

KARDIOMARKERY (Kardiální markery)

Ukazatelé poškození myokardu

Petr Breinek

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

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?,...

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)

Myokard (srdeční sval)

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



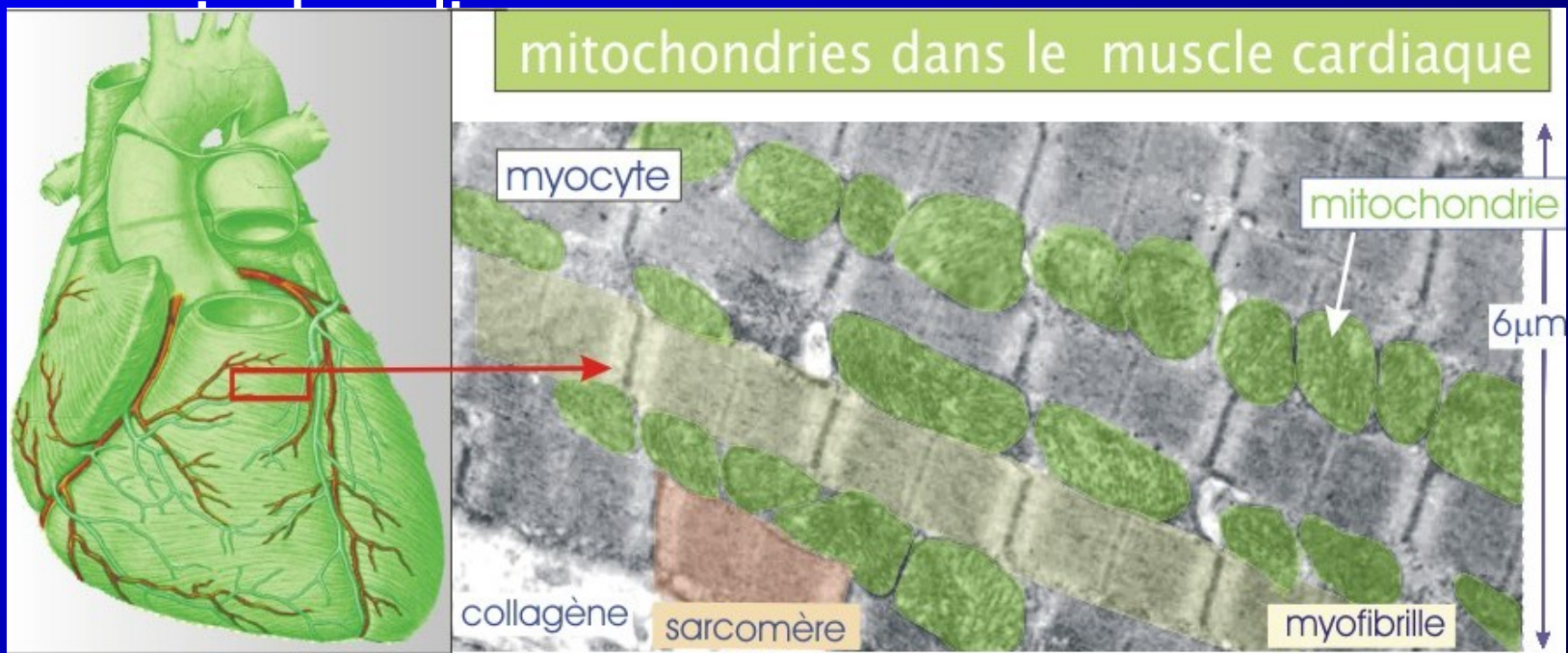
Srdeční svalovina

- je příčně pruhovaná
- na rozdíl od kosterního svalstva, kde je ke stahu nutný nervový impuls je srdce schopno vytvořit tzv. akční potenciál (a tím i stah) bez vlivu nervového systému



Aerobní metabolismus

(35% objemu svalu zaujímají mitochondrie)

- Hlavní zdroj energie: volné mastné kyseliny
- Významný zdroj energie: glukóza, laktát
- V malém množství: ketolátky, pyruvát,



Akutní a chronické srdeční selhání

 Akutní selhání srdce	 Chronické selhání srdce
cTnl, TnT	
BNP, NT-proBNP	BNP, NT-proBNP

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

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

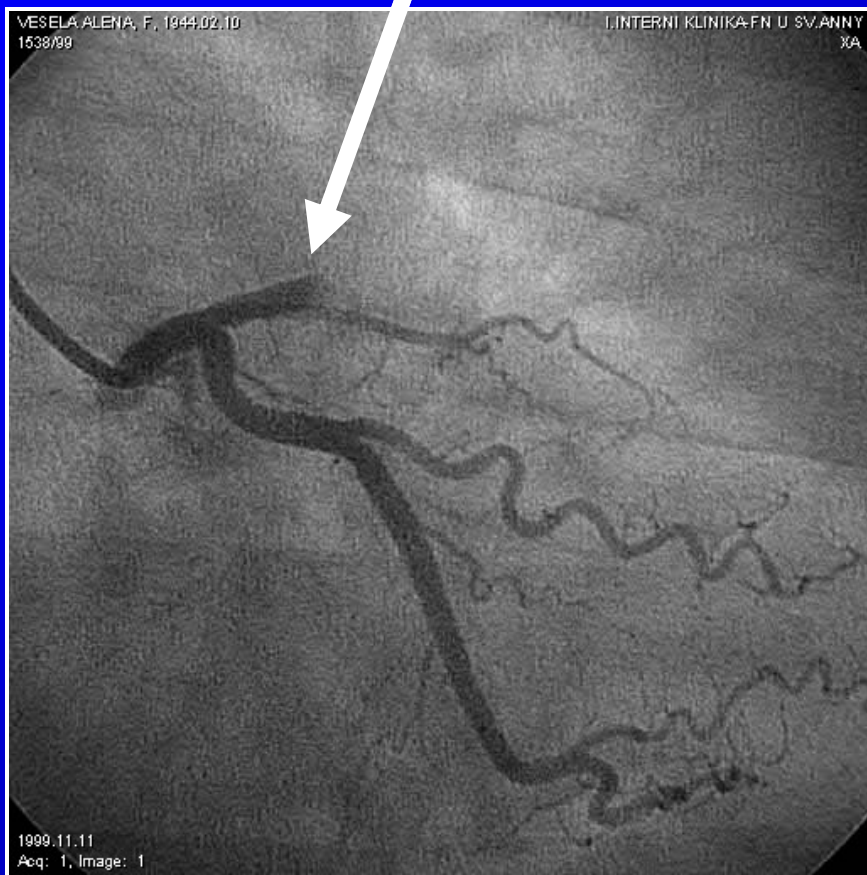
- koronární spasmy
- poruchy humorální regulace koronárního průtoku
- embolie do koronárního řečiště
- trombóza v koronární tepně bez aterosklerózy
- arteritidy (zánět)

Definice AIM

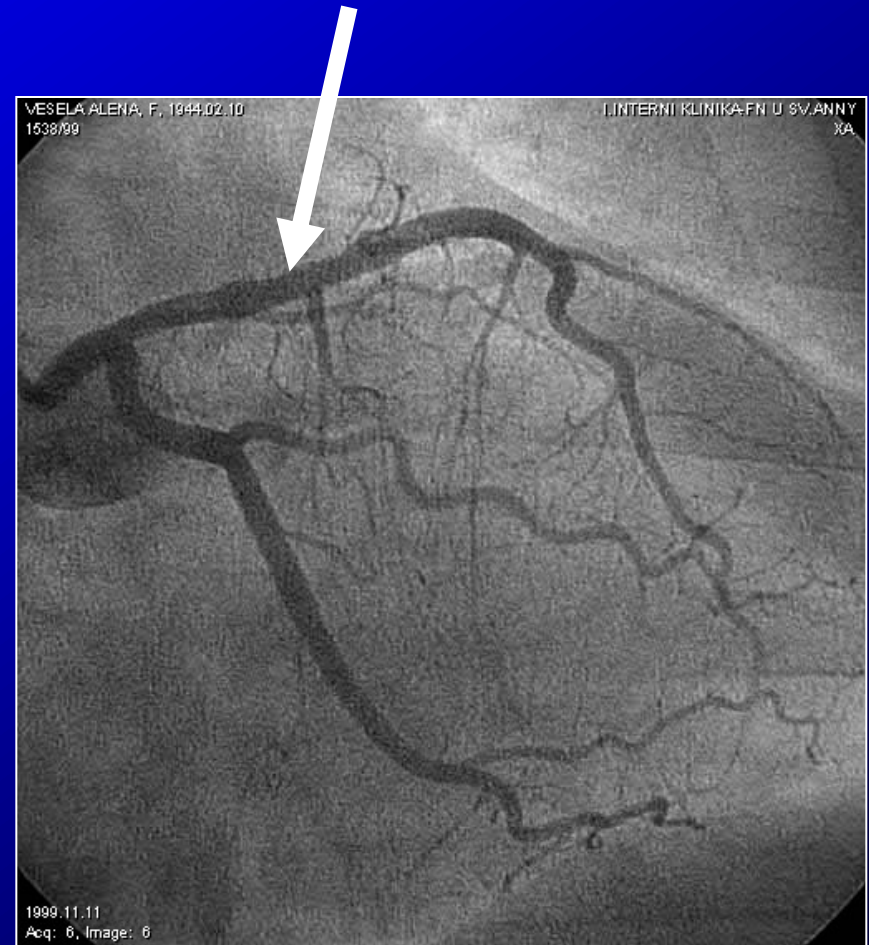
(ESC a ACC, JACC, 2000)

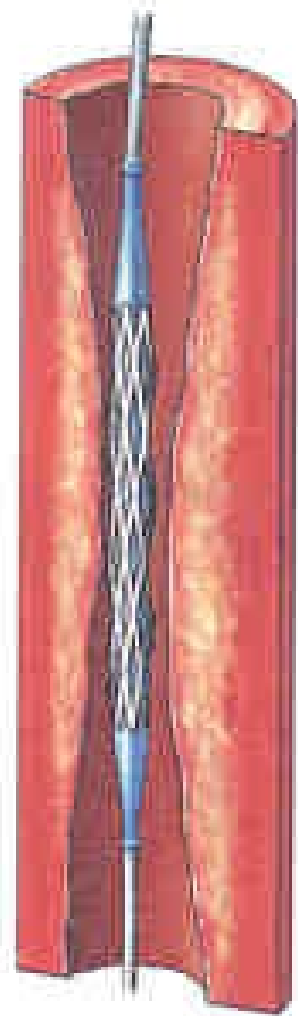
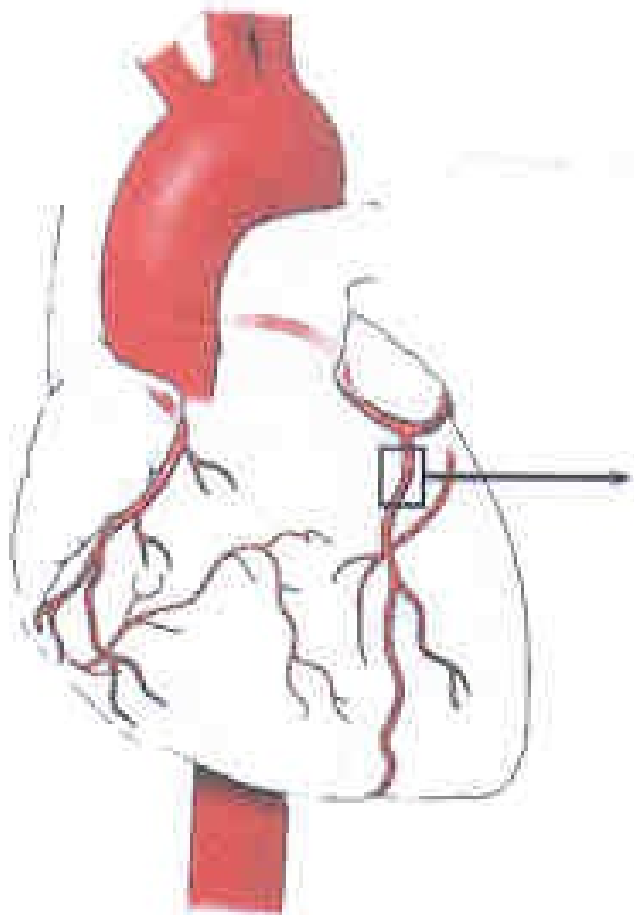
- ✓ průkaz nekrózy myokardu (cTn)
- + alespoň jedno z následujících:
 - klinické symptomy ischemie (**stenokardie**)
 - **změny EKG**-ischemie (vývoj ST úseků)
 - vývoj patologických Q vln na EKG
 - **koronární intervence** (stav po PCI)
 - případně známky IM při pitvě

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

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
- Tropomyosinový komplex se podílí na regulaci svalové kontrakce

Rozdělení troponinů

- **TnT**

váže troponinový komplex k **tropomyosinu**,

- **TnI**

moderátor **aktin**myosinové ATPázy

- **TnC**

vazebný protein pro **vápníkový ion**

Primární struktura troponinu z kosterního svalu a myokardu je různá,

je splněn požadavek na kardi specifickou metodu

srdeční troponiny:

cTnI a cTnT

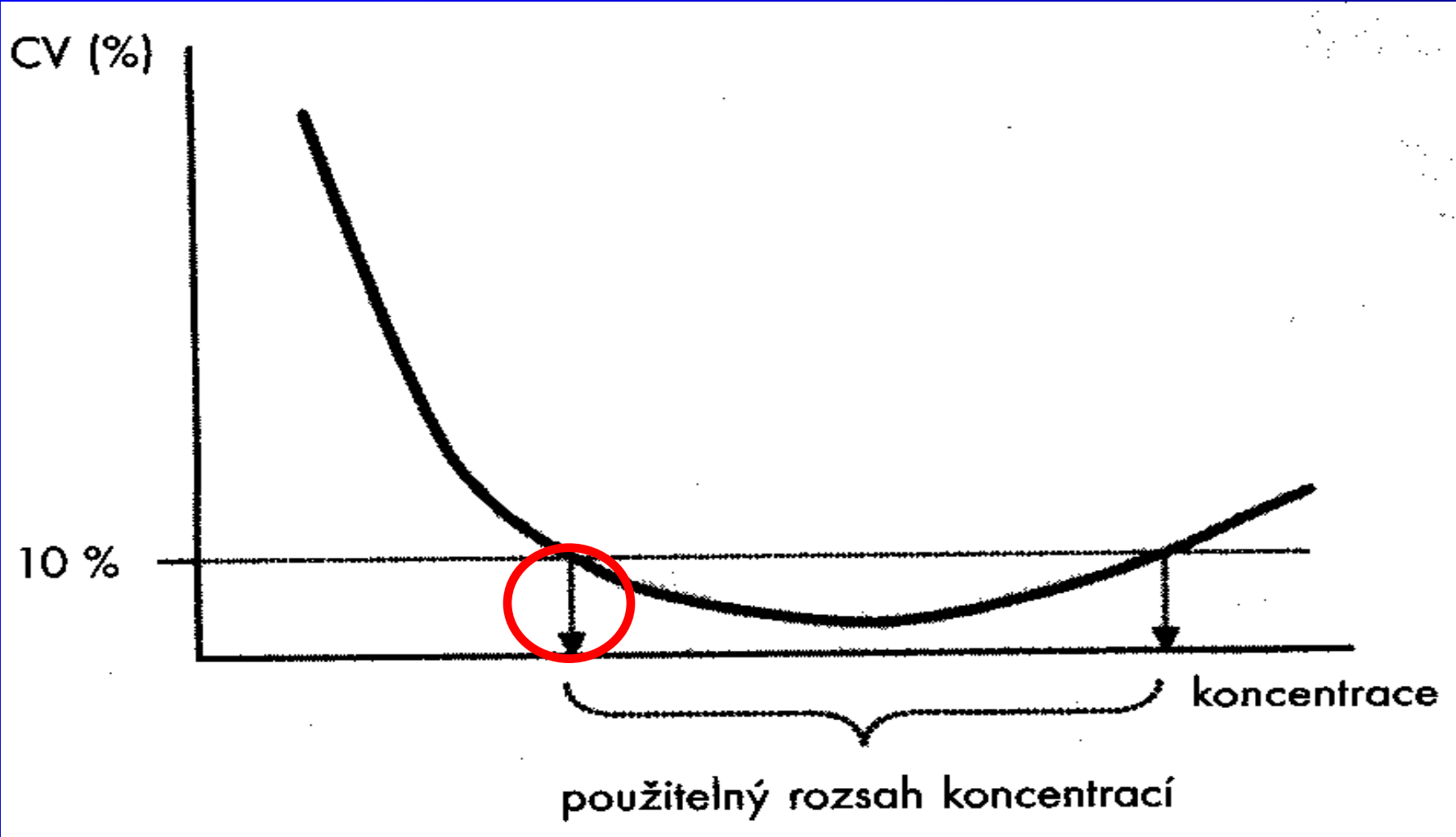
c=cardiac

- Jediným doposud předpokládaným zdrojem fyziologické koncentrace cTn v krvi je únik cTn při **apoptóze kardiomyocytů** (= aktivní buněčná smrt)
- Nový poznatek: během života se kardiomyocyty nejméně z 50% regenerují
- **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

Příčiny nesrovnatelnosti výsledků

- Nedostatečná definice analytu
- Heterogenní směs
- Rozdílné protilátky

Různé molekulární formy cTn a problém výběru vhodných epitopů

⑩ Volné formy (3-8%) – 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

- Při přijetí
- Za 6 – 9 hodin
- eventuálně za 12 – 24 hodin (pokud předchozí hodnoty byly pod cut-off hodnotou a stále existuje klinické podezření na AIM)

D.Rajdl et al., LA, 02/11

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

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

Hranice pro odlišení reverzibilních a nevratných (nekróza) změn v myokardu není zcela jasná

MYOGLOBIN

- Hemoprotein ($M_r=17\,800,153$ AK) vyskytuje se především v cytoplazmě kosterních svalů a srdečního svalu
- Funkce: přenos a 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)

Místa vzniku a příčiny

- Svalovina srdečních komor na síni
- Reakce na objemové přetížení srdce:
→ podpora diurézy a natriurézy (protiklad účinku systému renin-angiotenzin-aldosteron)

Rozdělení NP

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

Místo vzniku a podnět k uvolňování NP

neaktivní prohormony



aktivní hormony + neaktivní fragmenty

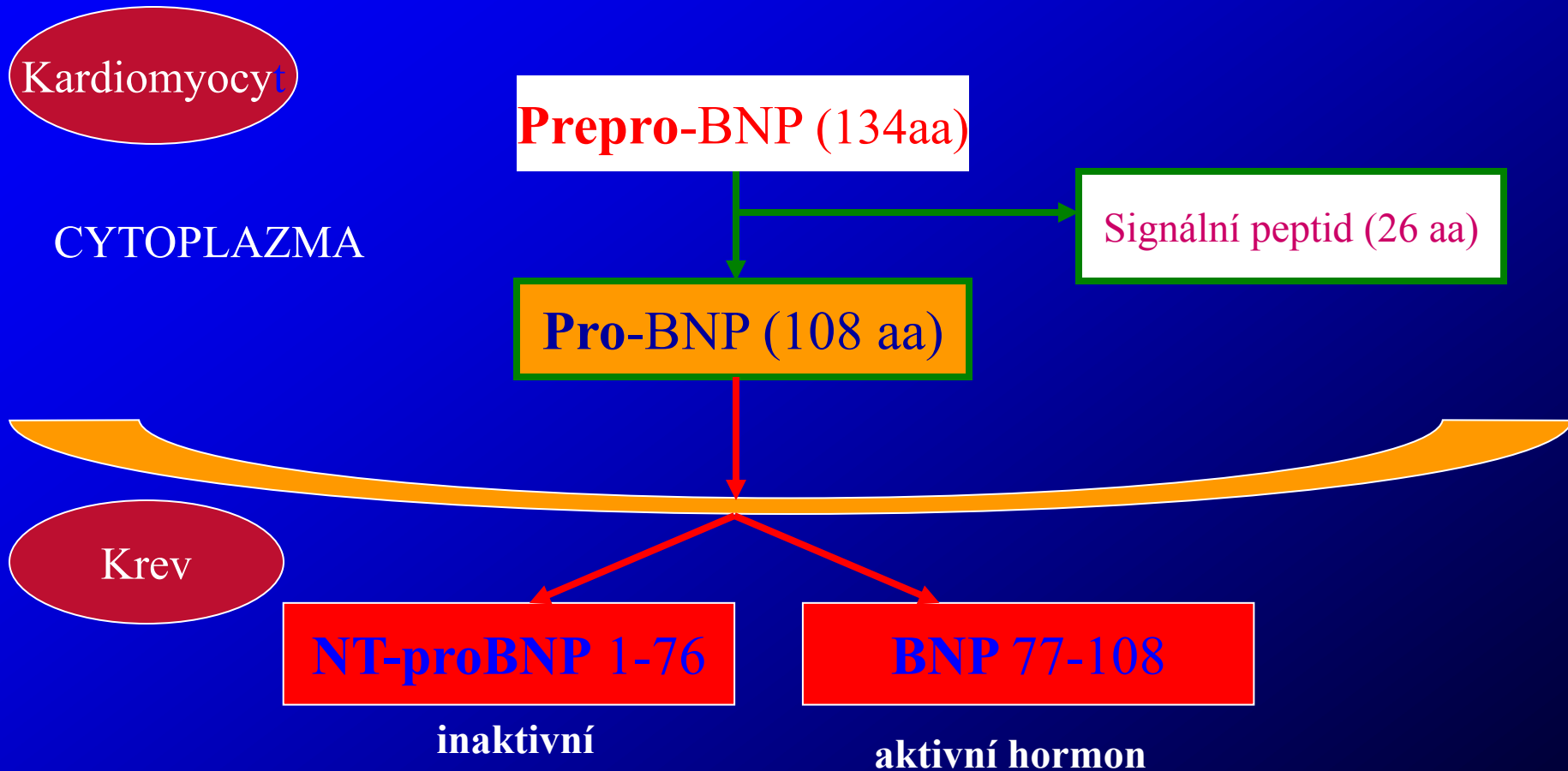
Peptid	Místo vzniku	Podnět k uvolnění
ANP	Srdeční síně, komory, ledviny	Dilatace síní
BNP	Srdeční komory, síně, mozek	Komorové přetížení
CNP	Endothel, hypofýza, ledviny	Endoteliální stres

ANP = Atriální natriuretický peptid

BNP = Natriuretický peptid typu B

CNP = Natriuretický peptid typu C

Syntéza a sekrece BNP



Funkce natriuretických peptidů

Stimulace vylučování 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 srdečního selhání
- Diferenciální diagnostika dušnosti
- Diagnostika objemové nebo tlakové zátěže myokardu (bolest na hrudi)
- Odhad prognózy a stratifikace rizika u nemocných se SS u AKS
- Monitorování efektu terapie

Metody stanovení

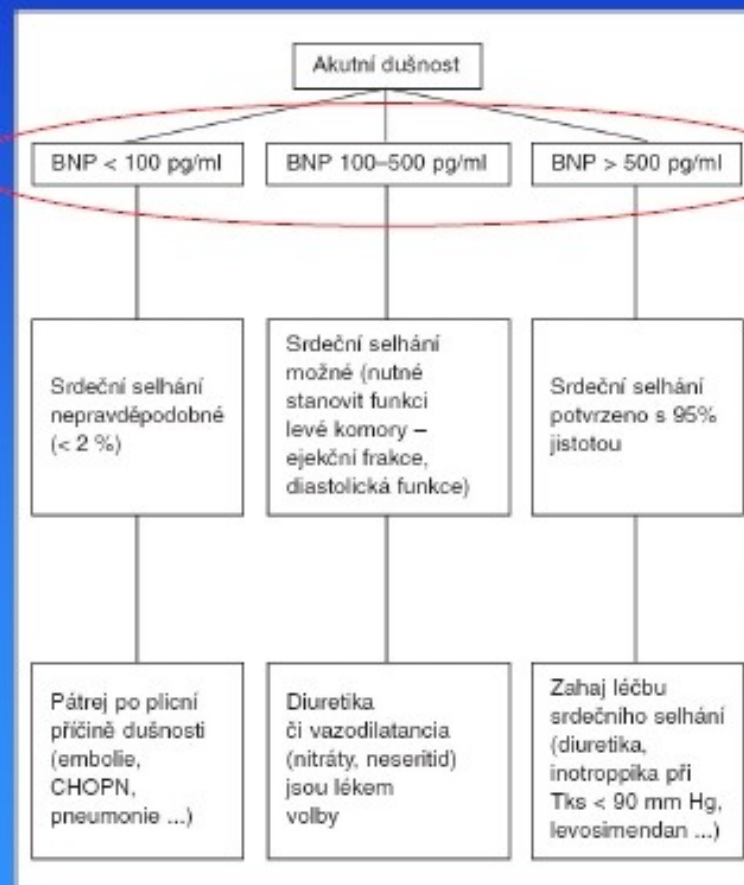
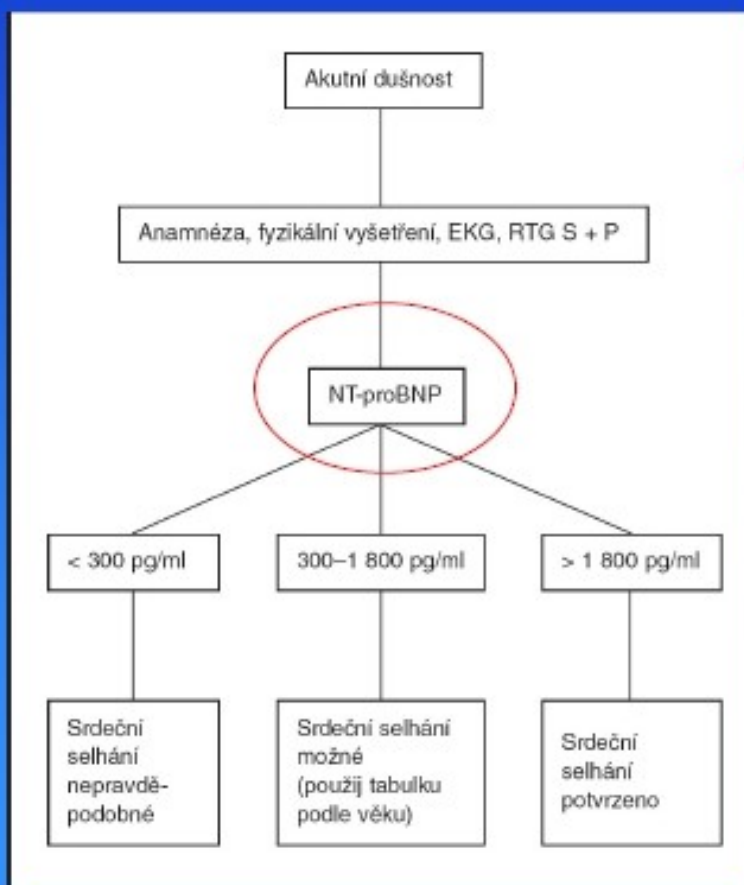
1. **Referenční metoda** – není k dispozici
CRM – není k dispozici
2. **Rutinní metody**
Imunoanalytické
 - luminometrická detekce (LIA, ILMA, CMIA, ECLIA)
 - fluorometrická detekce (MEIA, FPIA)

Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání

Jindřich Špinar, Petr Janský*, Jiří Kettner**, Ivan Málek**

Interní-kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno-Bohunice, Brno, *Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Motol,

**Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika



Rozhodovací limity pro dg. SS

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

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

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)

Nejčastější příčiny CHSS

ischemická choroba srdeční (50%)

hypertenze

dilatační kardiomyopatie

srdeční vady

(typický pacient se systolickým srdečním selháním je muž středního a vyššího věku s ICHS, typický pacient s diastolickým srdečním selháním je starší žena hypertonička, bez ICHS)

Klinický význam

- Stanovení/vyloučení diagnózy srdečního selhání
- Diferenciální diagnostika dušnosti
- Diagnostika objemové nebo tlakové zátěže myokardu (bolest na hrudi)
- Odhad prognózy a stratifikace rizika u nemocných se SS u AKS
- Monitorování efektu terapie

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)

Pomocná vyšetření:

- **ECHOKARDIOGRAFIE** s doplerovským vyšetřením
- **RTG srdce a plic**
- Pravostranná srdeční **KATETRIZACE** (zlatý standard s hodnocením plnicích 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**

Markery zánětlivého procesu

Řadí se převážně mezi prognostické faktory vzniku akutního koronárního syndromu

Patří sem:

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

C-reaktivní protein (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

Klinický význam

- Marker zánětu
- Rozlišení bakteriálního a virového původu zánětu → napomáhá lékařům v terapeutickém rozhodování o nasazení antibiotické léčby
- Monitorování průběhu bakteriální infekce a efektu terapie

- Stanovení rizika rozvoje aterosklerotického procesu

< 1 mg/l malé

1-3 mg/l

> 3 mg/l vysoké

Metody stanovení

1. Referenční metoda: není k dispozici
CRM: ERM-DA472/IFCC (2009)

2. Rutinní metody: **imunoanalytické**

Imunoturbidimetrie

Latexová imunoturbidimetrie

Zesílení imunoturbidimetrie pomocí částic

Zesílení imunonefelometrie pomocí částic

Chemiluminiscence

ELISA

- **CRP** (*ukazatel reakce akutní fáze*)
- **MPO** (myeloperoxidáza)
- **MMP-9** (matrix metalloproteináza)
- **ICAM** (intracellular adhesin molecule-1)
- **VCAM** (vascular adhesin molecule)
(ukazatelé nestability cévního plaku)