



**Биомаркёры в неотложной кардиологии.
Что изменилось в 2015 году?**

Дмитрий Беневоленский



Биомаркёры в неотложной кардиологии. Что изменилось в 2015 году?

Дмитрий Беневоленский



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

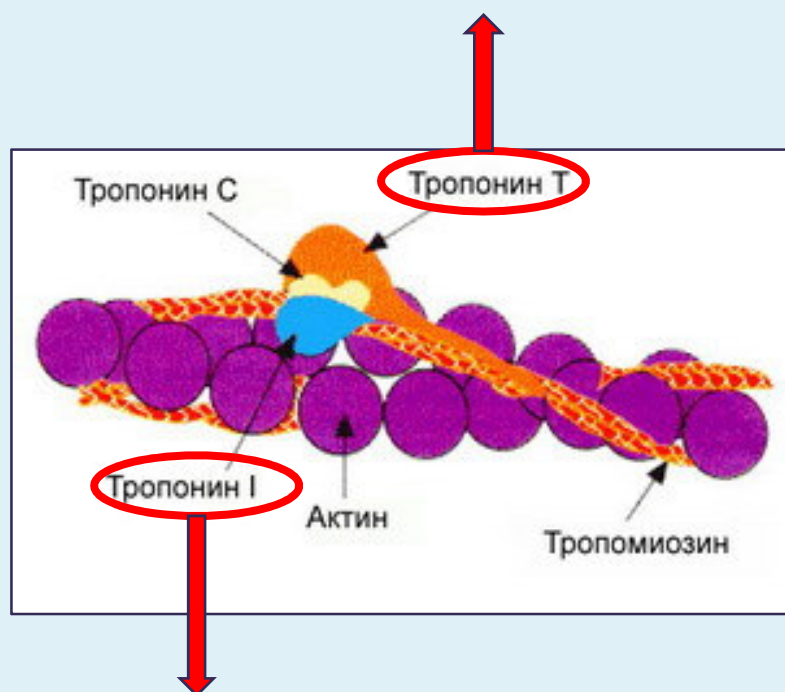


Acute
Cardiovascular
Care Association
A Registered Branch of the ESC



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Выход тропонинов в кровь – признак поражения сердца



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)

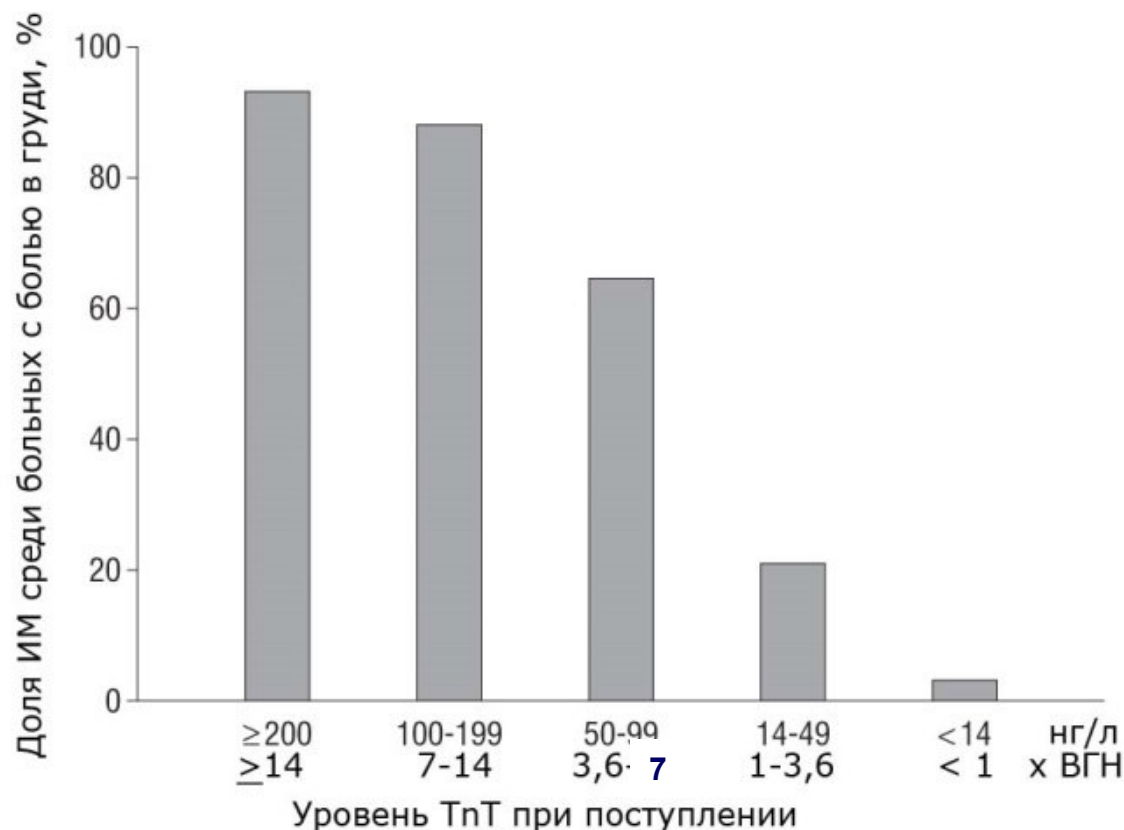
«НС» – нестабильная стенокардия

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

Причины повышения уровня тропонина у больных без инфаркта миокарда

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

Уровень тропонина Т при поступлении



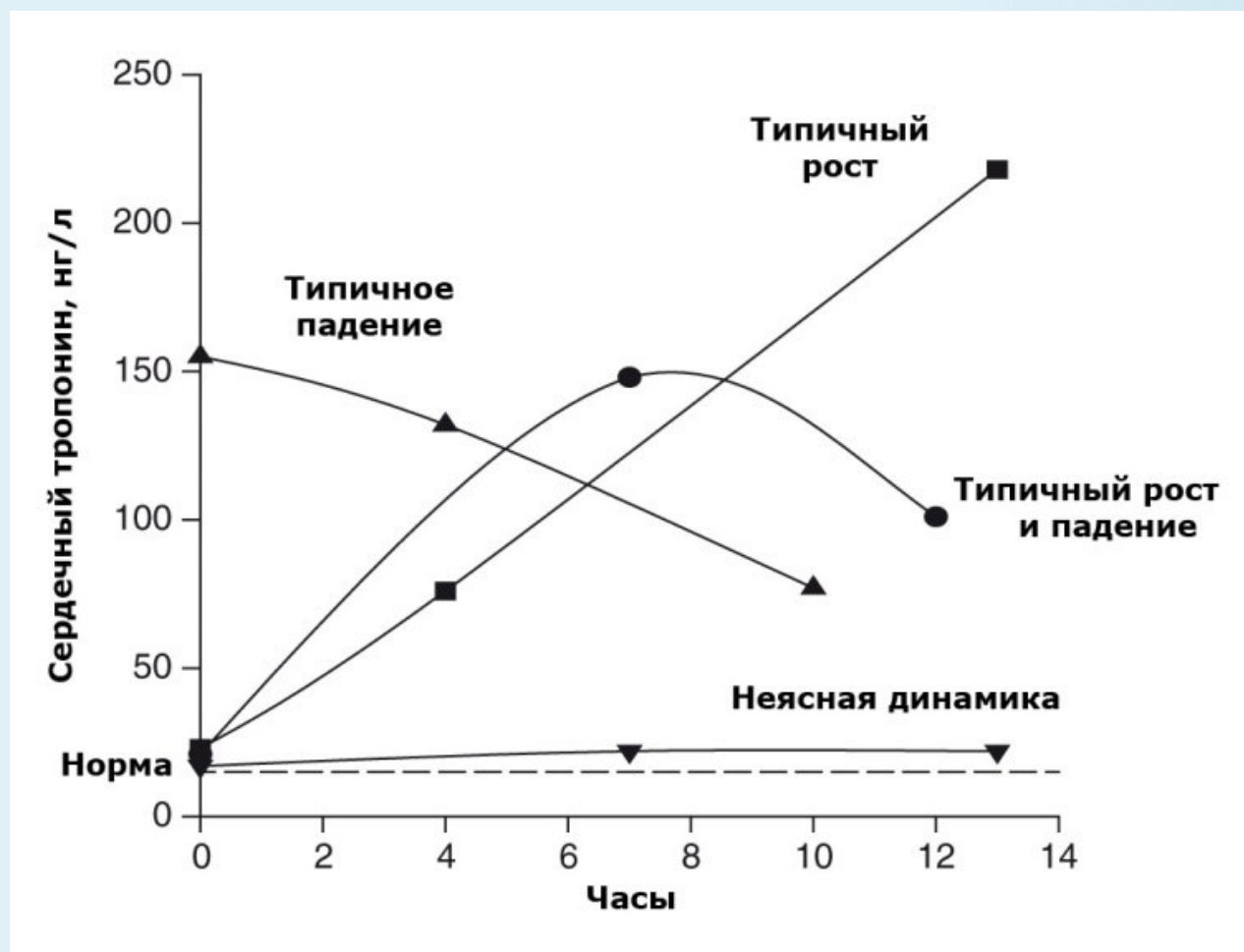
Более чем 5-кратное превышение над верхней границей нормы имеет высокую (>90%) прогностическую ценность положительного результата для острого ИМ типа 1

Превышение над верхней границей нормы до 3-кратного имеет ограниченную (50-60%) прогностическую ценность положительного результата для острого ИМ и может быть вызвано разными причинами

Рекомендации ESC - 2015

T. Reichlin; Ch. Schindler; B. Drexler; R. Twerenbold; M. Reiter; Ch. Zellweger; B. Moehring; R. Ziller; R. Hoeller; M. R. Gimenez; Ph. Haaf; M. Potocki; K. Wildi; C. Balmelli; M. Freese; C. Stelzig; H. Freidank; S. Osswald; Ch. Mueller. One-Hour Rule-out and Rule-in of Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin T. ARCH INTERN MED/VOL 172 (NO. 16), SEP 10, 2012

Динамика выхода тропонина в кровь



S. Ferraro, M. Panteghini. **Laboratory medicine as the science that underpins medicine: the “high-sensitivity” troponin paradigm.** Clin Chem Lab Med 2015; 53(5): 653–664

Что такое высокочувствительный тропонин?

Оптимальная точность, определяемая коэффициентом вариации (CV) на уровне 99-го процентиля (верхней границы нормы) для каждого теста, должна быть 10%.

Третье универсальное определение инфаркта миокарда - 2012

Высокочувствительные и ультрачувствительные методы удовлетворяют этим требованиям аналитической точности.

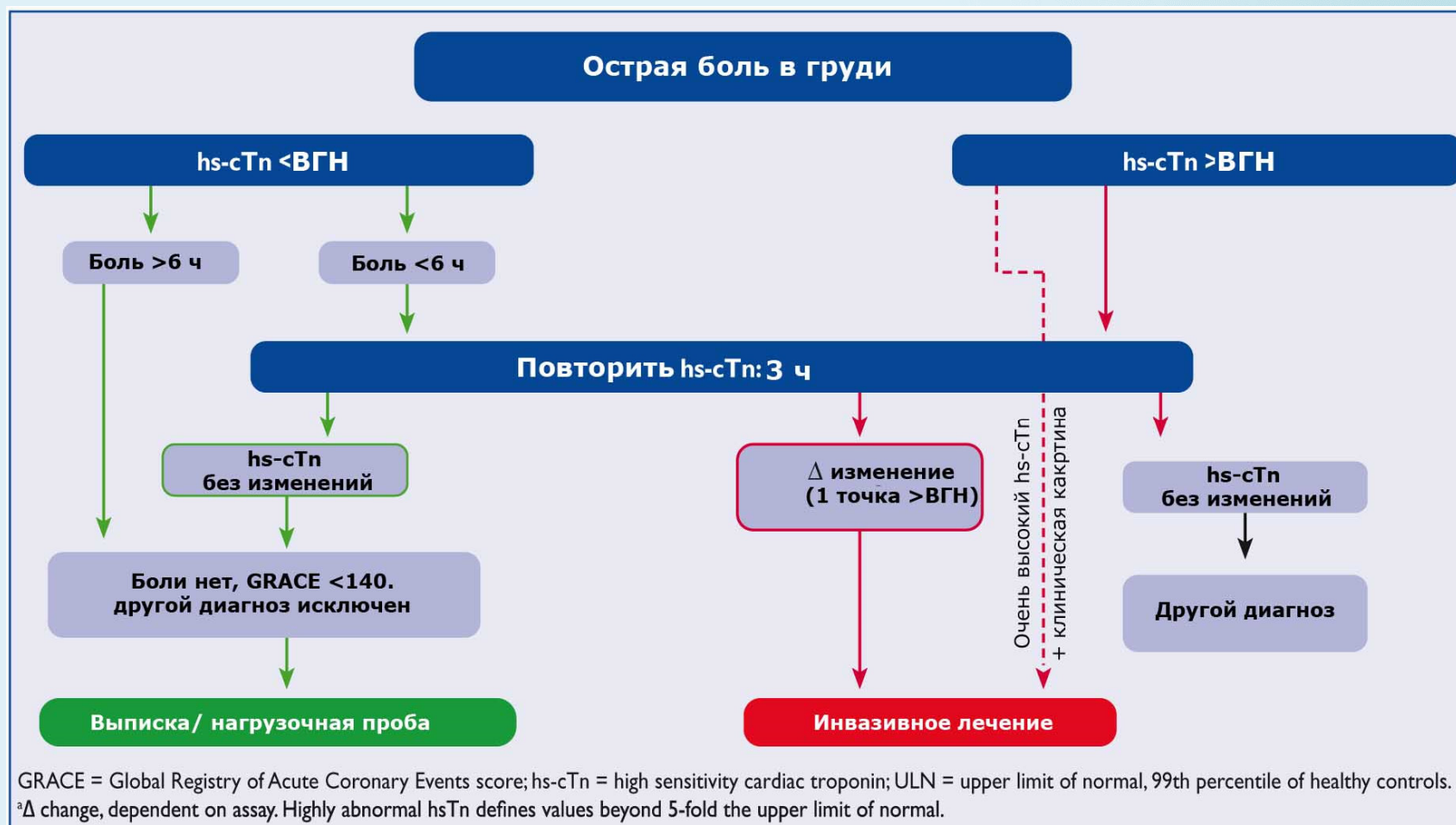
Рекомендации ESC - 2011

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.

Рекомендации ESC - 2015

Алгоритм диагностики инфаркта миокарда (0-3 ч)



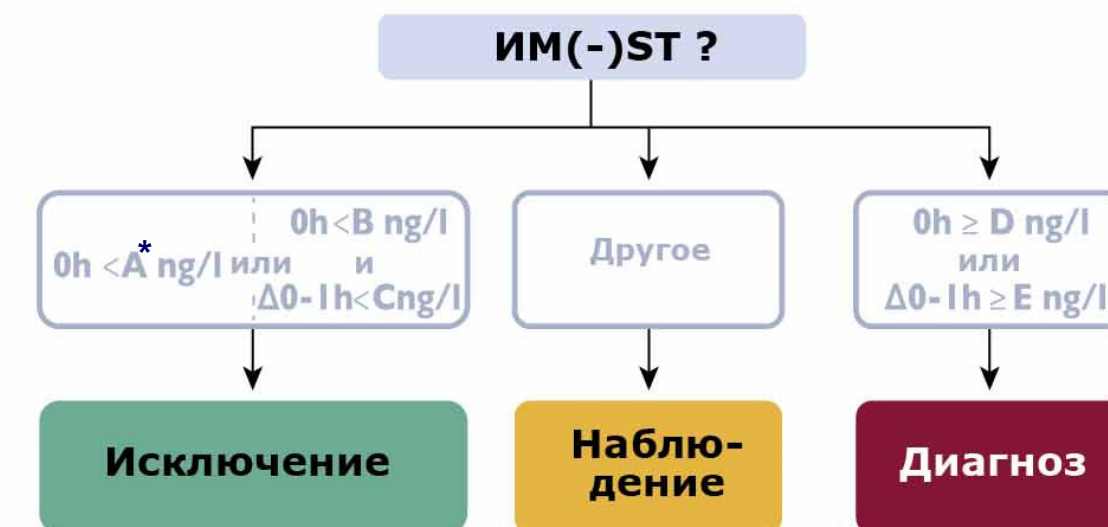
ВГН – верхняя граница нормы, 99-й процентиль

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



	A	B	C	D	E
hs-cTnT (Elecsys)*	5	12	3	52	5
hs-cTnI (Architect)*	2	5	2	52	6
hs-cTnI (Dimension Vista)*	0.5	5	2	107	19

*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.ehvv320

* 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%

Другие биомаркёры в диагностике инфаркта

Ранняя диагностика острого коронарного симптома может быть улучшена с помощью измерения **белка, связывающего жирные кислоты**, или **ишемически модифицированный альбумин**, 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

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

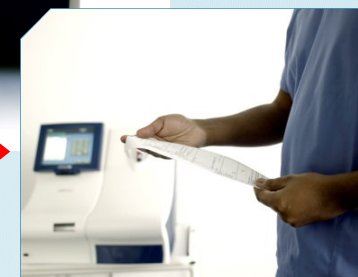


- 1) Поместите закрытую вакуумную пробирку с пробой в анализатор**

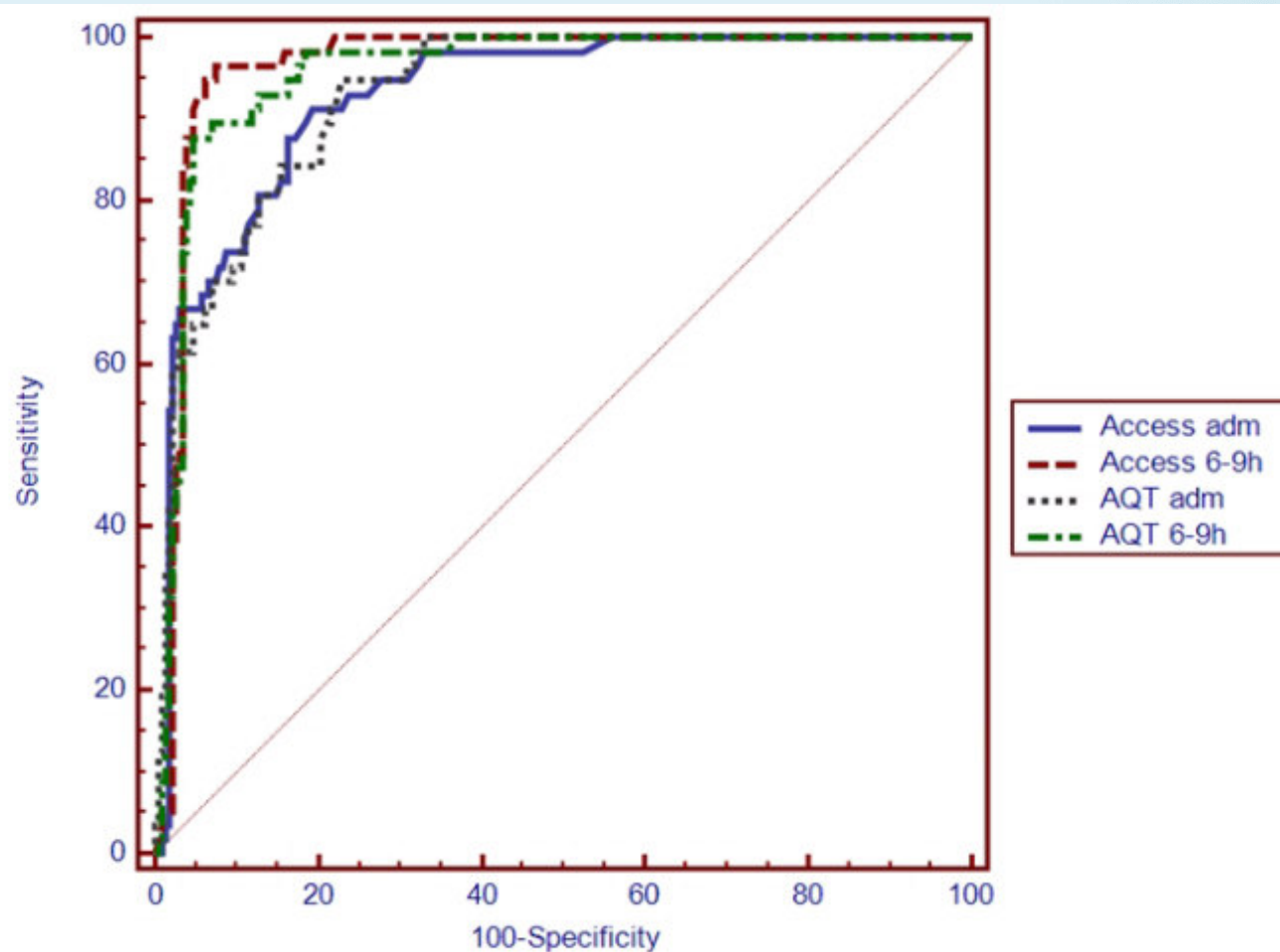


- 2) Выберите параметры на экране (до 5-ти из одной пробы) и нажмите «Пуск»**

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



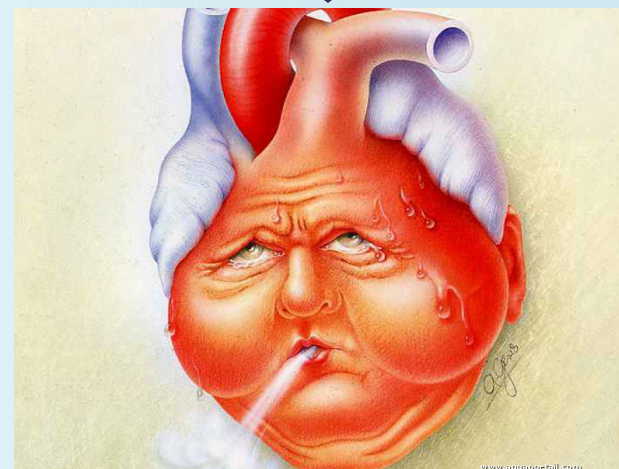
Измерение тропонина I на AQT90 Radiometer в сравнении с Beckman Coulter Access



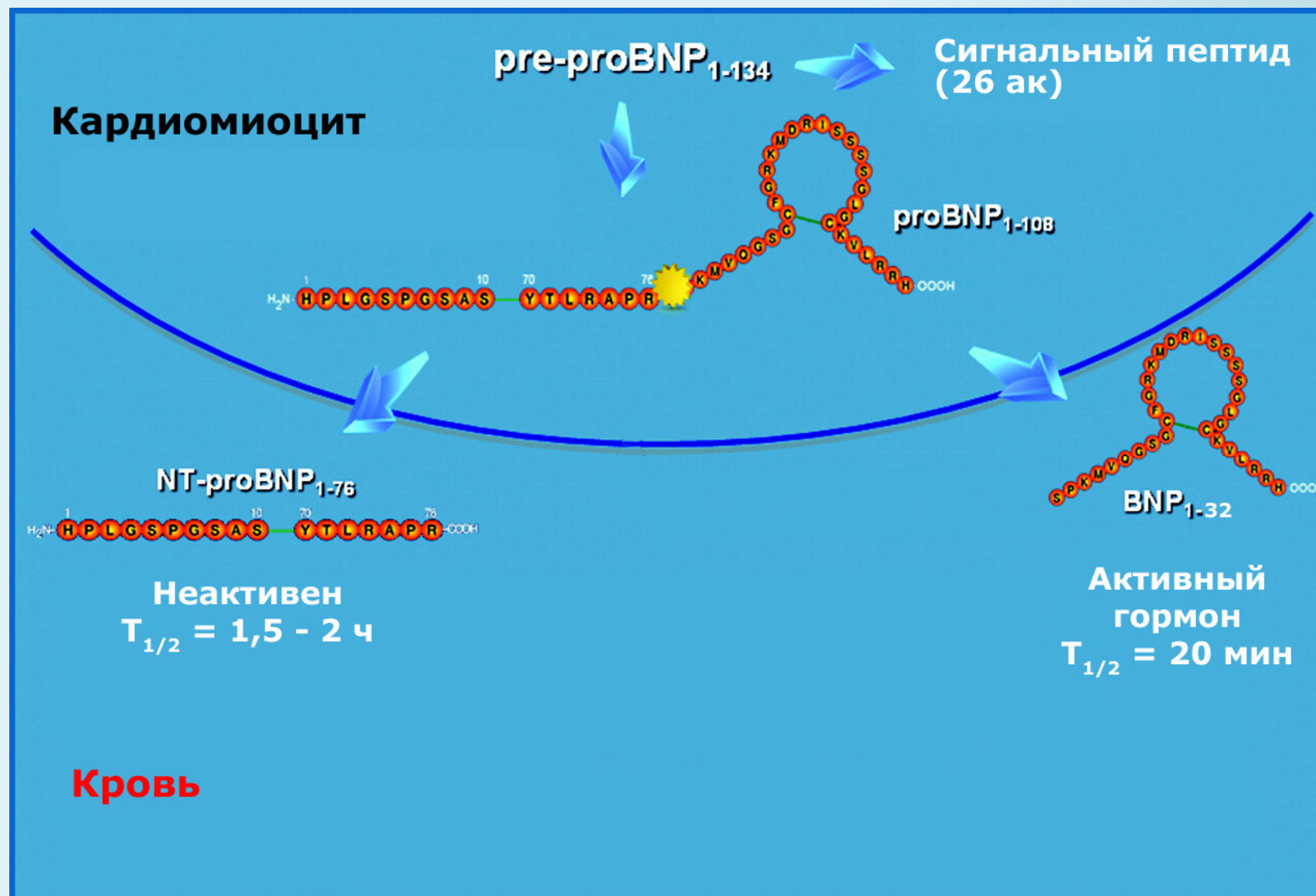
Clinical performance of a new point-of-care cardiac troponin I assay compared to three laboratory troponin assays
Søren Hjortshøj, Per Venge, Jan Ravkilde. Clinica Chimica Acta 412 (2011) 370–375

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

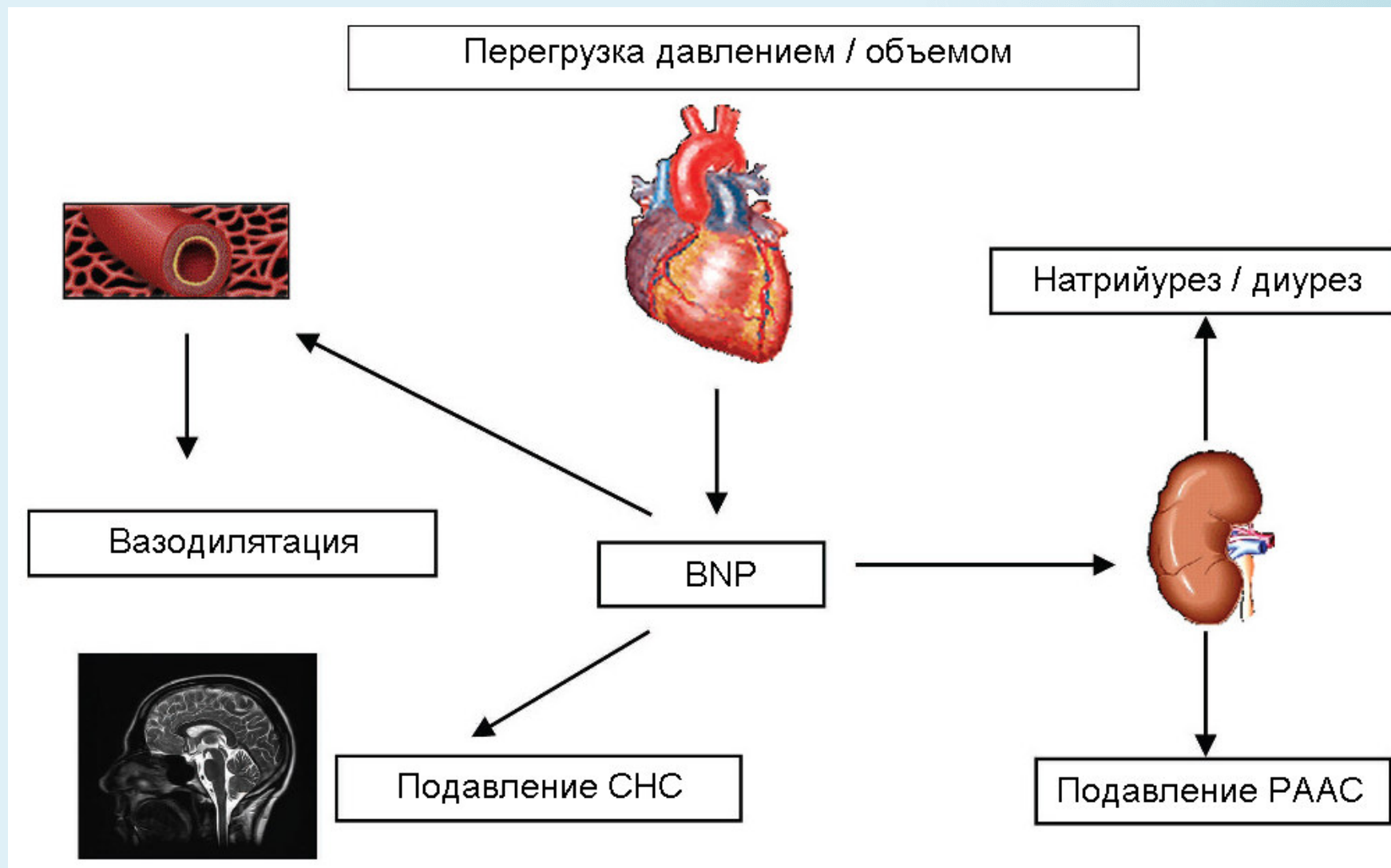
RADIOMETER®



Синтез натрийуретических пептидов типа В

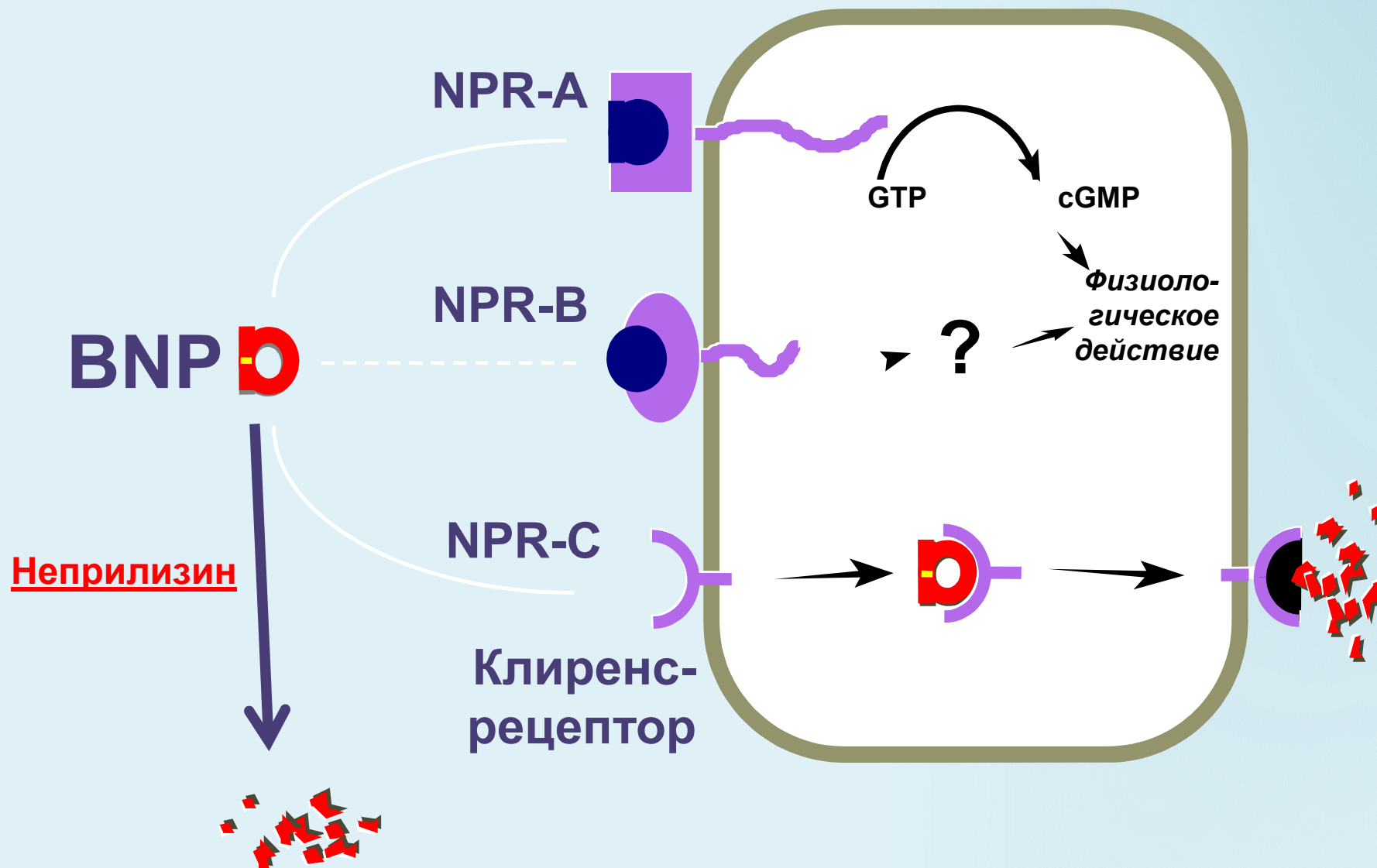


Физиология BNP

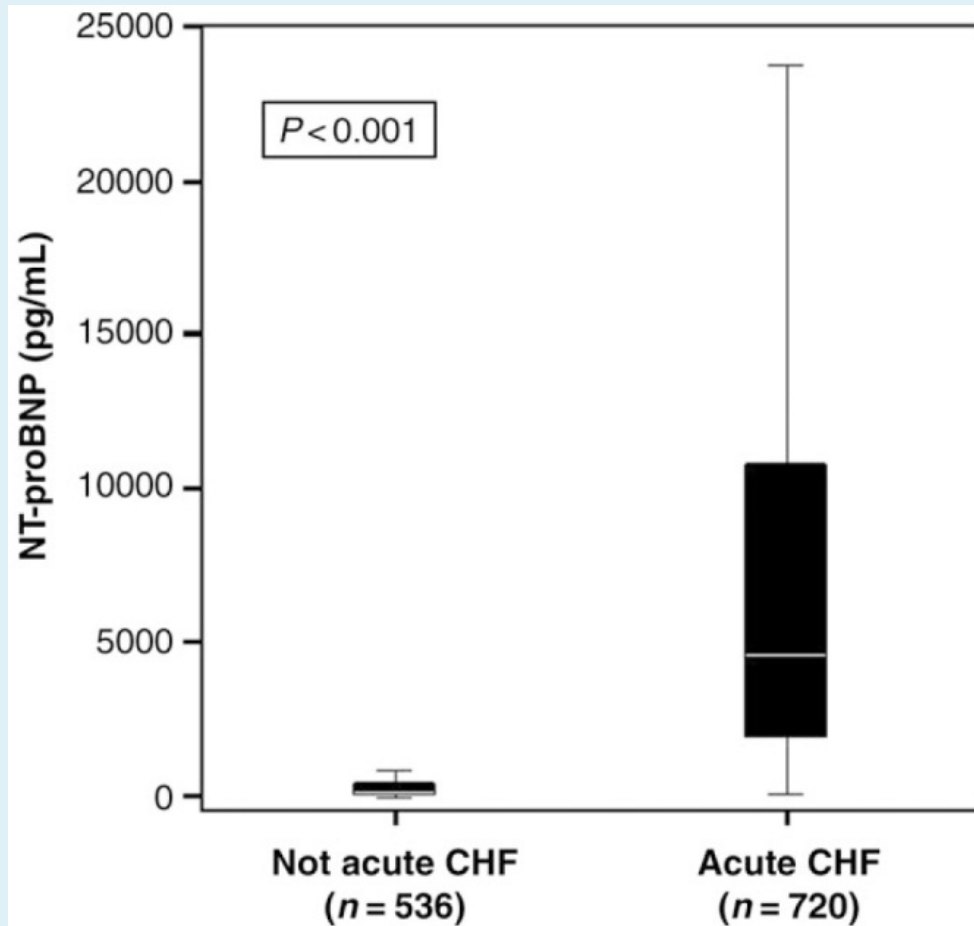


Механизм действия ВНР

RADIOMETER®



Уровень NT-proBNP при острой сердечной недостаточности

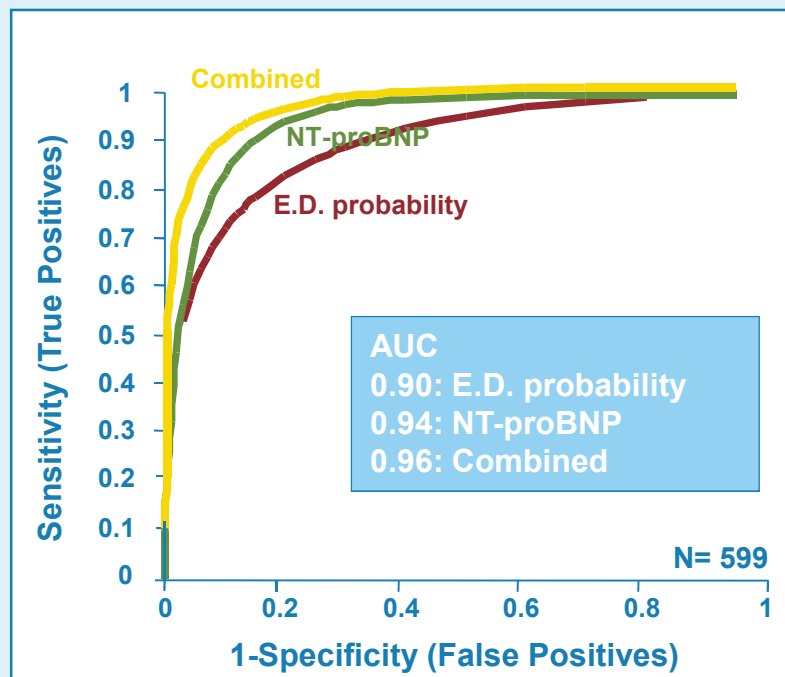


Diagnostic category	Median NT-proBNP	IQR
Not acute CHF	108 pg/mL	37–381 pg/mL
Acute CHF	4639 pg/mL	1882–10818 pg/mL

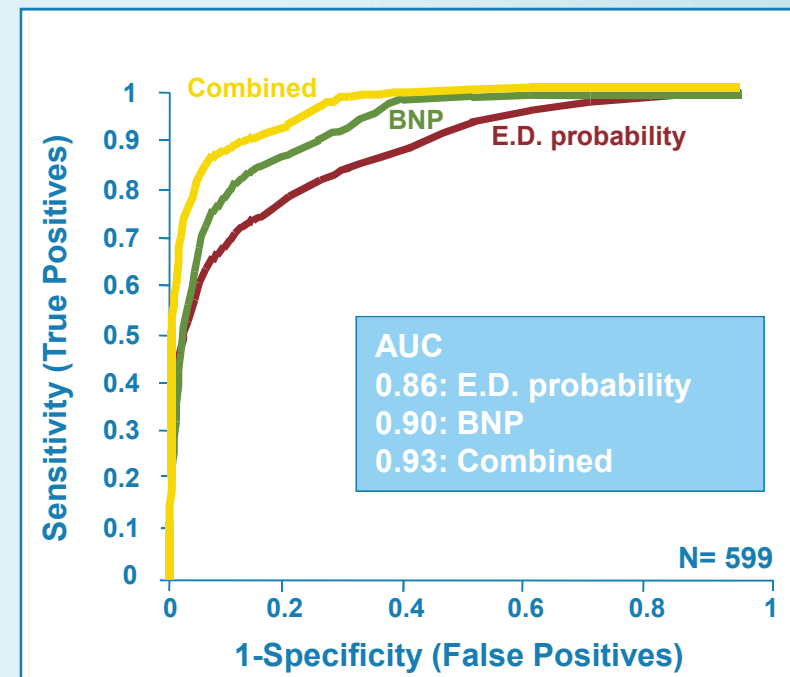
Januzzi J et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short term prognosis in acute destabilised heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. Eur Heart J 2006; 27: 330-37.

Натрийуретические пептиды при острой одышке: исследования PRIDE и BNP

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



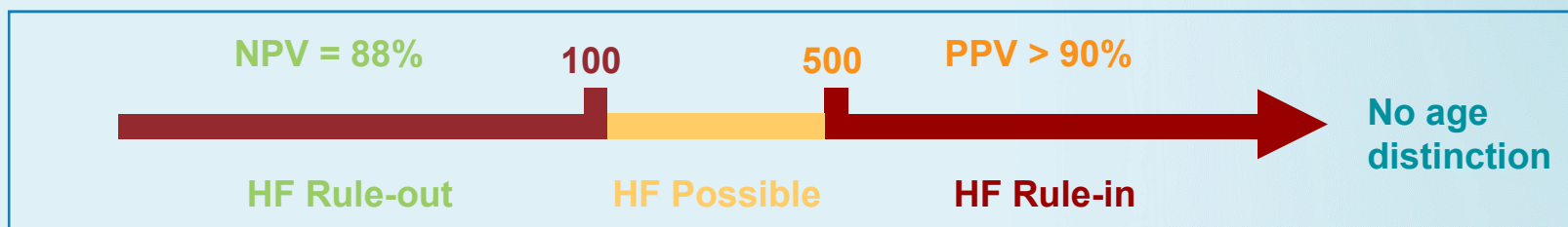
Januzzi et al. *Am J Cardiol* 2005; 95:948-954
NT-proBNP method from Roche



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

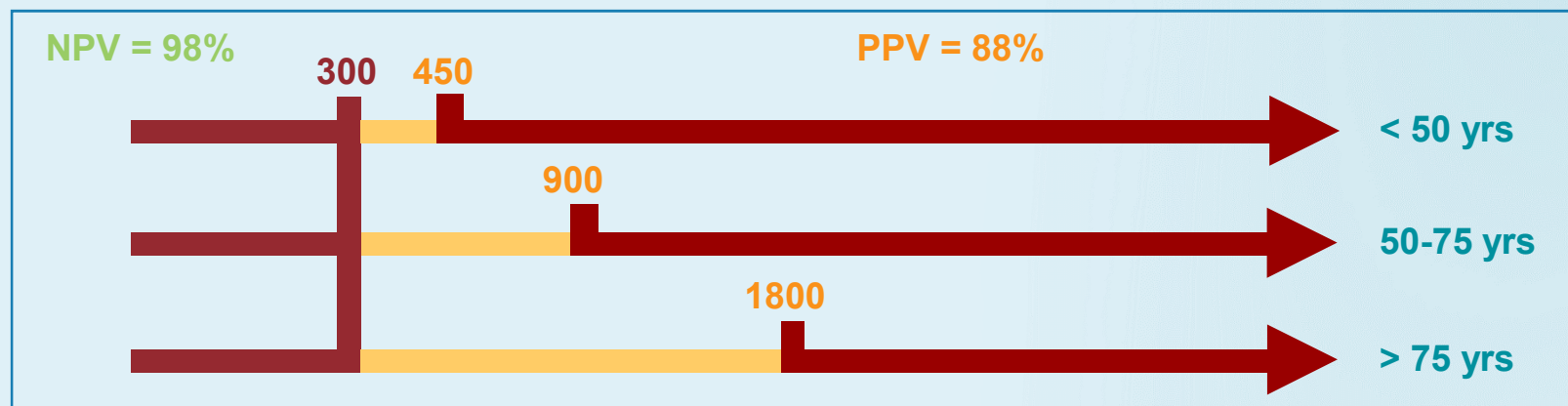
Установленные значения порогов принятия решения

BNP

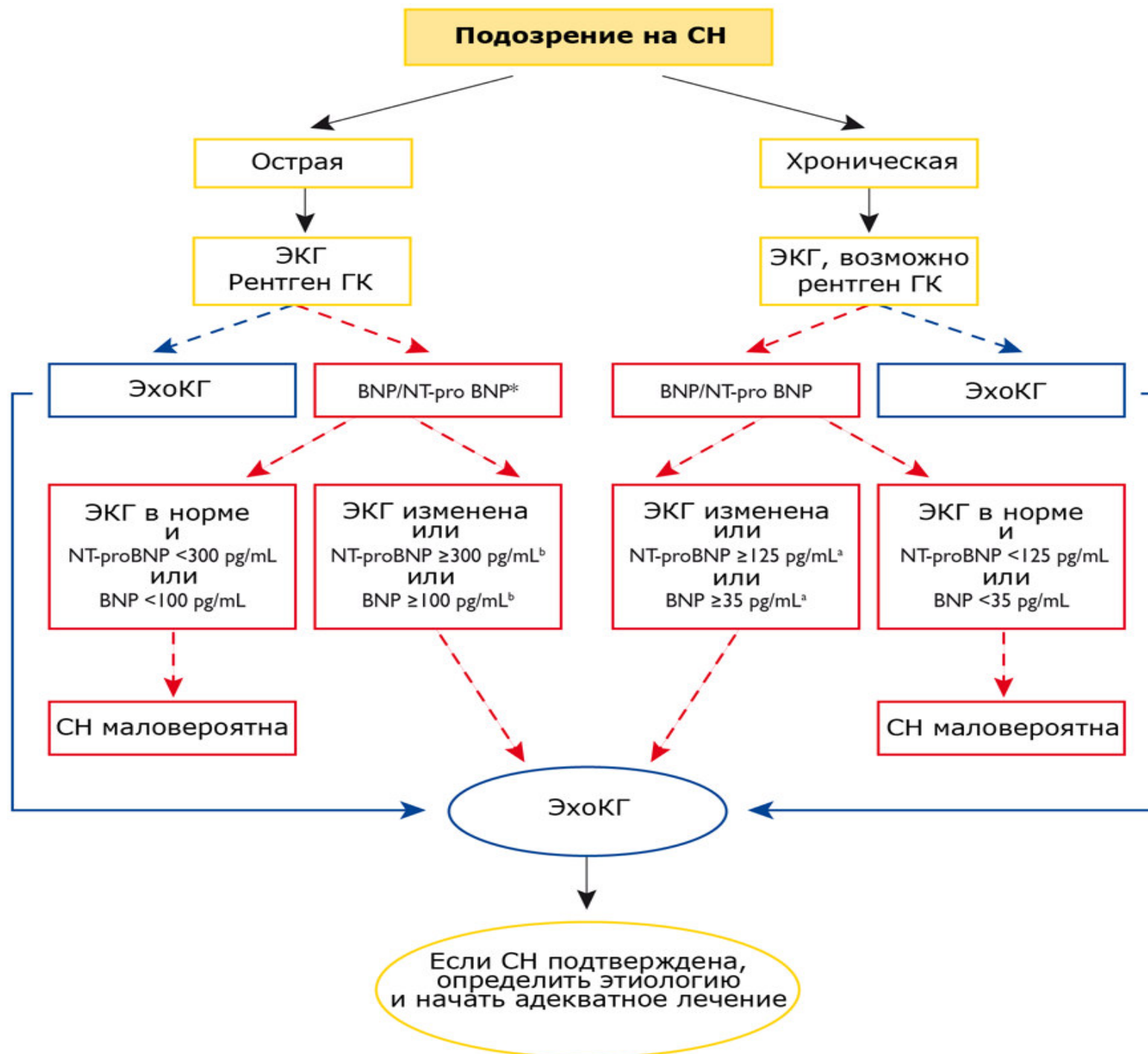


Mehra et al. Crit Pathways in Cardiol 2005;4:10-20 (Alere method)

NT-proBNP

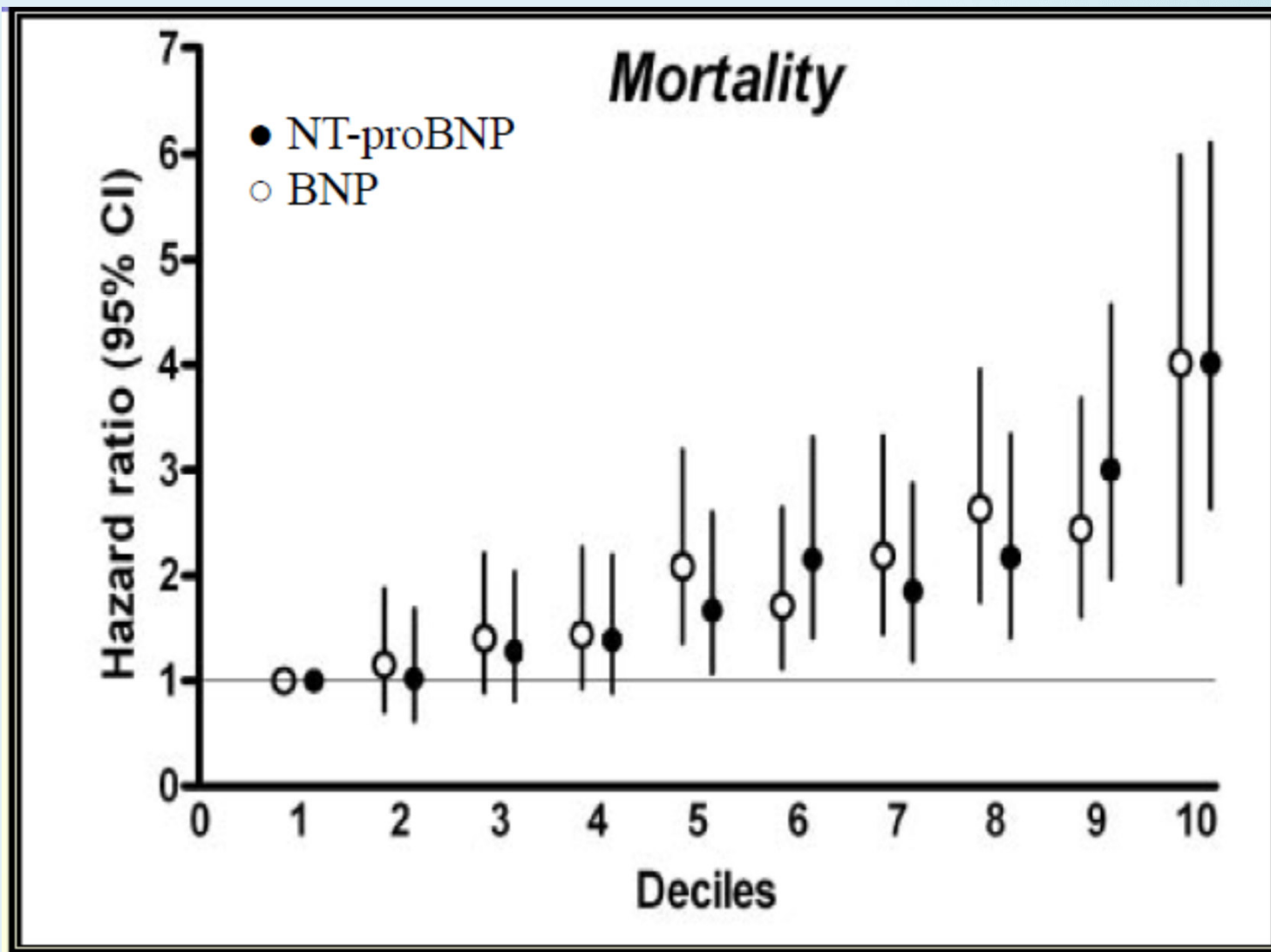


Januzzi et al. Eur Heart J 2006; 27:330-7 (Roche method)



- 1** Диагностика и последующее лечение больных с острой одышкой определяются уровнем натрийуретических пептидов.
- 2** Натрийуретические пептиды не позволяют надежно различить систолическую и диастолическую сердечную недостаточность.
- 3** Уровень натрийуретических пептидов отражает риск осложнений и смерти при острой СН.
- 4** Снижение уровня натрийуретических пептидов >30% в ответ на лечение СН – хороший прогностический признак.
- 5** Натрийуретические пептиды – прогностические показатели при острой легочной эмболии.
- 6** Натрийуретические пептиды – предикторы смертности при остром коронарном синдроме.
- 7** Натрийуретические пептиды – показатели риска у больных в ОРИТ, однако их влияние на лечение еще следует доказать. Их высокий уровень в отсутствие почечной недостаточности предполагает наличие поражения сердца.
- 8** Почечная недостаточность затрудняет интерпретацию результатов определения натрийуретических пептидов.

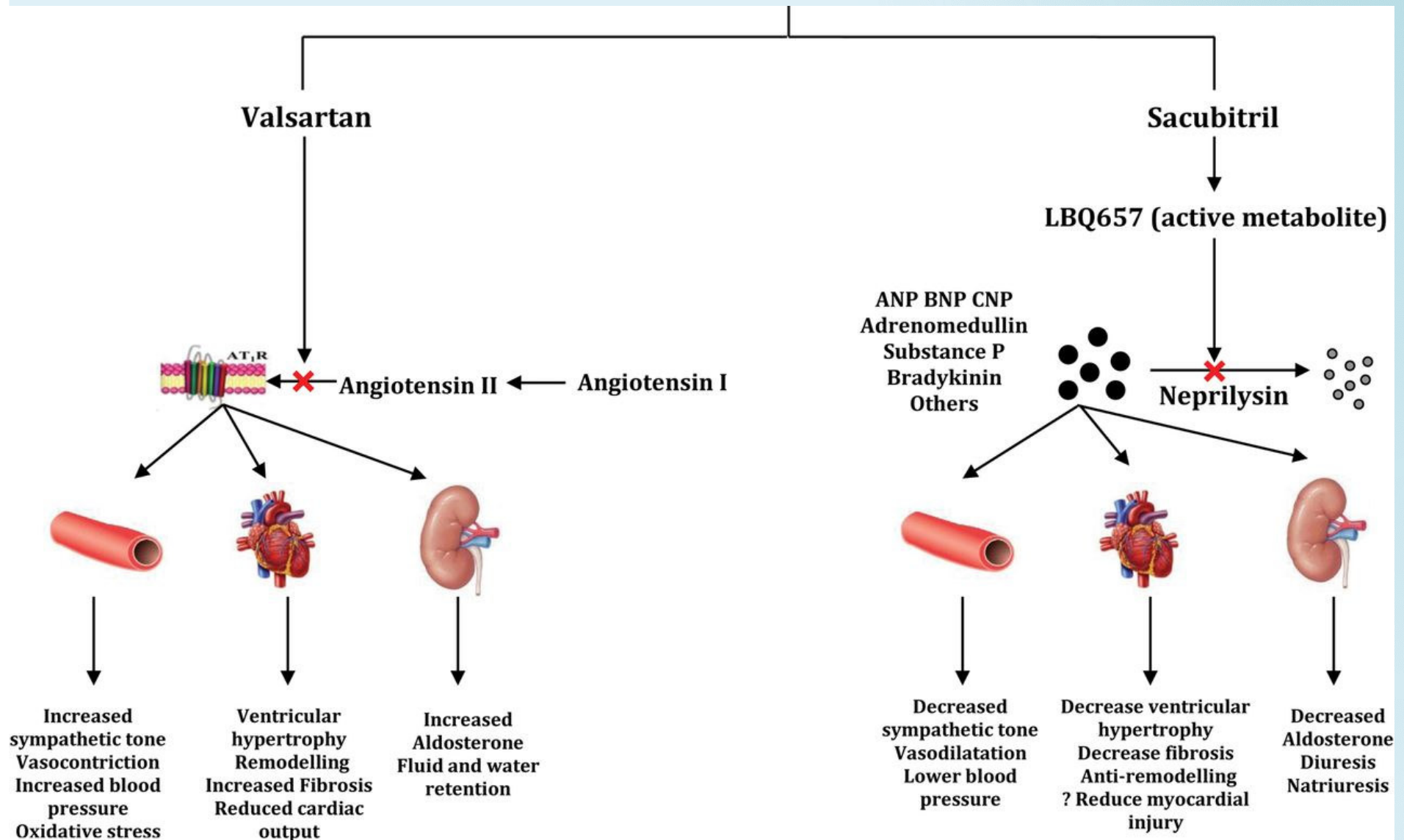
BNP и NT-proBNP в исследовании валсартана Val-HeFT



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

Entresto (LCZ696)

RADIOMETER 



Entresto – новая надежда для больных!

- Entresto (LCZ969) – комбинация двух гипотензивных средств – вальсартана и сакубитрила в молярном соотношении 1:1.
- Двойное действие: блокада ангиотензиновых рецепторов и ингибирование неприлизина.
- **Одобен 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
- **Уровень BNP увеличивается на фоне такого лечения, несмотря на улучшенный прогноз.**
- **Уровень NTproBNP умеренно снижается**

Спасибо за внимание!