

Copeptin - újabb biomarker az akut diagnosztikában



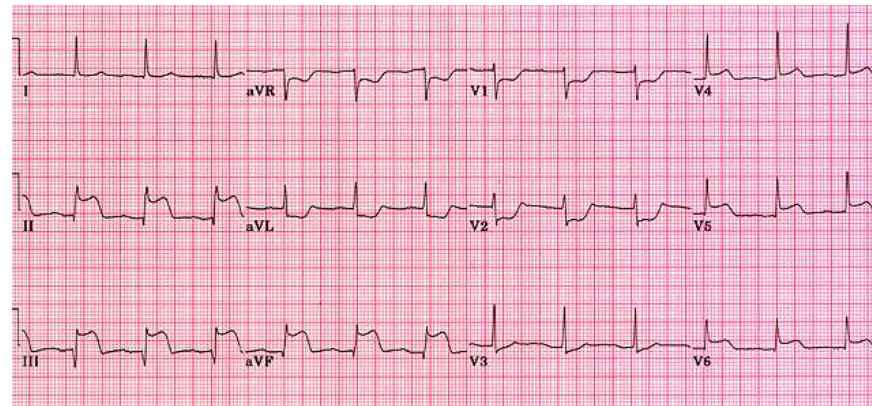
Dr. Kanizsai Péter
Pécsi Tudományegyetem
Sürgősségi Orvostani Tanszék

Mottó: aki időt nyer, életet nyer

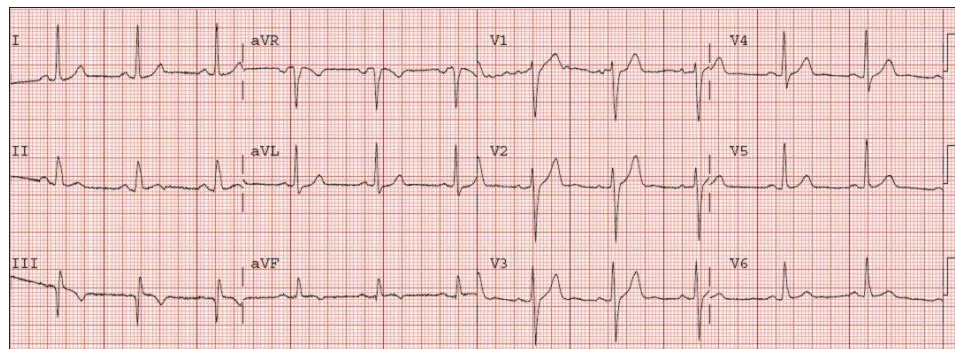
- Különösen igaz a sürgősségi diagnosztikában
- Különösen igaz Magyarországon

Diagnosztikai nehézségek AMI-ban

Az egyértelmű esetekkel nincs sok probléma:



Kétes esetekben nehezebb a döntés:

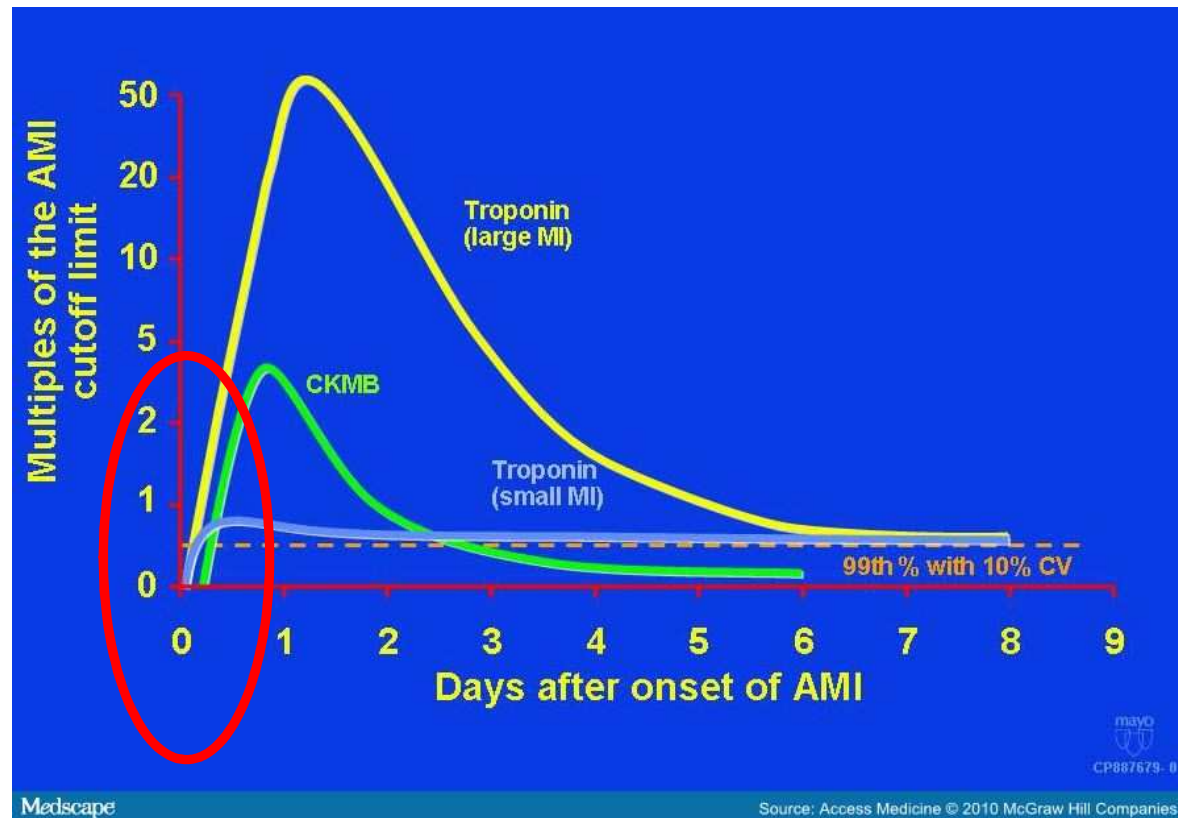


Diagnosztikai támpontok AMI esetén

- Mit kell figyelembe venni??
 - anamnézist
 - a kapcsolódó tüneteket és jeleket
 - a mellkasi fájdalom típusát
 - EKG jeleket és **változásokat!**
 - **biomarkereket**

Az eddig használatban lévő biomarkerek

- CK/CKMB
- TropT/TropI



Milyen a jó biomarker ?

- Gyors
- Specifikus
- Jó a pozitív és negatív prediktivitása
- Mérése könnyen kivitelezhető és reprodukálható

Patofiziológiai változások AMI-ban

1. A szimpatikus idegrendszer aktivációja:

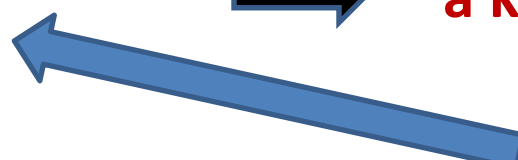
- frekvencia, RR, „hideg verejték” ➤ fokozott O_2 felhasználás, de ugyanakkor adaptív válasz

2. A HPA tengely aktiválódása:

- kezdetben CRH \uparrow , ACTH \downarrow
- később CRH \downarrow , ACTH \uparrow



a kortizol szint \uparrow



3. A RAS aktiválódásán keresztül az **AVP (ADH)** szekréciójának fokozódása

Az AVP élettani szerepe

A **V₁-receptorok**on hatva a G-protein indukálta ITP és DAG segítségével növeli az i.c. Ca szintet, ezáltal vazokonstriktiót idézve elő. V₁-receptorok vannak a miocitákon is, de szerepük egyelőre nem tisztázott.

A **V₂-receptorok** főként a vese gyűjtőcsatornáiban találhatóak szép számmal: aktiválódásuk az i.c. cAMP szintet fokozza (Gs-fehérje szignál). Kettős hatás:

- az akvaporin-2 mRNS szintézisének fokozása
- az akvaporin-2 vezikulumok gyűjtőcsatornákba történő transzportjának gyorsítása

A harmadik AVP receptor, a **V₃-receptor** (vagy V_{1b}-receptor egyes hivatkozásokban) valószínűleg az ACTH szekréció egyik szabályzója.

Az AVP egyéb funkciói

- Az AVP kapcsolódik az oxytocin receptorhoz is ➤ NO-dependens **vazodilatáció**ért felelősek az endotélien + **ANP szekréciót** fokozza
- Az AVP kötődik egyes purinerg receptorokhoz ➤ koronária vazokonstrikció, negatív inotróp hatás
- DI ➤ alacsony AVP szint
- SIADH ➤ magas AVP szint
- Szívelégtelenség ➤ tartósan emelkedett AVP rossz prognózist jelent
- Kamrai remodelling ➤ AVP egyértelmű szerepe ➤ vaptánok

Az AVP AMI-ban

- AMI-t követően az AVP két fontos szerepe:
 - fokozza az SVR-t ➤ fokozott afterload és kamrai stress
 - a miociták fokozott fehérjeszintézise, mely hipertrófiához vezet
- az AVP szint növekedésének triggerei AMI esetén:
 - a már ismert út: endokrin aktiváció részeleme, a RAS aktivációja révén, a mérhető AVP szint gyakorlatilag *spillover* következménye
 - a második trigger valószínűleg a kamrai telődés hiánya, vagy akár a szívbéli baroreceptorok direkt sérülése

A copeptin

- Az AVP-t fontos szerepe ellenére miért nem mérjük?
- Megoldás: a copeptin!
- Holwerda, 1972

A copeptin

- Szerepe nem teljesen tisztázott, AVP korrekt „hajtogatásáért” felelhet
- AVP-szerű hatások
- Normál értéke 1-12 pM/l (átlag 5 pM/l)
- Kor és nem nem befolyásolja szintjét
- **Sokkos állapotokban és AMI-ban** szintje gyorsan nő (órák alatt)

Néhány mérőföldkő a copeptin AMI diagnosztikában betöltött szerepének tisztázásában

Khan and Ng

(C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation*. 2007; 115: 2103-2110.)

980 beteg, a copeptin értékek az AMI-t követő 1. napon voltak a legmagasabbak, de még a 2.-5. napon is emelkedettebbek voltak a kontrollhoz képest

Azokban a betegekben, akik meghaltak, vagy gyógyulásuk szövődményes volt, a copeptin szintek magasabbak voltak

Néhány mérőföldkő a copeptin AMI diagnosztikában betöltött szerepének tisztázásában

Reichlin and Müller

(Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 60-68.)

487 sürgősségi beteg, mellkasi fájdalommal.

AMI (17%) esetén a copeptin szintek már a tünetek megjelenésétől számított 0-4 órán belül emelkedtek! A következő órákban a copeptin szintje már csökkent, de a troponin é növekedni kezdett.

Akut MI diagnózisában csak a troponin diagnosztikus értéke (AUC) 0.86, mely 0.97-re nőtt copeptinnel!

Ezt a módszert alkalmazva negatív copeptin (<14 pM/l) és troponin mellett 99%-os biztonsággal kizárható az AMI

Néhány mérföldkő a copeptin AMI diagnosztikában betöltött szerepének tisztázásában

Keller and Blankenberg

(Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May 11;55(19):2096-106.)

1,386 beteg: 299 esetében a diagnózis AMI, 184 instabil angina, 903 esetben ACS.

Copeptin és Troponin felvételkor történő együttes mérése a c-statisztikát 0.84-ről 0.93-ra javította az átlagpopulációban, és 0.77-ről 0.9-re 3 órás mellkasi panaszokkal jelentkező betegek esetében ($p < 0.001$). Ebben a csoportban a copeptin hagyományos troponinnal kombinálva 92.4%-os negatív prediktív értéket produkált!

Néhány mérföldkő a copeptin AMI diagnosztikában betöltött szerepének tisztázásában

Jelenleg:

CHOPIN. Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction.

Kérdések:

- hogyan illeszkedik bele a copeptin+troponin kombináció az egyre nagyobb teret hódító, egyéb szuperszenzitív esszék világába?
- valóban elég csak a troponin az AMI/ACS diagnosztikában?

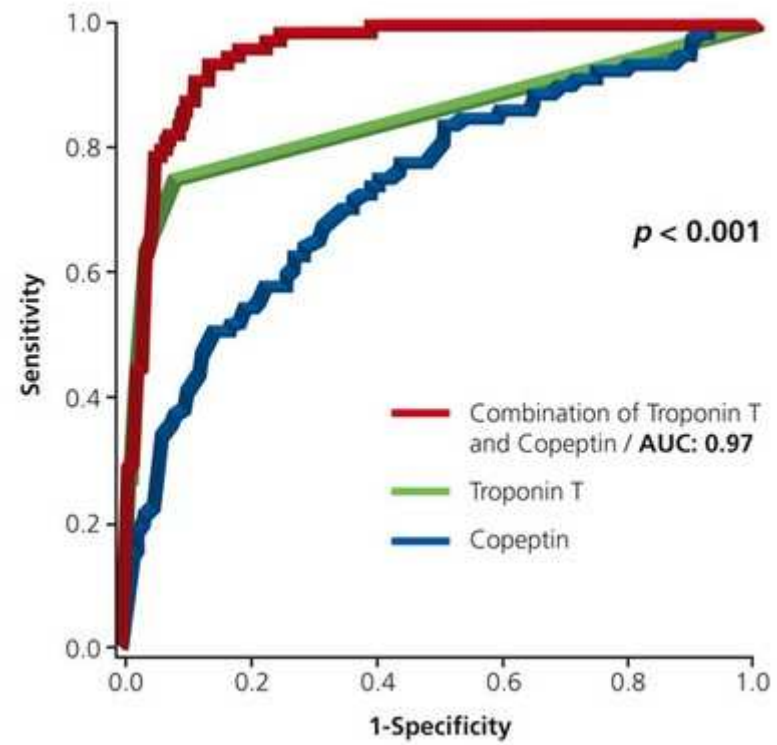
Copeptin egyéb felhasználása

- Iszkémiás stroke: a copeptin szint korrelál a
 - súlyossággal
 - a mortalitással
 - a maradandó károsodások mértékével
- DI : alacsony copeptin szint
- SIADH: emelkedett copeptin szint
- Szívelégtelenség : tartósan emelkedett AVP és copeptin rossz prognózist jelent

Saját tapasztalatok

Kezdeti lépések

- Akut balkamra elégtelen betegek bevonása
- Betegtájékoztatás és beleegyezés
- Vérvétel (ami amúgy is megtörténik)
- Számos egyéb paraméter rögzítése
- Vérminta azonnali centrifugálása és fagyasztása
- Feldolgozás



Köszönöm a figyelmet!