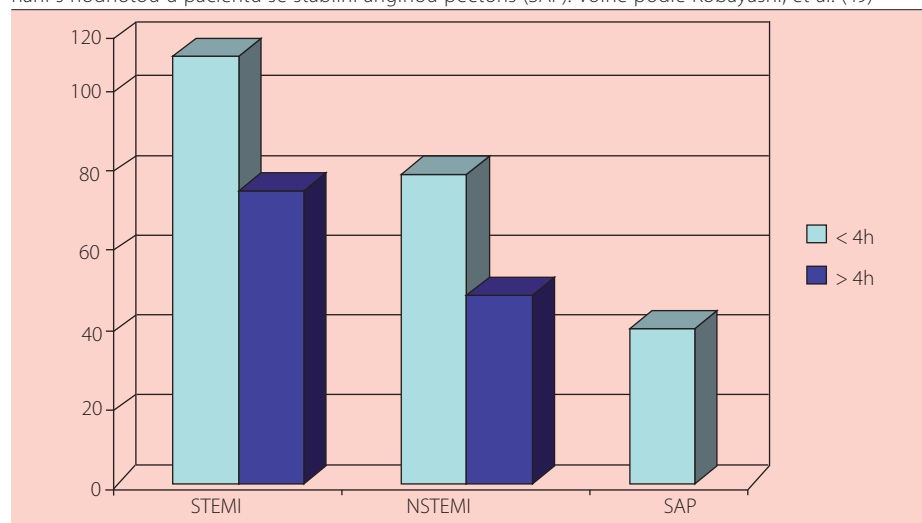
látory extracelulární matrix – indukuje degradaci jejích proteinů, jako jsou kolagen a elastin. V srdci se tato substance podílí na vzniku nestabilního plátu a účastní se remodelace komory po infarktu myokardu (45). Ve vyšší míře jsou metaloproteinázy uvolňovány během akutního infarktu v místě ruptury plátu jako jedna ze součástí zánětlivé odpovědi. Detekcí ruptury sklerotického plátu by měl tento ukazatel umožnit velmi časnou diagnostiku akutního koronárního syndromu, v ideálním případě ještě před rozvojem myokardiální nekrózy ve stadiu ischemie. Opakovaně byl popsán vzestup MMP-9 během akutního koronárního syndromu ve srovnání se zdravou populací (46, 47), u diabetiků je tento vzestup výraznější (48). Hladina MMP-9 by neměla být ovlivněna v případě vzestupu kreatininu, jako je tomu např. v případě troponinu T (49).

Apple popisuje ve své práci možnosti využití MMP-9 v diagnostice akutního infarktu myokardu na oddělení akutního příjmu a udává senzitivitu 96 % při ale dle očekávání velmi nízké specifitě (19 %) (38). Také McCann nedoporučuje užití MMP-9 v této indikaci (32). Více ve prospěch MMP-9 v diagnostice akutních koronárních syndromů vyznívá Kobayashiho práce, kde sledoval MMP-9 u pacientů s akutním infarktem myokardu s a bez elevací ST úseků i s ohledem na čas od vzniku symptomů a výsledky porovnával s pacienty se stabilní anginou pectoris. U všech pacientů s akutním koronárním syndromem došlo k signifikantnímu vzestupu MMP-9, který byl nejvíce patrný u pacientů vyšetřených krátce od vzniku symptomů (obrázek 3). Právě u této skupiny nemocných vyšetřované do 4 h od vzniku obtíží, kdy klasické markery myokardiální nekrózy selhávají, považuje stanovení MMP-9 za přínosné (senzitivita 85,2 % a specifita 75 %). Za optimální cut-off považuje 46 ng/ml (49).

Další markery

Schopnost detekovat myokardiální ischemii by mělo mít také stanovení unbound free fatty acids (50). Volné mastné kyseliny (free fatty acids, FFAs) hrají významnou roli v metabolismu myokardu a za aerobních podmínek představují hlavní metabolický zdroj. V plazmě je většina FFAs s dlouhým řetězcem vázaná na albumin. V cytoplazmě kardiomyocytů jsou FFAs s dlouhým řetězcem vázané na fatty acids binding protein (FABP), který se podílí na jejich transportu do mitochondrií, kde probíhá jejich esterifikace. Během hypoxie a ischemie poškozuje volné mastné kyseliny myokard a jsou spojovány s vyšší mortalitou pacientů s akutním infarktem myokardu (51, 52).

Obrázek 3. Hladiny matrix metaloproteinázy-9 u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací ST úseků (STEMI) a bez elevací ST úseků (NSTEMI) časné (< 4 h) a s odstupem (> 4 h) od vzniku obtíží a porovnání s hodnotou u pacientů se stabilní anginou pectoris (SAP). Volně podle Kobayashi, et al. (49)



O FFAs jako markeru myokardiální ischemie toho víme relativně málo. U nemocných s infarktem myokardu se udává korelace mezi vrcholovou hodnotou FFAu a troponinu I (45). Je popisován výrazný vzestup FFAu po PCI (53, 54). Je ale zajímavé, že vzestup FFAu po PCI neměl vztah k délce insuflace dilatačního balonu, periprocedurálním komplikacím, počtu intervenovaných lézí či event. výskytu anginózních bolestí během koronární intervence. K normalizaci po PCI zvýšených hladin došlo do 6 h od výkonu (54).

Také cholin a glykogenfosforylázu B řadí někteří autoři mezi markery myokardiální ischemie, i když o tom nepanuje úplná shoda.

Objevují se názory, že mírné zvýšení high senzitivity troponinu T nemusí být způsobeno pouze myokardiální nekrózou, ale mohou za ním stát změny v metabolismu myokardu během ischemie. Jistě nelze zpochybnit, že hsTnT umožňuje časněji a s větší senzitivitou detekovat i menší poškození myokardu a tím dříve zahájit adekvátní terapii. Umožňuje také dokonalejší diferenciaci mezi nestabilní anginou pectoris a infarktem myokardu. Zvětšujícím se problémem je ale menší diagnostická specifita pro myokardiální nekrózu. Dosud ale nebylo spolehlivě potvrzeno, že hsTnT může být zvýšen při pouze reverzibilním poškození myokardu ischemií (55).

V diagnostice akutních koronárních syndromů byla a je zkoušena ještě celá řada dalších laboratorních ukazatelů, ale zatím se nezdá, že by se některý z nich alespoň blížil ideálu a bylo možné v brzké době očekávat jeho klinické užití. Kromě zmíněných laboratorních markerů je intenzivně studována obrovská skupina ukazatelů z oblasti biochemické a imunologické odpovědi na závažnou odpověď při akutním koronárním syndromu

s velmi vysokou senzitivitou, ale jejichž hlavním problémem zůstává minimální specifita.

Závěr

Zatímco v oblasti léčby akutních koronárních syndromů, a to jak farmakologické, tak i intervenční, můžeme sledovat bouřlivý pokrok, zůstává časná a správná diagnostika akutních koronárních syndromů velkou výzvou současné kardiologie. Jedná se o velmi početnou heterogenní skupinu pacientů s různorodou manifestací akutních forem ischemické choroby srdeční. Práce analyzuje aktuální znalosti o mnohdy již delší čas známých laboratorních ukazatelích, které mají reálnou šanci napomoci v řešení tohoto nelehkého úkolu.

Můžeme konstatovat, že zatím nemáme ideální laboratorní parametr, který by splňoval všechny naše představy o vlastnostech, které by takový ukazatel měl mít a nelze předpokládat, že by se v dohledné době objevil. V současné době máme velké množství dat, která nepodporují izolované užití výše zmíněných perspektivních laboratorních ukazatelů. Na druhou stranu máme k dispozici některé novější ukazatele, jejich použití zvyšuje v laboratorní diagnostice akutních koronárních syndromů senzitivitu i specifitu. Lze předpokládat, že vývoj se tedy bude ubírat spíše hledáním jejich co nejlepší kombinace. Základem této kombinace zůstávají srdeční troponiny a k nim by mohl přibýt některý ukazatel ze skupiny obsahující ischemií modifikovaný albumin, fatty acid binding protein, brain natriuretický peptid a copeptin, případně jejich kombinace. K elevaci těchto ukazatelů dochází velmi časně ještě před rozvojem myokardiální nekrózy, a tak by zavedení těchto parametrů mohlo zkrátit dobu potřebnou k vyloučení nebo potvrzení akutního koronárního syndromu.

Na závěr je ale nutné zdůraznit, že v oblasti diagnostiky akutních koronárních syndromů pochází většina našich znalostí z relativně malých observačních studií. K dispozici máme minimum dat z randomizovaných studií. I v případě výše zmíněných ukazatelů, které mají v tuto chvíli nejbližší k zavedení do praxe a o kterých máme nejvíce dat, nám často chybí i ty nejzákladnější informace např. o mechanismu jejich vzniku. S postupujícím výzkumem otázek spíše přibývá, jako je to např. v případě ischemií modifikovaného albuminu.

Literatura

1. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342: 1163–1170.
2. Christenson J, Innes G, McKnight D, et al. Safety and efficiency of emergency department assessment of chest discomfort. *CMAJ* 2004; 170: 1803–1807.
3. Masopust J. Požadování a hodnocení biochemických vyšetření. Praha, Karolinum, 1998: 437–468.
4. Wu AH. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *Med Lab Obs* 2003; 35: 36–38.
5. Lin S, Yokoyama H, Rac VE, Brooks SC. Novel biomarkers in diagnosing cardiac ischemia in the emergency department: A systematic review. *Resuscitation* (2012), doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.12.015.
6. Dušek J, Chek JL, Štásek J, Bis J, Vašatová M, Vojáček J. Markery myokardiální ischemie: slepá ulička nebo budoucnost laboratorní diagnostiky v kardiologii? *Interv Akut Kardiolog* 2010; 9: 190–194.
7. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes – review and clinical implication. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 177–184.
8. Bar-Or D, Lau E, Rao N, et al. Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia. *Ann Emerg Med* 1999; 43: 56.
9. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001; 47: 467–470.
10. Wu AH, Morris DL, Fletcher DR, et al. Analysis of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Toxicol* 2001; 1: 147–151.
11. Abadie JM, Blassingame CL, Bankson DD. Albumin cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome. *Ann Clin Lab Sci* 2005; 35: 66–72.
12. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003; 49: 581–585.
13. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of "Ischemia Modified Albumin", a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004; 21: 29–34.
14. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J* 2006; 152: 253–262.
15. Roy D, Quiles J, Aldama G, et al. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol* 2004; 97: 297–301.
16. Shen XL, Lin CJ, Han LL, et al. Assessment of ischemia-modified albumin levels for emergency room diagnosis of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2011; 149: 296–298.

17. Hjortshøj S, Kristensen SR, Ravkilde J. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med* 2010; 28: 170–176.
18. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, et al. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ* 2005; 172: 1685–1690.
19. Chek J, Dusek J, Stasek J, et al. Role of ischemia-modified albumin in estimating the extent and scope of cardiac ischemia in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart Vessels* 2011; 26: 622–627.
20. Lee DH, Jeon HK, Park HJ, et al. Change in ischemia-modified albumin and its clinical significance during exercise stress testing. *Circ J* 2010; 74: 484–489.
21. Zhu Z, Yan Y, Wang Q, et al. Analysis of serum cardiac biomarkers and treadmill exercise test-electrocardiogram for the diagnosis of coronary heart disease in suspected patients. *Acta Biochim Biophys Sin* 2010; 42: 39–44.
22. Roy D, Quiles J, Sinha M, et al. Effect of radiofrequency catheter ablation on the biochemical marker ischemia-modified albumin. *Am J Cardiol* 2004; 94: 234–236.
23. Roy D, Quiles J, Sinha M, et al. Effect of direct current cardioversion on ischemia modified albumin levels in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 366–368.
24. Škvařilová M, Stejskal D, Bulava A, et al. Změny hladin vazebné kapacity pro kobalt (ACB), jako markeru ischemie u nemocných podstupujících kardiologickou revaskularizaci. *Supplementum Cor Vasa* 2005; 47: 107.
25. Dušek J, Štásek J, Tichý M, et al. Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta* 2006; 367: 77–80.
26. Zapico-Muñoz E, Santaló-Bel M, Mercé-Muntañola J, et al. Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004; 6: 1063–1065.
27. Collinson PO, Gaze DC. Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. *J Clin Pathol* 2008; 61: 1025–1028.
28. Maguire OC, O'Sullivan J, Ryan J, et al. Evaluation of the cobalt binding (ACB) assay for measurement of ischaemia-modified albumin (IMA) on the Beckman Coulter LX-20. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 494–499.
29. Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, et al. Human Heart-Type Cytoplasmic Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. Clinical Evaluation of H-FABP in Comparison with Myoglobin and Creatine Kinase Isoenzyme MB. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 231–238.
30. Seino Y, Ogata K, Takano T, et al. Use of a Whole Blood Rapid Panel Test for Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein in Patients with Acute Chest Pain: Comparison with Rapid Troponin T and Myoglobin Tests. *Am J Med* 2003; 115: 185–190.
31. Dekker MS, Mosterd A, van't Hof AW, Hoes AW. Novel biochemical markers in suspected acute coronary syndrome: systematic review and critical appraisal. *Heart* 2010; 96: 1001–1010.
32. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J* 2008; 29: 2843–2850.
33. Haltern G, Peiniger S, Buße A, Reiss G, Gulker H, Scheffold T. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1–9.
34. Li CJ, Li JQ, Liang XF, et al. Point-of-care test of heart-type fatty acid-binding protein for the diagnosis of early acute myocardial infarction. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31: 307–12.
35. Krupička J, Janota T. Markery myokardiálního přetížení. *Interv Akut Kardiologie* 2012; 11: 18–21.
36. Špinar J, Hradec J, Meluzin J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007; 49: K5–K34.
37. Mitchell AM, Brown MD, Menown IB, Kline JA. Novel protein markers of acute coronary syndrome complications in low-risk outpatients: a systematic review of potential use in the emergency department. *Clin Chem* 2005; 51: 2005–2012.
38. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Murakami MM. Assessment of the multiple-biomarker approach for diagnosis of myocardial infarction in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2009; 55: 93–100.
39. Kavsak PA, Ko DT, Newman AM, et al. Upstream markers provide for early identification of patients at high risk for myocardial necrosis and adverse outcomes. *Clin Chim Acta* 2008; 387: 133–138.
40. Brown AM, Sease KL, Robey JL, Shofer FS, Hollander JE. The impact of B-type natriuretic peptide in addition to troponin I, creatine kinase-MB, and myoglobin on the risk stratification of emergency department chest pain patients with potential acute coronary syndrome. *Ann Emerg Med* 2007; 49: 153–163.
41. Franecková J, Kettner J, Jabor A. Odhad rizika kardiologicko-lárních obtíží u pacientů bez akutního koronárního syndromu. *Labor Aktuell* 2010; 4: 19–23.
42. Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2096–106.
43. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 60–68.
44. Staub D, Morgenthaler NG, Buser C, et al. Use of copeptin in the detection of myocardial ischemia. *Clin Chim Acta* 2009; 399: 69–73.
45. Apple FS, Wu AH, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005; 51: 810–824.
46. Bittner A, Alcaíno H, Castro PF, et al. Matrix metalloproteinase-9 activity is associated to oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2010; 143: 98–100.
47. Park HJ, Baek JY, Shin WS, et al. Soluble receptor of advanced glycosylated end products is associated with plaque vulnerability in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2011; 75: 1685–1690.
48. Gostiljac D, Dordevic PB, Djuric D, et al. The importance of defining serum MMP-9 concentration in diabetics as an early marker of the rupture of atheromatous plaque in acute coronary syndrome. *Acta Physiol Hung* 2011; 98: 91–97.
49. Kobayashi N, Hata N, Kume N, et al. Matrix metalloproteinase-9 for the earliest stage acute coronary syndrome. *Circ J* 2011; 75: 2853–2861.
50. Ramasamy I. Biochemical markers in acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2011; 15: 1279–1296.
51. Oliver MF, Kurien VA, Greenwood TW. Relation between serum-free fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. *Lancet* 1968; 1: 710–714.
52. Gupta DK, Jewitt DE, Young et al. Increased plasma-free fatty-acids concentrations and their significance in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1969; 2: 1209–1213.
53. Kleinfeld AM, Prothro D, Brown DL, et al. Increases in serum unbound free fatty acids levels following coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1350–1354.
54. Cantor WJ, Kim HH, Jolly S, et al. B-type natriuretic peptide and serum unbound free fatty acids levels after contemporary percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2008; 20: 186–188.
55. Engliš M, Pudil R. High sensitive metody stanovení srdečních troponinů v současné klinické praxi. *Interv Akut Kardiologie* 2011; 10: 96–98.

Článek přijat redakcí: 29. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 28. 4. 2012

MUDr. Jaroslav Dušek, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika LF UK
a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
jaroslav.dusek@fnhk.cz