

# **KARDIOMARKERY** (Kardiální markery)

**Ukazatelé poškození myokardu**

**Petr Breinek**

Doporučení České společnosti  
klinické biochemie ke stanovení  
biochemických markerů poškození  
myokardu (2008)

[www.cskb.cz](http://www.cskb.cz)

# Jaké máme možnosti laboratorního stanovení?

- Nekrózy myokardu
  - cTnI, cTnT, CK-MB(mass)?, myoglobin?
- Funkční výkonnosti myokardu
  - BNP, NT-proBNP
- Rizika vývoje aterosklerózy
  - lipidy, lipoproteiny, homocystein, receptory LP?
- Systémového zánětu
  - CRP,  
sérum amyloid A protein?, fibrinogen?,...

# Myokard (srdeční sval)

- Permanentní kontraktilní aktivita zajišťující cirkulaci krve (transportní a distribuční funkce)
- Endokrinní žláza



## Dnes jsou do této skupiny přiřazeny i další markery:

- Sloužící k **prognóze** dalšího vývoje onemocnění a k **predikci rizika (prevenci)** vzniku AKS
- Rizikové faktory ICHS
- Zánětlivého procesu
- Nestability atherosklerotického plátu
- Aktivace trombocytů (ruptura plátu)

# AKUTNÍ KORONÁRNÍ SYNDROM (AKS)

= komplex klinických symptomů, které se vyvíjejí při **akutní ischemii srdečního svalu**

Zahrnuje (nerozlišuje):

**NESTABILNÍ ANGINU PECTORIS (NAP)**

a

**AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU (AIM),**  
který je konečným důsledkem

# Projevy ischemie myokardu

## 1. Změna mechanické aktivity myokardu

- poruchy kontraktility
- poruchy elektrické aktivity srdeční

## 2. Subjektivní příznaky onemocnění

- bolest na hrudi (stenokardie)
- dušnost
- úzkost

# Nejčastější příčiny ICHS

- **Koronární ateroskleróza**

Dlouhodobý chorobný proces postihující stěnu tepen vedoucí k postupnému zužování průsvitu tepny, která se může úplně uzavřít.

To vede k ischemii a poruchám tkání a orgánů, které tepna vyživuje.

Dojde-li k úplnému uzávěru tepny (např. AIM)  
– postižené tkáně většinou odumírají



# Další příčiny ICHS

- koronární spasmy
- poruchy humorální regulace koronárního průtoku
- embolie do koronárního řečiště
- trombóza v koronární tepně bez aterosklerózy
- arteritidy (zánět)

# AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU

Akutní ložisková **ischemická nekróza srdečního svalu** vzniklá na podkladě uzávěru či extrémního zúžení věnčité tepny zásobující příslušnou oblast

95% - **koronární ateroskleróza** s rupturou intimy a trombozou v místě plátu

5% - spasmy, arteritidy, embolie do věnčitých tepen

# Definice AIM

(ESC a ACC, JACC, 2000)

- ✓ průkaz nekrózy myokardu (cTn)
- + alespoň jedno z následujících:
  - klinické symptomy ischemie (**stenokardie**)
  - **změny EKG**-ischemie (vývoj ST úseků)
  - vývoj patologických Q vln na EKG
  - **koronární intervence** (stav po PCI)
  - případně známky IM při pitvě

# Diagnóza AIM

- 1. Anamnéza** (charakter, frekvence a doba trvání bolesti)-  
20% AIM bez příznaků
- 2. Elektrokardiogram** (dvanáctisvodové EKG)-10%  
„němé“ EKG
- 3. Laboratorní nálezy** (proteiny uvolněné z  
nekrotického ložiska do cirkulace)
- 4. Koronarografie** (definitivní vyšetření často spojené s  
akutní intervencí na koronárním řečišti, včetně perkutánní  
koronární angioplastiky, PTCA)

# AKS: přednemocniční fáze

## BOJ O ČAS - co nejrychleji do nemocnice

ASA, aspirin, clopidogrel, betablokátory, nitráty, opiáty,

**-už neplatí do nejbližší nemocnice, ale na nejbližší katetrizační sál**

- pokud typická bolest na hrudi trvá > 10-15min, rozhodnout se do 30 min, příjezd na pracoviště 45-60 min, vlastní zákrok 30 min (zprůchodnění tepny ucpané sraženinou)
- rozhodující pro záchranu je nejenom srdce, ale i mozek
- ČR se dává za vzor (55% pacientů)

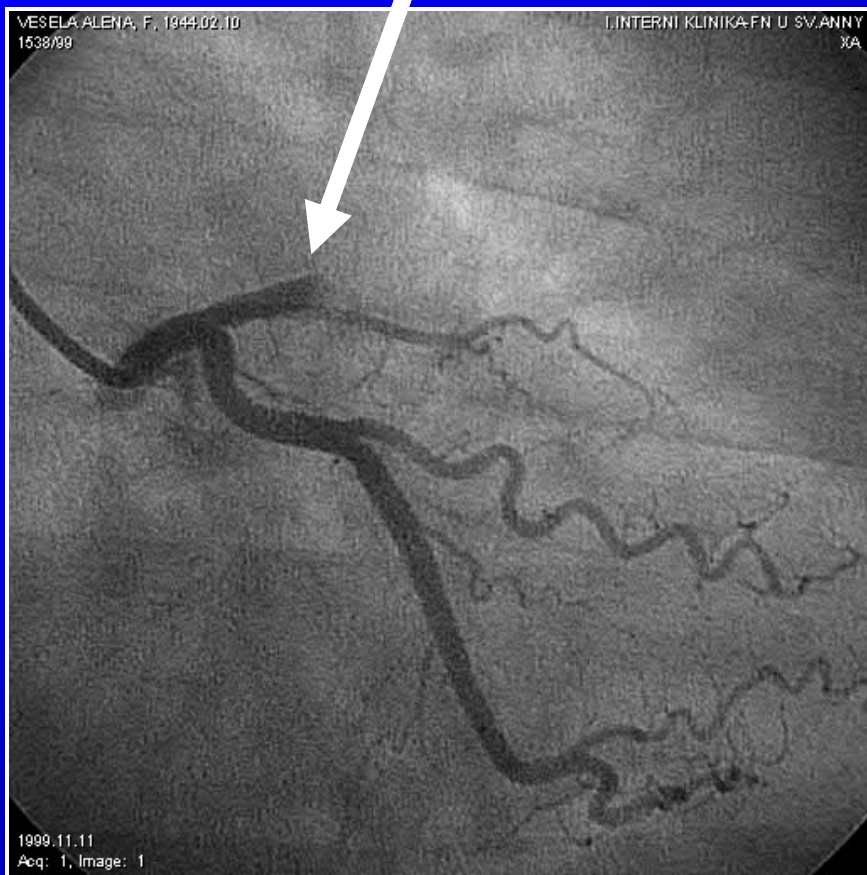
# AKS: nemocniční fáze

AKS s elevacemi ST úseků

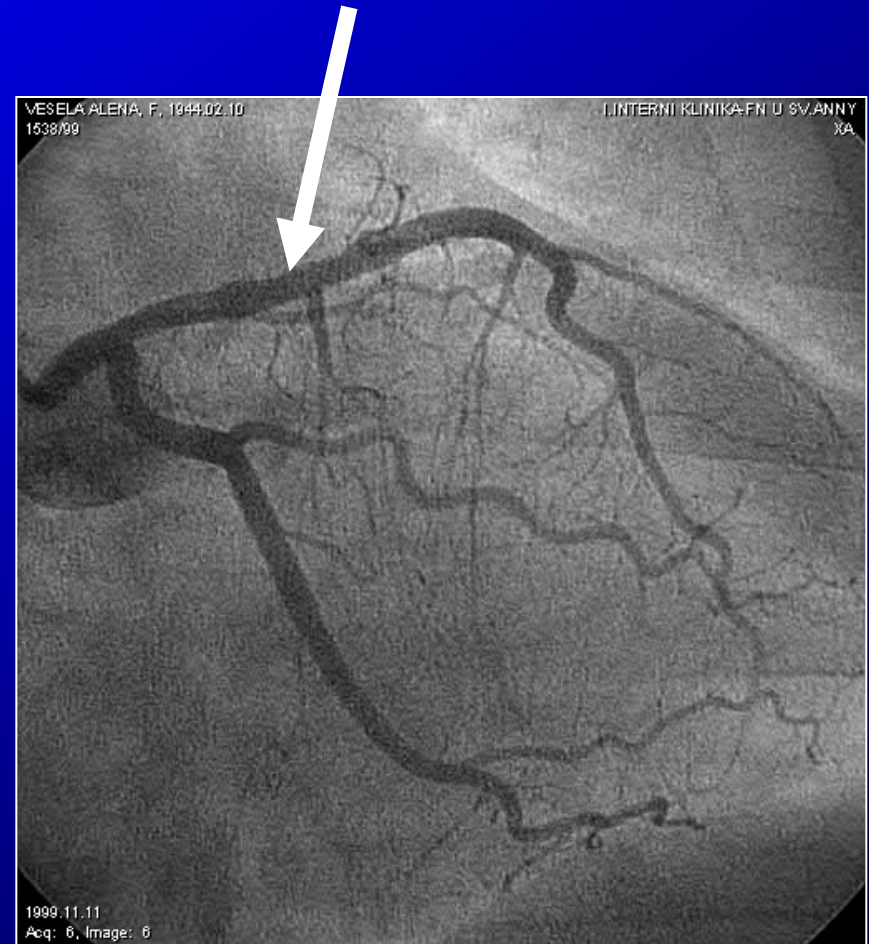
Princip: Zprůchodnění věnčité tepny

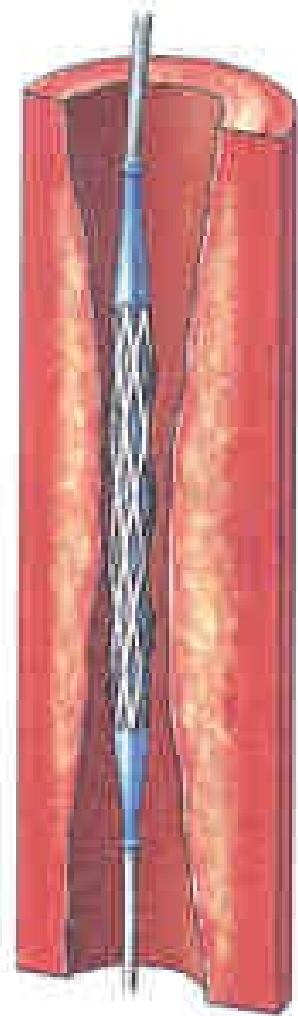
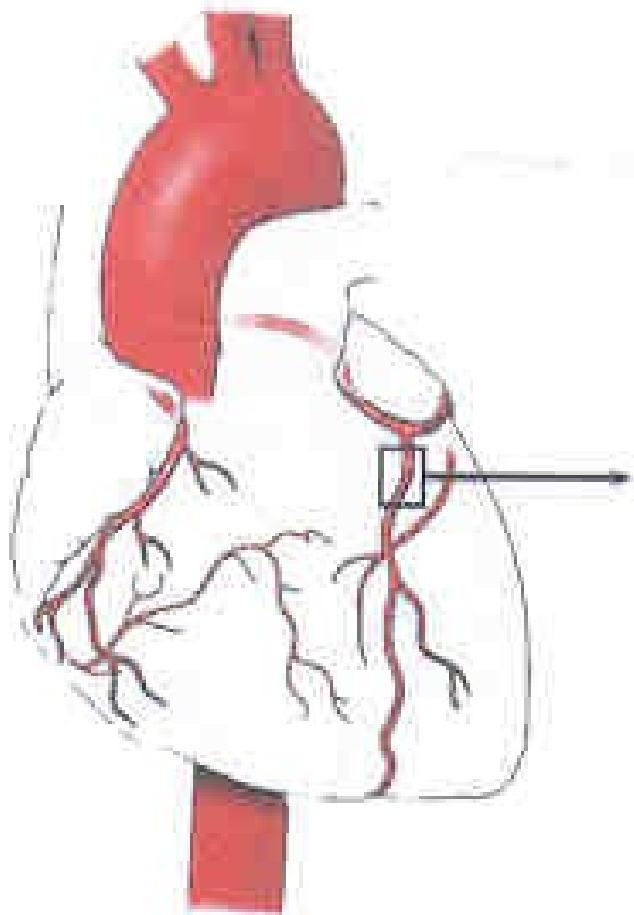
- Trombolýza
- Koronarografie

# Uzávěr RIA



# Zprůchodnění RIA







Jaké jsou možnosti klinické  
biochemie pro stanovení  
srdeční ischemie a nekrózy?

# Historie: Enzymy a izoenzymy

Analyt	Počátek vzestupu (h)	Maximum (h)	Normalizace (d)	Násobek horní ref.meze v době maxima
AST (1955)	4-8	16-48	3-6	do 25
CK (1960)	3-6	16-36	3-5	do 25
LD (1956)	6-12	24-60	7-15	do 8
izoLD (1963)	6-12	30-72	10-20	

- Nezařazeny do dg.AIM
- Doporučené metody, srovnatelnost výsledků
- Nejsou pro myokard specifické

# Izoenzymy LD

HYDRAGEL ISO CK/LD 15/30

sebia

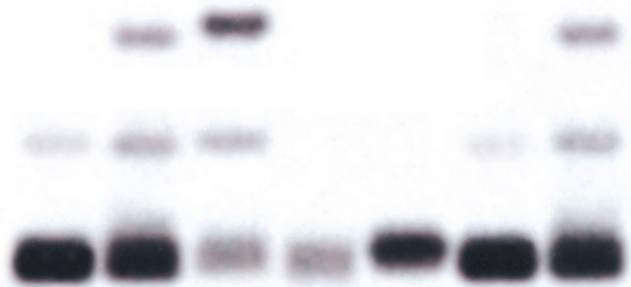
16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

# Izoenzymy CK

HYDRAGEL 7 ISO CK/LD



1 2 3 4 5 6 7

sebia

Metody stanovení:

1. Imunochemické (ng/l)  
**CK-MB mass** (hmotnostní koncentrace)
2. Stanovení aktivity ( $\mu\text{kat/l}$ )
3. Elektroforetické

# CK-MB mass

## Klinický význam:

- onemocnění kosterního svalstva
- onemocnění srdečního svalu

infarkt myokardu:	zvýšení	po 4-8h
	maximum	16-36h
	návrat	2-3d

- náhradní alternativa, doporučuje se k detekci reinfarktu myokardu

# Troponiny

- Bílkoviny, které jsou ve formě tzv. troponinového komplexu spolu s aktinem a tropomyosinem součástí tenkých svalových vláken
- Komplex je přítomen pouze v kosterním a srdečním svalu
- Podílí se na regulaci svalové kontrakce a relaxace

# Rozdělení troponinů

- **TnT**  
váže troponinový komplex k tropomyosinu,
- **TnI**  
moderátor aktimyosinové ATPázy
- **TnC**  
vazebný protein pro vápníkový ion

Primární struktura troponinu z kosterního svalu a myokardu je různá,

je splněn požadavek na kardioc specifickou metodu

srdeční troponiny:

cTnI a cTnT

c=cardiac

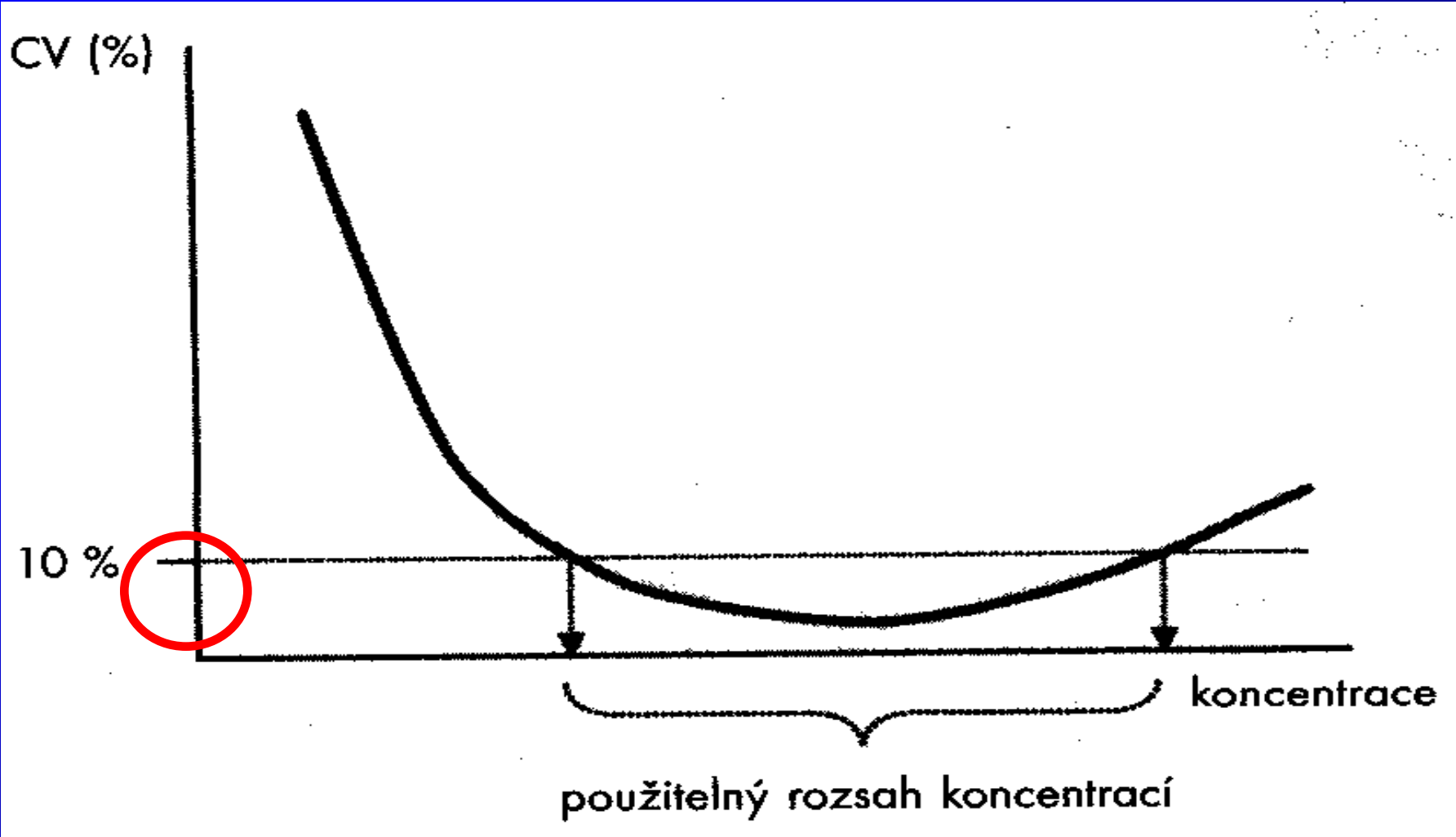


- Jediným doposud předpokládaným zdrojem fyziologické koncentrace cTn v krvi je únik cTn při apoptóze kardiomyocytu (= aktivní buněčná smrt)
- Fyziologické koncentrace cTn jsou pravděpodobně až řádově nižší než je mez detekce většiny dosud komerčně dostupných metod stanovení

# Doporučení k laboratorní diagnostice AKS

- Používání jediné hodnoty rozhodovacího limitu (cut-off) cTnI nebo cTnT
- 99. percentil referenční („zdravé“) populace
- Požadování hodnoty přesnosti měření:  
CV < 10%

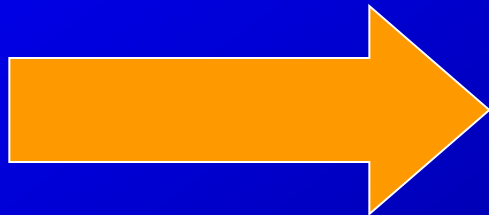
# Přesnost metody není stejná v celém rozsahu měřených hodnot



# Srdeční troponiny a realita

- Pro měření cTnI je k dispozici NIST-CRM 2921
- Soupravy na stanovení cTnI zatím nejsou mezi sebou harmonizovány ~ úkol pro výrobce
- Z toho vyplývá **nesrovnatelnost výsledků** a velká závislost na použité metodě

- Různé molekulární formy cTn a problém výběru vhodných epitopů
- Volné formy – komplexy (bi- a ternární) – oxidované, redukované a fosforylované formy – fragmenty, konformační změny



změny v imunoreaktivitě

# Metody stanovení

1. **Referenční metoda:** není k dispozici  
CRM: NIST-CRM 2921 (cTnI)
2. **Rutinní metody:** **Imunoanalytické**
  - luminometrická detekce  
(LIA, ILMA, CMIA, ECLIA)
  - fluorometrická detekce  
(MEIA, FPIA)

# Doporučené odběry krve

- IFCC The International Federation of Clinical Chemistry

Přijetí (myoglobin + cTn)

po 4h (myoglobin + cTn)

po 8 h (myoglobin + cTn)

po 12h nebo 24h (cTn)

- NACB The National Academy of Clinical Biochemistry

Přijetí (myoglobin + cTn)

po 2 až 4h (myoglobin + cTn)

po 6 až 9h (myoglobin + cTn)

po 12h nebo 24h (myoglobin + cTn)

Zvýšená koncentrace srdečního troponinu ještě **neznamená infarkt myokardu,**

kromě ischemické nekrózy existuje možnost **neischemického** a **iatrogenního** poškození myokardu



# MYOGLOBIN

- Hemoprotein (  $M_r=17\ 800,153$  AK) vyskytuje se především v cytoplazmě kosterních svalů a srdečního svalu
- Funkce: vazba kyslíku
- Vylučován GF
- Biologický poločas v plazmě 10-20 min
- Myoglobin z kosterního, srdečního i hladkého svalu se navzájem neliší

- zvýšení koncentrace myoglobinu v krvi je nespecifické

infarkt myokardu: zvýšení 0,5-2h

maximum 6-12h

návrat 12-48h

(doporučuje se k detekci reinfarktu myokardu)

# Klinický význam

- Poškození kosterního svalstva  
(fyzická námaha, dušnost, křeče, i.m.injekce, aj.)
- Zvýšená koncentrace u nemocných s renální insuficiencí
- Onemocnění srdečního svalu  
Falešně negativní výsledky:  
vyšetření mimo diagnostický interval (2-12 h)  
u malých AIM (non-Q)

Využívá se jako kardiomarker s nízkou specifitou, *ale s **vysokou negativní prediktivní hodnotou** tohoto stanovení* (vyloučení akutní koronární léze při negativním výsledku vyšetření)

1h (40%) 3h(90%) 4h(96%)

Biochemické funkční markery

**Natriuretické peptidy (NP)**

# Rozdělení NP

- ANP
- **BNP**
- CNP
- DNP
- VNP
- Urodilatin

# Místo vzniku a podnět k uvolňování NP

neaktivní prohormony



aktivní hormony + neaktivní fragmenty

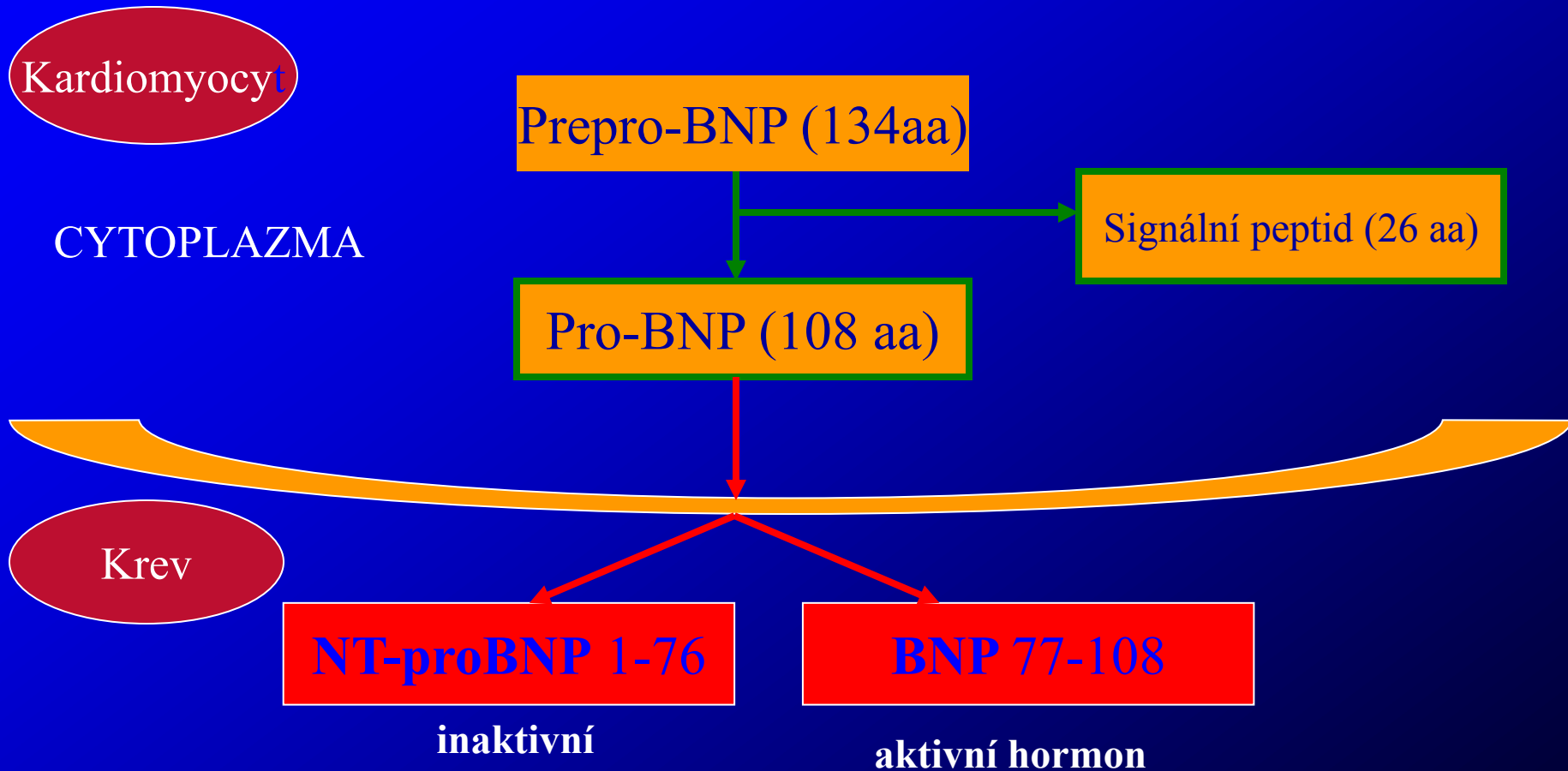
Peptid	Místo vzniku	Podnět k uvolnění
ANP	Srdeční síně, komory, ledviny	Dilatace síní
BNP	Srdeční komory, síně, mozek	Komorové přetížení
CNP	Endothel, hypofýza, ledviny	Endoteliální stres

**ANP = Atriální natriuretický peptid**

**BNP = Natriuretický peptid typu B**

**CNP = Natriuretický peptid typu C**

# Syntéza a sekrece BNP





# Funkce natriuretických peptidů

Stimulace vylučování  $\text{Na}^+$  (a vody) v reakci na zvýšení tlaku krve či napětí srdečního svalu (diuretika)

Protiklad aktivovaného systému renin-angiotenzin-aldosteron

# Klinický význam

- Stanovení/vyloučení diagnózy SS
- Diferenciální diagnostika dušnosti
- Diagnostika objemové nebo tlakové zátěže myokardu
- Odhad prognózy a stratifikace rizika u nemocných se SS u AKS
- Monitorování efektu terapie

# Metody stanovení

1. **Referenční metoda** – není k dispozici  
CRM – není k dispozici
2. **Rutinní metody**  
**Imunoanalytické**
  - luminometrická detekce (LIA, ILMA, CMIA, ECLIA)
  - fluorometrická detekce (MEIA, FPIA)

# BNP a NT-proBNP

Analyzovaný materiál: BNP: P(Li-heparin)

NT-proBNP: S,P(Li-heparin, EDTA)

Stabilita: BNP 6h (+4 C až +8 C), 1r(-20 C )

NT-proBNP 6h(+20 C až +25 C),  
3d(+4 C až +8 C), 1r(-20 C )

Speciální preanalytické požadavky: **plast (BNP)**

Doporučené odběry krve (IFCC): při přijetí, po 2-3d,  
po 1-2 týdnech

Rozhodovací limity:

TMU: 22,9%, v EHK (SEKK,2008) 30%

# Rozhodovací limity pro dg. SS

BNP		NT-proBNP	
<b>Vyloučení</b>			
<b>&lt;100 pg/ml</b>		<b>&lt;300 pg/ml</b>	
<b>„šedá zóna“</b>			
100-500 pg/ml	<50r	300-450 pg/ml	
	50-75r	300-900 pg/ml	
	>75r	300-1 800 pg/ml	
<b>Potvrzení</b>			
<b>&gt;500 pg/ml</b>	<50r	<b>&gt;450 pg/ml</b>	
	50-75r	<b>&gt;900 pg/ml</b>	
	>75r	<b>&gt;1 800 pg/ml</b>	

# CHSS (Chronické srdeční selhání)

## Výskyt

0,4 – 2 % v evropské populaci

1,3% v ČR (2005)

>5% (50 až 80 let)

>10% (nad 80 let)

přibližně 50 miliónů nemocných s CHSS v Evropě

intenzivní léčba akutních stavů, kardiochirurgické operace a zlepšené léčba hypertenze umožňují, aby se více nemocných dožívalo vyššího věku a dospělo do CHSS

# Diagnóza CHSS

(Evropská kardiologická společnost, 2001  
Česká kardiologická společnost, 2001)

- **PŘÍZNAKY A SYMPTOMY SRDEČNÍHO SELHÁNÍ**  
(v klidu a/nebo během zátěže)
- **PROKÁZANÁ SRDEČNÍ DYSFUNKCE**  
(v klidu)
- **POZITIVNÍ ODPOVĚĎ NA LÉČBU** zaměřenou na srdeční selhání (v případě, že diagnóza je sporná)

# Příznaky CHSS

- **ÚNAVA A NEVÝKONNOST**

→ (snížená dodávka krve, kyslíku a živin metabolizujícím tkáním)

- **DUŠNOST**  
(městnání krve v

Často u starší populace podceňovány, posuzovány „jako následek věku“ nebo přisuzovány jiným onemocněním

- **Periferní OTOKY**

(městnání krve na periferiích, zejména v oblasti kotníků)



## Pomocná vyšetření:

- **ECHOKARDIOGRAFIE** s doplerovským vyšetřením
- **RTG srdce a plic**
- Pravostranná srdeční **KATETRIZACE** (zlatý standard s hodnocením plicních tlaků levé komory)
- Klidové **EKG**
- Selektivní **KORONAROGRAFIE**
- **RADIOLOGICKÉ** vyšetření (radionuklidová angiografie)

**Vyšetření jsou obtížně dostupná  
a spojená s vysokými náklady**

- **LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ ⇒ BNP a NT-proBNP**

# Novější markery

1. Markery tvorby aterosklerotických plátů
2. Markery systémového zánětu
3. Markery destabilizace aterosklerotických plátů
4. Markery nenekrotické ischemie
5. Markery nekrózy myokardu
6. Markery funkční výkonnosti myokardu
7. Markery hemokoagulační aktivity
8. Markery fibrinolytické aktivity

# Markery zánětlivého procesu

Řadí se převážně mezi prognostické faktory vzniku akutního koronárního syndromu

Patří sem:

- Reaktanty akutní fáze
- Prozánětlivé cytokiny
- Adhezní molekuly
- Protizánětlivé faktory

# Má ateroskleróza infekční podklad ?

- 1908 W.Osler: existuje spojitost mezi infekcí a aterosklerózou
- Pokud není odstraněna příčina poškozování arteriální stěny, odpovědí může být chronický **zánětlivý proces**
- Výsledkem tohoto procesu je **tvorba ateromatózního plátu**
- Účinkem metaloproteináz uvolňovaných z makrofágů **může dojít k vzniku nestabilního plátu**
- Hrozí jeho ruptura, průnik do krve a vzniku trombu, uzávěr cévy vede k ischemii se všemi důsledky pro tkáně v jejím povodí.

# CRP

- **Protein akutní fáze zánětu**  
(Cyklický pentamér  $M_r=118$  kDa)
- Název: schopnost precipitovat C-polysacharid pneumokoků
- **Syntéza:** v játrech vyvolaná zánětlivými cytokiny, zejména IL-6
- **Vzrůst:** 6-10 h po začátku zánětu, vrchol za 1-3 dny, zvýšení (až 500x) přetrvává 1 týden i více
- U pacientů s AKS má prognostický význam

- Stanovení rizika rozvoje aterosklerotického procesu

< 1 mg/l	malé
1-3 mg/l	
> 3 mg/l	vysoké