



Биомаркёры в неотложной кардиологии. Что изменилось за последний год?

Дмитрий Беневоленский

Пенза, 25 октября 2016

ОКС



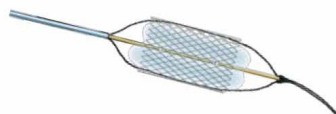
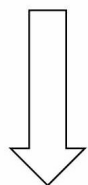
Боль в груди



Изменения на ЭКГ



Динамика тропонина



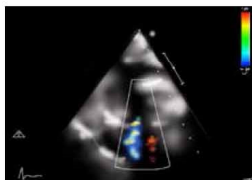
Катетеризация

СТАЦИОНАР

ХРОНИЧЕСКАЯ СН



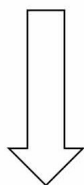
Одышка



LVEF < 35%



Высокий NTproBNP



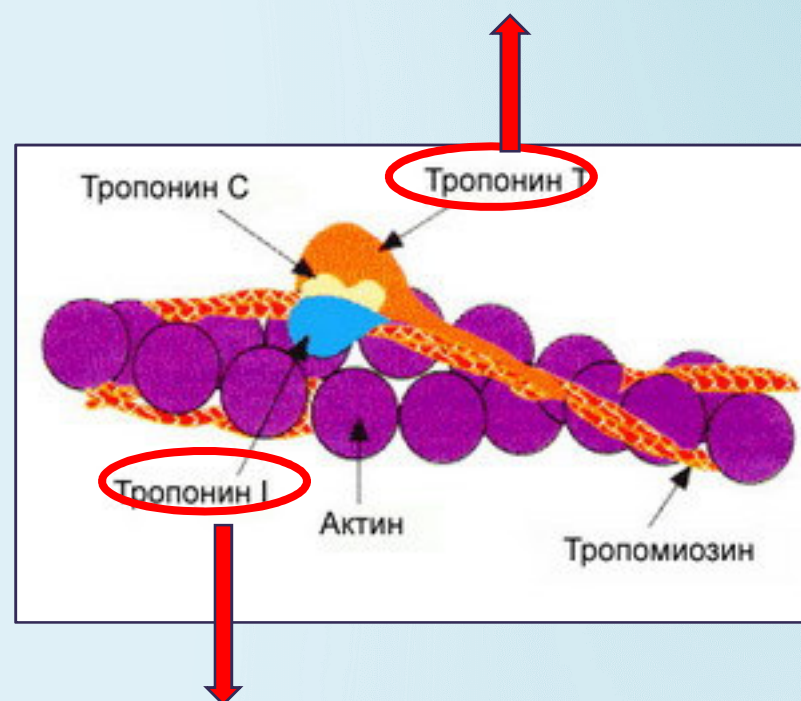
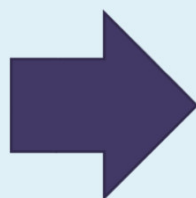
сакубитрил/
валсартан (?)

АМБУЛАТОРНО

Схема диагностики ОКС и хронической СН

A.Bayes-Genis, J.Lupon, Allan S.Jaffe.
**Can natriuretic peptides be used to guide
therapy?** J.Inter.Fed.Clin.Chem.Lab.Med
2016, 27(3): 208-216.

Выход тропонинов в кровь – признак поражения сердца





2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Marco Roffi* (Chairperson) (Switzerland), Carlo Patrono* (Co-Chairperson) (Italy), Jean-Philippe Collet† (France), Christian Mueller† (Switzerland), Marco Valgimigli† (The Netherlands), Felicita Andreotti (Italy), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Michael A. Borger (Germany), Carlos Brotons (Spain), Derek P. Chew (Australia), Baris Gencer (Switzerland), Gerd Hasenfuss (Germany), Keld Kjeldsen (Denmark), Patrizio Lancellotti (Belgium), Ulf Landmesser (Germany), Julinda Mehilli (Germany), Debabrata Mukherjee (USA), Robert F. Storey (UK), and Stephan Windecker (Switzerland)

SECOND EDITION

CLINICAL DECISION-MAKING TOOLKIT

ACUTE CARDIOVASCULAR CARE ASSOCIATION



www.escardio.org/ACCA



Acute
Cardiovascular
Care Association
A Registered Branch of the ESC



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Первичное обследование больных с болью в груди

RADIOMETER®

	Низкий риск				Высокий риск
1. Симптомы					
2. ЭКГ					
3. Тропонин	- + ++				
4. Диагноз	Внесердечные НС Другие кардио ИМ(-)ST ИМ(+)ST				

STEMI = ST-elevation myocardial infarction; NSTEMI = non-ST-elevation myocardial infarction; UA = unstable angina.

STEMI = ST-elevation myocardial infarction; NSTEMI = non-ST-elevation myocardial infarction; UA = unstable angina.

«Внесердечные» – например, поражение легких (пневмония, пневмоторакс)

«НС» – нестабильная стенокардия

«Другие кардио» – например, миокардит, кардиомиопатия такоцубо, тахикардия

Причины повышения уровня тропонина у больных без инфаркта миокарда типа 1

Тахикардии

Сердечная недостаточность

Гипертонический криз

Критические состояния (например, шок/сепсис/ ожоги)

Миокардит (эндокардит или перикардит)

Кардиомиопатия такоцубо

Пороки сердца (например, аортальный стеноз)

Расслоение аорты

ТЭЛА, легочная гипертензия

Почечная недостаточность и поражение сердца

Спазм коронарных артерий

Острое поражение головного мозга (например, инсульт или субарахноидальное кровоизлияние)

Травма сердца или операции на сердце (АКШ, ЧКВ, абляция, ЭКС, кардиоверсия или биопсия эндокарда)

Гипотиреоз или тиреотоксикоз

Инфильтративные заболевания (например, амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз,склеродермия)

Кардиотоксическое действие или отравление (например, доксорубин, 5-фторурацил, трастузумаб, змеиный яд)

Чрезмерные физические нагрузки

Рабдомиолиз

Что такое высокочувствительный тропонин?

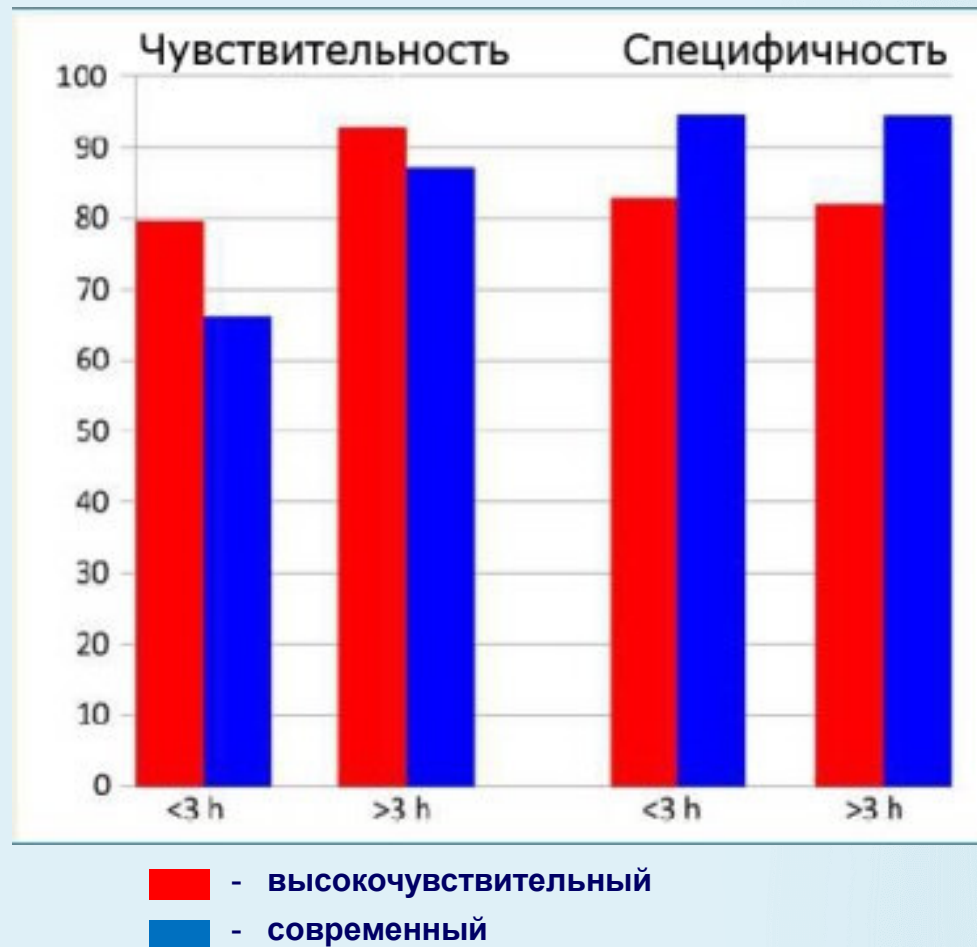
Чувствительные

(sensitive) методы позволяют определить уровень сердечного тропонина у 20–50% здоровых людей.

Высокочувствительные

(high-sensitivity) методы позволяют определить уровень сердечного тропонина у 50–90% здоровых людей.

Характеристики разных по чувствительности методов определения тропонина



M.Ferencik, U.Hoffmann, F.Bamberg, J.L.Januzzi. **Highly Sensitive Troponin and Coronary Computed Tomography Angiography in the Evaluation of Suspected Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department.**
Eur.Heart J. 2016; 37 (30): 2397-2405

Клинические последствия применения высокочувствительных методов определения тропонина

По сравнению со стандартными методами высокочувствительные методы:

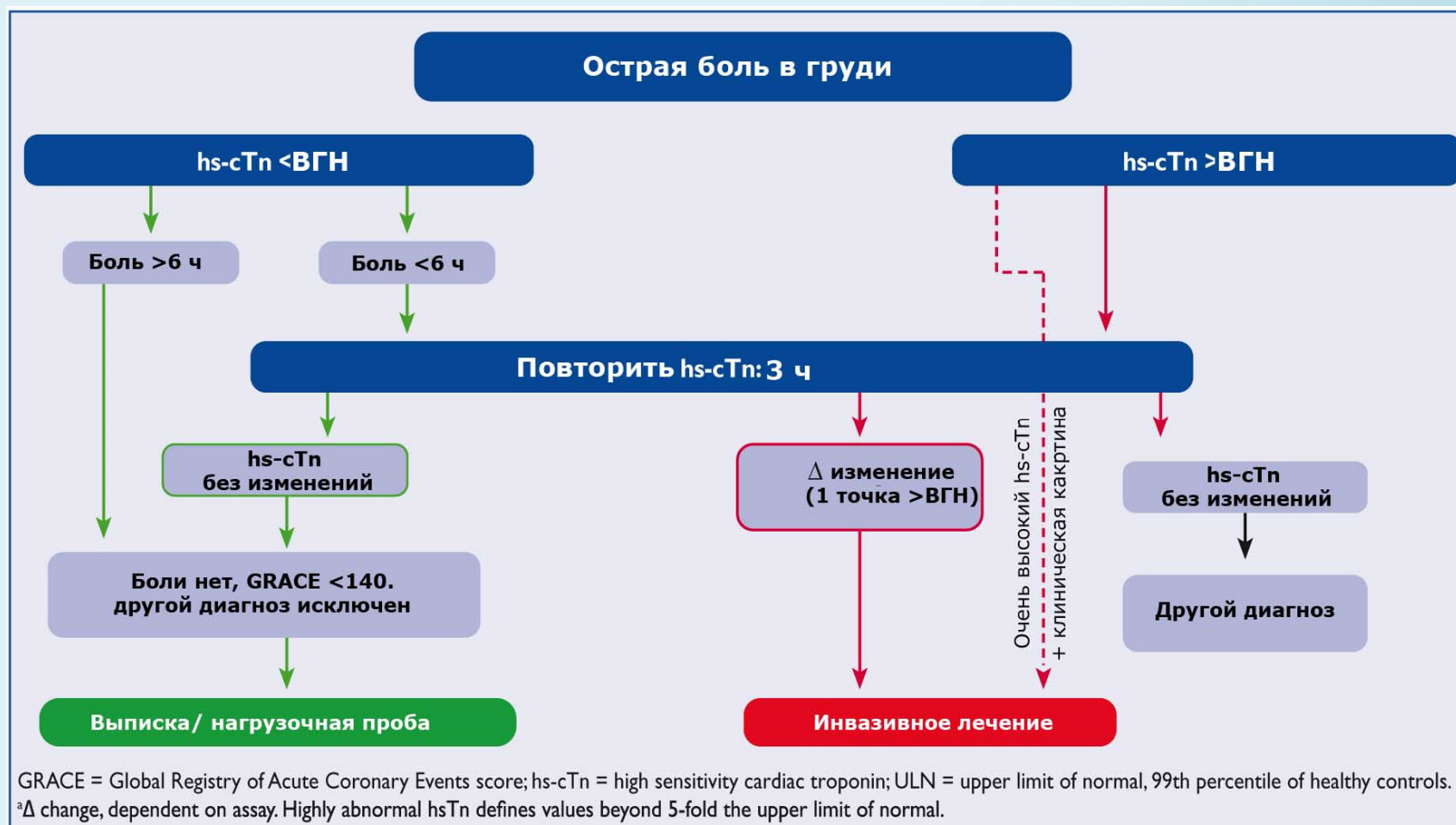
- Имеют более высокую предсказательную ценность отрицательного результата для острого ИМ.
- Укорачивают «слепой» период ускоряя выявление острого ИМ.
- Приводят к ~4% абсолютному и ~20% относительному увеличению числа ИМ типа 1 и соответствующему снижению числа диагнозов нестабильной стенокардии.
- Связано с двукратным увеличением числа ИМ типа 2.

Уровни высокочувствительного тропонина нужно интерпретировать как количественный маркер поражения кардиомиоцитов (чем выше уровень, тем выше вероятность ИМ):

- Более чем 5-кратное превышение над верхней границей нормы имеет высокую (>90%) предсказательную ценность положительного результата для острого ИМ типа 1.
- Менее чем 3-кратное превышение над верхней границей нормы имеет ограниченную (50-60%) предсказательную ценность положительного результата для острого ИМ типа 1 и может быть связано с широким спектром клинических состояний.
- Тропонин часто выявляется в крови здоровых людей.

Растущий и/или снижающийся уровень тропонина позволяет отличить острое и хроническое поражение кардиомиоцитов (чем больше изменение, тем выше вероятность острого ИМ).

Алгоритм диагностики инфаркта миокарда (0-3 ч)



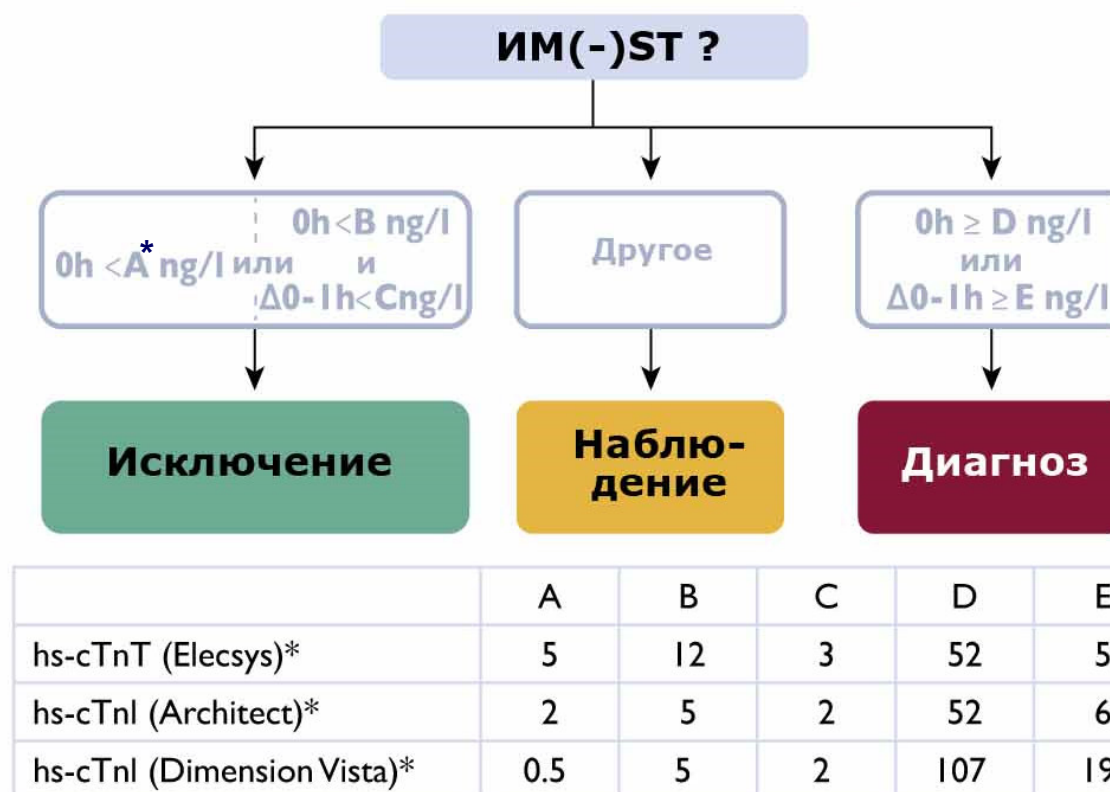
ВГН – верхняя граница нормы, 99-й процентиль

Δ – изменение, специфичное для теста

Очень высокий hs-cTn – более чем 5-ти кратное превышение над ВГН

Алгоритм диагностики инфаркта миокарда (0-1 ч)

ОСТРЫЕ КОРОНАРНЫЕ СИНДРОМЫ: Диагностика (2) алгоритм 0-1 ч для ИМ(-)ST



*Пороговые величины в тестах разные!

- Диагноз ИМ(-)ST можно исключить при поступлении, если уровень hs-сТп очень низок
- Диагноз ИМ(-)ST можно исключить, если исходный уровень низок и нет роста через 1ч
- Диагноз ИМ(-)ST весьма вероятен, если исходный уровень hs-сТп хотя бы слегка повышен или показывает отчетливый рост в первый час

Roffi M. Eur Heart J 2015;eurheartj.ehv320

* Применимо только, если с момента приступа прошло >3 ч

Сравнение алгоритмов (0-3 ч) и (0-1 ч)

	(0-3 ч)	(0-1) ч
Прогностическая ценность отрицательного результата для острого ИМ	98-100%	98-100%
Прогностическая ценность положительного результата для острого ИМ	Зависит от метода и принятой Δ	75-80%
Эффективность	~60%	~75%
Трудности	Часто трудно определить время начала приступа	Свои пороговые значения у каждого теста, отличные от 99%

РОСТ-методы определения тропонина

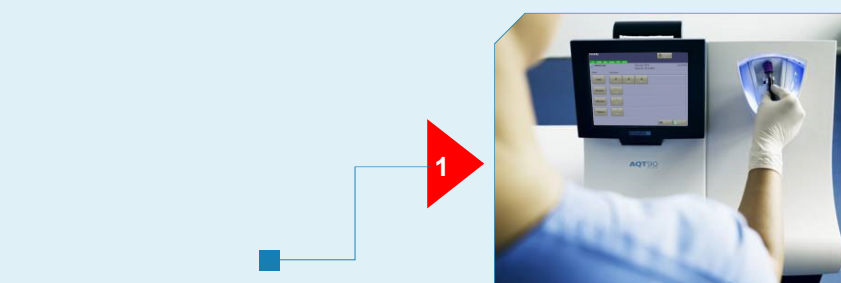
РОСТ-методы определения тропонина должны использоваться, если центральная лаборатория не может постоянно обеспечить выполнение анализа в течение 60 минут.

Рекомендации ESC - 2011

Очевидное преимущество РОСТ-методов, а именно сокращение времени выполнения анализа, уравнивается более низкой чувствительностью, более низкой клинической точностью и более низкой прогностической ценностью отрицательного результата. Поскольку эти методы продолжают улучшаться, а их характеристики зависят как от метода, так и от лечебного учреждения, мы не можем дать рекомендации о месте измерения (в центральной лаборатории или у постели больного).

Рекомендации ESC - 2015

Измерение на AQT90 FLEX: три простых шага



1) Поместите закрытую вакуумную пробирку с пробой в анализатор

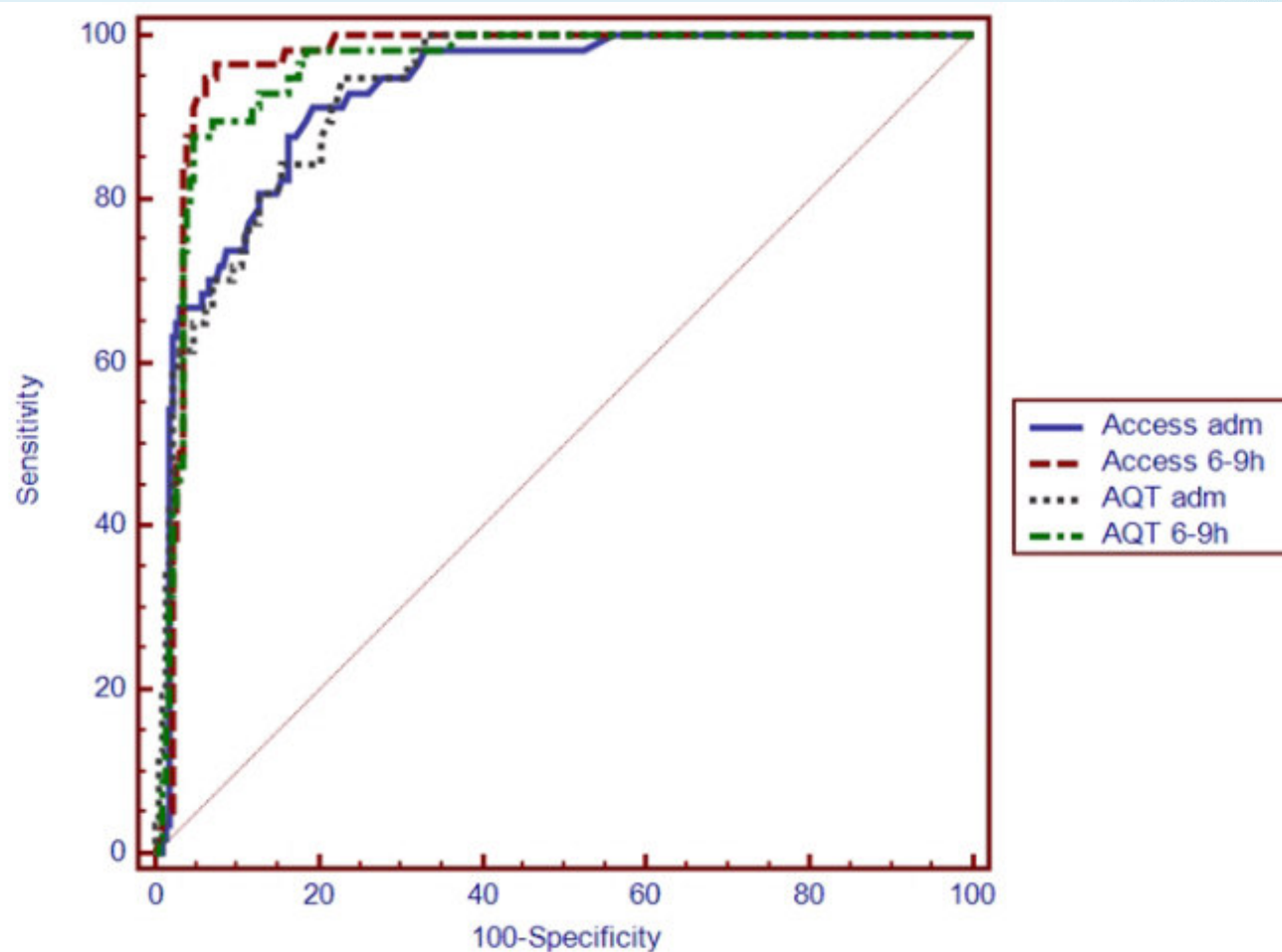


2) Выберите параметры на экране (до 5-ти из одной пробы) и нажмите «Пуск»

3) Результат будет показан на экране, распечатан и отослан в HIS/LIS

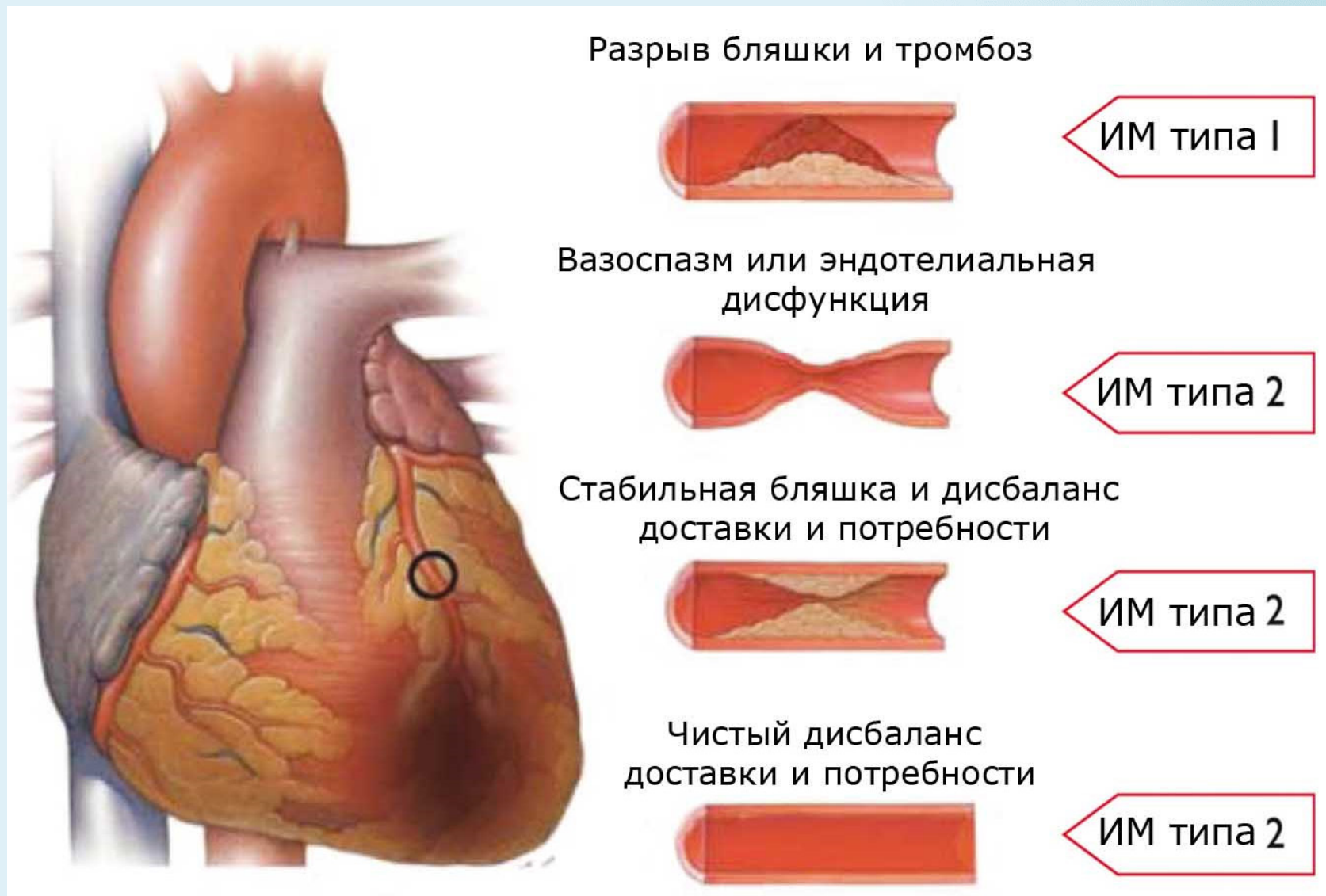


Измерение тропонина I на AQT90 Radiometer в сравнении с Beckman Coulter Access



Clinical performance of a new point-of-care cardiac troponin I assay compared to three laboratory troponin assays
Søren Hjortshøj, Per Venge, Jan Ravkilde. Clinica Chimica Acta 412 (2011) 370–375

Инфаркт миокарда типов 1 и 2



Инфаркт миокарда типа 2: кардиологическая химера?

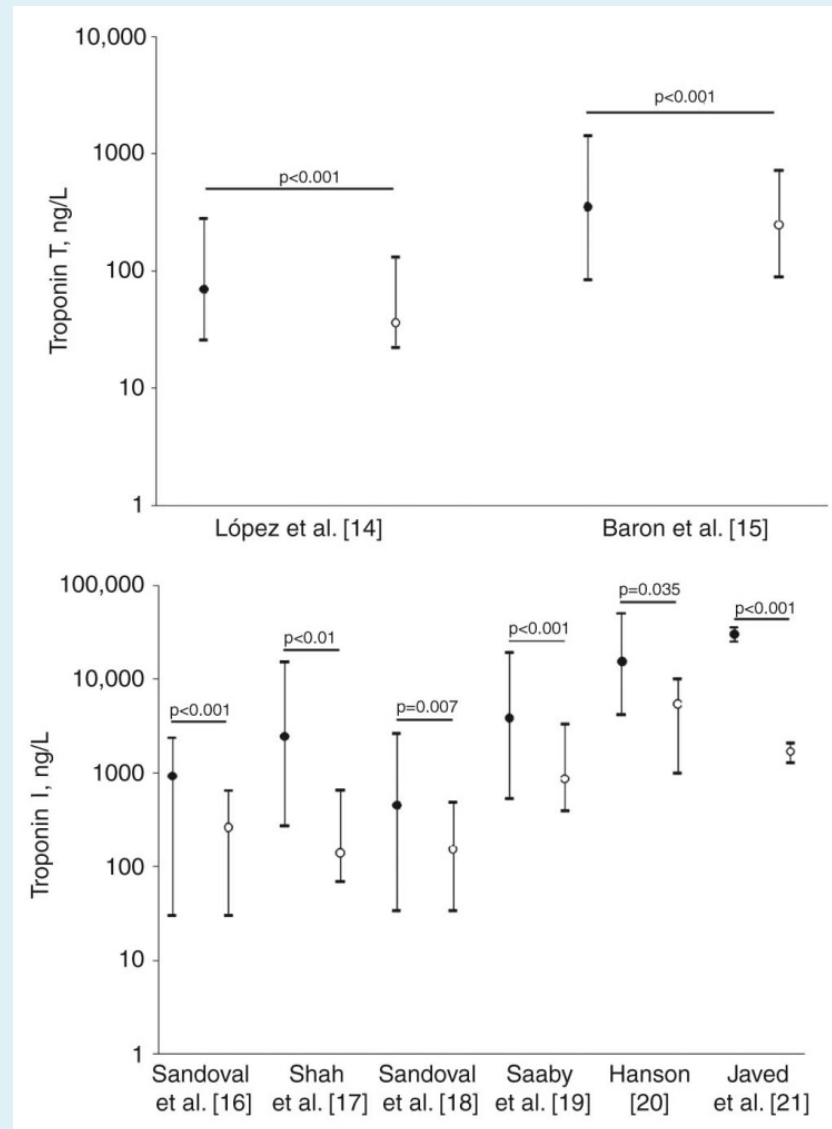
Collinson P, Lindahl B.

**Type 2 myocardial infarction:
the chimaera of cardiology?**

Heart. 2015 Nov;101(21):1697-703

Авторы уверены, что термин «инфаркт миокарда типа 2» неоднозначен и не основан на принципах доказательной медицины. Они считают, что лучше всего отказаться от его использования, а вместо него рассмотреть концепцию вторичного повреждения миокарда, связанную с причинной патофизиологией исходного клинического состояния.

Уровень тропонина при инфарктах миокарда типа 1 и 2



Giuseppe Lippi*, Fabian Sanchis-Gomar and Gianfranco Cervellin. **Cardiac troponins and mortality in type 1 and 2 myocardial infarction.** Clin Chem Lab Med 2016

Постгоспитальная смертность (150-365 дней) при инфарктах миокарда типа 1 и 2

Authors	All cases (type 1/2 MI)	Deaths (type 1/2 MI)	Death rate (type 1/2 MI)	Odds ratio and 95% CI (type 2 vs. 1 MI)
López-Cuenca et al. [14]	707/117	102/27	14.4/23.0%	–
Baron et al. [15]	17,488/1403	2361/347	13.5/24.7%	–
Sandoval et al. [16]	10/20	0/2	0/10.0%	–
Shah et al. [17]	1171/429	134/187	11.4/43.6%	–
Sandoval et al. [18]	57/147	15/51	26.3/34.7%	–
Saaby et al. [19]	360/119	60/52	16.7/43.7%	–
Pooled analysis	19,763/2235	2672/665	13.5/29.8%	2.71 (2.46–3.00)

Giuseppe Lippi*, Fabian Sanchis-Gomar and Gianfranco Cervellin. **Cardiac troponins and mortality in type 1 and 2 myocardial infarction.** Clin Chem Lab Med 2016

Другие биомаркёры в диагностике инфаркта

Ранняя диагностика острого коронарного симптома может быть улучшена с помощью измерения **белка, связывающего жирные кислоты**, или **ишемически модифицированного альбумина**, а также маркера системного стресса (**копептин**).

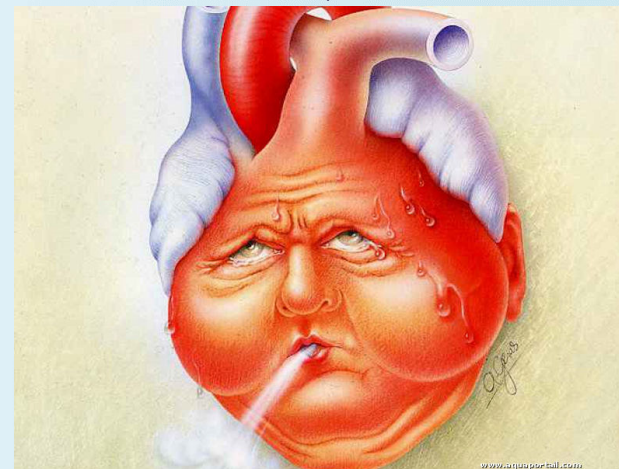
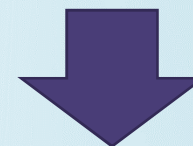
Рекомендации ESC - 2011

Среди множества дополнительных биомаркёров, предложенных для диагностики ИМ(-)ST, клиническое значение имеют только **КФК-МВ** и **копептин**. После ИМ **КФК-МВ** выводится быстрее, чем тропонин. **Копептин** используется для раннего исключения ИМ, если чувствительные и высокочувствительные методы определения тропонина недоступны.

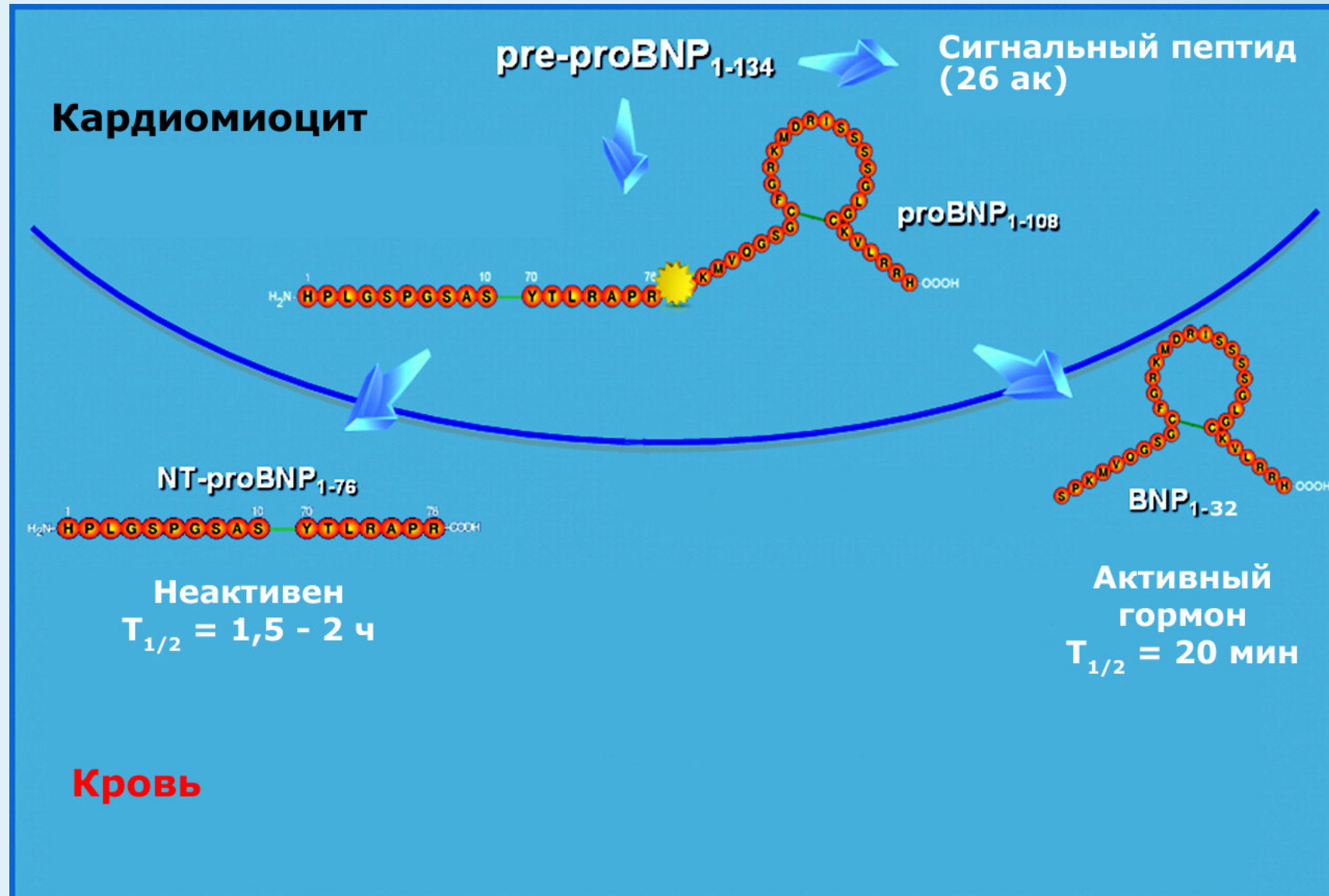
Рекомендации ESC - 2015

Натрийуретические пептиды типа В **BNP** и **NT-proBNP** – маркёры гемодинамического стресса

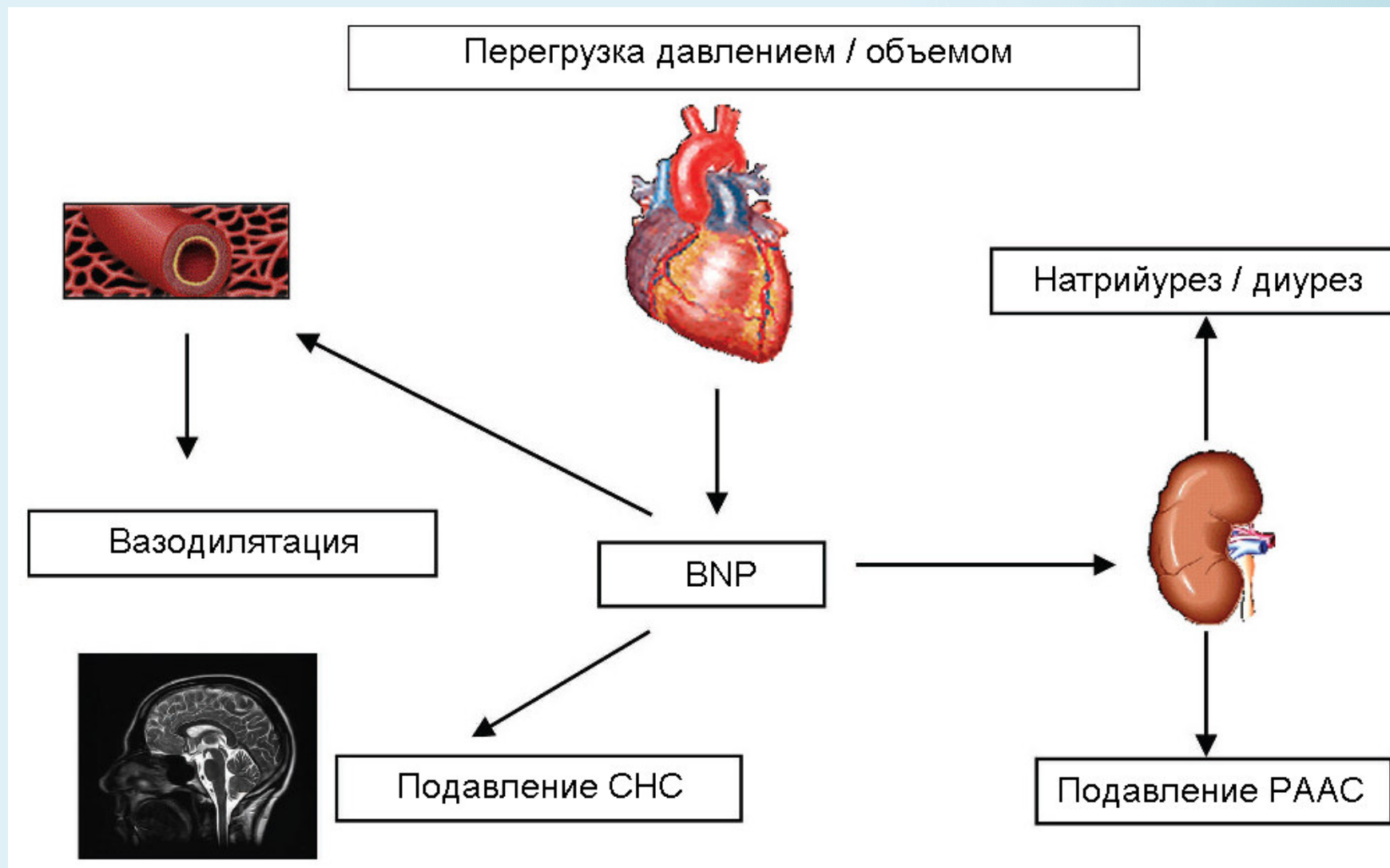
RADIOMETER®



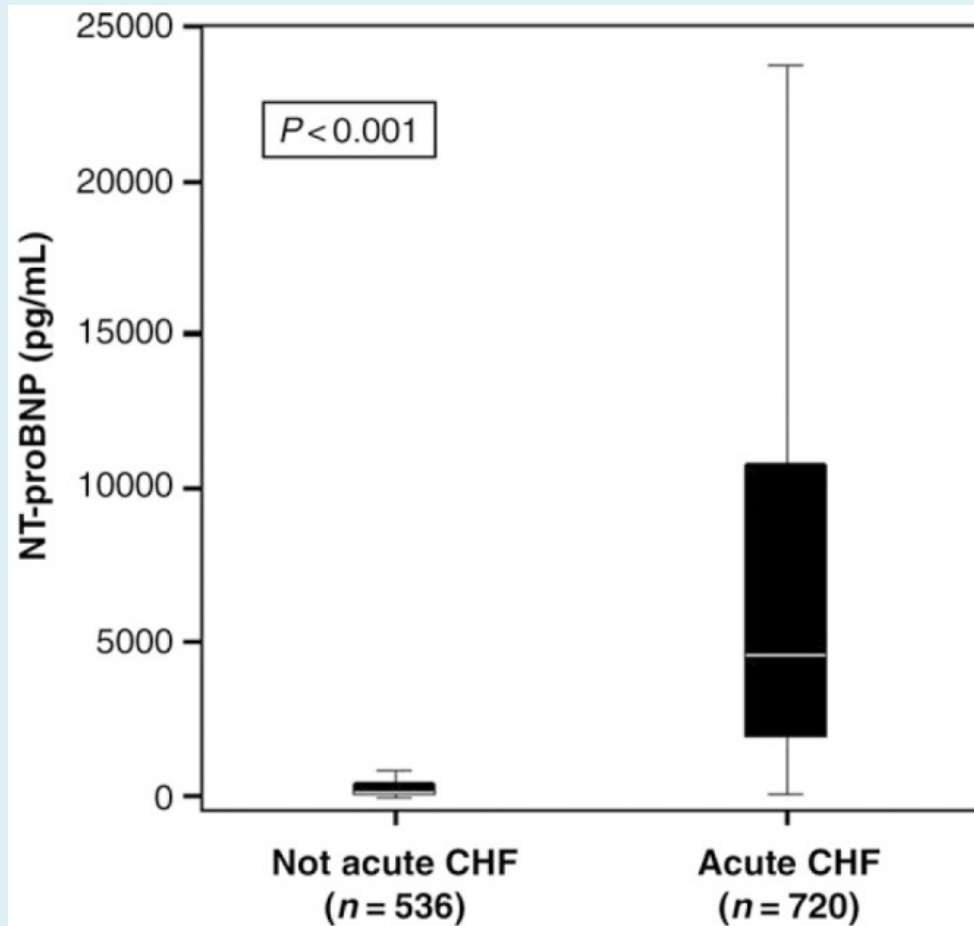
Синтез натрийуретических пептидов типа В



Физиология BNP



Уровень NT-proBNP при острой сердечной недостаточности

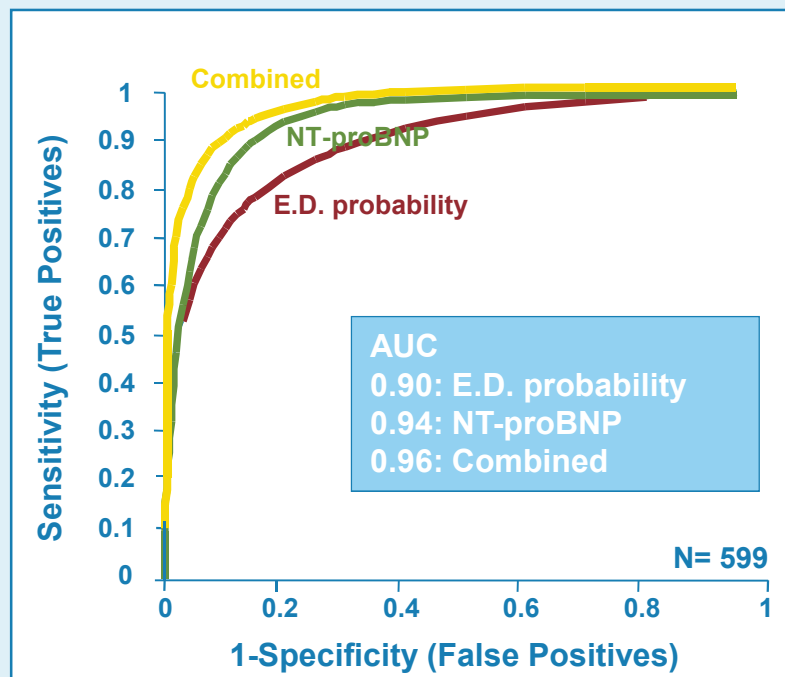


Diagnostic category	Median NT-proBNP	IQR
Not acute CHF	108 pg/mL	37–381 pg/mL
Acute CHF	4639 pg/mL	1882–10818 pg/mL

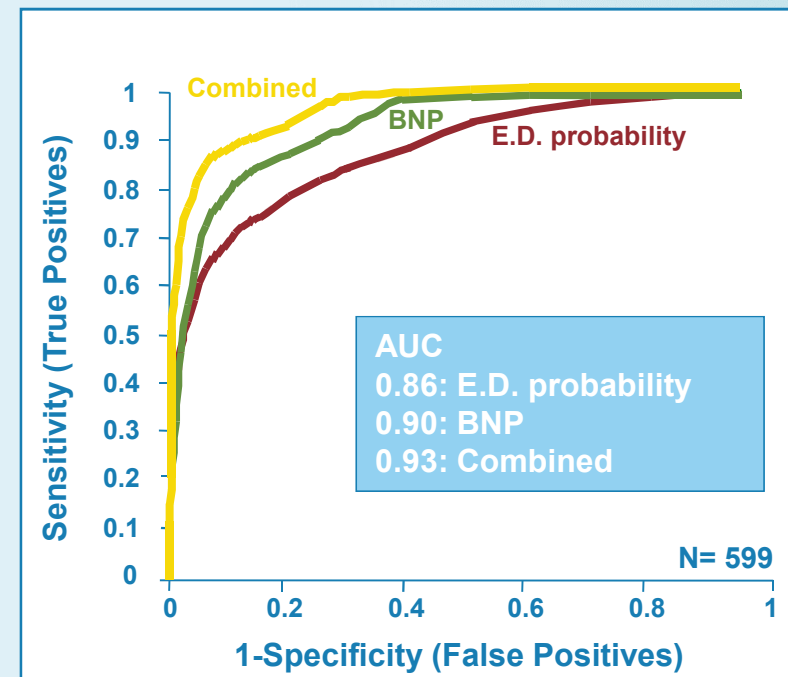
Januzzi J et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short term prognosis in acute destabilised heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. Eur Heart J 2006; 27: 330-37.

Натрийуретические пептиды при острой одышке: исследования PRIDE и BNP

Наилучший подход – комбинация клинической оценки и определения уровня натрийуретических пептидов!



Januzzi et al. *Am J Cardiol* 2005; 95:948-954
NT-proBNP method from Roche



McCullough et al. *Circulation* 2002;106:416-422
BNP method from Alere



2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Authors/Task Force Members: Piotr Ponikowski* (Chairperson) (Poland), Adriaan A. Voors* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Héctor Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volkmar Falk (Germany), José Ramón González-Juanatey (Spain), Veli-Pekka Harjola (Finland), Ewa A. Jankowska (Poland), Mariell Jessup (USA), Cecilia Linde (Sweden), Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parissis (Greece), Burkert Pieske (Germany), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italy), Luis M. Ruilope (Spain), Frank Ruschitzka (Switzerland), Frans H. Rutten (The Netherlands), Peter van der Meer (The Netherlands)

Сердечная недостаточность с сохраненной (HFpEF), средней (HFmrEF) и сниженной (HFrEF) фракцией выброса

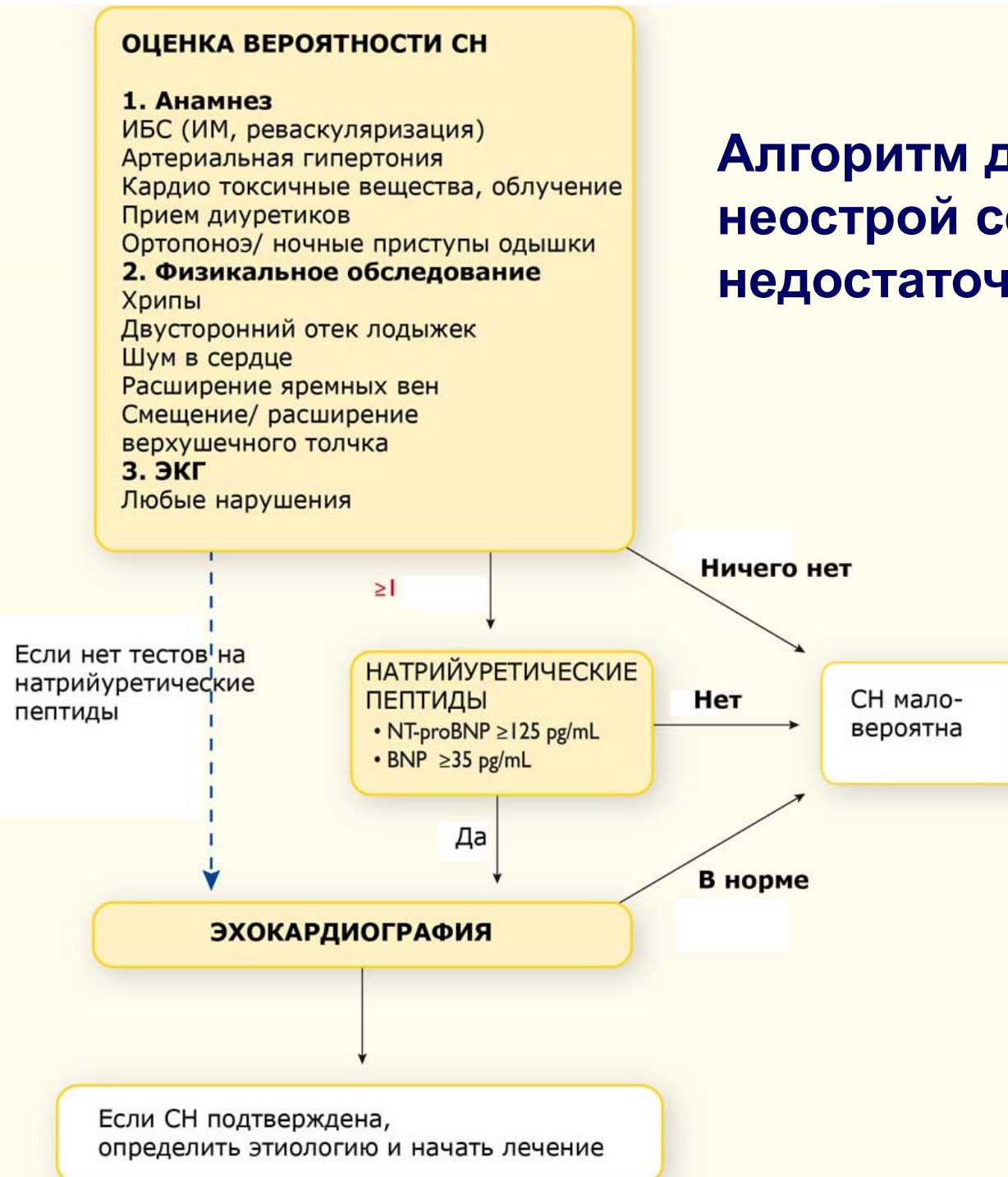
	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1	Симптомы и жалобы*	Симптомы и жалобы*	Симптомы и жалобы*
2	ФВЛЖ <40%	ФВЛЖ 40-49%	ФВЛЖ $\geq$ 50%
3	-	1. BNP/NT-proBNP повышены** 2. По меньшей мере еще один критерий: а. структурное поражение сердца (ГЛЖ и/или ДЛП) б. диастолическая дисфункция	

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ДЛП – дилатация левого предсердия

- Симптомов может не быть на ранних стадиях СН (особенно при HFpEF) и у больных, получающих диуретики

**** BNP > 35 пг/мл и/или NT-proBNP > 125 пг/мл**

Алгоритм диагностики неострой сердечной недостаточности



Лабораторные исследования при острой сердечной недостаточности (1)

Натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP, MR-proANP)

Натрийуретические пептиды (НУП) должны быть измерены при поступлении у всех больных с острой одышкой и подозрением на острую сердечную недостаточность с целью помочь дифференцировать ОСН и внесердечные причины острой одышки.

Нормальные уровни НУП свидетельствуют, что ОСН маловероятна (BNP < 100 пг/мл, NT-proBNP < 300 пг/мл, MR-proANP < 120 пг/мл).

Однако, повышенные уровни НУП не указывают автоматически на ОСН, а могут быть вызваны другими причинами.

Неожиданно низкие уровни НУП могут наблюдаться у некоторых больных с избыточной массой тела, с декомпенсированной СН в конечной стадии, с острым отеком легких или правожелудочковой ОСН.

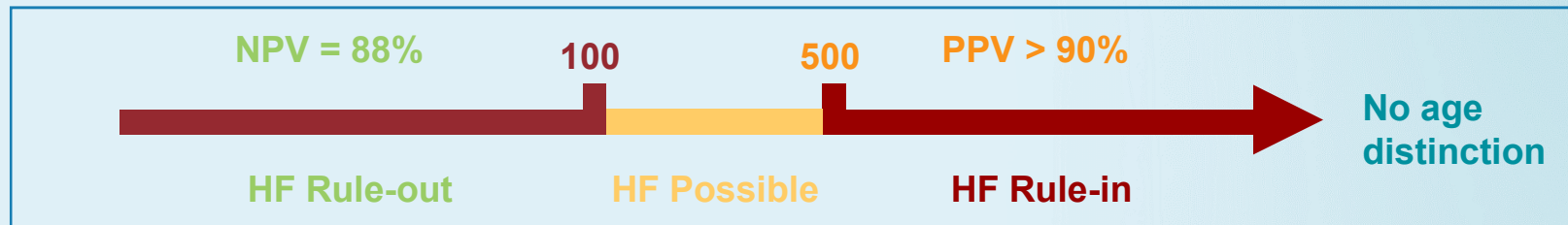
Определение уровня НУП при выписке больного помогает уточнить прогноз.

Причины повышения уровня натрийуретических пептидов

Кардио	- Сердечная недостаточность - Острый коронарный синдром - ТЭЛА - Миокардит - Гипертрофия левого желудочка - Гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия - Пороки сердца (врожденные или приобретенные) - Предсердные или желудочковые тахикардии - Ушиб миокарда - Кардиоверсия, имплантируемый дефибриллятор - Кардиохирургические операции - Легочная гипертензия
Вне-сердечные	- Пожилой возраст - Ишемический инсульт - Субарахноидальное кровоизлияние - Почечная недостаточность - Печеночная недостаточность (цирроз с асцитом) - Паранеопластический синдром - ХОЗЛ - Тяжелая инфекция (включая пневмонию и сепсис) - Тяжелые ожоги - Анемия - Тяжелые метаболические нарушения (например, тиреотоксикоз, диабетический кетоацидоз)

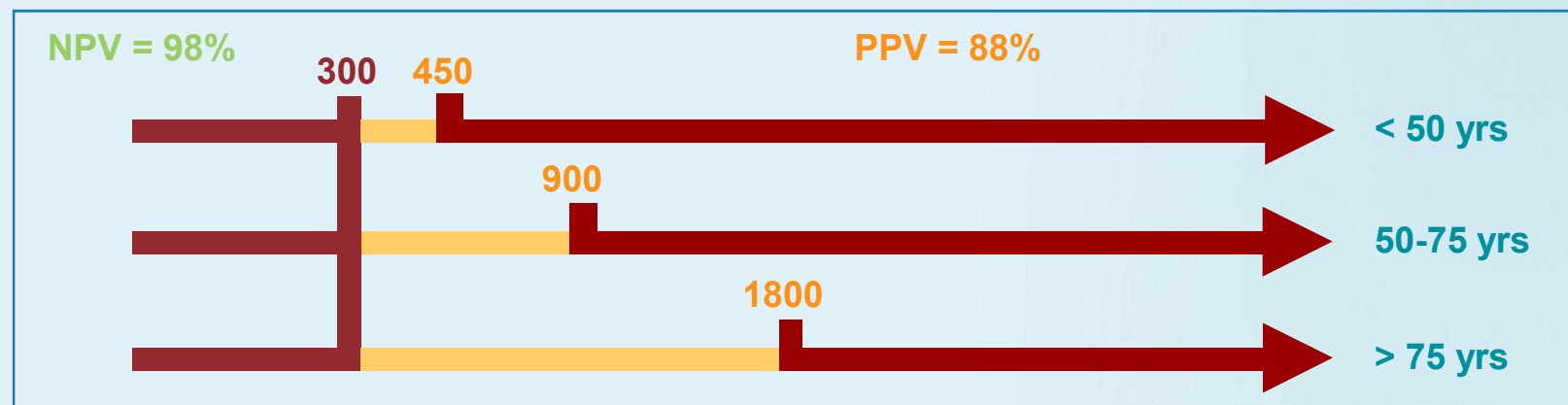
Пороги принятия решения

BNP



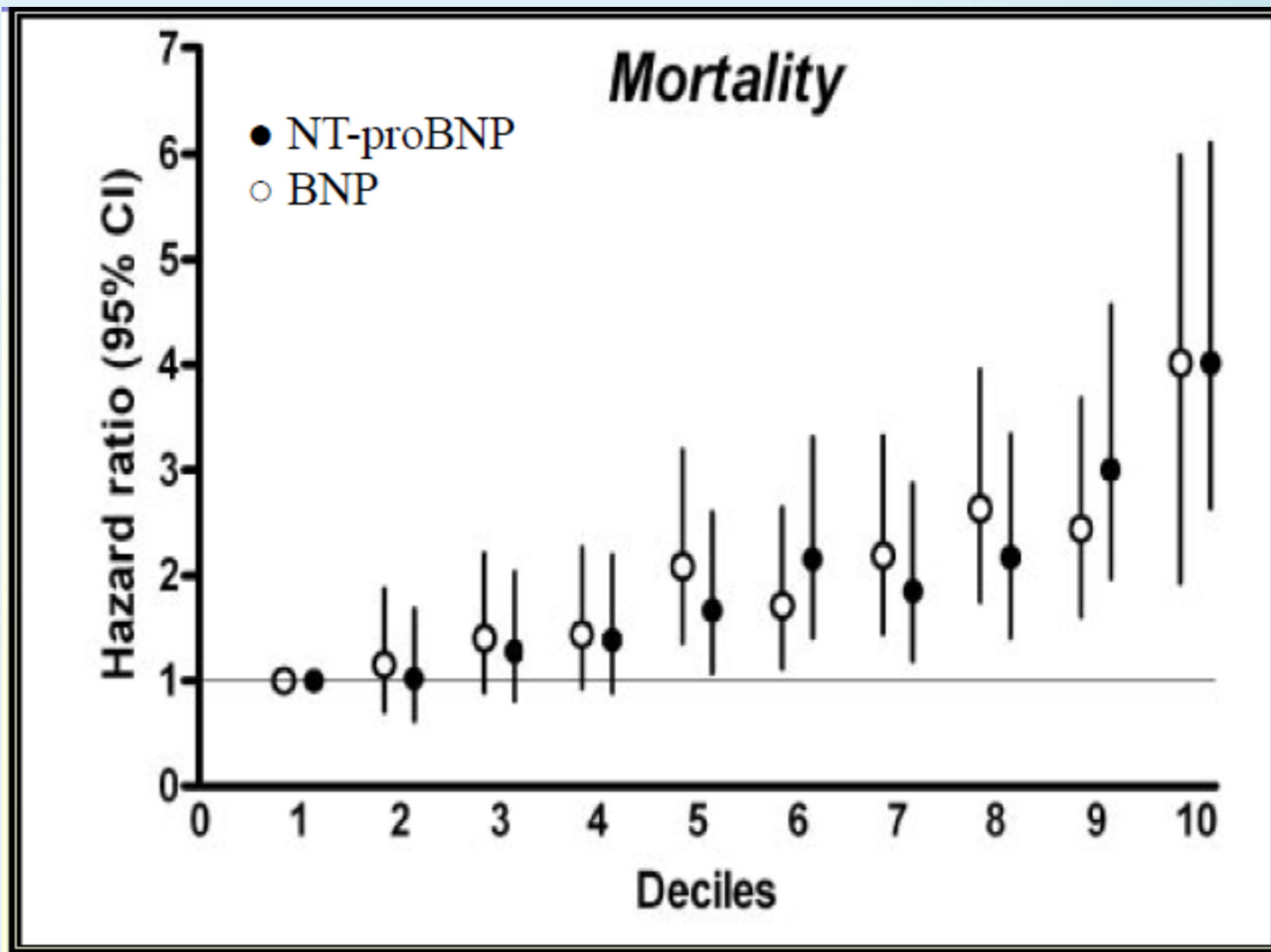
Mehra et al. Crit Pathways in Cardiol 2005;4:10-20 (Alere method)

NT-proBNP



Januzzi et al. Eur Heart J 2006; 27:330-7 (Roche method)

BNP и NT-proBNP в исследовании валсартана Val-HeFT



Masson et al. Clin Chem 2006;52:1528-38.

Лабораторные исследования при острой сердечной недостаточности (2)

Сердечные тропонины

Особенно полезны для выявления острого коронарного синдрома, как причины ОСН.

Однако, повышенные концентрации тропонинов в крови наблюдаются у большинства больных с ОСН, часто без признаков ишемического поражения миокарда или острого коронарного синдрома, что предполагает хроническое поражение или некроз миокарда у таких больных.

У больных с ТЭЛА в качестве причины ОСН определение уровня тропонинов помогает в стратификации риска и выборе методов лечения.

Лабораторные исследования при острой сердечной недостаточности (3)

Креатинин, мочевины и электролиты

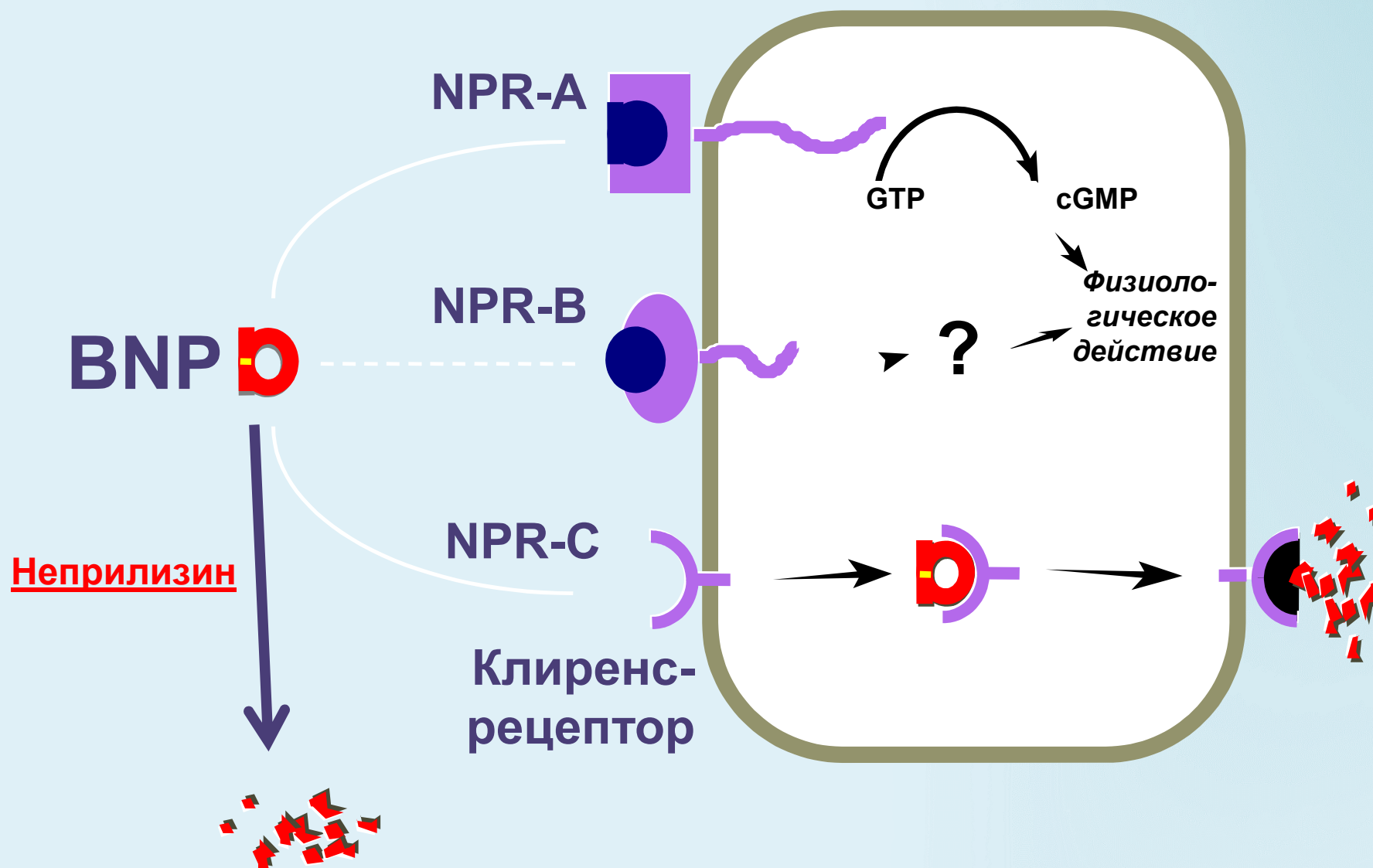
Рекомендуется измерять эти параметры каждые 1-2 дня в течение госпитализации и перед выпиской. В тяжелых случаях показано более частое измерение.

Прокальцитонин

Определение прокальцитонина показано при подозрении на сопутствующую инфекцию, особенно при дифференциальной диагностике с пневмонией, а также для мониторинга антибиотикотерапии.

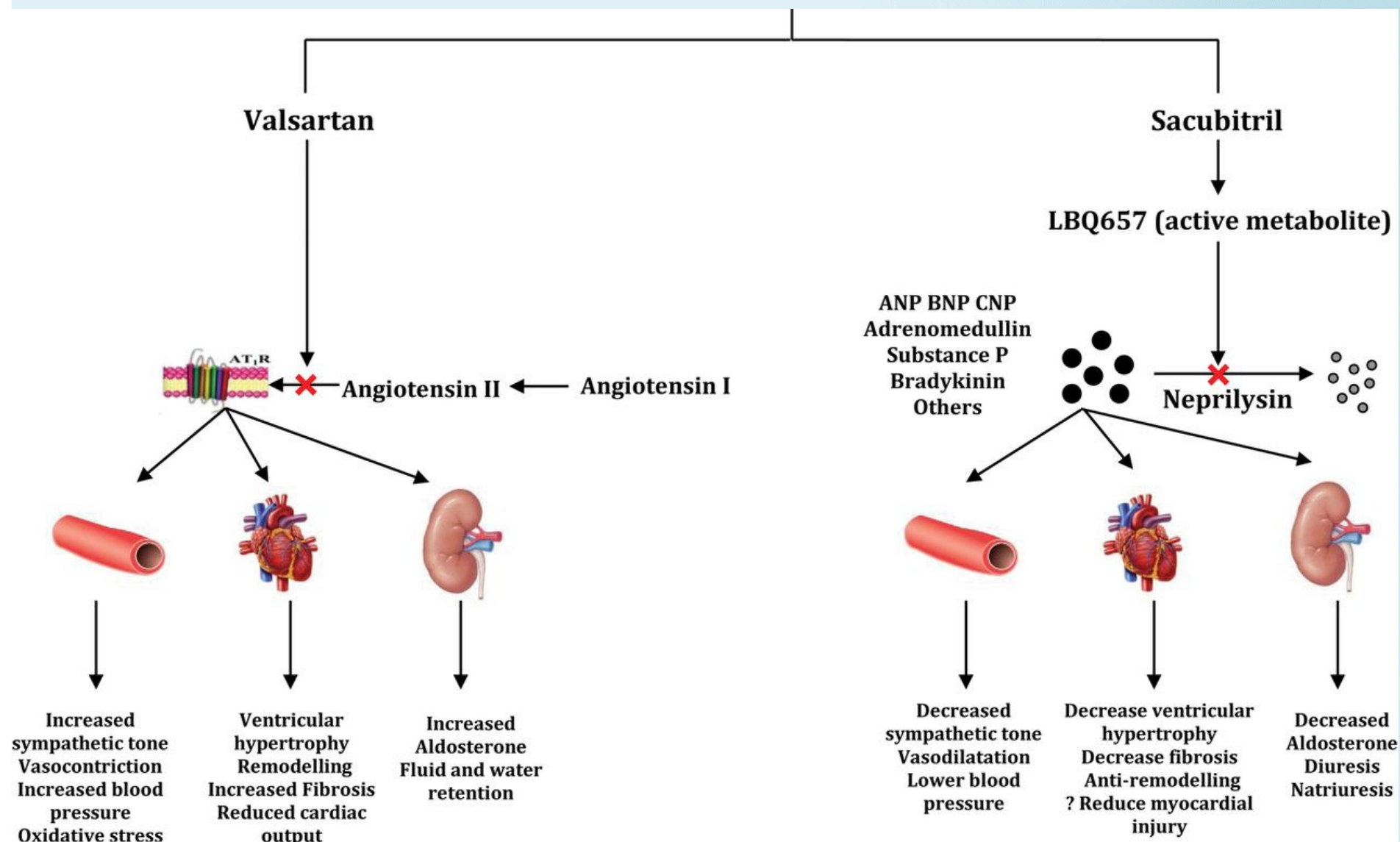
Механизм действия BNP

RADIOMETER®



Entresto (LCZ696) Novartis

RADIOMETER 



Entresto – новая надежда для больных!

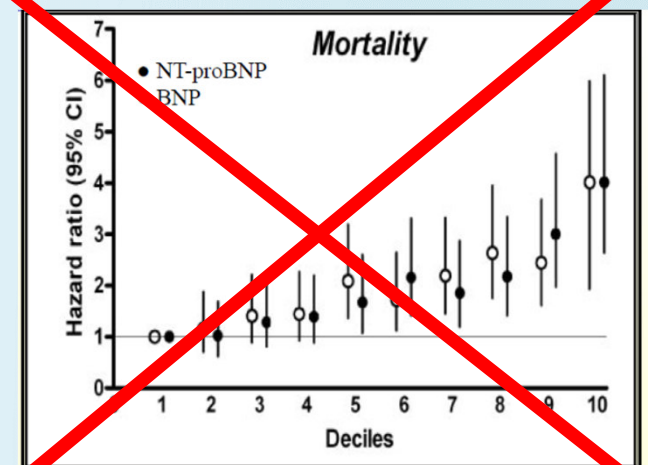
- Entresto (LCZ969) – комбинация двух гипотензивных средств – вальсартана и сакубитрила в молярном соотношении 1:1.
- Одобрен FDA для лечения сердечной недостаточности **7 июля 2015.**
- Обеспечивает 20% снижение смертности по сравнению с эналаприлом и стандартным лечением
- Эффект проявляется уже через 30 дней после начала лечения

Рекомендации по применению Entresto - 2016

Было показано, что нейрогуморальные антагонисты (ингибиторы АПФ, антагонисты альдостерона и β -блокаторы) снижают смертность у больных с HFrEF, поэтому они рекомендованы для лечения всех больных с HFrEF, если нет противопоказаний или непереносимости. Новый препарат (LCZ696), содержащий антагонист ангиотензиновых рецепторов (вальсартан) и ингибитор неприлизина (сакубитрил), как было показано в единственном исследовании со строгими критериями отбора, превосходит ингибитор АПФ (эналаприл) по снижению риска смерти и повторной госпитализации. Поэтому рекомендуется заменить ингибиторы АПФ на сакубитрил/ вальсартан у амбулаторных больных с HFrEF, у которых состояние не улучшается, несмотря на оптимальное лечение.

Натрийуретические пептиды при приеме Entresto

- При приеме Entresto уровень BNP увеличивается вместе с улучшением прогноза.
- Уровень NT-proBNP умеренно снижается



Masson et al. Clin Chem 2006;52:1528-38.

Спасибо за внимание!